



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97483 (13) C2

(51) МПК (2012.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНЕ ПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОР РІЗК І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200902023

(22) 07.08.2007

(24) 27.02.2012

(86) PCT/JP2007/065396, 07.08.2007

(31) 2006-216108

(32) 08.08.2006

(33) JP

(31) 2007-118631

(32) 27.04.2007

(33) JP

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ШІММА НОБУО, JP, ЕБІКЕ ХІРОСАТО, JP, ОХВАДА ДЖУН, JP, КАВАДА ХАЦУО, JP, МОРИКАМІ КЕНДЖІ, JP, НАКАМУРА МІЦУЯКІ, JP, ЙОШІДА МІЮКІ, JP, ІШІІ НОБУЯ, JP, ХАСЕГАВА МАСАМІ, JP, ЯМАМОТО ШУН, JP, КОЯМА КОХЕІ, JP
(73) ЧУГАЙ СЕЙЯКУ КАБУШІКІ КАЙША, JP

(56) WO 02/059083 A2

JP 2006-514118 A

WO 1991/05784 A1

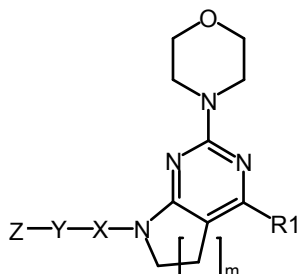
WO 2004/043367 A2

JP 8-325268 A

WO 2004/099209 A1

KISELKOV A.S.: 'Viehe's salt in a novel one pot synthesis of pyrimidines' TETRAHEDRON LETTERS vol. 46, 2005, pages 1177 - 1179, XP004721800

(57) 1. Сполука, представлена наступною формулою (I):



, (I)

де

X представляє простий зв'язок або зв'язувальну групу, що вибирають з -CO-, -SO₂-, -CS- або -CH₂-; Y представляє простий зв'язок або дивалентну зв'язувальну групу, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину, піримідину, піра-золу, імідазолу, оксазолу, тіазолу, фурану, тіофену, хіноліну, бензоімідазолу, бензотіазолу, бензопіразолу, нафталіну і бензотіофену (згадана зв'язувальна група може бути незаміщеною або заміщеною по 1-6 положеннях атомом галогену, -C₁₋₆алкілом або -OC₁₋₆алкілом); X і Y не є одночасно простими зв'язками; Z представляє атом водню або замісник, що вибирають з наступної групи A:

група A:

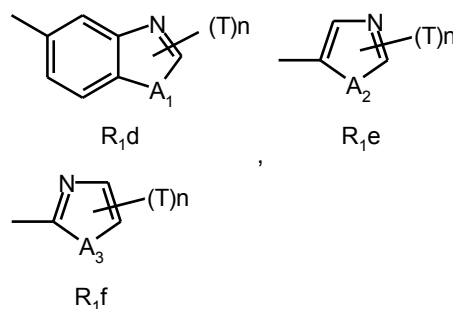
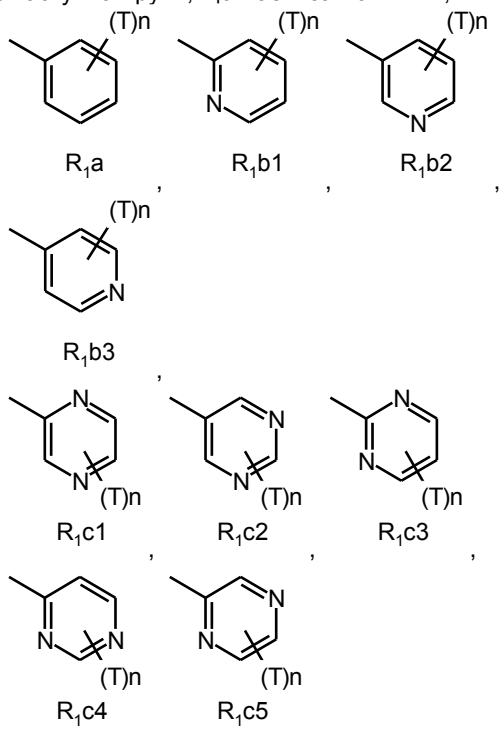
- C₁₋₆алкіл,
- етиніл,
- галогеноC₁₋₆алкіл,
- Cус,
- C₁₋₆алкілен-OR',
- C₁₋₆алкілен-COR,
- C₁₋₆алкілен-COOR,
- C₁₋₆алкілен-CONRR',
- C₁₋₆алкілен-NRR',
- C₁₋₆алкілен-Cус,
- C₁₋₆алкілен-CO-Cус,
- C₁₋₆алкілен-O-C₁₋₆алкілен-Cус,
- C₁₋₆алкілен-SO₂R,
- C₁₋₆алкілен-SO₂-Cус,
- галоген,
- CN,
- SO₂R,
- SO₂-NRR',
- SO₂-NR-Cус,
- SO₂-NR-C₁₋₆алкілен-Cус,
- SO₂-Cус,
- COR,
- CO-Cус,
- CO-Cус-C₁₋₆алкілен-Cус,
- CO-C₁₋₆алкілен-Cус,
- CO-Cус-Cус,
- COOR,
- CONRR',
- CONR-C₁₋₆алкілен-OR',
- CONR-C₁₋₆алкілен-CONR'R",
- CONR-Cус,
- CONR-C₁₋₆алкілен-Cус,
- OR,
- O-аліл,
- O-галогеноC₁₋₆алкіл,
- O-C₁₋₆алкілен-NRR',

(13) C2

(11) 97483

(19) UA

-O-C₁₋₆алкілен-CONRR',
 -O-C₁₋₆алкілен-NRCOR',
 -NRR',
 -NH-NH₂,
 -NRCOR',
 -NRCO-Сус,
 -NRCO-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -NRCO-C₁₋₆алкілен-OR',
 -NR-C₁₋₆алкілен-COOR',
 -NR-C₁₋₆алкілен-CONR'R'',
 -NR-C₁₋₆алкілен-NR'R'',
 -NR-C₁₋₆алкілен-NR'COR',
 -NR-C₁₋₆алкілен-OR',
 -NR-Сус,
 -NR-Сус-Сус,
 -NR-Сус-CO-Сус,
 -NR-Сус-CO-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -NR-Сус-NR'-Сус,
 -NR-Сус-NR'-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -NR-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -NR-C₁₋₆алкілен-Сус-CO-Сус,
 -NR-C₁₋₆алкілен-NR'-Сус,
 -NRSO₂R',
 -S-C₁₋₆алкілен-CO-Сус,
 -S-C₁₋₆алкілен-COOR',
 -S-C₁₋₆алкілен-NRCOR' і
 -S-C₁₋₆алкілен-CONRR';
 m представляє ціле число 1 або 2;
 R' представляє циклічний замісник, що вибирають з наступної групи, що має n замісників T;



A₁, A₂ і A₃ відповідно і незалежно вибирають з NH, S або O;

T представляє замісник, що вибирають з наступної групи B:

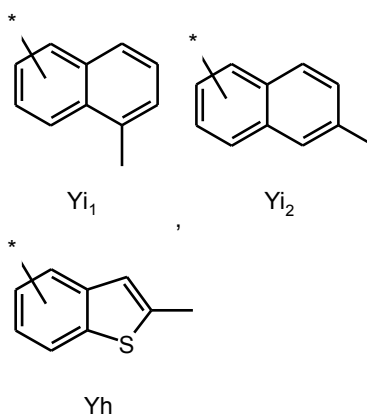
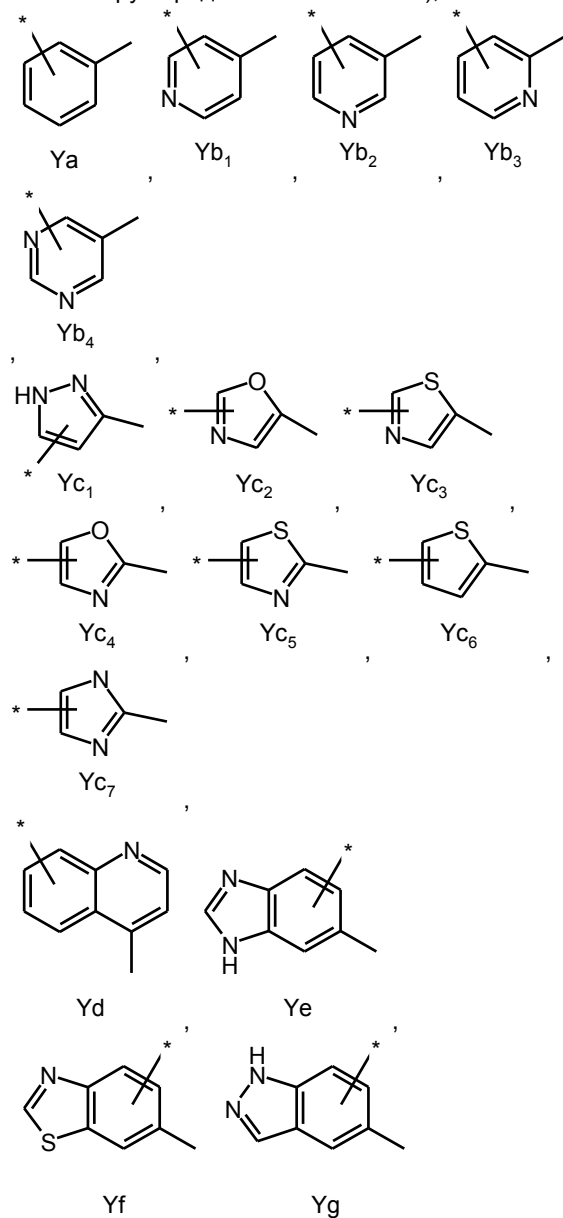
група B:
 -Сус,
 -C₁₋₆алкіл,
 -C₁₋₆алкілен-OR',
 -C₁₋₆алкілен-NRR',
 -C₁₋₆алкілен-CONRR',
 -C₁₋₆алкілен-NRCOR',
 -C₁₋₆алкілен-Сус,
 -OR,
 -О-галогеноC₁₋₆алкіл,
 -О-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -О-COOR,
 -О-COR,
 -О-CONRR',
 -NRR',
 -NR-C₁₋₆алкілен-NR'R'',
 -NR-C₁₋₆алкілен-OR',
 -галоген,
 -CO-Сус,
 -CO-Сус-Сус,
 -CO-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -COOR,
 -COO-C₁₋₆алкілен-OR,
 -COO-C₁₋₆алкілен-NRR',
 -COO-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -CONRR',
 -CONR-C₁₋₆алкілен-OR',
 -CONR-C₁₋₆алкілен-NR'R'',
 -CONR-C₁₋₆алкілен-CONR'R'',
 -CONR-Сус,
 -CONR-C₁₋₆алкілен-Сус,
 -SO₂NRR',
 -NRSO₂R',
 -CN і
 -NH-NH₂;

n представляє ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5 (T можуть бути однаковими або різними, коли n є 2-5);
 в згаданій вище групі A і групі B,
 R, R' і R'' можуть бути відповідно і незалежно однаковими або різними і представляти атом водню або -C₁₋₆алкіл (згаданий -C₁₋₆алкіл може бути заміщений групою, що вибирають з -ОН, -О(C₁₋₆алкіл), -COOH, -COO(C₁₋₆алкіл), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆алкіл), -CON(C₁₋₆алкіл)₂, -NHCO(C₁₋₆алкіл), -NH₂, -NH(C₁₋₆алкіл) і -N(C₁₋₆алкіл)₂);
 Сус представляє вуглеводневе кільце або азотовмісне гетероциклічне кільце (згадане вуглеводневе кільце і азотовмісне гетероциклічне кільце може бути заміщеним по 1-3 положеннях групою, що

вибирають з -R (R не є атомом водню в цей час), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -галогено C₁₋₆алкілу, атома галогену, -OR, -O-галогеноC₁₋₆алкілу, -NRR' і -SO₂R);

згаданий C₁₋₆алкілен в групі А і В може бути заміщеним по 1-3 положеннях групою, що вибирають з -C₁₋₆алкілу, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкіл) і -N(C₁₋₆алкіл)₂; і R, R' і R'' в згаданій -NRR', -NR'R'' або -CONRR' в групі А, групі В і Сус можуть утворювати 3-7-членне азотовмісне насичене вуглеводневе кільце разом з сусіднім N, або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за пунктом 1, де Y є або простий зв'язок, або дивалентна зв'язувальна група, що вибирають з наступних (згадана зв'язувальна група може бути незаміщеною або заміщеною по 1-6 положеннях атомом галогену, -C₁₋₆алкілом або -OC₁₋₆алкілом, і зірочка (*) в наступній групі зв'язувальних груп представляє зв'язок з Z),



або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за пунктом 1, де X є простий зв'язок, -CO- або -CS-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за пунктом 1, де зв'язувальна група в Y є незаміщеною зв'язувальною групою або зв'язувальною групою заміщеною по 1 або 2 положеннях фтором, метилом або метокси, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за пунктом 2, де Y є простий зв'язок або зв'язувальна група за пунктом 2, що вибирають з Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ або Yb₄, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за пунктом 1, де m є 1, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за пунктом 1, де n є 0, 1 або 2, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за пунктом 1, де Сус в групі А є моновалентною або дивалентною групою, що походить від вуглеводневого кільця або азотовмісного гетероциклічного кільця, що вибирають з бензолу, нафталіну, циклопропану, цикlobутану, цикlopентану, циклогексану, спіро[2.3]гексану, спіро[3.3]гептану, індану, тетрагідронафталіну, циклопропену, цикlobутену, цикlopентену, циклогексену, піролу, піразолу, імідазолу, триазолу, оксазолу, ізоксазолу, індазолу, тiazолу, піридину, піридазину, піримідину, піразину, оксазину, триазину, індолу, бензімідазолу, бензоксазолу, бензотiazолу, бензопіразолу, хіноліну, ізохіноліну, хіноксаліну, хіназоліну, фталазину, пурину, птеридину, азиридину, азетидину, піролідину, імідазоліну, оксазоліну, імідазолідину, оксазолідину, тiazину, піперидину, піперазину, морфоліну або азепану (згаданий Сус може бути відповідно заміщеним по 1-3 положеннях -OH, -O(C₁₋₆алкіл), -O-C₁₋₆алкілен-OH, -C₁₋₆алкілом, -COO(C₁₋₆алкіл), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆алкіл), -CON(C₁₋₆алкіл)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆алкіл), -N(C₁₋₆алкіл)₂, -SO₂(C₁₋₆алкіл) або -CO(C₁₋₆алкіл)), або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за пунктом 1, де R¹ є R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e} або R_{1f}, і A₃ є S або O,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за пунктом 1, де R, R' і R'' в групі В для Т, які є однаковими або різними, є атомами водню або C₁₋₆алкілами, або її фармацевтично прийнятна сіль.

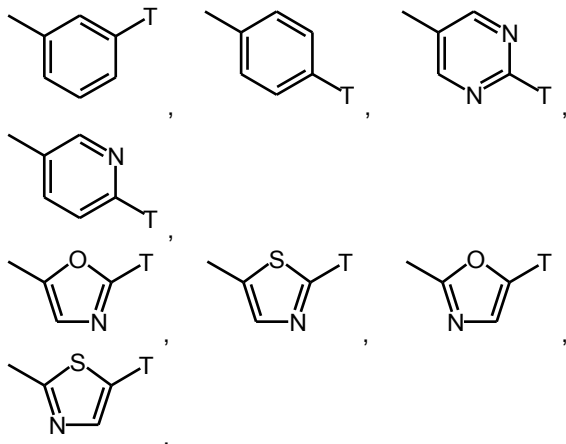
11. Сполука за пунктом 1, де Сус в групі В є моно-валентною або дивалентною групою, що походить від вуглеводневого кільця або азотовмісного гетероциклічного кільця, що вибирають з бензолу, нафталіну, циклопропану, циклобутану, циклопентану, циклогексану, спіро[2.3]гексану, спіро[3.3]гептану, індану, тетрагідронафталіну, циклопропену, циклобутену, циклопентену, циклогексену, піролу, піразолу, імідазолу, тριαзолу, оксазолу, ізоксазолу, індазолу, тiazолу, піридину, піридазину, піримідину, піразину, оксазину, триазину, індолу, бензімідазолу, бензоксазолу, бензотіазолу, бензопіразолу, хіноліну, ізохіноліну, хіноксаліну, хіназоліну, фталазину, пурину, птеридину, азиридину, азетидину, піролідину, імідазоліну, оксазоліну, імідазолідину, оксазолідину, тіазину, 2,5-дигідропіролу, піперидину, піперазину, морфоліну або азепану (згаданий Сус може бути незаміщеним або відповідно заміщеним по 1-3 положеннях -ОН, -О(С₁₋₆алкіл), -С₁₋₆алкілом, -NH₂, -NH(С₁₋₆алкіл), -N(С₁₋₆алкіл)₂ або -CO(С₁₋₆алкіл)), або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за пунктом 1, де Х є зв'язувальною групою, що вибирають з -CO- або -CS-, і Z є групою, що вибирають з наступних груп, коли Y є простий зв'язок:

-Сус,
-С₁₋₆алкілен-Сус,
-С₁₋₆алкілен-CO-Сус,
-С₁₋₆алкілен-О-С₁₋₆алкілен-Сус,
-С₁₋₆алкілен-SO₂-Сус,
-NRCO-Сус,
-NRCO-С₁₋₆алкілен-Сус,
-NR-Сус,
-NR-Сус-Сус,
-NR-Сус-CO-Сус,
-NR-С₁₋₆алкілен-Сус-CO-Сус,
-NR-Сус-CO-С₁₋₆алкілен-Сус,
-NR-Сус-NR'-Сус,
-NR-С₁₋₆алкілен-Сус-NR'-Сус,
-NR-Сус-NR'-С₁₋₆алкілен-Сус і
-NR-С₁₋₆алкілен-Сус,

або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за пунктом 1, де R¹ є а замісник, що вибирають з наступної групи замісників:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за пунктом 1, де R¹ є -3-гідроксифеніл або -2-амінопіримідин-5-іл, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука, вибрана з групи, що містить:

4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-01);
4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-02);
5-[4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-ол (A-03);
4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-ілметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-04);
7-(1Н-індазол-5-іл)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-05);
7-(1Н-бензімідазол-5-іл)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-06);
4-(3-метоксифеніл)-7-метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-07);
4-(3-метоксифеніл)-7-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-08);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (A-09);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (A-10);
5-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-ол (A-11);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-ілметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-12);
3-[7-(1Н-індазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-13);
3-[7-(1Н-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-14);
3-(7-метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (A-15);
3-[7-(2-метилпіридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-16);
3-[7-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-17);
3-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензонітрил (A-18);
3-[7-(2-метилхінолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-19);
3-[7-(3-диметиламінофеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-20);
3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-21);
3-(2-морфолін-4-іл-7-о-толіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (A-22);
3-[7-(2,4-диметилфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-23);
3-[7-(3-диметиламінопропіл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (A-24);

3-[7-(4-ізопропілфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-25);
 3-[7-(3-хлорфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-26);
 3-[7-(4-хлор-3-метилфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-27);
 3-[7-(2-хлорфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-28);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол (A-29);
 3-[7-(5-метилпіридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-30);
 3-[7-(4-хлорфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-31);
 2-фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-32);
 2-фтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-33);
 2-метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол (A-34);
 2-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол (A-35);
 3-[4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]пропан-1-ол (A-36);
 2-морфолін-4-іл-4,7-дипіридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-37);
 2-морфолін-4-іл-4-піридин-3-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-38);
 N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензолсульфонамід (A-39);
 N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензолсульфонамід (A-40);
 3-[7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-41);
 3-[7-[2-(2-диметиламіноетокси)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-42);
 3-[7-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-43);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-44);
 3-(7-[2-[(3-диметиламінопропіл)метиламіно]піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-45);
 3-(7-[2-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-46);

3-[7-(4-диметиламінофеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-47);
 N-{3-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл}метансульфонамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-48);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-тіазол-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол (A-49);
 3-[7-(4-метансульфонілфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]фенол (A-50);
 4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-бензолсульфонамід (A-51);
 3-(7-бензотіазол-6-іл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-52);
 3-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]бензолсульфонамід (A-53);
 3-(2-морфолін-4-іл-8-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідропіридо[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол (A-54);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (B-01);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (B-02);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піридин-2-іламін (B-03);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піридин-2-іламін (B-04);
 4-метокси-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (B-05);
 2-фтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)феніламін (B-06);
 2,6-дифтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)феніламін (B-07);
 4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-08);
 4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-09);
 4-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-10);
 4-(6-метоксипіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-11);
 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метиловий естер (B-12);
 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метилового естеру гідрохлорид (B-13);
 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензонітрил (B-14);

4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-бензонітрилу гідрохлорид (В-15);
 4-(3-фторфеніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-16);
 4-(5-метоксипіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-17);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-піримідин-5-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-18);
 N-[4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метансульфонамід (В-19);
 [2,6-дифтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метанол (В-20);
 4-(1Н-бензимидазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-21);
 4-(1Н-бензимидазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-22);
 [3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метанол (В-23);
 4-(2-метоксипіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-24);
 4-(3-бензилокси-2,6-дифторфеніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-25);
 2,4-дифтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)фенол (В-26);
 4-(2-метоксипіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-27);
 2-морфолін-4-іл-4,7-дипіридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-28);
 2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-29);
 [4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метанол (В-30);
 [4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метанол (В-31);
 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензиламіну гідрохлорид (В-32);
 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензиламіну гідрохлорид (В-33);
 2-фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензонітрил (В-34);
 [2-фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метанол (В-35);
 [3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніл]метанол (В-36);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(3-трифторметоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-37);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(4-трифторметоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-38);

4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)фенол (В-39);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(3,4,5-триметоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-40);
 2-морфолін-4-іл-4-феніл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-41);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)піридин-2-ол (В-42);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)піридин-2-ол (В-43);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)піридин-2-ол (В-44);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)піримідин-2-ол (В-45);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)фенол (В-46);
 3-[7-(2,4-дифторфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]фенол (В-47);
 4-(3-метоксифеніл)-7-(4-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-48);
 7-(4-метоксибензил)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (В-49);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензолсульфонамід (В-50);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензолсульфонамід (В-51);
 2-фтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніламін (В-52);
 2,6-дифтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніламін (В-53);
 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)феніламін (В-54);
 6-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)піридин-3-іламін (В-55);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(етиламінокарбоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (С-01);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-7-іл]етанон (С-02);
 [4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-7-іл]фенілметанон (С-03);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-7-іл]фенілметанон (С-04);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-7-іл]пропан-1-он (С-05);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-2,2-диметилпропан-1-он (С-06);
 4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-(толуол-4-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (С-07);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(толуол-4-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]фенол (С-08);

4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбальдегід (C-09);
 3-(7-метансульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (C-10);
 3-(7-етансульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (C-11);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(толуол-2-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-12);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]оцтової кислоти етиловий естер (C-13);
 3-(7-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (C-14);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(тіофен-2-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-15);
 3-[7-(3-метоксибензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-16);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти феніламід (C-17);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,4-дифторфеніл)амід (C-18);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти п-толіламід (C-19);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-трифторметилфеніл)амід (C-20);
 3-[7-(4-фторбензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-21);
 3-[7-(2,4-дифторбензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-22);
 4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-сульфоніл]-бензонітрил (C-23);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(толуол-3-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-24);
 3-[7-(4-трет-бутилбензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-25);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметилбензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-26);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилбензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-27);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметоксибензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-28);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-п-толілметанон (C-29);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-м-толілметанон (C-30);

[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(4-трифторметилфеніл)метанон (C-31);
 2-(4-фторфеніл)-1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]етанон (C-32);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фенілпропан-1-он (C-33);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(3-трифторметилфеніл)метанон (C-34);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фенілетанон (C-35);
 N-[4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]феніл]ацетамід (C-36);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл-метанон (C-37);
 (2,4-дифторфеніл)-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]метанон (C-38);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-4-іл-метанон (C-39);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-о-толілметанон (C-40);
 (4-трет-бутилфеніл)-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]метанон (C-41);
 4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]бензонітрил, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-42);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]нафталін-2-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-43);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]нафталін-1-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-44);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутан-1-он (C-45);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]пентан-1-он (C-46);
 4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксомасляної кислоти метиловий естер (C-47);
 5-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-5-оксопентанової кислоти метиловий естер (C-48);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]гептан-1-он (C-49);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти ізопропіламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-50);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти

ти фенетиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-51);
 1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-нафталін-1-ілетанон (C-52);
 [4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-тіофен-2-ілметанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-53);
 бензо[b]тіофен-2-іл-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-54);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти метиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-55);
 4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти бутиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-56);
 3-[7-(бутан-1-сульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]фенол (C-57);
 1-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]етанон (D-01);
 5-(7-метансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-02);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти етиламід (D-03);
 5-(7-етил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-04);
 5-(7-бензил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-05);
 1-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]пропан-1-он (D-06);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-карбонової кислоти трет-бутиламід (D-07);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензойної кислоти метиловий естер (D-08);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензойної кислоти натрієва сіль (D-09);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензамід (D-10);
 1-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фенілпропан-1-он (D-11);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксомасляної кислоти метиловий естер (D-12);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти ізопропіламід (D-13);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-тіокарбонової кислоти етиламід (D-14);

4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти етиловий естер (D-15);
 {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фторфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-16);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2-метилфеніл]амід (D-17);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2,6-дифторфеніл]амід (D-18);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-3-ілметилбензамід (D-19);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}-(4-піридин-3-ілпіперазин-1-іл)метанон (D-20);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-(4-піридин-3-ілпіперазин-1-іл)метанон (D-21);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-22);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,6-дифторфеніл]амід (D-23);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2,6-дифторфеніл]амід (D-24);
 {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-метилфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-25);
 5-{7-[4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-26);
 [4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]фенілметанон (D-27);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти феніламід (D-28);
 {[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]аміно}оцтової кислоти етиловий естер (D-29);
 3-{[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]аміно}пропіонової кислоти етиловий естер (D-30);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти карбамоїлметиламід (D-31);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-карбамоїлетил)амід (D-32);
 {[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]аміно}оцтова кислота (D-33);

3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]аміно}пропіонова кислота (D-34);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксомаєляна кислота (D-35);
 5-[7-(5-бромпіридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-36);
 5-[7-(6-фторпіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-37);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксобутирамід (D-38);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти 2-метоксietiловий естер (D-39);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти аліловий естер (D-40);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіноетил)бензамід (D-41);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-42);
 N-{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}ацетамід (D-43);
 N-{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}метансульфонамід (D-44);
 N-{3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}ацетамід (D-45);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-морфолін-4-ілетил)амід (D-46);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-трифторметилфеніл)амід (D-47);
 N-{5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл}-N,N',N'-триметилетан-1,2-діамін (D-48);
 5-[7-[6-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-49);
 5-(7-етансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іамін (D-50);
 5-[2-морфолін-4-іл-7-(пропан-1-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-51);
 3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]бензойної кислоти метиловий естер (D-52);
 {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}морфолін-4-ілметанон (D-53);
 {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-54);

3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіноетил)бензамід (D-55);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]аміно}бензойної кислоти етиловий естер (D-56);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іамін (D-57);
 5-[7-(2,4-дифторфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-58);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-морфолін-4-ілетил)амід (D-59);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]амід (D-60);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-піперидин-1-ілетил)амід (D-61);
 5-[7-[3-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-62);
 5-[7-[4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-63);
 [4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піперидин-4-ілметанон (D-64);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-піридин-3-ілфеніл)амід (D-65);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-піридин-4-ілфеніл)амід (D-66);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти піперидин-4-іламід (D-67);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-диметиламіноетил)амід (D-68);
 5-[2-морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-ілпропіламіно)піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-69);
 1-(4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл]піперазин-1-іл)етанон (D-70);
 5-[7-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-71);
 5-[7-[6-(2-диметиламіноетокси)піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (D-72);
 {5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл}диметиламін (D-73);
 N-(4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл)-N,N',N'-триметилетан-1,2-діамін (D-74);

5-{7-[3-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-96); 5-{7-[4-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-97); 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-(3-гідроксипропіл)бензолсульфонамід (D-98); 3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-(2-гідроксіетил)бензолсульфонамід (D-99); 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-(2-гідроксіетил)бензолсульфонамід (D-100); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-101); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)феніл]амід (D-102); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-103); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]амід (D-104); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (3-морфолін-4-ілфеніл)амід (D-105); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)феніл]амід (D-106); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-морфолін-4-ілфеніл)амід (D-107); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(2-морфолін-4-ілетиламіно)феніл]амід (D-108); 1-(4-{5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]піридин-2-іл}піперазин-1-іл)етанон (D-109); 5-[2-морфолін-4-іл-7-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-110); {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл}-{4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл}метанон (D-111); {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл}піперазин-1-ілметанон (D-112); {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл}-{4-ізопропілпіперазин-1-іл}метанон (D-113); 5-[7-(1-бензилоксиметил-1Н-бензимидазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-114); 5-[7-(1Н-бензимидазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-115);

піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-136);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-137);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-(4-етилпіперазин-1-іл)метанон (D-138);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-метил-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензамід (D-139);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-140);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл]піперазин-1-ілметанон (D-141);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-142);
 1-[4-(2-{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}етил)піперазин-1-іл]етанон (D-143);
 5-(7-{4-[2-(4-метансульфонілпіперазин-1-іл)етил]феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-144);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]метанон (D-145);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл}-(4-етилпіперазин-1-іл)метанон (D-146);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл}-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]метанон (D-147);
 {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метилфеніл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-148);
 5-(7-[2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-149);
 5-(7-[4-(4-етилпіперазин-1-сульфоніл)-2-фторфеніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-150);
 5-(7-[5-(4-етилпіперазин-1-ілметил)-2-фторфеніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-151);
 2-(4-[4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторбензолсульфоніл]піперазин-1-іл)етанол (D-152);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]феніл}метиламід (D-153);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил(3-піперазин-1-ілфеніл)амід (D-154);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл]метиламід (D-155);

5-[7-[2-метил-4-(піперазин-1-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-176); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил[3-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]амід (D-177); 5-[7-(3-метилпіридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-178); 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]бензамід (D-179); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти о-толіламід (D-180); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-ізопропілфеніл)амід (D-181); 2-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанон (D-182); 2-[4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)етанон (D-183); 2-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-етилпіперазин-1-іл)етанон (D-184); 2-[4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-етилпіперазин-1-іл)етанон (D-185); 2-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етанон (D-186); 2-[4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етанон (D-187); 3-[4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он (D-188); 3-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-піперазин-1-ілпропан-1-он (D-189); 3-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-метилпіперазин-1-іл)пропан-1-он (D-190); 3-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-(4-етилпіперазин-1-іл)пропан-1-он (D-191); 3-[3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл]-1-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]пропан-1-он (D-192); 5-[7-(4-метилпіридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-193); 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-{метил[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл]аміно}феніл)амід (D-194); {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фторфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-195); 5-[7-[2-метил-4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-196);

4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-хлорфеніл)амід (D-217);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]амід (D-218);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]амід (D-219);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-220);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2-метилфеніл]амід (D-221);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-фторфеніл)амід (D-222);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-223);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2-метилфеніл]амід (D-224);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2,6-дифторфеніл)амід (D-225);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил(3-морфолін-4-ілфеніл)амід (D-226);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил{3-[метил(2-морфолін-4-ілетил)аміно]феніл}амід (D-227);
{5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-3-іл}морфолін-4-ілметанон (D-228);
{5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-3-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-229);
{5-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-3-іл}-(4-етилпіперазин-1-іл)метанон (D-230);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-231);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-232);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-233);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метилбензонітрил (D-234);

4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-253);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2-метилфеніл]амід (D-254);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)феніл]амід (D-255);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]амід (D-256);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)феніл]амід (D-257);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-ілбензамід (D-258);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-ілметилбензамід (D-259);
4-метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-260);
4-метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-261);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти бензилметиламід (D-262);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метилфенетиламід (D-263);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-піридин-4-ілметилбензамід (D-264);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл)-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)метанон (D-265);
5-[7-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-266);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл]піролідин-1-ілметанон (D-267);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл]піперидин-1-ілметанон (D-268);
4-метилпіперазин-1-карбонової кислоти {3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл]амід (D-269);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-тіазол-2-ілбензамід (D-270);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-піридин-4-ілметилбензамід (D-271);

4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метилфеніл]амід (D-292);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти 4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)бензиламід (D-293);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти {2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]етил}амід (D-294);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил{2-[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)феніл]етил}амід (D-295);
5-(7-[4-{2-(4-метилпіперазин-1-сульфоніл)етил}феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-296);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил[4-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)бензил]амід (D-297);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил[3-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)бензил]амід (D-298);
4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-діетиламіно-2-метилфеніл)амід (D-299);
{3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-метоксифеніл}морфолін-4-ілметанон (D-300);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (D-301);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)бензамід (D-302);
3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (D-303);
3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-метил-N-(2-піридин-3-ілметил)бензамід (D-304);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-піридин-3-ілметилбензамід (D-305);
4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-(2-піридин-3-ілметил)бензамід (D-306);
{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]феніл}-(4-морфолін-4-ілпіридин-5-іл)метанон (D-307);
{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-(4-морфолін-4-ілпіридин-1-іл)метанон (D-308);
{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-хлорфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-309);
{3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-хлорфеніл}морфолін-4-ілметанон (D-310);

{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метилфеніл}-(4-піридин-3-іл)піперазин-1-іл)метанон (D-311);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-метилбифеніл-3-іл)амід (D-312);
 4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-5-піридин-3-ілфеніл)амід (D-313);
 5-[2-морфолін-4-іл-7-(5-трифторметилпіридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-314);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-(4-піридин-3-ілметилпіперазин-1-іл)метанон (D-315);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фторфеніл}-(4-піридин-4-ілметилпіперазин-1-іл)метанон (D-316);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (D-317);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-піридин-3-ілметилбензамід (D-318);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-метил-N-(2-піридин-3-ілетил)бензамід (D-319);
 4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-(2-піридин-3-ілетил)бензамід (D-320);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}-(4-піридин-3-ілметилпіперазин-1-іл)метанон (D-321);
 {4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}-(4-піридин-4-ілметилпіперазин-1-іл)метанон (D-322);
 5-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)піримідин-2-іламін (D-323);
 {6-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]нафталін-2-іл}-(4-метилпіперазин-1-іл)метанон (D-324);
 5-{7-[3-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-325);
 5-{7-[2-фтор-4-(4-метилпіперазин-1-ілметил)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-326);
 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(4-пропілпіперазин-1-ілметил)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-327);
 5-{7-[4-(4-ізопропілпіперазин-1-ілметил)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-328);
 5-(7-{4-[4-(2-фторетил)піперазин-1-ілметил]феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-329);
 5-(7-{4-[4-(4-фторбутил)піперазин-1-ілметил]феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-330);

5-(2-морфолін-4-іл-7-{4-[4-(3,3,3-трифторпропіл)піперазин-1-ілметил]феніл}-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піримідин-2-іламін (D-332);
 5-{7-[6-(4-метилпіперазин-1-ілметил)нафталін-2-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-333);
 5-{7-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}піримідин-2-іламін (D-334);
 5-[7-(2-фтор-4-морфолін-4-ілметилфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іламін (D-335);
 4-(3-етиламінокарбонілоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-01);
 4-(3-метиламінокарбонілоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-02);
 4-(3-ацетоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-03);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(2-піридин-2-ілетокси)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-04);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(3-піридин-3-ілпроокси)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-05);
 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(піридин-4-ілметокси)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-06);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензонітрил (E-07);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензиламін (E-08);
 N-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензил]ацетамід (E-09);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-2-піролідин-1-ілметилфенол (E-10);
 2-діетиламінометил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол (E-11);
 5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-2-піперидин-1-ілметилфенол (E-12);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніламін (F-01);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метиловий естер (G-01);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метиловий естер (G-02);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензойна кислота (G-03);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензойна кислота (G-04);
 N-(2-диметиламіноетил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-05);

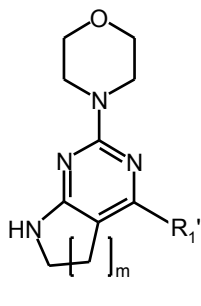
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензойної кислоти 2-диметиламіноетиловий естер (G-27);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-28);
4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метилового естеру гідрохлорид (G-29);
N-(2-диметиламіноетил)-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-30);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-31);
4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензойної кислоти метиловий естер (G-32);
4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-33);
N-(2-морфолін-4-ілетил)-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-34);
N-(2-морфолін-4-ілетил)-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-35);
4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-36);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензойної кислоти 2-диметиламіноетиловий естер (G-37);
N,N-диметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-38);
N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-39);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-N-фенілбензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-40);
N-(3-диметиламінопропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-41);
N-карбамоілметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-42);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-N-фенілбензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-43);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-N-фенетилбензамід (G-44);
N-(2-метоксіетил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-45);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-N-(2-піперидин-1-ілетил)бензамід (G-46);
N-(3-гідроксипропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-47);
N-(1-метилбутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)бензамід (G-48);

[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]-(4-піролідин-1-іл-піперидин-1-іл)метанон (G-69);
(3-гідроксипіперидин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-70);
N-циклопентил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-71);
(2,5-дигідропірол-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон (G-72);
[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]-(4-фенілпіперазин-1-іл)метанон (G-73);
N-циклогексил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-74);
(2,6-диметилморфолін-4-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон (G-75);
N-метил-N-(3-метилбутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-76);
N-(2-диметиламіноетил)-N-етил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-77);
азетидин-1-іл-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон (G-78);
N-(3-гідроксипропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-79);
N-циклопентил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-80);
(3-гідроксипіролідин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-81);
N-(2-метоксіетил)-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-82);
(4-метилпіперазин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон (G-83);
(4-гідроксипіперидин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-84);
N-метил-N-(3-метилбутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-85);
3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-піридин-4-ілметилбензамід (G-86);
(4-етилпіперазин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон (G-87);
N-(2-діетиламіноетил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-

4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-88);
 N-(2-диметиламіноетил)-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-89);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піролідин-1-іл-етил)бензамід (G-90);
 3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піролідин-1-іл-етил)бензамід (G-91);
 N-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-92);
 N-індан-2-іл-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (G-93);
 (3-гідроксипіридин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніл]метанон (G-94);
 7-(2-хлорпіридин-4-іл)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-01);
 3-{7-[2-(3-гідроксипропіламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-02);
 3-{7-[2-(ізобутилметиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол (H-03);
 3-{7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол (H-04);
 4'-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-ол (H-05);
 4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-ол (H-06);
 1-(4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл)піперазин-1-іл)етанон (H-07);
 3-{7-[2-(2-гідроксіетиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-08);
 3-{7-[2-(2-гідроксипропіламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-09);
 3-{7-[2-(2-гідрокси-1-метилетиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-10);
 4'-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-3-ол (H-11);
 3-{7-[2-(3-диметиламінопропіламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол (H-12);
 3-{7-[2-(3-гідроксипропіламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-

d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-13);
 3-(7-{2-[(2-гідроксіетил)метиламіно]піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-14);
 3-(7-{2-[(2-метоксіетил)-метиламіно]піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-15);
 3-(7-{2-[(2-диметиламіноетил)етиламіно]піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-16);
 3-{7-[2-((R)-2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-17);
 3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-18);
 3-{7-[2-(циклогексилметиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-19);
 3-{7-[2-(3,3-диметилбутиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-20);
 3-{7-[2-(ізобутилметиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол (H-21);
 3-(7-{2-[метил(3-метилбутил)аміно]піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол (H-22);
 1-{4-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл}піролідин-3-ол (H-23);
 3-{2-морфолін-4-іл-7-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-24);
 3-{7-[2-(циклопропілметилпропіламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-25);
 3-{7-[2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-26);
 3-{2-морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-27);
 3-{7-[2-(індан-2-іламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-28);
 3-{7-[2-(2,5-дигідропірол-1-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-29);
 3-[7-(2-циклогексиламіно)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-30);

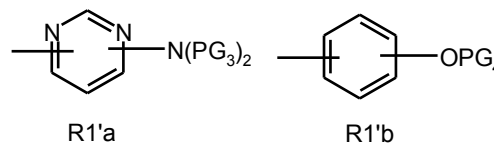
5-[2-морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (Н-31);
 5-[7-(2-диметиламіноетоксипіридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (Н-32)
 N-{4-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]піридин-2-іл}-N,N',N'-триметилпропан-1,3-діамін (Н-33);
 5-[7-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (Н-34);
 {4'-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл}диметиламін (Н-35);
 5-[7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]піримідин-2-іамін (Н-36);
 N-{3-[4-(2-амінопіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]феніл}метансульфонамід (1-01);
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 16. Сполука, представлена наступною загальною формулою (II):



(II)

(де m є такими ж самими, як визначено у формулі (I) за пунктом 1, R^{1'} представляє групу, що має таке ж значення, як R¹ формули (I) за пунктом 1, або R¹ є захищеним захисною групою).

17. Сполука за пунктом 16, де R^{1'} є наступною групою:



[де PG₃ представляє амінозахисну групу, що вибирають з метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, т-бутоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, 9-флуоренілметоксикарбонілу (Fmoc), формілу, ацетилу, хлорацетилу, трихлорацетилу, трифторацетилу, бензоїлу, метилу, алілу, бензилу, 2-метоксибензилу, 4-метоксибензилу або 2,4-диметоксибензилу; і

PG₄ представляє гідроксизахисну групу, що вибирають з метилу, т-бутилу, метоксиметилу, метилтіометилу, 2-метоксіетоксиметилу, бензилоксиметилу, тетрагідропіранілу (THP), тетрагідрофуранілу, триметилсилілу, триетилсилілу, т-бутилдиметилсилілу, формілу, ацетилу, півалоїлу, бензоїлу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу або вінілоксикарбонілу].

18. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-15 або її фармацевтично прийнятну сіль.

19. Застосування сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-15 або її фармацевтично прийнятої солі як PI3K інгібітора.

20. Профілактичний або терапевтичний агент проліферативного захворювання, що містить як активний інгредієнт сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-15 або її фармацевтично прийнятну сіль.

21. Профілактичний або терапевтичний агент за пунктом 20, де проліферативним захворюванням є рак.

22. Профілактичний або терапевтичний агент за пунктом 21, де рак є раком товстої кишки, раком простати або недрібноклітинним раком легенів.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Представлений винахід стосується нового конденсованого похідного піримідину і його фармацевтично прийнятої солі, фармацевтичної композиції, що його містить і його синтетичних проміжних сполук і т.і..

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Фосфатидилінозит 3-кіназа (PI3K) є відомою як різновид фосфорилаз фосфатидилінозиту, що фосфорилюють 3-положення інозитного кільця в фосфатидилінозиту, і виражається в широкому спектрі дії на тіло. Відомо, що PI3K активується стимуляцією факторами росту, гормонами і т.і.. активує Akt і PDK1, і втягується в сигнали виживання, що інгібують смерть клітин, цитоскелету, метаболізм глюкози, везикулярний транспорт і т.і.. Крім того, фосфатидилінозити фосфорилювані по 3 положенню, що утворюються завдяки дії PI3K як месенджери цих систем передачі інформації (Phosphatidylinositol 3-kinases in tumor progression. Eur. J. Biochem. 268, 487-498 (2001); Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism

in insulin signaling. Biochem. J. 333, 471-490 (1998); Distinct roles of class I and class III phosphatidylinositol 3-kinase in phagosome formation and maturation. J. C. B., 155(1), 19-25 (2001) і т.і.).

PI3K розподіляється на три класи, що включає Клас I, Клас II і Клас III відповідно з типом фосфатидилінозитів, що слугують як субстрат.

Хоча Клас 1 ферментів утворює фосфатидилінозит (3,4,5)-трифосфат [PI(3,4,5)P₃] при використанні фосфатидилінозит (4,5)-бісфосфату [PI(4,5)P₂] як субстрат in vivo, він здатен використовувати фосфатидилінозит (PI) і фосфатидилінозит (4)-фосфат [PI(4)P] як субстрати in vitro. Крім того, Клас I ферментів розділяється на Клас Ia і Ib згідно з механізмом активації. Клас Ia включає підтипи p110α, p110β і p110δ, і кожен утворює гетеродимерний комплекс з регуляторною субодиницею (p85) і активується рецептором тирозинкінази і т.і.. Клас Ib включає підтип p110γ, що активується субодиницею βγ (Gβγ) тримеру G протеїну, і утворює гетеродимер з регуляторною субодиницею (p101).

Клас II ферментів включає підтипи PI3KC2 α , C2 β і C2 γ , що використовують PI і PI(4)P як субстрати. Ці ферменти мають C2 домен на C кінці, і регуляторні субодиниці, що спостерігаються для ферментів Класу I, не були ще виявлені.

Клас III ферментів використовує тільки PI як субстрат, і повідомлялось, що втягнутий контроль мембранного транспорту внаслідок взаємодії між p150 і Vps34 людини, людського гомологу Vps34 виділено з дріжджів.

Завдяки аналізу застосування цих сильних PI3K мишей, повідомлялось, що p110 δ з Класу Ia втягнутий диференціацію і функцію T клітин і B клітин, і в той же час повідомлялось, що p110 γ з Класу Ib втягнутий в ненормальну міграцію еозинофілів, тучних клітин, тромбоцитів і міокардіальних клітин (Phosphoinositide 3-кіназа signaling - which way to target? Trends in Pharmacological Science, 24(7), 366-376 (2003)).

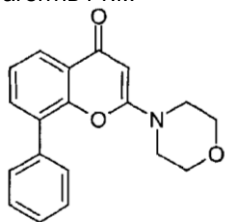
На основі цих результатів, очікується, що націлювання p110 δ і p110 γ Класу I буде корисним проти аутоімунних захворювань, запалення, астми, хвороби серця і т.і..

Нещодавно, було повідомлено про ампліфікацію гену PIK3CA, що кодує p110 α , значну активацію внаслідок мутації і високу експресію p110 α на рівні протеїну в ряді типів раку (і зокрема в раку яйчників, раку товстої кишки і раку грудей). Як результат, припускають, що інгібування апоптозу шляхом значної активації сигналів виживання частково відповідає за механізм онкогенезу (PIK3CA implicated as an oncogene in ovarian cancer. Nature Genet. 21, 99-102, (1999); High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science, 304, 554, (2004); Increased levels of phosphoinositide 3-Kinase activity in colorectal tumors. Cancer, 83, 41-47 (1998)).

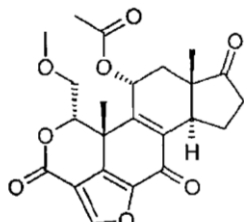
Крім того, повідомлялось про делецію або мутацію PTEN, фосфоліпідної фосфатази, яка гідролізує PI(3,4,5)P $_3$, що є одним з продуктів PI3K, в ряді видів раку. Оскільки функції PTEN як супресора PI3K внаслідок використання PI(3,4,5)P $_3$ як субстрату, припускають, що делеція або мутація PTEN призведе до активації PI3K в сигналі PI3K.

На основі цих припущень, очікується корисна протиракова дія при інгібуванні активності p110 α , зокрема, у видах раку з підвищеною активністю PI3K.

Виходячи з цього, відомі Вортманнін (Непатентний документ 1) і LY294002 (Непатентний документ 2), що є специфічними інгібіторами PI3K, і як очікується є корисними в галузях імунних захворювань, протизапальних агентів, протиракових агентів і т.і..



LY294002



Вортманнін

Хоча нещодавно повідомлялось про ряд сполук, що мають PI3K інгібувальну дію, вони ще не використовувались в клінічних дослідженнях як фармацевтичні агенти у формі протиракових агентів, і тільки обмежувались експериментальними дослідженнями на протиракову дію, що базується на їх PI3K інгібувальній дії. Таким чином існує потреба в продовженні досліджень протиракових агентів і т.і., що мають PI3K інгібувальну дію, і які придатні для клінічного використання.

З іншого боку, відомі сполуки, що включають просту структуру, яка має диметиламіногрупу 4 положенні, як багатозаміщені біциклічні піримідини, і особливо похідні 2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину (дивіться Непатентний документ 3). Хоча і прогнозується, що ці похідні мають дію на гіпоксемию, що супроводжує респіраторні захворювання, їх протиракова дія або PI3K інгібувальна дія ніде не описувалась і не пропонувалась.

Окремо від цього, повідомлялось про похідні 2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину, що мають атома азотовмісний замісник або лінійну вуглеводневу групу в 4-положенні, і які ефективні проти гіпоксемії, що супроводжує респіраторні захворювання (дивіться Патентний документ 1). Однак, їх протиракова дія або PI3K інгібувальна дія ніде не описувалась і не пропонувалась.

На противагу, описується сполука представленого винаходу у формі похідних 2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину або похідних 2-морфолін-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[2,3-d]піримідину, що має ненасичену циклічну групу безпосередньо приєднану до атому вуглецю в 4-положенні, загальної формули (I), яка не була відома і не була відома придатність цих похідних як протиракових агентів і т.і., а також не була відома їх PI3K інгібувальна дія.

Патентний документ 1: WO9105784

Непатентний документ 1: H. Yano et al., J. Biol. Chem., 268, 25846, 1993

Непатентний документ 2: C.J. Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269, 5241, 1994

Непатентний документ 3: Tetrahedron Letter 46 (2005), 1177-1179

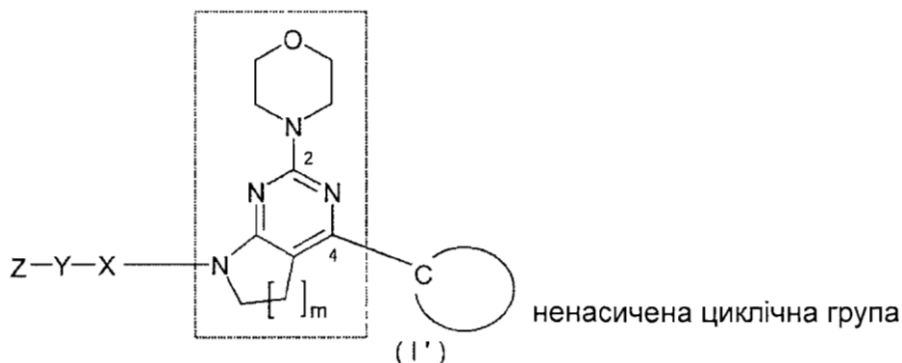
ОПИС ВИНАХОДУ

Проблеми, що вирішуються винаходом

Внаслідок проведення інтенсивних досліджень сполуки, що є корисною як протираковий агент, який має інгібувальну активність на PI3K і надзвичайну безпечність, винахідниками представленого винаходу знайдено, що похідне 2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину або похідне 2-морфолін-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піридо[2,3-d]піримідину, в якому певна ненасичена циклічна група є зв'язаною безпосередньо з атомом вуглецю згаданої циклічної групи в положенні 4 при використанні окресленої частини загальної формули (I') вказаної нижче як матриці, має надзвичайну PI3K інгібувальну дію, також як і надзвичайну стабільність в тілі і розчинність у воді, що дозволяє їй бути корисним лікарським засобом для профілактики або лікування раку, таким чином призводячи до створення представленого винаходу. Крім того,

винахідниками також знайдено сполуки корисні як синтетичні проміжні сполуки, що призводять до

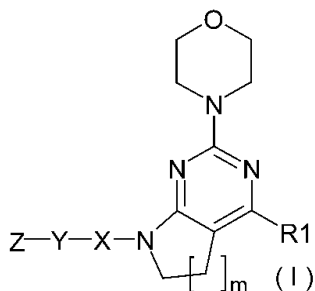
створення представленого винаходу.



ЗАСОБИ ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ

А саме, представлений винахід забезпечує сполуку вказану нижче, фармацевтичну композицію, що містить сполуку, і її проміжні сполуки.

Представлений винахід стосується сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що представлена формулою (I):



[де,

X представляє простий зв'язок або зв'язувальну групу, що вибирають з -CO-, -SO₂-, -CS- або -CH₂-;

Y представляє простий зв'язок або дивалентну зв'язувальну групу, що походить від кільця, яке вибирають з бензолу, піридину, піримідину, піразолу, імідазолу, оксазолу, тiazолу, фурану, тіофену, хіноліну, бензоімідазолу, бензотіазолу, бензопіразолу, нафталіну і бензотіофену (згада-на зв'язувальна група може бути незаміщеною або заміщеною по 1 - 6 положенням атомом гало-гену, -C₁₋₆ алкілом або -OC₁₋₆ алкілом);

X і Y не є одночасно простими зв'язками;

Z представляє атом водню або замісник, що вибирають з наступної групи A:

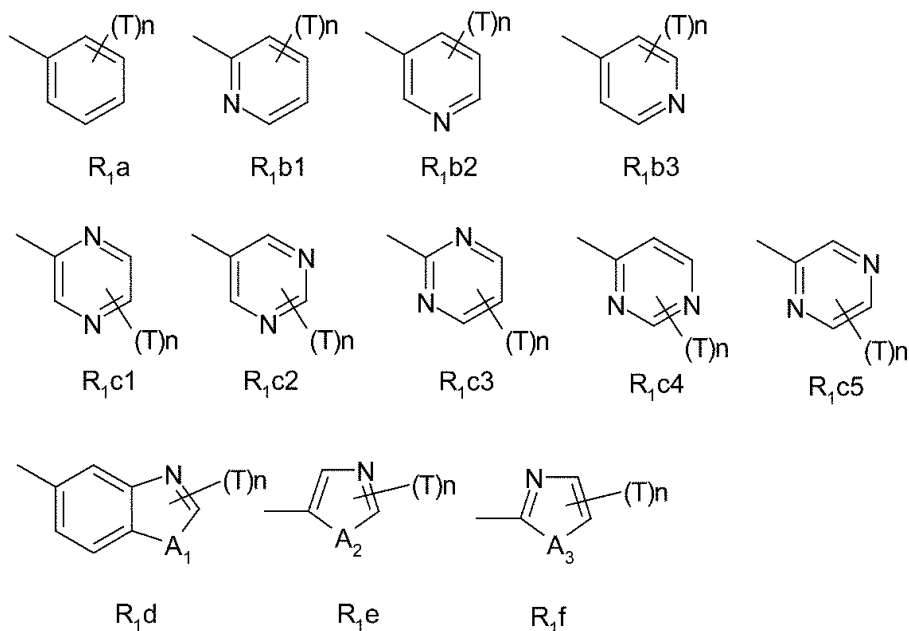
Група A:

- C₁₋₆алкіл,
- етиніл,
- галогеноC₁₋₆алкіл,
- Сус,
- C₁₋₆алкілен-OR,
- C₁₋₆алкілен-COR,
- C₁₋₆алкілен-COOR,
- C₁₋₆алкілен-CONRR',
- C₁₋₆алкілен-NRR',
- C₁₋₆алкілен-Сус,
- C₁₋₆алкілен-CO-Сус,
- C₁₋₆алкілен-O-C₁₋₆алкілен-Сус,
- C₁₋₆алкілен-SO₂R,

- C₁₋₆алкілен-SO₂-Сус,
- галоген,
- CN,
- SO₂R,
- SO₂-NRR',
- SO₂-NR-Сус,
- SO₂-NR-C₁₋₆алкілен-Сус,
- SO₂-Сус,
- COR,
- CO-Сус,
- CO-Сус-C₁₋₆алкілен-Сус,
- CO-C₁₋₆алкілен-Сус,
- CO-Сус-Сус,
- COOR,
- CONRR',
- CONR-C₁₋₆алкілен-OR',
- CONR-C₁₋₆алкілен-CONR'R",
- CONR-Сус,
- CONR-C₁₋₆алкілен-Сус,
- OR,
- O-аліл,
- O-галогеноC₁₋₆алкіл,
- O-C₁₋₆алкілен-NRR',
- O-C₁₋₆алкілен-CONRR',
- O-C₁₋₆алкілен-NRCOR',
- NRR',
- NH-NH₂,
- NRCOR',
- NRCO-Сус,
- NRCO-C₁₋₆алкілен-Сус,
- NRCO-C₁₋₆алкілен-OR',
- NR-C₁₋₆алкілен-COOR',
- NR-C₁₋₆алкілен-CONR'R",
- NR-C₁₋₆алкілен-NR'R",
- NR-C₁₋₆алкілен-NR'COR",
- NR-C₁₋₆алкілен-OR',
- NR-Сус,
- NR-Сус-Сус,
- NR-Сус-CO-Сус,
- NR-Сус-CO-C₁₋₆алкілен-Сус,
- NR-Сус-NR'-Сус,
- NR-Сус-NR'-C₁₋₆алкілен-Сус,
- NR-C₁₋₆алкілен-Сус,
- NR-C₁₋₆алкілен-Сус-CO-Сус,
- NR-C₁₋₆алкілен-Сус-NR'-Сус,
- NRSO₂R',
- S-C₁₋₆алкілен-CO-Сус,
- S-C₁₋₆алкілен-COOR',

-S-C₁₋₆алкілен-NRCOR', і
 -S-C₁₋₆алкілен-CONRR';
 m представляє ціле число 1 або 2;

R¹ представляє циклічний замісник, що вибирають з наступної групи, що має n замісників T;



A₁, A₂ і A₃ відповідно і незалежно вибирають з NH, S або O;

T представляє замісник, що вибирають з наступної групи B:

Група B:

-Cус,
 -C₁₋₆алкіл,
 -C₁₋₆алкілен-OR,
 -C₁₋₆алкілен-NRR',
 -C₁₋₆алкілен-CONRR',
 -C₁₋₆алкілен-NRCOR',
 -C₁₋₆алкілен-Cус,
 -OR,
 -О-галогеноC₁₋₆алкіл,
 -О-C₁₋₆алкілен-Cус,
 -О-COOR,
 -О-COR,
 -О-CONRR',
 -NRR',
 -NR-C₁₋₆алкілен-NR'R'',
 -NR-C₁₋₆алкілен-OR',
 -галоген,
 -CO-Cус,
 -CO-CуС-Cус,
 -CO-C₁₋₆алкілен-Cус,
 -COOR,
 -COO-C₁₋₆алкілен-OR,
 -COO-C₁₋₆алкілен-NRR',
 -COO-C₁₋₆алкілен-Cус,
 -CONRR',
 -CONR-C₁₋₆алкілен-OR',
 -CONR-C₁₋₆алкілен-NR'R'',
 -CONR-C₁₋₆алкілен-CONR'R'',
 -CONR-Cус,
 -CONR-C₁₋₆алкілен-Cус,
 -SO₂NRR',
 -NRSO₂R',

-CN, і

-NH-NH₂;

n представляє ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5 (T можуть бути однаковими або різними, коли n ∈ 2 - 5);

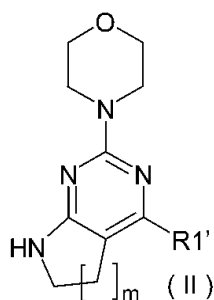
в згаданій вище групі A і групі B,

R, R' і R'' можуть бути відповідно і незалежно однаковими або різними і представляти атом водню або -C₁₋₆ алкіл (згаданий -C₁₋₆ алкіл може бути заміщений групою, що вибирають з -OH, -O(C₁₋₆ алкіл), -COOH, -COO(C₁₋₆ алкіл), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ алкіл), -CON(C₁₋₆ алкіл)₂, -NHCO(C₁₋₆ алкіл), -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкіл) і -N(C₁₋₆ алкіл)₂);

Cус представляє вуглеводневе кільце (згадане вуглеводневе кільце і азотовмісне гетероциклічне кільце може бути заміщеним по 1 - 3 положенням групою, що вибирають з -R (R не є атомом водню в цей час), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -галогено C₁₋₆ алкілу, атома галогену, -OR, -О-галогено C₁₋₆ алкіл, -NRR' і -SO₂R);

згаданий C₁₋₆ алкілен в групі A і B може бути заміщеним по 1 - 3 положенням групою, що вибирають з -C₁₋₆ алкілу, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ алкіл) і -N(C₁₋₆ алкіл)₂; і R, R' і R'' згаданої -NRR', -NR'R'' або -CONRR' в групі A, групі B і Cус може утворювати 3-7-членне азотовмісне насичене вуглеводневе кільце разом з сусіднім N].

Представлений винахід також стосується сполуки представленої загальною формулою (II), що є корисною як проміжна сполука сполуки формули (I):



[де, m є такими ж самими як визначено у формулі (I), і $R^{1'}$ представляє групу, що має таке ж саме значення як R^1 формули (I), або R^1 захищений захисною групою].

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить як її активний інгредієнт згадану вище сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль; інгібітора РІЗК, що містить як її активний інгредієнт згадану вище сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль; і профілактичного агента або терапевтичного агента проліферативного захворювання, що містить як його активний інгредієнт згадану вище сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль.

ДІЯ ВИНАХОДУ

Оскільки сполука представленого винаходу представлена формулою (I) має надзвичайну РІЗК інгібувальну дію, надзвичайну інгібувальну дію проліферацію клітини і надзвичайну стабільність в тілі і розчинність у воді, вона може бути використана як профілактичний агент або терапевтичний агент для проліферативного захворювання, такого як рак. Крім того, деякі сполуки серед сполук представлених формулою (I) також є корисними як проміжні сполуки для інших сполук. Крім того, сполука представлена формулою (II) є корисною як проміжна сполука сполуки представленого винаходу представленою формулою (I).

НАЙКРАЩІ СПОСОБИ ЗДІЙСНЕННЯ ВИНАХОДУ

Далі приводяться роз'яснення сполуки представленого винаходу, способу її одержання і фармацевтичного агента, що містить цю сполуку.

Терміни, що використовуються в представленому винаході мають приведені далі значення.

В представленому описі, $-C_{1-6}$ алкіл стосується лінійної або розгалуженої, моновалентної насиченої вуглеводневої групи, що містить 1 - 6 атомів вуглецю, і її переважним прикладом є алкільна група, що має 1 - 4 атомів вуглецю ($-C_{1-4}$ алкіл). Особливими прикладами є -метил, -етил, -*n*-пропіл, -ізопропіл, -*n*-бутил, -ізобутил, -*t*-бутил, -втор-бутил, -*n*-пентил, -*n*-гексил, -1-метилпентил, -2-метилпентил, -3-метилпентил, -4-метилпентил, -1,1-диметилбутил, -1,2-диметилбутил, -1,3-диметилбутил, -2,2-диметилбутил, -2,3-диметилбутил, -3,3-диметилбутил, -1-етилбутил, -2-етилбутил, -1,1,2-триметилпропіл і -1,2,2-триметилпропіл, де особливо переважними прикладами є -метил, -етил, -*n*-пропіл і ізопропіл.

В представленому описі, $-C_{1-6}$ алкілен стосується лінійної, дивалентної насиченої вуглевод-

невої групи, що має 1 - 6 атомів вуглецю, і особливими прикладами $-C_{1-6}$ алкілену є метилен, етилен, пропілен, бутилен, пентилен і гексилен, і переважно метилен, етилен, пропілен і бутилен. Крім того, $-C_{1-6}$ алкілен може бути заміщений групою, що вибирають з $-C_{1-6}$ алкілу, -ОН, -CONH₂, -NH₂, -NH(C_{1-6} алкіл) і -N(C_{1-6} алкіл)₂. $-C_{1-6}$ алкілен переважно є заміщеним групою, що вибирають з -ОН, -метилу або -диметиламіно або є незаміщеним.

В представленому описі, -аліл стосується -2-пропенілу ($-CH_2-CH=CH_2$).

В представленому описі, -галоген стосується моновалентної групи похідної від атома галогену (наприклад, F, Cl, Br або I). Прикладами є -F, -Cl, -Br і -I, і переважно -F і -Cl.

-Галогено- C_{1-6} алкіл стосується згаданого вище $-C_{1-6}$ алкілу заміщеного одним або більше згаданих вище атомів галогену, і переважно $-C_{1-4}$ алкіл заміщений одним або більше -F або -Cl і більш переважно одним або більше атомів фтору, прикладами яких є -фтор C_{1-4} алкіл, такий як -трифторметил, -дифторметил, -монофторметил, -пентафторетил, -тетрафторетил, -трифторетил, -дифторетил, -монофторетил, -гептафторпропіл, -гексафторпропіл, -пентафторпропіл, -тетрафторпропіл, -трифторпропіл, -дифторпропіл, -монофторпропіл, -нанофторбутил, -октафторбутил, -гептафторбутил, -гексафторбутил, -пентафторбутил, -тетрафторбутил, трифторбутил, -дифторбутил і -монофторбутил, і -хлор C_{1-4} алкільні групи, такі як -трихлорметил, -дихлорметил, -монохлорметил, -пентахлоретил, -тетрахлоретил, -трихлоретил, -дихлоретил і -монохлоретил. -галогено- C_{1-6} алкілом більш переважно є -трифторметил, -2-фторетил, -2,2,2-трифторетил, -3,3,3-трифторпропіл або -4-фторбутил.

В представленому описі, якщо не вказано інше, вуглеводневе кільце стосується ароматичного або неароматичного моноциклічного або біциклічного кільця, що може бути присутнім у формі моновалентної або дивалентної вуглеводневої циклічної групи. Кількість атомів, що складають кільце, може бути 3 - 10, і переважно 6 - 10, коли у формі ненасиченого вуглеводневого кільця, 3 - 6, коли у формі насиченого вуглеводневого кільця. Особливими прикладами вуглеводневих кілець є ароматичні вуглеводневі кільця, такі як бензол або нафталін; особливими прикладами неароматичних вуглеводневих кілець є насичені вуглеводневі кільця, такі як циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, спіро[2.3]гексан або спіро[3.3]гептан, і частково ненасичені вуглеводневі кільця, такі як індан, тетрагідронафталін, циклопропан, циклобутен, циклопентен або циклогексен. Переважним прикладом вуглеводневого кільця є бензол.

Крім того, азотовмісне гетероциклічне кільце, якщо не вказано інше, стосується ароматичного або неароматичного моноциклічного або біциклічного кільця, що має 3 - 12 кільцевих членів, і

переважно 5 - 6 кільцевих членів, які, на додаток до кільцевих членів, якими є атоми вуглецю, також можуть містити принаймні один атом азоту, і може додатково містити 1 - 2 гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню і сірки, і також може існувати у формі моновалентної або дивалентної азотовмісної гетероциклічної групи. Хоча кільце може бути моноциклічним або біциклічним, воно є переважно моноциклічним. Особливими прикладами таких азотовмісних гетероциклічних кільць є ароматичні гетероциклічні кільця, такі як пірол, піразол, імідазол, триазол, оксазол, ізоксазол, індазол, тіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, оксазин, триазин, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензопіразол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хінозолін, фталазин, пурин або птеридин, і неароматичні гетероциклічні кільця, такі як азиризин, азетидин, піролідін, імідазолін, оксазолін, імідазолідин, оксазолідин, тіазин, піперидин, піперазин, морфолін або азепап. Переважними прикладами азотовмісних гетероциклічних кільць є азиризин, азетидин, піролідін, піразол, тіазол, піридин, піримідин, піперидин, піперазин, морфолін і азепап, в той час як особливо переважними прикладами є азиризин, азетидин, піролідін, піразол, тіазол, піридин, піримідин, морфолін, піперазин, піперидин і азепап.

В представленому описі, як "захисні групи" можуть бути використані групи, що типово використовуються як захисні групи для -ОН, групи, що використовуються як захисні групи для первинного аміно і вторинного аміно, групи, що використовуються як захисні групи для -COOH, і групи, що використовуються як захисні групи для -ОН.

Прикладами захисних груп для -ОН є C_{1-6} алкільні захисні групи, такі як метил, етил або т-бутил; C_{1-6} алкенільні захисні групи, такі як аліл або вініл; ацетальні захисні групи, такі як тетрагідропіран-2-іл (THP), тетрагідротіопіран-2-іл, 1,4-діоксан-2-іл або тетрагідрофуран-2-іл; алкілсилільні захисні групи, такі як триметилсиліл, триетилсиліл, ізопропільдиметилсиліл, т-бутильдиметилсиліл, метилдіізопропільсиліл, метилди-т-бутилсиліл, триізопропільсиліл, дифенілметилсиліл, дифенілбутилсиліл, дифенілізопропільсиліл або фенілдіізопропільсиліл; C_{1-6} алкілкарбонільні захисні групи, такі як ацетил або пропіоніл; фенілкарбонільні групи; C_{1-6} алкілоксикарбонільні захисні групи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або т-бутоксикарбоніл, C_{1-6} алкоксиметильні захисні групи, такі як метоксиметил або етоксиметил; C_{1-6} алкоксиалкоксиметильні захисні групи, такі як 2-метоксиетоксиметил; алкоксиетильні захисні групи, такі як 1-етоксиетил; бензилоксиметильні групи; бензильні захисні групи, такі як бензил, 4-метилбензил, 2-метоксибензил, 4-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил або о-нітробензил; і формільні групи. Серед них, C_{1-6} алкільні і ацетильні захисні групи є переважними, і більш переважними є н-бутил і тетрагідропіран-2-іл (THP).

Прикладами груп, що використовуються як захисні групи для первинного аміно і вторинного аміно є C_{1-6} алкоксикарбонільні захисні групи, такі

як метоксикарбоніл; заміщені C_{1-6} алкілоксикарбонільні захисні групи, такі як циклопропілметоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, 2-йодетоксикарбоніл, 2-триметилсилілетоксикарбоніл, 2-метилтіоетоксикарбоніл, 2-метилсульфонілетоксикарбоніл, ізобутироксикарбоніл або т-бутоксикарбоніл (BOC); C_{1-6} алкенілоксикарбонільні захисні групи, такі як вінілоксикарбоніл або алілоксикарбоніл; бензилоксикарбонільні захисні групи, такі як п-метоксибензилоксикарбоніл, 2,4-дихлорбензилоксикарбоніл або п-ціанобензилоксикарбоніл; формільні групи; ацетильні групи; заміщені C_{1-6} алкілкарбонільні захисні групи, такі як дихлорацетил, трихлорацетил або трифторацетил; фталімідо групи (назва функціональної групи після захисту); бензильні групи; і, бензильні захисні групи, такі як 2-метоксибензил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил або 2,4-диметоксибензил. Серед них, бензильні захисні групи, заміщені C_{1-6} алкілоксикарбонільні захисні групи і заміщені C_{1-6} алкілкарбонільні захисні групи є переважними, і більш переважними є 4-метоксибензил, 2,4-диметоксибензил, BOC і ацетил.

Прикладами груп, що використовуються як захисні групи для -COOH є C_{1-6} алкільні захисні групи, такі як метил, етил, т-бутил або аліл; бензильні захисні групи, такі як п-нітробензил, п-бромбензил або бензил; фенільні групи і п-нітрофенільні групи. Серед них, C_{1-6} алкільні захисні групи є переважними, і більш переважною є метильна група.

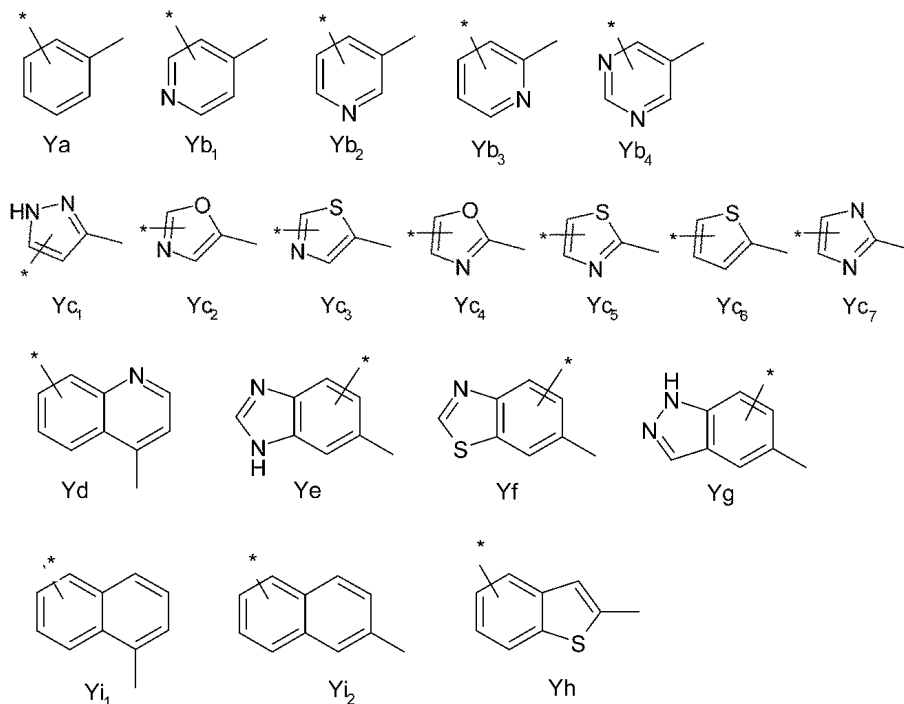
Переважними прикладами груп, що використовуються як захисні групи для -ОН є циклоацетальні захисні групи, такі як диметоксиметил, діетоксиметил, 1,3-діоксан-2-іл або 1,3-діоксолан-2-іл, і більш переважними є 1,3-діоксан-2-іл або 1,3-діоксолан-2-іл.

Сполука формули (I)

Сполука формули (I) представленого винаходу зображена на приведений вище загальній формулі. У формулі, X представляє простий зв'язок або зв'язувальну групу, що вибирають з -CO-, -SO₂-, -CS- або -CH₂-, переважно простого зв'язку, -CO-, -CS- або -SO₂-, і більш переважно простого зв'язку, -CO- або -CS-.

Крім того, Y представляє простий зв'язок або дивалентну зв'язувальну групу, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину, піримідину, піразолу, імідазолу, оксазолу, тіазолу, фурану, тіофену, хіноліну, бензоімідазолу, бензотіазолу, бензопіразолу, нафталіну і бензотіофену (в цей час, способи заміщення двома лінкерами, що зв'язують X і Z в згаданій зв'язувальній групі є довільними). Переважними прикладами Y є простий зв'язок або дивалентна зв'язувальна група, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину, піримідину, тіазолу, тіофену, імідазолу, хіноліну або нафталіну, більш переважними прикладами є простий зв'язок або дивалентна зв'язувальна група, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину, піримідину, тіа-

золу або імідазолу, і навіть більш переважними прикладами є простий зв'язок або дивалентна зв'язувальна група, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину або піримідину. Крім того, прикладами переважних положень заміщення в згаданій зв'язувальній групі є дивалентні зв'язувальні групи, що вибирають з формул приведених нижче (Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₁, Yc₂, Yc₃, Yc₄, Yc₅, Yc₆, Yc₇, Yd, Ye, Yf, Yg, Yi₁, Yi₂ і Yh). Крім того, згадана зв'язувальна група може



Більш переважними прикладами Y є простий зв'язок, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₅, Yc₆, Yf, Yd, Yi₁, Yc₇, наступними переважними прикладами є простий зв'язок, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₅ і Yc₇, і особливо переважними прикладами є простий зв'язок, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ і Yb₄.

Крім того, більш переважними прикладами Y є простий зв'язок або зв'язувальні групи, що вибирають з Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ і Yb₄ необов'язково заміщені по 1 або 2 положенням -фтором, -метилом або -метокси.

Крім того, прикладами інших способів заміщення Y є наступні переважні зв'язки для зв'язку між двома лінкерами для зв'язування X і Z у випадку коли Y є зв'язувальна група.

Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃ або Yb₄ (мета- або пара-заміщені); Yc₁ (3,5-заміщені); Yc₂ (2,5-заміщені); Yc₃ (2,5-заміщені); Yc₄ (2,4- або 2,5-заміщені); Yc₅ (2,4- або 2,5-заміщені); Yc₆ (2,4- або 2,5-заміщені); Yc₇ (2,4- або 2,5-заміщені); Yd (4,6-, 4,7- або 4,8-заміщені); Ye (2,6- або 4,6-заміщені); Yf (2,6- або 4,6-заміщені); Yg (5,3- або 5,7-заміщені); Yi₁ (1,5-, 1,6- або 1,7-заміщені); Yi₂ (2,5-, 2,6-, 2,7- або 2,8-заміщені); і Yh (2,4-, 2,5-, 2,6- або 2,7-заміщені).

Однак, X і Y не є одночасно простими зв'язками.

бути незаміщеною або заміщеною по 1 - 6 довільним положенням атомом галогену, -C₁₋₆ алкілом або -OC₁₋₆ алкілом, і переважно атомом хлору, атомом фтору, -метилом або -метокси. Крім того, згадана зв'язувальна група більш переважно є незаміщеною або заміщеною по 1 або 2 положенням -фтором, -метилом або -метокси. Крім того, зірочка (*) в наступних групах зв'язувальних групах показує приєднання Z.

Z є атом водню або замісник, що вибирають з наступної групи A:

Група A: -C₁₋₆алкіл, -етиніл, -галогеноC₁₋₆алкіл, -Cус, -C₁₋₆алкілен-OR, -C₁₋₆алкілен-COR, -C₁₋₆алкілен-COOR, -C₁₋₆алкілен-CONRR', -C₁₋₆алкілен-NRR', -C₁₋₆алкілен-Cус, -C₁₋₆алкілен-CO-Cус, -C₁₋₆алкілен-O-C₁₋₆алкілен-Cус, -C₁₋₆алкілен-SO₂R, -C₁₋₆алкілен-SO₂-Cус, -галоген, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -SO₂-NR-Cус, -SO₂-NR-C₁₋₆алкілен-Cус, -SO₂-Cус, -COR, -CO-Cус, -CO-Cус-C₁₋₆алкілен-Cус, -CO-C₁₋₆алкілен-Cус, -CO-Cус-Cус, -COOR, -CONRR', -CONR-C₁₋₆алкілен-OR', -CONR-C₁₋₆алкілен-CONRR', -CONR-C₁₋₆алкілен-Cус, -OR, -O-аліл, -O-галогеноC₁₋₆алкіл, -O-C₁₋₆алкілен-NRR', -O-C₁₋₆алкілен-CONRR', -O-C₁₋₆алкілен-NRCOR', -NRR', -NH-NH₂, -NRCOR', -NRCO-Cус, -NRCO-C₁₋₆алкілен-Cус, -NRCO-C₁₋₆алкілен-OR', -NR-C₁₋₆алкілен-COOR', -NR-C₁₋₆алкілен-CONRR', -NR-C₁₋₆алкілен-NR'R", -NR-C₁₋₆алкілен-NR'R", -NR-C₁₋₆алкілен-NR'COR", -NR-C₁₋₆алкілен-OR', -NR-Cус, -NR-Cус-Cус, -NR-Cус-CO-Cус, -NR-Cус-CO-C₁₋₆алкілен-Cус, -NR-Cус-NR'-Cус, -NR-Cус-NR'-C₁₋₆алкілен-Cус, -NR-C₁₋₆алкілен-Cус, -NR-C₁₋₆алкілен-Cус-NR'-Cус, -NR-C₁₋₆алкілен-Cус-CO-Cус, -NR-C₁₋₆алкілен-Cус-NR'-Cус, -NRSO₂R', -S-C₁₋₆алкілен-CO-Cус, -S-C₁₋₆алкілен-COOR', -S-C₁₋₆алкілен-NRCOR', і -S-C₁₋₆алкілен-CONRR'.

Переважними прикладами Z є атом водню або будь-які наступні замісники: C₁₋₆ алкіл, -галогено C₁₋₆ алкіл, -Cус, -C₁₋₆ алкілен-COOR, -C₁₋₆ алкілен-CONRR', -C₁₋₆ алкілен-NRR', -C₁₋₆ алкілен-Cус, -галоген, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -CO-Cус, -CO-Cус-Cус, -COOR, -CONRR', -CONR-C₁₋₆ алкілен-Cус, -OR, -O-галогено C₁₋₆ алкіл, -O-C₁₋₆ алкілен-NRR', -NRR', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'R", -NR-Cус-Cус, -NR-Cус-CO-Cус, -NR-C₁₋₆ алкілен-Cус, -NR-C₁₋₆ алкілен-OR', -NHSO₂R', -S-C₁₋₆ алкілен-NRCOR' і -S-C₁₋₆ алкілен-CONRR'. Більш переважними прикладами Z include атом водню або замісники, що вибирають з наступної групи A': -C₁₋₆ алкіл, -піперазиніл, -піперидино, -морфоліно, -піролідиніл, -дигідропіроліл, -C₁₋₆ алкілен-OH, -C₁₋₆ алкілен-COON, -C₁₋₆ алкілен-COONCH₃, -C₁₋₆ алкілен-CONH₂, -C₁₋₆ алкілен-N(CH₃)₂, -C₁₋₆ алкілен-(феніл), -C₁₋₆ алкілен-(нафтил), -C₁₋₆ алкілен-(піперазиніл), -фтор, -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(піперазиніл), -CO-(морфоліл), -CO-(піридил)піперазиніл, -COOH, -COONCH₃, -COONCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆ алкілен-(піридил), -OH, -трифторметокси, -O-C₁₋₆ алкілен-N(CH₃)₂, -N(C₁₋₆ алкіл)₂, -NR-C₁₋₆ алкілен-N(CH₃)₂, -NR-C₁₋₆ алкілен-(морфоліно), -NR-C₁₋₆ алкілен-(циклопропіл), -NR-C₁₋₆ алкілен-(феніл), -NR-(піперазил)феніл, -NR-(феніл)-CO-(піперазиніл), -NR-C₁₋₆ алкілен-OH, -NR-C₁₋₆ алкілен-ONCH₃, -NHSO₂(C₁₋₆ алкіл), -S-C₁₋₆ алкілен-NRCOCH₃ і -S-C₁₋₆ алкілен-CONH₂.

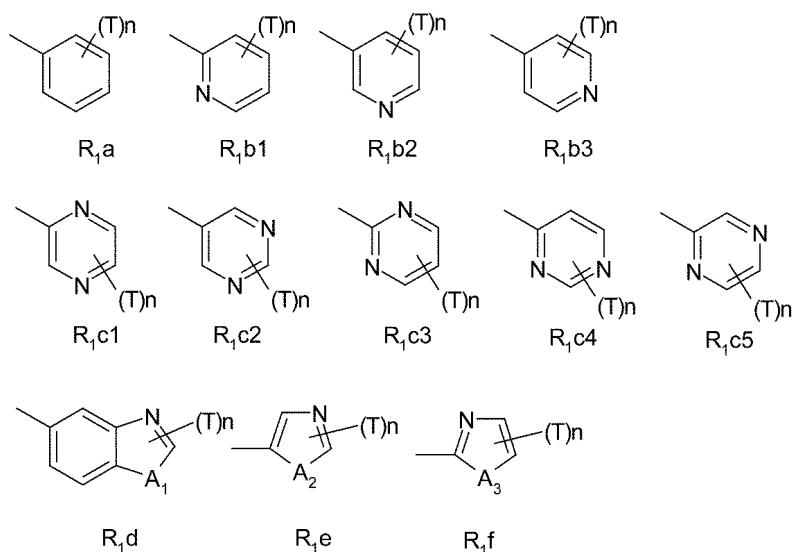
Згаданий вище -піперазиніл, -піперидино, -морфоліно, -піролідиніл, -дигідропіроліл, -феніл і -нафтил може бути відповідно додатково заміщений -OH, -метил, -етил, -н-пропіл, -ізопропіл, -трифторметил, -2-фторетил, -2,2,2-трифторетил, -3,3,3-трифторпропіл, -4-фторбутил, -диметиламіно, -гідроксиметил, -ацетил або -феніл.

Навіть більш переважними прикладами Z є - атом водню, -хлор, -фтор, -гідрокси, -CN, -трифторметокси, -метокси, -2-(N,N-диметиламіно)-етокси, -метил, -етил, -1-метил-етил, -н-бутил, -т-бутил, -2,2-диметил-пропіл, -н-гексил, -2-гідроксиетил, -2-гідрокси-пропіл, -2-гідрокси-1-метил-етил, -феніл-етил, -4-фтор-феніл-метил, -трифторметил, -нафтилметил, -піперазин-1-ілметил, -4-метилпіперазин-1-ілметил, -4-н-пропіл-піперазин-1-ілметил, -4-і-

пропіл-піперазин-1-ілметил, -4-(2'-фторетил)-піперазин-1-ілметил, -4-(2',2',2'-трифторетил)-піперазин-1-ілметил, -4-(3',3',3'-трифторпропіл)-піперазин-1-ілметил, -4-(4'-фторбутил)-піперазин-1-ілметил, -3-метоксикарбоніл-н-пропіл, -3-карбоксил-н-пропіл, -3-карбамоіл-н-пропіл, -2-метоксикарбоніл-етил, -морфолін-4-ілкарбоніл, -4-піридин-3-іл-піперазин-1-ілкарбоніл, -карбоксил, -метоксикарбоніл, -етоксикарбоніл, -карбамоіл, -N-піридин-3-ілметил-карбамоіл, -2-карбамоіл-етилтіо, -2-ацетиламіно-етилтіо, -метиламіно, -диметиламіно, -етиламіно, -н-бутиламіно, -3-гідрокси-н-пропіламіно, -феніламіно, -і-пропіламіно, -2-феніл-етиламіно, -2,4-дифтор-феніламіно, -3,3-диметил-бутиламіно, -метил(3-метилбутил)аміно, -3-(N,N-диметиламіно)-н-пропіламіно, -метил(3-(N,N-диметиламіно)-н-бутил)аміно, -метил(2-(N,N-диметиламіно)-н-пропіл)аміно, -метил(3-(N,N-диметиламіно)-н-пропіл)аміно, -метил(2-(N,N-диметиламіно)-етил)аміно, -метил(2-метил-пропіл)аміно, -2-гідроксиетиламіно, -2-гідрокси-1-метил-етиламіно, -N,N-(2-гідрокси)-н-пропіламіно, -N,N-(2-гідроксиетил)-метиламіно, -N,N-(2-метоксиетил)метиламіно, -N,N-етил(2-диметиламіно-етил)аміно, -циклогексилметиламіно, -4-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,6-дифторфеніламіно, -4-(4-етилпіперазин-1-іл)-2,6-дифторфеніламіно, -4-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2,6-дифторфеніламіно, -5-(4-етилпіперазин-1-карбоніл)-2-метилфеніламіно, -3-морфолініл-н-пропіламіно, -4-метил-піперазиніл, -4-етил-піперазиніл, -4-ацетил-піперазиніл, -4-феніл-піперазиніл, -4-диметиламіно-піперидино, -N-етил-піперидино, -3-гідрокси-піперидино, -4-гідрокси-піперидино, -N-морфоліно, -2-гідроксиметил-піролідиніл, -3-гідрокси-N-піролідиніл, -метилсульфоніламіно, -метилсульфоніл, -аміноссульфоніл, -циклопропілметил(н-пропіл)аміно, -3,5-диметил-морфоліно, -3-морфоліно-н-пропіламіно, -2-бензоциклопентиламіно, -N-дигідропіроліл-дигідропіроліл, і -циклогексиламіно.

Крім того, m представляє ціле число 1 або 2, і є переважно 1.

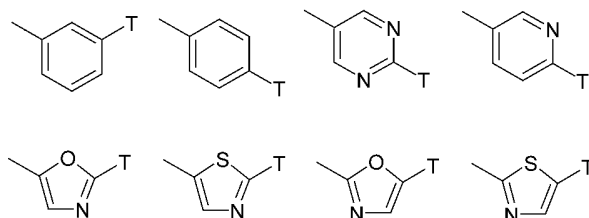
Крім того, R¹ є циклічний замісник, що вибирають з наступної групи, що має n замісників T.



Тут, А₁, А₂ і А₃ відповідно і незалежно вибирають з NH, S або O. Переважними прикладами А₁ є S і NH. Переважними прикладами А₂ є S і O. Крім того, переважними прикладами А₃ є S і O.

Переважаючими прикладами R¹ є R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e} і R_{1f}, більш переважними прикладами є R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4} і R_{1c5}, навіть більш переважними прикладами є R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4} і R_{1c5}, і особливо переважним прикладом є R_{1c2}. В цей час, n є переважно 0 або 1.

Крім того, переважними прикладами способу розташування до положення заміщення -(T)ⁿ в R¹ є мета-положення (положення 3 або положення 5) і пара-положення (положення 4) відносно положення заміщення 2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину або 2-морфолін-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину R₁ у випадку R¹ є R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2} або R_{1c3}, і переважно положення 3 або положення 4 у випадку R¹ є R_{1e} або R_{1f}. Далі показані приклади положення заміщення T в R₁.



У випадку R¹ є групою похідною від піридину, піримідину або тіазолу зокрема в R₁, ці групи переважно приєднані до матриксу як -піридин-3-іл, -піримідин-5-іл або -тіазол-2-іл, відповідно.

Крім того, T представляє замісник, що вибирають з наступної групи В.

Група В: -Сус, -С₁₋₆ алкіл, -С₁₋₆ алкілен-OR, -С₁₋₆ алкілен-NRR', -С₁₋₆ алкілен-CONRR', -С₁₋₆ алкілен-NRCOR', -С₁₋₆ алкілен-Сус, -OR, -О-галоген-С₁₋₆ алкіл, -О-С₁₋₆ алкілен-Сус, -О-COOR, -О-COR, -О-CONRR', -NRR', -NR-С₁₋₆ алкілен-NR'R'', -NR-С₁₋₆ алкілен-OR', -галоген, -CO-Сус, -CO-Сус-Сус, -CO-С₁₋₆ алкілен-Сус, -COOR, -COO-С₁₋₆ алкілен-OR, -COO-С₁₋₆ алкілен-NRR', -COO-С₁₋₆ алкілен-Сус, -CONRR', -CONR-С₁₋₆ алкілен-OR', -CONR-С₁₋₆ алкілен-NR'R'', -CONR-С₁₋₆ алкілен-CONR'R'', -CONR-Сус, -CONR-С₁₋₆ алкілен-Сус, -SO₂NRR', -NRSO₂R', -CN і -NH-NH₂.

T є переважно -Сус, -С₁₋₆ алкіл, -С₁₋₆ алкілен (азотовмісне гетероциклічне кільце), -С₁₋₆ алкілен-ОН, -С₁₋₆ алкілен-CONH(С₁₋₆ алкіл), -С₁₋₆ ал-

кілен-NH₂, -С₁₋₆ алкілен-N(С₁₋₆ алкіл)₂, -ОН, -О-С₁₋₆ алкіл, -О-трифторметил, -О-С₁₋₆ алкілен (піридил), -О-С₁₋₆ алкілен-феніл, -О-COOR, -О-COCH₃, -О-CONH(С₁₋₆ алкіл), -NH₂, -NR-С₁₋₆ алкілен-N(С₁₋₆ алкіл)₂, -NR-С₁₋₆ алкілен-ОН, -NR-С₁₋₆ алкілен-О(С₁₋₆ алкіл), -фтор, -CO-Сус, -CO-С₁₋₆ алкілен-Сус, -COO(С₁₋₆ алкіл), -COO-С₁₋₆ алкілен-ОН, -COO-С₁₋₆ алкілен-ОCH₃, -COO-С₁₋₆ алкілен-N(С₁₋₆ алкіл)₂, -COO-С₁₋₆ алкілен-Сус, -CONH₂, -CONH(С₁₋₆ алкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)₂, -CON(С₁₋₆ алкіл)феніл, -CON(С₁₋₆ алкіл)(С₃₋₆ циклоалкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)циклопропілметил, -CONR-С₁₋₆ алкілен-ОН, -CONR-С₁₋₆ алкілен-ОCH₃, -CONR-С₁₋₆ алкілен-N(С₁₋₆ алкіл)₂, -CONR-С₁₋₆ алкілен-CONH₂, -CONR-Сус, -CONR-С₁₋₆ алкілен-Сус, -SO₂NH₂, NHSO₂CH₃, -CN або -NH-NH₂, і згадана вище Сус може бути також відповідно заміщена -ОН, -метилом, -етилом, -диметиламіно, -гідроксиметилом, -ацетилом, -фенілом або -піролідинілом.

Більш переважними прикладами Т є група, що вибирають з наступної групи В': -C₁₋₆ алкіл, -C₁₋₆ алкілен-ОН, -C₁₋₆ алкілен-NH₂, -C₁₋₆ алкілен-CONH(C₁₋₆ алкіл), -ОН, -О-C₁₋₆ алкіл, -О-C₁₋₆ алкілен-(азотовмісне гетероциклічне кільце), -О-C₁₋₆ алкілен-(феніл), -О-COCH₃, -О-CONH(C₁₋₆ алкіл), -NH₂, -фтор, -COO(C₁₋₆ алкіл), -COO-C₁₋₆ алкілен-ОН, -COO-C₁₋₆ алкілен-OCH₃, -COO-C₁₋₆ алкілен-N(C₁₋₆ алкіл)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ алкіл), -CON(C₁₋₆ алкіл)₂, -CON(C₁₋₆ алкіл)(феніл), -CON(C₁₋₆ алкіл)(C₃₋₆ циклоалкіл), -CON(C₁₋₆ алкіл)(циклопропілметил), -CONR-C₁₋₆ алкілен-ОН, -CONR-C₁₋₆ алкілен-OCH₃, -CONR-C₁₋₆ алкілен-N(C₁₋₆ алкіл)₂, -CONR-C₁₋₆ алкілен-CONH₂, -CONR-Сус, -CONR-C₁₋₆ алкілен-(азотовмісне гетероциклічне кільце), -CN, -NH-NH₂ і -NHSO₂CH₃.

Тут, азотовмісне гетероциклічне кільце в згаданому вище Т означає насичену, частково ненасичену або ароматичне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить, принаймні, один атом азоту, яке окрім атома(ів) азоту, може додатково містити 1 - 2 гетероатоми, що вибирають з атома кисню або атома сірки. Прикладами таких азотовмісних гетероциклічних кілець є ароматичні гетероциклічні кільця, такі як пірол, піразол, імідазол, триазол, оксазол, ізоксазол, індазол, тіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, оксазин або триазин, і неароматичні гетероциклічні кільця, такі як азиризин, азетидин, піролідин, імідазолін, оксазолін, імідазолідин, оксазолідин, тіазин, піперидин, піперазин, морфолін або азепан. Переважними прикладами азотовмісних гетероциклічних кілець є азиризин, азетидин, піролідин, піразол, тіазол, піридин, піримідин, піперидин, піперазин, морфолін і азепан, де особливо переважними прикладами є азиризин, азетидин, піролідин, піразол, тіазол, піридин, піримідин, морфолін, піперазин, піперидин і азепан. Згадане азотовмісне гетероциклічне кільце може бути також відповідно заміщене -ОН, -метил, -етил, -диметиламіно, -гідроксиметил або -ацетил.

Більш того, переважними прикладами Т є -гідрокси, -метокси, -т-бутилокси, -етиламінокарбонілокси, -метилкарбонілокси, -2-(2-піридил)етокси, -2-(3-піридил)етокси, -3-(3-піридил)-н-пропокси, -4-піридил-метокси, -бензиллокси, -фтор, -аміно, -гідразино, -метил, -гідроксиметил, -амінометил, -діетиламіно-метил, -карбоксил, -метоксикарбоніл, -2-(N,N-диметиламіно)-етокси-карбоніл, -карбамоїл, -метилкарбамоїл, -фенілкарбамоїл, -диметилкарбамоїл, -діетилкарбамоїл, -н-пропіламінокарбоніл, -ізобутиламінокарбоніл, -1-метил-н-бутиламінокарбоніл, -3,3-диметил-н-бутиламінокарбоніл, -N-ізопропіл-N-метиламінокарбоніл, -N-ізобутил-N-метиламінокарбоніл, -N-(3-метил-н-бутил)-N-метиламінокарбоніл, -циклопентиламінокарбоніл, -циклогексиламінокарбоніл, -N-циклопропілметил-N-н-пропіламінокарбоніл, -2-бензоциклопентиламінокарбоніл, -3-гідрокси-н-пропіламіно, -2-гідрокси-1-феніл-амінокарбоніл, -N-етил-N-(2-гідроксиетил)амінокарбоніл, -N-метил-N-(2-метокси-етил)амінокарбоніл, -2-метокси-етиламінокарбоніл, -2-(N,N-

диметиламіно)-етиламіно-карбоніл, -2-(N,N-диметиламіно)-метиламіно-карбоніл, -2-(N,N-діетиламіно)-етиламіно-карбоніл, -2-(N,N-диметиламіно)-н-пропіламіно-карбоніл, -2-N-морфолінілетиламінокарбоніл, -3-N-морфолінілпропіламінокарбоніл, -N-(3,5-диметилморфолініл)амінокарбоніл, -(2-піридил)метиламіно-карбоніл, -2-(2-піридил)етиламіно-карбоніл, -4-піридил-метиламіно-карбоніл, -2-(4-піридил)етиламіно-карбоніл, -2-карбамоїл-метиламіно-карбоніл, -2-карбамоїл-етиламіно-карбоніл, -бензиламінокарбоніл, -2-феніл-етиламіно-карбоніл, -N-метил-піперазил-карбоніл, -N-етил-піперазино-карбоніл, -4-феніл-піперазинокарбоніл, -4-гідроксипіперидино-карбоніл, -3-гідрокси-піролідиніл-карбоніл, -2-(N-піролідиніл)етил-карбоніл, -2-гідроксиметил-піролідиніл-карбоніл, -4-(N-піролідиніл)-піперидино-карбоніл, -N-(2,5-дигідро-1H-піролід-карбоніл, -N-азетидино-карбоніл, -4,5-диметил-тіазолілкарбоніл, -CN, -циклогексилметиламінокарбоніл і метилсульфоніламіно, де особливо переважними прикладами є -гідрокси, -метокси, -т-бутокси або -аміно.

n представляє ціле число 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і у випадку n є 2 - 5, групи Т можуть бути однаковими або різними. n є переважно 0, 1 або 2, більш переважно 0 або 1, і навіть більш переважно 1.

Переважаючою R¹ є група, що вибирають з -3-метокси-феніл, -3-гідрокси-феніл, -4-фтор-3-гідрокси-феніл, -2-фтор-3-гідрокси-феніл, -3-гідроксиметил-феніл, -3-бензилокси-2,6-дифтор-феніл, -4-амінометил-феніл, -4-фтор-3-гідроксиметил-феніл, -N-(2-диметиламіно-етил)-3-карбамоїл-феніл, -N-(2-диметиламіно-етил)-4-карбамоїл-феніл, -N-(2-піридин-3-іл-етил)-3-карбамоїл-феніл, N-метил-3-карбамоїлфеніл, -3-(2-диметиламіно-етоксикарбоніл)-феніл, -N-(1-метил-бутил)-3-карбамоїл-феніл, -3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл-феніл, -N-(2-діетиламіно-етил)-4-карбамоїл-феніл, -3-(2,6-диметилморфолін-4-іл)карбоніл-феніл, -N-(2-диметиламіно-етил)-N-метил-3-карбамоїл-феніл, -піридин-3-іл, -піридин-4-іл, -2-аміно-піридин-5-іл, -5-аміно-піридин-2-іл, -2-аміно-піперидин-5-іл, -2-аміно-3-метокси-піперидин-5-іл, -2-метокси-піперидин-5-іл, -2,4-диметокси-піперидин-5-іл або -1H-бензоімідазол-5-іл, більш переважно група, що вибирають з -3-гідрокси-феніл, -4-амінометил-феніл, -2-аміно-піперидин-5-іл, -4-фтор-3-гідрокси-феніл, -4-фтор-3-гідроксиметил-феніл, -2-аміно-піридин-5-іл, -5-аміно-піридин-2-іл, -2,4-диметокси-піперидин-5-іл, -1H-бензоімідазол-5-іл, -3-(2-диметиламіно-етоксикарбоніл)-феніл або -N-(2-диметиламіно-етил)-3-карбамоїл-феніл, навіть більш переважно група, що вибирають з -3-гідрокси-феніл або -2-аміно-піримідин-5-іл, і особливо переважно -2-аміно-піримідин-5-іл.

Крім того, R, R' і R'' в згаданих вище групах А і В можуть бути однаковими або різними і представляти атом водню або -C₁₋₆ алкіл, і згаданий -C₁₋₆ алкіл може бути заміщений групою, що виби-

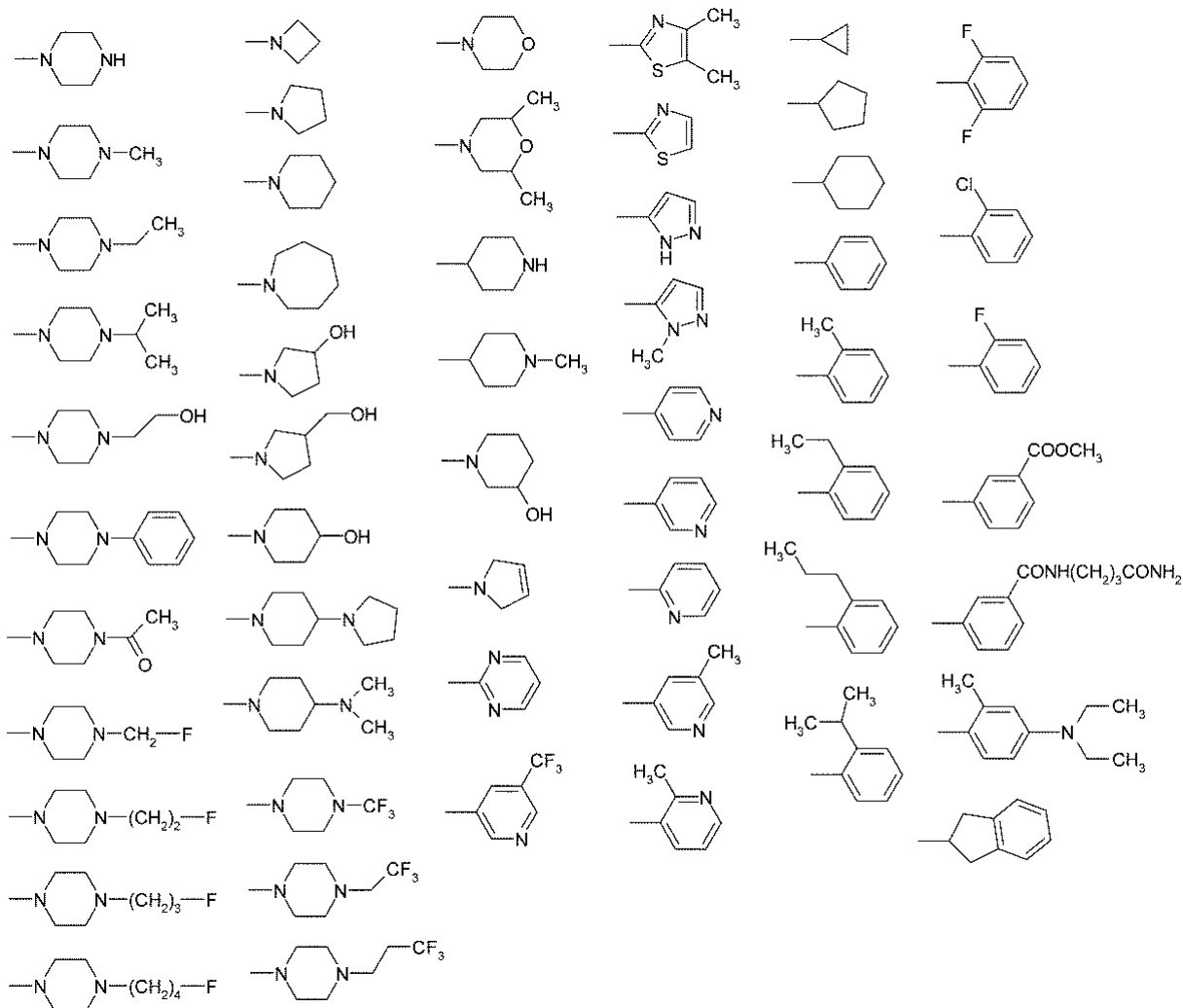
рають з -ОН, -О(С₁₋₆ алкіл), -COOH, -COO(С₁₋₆ алкіл), -CONH₂, -CONH(С₁₋₆ алкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)₂, -NHCO(С₁₋₆ алкіл), -NH₂, -NH(С₁₋₆ алкіл) або -N(С₁₋₆ алкіл)₂. Крім того, R, R' і R" в групі В можуть бути однаковими або різними і переважно представляти атом водню або незаміщений -С₁₋₆ алкіл.

В згаданих вище групах А і В, Сус представляє згадане вище вуглеводневе кільце або згадане вище азотовмісне гетероциклічне кільце, -Сус є моновалентною групою похідною від ароматичного або не-ароматичного, моноциклічного або біциклічного вуглеводневого кільця або азотовмісного гетероциклічного кільця, і -Сус- є дивалентною групою похідною від ароматичного або неароматичного, моноциклічного або біциклічного вуглеводневого кільця або азотовмісного гетероциклічного кільця. Згадане вуглеводневе кільце і згадане азотовмісне гетероциклічне кільце може бути заміщеним по 1 - 3 положенням групою, що вибирають з -R (R не є атом водню в цей час), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -галогено С₁₋₆ алкіл, атом галогену, -OR, -О-галогено С₁₋₆ алкіл, -NRR' або -SO₂R. Крім того, R, R' і R" згаданої -NRR', -NR'R" або -CONRR' в згаданій вище групі А, групі В і Сус можуть також утворювати 3-7-членне азотовмісне насичене

вуглеводневе кільце разом з сусіднім N. Прикладами цього 3-7-членного, азотовмісного насиченого вуглеводневого кільця є азиридин, азетидин, піролідін, піперидин і азепан. Крім того, це 3-7-членне, азотовмісне насичене вуглеводневе кільце також може містити 1 - 3 інших гетеро атомів, таких як атом азоту, атом кисню або атом сірки, і це 3-7-членне, азотовмісне насичене вуглеводневе кільце переважно є 5-6-членним кільцем, прикладами яких є імідазолідін, оксазолідін, піперазин і морфолін.

Сус є переважно незаміщеним, або може також бути заміщеним по 1 - 3 положенням -ОН, -О(С₁₋₆ алкіл), -О-С₁₋₆ алкілен-ОН, -О(трифторметил), -С₁₋₆ алкіл, -С₁₋₆ алкілен-ОН, -трифторметил, -COO(С₁₋₆ алкіл), -CONH₂, -CONH(С₁₋₆ алкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)₂, -NH₂, -NH(С₁₋₆ алкіл), -N(С₁₋₆ алкіл)₂, -N(С₁₋₆ алкіл)CO(С₁₋₆ алкіл), атом галогену, -SO₂(С₁₋₆ алкіл) або -CO(С₁₋₆ алкіл), і більш переважно незаміщеним або заміщеним по 1 - 3 положенням групою, що вибирають з групи, яка містить -метил, -етил, -ОН, -F, -Cl, -трифторметил, -диметиламіно, -гідроксиметил, -метокси, -ацетил і -метоксикарбоніл.

Переважними прикладами -Сус є групи приведені нижче.



Крім того, переважними прикладами Сус в групі А як частини -Z в загальній формулі (I) є вуглеводневі кільця, особливими прикладами яких є ароматичні вуглеводневі кільця, такі як бензол або нафталін; і неароматичні вуглеводневі кільця, включаючи насичені вуглеводневі кільця, такі як циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, спіро[2.3]гексан або спіро[3.3]гептан, і частково ненасичені вуглеводневі кільця, такі як індан, тетрагідронафталін, циклопропен, циклобутен, циклопентен або циклогексен. Переважними прикладами вуглеводневих кілець є бензол, нафталін і циклопропан, і більш переважно бензол. Крім того, особливими прикладами азотовмісних гетероциклічних кілець є ароматичні гетероциклічні кільця, такі як пірол, піразол, імідазол, триазол, оксазол, ізоксазол, індазол, тіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, оксазин, триазин, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензопіразол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин, пурин або птеридин, і неароматичні гетероциклічні кільця, такі як азиризин, азетидин, піролідін, імідазолін, оксазолін, імідазолідин, оксазолідин, тіазин, піперидин, піперазин, морфолін або азепан. Пе-

режними прикладами азотовмісних гетероциклічних кілець є азиризин, азетидин, піролідін, піразол, тіазол, піридин, піримідин, морфолін, піперазин, піперидин і азепан, де особливо переважними прикладами є азотовмісні гетероциклічні кільця, такі як піразол, тіазол, піридин, піримідин, морфолін, піперазин, піперидин і азепан. Більш переважним вуглеводневим кільцем і азотовмісним гетероциклічним кільцем в Сус є моновалентні або дивалентні групи похідні від бензолу, нафталіну, циклопропану, циклобутану, циклопентану, циклогексану, індану, азиризину, азетидину, піролідину, піразолу, тіазолу, піролу, дигідропіролу, піридину, піримідину, морфоліну, піперазину, піперидину або азепану, і навіть більш переважними є моновалентні або дивалентні групи похідні від бензолу, піразолу, тіазолу, піридину, піримідину, морфоліну, піперазину, піперидину або азепану.

Крім того, особливими прикладами переважних Сус в групі В як частині -Т в загальній формулі (I) є вуглеводневі кільця включаючи ароматичні вуглеводневі кільця, такі як бензол або нафталін; і неароматичні вуглеводневі кільця включаючи насичені вуглеводневі кільця, такі як

циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, спіро[2.3]гексан або спіро[3.3]гептан, і частково ненасичені вуглеводневі кільця, такі як індан, тетрагідронафталін, циклопропен, циклобутен, циклопентен або циклогексен. Переважними прикладами вуглеводневих кілець є циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, бензол, нафталін і індан, і більш переважно бензол. Крім того, особливими прикладами азотовмісних гетероциклічних кілець є ароматичні гетероциклічні кільця, такі як пірол, піразол, імідазол, триазол, оксазол, ізоксазол, індазол, тіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, оксазин, триазин, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензопіразол, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, хіназолін, фталазин, пурин або птеридин, і неароматичні гетероциклічні кільця, такі як азиризин, азетидин, піролідин, імідазолін, оксазолін, імідазолідин, оксазолідин, тіазин, 2,5-дигідропірол, піперидин, піперазин, морфолін або азебан. Переважними прикладами азотовмісних гетероциклічних кілець є моноциклічні азотовмісні гетероциклічні кільця, і згадані моноциклічні азотовмісні гетероциклічні кільця є такими як визначено раніше. Переважними прикладами азотовмісних гетероциклічних кілець є азиризин, азетидин, піролідин, піразол, тіазол, пірол, дигідропіроли, такі як 2,5-дигідропірол, піридин, піримідин, морфолін, піперазин, піперидин і азебан, і азотовмісні гетероциклічні групи похідні від них є переважними. Більш переважними серед цих Сус є моновалентні або дивалентні групи похідні від бензолу, азиридины, азетидину, піролідину, піразолу, тіазолу, піридину, піримідину, морфоліну, піперазину або піперидину.

Переважні приклади Сус в згаданій вище групі А є або незаміщені, або відповідно заміщені по 1 - 3 положенням -ОН, -О(С₁₋₆ алкіл), -О-С₁₋₆ алкілен-ОН, -С₁₋₆ алкіл, -С₁₋₆ алкілен-ОН, -фтор С₁₋₆ алкіл, -COO(С₁₋₆ алкіл), -CONH₂, -CONH(С₁₋₆ алкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)₂, -NH₂, -NH(С₁₋₆ алкіл), -N(С₁₋₆ алкіл)₂, -SO₂(С₁₋₆ алкіл) або -CO(С₁₋₆ алкіл).

Переважні приклади Сус в згаданій вище групі В є або незаміщені, або відповідно заміщені по 1 - 3 положенням -ОН, -О(С₁₋₆ алкіл), -С₁₋₆ алкіл, -NH₂, -NH(С₁₋₆ алкіл), -N(С₁₋₆ алкіл)₂ або -CO(С₁₋₆ алкіл), де більш переважні приклади є або незаміщені, або відповідно заміщені по 1 - 3 положенням -ОН, -метил, -етил, -диметиламіно, -гідроксиметил або -ацетил.

Крім того, в згаданій вище групі А і В, -С₁₋₆ алкілен може бути заміщеним по 1 - 3 положенням групою, що вибирають з -С₁₋₆ алкіл, -ОН, -CONH₂, -NH₂, -NH(С₁₋₆ алкіл) або -N(С₁₋₆ алкіл)₂.

Серед сполук представлених загальною формулою (I) представленого винаходу, переважними прикладами одного з аспектів сполук є сполуки, що мають наступні комбінації замісників:

Х є простий зв'язок, -CO- або -CS-;

Y є простий зв'язок або дивалентну зв'язувальну групу, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину, піримідину, тіазолу або імідазолу;

Z є атом водню або замісник, що вибирають з наступної групи А':

група А': -С₁₋₆ алкіл, -піперазиніл, -піперидино, -морфоліно, -піролідиніл, -дигідропіроліл, -С₁₋₆ алкілен-ОН, -С₁₋₆ алкілен-COOH, -С₁₋₆ алкілен-COOCH₃, -С₁₋₆ алкілен-CONH₂, -С₁₋₆ алкілен-N(CH₃)₂, -С₁₋₆ алкілен-(феніл), -С₁₋₆ алкілен-(нафтил), -фтор, -С₁₋₆ алкілен-(піперазиніл), -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(піперазиніл), -CO-(морфоліл), -CO-((піридил)піперазиніл), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-С₁₋₆ алкілен-(піридил), -ОН, -трифторметокси, -О-С₁₋₆ алкілен-N(CH₃)₂, -N(С₁₋₆ алкіл)₂, -NR-С₁₋₆ алкілен-N(CH₃)₂, -NR-С₁₋₆ алкілен-(морфоліно), -NR-С₁₋₆ алкілен-(циклопропіл), -NR-С₁₋₆ алкілен-(феніл), -NR-((піперазиніл)феніл), -NR-(феніл)-CO-(піперазиніл), -NR-С₁₋₆ алкілен-ОН, -NR-С₁₋₆ алкілен-OCH₃, -NHSO₂(С₁₋₆ алкіл), -S-С₁₋₆ алкілен-NR-COCH₃ і -S-С₁₋₆ алкілен-CONH₂ (the above - піперазиніл, -піперидино, -морфоліно, -піролідиніл, -дигідропіроліл, -феніл і -нафтил може бути додатково відповідно заміщений -ОН, -метил, -етил, -н-пропіл, -ізопропіл, -трифторметил, -2-фторетил, -2,2,2-трифторетил, -3,3,3-трифторпропіл, -4-фторбутил, -диметиламіно, -гідроксиметил, -ацетил або -феніл);

R¹ є R_{1a}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c2}, R_{1e} або R_{1f}, і А₃ є S або О в цей час;

n є 0, 1 або 2;

m є 1; і

Т представляє атом водню або замісник, що вибирають з наступної групи В':

група В': -С₁₋₆ алкіл, -С₁₋₆ алкілен-ОН, -С₁₋₆ алкілен-NH₂, -С₁₋₆ алкілен-CONH(С₁₋₆ алкіл), -ОН, -О-С₁₋₆ алкіл, -О-С₁₋₆ алкілен-(азотовмісна гетероциклічна моноциклічна група), -О-С₁₋₆ алкілен-(феніл), -О-COCH₃, -О-CONH(С₁₋₆ алкіл), -NH₂, -фтор, -COO(С₁₋₆ алкіл), -COO-С₁₋₆ алкілен-ОН, -COO-С₁₋₆ алкілен-OCH₃, -COO-С₁₋₆ алкілен-N(С₁₋₆ алкіл)₂, -CONH₂, -CONH(С₁₋₆ алкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)₂, -CON(С₁₋₆ алкіл)(феніл), -CON(С₁₋₆ алкіл)(С₃₋₆ циклоалкіл), -CON(С₁₋₆ алкіл)(циклопропілметил), -CONR-С₁₋₆ алкілен-ОН, -CONR-С₁₋₆ алкілен-OCH₃, -CONR-С₁₋₆ алкілен-N(С₁₋₆ алкіл)₂, -CONR-С₁₋₆ алкілен-CONH₂, -CONR-Сус, -CONR-С₁₋₆ алкілен-(азотовмісна гетероциклічне моноциклічне кільце), -CN, -NH-NH₂, і -NHSO₂CH₃ (згаданим вище азотовмісним гетероциклічним моноциклічним кільцем є моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить принаймні один атом азоту, що може також містити атома кисню або атом сірки на додаток до атома азоту, і може бути насиченим, частково ненасиченим або ароматичним. Азотовмісне гетероциклічне моноциклічне кільце може бути також відповідно заміщеним -ОН, -метил, -етил, -диметиламіно, -гідроксиметил, -ацетил, -феніл або -піролідиніл).

Серед сполук представлених загальною формулою (I) представленого винаходу, переважними прикладами інших аспектів сполук є сполуки, що мають наступні комбінації замісників:

сполуки, в яких Х є зв'язувальною групою, що вибирають з -CO-, -CS-, -SO₂- або -CH₂-; Y є простий зв'язок; і Z є атом водню або група, що вибирають з -С₁₋₆ алкіл, -Сус, -OR, -NRR', -NR-Сус, -

NR-C₁₋₆ алкілен-Сус, -COOR, -C₁₋₆ алкілен-COOR, -C₁₋₆ алкілен-CONRR' або -C₁₋₆ алкілен-NRR' (більш переважно Z є атом водню або група, що вибирають з -метил, -етил, -т-бутил, -феніл, -піридил, -NH-C₁₋₆ алкіл, -N(C₁₋₆ алкіл)₂, -NH-(феніл, який може бути заміщений групою, що вибирають з -F, -CF₃ або -метил), -O-C₁₋₆ алкіл, -C₁₋₆ алкіл-N(C₁₋₆ алкіл)₂, -C₁₋₆ алкілен-COOH, -C₁₋₆ алкілен-COO-C₁₋₆ алкіл або -COO-C₁₋₆ алкіл); і

сполук, в яких X є зв'язувальною групою, що вибирають з -CO- або -CS-; Y є простий зв'язок; і Z є групою, що вибирають з -Сус, -C₁₋₆ алкілен-Сус, -C₁₋₆ алкілен-CO-Сус, -C₁₋₆ алкілен-O-C₁₋₆ алкілен-Сус, -C₁₋₆ алкілен-SO₂-Сус, -NRCO-Сус, -NRCO-C₁₋₆ алкілен-Сус, -NR-Сус, -NR-Сус-Сус, -NR-Сус-CO-Сус, NR-C₁₋₆ алкілен-Сус-CO-Сус, -NR-Сус-CO-C₁₋₆ алкілен-Сус, -NR-Сус-NR'-Сус, -NR-C₁₋₆ алкілен-Сус-NR'-Сус, -NR-Сус-NR'-C₁₋₆ алкілен-Сус або -NR-C₁₋₆ алкілен-Сус.

Серед сполук представлених загальною формулою (I) представленого винаходу, ще один інший аспект сполук переважно містить принаймні одне ароматичне вуглеводневе кільце або ароматичне гетероциклічне кільце в згаданому ланцюзі -X-Y-Z. Прикладами ароматичних вуглеводневих кілець є бензол і нафталін, в той час як прикладами ароматичних гетероциклічних кілець є пірол, піразол, імідазол, триазол, оксазол, ізоксазол, індазол, тіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, оксазин, триазин, індол, бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензопіразол, бензотіофен, бензофуран, хінолін, ізохінолін, хіноксалин, хіназолін, фталазин, пурин і птеридин. Переважними прикладами є бензол, піразол, тіазол, імідазол, піридин, піримідин і бензімідазол, в той час як більш переважними прикладами є бензол, піридин і піримідин. Ароматичне кільце є моновалентним у випадку розташування на кінці бічного ланцюга представленого -X-Y-Z, і дивалентним у випадку розташування в середині бічного ланцюга.

Прикладами переважних аспектів -X-Y-Z, що задовольняють цим умовам є сполуки, що мають комбінації замісників вказаних нижче:

[Модель 1]

X є простий зв'язок або зв'язувальна група, що вибирають з -CO- або -CS-;

Y є дивалентна зв'язувальна група, що походить від кільця, яке вибирають з бензолу, піридину, піримідину, піразолу, імідазолу, оксазолу, тіазолу, фурану, тіофену, хіноліну, бензоімідазолу, бензотіазолу, бензопіразолу, нафталіну або бензотіофену, і переважно бензолу, піридину або піримідин; і

Z є атом водню або замісник, що вибирають з групи А (де група А є такою як визначено вище);

в той час як моделлю, що є більш переважною ніж Модель 1 є така, в якій:

X є простий зв'язок;

Y є дивалентна зв'язувальна група, що походить від кільця, що вибирають з бензолу, піридину або піримідину; і

Z є атом водню або замісник, що вибирають з групи А (де група А є такою як визначено вище);

[Модель 2]

X є зв'язувальна група, що вибирають з -CO- або -CS-;

Y є простий зв'язок; і

Z є замісник, що вибирають з групи А₀:

(Група А₀: -Сус,

-C₁₋₆ алкілен-Сус,

-C₁₋₆ алкілен-CO-Сус,

-C₁₋₆ алкілен-O-C₁₋₆ алкілен-Сус,

-C₁₋₆ алкілен-SO₂-Сус,

-NRCO-Сус,

-NRCO-C₁₋₆ алкілен-Сус,

-NR-Сус,

-NR-Сус-Сус,

-NR-Сус-CO-Сус,

-NR-C₁₋₆ алкілен-Сус-CO-Сус,

-NR-Сус-CO-C₁₋₆ алкілен-Сус,

-NR-Сус-NR'-Сус,

-NR-C₁₋₆ алкілен-Сус-NR'-Сус,

-NR-Сус-NR'-C₁₋₆ алкілен-Сус, і

-NR-C₁₋₆ алкілен-Сус;

і в цей час, згаданий Сус є переважно ароматичним вуглеводневим кільцем або ароматичним гетероциклічним кільцем, і коли присутні 2 Сус в заміснику групи А або групи А₀, принаймні один є переважно ароматичним вуглеводневим кільцем або ароматичним гетероциклічним кільцем, і більш переважно, -Сус- є ароматичне вуглеводневе кільце і -Сус є азотовмісне гетероциклічне кільце).

Специфічні приклади сполук представлених загальною формулою (I) представленого винаходу і їх солей включають сполуки описані нижче і сполуки описані в наступних таблицях (включаючи їх вільні форми і солі). Однак, представлений винахід не повинен обмежуватись цими прикладами.

4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-01);

4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-02);

5-[4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ол (А-03);

4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-04);

7-(1Н-індазол-5-іл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-05);

7-(1Н-бензімідазол-5-іл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-06);

4-(3-метокси-феніл)-7-метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-07);

4-(3-метокси-феніл)-7-(6-метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (А-08);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (А-09);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (А-10);

5-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ол (A-11);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-ілметил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-12);

3-[7-(1Н-індазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-13);

3-[7-(1Н-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-14);

3-(7-метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-15);

3-[7-(2-метил-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-16);

3-[7-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-17);

3-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензонітрил (A-18);

3-[7-(2-метил-хінолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-19);

3-[7-(3-диметиламіно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-20);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметокси-феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-21);

3-(2-морфолін-4-іл-7-о-толіл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-22);

3-[7-(2,4-диметил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-23);

3-[7-(3-диметиламіно-пропіл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-24);

3-[7-(4-ізопропіл-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-25);

3-[7-(3-хлор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-26);

3-[7-(4-хлор-3-метил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-27);

3-[7-(2-хлор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-28);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-29);

3-[7-(5-метил-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-30);

3-[7-(4-хлор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-31);

2-фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-32);

2-фтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-33);

2-метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-34);

2-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-35);

3-[4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-пропан-1-ол (A-36);

2-морфолін-4-іл-4,7-ди-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-37);

2-морфолін-4-іл-4-піридин-3-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (A-38);

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (A-39);

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (A-40);

3-{7-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-41);

3-{7-[2-(2-диметиламіно-етокси)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-42);

3-[7-(4-диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-43);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-44);

3-(7-{2-[(3-диметиламіно-пропіл)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-45);

3-(7-{2-[(2-диметиламіно-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-46);

3-[7-(4-диметиламіно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-47);

N-{3-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-метансульфонамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-48);

3-(2-морфолін-4-іл-7-тіазол-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-49);

3-[7-(4-метансульфоніл-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-50);

4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфонамід (A-51);

3-(7-бензотіазол-6-іл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-52);

3-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфонамід (A-53);

3-(2-морфолін-4-іл-8-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-пуридо[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-54);

5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-ол (В-45);

3-(2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (В-46);

3-[7-(2,4-дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (В-47);

4-(3-метокси-феніл)-7-(4-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (В-48);

7-(4-метокси-бензил)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (В-49);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (В-50);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (В-51);

2-фтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніламін (В-52);

2,6-дифтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніламін (В-53);

4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніламін (В-54);

6-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піридин-3-іламін (В-55);

4-(3-гідроксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(етиламінокарбоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (С-01);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-етанон (С-02);

[4-(3-*т*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-фенілметанон (С-03);

[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-фенілметанон (С-04);

1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]пропан-1-он (С-05);

1-[4-(3-гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-2,2-диметилпропан-1-он (С-06);

4-(3-*т*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-(толуол-4-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (С-07);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(толуол-4-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-08);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбальдегід (С-09);

3-(7-метансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (С-10);

3-(7-етансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (С-11);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(толуол-2-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-12);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-оцтової кислоти етиловий естер (С-13);

3-(7-бензолсульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (С-14);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(тіофен-2-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-15);

3-[7-(3-метокси-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-16);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти феніл амід (С-17);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2,4-дифтор-феніл)-амід (С-18);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти *п*-толїламід (С-19);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-трифторметил-феніл)-амід (С-20);

3-[7-(4-фтор-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-21);

3-[7-(2,4-дифтор-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-22);

4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-сульфоніл]-бензонітрил (С-23);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(толуол-3-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-24);

3-[7-(4-трет-бутил-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-25);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-26);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-27);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-28);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*п*-толїлметанон (С-29);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*м*-толїлметанон (С-30);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-трифторметил-феніл)-метанон (С-31);

2-(4-фтор-феніл)-1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-етанон (С-32);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фенілпропан-1-он (С-33);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(3-трифторметил-феніл)-метанон (C-34);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-феніл-етанон (C-35);

N-{4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]-феніл}-ацетамід (C-36);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл-метанон (C-37);

(2,4-дифтор-феніл)-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-метанон (C-38);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-4-іл-метанон (C-39);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-о-толіл-метанон (C-40);

(4-трет-бутил-феніл)-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-метанон (C-41);

4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]-бензонітрил, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-42);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-нафталін-2-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-43);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-нафталін-1-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-44);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,3-диметил-бутан-1-он (C-45);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-пентан-1-он (C-46);

4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляної кислоти метиловий естер (C-47);

5-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-5-оксо-пентанової кислоти метиловий естер (C-48);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-гептан-1-он (C-49);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти ізопропіламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-50);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти фенетил-амід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-51);

1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-нафталін-1-іл-етанон (C-52);

[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-тіофен-2-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-53);

бензо[b]тіофен-2-іл-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-54);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти метиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-55);

4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти бутиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-56);

3-[7-(бутан-1-сульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (C-57);

1-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-етанон (D-01);

5-(7-метансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-02);

4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти етиламід (D-03);

5-(7-етил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-04);

5-(7-бензил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-05);

1-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-пропан-1-он (D-06);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонілової кислоти трет-бутиламід (D-07);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти метиловий естер (D-08);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти натрієва сіль (D-09);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензамід (D-10);

1-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фенілпропан-1-он (D-11);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляної кислоти метиловий естер (D-12);

4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти ізопропіламід (D-13);

4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-тіокарбонілової кислоти етиламід (D-14);

4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонілової кислоти етиловий естер (D-15);

{3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-16);

4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-

5-(2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-57);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід (D-98);

5-(7-[3-[2-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-
етил]-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-
піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-
136);

5-[7-(2-фтор-5-морфолін-4-ілметил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іамін (D-173);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл]-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-*N*-

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл]-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-

4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбоної кислоти (2,6-диметил-феніл)-амід (D-283);

4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-320);

{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон (D-321);

{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-4-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон (D-322);

5-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піримідин-2-іламін (D-323);

{6-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-нафталін-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-324);

5-{7-[3-фтор-4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-325);

5-{7-[2-фтор-4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-326);

5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(4-пропіл-піперазин-1-ілметил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-327);

5-{7-[4-(4-ізопропіл-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-328);

5-{7-[4-(4-(2-фторетил)-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-329);

5-{7-[4-(4-(4-фторбутил)-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-330);

5-(2-морфолін-4-іл-7-[4-[4-(3,3,3-трифторпропіл)піперазин-1-ілметил]-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-332);

5-{7-[6-(4-метил-піперазин-1-ілметил)нафталін-2-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-333);

5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-334);

5-{7-[2-фтор-4-морфолін-4-ілметил-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-335)

4-(3-етиламінокарбонілоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-01);

4-(3-метиламінокарбонілоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-02);

4-(3-ацетоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-03);

2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(2-піридин-2-ілетокси)феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-04);

2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(3-піридин-3-іл-пропокси)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-05);

2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(піридин-4-ілметокси)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (E-06);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензонітрил (E-07);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензиламін (E-08);

N-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензил]ацетамід (E-9);

5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-2-піролідин-1-ілметилфенол (E-10);

2-діетиламінометил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (E-11);

5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-2-піперидин-1-ілметил-фенол (E-12);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (F-01);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (G-01);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (G-02);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойна кислота (G-03);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойна кислота (G-04);

N-(2-диметиламіноетил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-05);

N-(2-морфолін-4-іл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-06);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (G-07);

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-08);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-піридин-3-ілметил-бензамід (G-09);

N-(2-диметиламіно-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-10);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-4-іл-етил)-бензамід (G-11);

N-(2-карбамоїл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-12);

N-(2-морфолін-4-іл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-13);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (G-14);

3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-піридин-4-ілметил-бензамід (G-57):

интервалов: $\Delta t = 0,01$ с; $\Delta \varphi = 0,01$ рад;

3-{7-[2-(3-гідрокси-пропіламіно)-піридин-4-іл]-
2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-

d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-02);

3-{7-[2-(ізобутил-метил-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-03);

3-{7-[2-(4-етил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-04);

4'-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-ол (H-05);

4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ол (H-06);

1-(4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл)-піперазин-1-іл)-етанон (H-07);

3-{7-[2-(2-гідрокси-етиламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-08);

3-{7-[2-(2-гідрокси-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-09);

3-{7-[2-(2-гідрокси-1-метил-етиламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-10);

4'-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-3-ол (H-11);

3-{7-[2-(3-диметиламіно-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-12);

3-{7-[2-(3-гідрокси-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-13);

3-(7-{2-[(2-гідрокси-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-14);

3-(7-{2-[(2-метокси-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-15);

3-(7-{2-[(2-диметиламіно-етил)-етил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-16);

3-(7-[2-(R)-2-гідроксиметил-піролідин-1-іл]-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-17);

3-[2-морфолін-4-іл-7-(4-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-18);

3-(7-[2-(циклогексилметил-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-19);

3-{7-[2-(3,3-диметил-бутиламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-20);

3-{7-[2-(ізобутил-метил-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-21);

3-(7-{2-[метил-(3-метил-бутил)-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (H-22);

1-{4-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піролідин-3-ол (H-23);

3-{2-морфолін-4-іл-7-[2-(4-феніл-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-24);

3-{7-[2-(циклопропілметил-пропіл-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-25);

3-{7-[2-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-26);

3-{2-морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-27);

3-{7-[2-(індан-2-іламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-28);

3-{7-[2-(2,5-дигідро-пірол-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-29);

3-[7-(2-циклогексиламіно-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-30);

5-[2-морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (H-31);

5-[7-(2-диметиламіноетокси-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (H-32);

N-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-N,N',N'-триметил-пропан-1,3-діамін (H-33);

5-{7-[2-(4-етил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (H-34);

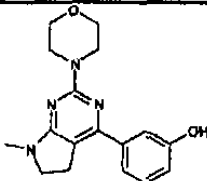
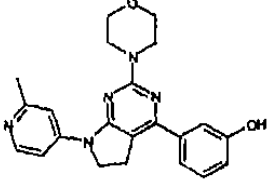
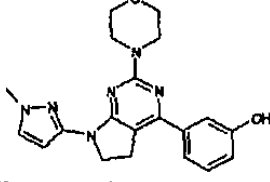
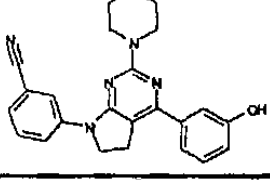
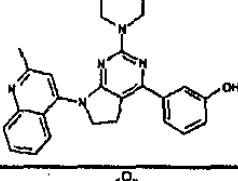
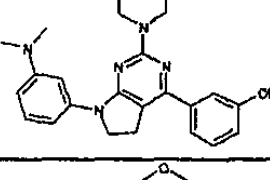
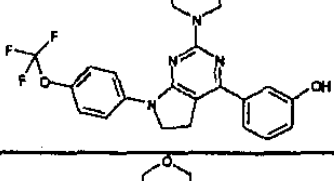
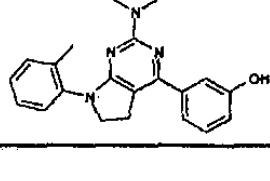
{4'-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл}-диметил-амін (H-35);

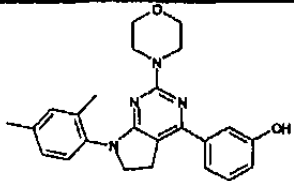
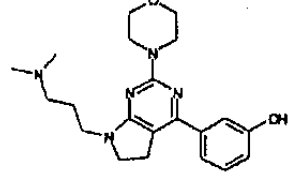
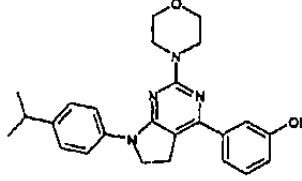
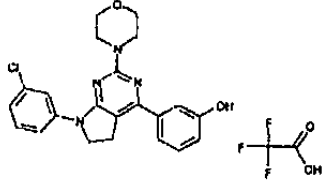
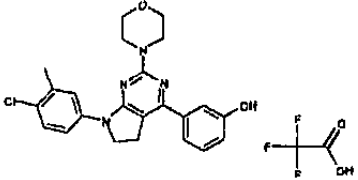
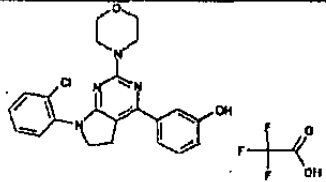
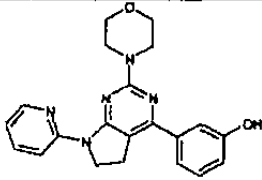
5-{7-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (H-36);

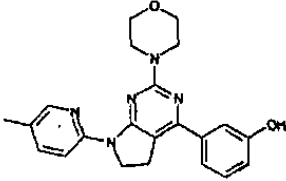
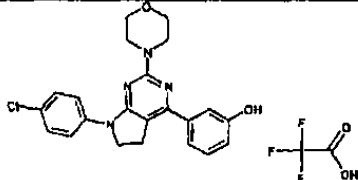
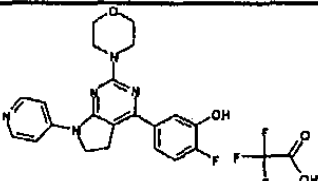
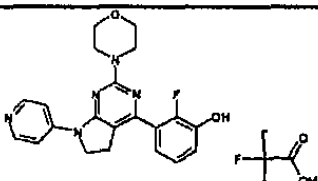
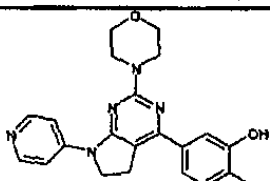
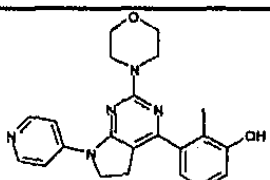
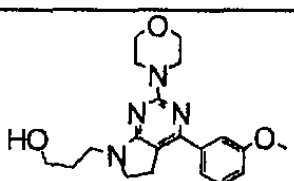
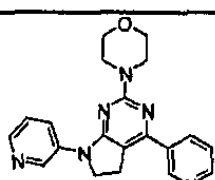
N-{3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-метансульфонамід (I-01).

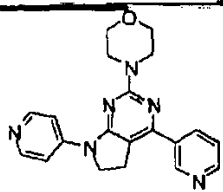
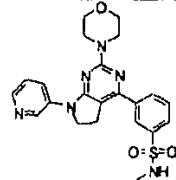
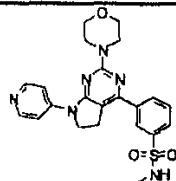
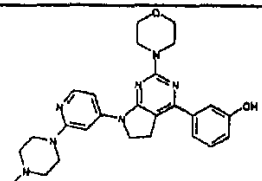
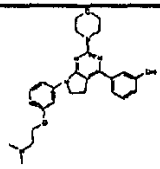
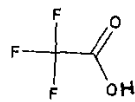
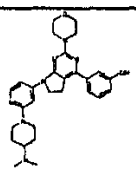
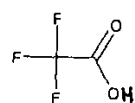
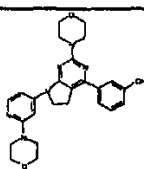
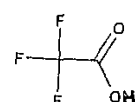
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – А – 0 1	(А – 0 1)	
Приклад 1 – А – 0 2	(А – 0 2)	
Приклад 1 – А – 0 3	(А – 0 3)	
Приклад 1 – А – 0 4	(А – 0 4)	
Приклад 1 – А – 0 5	(А – 0 5)	
Приклад 1 – А – 0 6	(А – 0 6)	
Приклад 1 – А – 0 7	(А – 0 7)	

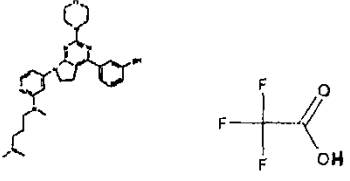
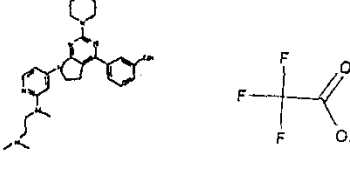
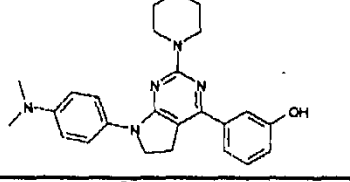
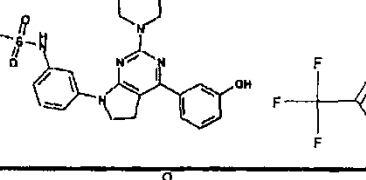
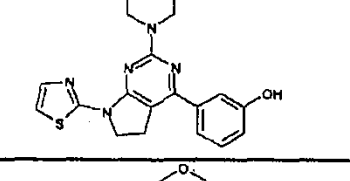
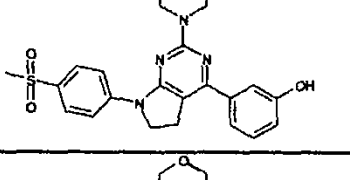
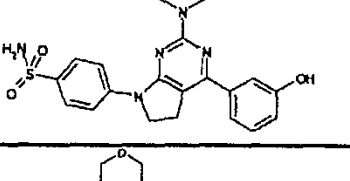
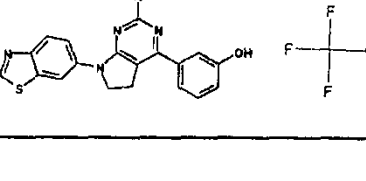
Приклад 1 – А – 0 8	(А – 0 8)	
Приклад 1 – А – 0 9	(А – 0 9)	
Приклад 1 – А – 1 0	(А – 1 0)	
Приклад 1 – А – 1 1	(А – 1 1)	
Приклад 1 – А – 1 2	(А – 1 2)	
Приклад 1 – А – 1 3	(А – 1 3)	
Приклад 1 – А – 1 4	(А – 1 4)	

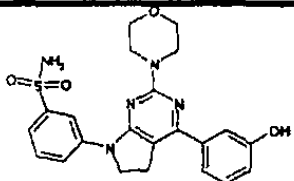
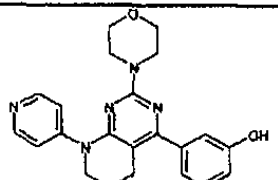
Приклад 1 – А – 1 5	(А – 1 5)	
Приклад 1 – А – 1 6	(А – 1 6)	
Приклад 1 – А – 1 7	(А – 1 7)	
Приклад 1 – А – 1 8	(А – 1 8)	
Приклад 1 – А – 1 9	(А – 1 9)	
Приклад 1 – А – 2 0	(А – 2 0)	
Приклад 1 – А – 2 1	(А – 2 1)	
Приклад 1 – А – 2 2	(А – 2 2)	

Приклад 1 – А – 2 3	(А – 2 3)	
Приклад 1 – А – 2 4	(А – 2 4)	
Приклад 1 – А – 2 5	(А – 2 5)	
Приклад 1 – А – 2 6	(А – 2 6)	
Приклад 1 – А – 2 7	(А – 2 7)	
Приклад 1 – А – 2 8	(А – 2 8)	
Приклад 1 – А – 2 9	(А – 2 9)	

Приклад 1 – А – 3 0	(А – 3 0)	
Приклад 1 – А – 3 1	(А – 3 1)	
Приклад 1 – А – 3 2	(А – 3 2)	
Приклад 1 – А – 3 3	(А – 3 3)	
Приклад 1 – А – 3 4	(А – 3 4)	
Приклад 1 – А – 3 5	(А – 3 5)	
Приклад 1 – А – 3 6	(А – 3 6)	
Приклад 1 – А – 3 7	(А – 3 7)	

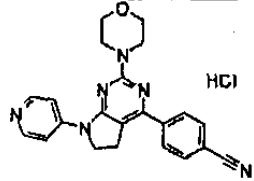
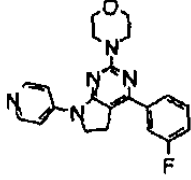
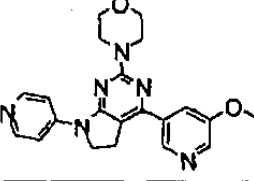
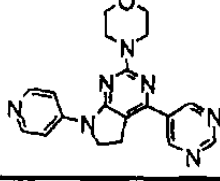
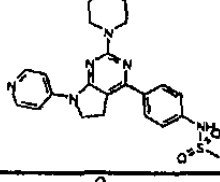
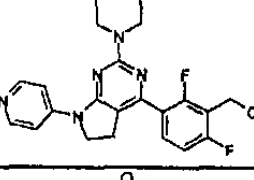
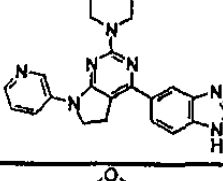
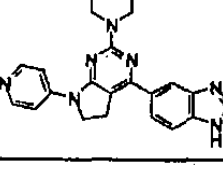
Приклад 1 - А - 3 8	(А - 3 8)	
Приклад 1 - А - 3 9	(А - 3 9)	
Приклад 1 - А - 4 0	(А - 4 0)	
Приклад 1 - А - 4 1	(А - 4 1)	
Приклад 1 - А - 4 2	(А - 4 2)	 
Приклад 1 - А - 4 3	(А - 4 3)	 
Приклад 1 - А - 4 4	(А - 4 4)	 

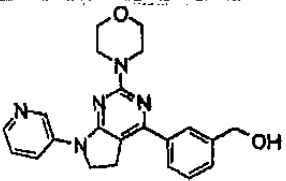
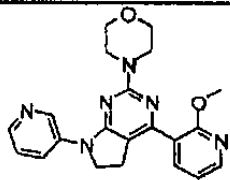
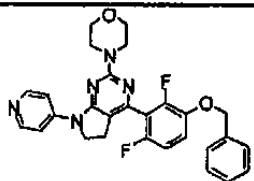
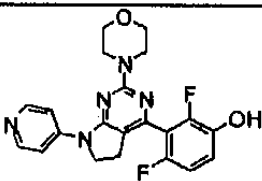
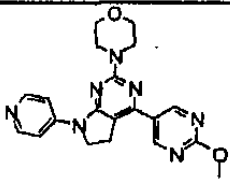
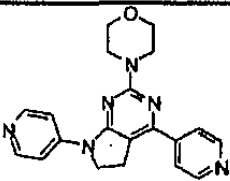
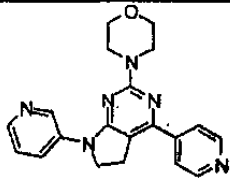
Приклад 1 — А — 4 5	(А — 4 5)	
Приклад 1 — А — 4 6	(А — 4 6)	
Приклад 1 — А — 4 7	(А — 4 7)	
Приклад 1 — А — 4 8	(А — 4 8)	
Приклад 1 — А — 4 9	(А — 4 9)	
Приклад 1 — А — 5 0	(А — 5 0)	
Приклад 1 — А — 5 1	(А — 5 1)	
Приклад 1 — А — 5 2	(А — 5 2)	

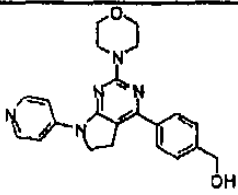
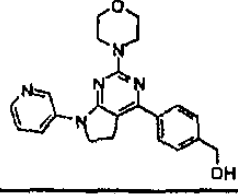
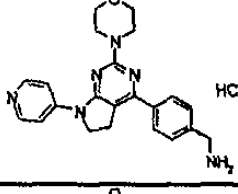
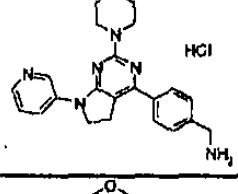
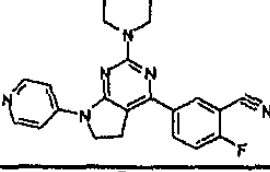
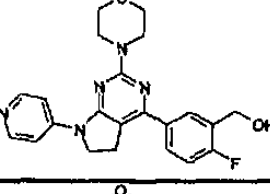
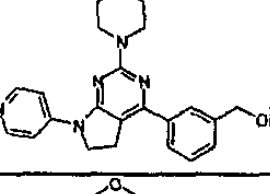
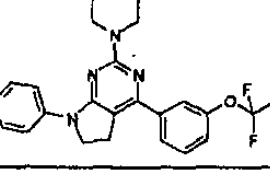
Приклад 1 – А – 5 3	(А – 5 3)	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2cc3c(cc2)n(c4ccccc4O)n3c5ccccc5N6CCOCC6</chem>
Приклад 1 – А – 5 4	(А – 5 4)	 <chem>Oc1ccc(cc1)c2cc3c(cc2)n(c4ccccc4N5CCOCC5)n3c6ccncc6</chem>

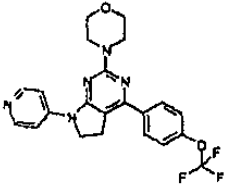
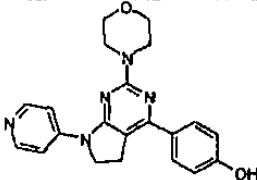
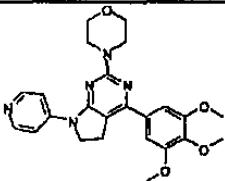
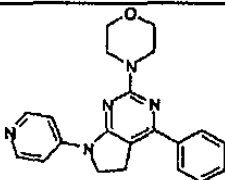
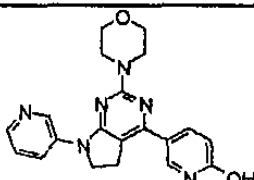
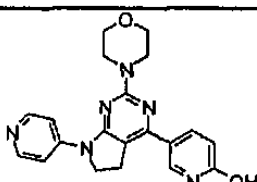
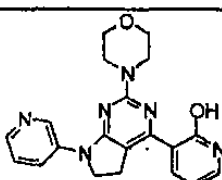
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – В – 0 1	(В – 0 1)	
Приклад 1 – В – 0 2	(В – 0 2)	
Приклад 1 – В – 0 3	(В – 0 3)	
Приклад 1 – В – 0 4	(В – 0 4)	
Приклад 1 – В – 0 5	(В – 0 5)	
Приклад 1 – В – 0 6	(В – 0 6)	
Приклад 1 – В – 0 7	(В – 0 7)	

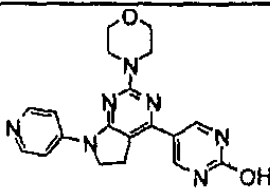
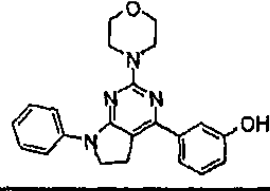
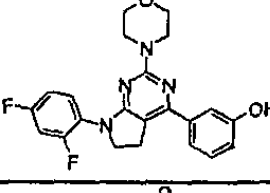
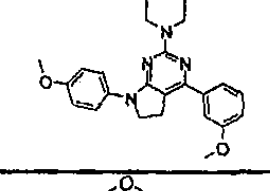
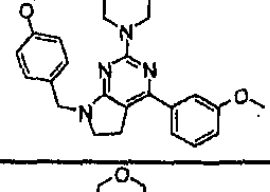
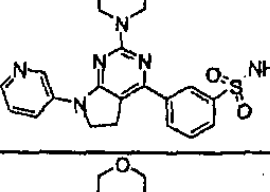
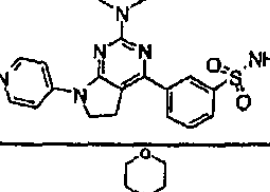
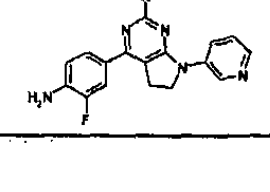
Приклад 1 — В — 0 8	(В — 0 8)	
Приклад 1 — В — 0 9	(В — 0 9)	
Приклад 1 — В — 1 0	(В — 1 0)	
Приклад 1 — В — 1 1	(В — 1 1)	
Приклад 1 — В — 1 2	(В — 1 2)	
Приклад 1 — В — 1 3	(В — 1 3)	
Приклад 1 — В — 1 4	(В — 1 4)	

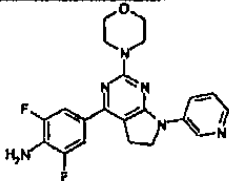
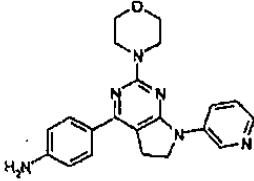
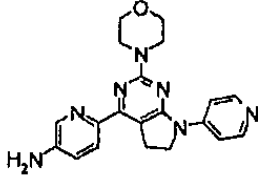
Приклад 1 – В – 1 5	(В – 1 5)	
Приклад 1 – В – 1 6	(В – 1 6)	
Приклад 1 – В – 1 7	(В – 1 7)	
Приклад 1 – В – 1 8	(В – 1 8)	
Приклад 1 – В – 1 9	(В – 1 9)	
Приклад 1 – В – 2 0	(В – 2 0)	
Приклад 1 – В – 2 1	(В – 2 1)	
Приклад 1 – В – 2 2	(В – 2 2)	

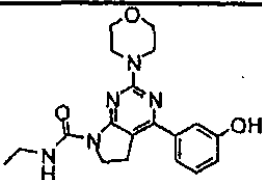
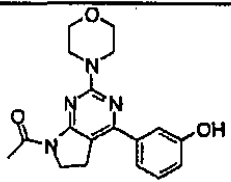
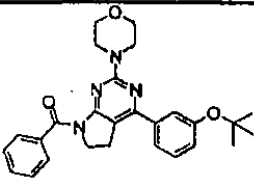
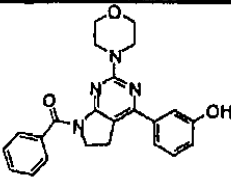
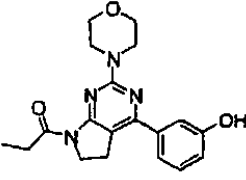
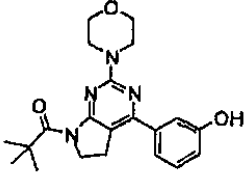
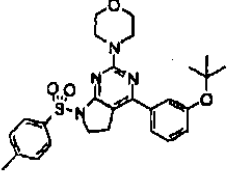
Приклад 1 – В – 2 3	(В – 2 3)	
Приклад 1 – В – 2 4	(В – 2 4)	
Приклад 1 – В – 2 5	(В – 2 5)	
Приклад 1 – В – 2 6	(В – 2 6)	
Приклад 1 – В – 2 7	(В – 2 7)	
Приклад 1 – В – 2 8	(В – 2 8)	
Приклад 1 – В – 2 9	(В – 2 9)	

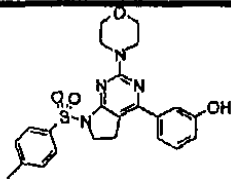
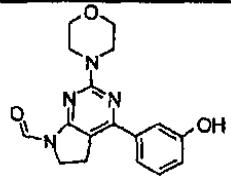
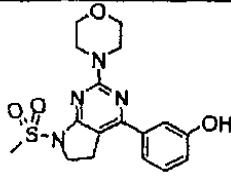
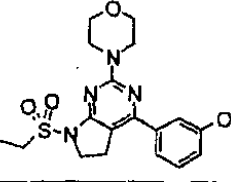
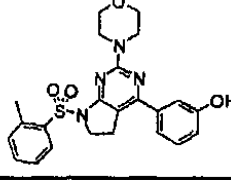
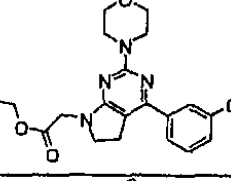
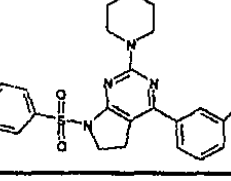
Приклад 1 – В – 3 0	(В – 3 0)	
Приклад 1 – В – 3 1	(В – 3 1)	
Приклад 1 – В – 3 2	(В – 3 2)	
Приклад 1 – В – 3 3	(В – 3 3)	
Приклад 1 – В – 3 4	(В – 3 4)	
Приклад 1 – В – 3 5	(В – 3 5)	
Приклад 1 – В – 3 6	(В – 3 6)	
Приклад 1 – В – 3 7	(В – 3 7)	

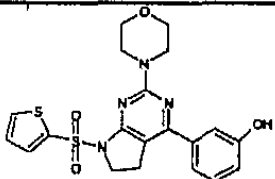
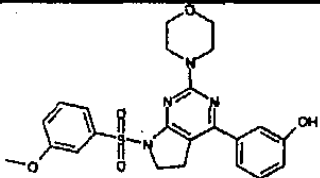
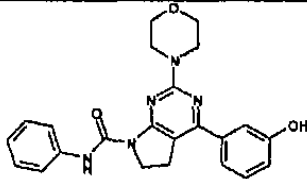
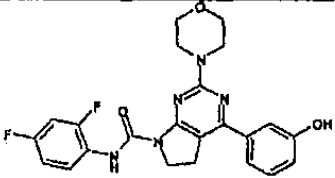
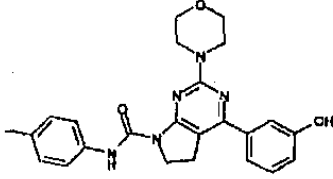
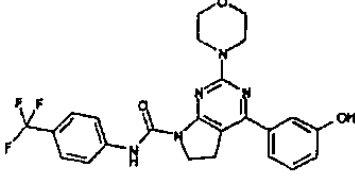
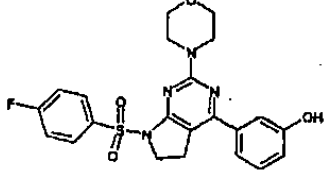
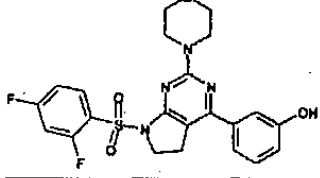
Приклад 1 – В – 3 8	(В – 3 8)	
Приклад 1 – В – 3 9	(В – 3 9)	
Приклад 1 – В – 4 0	(В – 4 0)	
Приклад 1 – В – 4 1	(В – 4 1)	
Приклад 1 – В – 4 2	(В – 4 2)	
Приклад 1 – В – 4 3	(В – 4 3)	
Приклад 1 – В – 4 4	(В – 4 4)	

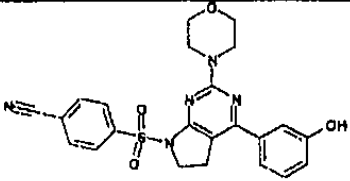
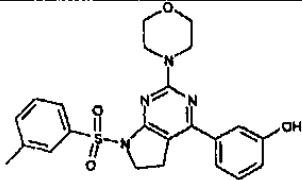
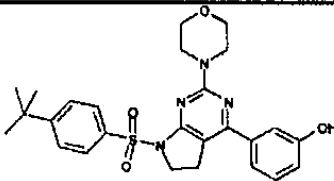
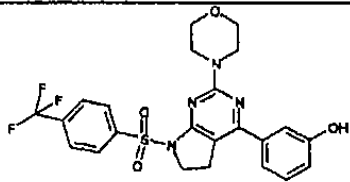
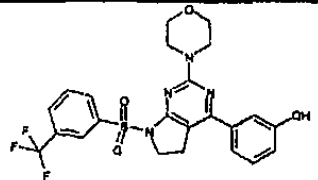
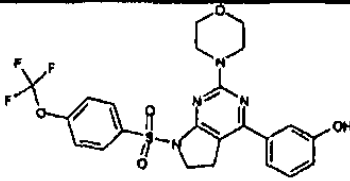
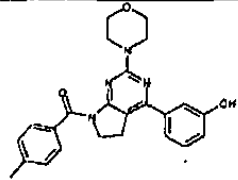
Приклад 1 — В — 4 5	(В — 4 5)	
Приклад 1 — В — 4 6	(В — 4 6)	
Приклад 1 — В — 4 7	(В — 4 7)	
Приклад 1 — В — 4 8	(В — 4 8)	
Приклад 1 — В — 4 9	(В — 4 9)	
Приклад 1 — В — 5 0	(В — 5 0)	
Приклад 1 — В — 5 1	(В — 5 1)	
Приклад 1 — В — 5 2	(В — 5 2)	

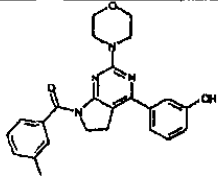
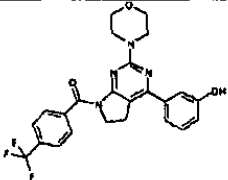
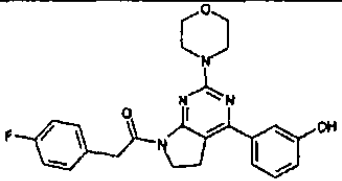
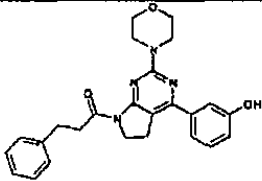
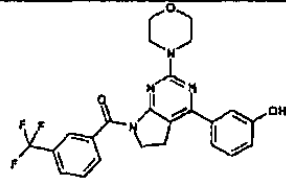
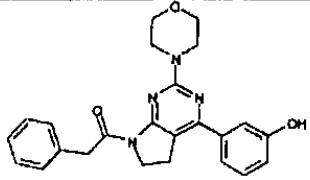
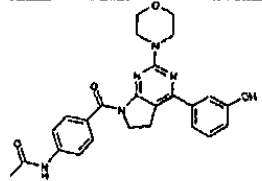
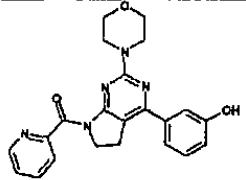
Приклад 1 – В – 5 3	(В – 5 3)	
Приклад 1 – В – 5 4	(В – 5 4)	
Приклад 1 – В – 5 5	(В – 5 5)	

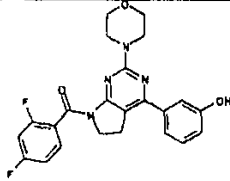
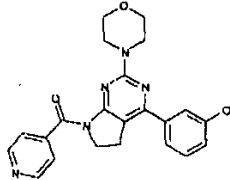
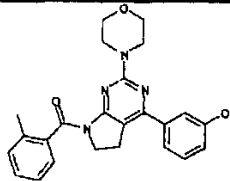
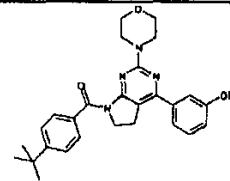
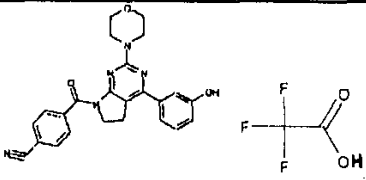
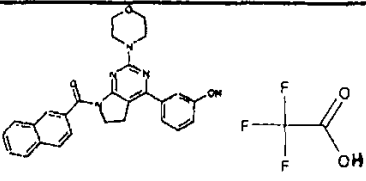
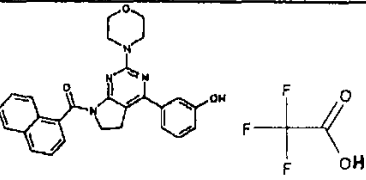
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – С – 0 1	(С – 0 1)	
Приклад 1 – С – 0 2	(С – 0 2)	
Приклад 1 – С – 0 3	(С – 0 3)	
Приклад 1 – С – 0 4	(С – 0 4)	
Приклад 1 – С – 0 5	(С – 0 5)	
Приклад 1 – С – 0 6	(С – 0 6)	
Приклад 1 – С – 0 7	(С – 0 7)	

Приклад 1 - С - 0 8	(С - 0 8)	
Приклад 1 - С - 0 9	(С - 0 9)	
Приклад 1 - С - 1 0	(С - 1 0)	
Приклад 1 - С - 1 1	(С - 1 1)	
Приклад 1 - С - 1 2	(С - 1 2)	
Приклад 1 - С - 1 3	(С - 1 3)	
Приклад 1 - С - 1 4	(С - 1 4)	

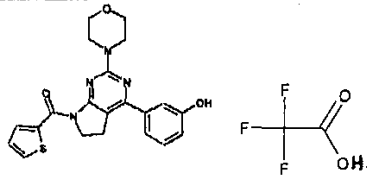
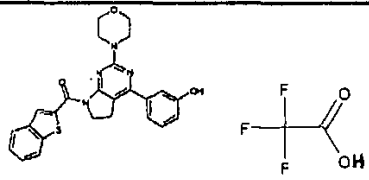
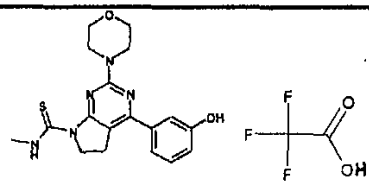
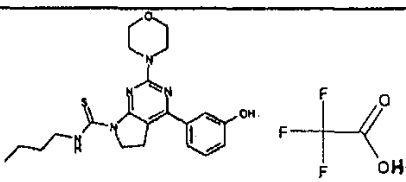
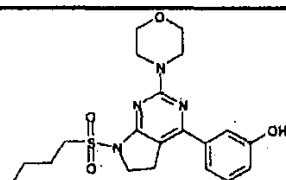
Приклад 1 – С – 15	(С – 15)	
Приклад 1 – С – 16	(С – 16)	
Приклад 1 – С – 17	(С – 17)	
Приклад 1 – С – 18	(С – 18)	
Приклад 1 – С – 19	(С – 19)	
Приклад 1 – С – 20	(С – 20)	
Приклад 1 – С – 21	(С – 21)	
Приклад 1 – С – 22	(С – 22)	

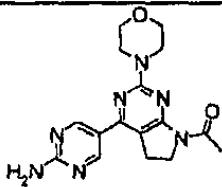
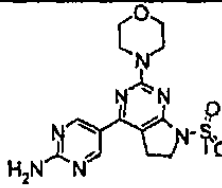
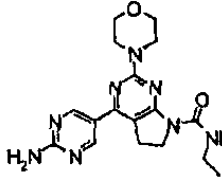
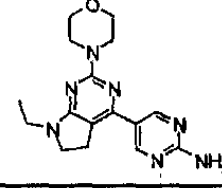
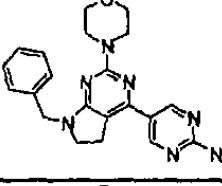
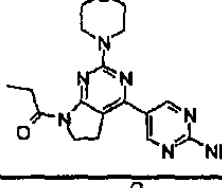
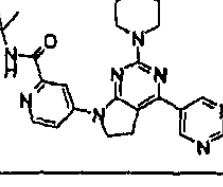
Приклад 1 – С – 2 3	(С – 2 3)	
Приклад 1 – С – 2 4	(С – 2 4)	
Приклад 1 – С – 2 5	(С – 2 5)	
Приклад 1 – С – 2 6	(С – 2 6)	
Приклад 1 – С – 2 7	(С – 2 7)	
Приклад 1 – С – 2 8	(С – 2 8)	
Приклад 1 – С – 2 9	(С – 2 9)	

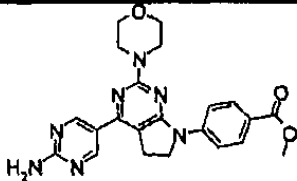
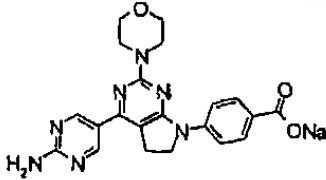
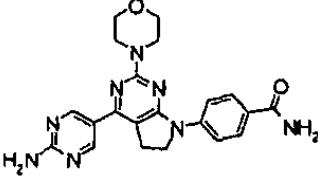
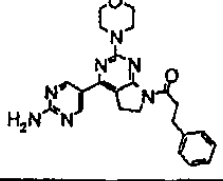
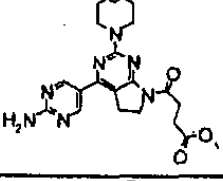
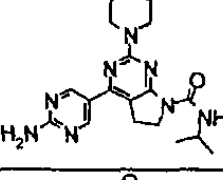
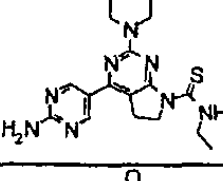
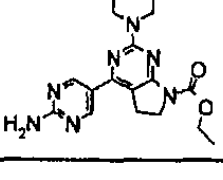
Приклад 1 — С — 3 0	(С — 3 0)	
Приклад 1 — С — 3 1	(С — 3 1)	
Приклад 1 — С — 3 2	(С — 3 2)	
Приклад 1 — С — 3 3	(С — 3 3)	
Приклад 1 — С — 3 4	(С — 3 4)	
Приклад 1 — С — 3 5	(С — 3 5)	
Приклад 1 — С — 3 6	(С — 3 6)	
Приклад 1 — С — 3 7	(С — 3 7)	

Приклад 1 — С — 3 8	(С — 3 8)	
Приклад 1 — С — 3 9	(С — 3 9)	
Приклад 1 — С — 4 0	(С — 4 0)	
Приклад 1 — С — 4 1	(С — 4 1)	
Приклад 1 — С — 4 2	(С — 4 2)	
Приклад 1 — С — 4 3	(С — 4 3)	
Приклад 1 — С — 4 4	(С — 4 4)	

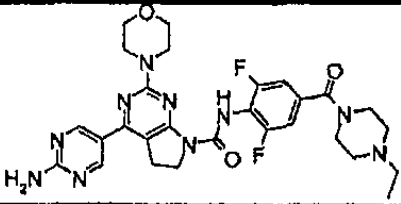
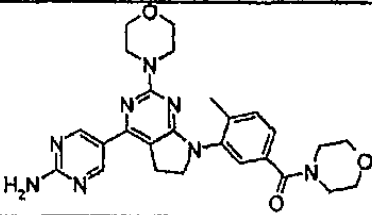
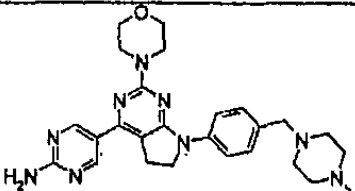
Приклад 1 — С — 4 5	(С — 4 5)	
Приклад 1 — С — 4 6	(С — 4 6)	
Приклад 1 — С — 4 7	(С — 4 7)	
Приклад 1 — С — 4 8	(С — 4 8)	
Приклад 1 — С — 4 9	(С — 4 9)	
Приклад 1 — С — 5 0	(С — 5 0)	
Приклад 1 — С — 5 1	(С — 5 1)	
Приклад 1 — С — 5 2	(С — 5 2)	

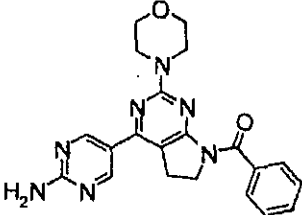
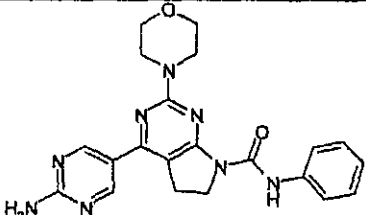
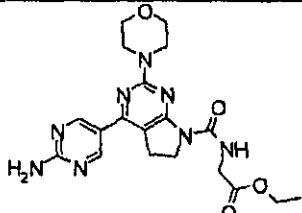
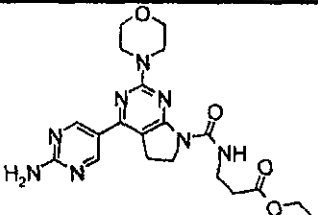
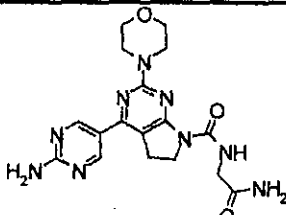
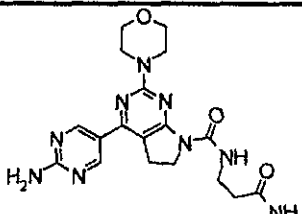
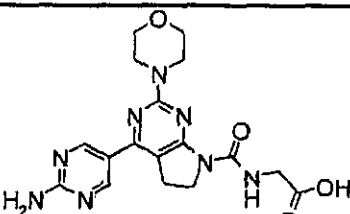
Приклад 1 — С — 5 3	(С — 5 3)	
Приклад 1 — С — 5 4	(С — 5 4)	
Приклад 1 — С — 5 5	(С — 5 5)	
Приклад 1 — С — 5 6	(С — 5 6)	
Приклад 1 — С — 5 7	(С — 5 7)	

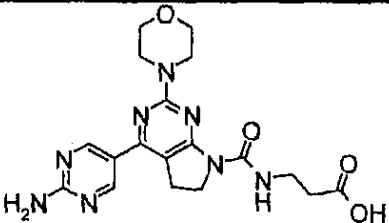
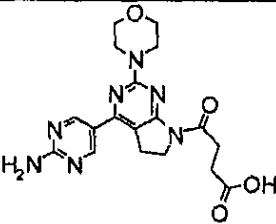
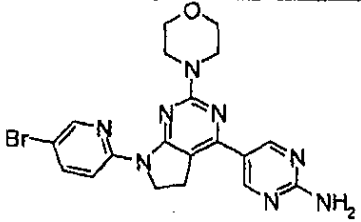
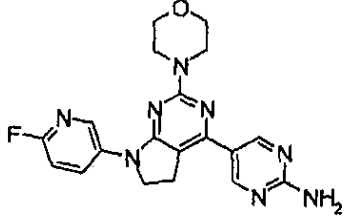
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1-D-01	(D-01)	
Приклад 1-D-02	(D-02)	
Приклад 1-D-03	(D-03)	
Приклад 1-D-04	(D-04)	
Приклад 1-D-05	(D-05)	
Приклад 1-D-06	(D-06)	
Приклад 1-D-07	(D-07)	

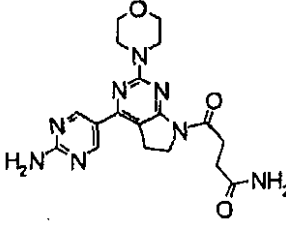
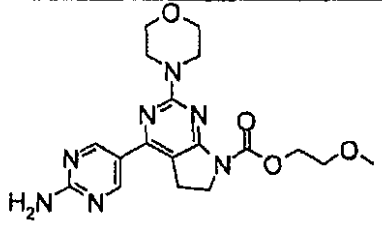
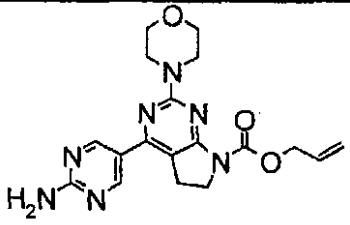
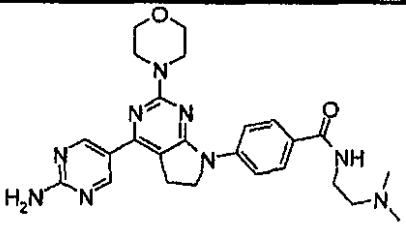
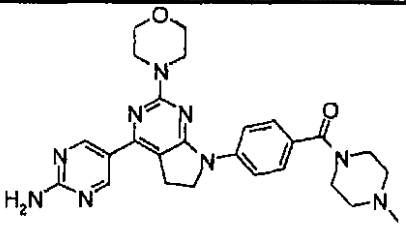
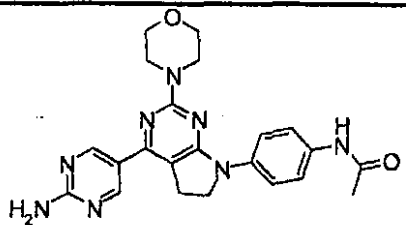
Приклад 1-D-08	(D-08)	
Приклад 1-D-09	(D-09)	
Приклад 1-D-10	(D-10)	
Приклад 1-D-11	(D-11)	
Приклад 1-D-12	(D-12)	
Приклад 1-D-13	(D-13)	
Приклад 1-D-14	(D-14)	
Приклад 1-D-15	(D-15)	

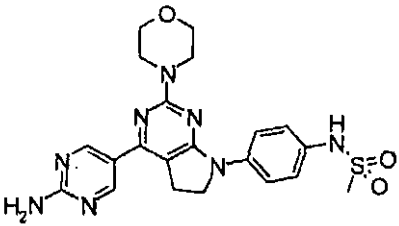
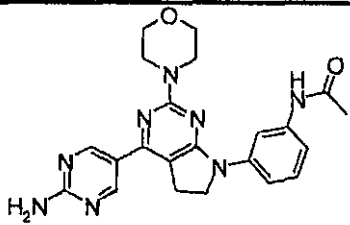
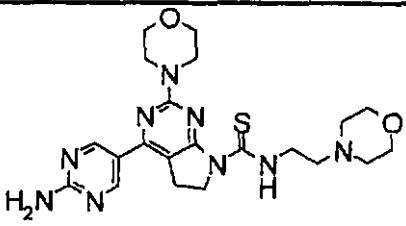
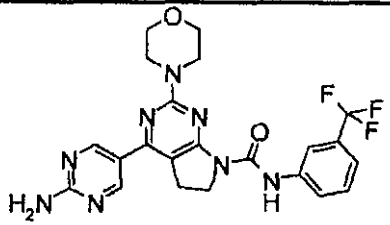
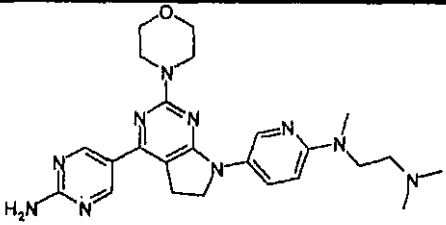
Приклад 1-D-16	(D-16)	
Приклад 1-D-17	(D-17)	
Приклад 1-D-18	(D-18)	
Приклад 1-D-19	(D-19)	
Приклад 1-D-20	(D-20)	
Приклад 1-D-21	(D-21)	
Приклад 1-D-22	(D-22)	
Приклад 1-D-23	(D-23)	

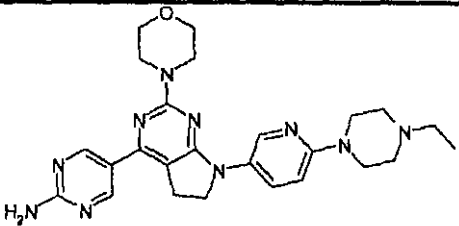
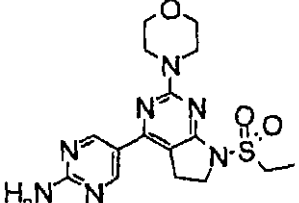
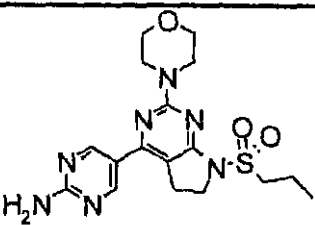
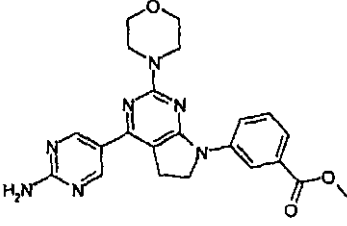
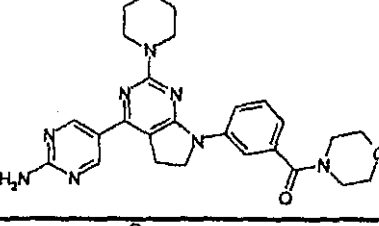
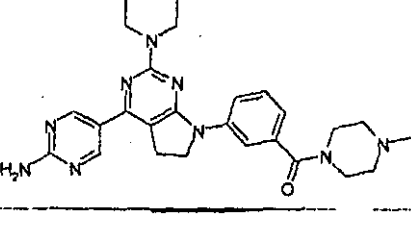
Приклад 1 – D – 2 4	(D – 2 4)	
Приклад 1 – D – 2 5	(D – 2 5)	
Приклад 1 – D – 2 6	(D – 2 6)	

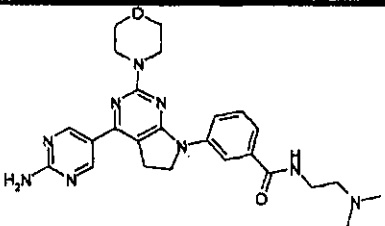
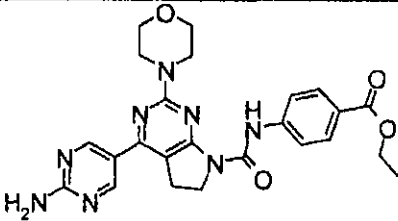
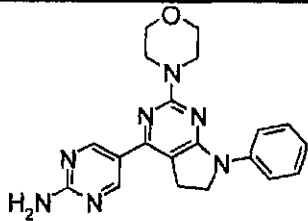
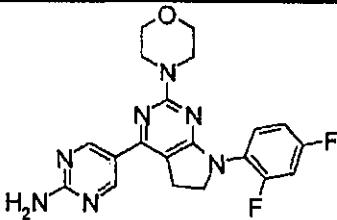
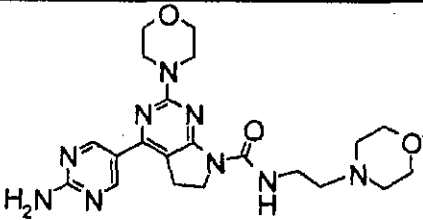
Приклад 1-D-27	(D-27)	
Приклад 1-D-28	(D-28)	
Приклад 1-D-29	(D-29)	
Приклад 1-D-30	(D-30)	
Приклад 1-D-31	(D-31)	
Приклад 1-D-32	(D-32)	
Приклад 1-D-33	(D-33)	

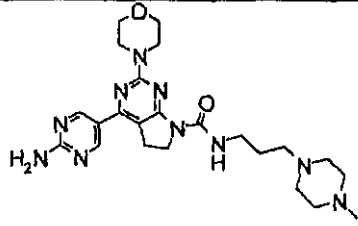
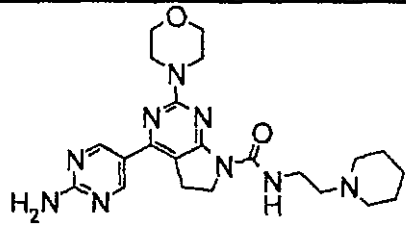
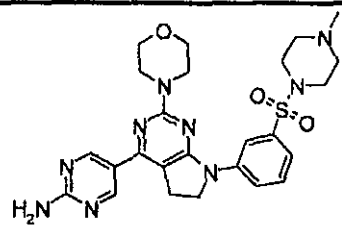
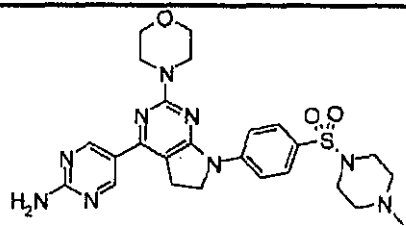
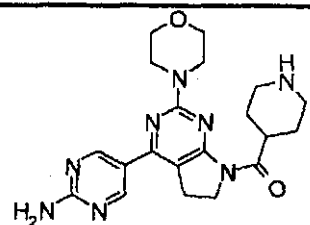
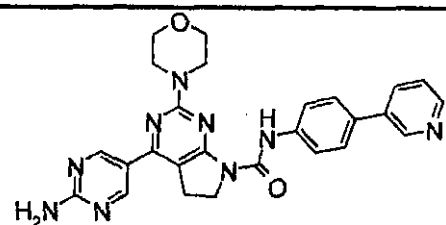
Приклад 1 - D - 3 4	(D - 3 4)	
Приклад 1 - D - 3 5	(D - 3 5)	
Приклад 1 - D - 3 6	(D - 3 6)	
Приклад 1 - D - 3 7	(D - 3 7)	

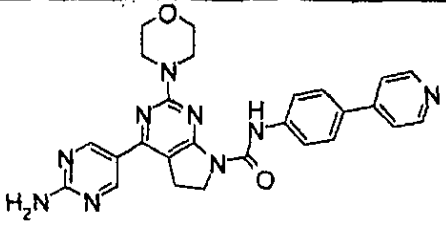
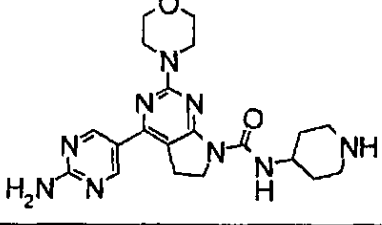
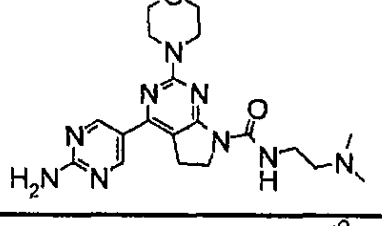
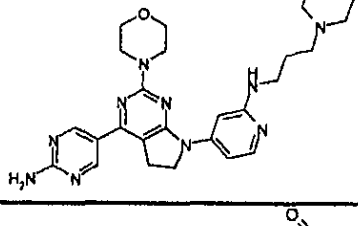
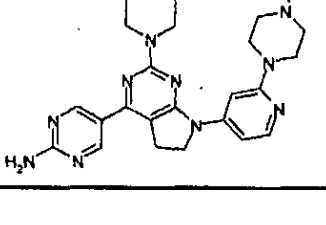
Приклад 1 – D – 3 8	(D – 3 8)	
Приклад 1 – D – 3 9	(D – 3 9)	
Приклад 1 – D – 4 0	(D – 4 0)	
Приклад 1 – D – 4 1	(D – 4 1)	
Приклад 1 – D – 4 2	(D – 4 2)	
Приклад 1 – D – 4 3	(D – 4 3)	

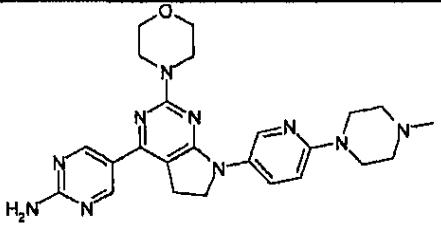
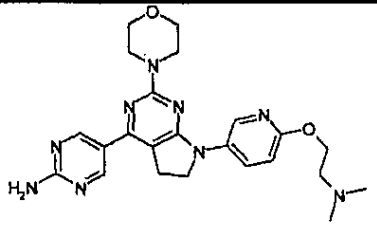
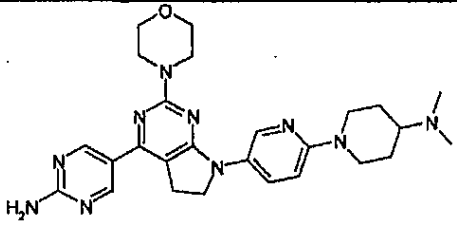
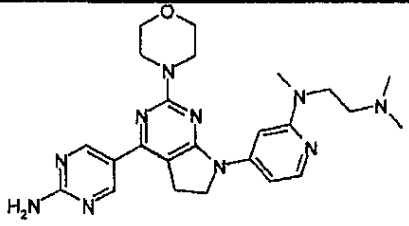
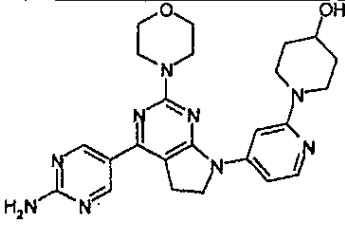
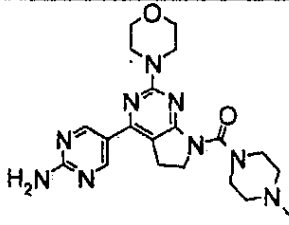
Приклад 1 - D - 4 4	(D - 4 4)	
Приклад 1 - D - 4 5	(D - 4 5)	
Приклад 1 - D - 4 6	(D - 4 6)	
Приклад 1 - D - 4 7	(D - 4 7)	
Приклад 1 - D - 4 8	(D - 4 8)	

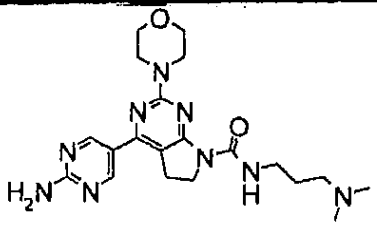
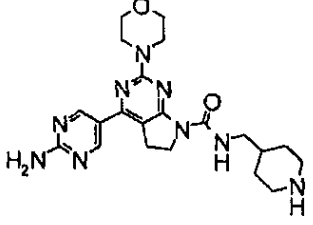
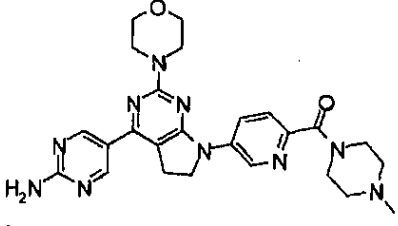
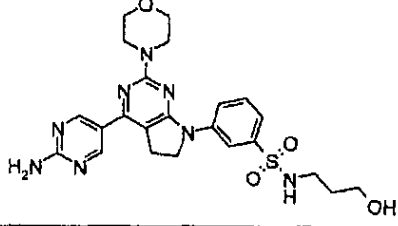
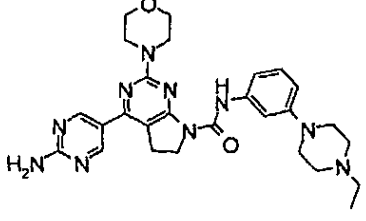
Приклад 1-D-49	(D-49)	
Приклад 1-D-50	(D-50)	
Приклад 1-D-51	(D-51)	
Приклад 1-D-52	(D-52)	
Приклад 1-D-53	(D-53)	
Приклад 1-D-54	(D-54)	

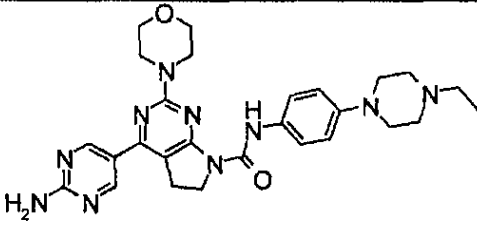
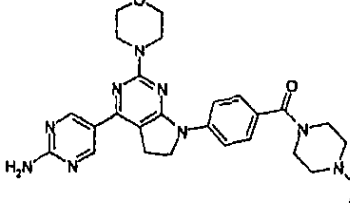
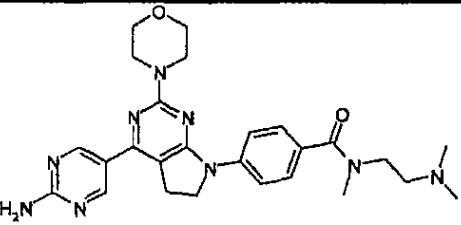
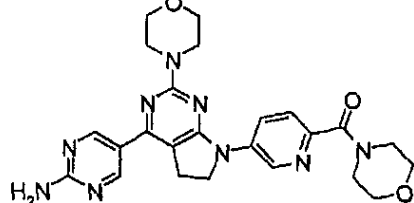
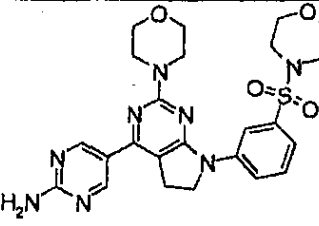
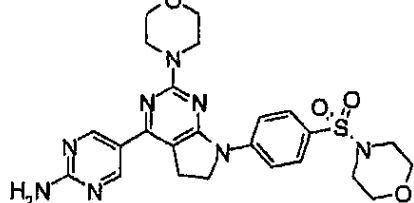
Приклад 1-D-55	(D-55)	
Приклад 1-D-56	(D-56)	
Приклад 1-D-57	(D-57)	
Приклад 1-D-58	(D-58)	
Приклад 1-D-59	(D-59)	

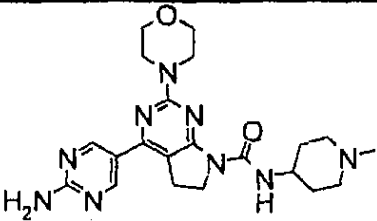
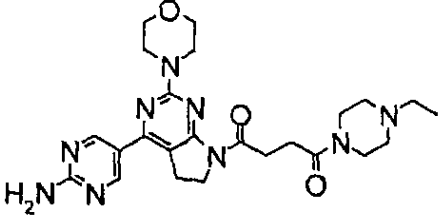
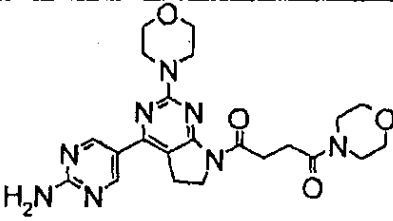
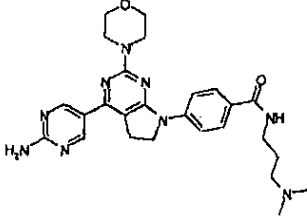
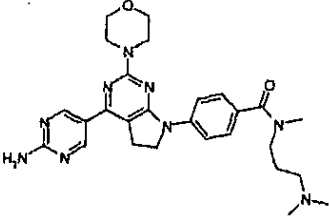
Приклад 1 – D – 6 0	(D – 6 0)	
Приклад 1 – D – 6 1	(D – 6 1)	
Приклад 1 – D – 6 2	(D – 6 2)	
Приклад 1 – D – 6 3	(D – 6 3)	
Приклад 1 – D – 6 4	(D – 6 4)	
Приклад 1 – D – 6 5	(D – 6 5)	

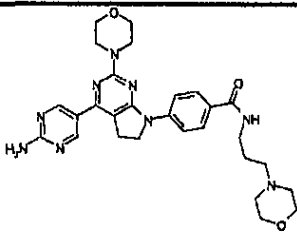
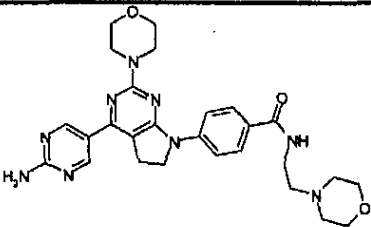
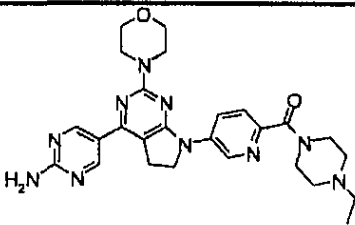
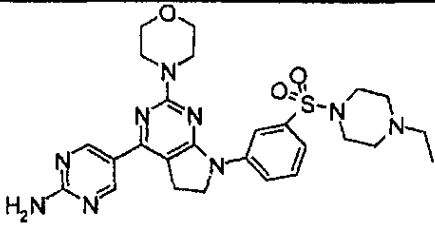
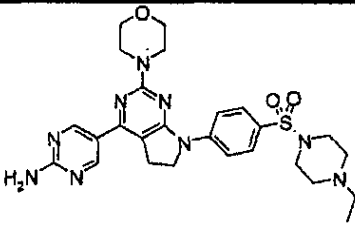
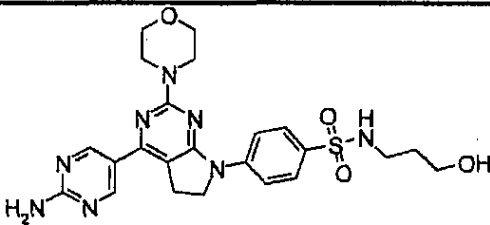
Приклад 1-D-66	(D-66)	
Приклад 1-D-67	(D-67)	
Приклад 1-D-68	(D-68)	
Приклад 1-D-69	(D-69)	
Приклад 1-D-70	(D-70)	

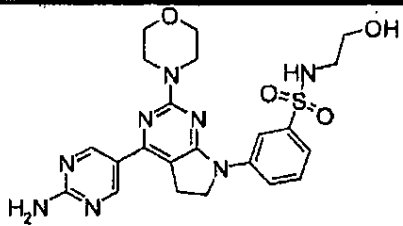
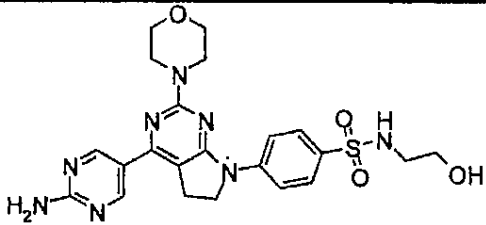
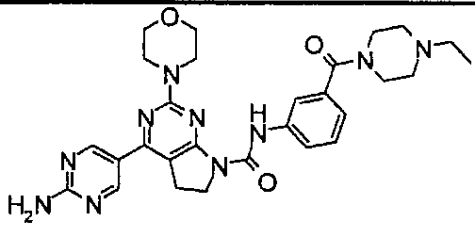
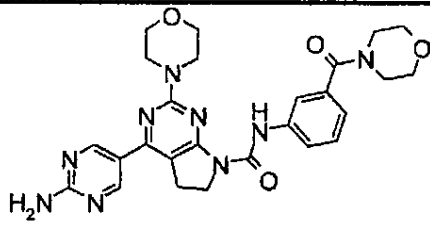
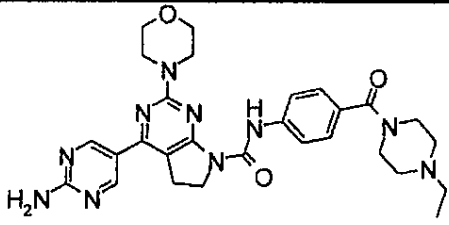
Приклад 1-D-71	(D-71)	
Приклад 1-D-72	(D-72)	
Приклад 1-D-73	(D-73)	
Приклад 1-D-74	(D-74)	
Приклад 1-D-75	(D-75)	
Приклад 1-D-76	(D-76)	

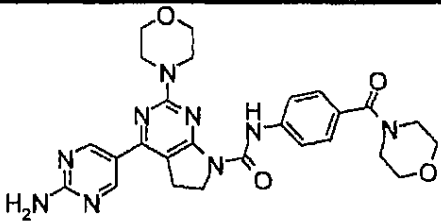
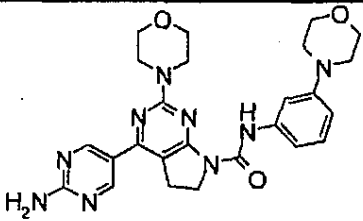
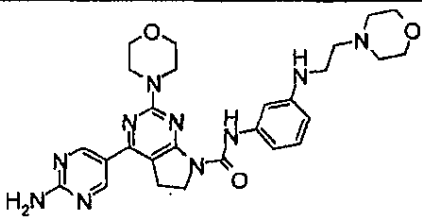
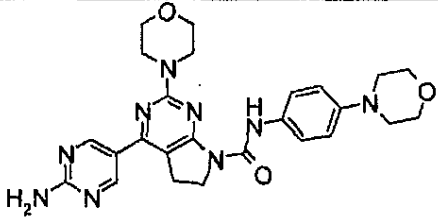
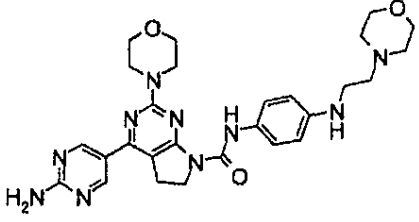
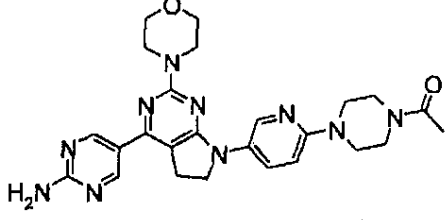
Приклад 1-D-77	(D-77)	
Приклад 1-D-78	(D-78)	
Приклад 1-D-79	(D-79)	
Приклад 1-D-80	(D-80)	
Приклад 1-D-81	(D-81)	

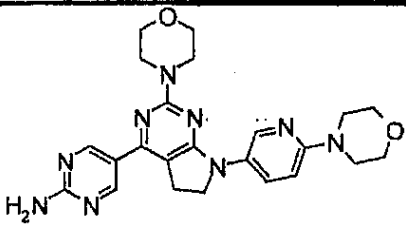
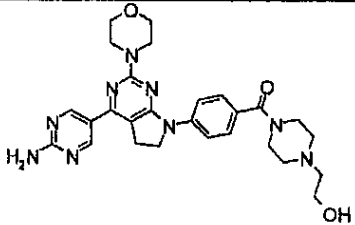
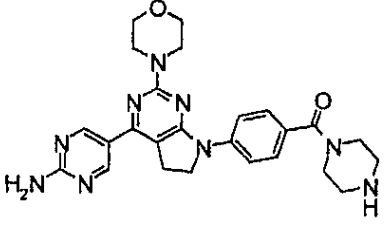
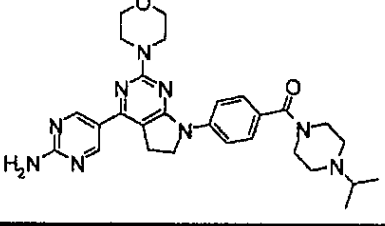
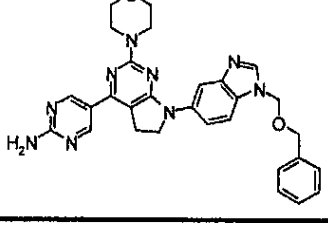
Приклад 1 - D - 8 2	(D - 8 2)	
Приклад 1 - D - 8 3	(D - 8 3)	
Приклад 1 - D - 8 4	(D - 8 4)	
Приклад 1 - D - 8 5	(D - 8 5)	
Приклад 1 - D - 8 6	(D - 8 6)	
Приклад 1 - D - 8 7	(D - 8 7)	

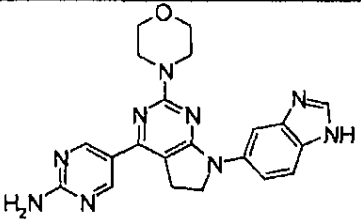
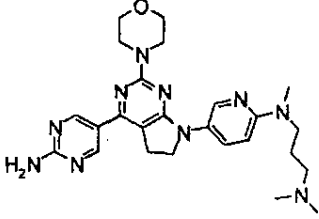
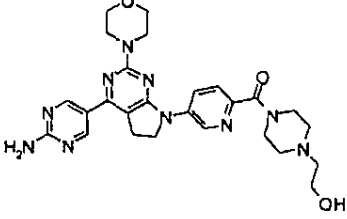
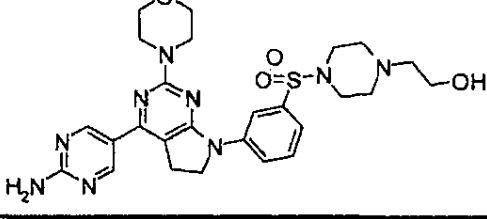
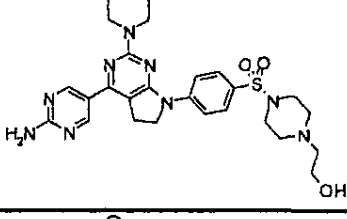
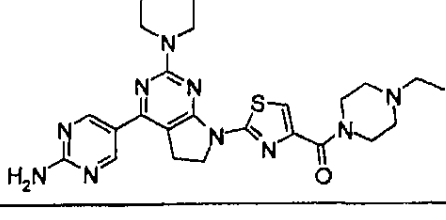
Приклад 1-D-88	(D-88)	
Приклад 1-D-89	(D-89)	
Приклад 1-D-90	(D-90)	
Приклад 1-D-91	(D-91)	
Приклад 1-D-92	(D-92)	

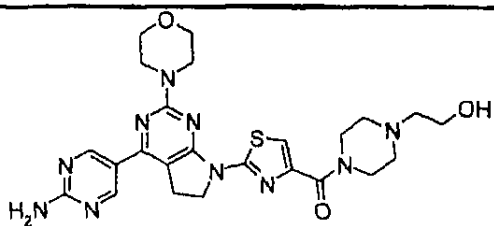
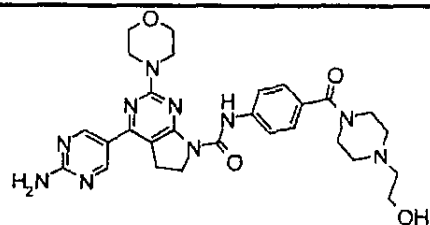
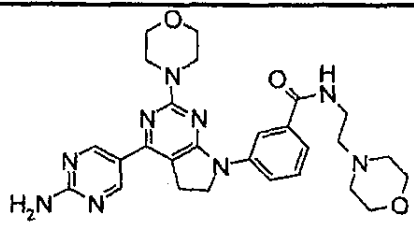
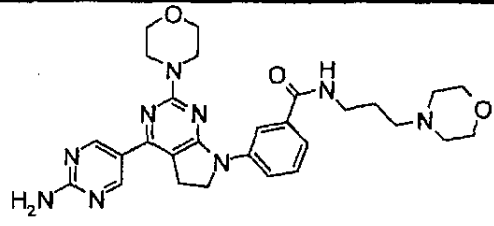
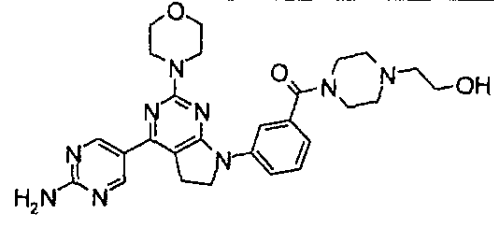
Приклад 1 — D — 9 3	(D — 9 3)	
Приклад 1 — D — 9 4	(D — 9 4)	
Приклад 1 — D — 9 5	(D — 9 5)	
Приклад 1 — D — 9 6	(D — 9 6)	
Приклад 1 — D — 9 7	(D — 9 7)	
Приклад 1 — D — 9 8	(D — 9 8)	

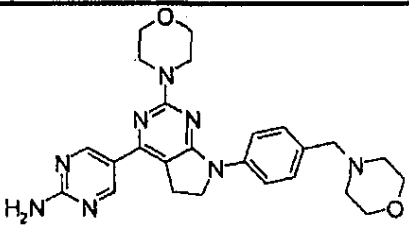
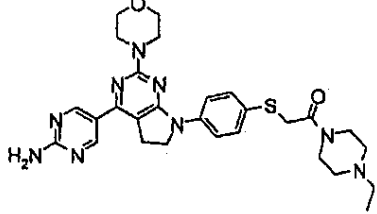
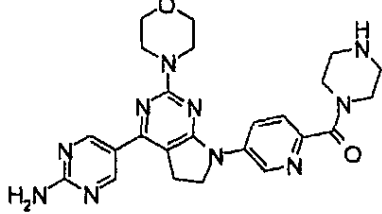
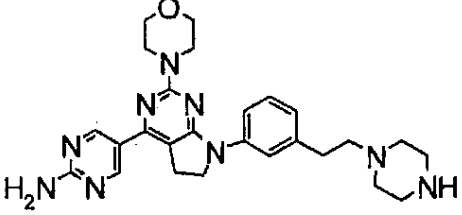
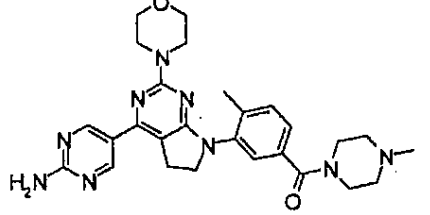
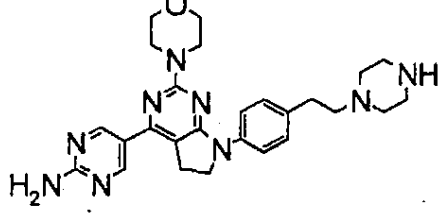
Приклад 1 – D – 99	(D – 99)	
Приклад 1 – D – 100	(D – 100)	
Приклад 1 – D – 101	(D – 101)	
Приклад 1 – D – 102	(D – 102)	
Приклад 1 – D – 103	(D – 103)	

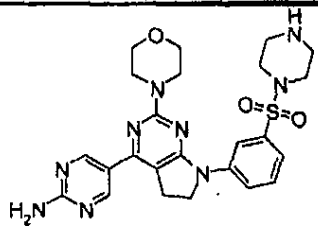
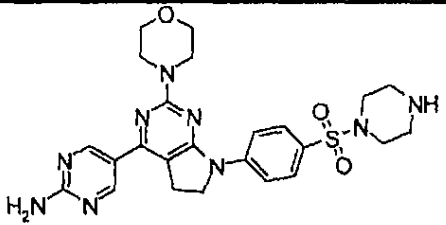
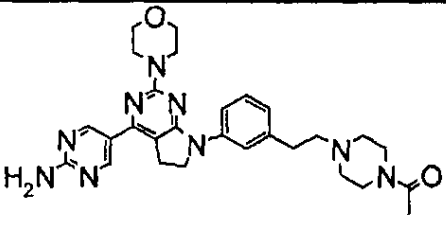
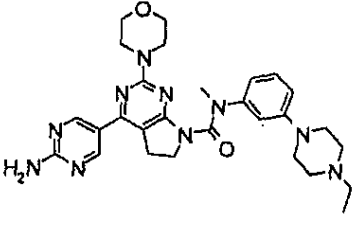
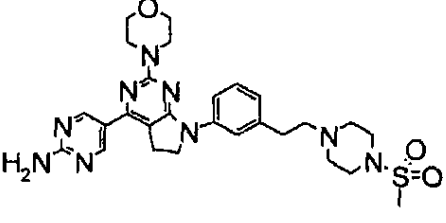
Приклад 1-D-104	(D-104)	
Приклад 1-D-105	(D-105)	
Приклад 1-D-106	(D-106)	
Приклад 1-D-107	(D-107)	
Приклад 1-D-108	(D-108)	
Приклад 1-D-109	(D-109)	

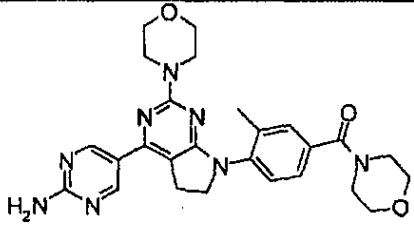
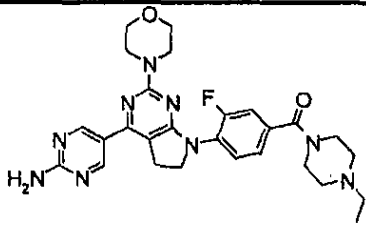
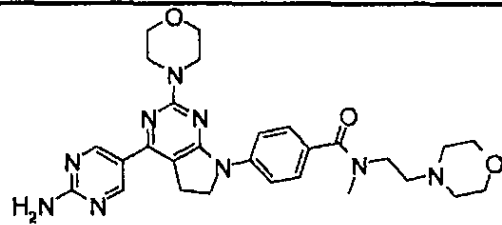
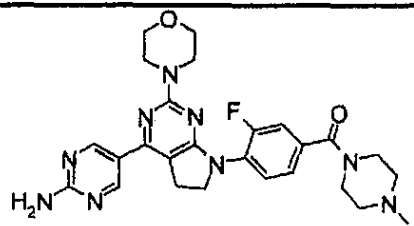
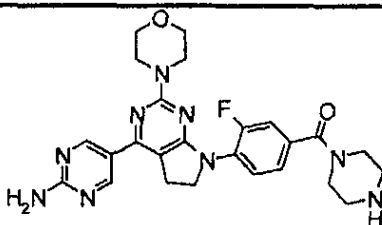
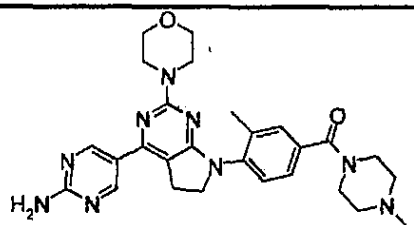
Приклад 1 – D – 1 1 0	(D – 1 1 0)	
Приклад 1 – D – 1 1 1	(D – 1 1 1)	
Приклад 1 – D – 1 1 2	(D – 1 1 2)	
Приклад 1 – D – 1 1 3	(D – 1 1 3)	
Приклад 1 – D – 1 1 4	(D – 1 1 4)	

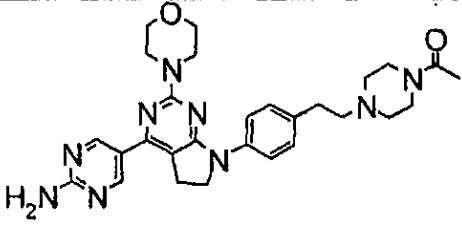
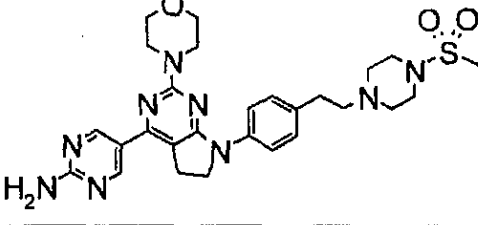
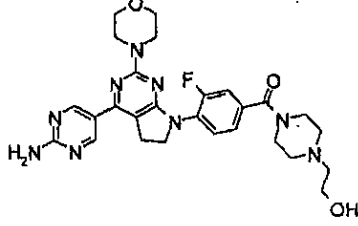
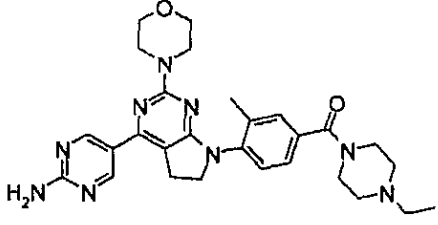
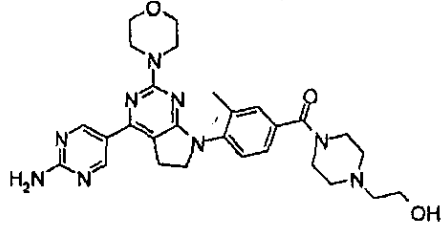
Приклад 1 – D – 1 1 5 (D – 1 1 5)	
Приклад 1 – D – 1 1 6 (D – 1 1 6)	
Приклад 1 – D – 1 1 7 (D – 1 1 7)	
Приклад 1 – D – 1 1 8 (D – 1 1 8)	
Приклад 1 – D – 1 1 9 (D – 1 1 9)	
Приклад 1 – D – 1 2 0 (D – 1 2 0)	

Приклад 1 - D - 1 2 1	(D - 1 2 1)	
Приклад 1 - D - 1 2 2	(D - 1 2 2)	
Приклад 1 - D - 1 2 3	(D - 1 2 3)	
Приклад 1 - D - 1 2 4	(D - 1 2 4)	
Приклад 1 - D - 1 2 5	(D - 1 2 5)	

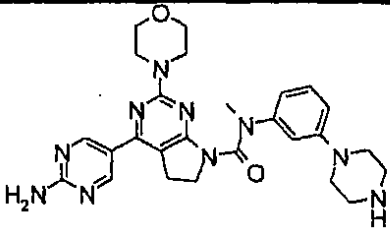
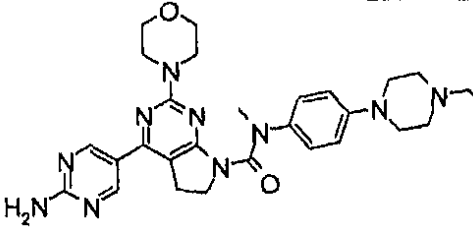
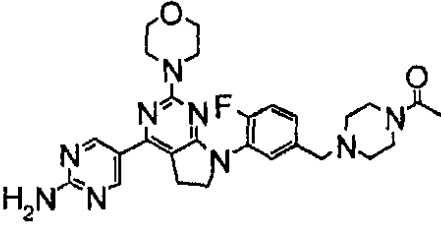
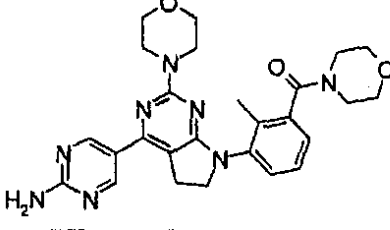
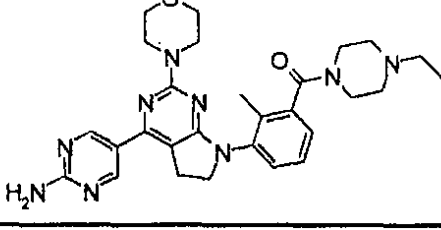
Приклад 1-D-126	(D-126)	
Приклад 1-D-127	(D-127)	
Приклад 1-D-128	(D-128)	
Приклад 1-D-129	(D-129)	
Приклад 1-D-130	(D-130)	
Приклад 1-D-131	(D-131)	

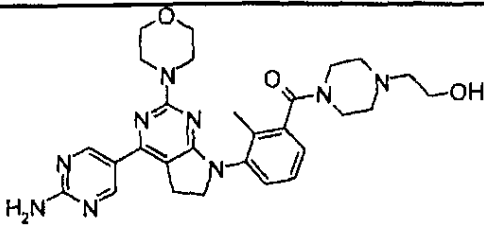
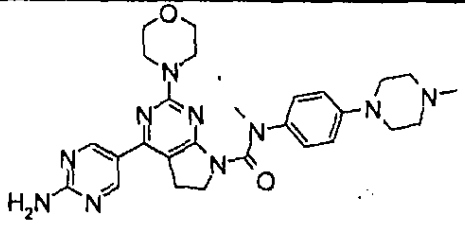
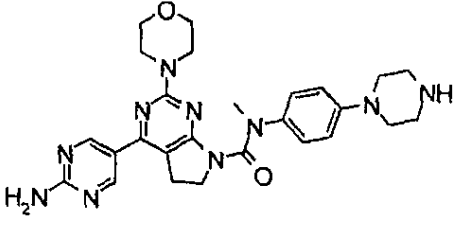
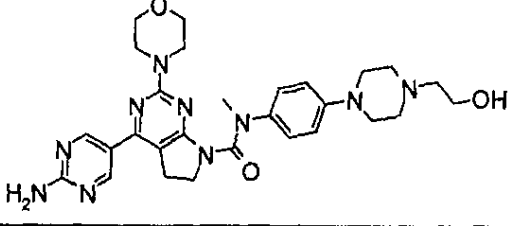
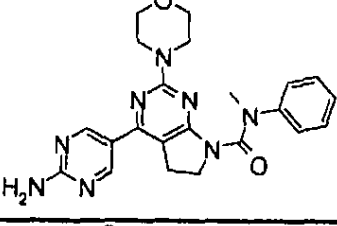
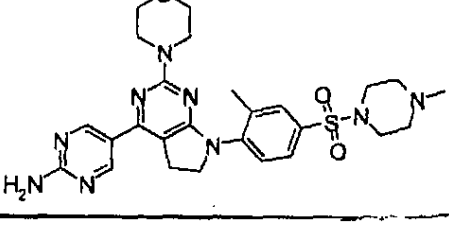
Приклад 1-D-132	(D-132)	
Приклад 1-D-133	(D-133)	
Приклад 1-D-134	(D-134)	
Приклад 1-D-135	(D-135)	
Приклад 1-D-136	(D-136)	

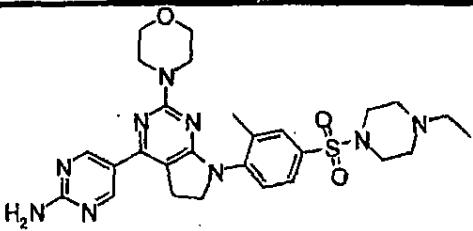
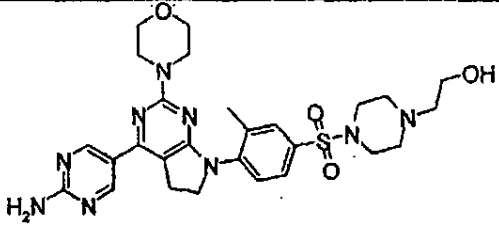
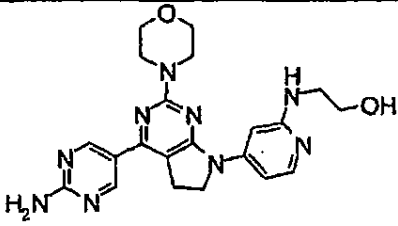
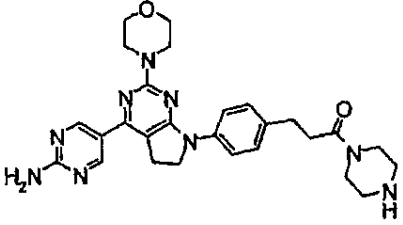
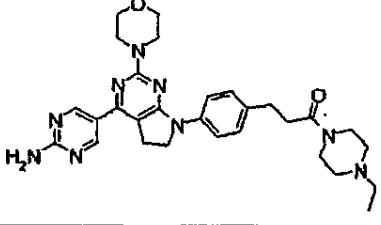
Приклад 1 - D - 1 3 7 (D - 1 3 7)	
Приклад 1 - D - 1 3 8 (D - 1 3 8)	
Приклад 1 - D - 1 3 9 (D - 1 3 9)	
Приклад 1 - D - 1 4 0 (D - 1 4 0)	
Приклад 1 - D - 1 4 1 (D - 1 4 1)	
Приклад 1 - D - 1 4 2 (D - 1 4 2)	

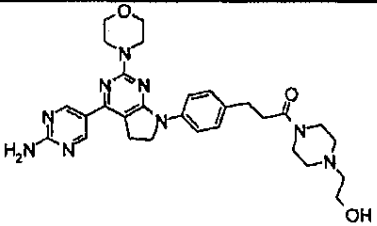
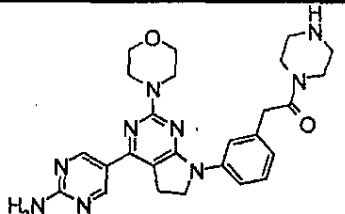
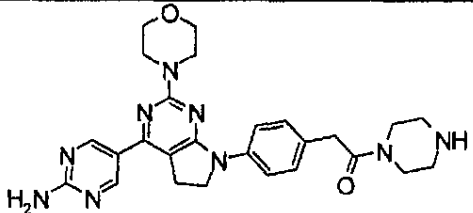
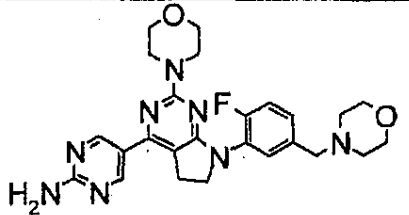
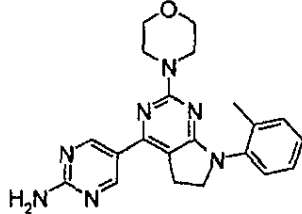
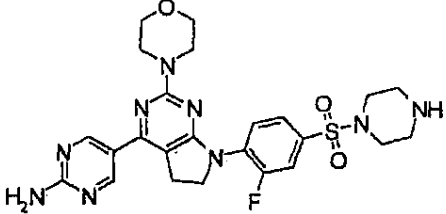
Приклад 1 – D – 1 4 3	(D – 1 4 3)	
Приклад 1 – D – 1 4 4	(D – 1 4 4)	
Приклад 1 – D – 1 4 5	(D – 1 4 5)	
Приклад 1 – D – 1 4 6	(D – 1 4 6)	
Приклад 1 – D – 1 4 7	(D – 1 4 7)	

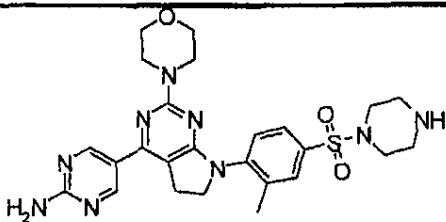
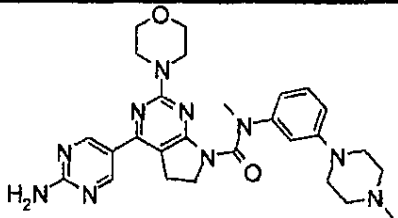
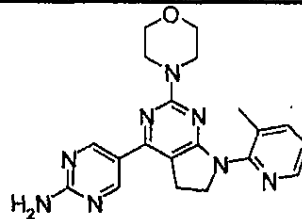
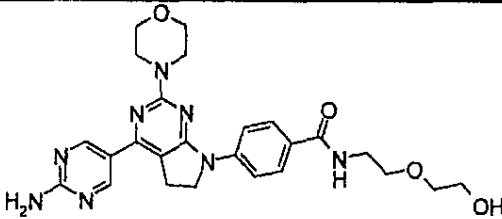
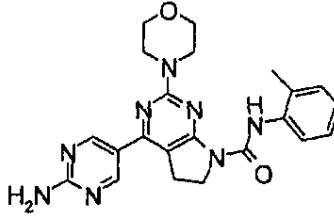
Приклад 1 - D - 1 4 8	(D - 1 4 8)	
Приклад 1 - D - 1 4 9	(D - 1 4 9)	
Приклад 1 - D - 1 5 0	(D - 1 5 0)	
Приклад 1 - D - 1 5 1	(D - 1 5 1)	
Приклад 1 - D - 1 5 2	(D - 1 5 2)	
Приклад 1 - D - 1 5 3	(D - 1 5 3)	

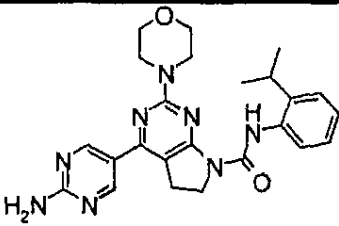
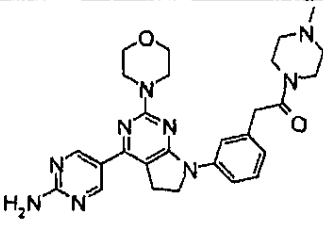
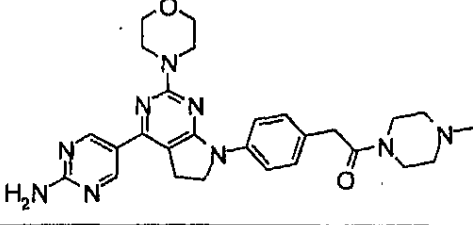
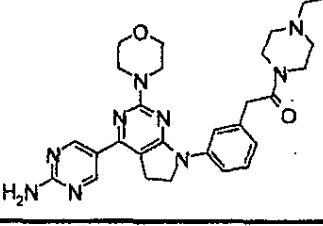
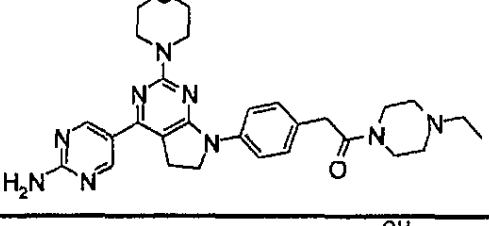
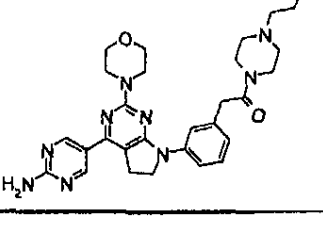
Приклад 1 – D – 1 5 4	(D – 1 5 4)	
Приклад 1 – D – 1 5 5	(D – 1 5 5)	
Приклад 1 – D – 1 5 6	(D – 1 5 6)	
Приклад 1 – D – 1 5 7	(D – 1 5 7)	
Приклад 1 – D – 1 5 8	(D – 1 5 8)	

Приклад 1-D-159	(D-159)	
Приклад 1-D-160	(D-160)	
Приклад 1-D-161	(D-161)	
Приклад 1-D-162	(D-162)	
Приклад 1-D-163	(D-163)	
Приклад 1-D-164	(D-164)	

Приклад 1 – D – 1 6 5	(D – 1 6 5)	
Приклад 1 – D – 1 6 6	(D – 1 6 6)	
Приклад 1 – D – 1 6 7	(D – 1 6 7)	
Приклад 1 – D – 1 6 8	(D – 1 6 8)	
Приклад 1 – D – 1 6 9	(D – 1 6 9)	

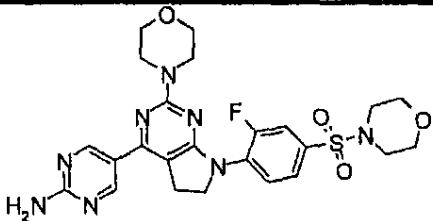
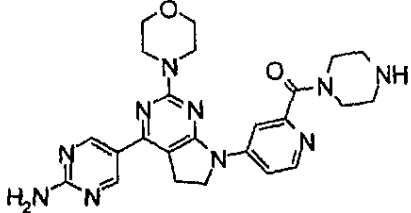
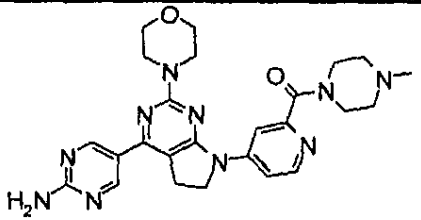
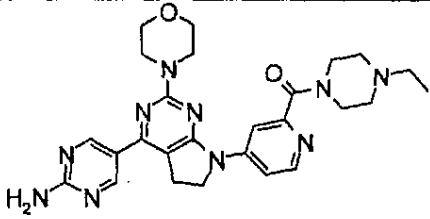
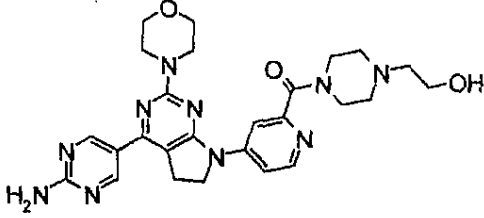
Приклад 1-D-170	(D-170)	
Приклад 1-D-171	(D-171)	
Приклад 1-D-172	(D-172)	
Приклад 1-D-173	(D-173)	
Приклад 1-D-174	(D-174)	
Приклад 1-D-175	(D-175)	

Приклад 1-D-176	(D-176)	
Приклад 1-D-177	(D-177)	
Приклад 1-D-178	(D-178)	
Приклад 1-D-179	(D-179)	
Приклад 1-D-180	(D-180)	

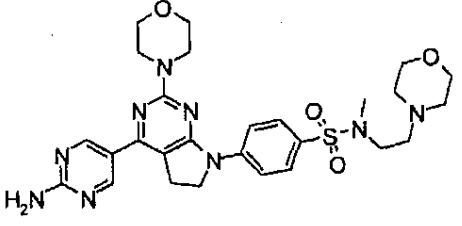
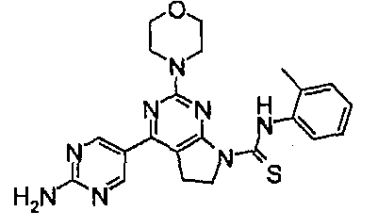
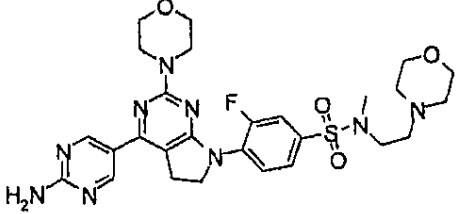
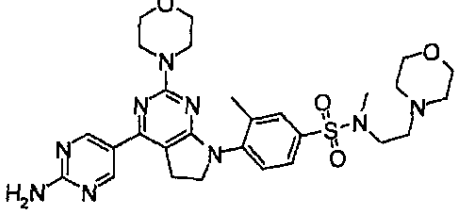
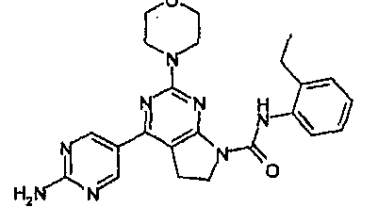
Приклад 1 – D – 1 8 1	(D – 1 8 1)	
Приклад 1 – D – 1 8 2	(D – 1 8 2)	
Приклад 1 – D – 1 8 3	(D – 1 8 3)	
Приклад 1 – D – 1 8 4	(D – 1 8 4)	
Приклад 1 – D – 1 8 5	(D – 1 8 5)	
Приклад 1 – D – 1 8 6	(D – 1 8 6)	

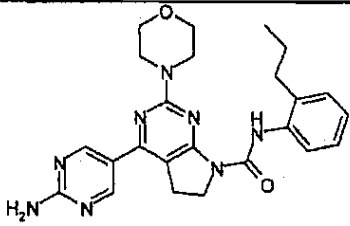
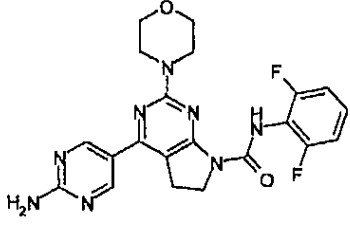
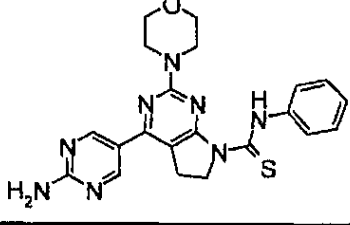
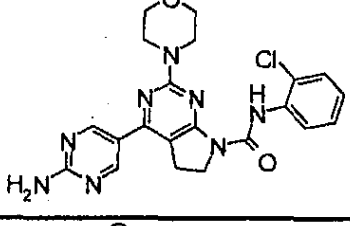
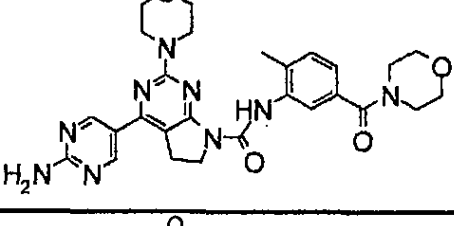
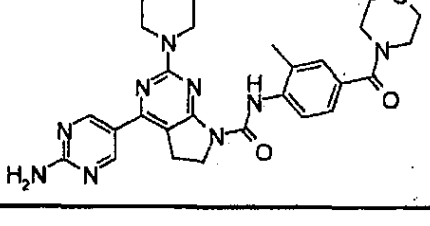
Приклад 1-D-187	(D-187)	
Приклад 1-D-188	(D-188)	
Приклад 1-D-189	(D-189)	
Приклад 1-D-190	(D-190)	
Приклад 1-D-191	(D-191)	

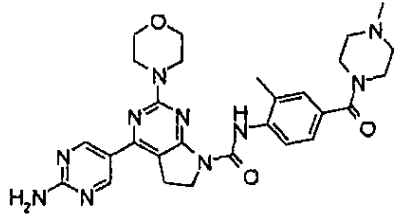
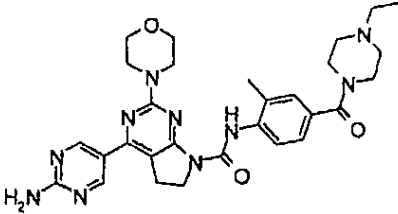
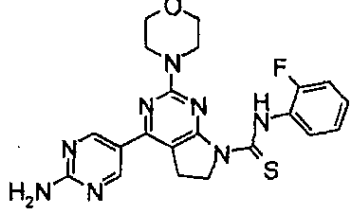
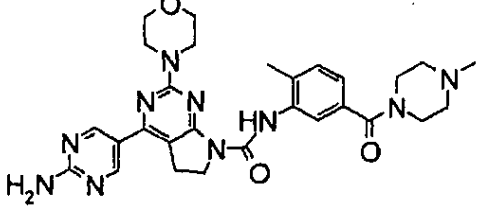
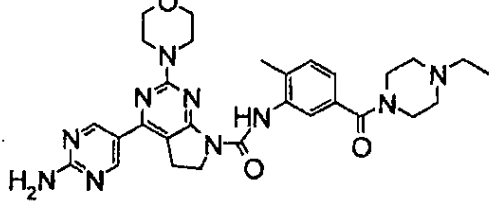
Приклад 1-D-192	(D-192)	
Приклад 1-D-193	(D-193)	
Приклад 1-D-194	(D-194)	
Приклад 1-D-195	(D-195)	
Приклад 1-D-196	(D-196)	
Приклад 1-D-197	(D-197)	

Приклад 1-D-198	(D-198)	
Приклад 1-D-199	(D-199)	
Приклад 1-D-200	(D-200)	
Приклад 1-D-201	(D-201)	
Приклад 1-D-202	(D-202)	

Приклад 1-D-203	(D-203)	
Приклад 1-D-204	(D-204)	
Приклад 1-D-205	(D-205)	
Приклад 1-D-206	(D-206)	
Приклад 1-D-207	(D-207)	
Приклад 1-D-208	(D-208)	

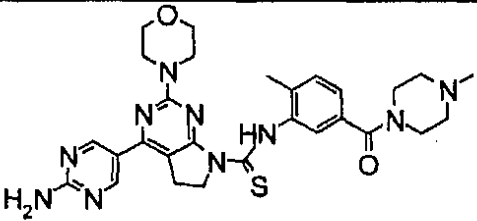
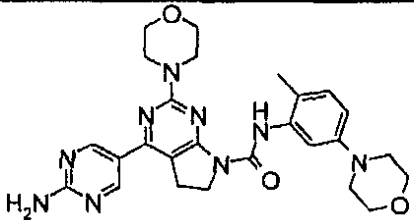
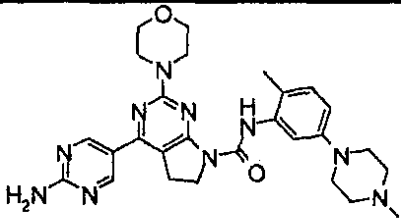
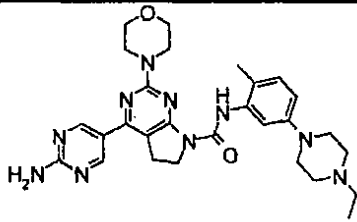
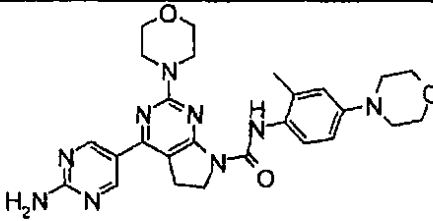
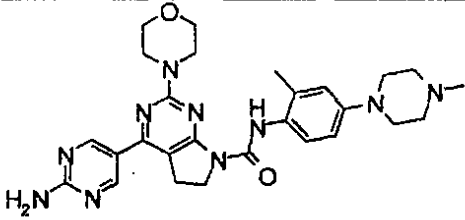
Приклад 1-D-209	(D-209)	
Приклад 1-D-210	(D-210)	
Приклад 1-D-211	(D-211)	
Приклад 1-D-212	(D-212)	
Приклад 1-D-213	(D-213)	

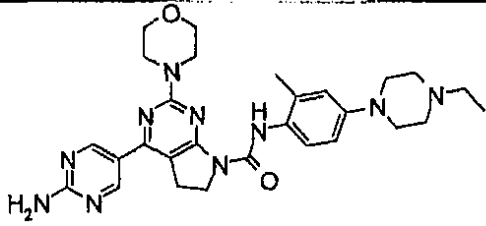
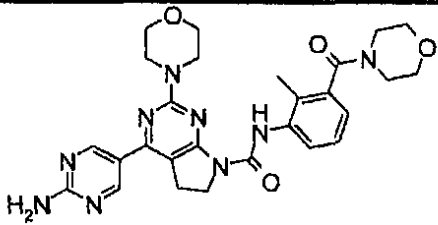
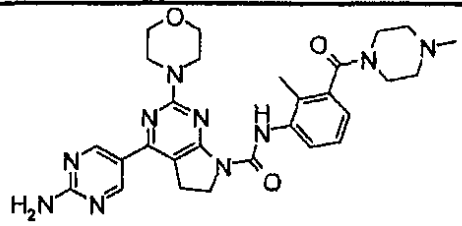
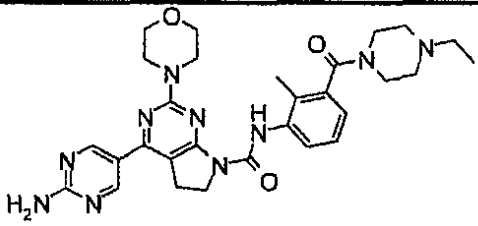
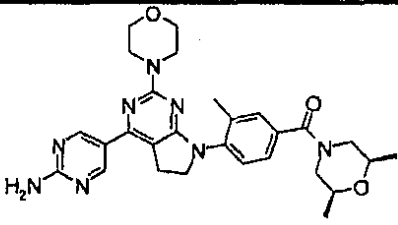
Приклад 1 – D – 2 1 4	(D – 2 1 4)	
Приклад 1 – D – 2 1 5	(D – 2 1 5)	
Приклад 1 – D – 2 1 6	(D – 2 1 6)	
Приклад 1 – D – 2 1 7	(D – 2 1 7)	
Приклад 1 – D – 2 1 8	(D – 2 1 8)	
Приклад 1 – D – 2 1 9	(D – 2 1 9)	

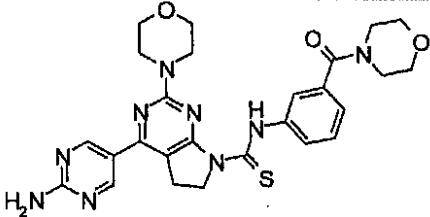
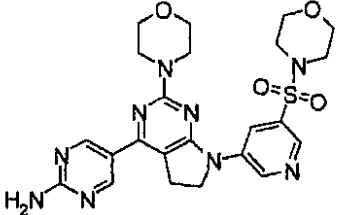
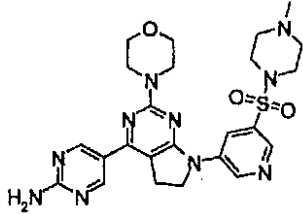
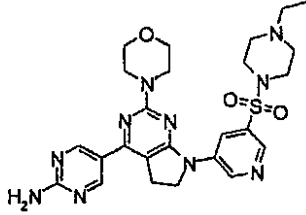
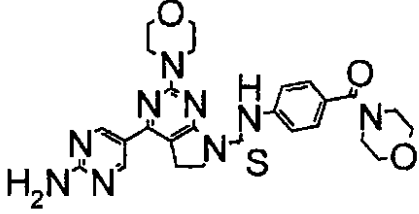
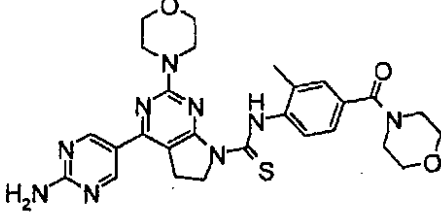
Приклад 1-D-220	(D-220)	
Приклад 1-D-221	(D-221)	
Приклад 1-D-222	(D-222)	
Приклад 1-D-223	(D-223)	
Приклад 1-D-224	(D-224)	

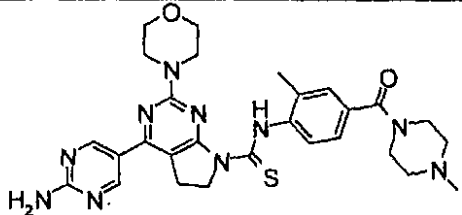
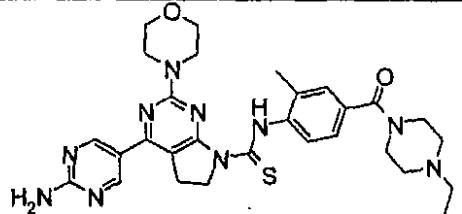
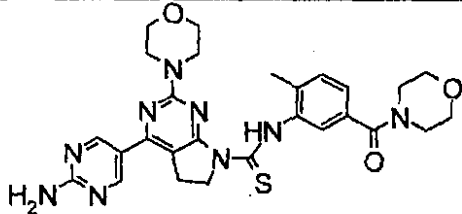
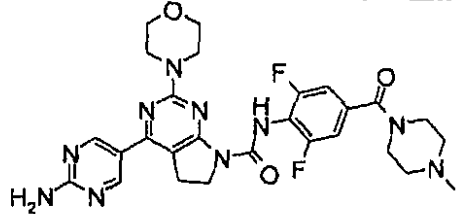
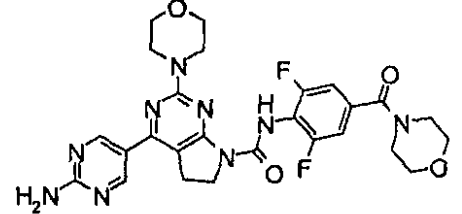
Приклад 1-D-225	(D-225)	
Приклад 1-D-226	(D-226)	
Приклад 1-D-227	(D-227)	
Приклад 1-D-228	(D-228)	
Приклад 1-D-229	(D-229)	
Приклад 1-D-230	(D-230)	

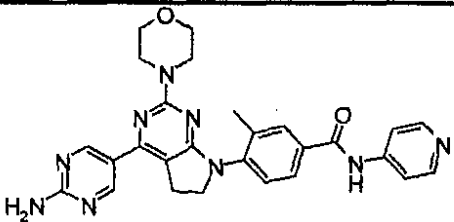
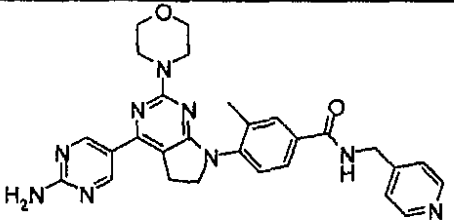
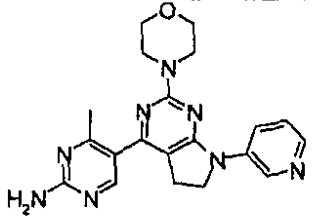
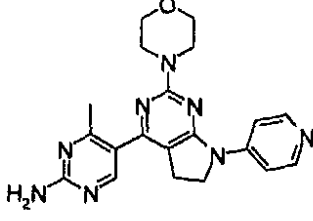
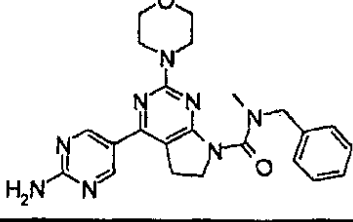
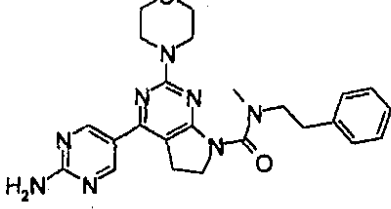
Приклад 1 – D – 2 3 1	(D – 2 3 1)	
Приклад 1 – D – 2 3 2	(D – 2 3 2)	
Приклад 1 – D – 2 3 3	(D – 2 3 3)	
Приклад 1 – D – 2 3 4	(D – 2 3 4)	
Приклад 1 – D – 2 3 5	(D – 2 3 5)	

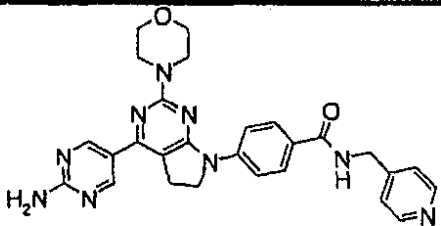
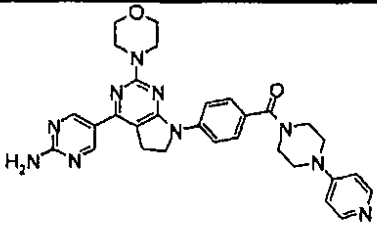
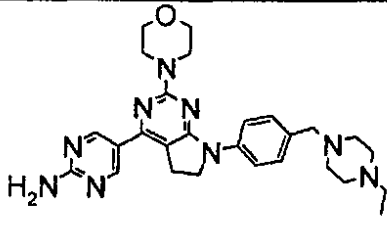
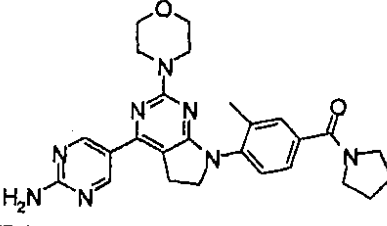
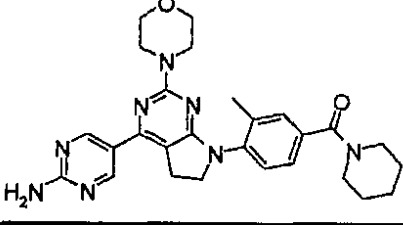
Приклад 1 – D – 2 3 6	(D – 2 3 6)	
Приклад 1 – D – 2 3 7	(D – 2 3 7)	
Приклад 1 – D – 2 3 8	(D – 2 3 8)	
Приклад 1 – D – 2 3 9	(D – 2 3 9)	
Приклад 1 – D – 2 4 0	(D – 2 4 0)	
Приклад 1 – D – 2 4 1	(D – 2 4 1)	

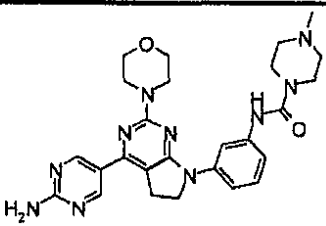
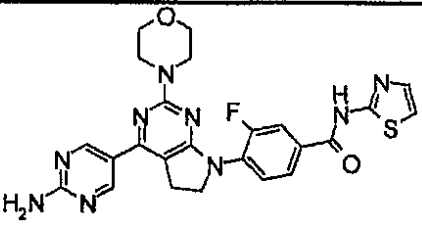
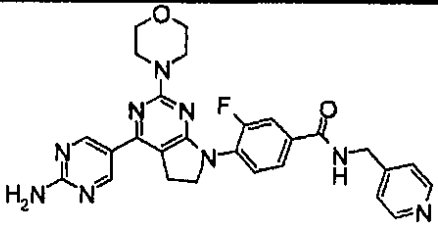
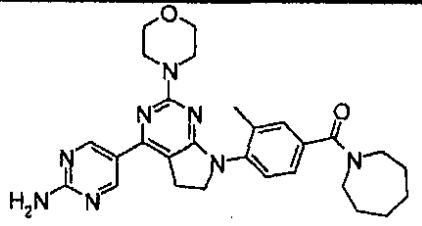
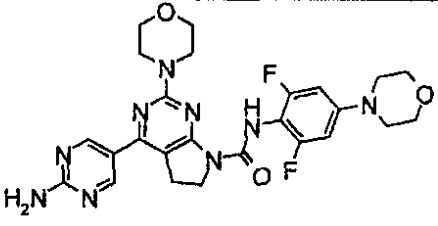
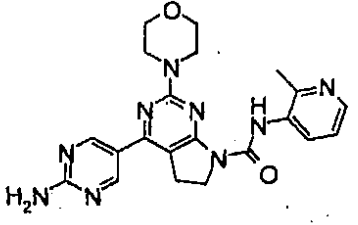
Приклад 1 – D – 2 4 2	(D – 2 4 2)	
Приклад 1 – D – 2 4 3	(D – 2 4 3)	
Приклад 1 – D – 2 4 4	(D – 2 4 4)	
Приклад 1 – D – 2 4 5	(D – 2 4 5)	
Приклад 1 – D – 2 4 6	(D – 2 4 6)	

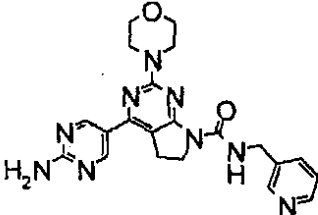
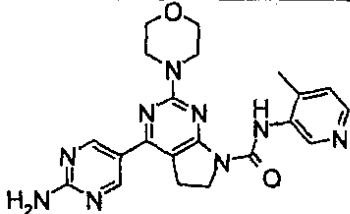
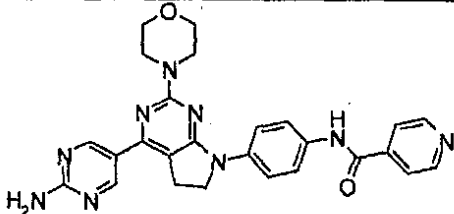
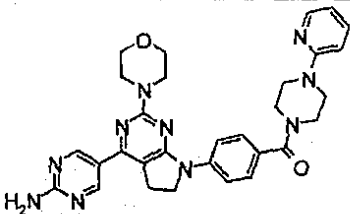
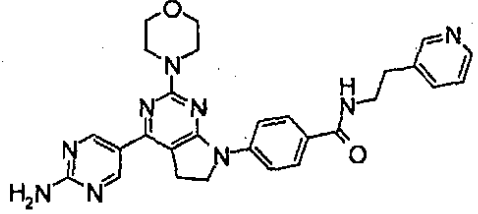
Приклад 1 – D – 2 4 7	(D – 2 4 7)	
Приклад 1 – D – 2 4 8	(D – 2 4 8)	
Приклад 1 – D – 2 4 9	(D – 2 4 9)	
Приклад 1 – D – 2 5 0	(D – 2 5 0)	
Приклад 1 – D – 2 5 1	(D – 2 5 1)	
Приклад 1 – D – 2 5 2	(D – 2 5 2)	

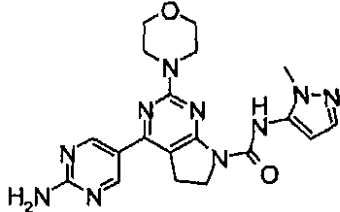
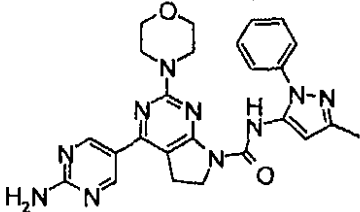
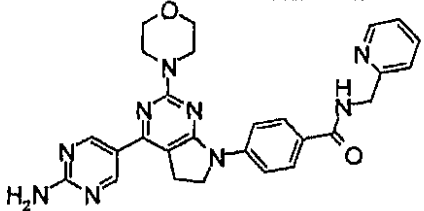
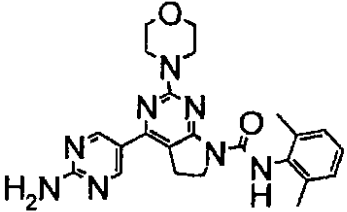
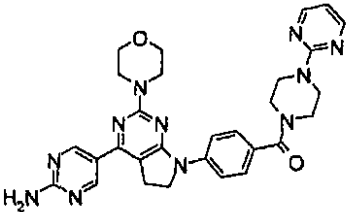
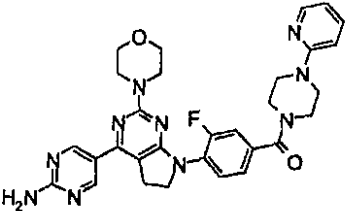
Приклад 1 - D - 2 5 3	(D - 2 5 3)	
Приклад 1 - D - 2 5 4	(D - 2 5 4)	
Приклад 1 - D - 2 5 5	(D - 2 5 5)	
Приклад 1 - D - 2 5 6	(D - 2 5 6)	
Приклад 1 - D - 2 5 7	(D - 2 5 7)	

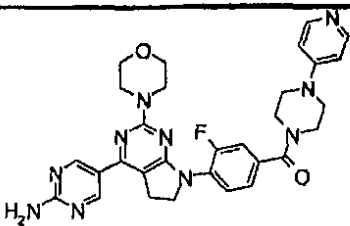
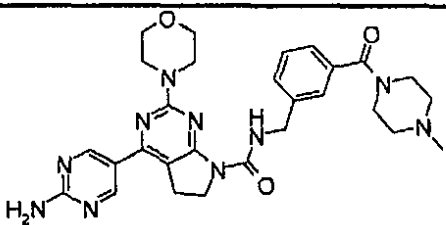
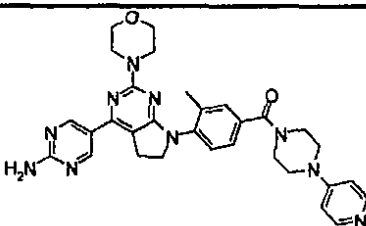
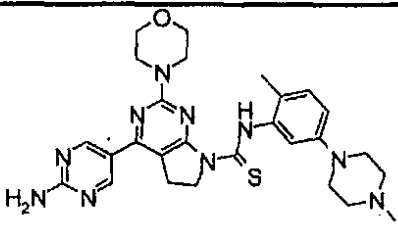
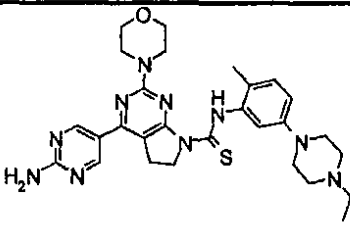
Приклад 1 – D – 2 5 8	(D – 2 5 8)	
Приклад 1 – D – 2 5 9	(D – 2 5 9)	
Приклад 1 – D – 2 6 0	(D – 2 6 0)	
Приклад 1 – D – 2 6 1	(D – 2 6 1)	
Приклад 1 – D – 2 6 2	(D – 2 6 2)	
Приклад 1 – D – 2 6 3	(D – 2 6 3)	

Приклад 1 – D – 2 6 4	(D – 2 6 4)	
Приклад 1 – D – 2 6 5	(D – 2 6 5)	
Приклад 1 – D – 2 6 6	(D – 2 6 6)	
Приклад 1 – D – 2 6 7	(D – 2 6 7)	
Приклад 1 – D – 2 6 8	(D – 2 6 8)	

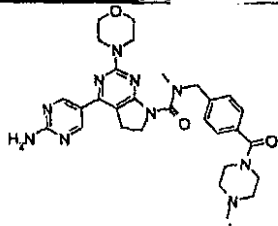
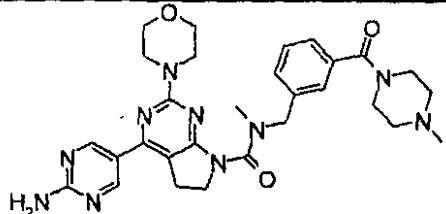
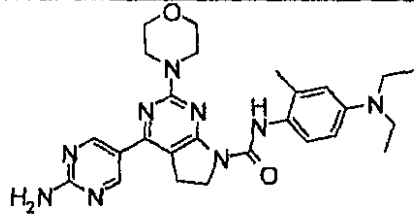
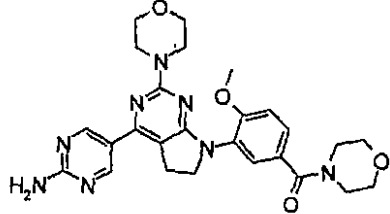
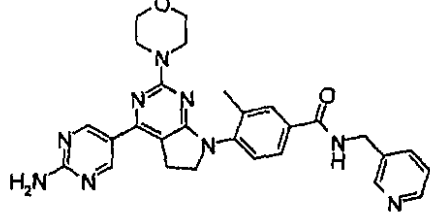
Приклад 1 – D – 2 6 9	(D – 2 6 9)	
Приклад 1 – D – 2 7 0	(D – 2 7 0)	
Приклад 1 – D – 2 7 1	(D – 2 7 1)	
Приклад 1 – D – 2 7 2	(D – 2 7 2)	
Приклад 1 – D – 2 7 3	(D – 2 7 3)	
Приклад 1 – D – 2 7 4	(D – 2 7 4)	

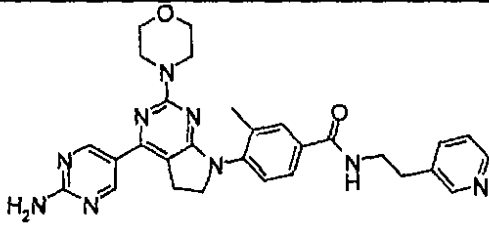
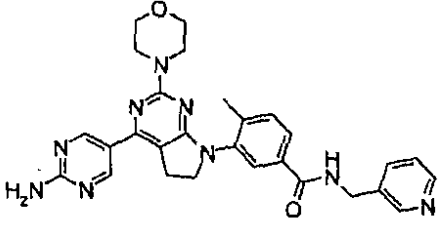
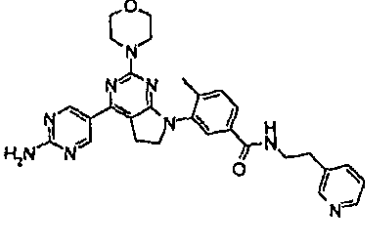
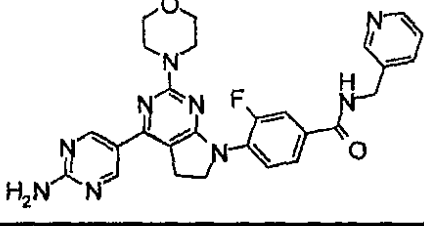
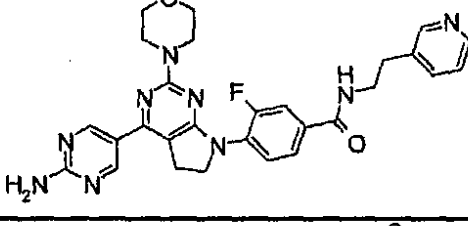
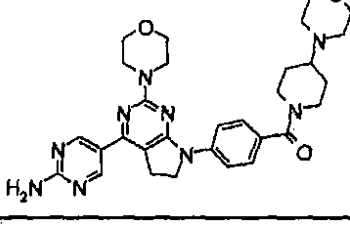
Приклад 1 – D – 2 7 5	(D – 2 7 5)	
Приклад 1 – D – 2 7 6	(D – 2 7 6)	
Приклад 1 – D – 2 7 7	(D – 2 7 7)	
Приклад 1 – D – 2 7 8	(D – 2 7 8)	
Приклад 1 – D – 2 7 9	(D – 2 7 9)	

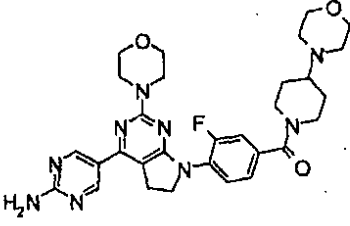
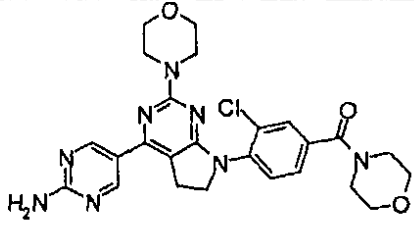
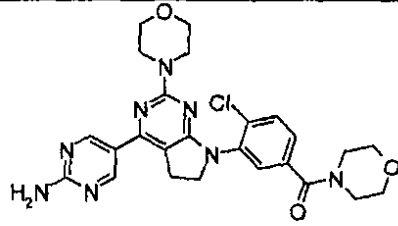
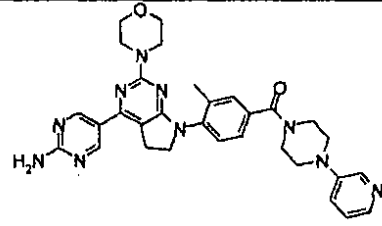
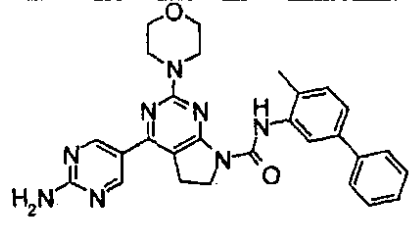
Приклад 1 – D – 2 8 0	(D – 2 8 0)	
Приклад 1 – D – 2 8 1	(D – 2 8 1)	
Приклад 1 – D – 2 8 2	(D – 2 8 2)	
Приклад 1 – D – 2 8 3	(D – 2 8 3)	
Приклад 1 – D – 2 8 4	(D – 2 8 4)	
Приклад 1 – D – 2 8 5	(D – 2 8 5)	

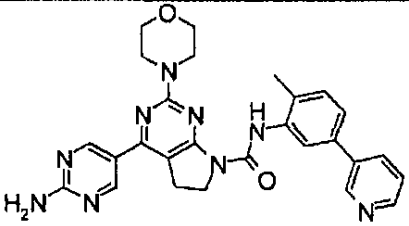
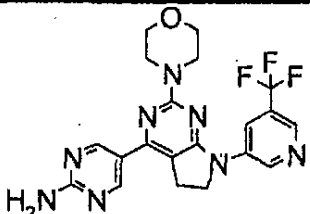
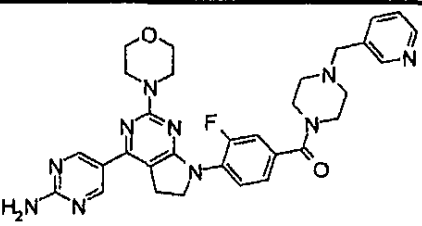
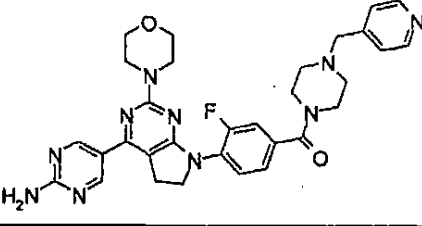
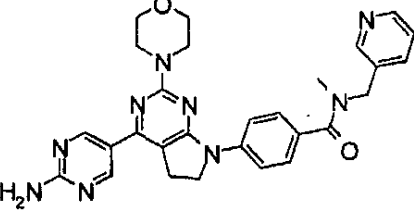
Приклад 1 – D – 2 8 6	(D – 2 8 6)	
Приклад 1 – D – 2 8 7	(D – 2 8 7)	
Приклад 1 – D – 2 8 8	(D – 2 8 8)	
Приклад 1 – D – 2 8 9	(D – 2 8 9)	
Приклад 1 – D – 2 9 0	(D – 2 9 0)	

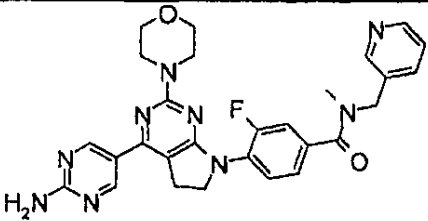
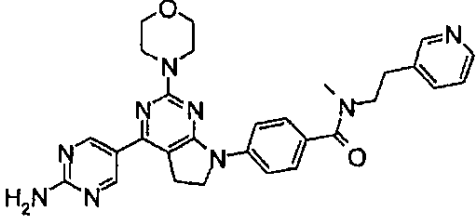
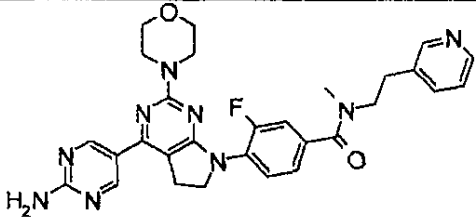
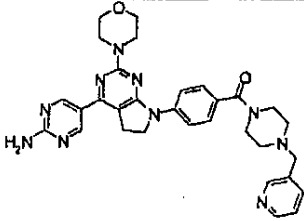
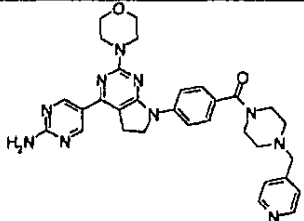
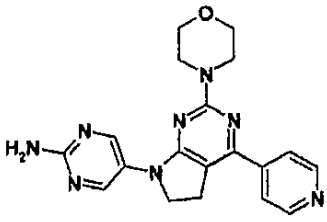
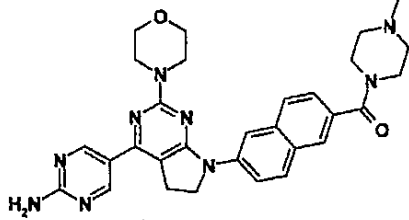
Приклад 1-D-291	(D-291)	
Приклад 1-D-292	(D-292)	
Приклад 1-D-293	(D-293)	
Приклад 1-D-294	(D-294)	
Приклад 1-D-295	(D-295)	
Приклад 1-D-296	(D-296)	

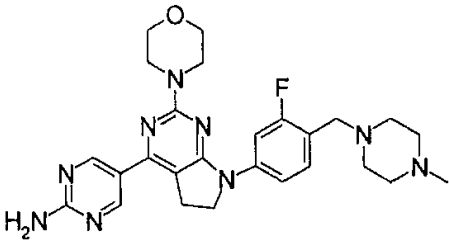
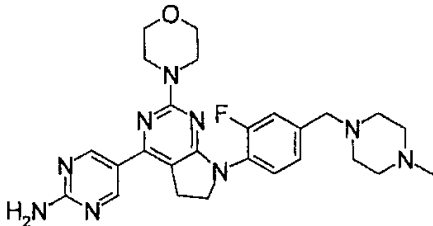
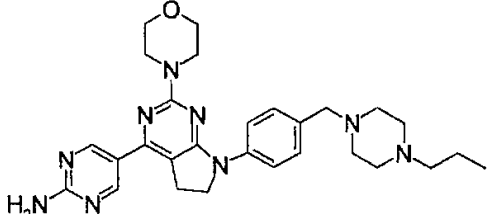
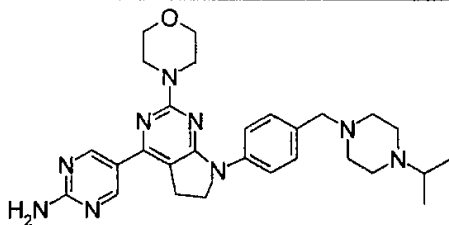
Приклад 1 - D - 2 9 7	(D - 2 9 7)	
Приклад 1 - D - 2 9 8	(D - 2 9 8)	
Приклад 1 - D - 2 9 9	(D - 2 9 9)	
Приклад 1 - D - 3 0 0	(D - 3 0 0)	
Приклад 1 - D - 3 0 1	(D - 3 0 1)	

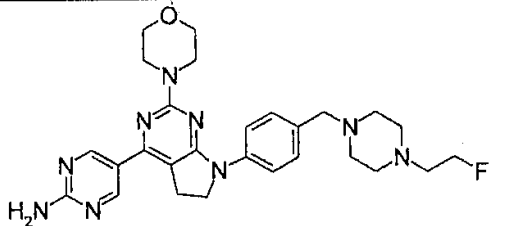
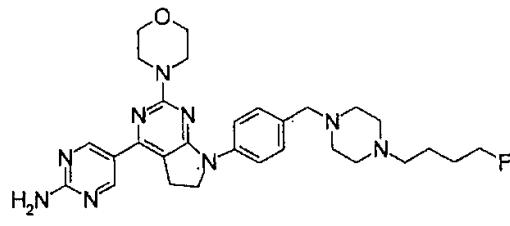
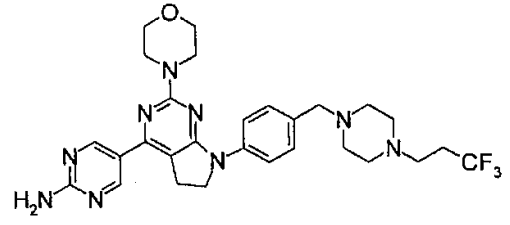
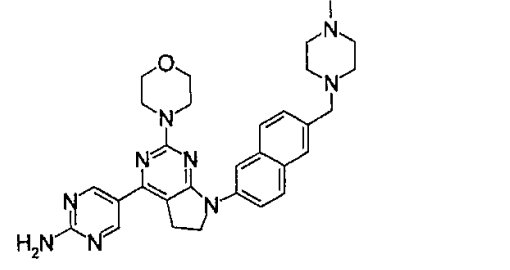
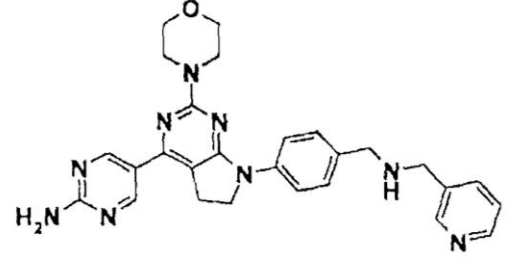
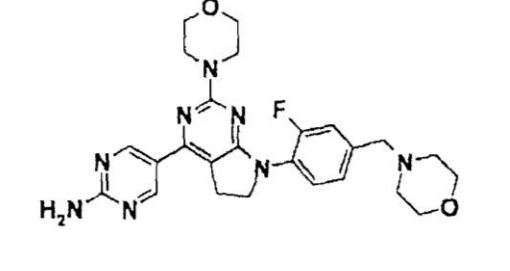
Приклад 1 – D – 3 0 2	(D – 3 0 2)	
Приклад 1 – D – 3 0 3	(D – 3 0 3)	
Приклад 1 – D – 3 0 4	(D – 3 0 4)	
Приклад 1 – D – 3 0 5	(D – 3 0 5)	
Приклад 1 – D – 3 0 6	(D – 3 0 6)	
Приклад 1 – D – 3 0 7	(D – 3 0 7)	

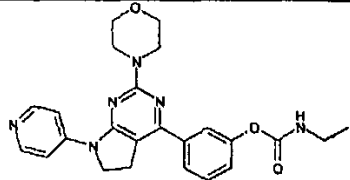
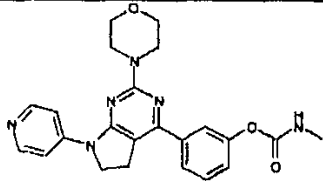
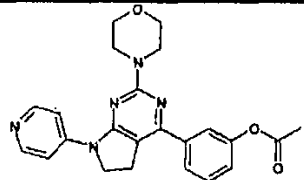
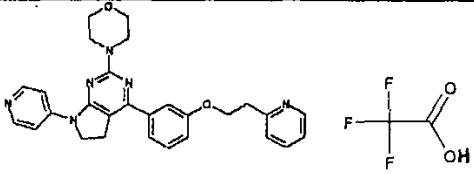
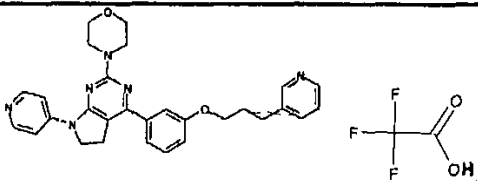
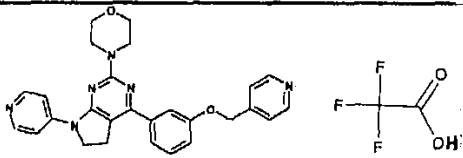
Приклад 1 – D – 3 0 8	(D – 3 0 8)	
Приклад 1 – D – 3 0 9	(D – 3 0 9)	
Приклад 1 – D – 3 1 0	(D – 3 1 0)	
Приклад 1 – D – 3 1 1	(D – 3 1 1)	
Приклад 1 – D – 3 1 2	(D – 3 1 2)	

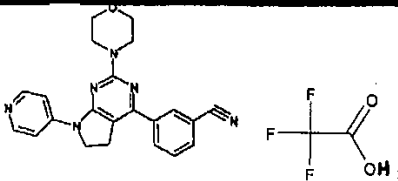
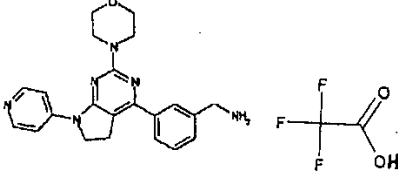
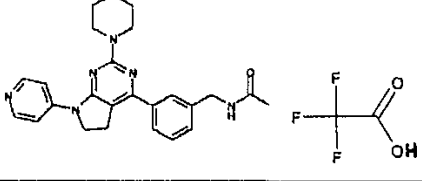
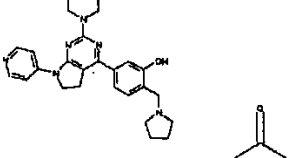
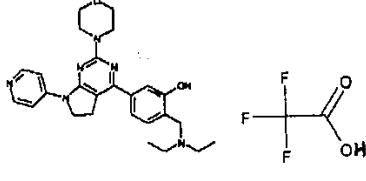
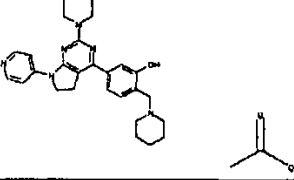
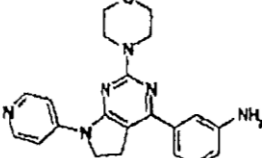
Приклад 1 – D – 3 1 3	(D – 3 1 3)	
Приклад 1 – D – 3 1 4	(D – 3 1 4)	
Приклад 1 – D – 3 1 5	(D – 3 1 5)	
Приклад 1 – D – 3 1 6	(D – 3 1 6)	
Приклад 1 – D – 3 1 7	(D – 3 1 7)	

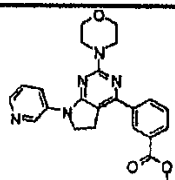
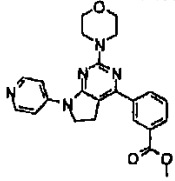
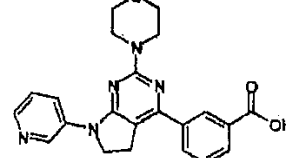
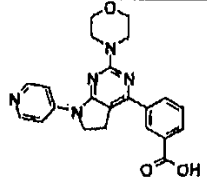
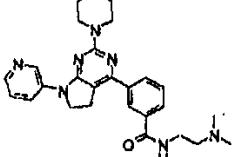
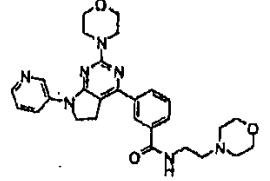
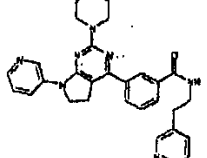
Приклад 1 – D – 3 1 8	(D – 3 1 8)	
Приклад 1 – D – 3 1 9	(D – 3 1 9)	
Приклад 1 – D – 3 2 0	(D – 3 2 0)	
Приклад 1 – D – 3 2 1	(D – 3 2 1)	
Приклад 1 – D – 3 2 2	(D – 3 2 2)	
Приклад 1 – D – 3 2 3	(D – 3 2 3)	
Приклад 1 – D – 3 2 4	(D – 3 2 4)	

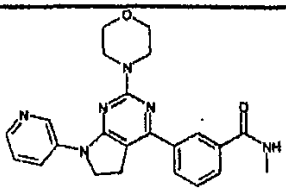
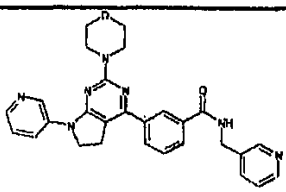
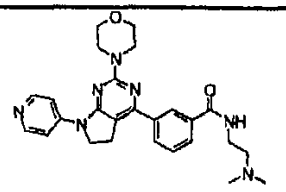
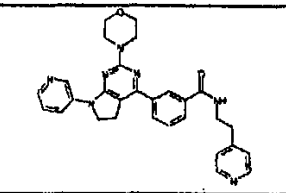
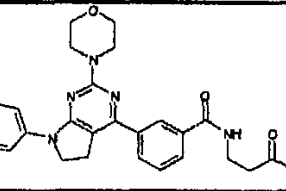
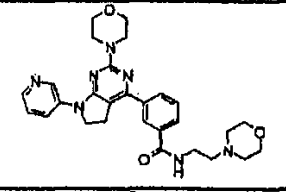
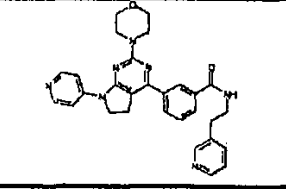
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – D – 3 2 5	(D – 3 2 5)	
Приклад 1 – D – 3 2 6	(D – 3 2 6)	
Приклад 1 – D – 3 2 7	(D – 3 2 7)	
Приклад 1 – D – 3 2 8	(D – 3 2 8)	

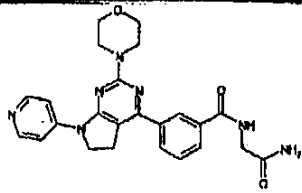
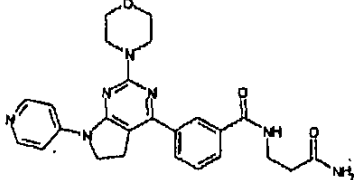
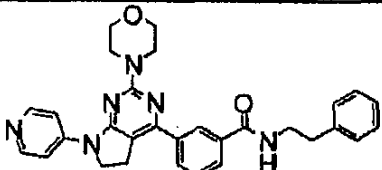
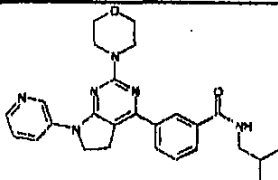
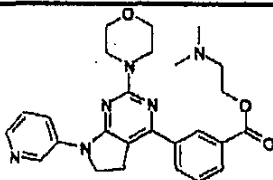
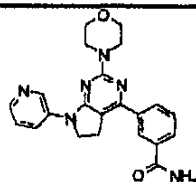
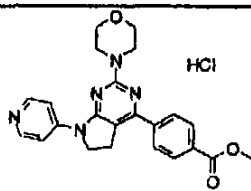
Приклад 1-D-329	(D-329)	
Приклад 1-D-330	(D-330)	
Приклад 1-D-332	(D-332)	
Приклад 1-D-333	(D-333)	
Приклад 1-D-334	(D-334)	
Приклад 1-D-335	(D-335)	

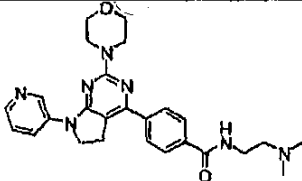
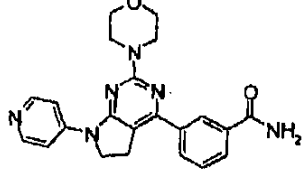
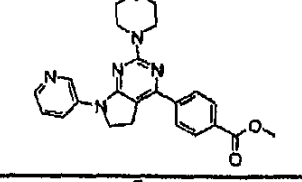
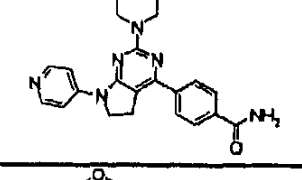
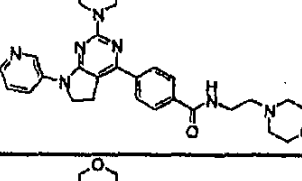
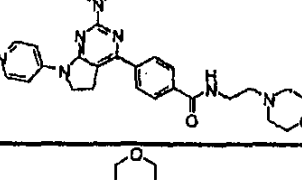
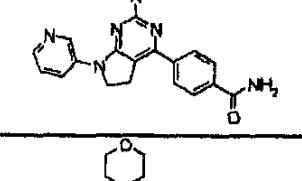
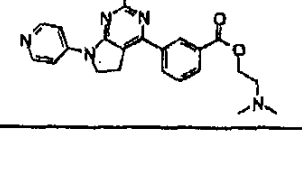
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – Е – 0 1	(Е – 0 1)	
Приклад 1 – Е – 0 2	(Е – 0 2)	
Приклад 1 – Е – 0 3	(Е – 0 3)	
Приклад 1 – Е – 0 4	(Е – 0 4)	
Приклад 1 – Е – 0 5	(Е – 0 5)	
Приклад 1 – Е – 0 6	(Е – 0 6)	

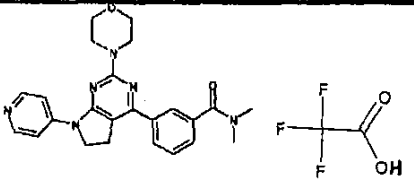
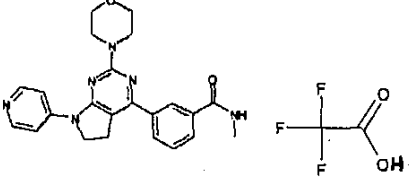
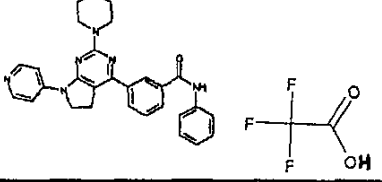
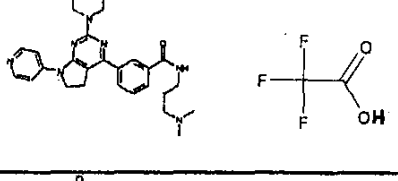
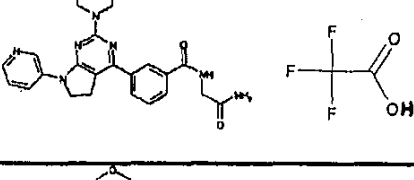
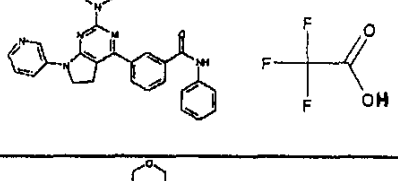
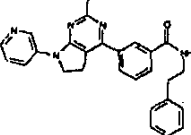
Приклад 1 – E – 0 7	(E – 0 7)	
Приклад 1 – E – 0 8	(E – 0 8)	
Приклад 1 – E – 0 9	(E – 0 9)	
Приклад 1 – E – 1 0	(E – 1 0)	
Приклад 1 – E – 1 1	(E – 1 1)	
Приклад 1 – E – 1 2	(E – 1 2)	
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – F – 0 1	(F – 0 1)	

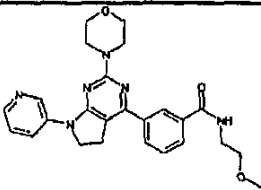
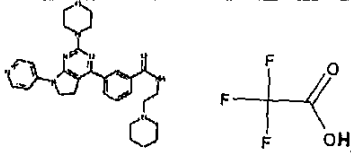
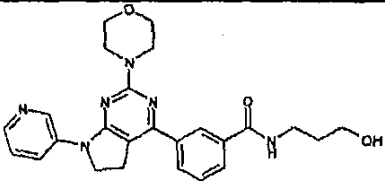
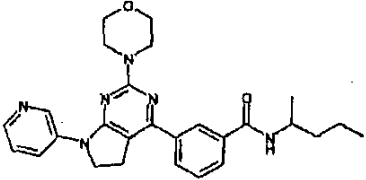
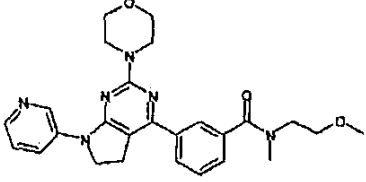
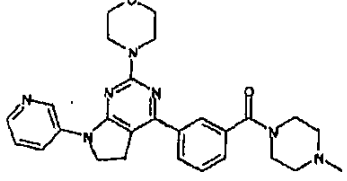
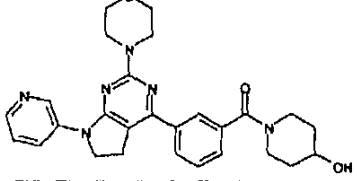
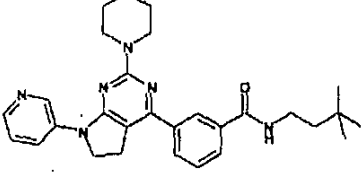
Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1-G-01	(G-01)	
Приклад 1-G-02	(G-02)	
Приклад 1-G-03	(G-03)	
Приклад 1-G-04	(G-04)	
Приклад 1-G-05	(G-05)	
Приклад 1-G-06	(G-06)	
Приклад 1-G-07	(G-07)	

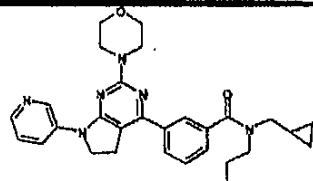
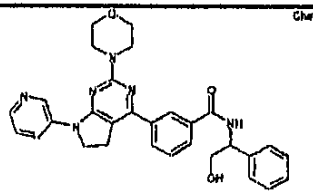
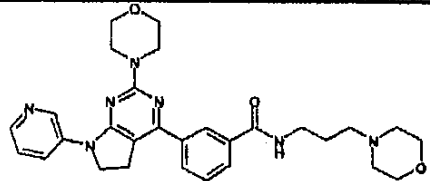
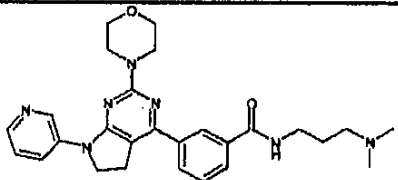
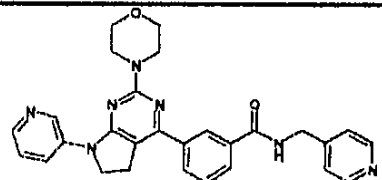
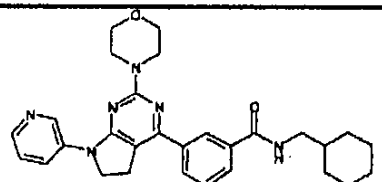
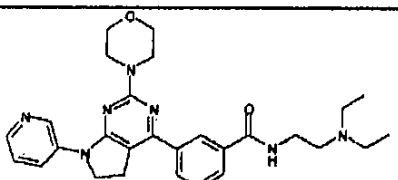
Приклад 1 - G - 0 8	(G - 0 8)	
Приклад 1 - G - 0 9	(G - 0 9)	
Приклад 1 - G - 1 0	(G - 1 0)	
Приклад 1 - G - 1 1	(G - 1 1)	
Приклад 1 - G - 1 2	(G - 1 2)	
Приклад 1 - G - 1 3	(G - 1 3)	
Приклад 1 - G - 1 4	(G - 1 4)	

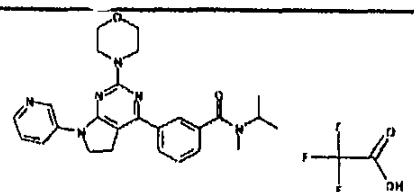
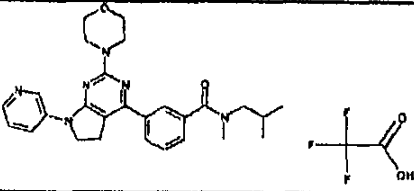
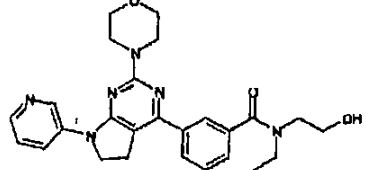
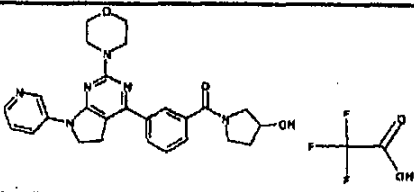
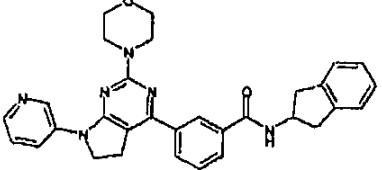
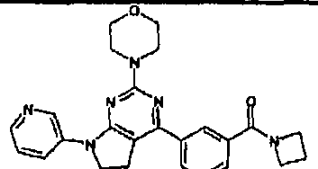
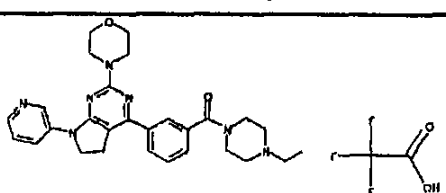
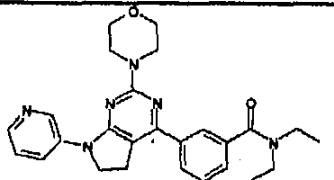
Приклад 1 — G — 2 3	(G — 2 3)	
Приклад 1 — G — 2 4	(G — 2 4)	
Приклад 1 — G — 2 5	(G — 2 5)	
Приклад 1 — G — 2 6	(G — 2 6)	
Приклад 1 — G — 2 7	(G — 2 7)	
Приклад 1 — G — 2 8	(G — 2 8)	
Приклад 1 — G — 2 9	(G — 2 9)	

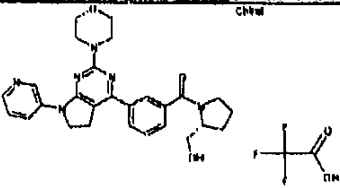
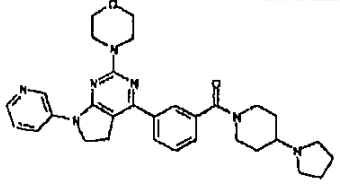
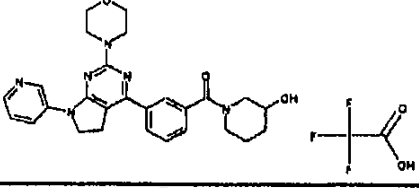
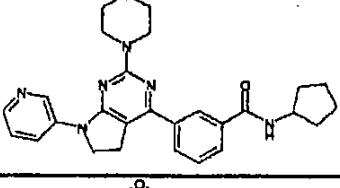
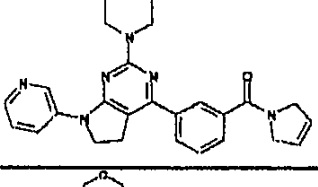
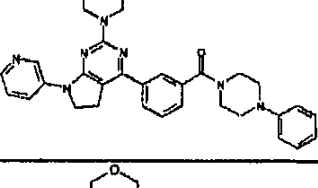
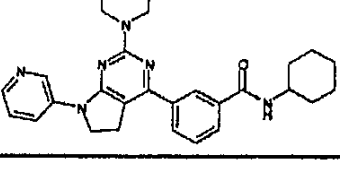
Приклад 1-G-30	(G-30)	
Приклад 1-G-31	(G-31)	
Приклад 1-G-32	(G-32)	
Приклад 1-G-33	(G-33)	
Приклад 1-G-34	(G-34)	
Приклад 1-G-35	(G-35)	
Приклад 1-G-36	(G-36)	
Приклад 1-G-37	(G-37)	

Приклад 1 – G – 3 8	(G – 3 8)	
Приклад 1 – G – 3 9	(G – 3 9)	
Приклад 1 – G – 4 0	(G – 4 0)	
Приклад 1 – G – 4 1	(G – 4 1)	
Приклад 1 – G – 4 2	(G – 4 2)	
Приклад 1 – G – 4 3	(G – 4 3)	
Приклад 1 – G – 4 4	(G – 4 4)	

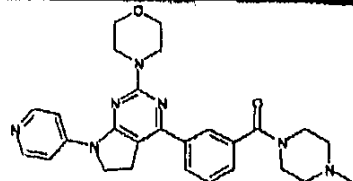
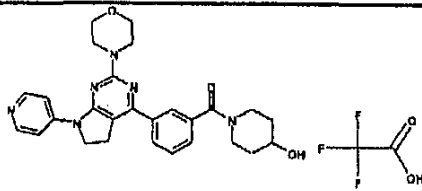
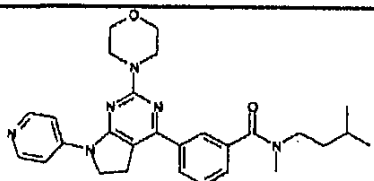
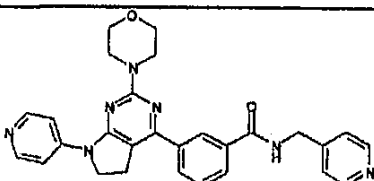
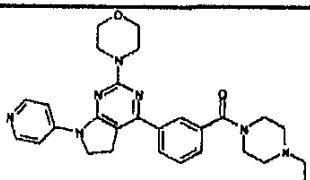
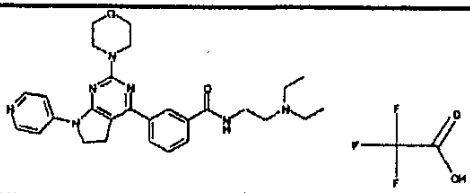
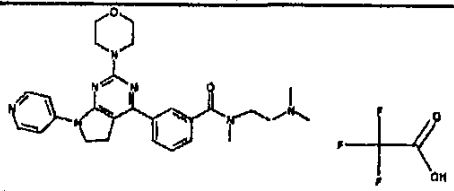
Приклад 1 – G – 4 5	(G – 4 5)	
Приклад 1 – G – 4 6	(G – 4 6)	
Приклад 1 – G – 4 7	(G – 4 7)	
Приклад 1 – G – 4 8	(G – 4 8)	
Приклад 1 – G – 4 9	(G – 4 9)	
Приклад 1 – G – 5 0	(G – 5 0)	
Приклад 1 – G – 5 1	(G – 5 1)	
Приклад 1 – G – 5 2	(G – 5 2)	

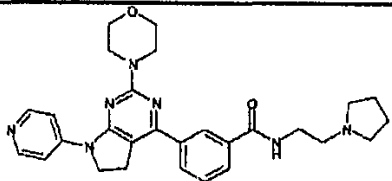
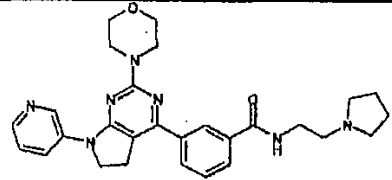
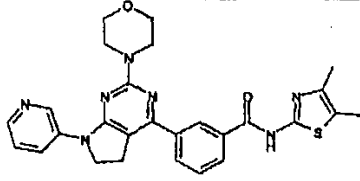
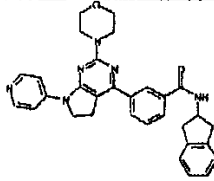
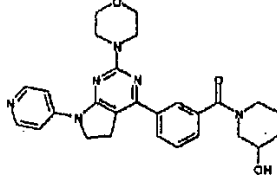
Приклад 1 — G — 5 3	(G — 5 3)	
Приклад 1 — G — 5 4	(G — 5 4)	
Приклад 1 — G — 5 5	(G — 5 5)	
Приклад 1 — G — 5 6	(G — 5 6)	
Приклад 1 — G — 5 7	(G — 5 7)	
Приклад 1 — G — 5 8	(G — 5 8)	
Приклад 1 — G — 5 9	(G — 5 9)	

Приклад 1 — G — 6 0	(G — 6 0)	
Приклад 1 — G — 6 1	(G — 6 1)	
Приклад 1 — G — 6 2	(G — 6 2)	
Приклад 1 — G — 6 3	(G — 6 3)	
Приклад 1 — G — 6 4	(G — 6 4)	
Приклад 1 — G — 6 5	(G — 6 5)	
Приклад 1 — G — 6 6	(G — 6 6)	
Приклад 1 — G — 6 7	(G — 6 7)	

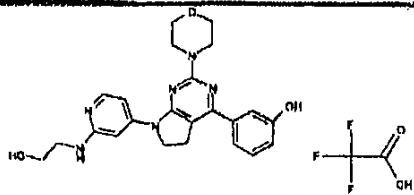
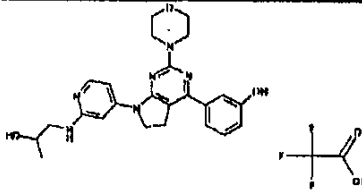
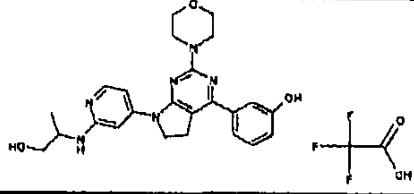
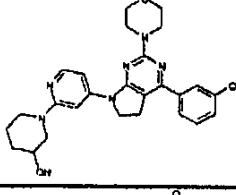
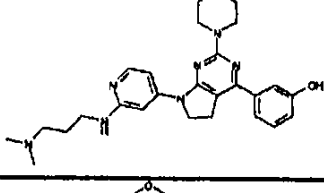
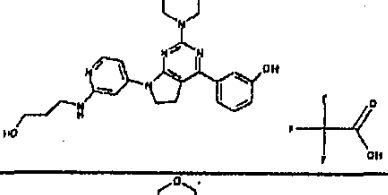
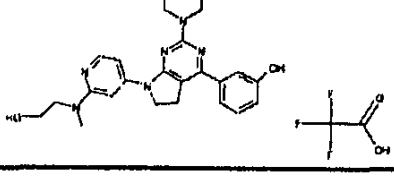
Приклад 1 — G — 6 8	(G — 6 8)	
Приклад 1 — G — 6 9	(G — 6 9)	
Приклад 1 — G — 7 0	(G — 7 0)	
Приклад 1 — G — 7 1	(G — 7 1)	
Приклад 1 — G — 7 2	(G — 7 2)	
Приклад 1 — G — 7 3	(G — 7 3)	
Приклад 1 — G — 7 4	(G — 7 4)	

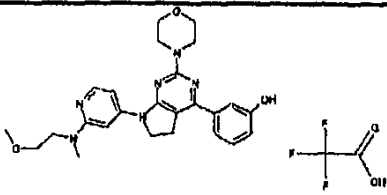
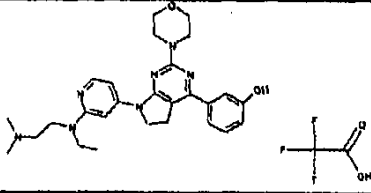
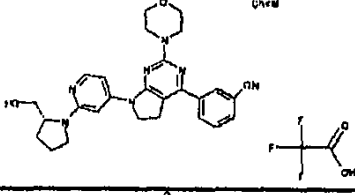
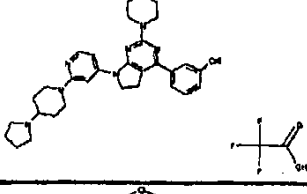
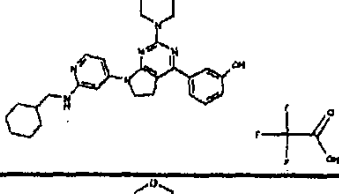
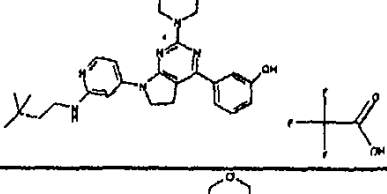
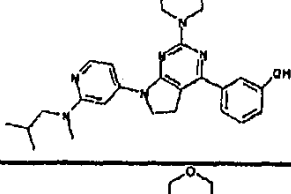
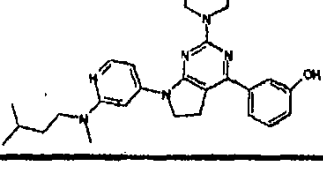
Приклад 1 - G - 7 5	(G - 7 5)	
Приклад 1 - G - 7 6	(G - 7 6)	
Приклад 1 - G - 7 7	(G - 7 7)	
Приклад 1 - G - 7 8	(G - 7 8)	
Приклад 1 - G - 7 9	(G - 7 9)	
Приклад 1 - G - 8 0	(G - 8 0)	
Приклад 1 - G - 8 1	(G - 8 1)	
Приклад 1 - G - 8 2	(G - 8 2)	

Приклад 1 — G — 8 3	(G — 8 3)	
Приклад 1 — G — 8 4	(G — 8 4)	
Приклад 1 — G — 8 5	(G — 8 5)	
Приклад 1 — G — 8 6	(G — 8 6)	
Приклад 1 — G — 8 7	(G — 8 7)	
Приклад 1 — G — 8 8	(G — 8 8)	
Приклад 1 — G — 8 9	(G — 8 9)	

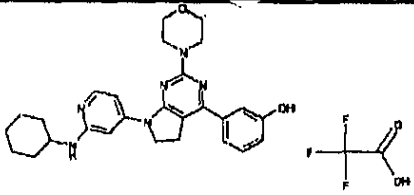
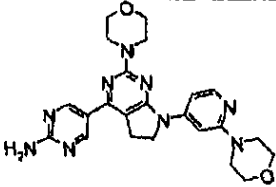
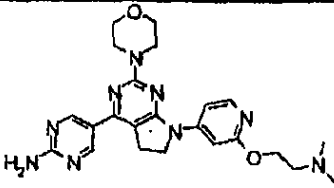
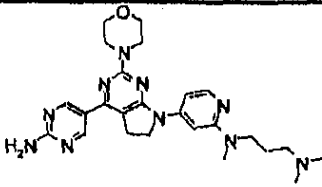
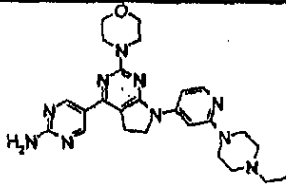
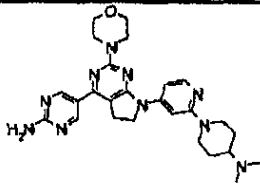
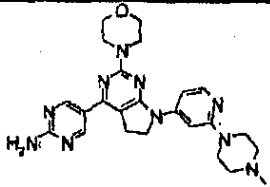
Приклад 1 – G – 9 0	(G – 9 0)	
Приклад 1 – G – 9 1	(G – 9 1)	
Приклад 1 – G – 9 2	(G – 9 2)	
Приклад 1 – G – 9 3	(G – 9 3)	
Приклад 1 – G – 9 4	(G – 9 4)	

Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – Н – 0 1	(Н – 0 1)	
Приклад 1 – Н – 0 2	(Н – 0 2)	
Приклад 1 – Н – 0 3	(Н – 0 3)	
Приклад 1 – Н – 0 4	(Н – 0 4)	
Приклад 1 – Н – 0 5	(Н – 0 5)	
Приклад 1 – Н – 0 6	(Н – 0 6)	
Приклад 1 – Н – 0 7	(Н – 0 7)	

Приклад 1 – Н – 0 8	(Н – 0 8)	
Приклад 1 – Н – 0 9	(Н – 0 9)	
Приклад 1 – Н – 1 0	(Н – 1 0)	
Приклад 1 – Н – 1 1	(Н – 1 1)	
Приклад 1 – Н – 1 2	(Н – 1 2)	
Приклад 1 – Н – 1 3	(Н – 1 3)	
Приклад 1 – Н – 1 4	(Н – 1 4)	

Приклад 1 - Н - 1 5	(Н - 1 5)	
Приклад 1 - Н - 1 6	(Н - 1 6)	
Приклад 1 - Н - 1 7	(Н - 1 7)	
Приклад 1 - Н - 1 8	(Н - 1 8)	
Приклад 1 - Н - 1 9	(Н - 1 9)	
Приклад 1 - Н - 2 0	(Н - 2 0)	
Приклад 1 - Н - 2 1	(Н - 2 1)	
Приклад 1 - Н - 2 2	(Н - 2 2)	

Приклад 1 — Н — 2 3	(Н — 2 3)	
Приклад 1 — Н — 2 4	(Н — 2 4)	
Приклад 1 — Н — 2 5	(Н — 2 5)	
Приклад 1 — Н — 2 6	(Н — 2 6)	
Приклад 1 — Н — 2 7	(Н — 2 7)	
Приклад 1 — Н — 2 8	(Н — 2 8)	
Приклад 1 — Н — 2 9	(Н — 2 9)	

Приклад 1 — Н — 3 0	(Н — 3 0)	
Приклад 1 — Н — 3 1	(Н — 3 1)	
Приклад 1 — Н — 3 2	(Н — 3 2)	
Приклад 1 — Н — 3 3	(Н — 3 3)	
Приклад 1 — Н — 3 4	(Н — 3 4)	
Приклад 1 — Н — 3 5	(Н — 3 5)	
Приклад 1 — Н — 3 6	(Н — 3 6)	

Приклад №	Сполука №	Структурна формула
Приклад 1 – I – 01	(I – 01)	

Крім того, прикладами переважних сполук серед сполук формули (I) представленого винаходу є наступні номери сполук: A-01, A-02, A-03, A-04, A-09, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-32, A-33, A-37, A-38, A-39, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-06, B-07, B-08, B-09, B-13, B-15, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-31, B-32, B-33, B-35, B-36, B-42, B-46, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-08, C-09, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25, C-26, C-27, C-28, C-29, C-30, C-31, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-52, C-53, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-

201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, E-01, E-02, E-03, E-04, E-05, E-07, F-01, G-01, G-03, G-05, G-06, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-12, G-13, G-27, G-28, G-29, G-40, G-42, G-43, G-44, G-45, G-47, G-48, G-49, G-50, G-51, G-52, G-53, G-54, G-55, G-56, G-57, G-58, G-59, G-60, G-61, G-62, G-63, G-64, G-65, G-66, G-67, G-68, G-69, G-70, G-71, G-72, G-73, G-74, G-75, G-76, G-77, G-78, G-80, G-81, G-82, G-83, G-84, G-85, G-87, G-89, G-91, G-92, G-93, G-94, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01.

Крім того, прикладами більш переважних сполук серед сполук формули (I) представленого винаходу є наступні номери сполук: A-01, A-03, A-09, A-10, A-11, A-13, A-14, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-32, A-33, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-08, B-09, B-18, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-32, B-33, B-35, B-36, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-09, C-10, C-11, C-12, C-29, C-30, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-

46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, G-05, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-27, G-49, G-51, G-59, G-67, G-75, G-77, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01.

Крім того, прикладами особливо переважних сполук є наступні номери сполук: A-09, A-14, A-32, A-44, A-48, B-02, B-03, B-09, B-22, B-32, B-35, B-55, C-55, D-01, D-02, D-03, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-42, D-95, D-101, D-102, D-103, D-104, D-108, D-128, D-137, D-138, D-139, D-172, D-223, D-231, D-237, D-242, D-264, D-265, D-273, D-286, D-290, D-307, D-318, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, G-05, G-27, H-12, H-32, K-34.

Хоча можуть існувати стереоізомери і таутомери сполуки представленого винаходу в залеж-

ності від типу замісники, ізоляти або суміші цих ізомерів є включеними в представлений винахід.

Сtereoізомерами є, наприклад, енантіомери, діастереомери і цис- і транс- геометричні ізомери. Крім того, рацемічні форми і інші їх суміші є включеними в ці ізомери. Зокрема, сполука формули (I) включає стереоізомери представленого винаходу.

Крім того, можуть існувати декілька таутомерних форм сполуки представленого винаходу і її фармацевтично прийнятної солі, таких як енольні і імінні форми, кето і енамінні форми і їх суміші. Таутомери присутні в розчині, як суміш таутомерів. В твердих формах, один з таутомерів зазвичай є переважним. Хоча один з таутомерів може бути описаний, всі таутомери сполук представленого винаходу включені в представлений винахід.

Крім того, атропоізомери представленого винаходу також включені в представлений винахід. Атропоізомери сполуки I представленого формулою (I) здатні розділятися на ізомери, що мають обмежене обертання.

Крім того, в представлений винахід включена сполука заявлена в представленому винаході, коли вона знаходиться в у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі. Відсутні будь-які обмеження стосовно "солі", за умови, що утворюється сіль з сполуки представленого формулою (I) як заявлено в представленому винаході (також згадується як Сполука I) і є фармацевтично прийнятною сіллю, і її прикладами є кислотна сіль сформована Сполукою I представленого винаходу і кислотою, і основна сіль сформована Сполукою I представленого винаходу і основою.

Кислотами, що використовуються для одержання фармацевтично прийнятної кислотної солі сполуки I представленого винаходу, є переважно такими, що взаємодіють із Сполукою I представленого винаходу і утворюють нетоксичні кислотні солі. Прикладами кислотних солей є гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, нітрати, сульфати, бісульфати, фосфати, гідрофосфати, ацетати, лактати, цитрати, гідроцитрати, тартрати, бітартрати, сукцинати, оксалати, малати, фумарати, глюконати, малонати, сахарати, бензоати, манделати, саліцилати, трифторацетати, пропіонати, глутарати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати і 1,1'-метилен-біс-2-гідрокси-3-нафтоати.

Основами, що використовуються для одержання фармацевтично прийнятної основної солі Сполуки I представленого винаходу, є переважно такими, що взаємодіють із Сполукою I представленого винаходу і утворюють нетоксичні основні солі. Прикладами основних солей є солі лужних металів, таких як натрієві солі і калієві солі, солі лужноземельних металів, таких як солі кальцію і солі магнію, солі амонію, водорозчинні аміноадитивні солі, такі як N-метилглюкамінові солі, солі нижчого алканоламонію і солі похідні від інших фармацевтично прийнятних основних органічних амінів.

Крім того, оскільки Сполука I представленого винаходу може адсорбувати вологу, ставати насиченою вологою і утворювати гідрат, якщо пе-

ребуває на повітрі, такі солі включені в представлений винахід, як солі Сполуки I.

Крім того, хоча Сполука I представлено винаходу також може адсорбувати деякі типи розчинників, що призводить до утворення сольоват, такі солі також включені в представлений винахід, як солі Сполуки I.

Типовий спосіб одержання Сполуки формули (I)

Хоча сполуку представлено винаходу представлено формулою (I) можна одержати використовуючи звичайні методики органічного синтезу, такі як спосіб вказаний нижче, посіб одержання сполук представлених формулою (I) представлено винаходу не обмежується ним. Крім того, в способі одержання вказаному нижче, у випадку коли визначені групи зазнають небажаних хімічних перетворень за умов використання способу, одержання проводять використовуючи засоби, такі як захист і зняття захисту функціональних груп, якщо в описі не вказано інше. Прикладом процедури вибору, також як і приєднання і видалення захисних груп є спосіб описаний в Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (3rd edition, Wiley-VCH, Inc., 1999), і ці способи можуть бути придатно використані в залежності від умов реакції. Крім того, порядок стадій реакцій, таких як введення замісників, може змінюватись, коли це необхідно. Крім того, в способі одержання описаному нижче, бажаний продукт можна одержати шляхом проведення реакції модифікації функціональної групи на придатній стадії в ряді стадій реакції після чого проводять реакцію з сировинним матеріалом, що має функціональну групу корисну як попередник. Реакцію модифікації функціональної групи проводять за способом описаним в, наприклад, Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry" (5th edition, Wiley-VCH, Inc., 2001) або Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" (VCH Publishers, Inc., 1989). Комерційно доступні продукти можуть бути використані як вихідні сполуки під час одержання або вихідні сполуки можуть бути одержані у відповідності із звичайними методиками, коли це необхідно.

Крім того, в наступному способі одержання і його поясненнях, R^1 стосується попередньо визначеної R^1 або R^1 захищеної захисною групою. Особливими прикладами R^1 захищених захисною групою є циклічні замісники, в яких -COOH, -OH, -CONH₂, -CONRH або первинна або вторинна аміногрупа, що міститься в заміснику -Cус, -C₁₋₆ алкілен-OR, -C₁₋₆ алкілен-NRR', -C₁₋₆ алкілен-CONRR', -C₁₋₆ алкілен-NRCOR', -C₁₋₆ алкілен-Cус, -OR, -O-C₁₋₆ алкілен-Cус, -O-COOR, -O-COR, -O-

CONRR', -NRR', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'R", -NR-C₁₋₆ алкілен-OR', -CO-Cус, -CO-C₁₋₆ алкілен-Cус, -COOR, -COO-C₁₋₆ алкілен-OR, -COO-C₁₋₆ алкілен-NRR', -COO-C₁₋₆ алкілен-Cус, -CONRR', -CONR-C₁₋₆ алкілен-OR', -CONR-C₁₋₆ алкілен-NR'R", -CONR-C₁₋₆ алкілен-CONR'R", -CONR-Cус, -CONR-C₁₋₆ алкілен-Cус, -SO₂NRR', -NRSO₂R' і -NH-NH₂ (де R, R', R" і Cус є такими як визначено раніше) серед замісник T, є захищеною захисною групою.

Крім того, X', Y' і Z' або мають такі ж самі значення як і X, Y і Z визначені в загальній формулі (I), або позначають X, Y і Z захищені захисною групою в залежності від випадку. Крім того, L стоїть групи, що відходить, і представляє, наприклад, атом галогену (переважно, хлор, бром, йод), сульфонілоксигрупу, таку як метансульфонілокси, трифторметансульфонілокси або -п-толуолсульфонілокси, C₁₋₄ алкоксигрупу, таку як метокси, етокси або т-бутоксигрупу, C₁₋₄ алкілкарбонілоксигрупу, таку як ацетилокси, пропіонілокси або т-бутилкарбонілокси, або C₁₋₄ алкоксикарбонілоксигрупу, таку як метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси або т-бутоксикарбонілокси (-O-Вос). Крім того, Hal представляє атом галогену, прикладами якого є хлор, бром і йод, де хлор є переважним. Крім того, PG представляє бензильну захисну групу, таку як 2,4-диметоксibenзил або 4-метоксibenзил, в той час як PG₂ представляє захисну групу, наприклад, C₁₋₆ алкілкарбонільну групу, таку як ацетильна група, C₁₋₆ алкоксикарбонільну групу, таку як т-бутоксикарбонільну групу, арил C₁₋₆ алкоксикарбонільну групу, таку як бензилоксикарбонільна група, або C₁₋₆ алкілсилільну групу, таку як т-бутилдиметилсилільна група.

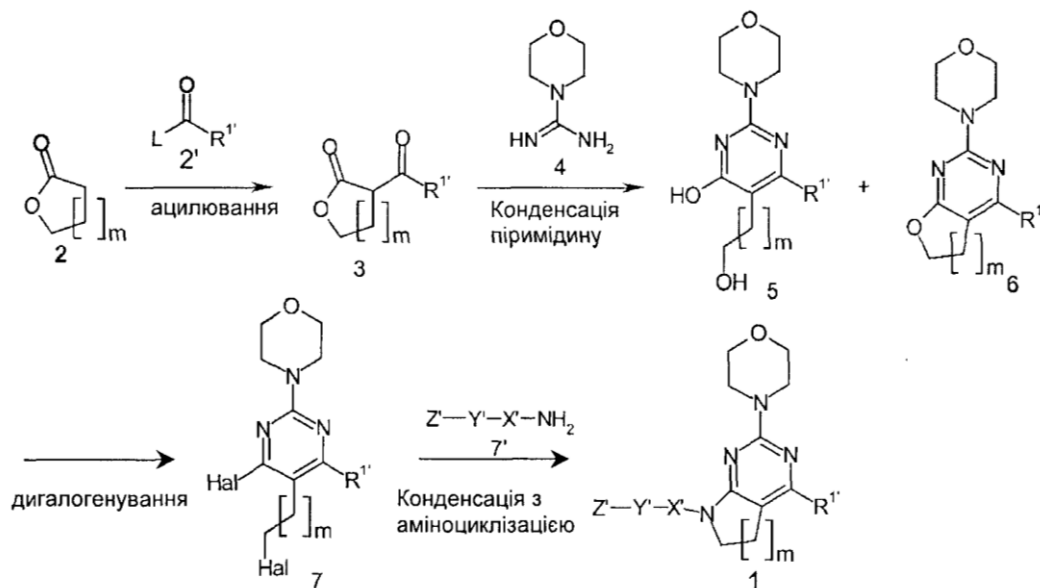
Крім того, ацилювання стосується реакції, в якій бажаний замісник додають або заміщують по певному положенню через карбонільну групу.

Крім того, сполуками представленими загальною формулою (I), описані в наступних стадіях реакції, є сполуками представлено винаходу представлені загальною формулою (I) або згаданими сполуками, в яких замісники є захищеними придатними захисними групами. Серед сполук представлених загальною формулою (I), згадані сполуки захищені захисною групою дозволяють одержання сполук представлено винаходу представлених загальною формулою (I) шляхом зняття захисту у відповідності із звичайними методиками. Крім того, стадії захисту і стадії зняття захисту у відповідності із звичайними методиками включені в наступні стадії реакцій.

Крім того, T, n, m, X, Y, R¹ і R¹a є такими ж самими як раніше визначено для формули (I).

[Типовий спосіб синтезу сполуки формули (I)]

Стадія реакції 1А



У формулах, L є групою, що відходить, переважно атом галогену, C_{1-4} алкоксигрупа або C_{1-4} алкілкарбонілоксигрупа, і більш переважно хлор, метоксигрупа або метилкарбонілоксигрупа. Крім того, Hal, X', Y', Z', m і $\text{R}^{1'}$ є такими ж самими як визначено раніше.

Представлений спосіб одержання перетворює похідне піримідину 5 або 6, одержане конденсуванням 3-ацил-(γ або δ)-лактону 3 і похідного гуанідину 4 (наприклад, Lancaster Inc.) у дигалогеновану форму 7 з наступною циклізацією і конденсацією з первинним аміном з одержанням Сполуки 1 представленого винаходу.

Похідне 3-ацил-(γ або δ)-лактону 3 можна легко одержати ацилюванням комерційно доступного (γ або δ)-лактону 2 використовуючи відомий спосіб (T. Miyadera, et al., Chem. Pharm. Bull. Jpn., Vol. 12, pp. 1344, 1964; K. Zbigniew, et al., J. Org. Chem., Vol. 52, pp. 4601, 1987; P.M. Pihko, et al., Synlett., Vol. 12, pp. 2115, 2004). Тобто, сполуку представлену формулою 3 можна одержати реакцією (γ або δ)-лактону 2 з ацилювальним агентом 2' (таким як хлорид карбонової кислоти, естер карбонової кислоти або ангідрид карбонової кислоти), що має бажану групу $\text{R}^{1'}$ в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, толуол або бензол, і переважно тетрагідрофуран, діетиловий етер, толуол або бензол) в присутності придатної основи (такої як метоксид натрію, етоксид натрію, гідрид калію, гідрид натрію, біс-триметилсиліламід калію, металічний натрій, біс-триметилсиліламід натрію, діізопропіламід літію або біс-триметилсиліламід літію, і переважно діізопропіламід літію, біс-триметилсиліламід літію, метоксид натрію або металічний натрій) і при придатній температурі (хоча і змінюється з залежності від типу розчинника і основи і т.і., температура реакції нормально становить від -78°C до кімнатної температури і переважно $-78 - 0^\circ\text{C}$).

Хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 1 хвилини до 24 годин і переважно від 30 хвилин до 5 годин.

Перетворення 3, що одержане за способом описаним вище, у похідне піримідину 5 або 6 проводять використовуючи відому аміносполуку у формі похідного гуанідину 4 за допомогою відомої реакції конденсації (M. Samimi, et al., Tetrahedron Lett., Vol. 13, pp. 3457, 1972; A. Gangjee, et al., J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000). Тобто, сполуку представлену формулою 5 і формулою 6 можна одержати реакцією сполуки представлені формулою 3 з похідним гуанідину 4 (включаючи її сіль неорганічної або органічної кислоти) в придатному розчиннику (такому як метанол, етанол, т-бутанол, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетанол, діетиловий етер, диметоксиетан, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, ацетонітрил, толуол або бензол, і переважно метанол, етанол, т-бутанол, тетрагідрофуран, диметоксиетанол або 1,4-діоксан) і в присутності придатної основи (такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, метоксид калію, етоксид калію, т-бутоксид калію, гідрид калію, гідрид натрію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, металічний натрій, біс-триметилсиліламід літію, діізопропіламід літію або триетиламін, і переважно метоксид натрію, етоксид натрію, метоксид калію, етоксид калію, т-бутоксид калію або триетиламін) і при придатній температурі (хоча і змінюється з залежності від типу розчинника і основи і т.і., температури реакції є зазвичай від кімнатної температури до 150°C і переважно від кімнатної температури до 120°C). Реакційна суміш може бути опромінена мікрохвильовим випромінюванням для прискорення реакції.

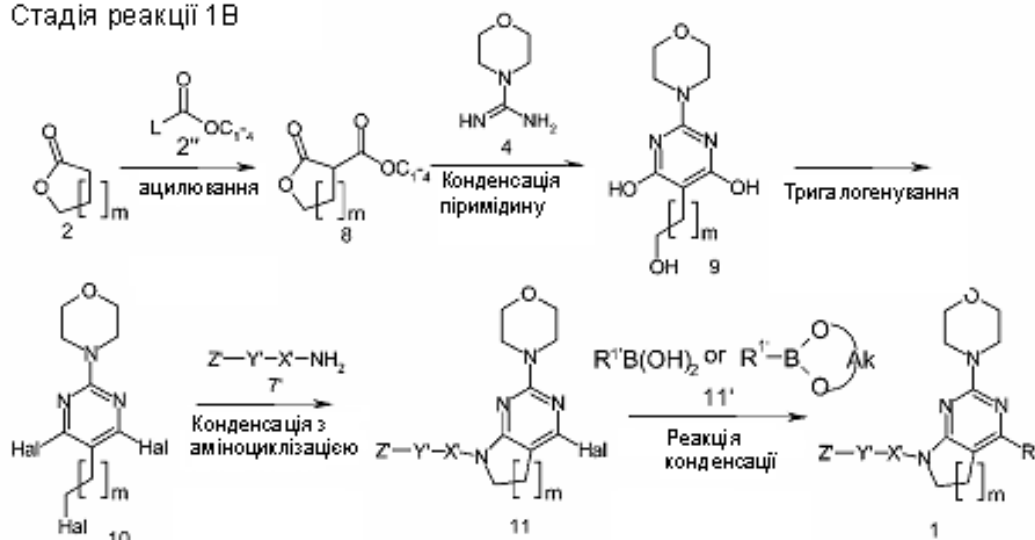
Сполуку представлену формулою 7 можна одержати дигалогенуванням (і переважно дихло-

руванням) похідного піримідину представлено формулою 5 або 6, або її суміші, згідно з відомим способом (A. Gangjee, et al., J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; P. Rajamanickam, et al., Indian J. Chem., Section B, Vol. 26B, pp. 910, 1987). Тобто, сполуку представлену формулою 7 можна одержати реакцією похідного піримідину представленою формулою 5 або 6 або його суміші з придатним галогену вальним агентом (таким як оксихлорид фосфору, тіоніхлорид або реагент Вільсмейера, і переважно оксихлорид фосфору або реагент Вільсмейера) в придатному розчиннику (такому як диметилсульфоксид, дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксигетан, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, ацетон, ацетонітрил, толуол, бензол або нітробензол, і переважно диметилформамід або дихлорметан) або у відсутності розчинника, і при придатній температурі (хоча і змінюється з залежності від типу розчинника і основи і т.і., температура реакції є, наприклад, від кімнатної температури до 150°C і переважно від кімнатної температури до 120°C). Крім того, хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 30 хвилин до 200 годин і переважно від 5 до 100 годин. Реакційна суміш може бути опромінена мікрохвильовим випромінюванням для прискорення реакції.

Сполуку представлену формулою 1 можна одержати за допомогою відомої реакції конденсації (A. Gangjee, et al., J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; C.A. Leach, et al., J. Med. Chem., Vol. 35, pp. 1845, 1992) сполуки представленої формулою 7 з придатним похідним первинного аміну 7', що має бажані групи -X'-Y'-Z', одержаним комерційно або синтезованим. Тобто, сполуку представлену формулою 1 можна одержати реакцією сполуки представленої формулою 7 з при-

датним похідним первинного аміну 7', що має бажані групи в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксигетан, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, ацетон, ацетонітрил, толуол або бензол, і переважно толуол, 1,4-діоксан, або диметоксигетан) в присутності придатного паладієвого каталізатора (такого як PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(OH)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂, паладій на вугіллі або чорний паладій, і переважно PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ або Pd(O₂CCF₃)₂), ліганда (такого як PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (S-Phos), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (X-Phos), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos) або 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден), і придатної основи (такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, т-бутоксид натрію, т-бутоксид калію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, металічний натрій, біс-триметилсиліламід літію, діізопропіламід літію, карбонат цезію або фосфат калію, і переважно карбонат цезію, гідроксид натрію, т-бутоксид натрію, фосфат калію або біс-триметилсиліламід літію). Хоча і змінюється з залежності від типу розчинника і основи і т.і., температура реакції є, наприклад, від кімнатної температури до 160°C і переважно від 100 до 160°C. Крім того, хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 30 хвилин до 10 годин і переважно від 30 хвилин до 5 годин. Реакційна суміш може бути опромінена мікрохвильовим випромінюванням для прискорення реакції.

Стадія реакції 1В



У формулах, -OC₁₋₄ представляє -C₁₋₄ алкілки (і переважно -метокси), -Ak- представляє лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, що складається з 1 - 6 атомів вуглецю (і переважно -

(1,1,2,2-триметил-етил)-), і L, m, Hal, X', Y', Z' і R^{1'} є такими як визначено раніше.

Представлений спосіб одержання є способом одержання сполуки 1 представленою винаходу

шляхом перетворення тригідроксипохідного 9, одержаного конденсуванням 3-С₁₋₄ алкоксикарбоніл-(γ або δ)-лактону 8 і похідного гуанідину 4, у тригалогенову форму (і переважно три хлоровану форму) 10, з наступним проведенням реакції циклізаційної конденсації з первинним аміном 7', що має бажану групу, і реакцію конденсації з похідним боронової кислоти 11'.

3-С₁₋₄ алкоксикарбоніл-(γ або δ)-лактон 8 можна одержати реакцією з придатним ацилювальним агентом (може бути використаний ацилювальний агент 2'', що має -С₁₋₄ алкілоксигрупу замість -R^{1'} в ацилювальному агенті 2' на стадії реакції 1А (і в цей час, L є переважно хлор, -метокси або -метилкарбонілокси), такий як метилхлороформіат або диметилкарбонат) у відповідності з способом одержання 3 з 2 на стадії реакції 1А.

Перетворення одержаної 8 у похідне піримідину 9 проводять реакцією конденсування з похідним гуанідину 4 у відповідності з способом одержання сполуки 5 або сполука 6 з сполукою 3 стадією реакції 1А (D.L. Dunn, et al., J. Org. Chem., Vol. 40, pp. 3713, 1975; K. Burdeska, et al., Helv. Chim. Acta., Vol. 64, pp. 113, 1981; P. Wang, et al., Huaxue Xuebao, Vol. 42, pp. 722, 1984). Тобто, сполуку представлену формулою 9 можна одержати реакцією сполуки представленної формулою 8 з похідним гуанідину 4 (таким як похідне гуанідину або його сіль з неорганічною кислотою або органічною кислотою) в придатному розчиннику (такому як метанол, етанол, т-бутанол, тетрагідрофуран, диметоксиетанол або 1,4-діоксан) і в присутності придатної основи (такої як метоксид натрію, етоксид натрію, метоксид калію, етоксид калію, т-бутоксид калію або триетиламін) при придатній температурі (від кімнатної температури до температури кипіння розчинника).

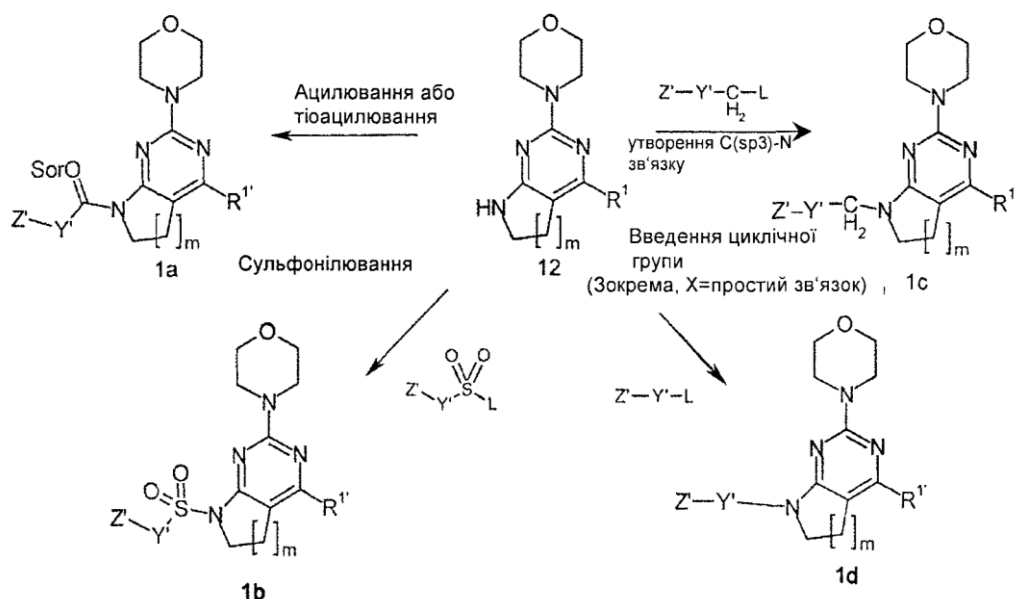
Тригалогенову форму 10 представлену формулою 10 можна одержати у відповідності з стадією реакції для перетворення сполуки 5 або сполуки 6, або суміші сполуки 5 і сполуки 6, у 7 на стадії реакції 1А. Тобто, сполуку представлену формулою 10 можна одержати галогенуванням сполуки представленної формулою 9 в придатному розчиннику (такому як диметилформамід або дихлорметан) або у відсутності розчинника придатним галогену вальним агентом (таким як оксихлорид фосфору або тіонілхлорид) при придатній температурі (такій як від кімнатної температури до температури кипіння розчинника або реагента) (A. Gangjee, et al., J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; P. Rajamanickam, et al., Indian J. Chem., Section B, Vol. 26B, pp. 910, 1987).

Сполуку представлену формулою 11 можна одержати реакцією конденсування з сполукою представленною формулою 10 і первинним аміном 7', що має бажану групу -X'-Y'-Z' у відповідності із

стадією реакції з сполуки 7 у сполуку 1 на стадії реакції 1А (A. Gangjee, et al., J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 3837, 2000; C.A. Leach, et al., J. Med. Chem., Vol. 35, pp. 1845, 1992). Тобто, сполуку представлену формулою 11 можна одержати реакцією сполуки представленної формулою 10 з первинним аміном 7' в придатному розчиннику (такому як толуол, 1,4-діоксан або диметоксиетан), в присутності придатного паладієвого каталізатора (такого як PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ або Pd(O₂CCF₃)₂), ліганда (такого як PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, або 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (S-Phos)), і придатної основи (такої як карбонат цезію, гідроксид натрію, т-бутоксид калію, гідрид натрію, фосфат калію або біс-триметилсиліламід літію (LiN(TMS)₂) при придатній температурі (від кімнатної температури до температури кипіння розчинника/реагента).

Крім того, сполуку представлену формулою 11 також можна синтезувати проводячи подібну реакцію у відсутності паладієвого каталізатора і ліганда в реакції описаній вище (E. Bisagni, et al., J. Org. Chem., Vol. 47, pp. 1500, 1982).

Сполуку представлену формулою 1 можна одержати використовуючи відому реакцію конденсації сполуки представленної формулою 11 і похідного борної кислоти, що має бажану групу R^{1'}, представленого формулою 11' (M. Havelkova, et al., Synlett., pp. 1145, 1999; G. Luo, et al., Tetrahedron Lett., Vol. 43, pp. 5739, 2002). Тобто, в реакції з похідним борної кислоти 11', сполуку представлену формулою 1 можна одержати реакцією сполуки представленної формулою 11 з похідним борної кислоти 11' (таким як не обов'язково заміщена фенілборна кислота, не обов'язково заміщена гетероарилборна кислота або естер борної кислоти, такі як пінаколовий естер арилборної кислоти) в придатному розчиннику (такому як толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або диметоксиетан) і в присутності придатного паладієвого каталізатора (такого як PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂ або Pd(O₂CCF₃)₂), ліганда (такого як PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл (S-Phos), 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден), і придатної основи (такої як карбонат цезію, гідроксид натрію, т-бутоксид калію, фосфат калію або біс-триметилсиліламід літію (LiN(TMS)₂) при придатній температурі (0 - 110°C і переважно від 25 до 110°C). Крім того, сполуку представлену формулою 1 також можна одержати використовуючи арилцинкову сполуку одержану відомим способом замість борної кислоти (Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd ed., 2004, Vol. 2, pp. 815).



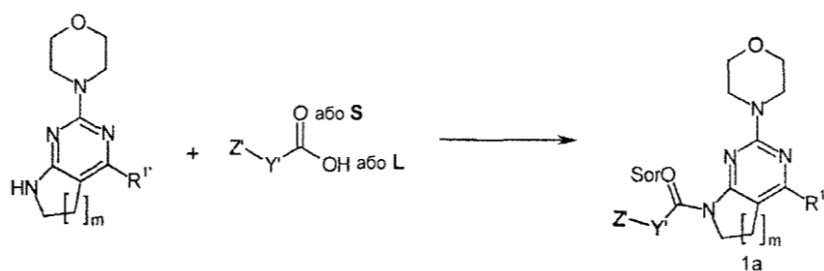
У формулах, L, Y', Z', m і R¹, є такими ж самими як визначено раніше. Крім того, "циклічна група" стосується тут бажаної циклічної групи, що вибирають з групи зв'язувальних груп визначених раніше для Y'.

Представлений спосіб одержання є типовим способом одержання для одержання різних варіацій загальної формули (I), що мають групи представлені Z'-Y'-CO-, Z'-Y'-CS-, Z'-Y'-SO₂-, Z'-Y'-CH₂- або Z'-Y'- (в цей час X є простий зв'язок) для згаданої вище групи Z'-Y'-X'. Тобто, ці способи дозволяють одержати сполуки 1a - 1d піддаючи аміносполуку представлену формулою 12, одержувану на стадії реакції 3C, описаному далі ацилюванню, тіоацилюванню, сульфонілюванню, реакції утворення C(sp³)-N зв'язку або реакції

введення циклічної групи. використовуючи відомі способи.

Одержання сполук представлених формулою 1a (Частина 1)

Сполуку представлену формулою 1a можна легко одержати ацилюванням або тіоацилюванням сполуки представленної формулою 12 (яку можна одержати на стадії реакції 3C описаній далі) за відомим способом (реакція ацилювання в присутності галоїду карбонової кислоти, ангідриду карбонової кислоти або конденсувального агента (спосіб галоїду кислоти, спосіб змішаного ангідриду кислоти або спосіб конденсування)) (Reference: Experimental Chemistry Course, 4th ed. (Maruzen), Vol. 22, pp. 137; Tetrahedron, Vol. 57, pp. 1551, 2001).



У формулах, Y', Z', m і R¹, є такими ж самими як визначено раніше, L представляє тут групу, що відходить (як описано детально нижче), переважно представляє атом галогену, -C₁₋₄ алкокси або -C₁₋₄ алкілкарбонілокси, і більш переважно хлор, -метокси або -метилкарбонілокси.

Ця реакція проводиться за допомогою реакції сполуки представленної формулою 12 з карбоною кислотою, що має бажану Z'-Y'- або реактивним похідним згаданої карбонової кислоти (галоїд кислоти, змішаний ангідрид кислоти або активний естер) на стадії одержання сполуки 1a.

Цю реакцію проводять, наприклад, за допомогою способу галоїду кислоти, способу змішано-

го ангідриду кислоти, способу активного естеру або способу конденсування.

Спосіб галоїду кислоти проводять шляхом одержання галоїду кислоти (L є атом галогену і переважно хлор в згаданій вище формулі Z'-Y'-CO-L або Z'-Y'-CS-L) реакцією карбонової кислоти (Z'-Y'-COOH), тіокарбонової кислоти (Z'-Y'-CSOH) або дітіокарбонової кислоти (Z'-Y'-CSSH) і т.і., що має бажану Z'-Y'-, з галогенувальним агентом (таким як тіонілхлорид, оксалілхлорид або пентахлорид фосфору) в інертному розчиннику і наступної реакції цього галоїду кислоти з сполукою представлену формулою 12 в інертному

розчиннику. Реакція в цей час можна проводити в присутності основи.

Прикладами використовуваних інертних розчинників є дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, ацетон, ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, толуол і бензол, в той час як переважними прикладами є дихлорметан, тетрагідрофуран, диметоксиетан, диметилформамід і ацетонітрил.

Прикладами використовуваних основ є триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, диметиламінопіридин, гідрид калію, гідрид натрію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, металічний натрій, карбонат калію, карбонат цезію, біс-триметилсиліламід літію і діізопропіламід літію, в той час як переважними прикладами є триетиламін, діізопропіл етиламін, піридин, диметиламінопіридин, карбонат калію і карбонат цезію.

Хоча і змінюється з залежності від типу розчинника і основи і т.і., температура реакції становить, наприклад, від -20°C до температури кипіння розчинника, і переважно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника і для реакції з галогенувальним агентом і реакції між галоїдом кислоти і сполукою 12. Хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції становить від 15 хвилин до 100 годин і переважно від 30 хвилин до 80 годин.

Спосіб змішаного ангідриду кислоти проводять реакцією C_{1-6} алкіл галогеноформіату або C_{1-6} алкілкарбонового ангідриду (де, C_{1-6} алкіл представляє лінійний або розгалужений алкіл, що має 1 - 6 атомів вуглецю) з карбоною кислотою, що має бажану $\text{Z}'\text{-Y}'$ (такою як $\text{Z}'\text{-Y}'\text{-COOH}$ або $\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CSOH}$) з одержанням змішаного ангідриду кислоти (в цей час L представляє C_{1-6} алкілкарбонілокси і переважно метоксикарбонілокси або етоксикарбонілокси в згаданій вище формулі $\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CO-L}$ або $\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CS-L}$) з наступною реакцією змішаного ангідриду кислоти і сполуки представленої формулою 12. Реакцію одержання змішаного ангідриду кислоти проводять реакцією сполуки, що включає C_{1-6} алкілгалогенокарбонат, такий як метилхлоркарбонат, етилхлоркарбонат, ізобутилхлоркарбонат або гексилхлоркарбонат (і переважно етилхлоркарбонат або ізобутилхлоркарбонат), C_{1-6} алкілкарбоновий ангідрид, такий як оцтовий ангідрид або пропіоновий ангідрид (і переважно оцтовий ангідрид), і переважно проводять в інертному розчиннику в присутності основи.

Як основу і інертний розчинник використовують такі ж самі основи і інертні розчинники як і в способі галоїду кислоти. Хоча і змінюється в залежності від типу розчинника і т.і., температура реакції зазвичай становить $-20 - 50^{\circ}\text{C}$ (і переважно $0 - 30^{\circ}\text{C}$). Хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 15 хвилин до 24 годин (і переважно 30 хвилин до 15 годин).

Спосіб конденсації проводять шляхом безпосередньої взаємодії сполуки представленої формулою 12 з карбоною кислотою ($\text{Z}'\text{-Y}'\text{-COOH}$), тіокарбоною кислотою ($\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CSOH}$) або дітіокарбоною кислотою ($\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CSSH}$), що має бажану $\text{Z}'\text{-Y}'$ в інертному розчиннику, в присутності конденсаційного агента і в присутності або відсутності основи (і переважно в присутності основи).

Прикладами використовуваних інертних розчинників є дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, ацетон, ацетонітрил, толуол і бензол, в той час як переважними прикладами є дихлорметан, тетрагідрофуран, диметоксиетан, диметилформамід і ацетонітрил.

Крім того, прикладами використовуваних конденсаційних агентів є 1,3-дициклогексилкарбодіїмід (DCC), 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін (EEDQ), бромтрис(піролідино)-фосфонію гексафторфосфат (PyBrOP), 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіїмід гідрохлорид (WSCl) або (бензотриазолілокс)трипіролідінофосфонію гексафторфосфат (PyBOP), 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотриазин (HODhBt) і гідроксибензотриазол (HOBt). Крім того, іншими прикладами є комбінація 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіїмід (EDC) і N-гідроксибензотриазолу (HOBt) і комбінація 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіїмід гідрохлориду (WSCl) і 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідро-1,2,3-бензотриазину (HODhBt).

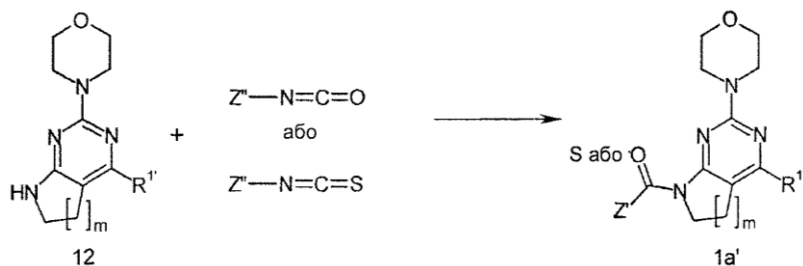
Крім того, прикладами використовуваних основ є діізопропілетиламін, триетиламін, піридин, диметиламінопіридин, гідрид калію, гідрид натрію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, металічний натрій, карбонат калію, карбонат цезію, літій біс-триметилсиліламід, діізопропіламід літію, і переважними прикладами є діізопропілетиламін, триетиламін, піридин, карбонат калію, карбонат цезію, гідрид натрію.

Ця реакція дозволяє проведення реакції при придатній температурі реакції (хоча і змінюється з залежності від типу розчинника і основи і т.і., температури реакції становить, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника і переважно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника).

Одержання сполук представлених формулою 1a (Частина 2)

Приклади одержання сполук представлених формулою 1a, зокрема тих, що мають групу $\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CO-}$ і групу $\text{Z}'\text{-Y}'\text{-CS-}$, в яких Y' є простий зв'язок (сполуки представлені наступною формулою 1a') (спосіб з використанням ізоціанату або тіоізоціанату, спосіб з використанням карбонілювального агента або тіокарбонілювального агента, або спосіб з використанням карбамоїлгалоїду або тіокарбамоїлгалоїду)

Спосіб з використанням ізоціанату або тіоізоціанату



Реакція показана на приведений вище схемі (де, Y' , m і R^1 є такими ж самими як визначено раніше, і Z' і Z'' будуть визначеними далі) є способом одержання сполуки представлені формулою 1a' реакцією ізоціанату ($Z''-N=C=O$) або тійоізоціанату ($Z''-N=C=S$), що виступає як попередник здатний модифікуватися у бажану Z' використовуючи сполуку представлену формулою 12.

Сполучкою представленою формулою 1а' є сполука представлена формулою 1а в якій Y' є зокрема простий зв'язок і має групу Z'-CO- і групу Z'-CS-, і в цей час, Z' особливо стосується групи серед груп Z, що вибирають з наступної групи: -NRR', -NR-C₁₋₆ алкілен-COOR', -NR-C₁₋₆ алкілен-CONR'R', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'R', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'COR", -NR-C₁₋₆ алкілен-OR', -NR-Сус, -NR-Сус-Сус, -NR-Сус-CO-Сус, -NR-Сус-CO-C₁₋₆ алкілен-Сус, -NR-Сус-NR'-Сус, -NR-Сус-NR'-C₁₋₆ алкілен-Сус, -NR-C₁₋₆ алкілен-Сус, -NR-C₁₋₆ алкілен-Сус-CO-Сус і -NR-C₁₋₆ алкілен-Сус-NR'-Сус, або згадана вище група захищена придатною захисною групою, і цей спосіб є реакцією для одержання згаданої сполуки.

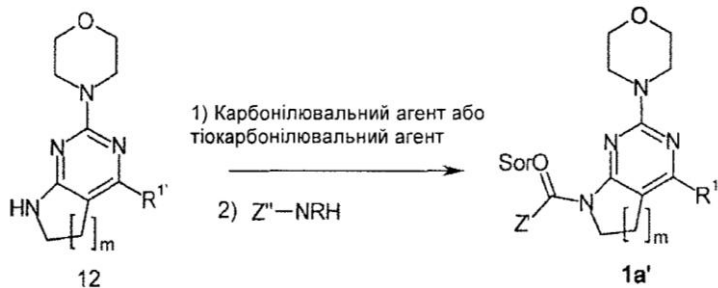
Цю реакцію проводять реакцією сполуки представлені формулою 12 з ізоціанатом ($Z''-N=C=O$) або тіоізоціанатом ($Z''-N=C=S$), що є попередником для модифікування у бажану Z' (і в цей час, прикладами Z'' є $-R$ (і ця R не є атом водню), $-C_{1-6}$ алкілен- $COOR'$, $-C_{1-6}$ алкілен- $CONR'R''$, $-C_{1-6}$ алкілен- $NR'R''$, $-C_{1-6}$ алкілен- $NR'COR'$, $-C_{1-6}$ алкілен- OR' , $-Cус$, $-Cус-Cус$, $-Cус-CO-Cус$, $-Cус-CO-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$, $-Cус-NR'-Cус$, $-Cус-NR'-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$, $-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$, $-C_{1-6}$ алкілен- $Cус-CO-Cус$, $-C_{1-6}$ алкілен- $Cус-NR'-Cус$ або згадані вище групи захищені придатною захисною групою) в інертному розчиннику і в присутності основи.

Прикладами використовуваних інертних розчинників є галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю або 1,2-дихлоретан, етерні розчинники, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан або диметоксиетан, ароматичні розчинники, такі як бензол, толуол, ксилен, хінолін або хлорбензол, циклогексан, диметилсульфоксид, диметилацетамід, диметилімідазолідинone, диметилформамід, N-метилпіролідон і ацетонітрил, переважними прикладами є галогеновані розчинники, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю або 1,2-дихлоретан, етерні розчинники, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан або диметоксиетан, ароматичні розчинники, такі як бензол, толуол, ксилен, хінолін або хлорбензол, диметилацетамід, диметилформамід і N-метилпіролідон, і більш переважними прикладами є 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран і толуол.

Прикладами використовуваних основ є аміни, такі як триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазобіцикло[5.4.0]-7-ундецен, піридин, диметиламінопіридин і піразин, в той час як переважними прикладами є триетиламін і диметиламінопіридин. Хоча і змінюється в залежності від типу використовуваного розчинника і т.і., температура реакції типово становить -30 - 200°C і переважно 20 - 120°C. Хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 10 хвилин до 48 годин і переважно від 30 хвилин до 48 годин.

Сполуки синтезовані використовуючи згадану вище реакцію також можуть бути синтезовані альтернативними способами. Далі приводиться опис цих альтернативних способів.

[Альтернативний Спосіб 1] Спосіб з використанням карбонілювального агента або тіокарбонілювального агента

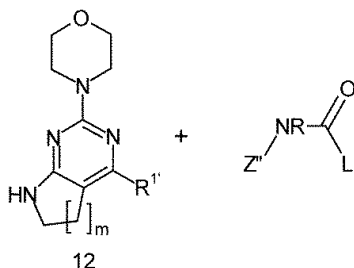


Реакцією представленою на приведеній вище схемі (де, Z' , Z'' , m і R^1 є такими ж самими як визначено раніше) є реакція одержання сполуки представленою приведеною вище формулою 1a',

реакцію сполуки представлені формулою 12 з аміном у формі попередника здатного давати бажаний Z' (Z"-NHR) в інертному розчинник і в присутності карбонілювального агента або тіока-

рбонілювального агента. В цій реакції, $Z''\text{-NHR}$ може бути введений у сполуку представлену формулою 12 після реагування карбонілювального агента або тіокарбонілювального агента, або карбонілювального агента або тіокарбонілювального агента і $Z''\text{-NHR}$ можуть бути введені одночасно у сполуку представлену формулою 12. Крім того, цю реакцію також можна провести в присутності основи (і переважно в присутності основи).

Прикладами карбонілювального агента є фосген, трифосген, карбонілдімідазол, галогеномурашина кислота (і переважно хлормурашина кислота), C_{1-6} алкіловий естер галогеномурашинової кислоти (переважно C_{1-6} алкіловий естер хлормурашинової кислоти, і більш переважно метилхлороформіат або етилхлороформіат), нітрофеніловий естер галогеномурашинової кислоти (і переважно 4-нітрофенілхлороформіат), C_{1-6} алкіловий ангідрид карбонової кислоти (і переважно оцтовий ангідрид), в той час як переважними прикладами є фосген, трифосген, хлормурашина кислота,



Реакцію представлену приведеною вище схемою (де, Z' , Z'' , m і $R^{1'}$ є такими ж самими як визначено раніше, і в той же час, L є таким як визначено далі) є реакція одержання сполуки представлені формулою 1a' (і зокрема сполуки, в якій $X = CO$) реакцією похідного карбамоїлу у формі попередника здатного давати бажаний Z' і сполуки представлені формулою 12 в інертному розчинник. В цей час, реакцію можна проводити в присутності основи.

Похідне карбамоїлу представлене приведеною вище формулою $Z''\text{-NR-CO-L}$ і в той же час, L є атом галогену (і переважно хлор) або C_{1-6} алкокси. Переважним прикладом похідного карбамоїлу є карбамоїлхлорид.

Крім того, використовувати інертні розчинники і основи є такими ж самими як ті, що використовуються в способі з використанням ізоціанату або тіоізоціанату описаному вище, і хоча змінюється в залежності від типу розчинника і т.і., температура реакції типово становить $-30 - 200^\circ\text{C}$ і переважно $20 - 120^\circ\text{C}$. Час реакції типово становить від 10 хвилин до 48 годин і переважно від 30 хвилин до 48 годин, хоча і залежить від температури реакції і т.і..

Одержання сполук представлених формулою 1b

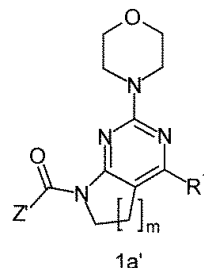
Сполуку представлену формулою 1b можна легко одержати сульфонілюванням сполуки представлені формулою 12 згідно з відомим способом (M. Loegers, et al., J. Am. Chem. Soc.,

метилхлороформіат, етилхлороформіат, 4-нітрофенілхлороформіат і оцтовий ангідрид, і прикладами тіокарбонілювальних агентів є тіофосген, де переважним є тіофосген.

У випадку аміну, що слугує попередником бажаного $-Z'$ ($Z''\text{-NHR}$), Z'' є визначеним у згаданому вище способі, що використовує ізоціанат або тіоізоціанат, і R є таким же самим як визначено раніше.

Використовувати інертні розчинники і основи є такими ж самими як ті, що використовуються в способі, що використовує ізоціанат або тіоізоціанат описаний вище, і хоча змінюється в залежності від типу розчинника і т.і., температура реакції типово становить $-30 - 200^\circ\text{C}$ і переважно $20 - 120^\circ\text{C}$. Час реакції типово становить від 10 хвилин до 48 годин і переважно від 30 хвилин до 48 годин хоча і залежить від температури реакції і т.і..

[Альтернативний спосіб 2] Спосіб з використанням похідного карбамоїлу



Vol. 117, pp. 9139, 1995; H. Tanaka, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 61, pp. 310, 1988; J.F. Rousseau, et al., Heterocycles, Vol. 55, pp. 2289, 2001). Тобто, сполуку представлену формулою 1b можна одержати реакцією сполуки 12 з сульфонілювальним агентом, що має бажану групу $-Y'-Z'$ (таким як хлорид сульфонової кислоти, ангідрид сульфонової кислоти, сульфоаміохлорид, імід сульфонової кислоти або сульфоаміолестер, і переважно хлорид сульфонової кислоти, ангідрид сульфонової кислоти або сульфоаміохлорид) в придатному розчиннику (такому як дихлорметан, тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, ацетон, ацетонітрил, толуол або бензол, і переважно дихлорметан, тетрагідрофуран, диметоксиетан, диметилформамід або ацетонітрил) в присутності придатної основи (такої як гідрид калію, гідрид натрію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, металічний натрій, біс-триметилсиліламід літію, діізопропіламід літію, триетиламін, карбонат калію або карбонат цезію, і переважно триетиламін, карбонат калію, карбонат цезію або гідрид натрію) і при придатній температурі (хоча і змінюється в залежності від типів розчинника, основи і т.і., температура реакції є, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника, і переважно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника). Крім того, хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції

типово становить від 30 хвилин до 48 годин і переважно від 30 хвилин до 10 годин.

Одержання сполук представлених формулою 1с

Сполуку 1с, що має групу $Z'-Y'-CH_2-$ можна одержати піддавши $Z'-Y'-CH_2-L$, що має бажану групу $-Y'-Z'$, і сполуку представлену формулою 12 реакції утворення C-N зв'язку. Цю реакція утворення C-N зв'язку можна легко провести за допомогою відомої N-реакції алкілювання (Handbook of Organic Chemistry Experimentation, 1st ed. (1990), Vol. 3, pp. 98). Тобто, сполуку представлену формулою 1с можна одержати реакцією сполуки 12 з реагентом $Z'-Y'-CH_2-L$, що має бажану групу $Z'-Y'$ (де, L стосується групи, що відходить, і зокрема атома галогену, естеру сульфонові кислоти або діалкілсульфату, і переважно алкілгалоїду або естеру сульфонові кислоти) в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, диметилформамід, диметиласетоамід, диметилсульфоксид, ацетон, ацетонітрил, толуол або бензол, і переважно тетрагідрофуран, диметоксиетан, диметилформамід, ацетон або ацетонітрил) в присутності придатної основи (такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, гідрид калію, гідрид натрію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, металічний натрій, біс-триметилсиліламід літію, діізопропіламід літію, триетиламін, карбонат калію, карбонат цезію або трибутилфосфін, і переважно триетиламін, карбонат калію, карбонат цезію, гідроксид натрію, гідрид натрію або трибутилфосфін) і при придатній температурі (хоча і змінюється в залежності від типів розчинника, основи і т.і., температура реакції становить, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника і переважно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника). Крім того, хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 30 хвилин до 48 годин і переважно від 30 хвилин до 10 годин.

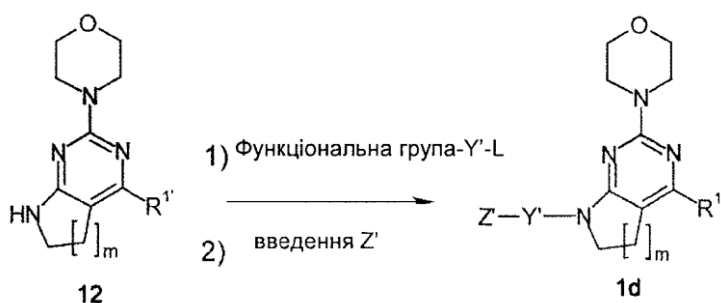
Одержання сполук представлених формулою 1d (Частина 1)

Сполуку 1d, що має групу $Z'-Y'-X'$, в якій X' є простий зв'язок можна одержати шляхом введення циклічної групи реакцією конденсації між сполукою представленою формулою 12 і $Z'-Y'-L$, що має бажану циклічну групу, що вибирають з групи зв'язувальних груп для Y загальної формули (I) (де, L стосується групи, що відходить, і, зокрема, атом галогену або -трифторметансульфонілокси, і переважно бром, йод або -трифторметансульфонілокси). Іншими словами, цією реакцією конденсації є реакція

введення циклічної групи, наприклад, за допомогою відомих реакцій конденсації з галогенованою циклічною групою (Org. Lett., Vol. 2, pp. 1101, 2000; Tetrahedron Lett., Vol. 42, pp. 7155, 2001). Тобто, сполуку 1d можна одержати реакцією сполуки 12 з $Z'-Y'-L$ в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, диметилформамід, диметиласетоамід, диметилсульфоксид, ацетон, ацетонітрил, толуол або бензол, і переважно толуол, 1,4-діоксан, диметоксиетан, тетрагідрофуран або диметилформамід) в присутності придатного паладієвого каталізатора (такого як $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, Pd_2dba_3 , $PdCl_2[P(o-tol)_3]_2$, $Pd(O_2CCF_3)_2$, паладій на вугіллі, чорний паладій або $Pd(OH)_2$, і переважно $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, Pd_2dba_3 , $PdCl_2[P(o-tol)_3]_2$ або $Pd(O_2CCF_3)_2$), ліганду (такого як $P(o-tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t-Bu)_3$, 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл, 2-(ди-т-бутилфосфіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2',4',6'-триізопропіл-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 4,5-бісдифенілфосфаніл-9,9-диметил-9Н-ксантен, 4,5-біс[біс(3,5-біс-трифторметилфеніл)фосфаніл]-9,9-диметил-9Н-ксантен або сіль 1,3-діалілдігідрімідазолію, і переважно BINAP, 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл або 2',4',6'-триізопропіл-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл), і придатної основи (такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, біс-триметилсиліламід калію, біс-триметилсиліламід натрію, біс-триметилсиліламід літію ($LiN(TMS)_2$), діізопропіламід літію, карбонат цезію, т-бутоксид калію або фосфат калію, і переважно карбонат цезію, гідроксид натрію, т-бутоксид калію, фосфат калію або біс-триметилсиліламід літію) і при придатній температурі (хоча і змінюється в залежності від типів розчинника, основи і т.і., температура реакції становить, наприклад, від 0°C до температури кипіння розчинника і переважно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника). Крім того, хоча і залежить від температури реакції і т.і., час реакції типово становить від 30 хвилин до 100 годин і переважно від 30 хвилин до 24 годин.

Одержання сполук представлених формулою 1d (Частина 2)

Сполуку представлену формулою 1d також можна одержати за допомогою двостадійної реакції, на додаток до способу описаного раніше.



Реакцією представленою приведеною вище схемою [де, Y' , Z' , m , $R^{1'}$ і L є такими ж самими як визначено раніше, і в той же час, L особливо представляє атом галогену або трифторметансульфонілокси (і переважно бром або йод), і функціональна група є такою як визначено нижче] є реакція одержання сполуки представленої формулою 1d шляхом послідовного проведення реакцій конденсування сполуки представленої формулою 12 і сполуки представленої (функціональна група)- $Y'-L$ з наступним введенням Z' .

Реакцію конденсування між сполукою представленою формулою 12 і сполукою представленою (функціональна група)- $Y'-L$ проводять таким же самим чином як і спосіб одержання сполуки представленої формулою 1d (Частина 1), як описано раніше. Функціональною групою в цій (функціональна група)- $Y'-L$ є функціональна група здатна вступати в реакцію по введенню Z' (включаючи різні реакції конденсування, наприклад, спосіб галогену кислоти, спосіб активного естеру, спосіб конденсування або спосіб відновного амінування), прикладами яких є замісники, що містять групу, таку як галоген (хлор, бром або йод), карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбоніл або форміл (і в той же час, формільну групу можна захистити, і прикладами захищених формільних груп є ди- C_{1-6} алкоксиметильні і циклоацетальні групи, в той час як переважними прикладами є диметоксиметильні, діетоксиметильні, 1,3-діоксан-2-ильні і 1,3-діоксолан-2-ильні групи). Переважними прикладами функціональних груп здатних вступити в реакцію є хлор, карбоксил, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і форміл (і вони є переважно захищеними).

Реакцію безперервного введення Z' проводять за допомогою реакції конденсування з попередником, що дає бажану Z' на сполуці одержаній реакцією конденсування між сполукою представленою формулою 12 і сполукою представленою (функціональна група)- $Y'-L$.

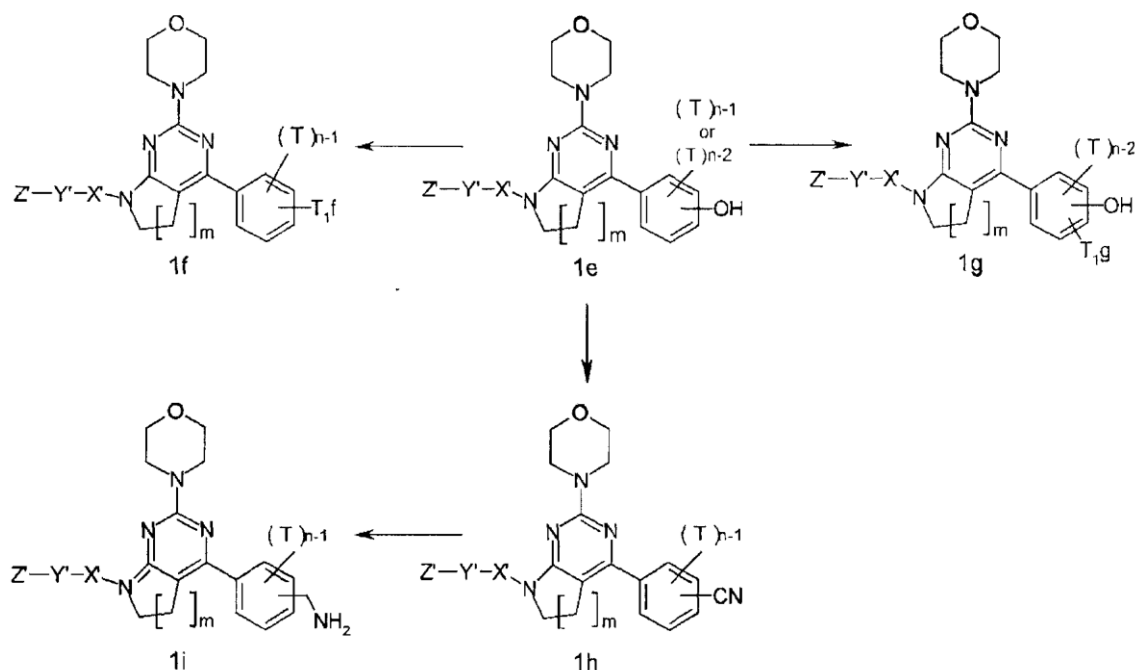
Наприклад, коли функціональною групою здатною вступати в реакцію (функціональна група) є карбоксил або C_{1-6} алкоксикарбоніл (і пере-

важно карбоксил або метоксикарбоніл), цю реакцію проводять шляхом реакції етерифікації або амідування (і проводять тим же самим чином як згадану вище реакцію ацилювання, тобто способом галогену кислоти, способом змішаного ангідриду кислоти, способом активного естеру, способом конденсування і т.і.) з Z'' -OH або Z'' -NHR (де Z'' є такими ж само як визначено раніше, і R є таким як визначено в пункті 1).

Крім того, коли функціональною групою здатною вступати в реакцію (функціональна група) є форміл, цю реакцію можна проводити за допомогою реакції конденсування у формі, наприклад, реакції відновного конденсування з Z'' -NHR або Suc' (і в цей час, Suc' є азотовмісним насиченим вуглеводневим кільцем, яке може додатково містити 1 - 3 інших гетероатомів, таких як атом азоту, атом кисню або атом сірки, і згадане азотовмісне насичене вуглеводневе кільце переважно має 5 - 6 членів, прикладами яких є імідазолідин, оксазолідин, піперазин і морфолін). Якщо проводять реакцію відновного амідування в присутності Z'' -NHR (і в цей час, Z'' і R є такими ж самими як визначено раніше) на додаток гідридного відновлювального агента, відбувається відновне амінування і утворюється відповідний амін. Прикладами гідридних відновлювальних агентів є ціаноборгідрид натрію і триацетоксиборгідрид натрію, і триацетоксиборгідрид натрію є переважним.

Крім того, коли функціональною групою здатною вступати в реакцію (функціональна група) є галоген (і переважно хлор), реакцію можна проводити за допомогою реакції конденсування з Z' -H (і в цей час, прикладом Z' є -Сус, і в цей час Сус є переважно азотовмісним насиченим вуглеводневим кільцем, яке може додатково містити 1 - 3 інших гетероатомів, таких як атом азоту, атом кисню або атом сірки, і згадане азотовмісне насичене вуглеводневе кільце переважно має 5 - 6 членів, і є більш переважно піримідин, піперазин або морфолін і т.і.) таким же самим чином як і спосіб одержання сполуки представленої формулою 1d (Частина 1).

Стадія реакції 2A



В приведених вище формулах, X' , Y' , Z' , T , n і m є такими ж самими як визначено раніше. Крім того, $-T_{1f}$ представляє особливо групу, що вибирають з $-OR$, $-O$ -галогено- C_{1-6} алкіл, $-O-C_{1-6}$ алкілен-Сус, $-O-COOR$, $-O-COR$ і $-O-CONRR'$ (і в цей час, R , R' і Сус є такими ж самими як визначено раніше) серед приведених раніше визначень T або $-сульфонілокси$. Крім того, $-T_{1g}$ представляє особливо $-галоген$ серед приведених раніше визначень T або $-CH_2-NRR'$.

Цей спосіб одержання є способом одержання сполуки, в якій R_1 в загальній формулі (I) є зокрема R_{1a} . Цей спосіб включає спосіб одержання сполуки 1f за допомогою реакції O -алкілювання, ацилювання і сульфонілювання використовуючи відомі способи, спосіб одержання сполуки 1g за допомогою реакції введення електрофільного замісника в ароматичне кільце, що має гідроксизамісник, і спосіб одержання відповідної аміносполуки 1i шляхом перетворення сполуки 1e у ціаносполуку представлену формулою 1h з наступним відновленням, стосовно гідроксизаміщеної сполуки представленної формулою 1e, зокрема серед тих сполук представлених загальною формулою (I), які можуть бути синтезовані на стадії реакції 1A - C.

Одержання O -алкілюваної сполуки представлену формулою 1f

O -алкілювану сполуку представлену формулою 1f (сполука, в якій R_1 представляє фенільну групу (R_{1a}) і її замісник $-T_{1f}$ є $-OR$, $-O$ -галогено- C_{1-6} алкіл або $-O-C_{1-6}$ алкілен-Сус зокрема серед раніше визначених T) можна одержати реакцією сполуки представлену формулою 1e з алкілювальним агентом (таким як алкілгалогід, естер

сульфенової кислоти або епоксид), що має бажану групу (таку як $-R$, $-галогено-C_{1-6}$ алкіл або $-C_{1-6}$ алкілен-Сус) в придатному розчиннику (такому як метанол, етанол, тетрагідрофур, диметоксидетан, диметилформамід, ацетон або ацетонітрил), в присутності придатної основи (такої як триетиламін, карбонат калію, карбонат цезію, гідроксид натрію, гідрід натрію або трибутилфосфін) і при придатній температурі (від $0^\circ C$ до температури кипіння розчинника). Як альтернативний спосіб, без використання основи, сполуку представлену формулою 1f можна синтезувати шляхом алкілювання використовуючи реакцію Міцунобу (Organic Reactions, New York, Vol. 42, pp. 335, 1992).

Одержання O -ацильованої сполуки представлену формулою 1f

O -Ацильовану сполуку представлену формулою 1f (сполука, де R_1 є фенільна група (R_{1a}) і її замісник $-T_{1f}$ є $-O-COOR$, $-O-COR$ або $-O-CONRR'$ зокрема серед раніше визначених T) можна одержати реакцією сполуки представлену формулою 1e з бажаним ацилювальним агентом (таким як хлорид карбонової кислоти, ангідрид карбонової кислоти, естер хлоромурашиної кислоти, карбамоїлхлорид або ізоціанат) в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофур, диметоксидетан, дихлорметан, диметилформамід, ацетон або ацетонітрил) і в присутності придатної основи (такої як триетиламін, піридин, карбонат калію, карбонат цезію, гідроксид натрію або гідрід натрію) при придатній температурі ($0 - 150^\circ C$).

Одержання O -сульфонілюваної сполуки представлену формулою 1f

О-Сульфонільовану сполуку представлено формулою 1f (сполука, де R^1 є фенільна група (R_{1a}) і її замісник $-T_1f$ є зокрема -сульфонілокси) можна одержати реакцією сполуки 1e з бажаним сульфонілювальним агентом (таким як хлорид сульфенової кислоти, ангідрид сульфенової кислоти або сульфамойлхлорид) в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, диметоксидетан, дихлорметан, диметилформамід, ацетон або ацетонітрил) і в присутності придатної основи (такої як триетиламін, піридин, карбонат калію, карбонат цезію, гідроксид натрію або гідрид натрію) при придатній температурі (0 - 150°C). Сполуки, що мають -О-сульфонільну групу як замісник фенільної групи, є корисними як проміжні сполуки для одержання сполук формули (I) представленого винаходу.

Одержання сполук представлених формулою 1g

Сполуку представлено формулою 1g (сполука, де R^1 є фенільна група (R_{1a}) і її замісник $-T_1g$ є -галоген, $-CH_2-NRR'$ або $-CH_2$ -азотовмісне гетероциклічне кільце) зокрема серед раніше визначених Т) можна синтезувати за допомогою відомої реакції елетрофільного заміщення на ароматичному кільці, що має гідроксизамісник, сполуки представленої формулою 1e (наприклад, Journal of Medicinal Chemistry, 46(23), 4933-4945, 2003). Тобто, галогеновану сполуку представлено формулою 1g можна одержати реакцією сполуки представленої формулою 1e з придатним галогенувальним агентом (таким як молекулярний бром, N-бромсукцинімід (NBS), молекулярний йод, хлорид йоду, N-йодсукцинімід (NIS) або N-хлорсукцинімід (NCS)). Крім того, сполуку представлено формулою 1g, в яку введений $-CH_2-NRR'$ або $-CH_2$ -азотовмісне гетероциклічне кільце), можна одержати реакцією бажаного вторинного аміну (такого як диметиламін, діетиламін, піперидин, піролідін, N-метилпіперазин або морфолін) і формальдегіду в присутності придатного кислотного каталізатора (такого як хлорводнева кислота, сірчана кислота, оцтова кислота,

трифтороцтова кислота або метансульфонова кислота).

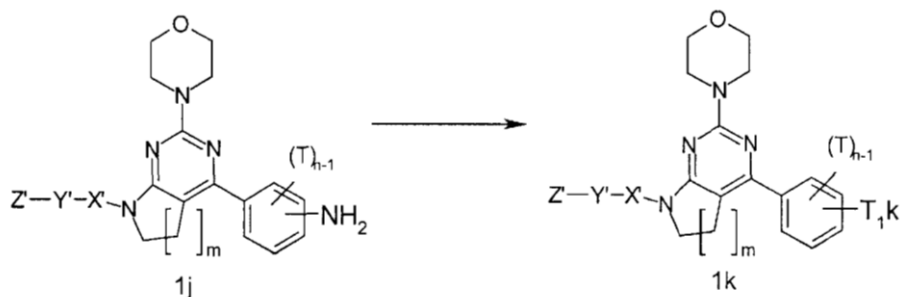
Одержання сполук представлених формулою 1h

Сполуку представлено формулою 1h (сполука, в якій R^1 є фенільна група (R_{1a}) і її замісник Т є зокрема -CN) можна одержати шляхом ціанування гідроксизамісника сполуки представленої формулою 1e використовуючи відомий спосіб. Тобто, сполуку представлено формулою 1h можна одержати трифторметансульфонілюванням сполуки 1e трифторметансульфонілювальним реагентом (таким як ангідрид трифторметансульфенової кислоти) в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран) і в присутності придатної основи (такої як триетиламін або піридин), і взаємодії одержаного естеру трифторметансульфенової кислоти з ціанувальним агентом (таким як ціанід цинку або ціанід натрію) в придатному розчиннику (такому як диметилформамід, диметиловий етер або тетрагідрофуран) і в присутності придатного паладієвого каталізатора (такого як $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, Pd_2dba_3 , $PdCl_2[P(o-tol)_3]_2$ або $Pd(O_2CCF_3)_2$) і ліганду (такого як $P(o-tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t-Bu)_3$ або 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл) при придатній температурі (від кімнатної температури до температури кипіння розчинника/реагентів). Сполука, що має ціаногрупу як замісник, є корисною як проміжна сполука для одержання сполуки представленої формулою (I) представленого винаходу.

Одержання сполук представлених формулою 1i

Сполуку 1i, в якій замісник Т є зокрема $-CH_2-NH_2$, можна одержати шляхом проведення відновлення ціаногрупи сполуки 1h в придатному розчиннику (такому як метанол або тетрагідрофуран) і в присутності паладієвого каталізатора (такого як паладій на вугіллі або гідроксид паладію) в атмосфері водню. Сполука, в якій замісник Т є зокрема $-CH_2-NH_2$, є корисною як проміжна сполука для одержання сполуки формули (I) представленого винаходу.

Стадія реакції 2B

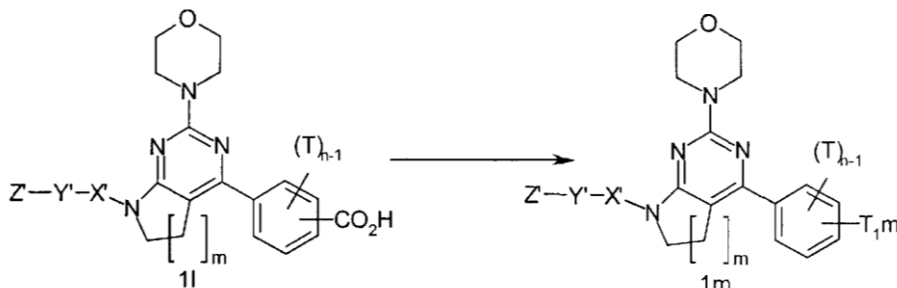


В приведених вище формулах, X' , Y' , Z' , m , n і Т є такими ж самими як визначено раніше, і $T_{1,k}$ є особливо -NRSO₂R' або -NRCOR' серед раніше визначеного Т (і в цей час, R і R' є таким ж самими як визначено у формулі (I)).

Цей спосіб одержання є способом одержання Сполуки 1k шляхом підання аміно-заміщеної сполуки представленої формулою 1j реакції N-ацилюванню (введення -CO-C₁₋₆ алкільної групи) або N-сульфонілювання використовуючи відомий спосіб. Одержання проводять використовуючи

відомий спосіб подібний до випадку реакції стадії 1С (такої як реакція конденсування карбонової кислоти і т.і. і дициклогексилкарбодііміду або використовуючи вода-розчинний карбодіімідний реагент і т.і., або реакцію ацилювання використовуючи ангідрид кислоти або галоїд кислоти:

Стадія реакції 2С



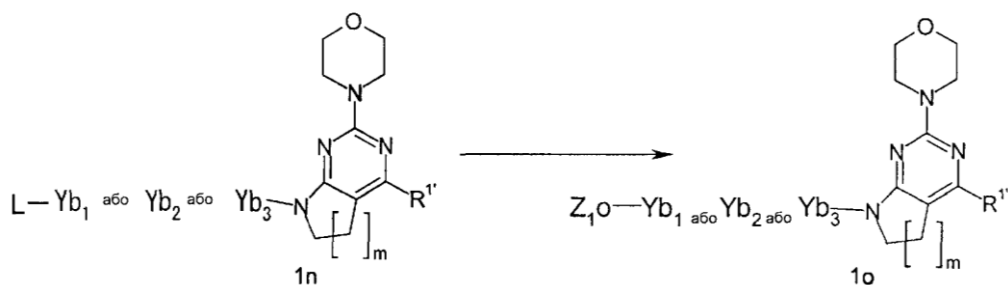
В приведених вище формулах, X' , Y' , Z' , m , n і T є такими ж самими як визначено раніше, і $-T_1m$ особливо стосується групи, що вибирають з $-COOR$, $-COO-C_{1-6}$ алкілен- OR , $-COO-C_{1-6}$ алкілен- NRR' , $-COO-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$, $-CONRR'$, $-CONR-C_{1-6}$ алкілен- OR' , $-CONR-C_{1-6}$ алкілен- $NR'R''$, $-CONR-C_{1-6}$ алкілен- $CONR'R''$, $-CONR-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$ або $-CONR-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$ серед раніше визначеного T .

Цей спосіб одержання є способом одержання сполуки, в якій R_1 в загальній формулі (I) є зокрема R_{1a} . Серед них сполуки представлені загальною формулою (I) можна синтезувати у відповідності з реакціями стадій 1А - С, сполуку представлену формулою 1m можна одержати шляхом проведення реакції етерифікації або амідуювання, використовуючи відомий спосіб, карбо-

Experimental Chemistry Course, 4th ed. (Maruzen), Vol. 22, pp. 137; Tetrahedron, Vol. 57, pp. 1551, 2001). Сполука представлена формулою 1k одержана таким чином корисна як сполука формули (I) або як проміжна сполука для одержання сполуки формули (I).

нової кислоти, сполуки представленої формулою 1l. Сполуку представлену формулою 1m можна одержати реакцією конденсування (реакція естерифікування або амідуювання, Experimental Chemistry Course, 4th ed. (Maruzen), Vol. 22, pp. 137; Tetrahedron, Vol. 57, pp. 1551, 2001) карбонової кислоти представленої формулою 1l і спирту, що має бажану групу, (такого як HOR , $HO-C_{1-6}$ алкілен- OR , $HO-C_{1-6}$ алкілен- NRR' або $HO-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$) або аміну, що має бажану групу, (такого як $HNRR'$, $HNR-C_{1-6}$ алкілен- OR' , $HNR-C_{1-6}$ алкілен- $NR'R''$, $NHR-C_{1-6}$ алкілен- $CONR'R''$, $HNR-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$ або $HNR-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$) використовуючи конденсувальний агент, такий як дициклогексилкарбодіімід або вода-розчинний карбодіімідний реагент.

Стадія реакції 2D



В приведених вище формулах, Yb_1 , Yb_2 , Yb_3 , m , R'' , і L є такими ж самими як визначено раніше, і Z_{1o} є особливо групою, що вибирають з $-OR$, $-O$ -галогено- C_{1-6} алкіл, $-NRR'$, $-NR-C_{1-6}$ алкілен- $NR'R''$ або $-NR-C_{1-6}$ алкілен- OR' серед раніше визначеного Z (і R , R' і R'' є такими ж самими як визначено раніше).

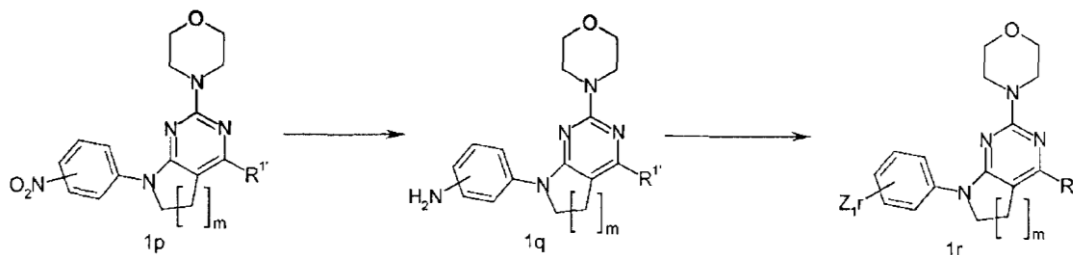
Цей спосіб одержання є способом одержання сполуки представленої формулою 1o шляхом заміщення аміногрупою (такою як $-NRR'$, $-NR-C_{1-6}$ алкілен- $NR'R''$ або $-NR-C_{1-6}$ алкілен- OR') або алкоксигрупою (такою як $-OR$, $-O$ -галогено- C_{1-6} алкіл

або $-O-C_{1-6}$ алкілен- $Cус$) в сполуці представлений формулою 1n, що є одним з аспектів сполуки формули (I), в якій X є зокрема простим зв'язком і Y є зокрема Yb_1 , Yb_2 або Yb_3 , що має групу, що відходить, L (і особливо переважно атом галогену і т.і.) на ароматичному кільці представленому Yb_1 , Yb_2 або Yb_3 використовуючи відомий спосіб (приклад заміщення аміногрупи: E. Bisagni, et al., J. Org. Chem., Vol. 47, pp. 1500, 1982; приклад заміщення алкоксигрупи: L.W. Deady, et al., Australian J. Chem., Vol. 35, pp. 2025, 1982). Крім того, аміно-заміщену сполуку 1m також можна

одержати за допомогою реакції конденсації з бажаним аміном використовуючи палладієвий каталізатор таким же самим чином як і одержання

сполуки 1d в попередньо описаній стадії реакції 1C.

Стадія реакції 2E

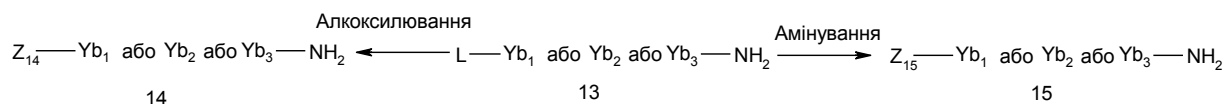


В приведених вище формулах, m і R¹ є такими ж самими як визначено раніше, і Z_{1r} є особливо групою, що вибирають з -NRR', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'R'', -NR-C₁₋₆ алкілен-OR' або -NRSO₂R' серед раніше визначеного Z (і R, R' і R'' є такими ж самими як визначено раніше).

Цей спосіб одержання є способом одержання відповідної аміносполуки 1q (один з аспектів сполуки формули (I)) шляхом відновлення нітроспо-

лука представленої формулою 1p, і з наступним одержанням сполуки представленої формулою 1r шляхом амідування, карбамінування, уреїювання або сульфонілювання. Ці сполуки можна одержати використовуючи відомий спосіб подібний до випадку стадії реакції 1C. Сполука представлена формулою 1r, одержана за цим способом, є корисною як сполука формули (I) або як проміжна сполука для одержання сполуки формули (I).

Стадія реакції 3A Загальний спосіб синтезу синтетичного блоку - заміщений анілін

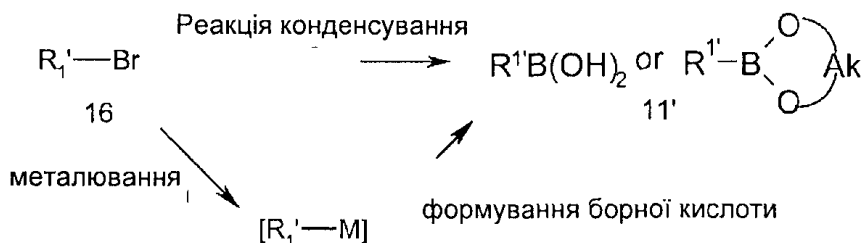


В приведених вище формулах, Yb₁, Yb₂, Yb₃ і L є такими ж самими як визначено раніше, Z₁₄ особливо стосується -OR або -O-галогено-C₁₋₆ алкіл серед раніше визначеного Z, і Z₁₅ особливо стосується групи, що вибирають з -NRR', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'R'' або -NR-C₁₋₆ алкілен-OR' серед раніше визначеного Z (і R, R' і R'' є такими ж самими як визначено раніше).

Цей спосіб одержання є способом одержання сполуки представленої формулою 14 або фор-

мулою 15, відповідно, шляхом заміщення аміногрупою (такої як -NRR', -NR-C₁₋₆ алкілен-NR'R'' або -NR-C₁₋₆ алкілен-OR') або алкоксигрупою (такої як -OR, -O-галогено-C₁₋₆ алкіл або -O-C₁₋₆ алкілен-Сус) на сполуці, що має групу, яка відходить, (і особливо переважно атом галогену) на гетероциклічному кільці представленому формулою 13 за допомогою реакції нуклеофільного заміщення використовуючи відомий спосіб, як показано на стадії реакції 2D.

Стадія реакції 3B Загальний спосіб синтезу синтетичного блоку - борної кислоти



В приведених вище формулах, R¹, борна кислота або естер борної кислоти представлена формулою 11', і Ak є такими ж самими як визначено раніше, і M представляє групу, що вибирають з -Li, -Mg-Br або -Mg-Cl.

Цей спосіб одержання є способом одержання сполуки представленої формулою 11' шляхом перетворення сполуки, що має атом галогену,

такий як бром, на кільці ароматичної сполуки представленої формулою 16 на борну кислоту використовуючи відомий спосіб (E. Tyrrell, et al., Synthesis, pp. 469, 2003; A. Suzuki et al., Chem. Rev., Vol. 95, pp. 2457, 1995).

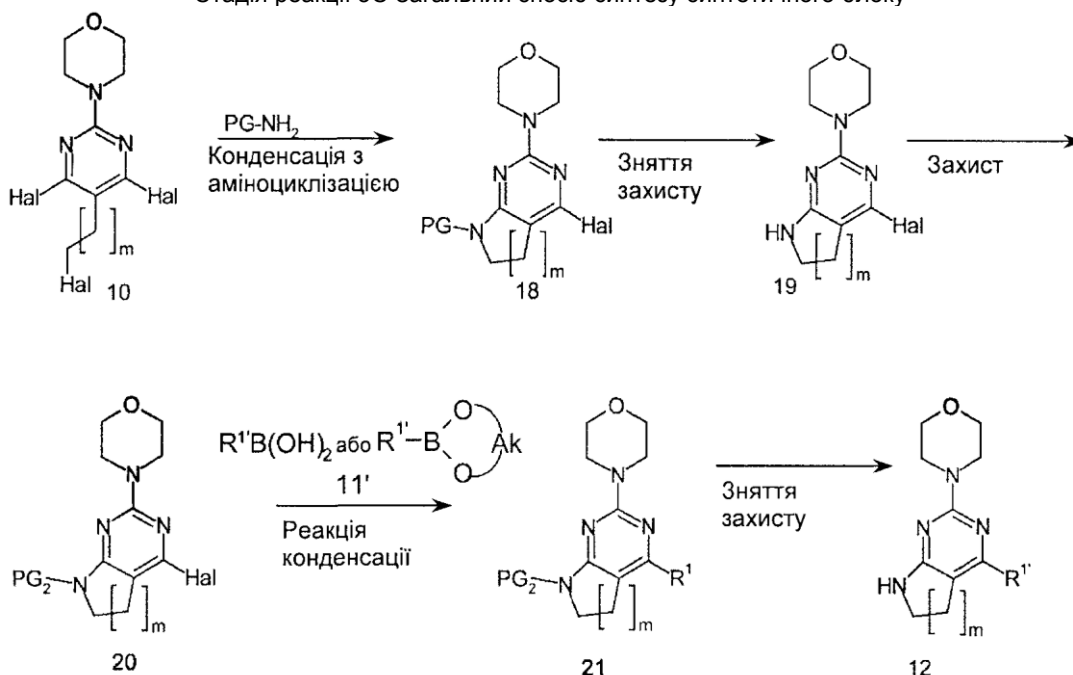
Тобто, одержання борної кислоти і естеру борної кислоти 11' за допомогою реакції конденсації ароматичного галогену 16 використову-

ючи палладієвий каталізатор проводять реакцією сполуки 16 з алкоксидибораном (таким як біс(пінаколат)диборан або біс(неопентилгліколат)диборан) в придатному розчиннику (такому як толуол, 1,4-діоксан, диметоксиетан, тетрагідрофуран, диметилсульфоксид або диметилформамід) і в присутності придатного палладієвого каталізатора (такого як PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$ або $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$), ліганд (такий як $\text{P}(\text{o-tol})_3$, BINAP, DPPF, $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл, 2-(ди-*t*-бутилфосфіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2',6'-диметокси-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2',4',6'-триізопропіл-2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл,

або 1,3-діалілдігідрімідазолієву сіль) і придатну основу (таку як ацетат натрію, ацетат калію, карбонат цезію або фосфат калію) при придатній температурі (від кімнатної температури до температури кипіння розчинника/реагента).

Крім того, борну кислоту і естер борної кислоти 11' також можна одержати обробкою сполуки 16 алкілметалом (таким як бутиллітій, ізопропілмагнійбромід або ізопропілмагнійхлорид) в придатному розчиннику (такому як тетрагідрофуран, диметиловий етер або толуол) при придатній температурі (від -78°C до кімнатної температури) з наступною реакцією з естером борної кислоти (таким як триметилборнат, триетилборнат або триізопропілборнат).

Стадія реакції 3С Загальний спосіб синтезу синтетичного блоку



В приведених вище формулах, m , R^1 і Hal є такими ж самими як визначено раніше, PG і PG_2 представляють захисні груп для аміносполук, і PG і PG_2 не є таким ж самими.

Цей спосіб одержання є способом одержання похідного 2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідину або 2-морфолін-4-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[2,3-*d*]піримідину представленого формулою 12 з тригалогеносполуки представленної формулою 10.

Сполуку представлену формулою 18 можна одержати реакцією циклізаційної конденсації між сполукою представлену формулою 10 і аміном захищеним PG (де прикладами PG є амінозахисні групи, що включають карбаматні захисні групи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, *t*-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Фмос), амідні захисні групи, такі як форміл, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил або бензоїл, вуглеводневі захисні групи, такі як метил або аліл, і

бензольні захисні групи, такі як бензил, 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил, переважно бензильні захисні групи, і більш переважно амін захищений 2,4-диметоксибензилом або 4-метоксибензилом) за умов подібних до умов стадії перетворення на стадії реакції 1В описаній вище (сполука 10 \rightarrow сполука 11).

Сполуку представлену формулою 19 можна одержати за допомогою де- PG (зняття захисту) реакції сполуки представленної формулою 18. Наприклад, випадку коли PG сполуки представленної формулою 18 є бензольна захисна група (і переважно 2,4-диметоксибензил або 4-метоксибензил), сполуку представлену формулою 19 можна одержати обробкою сполуки представленної формулою 18 кислотою (такою як трифтороцтова кислота, сірчана кислотою, хлорводнева кислота, мурашина кислота або оцтова кислота, і можуть бути використані два або більше типів кислот. Трифтороцтова кислота або сірчана кислота є переважними) в присутнос-

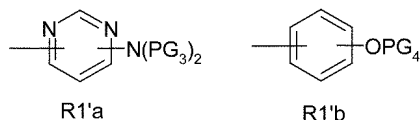
ті розчинника (такого як дихлорметан або етилацетат) або у відсутності розчинника при температурі реакції (зазвичай, від 0 до 120°C, переважно від кімнатної температури до 80°C) (і переважно способом обробки є обробка трифтороцтовою кислотою або обробка використовуючи етилацетат і сірчану кислоту, і більш переважно обробка трифтороцтовою кислотою в кількості розчинника, і навіть більш переважно в присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти або N-ацетилцистеїну в кількості еквівалентній або більше ніж еквівалентній кількостям реагентів), або шляхом обробки воднем використовуючи паладій на вугіллі і т.і..

Сполуку представлену формулою 20 (де PG₂ представляє амінозахисну групу, прикладами якої є карбаматні захисні групи, такі як а метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc), амідні захисні групи, такі як а форміл, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил або бензоїл, вуглеводневі захисні групи, такі як метил або аліл, і бензольні захисні групи, такі як бензил, 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил, переважно ацильні захисні групи, і більш переважно ацетильна група) можна одержати реакцією сполуки представлені формулою 19 з придатним ацетилювальним агентом (таким як ацетилхлорид або оцтовий ангідрид) за тих же самих умов як описано раніше для реакцій стадій 1C, 2B і 2E.

Сполуку представлену формулою 21 можна одержати за допомогою конденсації сполуки представлені формулою 20 з бажаною борною кислотою або естером борної кислоти, що має бажану групу R¹, представлену формулою 11' за тих же самих умов як описано раніше для реакції стадії 1B.

Сполуку представлену формулою 12 можна одержати за допомогою реакції зняття захисту PG₂ з сполуки представлені формулою 21. Наприклад, у випадку PG₂ коли є амідна захисна група (і переважно ацетильна група), сполуку представлену формулою 12 можна одержати шляхом обробки сполуки представлені формулою 18 основою (такою як гідроксид натрію, гідроксид літію або карбонат натрію) в розчиннику (такому як метанол, етанол, тетрагідрофуран або вода) при придатній температурі реакції (від 0 до 120°C і переважно від кімнатної температури до 100°C).

Крім того, прикладами R¹ в приведеному вище способі одержання є групи вказані нижче.



В приведених вище формулах, PG₃ представляє амінозахисну групу, прикладами яких є карбаматні захисні групи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, т-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або 9-флуоренілметилоксикарбоніл (Fmoc), амідні захисні групи, такі як форміл, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил

або бензоїл, вуглеводневі захисні групи, такі як метил або аліл, і бензильні захисні групи, такі як бензил, 2-метоксибензил, переважно бензильні захисні групи, і більш переважно 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил. Крім того, PG₄ представляє гідроксизахисну групу, прикладами якої є етерні захисні групи, такі як метил, т-бутил, метоксиметил, метилтіометил, 2-метоксиетоксиметил, бензилоксиметил, тетрагідропіраніл (THP) або тетрагідрофураніл, силілетерні захисні групи, такі як триметилсиліл, триетилсиліл або т-бутилдиметилсиліл, естерні захисні групи, такі як форміл, ацетил, півалоїл або бензоїл, і карбонатні захисні групи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або вінілоксикарбоніл, і переважно етерна захисна група, і більш переважно, т-бутильна група. Крім того, PG₃ і PG₄ не є переважно таким ж самими як PG₂.

Стосовно реакції R¹ у R¹ (реакції зняття захисту) в загальних формулах (1), (1a), (1b), (1c), (1d) і (1e) в способах одержання описаних вище, у випадку коли R¹ є згаданою вище R¹a, наприклад, зняття захисту проводять за допомогою придатної реакції зняття захисту на амінозахисній групі. Наприклад, у випадку PG₃ є бензильна захисна група (і переважно 4-метоксибензил або 2,4-диметоксибензил), цю реакцію зняття захисту проводять за способом, що включає обробку кислотою (такою як трифтороцтова кислота, сірчана кислотою, хлорводнева кислота, мурашина кислота або оцтова кислота, можуть бути використані два різні види кислот, і переважно використовуюється трифтороцтова кислота або сірчана кислота) в присутності розчинника (такого як дихлорметан або етилацетат) або у відсутності розчинника, зазвичай при температурі реакції від 0 до 120°C і переважно від кімнатної температури до 80°C (де переважні приклади цієї обробки включають обробку трифтороцтовою кислотою або обробку етилацетатом і сірчаною кислотою, більш переважно обробку трифтороцтовою кислотою в кількості розчинника, і навіть більш переважно в присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти або в присутності N-ацетилцистеїну в кількості еквівалентній або більше ніж еквівалентній кількостям реагентів), або шляхом каталітичної обробки воднем використовуючи паладій на вугіллі і т.і..

Крім того, у випадку коли R¹ є згаданою вище R¹b, зняття захисту проводять за допомогою придатної реакції зняття захисту на гідроксизахисній групі. Наприклад, у випадку PG₄ є етерна захисна група (і переважно т-бутильна група), реакцію зняття захисту проводять шляхом обробки кислотою (такою як трифтороцтова кислота, сірчана кислотою, хлорводнева кислотою, мурашина кислота або оцтова кислота, можуть бути використані два різні види кислот, і переважно використовують трифтороцтову кислоту або сірчану кислоту) в присутності розчинника (такого як дихлорметан або етилацетат) або у відсутності розчинника, зазвичай при температурі реакції від 0 до 120°C і переважно від кімнатної температури до 80°C (де переважні приклади цієї обробки

включають обробку трифтороцтовою кислотою або обробку етилацетатом і сірчаною кислотою, більш переважно обробку трифтороцтовою кислотою в кількості розчинника, і навіть більш переважно в присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти).

Всі стереоізомери сполук представленого винаходу представлена формулою (I) (такі як енантіомери і діастереомери (включаючи цис- і транс-геометричні ізомери)), рацемічні форми ізомерів, і інші їх суміші включені в сполуки представленого винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі. В представленому винаході, Сполука I особливо включає стереоізомери.

Крім того, хоча декілька таутомерних форм, таких як енольна і імінна форми, кето і енамінна форми і їх суміші можуть існувати для сполук представленого винаходу і їх фармацевтично прийнятних солей, всі таутомери сполук представленого винаходу включені в представлений винахід.

Крім того, атропоізомери представленого винаходу також включені в представлений винахід. Атропоізомери сполук представлених загальною формулою (I) можна розділити на ізомери, що мають обмежене обертання.

Ці ізомери можуть бути розділені за допомогою звичайних способів використовуючи відмінності у фізико-хімічних властивостях між ізомерами. Наприклад, рацемічні сполуки можуть бути перетворені у тримірно чисті ізомери використовуючи типовий спосіб оптичного розділення, такий як оптичне розділення шляхом модифікування у діастереомерну сіль використовуючи оптичну активну кислоту, таку як винна кислота. Суміші діастереомерів можуть бути розділені використовуючи фракційну кристалізацію або різні типи хроматографії (такі як тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія або газова хроматографія).

У випадку одержання сполуки формули (I), як заявлено в представленому винаході у вільній формі, вільну форму можна перетворити у сіль, що необов'язково утворюється сполукою формули (I) або її гідратом або сольватом у відповідності з звичайними методиками.

Крім того, у випадку одержання сполуки формули (I), як заявлено в представленому винаході у формі солі, гідрату або сольвату сполуки формули (I), тоді сіль, гідрат або сольват може бути перетворений у вільну форму сполуки формули (I) у відповідності з звичайними методиками.

Оскільки сполука формули (I), як заявлено в представленому винаході, або її фармацевтично прийнятна сіль, має надзвичайну РІЗК інгібувальну дію, і зокрема надзвичайну інгібувальну дію стосовно р110α класу Ia РІЗК, вона є корисною як профілактичний агент або терапевтичний агент проліферативного захворювання, і особливо корисною як профілактичний агент або терапевтичний агент раку з ряду проліферативного захворювання, що обумовлює використання сполуки представленого винаходу окремо або супровідне використання з різними типами протиракових агентів.

Тут, "проліферативне захворювання" стосується розладу викликаного дефіцитом в системі передачі клітинного сигналу або механізму передачі сигналу деякими протеїнами. Проліферативними захворюваннями є, наприклад, рак, псоріаз, рестеноз, аутоімунні захворювання і атеросклероз. Прикладами раку є солідний рак, в той час як прикладами солідного раку є рак товстої кишки, рак простати і недрібноклітинний рак легені.

Крім того, сполука формули (I) представленою винаходу також є корисною як профілактичний агент або терапевтичний агент (і особливо терапевтичний агент) для псоріазу, рестенозу, аутоімунних захворювань і атеросклерозу, також як і захворювань, таких як ускладнення серцевої недостатності, відторгнення ксенотрансплантату, остеоартрит, ревматоїдний артрит, респіраторні захворювання, такі як астма, муковісцидоз, гепатома, кардіомегалія, хвороба Альцгеймера, діабет, септичний шок, ВІЛ інфекція, запалення викликані алергією і хворобою серця.

Зокрема, сполука формули (I) представленою винаходу є корисною як профілактичний агент або терапевтичний агент (і особливо терапевтичний агент) раку, в якому експресується з високим рівнем РІЗК, і особливо р110α класу Ia РІЗК.

Крім того, представлений винахід також стосується способів профілактики або лікування проліферативних захворювань описаних вище, наприклад, раку. Інший аспект представленого винаходу включає способи профілактики або лікування солідного або гематопоетичного РІЗК-залежного раку.

Ці способи включають стадію, в якій фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять пацієнтові, що потребують такого лікування або пацієнту, що страждає на таке захворювання або стан.

Фармацевтична композиція представленого винаходу може бути сформульована і введена орально або парентерально (так як внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно, ректально, назально, інтрацистернально, вагінально, очеревино, інтрацистикально або локально). Прикладами рецептур для орального введення є таблетки, капсули, гранули, порошки, пігулки, водні або неводні оральні розчини і суспензії. Прикладами рецептур для парентерального введення є ін'єкції, мазі, гелі, креми, супозиторії, оральні або назальні спреї, емульсії, маслянисті агенти і суспендувальні агенти, також як в парентеральні розчини поміщені в контейнери придатні для введення в окремих маленьких дозах. Крім того, форма введення може бути адаптованою для різних способів введення включаючи рецептури контрольованого вивільнення у вигляді підшкірних трансплантатів.

Згадані вище рецептури можна одержати згідно з відомими способами використовуючи добавки, що зазвичай використовуються у фармацевтичних рецептурах, прикладами яких є розбавники, змашувальні агенти (покривні агенти), зв'язувальні агенти, дезінтегранти, стабіліза-

тори, коригувальні агенти, розріджувачі, поверхнево-активні агенти і емульсифікатори.

Прикладами розбавників є крохмаль, такі як крохмаль, картопляний крохмаль і кукурудзяний крохмаль, лактоза, кристалічна целюлоза і гідрофосфат кальцію.

Прикладами покривних агентів є етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, шелак, тальк, карнаубський віск і парафін.

Прикладами зв'язувальних агентів є полівінілпіролідон, Макроголь і ті ж самі сполуки з переліку згаданих вище розбавників.

Прикладами дезінтегрантів є ті ж самі сполуки з переліку згаданих вище розбавників і хімічно модифіковані крохмаль і целюлози, такі як натрій кроскармелоза, натрій карбоксиметилкрохмаль або поперечно зшитий полівінілпіролідон.

Прикладами стабілізаторів є естери параоксисбензойної кислоти, такі як метилпарабен або пропілпарабен; спирти, такі як хлорбутанол, бензиловий спирт або фенілетиловий спирт; бензалконійхлорид; феноли, такі як фенол або крезол; тімеросал; дегідрооцтова кислота; і сорбінова кислота.

Прикладами коригувальних агентів є звичайно використовувані підсолоджувачі, кислі ароматизатори і аромати.

Прикладами поверхнево-активних речовин і емульсифікаторів є Полісорбат 80, Поліоксил 40 стеарат і Лауромакроголь.

Крім того, прикладами розчинників придатних для використання при одержанні рідких рецептур є етанол, фенол, хлоркрезол, очищена вода і дистильована вода.

У випадку використання фармацевтичної композиції представленого винаходу як інгібітора РІЗК або терапевтичного агента або профілактичного агента проліферативних захворювань, таких як рак, кількість використовуваної сполуки формули (I) представленого винаходу або фармацевтично прийнятної солі може бути придатно змінена згідно із симптомами, віком, вагою тіла, загальним станом здоров'я, присутністю інших лікарських засобів, способу введення і т.і.. Наприклад, типова ефективна кількість для пацієнта (тепловкровної тварини і зокрема людини), як сполуки формули (I), у випадку оральної рецептури становить переважно від 0,1 до 1000 мг, і більш переважно від 1 до 100 мг, на кг ваги тіла на день. У випадку парентерального введення, типова ефектина кількість становить переважно від 0,1 до 1000 мг і більш переважно від 1 до 100 мг на кг ваги тіла на день. Ця кількість переважно вводиться один раз на день або розподіляється на декілька прийомів відповідно із симптомами.

Фармацевтична композиція представленого винаходу може бути використана разом з радіотерапією, хемотерапією, інгібіторами васкуляризації і іншими протиракковими агентами.

Приклади

Далі, представлений винахід описується більш детально за допомогою Прикладів, але представлений винахід не обмежується цими

Прикладами. В представленому описі, "N" означає "нормальність", і "M" означає "моль/л".

Крім того, ЯМР аналіз проводили використовуючи JNM-EX270 (270 МГц), JNM-GSX400 (400 МГц) від JEOL, Ltd. або ЯМР (400 МГц) від Bruker company, і ЯМР дані виражали в м.ч. (мільйонних частках). Співвідносним був сигнал дейтерованого розчинника, де тетраметилсилан виступав як внутрішня стандартна речовина (0 м.ч.).

Дані масспектрометрії знімали використовуючи JMS-DX303, JMS-SX/SX102A від JEOL Ltd. або Quttrmicro від Micromass Ltd., і дані масспектрометрії за допомогою високоефективної рідинної хроматографії одержували використовуючи мікромас (ZMD від Micromass Ltd.) спорядженого 996-600E градієнтом високоефективної рідинної хроматографії від Waters Corporation або мікромас (ZQ від Micromass Ltd.) спорядженого 2525 градієнтом високоефективної рідинної хроматографії від Waters Corporation.

Для проведення високоефективної рідинної хроматографії, використовували будь-які з наступних умов.

Умови 1 для високоефективної рідинної хроматографії

Колонка: Combi ODS (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), COSMOSIL (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Nacalai Tesque, Inc.), Inertsil C18 (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від GL SCIENCES INC.), або SunFire C18 (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Waters Corporation)

Рухома фаза: вода, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти (A) і ацетонітрил, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти (B)

Спосіб елюювання: постадійний градієнт розчинника елюювання від 10% В до 95% В (3,5 хв.), від 95% В до 10% В (1 хв.), тримали 10% В (0,5 хв.)

Швидкість потоку: 4,0 мл/хв..

Умови 2 для високоефективної рідинної хроматографії

Колонка: Combi ODS (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), COSMOSIL (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Nacalai Tesque, Inc.), Inertsil C18 (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від GL SCIENCES INC.), або SunFire C18 (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Waters Corporation)

Рухома фаза: вода, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти (A) і ацетонітрил, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти (B)

Спосіб елюювання: постадійний градієнт розчинника елюювання від 30% В до 35% В (0,2 хв.), від 35% В до 98% В (3,3 хв.), від 98% В до 30% В (1 хв.), тримали 30% В (0,5 хв.)

Швидкість потоку: 4,0 мл/хв.

Умови 3 для високоефективної рідинної хроматографії

Колонка: Combi ODS (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.), або SunFire C18 (ODS, 5 мкм, 4,6 мм В.Д. ×50 мм, від Waters Corporation)

Рухома фаза: вода, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти (А) і ацетонітрил, що містить 0,05% трифтороцтової кислоти (В)

Спосіб елюювання: постадійний градієнт розчинника елюювання від 10% В до 95% В (2 хв.), тримали 95% В (1,5 хв.), від 95% В до 10% В (1 хв.), тримали 10% В (0,5 хв.)

Швидкість потоку: 4,0 мл/хв.

Реакції органічного синтезу проводили без додаткового очищення комерційно доступних реагентів.

Кімнатна температура стосується інтервалу приблизно від 20 до 25°C.

Всі водо-пригнічувані реакції проводили в атмосфері аргону. Концентрування або перегонку розчинників при пониженому тиску, якщо не вказано інше, проводили використовуючи роторний випаровувач.

При одержанні сполуки, функціональну групу захищали, якщо необхідно, захисною групою і одержували захищену форму цільової молекули, після чого видаляли захисну групу. Вибір і відбір операцій для захисних груп проводять згідно і способом описаним, наприклад, в Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999.

Умови реакцій в мікрохвильовці

Всі реакції в мікрохвильовці проводили згідно з СЕМ Керівництвом мікрохвильової системи використовуючи реакційну колбу з кришкою із застілкою. Установки Powermax включають повітряне охолодження реакційної судини для уникнення підняття температури завдяки мікрохвильовому випромінюванню.

Крім того, для реагентів або устаткування використовуюваного в Прикладах, використовували наступне, якщо не вказано інше.

- SCX смола (BOND ELUT® SCX від VARIAN, Inc.)

- Опромінення ультразвуковим випромінюванням: UT-105T від Sharp Corporation

- WSCl (1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид)

Спосіб захисту

Крім того, типові способи зняття захисту використовувани в наступних 1-D-01 - 1-D-335 показані нижче. У випадку, коли захисна група є загальом малостійкою до кислоти (наприклад, PMB (4-метокси-бензил) група, BOC група або THP (тетрагідропіран-2-іл) група, і т.і.), для стадії зняття захисту, наприклад, можуть бути використані способи зняття захисту кислотами показані нижче.

[Спосіб зняття захисту 1]

Необхідну сполуку розчиняють в TFA в кількості розчинника і додають каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти, після чого перемішують при 40°C протягом декількох годин. Після завершення реакції, TFA концентрують з наступною відгонкою при пониженому тиску і додають воду після чого нейтралізують 1М вод. NaOH. Після відфільтровування одержаної твердої речовини, перемішують в, наприклад, дихлорметан або змішаний розчинник дихлорметан/гексан при кімнатній температурі, і тверду

речовину знову відфільтровують одержуючи бажану сполуку.

[Спосіб зняття захисту 1']

Необхідну сполуку розчиняють в TFA в кількості розчинника і додають каталітичну кількість концентрованої сірчаної кислоти, після чого перемішують при 40°C протягом декількох годин. Після завершення реакції, TFA концентрують з наступною відгонкою при пониженому тиску і додають воду після чого нейтралізують 1М вод. NaOH. Після відфільтровування одержаної твердої речовини, очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, і т.і. (елюент: наприклад, дихлорметан/2М амоній в метанолі), одержуючи бажану сполуку.

[Спосіб зняття захисту 2]

Необхідну сполуку розчиняють в TFA в кількості розчинника, після чого нагрівають із зворотнім холодильником декілька годин. Після завершення реакції, реакційну суміш концентрують при пониженому тиску, і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, і т.і. (розчинник проявлення: наприклад, дихлорметан/метанол), одержуючи бажану сполуку.

[Спосіб зняття захисту 3]

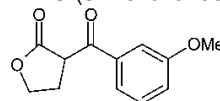
Необхідну сполуку розчиняють в TFA в кількості розчинника, після додавання більше ніж еквівалентної кількості N-Ацетилцистеїну, нагрівають із зворотнім холодильником декілька годин. Реакційну суміш концентрують при пониженому тиску, і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, і т.і., одержуючи бажану сполуку.

Приклад 1-A-01

Синтез 4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину (A-01)

Стадія А

3-(3-Метоксибензоіл)-дигідрофуран-2-он



Розчин γ -бутиролактону (2 г, 23,3 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (250 мл) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту, і додавали зневоднений тетрагідрофурановий розчин 3-метоксибензоїлхлориду (4,17 г, 24,5 ммоль), після чого повільно додавали літію гексаметилдисилазид (LHMDS, 1М тетрагідрофурановий розчин, 46,6 мл, 46,6 ммоль). Після перемішування протягом 1 години, при -78°C додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (50 мл) для гасіння. Після екстрагування етилацетатом (200 мл), органічний шар промивали розсолем (2×200 мл), сушили над сульфатом натрію, і надалі розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як жовте масло. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=50/50), одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (1,84 г, 36%).

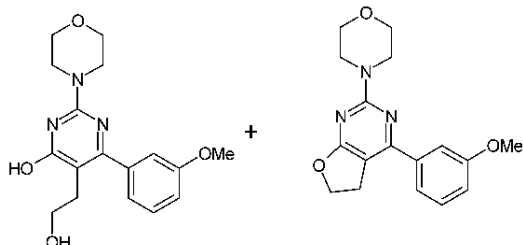
¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.) 7,66 (1H, тд, J=7,7, 1,1Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,5, 1,7Гц), 7,42 (1H, т, J=8,0Гц), 7,16 (1H, ддд, J=8,3, 2,7, 0,9Гц), 4,48-

4,58 (2H, м), 4,40-4,46 (1H, м), 3,86 (3H, с), 2,80-2,90 (1H, м), 2,48-2,57 (1H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 221 $[M+H]^+$.

Стадія В

5-(2-Гідроксиетил)-6-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин-4-ол і 4-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-5,6-фуоро[2,3-*d*]піримідин



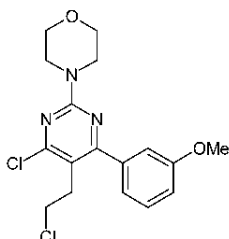
Морфоліноформамідину броматну сіль (200 мг, 0,952 ммоль), 3-(3-метоксибензоіл)-дигідрофуран-2-он (419 мг, 1,904 ммоль) і *t*-бутоксид натрію (183 мг, 1,904 ммоль) додавали в пробірку для реакції в мікрохвильовці, після чого розчиняли в *t*-бутанолі (3 мл). Після опромінення мікрохвильовим випромінюванням (200В, 120°C) протягом 1 години, розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як коричневу тверду речовину. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM/MeOH=95/5), одержуючи 5-(2-гідроксиетил)-6-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин-4-ол, і 4-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-5,6-фуоро[2,3-*d*]піримідин як безбарвну тверду речовину.

5-(2-гідроксиетил)-6-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин-4-ол (88 мг, 28%): ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.) 7,33 (1H, т, 7,8Гц), 6,97-7,03 (2H, м), 6,91-6,97 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,74-3,81 (6H, м), 3,67-3,73 (4H, м), 2,70 (2H, т, $J=5,5\text{Гц}$); ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 332 $[M+H]^+$.

4-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-5,6-фуоро[2,3-*d*]піримідин (93 мг, 31%): ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.) 7,51 (1H, дд, $J=2,5,1,6\text{Гц}$), 7,45 (1H, тд, $J=7,7,1,2\text{Гц}$), 7,34 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 6,96 (1H, ддд, $J=8,2, 2,7, 0,9\text{Гц}$), 4,60 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,84 (3H, с), 3,80-3,83 (4H, м), 3,70-3,77 (4H, м), 3,36 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$); ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 315 $[M+H]^+$.

Стадія С

4-Хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин



[Спосіб С-1]

5-(2-Гідроксиетил)-6-(3-метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин-4-ол (220 мг, 0,66

ммоль) розчиняли в оксихлориді фосфору (5 мл), після чого нагрівали при 110°C протягом 24 годин в закритій пробірці. Після концентрування при пониженому тиску одержували неочищений продукт як коричневе масло. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10), одержуючи бажану сполуку як жовте масло (244 мг, 100%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.) 7,40 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,03-7,08 (1H, м), 6,97-7,03 (2H, м), 3,83 (3H, с), 3,75-3,81 (4H, м), 3,69-3,75 (4H, м), 3,55 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,06 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

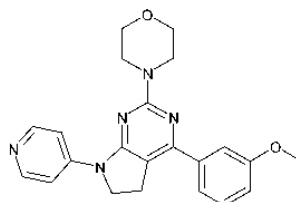
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 368 $[M+H]^+$.

[Спосіб С-2]

4-(3-Метоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-5,6-фуоро[2,3-*d*]піримідин (515 мг, 1,65 ммоль) розчиняли в оксихлориді фосфору (12 мл), після чого нагрівали при 110°C протягом 96 годин в закритій пробірці. Після концентрування при пониженому тиску, одержували неочищений продукт як коричневе масло. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10), одержуючи бажану сполуку як жовте масло (550 мг, 91%).

Стадія D

4-(3-Метокси-беніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин



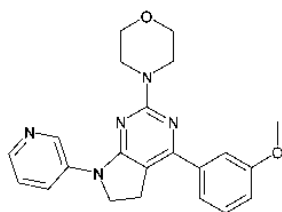
4-[4-Хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксибеніл)-піримідин-2-іл]-морфолін (300 мг, 0,82 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 мг, 0,04 ммоль), 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-іліден (53 мг, 0,12 ммоль), *t*-бутоксид натрію (183 мг, 1,904 ммоль), і 4-амінопіридин (192 мг, 2,05 ммоль) додавали в пробірку для реакції в мікрохвильовці, і промивали азотом після чого розчиняли в діоксані (3 мл). Після опромінення мікрохвильовим випромінюванням (300 В, 160°C, максимальна потужність) протягом 1 години, розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як жовте масло. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=9/1), одержуючи продукт як жовті кристали. Їх перекристалізували з метанолу, одержуючи бажану сполуку як безбарвні кристали (150 мг, вихід 39%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 8,51 (2H, дд, $J=4,9, 1,5\text{Гц}$), 7,73 (2H, дд, $J=4,9, 1,5\text{Гц}$), 7,39 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,44-7,50 (2H, м), 6,95-7,02 (1H, м), 4,05 (2H, м), 3,86 (1H, м), 3,36 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 $[M+H]^+$.

Приклад 1-A-02

4-(3-Метокси-беніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-02)



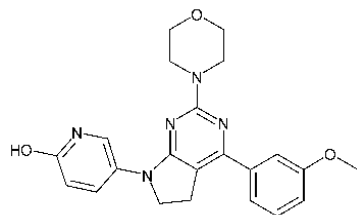
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-амінопіридину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 9,11 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,29 (1H, дд, $J=4,6$, 1,1Гц), 8,14 (1H, ддд, $J=8,4$, 2,6, 1,3Гц), 7,47-7,51 (1H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,37 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,30, 1H, дд, $J=8,5$, 4,7Гц), 6,97 (1H, дд, $J=8,1$, 1,9Гц), 4,08 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,82-3,89 (7H, м), 3,76-3,82 (4H, м), 3,36 (2H, т, $J=8,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1-A-03

5-[4-(3-Метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-ол (A-03)



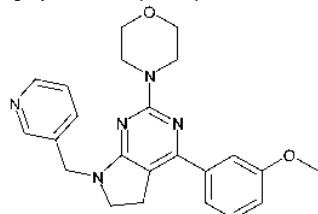
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-гідрокси-піридин-5-іламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 8,01 (1H, дд, $J=9,8$, 3,0Гц), 7,74 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 7,42-7,50 (2H, м), 7,39 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,01 (1H, ддд, $J=8,1$, 2,6, 1,0Гц), 6,42 (1H, д, $J=9,8$ Гц), 3,94 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,80 (3H, с), 3,65 (8H, с), 3,25 (2H, т, $J=8,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1-A-04

4-(3-Метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-ілметил-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-04)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-амінометилпіридину, одержували бажану сполуку.

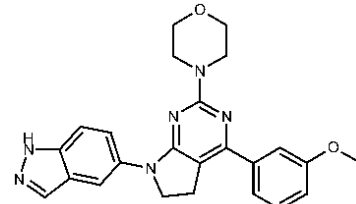
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,74 (1H, с), 8,66 (1H, с), 8,16 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,67-7,77

(1H, м), 7,49 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,18-7,26 (2H, м), 7,15 (1H, ддд, $J=8,3$, 2,5, 0,8Гц), 4,90 (2H, с), 3,75-3,89 (13H, м), 3,15 (2H, т, $J=8,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1-A-05

7-(1H-індазол-5-іл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-05)



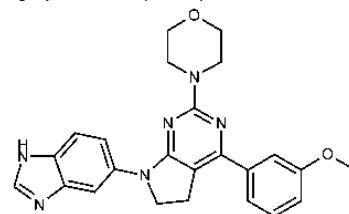
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 1H-індазол-5-іламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 10,10 (1H, с), 8,17 (1H, дд, $J=9,1$, 2,1Гц), 8,05 (1H, д, $J=1,0$ Гц), 7,77 (1H, дд, $J=2,0$, 0,5Гц), 7,48-7,54 (2H, м), 7,44-7,48 (1H, м), 7,37 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 6,96 (1H, ддд, $J=8,2$, 2,6, 1,0Гц), 4,13 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,82-3,90 (7H, м), 3,76-3,82 (4H, м), 3,34 (2H, т, $J=8,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1-A-06

7-(1H-бензімідазол-5-іл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-06)



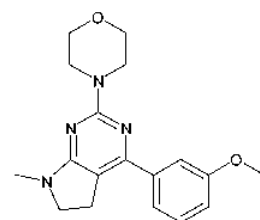
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 1H-бензімідазол-5-іламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 12,40 (1H, с), 7,74-8,25 (2H, м), 7,44-7,69 (4H, м), 7,40 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=7,6$, 2,1Гц), 4,14 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,81 (3H, с), 3,72 (4H, с), 3,69 (4H, с), 3,30 (2H, т, $J=8,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 1-A-07

4-(3-Метокси-феніл)-7-метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин (A-07)



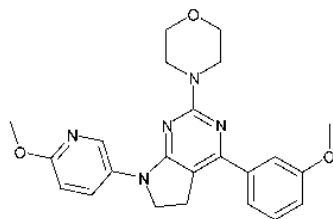
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і метиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 7,43-7,52 (1H, м), 7,17-7,25 (2H, м), 7,13 (1H, ддд, $J=8,4, 2,6, 0,9\text{Гц}$), 3,86 (3H, с), 3,73-3,85 (10H, м), 3,13 (3H, с), 3,06-3,14 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 327 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-08

4-(3-Метокси-феніл)-7-(6-метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (A-08)



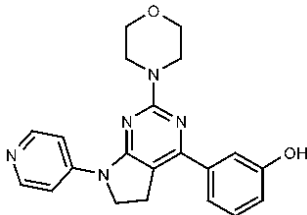
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-метокси-піридин-5-іламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 8,43 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 8,19 (1H, дд, $J=9,0,2,9\text{Гц}$), 7,49 (1H, дд, $J=2,5, 1,6\text{Гц}$), 7,44 (1H, дт, $J=7,8, 1,3, 1,1\text{Гц}$), 7,36 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,95 (1H, ддд, $J=8,1, 2,7, 1,0\text{Гц}$), 6,78 (1H, дд, $J=9,1, 0,5\text{Гц}$), 4,02 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,93 (3H, с), 3,86 (3H, с), 3,80-3,85 (4H, м), 3,75-3,80 (4H, м), 3,32 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 420 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-09

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-09)



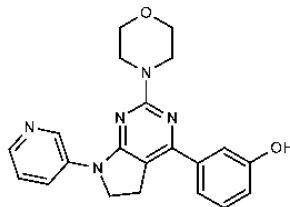
Розчин сполуки A-01 (50 мг, 0,13 ммоль) одержаної в Прикладі 1-A-01 в диметилформаміді (3 мл) нагрівали до 150°C , і по краплям протягом 15 хвилин 3 порціями додавали етантіолат натрію (105 мг, 0,123 ммоль). Після нагрівання при 150°C протягом 15 хвилин, охолоджували, додавали 1 мл води для гасіння. Розчин концентрували при пониженому тиску і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=94/6), одержуючи безбарвні кристали. Їх промивали водою, одержуючи бажану сполуку (13 мг, 27%).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,60 (1H, с), 8,44 (2H, дд, $J=4,9, 1,5\text{Гц}$), 7,81 (2H, дд, $J=5,0, 1,6\text{Гц}$), 7,40 (1H, т, $J=1,7\text{Гц}$), 7,34 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,28 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 6,85 (1H, ддд, $J=7,9, 2,3, 1,0\text{Гц}$), 4,08 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,66-3,79 (8H, м), 3,28 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-10

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-10)



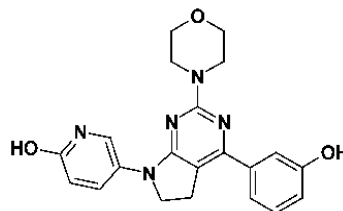
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку з сполуки A-02.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,31 (1H, д, $J=5,9\text{Гц}$), 7,78 (1H, дд, $J=5,8, 1,9\text{Гц}$), 7,58 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,32-7,36 (1H, м), 7,28 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,85 (1H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 4,07 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,73 (8H, д, $J=6,6\text{Гц}$), 3,25-3,32 (3H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-11

5-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ол (A-11)



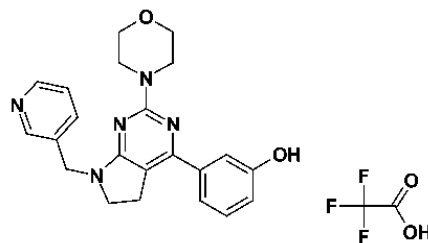
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку з сполуки A-03.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 11,45 (1H, с), 9,52 (1H, с), 8,01 (1H, дд, $J=9,8, 3,1\text{Гц}$), 7,73 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 7,34-7,39 (1H, м), 7,31 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,25 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 6,81 (1H, ддд, $J=7,9, 2,5, 1,1\text{Гц}$), 6,41 (1H, д, $J=9,8\text{Гц}$), 3,94 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,66 (8H, с), 3,22 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-12

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-ілметил-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-12)



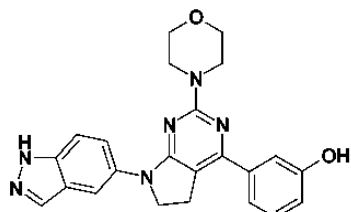
Реакцію проводили з сполуки A-04 таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, і одержаний неочищений продукт реакції в подальшому подавали ВЕРХ очищенню використовуючи елюент, що містить трифтороцтову кислоту, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,59-8,99 (2H, м), 8,41 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,82-8,02 (1H, м), 7,38 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 7,11 (1H, ддд, $J=7,7, 1,7, 1,0\text{Гц}$), 7,06 (1H, т, $J=2,0\text{Гц}$), 6,99 (1H, ддд, $J=8,2, 2,4, 0,9\text{Гц}$), 4,96 (2H, с), 3,87 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,71-3,84 (8H, м), 3,16 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-13

3-[7-(1H-індазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-13)



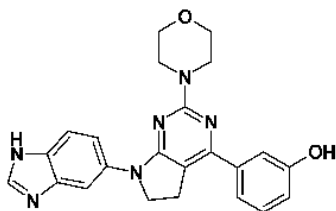
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку з сполуки A-05.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,11 (1H, с), 8,01 (1H, д, $J=1,4\text{Гц}$), 7,83 (1H, дд, $J=9,1, 2,0\text{Гц}$), 7,64 (1H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,42 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,17 (1H, ддд, $J=7,7, 1,6, 0,9\text{Гц}$), 7,08-7,14 (1H, м), 7,02 (1H, ддд, $J=8,2, 2,4, 0,8\text{Гц}$), 4,40 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,77 (8H, с), 3,23-3,29 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-14

3-[7-(1H-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-14)



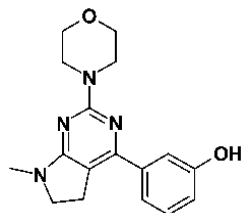
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку з сполуки A-06.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 12,40 (1H, с), 9,54 (1H, с), 8,14-8,22 (1H, м), 7,93-8,13 (1H, м), 7,46-7,86 (2H, м), 7,37-7,43 (1H, м), 7,34 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,27 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 6,83 (1H, дд, $J=7,5, 2,0\text{Гц}$), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,61-3,81 (8H, м), 3,28 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-15

3-(7-Метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-15)



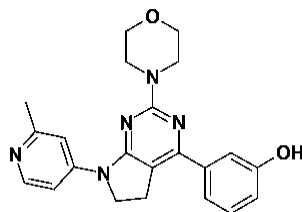
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку з сполуки A-07.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,19-7,30 (3H, м), 6,93 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 3,71-3,93 (10H, м), 3,11 (3H, с), 3,04-3,11 (1H, м), 2,66 (1H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-16

3-[7-(2-Метил-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-16)



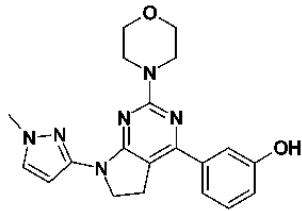
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-аміно-1-метилпіридину, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(2-метил-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,31 (1H, д, $J=5,9\text{Гц}$), 7,78 (1H, дд, $J=5,8, 1,9\text{Гц}$), 7,58 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,32-7,36 (1H, м), 7,28 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,85 (1H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 4,07 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,73 (8H, д, $J=6,6\text{Гц}$), 3,25-3,32 (3H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-17

3-[7-(1-Метил-1H-піразол-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-17)



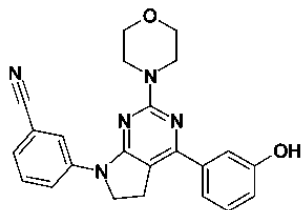
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 1-метил-1H-піразол-3-іламіну, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,60 (1H, шс), 7,64 (1H, д, $J=2,2\text{Гц}$), 7,40 (1H, с), 7,33-7,35 (1H, м), 7,26 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,82 (1H, дд, $J=7,9, 1,5\text{Гц}$), 6,78 (1H, д, $J=2,2\text{Гц}$), 4,05 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,78 (3H, с), 3,71 (8H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 3,26 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 379 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-18

3-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензонітрил (A-18)



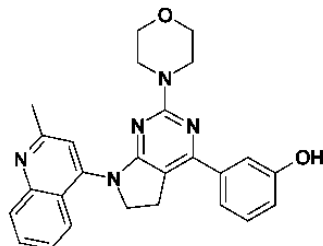
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-ціаноаніліну, одержували 3-[4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензонітрил, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 8,19 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=8,4Гц), 7,41-7,54 (2H, м), 7,35-7,40 (1H, м), 7,28-7,34 (2H, м), 6,91 (1H, д, J=7,9Гц), 4,06 (2H, т, J=8,2Гц), 3,84 (8H, дд, J=14,4, 4,8Гц), 3,34 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 379 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-19

3-[7-(2-Метил-хінолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-19)



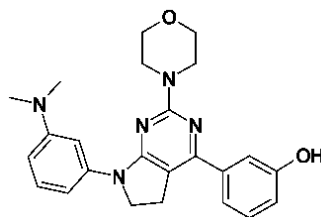
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-метил-хінолін-4-іламіну, одержували 4-[4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метил-хінолін, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.): 7,92 (1H, д, J=8,1Гц), 7,87 (1H, д, J=7,7Гц), 7,70 (1H, т, J=7,0Гц), 7,39-7,48 (3H, м), 7,34-7,38 (1H, м), 7,30 (1H, т, J=7,9Гц), 6,86 (1H, дд, J=7,9, 1,3Гц), 4,20 (2H, т, J=7,9Гц), 3,45 (8H, дд, J=31,9, 3,9Гц), 3,31-3,33 (2H, м), 2,65 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 440 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-20

3-[7-(3-Диметиламіно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-20)



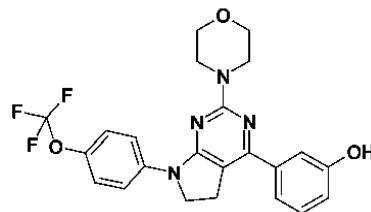
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-N,N-диметиламіноаніліну, одержували 3-[4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл-диметиламін, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,57 (1H, с), 7,42 (2H, д, J=7,8Гц), 7,18-7,35 (2H, м), 6,87 (2H, д, J=7,9Гц), 6,50 (1H, дд, J=8,1, 2,2Гц), 4,09 (2H, т, J=7,9Гц), 3,84 (8H, дд, J=19,5, 4,9Гц), 3,28 (2H, т, J=7,3Гц), 2,99 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-21

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(4-трифторметокси-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-21)



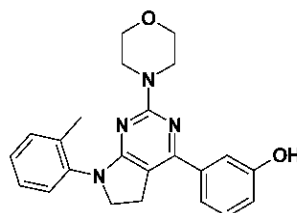
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-трифторметоксианіліну, одержували 4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-(4-трифторметокси-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,82 (2H, д, J=9,1Гц), 7,47 (1H, с), 7,42 (1H, д, J=7,8Гц), 7,33 (1H, т, J=7,9Гц), 7,21-7,28 (2H, м), 6,90 (1H, д, J=8,0Гц), 4,07 (2H, т, J=8,2Гц), 3,85 (8H, дд, J=13,2, 4,6Гц), 3,34 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-22

3-(2-Морфолін-4-іл-7-о-толіл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-22)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-

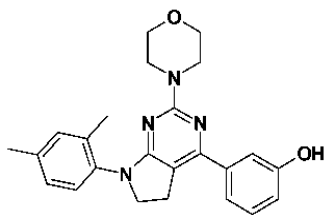
піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-метиланіліну, одержували 4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-отоліл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,52 (1Н, с), 7,39 (1Н, с), 7,15-7,35 (6Н, м), 6,83 (1Н, д, $J=7,9\text{Гц}$), 3,96 (2Н, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,55 (8Н, д, $J=7,0\text{Гц}$), 3,26-3,32 (2Н, м), 2,21 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-А-23

3-[7-(2,4-Диметил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (А-23)



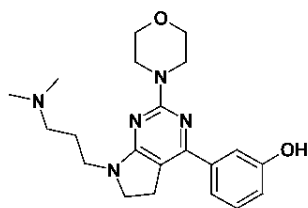
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2,4-диметиланіліну, одержували 7-(2,4-диметил-феніл)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,47 (1Н, с), 7,40 (1Н, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,30 (1Н, т, $J=8,0\text{Гц}$), 7,09-7,17 (2Н, м), 7,05 (1Н, д, $J=8,0\text{Гц}$), 6,86 (1Н, д, $J=8,1\text{Гц}$), 3,93 (2Н, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,72 (8Н, с), 3,33 (2Н, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,36 (3Н, с), 2,23 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-А-24

3-[7-(3-Диметиламіно-пропіл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (А-24)



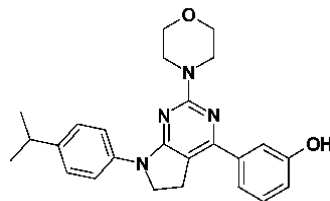
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і *N,N*-диметил-1,3-пропандіаміну, одержували {3-[4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-пропіл}-диметил-амін, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,48 (1Н, шс), 7,35 (1Н, с), 7,15-7,30 (2Н, м), 6,79 (1Н, д, $J=8,9\text{Гц}$), 3,66 (8Н, д, $J=6,5\text{Гц}$), 3,56 (2Н, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,11 (2Н, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,27 (2Н, т, $J=7,0\text{Гц}$), 2,16 (6Н, с), 1,63-1,75 (2Н, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-А-25

3-[7-(4-Ізопропіл-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (А-25)



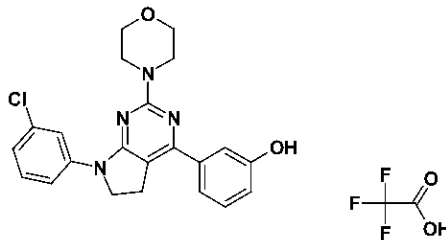
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-ізопропіланіліну, одержували 7-(4-ізопропіл-феніл)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,54 (1Н, с), 7,75 (2Н, д, 8,8Гц), 7,39 (1Н, с), 7,31-7,36 (1Н, м), 7,23-7,30 (3Н, м), 6,83 (1Н, дд, $J=7,9$, 1,5Гц), 4,06 (2Н, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,70 (8Н, д, $J=5,1\text{Гц}$), 3,26 (2Н, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,81-2,92 (1Н, м), 1,21 (3Н, с), 1,19 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 417 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-А-26

3-[7-(3-Хлор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (А-26)



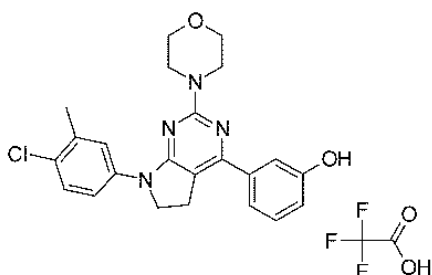
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-хлораніліну, одержували 7-(3-хлор-феніл)-4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09 і за допомогою ВЕРХ очищення, одержували бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 7,72 (1Н, с), 7,51-7,65 (3 Н, м), 7,39-7,46 (2Н, м), 7,35 (1Н, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,91-7,02 (1Н, м), 4,21-4,38 (2Н, м), 3,62-3,88 (8Н, м), 3,43-3,53 (2Н, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 409 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-А-27

3-[7-(4-Хлор-3-метил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (А-27)



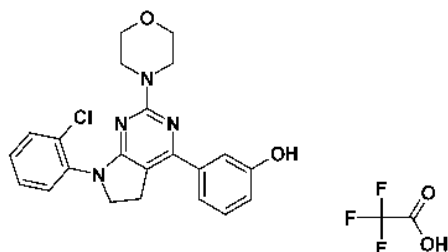
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-хлор-3-метиланіліну, одержували 7-(4-хлор-3-метил-феніл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09 і за допомогою ВЕРХ очищення, одержували бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 7,53-7,62 (2Н, м), 7,39-7,45 (3Н, м), 7,34 (1Н, т, *J*=8,1Гц), 6,96 (1Н, дд, *J*=7,3, 2,7Гц), 4,29 (2Н, т, *J*=8,3Гц), 3,63-3,87 (8Н, м), 3,47 (2Н, т, *J*=8,4Гц), 2,46 (3Н, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 423 ([*M*+H]⁺).

Приклад 1-A-28

3-[7-(2-Хлор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-28)



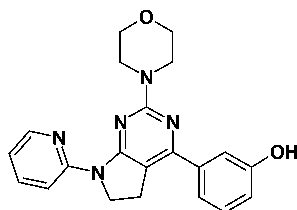
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-хлораніліну, одержували 7-(2-хлор-феніл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, проводили реакцію, після чого очищали за допомогою ВЕРХ, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 7,76 (1Н, дд, *J*=7,6, 1,7Гц), 7,73 (1Н, дд, *J*=8,1, 1,5Гц), 7,60-7,67 (1Н, м), 7,55-7,60 (1 Н, м), 7,41-7,47 (2Н, м), 7,35 (1Н, т, *J*=7,9Гц), 6,95-7,00 (1Н, м), 4,29-4,38 (1Н, м), 4,18-4,29 (1Н, м), 3,77-3,88 (4Н, м), 3,65-3,72 (4Н, м), 3,49-3,58 (2Н, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 409 ([*M*+H]⁺).

Приклад 1-A-29

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (A-29)



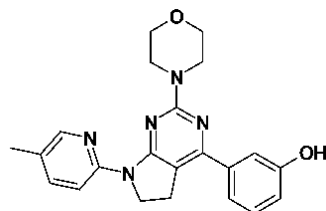
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-амінопіримідину, одержували 4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м.ч.): 9,57 (1Н, с), 8,59 (1Н, д, *J*=8,6Гц), 8,36 (1Н, д, *J*=3,8Гц), 7,82 (1Н, т, *J*=6,9Гц), 7,41 (1Н, с), 7,33-7,38 (1Н, м), 7,28 (1Н, т, *J*=7,9Гц), 7,02 (1Н, дд, *J*=7,1, 4,9Гц), 6,85 (1Н, дд, *J*=8,0, 1,6Гц), 4,24 (2Н, т, *J*=8,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 376 ([*M*+H]⁺).

Приклад 1-A-30

3-[7-(5-Метил-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (A-30)



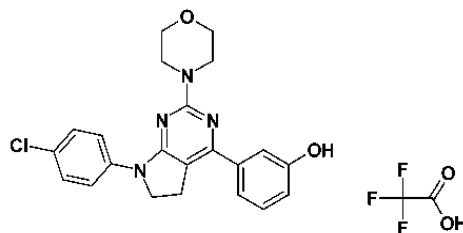
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-аміно-5-метилпіримідину, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(5-метил-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м.ч.): 8,45 (1Н, д, *J*=8,6Гц), 8,16 (1Н, с), 7,62 (1Н, дд, *J*=8,6, 1,8Гц), 7,30 (1Н, с), 7,17 (2Н, д, *J*=4,8Гц), 6,67-6,81 (1Н, м), 4,13 (2Н, т, *J*=8,3Гц), 3,69 (8Н, д, *J*=6,2Гц), 3,11-3,15 (2Н, м), 2,24 (3Н, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 390 ([*M*+H]⁺).

Приклад 1-A-31

3-[7-(4-Хлор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-31)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-хлораніліну, одержували

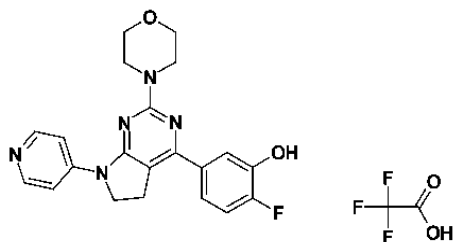
жували 7-(4-хлор-феніл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин. Надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, проводили реакцію, після чого очищали за допомогою ВЕРХ, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 7,61 (4Н, д, J=2,9Гц), 7,39-7,46 (2Н, м), 7,34 (1Н, т, J=8,1Гц), 6,96 (1Н, д, J=8,8Гц), 4,30 (2Н, т, J=8,3Гц), 3,61-3,87 (8Н, м), 3,48 (2Н, т, J=8,1Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 409 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-32

2-Фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-32)



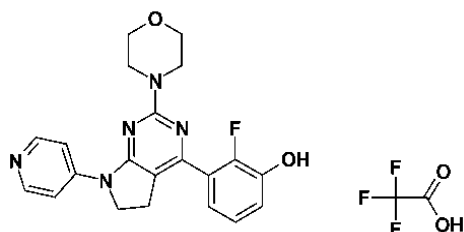
Використовуючи хлорид кислоти вихідного матеріалу, хлорид кислоти одержували з 4-фтор-3-метокси-бензойної кислоти і тіонілхлориду, замість 3-метоксибензоїлхлориду, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, одержували 4-(4-фтор-3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, з якого, проводили реакцію таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, після чого очищали за допомогою ВЕРХ, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 10,19 (1Н, шс), 8,65 (2Н, д, J=7,3Гц), 8,28 (2Н, шс), 7,67 (1Н, дд, J=8,7, 2,1Гц), 7,36-7,47 (1Н, м), 7,27 (1Н, дд, J=11,0, 8,6Гц), 4,23 (2Н, т, J=8,1Гц), 3,76 (8Н, дд, J=17,7, 5,0Гц), 3,33-3,39 (2Н, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 394 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-33

2-Фтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-33)



Використовуючи хлорид кислоти вихідного матеріалу, хлорид кислоти одержували з 2-фтор-3-метокси-бензойної кислоти і тіонілхлориду, замість 3-метоксибензоїлхлориду, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, одержували 4-(2-фтор-3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, з якого, проводили реакцію таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, після чого

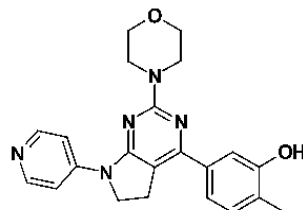
очищали за допомогою ВЕРХ, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 10,14 (1Н, шс), 8,67 (2Н, д, J=7,3Гц), 8,29 (2Н, шс), 7,03-7,19 (2Н, м), 6,99 (1Н, т, J=6,8Гц), 4,22 (2Н, т, J=8,1Гц), 3,73 (8Н, дд, J=13,9, 4,8Гц), 3,05 (2Н, т, J=8,1Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 394 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-34

2-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-34)



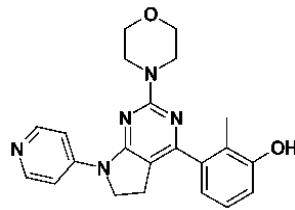
При використанні 4-метил-3-метокси-бензоїлхлориду для реакції з γ-бутиролактоном з Стадії А в Прикладі 1-A-01, одержували 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(4-метил-3-метокси-феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,49 (1Н, шс), 8,44 (2Н, д, J=6,3Гц), 7,82 (2Н, д, J=6,4Гц), 7,49 (1Н, с), 7,29 (1Н, д, J=7,8Гц), 7,17 (1Н, д, J=8,0Гц), 4,08 (2Н, т, J=8,2Гц), 3,74 (8Н, д, J=7,7Гц), 3,24-3,32 (3Н, м), 2,17 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 390 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-35

2-Метил-3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-35)



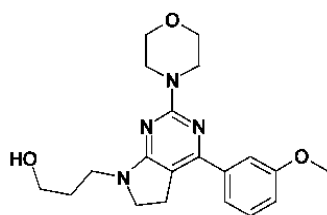
При використанні 2-метил-3-метокси-бензоїлхлориду для реакції з γ-бутиролактоном з Стадії А в Прикладі 1-A-01, одержували 2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(2-метил-3-метокси-феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,50 (1Н, шс), 8,45 (2Н, д, J=6,0Гц), 7,81 (2Н, д, J=6,0Гц), 7,05 (1Н, т, J=7,7Гц), 6,85 (1Н, д, J=7,9Гц), 6,73 (1Н, д, J=7,3Гц), 4,03 (2Н, т, J=8,2Гц), 3,68 (8Н, с), 2,81-2,94 (2Н, м), 2,04 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 390 ([M+H]⁺).

Приклад 1-A-36

3-[4-(3-Метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-пропан-1-ол (A-36)



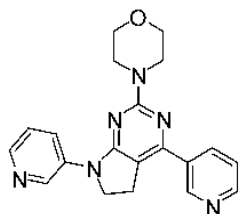
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-амінопропан-1-олу, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,32-7,49 (3H, м), 6,92-6,96 (1H, м), 4,60 (1H, шт), 3,86 (3H, с), 3,78 (8H, м), 3,49-3,64 (6H, м), 3,23 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 1,73-1,81 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 371 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-37

2-Морфолін-4-іл-4,7-ди-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (А-37)



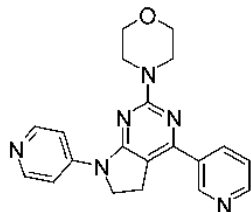
При використанні хлориду нікотинової кислоти для реакції з γ -бутиролактоном з Стадії А в Прикладі 1-A-01, одержували 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-піримідин-3-іл-піримідин-2-іл]-морфолін, який надалі реагував з 3-амінопіридином, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 3,39 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,79-3,90 (8H, м), 4,13 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,33 (1H, дд, $J=8,4$, 4,8Гц), 7,41 (1H, дд, $J=8,1$, 4,8Гц), 8,15 (1H, дк, $J=8,4$, 1,3Гц), 8,25 (1H, дт, $J=8,1$, 2,0Гц), 8,30 (1H, м), 8,67 (1H, дд, $J=4,8$, 1,7Гц), 9,14 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-38

2-Морфолін-4-іл-4-піридин-3-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (А-38)



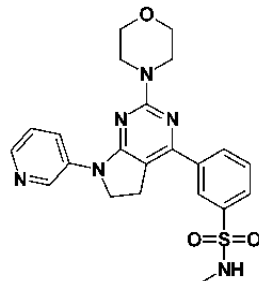
Використовуючи 4-амінопіридин замість 3-амінопіридину, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-37, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину (вихід 9%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 3,38 (2H, т, $J=8,7\text{Гц}$), 3,80-3,92 (8H, м), 4,11 (2H, т, $J=8,7\text{Гц}$), 7,43 (1H, ддд, $J=8,1$, 4,8, 0,8Гц), 7,75 (2H, дд, $J=5,0$, 1,7Гц), 8,26 (1H, дт, $J=8,1$, 2,3Гц), 8,53 (2H, дд, $J=5,0$, 1,7Гц), 8,67 (1H, дд, $J=4,8$, 1,7Гц), 9,12 (1H, дд, $J=2,3$, 0,8Гц)

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-39

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (А-39)



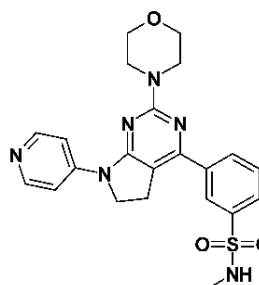
Використовуючи 3-[6-хлор-5-(2-хлоретил)-2-морфолін-4-іл-піримідин-4-іл]-N-метил-бензолсульфонамід замість 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-феніл-піримідин-2-іл]-морфоліну, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-37, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину (вихід 9%).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,10 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,32 (1H, т, $J=1,6\text{Гц}$), 8,28-8,24 (2H, м), 8,20 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,87 (1H, дт, $J=7,8$, 1,6Гц), 7,75 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,62 (1H, к, $J=4,9\text{Гц}$), 7,47-7,42 (1H, м), 4,17 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,78-3,66 (8H, м), 3,38 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,46 (3H, д, $J=4,9\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-40

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (А-40)



Використовуючи 4-амінопіридин замість 3-амінопіридину, і 3-[6-хлор-5-(2-хлоретил)-2-морфолін-4-іл-піримідин-4-іл]-N-метил-бензолсульфонамід замість 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-феніл-піримідин-2-іл]-морфоліну, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-37, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину (вихід 9%).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,49 (2H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 8,31 (1H, с), 8,20 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,87 (2H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 7,76 (1H, тд, $J=7,9$, 1,6Гц), 7,63 (1H, к, $J=5,4\text{Гц}$), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,78-3,72 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,45 (2H, д, $J=4,9\text{Гц}$).

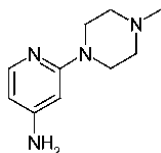
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-41

3-{7-[2-(4-Метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (А-41)

Стадія А

2-(4-Метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іламін

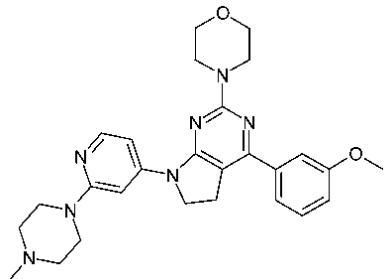


4-Аміно-2-хлорпіридин (180 мг, 1,4 ммоль) розчиняли в 1-метилпіперазині (1 мл), після чого нагрівали при 135°C протягом 16 годин в колбі під тиском. Після охолодження до кімнатної температури, додавали метанол (2 мл) і діетиловий етер (2 мл), і осад, що утворився, відфільтровували. Одержану тверду речовину промивали охолодженим діетиловим етером після чого сушили, одержуючи безбарвний кристалічний порошок (50 мг, 18,6% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.) 7,63 (1H, д, J=5,95Гц), 6,09 (1H, дд, J=5,95, 1,92Гц), 5,99 (1H, д, J=1,92Гц), 3,37-3,42 (4H, м), 2,52-2,58 (4H, м), 2,34 (3H, с).

Стадія В

4-(3-Метокси-феніл)-7-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин

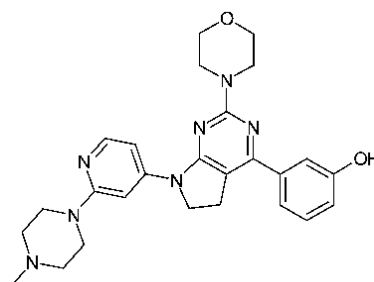


Гідрид натрію (108 мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 2,72 ммоль) поміщали в суху колбу в атмосфері азоту, після чого послідовно додавали безводний тетрагідрофуран (10 мл) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іламін (62 мг, 0,32 ммоль) з шприца, і одержану суміш нагрівали із зворотнім холодильником 2 години. Додавали 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]морфолін (100 мг, 0,27 ммоль), після чого нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, і потім по краплям повільно додавали до льодяної води, після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсолем (10 мл), і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як червоне масло (107 мг).

ECI (PX-MC позитивна методика) m/z 975 [2M+H].

Стадія С

3-{7-[2-(4-Метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол



4-(3-Метоксифеніл)-7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (107 мг, 0,22 ммоль) нагрівали при 150°C в диметилформаміді (1 мл), і додавали з 15 хвилинними інтервалами 3 порціями етантіолат натрію (275 мг, 3,3 ммоль). Після нагрівання при 150°C протягом ще 15 хвилин, охолоджували, додавали воду (1 мл), після чого промивали етилацетатом (2 мл). Після відстоювання водного шару протягом ночі, осад, що утворився, відфільтровували, і промивали водою після чого сушили, одержували безбарвну тверду речовину (18 мг, 17,3% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 8,02 (1H, д, J=5,7Гц), 7,38 (2H, д, J=8,4Гц), 7,31-7,35 (1H, м), 7,28 (1H, т, J=7,8Гц), 7,09 (1H, дд, J=5,9, 1,6Гц), 6,85 (1H, дд, J=7,5, 1,8Гц), 4,07 (2H, т, J=8,1Гц), 3,73 (8H, дд, J=15,4, 4,8Гц), 3,44-3,51 (4H, м), 3,24-3,30 (2H, м), 2,37-2,44 (4H, м), 2,22 (3H, с).

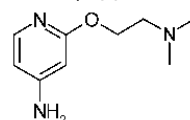
ECI (PX-MC позитивна методика) m/z 474 [M+H].

Приклад 1-A-42

3-{7-[2-(2-Диметиламіно-етокси)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (А-42)

Стадія А

2-(2-Диметиламіно-етокси)-піридин-4-іламін

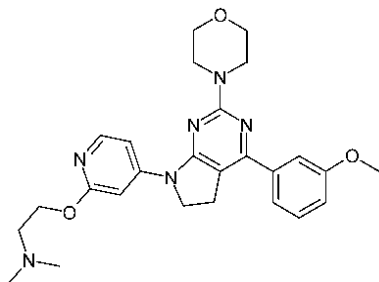


Гідрид натрію (159 мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 3,98 ммоль) поміщали в суху колбу в атмосфері азоту, після чого послідовно додавали безводний толуол (10 мл) і 2-диметиламіноетанол (177 мг, 2,0 ммоль) з шприца. Потім одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, додавали 4-аміно-2-хлорпіридин (203 мг, 1,59 ммоль), після чого нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували, і по краплям повільно додавали до льодяної води, після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсолем (10 мл), і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як блідо-коричневу тверду речовину (180 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.) 7,78 (1H, д, J=5,76Гц), 6,18 (1H, дд, J=5,72, 2,06Гц), 5,96 (1H, д, J=2,01Гц), 4,34 (2H, т, J=5,67Гц), 4,14 (2H, шс), 2,63-2,73 (2H, м), 2,31 (6H, с).

Стадія В

(2-{4-[4-(3-Метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ілокси}-етил)-диметил-амін

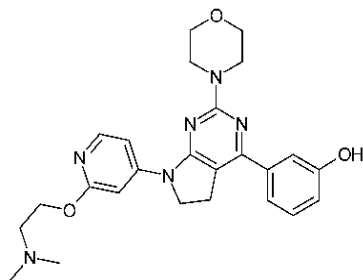


Гідрид натрію (108 мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 2,72 ммоль) поміщали в суху колбу в атмосфері азоту, після чого послідовно додавали безводний тетрагідрофуран (10 мл) і 2-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-4-іламін (62 мг, 0,32 ммоль) з шприца. Потім одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]морфолін (100 мг, 0,27 ммоль), після чого нагрівали із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували і по краплям повільно додавали до льодяної води, після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсолем (10 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як червоне масло (206 мг).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 477 [M+H].

Стадія С

3-[7-(2-(2-Диметиламіно-етокси)-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол



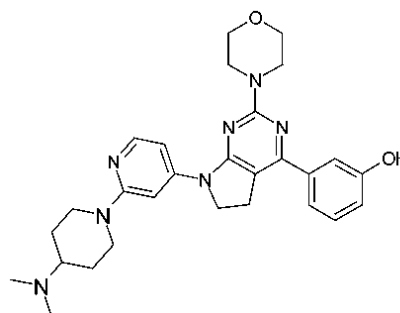
4-(3-Метоксифеніл)-7-[2-(2-диметиламіноетокси)піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (206 мг) нагрівали до 150°C в диметилформаміді (1 мл), і додавали з 15 хвилинними інтервалами 3 порціями етантіолат натрію (275 мг, 3,3 ммоль). Після нагрівання при 150°C протягом ще 15 хвилин, охолоджували, додавали воду (1 мл), після чого екстрагували етилацетатом (2 мл). Органічний шар відокремлювали, після чого концентрували при пониженому тиску, одержане масло очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи сіль з трифтороцтовою кислотою бажаної сполуки як блідо-жовту тверду речовину (14 мг, 9% вихід).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.) 8,17 (1H, д, $J=6,0\text{Гц}$), 7,76 (1H, д, $J=4,1\text{Гц}$), 7,37 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,22-7,30 (3H, м), 6,97 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 4,65-4,75 (2H, м), 4,24 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,85 (8H, дд, $J=11,6, 3,7\text{Гц}$), 3,57-3,68 (2H, м), 3,33-3,39 (2H, м), 3,01 (6H, с).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 463 [M+H].

Приклад 1-A-43

3-[7-(4-Диметиламіно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-43)



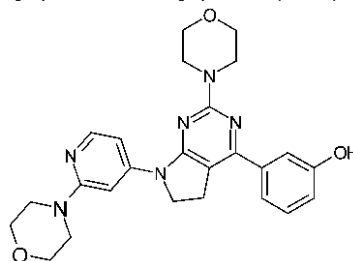
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-41, використовуючи 4-диметиламінопіперидин замість 1-метилпіперазину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.) 7,92 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,81 (1H, шс), 7,57 (1H, шс), 7,42 (1H, с), 7,36-7,40 (1H, м), 7,31 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 6,91 (1H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 4,18-4,36 (4H, м), 3,84 (8H, дд, $J=19,3,5,3\text{Гц}$), 3,52-3,66 (1H, м), 3,40 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,24-3,29 (2H, м), 2,93 (6H, с), 2,28 (2H, д, $J=13,4\text{Гц}$), 1,77-1,99 (2H, м).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 [M+H].

Приклад 1-A-44

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-44)



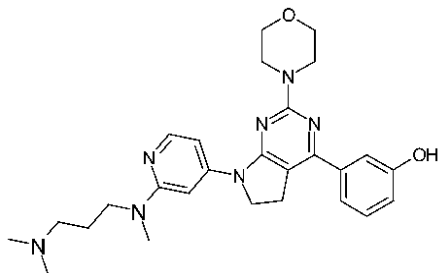
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-41, використовуючи морфолін замість 1-метилпіперазину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.) 7,80-7,96 (2H, м), 7,35-7,51 (3H, м), 7,31 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,90 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 4,21 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,72-3,94 (12H, м), 3,54-3,63 (4H, м), 3,39 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 [M+H].

Приклад 1-A-45

3-(7-(2-[(3-Диметиламіно-пропіл)-метил-аміно]-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-фенол (А-45)



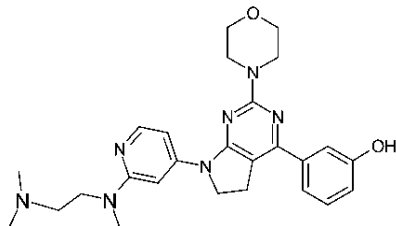
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-41, використовуючи (3-диметиламінопропіл)-метил-амін замість 1-метилпіперазину, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 7,87 (2Н, с), 7,40 (1Н, с), 7,37 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,30 (1Н, т, J=7,9Гц), 7,10 (1Н, шс), 6,90 (1Н, д, J=9,4Гц), 4,20 (2Н, т, J=8,1Гц), 3,83 (8Н, дд, J=16,5, 5,1Гц), 3,69 (2Н, т, J=7,4Гц), 3,36 (2Н, т, J=8,1Гц), 3,20-3,28 (5Н, м), 2,93 (6Н, с), 2,05-2,22 (2Н, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 490 [M+H].

Приклад 1-А-46

3-(7-(2-[(2-Диметиламіно-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-фенол (А-46)



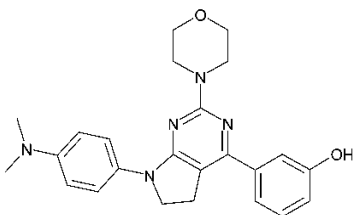
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-41, використовуючи (2-диметиламіноетил)-метил-амін замість 1-метилпіперазину, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 7,90-8,07 (2Н, м), 7,28-7,41 (3Н, м), 7,05 (1Н, шс), 6,96 (1Н, д, J=8,3Гц), 4,29 (2Н, т, J=8,1Гц), 4,05 (2Н, т, J=7,1Гц), 3,84 (8Н, дд, J=18,0, 5,1Гц), 3,48 (2Н, т, J=7,2Гц), 3,35 (2Н, т, J=8,2Гц), 3,27 (3Н, с), 3,00 (6Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 476 [M+H].

Приклад 1-А-47

3-[7-(4-Диметиламіно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]-фенол (А-47)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-

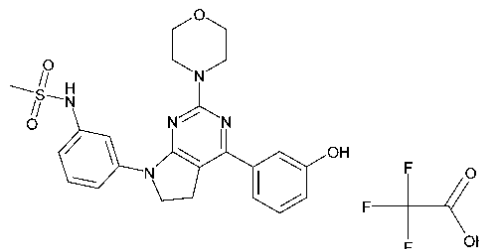
диметиламіноаніліну, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(4-диметиламінофеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,57 (1Н, с), 8,78 (1Н, с), 7,78 (1Н, дд, J=8,3, 1,6Гц), 7,58 (1Н, т, J=8,0Гц), 7,47 (1Н, д, J=8,4Гц), 7,41 (1Н, с), 7,34-7,38 (3Н, м), 7,29 (1Н, т, J=7,9Гц), 6,85 (1Н, дд, J=7,9, 1,5Гц), 4,12 (2Н, т, J=8,2Гц), 3,73 (8Н, дд, J=29,4, 4,8Гц), 3,28-3,33 (2Н, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 418 [M+H]⁺.

Приклад 1-А-48

N-[3-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-феніл]-метансульфонамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (А-48)



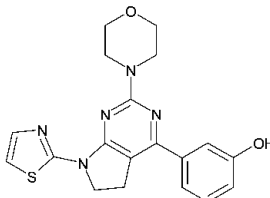
Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-метансульфоніламіноаніліну, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(3-метансульфоніламінофеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, проводили реакцію. Одержаний неочищений продукт реакції в подальшому піддавали ВЕРХ очищенню використовуючи розчинник проявлення, що містить трифтороцтову кислоту, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 8,06 (1Н, с), 7,33-7,48 (3Н, м), 7,17 (1Н, д, J=6,8Гц), 7,12 (1Н, т, J=2,0Гц), 6,97-7,06 (2Н, м), 4,32 (2Н, т, J=8,0Гц), 3,83 (8Н, дд, J=20,8, 5,3Гц), 3,22 (2Н, т, J=8,0Гц), 2,99 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 468 [M+H]⁺.

Приклад 1-А-49

3-(2-Морфолін-4-іл-7-тіазол-2-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-фенол (А-49)

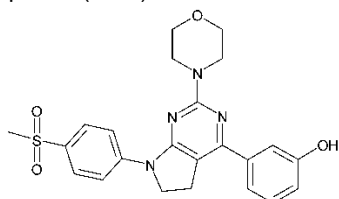


Таким же самим чином як в Прикладі 1-А-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2-амінотіазолу, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(тіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-А-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,68 (1H, шс), 7,42-7,56 (2 H, м), 7,38 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,21-7,33 (2H, м), 6,87 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 4,31 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,78 (8H, дд, $J=41,2, 4,0$ Гц), 3,36 (2H, м).
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-50

3-[7-(4-Метансульфоніл-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (A-50)



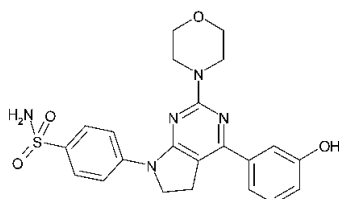
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-метансульфонілфеніліну, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(3-метансульфонілфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,58 (1H, с), 8,11 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,92 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,38-7,43 (1H, м), 7,33-7,37 (1H, м), 7,29 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 6,82-6,90 (1H, м), 4,14 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,73 (8H, дд, $J=15,2, 4,9$ Гц), 3,28-3,33 (2H, м), 3,18 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-51

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфонамід (A-51)



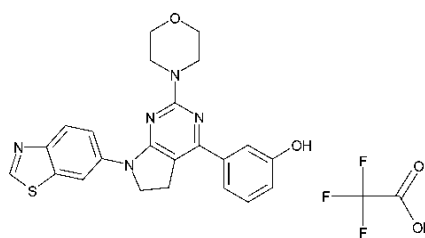
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 4-амінобензолсульфонамід, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(4-аміносульфонілфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,59 (1H, с), 7,98-8,06 (2H, м), 7,83 (2H, д, $J=8,9$ Гц), 7,20-7,43 (5H, м), 6,85 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 4,13 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,67-3,80 (8H, м), 3,26-3,32 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-52

3-(7-Бензотіазол-6-іл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (A-52)



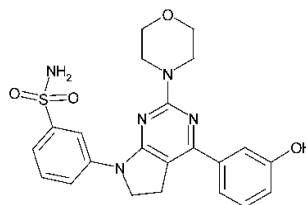
Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 6-амінобензотіазол, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(бензотіазол-6-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, проводили реакцію. Одержаний неочищений продукт реакції в подальшому надавали ВЕРХ очищенню використовуючи елюент, що містить трифтороцтову кислоту, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 9,28 (1H, с), 8,43 (1H, с), 8,05-8,20 (2H, м), 7,43 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,13 (1H, с), 7,03 (1H, д, $J=9,7$ Гц), 4,43 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 3,82 (8H, с), 3,26-3,29 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-53

3-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфонамід (A-53)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-A-01, з 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 3-амінобензолсульфонамід, одержували 4-(3-метокси-феніл)-7-(3-аміносульфонілфеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-A-09, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,56 (1H, с), 8,78 (1H, т, $J=2,0$ Гц), 7,78 (1H, дд, $J=8,2, 2,2$ Гц), 7,57 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,45-7,49 (1H, м), 7,39-7,42 (1H, м), 7,33-7,37 (3H, м), 7,28 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 6,83 (1H, дд, $J=2,56, 0,91$ Гц), 4,12 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,66-3,79 (8H, м), 3,28-3,33 (2H, м).

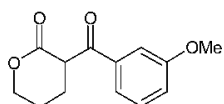
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-A-54

3-(2-Морфолін-4-іл-8-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (A-54)

Стадія А

3-(3-Метоксибензоїл)дигідропіран-2-он



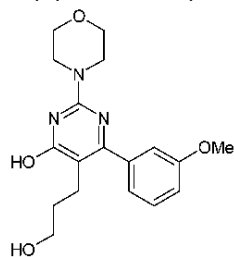
Розчин δ -валеролактону (2,0 г, 20 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (100 мл) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту, і послідовно додавали 3-метоксибензоїлхлорид (3,58 г, 21 ммоль) і літію гексаметилдисилазид (40 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин, 40 ммоль). Перемішували 2 години, після чого обробляли насиченим водним бікарбонатом натрію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом (100 мл), після чого промивали розсоллом, і надалі, розчинник відганяли при пониженому тиску, одержуючи коричневий неочищений продукт. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=1/1) одержуючи бажану сполуку як блідо-жовту рідину.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.) 4,30-4,48 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,59 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 2,11-2,35 (2H, м), 1,83-2,06 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 235 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Стадія В

5-(3-Гідроксипропіл)-6-(метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-піримідин-4-ол

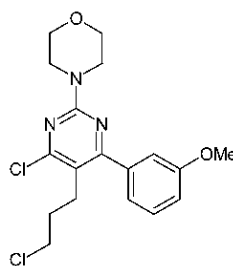


Морфоліноформамідину броматну сіль (200 мг, 0,952 ммоль), 3-(3-метоксибензоїл)дигідропіран-2-он (544 мг, 3,6 ммоль) і t -бутоксид натрію (230 мг, 2,32 ммоль) додавали в пробірку для реакції в мікрохвильовці, і розчиняли в t -BuOH (3 мл). Після опромінення мікрохвильовим випромінюванням (200В, 120°C) протягом 1 години, розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи неочищений продукт як коричневу тверду речовину. Її очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=95/5), одержуючи 5-(2-гідроксиетил)-6-(3-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин-4-ол і 4-(3-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-5,6-фуоро[2,3- d]піримідин як безбарвну тверду речовину (вихід 16%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 346 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Стадія С

4-Хлор-5-(3-хлорпропіл)-6-(3-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин

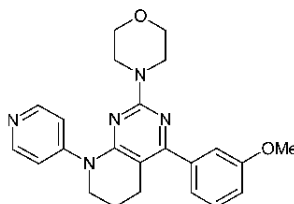


5-(3-Гідроксипропіл)-6-(3-метоксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-піримідин-4-ол (1,03 г, 2,97 ммоль) розчиняли в POCl_3 (8 мл), після чого нагрівали при 110°C протягом 24 годин в закритій пробірці. Після концентрування при пониженому тиску, одержували неочищений продукт як коричневе масло. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=90/10), одержуючи бажану сполуку як жовте масло (790 мг, 66%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Стадія D

4-(3-Метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[2,3- d]піримідин

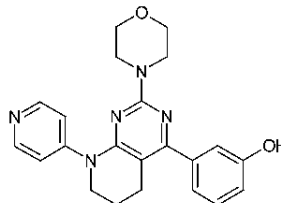


До суміші $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (46 мг, 0,21 ммоль), S-Phos (176 мг, 0,41 ммоль) і 4-амінопіридину (233 мг, 2,48 ммоль), додавали безповітряний 1,4-діоксановий розчин (48 мл) 4-[4-хлор-5-(3-хлорпропіл)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]-морфоліну (790 мг, 2,07 ммоль). Суміш нагрівали із зворотнім холодильником 18 годин після чого охолоджували, і додавали воду (50 мл). Продукт тричі екстрагували етилацетатом (100 мл), і екстракт концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок перекристалізували з етилацетат/гептан, одержуючи бажану сполуку як жовті кристали (500 мг, 69%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 404 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Стадія E

3-(2-Морфолін-4-іл-8-піридин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідро-піrido[2,3- d]піримідин-4-іл)-фенол



Розчин 4-(3-метоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-8-піримідин-4-іл-5,6,7,8-тетрагідропіrido[2,3- d]піримідину (0,50 г, 1,24 ммоль) в диметилформаміді (5 мл) нагрівали до 150°C , і додавали через кожні 15 хвилин 3 порціями етантіолат натрію

(1,04 г, 12,4 ммоль). Після нагрівання при 150°C протягом 2 годин, додавали етантіолат натрію (1,04 г, 12,4 ммоль), після чого нагрівали ще 15 хвилин. Після охолодження реакційної суміші, додавали воду (5 мл) і етилацетат (20 мл), відфільтровували осад, що утворився. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=95/5), одержуючи бажану сполуку як блідо-коричневу тверду речовину (0,21 г, 43% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 9,54 (1H, с), 8,47 (2H, д, J=6,0Гц), 7,48 (2H, д, J=6,2Гц), 7,24 (1H, т, J=7,9Гц), 6,90-6,99 (2H, м), 6,82 (1H, дд, J=7,0,2,0Гц), 3,78-3,85 (2H, м), 3,54 (8H, дд, J=28,9, 4,8Гц), 2,63 (2H, т, J=6,2Гц), 1,82-1,95 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390[M+H].

Приклад 1-B

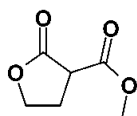
4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, що використовується в наступних Прикладах 1-B-05, 1-B-10, 1-B-12, 1-B-14, 1-B-21, 1-B-23, 1-B-24, 1-B-29, 1-B-31, 1-B-33, 1-B-50, і 1-B-51 одержували згідно із Стадією А в Прикладі 1-B-02 описаному нижче. Крім того, 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, що використовується в наступних Прикладах 1-B-08, 1-B-11, 1-B-13, 1-B-15 - 20, 1-B-22, 1-B-25 - 28, 1-B-30, 1-B-32, 1-B-34 - 41, 1-B-43, 1-B-45, і 1-B-55 одержували згідно із Стадією С в Прикладі 1-B-01 описаному нижче.

Приклад 1-B-01

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (B-01)

Стадія А

2-Оксотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти метиловий естер



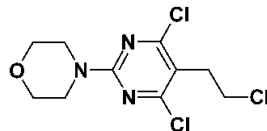
До тетрагідрофуранового розчину (150 мл) гексаметилдисилазиду літію, одержаному при -78°C в атмосфері аргону з гексаметилдисилазану (55,4 мл, 262 ммоль) і н-бутиллітію (2,62 М гексановий розчин, 100 мл, 262 ммоль), по краплям при -78°C додавали тетрагідрофурановий розчин (60 мл) гама-бутиролактону (9,84 мл, 128 ммоль). Через 10 хвилин, додавали диметилкарбонат (11,3 мл, 134 ммоль), після чого ще перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш виливали на суміш концентрованої хлорводневої кислоти (44 мл) і льоду (500 г), після чого двічі екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, і потім сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку (блідо-коричневе масло, 15,1 г, 82%).

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 4,29-4,37 (1H, м), 4,13-4,22 (1H, м), 3,66 (s, 3H), 3,42 (1H, дд, J=7,8, 9,4Гц), 2,47-2,62 (1H, м), 2,29-2,42 (1H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 145 [(M+H)⁺].

Стадія В

4-[4,6-Дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфолін



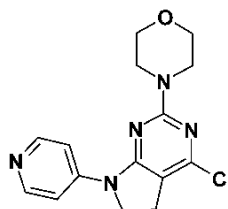
До 1М розчину метоксиду натрію одержаного з металічного натрію (3,19 г, 139 ммоль) і метанолу (140 мл), додавали 2-оксотетрагідрофуран-3-карбонової кислоти метиловий естер (13,3 г, 92 ммоль) і морфоліноформаїдину гідрохлорид (15,3 г, 92 ммоль), після чого кип'ятили 2 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок розчиняли в оксихлориді фосфору (90 мл), після чого перемішували при 100°C протягом 10 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і до залишку додавали льод (приб. 100 г), яку нейтралізували 5М водним розчином гідроксиду натрію, після чого двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Осушник відфільтровували і концентрували, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (н-гексан/етилацетат=20/0 - 10/1), одержуючи бажану сполуку (жовтий порошок, 8,4 г, 28%).

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 3,20 (2H, т, J=7,9Гц), 3,66 (2H, т, J=7,9Гц), 3,70-3,81 (8H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 296 [(M+H)⁺].

Стадія С

4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин



60% Гідрид натрію в мінеральному маслі (800 мг) промивали гексаном, і суспендували в тетрагідрофурані (10 мл). До суспензії при охолодженні льодом додавали тетрагідрофурановий розчин (40 мл) 4-амінопіридину (1,88 г), після чого кип'ятили 2 години в потоці аргону. Після зміни кольору реакційної суміші на блакитний, додавали тетрагідрофурановий розчин (8 мл) 4-[4,6-дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфоліну (1,19 г), після чого ще перемішували 10 годин. Реакційну суміш виливали на лід-вода (50 мл), після чого двічі екстрагували етилацетатом (20 мл), і органічний шар промивали розсоллом, після чого сушили над сульфатом натрію. Осушник відфільтровували і концентрували, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан), одержуючи бажану сполуку (блідо-жовтий порошок, 727 мг, 54%).

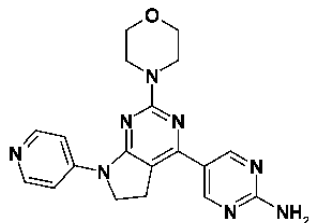
¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 8,51 (2H, дд, J=5,0, 1,6Гц), 7,65 (2H, дд, J=5,0, 1,6Гц), 4,07

(2H, т, J=8,1Гц), 3,66-3,80 (8H, шс), 3,10 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 318 [(M+H)⁺].

Стадія D

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін



До 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину (119 мг, 0,374 ммоль) одержаному на Стадії C, додавали біс-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]амін (207 мг, 0,449 ммоль), ацетат паладію (4,2 мг, 0,0187 ммоль), S-Phos (15 мг, 0,0374 ммоль) і фосфату калію (159 мг, 0,748 ммоль), диметилформамід (3 мл), після чого дегазували ультразвуком. Суміш перемішували при 100°C протягом 5 годин, після чого екстрагували етилацетатом з додаванням води і органічний шар промивали розсоллом. Після висушування над безводним сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 40/1), одержуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (199 мг, вихід 87%).

До одержаного біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну, додавали TFA (3 мл) і концентровану сірчану кислоту (декілька крапель), після чого перемішували при 40°C протягом 6 годин. Це концентрували при пониженому тиску і додавали воду, після чого нейтралізували 1N водним розчином гідроксиду натрію. Одержану тверду речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/2N амоній в метанолі=40/1 - 10/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (32,3 мг, вихід 26%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,83 (2H, с), 8,45 (2H, д, J=6,8Гц), 7,82 (2H, д, J=6,8Гц), 7,11 (2H, с), 4,09 (2H, т, J=8,5Гц), 3,77-3,69 (8H, м), 3,32 (2H, т, J=8,5Гц).

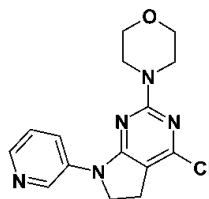
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 377 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-02

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (B-02)

Стадія A

4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин



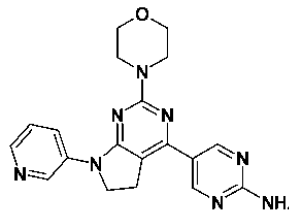
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-01, з 4-[4,6-дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфоліну (1,25 г) і 3-амінопіридину (1,97 г), одержували бажану сполуку (блідо-жовтий порошок, 1,07 мг, 88%).

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 9,06 (1H, д, J=2,6Гц), 8,31 (1H, дд, J=4,7, 1,4Гц), 8,06 (1H, дк, J=8,5, 1,4Гц), 7,31 (1H, ддд, J=8,5, 4,7, 0,7Гц), 4,09 (2H, т, J=8,3Гц), 3,81-3,73 (8H, м), 3,11 (2H, т, J=8,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 318 [(M+H)⁺].

Стадія B

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін



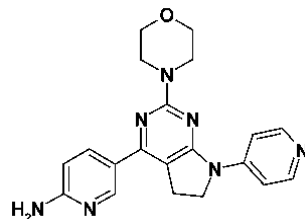
Таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, з 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину (119 мг, 0,374 ммоль) і біс-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]аміну, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (16,6 мг, вихід 12%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 9,08 (1H, с), 8,82 (2H, с), 8,25-8,23 (2H, шм), 7,41 (1H, дд, J=8,3, 4,9Гц), 7,07 (2H, с), 4,12 (2H, т, J=9,0Гц), 3,71 (8H, д, J=4,4Гц), 3,33 (2H, т, J=9,0Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 377 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-03

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-2-іламін (B-03)



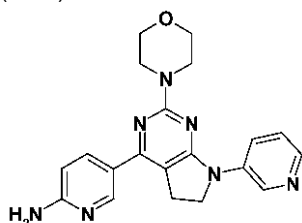
Таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, використовуючи біс-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-амін як естер борної кислоти, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,55 (1,0H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 8,53 (2,0H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 8,08-8,03 (3,0H, м), 6,59-6,55 (3,0H, м), 4,14 (2,0H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,73 (8,0H, д, $J=8,3\text{Гц}$), 3,38-3,33 (2,0H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-04

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-2-іламін (B-04)



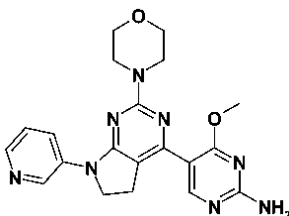
Таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-B-02, використовуючи біс-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-іл]-амін як естер борної кислоти, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,08 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 8,52 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 8,23 (2H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 8,09 (1H, дд, $J=8,8, 2,0\text{Гц}$), 7,41 (1H, т, $J=6,6\text{Гц}$), 6,67 (2H, шс), 6,62 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,71 (8H, д, $J=3,4\text{Гц}$), 3,36-3,26 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-05

4-Метокси-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (B-05)



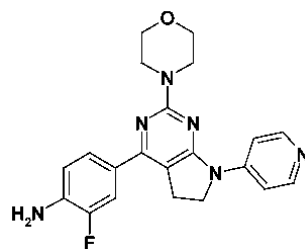
Таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-B-02, використовуючи біс-(4-метоксибензил)-[4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін як естер борної кислоти, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ : 9,08 (1H, с), 8,40 (1H, с), 8,32-8,26 (1H, м), 8,15 (1H, дк, $J=8,5, 1,3\text{Гц}$), 7,30 (1H, т, $J=6,3\text{Гц}$), 5,10 (2H, с), 4,04 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,96 (3H, с), 3,83-3,76 (8H, м), 3,02 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 407 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-06

2-Фтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (B-06)



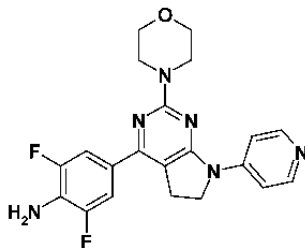
Таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, використовуючи [2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан-2-іл)феніл]-біс-(4-метоксибензил)-амін як борну кислоту, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,43 (2H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 7,81 (2H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 7,67 (1H, д, $J=12,7\text{Гц}$), 7,56 (1H, д, $J=9,3\text{Гц}$), 6,84 (1H, т, $J=9,3\text{Гц}$), 5,65 (2H, с), 4,08 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,76-3,68 (8H, м), 3,36-3,31 (2H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 393 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-07

2,6-Дифтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (B-07)



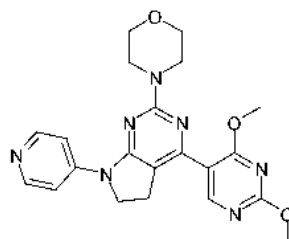
Таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, використовуючи 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан-2-іл)феніл]-біс-(4-метоксибензил)-амін як борну кислоту, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,44 (2H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 7,82 (2H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 7,55 (2H, д, $J=10,7\text{Гц}$), 5,73 (2H, с), 4,09 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,75-3,70 (8H, шм), 3,35 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 411 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-08

4-(2,4-Диметокси-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-08)



До 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину (40 мг, 0,126 ммоль), 2,4-диметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідину (67 мг, 0,252

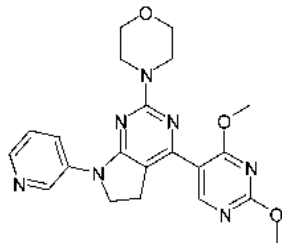
ммоль), ацетату паладію (1,4 мг, 0,0063 ммоль), S-Phos (5,2 мг, 0,0126 ммоль) і фосфату калію (53,5 мг, 0,252 ммоль) додавали диметилформамід (1 мл), після чого дегазували ультразвуком. Суміш перемішували при 100°C протягом 12 годин, після чого додавали воду і одержану тверду речовину фільтрували, промивали етилацетатом, одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (15,7 мг, вихід 30%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,56 (1H, с), 8,51 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,72 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 4,06 (6H, с), 4,04 (2H, т, $J=8,8\text{Гц}$), 3,85-3,78 (8H, м), 3,01 (2H, т, $J=8,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-09

4-(2,4-Диметокси-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-09)



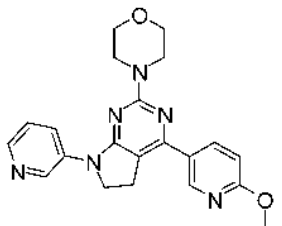
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-08, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 9,09 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 8,57 (1H, с), 8,30 (1H, дд, $J=4,9, 1,5\text{Гц}$), 8,14 (1H, дк, $J=8,5, 1,5\text{Гц}$), 7,31 (1H, дд, $J=8,5, 4,9\text{Гц}$), 4,06 (6H, с), 4,05 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,84-3,74 (8H, м), 3,02 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 422 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-10

4-(6-Метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-10)



До 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину (20 мг, 0,0629 ммоль), 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридину (29,6 мг, 0,126 ммоль), ацетату паладію (1,4 мг, 0,00630 ммоль), S-Phos (5,2 мг, 0,0126 ммоль) і фосфату калію (26,7 мг, 0,126 ммоль) додавали диметилформамід (1 мл), після чого дегазували ультразвуком. Суміш перемішували при 100°C протягом 3 годин, після чого екстрагували етилацетатом з додаванням води, і органічний шар промивали розсоллом. Після висушування над безводним

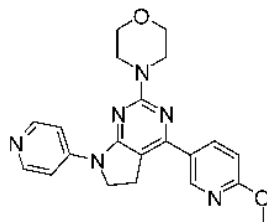
сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску, після чого елюювали 2М амонієм в метанолі через SCX смоли і потім концентрували. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі (хлороформ) одержуючи бажану сполуку як жовтий порошок.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 9,11 (1H, д, $J=2,5\text{Гц}$), 8,72 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,30 (1H, дд, $J=4,5, 1,3\text{Гц}$), 8,23 (1H, дд, $J=8,9, 2,5\text{Гц}$), 8,15 (1H, дк, $J=8,4, 1,3\text{Гц}$), 7,32 (1H, дд, $J=8,4, 4,5\text{Гц}$), 6,85 (1H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 4,00 (3H, с), 3,87-3,78 (8H, м), 3,36 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-11

4-(6-Метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-11)



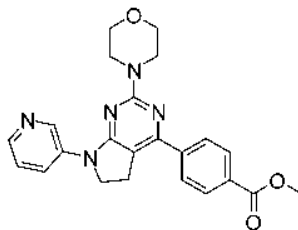
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,71 (1H, дд, $J=2,5, 0,6\text{Гц}$), 8,51 (2H, дд, $J=4,9, 1,5\text{Гц}$), 8,23 (1H, дд, $J=8,7, 2,5\text{Гц}$), 7,73 (2H, дд, $J=4,9, 1,5\text{Гц}$), 6,85 (1H, дд, $J=8,7, 0,6\text{Гц}$), 4,08 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 4,00 (3H, с), 3,86-3,83 (8H, м), 3,35 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-12

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (B-12)



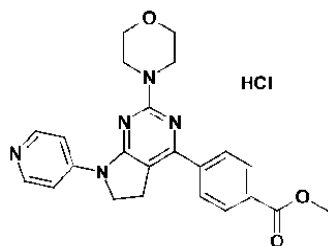
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і 4-метоксикарбонілфенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,37 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,65-3,75 (8H, м), 3,89 (3H, с), 4,15 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 7,43 (1H, м), 8,08 (4H, с), 8,23 (2H, м), 8,26 (1H, д, $J=4,9\text{Гц}$), 9,10 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-13

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метилового естеру гідрохлорид (B-13)



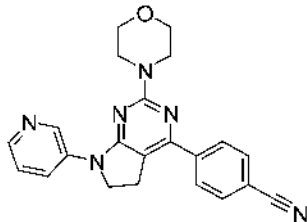
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 4-метоксикарбонілфенілборну кислоту як борну кислоту, синтезували бажану сполуку, і додавали ще 1 еквівалент 1М хлорводневої кислоти, після чого перемішували при кімнатній температурі, концентрували при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 3,38-3,46 (2H, шс), 3,73-3,82 (8H, м), 3,90 (3H, с), 4,27 (2H, т, J=7,2Гц), 8,11 (4H, с), 8,26-8,38 (2H, м), 8,68 (2H, д, J=7,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 418 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-14

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензонітрил (B-14)



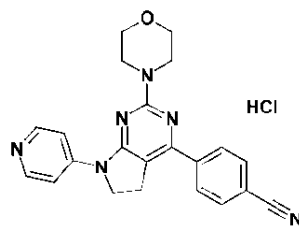
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 3,37 (2H, т, J=7,7Гц), 3,67-3,77 (8H, м), 4,16 (2H, т, J=7,7Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 4,9Гц), 7,97 (2H, д, J=8,3Гц), 8,12 (2H, д, J=8,3Гц), 8,24-8,28 (2H, м), 9,09 (1H, д, J=2,5Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 385 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-15

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензонітрилу гідрохлорид (B-15)



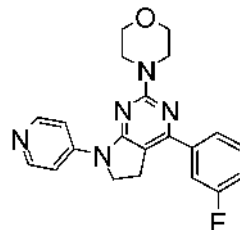
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил як борну кислоту, одержували 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензонітрил, і потім додавали 1 еквівалент 1М хлорводневої кислоти, після чого перемішували при кімнатній температурі, концентрували при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 3,44 (2H, т, J=8,0Гц), 3,70-3,84 (8H, м), 4,28 (2H, т, J=8,0Гц), 8,02 (2H, д, J=8,3Гц), 8,15 (2H, д, J=8,3Гц), 8,32 (2H, м), 8,68 (2H, д, J=7,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 385 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-16

4-(3-фтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-16)



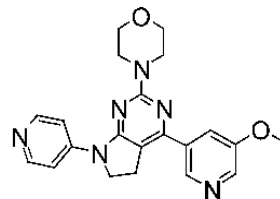
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 3-фторфенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,52 (2H, д, J=6,2Гц), 7,74 (2H, д, J=6,2Гц), 7,66 (2H, м), 7,46 (1H, м), 7,12 (1H, м), 4,09 (2H, т, J=7,8Гц), 3,86 (8H, м), 3,36 (2H, т, J=7,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 378 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-17

4-(5-Метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-17)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-

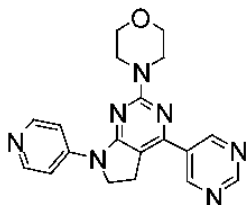
1,3,2-діоксaborолан-2-іл)піридин як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,68 (1H, м), 8,52 (2H, д, J=6,5Гц), 8,37 (1H, д, J=2,7Гц), 7,81 (1H, м), 7,73 (2H, д, J=6,5Гц), 4,10 (2H, т, 7,8Гц), 3,94 (3H, с), 3,85 (8H, м), 3,49 (2H, т, J=7,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-18

2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-піримідин-5-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-18)



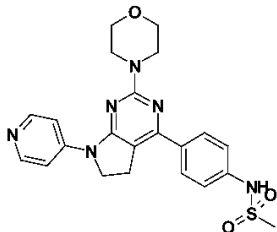
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і піримідин-5-борну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 9,31 (2H, с), 9,24 (1H, с), 8,45 (2H, д, J=6,5Гц), 7,87 (2H, д, J=6,5Гц), 4,21 (2H, т, J=8,1Гц), 3,87 (8H, м), 3,45 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 362 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-19

N-[4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метансульфонамід (B-19)



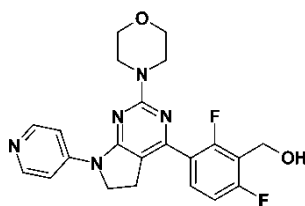
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-феніл)метансульфонамід як борну кислоту, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,49-8,43 (1H, шм), 7,96 (2H, д, J=7,8Гц), 7,86-7,82 (2H, шм), 7,74-7,66 (2H, м), 7,33 (2H, д, J=9,8Гц), 4,10 (2H, т, J=9,0Гц), 3,78-3,70 (8H, м), 3,10-3,07 (2H, м), 3,07 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-20

[2,6-Дифтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанол (B-20)



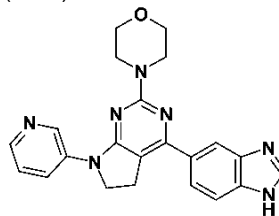
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і 2,4-дифтор-3-формілфенілборну кислоту як борну кислоту, одержували 2,6-дифтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензальдегід. Додавали метанол і боргидрид натрію, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого елюювали 2M амонієм в метанолі через SCX смолу і потім концентрували. Очищали препаративною ТШХ одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,49 (2H, д, J=6,8Гц), 8,18 (1H, с), 7,95-7,86 (2H, шм), 7,65-7,51 (1H, м), 4,49 (2H, д, J=5,4Гц), 4,10 (2H, т, J=8,8Гц), 3,71 (8H, д, J=4,9Гц), 3,00 (2H, т, J=8,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 426 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-21

4-(1H-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-21)



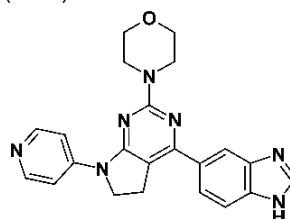
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин, і 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-1H-бензімідазол як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,55 (1H, д, J=1,6Гц), 9,44 (1H, с), 8,71 (1H, д, J=9,2Гц), 8,52 (1H, д, J=5,1Гц), 8,37 (1H, с), 8,17 (1H, д, J=8,1Гц), 8,00-7,92 (2H, м), 4,23 (2H, т, J=8,4Гц), 3,82-3,73 (8H, м), 3,45 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 400 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-22

4-(1H-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-22)



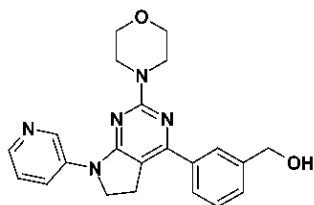
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-1Н-бензімідазол як борну кислоту, одержували 4-(1-бензилоксиметил-1Н-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (16 мг, 21%). Потім, одержану вище сполуку розчиняли в хлороформі (1 мл), і додавали триметилсилілідид (23 мкл, 5 еквівалентів), після чого кип'ятили 3 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок розчиняли в метанолі (5 мл). Надалі, кристали осаджували з ефіру (5 мл), і відфільтровували, одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (10 мг, 82%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,45 (1H, c), 8,69 (2H, d, $J=7,3\text{Гц}$), 8,35-8,30 (2H, м), 8,18-8,14 (2H, м), 7,94 (1H, dd, $J=8,7, 2,8\text{Гц}$), 4,29 (2H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 3,83-3,75 (8H, м), 3,47 (2H, т, $J=7,7\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-23

[3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанол (B-23)



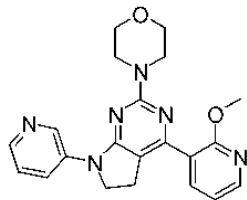
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і 3-(гідроксиметил)фенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,48 (2,0H, d, $J=6,1\text{Гц}$), 7,91 (1,1H, c), 7,81 (1,1H, d, $J=6,8\text{Гц}$), 7,73 (1,8H, d, $J=6,1\text{Гц}$), 7,49-7,43 (2,0H, м), 4,78 (2,0H, c), 4,04 (2,1H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,90-3,81 (8,4H, м), 3,34 (2,0H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-24

4-(2-Метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (B-24)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-

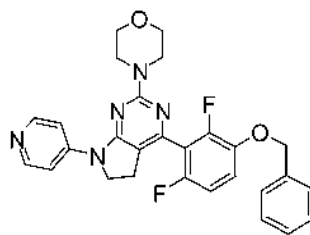
[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піридин як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 9,11 (1H, d, $J=2,5\text{Гц}$), 8,30 (1H, dd, $J=4,6, 1,3\text{Гц}$), 8,25 (1H, dd, $J=4,9,2,5\text{Гц}$), 8,16 (1H, dk, $J=8,5, 1,3\text{Гц}$), 7,89 (1H, dd, $J=7,3, 1,9\text{Гц}$), 7,32 (1H, dd, $J=8,5, 4,9\text{Гц}$), 7,02 (1H, dd, $J=7,1, 4,9\text{Гц}$), 4,05 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 4,01 (3H, c), 3,78-3,84 (8H, м), 3,03 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-25

4-(3-Бензилокси-2,6-дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (B-25)



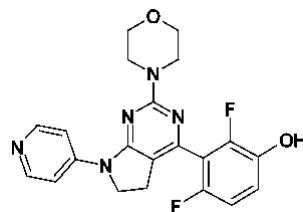
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і 3-бензилокси-2,6-дифторфенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, d, $J=6,5\text{Гц}$), 7,74 (2H, d, $J=6,5\text{Гц}$), 7,40 (5H, м), 7,00 (1H, м), 6,87 (1H, м), 5,14 (2H, c), 4,05 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,81 (8H, м), 2,98 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-26

2,4-Дифтор-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (B-26)



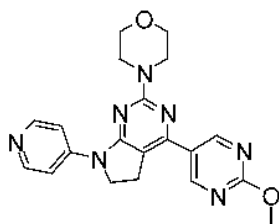
Сполуку B-25 одержану в Прикладі 1-B-25 розчиняли в метанолі, і додавали каталітичну кількість паладію на вугіллі, після чого перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Паладієвий каталізатор відфільтровували і надалі концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ одержуючи бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,43 (2H, d, $J=6,5\text{Гц}$), 8,02 (2H, d, $J=6,5\text{Гц}$), 7,01 (1H, м), 6,89 (1H, м), 4,15 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,79 (8H, м), 2,99 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-27

4-(2-Метокси-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (B-27)



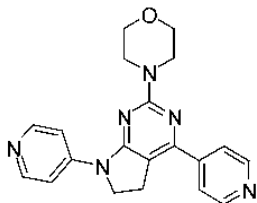
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 2-метоксипіримідин-5-борну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 9,09 (2H, с), 8,53 (2H, д, 6,2Гц), 7,73 (2H, д, 6,2Гц), 4,13 (2H, т, 7,8Гц), 4,08 (3H, с), 3,85 (8H, м), 3,35 (2H, т, 7,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 392 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-28

2-Морфолін-4-іл-4,7-ди-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-28)



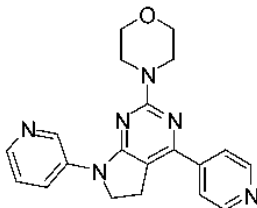
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,75 (2H, м), 8,53 (2H, м), 7,78 (2H, м), 7,74 (2H, м), 4,12 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 3,86 (8H, м), 3,39 (2H, т, $J=7,8$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-29

2-Морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (B-29)



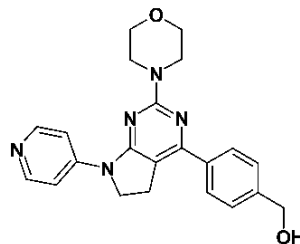
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, м), 8,73 (2H, м), 8,33 (1H, м), 8,16 (1H, м), 7,79 (2H, м), 7,34 (1H, м), 4,14 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 3,86 (8H, м), 3,40 (2H, т, $J=7,8$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 361 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-30

[4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-метанол (B-30)



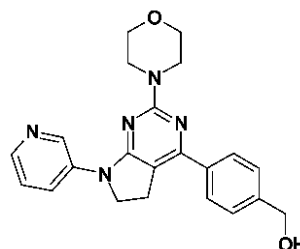
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 4-(гідроксиметил)фенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6 + \text{TFA}$) δ : 8,65 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 8,34 (2H, м), 7,95 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 7,47 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 4,61 (2H, с), 4,27 (2H, шт), 3,80 (8H, м), 3,44 (2H, шт).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-31

[4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-метанол (B-31)



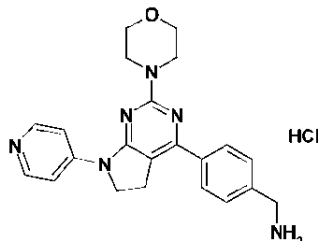
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин, і 4-(гідроксиметил)фенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA}$) δ : 9,59 (1H, м), 8,64-8,80 (2H, м), 8,13 (1H, м), 7,55 (4H, м), 4,84 (2H, шс), 4,44 (2H, шт), 3,92 (8H, м), 3,35 (2H, шт).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-32

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензиламіну гідрохлорид (B-32)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-

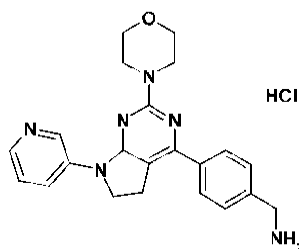
d]піримідин, і [4-(N-Вос-амінометил)феніл]борну кислоту як борну кислоту, одержували 4-(4-трет-бутоксикарбоніламінометил-феніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин. Його розчиняли в 1N хлорводнева кислота-оцтова кислота, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, і до реакційної суміші додавали діетиловий етер, відфільтровували тверду речовину, одержуючи таким чином бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆+TFA) δ: м.ч. 8,58 (2H, д, J=7,3Гц), 8,34 (2H, д, J=7,3Гц), 8,01 (2H, д, J=8,4Гц), 7,65 (2H, д, J=8,4Гц), 4,29 (2H, шт), 4,16 (2H, с), 3,79 (8H, м), 3,40 (2H, шт).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 389 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-33

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензиламіну гідрохлорид (B-33)



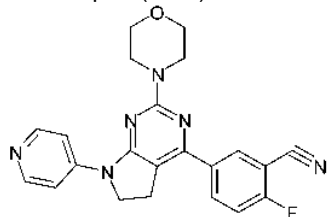
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і [4-(N-Вос-амінометил)феніл]борну кислоту як борну кислоту, одержували 4-(4-трет-бутоксикарбоніламінометил-феніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин. Його розчиняли в 1N хлорводнева кислота-оцтова кислота, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, і до реакційної суміші додавали діетиловий етер, відфільтровували тверду речовину, одержуючи таким чином бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆+TFA) δ: м.ч. 9,63 (1H, м), 8,93 (1H, м), 8,69 (1H, м), 8,17 (1H, м), 7,92 (2H, м), 7,73 (2H, м), 4,45 (2H, м), 4,26 (2H, с), 3,83 (8H, м), 3,37 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 389 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-34

2-Фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензонітрил (B-34)



До 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідину (10 мг, 0,0315 ммоль), 3-ціано-4-фторфенілборної кислоти (10,4 мг, 0,0630 ммоль), ацетату паладію (1,4 мг,

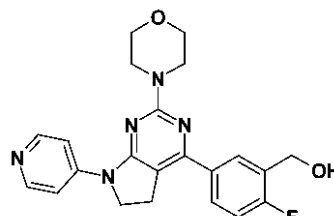
0,0063 ммоль), S-Phos (5,2 мг, 0,0126 ммоль) і гідроксиде натрію (2,5 мг, 0,063 ммоль) додавали т-бутанол (1 мл) після чого дегазували ультразвуком. Суміш перемішували при 100°C протягом 3 годин, після чого екстрагували етилацетатом з додаванням води, і органічний шар промивали розсолем. Після висушування над безводним сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску, після чого елюювали 2М амонієм в метанолі через SCX смоли і потім концентрували. Очищали препаративною ТШХ одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (3,1 мг, вихід 12%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,54 (2H, д, J=6,3Гц), 8,22 (1H, дд, J=5,9, 2,4Гц), 8,19-8,15 (1H, м), 7,74 (2H, д, J=6,3Гц), 7,32 (1H, т, J=8,5Гц), 4,12 (2H, т, J=8,2Гц), 3,93-3,81 (8H, м), 3,36 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 403 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-35

[2-Фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанол (B-35)



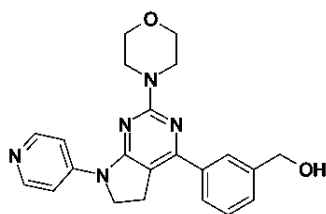
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34 (окрім пропускання крізь SCX), використовуючи 4-фтор-3-формілбензолборну кислоту як борну кислоту, одержували 2-фтор-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензальдегід. Його розчиняли в метанолі (1 мл) і додавали боргідрід натрію (1,2 мг, 0,0315 ммоль, 1,0 еквівалент), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, після чого екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали використовуючи розсіл. Після висушування безводним сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (7,0 мг, вихід 27%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,46 (2H, д, J=4,9Гц), 8,08 (1H, д, J=7,8Гц), 7,93-7,87 (1H, м), 7,83 (2H, д, J=4,9Гц), 7,28 (1H, т, J=9,3Гц), 5,39 (1H, с), 4,62 (2H, д, J=5,4Гц), 4,11 (2H, т, J=8,3Гц), 3,80-3,69 (8H, м), 3,37-3,33 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 408 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-36

[3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанол (B-36)



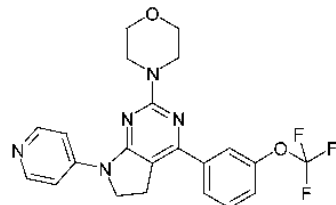
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34, використовуючи 3-(гідроксиметил)фенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,17 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 7,59 (1H, с), 7,49 (1H, д, $J=6,8$ Гц), 7,41 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 7,15 (1H, к, $J=6,8$ Гц), 7,14 (1H, с), 4,47 (2H, с), 3,73 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 3,59-3,49 (8H, м), 3,03 (2H, т, $J=8,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-37

2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(3-трифторметокси-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-37)



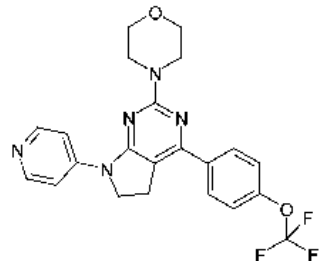
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34, використовуючи 3-(трифторметокси)фенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,78 (1H, с), 7,73 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 7,50 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,29 (2H, д, $J=8,0$ Гц), 4,09 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,91-3,82 (8H, м), 3,36 (2H, т, $J=8,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-38

2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(4-трифторметокси-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-38)



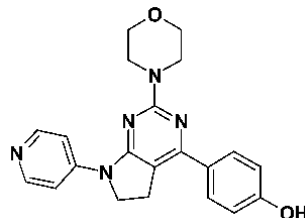
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34, використовуючи 4-(трифторметокси)бензолборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,52 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 7,95 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,74 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 7,31 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 4,09 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 3,90-3,81 (8H, м), 3,35 (2H, т, $J=8,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-39

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (B-39)



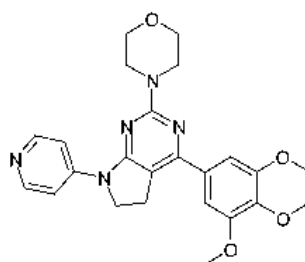
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34, використовуючи 4-гідроксифенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,86 (1H, с), 8,59-8,35 (2H, м), 7,85 (4H, д, $J=8,8$ Гц), 6,88 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 4,08 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 3,73 (8,0H, д, $J=6,8$ Гц), 3,30-3,27 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-40

2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-(3,4,5-триметокси-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-40)



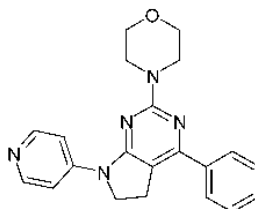
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34, використовуючи 3,4,5-триметоксифенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, д, $J=6,6$ Гц), 7,74 (2H, д, $J=6,6$ Гц), 7,15 (2H, с), 4,08 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,93 (6H, с), 3,91 (3H, с), 3,90-3,82 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=8,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 450 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-B-41

2-Морфолін-4-іл-4-феніл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-41)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-34, використовуючи фенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину.

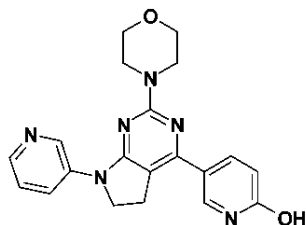
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,51 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 7,94-7,88 (2H, м), 7,75 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 7,49-7,45 (3H,

м), 4,07 (2H, т, J=8,5Гц), 3,93-3,80 (8H, м), 3,37 (2H, т, J=8,5Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 360 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-42

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-2-ол (В-42)



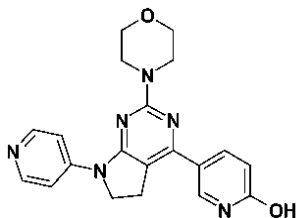
Сполуку В-10 одержану в Прикладі 1-B-10 розчиняли в хлороформі, додавали триметилсиліл-йодид (5 еквівалентів), після чого кип'ятили 3 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок розчиняли в метанолі, осаджували кристали ефіром, одержуючи таким чином бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,46 (1H, с), 8,72 (1H, д, J=8,7Гц), 8,52 (1H, д, J=5,4Гц), 8,11 (1H, дд, J=9,6,2,6Гц), 8,04-7,98 (2H, м), 6,46 (1H, д, J=9,6Гц), 6,46 (1H, д, J=9,6Гц), 4,18 (2H, т, J=7,9Гц), 3,72-3,78 (8H, м), 3,34 (2H, т, J=7,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 377 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-43

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-2-ол (В-43)



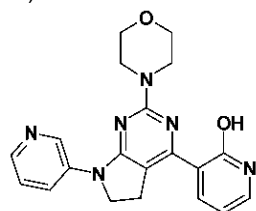
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-42, використовуючи сполуку В-11 одержану в Прикладі 1-B-11, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 12,06 (1H, с), 8,64 (2H, д, J=6,6Гц), 8,29 (2H, шс), 8,14 (1H, дд, J=9,7,2,3Гц), 7,99 (1H, д, J=2,3Гц), 6,46 (1H, д, J=9,7Гц), 4,22 (2H, т, J=7,7Гц), 3,73 (8H, м), 3,34 (2H, т, J=7,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 377 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-44

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-2-ол (В-44)



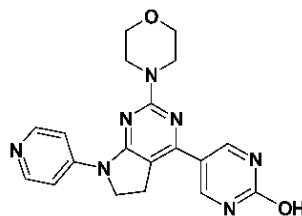
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин як борну кислоту, одержували 4-(2-метокси-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин. Її деметилювали таким же самим чином як в Прикладі 1-B-42, одержуючи бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,19 (1H, д, J=2,3Гц), 8,53 (1H, дт, J=5,0, 1,5Гц), 8,47 (1H, д, J=8,6Гц), 8,19 (1H, дд, J=7,6, 1,5Гц), 7,87 (1H, дд, J=6,8, 1,5Гц), 7,78-7,72 (1H, м), 6,66 (1H, т, J=6,8Гц), 4,36 (2H, т, J=7,8Гц), 3,78-3,68 (8H, м), 3,37 (2H, т, J=7,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 377 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-45

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-ол (В-45)



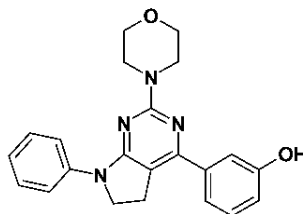
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, і 2-метоксипіримідин-5-борну кислоту як борну кислоту, одержували 4-(2-метоксипіримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин. Її деметилювали таким же самим чином як в Прикладі 1-B-42, одержуючи бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,48 (4H, м), 7,87 (2H, м), 4,11 (2H, т, 7,8Гц), 3,72 (8H, м), 3,33 (2H, т, 7,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 378 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-46

3-(2-Морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол (В-46)



Таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-B-01, використовуючи анілін як амін, одержували 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (вихід 78%). Потім, таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 3-гідроксифенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку (вихід 16%).

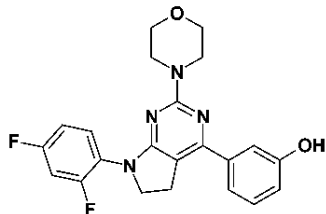
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,80-7,76 (1H, м), 7,41-7,38 (2H, м), 7,35 (1H, д, J=6,8Гц), 7,28 (1H, т, J=7,6Гц), 7,12 (1H, дт, J=7,6, 1,3Гц), 7,07 (1H, т, J=8,0Гц),

6,90-6,78 (1,0H, м), 6,39 (1H, дд, J=8,0, 2,2Гц), 6,33 (1H, т, J=2,2Гц), 4,06 (2H, т, J=8,2Гц), 3,89-3,81 (8H, м), 3,27 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 375 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-47

3-[7-(2,4-Дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (B-47)



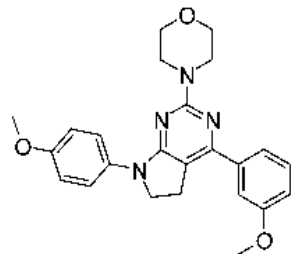
Таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-B-01, використовуючи 2,4-дифторанілін як амін, одержували 4-хлор-7-(2,4-дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (вихід 82%). Потім, таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 3-гідроксифенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку (вихід 17%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,58 (1H, м), 7,43 (1H, дт, J=7,3,3,8Гц), 7,32 (1H, т, J=7,3Гц), 7,15-7,01 (1H, м), 6,87 (2H, м), 6,38 (1H, м), 4,03 (2H, т, J=8,3Гц), 3,75 (8H, шс), 3,33 (2H, т, J=8,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 393 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-48

4-(3-Метокси-феніл)-7-(4-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-48)



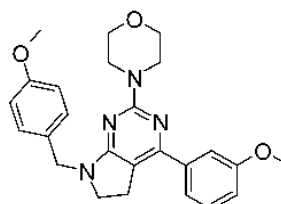
Таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-B-01, використовуючи 4-метоксианілін як амін, одержували 4-хлор-7-(2,4-дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (вихід 22%). Потім, таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 3-метоксифенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку (вихід 37%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,69 (2H, д, J=9,2Гц), 7,51 (1H, т, J=2,4Гц), 7,46 (1H, д, J=7,9Гц), 7,36 (1H, т, J=7,9Гц), 6,97-6,95 (1H, м), 6,94 (2H, д, J=9,2Гц), 4,04 (2H, т, J=8,1Гц), 3,87 (3H, с), 3,85-3,76 (8H, м), 3,82 (3H, с), 3,30 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 419 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-49

7-(4-Метокси-бензил)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (B-49)



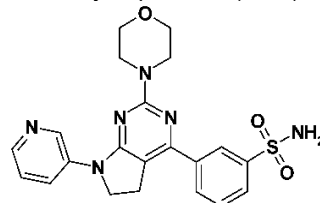
Таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-B-01, використовуючи 4-метоксибензиламін як амін, одержували 4-хлор-7-(4-метоксибензил)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин. Потім, таким же самим чином як в Прикладі 1-B-10, використовуючи 3-метоксифенілборну кислоту як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,50 (1H, т, J=1,8Гц), 7,43 (1H, д, J=7,8Гц), 7,33 (1H, т, J=7,8Гц), 7,24 (2H, д, J=8,5Гц), 6,92 (1H, дд, J=8,0,2,7Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5Гц), 4,55 (2H, с), 3,87-3,78 (8H, м), 3,85 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,44 (2H, т, J=8,0Гц), 3,14 (2H, т, J=8,0Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 433 ([M+H]⁺).

Приклад 1-B-50

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (B-50)



4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (48 мг), ацетат паладію (1 мг), S-Phos (3,7 мг), N,N-біс-(4-метокси-бензил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-бензолсульфонамід (118 мг) і фосфату калію (64 мг) розчиняли в диметилформаміді (1,5 мл), і дегазували ультразвуком і заміщення аргонном повторювали три рази. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 10 годин, і надалі розводили вода/етилацетат (50 мл/50 мл). Органічні шари відокремлювали, і водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали препаративною ТШХ (дихлорметан/метанол=20/1), одержуючи жовті кристали (20 мг, 20%).

Їх розчиняли в трифтороцтовій кислоті (2 мл), після чого перемішували при 40°C протягом 1 години. До реакційної суміші, додавали воду (1 мл), після чого нейтралізували водним розчином гідрокарбонату натрію. Осад відфільтровували, після чого перекристалізували з метанолу/ефір, одержуючи бажану сполуку як сірий порошок (6 мг, 46%).

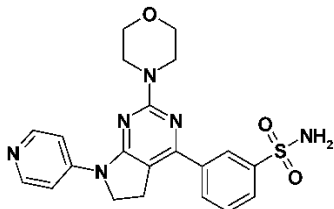
¹H-ЯМР (270 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,40 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=5,1 Гц),

8,14 (1H, д, J=7,6Гц), 7,91 (1H, д, J=7,6Гц), 7,71 (1H, т, J=7,6Гц), 7,49 (2H, с), 7,44 (2H, м), 4,17 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74 (8H, м), 3,37 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 439 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-51

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензолсульфонамід (B-51)



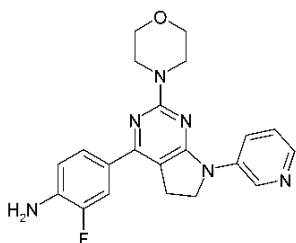
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-50, з 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину і N,N-біс-(4-метокси-бензил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензолсульфонамиду, одержували бажану сполуку як сірий порошок.

¹H-ЯМР (270 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,47 (2H, д, J=6,1Гц), 8,40 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=7,3Гц), 7,92 (1H, д, J=6,9Гц), 7,84 (2H, д, J=6,1Гц), 7,72 (1H, т, J=7,8Гц), 7,50 (1H, с), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,79-3,70 (8H, м), 3,37 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 439 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-52

2-Фтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (B-52)



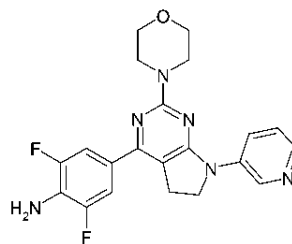
Таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-B-02, використовуючи [2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)феніл]-біс-(4-метоксибензил)-амін як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,07 (1H, д, J=2,4Гц), 8,23 (2H, дд, J=7,8, 2,4Гц), 7,66 (1H, дд, J=13,7, 2,0Гц), 7,55 (1H, дд, J=8,5, 1,7Гц), 7,42-7,38 (1H, м), 6,84 (1H, т, J=8,8Гц), 5,59 (2H, с), 4,10 (2H, т, J=8,3Гц), 3,75-3,67 (8H, м), 3,33 (2H, т, J=8,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 411 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-53

2,6-Дифтор-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (B-53)



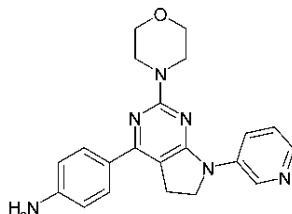
Таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-B-02, використовуючи [2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)феніл]-біс-(4-метоксибензил)-амін як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,26 (1H, д, J=2,4Гц), 8,45 (1H, д, J=8,5Гц), 8,36 (1H, д, J=5,1Гц), 7,68 (1H, дд, J=8,5, 5,1Гц), 7,55 (2H, дд, J=8,3, 2,4Гц), 4,15 (2H, т, J=8,3Гц), 3,72 (8H, д, J=5,4Гц), 3,38 (2H, т, J=8,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 411 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-54

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (B-54)



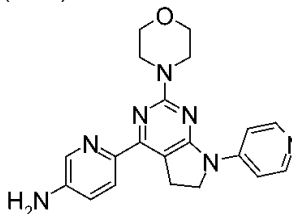
Таким же самим чином як в Прикладі 1-B-08, використовуючи (4-амінофеніл)борної кислоти гідрохлорид як борну кислоту, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 9,03 (1H, д, J=2,4Гц), 8,23 (1H, д, J=3,9Гц), 8,10 (1H, дк, J=8,4, 1,3Гц), 7,45 (2H, д, J=7,8Гц), 7,32 (2H, т, J=8,1Гц), 7,06 (1H, т, J=7,3Гц), 4,02 (2H, т, J=8,5Гц), 3,78 (8H, с), 2,86 (2H, т, J=8,5Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 375 [(M+H)⁺].

Приклад 1-B-55

6-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-3-іламін (B-55)



До розчину n-бутиллітію (1,56М гексановий розчин, 0,23 мл, 0,363 ммоль) в тетрагідрофурані (2 мл), при 0°C, додавали ізопропілмагнійхлорид (2М тетрагідрофурановий розчин, 0,09 мл, 0,182 ммоль), після чого перемішували 15 хвилин. До суміші, додавали розчин (6-бром-піридин-3-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-аміну (50 мг, 0,121 ммоль, 1,0 еквівалент) в тетрагідрофурані (1 мл), після чого перемішували 1,5 годин. Додавали хлорид цинку (1М розчин в діетиловому етері, 0,55 мл,

0,545 ммоль), і температуру піднімали до кімнатної температури, після чого перемішували протягом 1 години. Додавали 4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (38,4 мг, 0,121 ммоль), після чого кип'ятили 2 години. Додавали воду, після чого екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали розсолон. Після висушування над сульфатом натрію, концентрували при пониженому тиску. Очищали препаративною ТШХ (дихлорметан/метанол=40/1) одержуючи біс-(4-метокси-бензил)-[6-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піридин-3-іл]-амін (5,3 мг, вихід 7%).

До суміші додавали TFA (1 мл) і концентровану сірчану кислоту (1 крапля) після чого перемішували при 40°C протягом 1,5 годин. Суміш концентрували при пониженому тиску і додавали воду, після чого нейтралізували 1М хлорводневою кислотою. Одержану тверду речовину промивали водою, одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (1,5 мг, вихід 46%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,41 (2H, шс), 8,10 (1H, д, J=8,3Гц), 8,03 (1H, шс), 7,83-7,79 (2H, шм), 7,00 (1H, д, J=8,3Гц), 5,77 (2H, с), 4,02 (2H, т, J=8,5Гц), 3,78-3,67 (8H, шм), 3,45 (2H, т, J=8,5Гц).

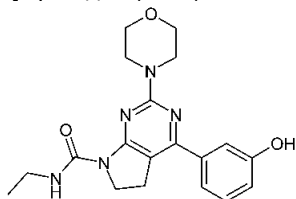
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С

В наступних Прикладах 1-С-42, 1-С-43, 1-С-44, 1-С-50, 1-С-51, 1-С-53, 1-С-54, 1-С-55 і 1-С-56, одержані неочищені продукти реакції додатково піддавали ВЕРХ очищенню використовуючи елюент, що містить TFA, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою. Крім того, одержували 4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, що використовується в наступних Прикладах 1-С-01, 1-С-03 і 1-С-07 згідно з Прикладом 1-С-01 описаним далі.

Приклад 1-С-01

4-(3-Гідроксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(етиламінокарбоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (С-01)



4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (20 мг, 0,056 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (1 мл), і додавали діізопропілетиламін (29 мкл, 3 еквіваленти) і етилізодіанат (13 мкл, 3 еквіваленти), після чого перемішували при 60°C протягом 2 днів. Реакційну суміш виливали на воду, після чого екстрагували етилацетатом і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після відфільтрування осушника, концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин в трифтороцтовій кислоті. Концентрували при по-

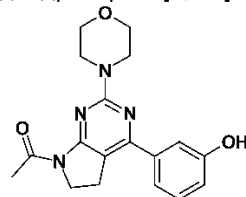
ниженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан), одержуючи бажану сполуку (безбарвний порошок, 1,7 мг, 9%).

¹H-ЯМР (270 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 8,99 (1H, м), 7,27-7,41 (3H, м), 6,92 (1H, м), 4,08 (2H, ш), 3,82 (8H, м), 3,42 (2H, м), 3,25 (2H, ш), 1,27 (3H, т, 7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 370 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-02

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-етанон (С-02)



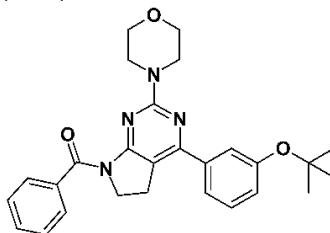
1-[4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-етанон (20 мг), одержаний згідно із Стадією Е в Прикладі 1-С-01 описаною далі, розчиняли в трифтороцтовій кислоті (500мкл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і до одержаного залишку додавали воду (5 мл) і метанол (1 мл), після чого нейтралізували насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Осад, що утворився, відфільтровували, після чого сушили при пониженому тиску, одержуючи безбарвний порошок (11 мг, 64%).

¹H-ЯМР (270 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.): 9,72 (1H, с), 7,37 (1H, д, J=1,8Гц), 7,34-7,25 (2H, м), 6,86 (1H, дт, J=7,4, 1,8Гц), 3,93 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74-3,67 (8H, м), 3,13 (2H, т, J=8,2Гц), 2,58 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 341 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-03

[4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-фенілметанон (С-03)



До ацетонітрильного розчину (2 мл) 4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідину (36 мг), при охолодженні льодом додавали ацетонітрильний розчин (1 мл) піридину (25 мкл, 3 еквіваленти), диметиламінопіридину (приб. 2 мг, каталітична кількість) і бензоїлхлориду (28 мг, 2 еквівалентів), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. До реакційної суміші, додавали воду (20 мл), після чого екстрагували етилацетатом (10 мл×2). Органічний шар промивали водним розчином хлориду амонію і розсолон, і надалі сушили над сульфатом натрію. Після відфільтро-

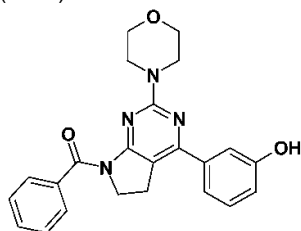
ування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали препаративною ТШХ (н-гексан/етилацетат=2/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвний порошок (42 мг, 90%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,58-7,65 (3H, м), 7,52 (1H, т, $J=1,8\text{Гц}$), 7,29-7,48 (4H, м), 7,11-7,13 (1H, м), 4,26 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,50-3,60 (8H, м), 3,30 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 1,42 (9H, с).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 459 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-С-04

1-[4-(3-Гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-фенілметанол (С-04)



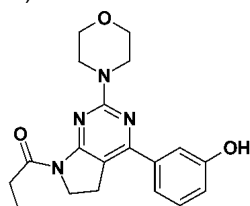
Сполуку С-03 (42 мг) одержану в Прикладі 1-С-03 розчиняли в трифтороцтовій кислоті (1 мл). Через 30 хвилин, надлишкову кількість розчинника концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в метанолі (1 мл), після чого додавали воду (2 мл). Одержану суспензію нейтралізували насиченим водним бікарбонатом натрію, і одержаний осад відфільтровували, і промивали водою, і потім ефіром, одержуючи безбарвний порошок (22 мг, 60%).

^1H -ЯМР (270 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 7,49-7,44 (6H, м), 7,33 (1H, с), 7,27 (1H, д, $J=5,1\text{Гц}$), 6,85 (1H, дд, $J=7,1$, $4,3\text{Гц}$), 4,10 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,40-3,34 (8H, м), 3,21 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 403 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-С-05

1-[4-(3-Гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]пропан-1-он (С-05)



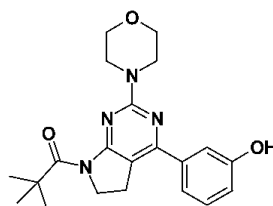
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-03 і 1-С-04, використовуючи пропіонілхлорид, одержували бажану сполуку як безбарвний порошок.

^1H -ЯМР (270 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 7,36 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,32 (1H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 7,28 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 6,86 (1H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 3,94 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,70 (8H, шс), 3,14 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,04 (2H, к, $J=7,3\text{Гц}$), 1,11 (3H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 355 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-С-06

1-[4-(3-Гідроксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-2,2-диметилпропан-1-он (С-06)



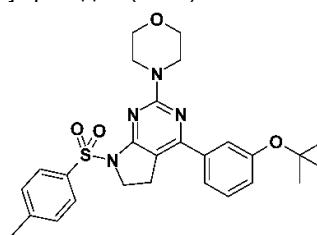
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-03 і 1-С-04, використовуючи півалоїлхлорид, одержували бажану сполуку як безбарвний порошок.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,63 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,51 (1H, т, $J=2,0\text{Гц}$), 7,41 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,34 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,30 (1H, д, $J=0,7\text{Гц}$), 7,17 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,10-7,13 (1H, м), 7,00 (1H, дд, $J=8,2$, $2,6\text{Гц}$), 4,25 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,85 (3H, с), 3,56-3,64 (8H, м), 3,30 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 1,42 (9H, с).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 489 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-С-07

4-(3-*т*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-7-(толуол-4-сульфоніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин (С-07)



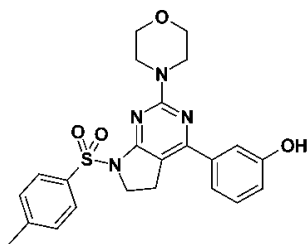
До диметилформамідного розчину (1 мл) 4-(3-*т*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідину (11 мг) при охолодженні льодом додавали гідрід натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 1,5 мг, 1,2 еквівалентів), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. При охолодженні льодом, додавали тозилхлорид (6,6 мг, 1,1 еквівалентів), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. До реакційної суміші, додавали воду (5 мл), після чого екстрагували етилацетатом (5 мл(2)). Органічний шар промивали водним розчином хлориду амонію і розсоллом, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали препаративною ТШХ (н-гексан/етилацетат=2/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвний порошок (11 мг, 70%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,95 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,51 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,39 (1H, т, $J=2,0\text{Гц}$), 7,32 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,28 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,04 (1H, дд, $J=8,1$, $1,5\text{Гц}$), 4,08 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,74-3,89 (8H, м), 3,19 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,42 (3H, с), 1,35 (9H, с).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 509 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-С-08

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(толуол-4-сульфоніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (С-08)



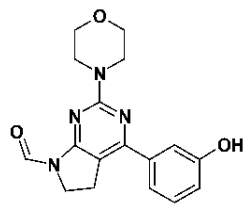
Сполуку C-07 (11 мг) одержану в Прикладі 1-С-07 розчиняли в трифтороцтовій кислоті (1 мл). Через 30 хвилин, розчинник видаляли при пониженому тиску, і надалі до залишку додавали воду (2 мл). Одержану суспензію нейтралізували насиченим водним бікарбонатом натрію, і одержаний осад відфільтровували, і промивали водою, і потім ефіром, одержуючи безбарвний порошок (6 мг, 61%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,95 (2H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,27-7,32 (6H, м), 6,86-6,91 (1H, м), 4,08 (2H, т, $J=8,2$), 3,85 (4H, м), 3,75-3,79 (4H, м), 3,18 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,41 (3H, с).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-09

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбальдегід (C-09)



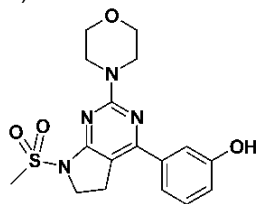
4-(3-*t*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбальдегід (5 мг) одержаний з Прикладу 1-С-07 як побічний продукт обробляли трифтороцтовою кислотою (1 мл), і розчинник відганяли, надалі розводили водою (1 мл), і екстрагували дихлорметаном (3 мл(3)), після чого концентрували при пониженому тиску, одержуючи безбарвний порошок (2 мг, 47%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 9,35 (1H, с), 7,46-7,43 (2H, м), 7,34 (1H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 6,94 (1H, дк, $J=7,8$, $1,2\text{Гц}$), 4,04 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,88-3,78 (8H, м), 3,29 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 327 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-10

3-(7-Метансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (C-10)

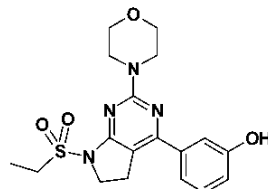


Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи метансульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,33 (1H, м), 7,09 (1H, м), 7,00 (2H, м), 4,23 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,82-3,96 (8H, м), 3,36 (3H, с), 3,17 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$)
ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 377 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-11

3-(7-Етансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-фенол (C-11)



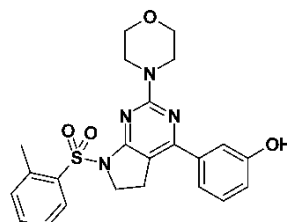
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи етансульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,33 (1H, м), 7,09 (1H, м), 6,99 (2H, м), 4,24 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,82-3,95 (8H, м), 3,56 (2H, к, $J=7,0\text{Гц}$), 3,18 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 1,48 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$)

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 391 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-12

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(толуол-2-сульфоніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (C-12)



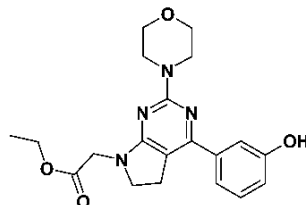
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи *o*-толілсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,16 (2H, дд, $J=7,8$, $1,2\text{Гц}$), 7,92 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,61 (1H, дт, $J=7,6$, $1,5\text{Гц}$), 7,44 (1H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 7,30-7,25 (2H, м), 6,86-6,84 (1H, м), 4,21 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,66-3,56 (8H, м), 3,30 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,55 (3H, с).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-13

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-етилацетат (C-13)



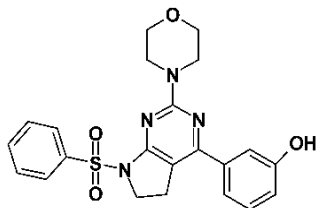
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи етилбромацетат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,38-7,34 (2H, м), 7,26 (1H, т, J=4,0Гц), 6,82 (1H, дк, J=8,0, 1,2Гц), 4,23 (2H, к, J=7,1Гц), 4,18 (2H, с), 3,81-3,77 (8H, м), 3,67 (2H, т, J=8,2Гц), 3,19 (2H, т, J=8,1Гц), 1,29 (3H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 385 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-14

3-(7-Бензолсульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-фенол (С-14)



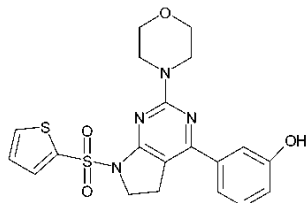
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи фенолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,01-8,06 (2H, м), 7,70-7,75 (1H, м), 7,59-7,66 (2H, м), 7,22-7,29 (3H, м), 6,82-6,86 (1H, м), 4,09 (2H, т, J=8,05Гц), 3,61-3,74 (8H, м), 3,20 (2H, т, J=8,14Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 439 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-15

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(тіофен-2-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]-фенол (С-15)



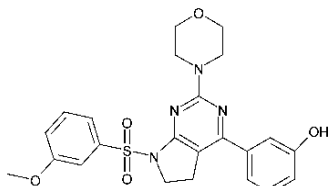
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи тіофен-2-сульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,60 (1H, шс), 8,05 (1H, дд, J=5,03, J=1,37Гц), 7,86 (1H, дд, J=3,84, J=1,46Гц), 7,21-7,32 (4H, м), 6,82-6,88 (1H, м), 3,99 (2H, т, J=8,05Гц), 3,76-3,82 (4H, м), 3,67-3,71 (4H, м), 3,20 (2H, т, J=8,05Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 445 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-16

3-[7-(3-Метокси-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]-фенол (С-16)



Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 3-метокси-

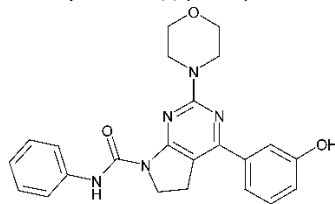
бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,60 (1H, шс), 7,44-7,70 (3H, м), 7,18-7,33 (4H, м), 6,70-6,91 (1H, м), 4,07 (2H, т, J=8,14Гц), 3,82 (3H, с), 3,59-3,77 (8H, м), 3,19 (2H, т, J=8,05Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 469 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-17

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти феноламід (С-17)



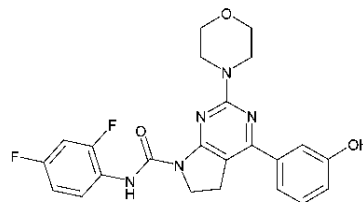
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи фенолізоціанат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 11,02 (1H, с), 9,63 (1H, с), 7,53 (2H, д, J=7,6Гц), 7,40-7,45 (1H, м), 7,36 (3H, т, J=8,0Гц), 7,30 (1H, т, J=7,8Гц), 7,07 (1H, т, J=7,4Гц), 6,88 (1H, дд, J=7,9, 1,5Гц), 4,04 (2H, т, J=8,4Гц), 3,77 (8H, д, J=3,0Гц), 3,21 (H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-18

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти (2,4-дифтор-феніл)-амід (С-18)



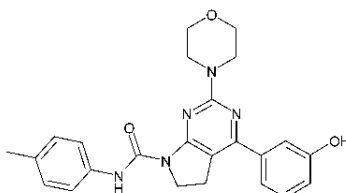
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 2,4-дифторфенілізоціанат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 10,91 (1H, с), 9,63 (1H, шс), 8,18-8,30 (1H, м), 7,32-7,45 (3H, м), 7,29 (1H, т, J=7,8Гц), 7,10 (1H, т, J=8,8Гц), 6,88 (1H, дд, J=7,9, 1,4Гц), 4,04 (2H, т, J=8,4Гц), 3,73 (8H, дд, J=20,9, 5,0Гц), 3,19 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 454 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-19

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти п-толіламід (С-19)



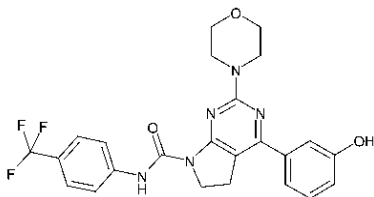
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 4-метилфенілізоціанат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 10,94 (1H, с), 9,64 (1H, шс), 7,38-7,46 (3H, м), 7,35-7,39 (1H, м), 7,30 (1H, т, J=7,9Гц), 7,16 (2H, д, J=8,2Гц), 6,88 (1H, дд, J=7,9, 1,5Гц), 4,03 (2H, т, J=8,3Гц), 3,76 (8H, шс), 3,20 (2H, т, J=8,4Гц), 2,27 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 432 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-20

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-трифторметил-феніл)-амід (C-20)



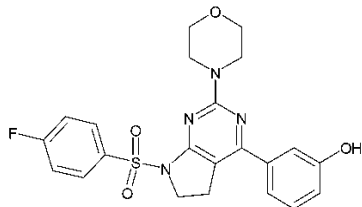
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 4-трифторметилфенілізоціанат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 11,30 (1H, с), 9,64 (1H, шс), 7,72 (4H, с), 7,42 (1H, с), 7,36 (1H, д, J=7,9Гц), 7,29 (1H, т, J=7,8Гц), 6,88 (1H, д, J=7,9, 1,4Гц), 4,04 (2H, т, J=8,4Гц), 3,83 (8H, шс), 3,20 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 486 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-21

3-[7-(4-Фтор-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (C-21)



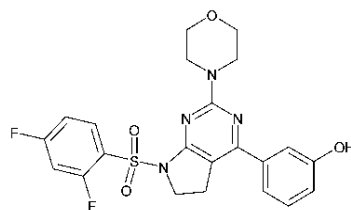
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 4-фтор-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,60 (1H, шс), 8,06-8,15 (2H, м), 7,44-7,53 (2H, м), 7,21-7,30 (3H, м), 6,81-6,88 (1H, м), 4,09 (2H, т, J=8,05Гц), 3,67 (8H, дд, J=16,83, 4,94Гц), 3,20 (2H, т, J=8,05Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 457 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-22

3-[7-(2,4-Дифтор-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (C-22)



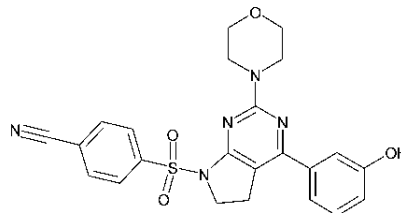
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 2,4-дифтор-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,60 (1H, с), 8,15-8,25 (1H, м), 7,53-7,63 (1H, м), 7,35-7,43 (1H, м), 7,21-7,33 (3H, м), 6,81-6,89 (1H, м), 4,20 (2H, т, J=8,14Гц), 3,56 (8H, с), 3,27 (2H, т, J=8,14Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-23

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-сульфоніл]-бензонітрил (C-23)



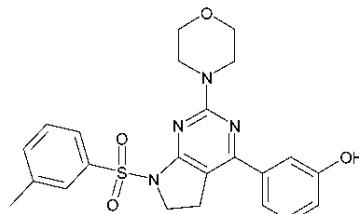
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 4-ціано-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,61 (1H, с), 8,10-8,23 (4H, м), 7,23-7,30 (3H, м), 6,82-6,88 (1H, м), 4,14 (2H, т, J=8,14Гц), 3,66 (8H, д, J=6,77Гц), 3,22 (2H, т, J=8,14Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 464 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-24

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(толуол-3-сульфоніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (C-24)



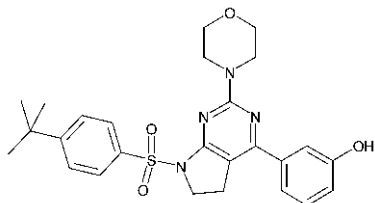
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 3-метил-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,60 (1H, шс), 7,87 (1H, с), 7,79-7,85 (1H, м), 7,47-7,57 (2H, м), 7,21-7,30 (3H, м), 6,81-6,87 (1H, м), 4,08 (2H, т, J=8,05Гц), 3,68 (8H, дд, J=16,92, 4,85Гц), 3,19 (2H, т, J=8,14Гц), 2,39 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-25

3-[7-(4-трет-Бутил-бензолсульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (C-25)



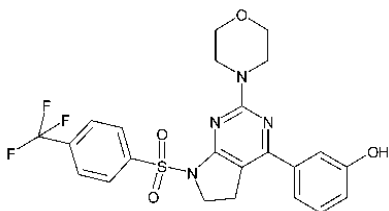
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-трет-бутил-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,59 (1Н, с), 7,94 (2Н, д, J=8,60Гц), 7,64 (2Н, д, J=8,60Гц), 7,20-7,30 (3Н, м), 6,79-6,86 (1Н, м), 4,06 (2Н, т, J=8,14Гц), 3,58-3,75 (8Н, м), 3,19 (2Н, т, J=8,14Гц), 1,28 (9Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) *m/z* 495 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-26

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(4-трифторметил-бензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (C-26)



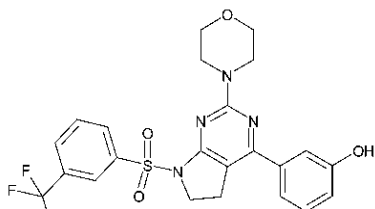
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-трифторметил-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,62 (1Н, шс), 8,25 (2Н, д, J=8,23Гц), 8,04 (2Н, д, J=8,42Гц), 7,21-7,32 (3Н, м), 6,80-6,90 (1Н, м), 4,14 (2Н, т, J=8,14Гц), 3,66 (8Н, дд, J=17,11, 4,85Гц), 3,22 (2Н, т, J=8,05Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) *m/z* 507 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-27

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(3-трифторметил-бензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (C-27)



Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 3-трифторметил-бензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

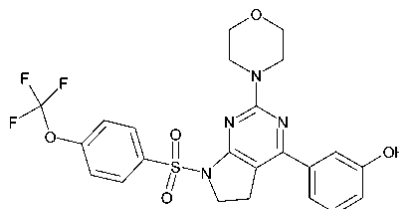
¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,59 (1Н, шс), 8,31-8,37 (2Н, м), 8,14 (1Н, д, J=7,68Гц), 7,90 (1Н, т, J=7,78Гц), 7,22-7,32 (3Н, м), 6,81-6,88 (1Н, м),

4,15 (2Н, т, J=8,05Гц), 3,65 (8Н, д, J=1,83Гц), 3,22 (2Н, т, J=8,05Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) *m/z* 507 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-28

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(4-трифторметокси-бензолсульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-фенол (C-28)



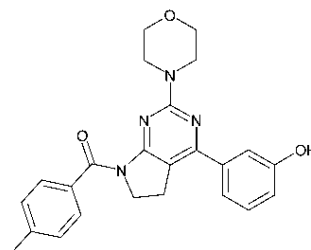
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-трифторметоксибензолсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,60 (1Н, шс), 8,14-8,22 (2Н, м), 7,64 (2Н, д, J=7,87Гц), 7,21-7,32 (3Н, м), 6,81-6,89 (1Н, м), 4,12 (2Н, т, J=8,05Гц), 3,58-3,73 (8Н, м), 3,22 (2Н, т, J=8,14Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) *m/z* 523 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-29

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*n*-толіл-метанон (C-29)



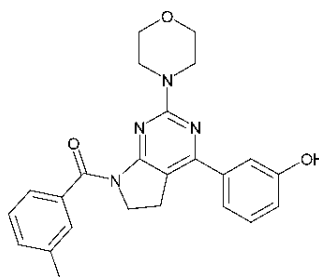
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-метил-бензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,62 (1Н, с), 7,13-7,48 (7Н, м), 6,78-6,93 (1Н, м), 4,08 (2Н, т, J=7,9Гц), 2,97-3,53 (10Н, м), 2,34 (3Н, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) *m/z* 417 [(M+H)⁺].

Приклад 1-С-30

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*m*-толіл-метанон (C-30)



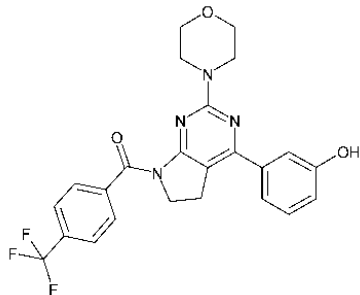
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 3-метилбензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,63 (1H, шс), 7,15-7,42 (7H, м), 6,72-6,97 (1H, м), 4,09 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,98-3,58 (10H, м), 2,32 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-31

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-(4-трифторметил-феніл)-метанон (C-31)



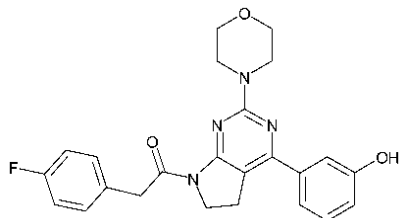
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 4-трифторметилбензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,85 (1H, шс), 7,82 (2H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,70 (2H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,22-7,39 (3H, м), 6,78-6,93 (1H, м), 4,12 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,38 (8H, шс), 3,22 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 471 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-32

2-(4-Фтор-феніл)-1-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-етанон (C-32)



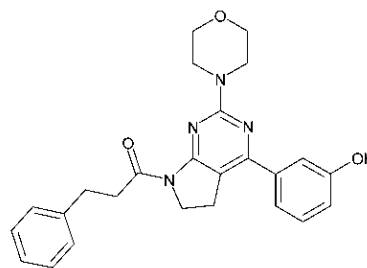
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи (4-фторфеніл)ацетилхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,80 (1H, шс), 7,21-7,46 (5H, м), 7,13 (2H, т, $J=8,9\text{Гц}$), 6,82-6,92 (1H, м), 4,47 (2H, с), 3,96 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,68 (8H, д, $J=6,2\text{Гц}$), 3,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 435 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-33

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-3-феніл-пропан-1-он (C-33)



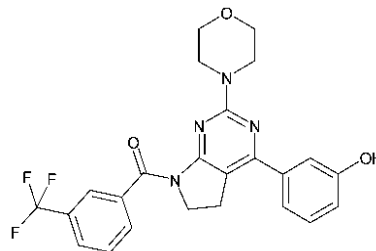
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 3-фенілпропіонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 7,03-7,47 (8H, м), 6,73-6,92 (1H, м), 3,91 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,59 (8H, шс), 3,40 (2H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,09 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,92 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 431 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-34

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-(3-трифторметил-феніл)-метанон (C-34)



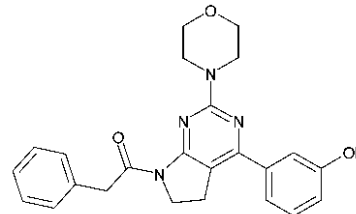
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 3-трифторметилбензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,85 (1H, шс), 7,74-7,94 (3H, м), 7,69 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,35 (1H, с), 7,24-7,31 (2H, м), 6,83-6,91 (1H, м), 4,12 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,38 (8H, шс), 3,22 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 471 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-35

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-2-феніл-етанон (C-35)



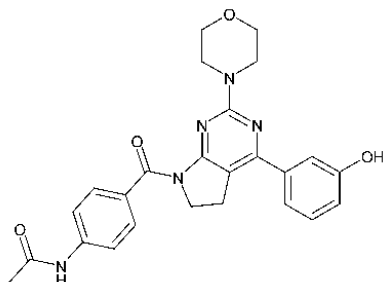
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи фенілацетилхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,62 (1H, с), 7,19-7,42 (8H, м), 6,84-6,92 (2H, м), 4,49 (2H, с), 3,98 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,67 (8H, дд, $20,5, J=5,0\text{Гц}$), 3,15 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-36

N-{4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]-феніл}-ацетамід (C-36)



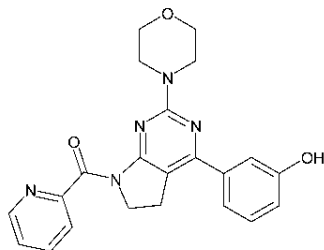
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 4-ацетиламінобензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 10,14 (1H, c), 7,60 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,46 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,33 (1H, c), 7,26 (2H, д, $J=4,9$ Гц), 6,79-6,94 (1H, м), 4,05 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 3,41 (8H, шс), 3,18 (2H, т, $J=8,0$ Гц), 2,08 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 460 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-37

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл-метанон (C-37)



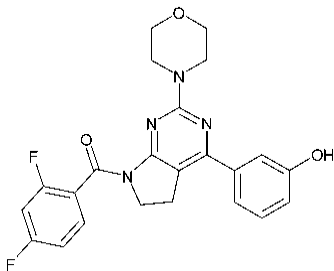
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи піридин-2-карбонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,64 (1H, c), 8,57 (1H, д, $J=5,3$ Гц), 7,93 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J=8,2,5,4$ Гц), 7,35 (1H, c), 7,24-7,33 (2H, м), 6,82-6,91 (1H, м), 4,13 (3H, т, $J=8,0$ Гц), 3,40 (8H, шс), 3,25 (2H, т, $J=8,1$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-38

(2,4-Дифтор-феніл)-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-метанон (C-38)



Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 2,4-

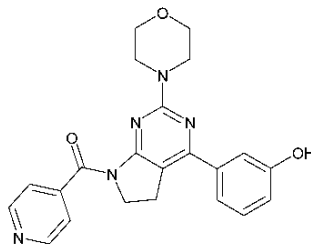
дифторбензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,67 (1H, шс), 7,50-7,65 (1H, м), 7,24-7,44 (4H, м), 7,20 (1H, т, $J=8,5$ Гц), 6,83-6,92 (1H, м), 4,13 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,46 (8H, шс), 3,20-3,27 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 439 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-39

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-4-іл-метанон (C-39)



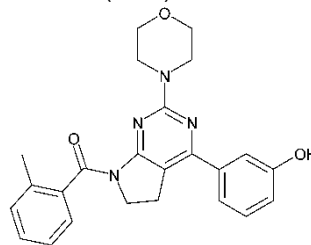
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи піридин-4-карбонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,64 (1H, c), 8,67 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 7,45 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 7,35 (1H, c), 7,25-7,32 (2H, м), 6,88 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 4,12 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,41 (8H, шс), 3,23 (2H, т, $J=8,1$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 404 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-40

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-о-толіл-метанон (C-40)



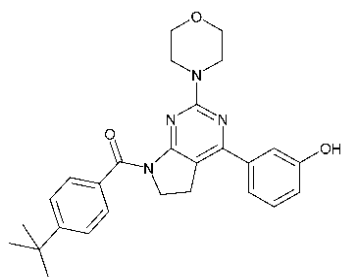
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 2-метилбензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,70 (1H, шс), 7,12-7,41 (7H, м), 6,76-6,92 (1H, м), 4,14 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,37 (8H, д, $J=3,7$ Гц), 3,23 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 2,17 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-41

(4-трет-Бутил-феніл)-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-метанон (C-41)



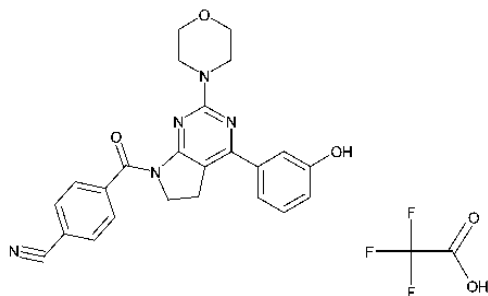
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-трет-бутилбензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,60 (1H, с), 7,44 (4H, с), 7,23-7,37 (3H, м), 6,79-6,91 (1H, м), 4,09 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,21 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,09-3,50 (8H, м), 1,30 (9H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-42

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл]-бензонітрil, сіль з трифтороцтовою кислотою (С-42)



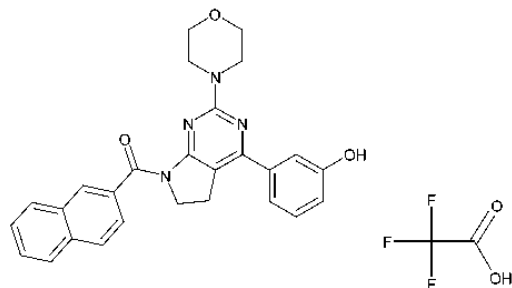
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-ціанобензоїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,62 (1H, шс), 7,95 (2H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 7,68 (2H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 7,19-7,41 (3H, м), 6,87 (1H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 4,13 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,32-3,69 (8H, м), 3,24 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 428 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-43

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-нафталін-2-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (С-43)



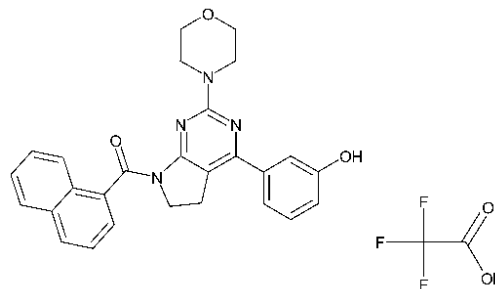
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи нафталін-2-карбонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,61 (1H, с), 8,10 (1H, с), 7,92-8,04 (3H, м), 7,53-7,65 (3H, м), 7,24-7,38 (3H, м), 6,79-6,94 (1H, м), 4,17 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,26 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,04 (8H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-44

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-нафталін-1-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (С-44)



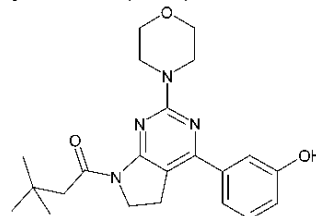
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи нафталін-1-карбонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,61 (1H, шс), 7,99 (2H, дд, $J=7,8$, $4,3\text{Гц}$), 7,75 (1H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,44-7,60 (4H, м), 7,22-7,36 (3H, м), 6,81-6,92 (1H, м), 4,30 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,54 (4H, шс), 3,28 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,11 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-45

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-3,3-диметилбутан-1-он (С-45)



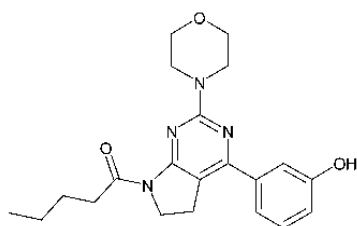
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 3,3-диметилбутирилхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,61 (1H, с), 7,23-7,40 (3H, м), 6,87 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 3,96 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,72 (8H, дд, $J=16,3,4,9\text{Гц}$), 3,18 (2H, с), 3,12 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 1,02 (9H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 397 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-46

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-пентан-1-он (С-46)



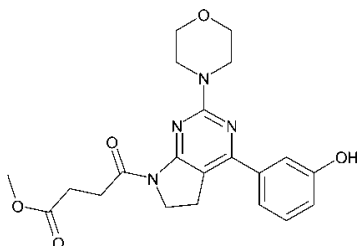
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи пентаноїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,62 (1H, шс), 7,23-7,41 (3H, м), 6,87 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 3,93 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,70 (8H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 3,13 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,05 (2H, т, $J=15,1\text{Гц}$), 1,54-1,66 (2H, м), 1,26-1,42 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 383 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-47

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляної кислоти метиловий естер (С-47)



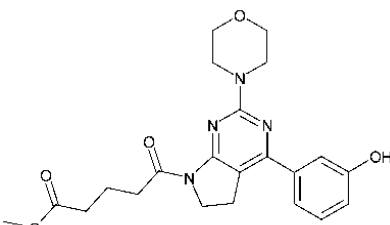
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 3-хлоркарбоніл-пропіонової кислоти метиловий естер, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,62 (1H, шс), 7,22-7,41 (3H, м), 6,87 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 3,94 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,71 (8H, дд, $J=14,7, 4,7\text{Гц}$), 3,60 (3H, с), 3,28-3,32 (2H, м), 3,16 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 2,64 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 413 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-48

5-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-5-оксо-пентанової кислоти метиловий естер (С-48)



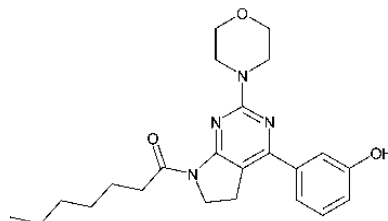
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи 4-хлоркарбоніл-масляної кислоти метиловий естер, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,61 (1H, с), 7,24-7,40 (3H, м), 6,87 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 3,94 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,70 (8H, д, $J=3,6\text{Гц}$), 3,58 (3H, с), 3,01-3,21 (4H, м), 2,40 (2H, т, $J=7,3\text{Гц}$), 1,80-1,94 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 427 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-49

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-гептан-1-он (С-49)



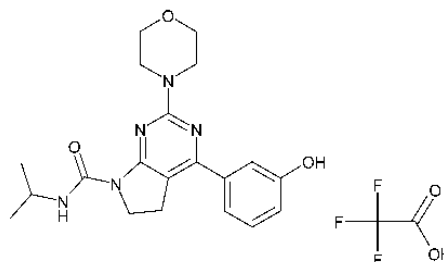
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи гептаноїлхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,62 (1H, шс), 7,17-7,42 (3H, м), 6,86 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 3,93 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,70 (8H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 3,13 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,04 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 1,55-1,67 (2H, м), 1,30 (3H, т, $J=13,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 411 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-50

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти ізопропіламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (С-50)



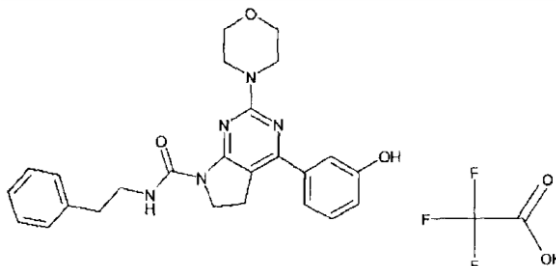
Таким же самим чином як і Приклади 1-С-07 і 1-С-08, використовуючи ізопропілізоціанат, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,59 (1H, с), 8,69 (1H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 7,23-7,44 (3H, м), 6,86 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 3,93 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,81-3,90 (1H, м), 3,69 (8H, д, $J=7,1\text{Гц}$), 3,15 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 1,18 (6H, д, $J=6,5\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 384 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-С-51

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти фенетил-амід, сіль з трифтороцтовою кислотою (С-51)



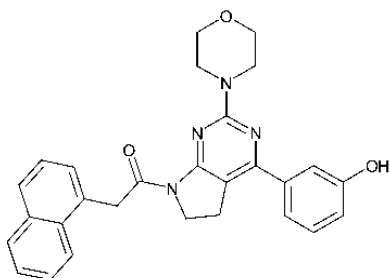
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи 2-фенілетилізоціанат, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,61 (1H, шс), 8,61 (1H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 7,14-7,44 (8H, м), 6,86 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 3,95 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,31-3,65 (10H, м), 3,14 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,81 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 446 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-52

1-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-нафталін-1-іл-етанон (C-52)



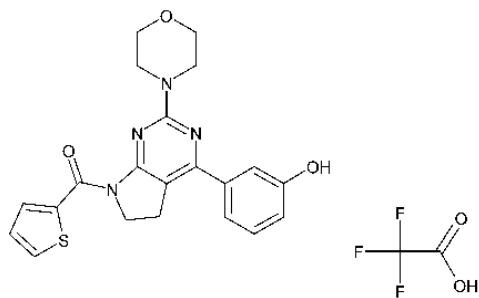
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи нафталін-1-іл-ацетилхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,63 (1H, шс), 7,90-8,03 (2H, м), 7,84 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,22-7,59 (7H, м), 6,88 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 4,91 (2H, с), 4,05 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,49 (8H, дд, $J=16,8, 4,0\text{Гц}$), 3,21 (2H, т, $J=7,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 467 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-53

[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-тіофен-2-іл-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-53)



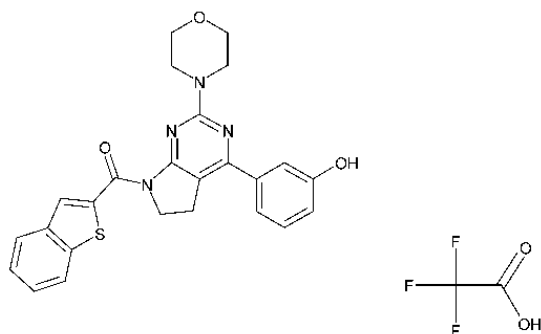
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи тіофен-2-карбонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,61 (1H, шс), 7,85 (1H, д, $J=4,9\text{Гц}$), 7,70 (1H, д, $J=4,9\text{Гц}$), 7,24-7,43 (3H, м), 7,15 (1H, дд, $J=4,9, 3,8\text{Гц}$), 6,88 (1H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 4,09 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,39-3,58 (8H, м), 3,20 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 409 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-54

Бензо[β]тіофен-2-іл-[4-(3-гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-54)



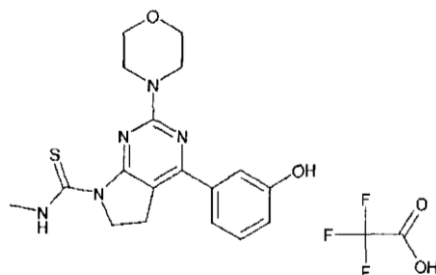
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи бензо[β]тіофен-2-карбонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,63 (1H, с), 8,05 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,98 (1H, с), 7,95 (1H, д, $J=7,1\text{Гц}$), 7,41-7,53 (2H, м), 7,26-7,37 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 4,15 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,14-3,32 (10H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-55

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти метиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-55)



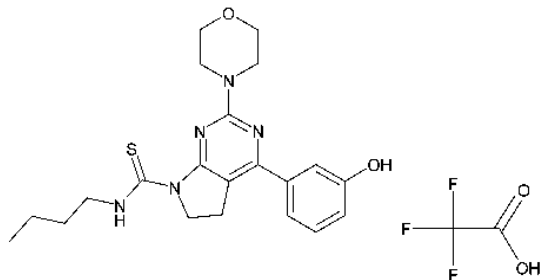
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи ізотіоціанатометан, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 10,88 (1H, с), 9,63 (1H, шс), 7,23-7,45 (3H, м), 6,88 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 4,29 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,70 (8H, д, $J=3,0\text{Гц}$), 3,15-3,23 (2H, м), 3,14 (3H, д, $J=4,5\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 372 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-C-56

4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти бутиламід, сіль з трифтороцтовою кислотою (C-56)



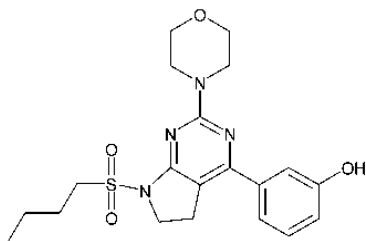
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи ізотіоціанатобутан, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 10,96 (1H, с), 7,23-7,45 (3H, м), 6,88 (1H, д, J=7,9Гц), 4,28 (2H, т, J=8,7Гц), 3,69 (8H, д, J=7,2Гц), 3,59-3,65 (2H, м), 3,17 (2H, т, J=8,3Гц), 1,56-1,67 (2H, м), 1,30-1,43 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4 Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 414 [(M+H)⁺].

Приклад 1-C-57

3-[7-(Бутан-1-сульфоніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-фенол (C-57)



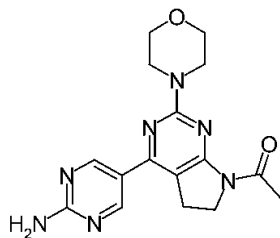
Таким же самим чином як і Приклади 1-C-07 і 1-C-08, використовуючи бутилсульфонілхлорид, одержували бажану сполуку.

Приклад 1-D

Біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, що використовується в наступних Прикладах 1-D-01, 1-D-02, 1-D-03, 1-D-04, 1-D-07, 1-D-08, 1-D-16, 1-D-17, 1-D-18, 1-D-19, 1-D-21, 1-D-23 - 1-D-335 одержували згідно з Прикладом 1-J-02 описаним далі.

Приклад 1-D-01

1-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-етанон (D-01)



До дихлоретанового розчину (2 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,185 ммоль), додавали піридин (45 мкл, 0,556 ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (2,3 мг, 0,0185 ммоль) і потім додавали оцтовий ангідрид (52 мкл, 0,556 ммоль), після чого кип'ятили 3 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали насичений водний розчин хлориду амонію, і пропускали крізь трубку Ватмана. Одержану органічну фазу концентрували при пониженому тиску, одержуючи

1-(4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-етанон як неочищений продукт. До суміші додавали TFA (2 мл) і концентровану сірчану кислоту (2 краплі), після чого перемішували при 40°C протягом 4 годин.

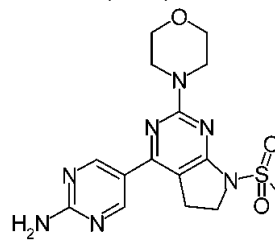
Після концентрування TFA при пониженому тиску, додавали воду, після чого нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію. Після фільтрування твердої речовини, додавали дихлорметан (5 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, і тверду речовину відфільтровували, одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (29,3 мг, вихід 46%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 7,15 (2H, с), 3,93 (2H, т, J=8,3Гц), 3,73-3,65 (8H, м), 3,16 (2H, т, J=8,3Гц), 2,57 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 342 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-02

5-(7-Метансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-02)



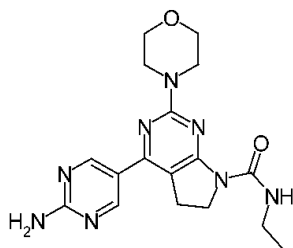
До тетрагідрофуранового розчину (2 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,185 ммоль), додавали 60% гідрід натрію (222 мг, 5,56 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До суміші, додавали мезилхлорид (430 мкл, 5,56 ммоль), після чого кип'ятили 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали насичений водний розчин хлориду амонію і пропускали крізь трубку Ватмана. Одержану органічну фазу концентрували при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=200/1), одержуючи [5-(7-метансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін (80,2 мг, вихід 70%). До суміші додавали трифтороцтову кислоту (1 мл) і концентровану сірчану кислоту (2 краплі), після чого перемішували при 40°C протягом 3 годин. Після концентрування трифтороцтової кислоти при пониженому тиску, додавали воду, після чого нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію. Тверду речовину фільтрували, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/2М амоній в метанолі=30/1), одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (14,9 мг, вихід 31%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,79 (2H, с), 7,15 (2H, с), 3,98 (2H, т, J=8,3Гц), 3,74-3,65 (8H, м), 3,23 (2H, т, J=8,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 378 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-03

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти етиламід (D-03)



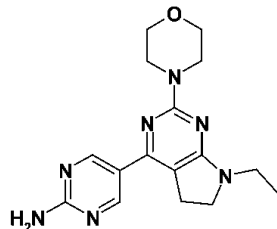
До дихлоретанового розчину (2 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,185 ммоль), додавали триетиламін (780 мкл, 5,56 ммоль) і етилізоеанат (780 мкл, 5,56 ммоль), після чого кип'ятили 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали насичений водний розчин хлориду амонію і пропускали крізь трубку Ватмана. Одержаний органічний шар концентрували при пониженому тиску, після чого очищали колоновою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1), одержуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти етиламід (110,1 мг, вихід 97%). До суміші додавали трифтороцтову кислоту (1 мл) і концентровану сірчану кислоту (2 краплі), після чого перемішували при 40°C протягом 3 годин. Після концентрування TFA при пониженому тиску, додавали воду, після чого нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію. Тверду речовину фільтрували, після чого очищали колоновою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/2М амоній в метанолі=50/1), одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (20,9 мг, вихід 31%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 8,62 (1H, т, J=4,9Гц), 7,13 (2H, c), 3,94 (2H, т, J=8,5Гц), 3,72-3,64 (8H, м), 3,37-3,33 (3H, м), 3,17 (2H, т, J=8,5Гц), 1,14 (2H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 371 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-04

5-(7-Етил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-04)



Біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміні (54 мг) розчиняли в диметилформаміді (5 мл), і при охолодженні льодом додавали гідрід натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 5 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім по краплям додавали етилідодид (9 мкл), реакційну суміш ще перемішували протягом 10 годин, і надалі розводили водою (20 мл), після чого ек-

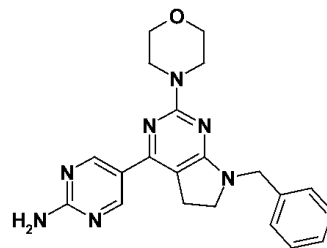
трагували етилацетатом (10 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, і сушили сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колоновою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=20/0 до 10/1), одержуючи [5-(7-етил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-аміні як безбарвну тверду речовину (49 мг, 86%). Згадану вище безбарвну тверду речовину розчиняли в трифтороцтовій кислоті (2 мл) і додавали концентровану сірчану кислоту (1 крапля), після чого перемішували при 100°C протягом 1 години. Розчинник концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок розводили водою (2 мл), фільтрували одержаний осад, після чого промивали водою. Неочищений продукт очищали колоновою хроматографією на аміно-силікагелі (дихлорметан), одержуючи безбарвний порошок (18 мг, 64%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,84 (2H, c), 5,23 (2H, c), 3,83-3,74 (8H, м), 3,59 (2H, т, J=8,1Гц), 3,45 (2H, к, J=7,2Гц), 3,13 (2H, т, J=8,1Гц), 1,18 (2H, т, J=7,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 328 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-05

5-(7-Бензил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-05)



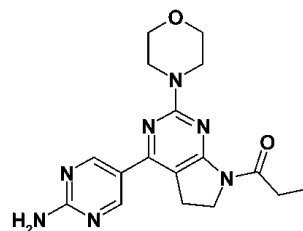
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-04, використовуючи бензилбромід, одержували бажану сполуку як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,86 (1H, c), 7,32 (5H, м), 5,22 (2H, c), 4,61 (2H, c), 3,85-3,76 (8H, м), 3,50 (2H, т, J=8,2Гц), 3,12 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-06

1-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-пропан-1-он (D-06)



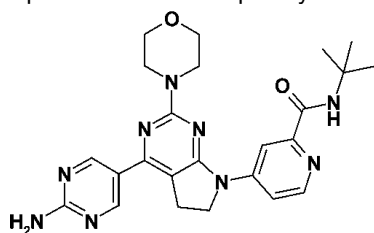
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, використовуючи пропіонілхлорид, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, c), 5,28 (2H, c), 4,10 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,75-3,80 (8H, м), 3,16 (2H, д, $J=8,3\text{Гц}$), 3,10 (2H, к, $J=7,3\text{Гц}$), 1,24 (2H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 356 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-D-07

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонової кислоти трет-бутиламід (D-07)



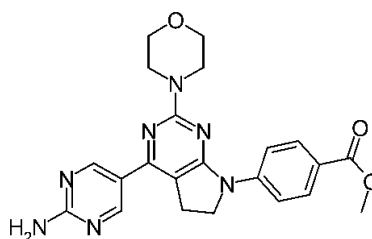
Біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг), ацетат паладію (1,7 мг), S-Phos (6,2 мг), 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід (64 мг) і фосфату калію (64 мг) перемішували в диметилформаміді (1,5 мл) в атмосфері аргону при 100°C протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і надалі розводили водою (20 мл), після чого екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=5/0 - 3/1), одержуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-піридин-2-карбонової кислоти трет-бутиламід як блідожовту тверду речовину (44 мг, 41%). Згадану вище сполуку розчиняли в трифтороцтовій кислоті (3 мл), і кип'ятили 5 годин в присутності N-ацетилцистеїну (33 мг, 3,3 еквівалентів). Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і до одержаного залишку додавали воду (2 мл), після чого нейтралізували насиченим водним бікарбонатом натрію. Одержаний осад фільтрували і сушили і очищали колонковою хроматографією на аміносилікагелі (дихлорметан), одержуючи безбарвний порошок (17 мг, 58%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,84 (2H, c), 8,47 (1H, м), 8,09-8,05 (1H, м), 7,16 (1H, c), 4,16 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,72 (8H, м), 3,25 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 1,42 (9H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 476 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-D-08

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти метиловий естер (D-08)



Розчин біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-

морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (200 мг, 0,370 ммоль), 4-бромбензойної кислоти метилового естеру (95 мг, 0,444 ммоль), ацетату паладію (10,0 мг, 0,0444 ммоль), S-Phos (36,4 мг, 0,0888 ммоль) і фосфату калію (157 мг, 0,740 ммоль) в диметилформаміді (3 мл) дегазували ультразвуком, і перемішували при 100°C протягом 3 годин. До суміші, додавали воду і осад фільтрували, надалі розчиняли в дихлорметані і сушили над сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=200/1) одержуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти метиловий естер як жовтий порошок (143,5 мг, вихід 57%).

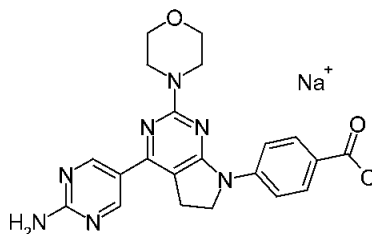
До продукту попередньої реакції (43,5 мг), додавали TFA (1 мл) і концентровану сірчану кислоту (2 краплі), після чого перемішували при 40°C протягом 4 годин. Концентрували при пониженому тиску і додавали воду, після чого нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію. Одержану тверду речовину фільтрували, додавали дихлорметан, витримували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, і тверду речовину фільтрували, одержуючи бажану сполуку (17,6 мг, вихід 63%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,82 (2H, c), 7,99-7,98 (4H, шм), 7,08 (2H, c), 4,13 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,83 (3H, c), 3,76-3,67 (8H, м), 3,32-3,29 (2H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 434 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-D-09

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти натрієва сіль (D-09)



Тетрагідрофуран/5М водний розчин гідроксиду натрію /30% розчин пероксиду водню=4/2/1 розчин 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти метилового естеру одержаного в Прикладі 1-D-08 кип'ятили протягом ночі, після чого нейтралізували 6М хлорводневою кислотою. Після фільтру-

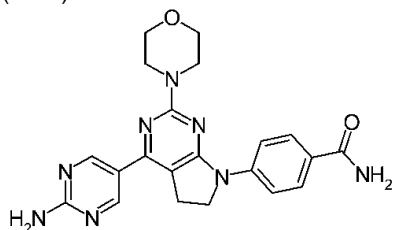
вання осаду, додавали трифтороцтову кислоту (1 мл) і концентровану сірчану кислоту (2 краплі), після чого перемішували при 40°C протягом 4 годин. Концентрували при пониженому тиску і додавали воду, після чого нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію. Після фільтрування одержаної твердої речовини, додавали дихлорметан/гексан=9/1, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, фільтрували тверду речовину. До суміші додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію що відповідає 1 еквіваленту гідроксиду натрію, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, і надалі концентрували при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 7,85 (2H, д, J=8,8Гц), 7,70 (2H, д, J=8,8Гц), 7,03 (2H, с), 4,09 (2H, т, J=7,8Гц), 3,75-3,65 (8H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 420 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-10

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензамід (D-10)



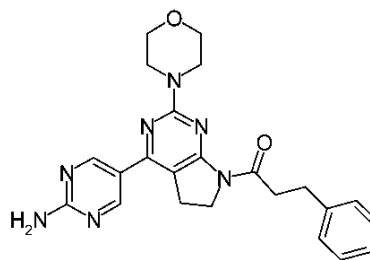
До розчину 4-{4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти (30 мг, 0,0468 ммоль) одержаної в Прикладі 1-D-09 в диметилформаміді (1 мл), додавали основу Хуніга (41 мкл, 0,234 ммоль), HOBt моногідрат (8,3 мг, 0,0468 ммоль), WSC гідрохлорид (17,6 мг, 0,0702 ммоль) і хлорид амонію (5,0 мг, 0,0936 ммоль), після чого перемішували при 80°C протягом 3 годин. До суміші додавали воду (5 мл) і тверду речовину відфільтровували. До суміші додавали трифтороцтову кислоту (1 мл) і концентровану сірчану кислоту (2 краплі), після чого перемішували при 40°C протягом 3 годин. Після концентрування TFA при пониженому тиску, додавали воду, після чого нейтралізували 1М водним розчином гідроксиду натрію. Тверду речовину фільтрували і надалі суспендували в дихлорметан/гексан=9/1, перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого фільтрували тверду речовину, одержуючи бажану сполуку.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 7,95-7,82 (4H, м), 7,22-7,06 (2H, м), 4,14 (2H, т, J=8,5Гц), 3,76-3,67 (8H, м), 3,31 (2H, т, J=8,5Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 419 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-11

1-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фенілпропан-1-он (D-11)



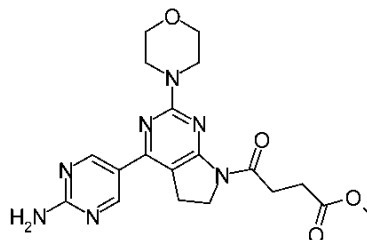
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, використовуючи 3-фенілпропанолхлорид, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (TFA-d) δ (м.ч.): 9,22 (2H, с), 7,30-7,15 (5H, м), 4,34 (2H, шт), 4,02-3,91 (8H, м), 3,33 (4H, м), 3,07 (2H, шт).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 432 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-12

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляної кислоти метиловий естер (D-12)



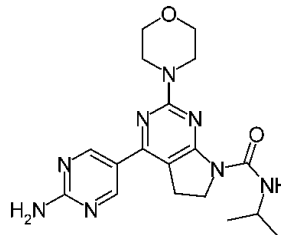
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, використовуючи метил 4-хлор-4-оксобутилат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (TFA-d) δ (м.ч.): 9,25 (2H, с), 4,42 (2H, м), 4,04 (8H, м), 3,81 (3H, с), 3,38-3,27 (4H, м), 2,90 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 414 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-13

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти ізопропіламід (D-13)



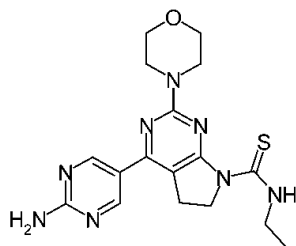
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-03, використовуючи ізопропілізоціанат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,71 (1H, д, J=7,3Гц), 5,32 (2H, с), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 4,07 (1H, м), 3,79 (8H, м), 3,17 (2H, т, J=8,1Гц), 1,25 (6H, д, J=6,5Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 385 [(M+H)⁺].

Приклад 1-D-14

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-тіокарбонової кислоти етиламід (D-14)



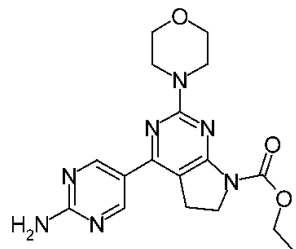
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-03, використовуючи етилтіоізоціанат, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (TFA-d) δ (м.ч.): 9,20 (2H, с), 4,59 (2H, шт), 4,07-3,95 (8H, м), 3,71 (2H, м), 3,29 (2H, шт), 1,30 (2H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 387 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-D-15

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти етиловий естер (D-15)



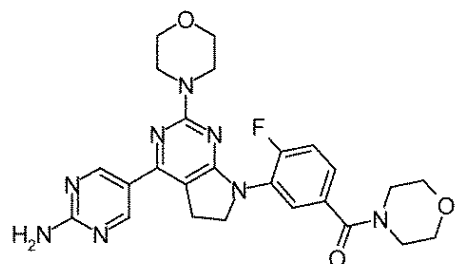
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, використовуючи етилхлороформіат, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 5,28 (2H, с), 4,33 (2H, к, $J=7,3\text{Гц}$), 4,07 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 3,89-3,76 (8H, м), 3,18 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 1,38 (2H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 372 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-D-16

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-16)



До дихлорметанового розчину (4 мл) 3-бром-4-фторбензойної кислоти (200 мг, 0,694 ммоль) додавали WSCI (262 мг, 1,37 ммоль), морфолін (95,5 мкл, 1,10 ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (112 мг, 0,917 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш розводили етилацетатом (10 мл) і органічний шар сушили послідовно насиченим водним розчином хлориду амонію (10 мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10 мл). Орга-

нічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску, неочищений (3-бром-4-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон одержували як безбарвну тверду речовину (274 мг).

Диметилформамідний розчин (2 мл) одержаного (3-бром-4-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанону (56,1 мг), біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (70,0 мг, 0,130 ммоль), ацетату паладію (2,9 мг, 0,013 ммоль), X-Phos (12,4 мг, 0,0261 ммоль) і фосфату калію (55,1 мг, 0,260 ммоль) дегазували ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 6 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, після чого розводили дихлорметаном (10 мл), промивали розсолем (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), одержуючи {3-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон як блідо-коричневу тверду речовину (90,0 мг, 93%).

Її розчиняли в TFA (2 мл) і додавали N-ацетилцистеїн (43,3 мг, 0,265 ммоль), після чого кип'ятили 5 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=20/1), одержуючи {3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон як жовтий порошок (44,0 мг, 67%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,78 (2H, с), 7,70 (1H, дд, $J=7,4$, $1,8\text{Гц}$), 7,48-7,18 (4H, м), 4,12 (2H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 3,83-3,50 (16H, м), 3,33 (2H, т, $J=7,7\text{Гц}$).

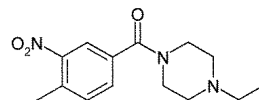
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 507 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-17

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (D-17)

Стадія А

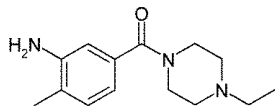
(4-етил-піперазин-1-іл)-(4-метил-3-нітро-феніл)-метанон



До 4-метил-3-нітро-бензойної кислоти (730 мг, 4,03 ммоль), WSCI (930 мг, 4,85 ммоль), HOBT (110 мг, 0,674 ммоль) і N-етилпіперазин (608 мкл, 4,79 ммоль) додавали дихлорметан (8 мл), після чого перемішували протягом 13 годин. Реакційну суміш промивали водним розчином хлориду амонію і надалі сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи (4-етил-піперазин-1-іл)-(4-метил-3-нітро-феніл)-метанон (1,06 г, 95%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 278 (M+H)⁺.

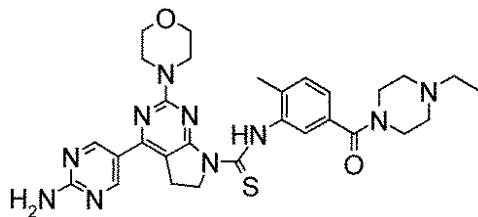
Стадія В
(4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанон



(4-Етил-піперазин-1-іл)-(4-метил-3-нітро-феніл)-метанон (1,06 г, 3,82 ммоль) одержаний на Стадії А перемішували протягом 16 годин в метанолі (20 мл) в атмосфері водню в присутності 10% паладію на вугіллі. Після фільтрування реакційної суміші, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанон (1,0 г, кільк.).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 248 (M+H)⁺.

Стадія С
4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (D-17)



Дихлорметановий розчин (3 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,185 ммоль), піридину (30 мкл, 0,37 ммоль) і тіофосгену (28 мкл, 0,37 ммоль) перемішували протягом 40 хвилин. Його концентрували і сушили при пониженому тиску, і надалі додавали (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанон (90 мг, 0,390 ммоль) одержаний на Стадії В, після чого перемішували в дихлорметані (3 мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш промивали водним розчином хлориду амонію і надалі сушили над сульфатом натрію. Осушник видаляли, після чого концентрували і сушили. До суміші додавали TFA (2 мл), після чого перемішували при 80°C протягом 4 годин. Після видалення TFA при пониженому тиску, додавали дихлорметан, після чого промивали водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=10/1) одержуючи 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (42 мг, 39%) як біло-жовтий порошок.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,5 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,54 (1H, с), 7,30 (2H, с), 5,32 (2H, с), 4,58 (2H, т, J=8,1Гц), 3,75-3,61 (12H, м), 3,25 (2H, т,

J=8,1Гц), 2,49-2,41 (6H, м), 2,32 (3H, с), 1,10 (3H, т, J=7,3Гц).

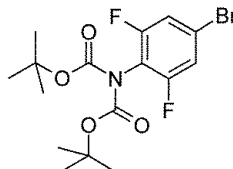
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 589 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-18

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніл]-амід (D-18)

Стадія А

N,N-ди-Вос-4-бром-2,6-дифтор-феніламін



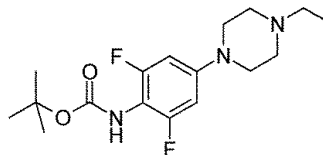
4-Бром-2,6-дифтор-феніламін (10 г, 48 ммоль) розчиняли в DMF (100 мл), і (Вос)₂O (23,1 г, 106 ммоль) і додавали DMAP (176 мг, 1,44 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Додавали воду 200 мл і одержану тверду речовину фільтрували, одержуючи неочищений продукт як безбарвну тверду речовину (18,3 г, 93%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 7,14 (2H, ддд, J=11,2, 3,2, 2,1Гц), 1,43 (18H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 408,410 (M+H)⁺.

Стадія В

N-Вос-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламін



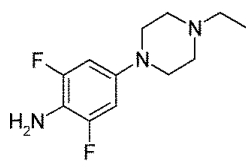
До розчину N,N-ди-Вос-4-бром-2,6-дифтор-феніламіну (9,0 г, 22,0 ммоль) одержаного на Стадії А, ацетату паладію (49 мг, 0,218 ммоль), S-Phos (181 мг, 0,441 ммоль), трет-бутоксикалію (4,45 г, 39,7 ммоль) в толуолі (100 мл), додавали 1-етил-піперазин (4,20 мл, 33,1 ммоль), після чого перемішували при 60°C протягом 14 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 100 мл води, після чого екстрагували етилацетатом (100 мл×2). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли при пониженому тиску. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 10/1), одержуючи таким чином бажану сполуку (2,4 г, 32%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,42 (2H, дт, J=17,4, 3,3Гц), 5,74 (1H, с), 3,21-3,15 (4H, м), 2,60-2,54 (4H, м), 2,46 (2H, к, J=7,3Гц), 1,49 (9H, с), 1,12 (3H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 342 (M+H)⁺.

Стадія С

4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламін



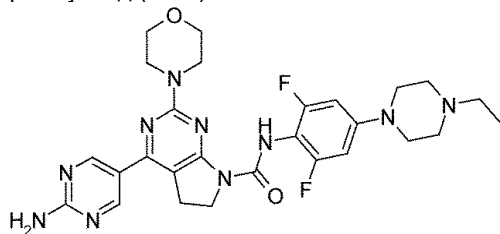
До розчину N-Вос-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну (2,4 г, 7,03 ммоль) одержаного на Стадії В в етилацетаті (20 мл), додавали 6М-НСІ вод. (10 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додавали 5М-NaOH вод. доводячи рН до 8, після чого екстрагували етилацетатом (50 млх2). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли при пониженому тиску. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 20/1), після чого розчиняли в мінімальній кількості дихлорметана. Додавали n-гексан і маслянистий компонент видаляли, одержуючи бажану сполуку як коричневу тверду речовину (1,33 г, 78%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,44 (2H, ддд, J=20,4, 10,7, 2,9Гц), 3,37 (2H, с), 3,07-3,04 (4H, м), 2,61-2,55 (4H, м), 2,46 (2H, к, J=7,2Гц), 1,12 (3H, т, J=7,2 Гц).

ESI (PX-MS позитивна методика) m/z 242 (M+H)⁺.

Стадія D

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніл]-амід (D-18)



До розчину біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (2,48 г, 4,59 ммоль) в дихлорметані (50 мл), додавали піридин (743 мкл, 9,19 ммоль), після чого охолоджували до 0°C. До суміші додавали трифосген (2,73 г, 9,19 ммоль), піднімали температуру до кімнатної, після чого перемішували протягом 1 години. Розчинник відганяли при пониженому тиску, і знову розчиняли в дихлорметані (50 мл), до нього по краплям протягом 30 хвилин додавали розчин 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну (1,33 г, 5,51 ммоль) одержаний на Стадії С в дихлорметані (50 мл), після чого перемішували протягом 1 години. Додавали дихлорметан (100 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Додавали 100 мл дихлорметану, після чого адсорбували на силікагель і надалі розчинник відганяли при пониженому тиску. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 10/1), одержуючи 4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-

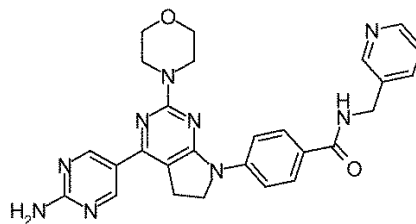
етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніл]-амід як неочищений продукт. Його розчиняли в TFA (45 мл) і додавали N-ацетилцистеїн (1,49 г, 9,15 ммоль), після чого кип'ятили 6 годин. Після виділення розчинника при пониженому тиску, додавали 5М-NaOH вод. доводячи рН до 8 і одержану тверду речовину промивали водним бікарбонатом натрію (50 мл), водою (50 мл) і метанолом (50 мл), після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 10/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (1,34 г, 52%).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,15 (1H, с), 8,84 (2H, с), 7,22 (2H, с), 6,73 (2H, д, J=11,7Гц), 4,01 (2H, т, J=8,0Гц), 3,67 (8H, с), 3,26 (2H, т, J=8,0Гц), 3,22-3,16 (4H, м), 2,48-2,44 (4H, м), 2,36 (2H, к, J=7,1Гц), 1,03 (3H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-MS позитивна методика) m/z 567 (M+H)⁺.

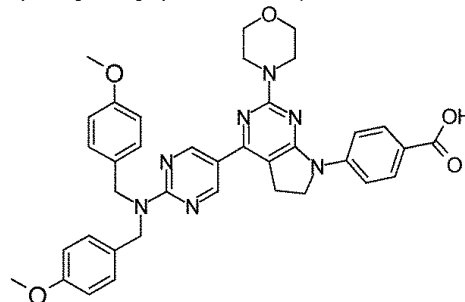
Приклад 1-D-19

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-19)



Стадія А

4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойна кислота



Диметилформамідний розчин (15 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (700 мг, 1,30 ммоль), 4-бромбензойної кислоти (313 мг, 1,56 ммоль), трис(добензіліденацетон)дипаладію (29,7 мг, 0,0324 ммоль), X-Phos (61,8 мг, 0,130 ммоль) і фосфату калію (881 мг, 4,15 ммоль) дегазували ультразвуком, і перемішували при 100°C протягом 16 годин в атмосфері азоту. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали 6М хлорводневу кислоту (2 мл) і воду (15 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, і додавали етилацетат (10 мл), після чого опромінювали ультразвуком. Тверду речовину

фільтрували і промивали етилацетатом, 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту одержували як жовту тверду речовину (855 мг, 100%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 660 (M+H)⁺.

Стадія В

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-19)

До DMF розчину (2 мл) 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти (60,0 мг, 0,0909 ммоль) одержаної на Стадії А, додавали 3-(амінометил)піридин (18,4 мкл, 0,182 ммоль), WSCI (34,9 мг, 0,182 ммоль), HOBt (12,3 мг, 0,0909 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (63,4 мкл, 0,364 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл) і промивали водою (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску, неочищений продукт - 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-піридин-3-ілметил-бензамід одержували як коричневу тверду речовину (115 мг).

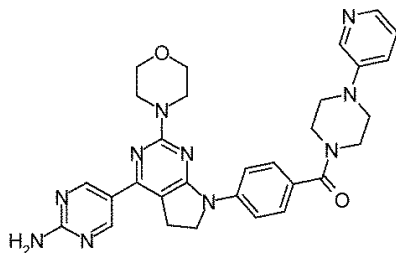
Її розчиняли в TFA (2 мл), і додавали N-ацетилцистеїн (32,7 мг, 0,200 ммоль), після чого кип'ятили 16 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=15/1), одержуючи 4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-3-ілметил-бензамід як жовтий порошок (34,0 мг, 73%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,04 (1H, м), 8,82 (2H, с), 8,64 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=4,3Гц), 7,95 (4H, с), 7,87 (1H, м), 7,52 (1H, м), 7,14 (2H, шс), 4,53 (2H, д, J=4,3Гц), 4,13 (2H, т, J=8,2Гц), 3,78-3,66 (8H, м), 3,32 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 510 (M+H)⁺.

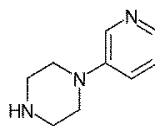
Приклад 1-D-20

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-20)



Стадія А

1-піридин-3-іл-піперазин



Толуольний розчин (6 мл) 3-бромпіридину (300 мг, 1,89 ммоль), піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (389 мг, 2,09 ммоль), трис(добензіліденацетон)дипаладію (43,4 мг, 0,0474 ммоль), Ксантфос (54,9 мг, 0,0949 ммоль) і трет-бутоксиду калію (469 мг, 4,18 ммоль) дегазували ультразвуком, і перемішували при 80°C протягом 17 годин в атмосфері азоту. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали воду (20 мл), після чого двічі екстрагували дихлорметаном (20 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=30/1), одержуючи неочищений продукт 4-піридин-3-іл-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру як жовту рідину (510 мг).

До суміші додавали TFA (5 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок адсорбували на SCX смоли і промивали метанолом (20 мл), після чого елюювали 2M амонієм в метанолі (20 мл). Елюент концентрували при пониженому тиску, одержуючи 1-піридин-3-іл-піперазин як жовту рідину (181 мг, 58%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 164 (M+H)⁺.

(Також можна синтезувати цю сполуку згідно з Chem. Pharm. Bull. 49(19)1314-1320)

Стадія В

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-20)

До DMF розчину (2 мл) 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти (60,0 мг, 0,0909 ммоль) одержаної на Стадії А в Прикладі 1-D-19, додавали 1-піридин-3-іл-піперазин (29,7 мг, 0,182 ммоль), WSCI (34,9 мг, 0,182 ммоль), HOBt (12,3 мг, 0,0909 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (63,4 мкл, 0,364 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл) і промивали водою (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску, неочищений продукт (4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон одержували як коричневу тверду речовину (121 мг).

Його розчиняли в TFA (2 мл) і додавали N-ацетилцистеїн (32,7 мг, 0,200 ммоль), після чого кип'ятили 16 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=15/1), одержуючи {4-

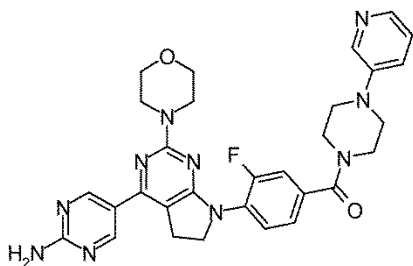
[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл)-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон як жовтий порошок (39,7 мг, 77%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,16 (2H, с), 8,78-8,47 (2H, м), 8,27 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 8,23-7,94 (2H, м), 7,85 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 7,46 (2H, шс), 4,53-3,59 (20H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

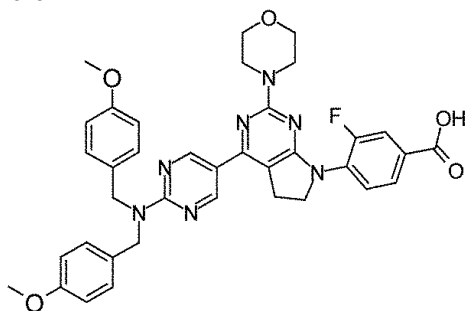
Приклад 1-D-21

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-21)



Стадія А

4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойна кислота



Диметилформамідний розчин (15 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (700 мг, 1,30 ммоль), 4-бром-3-фторбензойної кислоти (341 мг, 1,56 ммоль), трис(добензіліденацетон)дипаладію (29,7 мг, 0,0324 ммоль), X-Phos (61,8 мг, 0,130 ммоль) і фосфату калію (881 мг, 4,15 ммоль) дегазували ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 24 годин в атмосфері азоту. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали 6М хлорводневу кислоту (2 мл) і воду (15 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, і додавали етилацетат (15 мл), після чого опромінювали ультразвуком. Тверду речовину фільтрували і промивали етилацетатом, 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту одержували як жовту тверду речовину (679 мг, 77%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 678 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія В

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-21)

До DMF розчину (2 мл) 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойної кислоти (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержаної на Стадії А, додавали 1-піридин-3-іл-піперазин (38,5 мг, 0,235 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-20, WSCI (45,3 мг, 0,236 ммоль), HOBT (16,0 мг, 0,118 ммоль) і N-етилдіізопропіламін (102 мкл, 0,472 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном (10 мл), і промивали водою (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і концентрували при пониженому тиску, неочищений продукт [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон одержували як коричневу тверду речовину (145 мг).

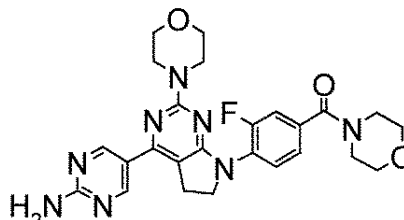
Її розчиняли в TFA (2 мл) і додавали N-ацетилцистеїн (42,4 мг, 0,260 ммоль), після чого кип'ятили 20 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=15/1), одержуючи {4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон як жовтий порошок (60,2 мг, 88%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,44 (1H, д, $J=2,5\text{Гц}$), 8,20 (1H, д, $J=4,9\text{Гц}$), 7,90 (1H, дд, $J=8,7, 2,5\text{Гц}$), 7,78 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,71 (1H, дд, $J=8,7, 11,5\text{Гц}$), 7,46 (1H, д, $J=11,5\text{Гц}$), 7,34 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,16 (2H, шс), 4,12 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,77-3,41 (16H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-22

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-22)



До 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойної кислоти (120 мг, 0,177 ммоль) одержаної на Стадії А в 1-D-21, додавали WSCI (68 мг, 0,35 ммоль), HOBT (24 мг, 0,15 ммоль) і морфолін (31 мкл, 0,35 ммоль), дихлорметан (4 мл), після чого

перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш промивали водою і надалі сушили над сульфатом натрію. Осушник видаляли, після чого концентрували і сушили. До суміші додавали TFA (2 мл) після чого перемішували при 80°C протягом 4 годин. Після видалення TFA при пониженому тиску, додавали дихлорметан, після чого промивали водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=10/1) одержуючи {4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон як безбарвну тверду речовину (86 мг, 96%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 7,75 (1H, т, J=8,1Гц), 7,41 (1H, м), 7,29 (1H, м), 7,09 (2H, c), 4,13-4,06 (2H, м), 3,71-3,45 (10H, м), 3,36-3,33 (8H, м).

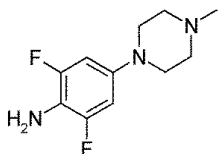
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 507 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-23

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніл]-амід (D-23)

Стадія А

4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламін



До розчину N,N-ди-Вос-4-бром-2,6-дифтор-феніламіну (5,59 г, 13,7 ммоль) одержаного на Стадії А в Прикладі 1-D-18, ацетату паладію (308 мг, 1,37 ммоль), S-Phos (1,12 г, 27,4 ммоль) і карбонату цезію (8,93 г, 27,4 ммоль) в толуолі (100 мл) додавали 1-метил-піперазин (6,08 мл, 54,8 ммоль), після чого перемішували при 100°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали 100 мл етилацетату, який промивали водою (100 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і надалі розчинник відганяли при пониженому тиску. Його очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 25/1) одержували суміш N-Вос-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну і 1-Вос-4-метилпіперазин. Її розчиняли в етилацетаті (60 мл), і додавали 6M-HCl вод. (30 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До суміші додавали 5M-NaOH вод. доводячи pH до 8, після чого екстрагували етилацетатом (100 мл×2), і органічний шар промивали розсолон. Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 20/1), одержуючи

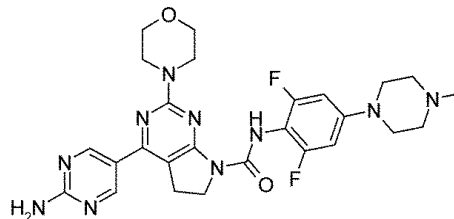
бажану сполуку як коричневу тверду речовину (2,16 г, 69%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,51-6,38 (2H, м), 3,38 (2H, c), 3,09-3,03 (4H, м), 2,58-2,52 (4H, м), 2,34 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 228 (M+H)⁺.

Стадія В

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніл]-амід (D-23)



До розчину біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (2,40 г, 4,45 ммоль) в дихлорметані (40 мл) додавали піридин (719 мкл, 8,89 ммоль), після чого охолоджували до 0°C. До суміші додавали трифосген (2,64 г, 8,89 ммоль) температура піднімалась до кімнатної, після чого перемішували протягом 2 годин. Розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого знову розчиняли в дихлорметані (50 мл). До нього по краплям протягом 15 хвилин додавали розчин 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну (1,52 г, 6,67 ммоль) одержаний в згаданій вище Стадії А в дихлорметані (40 мл), після чого перемішували протягом 1 години. Додавали дихлорметан (250 мл), після чого адсорбували на силікагель і надалі розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 10/1), одержуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніл]-амід як неочищений продукт. Його розчиняли в TFA (40 мл), і додавали N-ацетилцистеїн (1,45 г, 8,90 ммоль), після чого нагрівали із зворотнім холодильником 13 годин. Після видалення розчинника при пониженому тиску, додавали 5M-NaOH вод. доводячи pH до 8, і одержану тверду речовину промивали водою (50 мл) і метанолом (50 мл), після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 10/1), і ще промивали метанолом (100 мл), одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (1,46 г, 59%).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,15 (1H, c), 8,84 (2H, c), 7,23 (2H, c), 6,74 (2H, д, J=11,7Гц), 4,01 (2H, т, J=8,2Гц), 3,67 (8H, c), 3,29-3,18 (6H, м), 2,46-2,40 (4H, м), 2,22 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 553 (M+H)⁺.

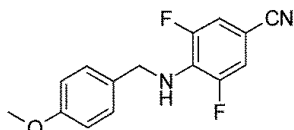
Приклад 1-D-24

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової

кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2,6-дифтор-феніл]-амід (D-24)

Стадія А

3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-бензонітрил



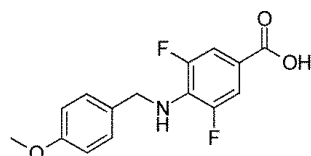
До ацетонітрильного розчину (500 мл) 3,4,5-трифтор-бензонітрилу (15,0 г, 95,5 ммоль) додавали N-етилдіізопропіламін (33,3 мл, 191 ммоль) і 4-метокси-бензиламін (24,9 мл, 191 ммоль), після чого кип'ятили 21 годину. Розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого розчиняли в етилацетаті (500 мл), який промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (200 мл). Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан), одержуючи бажану сполуку (26,2 г, кількісн.).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,28-7,21 (2H, м), 7,10 (2H, дд, $J=7,3$, 2,5Гц), 6,92-6,85 (2H, м), 4,55 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 4,34 (1H, шс), 3,80 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 275 ($M+H$) $^+$.

Стадія В

3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-бензойна кислота



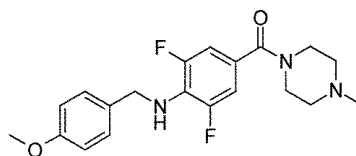
До 3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-бензонітрилу (26,2 г, 95,5 ммоль) одержаного на Стадії А додавали метанол (300 мл) і 5М-NaOH вод. (150 мл), після чого нагрівали із зворотнім холодильником протягом 58 годин. Розчинник відганяли при пониженому тиску і додавали дихлорметан (200 мл), після чого екстрагували 1М-NaOH вод. (200 мл \times 3). До водного шару додавали 6М-HCl вод. доводячи рН до 6, після чого екстрагували етилацетатом (300 мл \times 2). Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску. Одержану тверду речовину промивали н-гексаном і одержували бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (25,6 г, 91%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,54 (2H, дд, $J=8,4$, 2,1Гц), 7,26 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,89 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 4,57 (2H, с), 3,81 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 292 (M -H) $^+$.

Стадія С

[3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон



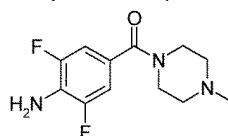
До розчину 3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-бензойної кислоти (9,00 г, 30,7 ммоль) одержаної на Стадії В в ацетонітрилі (150 мл), додавали N-етилдіізопропіламін (16,0 мл, 92,1 ммоль), HOBT (4,15 г, 30,7 ммоль) і WSCI (5,88 г, 30,7 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До суміші додавали 1-етил-піперазин (4,68 мл, 368 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 62 годин. При кімнатній температурі додавали N-етилдіізопропіламін (5,35 мл, 30,7 ммоль), HOBT (2,07 г, 15,3 ммоль) і WSCI (2,94 г, 15,3 ммоль), після чого перемішували протягом 22 годин. Розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого розчиняли в етилацетаті (300 мл), який промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (100 мл) і насиченим водним розчин гідрокарбонату натрію (100 мл). Надалі, органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 25/1), одержуючи бажану сполуку як коричневе масло (11,8 г, 99%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,25 (2H, дд, $J=6,4$, 2,0Гц), 6,93 (2H, дд, $J=8,1$, 2,0Гц), 6,90-6,85 (2H, м), 4,48 (2H, с), 3,80 (3H, с), 3,63 (4H, с), 2,49-2,41 (6H, м), 1,10 (3H, т, $J=7,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 ($M+H$) $^+$.

Стадія D

(4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон



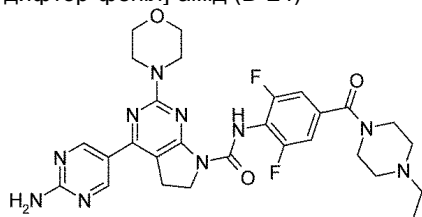
До розчину [3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанону (11,8 г, 30,4 ммоль) одержаного на Стадії С в метанолі (150 мл), додавали чорний паладій після чого перемішували протягом 24 годин в атмосфері водню. Додавали оцтову кислоту (15 мл), після чого ще перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. Фільтрували крізь Целіт і розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 10/1), одержуючи бажану сполуку як коричневу тверду речовину (7,42 г, 91%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 6,96 (2H, дд, $J=6,6$, 2,1Гц), 3,95 (2H, с), 3,63 (4H, шс), 2,51-2,39 (6H, м), 1,10 (3H, т, $J=7,2$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 270 ($M+H$) $^+$.

Стадія E

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2,6-дифтор-феніл]-амід (D-24)



До розчину біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (2,50 г, 4,63 ммоль) в дихлорметані (50 мл) додавали піридин (749 мл, 9,27 ммоль) і при охолодженні льодом додавали трифосген (2,75 г, 9,27 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, розчинник відганяли при пониженому тиску. До суміші додавали дихлоретан (100 мл) і додавали (4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (4,99 г, 18,5 ммоль) одержаний на Стадії д, після чого кип'ятили 14 годин. Розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1 - 10/1), одержуючи суміш 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2,6-дифтор-феніл]-аміду і (4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанону. Її розчиняли в TFA (40 мл) і додавали N-ацетилцистеїн (1,13 г, 6,95 ммоль), після чого кип'ятили 14 годин. Розчинник відганяли при пониженому тиску. Додавали 5M-NaOH вод. доводячи рН до 8 і додавали 500 мл води, після чого екстрагували дихлорметаном (1л×3). Розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=40/1 - 10/1), після чого ще промивали метанолом (100 мл), одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (1,31 г, 51%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,88 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,07 (2H, дд, J=11,2, 3,6Гц), 5,33 (2H, с), 4,23 (2H, т, J=8,4Гц), 3,84-3,73 (10H, шм), 3,56-3,49 (2H, шм), 3,26 (2H, т, J=8,4Гц), 2,59-2,38 (6H, м), 1,11 (3H, т, J=7,2Гц).

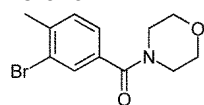
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 595 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-25

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-метил-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-25)

Стадія А

(3-бром-4-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон



До дихлорметанового розчину (2 мл) 3-бром-4-метилбензойної кислоти (50 мг, 0,23 ммоль) додавали WSCI (67 мг, 0,348 ммоль), морфолін

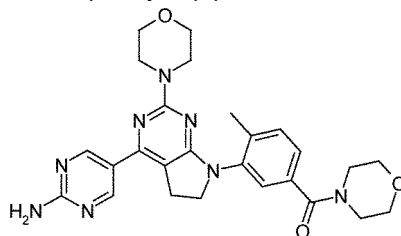
(24 мкл, 0,278 ммоль) і N,N-диметиламінопіридин (28 мг, 0,232 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсолон (10 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), (3-бром-4-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон одержували як жовто-коричневу тверду речовину (68 мг, 100%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 7,59 (1H, д, J=1,5Гц), 7,26 (1H, с), 7,25 (1H, д, J=1,5Гц), 3,69 (8H, с), 2,42 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 284,286 (M)⁺.

Стадія В

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-метил-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-25)



Розчин біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (50 мг, 0,093 ммоль), (3-бром-4-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанону (68 мг, 0,232 ммоль) одержаного на Стадії А, Pd₂dba₃ (8,5 мг, 0,0093 ммоль), S-Phos (7,6 мг, 0,0186 ммоль) і фосфату калію (39 мг, 0,186 ммоль) в диметилформаміді (1 мл) дегазували ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 4 годин в атмосфері аргону. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали насичений водний розчин хлориду амонію, після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсолон (10 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-метил-феніл]-морфолін-4-іл-метанон одержували як коричневе масло (70 мг, 100%).

Його розчиняли в TFA (2 мл), після чого кип'ятили 4 години в присутності N-ацетилцистеїну (30 мг, 0,184 ммоль). Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на аміносілікагелі (дихлорметан/ацетон=5/1 - 2/1), одержуючи таким чином бажану сполуку як жовто-коричневий порошок (20 мг, 43%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,33 (2H, д, J=8,2Гц), 7,27 (1H, д, J=0,7Гц), 7,25 (2H, дд,

$J=7,7$, 1,5Гц), 5,39 (2H, с), 3,98 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,68 (16H, шс), 3,32 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 2,29 (3H, с).

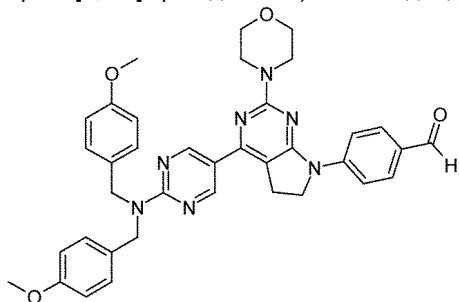
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-26

5-{7-[4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-26)

Стадія А

4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензальдегід



Розчин

біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (300 мг, 0,556 ммоль), 2-(4-бром-феніл)-[1,3]діоксолану (178 мг, 0,778 ммоль), Pd_2dba_3 (13 мг, 0,014 ммоль), X-Phos (27 мг, 0,056 ммоль) і фосфату калію (236 мг, 1,112 ммоль) в диметилформаміді (5 мл) дегазували ультразвуком після чого перемішували при 100°C протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин хлориду амонію, після чого двічі екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар промивали розсоллом (50 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску, неочищений продукт {5-[7-(4-[1,3]діоксолан-2-іл-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін одержували як коричневе масло (367 мг, 96%).

Його розчиняли в THF (6 мл) і додавали 1M хлорводневу кислоту (2 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію після чого двічі екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар промивали розсоллом (50 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=30/1), одержуючи таким чином бажану сполуку як темно-коричневий порошок (345 мг, 96% 2 стадії).

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ (м.ч.): 9,87 (1H, с), 8,99 (2H, с), 8,06 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,91 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,21 (4H, д, $J=8,3$ Гц), 6,89 (4H, д, $J=8,3$ Гц), 4,79 (4H, с), 3,73 (6H, с), 3,34 (4H, с).

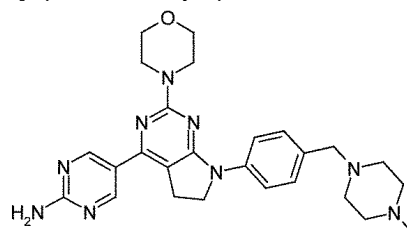
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 644 (M+H)⁺.

Бажану сполуку в Стадії А також можна синтезувати за наступною методикою.

Розчин біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (50 мг, 0,093 ммоль), 4-бром-бензальдегід (22 мг, 0,121 ммоль), Pd_2dba_3 (8,5 мг, 0,0093 ммоль), S-Phos (7,6 мг, 0,0186 ммоль) і фосфату калію (39 мг, 0,186 ммоль) в диметилформаміді (1 мл) дегазували ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин хлориду амонію, після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсоллом (10 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску і одержаний залишок промивали ефіром, одержуючи таким чином бажану сполуку як темно-коричневий порошок (29 мг, 49%).

Стадія В

5-{7-[4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-26)



До розчину 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензальдегід (76 мг, 0,118 ммоль) в дихлорметані (2 мл), додавали 1-метилпіперазин (40 мкл, 0,354 ммоль), триацетоксиборгідрід натрію (100 мг, 472 ммоль) і оцтову кислоту (12,6 мкл, 0,236 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин хлориду амонію, після чого двічі екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали розсоллом (10 мл) і сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/2M-амоній в метанолі=100/1 - 30/1), біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-[4-(4-метил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін одержували як коричневий порошок (44 мг, 51%).

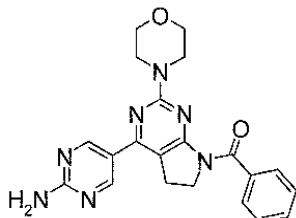
Його розчиняли в TFA (1 мл), після чого кип'ятили 4 години в присутності N-ацетилцистеїну (20 мг, 120 ммоль). Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/2M-амоній в метанолі=100/1 - 10/1), одержуючи таким чином бажану сполуку як жовто-коричневий порошок (26 мг, 90%).

¹H-ЯМР (DMCO-D₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 7,82 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,33 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,08 (2H, с), 4,08 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,70 (4H, с), 3,56 (2H, с), 3,34 (10H, шс), 3,00 (4H, с), 2,63 (3H, с).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 488
(M+H)⁺.

Приклад 1-D-27

[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл-метанон (D-27)



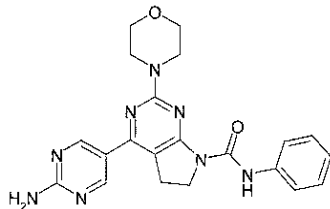
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і бензоїлхлорид (32 мкл) замість оцтового ангідриду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, одержували неочищений (4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполучку (D-27) як жовту тверду речовину (3,8 мг, 20%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,79 (2H, c), 7,49-7,39 (5H, м), 7,15 (2H, c), 4,11 (2H, т, J=8,1Гц), 3,42-3,27 (8H м), 3,24 (2H, т, J=8,1Гц).

ECI (PX-MS позитивна методика) m/z 404
(M+H)⁺.

Приклад 1-D-28

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти феноламід (D-28)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і фенілізоціанат (30 мкл) замість етилізоціанату, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-03, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти феніламід, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1', одержуючи бажану сполуку (D-28) як жовту тверду речовину (4,2 мг, 25%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,85 (2H, c), 7,53 (2H, д, J=7,8Гц), 7,36 (2H, т, J=8,1Гц), 7,19 (2H, c), 7,07 (1H, т, J=7,6Гц), 4,05 (2H, т, J=8,5Гц), 3,79-3,73 (8H, м), 3,23 (2H, т, J=8,5Гц).

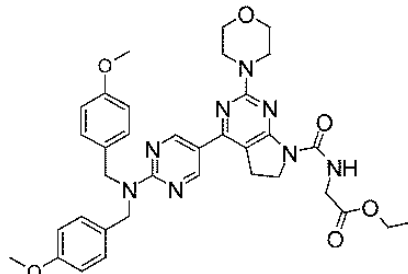
ЕІІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 419
($M+H$)⁺.

Приклад 1-D-29

{[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбоніл]-аміно}-етилацетат (D-29)

Стадія А

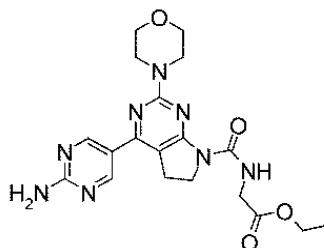
[[4-[2-(біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-
піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-
піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-
етилацетат



До дихлоретаного розчину (2 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг) додавали триетиламін (260 мкл) і ізоціанатоцтової кислоти етиловий естер (208 мкл), після чого кип'ятили 3 години. Після охолодження до кімнатної температури, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і пропустили крізь трубку Ватмана. Одержаний органічний шар концентрували при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=) колонкова хроматографія (дихлорметан/метанол=1/0 - 100/1), одержуючи неочищену бажану сполуку (127 мг, кількісн.).

Стадія В

{[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбоніл]-аміно}-оцтової кислоти етиловий естер (D-29)



Використовуючи [{4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]-аміно}-оцтової кислоти етиловий естер (30 мг) одержаний на Стадії А, РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполучу (D-29) як жовту тверду речовину (8,5 мг, вихід 31%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,98 (1H, т, J=5,4Гц), 8,82 (2H, с), 7,15 (2H, с), 4,15 (2H, κ, J=7,3Гц), 4,11 (2H, д, J=3,9Гц), 3,95 (2H, т, J=8,5Гц), 3,71 (8H, дд, J=16,6, 4,9Гц), 3,20 (2H, т, J=8,5Гц), 1,21 (3H, т, J=7,3Гц).

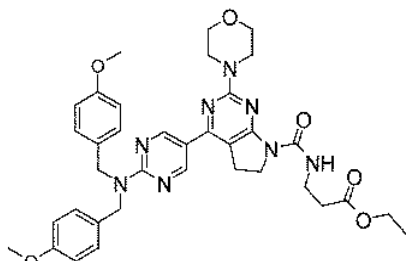
ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 429
($M+H$)⁺.

Приклад 1-D-30

3-[(4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти етиловий естер (D-30)

Стадія А

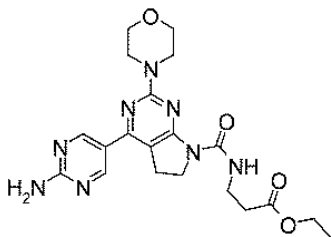
3-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти етиловий естер



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 3-ізоціанато-пропіонової кислоти етиловий естер (244 мкл) замість ізоціанатоцтової кислоти етилового естеру, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-29 на Стадії А, одержували неочищену бажану сполуку (114 мг, кількісн.).

Стадія В

3-[(4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти етиловий естер (D-30)



Використовуючи 3-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти етиловий естер (30 мг) одержаний на Стадії А, РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, бажану сполуку (D-30) одержували як жовту тверду речовину (3,7 мг, 19%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,80 (2H, c), 7,15 (2H, c), 4,07 (2H, k, J=7,3Гц), 3,94 (2H, t, J=8,5Гц), 3,70 (8H, c), 3,51 (2H, k, J=6,1Гц), 3,17 (2H, t, J=8,5Гц), 2,56 (2H, t, J=6,1Гц), 1,17 (3H, t, J=7,3Гц).

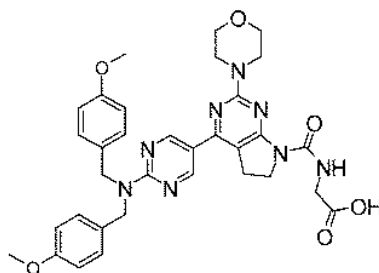
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 443 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-31

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти карбамоїлметил-амід (D-31)

Стадія А

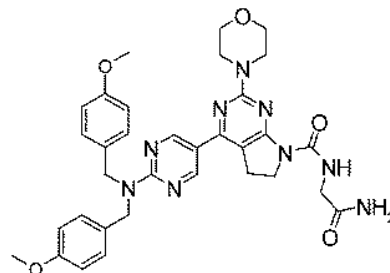
[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-оцтова кислота



До THF розчину (3 мл) [(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-[2,5']біпіримідиніл-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-оцтової кислоти етилового естеру (97 мг) одержаного на Стадії А в Прикладі 1-D-29, додавали 5M-NaOH вод.(1,5 мл), після чого кип'ятили 1 годину. Одержану тверду речовину фільтрували, одержуючи неочищену бажану сполуку (51 мг, 54%).

Стадія В

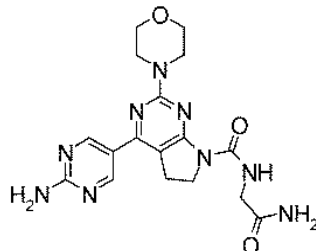
4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти карбамоїл метил-амід



До DMF розчину (1 мл) [(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-оцтової кислоти (30 мг) одержаної на Стадії А, додавали хлорид амонію (5,0 мг), N-етилдіізопропіламін (41 мкл), HOBt (6,3 мг) і WSCI (13,4 мг), після чого перемішували при 80°C протягом 3 годин. До суміші додавали воду і одержану тверду речовину фільтрували, одержуючи неочищену бажану сполуку (27 мг, 91%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти карбамоїл метил-амід (D-31)



Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти карбамоїлметиламід (27 мг) одержаний на Стадії В, РМВ групи видаляли згідно із Способом

зняття захисту 1, одержували бажану сполуку (D-31) як жовтий порошок (13,8 мг, вихід 81%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,10 (1H, т, $J=4,4$ Гц), 8,81 (2H, с), 7,54 (1H, шс), 7,23 (1H, шс), 7,13 (2H, с), 3,94 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 3,90 (2H, д, $J=4,4$ Гц), 3,81 (4H, т, $J=4,4$ Гц), 3,67 (4H, т, $J=4,4$ Гц), 3,18 (2H, т, $J=8,5$ Гц).

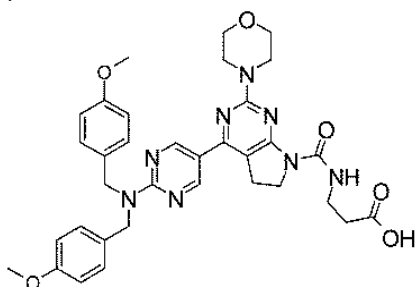
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 400 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-32

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-карбамоїл-етил)-амід (D-32)

Стадія А

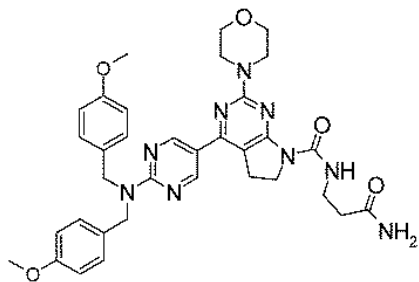
3-[(4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонова кислота



До THF розчину (3 мл) 3-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти етилового естеру (84 мг) одержаного на Стадії А в Прикладі 1-D-30, додавали 5M-NaOH вод. (1,5 мл), після чого кип'ятили 1 годину. Одержану тверду речовину фільтрували одержуючи неочищену бажану сполуку (78,2 мг, 97%)

Стадія В

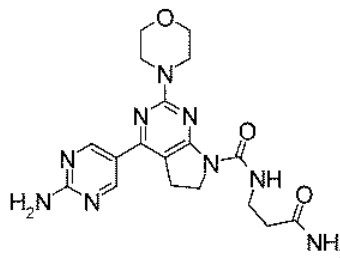
4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-карбамоїл-етил)-амід



До DMF розчину (1 мл) 3-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти (40 мг) одержаної на Стадії А, додавали хлорид амонію (6,5 мг), N-етилдіізопропіламін (53 мкл), HOBt (8,3 мг) і WSCI (17,6 мг), після чого перемішували при 80°C протягом 3 годин. До суміші, додавали воду і одержану тверду речовину фільтрували одержуючи неочищену бажану сполуку (33,5 мг, 84%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-карбамоїл-етил)-амід (D-32)



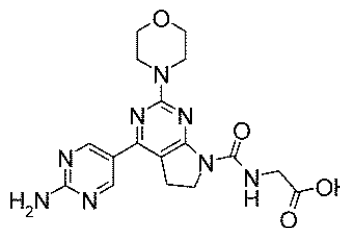
Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-карбамоїл-етил)-амід (33,5 мг) одержаний на Стадії В, РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержували бажану сполуку (D-32) як жовтий порошок (17,5 мг, вихід 83%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,80 (2H, с), 8,75 (1H, т, $J=5,6$ Гц), 7,34 (1H, шс), 7,13 (2H, с), 6,83 (1H, шс), 3,93 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 3,69 (8H, шс), 3,48-3,43 (2H, м), 3,16 (2H, т, $J=8,5$ Гц), 2,33-2,31 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 414 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-33

{[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл]-аміно}-оцтова кислота (D-33)



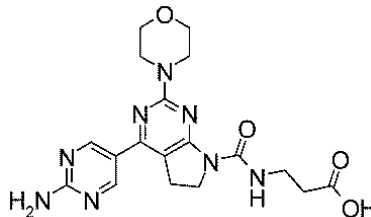
Використовуючи [(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-оцтову кислоту (20 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-31, РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержували бажану сполуку (D-33) як жовту тверду речовину (10,8 мг, вихід 86%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 9,02 (1H, с), 8,81 (2H, с), 7,14 (2H, с), 3,97-3,91 (4H, м), 3,80-3,75 (4H, м), 3,69-3,65 (4H, м), 3,18 (2H, т, $J=8,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 401 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-34

3-[(4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонова кислота (D-34)



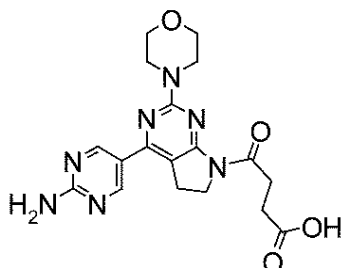
Використовуючи 3-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-пропіонову кислоту (38 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-32, РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержували бажану сполуку (D-34) як жовту тверду речовину (12,5 мг, вихід 52%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,80 (2H, c), 7,13 (2H, c), 3,93 (2H, т, J=8,5Гц), 3,68 (8H, шс), 3,44-3,46 (2H, м), 3,15 (2H, т, J=8,5Гц), 2,45 (2H, т, J=5,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 415 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-35

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляна кислота (D-35)



Дихлоретановий розчин (2 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,185 ммоль) і бурштиновий ангідрид (36 мг, 0,37 ммоль) перемішували при 80°C протягом 15 годин. Дихлоретан видаляли при пониженому тиску і до залишку додавали метанол, після чого фільтрували суспендовану суміш одержуючи 100 мг неочищеної 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляної кислоти як безбарвної твердої речовини. ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 640 (M+H) $^+$.

Одержану неочищену 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляну кислоту (40 мг) розчиняли в TFA (2 мл), після чого кип'ятили 4,5 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали водний розчин гідрокарбонату натрію після чого промивали дихлорметаном. Водний шар нейтралізували 1M-HCl вод., і одержаний осад фільтрували після чого промивали водою одержуючи 4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляну кислоту як безбарвний порошок (16 мг, 67%).

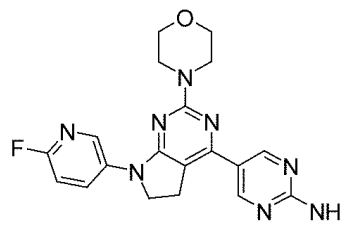
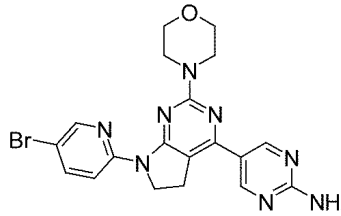
^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ : 9,05 (2H, c), 4,12 (2H, т, J=8,2Гц), 3,93-3,73 (8H, м), 3,36 (2H, т, J=6,4Гц), 2,72-2,67 (2H, м), 3,20 (2H, т, J=8,2Гц), 2,72-2,64 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 400 (M+H) $^+$.

Приклади 1-D-36 і 1-D-37

5-[7-(5-Бром-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-36)

5-[7-(6-Фтор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-37)



3 біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (81 мг) і 2-фтор-5-бромпіридину (30 мкл), таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-25, одержували неочищені 5-[7-(5-бром-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін і 5-[7-(6-фтор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім в кожному з продуктів видаляли РМВ групи згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-36) як безбарвний порошок (5 мг, 32%) і як безбарвний порошок (D-37: 7 мг, 63%).

D-36:

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,83 (2H, c), 8,57 (1H, д, J=8,7Гц), 8,46 (1H, д, J=2,5Гц), 8,02 (1H, дд, J=8,7, 2,5Гц), 4,20 (3H, т, J=7,9Гц), 3,72 (8H, м), 3,26 (2H, т, J=7,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 455,457 (M+H) $^+$.

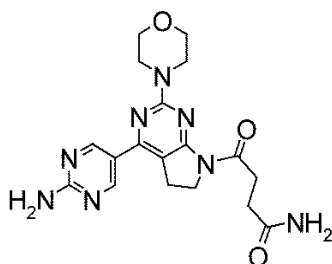
D-37:

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,82 (2H, д, J=1,2Гц), 8,62 (1H, c), 8,49 (1H, т, J=7,9Гц), 7,24 (1H, м), 7,12 (2H, c), 4,11 (2H, т, J=8,2Гц), 3,70 (8H, c), 3,37 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 395 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-38

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-бутиламід (D-38)



Використовуючи 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляну кислоту (50 мг, 0,078 ммоль) одержану в Прикладі 1-D-35 і хлорид амонію (0,23 ммоль) замість морфоліну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-22, одержували неочищений 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-оксо-бутиламід як безбарвну тверду речовину.

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 639 (M+H)⁺.

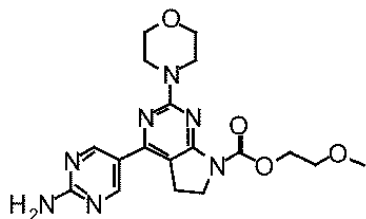
Одержаний 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-оксо-бутиламід піддавали зняттю захисту згідно з приведеним вище способом зняття захисту 2, тобто, розчиняли в TFA (2 мл), після чого кип'ятили 4 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=10/1), одержуючи 4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-оксо-бутиламід (3 мг, 10%) як безбарвний порошок.

¹H-ЯМР (CF₃COOD) δ : 9,28 (2H, шс), 4,50-4,41 (2H, м), 4,19-3,89 (10H, м), 3,55-3,34 (2H, м), 3,11-2,76 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 399 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-39

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти 2-метокси-етилловий естер (D-39)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (40 мг) і 2-метоксиетилхлороформат (0,021 мл) замість оцтового ангідриду, одержували безбарвний маслянистий (60 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти 2-метокси-етилловий естер. Одержаний безбарвний маслянистий (60 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-

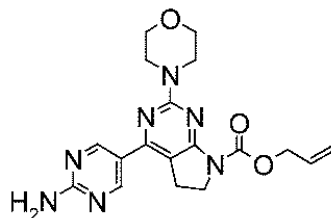
аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти 2-метокси-етилловий естер піддавали зняттю захисту згідно з Способом зняття захисту 2, одержуючи 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти 2-метокси-етилловий естер як безбарвну тверду речовину (21 мг, 72%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8,89 (2H, с), 5,34 (2H, шс), 4,42 (2H, т, J=4,5Гц), 4,09 (2H, т, J=8,4Гц), 3,91-3,74 (8H, м), 3,70 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,40 (3H, с), 3,19 (2H, т, J=8,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 402 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-40

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти аліловий естер (D-40)



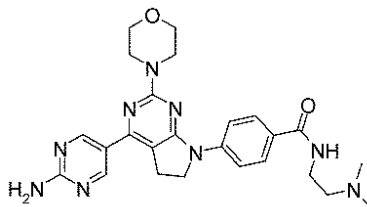
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (41,4 мг, 0,0769 ммоль) і алілхлороформат (17 мкл, 0,160 ммоль) замість оцтового ангідриду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-01, одержували неочищений 4-[2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти аліловий естер, і зняття захисту проводили згідно з Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-40) як безбарвний порошок (27,0 мг, 92%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 6,01 (2H, ддт, J=17,3, 10,4, 5,6Гц), 5,42 (2H, ддт, J=17,3, 1,5, 1,5Гц), 5,29 (2H, ддт, J=10,4, 1,5, 1,3Гц), 4,78 (2H, ддд, J=5,6, 1,5, 1,3Гц), 4,10 (2H, т, J=8,6Гц), 3,89-3,73 (8H, м), 3,19 (2H, т, J=8,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 384 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-41

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіно-етил)-бензамід (D-41)



Використовуючи 4-(4-[2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (53,4 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і N,N-диметилетилендіамін (18 мкл) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим

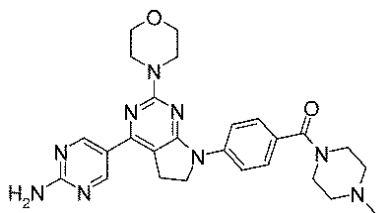
чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-(2-диметиламіно-етил)-бензамід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-41) як безбарвну тверду речовину (21,7 мг, 55%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,82 (2H, c), 8,25 (1H, t, J=5,6Гц), 7,95-7,86 (4H, m), 7,07 (2H, c), 4,12 (2H, t, J=8,3Гц), 3,77-3,75 (8H, m), 3,38-3,25 (4H, m), 2,40 (2H, t, J=6,8Гц), 2,18 (6H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 490 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-42

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-42)



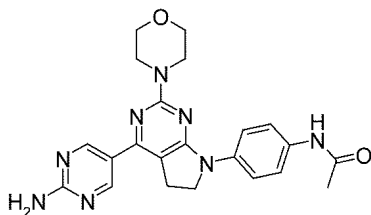
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (53,4 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-метил-піперазин (18 мкл) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-42) як безбарвну тверду речовину (9,0 мг, 22%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,80 (2H, c), 7,89 (2H, d, J=8,8Гц), 7,42 (2H, d, J=8,8Гц), 7,04 (2H, c), 4,10 (2H, t, J=8,3Гц), 3,74-3,65 (8H, m), 3,55-3,45 (4H, шм), 3,45-3,42 (2H, m), 2,34-2,27 (4H, шм), 2,18 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-43

N-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-ацетамід (D-43)



З біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (81 мг) і ацетил-(4-бром-феніл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (одержаний з N-(4-бром-феніл)-ацетаміду і ди-т-бутилкарбонату в ацетонітрилі в присутності

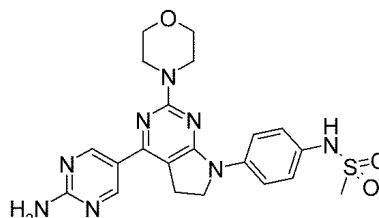
DMAP, 94 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений ацетил-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-43) як блідо-жовтий порошок (7 мг, 17%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,87 (1H, c), 8,80 (2H, c), 7,74 (2H, J=9,2Гц), 7,58 (2H, J=9,2Гц), 7,06 (2H, c), 4,05 (2H, t, J=7,6Гц), 3,69 (8H, шс), 3,27 (2H, t, J=7,6Гц), 2,03 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 433 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-44

N-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-метансульфонамід (D-44)



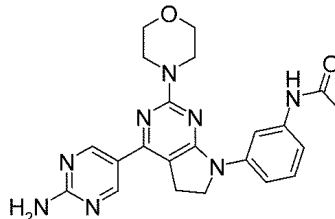
З біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (81 мг) і мезил-(4-бром-феніл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (одержаного з N-(4-бром-феніл)-метансульфонамідом і ди-т-бутилкарбонату в ацетонітрилі в присутності DMAP, 105 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений мезил-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-44) як блідо-жовтий порошок (12 мг, 10%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,56 (1H, c), 8,81 (2H, c), 7,82 (2H, d, J=8,9Гц), 7,24 (2H, d, J=8,9Гц), 7,08 (2H, c), 4,06 (2H, t, J=8,5Гц), 3,70 (8H, шс), 3,29 (2H, t, J=8,5Гц), 2,95 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 469 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-45

N-{3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-ацетамід (D-45)



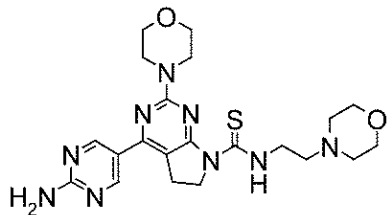
3-біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (81 мг) і ацетил-(3-бром-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутилового естеру (одержаного з N-(3-бром-феніл)-ацетаміду і ди-т-бутилкарбонату в ацетонітрилі в присутності DMAP, 94 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений ацетил-[3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)-феніл]-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-45) як блідо-жовтий порошок (5 мг, 8%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ (м.ч.): 9,92 (1H, c), 8,81 (2H, c), 8,30 (1H, c), 7,48 (1H, d, J=8,1Гц), 7,28 (1H, t, J=8,1Гц), 7,12 (1H, c), 7,09 (2H, c), 4,05 (2H, t, J=8,3Гц), 3,75-3,63 (8H, m), 3,26 (2H, t, J=8,3Гц), 2,05 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 433 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-46

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід (D-46)



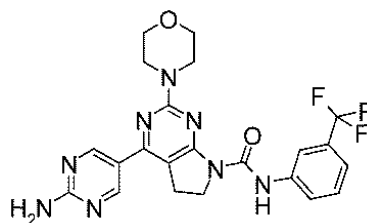
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-03, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (40 мг) і (2-морфолін-4-іл-етил)-тіоізоціанат (0,38 мл) замість етилізоціанату, одержували неочищену 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карботіонову кислоту. Використовуючи неочищену (18 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карботіонову кислоту, проводили зняття захисту згідно з Способом зняття захисту 2, одержуючи 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід як безбарвний порошок (7 мг, 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- D_6) δ : 11,02 (1H, шс), 8,84 (2H, c), 7,27 (2H, шс), 4,30 (2H, t, J=8,4Гц), 4,19-3,32 (20H, m), 3,23 (2H, t, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 472 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-47

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карботіонової кислоти (3-трифторметил-феніл)-амід (D-47)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (54 мг) і 3-трифторметил-фенілізоціанат (56,1 мкл) замість етилізоціанату, за такою ж самою методикою як в Прикладі 1-D-03, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карботіонової кислоти (3-трифторметил-феніл)-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1', одержуючи бажану сполуку (D-47) як безбарвну тверду речовину (8,2 мг, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (TFA- d_1) δ : 9,26 (2H, c), 7,76-7,71 (2H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 4,59 (2H, t, J=7,8Гц), 4,26-4,14 (9H, m), 3,42 (2H, t, J=7,8Гц).

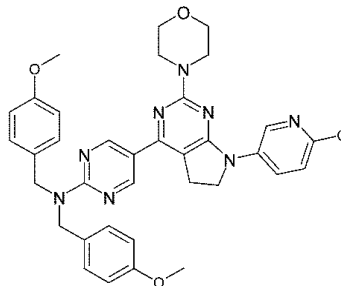
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-48

N-{5-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-N,N',N'-триметил-етан-1,2-діамін (D-48)

Стадія А

{5-[7-(6-Хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін



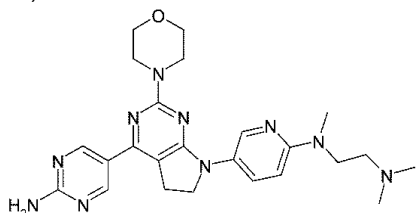
Толуольний розчин (10 мл) 2-хлор-5-йодпіридину (67 мг, 0,27 ммоль), біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,18 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (19 мг, 0,018 ммоль), BINAP (17 мг, 0,02 ммоль) і карбонату цезію (181 мг, 0,55 ммоль) дегазували ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 14 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою, після чого екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, і надалі сульфат магнію відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=3/1), одержуючи {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-

піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін як жовту тверду речовину (43 мг, 36%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,99 (с, 2H), 8,92 (д, 1H, $J=3,1\text{Гц}$), 8,14 (дд, 1H, $J=3,1\text{Гц}$, $J=8,8\text{Гц}$), 7,61 (дд, 1H, $J=3,1\text{Гц}$, $J=8,8\text{Гц}$), 7,17 (д, 4H, $J=8,7\text{Гц}$), 6,86 (д, 4H, $J=8,7\text{Гц}$), 4,81 (с, 4H), 4,11 (м, 2H), 3,80 (с, 14H), 3,36 (т, 2H, $J=8,0\text{Гц}$).

Стадія В

N-[5-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл]-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-N,N',N'-триметил-етан-1,2-діамін (D-48)



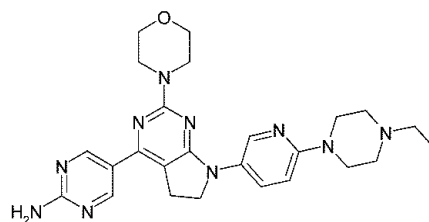
Толуольний розчин (60 мл) {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-аміну (200 мг, 0,30 ммоль) одержаного на Стадії А, N,N,N'-триметилетилендіаміну (60 мкл, 46 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (20 мг, 0,019 ммоль), трет-бутоксид натрію (44 мг, 0,45 ммоль) і 2,8,9-триізобутил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабіцикло[3,3,3]ундекан (31 мг, 0,092 ммоль) дегазували ультразвуком, після чого кип'ятили 14 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою, після чого екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і надалі сульфат магнію відфільтровували. Надалі, фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=30/1), одержуючи неочищений N-[5-(4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-N,N',N'-триметил-етан-1,2-діамін як блідо-жовту тверду речовину (110 мг). Потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку як жовтий порошок (40 мг, 54%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,84 (2H, с), 8,38 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,06 (1H, дд, $J=2,6$, $9,5\text{Гц}$), 6,63 (1H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 4,09 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,80 (8H, с), 3,71 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 3,30 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,08 (3H, с), 2,67 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 2,42 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 477 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-49

5-[7-[6-(4-Етил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-49)



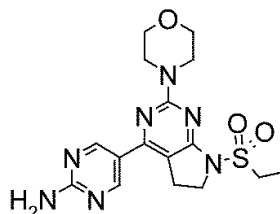
Використовуючи {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,307 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-48 і N-етилпіперазин (59 мкл, 0,461 ммоль) замість N,N,N'-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, одержували неочищений (5-[7-[6-(4-етил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін як жовту тверду речовину (160 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-49) як жовтий порошок (61 мг, 57%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 8,50 (1H, д, $J=2,9\text{Гц}$), 8,07 (1H, дд, $J=2,8$, $9,1\text{Гц}$), 6,47 (1H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 5,34 (2H, с), 4,06 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,80 (8H, с), 3,56 (4H, т, $J=5,0\text{Гц}$), 3,28 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,64 (4H, т, $J=5,0\text{Гц}$), 2,52 (2H, к, $J=7,2\text{Гц}$), 2,42 (3H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-50

5-(7-Етансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-50)

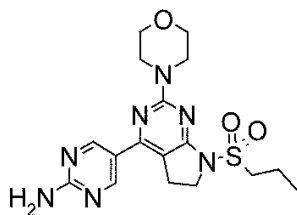


Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-02, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (40 мг) і етансульфонілхлорид (0,70 мл) замість мезилхлориду, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-етансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін. Використовуючи цей неочищений продукт (10 мг), РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи 5-(7-етансульфоніл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (4 мг, 65%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,79 (2H, с), 7,20 (2H, с), 4,00 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,73 (2H, к, $J=7,3\text{Гц}$), 3,72-3,63 (8H, м), 3,26 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 1,24 (2H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-51
5-[2-Морфолін-4-іл-7-(пропан-1-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-51)



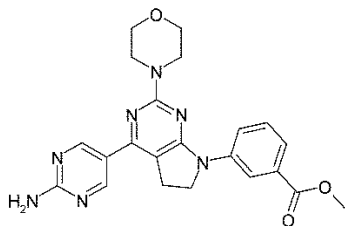
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-02, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (40 мг) і пропан-1-сульфонілхлорид (0,70 мл) замість метилхлориду, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-(пропан-1-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін. Використовуючи неочищений (12 мг) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-(пропан-1-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи 5-[2-морфолін-4-іл-7-(пропан-1-сульфоніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (5,4 мг, 77%).

^1H -ЯМР (ДМСО- D_6) δ : 8,79 (2H, c), 7,19 (2H, c), 3,99 (1H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 3,73-3,64 (8H, m), 3,57 (2H, t, $J=7,7\text{Гц}$), 3,25 (2H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 1,80-1,69 (2H, m), 0,97 (3H, t, $J=7,5\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 406 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-52

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти метиловий естер (D-52)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (15,0 мг, 0,0278 ммоль) і 3-бромбензойної кислоти метиловий естер (7,1 мг, 0,033 ммоль) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти метиловий естер, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-52) як жовтий порошок (10,4 мг, 86%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,00 (1H, c), 8,80 (2H, c), 7,74 (1H, d, $J=8,1\text{Гц}$), 7,60 (1H, d, $J=7,3\text{Гц}$),

7,51 (1H, dd, $J=8,1, 7,3\text{Гц}$), 7,16 (2H, шс), 4,10 (2H, t, $J=7,6\text{Гц}$), 3,84 (3H, c), 3,79-3,66 (8H, m), 3,28 (2H, t, $J=7,6\text{Гц}$).

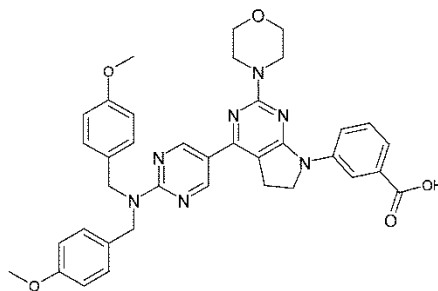
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 434 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-53

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-53)

Стадія А

3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойна кислота

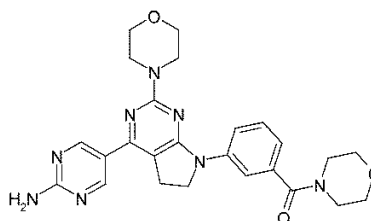


Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (224 мг, 0,332 ммоль) одержаний в Прикладі 1-D-52, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-09, проводили гідроліз одержуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту як жовту тверду речовину (207,5 мг, 95%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 660 (M+H) $^+$.

Стадія В

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-53)



Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (38,2 мг, 0,0579 ммоль) одержану на Стадії А замість 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти, і морфолін (10,1 мкл, 0,116 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений {3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-морфолін-4-іл-метанон як жовту рідину (37 мг) і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2,

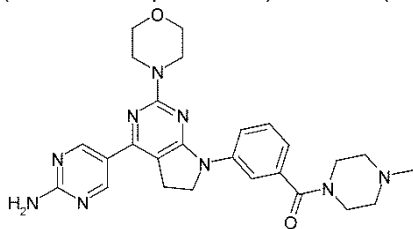
одержуючи бажану сполуку (D-53) як жовтий порошок (22,3 мг, 78%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2,0H, с), 7,90 (1H, д, J=7,6Гц), 7,89 (1H, шс), 7,47 (1H, дд, J=8,1, 7,6Гц), 7,20 (2H, шс), 7,07 (1H, д, J=8,1Гц), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,78-3,37 (16H, м), 3,30 (2H, т, J=8,2Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 489 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-54

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-54)



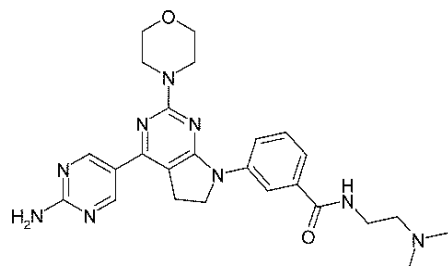
Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (38,2 мг, 0,0579 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-53 замість 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти, і N-метилпіперазин (13,0 мкл, 0,116 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений {3-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон як жовту рідину (31 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-54) як жовтий порошок (20,0 мг, 68%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,02 (1H, д, J=8,1Гц), 7,87 (1H, с), 7,50 (1H, дд, J=8,2, 7,6Гц), 7,18-7,04 (3H, м), 4,11 (2H, т, J=7,9Гц), 3,79-3,65 (8H, м), 3,43-2,99 (10H, м), 2,83 (3H, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 502 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-55

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіно-етил)-бензамід (D-55)



Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (38,2 мг, 0,0579 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-53 замість 4-(4-{2-[біс-(4-

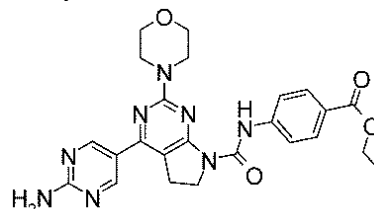
метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти, і N,N-диметилетилендіамін (15,1 мкл, 0,116 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений 3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіно-етил)-бензамід як жовту рідину (29 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-55) як жовтий порошок (17,2 мг, 61%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,77-7,44 (4H, м), 7,11 (2H, шс), 5,01 (1H, м), 4,13 (2H, т, J=7,3Гц), 3,83-3,17 (14H, м), 2,87 (6H, с).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 490 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-56

4-[[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]-аміно]-бензойної кислоти етиловий естер (D-56)



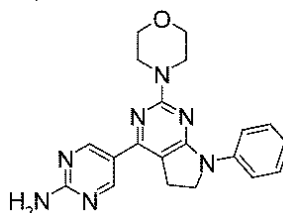
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 4-ізоціанато-бензойної кислоти етиловий естер (206 мкл) замість етилізоціанату, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-03, одержували неочищений 4-[[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл]-аміно]-бензойної кислоти етиловий естер. Крім того, використовуючи цю сполуку (20 мг), РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1', одержуючи бажану сполуку (D-56) як безбарвну тверду речовину (8,6 мг, 64%).

¹H-ЯМР (TFA-d₄) δ: 9,11 (2H, с), 8,08 (2H, д, J=8,6Гц), 7,50 (2H, д, J=8,6Гц), 4,48-4,37 (4H, м), 4,13-4,00 (8H, м), 3,26 (2H, т, J=6,9Гц), 1,39 (3H, т, J=7,3Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 491 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-57

5-(2-Морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-57)



Використовуючи 4-[4,6-дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфолін (100 мг) і

анілін (233 мг) замість 4-амінопіридину, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-B-01, одержували 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин як порошок кольору слонової кістки (123 мг, 78%).

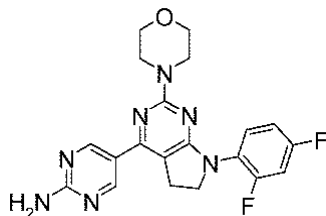
Використовуючи цю сполуку (63,4 мг), таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, одержували біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін як неочищений продукт, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1', одержуючи бажану сполуку (D-57) як жовту тверду речовину (19,4 мг, 25%).

¹H-ЯМР (TFA-*d*₁) δ: 9,10 (2H, с), 7,59-7,42 (4H, м), 7,35 (1H, т, J=7,7Гц), 4,41 (2H, т, J=7,4Гц), 4,08-3,89 (8H, м), 3,31 (2H, т, J=7,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 376 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-58

5-[7-(2,4-Дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-58)



Використовуючи 4-[4,6-дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфолін (100 мг) і 2,4-дифторанілін (323 мг) замість 4-амінопіридину, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-B-01, одержували 4-хлор-7-(2,4-дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин як порошок кольору слонової кістки (145 мг, 82%).

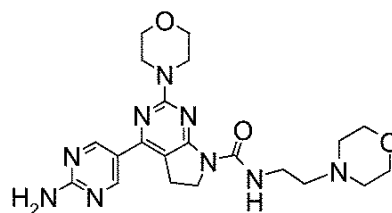
Використовуючи цю сполуку (70,6 мг), таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, одержували {5-[7-(2,4-дифтор-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін як неочищений продукт, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1', одержуючи бажану сполуку (D-58) як безбарвну тверду речовину (15,4 мг, 18%).

¹H-ЯМР (TFA-*d*₁) δ: 9,04 (2H, с), 7,40-7,26 (1H, м), 6,99-6,87 (2H, м), 4,23 (2H, т, J=7,3Гц), 3,94-3,74 (8H, м), 3,29 (2H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 412 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-59

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід (D-59)



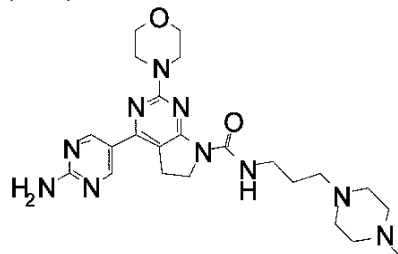
Дихлоретановий розчин (5 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг), піридину (45мкл), N,N-диметиламінопіридину (5 мг) і хлороформіат-4-нітро-фенілового естеру (112 мг) перемішували при кімнатній температурі протягом 26 годин. До суміші додавали (2-морфолін-4-іл-етил)-амін (0,04 мл) і триетиламін (0,05 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали водою і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Осушник видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід. Використовуючи неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід (60 мг), РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2-морфолін-4-іл-етил)-амід як безбарвний порошок (40 мг, 100%).

¹H-ЯМР (DMCO-*D*₆) δ: 8,83 (2H, с), 8,76-8,76 (1H, м), 7,21 (2H, шс), 3,96 (2H, т, J=7,6Гц), 3,75-3,30 (20H, м), 3,21 (2H, т, J=7,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 456 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-60

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-амід (D-60)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і [3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-амін (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-

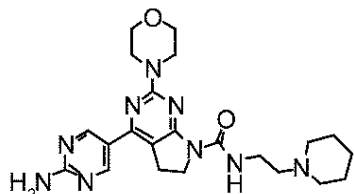
метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-амід. Використовуючи неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-амід (37 мг), PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-амід як безбарвний порошок (15 мг, 63%).

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 9,01 (1H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 8,86 (2H, с), 4,89 (2H, шс), 4,05 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,49-3,26 (8H, м), 3,41-3,45 (2H, м), 3,29-3,32 (13H, м), 3,21 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 1,92-1,74 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-61

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-піперидин-1-іл-етил)-амід (D-61)



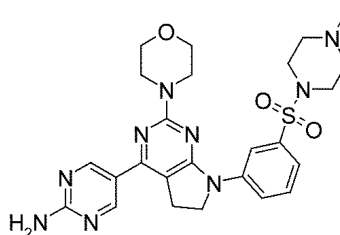
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (2-піперидин-1-іл-етил)-амін (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-піперидин-1-іл-етил)-амід. Використовуючи неочищений (31 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-піперидин-1-іл-етил)-амід, PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-піперидин-1-іл-етил)-амід одержували як безбарвний порошок (21 мг, 100%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,82 (2H, с), 8,78 (1H, т, $J=5,4\text{Гц}$), 7,18 (2H, шс), 3,98 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,37-3,31 (12H, м), 3,21 (10H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,00-2,84 (6H, м), 1,92-1,63 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 454 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-62

5-{7-[4-(4-Метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-62)



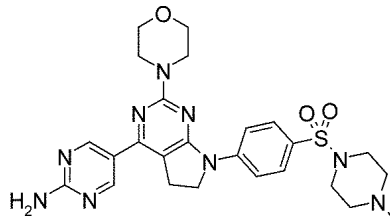
3 біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (88 мг) і 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазину (одержаного з 3-бром-бензолсульфонілхлориду і N-метилпіперазину в ацетонітрилі, 53 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-{7-[3-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-амін, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-62) як безбарвний порошок (9 мг, 7%).

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ (м.ч.): 9,05 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 8,87 (2H, с), 7,69 (2H, с), 7,61 (1H, д, $J=1,2\text{Гц}$), 7,59 (1H, д, $J=2,5\text{Гц}$), 7,37-7,40 (1H, м), 4,18 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,80-3,91 (8H, м), 3,38 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,08 (4H, м), 2,56 (4H, м), 2,30 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-63

5-{7-[4-(4-Метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-63)



3 біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (44 мг) і 1-(4-бром-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазину (одержаного з 4-бром-бензолсульфонілхлориду і N-метилпіперазину в ацетонітрилі, 26 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-{7-[4-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-амін, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-63) як безбарвний порошок (4 мг, 9%).

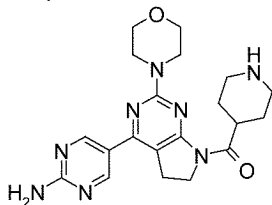
^1H -ЯМР (CD_3OD) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 8,07 (2H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,78 (2H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,60 (2H, с), 4,20 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,88-3,83 (8H, м), 3,38 (2H, т,

$J=8,4\text{Гц}$), 3,18-3,11 (4H, м), 2,76-2,68 (4H, м), 2,42 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-64

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піперидин-4-іл-метанон (D-64)



3 бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (87 мг) і 4-(4-бром-фенілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (одержаного з 4-броманіліну, WSCI і піперидин-1,4-дикарбонової кислоти моно-трет-бутилового естеру, і потім дитрет-бутилкарбонату, 80 мг), таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 4-(4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбоніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групи і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-64) як безбарвний порошок (11 мг, 10%).

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 7,49 (1H, с), 4,10 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,86-3,82 (8H, м), 3,21-3,17 (3H, м), 2,68 (1H, тд, $J=12,4$, 2,6Гц), 1,98-1,27 (7H, м).

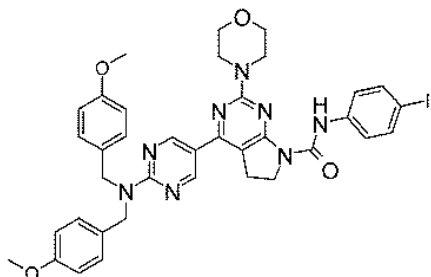
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 411 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-65

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-піридин-3-іл-феніл)-амід (D-65)

Стадія А

4-{2-[Бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-йод-феніл)-амід

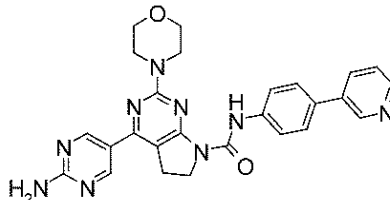


До дихлоретанового розчину (2 мл) бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (108 мг) додавали DMAP (2,4 мг) і 1-йод-4-ізоціанато-бензол (120 мг) після чого кип'ятили 3 годин. Охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали воду і пропускали крізь труб-

ку Ватмана, одержуючи бажану сполуку як неочищений продукт (70,2 мг, 45%).

Стадія В

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-піридин-3-іл-феніл)-амід (D-65)



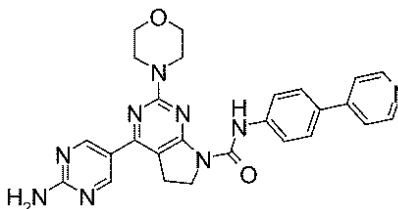
4-{2-[Бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-йод-феніл)-амід (35 мг) одержаний на Стадії А, піридин-3-борну кислоту (11 мг), ацетат паладію (1,0 мг), S-Phos (3,7 мг) і фосфат калію (9,5 мг) перемішували при 100°C протягом 3 годин в DMF (4,5 мл). До суміші додавали воду і тверду речовину фільтрували, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 50/1), одержуючи 4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-піридин-3-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. До суміші додавали N-ацетилцистеїн (11 мг) після чого кип'ятили 4 години в TFA (1 мл). TFA відганяли після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 50/1) одержуючи бажану сполуку (D-65) як безбарвну тверду речовину (5,0 мг, 23%, спосіб зняття захисту згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3).

¹H-ЯМР (TFA-*d*₁) δ : 9,13 (2H, с), 8,96 (1H, с), 8,77 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 8,70 (1H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 8,10 (1H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 7,74-7,61 (5H, м), 4,51-4,39 (2,0H, шм), 4,14-3,99 (8H, м), 3,36-3,21 (2H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 496 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-66

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-піридин-4-іл-феніл)-амід (D-66)



Використовуючи 4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-йод-феніл)-амід (25 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-65 і 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин (13 мг) замість піридин-3-борної кислоти, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-65, одержували 4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти4-

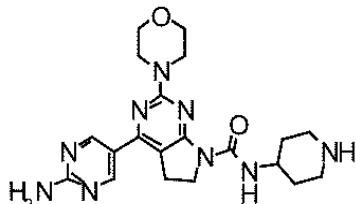
піридин-4-іл-феніл)-амід. Крім того, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-65 згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, PMB групи видаляли, одержуючи бажану сполуку (D-66) як безбарвну тверду речовину (8,9 мг, 40%).

^1H -ЯМР (TFA- d_1) δ : 9,12 (2H, c), 8,68 (2H, d, J=6,6Гц), 8,22 (2H, d, J=6,6Гц), 7,89 (2H, d, J=8,0Гц), 7,69 (2H, d, J=8,0Гц), 4,49-4,38 (2H, шм), 4,16-3,99 (8H, м), 3,35-3,21 (2H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 496 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-67

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти піперидин-4-іламід (D-67)



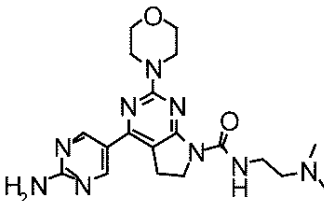
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і 4-аміно-1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти 1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин-4-іламід. Використовуючи неочищений (46 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти 1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин-4-іламід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти піперидин-4-іламід як безбарвний порошок (12 мг, 48%).

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 9,15 (1H, d, J=6,6Гц), 8,87 (2H, c), 7,68 (2H, c), 4,11 (2H, t, J=8,2Гц), 3,86-3,74 (8H, м), 3,55-3,01 (4H, м), 3,25 (2H, t, J=8,2Гц), 2,35-2,26 (1H, м), 1,90-1,59 (2H, м), 1,32-1,20 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 426 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-68

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-амід (D-68)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-

морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (2-диметиламіно-етил)-амін (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-амід. Використовуючи неочищений (37 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-диметиламіно-етил)-амід як безбарвний порошок (23 мг, 100%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,82 (2H, c), 8,77 (1H, t, J=5,6Гц), 7,20 (2H, c), 3,96 (2H, t, J=8,2Гц), 3,75-3,58 (8H, м), 3,21 (2H, t, J=8,2 Гц), 2,85-2,70 (4H, м).

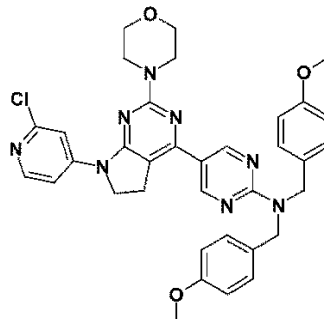
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 414 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-69

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-69)

Стадія А

{5-[7-(2-Хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін



Біс-(4-метоксибензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (1,65 г, 3,05 ммоль) суспендували в диметилформаміді (20 мл), після чого додавали 2-хлор-4-йодпіридин (805 мг, 3,36 ммоль), ацетат паладію (35 мг, 0,156 ммоль), трифенілфосфін (81 мг, 0,309 ммоль) і фосфат калію (1,95 г, 14,1 ммоль), і барботували аргон 10 хвилин при опроміненні ультразвуком. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 1 години, і охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали воду (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (100 мл) і дихлорметаном (100 мл), і об'єднані органічні шари промивали розсолем, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), після чого суспендували залишок етилацетат/гексан (10 мл/50 мл). Осад

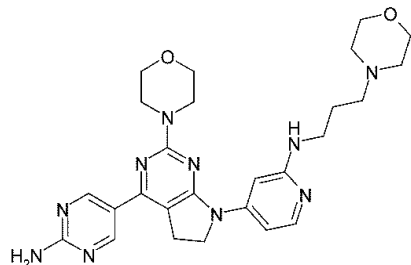
фільтрували і промивали гексаном, після чого сушили при пониженому тиску, одержуючи {5-[7-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін як жовтий порошок (1,75 г, 88%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 8,99 (2H, с), 8,27 (1H, д, $J=5,7$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,71 (1H, дд, $J=1,9, 5,7$ Гц), 7,20 (4H, д, $J=8,4$ Гц), 6,86 (4H, д, $J=8,4$ Гц), 4,84 (4H, с), 4,08 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 3,81-3,89 (8H, м), 3,80 (6H, с), 3,36 (2H, т, $J=8,4$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 651 $[(M+H)^+]$.

Стадія В

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-амін (D-69)



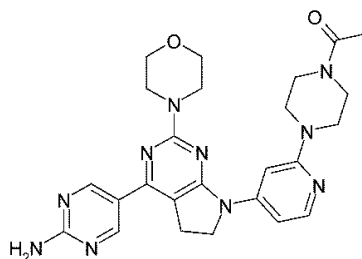
Використовуючи {5-[7-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,31 ммоль) одержаний на Стадії А замість {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-аміну, і *N*-(3-амінопропіл)морфолін (54 мкл, 0,37 ммоль) замість *N,N,N'*-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений біс-(4-метокси-бензил)-(5-{2-морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл)-амін як жовту тверду речовину (100 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-69) як жовтий порошок (27 мг, 17%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,04 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=1,9, 6,1$ Гц), 6,93 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 5,24 (2H, с), 4,08 (2H, м), 3,83 (8H, м), 3,73 (4H, м), 3,34 (2H, м), 3,28 (2H, м), 2,47 (6H, м), 1,82 (2H, м), 1,25 (1H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 519 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-70

1-(4-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-піперазин-1-іл}-етанон (D-70)



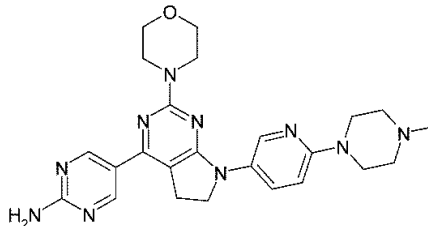
Використовуючи {5-[7-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,31 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-69 замість {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-аміну, і *N*-ацетилпіперазин (59 мг, 0,46 ммоль) замість *N,N,N'*-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений 1-{4-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-піперазин-1-іл}-етанон як жовту тверду речовину (194 мг, 85%), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-70) як жовтий порошок (71 мг, 46%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,13 (1H, д, $J=5,7$ Гц), 7,34 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=1,9, 6,1$ Гц), 5,26 (2H, с), 4,09 (2H, м), 3,88 (8H, с), 3,76 (2H, м), 3,67 (2H, м), 3,50 (2H, м), 3,30 (2H, м), 2,15 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-71

5-{7-[6-(4-Метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-амін (D-71)



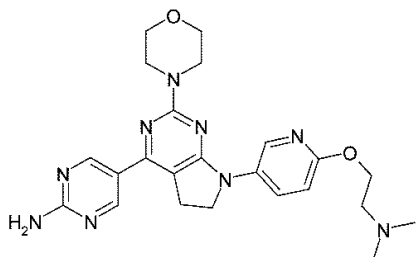
Використовуючи {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,31 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-48 і *N*-метилпіперазин (46 мг, 0,46 ммоль) замість *N,N,N'*-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений біс-(4-метокси-бензил)-(5-{7-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл)-амін як безбарвну тверду речовину (220 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-71) як жовту тверду речовину (35 мг, 24%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,84 (2H, с), 8,51 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,08 (1H, дд, $J=2,6,9,1\text{Гц}$), 6,78 (1H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 4,08 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,57 (4H, м), 3,44 (2H, м), 3,30 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,67 (4H, м), 2,42 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-72

5-{7-[6-(2-Диметиламіно-етокси)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-72)



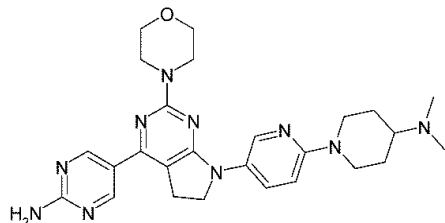
До толуольного розчину (2 мл) N,N -диметиетаноламіну (139 мкл, 0,138 ммоль) і {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-аміну (150 мг, 0,23 ммоль) одержаного на Стадії А в Прикладі 1-D-48, додавали 60% масляний NaNH (46 мг), після чого кип'ятили 4 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою, після чого екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, після чого відфільтровували сульфат магнію, і надалі фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), одержуючи неочищений (5-[7-[6-(2-диметиламіно-етокси)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін як жовту тверду речовину (67 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-72) як жовтий порошок (12 мг, 29%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,84 (2H, с), 8,47 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,20 (1H, дд, $J=2,6,9,1\text{Гц}$), 6,86 (1H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 4,44 (2H, м), 4,11 (4H, м), 3,81 (8H, м), 3,33 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=5,7\text{Гц}$), 2,39 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 464 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-73

{5'-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл]-диметил-амін (D-73)



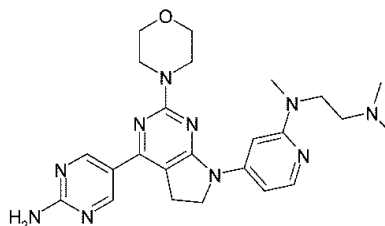
Використовуючи {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,31 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-48 і 4-диметиламінопіперидин (59 мг, 0,46 ммоль) замість N,N,N' -триметилетилендіаміну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений [5'-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл]-диметил-амін як жовту тверду речовину (197 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-73) як жовтий порошок (32 мг, 24%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,84 (2H, с), 8,48 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,07 (1H, дд, $J=2,7, 9,5\text{Гц}$), 6,81 (1H, д, $J=9,2\text{Гц}$), 4,28 (2H, м), 4,05 (2H, м), 3,80 (8H, с), 3,72 (2H, с), 3,30 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,84 (2H, м), 2,47 (1H, м), 2,36 (6H, с), 2,00 (2H, м), 1,60 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-74

N -{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]- N,N,N' -триметил-етан-1,2-діамін (D-74)



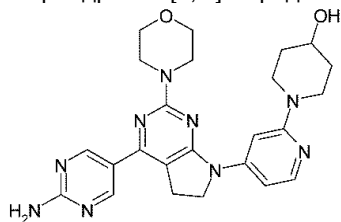
Використовуючи {5-[7-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (100 мг, 0,154 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-69 замість {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-аміну, і N,N,N' -триметилетилендіамін (30 мкл, 0,23 ммоль), таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений N -[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]- N,N,N' -триметил-етан-1,2-діамін як темно-коричневу тверду речовину (55 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-74) як жовтий порошок (25 мг, 68%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 8,08 (1H, д, $J=5,7\text{Гц}$), 7,13 (1H, д, $J=1,5\text{Гц}$), 6,90 (1H, дд, $J=1,5, 5,7\text{Гц}$), 5,24 (2H, с), 4,09 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,81 (10H, м), 3,28 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,09 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 2,37 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 477 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-75

4'-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-ол (D-75)



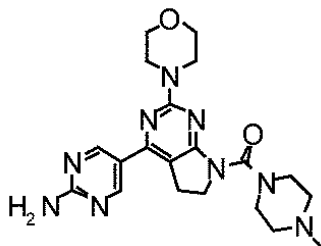
Використовуючи {5-[7-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,307 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-69 замість {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-аміну, і 4-[(тетрагідро-2-Н-піран-2-іл)окси]піперидин (86 мг, 0,46 ммоль) замість N,N,N'-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-(5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(тетрагідро-піран-2-ілокси)-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл)-амін як жовту аморфну речовину (180 мг), і потім РМВ групи і ТНР групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-75) як біло-жовтий порошок (35 мг, 33%).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,81 (2Н, с), 7,99 (1Н, д, J=5,7Гц), 7,45 (1Н, м), 7,09 (2Н, с), 6,92 (1Н, дд, J=1,5, 5,7Гц), 4,68 (1Н, д, J=3,8Гц), 4,02 (4Н, м), 3,71 (8Н, м), 3,25 (2Н, м), 3,07 (3Н, м), 1,77 (2Н, м), 1,37 (2Н, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 476 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-76

[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-76)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і 1-метил-піперазин (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений [4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон. Використовуючи неочищений (48 мг) [4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, згідно з приведеним

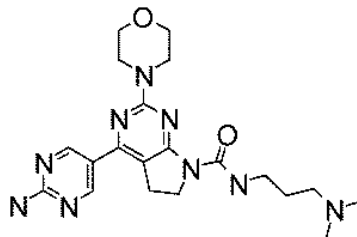
вище Способом зняття захисту 2, одержували [4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон як безбарвний порошок (23 мг, 77%).

¹Н-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,78 (2Н, с), 7,14 (2Н, с), 3,83 (2Н, т, J=8,2Гц), 3,74-3,62 (8Н, м), 3,35 (5Н, м), 3,24-3,09 (4Н, м), 2,83-2,68 (4Н, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 426 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-77

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-диметиламіно-пропіл)-амід (D-77)



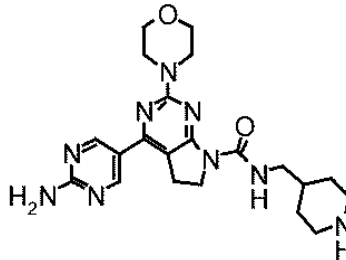
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і 3-диметиламіно-пропіл-амін (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-диметиламіно-пропіл)-амід. Використовуючи неочищений (33 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-диметиламіно-пропіл)-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-диметиламіно-пропіл)-амід як безбарвний порошок (15 мг, 71%).

¹Н-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,82 (2Н, с), 8,71 (1Н, т, J=5,3Гц), 7,20 (2Н, с), 3,95 (2Н, т, J=8,1Гц), 3,72-3,67 (8Н, м), 3,42-3,38 (2Н, м), 3,19 (2Н, т, J=8,1Гц), 3,01 (2Н, т, J=6,6Гц), 2,72 (6Н, с), 1,92-1,78 (2Н, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 428 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-78

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (піперидин-4-ілметил)-амід (D-78)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-

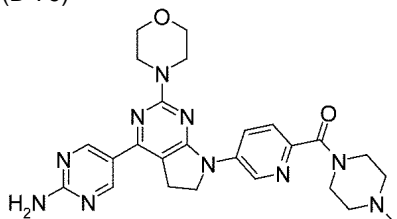
морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і 4-амінометил-1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин (0,04 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин-4-ілметил)-амід. Використовуючи неочищений (29 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (1-трет-бутоксикарбоніл-піперидин-4-ілметил)-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (піперидин-4-ілметил)-амід як безбарвний порошок (9,2 мг, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-D_6) δ : 8,81 (2H, c), 8,76 (1H, t, $J=5,6\text{Гц}$), 7,20 (2H, c), 3,94 (2H, t, $J=7,6\text{Гц}$), 3,72-3,66 (8H, m), 3,33-3,14 (6H, m), 2,90-2,74 (2H, m), 1,89-1,68 (1H, m), 1,40-1,18 (4H, m).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-79

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-79)



(Стадія А)

До толуольного розчину (300 мл) при -78°C в якому розчинений 2,5-дибромпіридин (4,7г), по краплям додавали гексановий розчин н-бутиллітію (1,6 м), після чого перемішували при -78°C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали сухий лід (приб. 50 г), і після чого ще перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Додавали воду (100 мл) і водний шар промитий етилацетатом (100 мл \times 2) при охолодженні льодом нейтралізували 5М-НСІ вод. розчином і одержаний осад фільтрували і сушили, одержуючи 5-бром-піридин-2-карбонову кислоту як безбарвний порошок (2,0 г, 50%). Потім, 5-бром-піридин-2-карбонову кислоту (202 мг), N-метилпіперазин (124 мкл), WSCI (230 мг), HOBT (149 мг) і триетиламін (140 мкл) розчиняли в ацетонітрилі (10 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. До реакційної суміші додавали воду (10 мл), після чого екстрагували етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, після чого сушили над сульфатом натрію. після фільтрування сульфату натрію, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на аміносилікагелі (дихлорметан), одержуючи (5-бром-піридин-2-іл)-(4-метил-

піперазин-1-іл)-метанон як жовте масло (70 мг, 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,65 (1H, d, $J=2,3\text{Гц}$), 7,94 (1H, dd, $J=8,2,2,3\text{Гц}$), 7,58 (1H, d, $J=8,2\text{Гц}$), 3,82 (2H, t, $J=5,0\text{Гц}$), 3,62 (2H, t, $J=5,0\text{Гц}$), 2,52 (2H, t, $J=5,0\text{Гц}$), 2,41 (2H, t, $J=5,0\text{Гц}$), 2,33 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Стадія В)

Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і (5-бром-піридин-2-іл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (52 мг) одержаний на приведеній вище Стадії А замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений

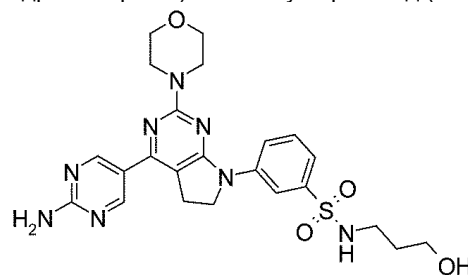
[5-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, і РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-79) як безбарвний порошок (26 мг, 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ (м.ч.): 9,05 (1H, d, $J=2,0\text{Гц}$), 8,83 (2H, c), 8,38 (1H, dd, $J=9,0,2,0\text{Гц}$), 7,65 (1H, d, $J=9,0\text{Гц}$), 7,13 (2H, c), 4,15 (2H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 3,71 (8H, шс), 3,59 (4H, m), 3,34 (2H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 2,33 (4H, m), 2,20 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-80

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід (D-80)



(Стадія А)

3-Бром-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід (266 мг) одержаний реакцією піридину, 3-амінопропанолу і 3-бромбензолсульфонілхлориду в ацетонітрилі вводили у взаємодію з ди-трет-бутилкарбонатом (226 мг) і ацетонітрилом (5 мл) в присутності DMAP (10 мг), одержуючи 3-бром-N-Вос-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід як безбарвне масло (267 мг, 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 7,77 (4H, d, $J=8,7\text{Гц}$), 7,67 (4H, d, $J=8,7\text{Гц}$), 3,98 (2H, t, $J=6,4\text{Гц}$), 3,72 (2H, t, $J=5,8\text{Гц}$), 2,02-1,93 (2H, m), 1,37 (9H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 394,396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Стадія В)

Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і 3-бром-N-Вос-N-(3-гідрокси-пропіл)-

бензолсульфонамід (71 мг) одержаний на приведеній вище Стадії А замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-80) як безбарвний порошок (9 мг, 13%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,84 (1H, с), 8,83 (2H, с), 7,72 (1H, д, J=9,1Гц), 7,60 (1H, т, J=7,8Гц), 7,49 (1H, шс), 7,41 (1H, д, J=7,7Гц), 7,12 (2H, с), 4,43 (1H, т, J=6,1Гц), 4,13 (2H, т, J=7,9Гц), 3,78-3,65 (8H, м), 3,25 (2H, шс), 3,18-3,20 (2H, м), 2,83-2,75 (2H, м), 1,57-1,47 (2H, м).

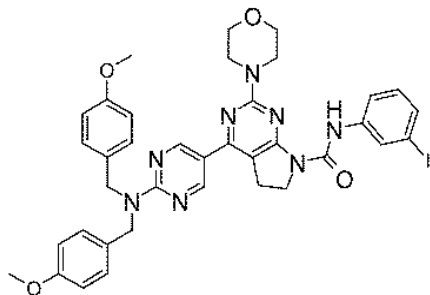
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 513 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-81

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-81)

Стадія А

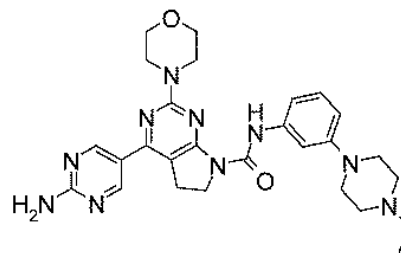
4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-йод-феніл)-амід



До дихлоретанового розчину (10 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (540 мг) додавали DMAP (12,2 мг) і 1-йод-3-ізоціанато-бензол (490 мг), після чого кип'ялили 17 годин. Охолоджували до кімнатної температури і додавали дихлорметан (40 мл). Після промивання насиченим водним розчин хлориду амонію (30 мл), органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/дихлорметан/етилацетат=4/4/1 - 1/2/1), одержуючи бажану сполуку як неочищений продукт (404 мг, 51%).

Стадія В

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-81)



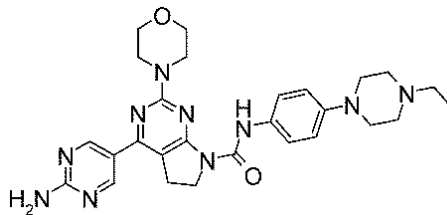
4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-йод-феніл)-амід (48 мг) одержаний на Стадії А, 1-етил-піперазин (77,5 мкл), трис(дибензіліденацетон)дипаладій (5,5 мг), S-Phos (5,0 мг) і фосфат калію (26,0 мг) перемішували в DMF (5 мл) при 100°C протягом 3 годин. До суміші додавали воду, фільтрували тверду речовину, яку розчиняли в дихлорметані, після чого сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 20/1), одержуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід як неочищений продукт. До суміші сполуки (23,1 мг) додавали N-ацетилцистеїн (10 мг) після чого кип'ялили із зворотнім холодильником в TFA (1 мл) протягом 6 годин. TFA відганяли, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/2M-амоній в метанолі=1/0 - 20/1), і надалі одержану тверду речовину промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (3 мл), водою (3 мл) і ацетонітрилом (3 мл), одержуючи бажану сполуку (D-81) як жовту тверду речовину (12,5 мг, 79%).

¹H-ЯМР (TFA-d₄) δ: 9,11 (2H, с), 8,48 (1H, с), 7,64-7,55 (1H, м), 7,48-7,42 (1H, м), 7,26-7,19 (1H, м), 4,48-4,34 (4H, м), 4,31-4,12 (4H, м), 4,12-3,99 (8H, м), 3,91 (2H, т, J=12,6Гц), 3,50 (2H, к, J=7,3Гц), 3,28 (2H, т, J=7,4Гц), 1,46 (3H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 531 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-82

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-82)



Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-йод-феніл)-амід (100 мг) одержаний на

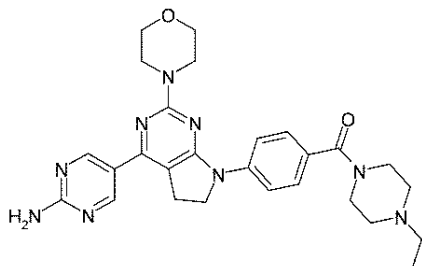
Стадії А в Прикладі 1-D-65 замість 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-йод-феніл)-аміду, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-81, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід як неочищений продукт. Крім того, таким же самим чином як стадії в Прикладі 1-D-81, одержували бажану сполучку (D-82) як жовту тверду речовину (10,9 мг, 16%).

^1H -ЯМР (TFA- d_1) δ : 9,11 (2H, c), 7,75-7,63 (4H, m), 4,47-4,27 (4H, m), 4,23-4,11 (4H, m), 4,11-3,96 (8H, m), 3,89 (2H, t, $J=12,5\text{Гц}$), 3,48 (2H, k, $J=7,3\text{Гц}$), 3,26 (2H, t, $J=7,5\text{Гц}$), 1,45 (3H, t, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 531 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-83

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-(етил-піперазин-1-іл)-метанон (D-83)



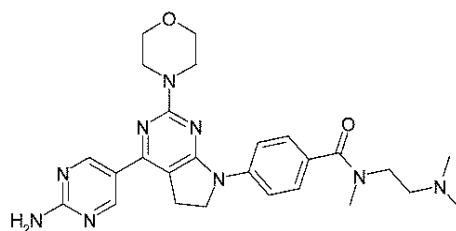
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (48,0 мг, 0,0728 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і N-етилпіперазин (37,0 мкл, 0,291 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-(етил-піперазин-1-іл)-метанон як коричневу тверду речовину (37 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполучку (D-83) як жовтий порошок (25,0 мг, 67%).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ (м.ч.): 8,82 (2H, c), 7,93 (2H, d, $J=8,2\text{Гц}$), 7,50 (2H, d, $J=8,2\text{Гц}$), 7,11 (2H, c), 4,12 (2H, t, $J=7,4\text{Гц}$), 3,95-2,61 (20H, m), 1,17 (3H, t, $J=7,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 490 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-84

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіно-етил)-N-метил-бензамід (D-84)



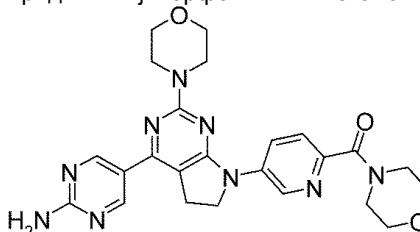
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (46,5 мг, 0,0705 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і N,N,N'-триметилендіамін (36,7 мкл, 0,282 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-диметиламіно-етил)-N-метил-бензамід як жовту рідину (29,7 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполучку (D-84) як безбарвний порошок (14,0 мг, 39%).

^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ (м.ч.): 8,88 (2H, c), 7,81 (2H, d, $J=8,6\text{Гц}$), 7,48 (2H, d, $J=8,6\text{Гц}$), 5,32 (2H, шс), 4,11 (2H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 3,94-3,72 (10H, m), 3,29 (2H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 3,09 (3H, c), 2,68-2,06 (8H, m).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 504 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-85

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-морфолін-4-іл-метанон (D-85)



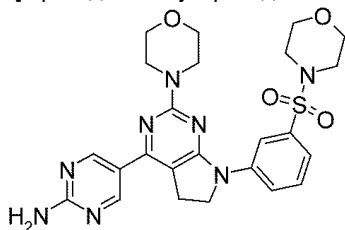
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і (5-бром-піридин-2-іл)-морфолін-4-іл-метанон (45 мг) одержаний таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-79 замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений [5-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполучку (D-85) як безбарвний порошок (37 мг, 50%).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ (м.ч.): 9,05 (1H, d, $J=2,1\text{Гц}$), 8,83 (2H, c), 8,39 (1H, dd, $J=8,1, 2,5\text{Гц}$), 7,69 (1H, d, $J=8,2\text{Гц}$), 7,12 (2H, c), 4,16 (2H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 3,78-3,56 (16H, m), 3,28 (2H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 490 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-86

5-{7-[3-(Морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-86)



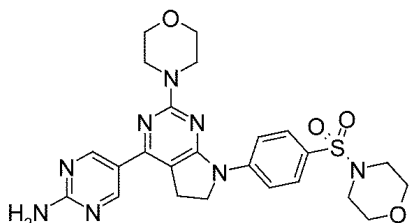
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (44 мг) і 4-(3-бром-бензолсульфоніл)-морфолін (одержаний з 3-бромбензолсульфонілхлориду, морфоліну і піридину в ацетонітрилі, 51 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-[3-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-86) як жовтий порошок (59 мг, 73%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,96 (1H, с), 8,83 (2H, с), 7,73-7,64 (2H, м), 7,35 (1H, д, *J*=7,1Гц), 7,12 (2H, с), 4,16 (2H, т, *J*=8,0Гц), 3,76-3,65 (12H, м) 3,37 (2H, шс), 2,88-2,85 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 525 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-87

5-{7-[4-(Морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-87)



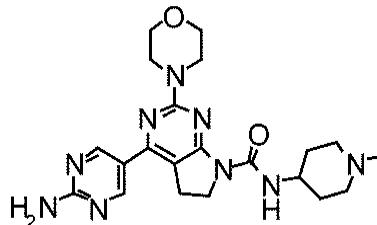
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (44 мг) і 4-(4-бром-бензолсульфоніл)-морфолін (одержаний з 4-бромбензолсульфонілхлориду, морфоліну і піридину в ацетонітрилі, 51 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-[4-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-87) як жовтий порошок (53 мг, 68%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,84 (2H, с), 8,14 (2H, д, *J*=8,6Гц), 7,74 (2H, д, *J*=8,6Гц), 7,13 (2H, с), 4,15 (2H, т, *J*=8,5Гц), 3,78-3,60 (12H, м), 3,29 (2H, шс), 2,86 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 525 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-88

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (1-метил-піперидин-4-іл)-амід (D-88)



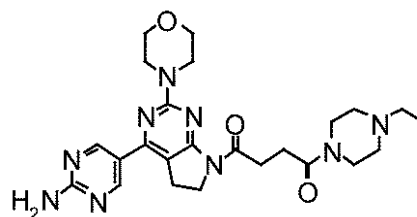
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-59, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (60 мг) і 4-аміно-1-метил-піперидин (0,03 мл) замість (2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (1-метил-піперидин-4-іл)-амід. Використовуючи цей неочищений продукт (70 мг), згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (1-метил-піперидин-4-іл)-амід як безбарвний порошок (32 мг, 86%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-*D*₆) δ : 8,82 (2H, с), 8,81-8,77 (1H, м), 7,21 (2H, с), 3,94 (8H, т, *J*=7,9Гц), 3,76-3,58 (8H, м), 3,33 (3H, с), 3,24-3,15 (3H, м), 2,79-2,67 (4H, м), 2,27-2,07 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-89

1-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-бутан-1,4-діон (D-89)



4-[4-(2-Біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляну кислоту (70 мг) одержану в Прикладі 1-D-35 і 1-етил-піперазин (0,025 мл) замість морфоліну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-22, одержували неочищений 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-бутан-1,4-діон як безбарвне масло. Використовуючи цей неочищений (73 мг) 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-бутан-1,4-діон, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 1-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-

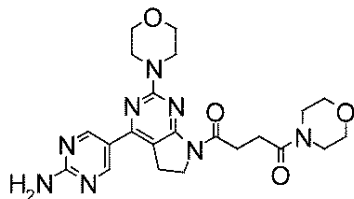
морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-бутан-1,4-діон як безбарвний порошок (49 мг, 100%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) (м.ч.): 8,82 (2H, с), 7,19 (2H, шс), 3,93 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,71-3,33 (12H, м), 3,18 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,72-2,49 (10H, м), 1,20 (3H, шт).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-90

1-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-морфолін-4-іл-бутан-1,4-діон (D-90)



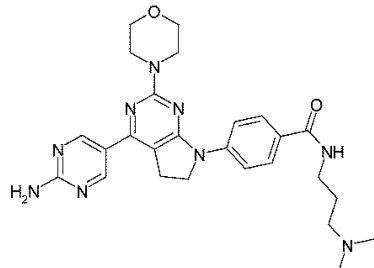
4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-оксо-масляну кислоту (70 мг) одержану в Прикладі 1-D-35 і морфолін (0,025 мл), таким же самим чином як в Прикладі 1-D-22, одержували неочищений 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-морфолін-4-іл-бутан-1,4-діон як безбарвну тверду речовину. Використовуючи цей неочищений (70 мг) 4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-морфолін-4-іл-бутан-1,4-діон, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 1-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-морфолін-4-іл-бутан-1,4-діон як безбарвний порошок (28 мг, 61%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 9,77 (2H, шс), 8,28 (2H, шс), 4,14 (2H, м), 3,77-3,63 (16H, м), 3,48 (2H, м), 3,19 (2H, м), 2,80 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-91

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-диметиламіно-пропіл)-бензамід (D-91)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (50,0 мг, 0,0758 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і N,N-диметил-1,3-пропандіамін (19,0 мкл, 0,152 ммоль) замість 3-

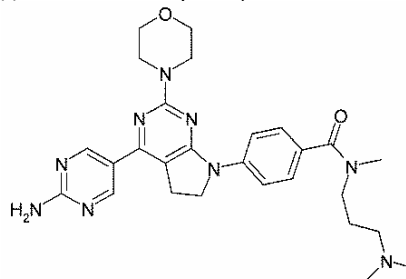
(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-диметиламіно-пропіл)-бензамід як жовту тверду речовину (41,5 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-91) як безбарвний порошок (25,8 мг, 68%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,43 (1H, т, $J=5,6\text{Гц}$), 7,91 (2H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,88 (2H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,10 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,76-3,22 (14H, м), 2,33 (6H, с), 1,77-1,65 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-92

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-диметиламіно-пропіл)-N-метил-бензамід (D-92)



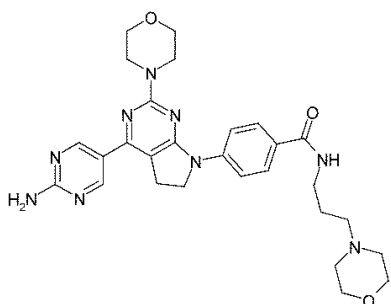
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (50,0 мг, 0,0758 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і N,N,N'-триметил-1,3-пропандіамін (22,2 мкл, 0,152 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-диметиламіно-пропіл)-N-метил-бензамід як жовту рідину (37,5 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-92) як жовтий порошок (25,5 мг, 65%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 7,89 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,43 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,10 (2H, с), 4,11 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 3,82-3,58 (10H, м), 2,96 (3H, с), 2,32-1,54 (10H, м), 1,28-0,79 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 518 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-93

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-бензамід (D-93)



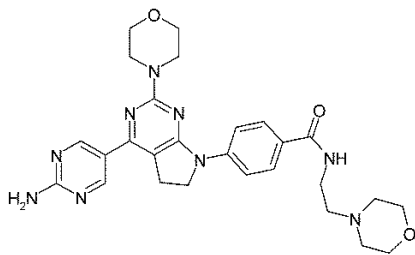
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (50,0 мг, 0,0758 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і *N*-(3-амінопропіл)морфолін (22,1 мкл, 0,152 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*N*-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-бензамід як жовту тверду речовину (44,8 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-93) як жовтий порошок (29,3 мг, 71%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,41 (1H, м), 7,93 (2H, д, *J*=9,2Гц), 7,89 (2H, д, *J*=9,2Гц), 7,11 (2H, с), 4,12 (2H, т, *J*=7,7Гц), 3,79-3,49 (18H, м), 2,48-2,24 (4H, м), 1,77-1,59 (2H, м).

ЕІ (PХ-МС позитивна методика) *m/z* 546 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-94

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*N*-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (D-94)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (50,0 мг, 0,0758 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і *N*-(аміноетил)морфолін (19,7 мг, 0,152 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*N*-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (33,0 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-94) як жовтий порошок (20,7 мг, 51%).

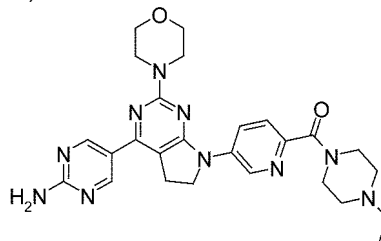
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 7,95 (2H, д, *J*=8,9Гц), 7,89 (2H, д, *J*=8,9Гц), 7,29 (1H,

м), 7,11 (2H, с), 4,13 (2H, т, *J*=7,9Гц), 3,80-3,52 (22H, м).

ЕІ (PХ-МС позитивна методика) *m/z* 532 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-95

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (D-95)



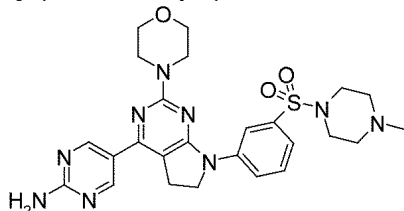
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (5-бром-піридин-2-іл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (61 мг) одержаний таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-79 замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений [5-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл}-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-95) як молочно-білий порошок (52 мг, 54%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,04 (1H, д, *J*=2,5Гц), 8,83 (2H, с), 8,37 (1H, дд, *J*=8,9, 2,5Гц), 7,64 (1H, д, *J*=8,9Гц), 7,13 (2H, с), 4,15 (2H, т, *J*=8,4Гц), 3,71 (8,0H, шс), 3,64-3,54 (4H, м), 3,37 (2H, шс), 2,46-2,42 (4H, м), 2,35 (2H, к, *J*=7,0Гц), 1,01 (3H, т, *J*=7,0Гц).

ЕІ (PХ-МС позитивна методика) *m/z* 517 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-96

5-{7-[3-(4-Етил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-96)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазин (одержаний з 3-бром-бензолсульфонілхлориду і *N*-етилпіперазину в ацетонітрилі, 68 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений (5-{7-[3-(4-етил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-

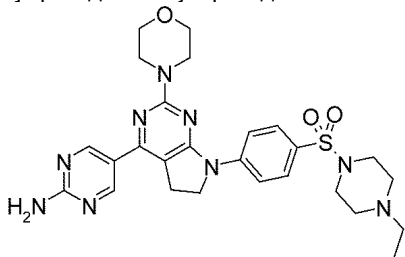
4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-96) як порошок кольору слонові кістки (45 мг, 43%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,94 (1H, с), 8,83 (2H, с), 7,70-7,63 (2H, м), 7,34 (1H, д, $J=6,9\text{Гц}$), 7,12 (2H, с), 4,15 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 3,75-3,70 (8H, м), 3,30 (2H, шс), 2,88 (4H, шс), 2,41 (4H, шс), 2,28 (2H, к, $J=7,0\text{Гц}$), 0,91 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 552 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-97

5-{7-[4-(4-Етил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-97)



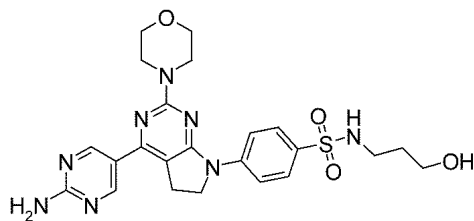
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 1-(4-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазин (одержаний з 4-бром-бензолсульфонілхлориду і *N*-етилпіперазину в ацетонітрилі, 68 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-96) як порошок кольору слонові кістки (70 мг, 69%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,12 (2H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,73 (2H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 7,13 (2H, с), 4,15 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,77-3,66 (8H, м), 3,38 (2H, шс), 2,86 (4H, шс), 2,41 (4H, шс), 2,29 (2H, дд, $J=14,8, 7,1\text{Гц}$), 0,92 (3H, т, $J=7,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 552 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-98

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*N*-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід (D-98)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (120 мг) і 4-

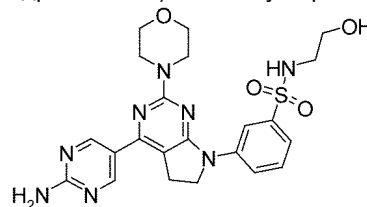
бром-*N*-Вос-*N*-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід (105 мг) одержаний таким же самим чином як в Прикладі 1-D-80 замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-*N*-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-98) як жовтий порошок (19 мг, 17%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,06 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 7,78 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 7,37 (1H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 7,13 (2H, с), 4,42 (1H, т, $J=5,1\text{Гц}$), 4,14 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,74-3,70 (10H, шм), 3,30 (2H, шс), 2,77 (2H, дд, $J=13,4, 6,7\text{Гц}$), 1,58-1,48 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 513 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-99

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*N*-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід (D-99)



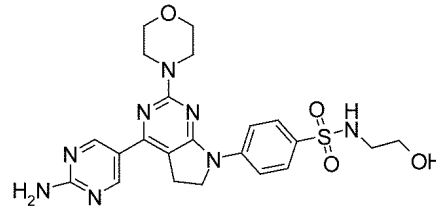
Використовуючи 3-бром-*N*-Вос-*N*-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід (113 мг) замість 4-бром-*N*-Вос-*N*-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід у Прикладі 1-D-98, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-98, одержували неочищений 3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-*N*-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-99) як жовтий порошок (14 мг, 13%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,05 (1H, с), 8,85 (1H, с), 8,83 (2H, с), 7,73 (1H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,60 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,42 (1H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,12 (2H, с), 4,71 (1H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 4,13 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,79-3,65 (8H, м), 3,38 (2H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 3,30 (2H, шс), 2,52-2,49 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 499 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-100

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-*N*-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід (D-100)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-98, одержували неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід, який надалі обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1-D-98, одержуючи бажану сполуку (D-100) як жовтий порошок (8 мг, 7%). Використовуючи 4-бром-N-Вос-N-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід (106 мг) замість 4-бром-N-Вос-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонамід у Прикладі 1-D-98, за такою ж самою методикою як Прикладі 1-D-98 одержували неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-(2-гідрокси-етил)-бензолсульфонамід, і потім PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-100) як жовтий порошок (8 мг, 7%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (м.ч.): 8,48 (2H, c), 7,61 (2H, d, $J=9,1\text{Гц}$), 7,48 (2H, d, $J=9,1\text{Гц}$), 3,80 (2H, t, $J=8,0\text{Гц}$), 3,56 (2H, шс), 3,50-3,45 (8H, м), 3,24 (2H, t, $J=5,3\text{Гц}$), 2,65 (2H, t, $J=5,3\text{Гц}$).

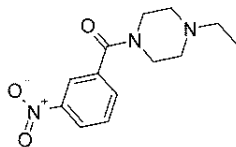
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 499 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-101

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-101)

Стадія А

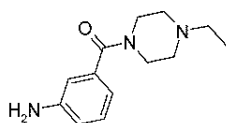
(4-Етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанон



До DMF розчину (10 мл) 3-нітро-бензойної кислоти (334 мг) і N-етилдіізопропіламіну (1 мл) додавали HOBT (270 мг) і WSCl (575 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До суміші додавали 1-етил-піперазин (305 мкл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 22 годин. Додавали розсіл (30 мл), після чого екстрагували етилацетатом (30 мл \times 2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 20/1), одержуючи бажану сполуку (365,3 мг, 69%).

Стадія В

(3-Аміно-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон

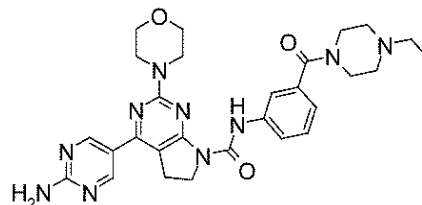


До метанольного розчину (5 мл) (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону (365,3 мг) одержаного на Стадії А додавали чорний па-

ладій, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин в атмосфері водню. Фільтрували крізь Целіт, і надалі розчинник відганяли при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку як неочищений продукт (241,8 мг, 51%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-101)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і (3-аміно-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (93,3 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. Потім PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-101) як безбарвну тверду речовину (51,4 мг, 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6) δ : 11,12 (1H, c), 8,92 (2H, c), 7,81 (1H, c), 7,49-7,44 (2H, м), 7,20-7,15 (1H, м), 4,06 (2H, t, $J=7,9\text{Гц}$), 3,83-3,71 (8H, м), 3,62-2,98 (10H, шм), 2,49-2,48 (2H, шм), 1,23 (3H, t, $J=7,3\text{Гц}$).

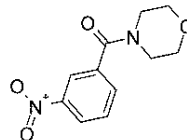
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 559 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-102

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-102)

Стадія А

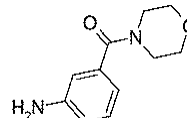
Морфолін-4-іл-(3-нітро-феніл)-метанон



Використовуючи 3-нітро-бензойну кислоту (334 мг) і морфолін (209 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (340 мг, 72%).

Стадія В

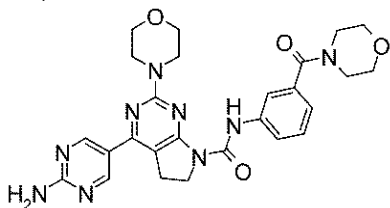
(3-Аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон



Використовуючи морфолін-4-іл-(3-нітро-феніл)-метанон (340 мг) одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (206,5 мг, 69%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-102)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і (3-аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (82,5 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-102) як безбарвну тверду речовину (48,8 мг, 46%).

¹H-ЯМР (TFA-d₁) δ: 9,16 (2H, c), 7,93 (1H, c), 7,61-7,53 (1H, m), 7,47-7,36 (2H, m), 4,47 (2H, t, J=7,9Гц), 4,17-4,02 (12H, m), 4,02-3,95 (2H, шм), 3,81-3,74 (2H, шм), 3,32 (2H, t, J=7,9Гц).

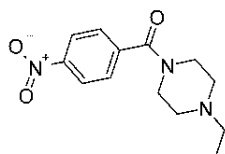
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 532 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-103

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-103)

Стадія А

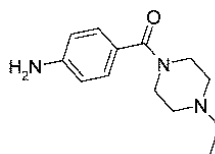
(4-Етил-піперазин-1-іл)-(4-нітро-феніл)-метанон



Використовуючи 4-нітро-бензойну кислоту (334 мг) замість 3-нітро-бензойної кислоти, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (256,4 мг, 49%).

Стадія В

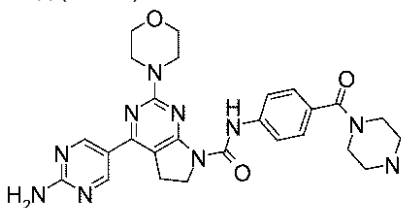
(4-Аміно-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон



Використовуючи (4-етил-піперазин-1-іл)-(4-нітро-феніл)-метанон (256,4 мг) одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (240,9 мг, кількісн.).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-103)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і (4-аміно-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (93,3 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-103) як безбарвну тверду речовину (13,9 мг, 12%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 11,16 (1H, c), 8,98 (2H, c), 7,64 (2H, d, J=8,6Гц), 7,51 (2H, d, J=8,6Гц), 4,08 (2H, t, J=8,0Гц), 3,84-3,72 (8H, шм), 3,57-3,46 (4H, шм), 3,33-3,01 (6H, m), 2,62-2,57 (2H, шм), 1,24 (3H, t, J=7,3Гц).

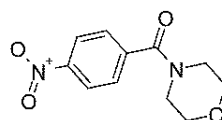
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 559 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-104

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-104)

Стадія А

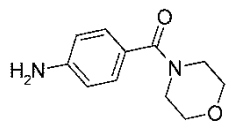
Морфолін-4-іл-(4-нітро-феніл)-метанон



Використовуючи 4-нітро-бензойну кислоту (334 мг) замість 3-нітро-бензойної кислоти і морфолін (209 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (363,5 мг, 77%).

Стадія В

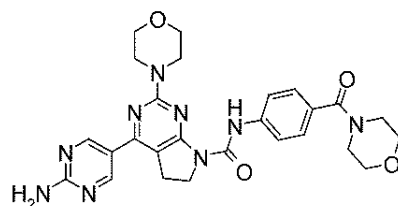
(4-Аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон



Використовуючи (4-аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (363,5 мг) одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (241,8 мг, 77%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-104)



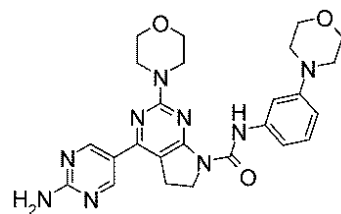
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і (4-аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (82,5 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-104) як жовту тверду речовину (26,4 мг, 25%).

¹H-ЯМР (TFA-d₁) δ: 9,12 (2H, c), 7,65-7,53 (4H, m), 4,43 (2H, t, J=7,2Гц), 4,14-3,99 (12H, m), 3,98-3,88 (2H, m), 3,81-3,69 (2H, m), 3,27 (2H, t, J=7,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 532 (M+H)⁺.

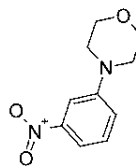
Приклад 1-D-105

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-105)



Стадія А

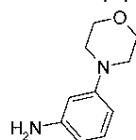
4-(3-Нітро-феніл)-морфолін



До толуольного розчину (10 мл) 1-бром-3-нітро-бензолу (303 мг), ацетату паладію (9,0 мг), BINAP (37 мг) і карбонату цезію (978 мг) додавали морфолін (209 мкл), дегазували ультразвуком. Перемішували при 100°C протягом 6 годин, після чого додавали воду (20 мл), екстрагували етилацетатом (20 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/1 - 20/1), одержуючи бажану сполуку (236,7 мг, 57%).

Стадія В

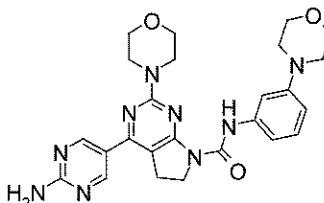
3-Морфолін-4-іл-феніламін



Використовуючи 4-(3-нітро-феніл)-морфолін (236,7 мг) одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (61,4 мг, 30%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-105)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і 3-морфолін-4-іл-феніламін (61,4 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-морфолін-4-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-105) як безбарвну тверду речовину (37,4 мг, 37%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,13 (1H, c), 9,19 (2H, c), 8,37-8,29 (2H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 7,17-7,09 (1H, m), 4,29 (2H, t, J=8,1Гц), 4,20-4,13 (4H, шм), 3,93-3,89 (8H, шм), 3,78-3,71 (4H, m), 3,31 (2H, t, J=8,1Гц).

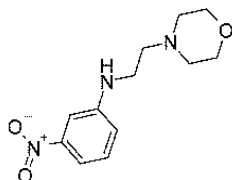
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 504 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-106

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-феніл]-амід (D-106)

Стадія А

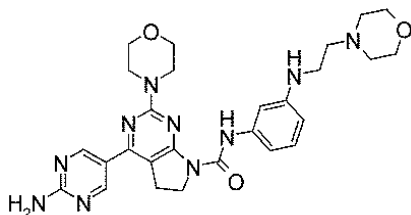
(2-Морфолін-4-іл-етил)-(3-нітро-феніл)-амін



Використовуючи 1-бром-3-нітро-бензол (303 мг) і 2-морфолін-4-іл-етиламін (315 мкл) замість морфоліну, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-105, одержували бажану сполуку (374,6 мг, 74%).

Стадія В

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-феніл]-амід (D-106)



До DMF розчину (5 мл) (2-морфолін-4-іл-етил)-(3-нітро-феніл)-аміну (374,6 мг) одержаного на Стадії А, додавали ди-трет-бутилдикарбонат (650 мг) і DMAP (18,2 мг), після чого перемішували при 50°C протягом 20 годин. Додавали воду (20 мл), після чого екстрагували етилацетатом (20 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували і розчинник відганяли при пониженому тиску, одержуючи (2-морфолін-4-іл-етил)-(3-нітро-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер як неочищений продукт.

Використовуючи цей неочищений продукт замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували (3-аміно-феніл)-(2-морфолін-4-іл-етил)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер як неочищений продукт.

Використовуючи цей неочищений продукт замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну і використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг), таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-феніл]-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3,

одержуючи бажану сполуку (D-106) як жовту тверду речовину (17 мг, 16%).

¹H-ЯМР (TFA-*d*₁) δ : 9,31 (2H, с), 8,59 (1H, с), 7,79-7,70 (1H, м), 7,62-7,54 (1H, м), 7,42-7,36 (1H, м), 4,60 (2H, т, $J=7,7$ Гц), 4,52-4,40 (4H, м), 4,33-4,20 (8H, м), 4,19-3,97 (6H, м), 3,60 (2H, т, $J=12,0$ Гц), 3,48 (2H, т, $J=7,7$ Гц).

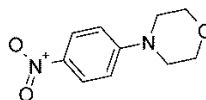
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 547 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-107

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-107)

Стадія А

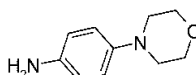
4-(4-Нітро-феніл)-морфолін



Використовуючи 1-йод-4-нітро-бензол (498 мг) замість 1-Бром-3-нітро-бензолу, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-105, одержували бажану сполуку (109,1 мг, 26%).

Стадія В

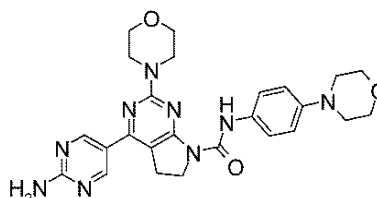
4-Морфолін-4-іл-феніламін



Використовуючи 4-морфолін-4-іл-феніламін (109,1 мг) одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (45,4 мг, 49%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-107)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і 4-морфолін-4-іл-феніламін (45,4 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-морфолін-4-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-107) як жовту тверду речовину (20 мг, 20%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 9,20 (2H, с), 7,68 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 7,57 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 4,30 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 4,20-4,12 (4H, шм), 3,97-3,88 (8H, шм), 3,74-3,66 (4H, шм), 3,30 (2H, т, $J=8,4$ Гц).

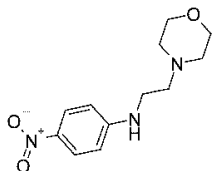
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 504 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-108

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-феніл]-амід (D-108)

Стадія А

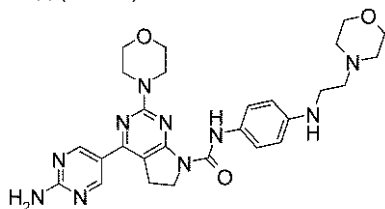
(2-Морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи 1-йод-4-нітро-бензол (498 мг) замість 1-бром-3-нітро-бензолу, і 2-морфолін-4-іл-етиламін (315мкл) замість морфоліну, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-105, одержували бажану сполуку (301,1 мг, 60%).

Стадія В

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-феніл]-амід (D-108)



До DMF розчину (5 мл) (2-морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-аміну (301,1 мг) одержаного на Стадії А, додавали ди-трет-бутилдикарбонат (544 мг) і DMAP (18,2 мг), після чого перемішували при 50°C протягом 20 годин. Додавали воду (20 мл), після чого екстрагували етилацетатом (20 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували і розчинник відганяли при пониженому тиску, одержуючи (2-морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер як неочищений продукт.

Використовуючи цей неочищений продукт замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували (4-аміно-феніл)-(2-морфолін-4-іл-етил)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер як неочищений продукт.

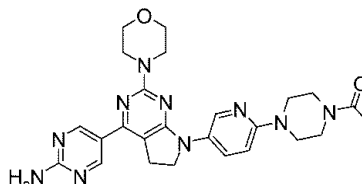
Використовуючи цей неочищений продукт замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну і використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг), таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-феніл]-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-108) як жовту тверду речовину (9,3 мг, 9%).

¹H-ЯМР (TFA-d₁) δ: 8,94 (2H, c), 7,50 (2H, d, J=8,6Гц), 7,41 (2H, d, J=8,6Гц), 4,25 (2H, t, J=7,7Гц), 4,15-3,95 (4H, m), 3,94-3,79 (8H, m), 3,76-3,55 (6H, m), 3,22 (2H, t, J=10,8Гц), 3,09 (2H, t, J=7,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 547 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-109

1-(4-{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-піперазин-1-іл}-етанон (D-109)



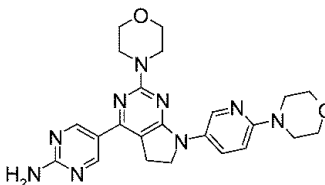
Використовуючи {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,307 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-48 і N-ацетилпіперазин (59 мг, 0,461 ммоль) замість N,N,N'-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений 1-{4-[5-(4-{біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-піперазин-1-іл}-етанон як жовту тверду речовину (120 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-109) як жовтий порошок (46 мг, 57%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,80 (2H, c), 8,54 (1H, d, J=2,9Гц), 8,10 (1H, dd, J=2,7,9,3Гц), 7,05 (2H, c), 6,94 (1H, d, J=9,2Гц), 4,05 (2H, t, J=8,3Гц), 3,68 (8H, c), 3,49 (8H, m), 3,27 (2H, m), 2,05 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-110

5-[2-Морфолін-4-іл-7-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-110)



Використовуючи {5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,307 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-48 і морфолін (40,2 мг, 0,462 ммоль) замість N,N,N'-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-[2-морфолін-4-іл-7-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-амін як жовту тверду речовину (160 мг), і потім РМВ групи ви-

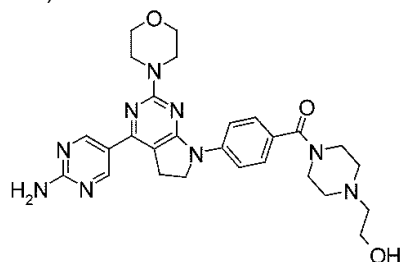
даляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-110) як жовтий порошок (56 мг, 53%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 8,52 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,09 (1H, дд, $J=2,8,9,2\text{Гц}$), 6,72 (1H, д, $J=9,3\text{Гц}$), 5,22 (2H, с), 4,07 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,83 (12H, с), 3,48 (4H, м), 3,29 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-111

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (D-111)



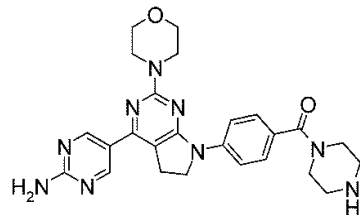
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (70,0 мг, 0,106 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-піперазинетанол (26,0 мкл, 0,212 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон як жовту тверду речовину (68,1 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-111) як жовтий порошок (24,7 мг, 44%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,84 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 7,47 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 5,25 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,88-3,77 (12H, м), 3,66 (2H, т, $J=5,3\text{Гц}$), 3,31 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 2,59 (2H, т, $J=5,3\text{Гц}$), 2,60-2,50 (4H, шм), 1,63 (1H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-112

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-піперазин-1-іл-метанон (D-112)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (70,4 мг, 0,107 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-Вос-піперазин (31,7 мг,

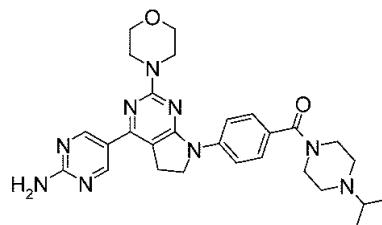
0,170 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-бензоїл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (74,2 мг), і потім РМВ групи і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-112) як безбарвний порошок (41,4 мг, 80%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,84 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,47 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 5,22 (2H, с), 4,12 (1H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,89-3,52 (12H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,94-2,87 (4H, шм), 1,58 (1H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-113

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-ізопропіл-піперазин-1-іл]-метанон (D-113)



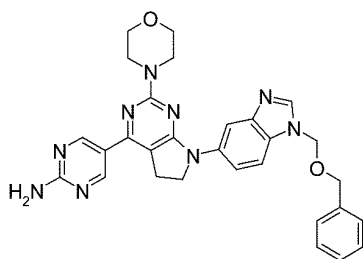
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-ізопропілпіперазин (30,4 мкл, 0,212 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-ізопропіл-піперазин-1-іл]-метанон як жовту тверду речовину (64,4 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-113) як безбарвний порошок (38,7 мг, 69%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,83 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,48 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 5,25 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,89-3,65 (12H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,91-2,49 (5H, м), 1,09 (6H, д, $J=6,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

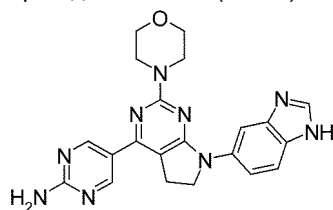
Приклад 1-D-114

5-[7-(1-Бензилоксиметил-1Н-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-114)



Приклад 1-D-115

5-[7-(1H-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-115)



3-біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (142 мг) і 1-бензилоксиметил-5-бром-1H-бензімідазолу (одержаного з 5-бромбензімідазолу, 60% масляного гідриду натрію і бензилоксиметилхлориду, 100 мг) замість (3-бром-4-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанону, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-25, одержували неочищений 5-[7-(1-бензилоксиметил-1H-бензімідазол-5-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, після чого очищали колонковою хроматографією на аміносилікагелі (дихлорметан/2М-амоній в метанолі=100/1 - 20/1), одержуючи бажану сполуку (D-114) як порошок кольору слонової кістки (5 мг, 4%) і бажану сполуку (D-115) як порошок кольору слонової кістки (22 г, 17%).

D-114:

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,91 (2H, c), 8,44 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,89 (1H, c), 7,81 (1H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,53 (1H, дд, $J=8,7, 2,0\text{Гц}$), 7,40-7,26 (5H, м), 5,57 (2H, c), 5,23 (2,0H, c), 4,44 (2H, c), 4,21 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,82-3,72 (8H, м), 3,33 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 536 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

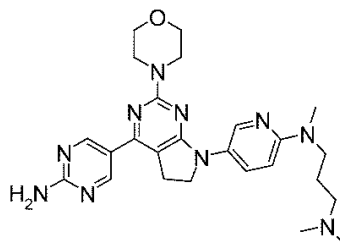
D-115:

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 12,40 (1H, c), 8,82 (2H, c), 8,17 (1H, шс), 8,12 (1H, шс), 7,95 (1H, шс), 7,62-7,59 (1H, м), 7,07 (2H, c), 4,15 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,70 (8H, шс), 3,30 (2H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-116

N-[5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-N,N',N'-триметил-пропан-1,3-діамін (D-116)



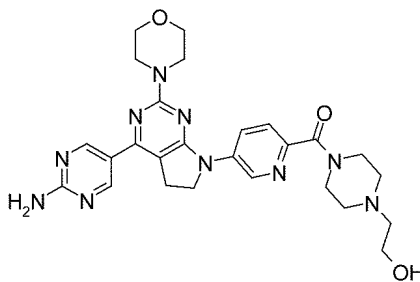
Використовуючи 5-[7-(6-хлор-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-біс-(4-метокси-бензил)-амін (200 мг, 0,307 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-48 і N,N,N'-триметил-1,3-пропандіамін (67 мкл, 0,46 ммоль) замість N,N,N'-триметилетилендіаміну, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-48, проводили амінування, одержуючи неочищений N-[5-(4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-N,N',N'-триметил-пропан-1,3-діамін як блідо-жовту тверду речовину (162 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-116) як безбарвний порошок (67 мг, 57%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,87 (2H, c), 8,35 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,04 (1H, дд, $J=2,6, 9,1\text{Гц}$), 6,59 (1H, д, $J=9,1\text{Гц}$), 5,25 (2H, c), 4,04 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,79 (10H, c), 3,57 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 3,26 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,05 (3H, c), 2,38 (2H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 2,28 (с, 6H).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-117

5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (D-117)



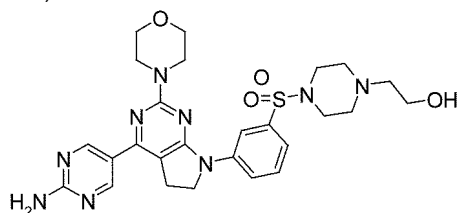
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (5-бром-піридин-2-іл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (70 мг) одержаний таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-79 замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений [5-(4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-117) як жовтий порошок (23 мг, 23%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,05 (1H, д, J=2,3Гц), 8,83 (2H, с), 8,37 (1H, дд, J=8,6, 2,3Гц), 7,65 (1H, д, J=8,6Гц), 7,13 (2H, с), 4,44 (1H, т, J=5,1Гц), 4,16 (2H, т, J=7,9Гц), 3,74-3,70 (8H, шм), 3,65-3,62 (2H, м), 3,29 (2H, шс), 2,42 (2H, т, J=6,2Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 533 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-118

2-(4-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол (D-118)



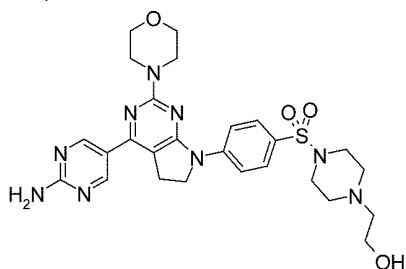
Використовуючи 3-бром-бензолсульфоніл-4-(2-гідроксиетил)піперазин замість 4-бром-N-Вос-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонаміду в Прикладі 1-D-98, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-98, одержували неочищений 2-(4-{3-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-118) як жовтий порошок (14 мг, 13%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,94 (1H, с), 8,83 (2H, с), 7,73-7,67 (2H, м), 7,34 (1H, д, J=6,8Гц), 7,12 (2H, с), 4,35 (1H, т, J=5,4 Гц), 4,15 (2H, т, J=7,7Гц), 3,76-3,69 (8H, м), 3,41-3,39 (4H, м), 3,29 (2H, шс), 2,88 (4H, шс), 2,34 (2H, т, J=6,0Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 568 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-119

2-(4-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол (D-119)



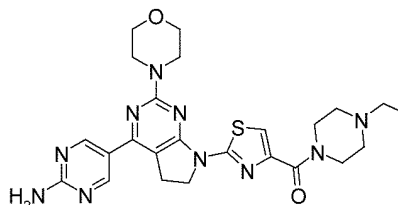
Використовуючи 4-бром-бензолсульфоніл-4-(2-гідроксиетил)піперазин замість 4-бром-N-Вос-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонаміду в Прикладі 1-D-98, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-98, одержували неочищений 2-(4-{4-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-119) як жовтий порошок (28 мг, 27%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,12 (2H, д, J=8,7Гц), 7,73 (2H, д, J=8,7Гц), 7,13 (1H, с), 4,36 (1H, т, J=5,4Гц), 4,15 (2H, т, J=8,0Гц), 3,73-3,71 (8H, м), 3,41 (4H, к, J=5,3Гц), 3,28 (2H, шс), 2,86 (4H, шс), 2,35 (2H, т, J=5,9Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 568 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-120

{2-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-тіазол-4-іл}-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (D-120)



(Стадія А)

3 біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (200 мг) і 2-бром-тіазол-4-карбонової кислоти етилового естеру (96 мг), таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 2-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-тіазол-4-карбонової кислоти етиловий естер, і потім вводили у взаємодію в THF з 5M-NaOH вод. одержуючи 2-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-тіазол-4-карбонової кислоти як порошок кольору слонов'ї кістки (154 мг, 63%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,03 (2H, с), 7,77 (1H, с), 7,21 (2H, д, J=8,2Гц), 6,89 (2H, д, J=8,2Гц), 4,34 (2H, т, J=8,2Гц), 3,83-3,81 (8H, м), 3,42 (2H, т, J=8,2Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 667 (M+H)⁺.

(Стадія В)

2-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-тіазол-4-карбонову кислоту (77 мг), N-етилпіперазин (36 мкл), WSCI (68 мг), HOBt (48 мг) і триетиламін (48 мкл) вводили у взаємодію в DMF (3 мл), одержуючи неочищений [2-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-тіазол-4-іл}-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-120) як порошок кольору слонов'ї кістки (38 мг, 63%).

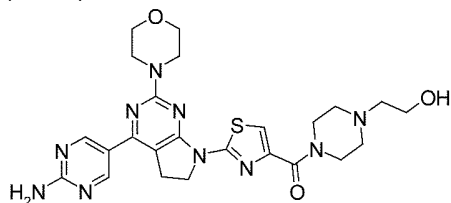
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 7,62 (1H, с), 7,19 (2H, с), 4,30 (2H, т, J=7,8Гц), 3,82-3,71 (8H, м), 3,61 (4H, шс), 3,38 (2H, шс), 2,41 (4H, шс), 2,35 (2H, к, J=14,5Гц), 1,01 (3H, т, J=7,1Гц).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 523 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-121

{2-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-тіазол-

4-іл]-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (D-121)



Використовуючи N-2-гідроксиетилпіперазин замість N-етилпіперазину на Стадії В в Прикладі 1-D-120, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-120, одержували неочищений [2-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-тіазол-4-іл]-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-121) як порошок кольору слонової кістки (20 мг, 29%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 7,62 (1H, с), 7,19 (2H, с), 4,45 (1H, т, J=5,8Гц), 4,30 (2H, т, J=7,6Гц), 3,86-3,68 (8H, м), 3,61 (4H, шс), 3,51 (2H, дд, J=11,9, 5,8Гц), 3,39 (2H, т, J=7,6Гц), 2,48 (4H, шс), 2,43 (2H, м).

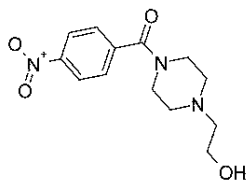
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 539 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-122

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-карбоніл]-феніл}-амід (D-122)

Стадія А

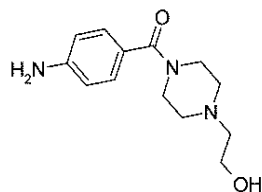
[4-(2-Гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-(4-нітро-феніл)-метанон



Використовуючи 4-нітро-бензойну кислоту (320 мг) замість 3-нітро-бензойної кислоти і 2-піперазин-1-іл-етанол (282 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт.

Стадія В

(4-аміно-феніл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон

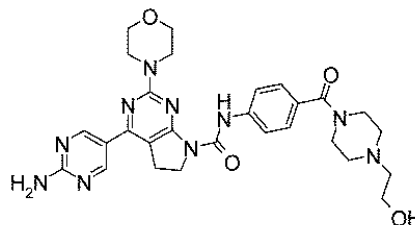


Використовуючи [4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-(4-нітро-феніл)-метанон одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували ба-

жану сполуку як неочищений продукт (275 мг, 59%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-карбоніл]-феніл}-амід (D-122)



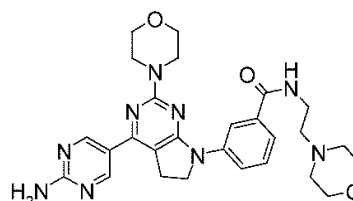
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і (4-аміно-феніл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (99,7 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-карбоніл]-феніл}-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-122) як жовту тверду речовину (8,8 мг, 8%).

¹H-ЯМР (TFA-d₄) δ: 9,21 (2H, с), 7,68 (2H, д, J=8,1Гц), 7,62 (2H, д, J=8,1Гц), 4,53 (2H, т, J=6,6Гц), 4,36-3,83 (16H, шм), 3,69-3,59 (2H, шм), 3,52-3,30 (4H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 575 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-123

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (D-123)



Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (69,6 мг, 0,105 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-53 замість 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти, і N-(2-аміноетил)морфолін (27,5 мг, 0,211 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амидування одержуючи неочищений 3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (81,0 мг), і потім РМВ групи ви-

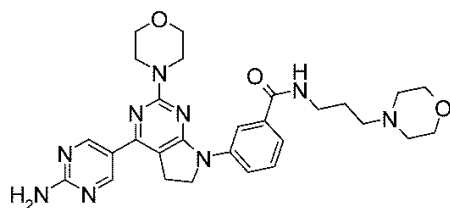
даляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-123) як жовтий порошок (34,2 мг, 60%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,18 (1H, с), 7,37-7,18 (4H, м), 5,22 (2H, с), 4,21-4,10 (2H, м), 3,92-3,54 (14H, м), 3,36-3,27 (2H, м), 2,67-2,49 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-124

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-бензамід (D-124)



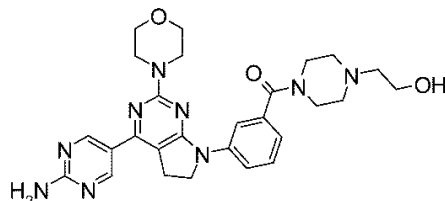
Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (69,6 мг, 0,105 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-53 замість 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти, і N-(3-амінопропіл)морфолін (31,0 мкл, 0,212 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений 3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (66,5 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-124) як безбарвний порошок (23,0 мг, 40%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,26 (1H, шс), 8,11 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,94 (1H, м), 7,45 (1H, дд, $J=7,9$, 6,4Гц), 7,40 (1H, д, $J=6,4$ Гц), 5,23 (2H, с), 4,17 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,90-3,77 (8H, м), 3,72-3,64 (4H, м), 3,63-3,54 (2H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 2,61-2,45 (6H, м), 1,87-1,73 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 546 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-125

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (D-125)



Використовуючи 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (68,1 мг, 0,103 ммоль) одержану на Ста-

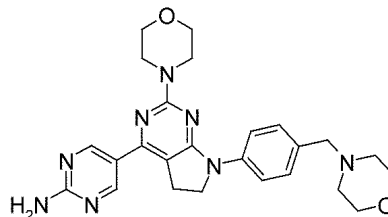
дії А в Прикладі 1-D-53 замість 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойної кислоти, і 1-піперазинетанол (26,0 мкл, 0,211 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений {3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон як жовту тверду речовину (74,4 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-125) як жовтий порошок (31,7 мг, 58%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,00 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,76 (1H, с), 7,42 (1H, дд, $J=8,9$, 7,4Гц), 7,05 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 5,24 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 3,87-3,77 (8H, м), 3,73-3,45 (6H, м), 3,30 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 2,73-2,44 (6H, м), 1,60 (1H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-126

5-[2-Морфолін-4-іл-7-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-126)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензальдегід (70 мг) і морфолін (14 мкл) замість 1-метилпіперазину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-26, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-{5-[2-морфолін-4-іл-7-(4-морфолін-4-ілметил-феніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-126) як біло-коричневий порошок (26 мг, 50%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 7,95 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,51 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,09 (2H, с), 4,27 (2H, с), 4,11 (2H, с), 3,68-3,55 (14H, м), 3,35 (2H, с), 3,19 (2H, с).

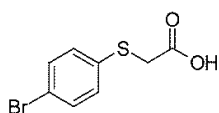
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-127

2-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-фенілсульфаніл}-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (D-127)

Стадія А

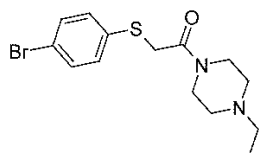
(4-Бром-фенілсульфаніл)-оцтова кислота



4-Бром-феніламін (172 мг) розчиняли в 1М-НCl вод. (2 мл) і додавали при 0°C нітрит натрію (82,8 мг). Після перемішування при 0°C протягом 30 хвилин, додавали метанольний розчин меркаптооцтової кислоти метилового естеру (127 мг) і потім додали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію доводячи рН до 5. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, перемішували ще при 60°C протягом 2 годин. Екстрагували етилацетатом (10 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=20/1), одержуючи (4-бром-фенілсульфаніл)-оцтової кислоти метиловий естер як неочищений продукт. Його ще перемішували в 10 мл метанолі і 5М-NaOH вод. при кімнатній температурі протягом 1 години. Після промивання колби з водою етилацетатом (30 мл), додавали 1М-НCl вод. доводячи рН до 3. Екстрагували етилацетатом (30 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку як неочищений продукт (151 мг, 62%).

Стадія В

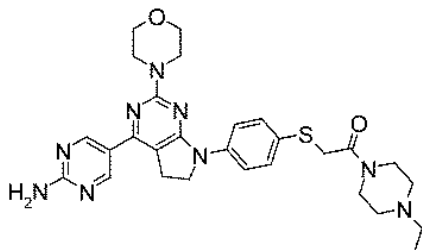
2-(4-Бром-фенілсульфаніл)-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон



Використовуючи (4-бром-фенілсульфаніл)-оцтову кислоту (60 мг) одержану на Стадії А замість 3-нітро-бензойної кислоти, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (49 мг, 60%).

Стадія С

2-[4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-фенілсульфаніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (D-127)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (64,7 мг) і 2-(4-бром-фенілсульфаніл)-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (49,4 мг) одержаний на Стадії В замість 4-хлор-піколінової кислоти т-бутиламіду, за

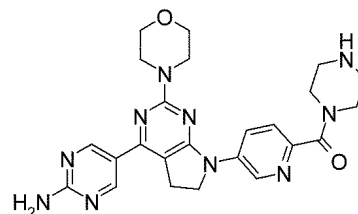
такою ж самою методикою як в Прикладі 1-D-07, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-карбоніл]-феніл}-амід як неочищений продукт. Надалі, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували бажану сполуку (D-127) як коричневу тверду речовину (17,5 мг, 29%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,81 (2H, с), 7,80 (2H, д, J=8,7Гц), 7,44 (2H, д, J=8,7Гц), 7,08 (2H, шс), 4,07 (2H, т, J=7,4Гц), 3,89 (2H, с), 3,75-3,65 (8H, шм), 3,51-3,38 (4H, м), 2,38-2,24 (8H, м), 0,99 (3H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 562 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-128

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піперазин-1-іл-метанон (D-128)



3 біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг) і 4-(5-бром-піридин-2-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (одержаного таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-79, 76 мг), замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру в Прикладі 1-D-08, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений 4-[5-(4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-карбоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, і потім РМВ групи і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-128) як жовту тверду речовину (47 мг, 39%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,04 (1H, д, J=2,2Гц), 8,83 (2H, с), 8,36 (1H, дд, J=8,4, 2,2Гц), 7,64 (1H, д, J=8,4Гц), 7,13 (2H, с), 5,76 (1H, д, J=1,2Гц), 4,15 (2H, т, J=7,8Гц), 3,59-3,48 (4H, м), 3,34 (2H, т, J=7,8Гц), 2,79-2,71 (4H, м).

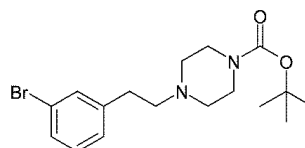
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 489 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-129

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[3-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-129)

Стадія А

3-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-етил)-1-бром-бензол

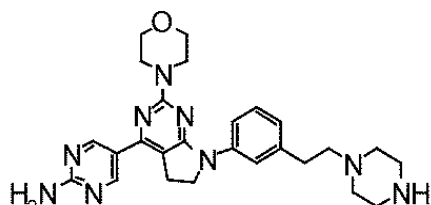


До 3-(2-бром-етил)-1-бром-бензолу (0,15 мл, 1 ммоль), 1-трет-бутоксикарбоніл-піперазину (186 мг) і карбонату калію (280 мг) додавали ацетонітрил (4 мл), після чого перемішували протягом 4 днів. До реакційної суміші додавали етилацетат, який промивали розчином хлориду амонію, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи 3-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-етил)-1-бром-бензол як безбарвне масло (340 мг, 92%).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 371 (M+H)⁺.

Стадія В

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[3-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-129)



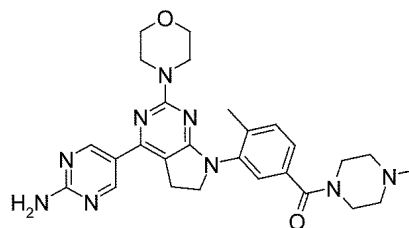
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (380 мг) і 3-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-етил)-1-бром-бензол (320 мг) одержаний на приведений вище Стадії А замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру, одержували неочищений 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін. Використовуючи неочищений (45 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін як білдожовтий порошок (2 мг).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ : 8,82 (2H, c), 8,54 (1H, м), 7,86 (1H, c), 7,54 (1H, м), 7,29 (1H, т, J=7,8Гц), 7,08 (2H, c), 6,92 (1H, м), 4,08 (2H, т, J=7,6Гц), 3,72 (8H, м), 3,39-2,50 (14H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 488 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-130

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-метил-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-130)



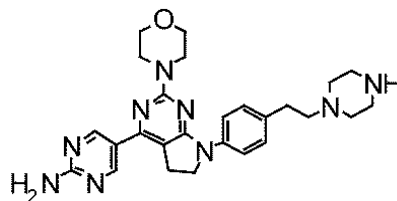
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (3-бром-4-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (160 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [[3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-метил-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-130) як білдожовте масло (84 мг, 44%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, c), 7,32-7,24 (3H, м), 5,49 (2H, c), 3,98 (2H, т, J=8,2Гц), 3,68 (16H, c), 3,31 (2H, т, J=8,1Гц), 2,32 (3H, c), 2,29 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-131

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[4-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-131)



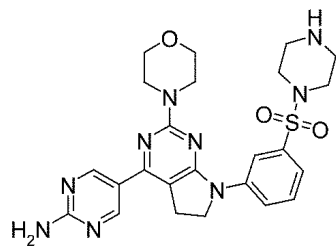
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-129, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (590 мг) і 4-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл-піперазин-1-іл)-етил)-1-бром-бензол (580 мг) одержаний таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-129 використовуючи 4-(2-бром-етил)-1-бром-бензол замість 3-(2-бром-етил)-1-бром-бензолу, одержували неочищений 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін. Використовуючи неочищений (99 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (28 мг, 49%).

¹H-ЯМР (ДМСО-D₆) δ: 8,80 (2H, с), 7,73 (2H, д, J=8,9Гц), 7,23 (2H, д, J=8,9Гц), 7,07 (2H, с), 4,06 (2H, т, J=8,6Гц), 3,69 (8H, м), 3,30 (2H, м), 2,69-2,34 (12H, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 488 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-132

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[3-(піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-132)



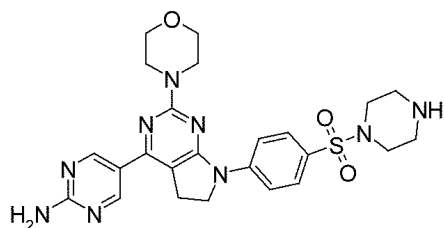
3 4-(3-бром-бензолсульфоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (одержаного з 3-бромбензолсульфонілхлориду і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, 83 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 4-[3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензолсульфоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групи і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-132) як жовтий порошок (32 мг, 33%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,95 (1H, шс), 8,83 (2H, с), 7,83-7,81 (1H, м), 7,68-7,66 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=6,4Гц), 7,13 (2H, с), 5,76 (1H, с), 4,15 (2H, т, J=7,7Гц), 3,76-3,69 (8H, м), 3,37 (1H, шс), 2,87-2,75 (8H, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-133

5-{2-Морфолін-4-іл-7-[4-(піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-133)



3 4-(4-бром-бензолсульфоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (одержаного з 4-бромбензолсульфонілхлориду і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, 83 мг) замість 4-(3-бром-бензолсульфоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру в Прикладі 1-D-132, одержували неочищений 4-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензолсульфоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групи і ВОС групу видаляли

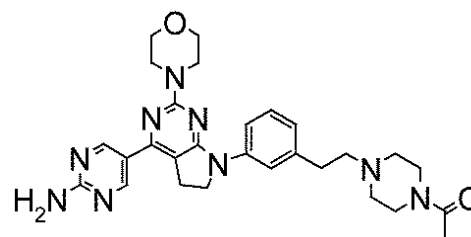
згідно з Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-133) як жовтий порошок (50 мг, 46%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,12 (2H, д, J=9,1Гц), 7,72 (2H, д, J=8,7Гц), 7,13 (2H, с), 5,76 (1H, д, J=13Гц), 4,14 (2H, т, J=7,6Гц), 3,75-3,69 (8H, м), 3,36 (2H, шс), 2,77-2,70 (8H, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-134

1-[4-(2-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-етил)-піперазин-1-іл]-етанон (D-134)



Неочищений (195 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-129 перемішували в оцтовому розчині 1М-хлорводневої кислоти при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали на водний розчин гідрокарбонату натрію, після чого екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і потім сульфат натрію видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержували неочищений 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін як безбарвну тверду речовину (160 мг, 94%). ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 728 (M+H)⁺.

Цей неочищений (80 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін розчиняли в дихлорметані (2 мл), і додавали ацетилхлорид (0,015 мл) і триетиламін (0,03 мл) після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали водою і органічний шар сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску, одержували неочищений 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-(4-ацетил-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін як безбарвне масло (85 мг, 100%). Використовуючи цей неочищений (85 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-(4-ацетил-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 1-[4-(2-{3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-етил)-піперазин-1-іл]-етанон як безбарвний порошок (48 мг, 83%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 7,80 (1H, м), 7,54 (1H, м), 7,27 (1H, м), 7,07 (2H, шс), 6,89 (1H, м), 4,05 (2H, м), 3,68 (8H, м), 3,41-3,30 (6H, м), 2,73-2,36 (8H, м), 1,98 (3H, с).

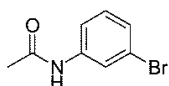
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-135

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амід (D-135)

Стадія А

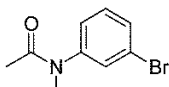
N-(3-Бром-феніл)-ацетамід



До дихлорметанового розчину (15 мл) 3-броманіліну (1 г) додавали оцтовий ангідрид (659 мкл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Промивали водою (20 мл) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=200/1), одержуючи бажану сполуку (1,19 г, 96%).

Стадія В

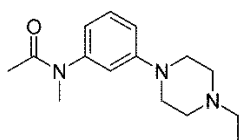
N-(3-Бром-феніл)-N-метил-ацетамід



До DMF розчину (15 мл) N-(3-бром-феніл)-ацетаміду (1,19г) одержаного на Стадії А додавали 60% масляний гідрід натрію (279 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. До суміші додавали метилйодид (434 мкл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 21 годин. До суміші додавали воду (30 мл), після чого екстрагували етилацетатом (30 мл \times 2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=200/1), одержуючи бажану сполуку (1,20 г, 94%).

Стадія С

N-[3-(4-Етил-піперазин-1-іл)-феніл]-N-метил-ацетамід

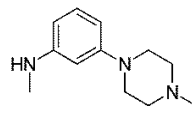


До DMF розчину (2,5 мл) N-(3-бром-феніл)-N-метил-ацетаміду (114 мг) одержаного на Стадії В, ацетату паладію (1,1 мг), S-Phos (4,1 мг) і фосфату калію (212,3 мг) додавали 1-етилпіперазин (76,2 мкл) і потім суміш дегазували ультразвуком. Перемішували при 100°C протягом 5 годин, після чого додавали воду (10 мл), екстрагували етилацетатом (10 мл \times 2), і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому

тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=20/1 - 10/1), одержуючи бажану сполуку (104,9 мг, 80%).

Стадія D

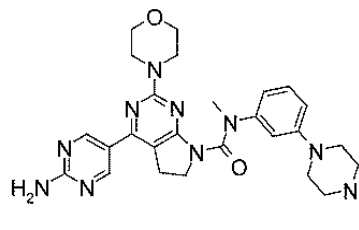
[3-(4-Етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амін



До N-[3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-N-метил-ацетаміду (104,9 мг) одержаного на Стадії С, додавали воду (2 мл) і концентровану сірчану кислоту (0,4 мл), після чого перемішували при 80°C протягом 8 годин. До суміші додавали 5M-NaOH вод., доводячи pH до 9, після чого екстрагували етилацетатом (10 мл \times 2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію відфільтровували, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=20/1 - 10/1), одержуючи бажану сполуку (76,1 мг, 86%).

Стадія Е

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амід (D-135)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амін (52,6 мг) одержаний на Стадії D замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амід як неочищений продукт. Крім того, використовуючи цю сполуку (125 мг), PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-135) як жовту тверду речовину (54 мг, 53%).

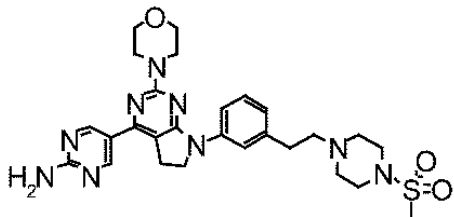
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, с), 7,18 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 6,80-6,68 (3H, м), 5,22 (2H, шс), 3,84 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,80-3,71 (8H, шм), 3,42 (3H, с), 3,19-3,13 (4H, шм), 3,06 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,60-2,54 (4H, шм), 2,46 (2H, к, $J=7,3\text{Гц}$), 1,12 (3H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 545 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-136

5-(7-{3-[2-(4-Метансульфоніл-піперазин-1-іл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-

піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-136)



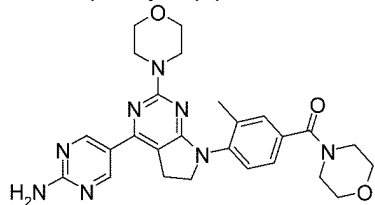
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-134, використовуючи неочищений (80 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(2-піперазин-1-іл-етил)-феніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін одержаний в Прикладі 1-D-134 і метансульфонілхлорид (0,017 мл) замість ацетилхлориду, одержували неочищений 5-(7-{3-[2-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін як блідо-жовту тверду речовину (82 мг, 93%). Використовуючи цей неочищений (82 мг) 5-(7-{3-[2-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (28 мг, 49%).

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ (м.ч.): 8,80 (2H, c), 7,79 (1H, c), 7,58 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,07 (2H, шс), 6,90 (1H, m), 4,07 (2H, m), 3,69 (8H, m), 3,32-3,10 (6H, m), 2,86 (3H, c) 2,76-2,48 (8H, m).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 566 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-137

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-137)



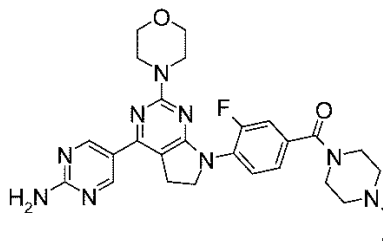
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (159 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-феніл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-137) як коричневий порошок (58 мг, 62%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, c), 7,37 (1H, c), 7,27 (2H, d, $J=0,5\text{Гц}$), 5,40 (2H, c), 3,99 (2H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 3,69 (16H, c), 3,32 (2H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 2,29 (3H, c).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-138

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (D-138)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (65,6 мг, 0,0968 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і N-етилпіперазин (24,6 мкл, 0,194 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, і одержували неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-4-етил-піперазин-1-іл)-метанон як жовту тверду речовину (64,2 мг). Потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-138) як жовтий порошок (39,2 мг, 76%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,94 (2H, c), 7,87 (1H, t, $J=8,4\text{Гц}$), 7,32-7,24 (2H, m), 6,67 (2H, шс), 4,19 (2H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 3,76-3,73 (8H, m), 3,32 (2H, k, $J=7,4\text{Гц}$), 3,12 (2H, t, $J=8,1\text{Гц}$), 2,21-2,17 (8H, m), 1,41 (3H, t, $J=7,4\text{Гц}$).

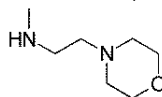
ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 534 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-139

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (D-139)

Стадія А

Метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-амін



До дихлорметанового розчину (25 мл) охолодженого льодом N-(2-аміноетил)морфоліну (690 мг, 5,30 ммоль) додавали дитрет-бутилдикарбонат (1,27 г, 5,83 ммоль) після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (20 мл) і послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (20 мл) і розсолем. Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, сульфат натрію відфільтровували, і фільтрат концентрували при пониже-

ному тиску, одержуючи неочищений (2-морфолін-4-іл-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер як жовту рідину (1,22 г).

Його розчиняли в DMF (20 мл), і при охолодженні льодом додавали 60% масляний гідрід натрію (640 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували льодом і додавали метилйодид (396 мкл, 6,36 ммоль), після чого перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (50 мл) і послідовно промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (30 мл) і розсолем (30 мл×5). Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, сульфат натрію відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищений метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер як жовту рідину (1,50 г).

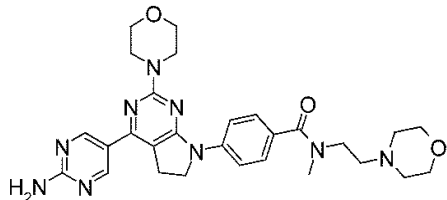
Його розчиняли в TFA (20 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок адсорбували на SCX смоли і промивали метанолом (50 мл), після чого елюювали 2М амонієм в метанолі. Елюат концентрували при пониженому тиску, одержуючи метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-амін як жовту рідину (608 мг, 80%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 3,80-3,57 (4H, м), 3,71 (2H, т, $J=4,5\text{Гц}$), 2,74-2,27 (10H, м).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 145 ($M+H$) $^+$.

Стадія В

4-{4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл}-*N*-метил-*N*-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (D-139)



Використовуючи метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-амін (29,8 мг, 0,206 ммоль) одержаний на Стадії А замість 3-(амінометил)піридину і 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл}-бензойну кислоту (68,1 мг, 0,103 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили амідування одержуючи неочищений 4-{4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл}-*N*-метил-*N*-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (70,2 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-139) як жовтий порошок (42,0 мг, 75%).

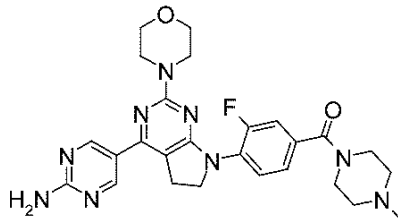
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,92 (2H, с), 7,85 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,57 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 5,98 (2H, с), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 4,04-3,75 (14H, м), 3,41-3,30 (2H,

м), 3,31 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,09 (3H, с), 1,78-1,74 (4H, шм).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 546 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-140

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-140)



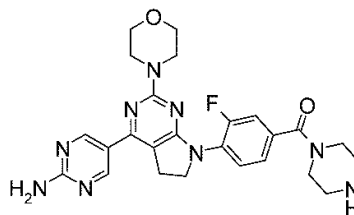
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (65,6 мг, 0,0968 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і *N*-метилпіперазин (20,9 мкл, 0,194 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержували неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон як жовту тверду речовину (85,0 мг), і потім РМВ групи і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-140) як жовтий порошок (25,0 мг, 50%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,80 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,28-7,20 (2H, м), 5,27 (2H, с), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,82-3,79 (8H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,52-2,39 (4H, м), 2,34 (3H, с), 1,72-1,66 (4H, м).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 520 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-141

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-піперазин-1-іл-метанон (D-141)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (65,6 мг, 0,0968 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 1-Вос-піперазин (36,1 мг, 0,194 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержували неочищений 4-{4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-бензоїл}-піперазин-1-карбонової кислоти

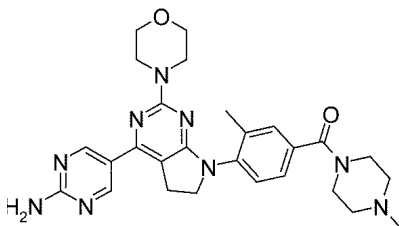
трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (89,9 мг), і потім PMB групи і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-141) як жовтий порошок (29,6 мг, 60%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,80 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,27-7,20 (2H, м), 5,27 (2H, с), 4,14 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,92-3,50 (12H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,01-2,86 (4H, м), 1,76 (1H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 506 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-142

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-142)



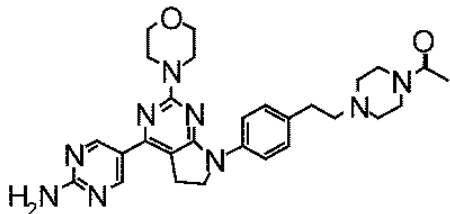
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (167 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-(4-[2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-142) як блідо-жовтий порошок (25 мг, 26%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,36 (1H, с), 7,27 (2H, с), 5,37 (2H, с), 3,99 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,69 (16H, шс), 3,32 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,35 (3H, с), 2,29 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-143

1-[4-(2-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-етил)-піперазин-1-іл]-етанон (D-143)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-134, використовуючи неочищений (627 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-(4-трет-бутоксикарбоніл)-піперазин-1-іл)-етил]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін одержаний в Прикладі 1-D-131, одержували неочищений 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-піперазин-1-іл)-етил]-феніл]-6,7-дигідро-

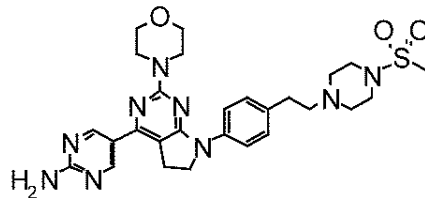
5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін як безбарвну тверду речовину (480 мг, 87%). Використовуючи неочищений (80 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-піперазин-1-іл)-етил]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, проводили ацетилювання таким же самим чином як в Прикладі 1-D-134, одержуючи неочищений (88 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-(4-ацетил-піперазин)-1-іл)-етил]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін. Використовуючи неочищений (84 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-(4-ацетил-піперазин)-1-іл)-етил]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 1-[4-(2-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-етил)-піперазин-1-іл]-етанон як безбарвний порошок (39 мг, 68%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 7,74 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,24 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,06 (2H, с), 4,06 (2H, т, $J=8,9\text{Гц}$), 3,69 (8H, м), 3,43-3,25 (6H, м), 2,75-2,36 (8H, м), 1,98 (3H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-144

5-(7-{4-[2-(4-Метансульфоніл-піперазин-1-іл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-144)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-143, використовуючи неочищений (80 мг) 5-{2-морфолін-4-іл-7-[4-(2-піперазин-1-іл)-етил]-феніл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін одержаний в Прикладі 1-D-143 і метансульфонілхлорид (0,012 мл) замість ацетилхлориду, одержували неочищений 5-(7-{4-[2-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін як безбарвну тверду речовину (88 мг, 100%). Використовуючи неочищений (88 мг) 5-(7-{4-[2-(4-метансульфоніл-піперазин-1-іл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (26 мг, 43%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 8,79 (2H, с), 7,73 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,24 (2H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,05 (2H, с), 4,05 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,68 (8H, м), 3,31-3,07 (6H, м), 2,86 (3H, м), 2,74-2,48 (8H, м).

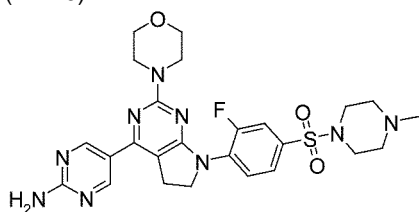
морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-148) як білого-жовтий порошок (54 мг, 56%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,29-7,28 (2H, м), 7,13 (1H, дд, $J=5,0$, 3,0Гц), 5,43 (2H, с), 3,96 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 3,67 (18H, шс), 3,33 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 2,32 (3H, с), 2,19 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-149

5-{7-[2-Фтор-4-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-149)



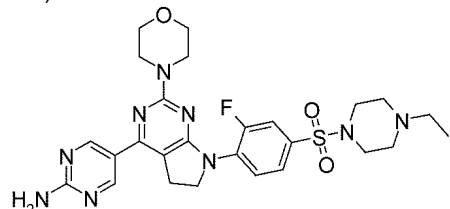
Використовуючи 1-(4-бром-3-фтор-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазин (одержаний з 4-бром-3-фтор-бензолсульфонілхлориду і N-метилпіперазину, 68 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 5-{7-[2-фтор-4-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-149) як жовтий порошок (50 мг, 46%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,05 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,66 (1H, дд, $J=11,4$, 1,9Гц), 7,59 (1H, дд, $J=8,7$, 1,9Гц), 7,12 (2H, с), 4,17 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 3,63 (8H, шс), 3,36 (2H, шс), 2,96 (4H, шс), 2,36 (4H, шс), 2,15 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 556 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-150

5-{7-[4-(4-Етил-піперазин-1-сульфоніл)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-150)



Використовуючи 1-(4-бром-3-фтор-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазин (одержаний з 4-бром-3-фтор-бензолсульфонілхлориду і N-етилпіперазину, 71 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-сульфоніл)-2-

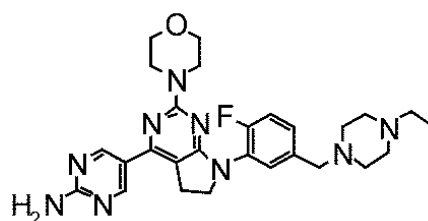
фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-150) як жовтий порошок (76 мг, 71%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,06 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,62 (2H, дд, $J=17,7$, 10,0, 1,8Гц), 7,12 (2H, с), 4,17 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 3,40-3,33 (8H, м), 3,31 (2H, шс), 2,95 (4H, шс), 2,42 (4H, шс), 2,31 (2H, к, $J=7,1$ Гц), 0,94 (3H, т, $J=7,1$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 570 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-151

5-{7-[5-(4-Етил-піперазин-1-ілметил)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-151)



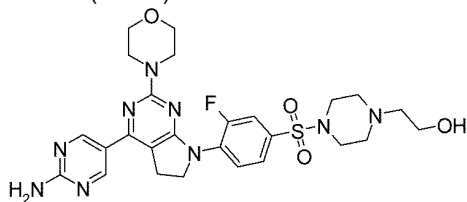
Таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-26, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (215 мг) і 4-фтор-3-бром-бензальдегід (113 мг) замість 2-(4-бром-феніл)-[1,3]діоксолану, одержували неочищений 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-фтор-бензальдегід як безбарвну тверду речовину (260 мг). Використовуючи неочищений (130 мг) 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-фтор-бензальдегід, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-26, використовуючи 1-етилпіперазин (0,05 мл) замість 1-метилпіперазину, одержували неочищений 5-{7-[5-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін як безбарвну тверду речовину (57 мг). Використовуючи неочищений (57 мг) 5-{7-[5-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 5-{7-[5-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (26 мг, 68%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,89 (2H, с), 7,62 (1H, м), 7,15-7,04 (2H, м), 5,24 (2H, с), 4,11 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,74 (8H, с), 3,30 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 2,50-2,38 (10H, м), 1,08 (3H, т, $J=7,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 520 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-152

2-(4-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол (D-152)



Використовуючи 2-[4-(4-бром-3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-етанол (одержаний з 4-бром-3-фтор-бензолсульфонілхлориду і 2-піперазин-1-іл-етанолу, 74 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використаного в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 2-(4-{4-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол, і потім РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-152) як жовтий порошок (68 мг, 63%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,06 (1H, т, J=8,1Гц), 7,65 (1H, д, J=11,0Гц), 7,59 (1H, д, J=8,1Гц), 7,12 (2H, с), 4,17 (2H, т, J=5,9Гц), 3,63 (8H, шс), 3,43 (2H, т, J=5,9Гц), 3,33 (4H, шс), 2,94 (4H, шс), 2,36 (2H, т, J=6,1Гц).

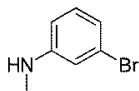
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 586 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-153

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-феніл}-метил-амід (D-153)

Стадія А

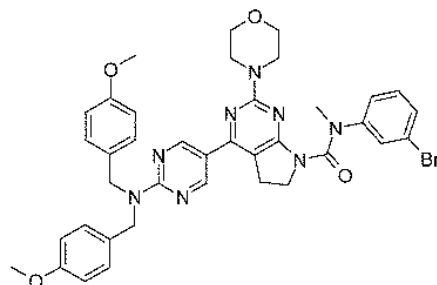
(3-Бром-феніл)-метил-амін



Використовуючи N-(3-бром-феніл)-N-метил-ацетамід (228 мг) одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-135 замість N-[3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-N-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (167 мг, 90%).

Стадія В

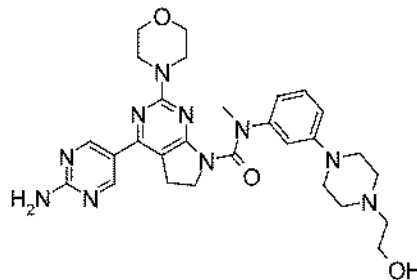
4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-(4-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл}-феніл}-метил-амід



До розчину біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (324 г) в дихлорметані (3,0 мл) додавали піридин (194 мкл) після чого охолоджували до 0°C. до одержаної суміші додавали трифосген (356 г) і потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, після чого перемішували протягом 1 години. Розчинник видаляли при пониженому тиску і потім залишок розчиняли в дихлорметані (2,0 мл). Його додавали до розчину (3-бром-феніл)-метил-аміну (134 мг) одержаного на Стадії А в дихлорметані (2,0 мл), після чого перемішували протягом 1 години. Додавали воду (5 мл), після чого пропускали крізь трубку Ватмана і розчинник відганяли при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=200/1 - 100/1), одержуючи бажану сполуку (204 мг, 45%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-феніл}-метил-амід (D-153)



До DMF розчину (2,0 мл) 4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-бром-феніл}-метил-аміду (70,5 мг) одержаного на Стадії В, трис(добензіліденацетон)дипаладію (4,3 мг), S-Phos (3,8 мг) і фосфату калію (39,8 мг), додавали 2-піперазин-1-іл-етанол (23 мкл) і дегазували ультразвуком. Після перемішування при 100°C протягом 4 годин, додавали воду (10 мл), після чого екстрагували етилацетатом (10 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи 4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-феніл}-метил-

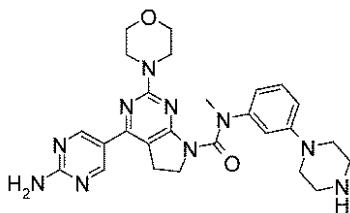
амід. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-153) як безбарвну тверду речовину (7,2 мг, 14%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,71 (2H, c), 7,14-7,06 (2H, м), 6,84-6,80 (1H, шм), 6,71-6,64 (2H, м), 3,85 (2H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 3,65-3,59 (8H, шм), 3,54-3,47 (2H, м), 3,32 (3H, c), 3,13-3,03 (6H, шм), 2,51-2,49 (4H, шм), 2,40 (2H, т, $J=6,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-154

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-(3-піперазин-1-іл-феніл)-амід (D-154)



Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (3-бром-феніл)-метил-амід (70,5 мг) і *N*-Вос-піперазин (34,9 мг) замість 2-піперазин-1-іл-етанолу, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-153, одержували 4-{3-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбоніл)-метил-аміно]-феніл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як неочищений продукт. Крім того, РМВ групи видаляли згідно з Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-154) як жовту тверду речовину (37,9 мг, 78%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,71 (2H, c), 7,14-7,06 (3H, м), 6,82-6,78 (1H, м), 6,71-6,62 (2H, шм), 3,84 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,67-3,57 (8H, шм), 3,34 (3H, c), 3,08 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,01-2,93 (4H, шм), 2,83-2,75 (4H, шм).

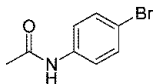
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 517 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-155

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амід (D-155)

Стадія А

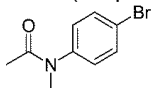
N-(4-Бром-феніл)-ацетамід



Використовуючи 4-броманілін (1 г) замість 3-броманіліну, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (1,15 г, 93%).

Стадія В

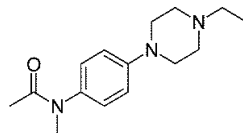
N-(4-Бром-феніл)-*N*-метил-ацетамід



Використовуючи *N*-(4-бром-феніл)-ацетамід (1,15 г) одержаний на Стадії А замість *N*-(3-бром-феніл)-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (1,19 г, 96%).

Стадія С

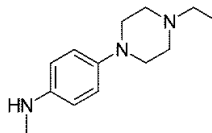
N-[4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-*N*-метил-ацетамід



Використовуючи *N*-(4-бром-феніл)-*N*-метил-ацетамід (114 мг) одержаний на Стадії В замість *N*-(3-бром-феніл)-*N*-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (84,3 мг, 65%).

Стадія D

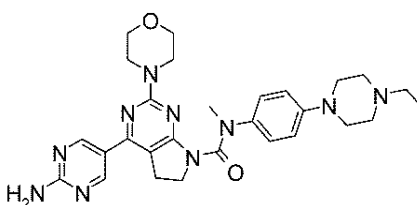
[4-(4-Етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амін



Використовуючи *N*-[4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-*N*-метил-ацетамід (84,3 мг) одержаний на Стадії С замість *N*-[3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-*N*-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (51,7 мг, 73%).

Стадія Е

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амід (D-155)



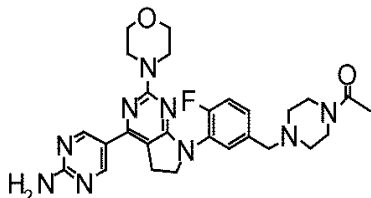
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амін (51,7 мг) одержаний на Стадії D замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-метил-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-155) як безбарвну тверду речовину (54,8 мг, 50%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,72 (2H, c), 7,17-7,06 (4H, м), 6,85 (2H, д, $J=8,9\text{Гц}$), 3,79 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,69-3,60 (8H, шм), 3,27 (3H, c), 3,13-3,03 (6H, шм), 2,48-2,42 (4H, шм), 2,33 (2H, к, $J=7,2\text{Гц}$), 1,01 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 545 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-156

1-(4-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-фтор-бензил}-піперазин-1-іл)-етанон (D-156)



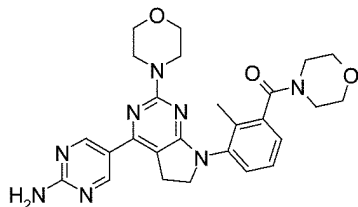
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-151, використовуючи неочищений 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-4-фтор-бензальдегід (130 мг) і 1-ацетилпіперазин (50 мг) замість 1-етилпіперазину, одержували неочищений 5-{7-[5-(4-ацетил-піперазин-1-ілметил)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін як безбарвну тверду речовину (63 мг). Використовуючи неочищений (63 мг) 5-{7-[5-(4-ацетил-піперазин-1-ілметил)-2-фтор-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 1-(4-{3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-фтор-бензил}-піперазин-1-іл)-етанон як безбарвний порошок (30 мг, 70%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,63 (1H, м), 7,25-7,06 (2H, м), 5,24 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=7,3\text{Гц}$), 3,74 (8H, с), 3,62-3,28 (6H, м), 2,42-2,39 (4H, м), 2,08 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 534 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-157

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-2-метил-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-157)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (3-бром-2-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (164 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-2-метил-феніл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно із Способом

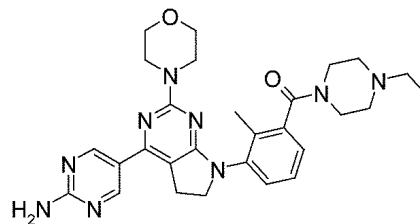
зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-157) як блідо-коричневий порошок (50 мг, 54%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,30-7,28 (2H, м), 7,14 (1H, дд, $J=5,6, 3,3\text{Гц}$), 5,59 (2H, с), 3,86-3,76 (2H, м), 3,67 (14H, с), 3,32 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,20 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-158

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-2-метил-феніл}-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон (D-158)



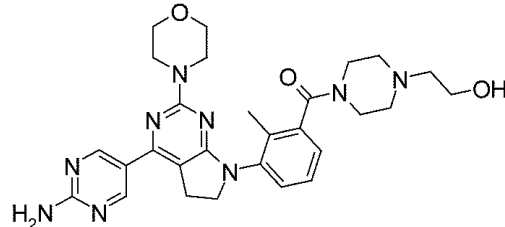
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (3-бром-2-метил-феніл)-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон (156 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-2-метил-феніл]-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-158) як блідо-жовтий порошок (53 мг, 54%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,29-7,28 (2H, м), 7,14 (1H, дд, $J=5,8, 3,1\text{Гц}$), 5,62 (2H, с), 3,87 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 3,67 (16H, с), 3,32 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,45 (2H, к, $J=7,2\text{Гц}$), 2,19 (3H, с), 1,10 (3H, т, $J=7,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 $(M+H)^+$.

Приклад 1-D-159

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-2-метил-феніл}-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (D-159)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (3-бром-2-метил-феніл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (188 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-

аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-метил-феніл]-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-159) як біло-жовтий порошок (23 мг, 23%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,30-7,28 (1H, м), 7,13 (2H, дд, J=5,7, 3,2Гц), 5,42 (2H, с), 3,87 (2H, т, J=4,5Гц), 3,67 (24H, с), 3,33 (2H, т, J=8,1Гц), 2,60 (2H, к, J=5,3Гц), 2,20 (3H, с).

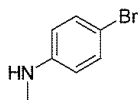
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 546 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-160

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-160)

Стадія А

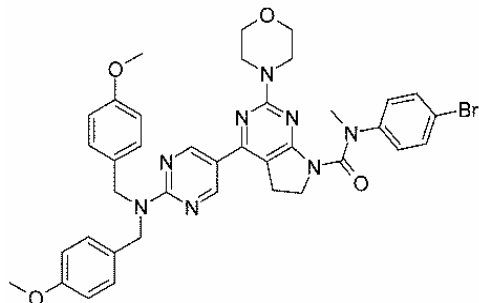
(4-Бром-феніл)-метил-амін



Використовуючи N-(4-бром-феніл)-N-метил-ацетамід (228 мг) одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-155 замість N-[3-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-N-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (180 мг, 97%).

Стадія В

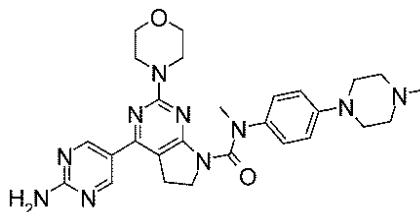
4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-бром-феніл)-метил-амід



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (324 г) і (4-бром-феніл)-метил-амін (134 мг) одержаний на Стадії А замість (3-бром-феніл)-метил-аміну, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-153, одержували бажану сполуку (363 мг, 81%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-160)



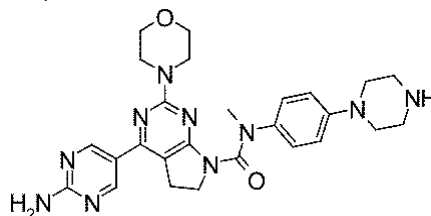
Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-бром-феніл)-метил-амід (121 мг) одержаний на Стадії В замість 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-бром-феніл)-метил-аміду, і 1-метил-піперазин (35,7 мкл) замість 2-піперазин-1-іл-етанолу, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-153, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід. PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-160) як коричневу тверду речовину (54 мг, 63%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,71 (2H, с), 7,16-7,06 (4H, м), 6,85 (2H, д, J=8,9Гц), 3,79 (2H, т, J=8,0Гц), 3,69-3,60 (8H, шм), 3,27 (3H, с), 3,13-3,03 (6H, шм), 2,44-2,36 (3H, шм), 2,19 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 531 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-161

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-(4-піперазин-1-іл-феніл)-амід (D-161)



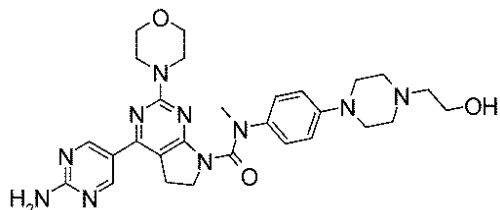
Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-бром-феніл)-метил-амід (121 мг) одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-160 замість 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-бром-феніл)-метил-аміду, і N-Вос-піперазин (60 мг) замість 2-піперазин-1-іл-етанолу, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-153, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-(4-піперазин-1-іл-феніл)-амід. PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-161) як жовту тверду речовину (56,1 мг, 67%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,72 (2H, c), 7,16-7,05 (4H, м), 6,83 (2H, д, J=9,1Гц), 3,78 (2H, т, J=8,1Гц), 3,70-3,60 (8H, шм), 3,27 (3H, c), 3,07 (2H, т, J=8,1Гц), 3,02-2,95 (4H, шм), 2,82-2,75 (4H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 517 (M+H)⁺.

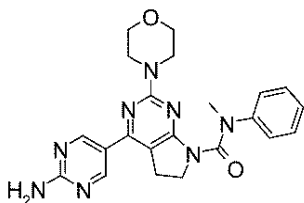
Приклад 1-D-162

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-феніл}-метил-амід (D-162)



Приклад 1-D-163

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-феніл-амід (D-163)



Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-бром-феніл)-метил-амід (121 мг) одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-160 замість 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-бром-феніл)-метил-аміду, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-153, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти{4-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-феніл}-метил-амід. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-162) як безбарвну тверду речовину (17,1 мг, 38%) і бажану сполуку (D-163) як безбарвну тверду речовину (15,4 мг, 11%).

D-162:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,72 (2H, c), 7,16-7,07 (4H, м), 6,84 (2H, д, J=9,1Гц), 3,79 (2H, т, J=7,9Гц), 3,70-3,59 (8H, шм), 3,27 (3H, c), 3,13-3,03 (6H, шм), 2,52-2,49 (6H, шм), 2,40 (2H, т, J=6,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 (M+H)⁺.

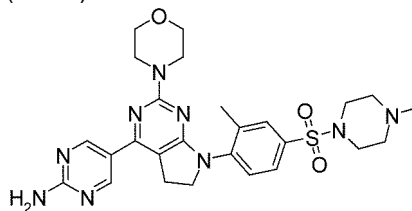
D-163:

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,71 (2H, c), 7,32-7,27 (4H, м), 7,14-7,11 (1H, м), 7,11-7,08 (2H, м), 3,87 (2H, т, J=8,2Гц), 3,64-3,59 (8H, шм), 3,35 (3H, c), 3,09 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 433 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-164

5-{7-[2-Метил-4-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-164)



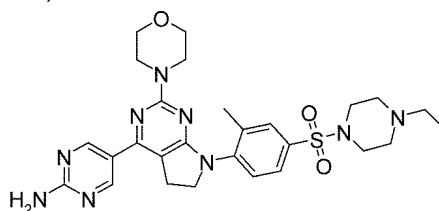
Використовуючи 1-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазин (одержаний з 4-бром-3-метил-бензолсульфонілхлориду і N-метилпіперазину, 68 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-96, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-(5-{7-[2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-164) як жовтий порошок (64 мг, 63%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 7,67 (1H, c), 7,59 (1H, c), 7,59 (1H, c), 7,08 (2H, c), 4,05 (2H, т, J=8,1Гц), 3,56 (2H, шс), 3,42-3,31 (8H, м), 2,93 (4H, c), 2,35 (4H, шс), 2,32 (3H, c), 2,14 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 552 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-165

5-{7-[4-(4-Етил-піперазин-1-сульфоніл)-2-метил-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-165)



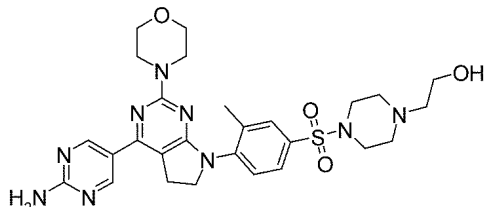
Використовуючи 1-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазин (одержаного з 4-бром-3-метил-бензолсульфонілхлорид і N-етилпіперазин, 71 мг) замість 1-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-164, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений (5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-сульфоніл)-2-метил-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-165) як жовтий порошок (77 мг, 73%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 7,67 (1H, c), 7,59 (2H, c), 7,08 (2H, c), 4,05 (2H, т, J=7,6Гц), 3,56 (8H, шс), 3,34 (2H, шс), 2,92 (4H, шс), 2,41 (4H, шс), 2,32 (3H, c), 2,29 (2H, к, J=7,1Гц), 0,93 (3H, т, J=7,1Гц)

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 566 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-166

2-(4-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-бензолсульфоніл}-піперазин-1-іл)-етанол (D-166)



Використовуючи 2-[4-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-піперазин-1-іл]-етанол (одержаний з 4-бром-3-метил-бензолсульфонілхлориду і 2-піперазин-1-іл-етанолу, 74 мг) замість 1-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-4-метил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-164, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений (5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-сульфоніл)-2-метил-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-166) як жовтий порошок (35 мг, 33%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 7,67 (1H, c), 7,59 (2H, c), 7,08 (2H, c), 4,39 (1H, t, J=5,4Гц), 4,05 (2H, t, J=8,2Гц), 3,56 (8H, c), 3,42 (2H, dd, J=11,9, 5,4Гц), 3,34 (2H, шс), 2,34 (2H, dd, J=11,9, 5,4Гц), 2,32 (3H, c).

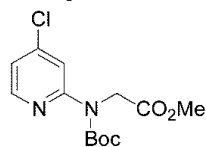
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 582 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-167

2-(4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіно)-етанол (D-167)

Стадія А

[трет-Бутоксикарбоніл-(4-хлор-піридин-2-іл)-аміно]-оцтової кислоти метиловий естер



До DMF суспензії (1 мл) (4-хлор-піридин-2-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (100 мг, 0,437 ммоль) при охолодженні льодом додавали NaH (60% дисперсія в мінеральному маслі, 68 мг) після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали бромцтової кислоти метиловий естер (0,19 мл, 2,06 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію, після чого екстрагували етилацетатом (20 мл×2). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Після висушування органічного шару над сульфатом магнію, су-

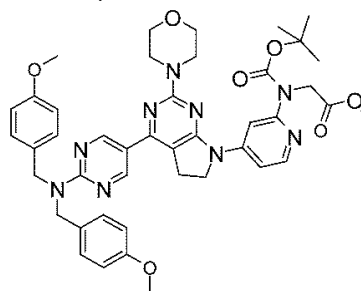
льфат магнію відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=10:1), одержуючи [трет-бутоксикарбоніл-(4-хлор-піридин-2-іл)-аміно]-оцтової кислоти метиловий естер як безбарвну рідину (380 мг, 97%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,18 (1H, d, J=5,3Гц), 8,01 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=1,9Гц, 5,3Гц), 4,73 (2H, c), 3,75 (3H, c), 1,53 (9H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 201(M-100)⁺.

Стадія В

{[4-(4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-трет-бутоксикарбоніл-аміно}-оцтової кислоти метиловий естер



DMF розчин (4 мл) [трет-бутоксикарбоніл-(4-хлор-піридин-2-іл)-аміно]-оцтової кислоти метилового естеру (200 мг, 0,667 ммоль) одержаного на Стадії А, біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (300 мг, 0,556 ммоль), ацетату паладію (12,5 мг, 0,0556 ммоль), S-Phos (46 мг, 0,111 ммоль) і фосфату калію (354 мг, 1,67 ммоль) дегазували шляхом опромінення ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 1 години в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили водою, після чого екстрагували дихлорметаном (30 мл×2). Органічні шари об'єднували і промивали розсоллом. Після висушування органічного шару над сульфатом магнію, сульфат магнію відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, після чого очищали залишок колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50:1), одержуючи {[4-(4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-трет-бутоксикарбоніл-аміно}-оцтової кислоти метиловий естер як жовту тверду речовину (400 мг, 90%).

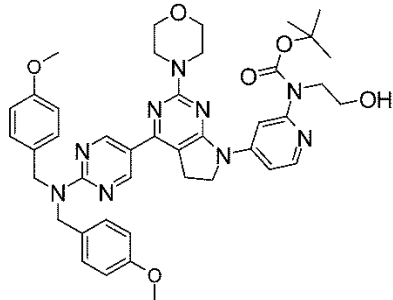
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,99 (2H, c), 8,48 (1H, m), 8,23 (1H, d, J=6,1Гц), 7,48 (1H, m), 7,19 (4H, m), 6,86 (4H, m), 4,84 (4H, c), 4,77 (2H, c), 4,13 (2H, m), 3,92 (4H, m), 3,82 (10H, m), 3,75 (3H, c), 3,33 (2H, m), 1,51 (9H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 804 (M+H)⁺.

Стадія С

[4-(4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-

піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл)-(2-гідрокси-етил)-карбаминової кислоти трет-бутиловий естер



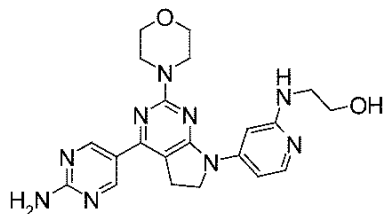
THF розчин (5 мл) {4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-трет-бутоксикарбоніл-аміно}-оцтової кислоти метилового естеру (135 мг, 0,168 ммоль) одержаного на Стадії В охолоджували до -40° і додавали 1,0М розчин в діетиловому етері (0,20 мл, 0,20 ммоль) алюмогідридлітію, повільно нагрівали до 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водним розчином тартрату калію натрію, після чого екстрагували дихлорметаном (15 мл×2). Органічні шари об'єднували і промивали розсолем. Після висушування органічного шару над сульфатом магнію, сульфат магнію відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50:1), одержуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл)-(2-гідрокси-етил)-карбаминової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (73 мг, 56%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,99 (2H, c), 8,14 (2H, м), 7,52 (1H, м), 7,19 (4H, м), 6,86 (4H, м), 4,84 (4H, c), 4,11 (2H, м), 3,87 (18H, м), 3,33 (2H, м), 1,53 (9H, c).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 776 (M+H)⁺.

Стадія D

2-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіно}-етанол (D-167)



Використовуючи 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл)-(2-гідрокси-етил)-карбаминової кислоти трет-бутиловий естер (73 мг, 0,094 ммоль) одержаний на Стадії С, РМВ групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-167) як жовтий порошок (20 мг, 51%).

¹H-ЯМР (TFA-d) δ (м.ч.): 9,27 (2H, c), 8,02 (2H, м), 7,21 (1H, м), 4,82 (1H, м), 4,59 (2H, м), 4,21 (8H, м), 4,06 (2H, м), 3,84 (1H, м), 3,53 (2H, м).

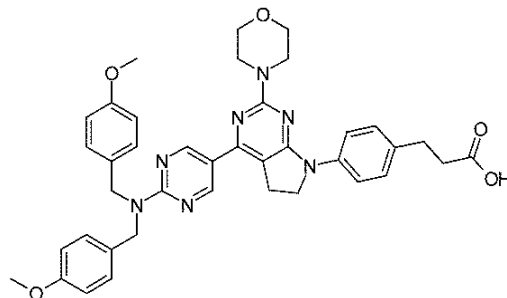
ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 436 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-168

3-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-1-піперазин-1-іл-пропан-1-он (D-168)

Стадія А

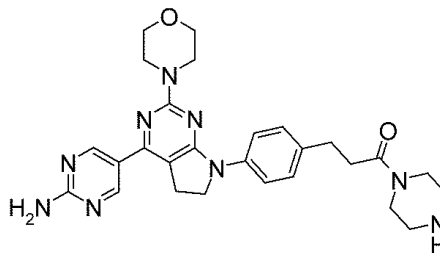
3-[4-(4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-пропіонова кислота



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 3-(4-бром-феніл)-пропіонову кислоту (47 мг), таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-19, одержували 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-пропіонову кислоту як неочищений продукт (65 мг).

Стадія В

3-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-1-піперазин-1-іл-пропан-1-он (D-168)



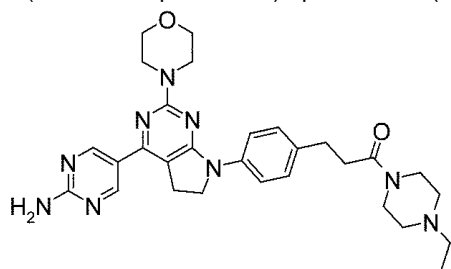
Використовуючи 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-пропіонову кислоту (61 мг) і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (20 мг) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-1-(4-трет-бутил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он, і потім РМВ групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-168) як блідо-жовтий порошок (14 мг, 31%).

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 7,70 (2H, м), 7,25 (2H, м), 4,10 (2H, м), 3,82 (8H, м), 3,62 (2H, м), 3,42 (2H, м), 3,27 (2H, м), 2,95 (2H, м), 2,66 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-169

3-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (D-169)



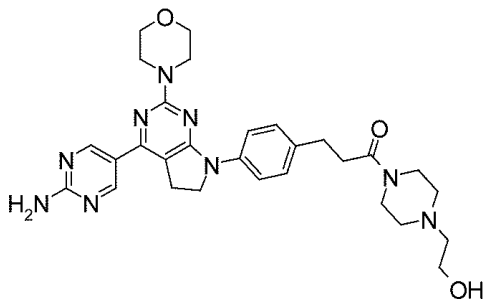
Використовуючи 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-пропіонову кислоту (100 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-168 і 1-етил-піперазин (22 мкл) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-169) як блідо-жовтий порошок (18 мг, 23%).

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 7,71 (2H, д, J=8,4Гц), 7,24 (2H, д, J=8,4Гц), 4,10 (2H, д, J=8,0Гц), 3,82 (8H, м), 3,66 (2H, м), 3,46 (2H, м), 3,28 (2H, д, J=8,0Гц), 2,95 (2H, м), 2,64 (2H, м), 2,40 (6H, м), 1,10 (3H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 544 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-170

3-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-пропан-1-он (D-170)



Використовуючи 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-пропіонову кислоту (100 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-168 і 2-піперазин-1-іл-етанол (23 мг) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-

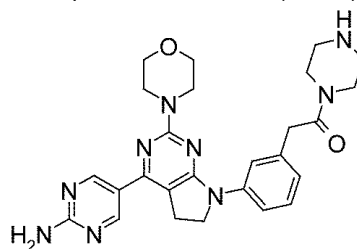
аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-пропан-1-он, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-170) як блідо-жовтий порошок (20 мг, 25%).

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 7,70 (2H, д, J=8,8Гц), 7,24 (2H, д, J=8,8Гц), 4,09 (2H, д, J=8,2Гц), 3,82 (8H, м), 3,65 (4H, м), 3,44 (2H, м), 3,27 (2H, д, J=8,2Гц), 2,95 (2H, м), 2,66 (2H, м), 2,49 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 560 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-171

2-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-піперазин-1-іл-етанон (D-171)



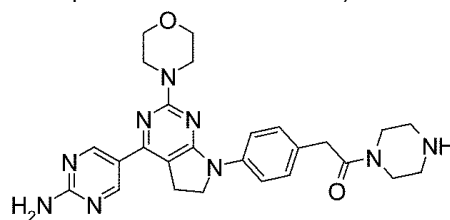
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і 4-[2-(3-бром-феніл)-ацетил]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (128 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-{2-[3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-ацетил]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-171) як безбарвний порошок (4 мг, 3%).

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD) δ (м.ч.): 8,85 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,34 (т, 1H, J=8,0Гц), 6,93 (д, 1H, J=7,6Гц), 4,12 (т, 2H, 8,2Гц), 3,83-3,52 мкм, 12H), 3,45 (т, 2H, J=4,7Гц), 3,28 (т, 2H, 8,2Гц), 2,81 (т, 2H, J=4,7Гц), 2,65 (т, 2H, J=4,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-172

2-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-піперазин-1-іл-етанон D-172)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-

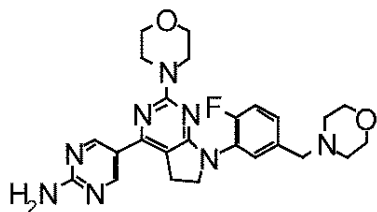
d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і 4-[2-(4-бром-феніл)-ацетил]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (132 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-[2-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-ацетил]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-172) як безбарвний порошок (5 мг, 3%).

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD) δ (м.ч.): 8,84 (с, 2H), 7,78 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,27 (д, 2H, J=8,3Гц), 4,11 (т, 2H, J=8,0Гц), 3,90-3,57 мкм, 12H), 3,47 мкм, 2H), 3,29 (т, 2H, J=8,0Гц), 2,82 (т, 2H, J=4,7Гц), 2,69 (т, 2H, J=4,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-173

5-[7-(2-Фтор-5-морфолін-4-ілметил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-173)



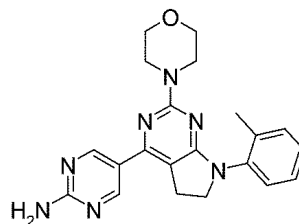
Таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-26, використовуючи 4-фтор-3-бромбензальдегід (270 мг) і морфолін (0,23 мл), проводили відновне амінування, одержуючи неочищений 2-фтор-5-морфолін-4-ілметил-бромбензол як безбарвне масло (344 мг). Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (92 мг) і використовуючи неочищений (66 мг) 2-фтор-5-морфолін-4-ілметил-бромбензол одержаний наведеній вище Стадії замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру, одержували неочищений 5-[7-(2-фтор-5-морфолін-4-ілметил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 5-[7-(2-фтор-5-морфолін-4-ілметил-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін як безбарвний порошок (5,4 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 7,77 (1H, м), 7,50-7,40 (2H, м), 7,15 (2H, с), 4,34 (2H, с), 4,06 (2H, т, J=7,3Гц), 3,94-3,12 (18H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 493 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-174

5-(2-Морфолін-4-іл-7-о-толіл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-174)



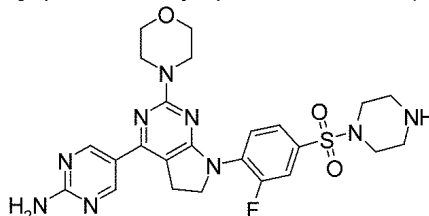
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і 1-бром-2-метил-бензол (13 мкл) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, за такою ж самою методикою як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-о-толіл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-174) як блідо-жовтий порошок (9 мг, 25%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,80 (1H, с), 8,74 (1H, с), 7,32-7,17 (2H, м), 7,08-7,02 (1H, м), 6,82 (1H, д, J=8,4Гц), 3,34 (18H, с), 3,14 (2H, т, J=8,2Гц), 2,20 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 390 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-175

5-[7-[2-Фтор-4-(піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-175)



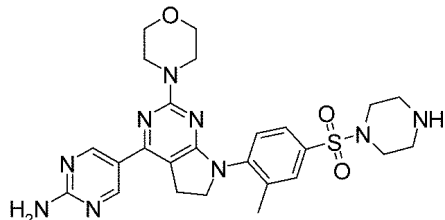
Використовуючи 4-(4-бром-3-фтор-бензолсульфоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (одержаний з 4-бром-3-фтор-бензолсульфонілхлориду і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, 87 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використовуюваного в Прикладі 1-D-96, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 4-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензолсульфоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-175) як порошок кольору слонов'ячої кістки (30 мг, 30%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,06 (1H, т, J=8,1Гц), 7,54 (2H, дд, J=10,2, 1,3Гц), 5,29 (1H, шс), 4,21 (2H, т, J=8,2Гц), 3,77 (8H, шс), 3,33 (2H, т, J=8,3Гц), 3,07-3,05 (4H, м), 2,97-2,95 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 542 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-176

5-[7-[2-Метил-4-(піперазин-1-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-176)



Використовуючи 4-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (одержаний з 4-бром-3-метил-бензолсульфонілхлориду і піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, 86 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етилпіперазину використовуюваного в Прикладі 1-D-96, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 4-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-метил-бензолсульфоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім РМВ групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-176) як порошок кольору слонові кістки (83 мг, 77%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,67 (1H, д, J=2,1Гц), 7,61 (1H, дд, J=8,2, 2,1Гц), 7,40 (1H, д, J=8,2Гц), 5,39 (2H, с), 4,02 (2H, т, J=8,1Гц), 3,71 (8H, с), 3,34 (2H, т, J=8,1Гц), 3,07-3,05 (4H, м), 2,97-2,95 (4H, м), 2,35 (3H, с).

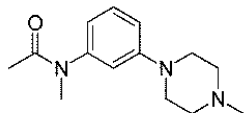
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-177

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-177)

Стадія А

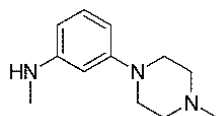
N-метил-N-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-ацетамід



Використовуючи 1-метилпіперазин (60 мкл) замість 1-етилпіперазину, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (35,8 мг, 29%).

Стадія В

Метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амін

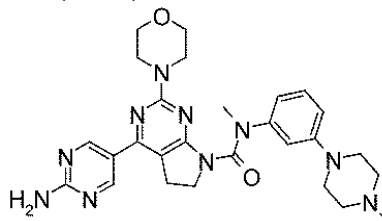


Використовуючи N-метил-N-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-ацетамід (35,8 мг) одержаний на Стадії А замість N-[3-(4-етил-піперазин-1-

іл)-феніл]-N-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (29,2 мг, 98%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-177)



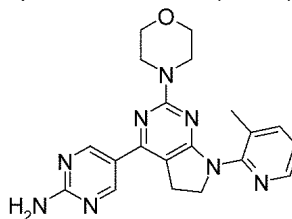
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (72 мг) і метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амін (29,2 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групу видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-177) як безбарвну тверду речовину (17,2 мг, 23%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 8,80 (2H, с), 7,22-7,14 (1H, м), 6,81-6,68 (3H, м), 3,84 (2H, т, J=8,1Гц), 3,80-3,71 (8H, шм), 3,42 (3H, с), 3,19-3,12 (4H, шм), 3,06 (2H, т, J=8,1Гц), 2,58-2,50 (4H, шм), 2,34 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 531 (M+H)⁺

Приклад 1-D-178

5-[7-(3-Метил-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-178)



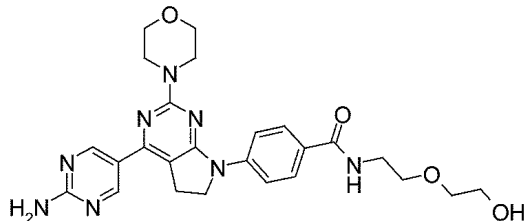
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 2-бром-3-метилпіридин (35 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру використовуюваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-[7-(3-метил-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-178) як жовту тверду речовину (20 мг, 28%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,67 (1H, д, J=2,1Гц), 7,61 (1H, дд, J=8,2, 2,1Гц), 7,40 (1H, д, J=8,2Гц), 5,39 (2H, с), 4,02 (2H, т, J=8,1Гц), 3,71 (8H, с), 3,34 (2H, т, J=8,1Гц), 3,07-3,05 (4H, м), 2,97-2,95 (4H, м), 2,35 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-179

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-[2-(2-гідрокси-етокси)-етил]-бензамід (D-179)



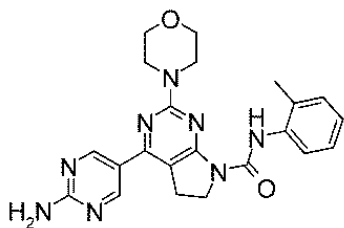
Використовуючи 4-(4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (38 мг) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 2-(2-аміноетокси)етанол (6 мкл) замість 3-(амінометил)піридину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержували 4-(4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-[2-(2-гідрокси-етокси)-етил]-бензамід, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-179) як безбарвний порошок (3 мг, 10%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,84 (2H, д, J=6,1Гц), 7,71 (2H, дд, J=5,9,3,2Гц), 7,53 (2H, дд, J=5,5, 3,4Гц), 6,74 (1H, д, J=8,2Гц), 6,60 (1H, с), 4,54 (2H, т, J=4,6Гц), 4,22 (2H, дд, J=5,8, 3,1Гц), 4,13 (2H, т, J=7,3Гц), 3,84-3,74 (14H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 507 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-180

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти орто-толіламід (D-180)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і о-толіламін (25,7 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти о-толіламід як неочищений продукт. Потім РМВ групу видаляли згідно з Способом зняття захисту 3, одержуючи

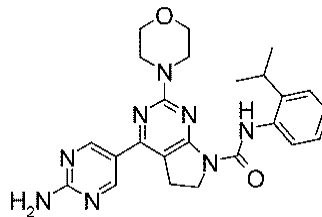
бажану сполуку (D-180) як безбарвну тверду речовину (58,6 мг, 68%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,36 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,67-7,62 (1H, м), 7,25-7,20 (2H, м), 7,16-7,08 (1H, м), 4,23 (2H, т, J=8,6Гц), 3,85-3,75 (8H, шм), 3,24 (2H, т, J=8,6Гц), 2,33 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 433 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-181

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-ізопропіл-феніл)-амід (D-181)



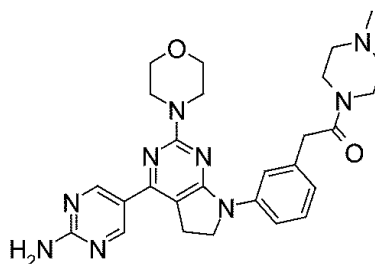
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і 2-ізопропіл-феніламін (32,5 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-ізопропіл-феніл)-амід як неочищений продукт. Потім РМВ групу видаляли згідно з Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-181) як безбарвну тверду речовину (52,5 мг, 57%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,37 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,55-7,51 (1H, м), 7,35-7,30 (1H, м), 7,25-7,20 (2H, м), 4,23 (2H, т, J=8,4Гц), 3,78-3,75 (8H, шм), 3,29-3,19 (3H, м), 1,23 (6H, д, J=6,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-182

2-[3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанон (D-182)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 2-(3-бром-феніл)-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанон (126 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 2-[3-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанон, і

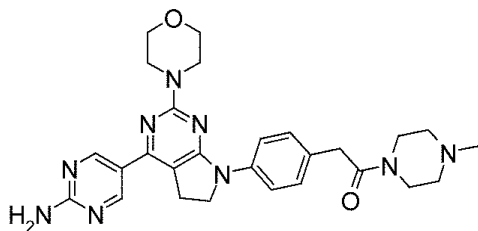
потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-182) як жовтий порошок (36 мг, 19%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 7,77 (1H, с), 7,69 (1H, д, $J=8,3\text{Гц}$), 7,32 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 6,92 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 5,25 (2H, с), 4,10 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,80 (10H, м), 3,65 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 3,47 (2H, м), 3,26 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,35 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 2,23 (5H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-183

2-[4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанон (D-183)



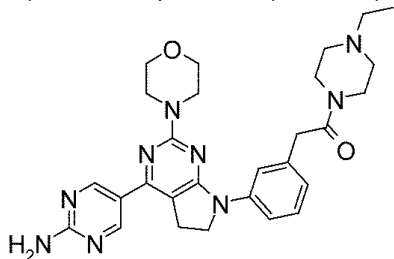
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 2-(4-бром-феніл)-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанон (130 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 2-[4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-етанон, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-183) як жовтий порошок (35 мг, 19%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 7,76 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,27 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 5,20 (2H, с), 4,09 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,85 (8H, м), 3,71 (2H, с), 3,67 (2H, м), 3,49 (2H, т, $J=5,3\text{Гц}$), 3,27 (2H, т, $J=8,7\text{Гц}$), 2,37 (2H, м), 2,26 (5H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-184

2-[3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (D-184)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 2-(3-бром-феніл)-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (137 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі

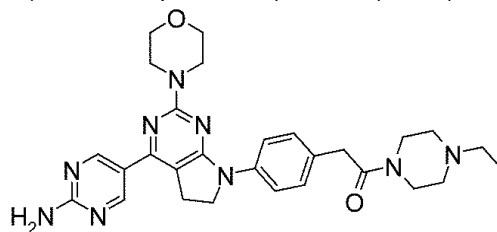
1-D-07, одержували неочищений 2-[3-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-184) як блідо-жовтий порошок (112 мг, 60%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 7,77 (1H, с), 7,69 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,32 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 6,92 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 5,26 (2H, с), 4,09 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,83 (8H, м), 3,75 (2H, с), 3,66 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 3,47 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 3,26 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,39 (4H, м), 2,27 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 1,05 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-185

2-[4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (D-185)



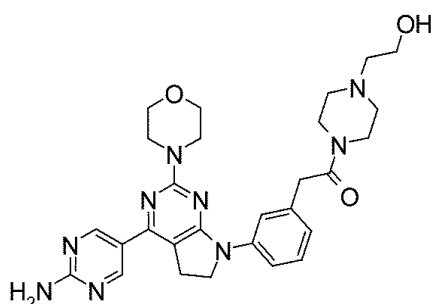
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 2-(4-бром-феніл)-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (137 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 2-[4-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-185) як жовтий порошок (92 мг, 47%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 7,76 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,27 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 5,24 (2H, с), 4,09 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,81 (8H, м), 3,71 (2H, с), 3,67 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 3,50 (2H, м), 3,27 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,39 (4H, м), 2,29 (2H, т, $J=4,9\text{Гц}$), 1,06 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-186

2-[3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-етанон (D-186)



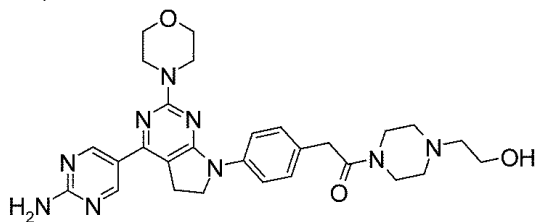
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 2-(3-бром-феніл)-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-етанон (143 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 2-[3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-етанон, і потім PMB групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-186) як жовтий порошок (56 мг, 28%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,88 (2H, c), 7,80 (1H, c), 7,68 (1H, d, J=8,0Гц), 7,32 (1H, т, J=7,8Гц), 6,92 (1H, d, J=7,2Гц), 5,24 (2H, c), 4,09 (2H, т, J=8,2Гц), 3,83 (8H, м), 3,75 (2H, c), 3,66 (2H, т, J=4,9Гц), 3,60 (2H, т, J=5,1Гц), 3,46 (2H, т, J=4,7Гц), 3,27 (2H, т, J=8,2Гц), 2,49 (4H, м), 2,34 (2H, т, J=4,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 546 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-187

2-[4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-етанон (D-187)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 2-(4-бром-феніл)-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-етанон (143 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 2-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-етанон, і потім PMB групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-187) як блідо-коричневий порошок (19 мг, 11%).

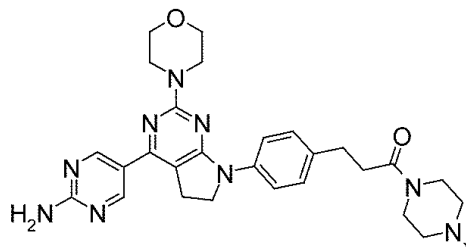
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,88 (2H, c), 7,77 (2H, d, J=8,3Гц), 7,27 (2H, d, J=8,3Гц), 5,19 (2H, c), 4,09 (2H, т, J=8,2Гц), 3,82 (8H, м), 3,72 (2H, c), 3,67 (2H, т, J=4,9Гц), 3,61 (2H, т, J=5,1Гц), 3,49 (2H, т,

J=4,9Гц), 3,27 (2H, т, J=8,2Гц), 2,50 (4H, м), 2,37 (2H, т, J=4,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 546 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-188

3-[4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (D-188)



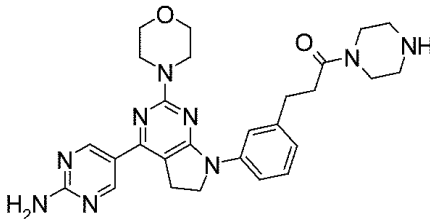
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 3-(4-бром-феніл)-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (174 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 3-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он, і потім PMB групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-188) як блідо-жовтий порошок (70 мг, 36%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,88 (2H, c), 7,70 (2H, d, J=8,8Гц), 7,24 (2H, d, J=8,8Гц), 5,22 (2H, c), 4,09 (2H, т, J=8,2Гц), 3,81 (8H, м), 3,68 (2H, м), 3,46 (2H, м), 3,27 (2H, т, J=8,2Гц), 2,97 (2H, т, J=7,8Гц), 2,63 (2H, т, J=7,8Гц), 2,38 (4H, м), 2,31 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-189

3-[3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-1-піперазин-1-іл-пропан-1-он (D-189)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 4-[3-(3-бром-феніл)-пропіоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (220 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-[3-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-пропіоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, і потім PMB групу і ВОС групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану

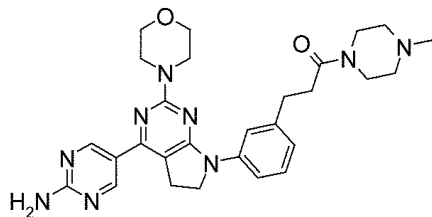
сполуку (D-189) як блідо-жовтий порошок (50 мг, 8%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,66 (2H, м), 7,31 (1H, м), 6,93 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 5,23 (2H, с), 4,10 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,82 (8H, м), 3,61 (2H, м), 3,37 (2H, м), 3,28 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,00 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,82 (2H, м), 2,75 (2H, м), 2,64 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-190

3-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (D-190)



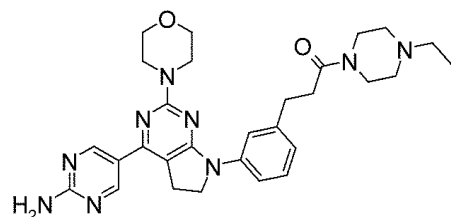
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 3-(3-бром-феніл)-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (173 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 3-{3-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он, і потім PMB групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-190) як блідо-коричневий порошок (110 мг, 58%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,65 (2H, м), 7,31 (1H, м), 6,93 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 5,24 (2H, с), 4,10 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,82 (8H, м), 3,66 (2H, м), 3,42 (2H, м), 3,27 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,00 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,64 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,38 (2H, м), 2,29 (5H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-191

3-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (D-191)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 3-(3-бром-феніл)-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он (181 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 3-{3-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-

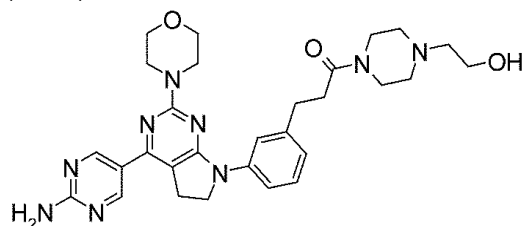
7-іл]-феніл]-1-(4-етил-піперазин-1-іл)-пропан-1-он, і потім PMB групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-191) як блідо-коричневий порошок (115 мг, 60%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,65 (2H, м), 7,31 (1H, м), 6,93 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 5,23 (2H, с), 4,10 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,82 (8H, м), 3,68 (2H, м), 3,44 (2H, м), 3,27 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,00 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,65 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,39 (6H, м), 1,09 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 544 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-192

3-{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-пропан-1-он (D-192)



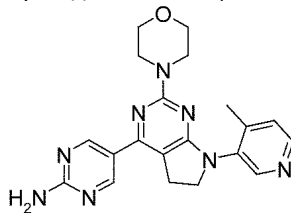
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (200 мг) і 3-(3-бром-феніл)-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-пропан-1-он (180 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 3-{3-[4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно)-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл]-1-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-пропан-1-он, і потім PMB групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-192) як блідо-жовтий порошок (95 мг, 48%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,66 (2H, м), 7,31 (1H, м), 6,93 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 5,23 (2H, с), 4,10 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,82 (8H, м), 3,66 (4H, м), 3,43 (2H, м), 3,28 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,00 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 2,65 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,55 (2H, т, $J=5,3\text{Гц}$), 2,49 (2H, м), 2,41 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 560 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-193

5-[7-(4-метил-піридин-3-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-193)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 3-бром-4-метилпіридин (35 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру вико-

ристовуваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-[7-(3-метил-піридин-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-193) як жовту тверду речовину (25 мг, 22%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, c), 8,51 (1H, c), 8,39 (1H, d, $J=4,9\text{Гц}$), 7,23 (1H, d, $J=4,9\text{Гц}$), 5,35 (2H, c), 4,03 (2H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 3,68 (8H, c), 3,35 (2H, t, $J=8,2\text{Гц}$), 2,29 (3H, c).

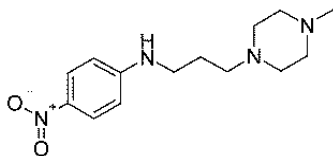
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-194

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-{метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-аміно}-феніл)-амід (D-194)

Стадія А

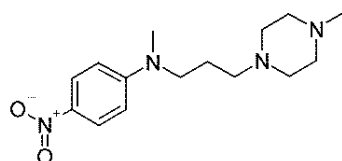
[3-(4-Метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи 1-йод-4-нітро-бензол (500 мг) замість 1-бром-3-нітро-бензолу і 3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіламін (379 мг) замість морфоліну, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-105, одержували бажану сполуку (432 мг, 77%).

Стадія В

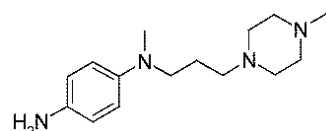
Метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи [3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-(4-нітро-феніл)-амін (111 мг) одержаний на Стадії А замість N-(3-бром-феніл)-N-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (78,7 мг, 67%).

Стадія С

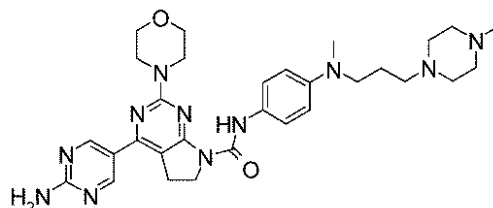
N-метил-N-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-бензол-1,4-діамін



Використовуючи метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-(4-нітро-феніл)-амін (78,7 мг) одержаний на Стадії В замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (53,5 мг, 76%).

Стадія D

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-{метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-аміно}-феніл)-амід (D-194)



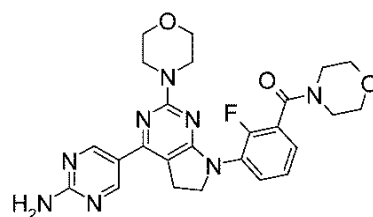
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і N-метил-N-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-бензол-1,4-діамін (53,5 мг) одержаний на Стадії С замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-{метил-[3-(4-метил-піперазин-1-іл)-пропіл]-аміно}-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-194) як жовту тверду речовину (21,8 мг, 19%).

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 10,70 (1H, c), 8,84 (2H, c), 7,31 (2H, d, $J=9,1\text{Гц}$), 7,21 (2H, c), 6,71 (2H, d, $J=9,1\text{Гц}$), 4,02 (2H, t, $J=8,3\text{Гц}$), 3,77-3,70 (8H, шм), 3,30 (2H, t, $J=7,4\text{Гц}$), 3,22 (2H, t, $J=8,3\text{Гц}$), 2,83 (3H, c), 2,44-2,17 (8H, шм), 2,28 (2H, t, $J=7,0\text{Гц}$), 2,19 (3H, c), 1,68-1,55 (2H, m).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 588 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-195

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-195)



Використовуючи 3-бром-2-фторбензойну кислоту (200 мг, 0,913 ммоль) замість 3-бром-4-фторбензойної кислоти і морфолін (95,5 мкл, 1,10 ммоль), проводили амідування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-16, одержуючи неочищений (265 мг) (3-бром-2-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон. Використовуючи одержаний неочищений (56,1 мг) (3-бром-2-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон замість (3-бром-4-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанону, і біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70,0 мг, 0,130 ммоль), проводили амінування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-16, одержуючи неочищений {3-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-

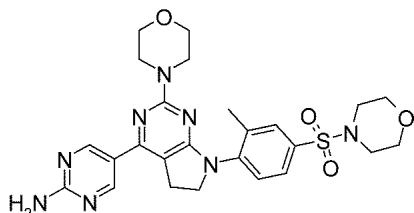
5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-феніл]-морфолін-4-іл-метанон як жовту тверду речовину (110 мг), і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-195) як жовтий порошок (15,0 мг, 23%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,76 (1H, дт, $J=3,0,7,7\text{Гц}$), 7,31-7,19 (2H, м), 5,23 (2H, с), 4,28-3,96 (4H, м), 3,87-3,37 (14H, м), 3,32 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 507 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-196

5-{7-[2-метил-4-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-196)



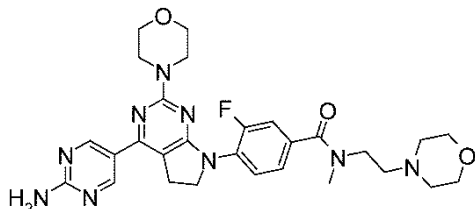
Використовуючи 4-(4-бром-3-метил-бензолсульфоніл)-морфолін (одержаний з 4-бром-3-метил-бензолсульфонілхлориду і морфоліну, 66 мг) замість 4-бром-N-Вос-N-(3-гідрокси-пропіл)-бензолсульфонаміду в Прикладі 1-D-98, проводили реакцію таким же самим чином як в Прикладі 1-D-98, одержуючи неочищений біс-(4-метокси-бензил)-(5-{7-[2-метил-4-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-амін, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-196) як блідо-жовтий порошок (81 мг, 80%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 7,68 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 7,62 (1H, дд, $J=8,4, 2,1\text{Гц}$), 7,43 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 5,66 (2H, с), 4,04 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,78 (4H, т, $J=4,5\text{Гц}$), 3,70 (8H, с), 3,35 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,07 (4H, т, $J=4,5\text{Гц}$), 2,36 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 539 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-197

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (D-197)



Використовуючи метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-амін (98,8 мг, 0,685 ммоль) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-139 замість морфоліну, і 4-бром-3-фторбензойну кислоту (100 мг, 0,457 ммоль) замість 3-бром-4-фторбензойної кислоти, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-16, проводили амідування одержуючи неочищений (153

мг) 4-бром-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід.

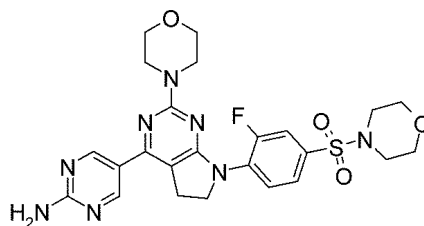
Використовуючи одержаний неочищений (68 мг) 4-бром-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід замість (3-бром-4-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанону, і біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70,0 мг, 0,130 ммоль), проводили амінування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-16, одержуючи неочищений {4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (161 мг), і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-197) як жовтий порошок (35,5 мг, 49%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,91 (2H, с), 7,81 (1H, дд, $J=8,6, 7,6\text{Гц}$), 7,36 (1H, дд, $J=6,4, 1,8\text{Гц}$), 7,32 (1H, дд, $J=8,6, 1,8\text{Гц}$), 6,25 (2H, с), 4,17 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 4,06-4,02 (6H, м), 3,80-3,70 (8H, м), 3,41-3,33 (2H, м), 3,31 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,07 (3H, с), 2,72-2,68 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 564 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-198

5-{7-[2-Фтор-4-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-198)



Використовуючи 4-(4-бром-3-фтор-бензолсульфоніл)-морфолін (одержаний з 4-бром-3-фтор-бензолсульфонілхлориду і морфоліну, 66 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазинц використуваного в Прикладі 1-D-96, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений (5-{7-[2-фтор-4-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-198) як блідо-жовтий порошок (48 мг, 53%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,11 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,56 (1H, с), 7,53 (1H, с), 5,41 (2H, с), 4,23 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 3,80 (4H, шс), 3,77 (8H, шс), 3,33 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,08-3,06 (4H, м).

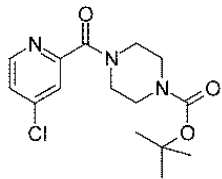
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 543 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-199

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піперазин-1-іл-метанон (D-199)

Стадія А

4-(4-Хлор-піридин-2-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер



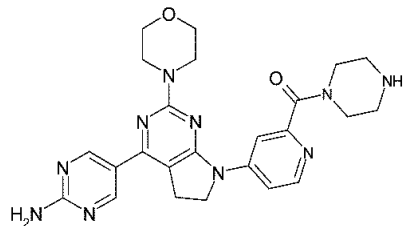
До дихлорметанового розчину (4 мл) 4-хлорпіколілхлориду (175 мг, 0,994 ммоль) додавали N-етилдіізопропіламін (346 мкл, 1,99 ммоль) і N-Вос-піперазин (278 мг, 1,49 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=60/1), одержуючи 4-(4-хлор-піридин-2-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (166 мг, 51%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,48 (д, 1H, $J=5,4\text{Гц}$), 7,67 (д, 1H, $J=2,1\text{Гц}$), 7,37 (дд, 1H, $J=2,1\text{Гц}$, $J=5,3\text{Гц}$), 3,77 (т, 2H, $J=4,6\text{Гц}$), 3,51 (мкм, 6H), 1,48 (с, 9H).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія В

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піперазин-1-іл-метанон (D-199)



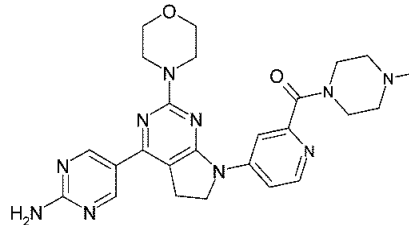
Використовуючи 4-(4-хлор-піридин-2-карбоніл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (163 мг, 0,500 ммоль) одержаний на Стадії А замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, і біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (245 мг, 445 ммоль), таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, проводили амінування, одержуючи неочищений 4-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбоніл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (239 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-199) як жовтий порошок (67 мг, 49%).

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3+\text{MeOH}-d_4$) δ (м.ч.): 8,87 (2H, с), 8,45 (1H, д, $J=5,8\text{Гц}$), 8,11 (1H, дд, $J=2,1,5,8\text{Гц}$), 7,79 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 4,14 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,85 (10H, м), 3,61 (2H, т, $J=4,6\text{Гц}$), 3,35 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,03 (2H, т, $J=4,6\text{Гц}$), 2,92 (2H, т, $J=4,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-200

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-[4-метил-піперазин-1-іл]-метанон (D-200)



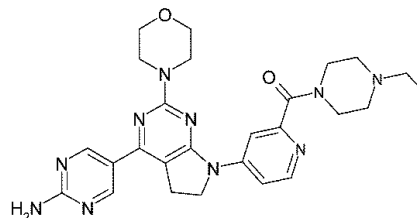
Використовуючи 4-хлорпіколілхлорид і N-метилпіперазин замість N-Вос-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-199, одержуючи (4-хлор-піридин-2-іл)-[4-метил-піперазин-1-іл]-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (215 мг, 0,398 ммоль), і одержаний (4-хлор-піридин-2-іл)-[4-метил-піперазин-1-іл]-метанон (105 мг, 0,438 ммоль) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, проводили амінування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержуючи неочищений [4-(4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-[4-метил-піперазин-1-іл]-метанон як жовту тверду речовину (285 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-200) як жовтий порошок (69 мг, 38%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,47 (1H, д, $J=6,0\text{Гц}$), 8,09 (1H, дд, $J=2,1, 6,0\text{Гц}$), 7,79 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 5,28 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=8,8\text{Гц}$), 3,85 (10H, м), 3,69 (2H, м), 3,33 (2H, т, $J=8,8\text{Гц}$), 2,57 (2H, м), 2,47 (2H, м), 2,36 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-201

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон (D-201)



Використовуючи 4-хлорпіколілхлорид і N-етилпіперазин замість N-Вос-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-199, одержуючи (4-хлор-піридин-2-іл)-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (232 мг, 0,430 ммоль), і одержаний (4-хлор-піридин-2-іл)-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон (120 мг, 0,473

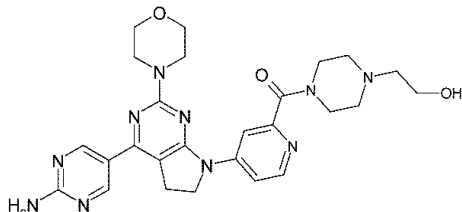
моль) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, проводили амінування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержуючи неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон як жовту тверду речовину (225 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-201) як жовтий порошок (85 мг, 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,47 (1H, д, $J=6,0\text{Гц}$), 8,09 (1H, дд, $J=2,1, 6,0\text{Гц}$), 7,79 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 5,27 (2H, с), 4,12 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,84 (10H, м), 3,72 (2H, м), 3,34 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,55 (6H, м), 1,15 (3H, т, $J=6,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 517 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-202

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл]-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (D-202)



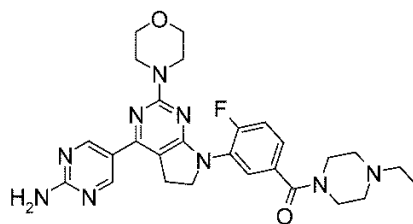
Використовуючи 4-хлорпіколілхлорид і 4-(2-гідроксиетил)піперазин замість N-Вос-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-199, одержуючи (4-хлор-піридин-2-іл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (282 мг, 0,52 ммоль), і (4-хлор-піридин-2-іл)-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон (175 мг, 0,65 ммоль) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, проводили амінування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержуючи неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-2-іл]-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-метанон як безбарвну тверду речовину (210 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-202) як безбарвний порошок (114 мг, 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,48 (1H, д, $J=5,7\text{Гц}$), 8,10 (1H, дд, $J=2,2, 6,1\text{Гц}$), 7,78 (1H, д, $J=2,2\text{Гц}$), 5,29 (2H, с), 4,11 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,85 (10H, м), 3,66 (4H, м), 3,33 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,59 (7H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 533 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-203

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фтор-феніл]-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон (D-203)



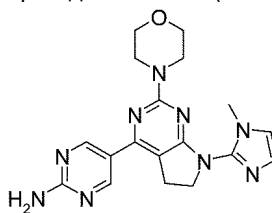
Використовуючи 3-бром-4-фторбензойну кислоту (200 мг, 0,913 ммоль) і N-етилпіперазин (232 мкл, 1,10 ммоль) замість морфоліну, проводили амідування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-16, одержуючи неочищений (292 мг) (3-бром-4-фтор-феніл)-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон. Використовуючи неочищений (81,8 мг) одержаний (3-бром-4-фтор-феніл)-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон замість (3-бром-4-фтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанону, і біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70,0 мг, 0,130 ммоль), проводили амінування таким же самим чином як в Прикладі 1-D-16, одержуючи неочищений {3-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-фтор-феніл]-[4-етил-піперазин-1-іл]-метанон як жовту тверду речовину (152 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-203) як жовтий порошок (48,5 мг, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,91 (2H, с), 7,80 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,28-7,19 (2H, м), 6,22 (2H, с), 4,13 (2H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,78-3,69 (8H, м), 3,51-3,47 (4H, м), 3,32 (2H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,09 (2H, к, $J=7,6\text{Гц}$), 2,74-2,66 (4H, м), 1,38 (3H, т, $J=7,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 534 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-204

5-[7-(1-Метил-1Н-імідазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-204)



Розчин біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг, 0,185 ммоль), 2-бром-1-метил-1Н-імідазолу (36 мкл, 0,370 ммоль), йодиду міді (7 мг, 0,037 ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну (36 мкл, 0,370 ммоль) і карбонату калію (51 мг, 0,370 ммоль) в діоксані (3 мл) дегазували шляхом опромінення ультразвуком, після чого перемішували при 100°C протягом 18 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали насичений водний розчин хлориду амонію, після чого двічі екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50 мл) і сушили над сульфатом натрію. Після

фільтрування сульфату натрію, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-[7-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл]-амін як коричневе масло (142 мг).

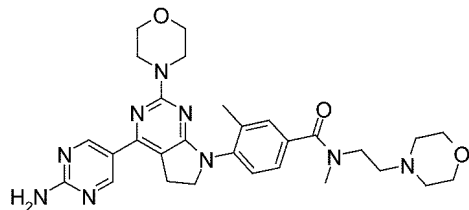
Його розчиняли в TFA (2 мл), після чого кип'ятили 4 години в присутності N-ацетилцистеїну (60 мг, 0,370 ммоль). Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/0,8N-амоній в метанолі=100/1 - 10/1), одержували бажану сполуку (D-204) як біло-жовтий порошок (86 мг, вихід 70%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,84 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,47 (1H, с), 7,38 (1H, с), 7,21 (1H, с), 5,76 (2H, д, J=1,6 Гц), 4,16 (2H, т, J=7,9 Гц), 3,69 (3H, с), 3,63 (8H, с), 3,39 (2, т, J=7,7 Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 380 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-205

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3,N-диметил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (D-205)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 4-бром-3,N-диметил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід (114 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3,N-диметил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензамід, і потім РМВ групу видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-205) як коричневе масло (68 мг, 66%).

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 7,40-7,29 (3H, м), 4,00 (2H, т, J=8,0 Гц), 3,80 (4H, с), 3,62 (14H, шс), 3,35 (3H, с), 3,07 (2H, с), 2,93 (2H, с), 2,28 (3H, с).

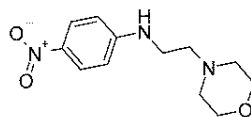
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 560 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-206

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-феніл}-амід (D-206)

Стадія А

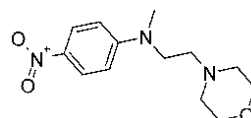
(2-Морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи 1-йод-4-нітро-бензол (500 мг) замість 1-бром-3-нітро-бензолу і 2-морфолін-4-іл-етиламін (316 мг) замість морфоліну, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-105, одержували бажану сполуку (315 мг, 62%).

Стадія В

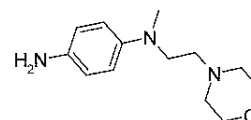
Метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи (2-морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-амін (126 мг) одержаний на Стадії А замість N-(3-бром-феніл)-N-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку (125 мг, 94%).

Стадія С

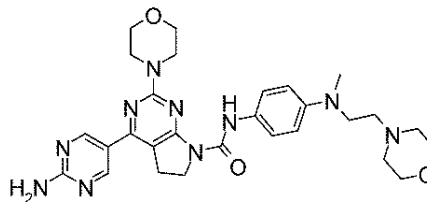
N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензол-1,4-діамін



Використовуючи метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-(4-нітро-феніл)-амін (125 мг) одержаний на Стадії В замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (91,1 мг, 82%).

Стадія D

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-феніл}-амід (D-206)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензол-1,4-діамін (56,5 мг) одержаний на Стадії С замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-феніл}-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3,

одержуючи бажану сполуку (D-206) як жовту тверду речовину (64 мг, 57%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,76 (1H, c), 8,90 (2H, c), 7,39 (2H, д, J=8,9Гц), 6,83 (2H, д, J=8,9Гц), 4,04 (2H, т, J=8,3Гц), 3,90-3,60 (16H, шм), 3,39-3,18 (6H, шм), 2,89 (3H, c).

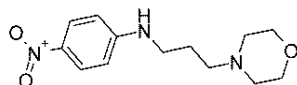
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 (M+H)⁺

Приклад 1-D-207

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[метил-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-аміно]-феніл}-амід (D-207)

Стадія А

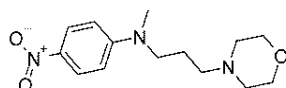
(3-Морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи 1-йод-4-нітро-бензол (500 мг) замість 1-бром-3-нітро-бензолу і 3-морфолін-4-іл-пропіламін (353 мг) замість морфоліну, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-105, одержували бажану сполуку (219 мг, 41%).

Стадія В

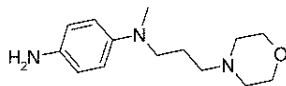
Метил-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-амін



Використовуючи (3-морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-амін (133 мг) одержаний на Стадії А замість N-(3-бром-феніл)-N-метил-ацетаміду, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-135, одержували бажану сполуку як неочищений продукт.

Стадія С

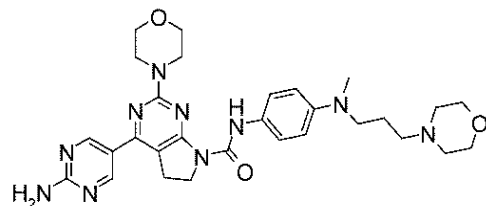
N-метил-N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-бензол-1,4-діамін



Використовуючи метил-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-амін одержаний на Стадії В замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (117 мг, 94%).

Стадія D

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[метил-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-аміно]-феніл}-амід (D-207)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-

d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і N-метил-N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-бензол-1,4-діамін (59,8 мг) одержаний на Стадії С замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {4-[метил-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-аміно]-феніл}-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-207) як жовту тверду речовину (49,3 мг, 43%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,81 (1H, c), 8,89 (2H, c), 7,42 (2H, д, J=8,5Гц), 6,93 (2H, д, J=8,5Гц), 4,04 (2H, т, J=8,1Гц), 3,82-3,68 (12H, шм), 3,39 (2H, т, J=6,9Гц), 3,30-3,09 (8H, шм), 2,93 (3H, c), 1,94-1,81 (2H, м).

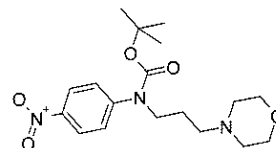
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 575 (M+H)⁺

Приклад 1-D-208

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-феніл]-амід (D-208)

Стадія А

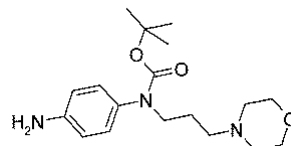
(3-Морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер



До ацетонітрильного розчину (3 мл) (3-морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-аміну (86,7 мг) одержаного на Стадії А в Прикладі 1-D-207, додавали ди-трет-бутилдикарбонат (85,6 мг) і DMAP (4,0 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 6,5 годин. Додавали насичений водний розчин хлориду натрію (10 мл), після чого екстрагували етилацетатом (20 мл×2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи бажану сполуку (118 мг, 99%).

Стадія В

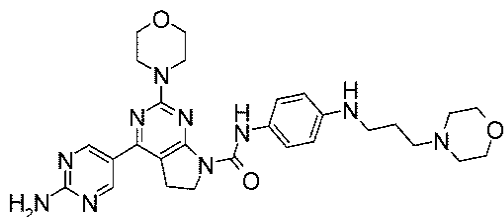
(4-Аміно-феніл)-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер



Використовуючи (3-Морфолін-4-іл-пропіл)-(4-нітро-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (118 мг) одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (59,3 мг, 55%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти [4-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-феніл]-амід (D-208)



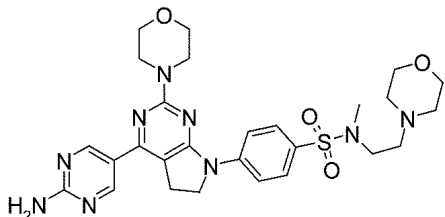
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і (4-аміно-феніл)-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер (59,3 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-[(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоніл)-аміно]-феніл)-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-208) як жовту тверду речовину (36,4 мг, 43%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 10,82(ОН, с), 8,89 (2Н, с), 7,41 (2Н, д, $J=8,7\text{Гц}$), 6,89 (2Н, д, $J=8,7\text{Гц}$), 4,04 (2Н, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,87-3,68 (12Н, шм), 3,33-3,14 (10Н, шм), 2,01-1,87 (2Н, м).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 561 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Приклад 1-D-209

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід (D-209)



Використовуючи 4-бром-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід (одержаний з 4-бром-бензолсульфонілхлориду і метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, 70 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-96, одержували неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-209) як блідо-жовту аморфну речовину (17 мг, 16%).

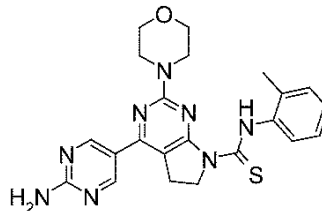
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2Н, с), 7,96 (2Н, д, $J=8,9\text{Гц}$), 7,81 (2Н, д, $J=8,9\text{Гц}$), 5,28 (2Н, с), 4,14 (2Н, т, $J=8,7\text{Гц}$), 3,85-3,82 (8Н, м), 3,70-3,69 (4Н,

м), 3,33 (2Н, т, $J=8,7\text{Гц}$), 3,18 (2Н, т, $J=6,8\text{Гц}$), 2,82 (3Н, с), 2,57 (2Н, т, $J=6,8\text{Гц}$), 2,49-2,48 (4Н, м).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 582 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-210

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти о-толіламід (D-210)



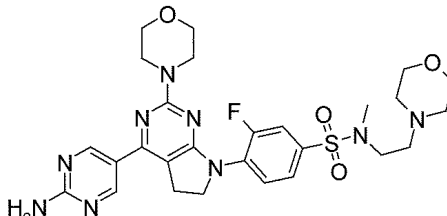
До DMF розчину (2 мл) охолодженого льодом біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (80,0 мг, 0,148 ммоль) додавали 60% масляний NaH (18 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали о-толілізотіоціанат (59,8 мкл, 0,445 ммоль), після чого ще перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували льодом, і гасили водою (1 мл). Розводили дихлорметаном (10 мл) і промивали водою (10 мл \times 2). Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, сульфат натрію відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищений 4-[2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти о-толіламід як коричневу тверду речовину (134 мг). РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-210) як жовтий порошок (35,9 мг, 54%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 12,41 (1Н, с), 8,92 (2Н, с), 7,45-7,25 (4Н, м), 5,56 (2Н, шс), 4,59 (2Н, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,84-3,58 (8Н, м), 3,24 (2Н, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,32 (3Н, с).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-211

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід (D-211)



Використовуючи 4-бром-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід (одержаний з 4-бром-3-фтор-бензолсульфонілхлориду і метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, 73 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-96, проводили реакцію

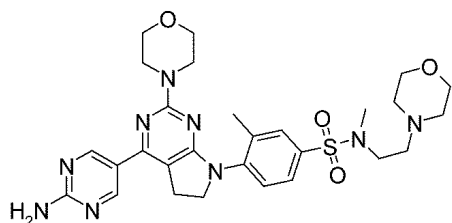
таким же самим чином як в Прикладі 1-D-96, одержуючи неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-211) як порошок кольору слонової кістки (12 мг, 11%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): (1H, д, J=4,8Гц), 8,89 (2H, с), 8,06 (1H, т, J=8,2Гц), 7,64-7,57 (1H, м), 5,33 (2H, с), 4,21 (2H, т, J=7,3Гц), 3,78-3,75 (12H, м), 3,34-3,28 (4H, м), 2,87 (3H, с), 2,68-2,61 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 600 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-212

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,N-диметил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід (D-212)



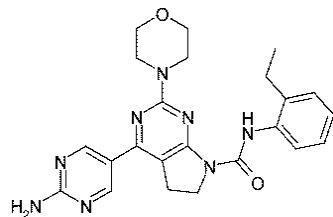
Використовуючи 4-бром-3-метил-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід (одержаний з 4-бром-3-метил-бензолсульфонілхлориду і метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміну, 70 мг) замість 1-(3-бром-бензолсульфоніл)-4-етил-піперазину використуваного в Прикладі 1-D-96, проводили реакцію таким же самим чином як в Прикладі 1-D-96, одержуючи неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-N-метил-N-(2-морфолін-4-іл-етил)-бензолсульфонамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-212) як порошок кольору слонової кістки (7 мг, 10%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 7,71 (1H, д, J=2,1Гц), 7,65 (1H, дд, J=8,4,2,1Гц), 7,42 (1H, д, J=8,4Гц), 4,03 (2H, т, J=8,0Гц), 3,93 (4H, шс), 3,70 (8H, шс), 3,48 (2H, т, J=6,4Гц), 3,34 (2H, т, J=8,0Гц), 2,95 (6H, шс), 2,90 (3H, с), 2,36 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 596 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-213

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-етил-феніл)-амід (D-213)



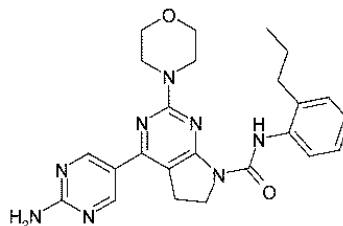
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і 2-етил-феніламін (21,8 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-етил-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-213) як безбарвну тверду речовину (39,3 мг, 56%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,30 (1H, с), 8,85 (2H, с), 7,52 (2H, д, J=6,9Гц), 7,33-7,12 (5H, м), 4,05 (2H, т, J=8,5Гц), 3,74-3,63 (8H, шм), 3,24 (2H, т, J=8,5Гц), 2,63 (2H, к, J=7,5Гц), 1,16 (3H, т, J=7,5Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 447 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-214

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-пропіл-феніл)-амід (D-214)



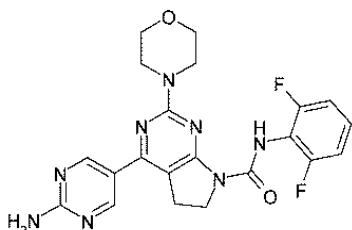
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і 2-пропіл-феніламін (24,3 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-пропіл-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-214) як безбарвну тверду речовину (45,7 мг, 66%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,31 (1H, с), 8,85 (2H, с), 7,50 (1H, д, J=6,8Гц), 7,30-7,10 (5H, м), 4,05 (2H, т, J=8,6Гц), 3,74-3,64 (8H, шм), 3,25 (2H, т, J=8,6Гц), 2,59 (2H, т, J=7,8Гц), 1,55 (2H, тд, J=7,8, 7,3Гц), 0,86 (3H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-215

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,6-дифтор-феніл)-амід (D-215)



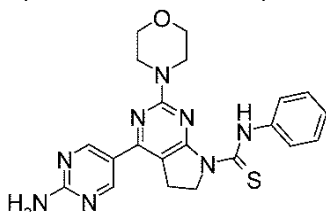
Використовуючи бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і 2,6-дифтор-феніламін (23,2 мг), таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,6-дифтор-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-215) як безбарвну тверду речовину (37,8 мг, 55%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,51 (1H, c), 8,85 (2H, c), 7,42-7,30 (1H, м), 7,27-7,16 (4H, м), 4,04 (2H, т, J=8,4Гц), 3,74-3,64 (8H, шм), 3,26 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 455 (M+H)⁺

Приклад 1-D-216

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти феніламід (D-216)



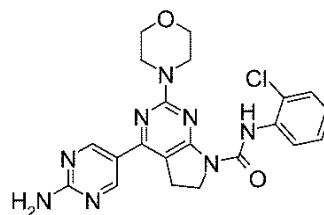
Використовуючи бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і фенілізотіоціанат (53,0 мкл, 0,447 ммоль) замість о-толілізотіоціанату, одержували тиосечовину таким же самим чином як в Прикладі 1-D-210, одержуючи неочищений 4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти феніламід як коричневу тверду речовину (155 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-216) як жовтий порошок (34,5 мг, 55%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,95 (1H, c), 8,91 (2H, c), 7,61 (1H, д, J=7,6Гц), 7,42 (2H, т, J=7,6Гц), 7,27 (1H, д, J=7,6Гц), 5,31 (2H, шс), 4,59 (2H, т, J=8,2Гц), 3,80-3,77 (8H, м), 3,23 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 435 (M+H)⁺

Приклад 1-D-217

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-хлор-феніл)-амід (D-217)



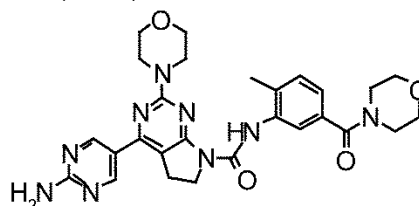
До DMF розчину (2 мл) охолодженого льодом бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (80,0 мг, 0,148 ммоль) додавали 60% масляний NaH (18 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. До реакційної суміші додавали 2-хлорфенілізоціанат (53,4 мкл, 0,445 ммоль), після чого ще перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували льодом і гасили водою (1 мл). Розводили дихлорметаном (10 мл) і промивали водою (10 мл×2). Після висушування органічного шару над сульфатом натрію, сульфат натрію відфільтровували, і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищений 4-{2-[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-хлор-феніл)-амід як коричневу тверду речовину (115 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-217) як безбарвний порошок (39,2 мг, 58%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 10,77 (1H, c), 8,85 (2H, c), 7,99 (1H, д, J=8,1Гц), 7,54 (1H, д, J=8,1Гц), 7,37 (1H, т, J=8,1Гц), 7,23 (2H, c), 7,16 (1H, т, J=8,1Гц), 4,07 (2H, т, J=7,6Гц), 3,81-3,65 (8H, м), 3,25 (2H, т, J=7,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 (M+H)⁺

Приклад 1-D-218

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-218)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-17, використовуючи 4-метил-3-нітро-бензойну кислоту (730 мг, 4,03 ммоль) і морфолін (420 мкл, 4,79 ммоль) замість 1-етилпіперазину, проводили реакцію амідування і відновлення одержуючи неочищений (морфолін-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанон як безбарвну тверду речовину (880 мг). Таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, використовуючи бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і неочищений (82 мг) (морфолін-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанон одержаний на приведений вище Стадії замість 4-(4-етил-

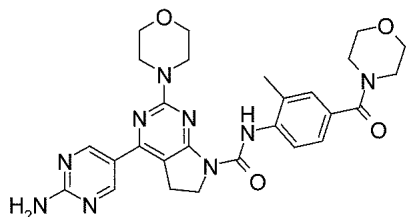
піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід. Використовуючи неочищений (100 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як безбарвний порошок (20 мг, 20%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) (м.ч.): 8,73 (2H, c), 7,51 (1H, c), 7,15 (1H, m), 7,00 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,71-3,31 (16H, m), 2,97 (2H, m), 2,12 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 546 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-219

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-219)



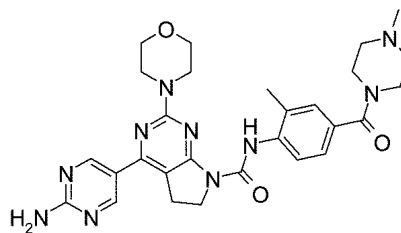
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-аміно-3-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (25 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-219) як сірувато-білий порошок (20 мг, 39%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 10,37 (1H, c), 8,85 (2H, c), 7,73 (1H, d, J=8,2Гц), 7,30-7,26 (3H, m), 4,06 (2H, t, J=8,3 Гц), 3,70 (2H, d, J=4,0Гц), 3,60 (2H, c), 3,33 (12H, c), 3,25 (2H, t, J=8,3Гц), 3,17 (1H, d, J=5,3Гц), 2,31 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 546 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-220

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-220)



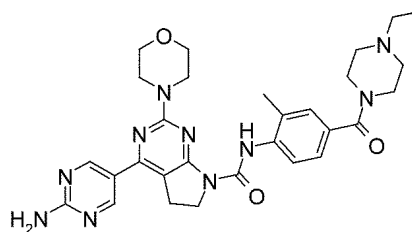
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-аміно-3-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (26 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-220) як сірувато-білий порошок (11 мг, 21%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 10,39 (1H, c), 8,85 (2H, c), 7,74 (1H, c), 7,33-7,26 (3H, m), 5,76 (1H, c), 4,06 (2H, t, J=8,2Гц), 3,71 (4H, c), 3,35 (13H, c), 3,18 (2H, c), 2,66 (2H, c), 2,32 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 559 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-221

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (D-221)



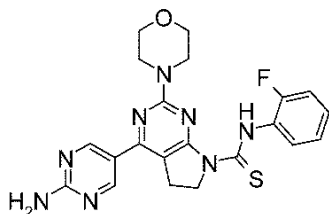
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-аміно-3-метил-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (28 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-221) як сірувато-білий порошок (10 мг, 19%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 10,48 (1H, c), 8,91 (2H, c), 7,73 (1H, d, J=8,2Гц), 7,33 (1H, d, J=1,5Гц), 7,28-7,24 (2H, m), 5,39 (1H, d, J=4,0Гц), 4,23 (2H, t, J=8,5Гц), 3,78 (16H, c), 3,25 (2H, t, J=8,5Гц), 2,50 (2H, dd, J=13,7, 6,9 Гц), 2,34 (3H, c), 1,13 (3H, t, J=7,1Гц).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 573 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-222

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-фтор-феніл)-амід (D-222)



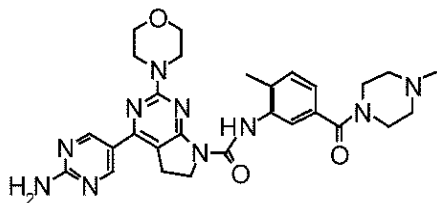
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і 2-фторфеніл ізотіоціанат (54,6 мкл, 0,445 ммоль) замість *o*-толilізотіоціанату, одержували тіосечовину таким же самим чином як в Прикладі 1-D-210, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-фтор-феніл)-амід як коричневу тверду речовину (120 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-222) як жовтий порошок (54,5 мг, 80%).

¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆) δ (м.ч.): 12,74 (1H, с), 8,87 (2H, с), 8,03 (1H, дт, *J*=7,9, 1,8Гц), 7,51-7,06 (5H, м), 4,38 (2H, т, *J*=8,1Гц), 3,71-3,65 (8H, м), 3,26 (2H, т, *J*=8,2Гц).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 453 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-223

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-223)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-218, використовуючи 1-метил-піперазин (0,53 мл) замість морфоліну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід. Використовуючи неочищений (123 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-

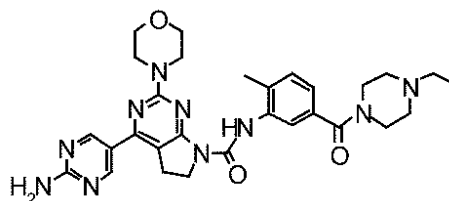
метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як безбарвний порошок (29 мг, 34%).

¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆) δ (м.ч.): 10,4 (1H, с), 8,85 (2H, с), 7,68 (1H, с), 7,33 (1H, м), 7,23 (2H, с), 7,10 (1H, м), 4,06 (2H, м), 3,70 (8H, м), 3,33-3,25 (6H, м), 2,52-2,31 (7H, м), 2,20 (3H, с).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 559 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-224

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (D-224)



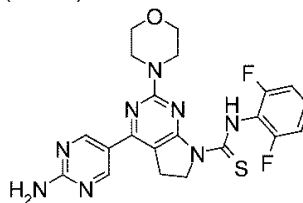
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-218, використовуючи 1-етил-піперазин (0,6 мл) замість морфоліну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід. Використовуючи неочищений (126 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід як безбарвний порошок (82 мг, 93%).

¹H-ЯМР (DMCO-*D*₆) δ : 10,4 (1H, с), 8,85 (2H, с), 7,68 (1H, с), 7,33 (1H, м), 7,23 (2H, с), 7,10 (1H, м), 4,07 (2H, м), 3,70 (8H, м), 3,39-3,24 (6H, м), 2,52-2,31 (9H, м), 1,00 (3H, т, *J*=7,0Гц).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 573 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-225

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти (2,6-дифтор-феніл)-амід (D-225)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і 2,6-дифторфеніл ізотіоціанат (57,0 мкл, 0,441 ммоль) замість *o*-толilізотіоціанату, одержували тіосечовину таким же самим чином як в Прикладі 1-D-210, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-

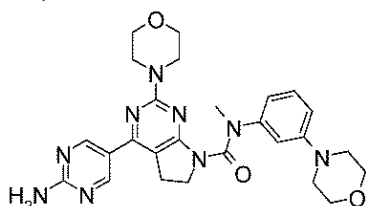
2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2,6-дифтор-феніл)-амід як жовту тверду речовину (108 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-225) як жовтий порошок (59,4 мг, 85%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 12,21 (1H, с), 8,87 (2H, с), 7,50-7,16 (3H, м), 5,76 (2H, шс), 4,35 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,87-3,37 (8H, м), 3,28 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 471 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 1-D-226

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-(3-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-226)



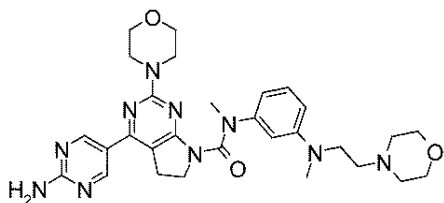
Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-бром-феніл)-метил-амід (112 мг) і морфолін (15,5 мг) замість 2-піперазин-1-іл-етанолу, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-153, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-морфолін-4-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (1-D-226) як жовту тверду речовину (47,3 мг, 61%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,82 (2H, с), 7,21 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 6,83-6,67 (3H, м), 5,92 (2H, шс), 3,94-3,68 (14H, м), 3,43 (3H, с), 3,14-3,03 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 518 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 1-D-227

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-{3-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-феніл}-амід (D-227)



Використовуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (3-бром-феніл)-метил-амід (112 мг) і метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-амін (25,8 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-139 замість 2-піперазин-1-іл-етанолу, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-153, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-

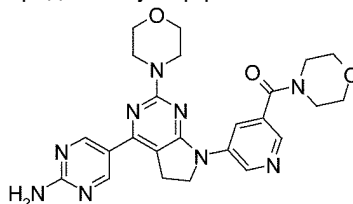
морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти {3-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-феніл}-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-227) як коричневу тверду речовину (18,6 мг, 22%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,80 (2H, с), 7,15 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 6,62-6,47 (3H, м), 5,24 (2H, шс), 3,88-3,65 (14H, м), 3,46-3,37 (5H, м), 3,07 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,91 (3H, с), 2,51-2,39 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 575 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 1-D-228

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-3-іл}-морфолін-4-іл-метанон (D-228)



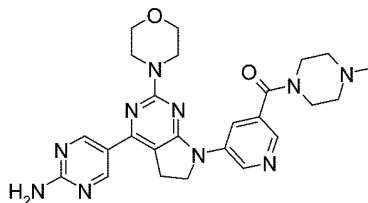
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (5-бром-піридин-3-іл)-морфолін-4-іл-метанон (38 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламиду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [5-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-3-іл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-228) як жовтий порошок (45 мг, 100%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,21 (1H, д, $J=2,8\text{Гц}$), 8,83 (2H, с), 8,28 (2H, д, $J=1,3\text{Гц}$), 8,23 (2H, т, $J=2,2\text{Гц}$), 5,76 (1H, с), 4,14 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,71 (14H, с), 3,55-3,51 (2H, м), 3,34 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 1-D-229

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-3-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-229)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (5-бром-піридин-3-іл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (40 мг, одержаний згідно із Стадією А в Прикладі 1-D-25) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламиду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [5-(4-{2-

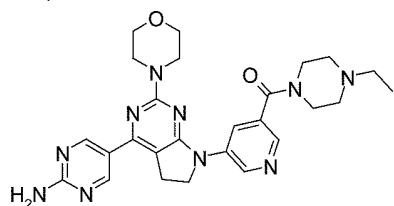
[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-3-іл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-229) як білого-жовтий порошок (42 мг, 91%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,18 (1H, с), 8,83 (2H, с), 8,26 (2H, с), 7,13 (1H, с), 5,76 (1H, с), 4,14 (2H, т, J=8,0Гц), 3,71 (8H, с), 3,34 (10H, с), 2,40 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 503 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-230

{5-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-3-іл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (D-230)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (5-бром-піридин-3-іл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (42 мг, одержаний згідно із Стадією А в Прикладі 1-D-25) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [5-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піридин-3-іл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-230) як білого-жовтий порошок (46 мг, 96%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,16 (1H, с), 8,83 (2H, д, J=1,0Гц), 8,25 (2H, с), 7,13 (1H, с), 5,76 (1H, д, J=1,3Гц), 4,15 (2H, т, J=8,0Гц), 3,71 (8H, с), 3,34 (8H, с), 2,44 (2H, с), 1,04 (3H, с).

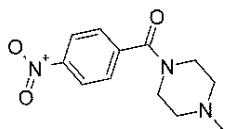
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 517 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-231

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-231)

Стадія А

(4-Метил-піперазин-1-іл)-(4-нітро-феніл)-метанон

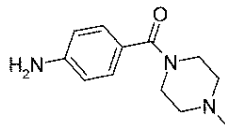


Використовуючи 4-нітро-бензойну кислоту (1 г) замість 3-нітро-бензойної кислоти і 1-метил-піперазин (797 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі

1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт.

Стадія В

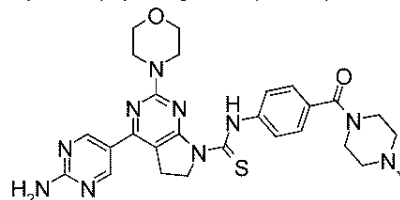
(4-Аміно-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон



Використовуючи (4-метил-піперазин-1-іл)-(4-нітро-феніл)-метанон одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (291 мг, 22%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-231)



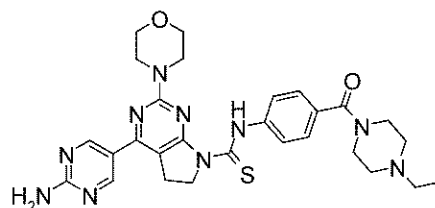
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і (4-аміно-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (39,5 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, і тіофосген (22,9 мкл) замість трифосгену, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-231) як жовту тверду речовину (28,1 мг, 33%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 13,10 (1H, с), 8,88 (2H, с), 7,82 (2H, д, J=8,4Гц), 7,52 (2H, д, J=8,4Гц), 4,38 (2H, т, J=8,4Гц), 3,74-3,67 (8H, шм), 3,52-3,38 (4H, шм), 3,26 (2H, т, J=8,4Гц), 3,17-3,04 (4H, шм), 2,83 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 (M+H)⁺

Приклад 1-D-232

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-232)



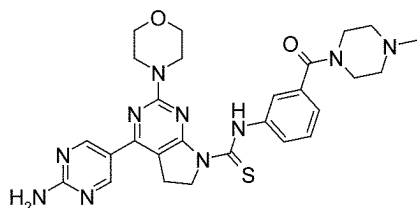
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і (4-аміно-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (42 мг) одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-103 замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, і тіофосген (22,9 мкл) замість трифосгену, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-232) як безбарвну тверду речовину (54,1 мг, 62%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 13,11 (1H, c), 8,90 (2H, c), 7,83 (2H, д, J=8,6Гц), 7,54 (2H, д, J=8,6Гц), 4,39 (2H, т, J=8,0Гц), 3,72 (8H, c), 3,59-3,44 (4H, шм), 3,28 (2H, т, J=8,0Гц), 3,22-3,01 (6H, м), 1,23 (3H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 575 (M+H)⁺

Приклад 1-D-233

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-233)



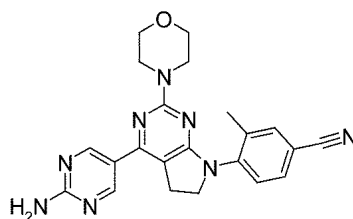
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і (3-аміно-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (56 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-233) як порошок кольору слонов'ячої кістки (11 мг, 13%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 13,07 (1H, c), 8,87 (2H, c), 7,80 (1H, c), 7,65 (1H, д, J=8,1Гц), 7,49 (1H, т, J=7,7Гц), 7,29 (2H, c), 7,25-7,23 (1H, м), 4,38 (2H, т, J=8,1Гц), 3,70 (8H, шс), 3,61 (4H, шс), 3,27 (2H, т, J=8,1Гц), 2,33 (4H, шс), 2,20 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 (M+H)⁺

Приклад 1-D-234

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-бензонітрил (D-234)



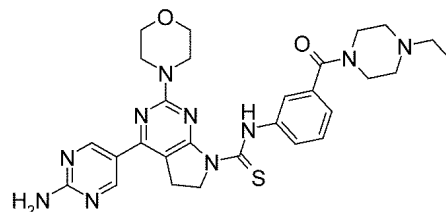
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (300 мг) і 3-метил-4-бромбензонітрил (120 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру використуваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-бензонітрил одержували, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3 використуваючи 54 мг неочищеного продукту одержували бажану сполуку (D-234) як порошок кольору слонов'ячої кістки (32 мг, 94%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,80 (2H, c), 7,81 (1H, д, J=1,6Гц), 7,71 (1H, дд, J=8,4, 1,6Гц), 7,54 (1H, д, J=8,4Гц), 7,07 (2H, c), 4,03 (2H, т, J=8,3Гц), 3,56 (8H, шс), 3,31 (2H, шс), 2,26 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 415 (M+H)⁺

Приклад 1-D-235

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-235)



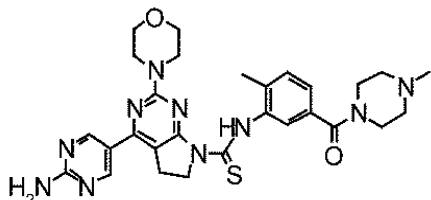
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і (3-аміно-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (105 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-235) як біло-жовтий порошок (22 мг, 26%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 13,07 (1H, c), 8,87 (2H, c), 7,80 (1H, c), 7,66 (1H, д, J=7,3Гц), 7,49 (1H, т, J=7,8Гц), 7,29 (2H, c), 7,26-7,23 (1H, м), 4,38 (2H, т, J=8,2Гц), 3,70 (8H, c), 3,66-3,63 (2H, м), 3,42 (4H, шс), 3,27 (2H, шс), 2,40 (4H, шс), 1,02 (3H, т, J=7,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 575 (M+H)⁺

Приклад 1-D-236

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-236)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-17, використовуючи 1-метил-піперазин замість 1-етилпіперазину, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід. Використовуючи неочищений (82 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як безбарвний порошок (7 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 12,5 (1H, с), 8,87 (2H, с), 7,45 (1H, с), 7,39 (1H, м), 7,29 (2H, с), 7,23 (1H, м), 4,39 (2H, м), 3,65 (8H, м), 3,60-3,24 (6H, м), 2,31-2,20 (7H, м), 2,18 (3H, с).

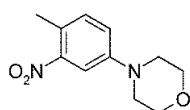
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 575 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-237

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-метил-5-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-237)

Стадія А

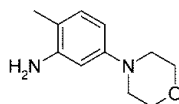
4-(4-Метил-3-нітро-феніл)-морфолін



До 4-бром-1-метил-2-нітро-бензолу (500 мг), трис(добензіліденацетон)дипаладію (120 мг) і фосфату калію (928 мг) додавали морфолін (242 мг), S-Phos (95 мг) і деаерований DMF (5 мл), після чого опромінювали ультразвуком 5 хвилин. Перемішували при 110°C протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали воду, після чого екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали розсолон, і сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування сульфату магнію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=4/1), одержуючи бажану сполуку як оранжеву тверду речовину (478 мг, 93%).

Стадія В

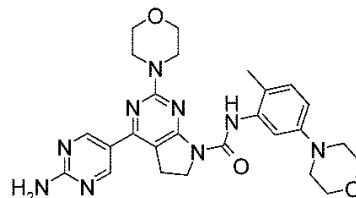
2-Метил-5-морфолін-4-іл-феніламін



До метанольного розчину (10 мл) 4-(4-метил-3-нітро-феніл)-морфоліну (22 мг) одержаного на Стадії А додавали цинк (65 мг) і хлорид амонію (16 мг), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після фільтрування крізь Целіт, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=30/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (17 мг, 90%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-метил-5-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-237)



До дихлорметан/насичений водний гідрокарбонат натрію=1/1 розчин (14 мл) біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (150 мг) по краплям додавали фосген (20%-толуольний розчин, 0,41 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Органічний шар екстрагували і сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування сульфату магнію, розчинник відганяли при пониженому тиску. До суміші додавали дихлорметан (7 мл) і додавали 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламін (59 мг) одержаний на Стадії В і триетиламін (58 мкл), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали воду і 1М-HCl вод., після чого екстрагували дихлорметан/метанол=50/1, і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), одержуючи 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти (2-метил-5-морфолін-4-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-237) як тверду речовину кольору слонової кістки (131 мг, 91%).

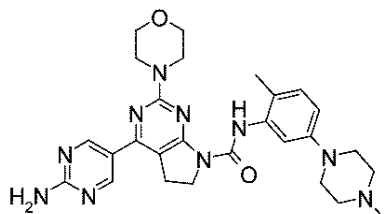
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,30 (1H, с), 8,90 (2H, с), 7,35 (1H, д, J=2,6Гц), 7,12 (1H, д, J=8,3Гц), 6,69 (1H, дд, J=2,6Гц, 8,3Гц), 5,32 (2H, с), 4,22 (2H, т, J=8,3Гц), 3,80 (12H, м), 3,20 (6H, м), 2,24 (3H, с)

PXMS (ESI⁺) m/z 518,14 (M+H)⁺

Приклад 1-D-238

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової

кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-238)



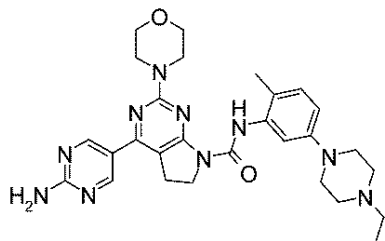
Використовуючи 2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін (69 мг) одержаний використовуючи 1-метил-піперазин замість морфоліну таким же самим чином як на Стадії А і Стадії В в Прикладі 1-D-237, замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, з біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (150 мг), таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-238) як тверду речовину кольору слонов'ячої кістки (82 мг, 56%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,30 (1H, с), 8,90 (2H, с), 7,34 (1H, д, J=2,2Гц), 7,10 (1H, д, J=8,3Гц), 6,71 (1H, дд, J=8,3Гц, 2,2Гц), 5,27 (2H, с), 4,22 (2H, т, J=8,5Гц), 3,78 (8H, м), 3,20 (6H, м), 2,56 (4H, м), 2,34 (3H, с), 2,23 (3H, с)

РХМС (ESI+) m/z 531,19 (M+H)⁺

Приклад 1-D-239

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніл]-амід (D-239)



Використовуючи 5-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніламін (73 мг) одержаний використовуючи 1-етил-піперазин замість морфоліну таким же самим чином як на Стадії А і Стадії В в Прикладі 1-D-237, замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, з біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (200 мг), таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержую-

чи бажану сполуку (D-239) як тверду речовину кольору слонов'ячої кістки (62 мг, 41%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,20 (1H, с), 8,90 (2H, с), 7,34 (1H, д, J=2,6Гц), 7,10 (1H, д, J=8,3Гц), 6,71 (1H, дд, J=8,3Гц, 2,6Гц), 5,31 (2H, с), 4,22 (2H, т, J=8,3Гц), 3,77 (8H, м), 3,22 (6H, м), 2,59 (4H, м), 2,48 (2H, к, J=7,2Гц), 2,23 (3H, с), 1,12 (3H, т, J=7,2Гц)

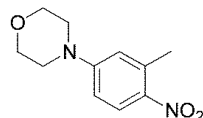
РХМС (ESI+) m/z 545,15 (M+H)⁺

Приклад 1-D-240

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-4-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-240)

Стадія А

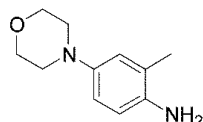
4-(3-Метил-4-нітро-феніл)-морфолін



До ДМСО розчину (8 мл) 4-фтор-2-метил-1-нітро-бензолу (500 мг) додавали карбонат калію (668 мг) і морфолін (0,42 мл), після чого перемішували при 80°C протягом 18 годин. Охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (30 мл), після чого екстрагували етилацетатом (50 мл×2). Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, після чого сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування сульфату магнію, розчинник відганяли при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (680 мг, 95%).

Стадія В

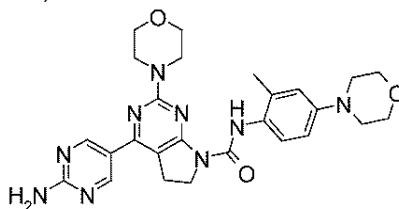
2-Метил-4-морфолін-4-іл-феніламін



Використовуючи 4-(3-метил-4-нітро-феніл)-морфолін (680 мг) одержаний на Стадії А замість 4-(4-метил-3-нітро-феніл)-морфоліну, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-237, одержували бажану сполуку як коричневу тверду речовину (550 мг, 94%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-4-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-240)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 2-метил-4-морфолін-4-іл-феніламін (39 мг) одержаний на Стадії В замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії

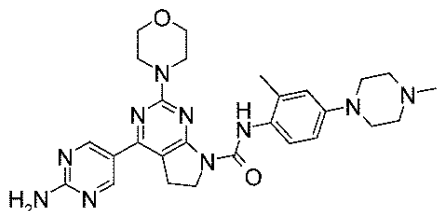
С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-4-морфолін-4-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. Використовуючи 195 мг цієї сполуки, РМВ групу видаляли згідно з Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-240) (90 мг, 63%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,23 (1H, c), 8,91 (2H, c), 7,47 (1H, m), 6,82 (2H, m), 5,31 (2H, c), 4,22 (2H, t, J=8,2Гц), 3,88 (4H, m), 3,77 (8H, m), 3,23 (2H, t, J=8,2Гц), 3,15 (4H, m), 2,30 (3H, c)

РХМС (ESI+) m/z 518,1 (M+H)⁺

Приклад 1-D-241

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-241)



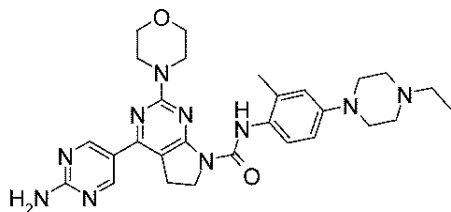
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг), і 2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін (63 мг) одержаний використовуючи 1-метил-піперазин замість морфоліну таким же самим чином як на Стадії А і Стадії В в Прикладі 1-D-240, замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-241) (110 мг, 75%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,21 (1H, c), 8,90 (2H, c), 7,43 (1H, d, J=8,7Гц), 6,82 (2H, m), 5,29 (2H, c), 4,21 (2H, t, J=8,5Гц), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,61 (4H, m), 2,38 (3H, c), 2,28 (3H, c)

РХМС (ESI+) m/z 531,2 (M+H)⁺

Приклад 1-D-242

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніл]-амід (D-242)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг), і 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніламін (67 мг)

одержаний використовуючи 1-етил-піперазин замість морфоліну таким же самим чином як на Стадії А і Стадії В в Прикладі 1-D-240, замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-242) (110 мг, 76%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,20 (1H, c), 8,90 (2H, c), 7,43 (1H, d, J=8,8Гц), 6,82 (2H, m), 5,32 (2H, c), 4,22 (2H, t, J=8,5Гц), 3,77 (8H, m), 3,22 (6H, m), 2,62 (4H, m), 2,49 (2H, k, J=7,2Гц), 2,29 (3H, c), 1,14 (3H, t, J=7,2Гц)

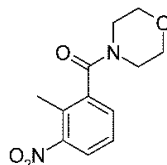
РХМС (ESI+) m/z 545,2 (M+H)⁺

Приклад 1-D-243

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-243)

Стадія А

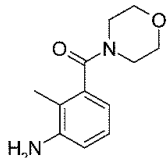
(2-Метил-3-нітро-феніл)-морфолін-4-іл-метанон



До DMF розчину (10 мл) 2-метил-3-нітро-бензойної кислоти (500 мг) і морфоліну (361 мг) додавали WSCI (793 мг), HOBT (560 мг) і N-етилдіізопропіламін (1,44 мл), після чого перемішували при кімнатній температурі. До суміші додавали воду, після чого екстрагували етилацетатом, який надалі промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=40/1 - 10/1), одержуючи бажану сполуку (587 мг, 85%).

Стадія В

(3-аміно-2-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон

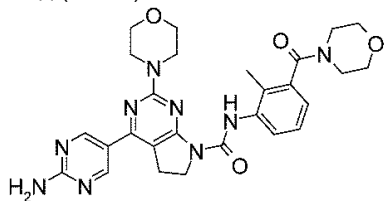


Використовуючи (2-метил-3-нітро-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (587 мг) одержаний на Стадії А замість 4-(4-метил-3-нітро-феніл)-морфоліну, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-237, одержували бажану сполуку (385 мг, 75%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової

кислоти [2-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-243)



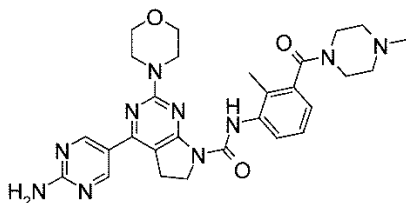
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і (3-аміно-2-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (67 мг) одержаний на Стадії В замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-243) (60 мг, 40%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,44 (1H, c), 8,91 (2H, c), 7,66 (1H, d, J=8,1Гц), 7,30 (1H, d, J=7,6Гц), 7,03 (1H, d, J=7,5Гц), 5,30 (2H, c), 4,22 (2H, t, J=8,5Гц), 3,82 (12H, m), 3,57 (2H, m), 3,26 (4H, m), 2,27 (3H, c)

PXMC (ECI^+) m/z 546,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 1-D-244

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-244)



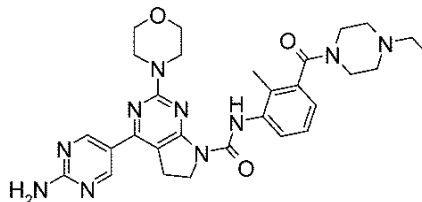
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг), і (3-аміно-2-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (71 мг) одержаний використовуючи 1-метил-піперазин замість морфоліну таким же самим чином як на Стадії А і Стадії В в Прикладі 1-D-243, замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2-метил-3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-244) (45 мг, 29%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,42 (1H, c), 8,91 (2H, c), 7,66 (1H, d, J=7,9Гц), 7,29 (1H, d, J=7,8Гц), 7,03 (1H, d, J=7,4Гц), 5,28 (2H, c), 4,23 (2H, t, J=8,4Гц), 3,81 (10H, m), 3,57 (2H, m), 3,25 (4H, m), 2,28 (8H, m)

PXMC (ECI^+) m/z 559,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 1-D-245

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (D-245)



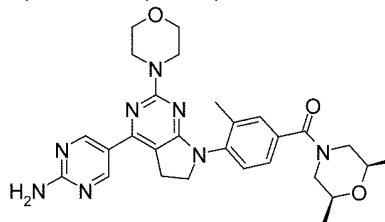
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг), і (3-аміно-2-метил-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (76 мг) одержаний використовуючи 1-етил-піперазин замість морфоліну таким же самим чином як на Стадії А і Стадії В в Прикладі 1-D-243, замість 2-метил-5-морфолін-4-іл-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-237, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [3-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід як неочищений продукт. PMB групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-245) (45 мг, 28%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,42 (1H, c), 8,91 (2H, c), 7,65 (1H, d, J=8,2Гц), 7,29 (1H, d, J=7,8Гц), 7,03 (1H, d, J=7,4Гц), 5,28 (2H, c), 4,22 (2H, t, J=8,3Гц), 3,82 (10H, m), 3,26 (4H, m), 2,52 (2H, m), 2,44 (2H, k, J=7,2Гц), 2,26 (3H, c), 1,09 (3H, t, J=7,1Гц)

PXMC (ECI^+) m/z 573,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

Приклад 1-D-246

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолін-4-іл)-метанон (D-246)



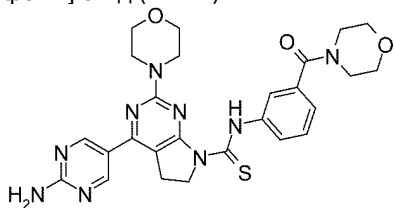
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолін-4-іл)-метанон (44 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-феніл]-((2R,6S)-2,6-диметил-морфолін-4-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-246) як білдожовтий порошок (22 мг, 45%).

^1H -ЯМР (CD_3OD) δ (м.ч.): 8,70 (2H, с), 7,43-7,38 (3H, м), 4,20 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,67 (14H, шс), 3,35 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,31 (3H, с), 1,29-1,08 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 531 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-247

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-247)



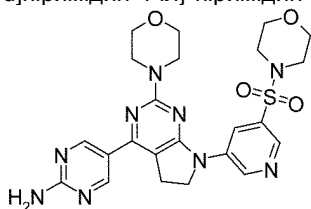
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (81 мг) і (3-аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (34 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [3-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-247) як блідо-жовтий порошок (50 мг, 61%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 13,07 (1H, с), 8,87 (2H, с), 7,82 (1H, с), 7,66 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 7,50 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,28-7,24 (1H, м), 7,28 (2H, с), 4,39 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,27 (2H, шс), 3,71 (8H, с), 3,62 (8H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 548 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-248

5-{7-[5-(Морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-248)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 4-(5-бром-піридин-3-сульфоніл)-морфолін (одержаний з 5-бром-піридин-3-сульфонілхлориду і морфоліну, 60 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру використуваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-[5-(морфолін-4-сульфоніл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним

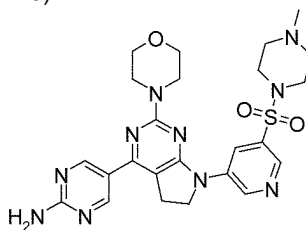
вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-248) як порошок кольору слонячої кістки (65 мг, 67%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,18 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 8,99 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,84 (2H, с), 8,52 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,12 (2H, с), 4,23 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,74-3,66 (12H, м), 3,37 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,97-2,93 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 526 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-249

5-{7-[5-(4-Метил-піперазин-1-сульфоніл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-249)



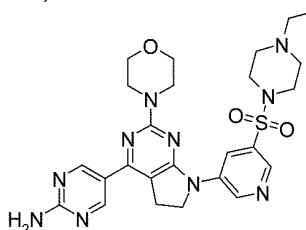
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 1-(5-бром-піридин-3-сульфоніл)-4-метил-піперазин (одержаний з 5-бром-піридин-3-сульфонілхлориду і N-метилпіперазину, 65 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру використуваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-[5-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Сспособом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-249) як молочно-білий порошок (66 мг, 66%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,17 (1H, с), 8,97 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 8,84 (2H, с), 8,52 (1H, с), 7,12 (2H, с), 4,22 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,75-3,70 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,97 (4H, шс), 2,38 (4H, шс), 2,15 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 539 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-250

5-{7-[5-(4-Етил-піперазин-1-сульфоніл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іламін (D-250)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 1-(5-бром-піридин-3-сульфоніл)-4-етил-піперазин

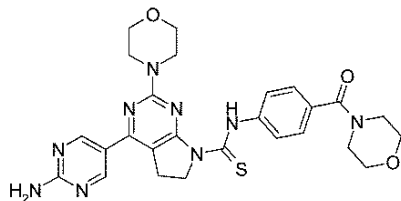
(одержаний з 5-бром-піридин-3-сульфонілхлориду і N-етилпіперазину, 70 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру використовуюваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений (5-{7-[5-(4-етил-піперазин-1-сульфоніл)-піридин-3-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-піримідин-2-іл)-біс-(4-метокси-бензил)-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-250) як молочно-білий порошок (46 мг, 45%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,18 (1H, с), 8,96 (1H, д, J=2,1Гц), 8,84 (2H, с), 8,51 (1H, с), 7,17 (2H, с), 4,22 (2H, т, J=7,8Гц), 3,75-3,69 (8H, м), 3,37 (2H, т, J=7,8Гц), 2,95 (4H, шс), 2,43 (4H, шс), 2,30 (2H, к, J=7,1Гц), 0,92 (3H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 553 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-251

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-251)



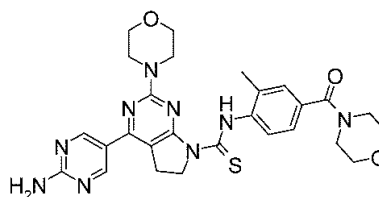
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і (4-аміно-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (37,1 мг) одержаний на Стадії В в Прикладі 1-D-104 замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, і тіофосген (22,9 мкл) замість трифосгену, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. Крім того, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували бажану сполуку (D-251) як безбарвну тверду речовину (40,1 мг, 68%).

¹H-ЯМР (TFA-d₁) δ: 9,18 (2H, с), 7,71 (2H, д, J=8,3Гц), 7,60 (2H, д, J=8,3Гц), 4,74 (2H, т, J=7,7Гц), 4,12-4,04 (8H, шм), 4,01-3,95 (6H, шм), 3,82-3,77 (2H, шм), 3,33-3,26 (2H, шм).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 548 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-252

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-252)



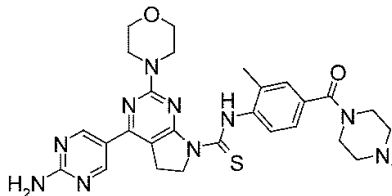
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і (4-аміно-3-метил-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (49,0 мг, 0,222 ммоль) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону, одержували тіосечовину таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як коричневу тверду речовину (80,2 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-252) як жовтий порошок (24,9 мг, 30%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,54 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,53 (1H, д, J=8,1Гц), 7,37 (1H, с), 7,28 (1H, д, J=8,1Гц), 5,50 (2H, шс), 4,58 (2H, т, J=7,9Гц), 3,84-3,64 (12H, м), 3,25 (2H, т, J=7,9Гц), 2,34 (3H, с), 2,14-1,91 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 562 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-253

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-253)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і (4-аміно-3-метил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (51,9 мг, 0,222 ммоль) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону, одержували тіосечовину таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як коричневу тверду речовину (64,2 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-253) як жовтий порошок (32,7 мг, 38%).

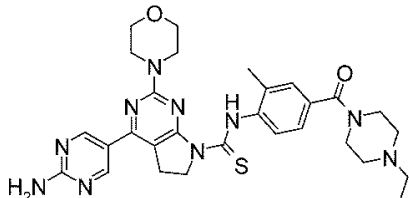
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,57 (1H, с), 8,92 (2H, с), 7,58 (1H, д, J=8,1Гц), 7,39 (1H, с), 7,31 (1H, д, J=8,1Гц), 5,47 (2H, шс), 4,58 (2H, т,

$J=8,1\text{Гц}$), 3,86-3,42 (16H, м), 3,26 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 2,81 (3H, с), 2,35 (3H, с).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 575 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-254

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід (D-254)



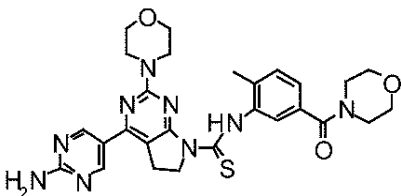
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і (4-аміно-3-метил-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанон (55,0 мг, 0,222 ммоль) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону, одержували тіосечовину таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-карбоніл)-2-метил-феніл]-амід як коричневу тверду речовину (68,4 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-254) як жовтий порошок (33,7 мг, 39%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,57 (1H, с), 8,92 (2H, с), 7,58 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,39 (1H, с), 7,31 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 5,44 (2H, шс), 4,58 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,75-3,72 (16H, м), 3,26 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,10 (2H, к, $J=6,9\text{Гц}$), 2,35 (3H, с), 1,39 (1H, т, $J=6,9\text{Гц}$).

ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 589 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-255

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-255)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-17, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін і (4-аміно-3-метил-феніл)-(морфолін-4-іл)-метанон замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-

карбоніл)-феніл]-амід. Використовуючи неочищений (150 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід одержували як безбарвний порошок (68 мг, 65%).

¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) (м.ч.): 12,4 (1H, с), 8,85 (2H, с), 7,49 (1H, с), 7,41 (1H, м), 7,26 (1H, м), 7,25 (2H, с), 4,35 (2H, м), 3,65-3,45 (16H, м), 3,30 (2H, м), 2,26 (3H, с).

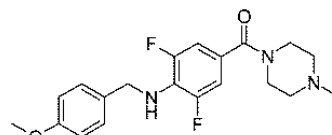
ЕІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 562 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-256

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-256)

Стадія А

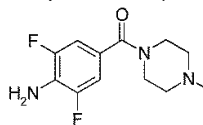
[3,5-Дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон



Використовуючи 3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-бензойну кислоту (95,4 мг) одержану на Стадії В в Прикладі 1-D-24 і 1-метил-піперазин (43,3 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-24, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (82 мг, 67%).

Стадія В

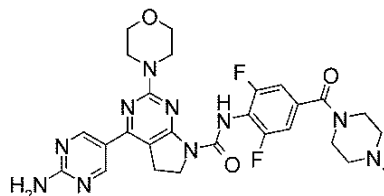
(4-Аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон



Використовуючи [3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (82 мг) одержаний на Стадії А замість [3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-24, одержували бажану сполуку (46 мг, 82%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід (D-256)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і (4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (46 мг) одержаний на Стадії В замість (4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії Е в Прикладі 1-D-24, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-256) як безбарвну тверду речовину (3,0 мг, 3%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,59 (1H, c), 8,85 (2H, c), 7,27 (2H, т, J=5,8Гц), 7,23 (2H, шс), 4,04 (2H, т, J=8,2Гц), 3,78-3,52 (10H, шм), 3,30-3,20 (4H, шм), 2,41-2,26 (4H, шм), 2,20 (3H, c).

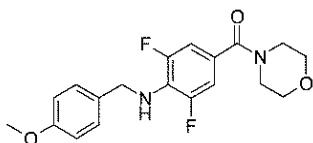
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 581 (M+H)⁺

Приклад 1-D-257

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-257)

Стадія А

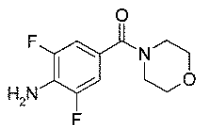
[3,5-Дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-морфолін-4-іл-метанон



Використовуючи 3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-бензойну кислоту (95,4 мг) одержану на Стадії В в Прикладі 1-D-24 і морфолін (33,8 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-24, одержували бажану сполуку як неочищений продукт (111 мг, 94%).

Стадія В

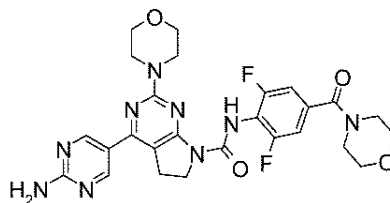
(4-Аміно-3,5-дифтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон



Використовуючи [3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-морфолін-4-іл-метанон (111 мг) одержаний на Стадії А замість [3,5-дифтор-4-(4-метокси-бензиламіно)-феніл]-4-етил-піперазин-1-іл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-24, одержували бажану сполуку (58,5 мг, 79%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід (D-257)



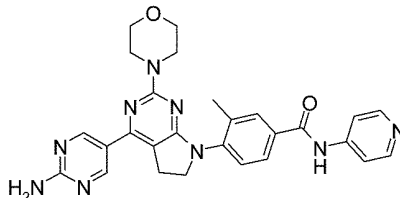
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і (4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (43,6 мг) одержаний на Стадії В замість (4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-(4-етил-піперазин-1-іл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії Е в Прикладі 1-D-24, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти [2,6-дифтор-4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-257) як безбарвну тверду речовину (12,1 мг, 14%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,59 (1H, c), 8,84 (2H, c), 7,30 (2H, д, J=8,4Гц), 7,21 (1H, c), 4,03 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74-3,55 (16H, шм), 3,26-3,21 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 568 (M+H)⁺

Приклад 1-D-258

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-іл-бензамід (D-258)



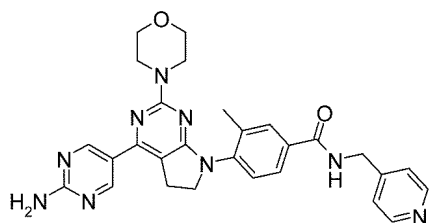
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і 4-бром-3-метил-N-піридин-4-іл-бензамід (41 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-[4-(2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-іл-бензамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-258) як біло-жовтий порошок (22 мг, 9%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 11,12 (1H, c), 8,80 (1H, c), 8,64 (1H, д, J=5,8Гц), 8,09 (1H, д, J=6,8Гц), 7,94 (1H, c), 7,88 (1H, д, J=8,3Гц), 7,52 (1H, д, J=8,3Гц), 7,33 (1H, c), 7,14 (1H, c), 7,04 (1H, c), 6,95 (1H, c), 4,05 (2H, т, J=8,1Гц), 3,56 (4H, c), 3,39 (6H, c), 2,31 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 510 (M+H)⁺

Приклад 1-D-259

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-ілметил-бензамід (D-259)



(Стадія А)

4-(4-(2-[[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3-метил-бензойна кислота

Використовуючи бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 4-бром-3-метилбензойну кислоту (60 мг) замість 4-бромбензойної кислоти, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-19, одержували неочищену 4-(4-(2-[[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3-метил-бензойну кислоту (31 мг, 25%).

(Стадія В)

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-ілметил-бензамід (D-259)

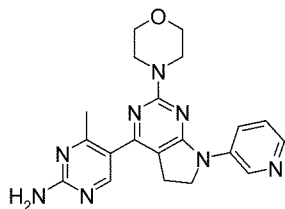
4-(4-(2-[[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3-метил-бензойну кислоту одержану наведеній вище стадії А (31 мг) і 4-(амінометил)-піридин (6 мкл) обробляли таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19 одержуючи неочищений 4-(4-(2-[[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-4-ілметил-бензамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з наведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-259) як блідо-коричневе масло (10 мг, 10%).

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,51 (2H, с), 7,86 (1H, д, J=1,8Гц), 7,78 (1H, д, J=8,2Гц), 7,45-7,41 (3H, м), 5,49 (2H, д, J=0,3Гц), 4,64 (2H, с), 4,08 (2H, т, J=8,0Гц), 3,64 (8H, шс), 3,39 (2H, т, J=8,0Гц), 2,33 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-260

4-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-260)



(Стадія А)

До розчину (5-бром-4-метил-піримідин-2-іл)-бис-(4-метокси-бензил)-аміну (1,28 г) одержаного реакцією 5-бром-4-метил-піримідин-2-іламіну і 4-метоксибензилхлориду в DMF в присутності 60%

масляного гідриду натрію, і триізопропіл борної кислоти (1,94 мл) в THF/толуол (4,2 мл/17 мл), при -78°C, по краплям додавали н-бутил літій-гексановий розчин (1,6 М, 4,5 мл), після чого перемішували при -78°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду (10 мл) і безбарвний осад, що утворювався при додаванні концентрованої HCl (500 мкл) фільтрували, одержуючи 2-[[бис-(4-метокси-бензил)-аміно]-4-метил-піримідин-5-борну кислоту. Потім, одержаний безбарвний осад (787 мг), пінакол (248 мг) і сульфат магнію (248 мг) перемішували в дихлорметані (10 мл) протягом 1 години, після чого відфільтровували нерозчинні речовини і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи бис-(4-метокси-бензил)-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін (275 мг, 29%) як безбарвну аморфну речовину.

(Стадія В)

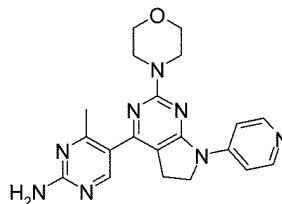
Використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (64 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-B-02 і бис-(4-метокси-бензил)-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін (105 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-260 замість бис-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]аміну використовуюваного на Стадії D в Прикладі 1-B-01, проводили таку ж саму операцію як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, одержуючи бажану сполуку (D-260) як блідо-жовтий порошок (34 г, 43%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 9,07 (1H, д, J=2,3Гц), 8,23 (1H, с), 8,23 (1H, дд, J=8,7, 3,0Гц), 7,69 (1H, тд, J=5,4, 2,7Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,7, 4,8Гц), 6,77 (2H, с), 4,08 (2H, т, J=8,2Гц), 3,67 (8H, шс), 3,04 (2H, т, J=8,2Гц), 2,33 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-261

4-Метил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-261)



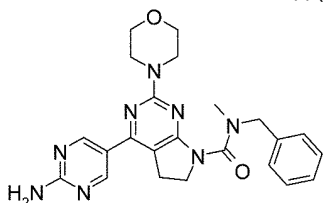
Використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин (64 мг) одержаний на Стадії С в Прикладі 1-B-01 і бис-(4-метокси-бензил)-[4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]-амін (105 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-260 замість бис-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піримідин-2-іл]аміну використовуюваного на Стадії D в Прикладі 1-B-01, проводили таку ж саму операцію як на Стадії D в Прикладі 1-B-01, одержуючи бажану сполуку (D-261) як безбарвний порошок (19 мг, 25%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,45 (2H, д, J=6,4Гц), 8,24 (2H, с), 7,81 (2H, д, J=6,4Гц), 6,79 (2H, с), 4,05 (2H, т, J=8,2Гц), 3,69 (8H, с), 3,04 (2H, т, J=8,2Гц), 2,32 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-262

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти бензил-метил-амід (D-262)



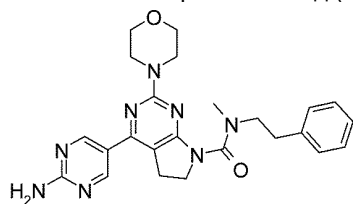
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80 мг) і N-метилбензиламін (69 мкл) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну використуваного на Стадії D в Прикладі 1-D-18, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти бензил-метил-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-262) як безбарвний порошок (20 мг, 30%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,76 (2H, с), 7,36-7,29 (5H, м), 7,09 (2H, с), 4,61 (2H, с), 3,84 (2H, т, J=8,0Гц), 3,57-3,50 (8H, м), 3,15 (2H, т, J=8,1Гц), 2,91 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 447 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-263

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-фенетил-амід (D-263)



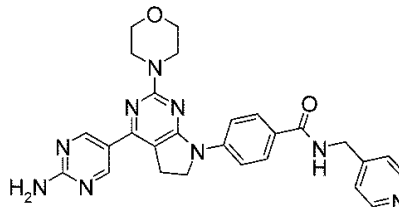
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80 мг) і N-метилфенетиламін (78 мкл) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну використуваного на Стадії D в Прикладі 1-D-18, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти метил-фенетил-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-263) як безбарвний порошок (37 мг, 56%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,76 (2H, с), 7,33-7,18 (5H, м), 7,08 (2H, с), 3,62-3,58 (12H, м), 3,07 (2H, т, J=7,7Гц), 2,99 (3H, с), 2,86 (2H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-264

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-4-ілметил-бензамід (D-264)



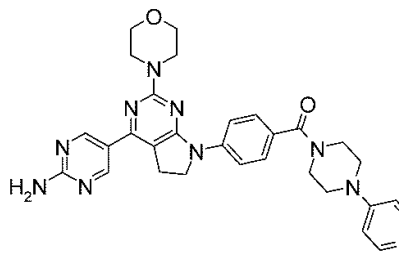
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,121 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 4-(амінометил)піридин (18,5 мкл, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-4-ілметил-бензамід як коричневу тверду речовину (119 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-264) як жовтий порошок (46,7 мг, 76%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,83 (2H, с), 8,17 (2H, д, J=8,7Гц), 8,01 (2H, д, J=8,7Гц), 7,55 (2H, д, J=3,6Гц), 7,25 (2H, д, J=3,6 Гц), 7,11-7,06 (3H, м), 4,16 (2H, т, J=7,9Гц), 3,78-3,69 (8H, м), 3,39-3,24 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 510 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-265

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-265)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,121 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-(4-піридил)піперазин (29,7 мг, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-

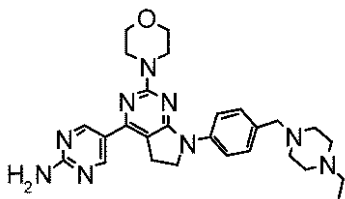
7-іл]-феніл)-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон як коричневу тверду речовину (116 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-265) як жовтий порошок (47,4 мг, 69%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,32 (2H, д, $J=5,1$ Гц), 7,87 (2H, д, $J=8,9$ Гц), 7,52 (2H, д, $J=8,9$ Гц), 6,68 (2H, д, $J=5,1$ Гц), 5,22 (2H, с), 4,13 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 3,84-3,82 (8H, м), 3,42-3,38 (4H, м), 3,32 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 1,62-1,58 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 565 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-266

5-{7-[4-(4-Етил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-266)



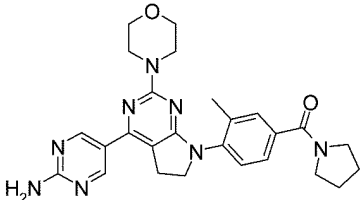
Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-26, використовуючи 1-етилпіперазин замість 1-метилпіперазину, одержували неочищений 5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін. Використовуючи неочищений (117 мг) 5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл-біс-(4-метокси-бензил)-амін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, 5-{7-[4-(4-етил-піперазин-1-ілметил)-феніл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін одержували як безбарвний порошок (61 мг, 77%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 7,79 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 7,29 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 7,05 (2H, с), 4,08 (2H, м), 3,70 (8H, с), 3,41-3,25 (4H, м), 2,55-2,28 (10H, м), 0,97 (3H, шт).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-267

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-піролідин-1-іл-метанон (D-267)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-піролідин-1-іл-метанон (38 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-

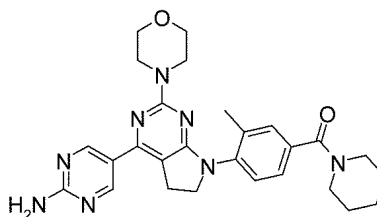
морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-феніл]-піролідин-1-іл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-267) як блідо-жовтий порошок (7 мг, 16%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,86 (2H, с), 8,83 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,46 (1H, с), 7,38 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,27 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 4,00 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,69 (8H, с), 3,50 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,32 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 3,22 (2H, т, $J=7,7$ Гц), 2,28 (3H, с), 2,01-1,89 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-268

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-піперадин-1-іл-метанон (D-268)



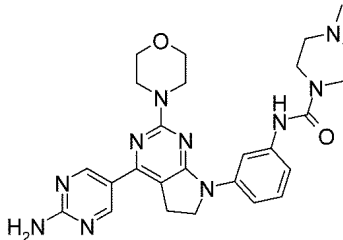
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-піперадин-1-іл-метанон (40 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-феніл]-піперадин-1-іл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-268) як блідо-коричневий порошок (14 мг, 30%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,87 (3H, с), 7,99 (1H, с), 7,32-7,28 (3H, м), 3,99 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 3,69 (8H, с), 3,41 (2H, с), 3,32 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 3,21 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 2,28 (3H, с), 1,69-1,58 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 501 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-269

4-Метил-піперазин-1-карбонової кислоти {3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-амід (D-269)



Використовуючи {5-[7-(3-аміно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (15 мг) замість біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-

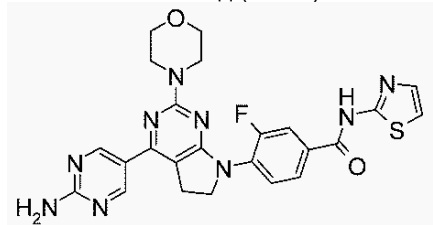
піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну, і N-метилпіперазин (3,2 мкл) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-метил-піперазин-1-карбонової кислоти [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-269) як блідо-коричневий порошок (12 мг, 100%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,84 (1H, с), 8,81 (2H, с), 8,31 (1H, с), 7,35-7,14 (4H, м), 4,05 (2H, т, J=8,0Гц), 3,72 (4H, дд, J=17,1, 4,7Гц), 3,40 (14H, шс), 2,82 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 517 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-270

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-тіазол-2-іл-бензамід (D-270)



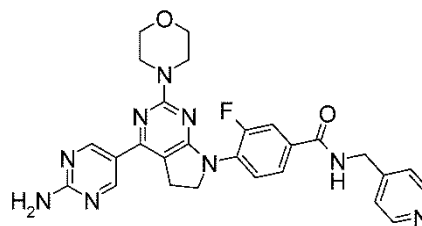
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 2-амінотіазол (23,6 мг, 0,236 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-тіазол-2-іл-бензамід як жовту тверду речовину (132 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-270) як жовтий порошок (37,8 мг, 62%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,05 (1H, дд, J=12,7,2,0Гц), 8,00 (1H, дд, J=7,7, 2,0Гц), 7,88 (1H, т, J=7,7Гц), 7,58 (1H, д, J=3,6Гц), 7,30 (1H, д, J=3,6Гц), 7,22 (1H, м), 5,76 (2H, с), 4,18 (2H, т, J=7,7Гц), 3,66-3,62 (8H, м), 3,35 (2H, т, J=7,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 520 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-271

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-піридин-4-ілметил-бензамід (D-271)



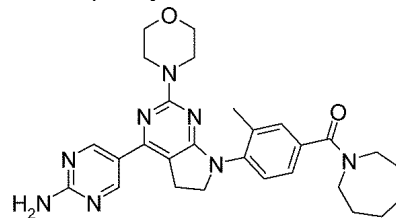
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 4-(амінометил)піридин (24,0 мкл, 0,236 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-піридин-4-ілметил-бензамід як жовту тверду речовину (134 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-271) як жовтий порошок (49,4 мг, 79%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,18 (1H, т, J=5,8Гц), 8,81 (2H, с), 8,51 (2H, д, J=5,9Гц), 7,88-7,76 (3H, м), 7,32 (2H, д, J=5,9Гц), 7,08 (2H, шс), 4,50 (2H, д, J=5,8Гц), 4,12 (2H, т, J=7,6Гц), 3,63-3,60 (8H, м), 3,32-3,31 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 528 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-272

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-азепан-1-іл-метанон (D-272)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і азепан-1-іл-(4-бром-3-метил-феніл)-метанон (41 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, неочищений азепан-1-іл-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-феніл]-метанон одержували, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-272) як блідо-коричневий порошок (16 мг, 33%).

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 8,84 (2H, с), 7,36 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=3,3Гц), 7,25 (1H, дд, J=8,1,2,0Гц), 4,01 (2H, т, J=8,2 Гц), 3,67 (2H, т, J=5,9Гц), 3,46 (2H, т, J=5,4Гц), 3,35 (10H, шс), 2,28 (3H, с), 1,84-1,64 (8H, м).

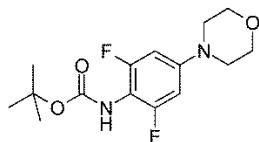
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 515 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-273

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти (2,6-дифтор-4-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-273)

Стадія А

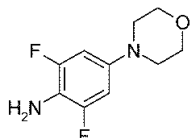
(2,6-Дифтор-4-морфолін-4-іл-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер



Використовуючи N,N-ди-Вос-4-бром-2,6-дифтор-феніламін (408 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-18 і морфолін (130 мкл) замість 1-етил-піперазину, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-18, одержували бажану сполуку як неочищений продукт.

Стадія В

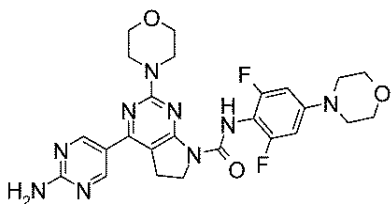
2,6-Дифтор-4-морфолін-4-іл-феніламін



Використовуючи (2,6-дифтор-4-морфолін-4-іл-феніл)-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер одержаний на Стадії А замість N-Вос-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-18, одержували бажану сполуку (49,5 мг, 23%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти (2,6-дифтор-4-морфолін-4-іл-феніл)-амід (D-273)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (91,6 мг) і 2,6-дифтор-4-морфолін-4-іл-феніламін (49,5 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти (2,6-дифтор-4-морфолін-4-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-273) як жовту тверду речовину (33,6 мг, 31%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 10,15 (1H, с), 8,83 (2H, с), 7,18 (2H, с), 6,74 (2H, д, J=11,5Гц), 4,01 (2H, т, J=8,3Гц), 3,75-3,63 (12H, м), 3,23 (2H, т, J=8,3Гц), 3,19-3,12 (4H, шм).

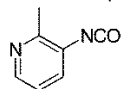
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 540 (M+H)⁺

Приклад 1-D-274

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти (2-метил-піридин-3-іл)-амід (D-274)

Стадія А

3-Ізоціанато-2-метил-піридин



До ацетонітрильного розчину (5 мл) 2-метилнікотинової кислоти (400 мг, 2,92 ммоль) і DMF (11,2 мкл, 0,156 ммоль) по краплям додавали оксалілдіхлорид (501 мкл, 5,83 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищений 2-метилнікотилхлорид як жовту рідину (470 мг).

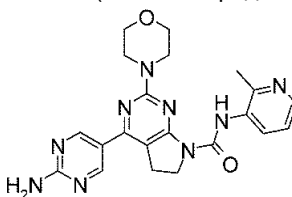
Його розчиняли в ацетонітрилі і додавали азид натрію (227,5 мг, 3,50 ммоль), після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали воду (40 мл), після чого екстрагували п'ять разів дихлорметаном (30 мл). Екстракти об'єднували, після чого сушили над сульфатом натрію. Надалі, сульфат натрію відфільтровували, і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержували неочищений 2-метилнікотинілазид як жовту тверду речовину (490 мг).

До суміші додавали толуол (5 мл), після чого перемішували при 50°C протягом 3 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску, одержували неочищений 3-ізоціанато-2-метил-піридин як тверду речовину кольору слонової кістки (313 мг).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 135 (M+H)⁺.

Стадія В

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти (2-метил-піридин-3-іл)-амід (D-274)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і неочищений (59,7 мг) 3-ізоціанато-2-метил-піридин одержаний на Стадії А замість 2-хлорфенілізоціанату, формували сечовину таким же самим чином як в Прикладі 1-D-217, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбоної кислоти (2-метил-піридин-3-іл)-амід як жовту тверду речовину (103 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захи-

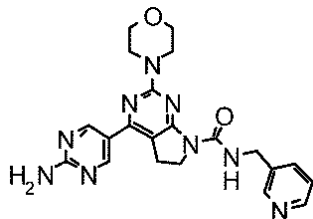
сту 3, одержуючи бажану сполуку (D-274) як жовтий порошок (14,4 мг, 22%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 10,69 (1H, с), 8,92 (2H, с), 8,47 (1H, д, $J=4,9\text{Гц}$), 8,41 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 7,43 (1H, дд, $J=4,9, 8,6\text{Гц}$), 5,68 (2H, шс), 4,24 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 4,04-3,69 (8H, м), 3,27 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 2,70 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 434 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-275

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (піридин-3-ілметил)-амід (D-275)



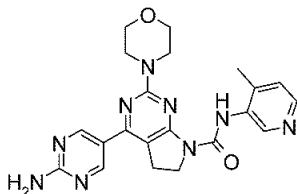
Таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 3-амінометил-піридин (0,03 мл) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (піридин-3-ілметил)-амід. Використовуючи неочищений (85 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (піридин-3-ілметил)-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (піридин-3-ілметил)-амід як жовтий порошок (24 мг, 44%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 9,00 (2H, с), 8,90-8,10 (4H, м), 7,48-7,18 (4H, м), 4,71 (2H, с), 3,99 (2H, м), 3,68 (8H, м), 3,25 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 434 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-276

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-метил-піридин-3-іл)-амід (D-276)



Використовуючи 4-метилнікотинової кислоти замість 2-метилнікотинової кислоти, таким же самим чином як на Стадії A в Прикладі 1-D-274, одержували неочищений 3-ізоціанато-4-метил-піридин. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,0 мг, 0,148 ммоль) і одержаний неочищений (59,7 мг)

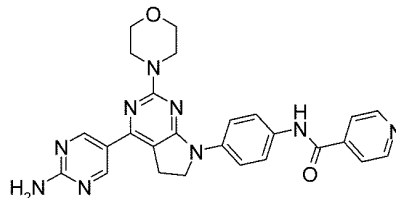
3-ізоціанато-4-метил-піридин замість 2-хлорфенілізоціанату, формували сечовину таким же самим чином як в Прикладі 1-D-217, одержуючи неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-метил-піридин-3-іл)-амід як жовту тверду речовину (132 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-276) як жовтий порошок (51,0 мг, 79%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 10,59 (1H, с), 9,07 (1H, с), 8,86 (2H, с), 8,49 (1H, д, $J=5,6\text{Гц}$), 7,77 (1H, д, $J=5,6\text{Гц}$), 7,29 (2H, шс), 4,08 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,79-3,60 (8H, м), 3,27 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 2,47 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 434 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-277

N-{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-ізонікотинамід (D-277)



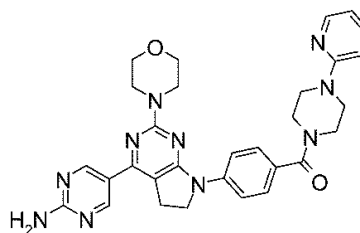
Використовуючи {5-[7-(4-аміно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін (15 мг) замість біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну, і ізонікотинову кислоту (3,8 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти *t*-бутиламіду, таким же самим чином як на Стадії B в Прикладі 1-D-19, одержували неочищений N-[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл]-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-ізонікотинеамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-277) як оранжевий порошок (12 мг, 100%).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 10,50 (2H, с), 8,79 (4H, с), 7,87 (2H, д, $J=4,8\text{Гц}$), 7,82-7,77 (4H, м), 7,08 (1H, с), 4,08 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,69 (8H, шс), 3,26 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 496 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-278

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-278)



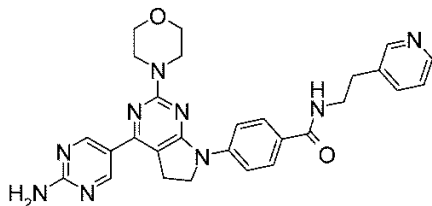
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (60,0 мг, 0,0909 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-(2-піридил)піперазин (27,7 мкл, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл)-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)-метанон як коричневу тверду речовину (88,2 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-278) як жовтий порошок (47,4 мг, 100%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,11 (1H, дд, J=5,8, 1,8Гц), 7,94 (2H, д, J=8,6Гц), 7,81-7,78 (1H, м), 7,53 (2H, д, J=8,6Гц), 7,26 (2H, шс), 7,11 (1H, д, J=8,9Гц), 6,83 (1H, т, J=5,8Гц), 4,16 (2H, т, J=7,8Гц), 3,80-3,63 (8H, м), 3,32 (2H, т, J=7,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 565 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-279

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-279)



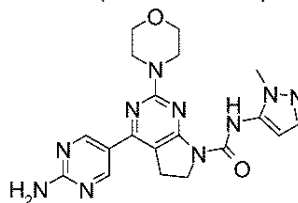
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (60,0 мг, 0,0909 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 3-(2-аміноетил)піридин (21,4 мкл, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід як коричневу тверду речовину (72,0 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-279) як жовтий порошок (40,4 мг, 85%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,68 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=5,1Гц), 8,48 (1H, дд, J=7,5, 1Гц), 8,12 (1H, д, J=7,7Гц), 7,92 (2H, д, J=9,1Гц), 7,85 (2H, д, J=9,1Гц), 7,70 (1H, т, J=6,4Гц), 7,15 (2H, шс), 4,13 (2H, т, J=7,7Гц), 3,79-3,67 (8H, м), 3,57 (2H, дт, J=6,4, 6,9Гц), 3,32 (2H, т, J=7,7Гц), 2,99 (2H, т, J=6,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-280

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-2Н-піразол-3-іл)-амід (D-280)



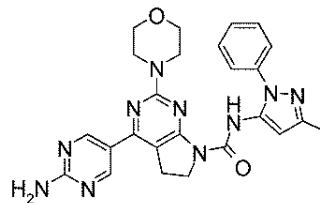
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і 2-метил-2Н-піразол-3-іламін (23,3 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-2Н-піразол-3-іл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-280) як безбарвну тверду речовину (27,9 мг, 33%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,56 (1H, с), 8,82 (2H, д, J=10,2Гц), 7,35 (1H, д, J=1,8Гц), 7,22 (2H, с), 6,23 (1H, д, J=1,8Гц), 4,03 (2H, т, J=8,7Гц), 3,75-3,64 (11H, м), 3,24 (2H, т, J=8,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 423 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-281

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (5-метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)-амід (D-281)



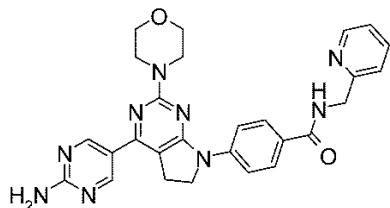
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (108 мг) і 5-метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іламін (41,6 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (5-метил-2-феніл-2Н-піразол-3-іл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-281) як безбарвну тверду речовину (21,4 мг, 28%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,88 (1H, с), 8,79 (2H, с), 7,59-7,36 (5H, м), 7,22 (2H, с), 6,31 (1H, с), 4,04 (2H, т, J=8,3Гц), 3,48-3,36 (8H, шм), 3,22 (2H, т, J=8,3Гц), 2,21 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 499 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-282

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-2-ілметил-бензамід (D-282)



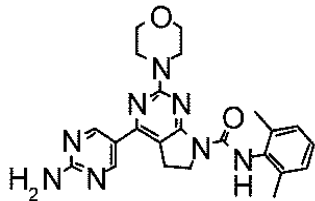
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (60,0 мг, 0,0909 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 2-(амінометил)піридин (18,4 мкл, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-N-піридин-2-ілметил-бензамід як коричневу тверду речовину (119 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-282) як жовтий порошок (41,8 мг, 90%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 9,12 (1H, т, J=5,6Гц), 8,82 (2H, с), 8,63 (1H, д, J=4,6Гц), 8,02 (1H, м), 7,97 (4H, с), 7,55 (1H, д, J=8,2Гц), 7,51 (1H, м), 7,22 (2H, шс), 4,65 (2H, д, J=5,6Гц), 4,16 (2H, т, J=8,0Гц), 3,77-3,67 (8H, м), 3,32 (2H, т, J=8,0Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 510 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-283

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,6-диметил-феніл)-амід (D-283)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-18, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 2,6-диметил-анілін (34 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, одержували неочищений 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,6-диметил-феніл)-амід. Використовуючи неочищений (126 мг) 4-(2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,6-диметил-феніл)-амід, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2,6-

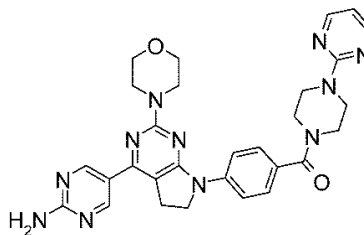
диметил-феніл)-амід як безбарвний порошок (82 мг, 100%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 10,2 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,13 (3H, с), 5,28 (2H, с), 4,23 (2H, т, J=8,1Гц), 3,76 (8H, с), 3,25 (2H, т, J=8,1Гц), 2,31 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 447 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-284

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-284)



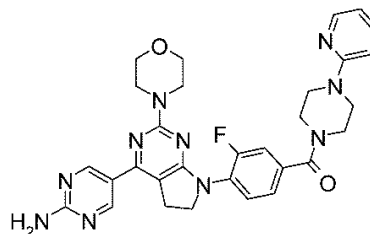
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (60,0 мг, 0,0909 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 1-(2-піримідил)піперазину дигідрохлорид (43,1 мг, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-метанон як коричневу тверду речовину (131 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-284) як жовтий порошок (40,7 мг, 79%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,39 (2H, д, J=4,6Гц), 7,93 (2H, д, J=8,4Гц), 7,51 (2H, д, J=8,4Гц), 7,12 (2H, шс), 6,67 (1H, т, J=4,6Гц), 4,14 (2H, т, J=7,9Гц), 3,86-3,52 (18H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 566 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-285

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-285)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 1-(2-піримідил)піперазину (38,5 мг, 0,236 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі

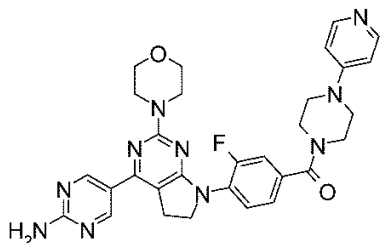
1-D-21, одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)-метанон як жовту тверду речовину (139 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-285) як жовтий порошок (54,8 мг, 80%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,80 (2H, c), 8,12 (1H, дд, $J=5,3$, 1,6Гц), 7,81-7,72 (2H, м), 7,48 (1H, дд, $J=11,7$, 1,6Гц), 7,37 (1H, дд, $J=8,4$, 1,6Гц), 7,26 (2H, шс), 7,07 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,84-6,77 (1H, м), 4,11 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 3,73-3,56 (8H, м), 3,34 (2H, т, $J=7,9$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 583 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-286

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-286)



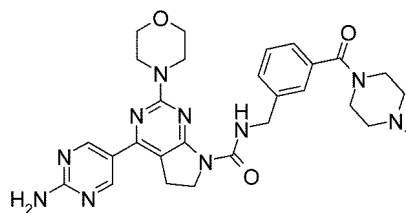
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 1-(4-піридин-3-іл-піперазин) (38,5 мг, 0,236 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон як жовту тверду речовину (142 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-286) як жовтий порошок (51,2 мг, 74%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 8,19 (1H, д, $J=6,4$ Гц), 7,77 (1H, т, $J=8,1$ Гц), 7,45 (1H, дд, $J=11,9$, 1,8Гц), 7,34 (1H, дд, $J=8,1$, 1,8Гц), 7,10 (2H, шс), 6,85 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 4,10 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 3,71-3,38 (18H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 583 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-287

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти 3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензиламід (D-287)



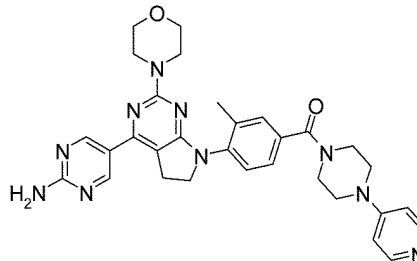
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (3-амінометил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (70 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти 3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензиламід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-287) як безбарвний порошок (27 мг, 26%).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,03 (1H, т, $J=5,2$ Гц), 8,80 (2H, c), 7,45 (2H, д, $J=4,9$ Гц), 7,37 (1H, c), 7,32 (1H, т, $J=4,4$ Гц), 7,19 (2H, c), 4,51 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 3,96 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 3,53-3,40 (16H, м), 3,17 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 2,29 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 559 (M+H) $^+$.

Приклад 1-D-288

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-288)



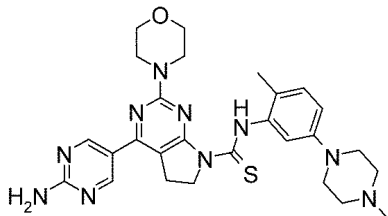
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (50 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон (50 мг) одержаний таким же самим чином замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-феніл}-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-288) як безбарвне масло (3 мг, 6%).

^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ (м.ч.): 8,65 (2H, c), 8,19 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 7,53 (1H, c), 7,47 (2H, c), 7,19 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 4,23 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 3,87 (10H, шс), 3,68 (8H, шс), 3,36 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 2,34 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 579 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-289

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-289)



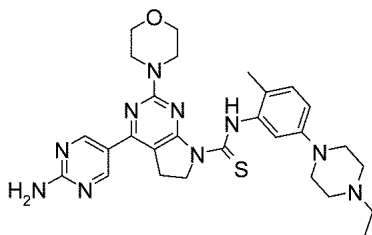
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і 2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін (69 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-289) як тверду речовину кольору слонов'ячої кістки (41 мг, 27%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,3 (1H, с), 8,90 (2H, с), 7,18 (1H, д, J=8,3Гц), 7,04 (1H, д, J=2,6Гц), 6,83 (1H, дд, J=2,6, 8,3Гц), 5,31 (2H, с), 4,58 (2H, т, J=8,3Гц), 3,72 (8H, м), 3,22 (6H, м), 2,56 (2H, т, J=4,9Гц), 2,34 (3H, с), 2,22 (3H, с)

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 547 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-290

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [5-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніл]-амід (D-290)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і 2-метил-5-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніламін (73 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-5-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом

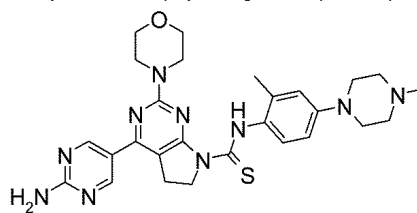
зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-290) як тверду речовину кольору слонов'ячої кістки (65 мг, 42%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,3 (1H, с), 8,90 (2H, с), 7,17 (1H, д, J=8,3Гц), 7,04 (1H, д, J=2,6Гц), 6,84 (1H, дд, J=8,3, 2,6Гц), 5,33 (2H, с), 4,58 (2H, м), 3,73 (8H, м), 3,25 (6H, м), 2,59 (4H, м), 2,45 (2H, м), 2,22 (3H, с), 1,11 (3H, т, J=7,2Гц)

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-291

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід (D-291)



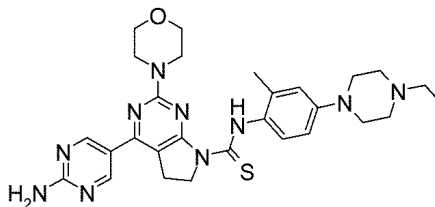
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і 2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніламін (69 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-291) як жовту тверду речовину (35 мг, 23%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 12,25 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,26 (1H, м), 6,81 (2H, м), 5,29 (2H, с), 4,58 (2H, т, J=8,4Гц), 3,73 (8H, м), 3,23 (6H, м), 2,56 (4H, м), 2,35 (3H, с), 2,28 (3H, с)

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 547 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-292

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карботіонової кислоти [4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2-метил-феніл]-амід (D-292)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (150 мг) і 2-метил-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніламін (73 мг) замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-аміно-4-метил-феніл)-метанону на Стадії С в Прикладі 1-D-17, таким же самим чином як на Стадії С в Прикладі 1-D-17, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-

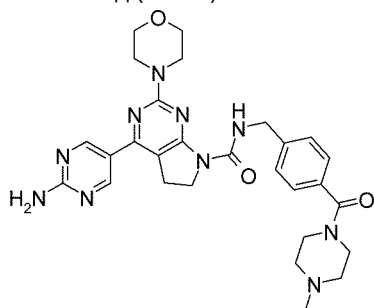
метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти [2-метил-4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 1, одержуючи бажану сполуку (D-292) як біло-жовту тверду речовину (42 мг, 27%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 12,25 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,26 (1H, м), 6,81 (2H, м), 5,29 (2H, с), 4,58 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,73 (8H, м), 3,23 (6H, м), 2,59 (4H, м), 2,49 (2H, к, $J=7,2\text{Гц}$), 2,27 (3H, с), 1,13 (3H, т, $J=7,2\text{Гц}$)

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 561 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-293

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти 4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензиламід (D-293)



4-(трет-Бутоксикарбоніламіно-метил)-бензойна кислота реагувала з WSCI, HOBt, триетиламіном і N-метилпіперазином в дихлорметані, даючи неочищений [4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензил]-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер, і потім обробляли TFA, одержуючи (4-амінометил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (4-амінометил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (159 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну використуваного на Стадії D в Прикладі 1-D-18, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти 4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензиламід, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-293) як безбарвний порошок (64 мг, 62%).

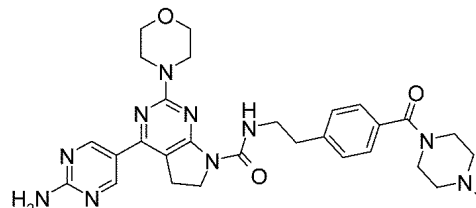
^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,04 (1H, т, $J=5,4\text{Гц}$), 8,81 (2H, с), 7,40 (4H, дд, $J=13,3$, $8,3\text{Гц}$), 4,49 (2H, д, $J=5,3\text{Гц}$), 3,97 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 3,76-3,69 (8H, м), 3,49 (4H, шс), 3,20 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 2,30 (4H, шс), 2,19 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 559 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-294

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової

кислоти {2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-амід (D-294)



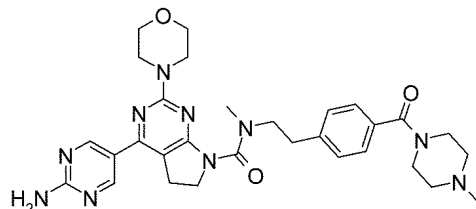
4-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-етил)-бензойна кислота реагувала з WSCI, HOBt, триетиламіном і N-метилпіперазином в дихлорметані даючи неочищений {2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер, і потім обробляли TFA, одержуючи [4-(2-аміно-етил)-феніл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і [4-(2-аміно-етил)-феніл]-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (39 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну використуваного на Стадії D в Прикладі 1-D-18, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти {2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-амід, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-294) як безбарвний порошок (121 мг, 97%).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,79 (2H, с), 8,68-8,64 (1H, м), 7,31 (2H, с), 7,07 (4H, дд, $J=14,7$, $7,4\text{Гц}$), 4,40 (2H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 3,94 (2H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 3,66-3,43 (12H, м), 3,17 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 2,87 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 2,27 (4H, шс), 2,18 (3H, с), 1,88 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 573 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-295

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карботіонової кислоти метил-{2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-амід (D-295)



4-(2-трет-Бутоксикарбоніламіно-етил)-бензойна кислота реагувала з WSCI, HOBt, триетиламіном і N-метилпіперазином в дихлорметані даючи {2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер, і потім реагувала з гідрідом натрію і метилйодидом в DMF даючи неочищений метил-{2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-карбаїнової кислоти трет-бутиловий естер. Потім, його обробляли TFA одержуючи [4-(2-метиламіно-етил)-феніл]-(4-

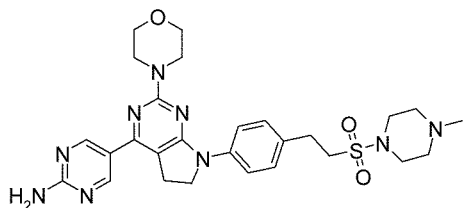
метил-піперазин-1-іл)-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і [4-(2-метиламіно-етил)-феніл]- (4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (211 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну використуваного на Стадії D в Прикладі 1-D-18, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-{2-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-феніл]-етил}-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-295) як безбарвний порошок (26 мг, 24%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,84 (2H, c), 7,31 (4H, дт, J=19,9, 8,0Гц), 5,51 (2H, c), 3,80-3,76 (12H, м), 3,66 (2H, т, J=7,5Гц), 3,46 (4H, шс), 3,10 (3H, c), 3,09 (2H, т, J=7,5Гц), 2,97 (2H, т, J=7,5Гц), 2,43 (4H, шс), 2,32 (3H, c).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 587 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-296

5-(7-{4-[2-(4-Метил-піперазин-1-сульфоніл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін (D-296)



(Стадія А)

Метансульфонової кислоти 2-(4-бром-феніл)-етилловий естер (1,39 г) одержаний з 2-(4-бром-феніл)-етанолу і метансульфонілхлориду, і Na₂SO₃ (816 мг) реагували в етанол/вода (1/1) даючи неочищену натрієву сіль 2-(4-бром-феніл)-етансульфонової кислоти як безбарвні пластинчаті кристали. Потім, вводили у взаємодію з тіонілхлоридом (3 мл) в присутності DMF (500 мкл) одержуючи 2-(4-бром-феніл)-етансульфонілхлорид, і потім вводили у взаємодію з N-метилпіперазином (73 мкл) в дихлорметані (2 мл) в присутності триетиламіну (54 мкл) одержуючи 1-[2-(4-бром-феніл)-етансульфоніл]-4-метил-піперазин як жовту тверду речовину (94 мг, 24%).

(Стадія В)

3 біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-аміну (100 мг) і 1-[2-(4-бром-феніл)-етансульфоніл]-4-метил-піперазину (94 мг) одержаного на Стадії А в Прикладі 1-D-296 замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру використуваного в Прикладі 1-D-8, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-[5-(7-{4-[2-(4-метил-піперазин-1-сульфоніл)-етил]-феніл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-

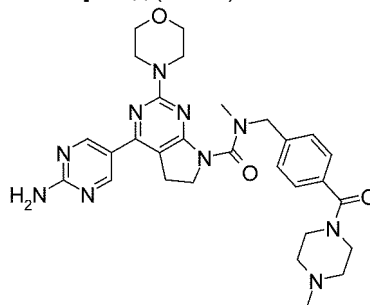
d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-296) як безбарвну тверду речовину (11 мг, 5%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, c), 7,74 (4H, д, J=9,4Гц), 5,23 (2H, c), 4,09 (2H, т, J=8,8Гц), 3,89-3,77 (8H, м), 3,32-3,27 (12H, м), 3,15 (4H, шс), 2,50 (4H, шс), 2,33 (3H, c).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 566 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-297

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензил]-амід (D-297)



Неочищений

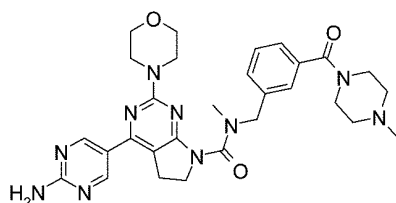
[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий естер одержаний в Прикладі 1-D-293 обробляли гібридом натрію і метилйодидом в DMF і потім обробляли TFA, одержуючи (4-метиламінометил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон. Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (4-метиламінометил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (126 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну використуваного на Стадії D в Прикладі 1-D-18, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[4-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензил]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-297) як безбарвний порошок (6 мг, 6%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,85 (2H, c), 7,40 (4H, дд, J=10,8, 7,5Гц), 5,32 (2H, c), 4,69 (2H, c), 4,00 (2H, т, J=8,0Гц), 3,73-3,69 (8H, м), 3,46 (4H, шс), 3,15 (2H, т, J=8,0Гц), 2,99 (4H, шс), 2,46 (3H, c).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 573 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-298

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензил]-амід (D-298)



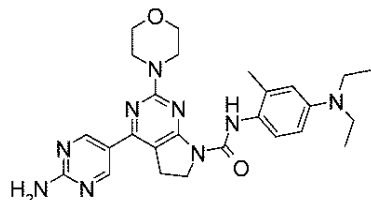
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (3-метиламінометил-феніл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (74 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували неочищений 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти метил-[3-(4-метил-піперазин-1-карбоніл)-бензил]-амід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-298) як безбарвний порошок (12 мг, 11%).

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (м.ч.): 8,85 (1H, с), 8,82 (2H, с), 7,48-7,45 (3H, м), 7,37 (2H, д, J=5,9Гц), 4,73 (2H, с), 4,58 (2H, д, J=5,8Гц), 3,94-3,93 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74 (2H, шс), 3,62-3,56 (12H, м), 3,19 (2H, т, J=7,6Гц), 3,08 (3H, с), 2,23 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 573 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-299

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-діетиламіно-2-метил-феніл)-амід (D-299)



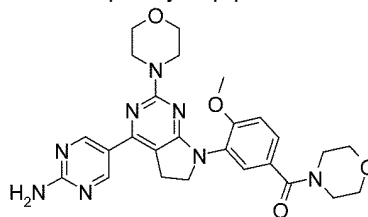
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і 2-аміно-5-(діетиламіно)толуолу моногідрохлорид (48,3 мг) замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-карбонової кислоти (4-діетиламіно-2-метил-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-299) як жовту тверду речовину (46,9 мг, 62%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,12 (1H, с), 8,91 (2H, с), 7,32 (1H, д, J=8,1Гц), 6,62-6,52 (2H, м), 5,29 (2H, шс), 4,22 (2H, т, J=8,4Гц), 3,79-3,75 (8H, шм), 3,34 (4H, к, J=7,1Гц), 3,22 (2H, т, J=8,4Гц), 2,27 (3H, с), 1,16 (6H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 504 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-300

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-4-метокси-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-300)



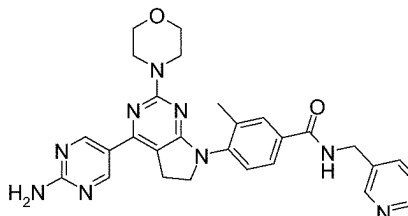
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і (3-бром-4-метокси-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (59 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-4-метокси-феніл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-300) як блідо-коричневий порошок (67 мг, 100%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 7,46 (1H, д, J=2,1Гц), 7,34 (1H, дд, J=8,6,2,1Гц), 7,18 (1H, д, J=8,6Гц), 7,05 (2H, с), 3,97 (2H, т, J=8,4Гц), 3,85 (3H, с), 3,56 (16H, шс), 3,29 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 519 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-301

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-301)



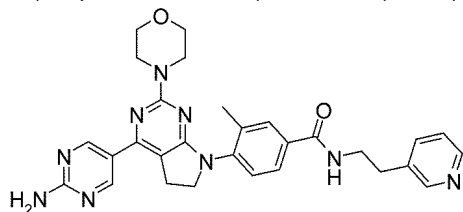
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і 4-бром-3-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід (60 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-301) як сірувато-білий порошок (32 мг, 47%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 8,52 (1H, д, J=1,6Гц), 8,40 (1H, дд, J=4,9,1,5Гц), 7,82 (1H, т, J=1,9Гц), 7,78 (2H, дд, J=2,9,1,9Гц), 7,69 (1H, дд, J=8,2, 1,8Гц), 7,49 (1H, с), 7,34 (1H, дд, J=7,8, 4,9Гц), 7,30 (1H, д, J=8,4Гц), 4,52 (4H, с), 4,01 (2H, т, J=8,2Гц), 3,63 (8H, с), 2,28 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-302

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-302)



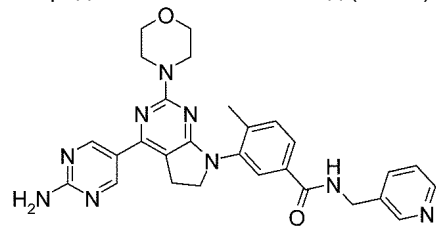
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і 4-бром-3-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (62 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-302) як блідо-коричневий порошок (29 мг, 41%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,42 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 8,37 (2H, дд, $J=4,9, 1,6$ Гц), 7,74 (1H, т, $J=1,9$ Гц), 7,70 (2H, д, $J=2,0$ Гц), 7,61 (1H, дд, $J=8,7, 4,3$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=7,7, 5,5$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,01 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,64 (10H, шс), 3,32 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 2,95 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 2,85 (1H, д, $J=0,7$ Гц), 2,28 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-303

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-303)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і 3-бром-4-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід (60 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-303) як сірувато-білий порошок (27 мг, 40%).

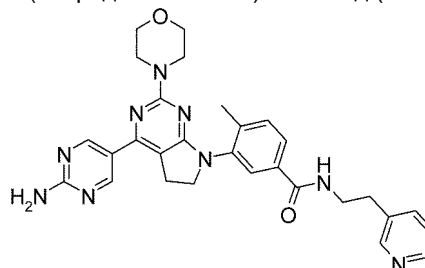
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 8,50 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 8,39 (1H, дд, $J=4,9, 1,6$ Гц), 7,79 (1H, дд, $J=2,1, 1,6$ Гц), 7,77-7,75 (2H, м), 7,67 (1H, дд, $J=7,8, 1,9$ Гц), 7,51 (1H, с), 7,34-7,32 (3H, м), 4,03

(2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,62 (10H, шс), 3,32 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 2,27 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 524 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-304

3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-304)



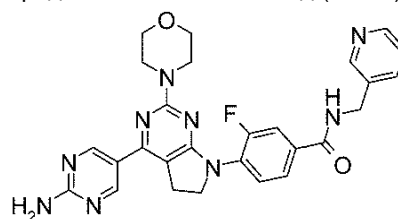
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і 3-бром-4-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (62 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламід, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений 3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-304) як блідо-коричневий порошок (22 мг, 32%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,40 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 8,35 (2H, дд, $J=5,0, 1,6$ Гц), 7,72 (1H, т, $J=1,9$ Гц), 7,69 (2H, д, $J=1,8$ Гц), 7,59 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,35-7,30 (2H, м), 4,03 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,63 (8H, шс), 3,60 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,34 (2H, т, $J=7,5$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 2,27 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-305

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-305)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 3-(амінометил)піридин (24,0 мкл, 0,237 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-піридин-3-ілметил-бензамід як жовту тверду речовину (152 мг), і потім РМВ гру-

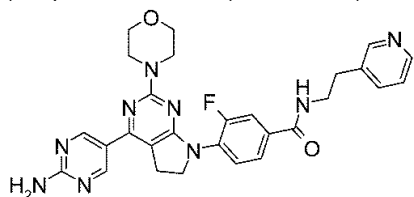
пи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-305) як жовтий порошок (47,9 мг, 77%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,16 (1H, т, J=5,6Гц), 8,81 (2H, с), 8,56 (1H, шс), 8,47 (1H, д, J=4,8Гц), 7,85-7,69 (4H, м), 7,37 (1H, дд, J=7,9, 4,9Гц), 7,10 (2H, шс), 4,50 (2H, д, J=5,6Гц), 4,11 (2H, т, J=8,1Гц), 3,65-3,58 (10H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 528 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-306

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-306)



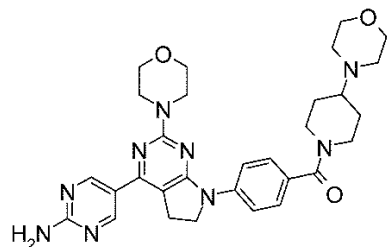
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 3-(2-аміноетил)піридин (27,7 мкл, 0,236 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений 4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (171 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-306) як жовтий порошок (49,8 мг, 78%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,65 (1H, т, J=5,3Гц), 8,46 (1H, шс), 8,42 (1H, д, J=4,6Гц), 7,83-7,62 (4H, м), 7,32 (2H, дд, J=7,7, 4,6Гц), 7,09 (2H, шс), 4,10 (2H, т, J=7,7Гц), 3,71-3,23 (12H, м), 2,88 (2H, т, J=6,9 Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 542 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-307

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-морфолін-4-іл-піперидин-1-іл)-метанон (D-307)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,121 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і 4-морфолінопіперидин (41,3 мг, 0,242 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування

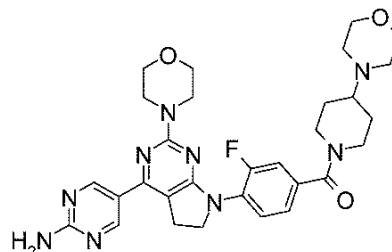
таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-морфолін-4-іл-піперидин-1-іл)-метанон як жовту тверду речовину (82,0 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-307) як жовтий порошок (32,0 мг, 55%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 7,89 (2H, д, J=8,6Гц), 7,43 (2H, д, J=8,6Гц), 7,10 (2H, шс), 4,11 (2H, т, J=8,1Гц), 3,76-3,53 (12H, м), 3,30 (2H, т, J=8,1Гц), 3,10-2,88 (5H, м), 2,55-2,34 (4H, м), 1,87-1,25 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 572 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-308

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-морфолін-4-іл-піперидин-1-іл)-метанон (D-308)



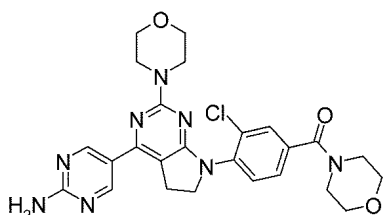
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і 4-морфолінопіперидин (40,2 мг, 0,236 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений {4-[4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-морфолін-4-іл-піперидин-1-іл)-метанон як коричневу тверду речовину (136 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-308) як жовтий порошок (61,8 мг, 89%).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 7,77 (1H, т, J=8,1Гц), 7,40 (1H, дд, J=11,9, 1,8Гц), 7,29 (1H, дд, J=8,1, 1,8Гц), 7,11 (2H, шс), 4,10 (2H, т, J=8,1Гц), 3,76-3,38 (12H, м), 3,34 (2H, т, J=8,1Гц), 3,24-3,05 (5H, м), 2,52-2,41 (4H, м), 2,14-1,51 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 590 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-309

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-хлор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-309)



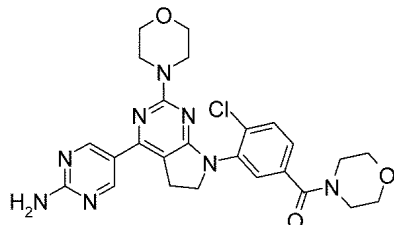
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і (4-бром-3-хлор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (59 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-хлор-феніл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-309) як блідо-коричневий порошок (42 мг, 62%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,93 (2H, с), 7,57 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,50 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,38 (2H, дд, $J=8,2, 1,9\text{Гц}$), 5,30 (1H, с), 4,11 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 3,70 (16H, шс), 3,34 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 523 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-310

{3-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-4-хлор-феніл}-морфолін-4-іл-метанон (D-310)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і (3-бром-4-хлор-феніл)-морфолін-4-іл-метанон (59 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [3-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4-хлор-феніл]-морфолін-4-іл-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-310) як блідо-коричневий порошок (16 мг, 24%).

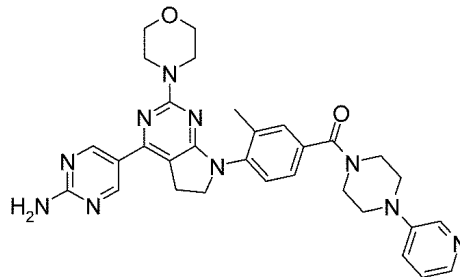
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,92 (2H, с), 7,55 (1H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,52 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,31 (1H, дд, $J=8,2, 2,0\text{Гц}$), 5,30 (1H, с), 4,08 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,69 (16H, шс), 3,33 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 523 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-311

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3-

метил-феніл}-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон (D-311)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (70 мг) і (4-бром-3-метил-феніл)-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон (70 мг) замість 4-хлорпіколінової кислоти т-бутиламіду, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-3-метил-феніл]-(4-піридин-3-іл-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-311) як жовтий порошок (41 мг, 55%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,90 (2H, с), 8,36 (1H, с), 8,17 (1H, с), 7,41-7,24 (5H, м), 5,52 (1H, с), 5,30 (1H, с), 4,01 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,70 (12H, шс), 3,33 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,30 (4H, шс), 2,31 (3H, с).

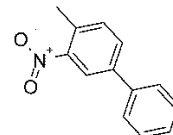
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 579 ($M+H$) $^+$.

Приклад 1-D-312

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-метил-біфеніл-3-іл)-амід (D-312)

Стадія А

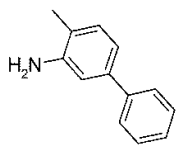
4-Метил-3-нітро-біфеніл



До DMF розчину (5,0 мл) 4-бром-2-метил-1-нітро-бензолу (500 мг), ацетату паладію (10,4 мг), S-Phos (38,0 мг) і фосфату калію (983 мг) додавали фенілборної кислоти пінаколовий естер (496 мг) і потім суміш дегазували ультразвуком. Після перемішування суміші при 100°C протягом 18 годин, додавали воду (20 мл), після чого екстрагували етилацетатом (20 мл \times 2) і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, розчинник відганяли при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат=100/1), одержуючи бажану сполуку (457 мг, 93%).

Стадія В

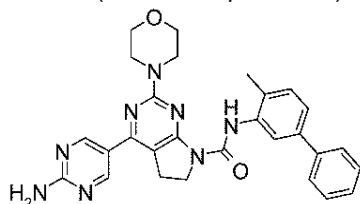
4-Метил-біфеніл-3-іламін



Використовуючи 4-метил-3-нітро-біфеніл одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (292 мг, 74%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-метил-біфеніл-3-іл)-амід (D-312)



Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і 4-метил-біфеніл-3-іламін (33,0 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (4-метил-біфеніл-3-іл)-амід одержували як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-312) як жовту тверду речовину (57,4 мг, 76%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,39 (1H, c), 8,86 (2H, c), 7,92 (1H, d, J=1,6Гц), 7,63 (2H, d, J=7,1Гц), 7,47 (2H, t, J=7,4Гц), 7,42-7,33 (3H, m), 7,23 (2H, c), 4,07 (2H, t, J=8,3Гц), 3,77-3,65 (8H, шм), 3,26 (2H, t, J=8,3Гц), 2,31 (3H, c).

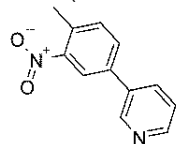
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 509 (M+H)⁺

Приклад 1-D-313

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-5-піридин-3-іл-феніл)-амід (D-313)

Стадія А

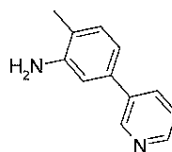
3-(4-Метил-3-нітро-феніл)-піридин



Використовуючи 4-бром-2-метил-1-нітро-бензол (500 мг) і тетракістрифенілфосфінпаладію (26,7 мг) замість S-Phos і піридин-3-борної кислоти 1,3-пропандіолциклічний естер (396 мг) замість фенілборної кислоти пінакового естеру, таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-312, одержували бажану сполуку (195 мг, 39%).

Стадія В

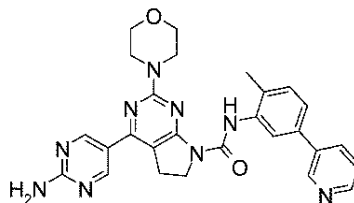
2-Метил-5-піридин-3-іл-феніламін



Використовуючи 3-(4-метил-3-нітро-феніл)-піридин одержаний на Стадії А замість (4-етил-піперазин-1-іл)-(3-нітро-феніл)-метанону, таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-101, одержували бажану сполуку (136 мг, 81%).

Стадія С

4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-5-піридин-3-іл-феніл)-амід (D-313)



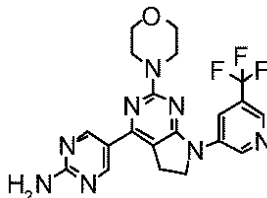
Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (80,9 мг) і 2-метил-5-піридин-3-іл-феніламін (33,2 мг) одержаний на Стадії В замість 4-(4-етил-піперазин-1-іл)-2,6-дифтор-феніламіну, таким же самим чином як на Стадії D в Прикладі 1-D-18, одержували 4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-карбонової кислоти (2-метил-5-піридин-3-іл-феніл)-амід як неочищений продукт. РМВ групи видаляли згідно із Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-313) як жовту тверду речовину (41,2 мг, 54%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,42 (1H, c), 8,97-8,91 (1H, m), 8,86 (2H, c), 8,64 (1H, d, J=5,1Гц), 8,21 (1H, d, J=8,4Гц), 8,00 (1H, c), 7,63 (1H, dd, J=8,1, 4,8Гц), 7,55-7,39 (2H, m), 7,25 (2H, c), 4,07 (2H, t, J=8,2Гц), 3,78-3,65 (8H, шм), 3,26 (2H, t, J=8,2Гц), 2,34 (3H, c).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 510 (M+H)⁺

Приклад 1-D-314

5-[2-Морфолін-4-іл-7-(5-трифторметил-піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (D-314)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-D-08, використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і 3-бром-5-трифтор-метил-піридин (63 мг) замість 4-бромбензойної кислоти метилового естеру, одержували неочищений біс-(4-метокси-бензил)-5-[2-

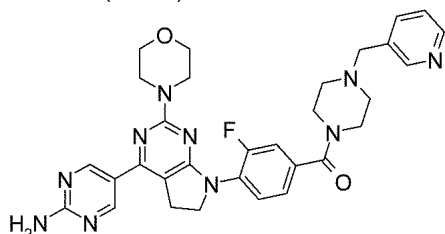
морфолін-4-іл-7-(5-трифторметил-піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін. Використовуючи неочищений (99 мг) біс-(4-метокси-бензил)-5-[2-морфолін-4-іл-7-(5-трифторметил-піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін, згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержували 5-[2-морфолін-4-іл-7-(5-трифторметил-піридин-3-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін як світло-сірий порошок (43 мг, 68%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 9,17 (1H, м), 8,88 (1H, м), 8,84 (2H, с), 8,60 (1H, м), 7,14 (2H, с), 4,20 (2H, м), 3,71 (8H, м), 3,36 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 445 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-315

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-феніл}-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон (D-315)



(Стадія А)

Піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (930 мг), 3-хлорметил-піридину гідрохлорид (902 мг) і карбонат цезію (3,6 г) реагували в DMF (5 мл), після чого обробляли TFA одержуючи 1-піридин-3-ілметил-піперазин (767 мг, 87%) як блідо-коричневе масло.

(Стадія В)

Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (54 мг) і 1-піридин-3-ілметил-піперазин (22 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-D-315 замість 3-(амінометил)піридину використовуюваного на Стадії В в Прикладі 1-D-19, проводили обробку таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-феніл}-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-315) як жовтий порошок (32,0 мг, 83%).

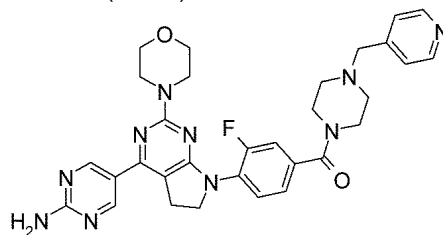
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 8,51 (1H, д, J=1,8Гц), 8,48 (1H, дд, J=4,8, 1,6Гц), 7,75-7,71 (2H, м), 7,38-7,35 (2H, м), 7,26 (1H, дд, J=8,2, 1,6Гц), 7,09 (2H, с), 4,08 (2H, т, J=8,0Гц), 3,74 (2H, с), 3,68-3,62 (10H, м), 3,55 (4H, шс), 2,42 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 597 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-316

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-

феніл}-(4-піридин-4-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон (D-316)



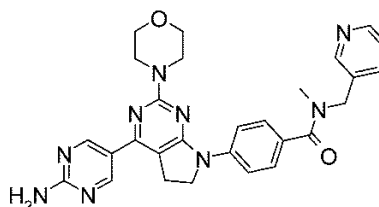
Використовуючи 1-піридин-4-ілметил-піперазин (31 мг) замість 1-піридин-3-ілметил-піперазину використовуюваного в Прикладі 1-D-315, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-315, одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-феніл}-(4-піридин-4-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-316) як жовтий порошок (20 мг, 50%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,80 (2H, с), 8,52 (2H, дд, J=6,6, 2,1Гц), 7,74 (1H, т, J=8,4Гц), 7,39 (1H, д, J=1,8Гц), 7,35 (2H, дд, J=6,6, 2,1Гц), 7,27 (1H, дд, J=8,4, 1,8Гц), 7,09 (2H, с), 4,08 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74 (2H, с), 3,67 (2H, шс), 3,61 (8H, с), 3,56 (4H, с), 2,43 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 597 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-317

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-317)



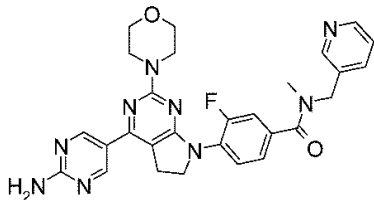
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,121 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і N-метил-N-(3-піридилметил)амін (22,2 мг, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-N-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід як жовту тверду речовину (119 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-317) як жовтий порошок (42,0 мг, 66%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,83-8,81 (3H, м), 8,52 (1H, д, J=5,1Гц), 7,91 (2H, д, J=8,1Гц), 7,73 (1H, м), 7,52 (2H, д, J=8,1Гц), 7,41 (1H, м), 7,12-7,08 (3H, м), 4,67 (2H, шс), 4,11 (2H, т, J=7,4Гц), 3,76-3,58 (8H, м), 3,32-3,28 (2H, м), 2,94 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 524 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-318

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід (D-318)



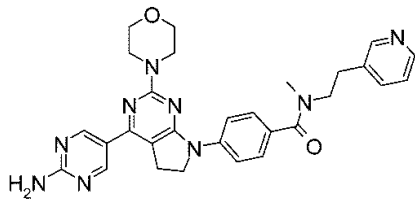
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і N-метил-N-(3-піридилметил)амін (21,6 мг, 0,177 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-N-метил-N-піридин-3-ілметил-бензамід як жовту тверду речовину (92,8 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-318) як жовтий порошок (38,0 мг, 59%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,58 (1H, м), 8,52 (1H, дд, J=4,6, 1,5Гц), 7,75 (2H, м), 7,54-7,31 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=7,7, 4,6Гц), 7,09 (2H, шс), 4,69 (2H, шс), 4,09 (2H, т, J=7,7Гц), 3,64-3,58 (8H, м), 3,33 (2H, т, J=7,7Гц), 2,93 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 542 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-319

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-N-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-319)



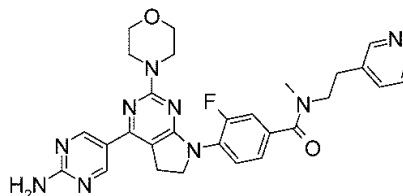
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,121 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-19 і (2-піридин-3-ілетил)метиламін (24,8 мг, 0,182 ммоль) замість 3-(амінометил)піридину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-19, одержуючи неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-N-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (80,0 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-319) як жовтий порошок (55,5 мг, 72%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, с), 8,71-7,01 (6H, м), 7,84 (2H, д, J=8,4Гц), 7,16 (2H, д, J=8,4Гц), 4,10 (2H, т, J=8,2Гц), 3,87-3,55 (12H, м), 3,30 (2H, т, J=8,2Гц), 3,00 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-320

4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3-фтор-N-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (D-320)



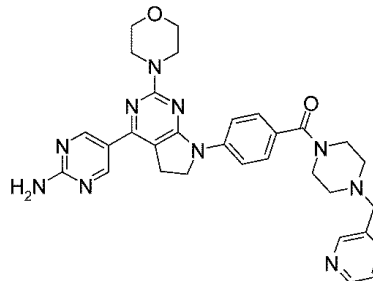
Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойну кислоту (80,0 мг, 0,118 ммоль) одержану на Стадії А в Прикладі 1-D-21 і (2-піридин-3-ілетил)метиламін (24,1 мг, 0,177 ммоль) замість 1-піридин-3-іл-піперазину, проводили амідування таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-21, одержуючи неочищений 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-N-метил-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід як жовту тверду речовину (90,0 мг), і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-320) як жовтий порошок (65,0 мг, 95%).

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, с), 8,57-8,17 (3H, м), 7,79-7,20 (3H, м), 7,08 (2H, шс), 6,93-6,93 (1H, м), 4,07 (2H, т, J=7,9Гц), 3,71-3,41 (10H, м), 3,33 (3H, с), 3,32 (2H, т, J=7,9Гц), 3,08-2,82 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 556 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-321

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-феніл}-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон (D-321)



Використовуючи 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-бензойну кислоту (66 мг) замість 4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-3-фтор-бензойної кислоти використовуваної на Стадії В в Прикладі 1-D-315, таким же самим чином як на

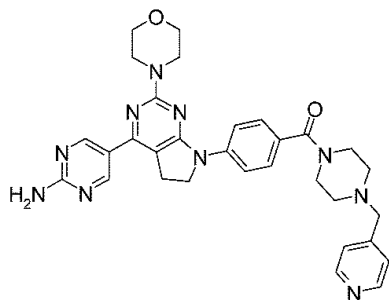
Стадії В в Прикладі 1-D-315 одержували неочищений [4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-(4-піридин-3-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-321) як жовту тверду речовину (22 мг, 37%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 8,56 (1H, с), 8,53 (1H, д, $J=5,1\text{Гц}$), 7,82 (2H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,69-7,66 (1H, м), 7,46 (2H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,27 (1H, дд, $J=7,4, 5,9\text{Гц}$), 5,33 (2H, с), 5,30 (2H, с), 4,11 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,81 (8H, с), 3,66 (4H, шс), 3,29 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 2,48 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 1-D-322

{4-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-(4-піридин-4-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон (D-322)}



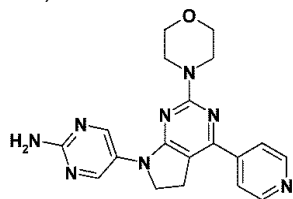
Використовуючи 1-піридин-4-ілметил-піперазин (35 мг) замість 1-піридин-3-ілметил-піперазину використаного в Прикладі 1-D-321, за такою ж самою методикою як Прикладі 1-D-321 одержували неочищений [[4-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-феніл]-(4-піридин-4-ілметил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім PMB групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 3, одержуючи бажану сполуку (D-322) як жовту тверду речовину (22 мг, 37%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,56 (2H, дд, $J=4,5, 1,6\text{Гц}$), 7,83 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,47 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,28 (2H, дд, $J=4,5, 1,6\text{Гц}$), 5,30 (2H, с), 5,25 (2H, с), 4,11 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,84-3,78 (8H, м), 3,68 (4H, шс), 3,30 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 2,49 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

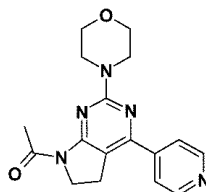
Приклад 1-D-323

5-(2-Морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-піримідин-2-іламін (D-323)



(Стадія А)

1-(2-Морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-етанон



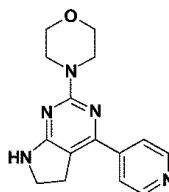
1-(4-Хлор-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-етанон (J-01-D, 217 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3]діоксаборолан-2-іл)-піридин (189 мг), ацетат паладію (8,6 мг), S-Phos (32 мг) і фосфат калію (326 мг) суспендували в DMF (7,6 мл), після чого перемішували при 100°C протягом 3 годин. До реакційної суміші додавали воду (50 мл), після чого екстрагували п'ять разів етилацетат/THF (40 мл/10 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, після чого сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/0 - 50/1), одержуючи бажану сполуку (D-323) як біло-жовтий порошок (282 мг, 100%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,69 (2H, дд, $J=6,1,6\text{Гц}$), 7,72 (2H, дд, $J=4,6,1,6\text{Гц}$), 4,07 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,80-3,75 (8H, м), 3,18 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 2,67 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Стадія В)

2-Морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-6,7-дигідропіроло[2,3-d]піримідин



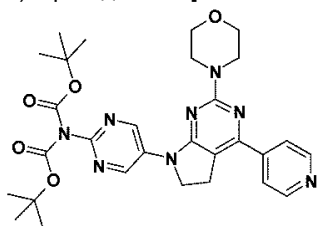
1-(2-Морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-етанон (282 мг) одержаний на приведеній вище Стадії А розчиняли в метанолі (9 мл) і додавали 5M-NaOH вод. (0,381 мл), після чого кип'ятили 3 години. Реакційну суміш нейтралізували 5M-HCl вод., концентрували при пониженому тиску і надалі розводили водою (10 мл), після чого екстрагували дихлорметаном. Органічний шар концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан=1/2 - 2/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвний порошок (44 мг, 18%).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,70 (1H, дд, $J=4,5, 1,6\text{Гц}$), 7,77 (2H, дд, $J=4,5, 1,6\text{Гц}$), 4,83 (1H, с), 3,80-3,76 (8H, м), 3,68 (2H, т, $J=4,0\text{Гц}$), 3,29 (2H, т, $J=4,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Стадія С)

Біс-(*т*-бутоксикарбоніл)-[5-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-піримідин-2-іл]-амін



2-Морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (52 мг) одержаний на приведеній вище Стадії В, (5-бром-піримідин-2-іл)-біс-(*т*-бутоксикарбоніл)-амін (83 мг), ацетат паладію (2,1 мг), S-Phos (7,5 мг) і фосфат калію (78 мг) розчиняли в DMF (2 мл), після чого перемішували при 100°C протягом 10 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл), після чого екстрагували етилацетатом (10 мл×2). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, після чого сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування сульфату натрію, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали препаративною ТШХ (дихлорметан/2М амонієм в метанолі =20/1), одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (24 мг, 23%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 9,32 (2H, с), 8,75 (1H, дд, J=4,6, 1,5Гц), 7,78 (2H, дд, J=4,6,1,5Гц), 4,15 (2H, т, J=8,6Гц), 3,92-3,68 (8H, м), 3,46 (2H, т, J=8,6Гц), 1,48 (18H, с).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 577 (M+H)⁺.

(Стадія D)

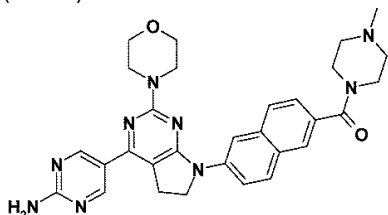
Біс-(*т*-бутоксикарбоніл)-[5-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-піримідин-2-іл]-амін одержаний на приведеній вище Стадії С перемішували в TFA (2 мл) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали амінопрепаративною ТШХ (дихлорметан/амоній в метанолі=20/1), одержуючи бажану сполуку (D-323) як жовтий порошок (11 мг, 70%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,79 (2H, с), 8,72 (2H, дд, J=4,6, 1,6Гц), 7,78 (2H, дд, J=4,6, 1,6Гц), 4,93 (2H, с), 4,06 (2H, т, J=8,2Гц), 3,83-3,79 (8H, м), 3,39 (2H, т, J=8,2Гц).

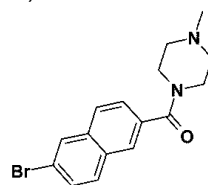
ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 377 (M+H)⁺.

Приклад 1-D-324

{6-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-нафталін-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (D-324)



(Стадія А)
(6-Бром-нафталін-2-іл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон



6-Бром-нафталін-2-карбонову кислоту (502 мг) суспендували в дихлорметані (10 мл), до суспензії додавали оксалілхлорид (515 мкл) і потім DMF (3 краплі) при охолодженні льодом, після чого ще перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок розчиняли в ацетонітрилі (10 мл). До розчину при охолодженні льодом додавали N-метилпіперазин (446 мкл) і триетиламін (558 мкл) після чого ще перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 15% водний хлорид амонію (100 мл) і одержаний осад фільтрували, промивали водою і сушили при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку як порошок кольору слонової кістки (528 мг, 79%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,03 (1H, д, J=1,8Гц), 7,87 (1H, шс), 7,79 (1H, д, J=8,4Гц), 7,74 (1H, д, J=8,9Гц), 7,60 (1H, дд, J=8,4, 2,0Гц), 7,52 (1H, дд, J=8,9, 1,8Гц), 3,83 (2H, шс), 3,50 (2H, шс), 2,51 (4H, шс), 2,34 (3H, с).

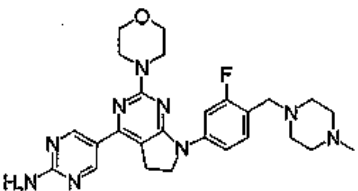
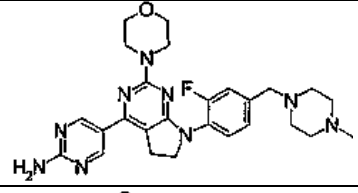
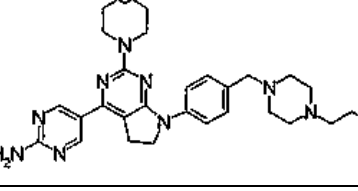
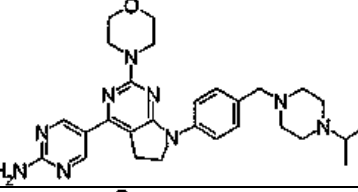
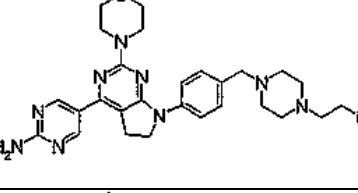
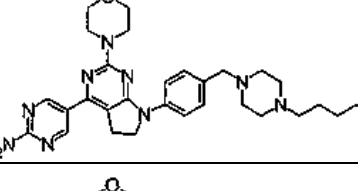
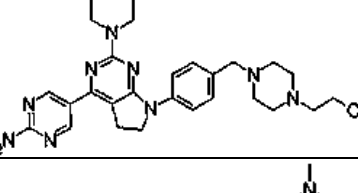
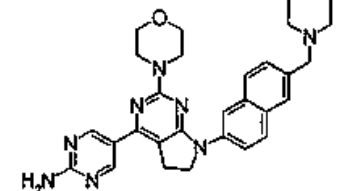
ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 333, 335 (M+H)⁺.

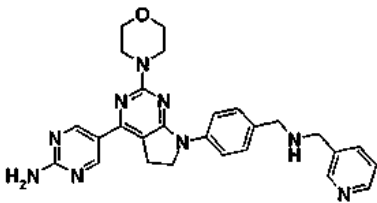
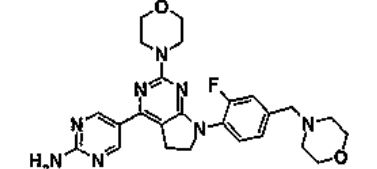
(Стадія В)

Використовуючи біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (100 мг) і (6-бром-нафталін-2-іл)-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон (68 мг) одержаний на приведеній вище Стадії А замість 4-хлорпіколінової кислоти *т*-бутиламіду в Прикладі 1-D-07, таким же самим чином як в Прикладі 1-D-07, одержували неочищений [6-(4-{2-[біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-нафталін-2-іл}-(4-метил-піперазин-1-іл)-метанон, і потім РМВ групи видаляли згідно з приведеним вище Способом зняття захисту 2, одержуючи бажану сполуку (D-324) як блідо-жовтий порошок (21 мг, 21%).

¹H-ЯМР (Ацетон-*d*₆) δ (м.ч.): 8,91 (2H, с), 8,49 (1H, д, J=10,6Гц), 7,95 (1H, д, J=10,6Гц), 7,89 (1H, д, J=3,5Гц), 7,83 (1H, д, J=9,2Гц), 7,68 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=9,7Гц), 5,98 (2H, с), 4,30 (2H, т, J=8,1Гц), 3,84 (8H, м), 3,71-3,60 (4H, м), 3,40 (2H, т, J=8,1Гц), 2,50 (4H, шс), 2,35 (3H, с).

Наступні сполуки (D-325 - D-330, і D-332 - D-335) одержували таким же самим чином як на Стадії В в Прикладі 1-D-26, при використанні бажаних альдегідних похідних, що одержували таким же самим чином як на Стадії А в Прикладі 1-D-26, і бажаних сполук для конденсування (бажані похідні піперазину, морфоліну або амінопохідні).

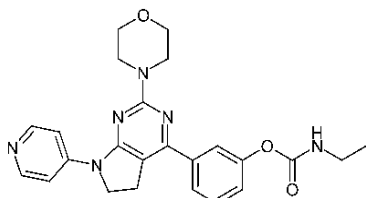
Приклад №	Сполука №	Структурна формула	Фізичні дані
I-D-325	D-325		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ + TFA) δ (м.ч.): 8,90 (2H, c), 7,95-7,60 (3H, м), 4,32 (2H, c), 4,20 (2H, м), 3,80-3,10 (18H, м), 2,89 (3H, c). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 506 (M+H) ⁺ .
I-D-326	D-326		¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ (м.ч.): 8,83 (2H, c), 7,60 (2H, т, J=8,2Гц), 7,26-7,21 (3H, м), 4,07 (2H, т, J=8,2Гц), 3,65 (2H, c), 3,32 (10H, шс), 2,87 (3H, c). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 506 (M+H) ⁺ .
I-D-327	D-327		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ (м.ч.): 8,81 (2H, c), 7,81 (2H, д, J=8,1Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1Гц), 7,07 (2H, c), 4,08 (2H, т, J=8,1Гц), 3,70 (8H, шс), 3,33-2,50 (14H, м), 1,50 (2H, м), 0,86 (3H, т, J=7,3Гц). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 (M+H) ⁺ .
I-D-328	D-328		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ (м.ч.): 8,81(2H, c), 7,79 (2H, д, J=8,7Гц), 7,28(2H, д, J=8,7Гц), 7,06 (2H, c), 4,08 (2H, т, J=8,1Гц), 3,70 (8H, шс), 3,35-2,40 (13H, м), 0,95 (6H, д, J=6,6Гц). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 (M+H) ⁺ .
I-D-329	D-329		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,81 (2H, c), 7,79 (2H, д, J=8,7Гц), 7,29 (2H, д, J=8,7Гц), 7,07 (2H, c), 4,51 (2H, дт, J=47,9,4,9Гц), 4,08 (2H, т, J=8,2Гц), 3,77-3,70 (8H, м), 3,42 (2H, c), 3,29 (2H, шс), 2,66-2,38 (10H, м). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 520 (M+H) ⁺ .
I-D-330	D-330		¹ H-ЯМР ДМСО-d ₆) δ (м.ч.): 8,82 (2H, c), 7,94 (2H, д, J=8,9Гц), 7,55 (2H, д, J=8,9Гц), 4,57 (2H, м), 4,39 (1H, т, J=5,4Гц), 4,30 (2H, м), 4,20 (1H, м), 3,80-3,67 (8H, м), 3,32 (2H, м), 3,19 (2H, м), 1,73 (4H, м). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 549 (M+H) ⁺ .
I-D-332	D-332		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, c), 7,78(2H, д, J=8,5Гц), 7,35(2H, д, J=8,5Гц), 5,23 (2H, c), 4,10 (2H, т, J=8,3Гц), 3,84-3,80 (10H, м), 3,29 (2H, т, J=8,3Гц), 2,66-2,63 (6H, м), 2,32-2,27 (1H, м), 1,69-1,57 (4H, м). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 570 (M+H) ⁺ .
I-D-333	D-333		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,84 (2H, c), 8,37 (1H, д, J=9,1Гц), 8,02 (1H, шс), 7,91 (1H, д, J=9,1Гц), 7,83 (1H, д, J=8,6Гц), 7,75 (1H, шс), 7,45 (1H, д, J=8,2Гц), 7,10 (2H, c), 4,21 (2H, т, J=8,1Гц), 3,73-3,55 (8H, м), 3,38-3,07 (6H, ш), 2,70 (4H, шс), 2,55 (3H, c). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 538 (M+H) ⁺ .

I-D-334	D-334		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,59 (1H, д, J=1,6Гц), 8,51 (1H, дд, J=4,7, 1,7Гц), 7,77-7,69 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,6Гц), 7,27 (1H, дд, J=8,5, 3,9Гц), 7,07 (1H, т, J=4,0Гц), 6,87-6,60 (2H, м), 4,10 (2H, т, J=8,4Гц), 3,86-3,74 (12H, шм), 3,27 (2H, т, J=8,2Гц). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 496 (M+H) ⁺ .
I-D-335	D-335		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ (м.ч.): 7,31-6,91 (3H, м), 3,71 (4H, т, J=4,7Гц), 3,49 (2H, с), 2,44 (4H, т, J=4,6Гц). ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 274,276 (M+H) ⁺ .

Приклад 1-E

Приклад 1-E-01

4-(3-Етиламінокарбонілоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (Е-01)



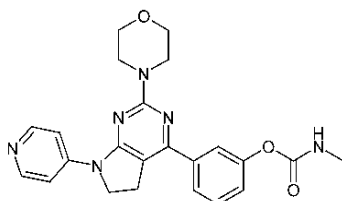
Сполуку А-09 (4-(3-гідроксифеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (34 мг, 0,09 ммоль) одержану в Прикладі 1-A-09 розчиняли в диметилформаміді (1 мл) і додавали діізопропілетиламін (32 мкл) і етилізціанат (32 мкл), після чого перемішували при 60°C протягом 12 годин. Реакційну суміш виливали на воду, після чого екстрагували дихлорметаном і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол), одержуючи бажану сполуку (безбарвний порошок, 22 мг, 55%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.) 8,63 (2H, д, J=6,4Гц), 8,00 (3H, д, J=6,4Гц), 7,93 (1H, д, J=7,8Гц), 7,81 (1H, с), 7,68 (1H, т, J=7,9Гц), 7,40 (1H, д, J=9,8Гц), 4,27 (2H, т, J=8,2Гц), 3,91 (8H, д, J=7,1Гц), 3,46-3,51 (2H, м), 3,22-3,35 (2H, м), 1,28 (3H, т, J=7,2Гц).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 447 [M+H].

Приклад 1-E-02

4-(3-Метиламінокарбонілоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (Е-02)



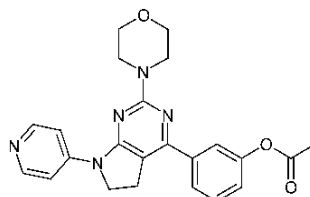
Таким же самим чином як в Прикладі 1-E-01, використовуючи метилізціанат, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.) 8,45 (2H, д, J=6,1Гц), 7,82 (2H, д, J=6,4Гц), 7,69-7,78 (2H, м), 7,63 (1H, с), 7,50 (1H, т, J=7,9Гц), 7,21 (1H, д, J=8,1Гц), 4,08 (2H, т, J=8,2Гц), 3,73 (8H, д, J=6,6Гц), 3,27-3,34 (2H, м), 2,68 (3H, д, J=4,6Гц).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 433 [M+H].

Приклад 1-E-03

4-(3-Ацетоксибеніл)-2-(морфолін-4-іл)-7-(піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (Е-03)



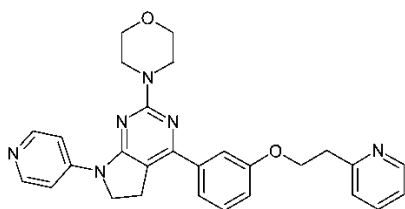
Сполуку А-09 (30 мг, 0,08 ммоль) розчиняли в оцтовому ангідриді (1 мл) і піридині (1 мл) після чого перемішували при 50°C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали на воду, після чого екстрагували дихлорметаном і органічний шар сушили над сульфатом натрію. Осушник відфільтровували, після чого концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол), одержуючи бажану сполуку (безбарвний порошок, 21 мг, 64%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.) 8,45 (2H, д, J=6,4Гц), 7,81 (3H, м), 7,68 (1H, с), 7,55 (1H, т, J=8,0Гц), 7,24 (1H, д, J=9,5Гц), 4,09 (2H, т, J=8,2Гц), 3,73 (8H, д, J=7,9Гц), 3,27-3,34 (2H, м), 2,31 (3H, с).

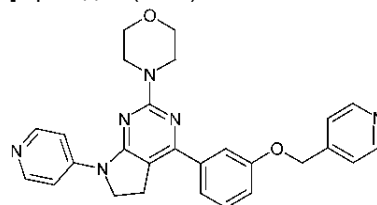
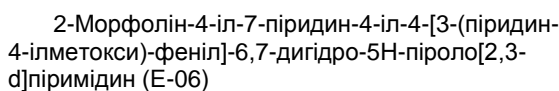
ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 [M+H].

Приклад 1-E-04

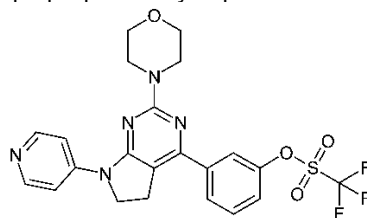
2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-4-[3-(2-піридин-2-ілетокси)беніл]-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (Е-04)

c1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)-c3nc4c(ncn3C5=CC=CC=C5)N6CCOCC6)c7ccncc7

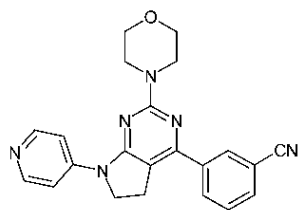
Приклад 1-Е-06



3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)феніловий естер трифторметансульфонової кислоти



3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензонітрил



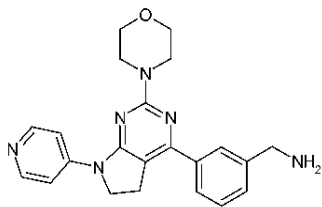
3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)феніловий естер трифторметансульфонової кислоти (231 мг, 0,46 ммоль) одержаний на Стадії А, ціанід цинку (32 мг, 0,27 ммоль), Pd2 (dba) 3 (21 мг, 0,023 ммоль) і DPPF (30 мг, 0,055 ммоль) змішували в диметилформаміді (4,6 мл), після чого опромінювали в мікрохвильовці (150 В, 200°C, 230 псі) протягом 50 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і розводили етилацетатом (10 мл). Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідроксиду натрію, і сушили над сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску, одержуючи таким чином бажану сполуку як коричневу тверду речовину (116 мг, 66% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.) 8,59 (2H, д, J=7,0Гц) 8,15-8,23 (3H, м) 8,11 (1H, д, J=8,0Гц) 7,76 (1H, д, J=8,0Гц) 7,61 (1H, т, J=7,9Гц) 4,22 (2H, т, J=8,1Гц) 3,85 (8H, д, J=5,9Гц) 3,45 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 385 (M+H).

Приклад 1-E-08

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензиламін (E-08)



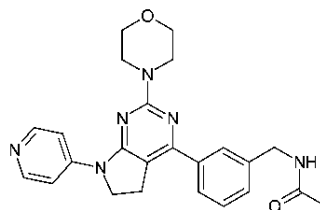
До розчину сполуки E-07 (15 мг, 0,039 ммоль) одержаної в Прикладі 1-E-07 в безводному тетрагідрофурані (0,5 мл), в атмосфері азоту при 0°C, додавали алюмогідрид літію (0,086 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин, 0,086 ммоль). Після перемішування реакційної суміші при 0°C протягом 30 хвилин, температуру піднімали до кімнатної температури, після чого ще перемішували протягом 5 годин. До суміші додавали воду, після чого фільтрували через Целіт і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон і сушили над сульфатом натрію, після чого концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажану сполуку (6,7 мг, 34% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.) 8,55 (2H, д, J=3,7Гц), 8,42 (2H, шс), 8,13 (1H, с), 8,03 (1H, д, J=6,6Гц), 7,55-7,66 (2H, м), 4,31 (2H, т, J=7,9Гц), 4,24 (2H, с), 3,86 (8H, дд, J=30,8, 4,9Гц), 3,49 (2H, т, J=8,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 389 (M+H).

Приклад 1-E-09

N-[3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)бензил]ацетамід (E-9)



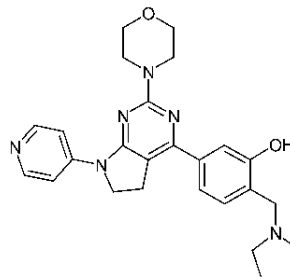
До розчину сполуки E-08 (36 мг, 0,093 ммоль) одержаної в Прикладі 1-E-08 в дихлорметані (0,5 мл) додавали оцтовий ангідрид (11 мг, 0,10 ммоль) і триетиламін (10 мг, 0,10 ммоль), після чого перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажану сполуку (17 мг, 33% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.) 8,53 (2H, д, J=7,3Гц), 8,40 (2H, шс), 7,93 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=7,8Гц), 7,48 (1H, т, J=7,7Гц), 7,38-7,44 (1H, м), 4,44 (2H, с), 4,29 (2H, т, J=8,1Гц), 3,86 (8H, дд, J=26,4, 4,9Гц), 3,38-3,54 (2H, м), 2,02 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 430 (M+H).

Приклад 1-E-10

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-2-піролідин-1-ілметилфенол (E-10)



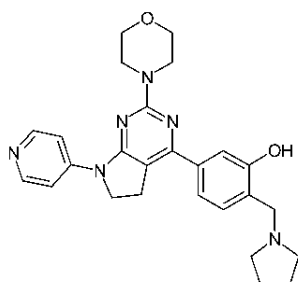
Сполуку A-09 (60 мг, 0,16 ммоль) одержану в Прикладі 1-A-09, формальдегід (39 мг, 37% водний розчин, 0,48 ммоль), оцтову кислоту (0,03 мл, 0,48 ммоль) і піролідин (34 мг, 0,48 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (4 мл) в пробірці для мікрохвильовки, після чого опромінювали в мікрохвильовці (300 В, 200°C, 250 псі) протягом 50 хвилин. Суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (метанол/дихлорметан=5/95), одержуючи таким чином бажану сполуку (23,1 мг, 32% вихід).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м.ч.) 8,44 (2H, д, J=5,7Гц) 7,81 (2H, д, J=6,2Гц) 7,37 (1H, с) 7,32 (1H, д, J=7,9Гц) 7,22 (1H, д, J=7,9Гц) 4,02-4,11 (2H, м) 3,80 (2H, с) 3,73 (8H, д, J=6,6Гц) 3,29 (2H, т, J=8,1Гц) 2,59 (4H, с) 1,76 (4H, д, J=4,9Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 (M+H).

Приклад 1-E-11

2-Діетиламінометил-5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)фенол (E-11)



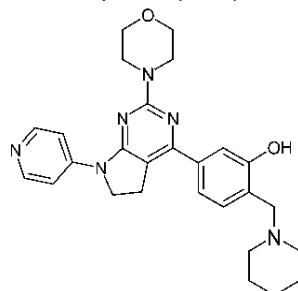
Таким же самим чином як в Прикладі 1-E-10, використовуючи діетиламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,55 (2H, д, $J=7,6$ Гц), 8,42 (2H, шс), 7,67 (1H, с), 7,51-7,58 (1H, м), 7,45-7,52 (1H, м), 4,39 (2H, с), 4,25-4,35 (2H, м), 3,73-3,96 (8H, м), 3,43-3,51 (2H, м), 3,20-3,29 (4H, м), 1,39 (6H, т, $J=7,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 (M+H).

Приклад 1-E-12

5-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-2-піперидин-1-ілметил-фенол (E-12)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-E-10, використовуючи піперидин, одержували бажану сполуку.

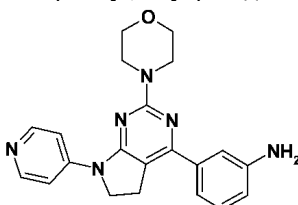
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,45 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 7,82 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 7,27-7,38 (2H, м), 7,18 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,08 (2H, т, $J=7,8$ Гц), 3,73 (8H, д, $J=8,1$ Гц), 3,66 (2H, с), 3,56 (4H, с), 3,12-3,50 (2H, м), 1,54 (4H, с), 1,44 (2H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 473 (M+H).

Приклад 1-F

Приклад 1-F-01

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніламін (F-01)



Ацетат паладію (9 мг, 10 моль%), S-Phos (33 мг, 20 моль%), фосфат калію (340 мг, 4 еквіваленти) і 3-амінофенілборної кислоти гідрат (189 мг, 3 еквіваленти) відважували у двогорлу колбу споряджену конденсатором Діброта і нагрівали з осушником при пониженому тиску, після чого декілька разів промивали аргонем. Додавали з

шприца диметилформамідний розчин (4 мл) 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідину, після чого перемішували при 110°C протягом 10 годин. Реакційну суміш додавали до води, після чого двічі екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали розсолем і надалі сушили над сульфатом натрію. Осушник відфільтровували, після чого концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/аміак-метанол), одержуючи бажану сполуку (жовтий порошок, 62 мг, 41%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 2,85 (2H, т, $J=8,9$ Гц), 3,84 (8H, шс), 3,99 (2H, т, $J=8,9$ Гц), 6,14 (1H, с), 7,06 (1H, т, $J=7,4$ Гц), 7,23 (1H, т, $J=7,4$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,65 (2H, дд, $J=5,0$, 1,5Гц), 8,43 (2H, дд, $J=5,0$, 1,5Гц).

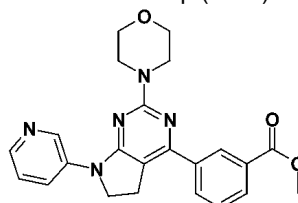
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 375 (M+H).

Приклад 1-G

4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин використовувався в наступному Прикладі 1-G-01 одержували згідно із Стадією А в Прикладі 1-B-02 описаною вище. Крім того, 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин використовувався в наступному Прикладі 1-G-02 одержували згідно із Стадією С в Прикладі 1-B-01 описаною вище. Крім того, в наступних Прикладах 1-G-38 - 43, 1-G-46, 1-G-60, 1-G-61, 1-G-63, 1-G-66, 1-G-68, 1-G-70, 1-G-76, 1-G-77, 1-G-81, 1-G-82, 1-G-84, 1-G-88 і 1-G-89, одержаний неочищений продукт реакції піддавали ВЕРХ очищенню використовуючи елюент, що містить трифтороцтову кислоту, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

Приклад 1-G-01

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (G-01)



4-Хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (317 мг, 1,00 ммоль), ацетат паладію (11 мг, 5 моль%), S-Phos (41 мг, 10 моль%) і 3-метоксикарбонілфенілборну кислоту (637 мг) розчиняли в диметилформаміді (10 мл). Потім три рази промивали аргонем при дегазуванні ультразвуком при пониженому тиску. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин, і реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, і потім виливали на воду (100 мл). Реакційну суміш двічі екстрагували етилацетатом/тетрагідрофураном (4/1, 100 мл) і об'єднані органічні шари промивали розсолем, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, і оде-

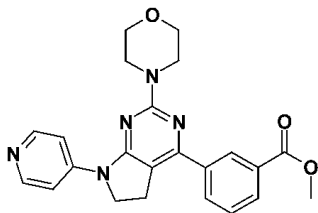
ржаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/0 - 50/1), одержуючи безбарвну тверду речовину (374 мг, 90%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 9,12 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,54 (1H, д, $J=1,6\text{Гц}$), 8,31 (1H, дд, $J=4,6,1,6\text{Гц}$), 8,05-8,18 (3H, м), 7,55 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 7,32 (1H, дд, $J=8,4, 4,6\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,96 (3H, с), 3,77-3,89 (8H, м), 3,40 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-G-02

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (G-02)



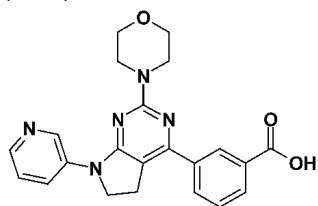
Використовуючи 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (378 мг), таким же самим чином як і вище, проводили реакція і екстрагування. Екстракти концентрували при пониженому тиску і до одержаного залишку додавали дихлорметан (5 мл) і потім ефір (50 мл), після чого сонікували. Осад фільтрували і промивали ефіром, одержуючи порошок кольору слонової кістки (197 мг, 68%).

^1H -ЯМР (270 МГц, DMCO-d_6) δ (м.ч.): 8,27-8,49 (2H, м), 8,24 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 8,06 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,85 (1H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,67 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 4,12 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,90 (3H, с), 3,72-3,85 (8H, м), 3,35 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-G-03

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойна кислота (G-03)



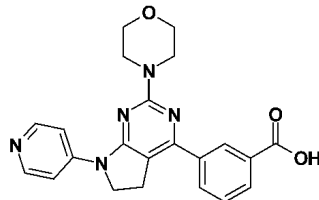
Сполуку G-01 (84 мг) одержану в Прикладі 1-G-01 додавали до метанолу (1 мл) що містить 5M водний розчин гідроксиду натрію (200 мкл, 5 еквівалентів), після чого кип'ятили 2 години. Нейтралізували 1M хлорводневою кислотою, фільтрували одержаний осад і промивали ефіром одержуючи жовтий порошок (72 мг, 89%).

^1H -ЯМР (270 МГц, DMCO-d_6) δ (м.ч.): 13,2 (1H, с), 9,11 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 8,51 (1H, с), 8,19-8,25 (3H, м), 8,03 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,65 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 7,42-7,46 (1H, м), 4,15 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,73-3,78 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 404 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-G-04

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойна кислота (G-04)



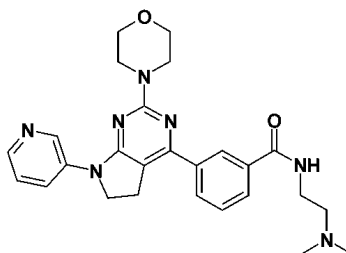
Використовуючи Сполуку G-02 (222 мг) одержану в Прикладі 1-G-02, таким же самим чином як в Прикладі 1-G-03, одержували жовтий порошок (175 мг, 92%).

^1H -ЯМР (270 МГц, DMCO-d_6) δ (м.ч.): 8,51-8,54 (3H, м), 8,22 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 8,05 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,67 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,66 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 4,16 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,74-3,78 (8H, м), 3,38 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 404 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-G-05

N-(2-диметиламіноетил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-05)



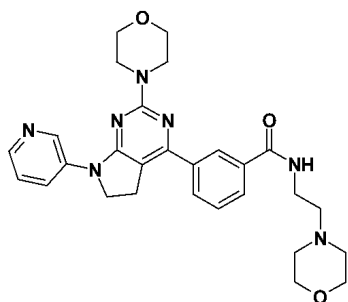
Сполуку G-03 (30 мг) одержану в Прикладі 1-G-03, WSCI (43 мг, 3 еквіваленти), HOBT (30 мг, 3 еквіваленти) і N,N-диметилетилендіамін (25 мкл, 3 еквіваленти) додавали до диметилформаміду (3,7 мл), після чого перемішували протягом 10 годин. До реакційної суміші, додавали воду (10 мл), після чого екстрагували етилацетатом, який промивали розсолем і надалі сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали препаративною ТШХ (дихлорметан/аміак-метанол=10/1), одержуючи блідо-жовту аморфну речовину (3 мг, 9%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 9,13 (1H, д, $J=2,5\text{Гц}$), 8,38 (1H, т, $J=1,8\text{Гц}$), 8,30 (1H, дд, $J=4,6,1,3\text{Гц}$), 8,11-8,16 (1H, м), 8,03-8,06 (1H, м), 7,81-7,84 (1H, м), 7,53 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 7,26-7,34 (1H, м), 6,98 (1H, ш), 4,10 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 3,78-3,89 (8H, м), 3,54 (2H, к, $J=6,1\text{Гц}$), 3,40 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 2,54 (2H, т, $J=6,1\text{Гц}$), 2,28 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 474 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Приклад 1-G-06

N-(2-морфолін-4-іл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-06)



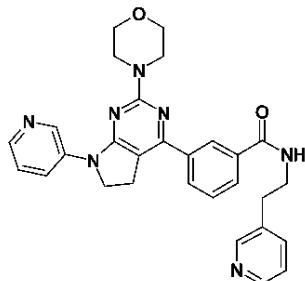
Сполуку G-03 (30 мг) одержану в Прикладі 1-G-03, WSCI (43 мг, 3 еквіваленти), HOBT (30 мг, 3 еквіваленти) і 2-морфолін-4-іл-етиламін (30 мкл, 3 еквіваленти) додавали до диметилформаміду, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і одержаний осад фільтрували, після чого промивали ефіром, одержуючи жовтий порошок (17 мг, 17%).

^1H -ЯМР (270 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,13 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,38 (1H, с), 8,19-8,27 (2H, м), 8,07 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,55 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,34-7,39 (1H, м), 4,16 (2H, т, $J=8,4$ Гц), 3,78-3,83 (8H, м), 3,54 (4H, м), 3,40-3,51 (4H, м), 2,58 (2H, м), 2,41 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-07

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-3-іл-етил)-бензамід (G-07)



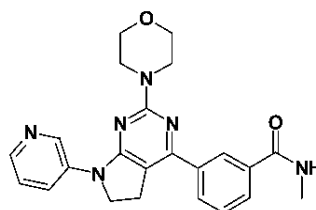
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03, WSCI, HOBT і 2-піридин-3-ілетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,68 (1H, т, $J=6,0$ Гц), 8,47 (1H, с), 8,42 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 8,22-8,33 (3H, м), 8,08 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 7,43 (1H, дд, $J=7,9$, 5,2Гц), 7,33 (1H, дд, $J=7,7$, 4,9Гц), 4,15 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,73 (8H, д, $J=7,8$ Гц), 3,50-3,60 (2H, м), 3,36-3,42 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=7,0$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-08

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-08)



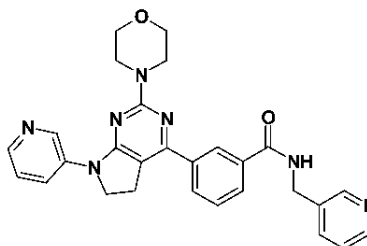
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з Сполуки G-03, WSCI, HOBT, метиламіну гідрохлориду і триетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,55 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 8,34 (1H, с), 8,25 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=13,0$ Гц), 4,14 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,73 (8H, дд, $J=13,7$, 4,3Гц), 3,40-3,47 (2H, м), 2,81 (3H, д, $J=4,4$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-09

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-N-піридин-3-ілметил-бензамід (G-09)



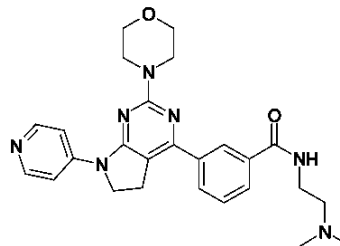
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з Сполуки G-03, WSCI, HOBT і 3-амінометилпіридину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,24 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 9,09 (1H, с), 8,57 (1H, с), 8,47 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 8,41 (1H, с), 8,25 (2H, д, $J=5,4$ Гц), 8,10 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,97 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,61 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,27-7,50 (2H, м), 4,53 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 4,13 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,72 (8H, д, $J=3,0$ Гц), 3,30-3,34 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 494 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-10

N-(2-диметиламіно-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-10)



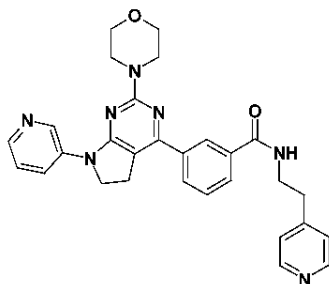
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з Сполуки G-04, WSCI, HOBT і N,N-диметилендіаміну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 8,52 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 8,38 (1H, т, $J=1,7\text{Гц}$), 8,05 (1H, д, $J=8,3\text{Гц}$), 7,82 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,74 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,54 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 6,96 (1H, с), 4,08 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,87 (8H, м), 3,55 (2H, дд, $J=11,2, 5,9\text{Гц}$), 3,40 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 2,55 (2H, т, $J=5,1\text{Гц}$), 2,28 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-11

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-4-ілетил)-бензамід (G-11)



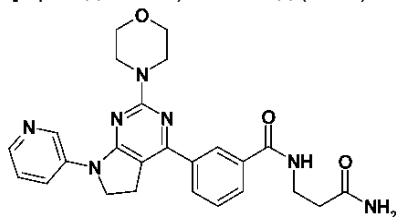
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03, з WSCI, HOBT і 2-піридин-4-ілетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,69 (1H, т, $J=5,2\text{Гц}$), 8,47 (2H, д, $J=5,5\text{Гц}$), 8,21-8,33 (3H, м), 8,07 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,86 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,58 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,43 (1H, дд, $J=8,1, 4,9\text{Гц}$), 7,29 (2H, д, $J=5,5\text{Гц}$), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,72 (8H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 3,52-3,61 (2H, м), 3,29-3,34 (2H, м), 2,90 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-12

N-(2-карбамоїл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-12)



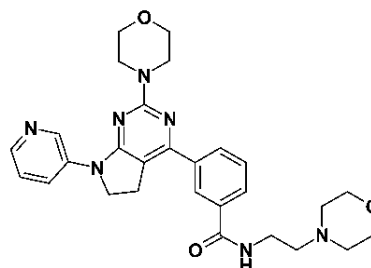
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03, WSCI, HOBT і 3-амінопропіонаміду, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,64 (1H, т, $J=5,4\text{Гц}$), 8,35 (1H, с), 8,26 (2H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 8,08 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,91 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,32-7,47 (2H, м), 6,87 (1H, шс), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,73 (8H, д, $J=3,3\text{Гц}$), 3,42-3,54 (2H, м), 3,35-3,40 (2H, м), 2,37 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-13

N-(2-Морфолін-4-ілетил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-13)



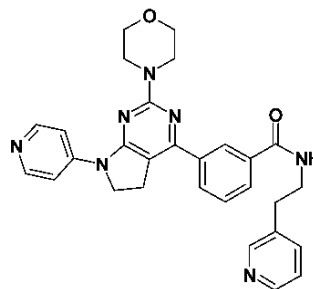
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03, WSCI, HOBT і 2-морфолін-4-ілетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 2,41 (4H, м), 2,58 (2H, м), 3,40-3,51 (4H, м), 3,54 (4H, м), 3,78-3,83 (8H, м), 4,16 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 7,34-7,39 (1H, м), 7,55 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,90 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 8,07 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 8,19-8,27 (2H, м), 8,38 (1H, с), 9,13 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-14

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-3-ілетил)-бензамід (G-14)



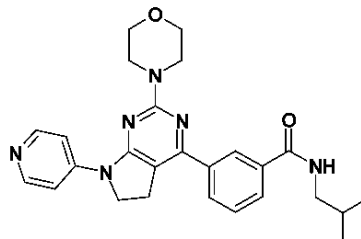
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04, WSCI, HOBT і 2-піридин-3-ілетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,70 (1H, т, $J=5,4\text{Гц}$), 8,39-8,51 (4H, м), 8,30 (1H, с), 8,08 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,81-7,92 (3H, м), 7,68 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,32 (1H, дд, $J=7,8, 4,8\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,75 (8H, д, $J=3,7\text{Гц}$), 3,54 (2H, к, $J=6,5\text{Гц}$), 2,89 (2H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 2,37 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-15

N-ізобутил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-15)



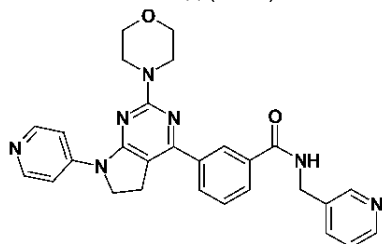
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04, WSCI, HOBT і 2-метилпропіламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,60 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 8,46 (2H, д, $J=6,3$ Гц), 8,37 (1H, с), 8,08 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,83 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,75 (8H, д, $J=5,5$ Гц), 3,11 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 1,75-1,96 (1H, м), 0,90 (6H, д, $J=6,6$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-16

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-піридин-3-ілметил-бензамід (G-16)



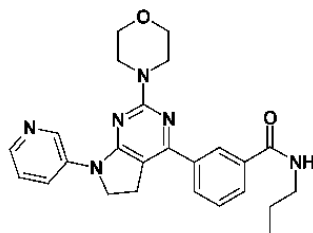
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04, WSCI, HOBT і 3-амінометилпіридину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (360 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,22 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 8,57 (1H, с), 8,44-8,50 (3H, м), 8,41 (1H, с), 8,10 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,83 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,62 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,37 (1H, дд, $J=7,7$, 5,0Гц), 4,53 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,75 (8H, д, $J=10,2$ Гц), 3,35-3,43 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 494 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-17

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-пропіл-бензамід (G-17)



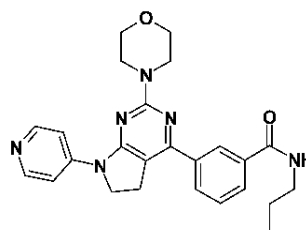
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03, WSCI, HOBT і пропіламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,58 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 8,36 (1H, с), 8,26 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 8,07 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 7,43 (1H, дд, $J=8,1$, 5,0Гц), 4,15 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,73 (8H, дд, $J=13,5$, 3,8Гц), 3,37-3,42 (2H, м), 3,25 (2H, к, $J=6,6$ Гц), 1,46-1,65 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-18

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-пропіл-бензамід (G-18)



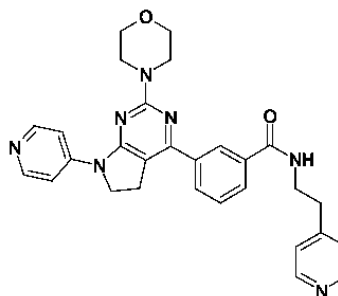
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCI, HOBT і пропіламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (360 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,57 (1H, т, $J=5,5$ Гц), 8,46 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 8,36 (1H, с), 8,08 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,83 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,75 (8H, дд, $J=14,9$, 4,7Гц), 3,33-3,42 (2H, м), 3,20-3,29 (2H, м), 1,45-1,66 (2H, м), 0,91 (3H, т, $J=7,3$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 445 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-19

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піридин-4-іл-етил)-бензамід (G-19)



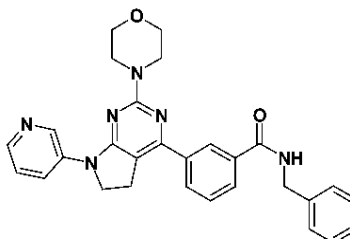
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCI, HOBT і 2-піридин-4-іл-етиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,70 (1H, т, $J=5,4$ Гц), 8,47 (4H, д, $J=4,5$ Гц), 8,29 (1H, с), 8,08 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,80-7,92 (3H, м), 7,59 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,29 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,75 (8H, д, $J=3,3$ Гц), 3,50-3,63 (2H, м), 3,26-3,33 (2H, м), 2,86-2,95 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 508 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-20

N-бензил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-20)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03,

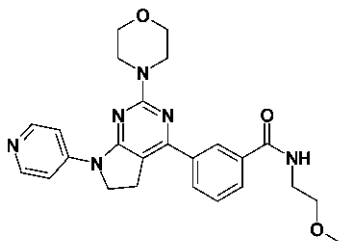
WSCl, HOBT і бензиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,18 (1H, т, J=5,7Гц), 9,10 (1H, с), 8,43 (1H, с), 8,26 (2H, д, J=5,3Гц), 8,10 (1H, д, J=8,0Гц), 7,98 (1H, д, J=7,7Гц), 7,61 (1H, т, J=7,7Гц), 7,39-7,49 (1H, м), 7,34 (4H, д, J=4,2Гц), 7,22-7,29 (1H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0Гц), 4,15 (2H, т, J=8,2Гц), 3,73 (8H, дд, J=14,0, 3,8Гц), 3,36-3,42 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 493 [(M+H)⁺].

Приклад 1-G-21

N-(2-метокси-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-21)



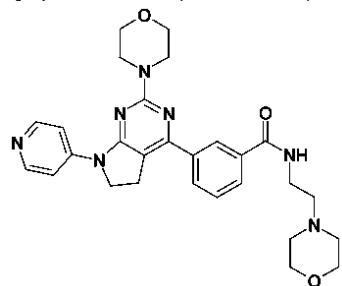
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCl, HOBT і 2-метокси-етиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,66 (1H, т, J=4,8Гц), 8,46 (2H, д, J=6,1Гц), 8,37 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=7,8Гц), 7,94 (1H, д, J=8,0Гц), 7,84 (2H, д, J=6,3Гц), 7,60 (1H, т, J=7,8Гц), 4,12 (2H, т, J=8,1Гц), 3,75 (8H, дд, J=16,7, 4,7Гц), 3,42-3,52 (4H, м), 3,37-3,40 (2H, м), 3,28 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 [(M+H)⁺].

Приклад 1-G-22

N-(2-морфолін-4-іл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-22)



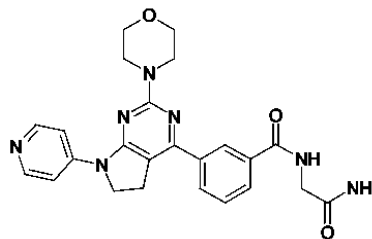
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCl, HOBT і 2-морфолін-4-іл-етиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (270 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,54 (1H, т, J=5,7Гц), 8,47 (2H, д, J=6,8Гц), 8,36 (1H, т, J=1,2Гц), 8,09 (1H, д, J=8,7Гц), 7,92 (1H, д, J=7,7Гц), 7,85 (2H, д, J=6,8Гц), 7,61 (1H, т, J=7,7Гц), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,80-3,70 (8H, м), 3,58 (4H, т, J=4,3Гц), 3,41 (4H, м), 2,43 (4H, т, J=4,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 [(M+H)⁺].

Приклад 1-G-23

N-карбамоїлметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-23)



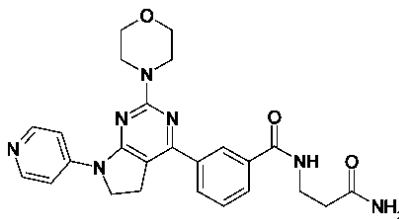
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCl, HOBT і 2-аміноацетаміду, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,89 (1H, т, J=5,7Гц), 8,65 (2H, д, J=7,1Гц), 8,42 (1H, с), 8,28 (2H, шс), 8,12 (1H, д, J=7,8Гц), 8,02 (1H, д, J=7,8Гц), 7,63 (1H, т, J=7,8Гц), 7,47 (1H, шс), 7,08 (1H, шс), 4,24 (2H, т, J=7,6Гц), 3,69-3,97 (10H, м), 3,38-3,54 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 460 [(M+H)⁺].

Приклад 1-G-24

N-(2-карбамоїл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-24)



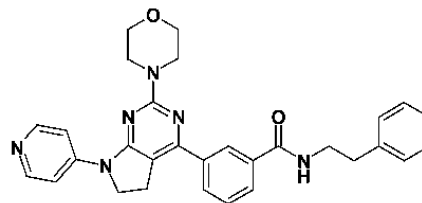
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCl, HOBT і 3-амінопропіонаміду, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,57-8,83 (3H, м), 8,38 (1H, с), 8,28 (2H, шс), 8,11 (1H, д, J=7,9Гц), 7,96 (1H, д, J=7,9Гц), 7,61 (1H, т, J=7,8Гц), 7,41 (1H, шс), 6,88 (1H, шс), 4,24 (2H, т, J=7,8Гц), 3,77 (8H, д, J=8,6Гц), 3,43-3,57 (4H, м), 2,38 (2H, т, J=7,1Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 474 [(M+H)⁺].

Приклад 1-G-25

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-фенетил-бензамід (G-25)



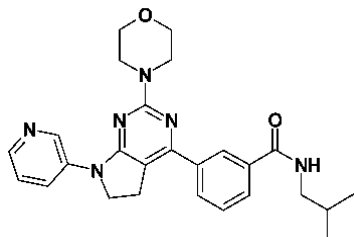
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCl, HOBT і фенетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 8,52 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 8,25 (1H, с), 8,05 (1H, м), 7,75 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 7,75 (1H, м), 7,51 (1H, м), 7,32 (5H, м), 6,21 (1H, м), 4,08 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,86 (8H, м), 3,76 (2H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 3,36 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,97 (2H, т, $J=6,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 507 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-26

N-ізобутил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-26)



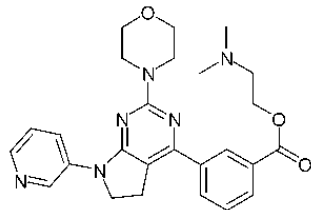
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03, WSCI, HOBt і ізобутиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,58 (1H, т, $J=5,6\text{Гц}$), 8,37 (1H, с), 8,26 (2H, д, $J=5,3\text{Гц}$), 8,08 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,92 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,43 (1H, дд, $J=8,1, 5,1\text{Гц}$), 4,15 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,73 (8H, дд, $J=13,8, 3,3\text{Гц}$), 3,36-3,43 (2H, м), 3,11 (2H, т, $J=6,4\text{Гц}$), 1,74-1,97 (1H, м), 0,91 (6H, д, $J=6,7\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-27

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти 2-диметиламіно-етилловий естер (G-27)



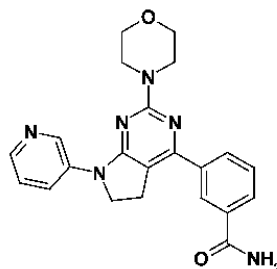
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03, WSCI, HOBt і N,N-диметилетаноламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 9,08 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 8,53 (1H, с), 8,26-8,18 (3H, м), 8,03 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,66 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,42 (1H, дд, $J=8,3, 4,9\text{Гц}$), 4,38 (2H, т, $J=5,6\text{Гц}$), 4,14 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,76-3,68 (8H, м), 3,45-3,40 (2H, м), 2,64 (2H, т, $J=5,6\text{Гц}$), 2,23 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-28

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-28)



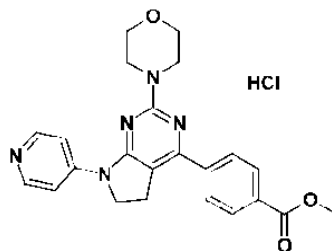
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03, WSCI, HOBt, триетиламіну і хлориду амонію, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 9,07 (1H, д, $J=2,5\text{Гц}$), 8,37 (1H, с), 8,28 (1H, д, $J=3,8\text{Гц}$), 8,23-8,19 (1H, м), 8,08 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,86 (1H, д, $J=7,1\text{Гц}$), 7,56 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,35 (1H, дд, $J=8,5, 4,5\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,86-3,82 (8H, м), 3,41 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-29

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метилового естеру гідрохлорид (G-29)



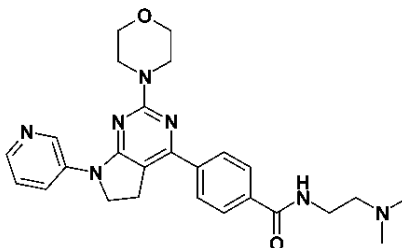
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-02, з 4-карбометоксифенілборної кислоти одержували 4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер. До суміші додавали 1М хлорводневу кислоту (1,0 еквівалент), після чого перемішували при кімнатній температурі, і надалі концентрували при пониженому тиску, одержуючи бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,68 (2H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 8,26-8,38 (2H, м), 8,11 (4H, с), 4,27 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 3,90 (3H, с), 3,73-3,82 (8H, м), 3,38-3,46 (2H, ш).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-30

N-(2-диметиламіно-етил)-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-30)



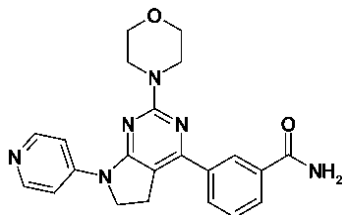
Сполуку G-32 одержану в Прикладі 1-G-32 обробляли гідроксидом натрію в метанолі, і одержана карбонова кислота реагувала з WSCI, HOBT і N,N-диметилетилендіаміном таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, даючи таким чином бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 9,21 (1H, м), 8,22 (2H, м), 8,02 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,93 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,44 (1H, дд, $J=8,5, 4,9\text{Гц}$), 4,12 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,85-3,77 (8H, м), 3,69-3,54 (3H, м), 3,37 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,75 (2H, т, $J=6,8\text{Гц}$), 2,46 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 474 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-31

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-31)



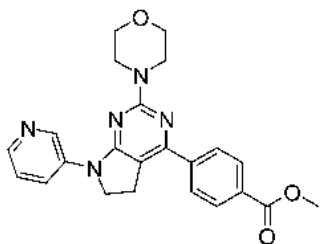
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04, WSCI, HOBT, хлориду амонію і триетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, DMCO-d_6) δ (м.ч.): 8,47 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 8,39 (1H, т, $J=1,3\text{Гц}$), 8,10 (1H, с), 8,09 (1H, дт, $J=7,7, 1,3\text{Гц}$), 7,97 (1H, дт, $J=7,7, 1,3\text{Гц}$), 7,84 (2H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,50 (1H, с), 4,12 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,80-3,73 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-32

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти метиловий естер (G-32)



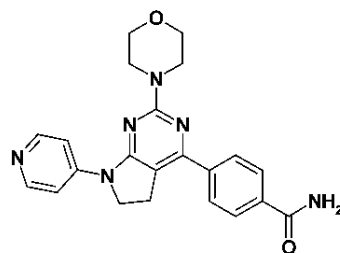
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-01, використовуючи 4-карбометоксифенілборну кислоту, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, DMCO-d_6) δ (м.ч.): 9,10 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,26 (1H, д, $J=4,9\text{Гц}$), 8,08 (4H, с), 8,23 (2H, м), 4,15 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 7,43 (1H, м), 3,89 (3H, с), 3,65-3,75 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 418 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-33

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-33)



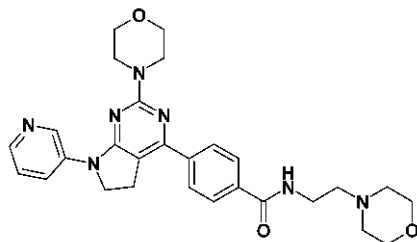
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, Сполуку G-29 одержану в Прикладі 1-G-29 обробляли гідроксидом натрію в метанолі, і одержана карбонова кислота реагувала з WSCI, HOBT, хлоридом амонію і триетиламіном даючи таким чином бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, DMCO-d_6) δ (м.ч.): 8,47 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 8,08 (1H, шс), 7,99 (4H, с), 7,83 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 7,46 (1H, шс), 4,12 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,74-3,76 (8H, м), 3,37 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-34

N-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-34)



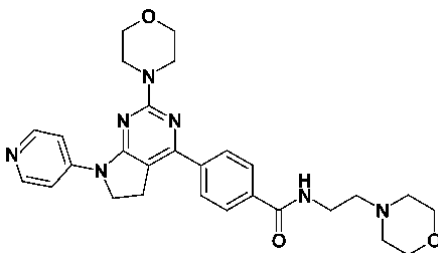
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-30, використовуючи морфоліноетиламін одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 9,12 (1H, д, $J=2,6\text{Гц}$), 8,31 (1H, дд, $J=4,5, 1,4\text{Гц}$), 8,15 (1H, дк, $J=8,4, 1,4\text{Гц}$), 8,00 (2H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 7,89 (2H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 7,33 (1H, дд, $J=8,4, 4,5\text{Гц}$), 6,95 (1H, с), 4,12 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,89-3,81 (8H, м), 3,77 (4H, т, $J=4,6\text{Гц}$), 3,65-3,58 (2H, м), 3,38 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,67 (2H, т, $J=5,9\text{Гц}$), 2,56 (4H, т, $J=4,5\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-35

N-(2-морфолін-4-іл-етил)-4-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-35)



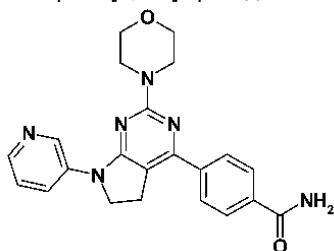
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-34, з морфоліноетиламіну одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 8,52 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 7,99 (2H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 7,89 (2H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 7,74 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 6,95 (1H, т, $J=4,3\text{Гц}$), 4,09 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,91-3,81 (8H, м), 3,76 (4H, т, $J=4,4\text{Гц}$), 3,61 (2H, дт, $J=15,9$, $5,9\text{Гц}$), 3,37 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,66 (2H, т, $J=5,9\text{Гц}$), 2,56 (4H, т, $J=4,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 516 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-36

4-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-36)



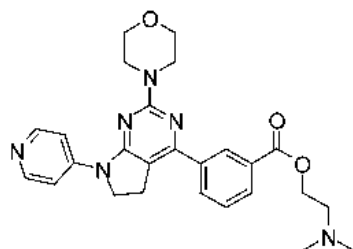
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-34, з хлориду амонію одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,27-8,23 (1H, м), 8,06 (1H, с), 7,87-7,95 (3H, м), 7,45-7,40 (2H, м), 4,13 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,72 (8H, м), 3,36 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 403 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-37

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензойної кислоти 2-диметиламіно-етильовий естер (G-37)



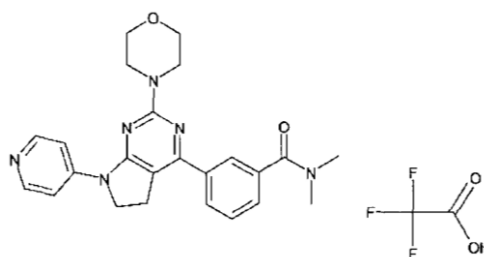
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, використовуючи Сполуку G-04 одержану в Прикладі 1-G-04 і N,N-диметиламіноетанол, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (270 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,62 (1H, т, $J=1,6\text{Гц}$), 8,50 (2H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 8,27-8,21 (4H, м), 7,66 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 4,76-4,73 (2H, м), 4,25 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,85 (8H, м), 3,69-3,65 (2H, м), 3,45 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,03 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-38

N,N-диметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-38)



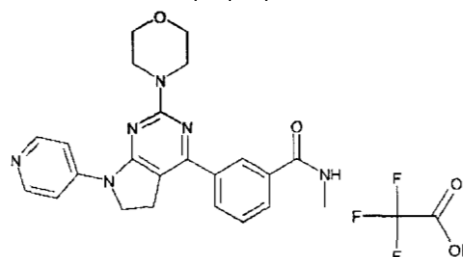
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і диметиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,68 (2H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 8,32 (2H, ш), 8,02 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,94 (1H, с), 7,60 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 7,55 (1H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 4,24 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,77 (8H, дд, $J=20,6$, $5,0\text{Гц}$), 3,42 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,02 (3H, с), 2,95 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 431 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-39

N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-39)



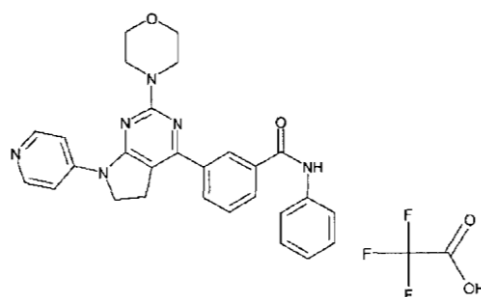
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і метиламін-тетрагідрофурану, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,67 (2H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 8,59 (1H, д, $J=4,6\text{Гц}$), 8,37 (1H, с), 8,29 (2H, шс), 8,11 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,96 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,62 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 4,25 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,78 (8H, дд, $J=23,3$, $5,0\text{Гц}$), 3,40-3,50 (2H, м), 2,82 (3H, д, $J=4,6\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 417 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-G-40

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-феніл-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-40)



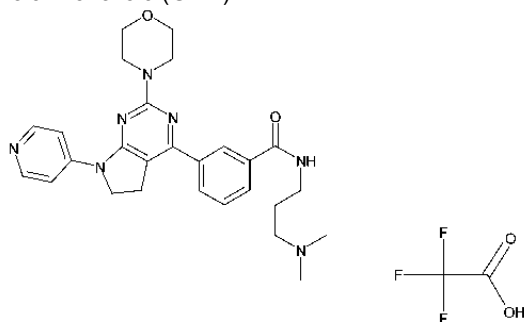
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і аніліну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 10,41 (1H, с), 8,67 (2H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 8,47 (1H, с), 8,30 (2H, шс), 8,19 (1H, д, $J=8,3\text{Гц}$), 8,09 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,79 (2H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,70 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,37 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 7,12 (1H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 4,26 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,78 (8H, дд, $J=26,7, 4,5\text{Гц}$), 3,43-3,50 (2H, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-41

N-(3-диметиламіно-пропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-41)



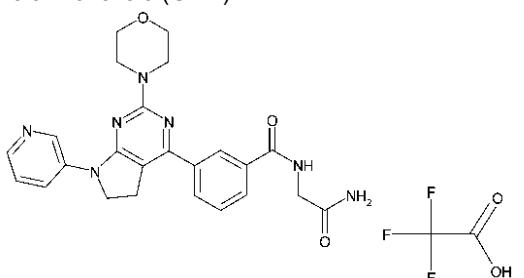
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і N,N-диметилпропан-1,3-діаміну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,51 (1H, шс), 8,79 (1H, т, $J=5,7\text{Гц}$), 8,69 (2H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 8,41 (1H, с), 8,33 (2H, шс), 8,13 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,99 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,65 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 4,27 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,78 (8H, дд, $J=24,6, 4,8\text{Гц}$), 3,43 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,32-3,40 (2H, м), 3,04-3,18 (2H, м), 2,79 (6H, д, $J=4,4\text{Гц}$), 1,75-2,02 (2H, м).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-42

N-карбамоїлметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-42)



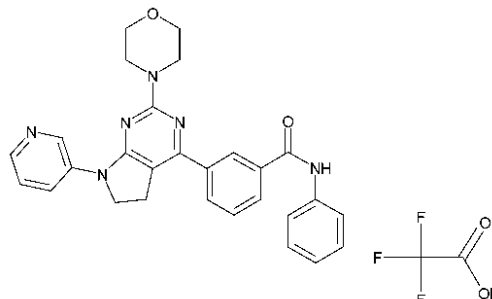
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 2-аміноацетаміду, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,29 (1H, шс), 8,81 (1H, т, $J=5,9\text{Гц}$), 8,48 (1H, д, $J=10,1\text{Гц}$), 8,37-8,43 (2H, м), 8,11 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,99 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,71 (1H, дд, $J=8,5, 5,0\text{Гц}$), 7,62 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,42 (1H, с), 7,06 (1H, с), 4,18 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,85 (2H, д, $J=5,9\text{Гц}$), 3,75 (8H, дд, $J=18,2, 5,0\text{Гц}$), 3,40 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 460 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-43

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-N-феніл-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-43)



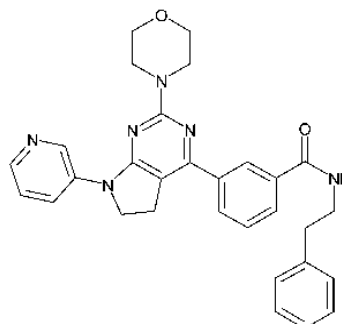
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і аніліну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,28 (1H, шс), 8,43-8,52 (2H, м), 8,38 (1H, д, $J=4,4\text{Гц}$), 8,16 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 8,05 (1H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 7,79 (2H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,68 (2H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,37 (2H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 7,12 (1H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 4,19 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,75 (8H, дд, $J=20,3, 5,0\text{Гц}$), 3,43 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-44

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-N-фенетил-бензамід (G-44)



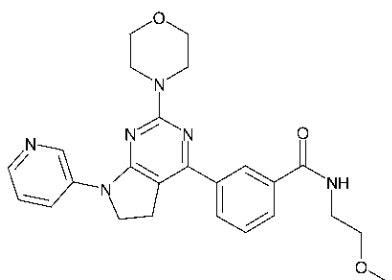
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і фенетиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,68 (1H, т, $J=5,5\text{Гц}$), 8,32 (1H, с), 8,25 (2H, д, $J=5,3\text{Гц}$), 8,08 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,89 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,58 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,43 (1H, дд, $J=8,1, 5,1\text{Гц}$), 7,15-7,36 (5H, м), 4,14 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,73 (8H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 3,46-3,57 (2H, м), 3,35-3,39 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=7,2\text{Гц}$).

ЕСІ (РХ-МС позитивна методика) m/z 507 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-45

N-(2-метокси-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-45)



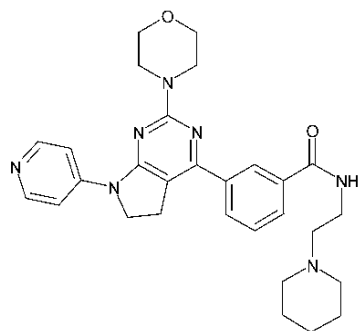
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, використовуючи Сполуку G-03 одержану в Прикладі 1-G-03 і 2-метоксиетиламін, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, шс), 8,58-8,73 (1H, м), 8,37 (1H, с), 8,25 (2H, д, J=4,9Гц), 8,08 (1H, д, J=7,7Гц), 7,93 (1H, д, J=7,7Гц), 7,59 (1H, т, J=7,7Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,1, 4,8Гц), 4,13 (2H, т, J=8,0Гц), 3,73 (8H, д, J=8,9Гц), 3,42-3,55 (4H, м), 3,36-3,40 (2H, м), 3,28 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-46

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піперидин-1-іл-етил)-бензамід (G-46)



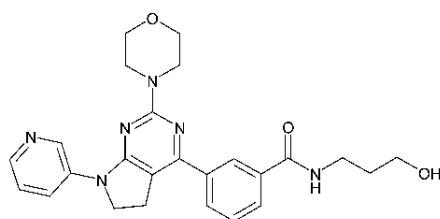
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 2-піперидин-1-іл-етиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,28 (1H, шс), 8,91 (1H, т, J=5,6Гц), 8,70 (2H, д, J=7,5Гц), 8,43 (1H, с), 8,34 (2H, шс), 8,15 (1H, д, J=8,1Гц), 8,00 (1H, д, J=7,9Гц), 7,67 (1H, т, J=7,8Гц), 4,27 (2H, т, J=8,1Гц), 3,78 (8H, дд, J=25,7, 4,1Гц), 3,66 (2H, к, J=6,1Гц), 3,56 (2H, д, J=11,5Гц), 3,43 (2H, т, J=8,0Гц), 3,27 (2H, д, J=3,5Гц), 2,90-3,05 (2H, м), 1,84 (2H, д, J=14,1Гц), 1,57-1,76 (3H, м), 1,39 (1H, к, J=12,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 514 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-47

N-(3-гідрокси-пропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-47)



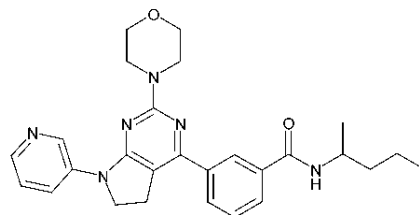
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 3-амінопропанолу, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,56 (1H, т, J=5,6Гц), 8,35 (1H, с), 8,19-8,29 (2H, м), 8,07 (1H, д, J=8,1Гц), 7,91 (1H, д, J=8,1Гц), 7,58 (1H, т, J=7,8Гц), 7,39-7,46 (1H, м), 4,51 (1H, т, J=5,2Гц), 4,14 (2H, т, J=8,2Гц), 3,65-3,81 (8H, м), 3,43-3,54 (2H, м), 3,35-3,41 (2H, м), 3,27-3,33 (2H, м), 1,62-1,80 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-48

N-(1-метил-бутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-48)



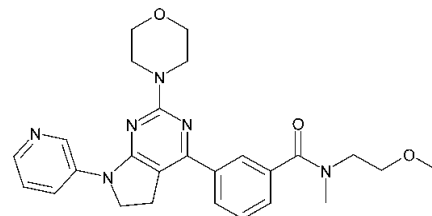
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 1-метилбутиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, шс), 8,36 (1H, шс), 8,19-8,33 (3H, м), 8,07 (1H, д, J=8,5Гц), 7,91 (1H, д, J=7,2Гц), 7,58 (1H, т, J=8,0Гц), 7,40-7,49 (1H, м), 4,11-4,26 (2H, м), 3,95-4,09 (1H, м), 3,73 (8H, д, J=12,1Гц), 3,27 (2H, м), 1,25-1,67 (4H, м), 1,15 (3H, д, J=6,4Гц), 0,89 (2H, т, J=7,0Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 473 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-49

N-(2-метокси-етил)-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-49)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і (2-метоксиетил)метиламіну, одержували бажану сполуку.

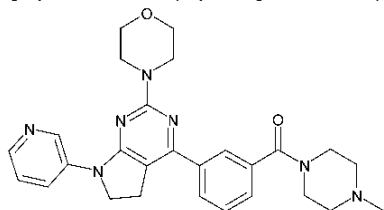
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,18-8,36 (2H, м), 7,98 (1H, шс), 7,91 (1H, с), 7,56 (1H, шс), 7,34-7,49 (2H, м), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,72 (8H, д, J=7,0Гц), 3,62 (2H, д,

J=19,7Гц), 3,42 (3H, шс), 3,28-3,33 (2H, м), 3,18 (2H, шс), 2,99 (3H, д, J=10,3 Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-50

(4-Метил-піперазин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-50)



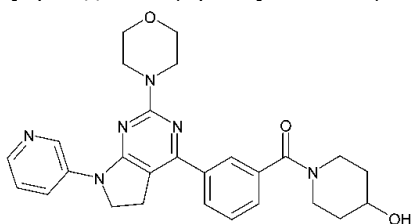
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і N-метилпіперазину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,25 (2H, д, J=5,1Гц), 7,99 (1H, д, J=8,0Гц), 7,92 (1H, с), 7,58 (1H, т, J=7,7Гц), 7,48 (1H, д, J=7,6Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,3, 4,8Гц), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,72 (8H, д, J=7,0Гц), 3,65 (2H, шс), 3,36-3,47 (4H, м), 2,36 (4H, д, J=23,3Гц), 2,22 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 486 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-51

(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-51)



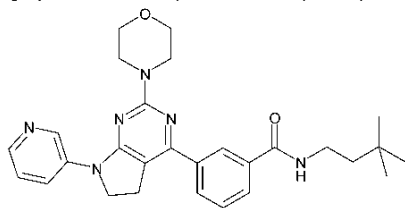
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 4-гідроксипіперидину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,20-8,32 (2H, м), 7,99 (1H, д, J=8,0Гц), 7,90 (1H, с), 7,57 (1H, т, J=7,7Гц), 7,36-7,51 (2H, м), 4,82 (1H, д, J=4,0Гц), 4,13 (2H, т, J=8,2Гц), 4,04 (1H, шс), 3,72 (9H, д, J=7,3Гц), 3,53 (1H, шс), 3,36-3,41 (2H, м), 3,20 (2H, шс), 1,77 (2H, д, J=34,4Гц), 1,38 (2H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-52

N-(3,3-диметил-бутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-52)



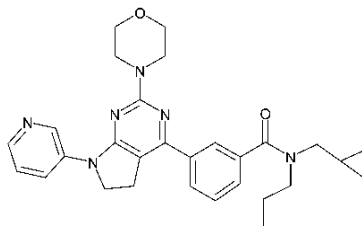
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 3,3-диметилбутиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,53 (1H, т, J=5,5Гц), 8,35 (1H, с), 8,22-8,28 (2H, м), 8,07 (1H, д, J=8,0Гц), 7,90 (1H, д, J=8,0Гц), 7,58 (1H, т, J=7,8Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,1, 4,9Гц), 4,14 (2H, т, J=8,2Гц), 3,73 (8H, д, J=8,5Гц), 3,35-3,43 (2H, м), 3,26-3,33 (2H, м), 1,35-1,56 (2H, м), 0,94 (9H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-53

N-циклопропілметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-пропіл-бензамід (G-53)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і циклопропілметил-пропіламіну, одержували бажану сполуку.

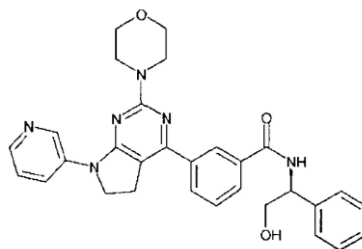
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,18-8,35 (2H, м), 7,97 (1H, д, J=7,9Гц), 7,87 (1H, с), 7,57 (1H, т, J=7,7Гц), 7,31-7,46 (2H, м), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,71 (8H, д, J=7,0Гц), 3,50 (1H, шс), 3,34-3,41 (3H, м), 3,24 (1H, шс), 3,10 (1H, шс), 1,61 (2H, д, J=43,9Гц), 0,62-1,21 (4H, м), 0,48 (2H, д, J=19,4Гц), 0,31 (1H, шс), 0,06 (1H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 499 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-54

N-((S)-2-гідрокси-1-феніл-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-54)

хіральна



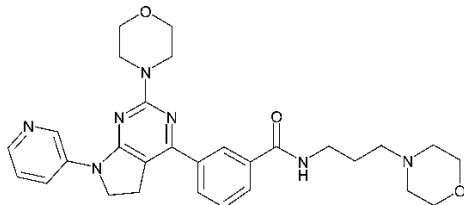
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і (S)-2-аміно-2-фенілетанолу, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, д, J=2,5Гц), 8,85 (1H, д, J=8,1Гц), 8,41 (1H, с), 8,22-8,30 (2H, м), 8,09 (1H, д, J=8,0Гц), 8,01 (1H, д, J=7,9Гц), 7,61 (1H, т, J=7,8Гц), 7,38-7,47 (3H, м), 7,33 (2H, т, J=7,5Гц), 7,24 (1H, т, J=7,3Гц), 5,04-5,16 (1H, м), 4,96 (1H, т, J=5,8Гц), 4,14 (2H, т, J=8,2Гц), 3,73 (8H, дд, J=14,2, 4,8Гц), 3,63-3,69 (2H, м), 3,35-3,40 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 523 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-G-55

N-(3-морфолін-4-іл-пропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-55)



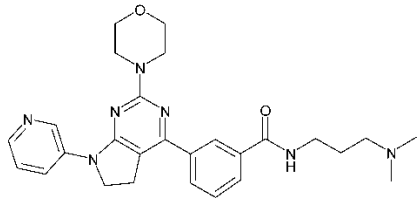
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 3-морфолін-4-іл-пропіламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 8,61 (1H, т, $J=5,5$ Гц), 8,35 (1H, с), 8,21-8,30 (2H, м), 8,07 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,43 (1H, дд, $J=8,1$, 4,9Гц), 4,14 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,73 (8H, д, $J=9,0$ Гц), 3,57 (4H, т, $J=4,6$ Гц), 3,35-3,41 (2H, м), 3,28-3,32 (2H, м), 2,35 (6H, т, $J=7,0$ Гц), 1,62-1,79 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 530 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-G-56

N-(3-диметиламіно-пропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-56)



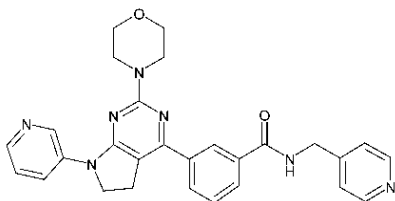
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і N,N-диметил-пропан-1,3-діаміну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,08 (1H, д, $J=2,9$ Гц), 8,71-8,79 (1H, м), 8,37 (1H, с), 8,18-8,30 (2H, м), 8,07 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 7,42 (1H, дд, $J=8,2$, 5,0Гц), 4,13 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,72 (8H, д, $J=3,3$ Гц), 3,36 (4H, т, $J=7,4$ Гц), 2,77-2,90 (2H, м), 2,56 (6H, с), 1,76-1,96 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 488 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-G-57

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-піридин-4-ілметил-бензамід (G-57)



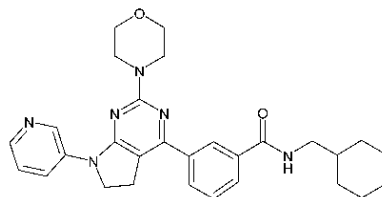
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 4-амінометилпіридину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (250 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,27 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 9,10 (1H, с), 8,51 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 8,43 (1H, с), 8,25 (2H, д, $J=5,4$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,63 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,42 (1H, дд, $J=8,1$, 5,0Гц), 7,33 (2H, д, $J=5,6$ Гц), 4,53 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 4,07-4,22 (2H, м), 3,72 (8H, шс), 3,40 (2H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 494 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-G-58

N-циклогексилметил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-58)



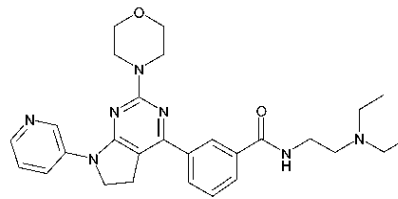
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і С-циклогексилметиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 8,56 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 8,37 (1H, с), 8,21-8,29 (2H, м), 8,07 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,58 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,43 (1H, дд, $J=8,1$, 5,0Гц), 4,08-4,20 (2H, м), 3,73 (8H, дд, $J=14,5$, 4,8Гц), 3,16 (2H, д, $J=5,2$ Гц), 3,13 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 1,70 (4H, т, $J=13,0$ Гц), 1,49-1,63 (2H, м), 1,06-1,30 (3H, м), 0,85-0,99 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 499 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-G-59

N-(2-діетиламіно-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-59)



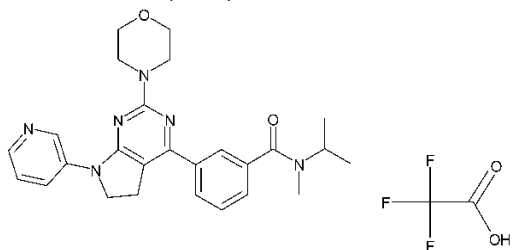
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і N,N-діетилендіаміну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,51 (1H, т, 5,6Гц), 8,35 (1H, с), 8,20-8,27 (2H, м), 8,06 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,58 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,38-7,46 (1H, м), 4,13 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,66-3,79 (8H, м), 3,28-3,44 (6H, м), 2,51-2,66 (4H, м), 0,98 (6H, т, $J=7,0$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-G-60

N-ізопропіл-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-60)



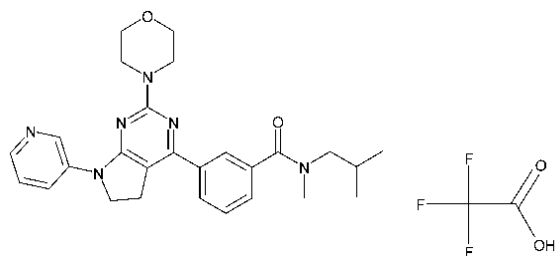
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і ізопропілметиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,45 (1H, д, J=2,4Гц), 8,65 (1H, д, J=8,6Гц), 8,50 (1H, д, J=5,3Гц), 7,84-8,03 (3H, м), 7,60 (1H, т, J=7,7Гц), 7,45-7,52 (1H, м), 4,19 (2H, т, J=8,1Гц), 3,87 (1H, шс), 3,75 (8H, дд, J=18,6, 5,0Гц), 3,40 (2H, т, J=8,1Гц), 2,72-2,93 (3H, м), 1,14 (6H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 459 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-61

N-ізобутил-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-61)



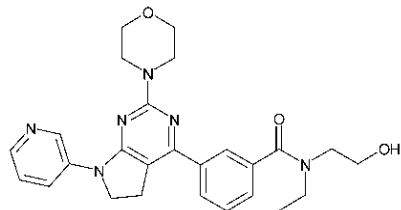
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і ізобутилметиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,47 (1H, д, J=2,6Гц), 8,65 (1H, д, J=8,6Гц), 8,50 (1H, д, J=5,3Гц), 7,84-8,05 (3H, м), 7,59 (1H, т, J=7,6Гц), 7,42-7,54 (1H, м), 4,19 (2H, т, J=8,1Гц), 3,74 (8H, дд, J=17,8, 4,9Гц), 3,39 (2H, т, J=8,0Гц), 3,32 (1H, д, J=7,5Гц), 3,09 (1H, д, J=7,1Гц), 2,94 (3H, д, J=25,1Гц), 1,86-2,14 (1H, м), 0,82 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 473 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-62

N-етил-N-(2-гідрокси-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-62)



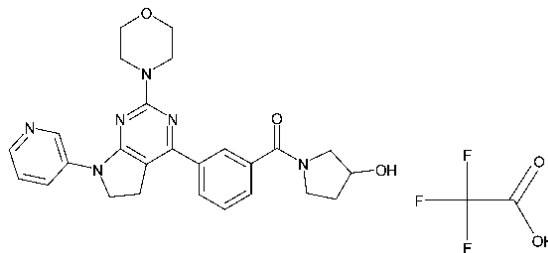
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 2-етиламіноетанолу, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,19-8,31 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=7,9Гц), 7,90 (1H, шс), 7,55 (1H, шс), 7,39-7,49 (2H, м), 4,82 (1H, т, J=5,1Гц), 4,12 (2H, т, J=8,1Гц), 3,67-3,79 (8H, м), 3,44-3,65 (4H, м), 3,24-3,33 (4H, м), 1,03-1,22 (3H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-63

(3-Гідрокси-піролідин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-63)



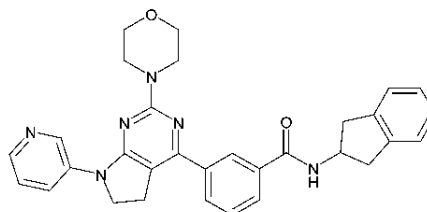
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 3-гідроксипіролідину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,48 (1H, шс), 8,64 (1H, д, J=8,8Гц), 8,50 (1H, д, J=5,1Гц), 8,07-7,99 (2H, м), 7,94 (1H, дд, J=8,4, 5,5Гц), 7,66-7,53 (2H, м), 4,29-4,14 (3H, м), 3,74 (8H, дд, J=17,93, 4,9Гц), 3,66-3,52 (3H, м), 3,48-3,35 (3H, м), 2,05-1,73 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 473 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-64

N-індан-2-іл-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-64)



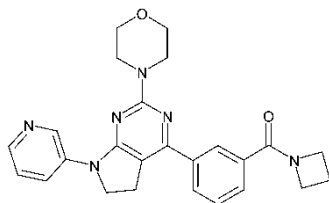
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і індан-2-іламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, шс), 8,79 (1H, д, J=6,6Гц), 8,38 (1H, с), 8,26 (2H, д, J=5,5Гц), 8,08 (1H, д, J=8,0Гц), 7,94 (1H, д, J=7,4Гц), 7,58 (1H, т, J=7,8Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,5, 4,3Гц), 7,08-7,29 (4H, м), 4,62-4,91 (1H, м), 3,93-4,29 (4H, м), 3,73 (8H, шс), 3,20-3,30 (2H, м), 2,98 (2H, дд, J=15,9, 6,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 519 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-65

Азетидин-1-іл-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-65)



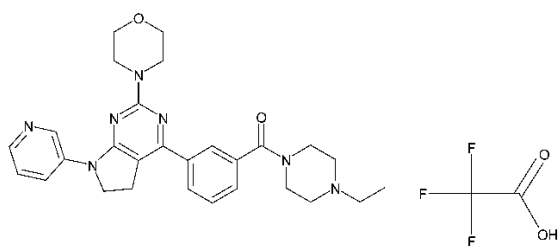
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і азетидину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, J=2,3Гц), 8,21-8,30 (2H, м), 8,13 (1H, с), 8,06 (1H, д, J=7,9Гц), 7,67-7,74 (1H, м), 7,58 (1H, т, J=7,7Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,6, 4,6Гц), 4,34 (2H, т, J=7,6Гц), 4,01-4,18 (4H, м), 3,72 (8H, д, J=6,3Гц), 3,36-3,40 (2H, м), 2,23-2,36 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 443 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-66

(4-Етил-піперазин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-66)



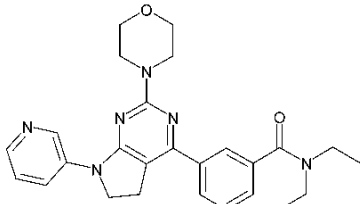
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і N-етилпіперазину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 9,16 (1H, шс), 8,16 (2H, шс), 7,98 (2H, шс), 7,31-7,64 (3H, м), 4,03 (2H, шс), 3,75 (8H, шс), 3,53 (2H, шс), 3,28 (4H, шс), 2,62 (4H, шс), 2,51 (2H, к, J=7,0Гц), 1,14 (3H, т, J=7,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 500 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-67

N,N-діетил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-бензамід (G-67)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і діетиламіну, одержували бажану сполуку.

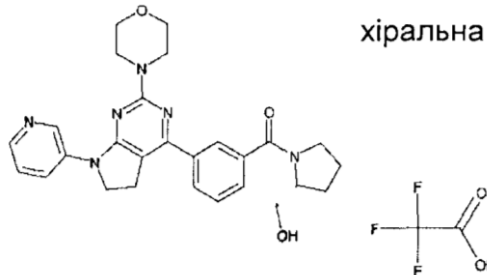
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, J=2,2Гц), 8,18-8,31 (2H, м), 7,97 (1H, д, J=8,0Гц), 7,87 (1H, с), 7,57 (1H, т, J=7,7Гц), 7,37-7,47 (2H, м), 4,12 (2H, т, J=8,2Гц), 3,71 (8H, д, J=7,4Гц),

3,46 (2H, шс), 3,35-3,38 (2H, м), 3,23 (2H, шс), 1,13 (6H, д, J=24,0Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 459 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-68

((R)-2-гідроксиметил-піролідин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-68)



хіральна

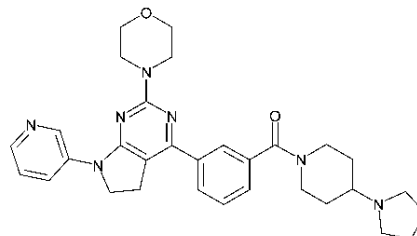
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і (R)-1-піролідин-2-іл-метанолу, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,46 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=8,9Гц), 8,50 (1H, д, J=5,1Гц), 7,96-8,07 (2H, м), 7,92 (1H, дд, J=8,7, 5,3Гц), 7,55-7,68 (2H, м), 4,19 (2H, т, 8,1Гц), 3,75 (8H, дд, J=18,2, 4,7Гц), 3,52-3,66 (2H, м), 3,31-3,50 (4H, м), 1,79-2,07 (4H, м), 1,59-1,77 (1H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 487 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-69

[3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-(4-піролідин-1-іл-піперидин-1-іл)-метанон (G-69)



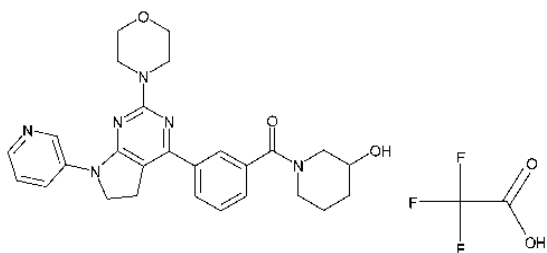
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 4-піролідин-1-іл-піперидину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,19-8,33 (2H, м), 7,98 (1H, д, J=8,0Гц), 7,91 (1H, с), 7,57 (1H, т, J=7,7Гц), 7,47 (1H, д, J=7,6Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,3, 4,8Гц), 4,30 (1H, шс), 4,13 (2H, т, J=8,1Гц), 3,72 (8H, д, J=7,7Гц), 3,60 (2H, шс), 3,24-3,43 (4H, м), 3,05 (2H, д, J=41,7Гц), 2,50 (1H, шс), 2,28 (1H, шс), 1,87 (2H, д, J=44,0Гц), 1,68 (4H, шс), 1,40 (2H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) *m/z* 540 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-70

(3-Гідрокси-піперидин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-70)



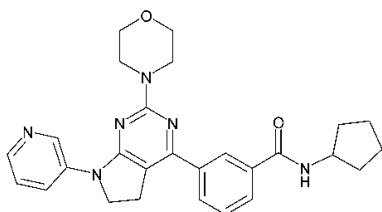
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 3-гідроксипіперидину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,42 (1H, с), 8,60 (1H, д, J=7,8Гц), 8,47 (1H, д, J=5,1Гц), 8,00 (1H, д, J=8,0Гц), 7,92 (1H, шс), 7,87 (1H, д, J=13,9Гц), 7,59 (1H, т, J=7,7Гц), 7,52 (1H, шс), 4,18 (2H, т, J=8,1Гц), 3,83 (1H, шс), 3,74 (8H, дд, J=18,0, 5,0Гц), 3,54 (2H, шс), 3,39 (2H, т, J=8,1Гц), 2,84-3,32 (2H, м), 1,60-1,93 (2H, м), 1,45 (2H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-71

N-циклопентил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-71)



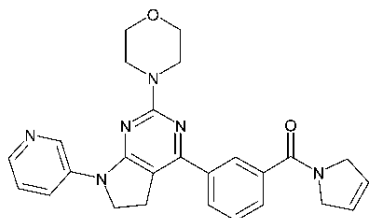
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і циклопентиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,10 (1H, д, J=1,5Гц), 8,42 (1H, д, J=7,0Гц), 8,34 (1H, с), 8,26 (2H, д, J=5,4Гц), 8,07 (1H, д, J=8,7Гц), 7,91 (1H, д, J=7,8Гц), 7,58 (1H, т, J=7,7Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,0, 5,2Гц), 4,15 (2H, т, J=7,2Гц), 4,06 (1H, с), 3,73 (8H, д, J=3,7Гц), 3,37-3,43 (2H, м), 1,90 (2H, шс), 1,71 (2H, шс), 1,54 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 471 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-72

(2,5-Дигідро-пірол-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-72)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 2,5-дигідро-1H-піролу, одержували бажану сполуку.

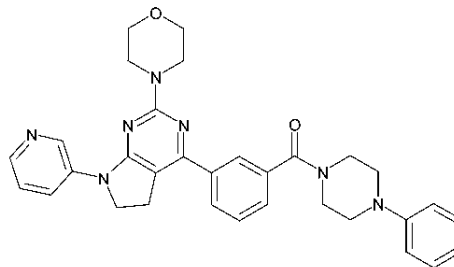
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, с), 8,19-8,32 (2H, м), 7,98-8,10 (2H, м), 7,62-7,70 (1H, м), 7,58 (1H, т, J=7,6Гц), 7,42 (1H, дд, J=8,3,

4,8Гц), 5,94-6,04 (1H, м), 4,32 (2H, шс), 4,24 (2H, шс), 4,12 (2H, т, J=8,2Гц), 3,72 (8H, д, J=7,1Гц), 3,36-3,42 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 455 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-73

[3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-(4-феніл-піперазин-1-іл)-метанон (G-73)



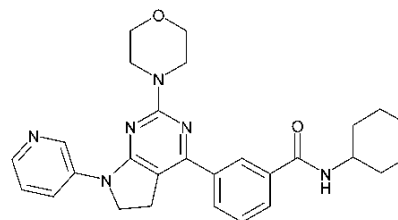
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і N-фенілпіперазину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,08 (1H, с), 8,18-8,33 (2H, м), 7,95-8,04 (2H, м), 7,51-7,65 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=8,3, 4,7Гц), 7,23 (2H, т, J=8,0Гц), 6,96 (2H, д, J=8,0Гц), 6,81 (1H, т, J=7,3Гц), 4,11 (2H, т, J=8,1Гц), 3,79 (2H, шс), 3,70 (8H, дд, J=16,0, 4,7Гц), 3,53 (2H, шс), 3,29-3,36 (2H, м), 3,11-3,25 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 548 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-74

N-циклогексил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-74)



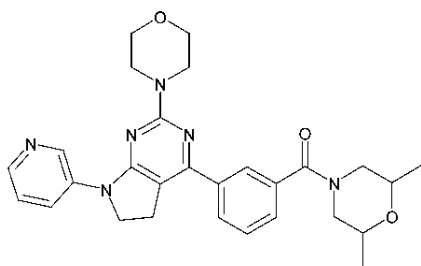
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і циклогексиламіну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, J=1,8Гц), 8,30-8,44 (2H, м), 8,26 (2H, д, J=5,3Гц), 8,05 (1H, д, J=0,7Гц), 7,91 (1H, д, J=8,1Гц), 7,57 (1H, т, J=7,7Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,3, 5,1Гц), 4,14 (2H, т, J=8,1Гц), 3,73 (9H, д, J=3,3Гц), 3,36-3,43 (2H, м), 1,48-1,93 (5H, м), 0,99-1,45 (5H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 485 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-75

(2,6-Диметил-морфолін-4-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-75)



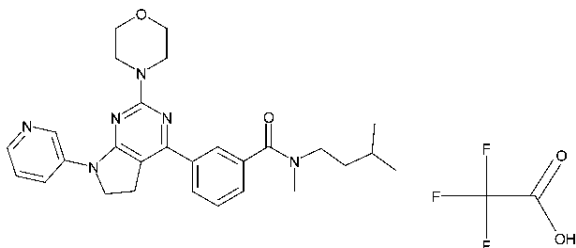
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 2,6-диметилморфоліну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,10 (1H, с), 8,18-8,30 (2H, м), 8,01 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,92 (1H, с), 7,59 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,50 (1H, д, $J=7,7\text{Гц}$), 7,43 (1H, дд, $J=8,2, 4,8\text{Гц}$), 4,40 (1H, шс), 4,14 (2H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 3,78 (1H, шс), 3,72 (8H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 3,43-3,64 (3H, м), 3,27-3,38 (2H, м), 2,86 (1H, шс), 1,16 (3H, шс), 1,00 (3H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 501 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-76

N-метил-N-(3-метил-бутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-76)



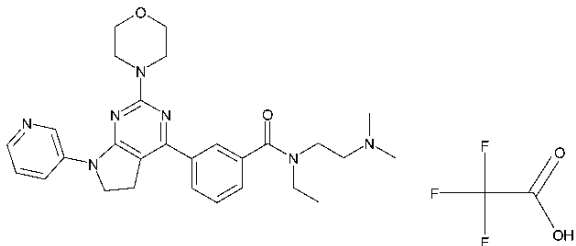
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і метил-(3-метил-бутил)аміну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,17-8,31 (2H, м), 7,98 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,90 (1H, с), 7,57 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,36-7,50 (2H, м), 4,13 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,72 (8H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 3,49 (2H, т, $J=6,9\text{Гц}$), 3,35-3,40 (2H, м), 3,18-3,25 (2H, м), 2,94 (3H, д, $J=26,7\text{Гц}$), 1,25-1,69 (3H, м), 0,95 (3H, д, $J=6,1\text{Гц}$), 0,68 (3H, д, $J=5,8\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-77

N-(2-диметиламіно-етил)-N-етил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-77)



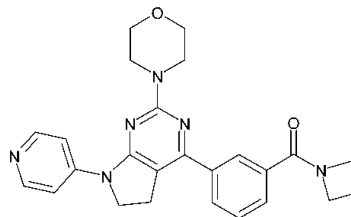
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і N'-етил-N,N-диметилетан-1,2-діаміну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 9,69 (1H, с), 8,66 (1H, д, $J=8,5\text{Гц}$), 8,50 (1H, д, $J=5,0\text{Гц}$), 7,93-8,11 (3H, м), 7,59-7,74 (2H, м), 4,30 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,91-4,00 (2H, м), 3,85 (8H, дд, $J=20,8, 5,1\text{Гц}$), 3,38-3,58 (6H, м), 3,05 (6H, с), 1,21 (3H, т, $J=6,9\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-78

Азетидин-1-іл-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-78)



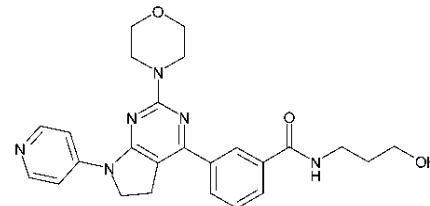
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і азетидину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,46 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 8,13 (1H, с), 8,07 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,83 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 7,72 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 4,34 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 4,09 (4H, к, $J=8,8\text{Гц}$), 3,74 (8H, дд, $J=14,0, 4,8\text{Гц}$), 3,36-3,42 (2H, м), 2,21-2,36 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-79

N-(3-гідрокси-пропіл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-79)



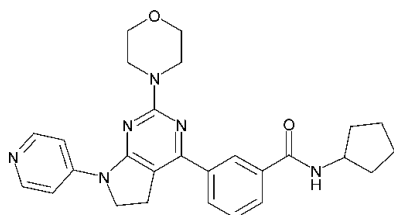
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 3-гідроксипропіламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,57 (1H, т, $J=5,6\text{Гц}$), 8,46 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 8,35 (1H, с), 8,07 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,92 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,83 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 4,51 (1H, т, $J=5,2\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,75 (8H, дд, $J=6,0, 4,8\text{Гц}$), 3,44-3,53 (2H, м), 3,35-3,40 (2H, м), 3,29-3,33 (2H, м), 1,62-1,78 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-80

N-циклопентил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-80)



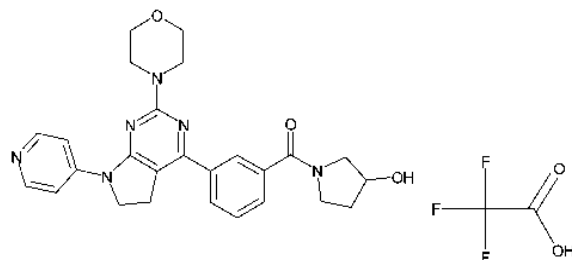
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і циклопентиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,46 (2H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 8,41 (1H, д, $J=7,1\text{Гц}$), 8,34 (1H, с), 8,07 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,92 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,83 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 7,58 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 4,17-4,32 (1H, м), 4,11 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,75 (8H, дд, $J=16,1, 4,7\text{Гц}$), 3,27-3,43 (2H, м), 1,90 (2H, шс), 1,71 (2H, шс), 1,54 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 471 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-81

(3-Гідрокси-піролідин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-81)



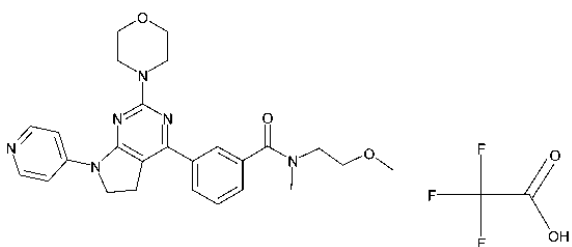
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 3-гідроксипіролідину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,52 (2H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 8,39 (2H, шс), 8,14 (1H, шс), 8,08 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,54-7,73 (2H, м), 4,46 (1H, д, $J=48,2\text{Гц}$), 4,27 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,78-3,94 (8H, м), 3,50-3,77 (3H, м), 3,47 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,35-3,43 (1H, м), 1,91-2,27 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-82

N-(2-метокси-етил)-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-82)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і (2-метоксиетил)метиламіну, одержували бажану сполуку.

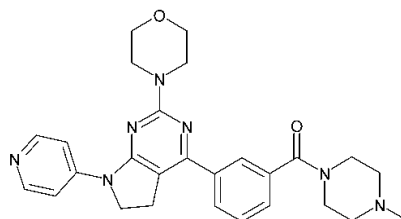
^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,52 (2H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 8,38 (2H, шс), 7,94-8,12 (2H, м), 7,45-

7,67 (2H, м), 4,28 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,79-3,93 (8H, м), 3,74 (2H, дд, $J=20,4, 4,9\text{Гц}$), 3,52 (2H, с), 3,46 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,35 (3H, д, $J=54,3\text{Гц}$), 3,11 (3H, д, $J=24,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-83

(4-Метил-піперазин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-83)



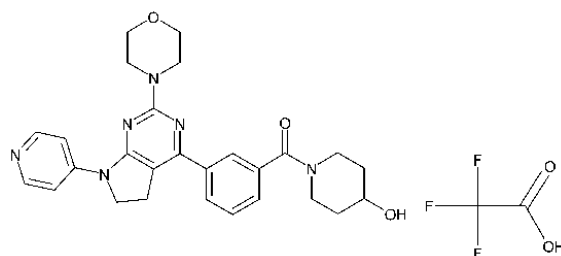
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і N-метилпіперазину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,46 (2H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 8,00 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,92 (1H, с), 7,83 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 7,59 (1H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 7,49 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 4,10 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,74 (8H, дд, $J=13,9, 4,7\text{Гц}$), 3,64 (2H, шс), 3,37-3,42 (4H, м), 2,35 (4H, д, $J=22,0\text{Гц}$), 2,21 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 486 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-84

(4-Гідрокси-піперидин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-84)



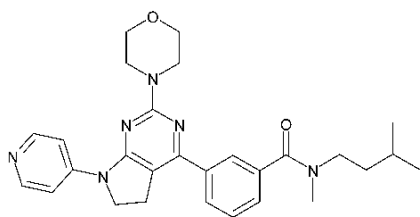
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 4-гідроксипіперидину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (м.ч.): 8,56 (2H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 8,42 (2H, шс), 8,06-8,15 (1H, м), 8,04 (1H, с), 7,54-7,68 (2H, м), 4,31 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 4,24 (1H, шс), 3,81-3,93 (8H, м), 3,65-3,97 (2H, м), 3,50 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,25-3,45 (2H, м), 1,36-2,28 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-85

N-метил-N-(3-метил-бутил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-85)



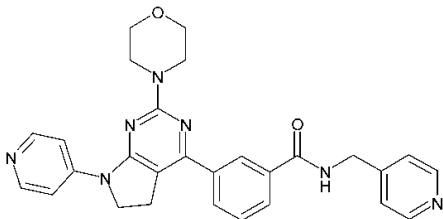
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і метил-(3-метил-бутил)аміну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,46 (2H, д, J=6,4Гц), 7,98 (1H, д, J=8,0Гц), 7,90 (1H, с), 7,83 (2H, д, J=6,5Гц), 7,57 (1H, т, J=7,7Гц), 7,47 (1H, шс), 4,10 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74 (8H, дд, J=14,0, 4,7Гц), 3,44-3,55 (1H, м), 3,36-3,42 (1H, м), 3,17-3,26 (2H, м), 2,94 (3H, д, J=27,5Гц), 1,25-1,72 (3H, м), 0,95 (3H, д, J=6,0Гц), 0,68 (3H, д, J=6,0Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-86

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-піридин-4-ілметил-бензамід (G-86)



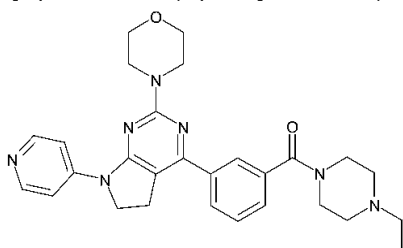
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 4-амінометилпіридину, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,26 (1H, т, J=5,9Гц), 8,51 (2H, д, J=6,0Гц), 8,46 (2H, д, J=6,3Гц), 8,43 (1H, с), 8,12 (1H, д, J=7,9Гц), 8,01 (1H, д, J=7,9Гц), 7,83 (2H, д, J=6,4Гц), 7,63 (1H, т, J=7,8Гц), 7,33 (2H, д, J=5,9Гц), 4,53 (2H, д, J=5,9Гц), 4,11 (2H, т, J=8,1Гц), 3,75 (8H, дд, J=17,3, 4,8Гц), 3,35-3,41 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 494 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-87

(4-Етил-піперазин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-87)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і N-етилпіперазину, одержували бажану сполуку.

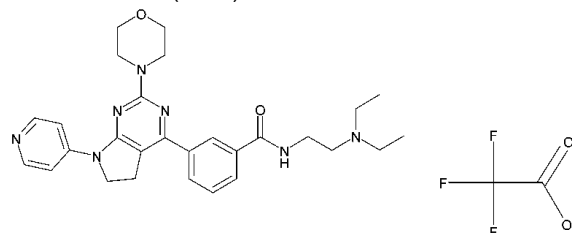
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,46 (2H, д, J=6,4Гц), 7,99 (1H, д, J=8,0Гц), 7,92 (1H, с), 7,83

(2H, д, J=6,5Гц), 7,58 (1H, т, J=7,7Гц), 7,49 (1H, д, J=7,6Гц), 4,09 (2H, т, J=8,2Гц), 3,74 (8H, дд, J=14,2, 4,7Гц), 3,64 (2H, шс), 3,35-3,43 (4H, м), 2,43 (4H, шс), 2,36 (2H, к, J=7,1Гц), 1,01 (3H, т, J=7,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 500 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-88

N-(2-діетиламіно-етил)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-88)



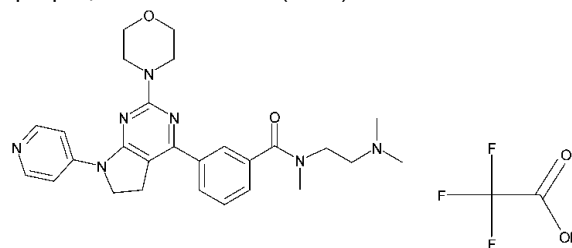
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і N,N-діетилетилендіаміну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 8,54 (2H, д, J=7,5Гц), 8,48 (1H, с), 8,39 (2H, шс), 8,16 (1H, д, J=7,9Гц), 7,98 (1H, д, J=7,9Гц), 7,64 (1H, т, J=7,8Гц), 4,29 (2H, т, J=8,0Гц), 3,48 (2H, т, J=8,1Гц), 3,43 (2H, т, J=6,3Гц), 3,32-3,39 (4H, м), 1,37 (6H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-89

N-(2-диметиламіно-етил)-N-метил-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-бензамід, сіль з трифтороцтовою кислотою (G-89)



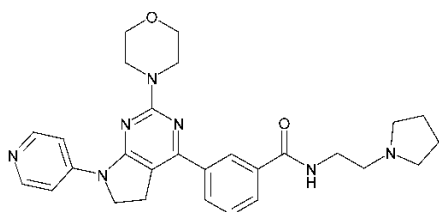
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і N,N,N'-триметилетилендіаміну, одержували бажану сполуку.

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.): 8,53 (2H, шс), 8,39 (2H, шс), 8,09 (2H, шс), 7,56-7,70 (2H, м), 4,27 (2H, шс), 3,97 (2H, шс), 3,84 (8H, д, J=26,3Гц), 3,40-3,59 (4H, м), 3,11 (3H, с), 3,05 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 488 ([M+H]⁺).

Приклад 1-G-90

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-N-(2-піролідин-1-іл-етил)-бензамід (G-90)



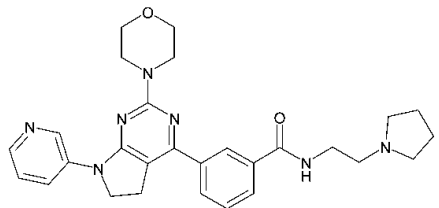
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 2-піролідин-1-іл-етиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,56 (1H, т, $J=5,6$ Гц), 8,46 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 8,36 (1H, с), 8,08 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,83 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,75 (8H, дд, $J=16,1$, 4,8Гц), 3,36-3,48 (8H, м), 2,60 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 1,62-1,75 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-91

3-(2-Морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-N-(2-піролідин-1-іл-етил)-бензамід (G-91)



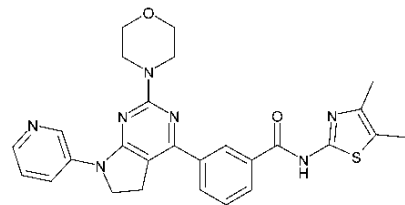
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 2-піролідин-1-іл-етиламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,09 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 8,60 (1H, т, $J=5,4$ Гц), 8,36 (1H, с), 8,20-8,29 (2H, м), 8,08 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,92 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,59 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,37-7,47 (1H, м), 4,14 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,73 (8H, дд, $J=13,5$, 4,6Гц), 3,40-3,48 (2H, м), 3,36-3,40 (2H, м), 2,55-2,77 (6H, м), 1,72 (4H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-92

N-(4,5-диметил-тіазол-2-іл)-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-92)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-03 одержаної в Прикладі 1-G-03 і 2-аміно-4,5-диметилтіазолу, одержували бажану сполуку.

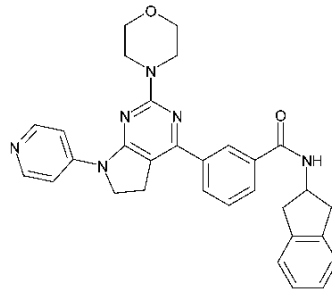
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 9,45 (1H, с), 8,66 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 8,55 (1H, с), 8,49 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 8,19 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,91 (1H, дд, $J=8,6$,

5,3Гц), 7,67 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 4,21 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,77 (8H, дд, $J=21,0$, 5,0Гц), 3,42-3,48 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,21 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 514 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-93

N-індан-2-іл-3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-бензамід (G-93)



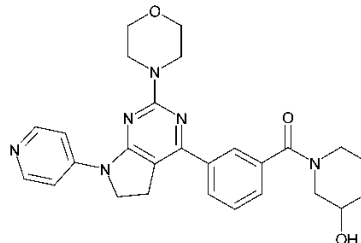
Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і індан-2-іламіну, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,43-8,52 (2H, м), 8,38 (1H, с), 8,08 (1H, д, $J=10,6$ Гц), 7,92-7,99 (1H, м), 7,84 (2H, д, $J=7,5$ Гц), 7,24 (3H, д, 4,8Гц), 7,16 (3H, д, $J=3,5$ Гц), 4,06-4,16 (2H, м), 3,69-3,82 (8H, м), 3,23-3,30 (4H, м), 3,16 (1H, д, $J=5,3$ Гц), 2,91-3,04 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-G-94

(3-Гідрокси-піперидин-1-іл)-[3-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-феніл]-метанон (G-94)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-G-05, з сполуки G-04 одержаної в Прикладі 1-G-04 і 3-гідрокси-піперидину, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.ч.): 8,45 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, $J=\text{шс}$), 7,82 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 7,57 (1H, т, $J=7,7$ Гц), 7,49 (1H, шс), 4,85-5,06 (1H, м), 4,09 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,67-3,80 (8H, м), 3,45-3,60 (2H, м), 3,20-3,29 (2H, м), 2,91-3,11 (2H, м), 1,35-1,93 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

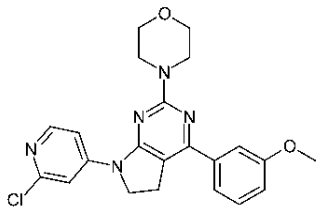
Приклад 1-H

Біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін використовувався на Стадії А в наступному Прикладі 1-H-31 одержували згідно з Прикладом 1-J-02 описаним нижче. Крім того, в наступних Прикладах 1-H-02, 1-H-08 - 10, 1-H-13 - 20 і 1-H-24 - 30, одержаний неочищений продукт реакції піддавали ВЕРХ очищенню використову-

ючи розчинник, що містить трифтороцтову кислоту, одержуючи бажану сполуку як сіль з трифтороцтовою кислотою.

Приклад 1-H-01

7-(2-Хлор-піридин-4-іл)-4-(3-метокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-01)



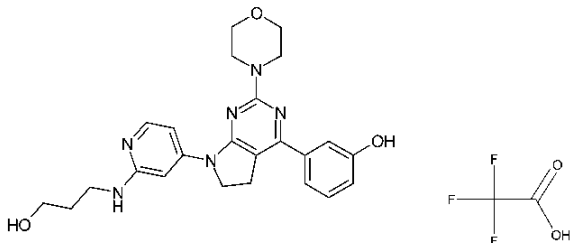
Гідрид натрію (844 мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 21,1 ммоль) поміщали в суху колбу в атмосфері азоту, після чого послідовно з шприца додавали безводний тетрагідрофуран (75 мл) і 4-аміно-2-хлорпіридин (648 мг, 5,06 ммоль). Цю суміш нагрівали із зворотнім холодильником 1,5 годин і надалі додавали 4-[4-хлор-5-(2-хлоретил)-6-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл]морфолін (1,55 г, 4,22 ммоль) одержаний на Стадії С в Прикладі 1-A-01. Після нагрівання із зворотнім холодильником 1,5 годин, реакційну суміш охолоджували, повільно по краплям додавали на льодяну воду. Фільтрували осад, що утворився, одержуючи бажану сполуку як блідо-коричневу тверду речовину (808 мг, 49% вихід). Фільтрат тричі екстрагували етилацетатом (30 мл) і органічний шар сушили над сульфатом натрію, після чого переганяли при пониженому тиску. Одержаний неочищений продукт перекристалізували (етилацетат), одержуючи таким чином бажану сполуку як блідо-коричневу тверду речовину (250 мг, 15% вихід, загальний 64%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.) 8,27 (1H, д, $J=6,40\text{Гц}$), 7,85-7,96 (2H, м), 7,36-7,56 (3H, м), 7,06 (1H, д, $J=2,38\text{Гц}$), 4,10 (2H, т, $J=8,14\text{Гц}$), 3,82 (3H, с), 3,68-3,78 (8H, м), 3,27-3,34 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]$.

Приклад 1-H-02

3-{7-[2-(3-Гідрокси-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-02)



Сполуку H-01 (70 мг, 0,165 ммоль) одержану в Прикладі 1-H-01 розчиняли в 1,3-пропаноламіні (2 мл), після чого нагрівали в закритій пробірці при 180°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і надалі додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (4 мл), після чого екстрагували три рази етилаце-

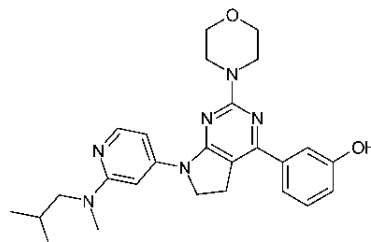
татом (5 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і переганяли при пониженому тиску одержуючи жовте масло (80 мг). Розчин цього неочищеного продукту (80 мг) в диметилформаміді (1 мл) нагрівали до 150°C і додавали через кожні 15 хвилин 3 порціями етантілат натрію (275 мг, 3,3 ммоль). Після нагрівання при 150°C протягом ще 15 хвилин охолоджували і додавали воду (1 мл). Після екстрагування етилацетатом (2 мл) органічний шар відокремлювали, після чого концентрували при пониженому тиску. Одержаний неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ одержуючи сіль з трифтороцтовою кислотою бажаної сполуки як блідо-жовту тверду речовину (9 мг, 10% вихід).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.) 12,54 (1H, шс), 9,64 (1H, с), 8,11 (1H, шс), 7,88 (1H, д, $J=7,32\text{Гц}$), 7,6 (1H, шс), 7,22-7,44 (3H, м), 7,06 (1H, шс), 6,85-6,92 (1H, м), 6,55 (1H, шс), 4,69 (1H, шс), 4,12 (2H, т, $J=7,87\text{Гц}$), 3,68-3,83 (8H, м), 3,52 (2H, т, $J=5,95\text{Гц}$), 3,29-3,33 (4H, м), 1,70-1,82 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]$.

Приклад 1-H-03

3-{7-[2-(Ізобутил-метил-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-03)



Сполуку H-01 (70 мг, 0,165 ммоль) одержану в Прикладі 1-H-01, н-бутанол (1,5 мл), N-метилізобутиламін (0,2 мл) і 1-бутил-3-метилімідазолію трифторметансульфонат (1 крапля) змішували в пробірці для мікрохвильовки, після чого опромінювали в мікрохвильовці (300 В, 210°C , 280 псі) протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат (3 мл) і органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (3 мл). Органічний шар відганяли при пониженому тиску, одержуючи коричневе масло (45 мг, 57% вихід). Розчин цього неочищеного продукту (45 мг) в диметилформаміді (1 мл) нагрівали до 150°C і додавали через кожні 15 хвилин 3 порціями етантілат натрію (275 мг, 3,3 ммоль). Після нагрівання при 150°C протягом ще 15 хвилин охолоджували і додавали воду (1 мл). Осад, що утворився, фільтрували, після чого промивали охолодженим діетиловим етером, одержуючи таким чином бажану сполуку як блідо-жовту тверду речовину (25 мг, 33% вихід).

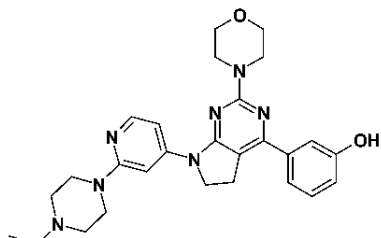
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.) 7,96 (1H, д, $J=5,85\text{Гц}$), 7,37 (1H, с), 7,23-7,33 (2H, м), 7,13 (1H, с), 6,93 (1H, д, $J=5,85\text{Гц}$), 6,83 (1H, д, $J=7,68\text{Гц}$), 4,06 (2H, т, $J=8,32\text{Гц}$), 3,72 (8H, дд, $J=19,49$, $5,03\text{Гц}$), 3,37 (2H, д, $J=7,50\text{Гц}$), 3,25 (2H,

т, J=8,23Гц), 3,00 (3H, с), 1,97-2,11 (1H, м), 0,85 (6H, д, J=6,77Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 [M+H].

Приклад 1-Н-04

3-{7-[2-(4-Етил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-фенол (Н-04)



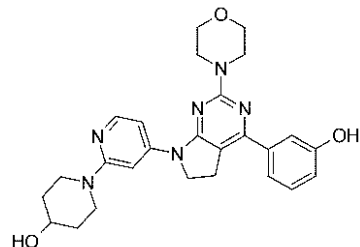
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи N-етилпіперазин, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (250 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.) 9,59 (1H, с), 8,02 (1H, д, J=5,8Гц), 7,22-7,48 (4H, м), 7,09 (1H, дд, J=5,4, 1,1Гц), 6,85 (1H, д, J=7,6Гц) 4,07 (2H, т, J=8,3Гц), 3,73 (8H, д, J=4,3Гц), 3,47 (4H, т, J=4,8Гц), 3,21-3,31 (2H, м), 2,42-2,48 (4H, м), 2,36 (2H, к, J=7,1Гц), 1,04 (3H, т, J=7,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 488 [M+H].

Приклад 1-Н-05

4'-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-ол (Н-05)



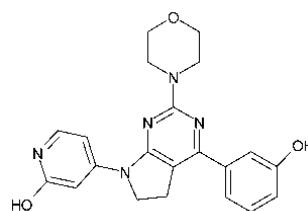
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 4-гідроксипіперидин, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (360 МГц, CD₃OD) δ (м.ч.) 7,95 (1H, д, J=5,9Гц), 7,61 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=7,7Гц), 7,25 (1H, т, J=7,8Гц), 6,79-6,93 (2H, м), 3,90-4,06 (4H, м), 3,81-3,87 (1H, м), 3,77 (8H, д, J=5,2Гц), 3,20 (2H, т, J=8,1Гц), 3,03-3,14 (2H, м), 1,85-1,97 (2H, м), 1,46-1,62 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 [M+H].

Приклад 1-Н-06

4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-ол (Н-06)



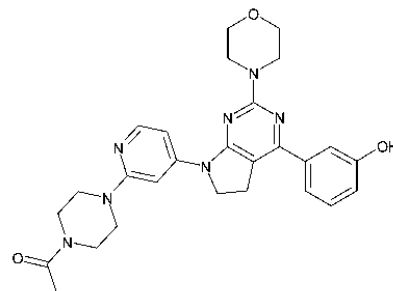
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 1М водний розчин гідроксиду натрію, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 7,38 (1H, с), 7,24-7,34 (4H, м), 6,85 (1H, д, J=7,7Гц), 6,20 (1H, с), 3,99 (2H, т, J=8,1Гц), 3,67-3,74 (8H, м), 3,24 (2H, т, J=8,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 392 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-07

1-(4-{4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піперазин-1-іл)-етанол (Н-07)



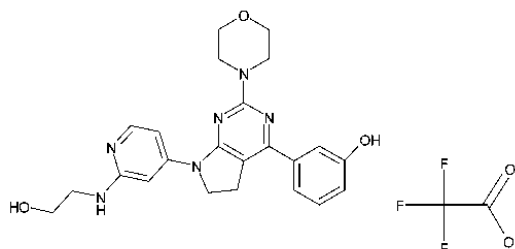
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи N-ацетилпіперазин, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 8,04 (1H, д, J=5,7Гц), 7,24-7,42 (4H, м), 7,17 (1H, дд, J=5,9, 1,7Гц), 6,85 (1H, дд, J=7,8, 1,3Гц), 4,08 (2H, т, J=8,1Гц), 3,68-3,80 (8H, м), 3,55 (4H, с), 3,45-3,50 (2H, м), 3,23-3,30 (2H, м), 2,05 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 502 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-08

3-{7-[2-(2-Гідрокси-етиламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-08)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 2-гідроксиетиламін, одержували бажану сполуку.

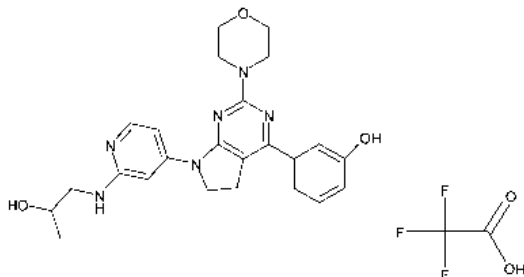
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (м.ч.): 9,65 (1H, шс), 8,20 (1H, шс), 7,88 (1H, д, J=7,5Гц), 7,69 (1H, шс), 7,26-7,42 (3H, м), 7,11 (1H, шс), 6,89 (1H, д, J=7,9Гц), 4,12 (2H, т, J=8,0Гц), 3,74 (8H, дд,

$J=12,3, 3,7\text{Гц}$), $3,62$ (2H, т, $J=5,4\text{Гц}$), $3,27-3,42$ (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 435 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-Н-09

3-{7-[2-(2-Гідрокси-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-09)



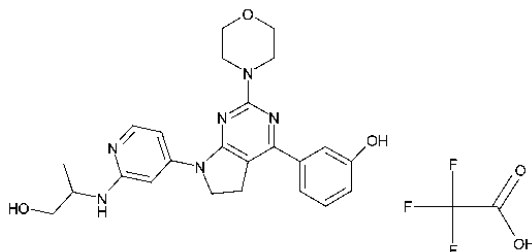
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 1-аміно-пропан-2-ол, одержували бажану сполуку.

$^1\text{Н-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 12,53 (1H, шс), 9,66 (1H, шс), 8,13 (1H, шс), 7,90 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,72 (1H, шс), 7,25-7,46 (3H, м), 7,10 (1H, шс), 6,89 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 4,12 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,83-3,92 (1H, м), 3,69-3,81 (8H, м), 3,27-3,36 (3H, м), 3,12-3,22 (1H, м), 1,15 (3H, д, $J=6,2\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 449 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-Н-10

3-{7-[2-(2-Гідрокси-1-метил-етиламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-10)



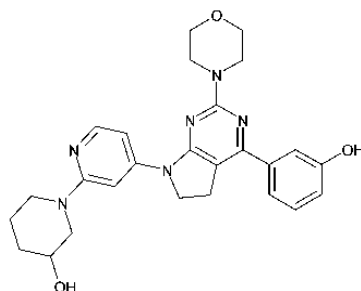
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 2-аміно-пропан-1-ол, одержували бажану сполуку.

$^1\text{Н-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 12,44 (1H, шс), 9,66 (1H, с), 7,98 (1H, шс), 7,88 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,74 (1H, шс), 7,27-7,43 (3H, м), 7,03 (1H, шс), 6,89 (1H, д, $J=10,4\text{Гц}$), 6,57 (1H, шс), 4,11 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,66-3,87 (9H, м), 3,50-3,57 (1H, м), 3,41-3,47 (1H, м), 3,30-3,33 (2H, м), 1,18 (3H, д, $J=6,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 449 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-Н-11

4'-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-3-ол (Н-11)



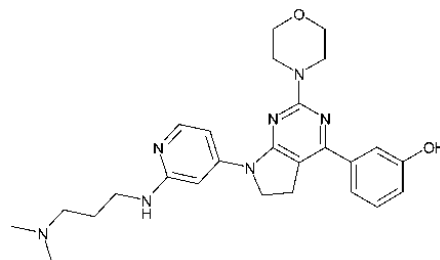
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 3-гідроксипіперидин, одержували бажану сполуку.

$^1\text{Н-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 9,68 (1H, шс), 7,98 (1H, д, $J=5,9\text{Гц}$), 7,52 (1H, д, $J=1,3\text{Гц}$), 7,23-7,41 (3H, м), 6,81-6,90 (2H, м), 4,84 (1H, шс), 4,16 (1H, дд, $J=12,2, 3,8\text{Гц}$), 3,99-4,10 (3H, м), 3,72 (8H, дд, $J=15,6, 4,9\text{Гц}$), 3,47 (1H, шс), 3,26 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 2,78-2,88 (1H, м), 2,66 (1H, дд, $J=12,3, 9,3\text{Гц}$), 1,87-1,95 (1H, м), 1,65-1,75 (1H, м), 1,28-1,48 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-Н-12

3-{7-[2-(3-Диметиламіно-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-фенол (Н-12)



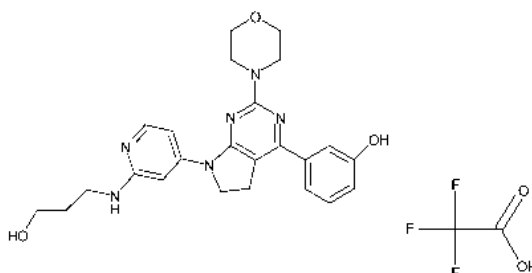
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи *N,N*-диметил-пропан-1,3-діамін, одержували бажану сполуку.

$^1\text{Н-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (м.ч.): 9,59 (1H, шс), 7,87 (1H, д, $J=5,9\text{Гц}$), 7,21-7,41 (3H, м), 7,04 (1H, дд, $J=6,0, 1,7\text{Гц}$), 6,80-6,89 (2H, м), 6,34 (1H, т, $J=5,6\text{Гц}$), 4,01 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 3,65-3,79 (8H, м), 3,16-3,29 (4H, м), 2,26 (2H, т, $J=7,0\text{Гц}$), 2,12 (6H, с), 1,60-1,70 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 476 ($[M+H]^+$).

Приклад 1-Н-13

3-{7-[2-(3-Гідрокси-пропіламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-13)



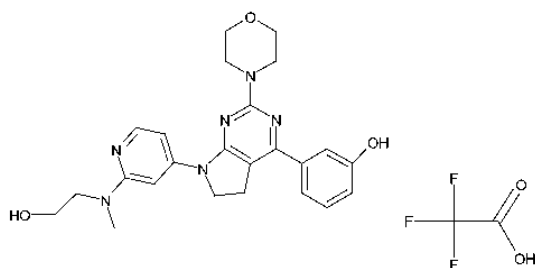
Використовуючи 3-гідроксипропіламін замість N-метилізобутиламіну в Прикладі 1-H-03 одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 12,54 (1H, шс), 9,64 (1H, с), 8,11 (1H, шс), 7,88 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,69 (1H, шс), 7,22-7,44 (3H, м), 7,06 (1H, шс), 6,85-6,92 (1H, м), 6,55 (1H, шс), 4,69 (1H, шс), 4,12 (2H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 3,68-3,83 (8H, м), 3,52 (2H, т, $J=6,0\text{Гц}$), 3,29-3,33 (4H, м), 1,70-1,82 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-14

3-(7-{2-[(2-Гідрокси-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-14)



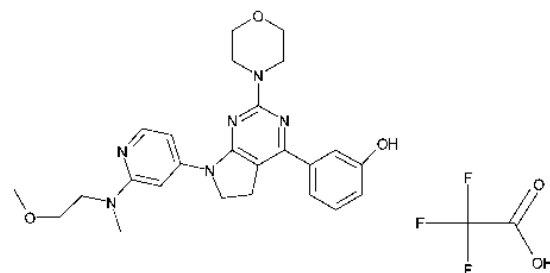
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи (2-гідроксиетил)метиламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,67 (1H, шс), 7,92 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,62 (1H, шс), 7,24-7,43 (4H, м), 6,86-6,93 (1H, м), 4,19 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,75 (8H, дд, $J=17,4$, $5,0\text{Гц}$), 3,67 (4H, с), 3,34 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,19 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-15

3-(7-{2-[(2-Метокси-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-15)



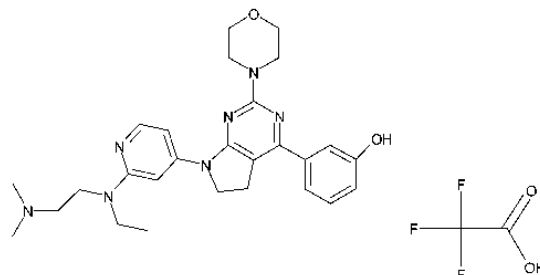
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи (2-метоксиетил)метиламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 12,52 (1H, шс), 9,65 (1H, с), 7,92 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 7,61 (1H, шс), 7,25-7,44 (3H, м), 7,24 (1H, шс), 6,86-6,92 (1H, м), 4,18 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,68-3,82 (10H, м), 3,57 (2H, т, $J=5,3\text{Гц}$), 3,33 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,27 (3H, с), 3,17 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 463 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-16

3-(7-{2-[(2-Диметиламіно-етил)-етил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-16)



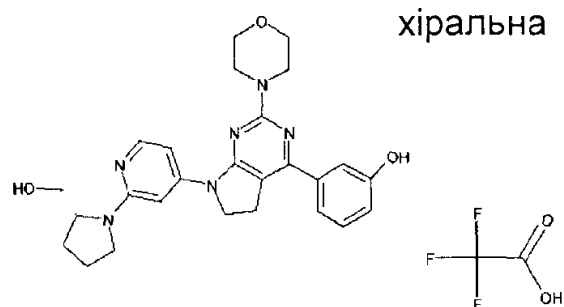
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи N,N-диметил-N'-етил-етилендіамін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,66 (1H, шс), 8,03 (1H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,23-7,50 (3H, м), 7,07 (1H, шс), 6,84-6,92 (1H, м), 4,16 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,89 (2H, т, $J=6,7\text{Гц}$), 3,74 (8H, дд, $J=14,9$, $4,8\text{Гц}$), 3,52-3,61 (2H, м), 3,28-3,39 (4H, м), 2,88 (6H, с), 1,16 (3H, т, $J=7,0\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 490 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-17

3-{7-[2-((R)-2-гідроксиметил-піролідин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-17)



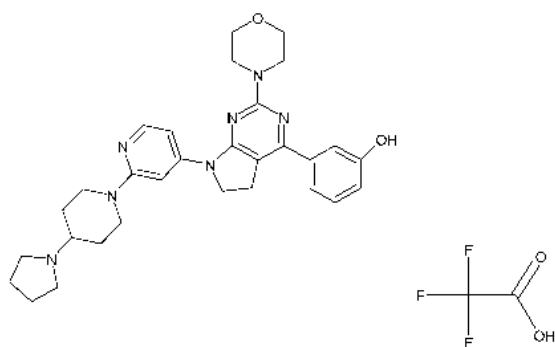
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи (R)-піролідин-2-іл-метанол, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 7,92 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,65 (1H, шс), 7,27-7,43 (3H, м), 7,21 (1H, шс), 6,89 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 4,13-4,23 (3H, м), 3,75 (8H, дд, $J=15,7$, $4,8\text{Гц}$), 3,37-3,65 (4H, м), 3,33 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 1,94-2,16 (4H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-18

3-[2-Морфолін-4-іл-7-(4-піролідин-1-іл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-18)



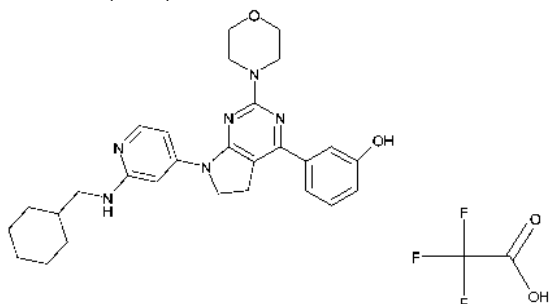
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи 4-піролідин-1-іл-піперидин, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 10,13 (1H, шс), 8,05 (1H, д, $J=7,1$ Гц), 7,74 (1H, шс), 7,28-7,44 (4H, м), 6,89 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 4,13-4,30 (4H, м), 3,75 (8H, д, $J=7,1$ Гц), 3,53-3,63 (2H, м), 3,39-3,49 (1H, м), 3,34 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,06-3,22 (4H, м), 2,21 (2H, д, $J=10,6$ Гц), 1,97-2,08 (2H, м), 1,82-1,93 (2H, м), 1,60-1,76 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 528 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-19

3-{7-[2-(Циклогексилметил-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-19)



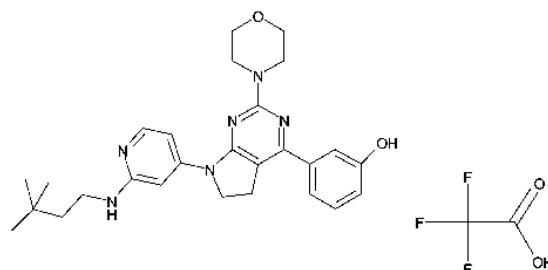
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи C-циклогексилметиламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 12,40 (1H, шс), 9,64 (1H, с), 7,87 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,24-7,45 (3H, м), 6,84-6,99 (2H, м), 4,11 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,66-3,82 (8H, м), 3,27-3,32 (2H, м), 3,13 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 1,52-1,84 (6H, м), 1,10-1,33 (3H, м), 0,92-1,04 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-20

3-{7-[2-(3,3-Диметил-бутиламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (H-20)



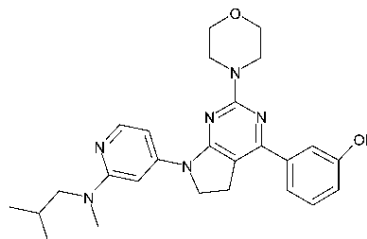
Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи 3,3-диметилбутиламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 12,51 (1H, шс), 9,64 (1H, шс), 8,09 (1H, шс), 7,89 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,75-7,86 (1H, м), 7,25-7,48 (3H, м), 6,89 (2H, д, $J=6,6$ Гц), 4,12 (2H, т, $J=8,1$ Гц), 3,64-3,86 (8H, м), 3,22-3,32 (4H, м), 1,47-1,63 (2H, м), 0,96 (9H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-21

3-{7-[2-(Ізобутил-метил-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-21)



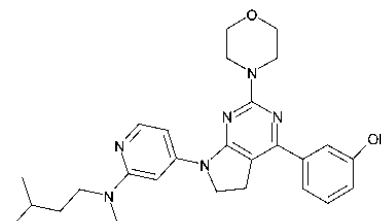
Використовуючи ізобутилметиламін замість N-метилізобутиламіну в Прикладі 1-H-03 одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 7,96 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 7,37 (1H, с), 7,23-7,33 (2H, м), 7,13 (1H, с), 6,93 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 6,83 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 4,06 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 3,72 (8H, дд, $J=19,5, 5,0$ Гц), 3,37 (2H, д, $J=7,5$ Гц), 3,25 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,00 (3H, с), 1,97-2,11 (1H, м), 0,85 (6H, д, $J=6,8$ Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-H-22

3-{7-[2-[Метил-(3-метил-бутил)-аміно]-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол (H-22)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-H-03, використовуючи метил-(3-метил-бутил)-амін, одержували бажану сполуку.

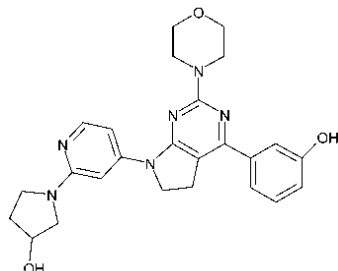
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 7,97 (1H, д, $J=5,7$ Гц), 7,38 (1H, с), 7,23-7,34 (2H, м), 7,10 (1H, с), 6,94 (1H, дд, $J=5,7, 1,8$ Гц), 6,80-6,86 (1H, м), 4,05 (2H, т, $J=8,2$ Гц), 3,72 (8H, дд, $J=18,1,$

4,9Гц), 3,51-3,59 (2H, м), 3,25 (2H, т, J=8,2Гц), 2,96 (3H, с), 1,48-1,60 (1H, м), 1,36-1,45 (2H, м), 0,91 (6H, д, J=6,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 475 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-23

1-{4-[4-(3-Гідрокси-феніл)-2-морфолін-4-іл]-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піролідин-3-ол (Н-23)



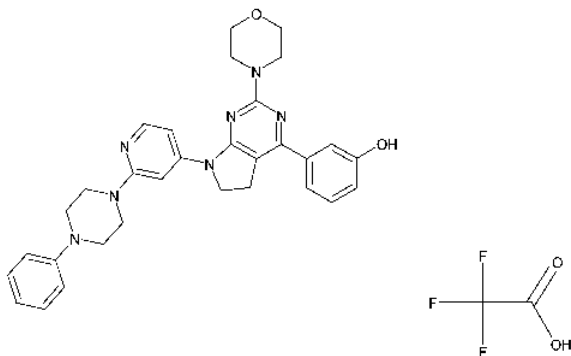
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 3-гідроксипіролідин, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 7,96 (1H, д, J=5,9Гц), 7,39 (1H, с), 7,23-7,36 (2H, м), 7,11 (1H, с), 6,82-6,93 (2H, м), 4,98 (1H, шс), 4,39 (1H, шс), 4,06 (2H, т, J=8,1Гц), 3,66-3,81 (8H, м), 3,40-3,51 (2H, м), 3,21-3,31 (4H, м), 1,98-2,08 (1H, м), 1,85-1,94 (1H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 461 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-24

3-{2-Морфолін-4-іл-7-[2-(4-феніл-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-24)



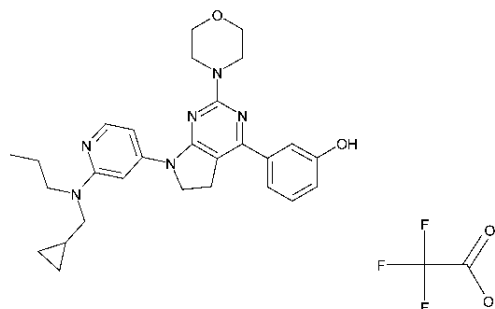
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи N-фенілпіперазин, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 8,03 (1H, д, J=7,3Гц), 7,80 (1H, шс), 7,21-7,44 (6H, м), 7,02 (2H, д, J=8,9Гц), 6,89 (1H, д, J=9,0Гц), 6,84 (1H, т, J=7,3Гц), 4,15-4,24 (2H, м), 3,71-3,82 (12H, м), 3,30-3,40 (6H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 536 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-25

3-{7-[2-(Циклопропілметил-пропіл-аміно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-25)



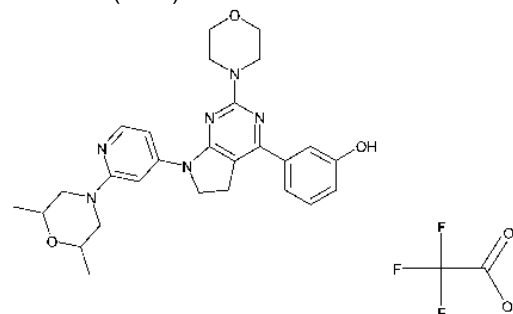
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи циклопропілметилпропіламін, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,66 (1H, шс), 7,92 (1H, д, J=7,3Гц), 7,26-7,43 (4H, м), 6,89 (1H, д, J=9,0Гц), 4,20 (2H, т, J=8,2Гц), 3,68-3,84 (8H, м), 3,55 (2H, т, J=7,7Гц), 3,46 (2H, д, J=6,6Гц), 3,28-3,33 (2H, м), 1,55-1,68 (2H, м), 1,07-1,17 (1H, м), 0,91 (3H, т, J=7,3Гц), 0,51-0,58 (2H, м), 0,39 (2H, к, J=4,8Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 487 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-26

3-{7-[2-(2,6-Диметил-морфолін-4-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-26)



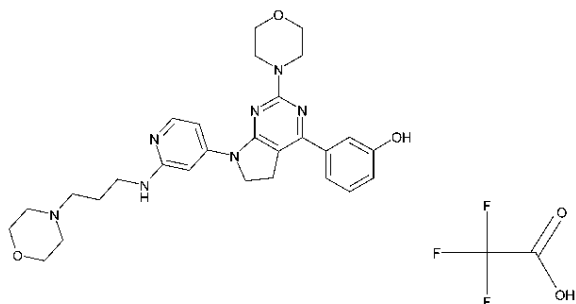
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 2,6-диметилморфолін, одержували бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.): 9,67 (1H, шс), 8,02 (1H, д, J=7,1Гц), 7,77 (1H, шс), 7,25-7,46 (4H, м), 6,89 (1H, д, J=7,9Гц), 4,19 (2H, т, J=8,2Гц), 3,98 (2H, д, J=11,9Гц), 3,68-3,82 (10H, м), 3,27-3,40 (2H, м), 2,68-2,79 (2H, м), 1,18 (6H, д, J=6,2Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 489 ([M+H]⁺).

Приклад 1-Н-27

3-{2-Морфолін-4-іл-7-[2-(3-морфолін-4-іл-пропіламіно)-піридин-4-іл]-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-27)



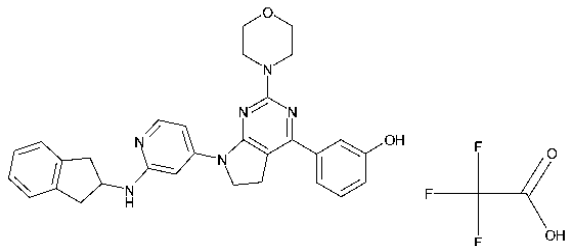
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 3-морфолін-4-іл-пропіламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 8,42 (1H, шс), 7,95 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,77 (1H, шс), 7,26-7,47 (3H, м), 6,84-7,09 (2H, м), 4,13 (2H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 3,99 (1H, шс), 3,70-3,82 (8H, м), 3,46-3,58 (8H, м), 3,29-3,44 (4H, м), 3,10-3,24 (2H, м), 1,92-2,06 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 518 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-Н-28

3-{7-[2-(Індан-2-іламіно)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-28)



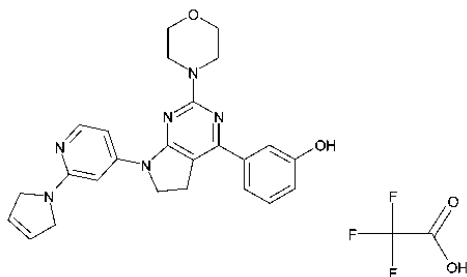
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи індан-2-іламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 12,55 (1H, шс), 9,65 (1H, с), 8,49 (1H, шс), 7,90-8,00 (1H, м), 7,15-7,44 (7H, м), 6,89 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 4,42-4,59 (1H, м), 4,01-4,18 (2H, м), 3,55-3,80 (8H, м), 3,38-3,47 (2H, м), 3,26-3,30 (2H, м), 2,92 (2H, дд, $J=15,9, 5,3\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 507 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-Н-29

3-{7-[2-(2,5-Дигідро-пірол-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл}-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-29)



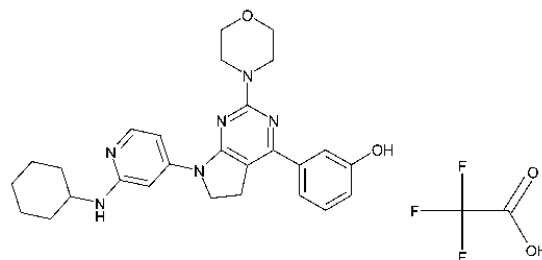
Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи 2,5-дигідро-1Н-пірол, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,65 (1H, с), 7,97 (1H, д, $J=7,3\text{Гц}$), 7,59-7,68 (1H, м), 7,26-7,44 (4H, м), 6,89 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 6,11 (2H, с), 4,33 (4H, с), 4,20 (2H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 3,76 (8H, дд, $J=16,7, 4,9\text{Гц}$), 3,27-3,32 (2H, м).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 443 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-Н-30

3-[7-(2-Циклогексиламіно-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл]-фенол, сіль з трифтороцтовою кислотою (Н-30)



Таким же самим чином як в Прикладі 1-Н-03, використовуючи циклогексиламін, одержували бажану сполуку.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.): 9,66 (1H, с), 8,16 (1H, шс), 7,78-7,92 (2H, м), 7,23-7,44 (3H, м), 6,76-6,92 (2H, м), 4,09 (2H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 3,74 (8H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 3,56 (1H, шс), 3,25-3,33 (2H, м), 1,87-1,97 (2H, м), 1,70-1,79 (2H, м), 1,09-1,43 (6H, м).

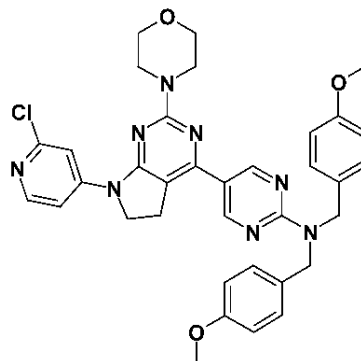
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 1-Н-31

5-[2-Морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (Н-31)

Стадія А

{5-[7-(2-Хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін



Біс-(4-метоксибензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (1,65 г) суспендували в диметилформаміді (20 мл), після чого додавали 2-хлор-4-йодпіридин (805 мг), ацетат паладію (35 мг), трифенілфосфін (81 мг) і фосфату калію (1,95 г) і барботували аргон 10 хвилин при опро-

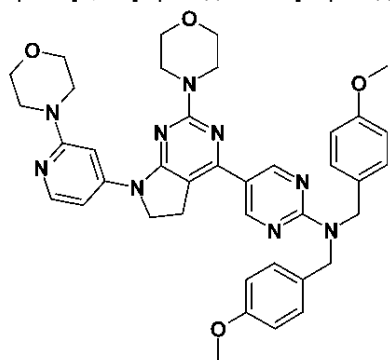
міненні ультразвуком. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 1 години і охолоджували до кімнатної температури, після чого додавали воду (50 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (100 мл) і дихлорметаном (100 мл) і об'єднані органічні шари промивали розсоллом, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), після чого суспендували залишок етилацетат/гексан (10мл/50 мл). Осад фільтрували і промивали гексаном, після чого сушили при пониженому тиску, одержуючи жовтий порошок (1,75 г, 88%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 8,99 (2H, с), 8,27 (1H, д, J=5,7Гц), 7,82 (1H, д, J=1,9Гц), 7,71 (1H, дд, J=5,7, 1,9 Гц), 7,20 (4H, д, J=8,4Гц), 6,86 (4H, д, J=8,4Гц), 4,84 (4H, с), 4,08 (2H, т, J=8,4Гц), 3,81-3,89 (8H, м), 3,80 (6H, с), 3,36 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 651 [(M+H)⁺].

Стадія В

Біс-(4-метокси-бензил)-{5-[2-морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-амін



До розчину {5-[7-(2-хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-аміну (50 мг) одержаного на Стадії А, т-бутоксиду натрію (50 мг) і комплексу паладій дибензіліденацетон (6 мг) суспендованого в толуолі (1,5 мл) барботували аргон 5 хвилин. Додавали морфолін (10 мкл) і 2,8,9-триізобутил-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфа-біцикло[3.3.3]ундекан (6,9 мг), після чого перемішували при 110°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (5 мл), після чого екстрагували дихлорметаном (10 мл×2). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=50/1), одержуючи жовту аморфну речовину (46 мг, 85%).

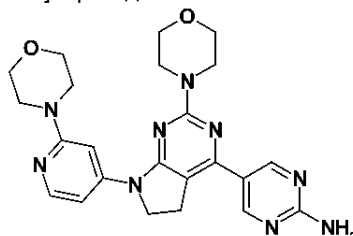
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 8,99 (2H, с), 8,14 (1H, д, J=6,2Гц), 7,40-7,46 (1H, м), 7,20 (4H, д, J=8,4Гц), 7,02-7,10 (1H, м), 6,86 (4H, д, J=8,7Гц), 4,84 (4H, с), 4,11 (2H, т, J=8,4Гц), 3,76-

3,89 (18H, м), 3,55-3,62 (4H, м), 3,34 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 702 [(M+H)⁺].

Стадія С

5-[2-Морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін



Біс-(4-метокси-бензил)-{5-[2-морфолін-4-іл-7-(2-морфолін-4-іл-піридин-4-іл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-амін (48 мг) одержаний на Стадії В перемішували в TFA (0,5 мл) при 80°C протягом 2,5 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, розчинник відганяли при пониженому тиску. Реакційну суміш підлугувували водним розчином бікарбонату натрію (рН 8 - 9), після чого екстрагували дихлорметаном (10/1, 20 мл(3)). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом і сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=20/1), одержуючи жовту тверду речовину (16 мг, 51%).

¹H-ЯМР (300 МГц, TFA-d) δ (м.ч.): 9,24 (2H, с), 8,04-8,10 (2H, м), 7,16-7,18 (1H, м), 4,53-4,58 (2H, м), 4,10-4,26 (12H, м), 3,84-3,95 (4H, м), 3,45-3,51 (2H, м).

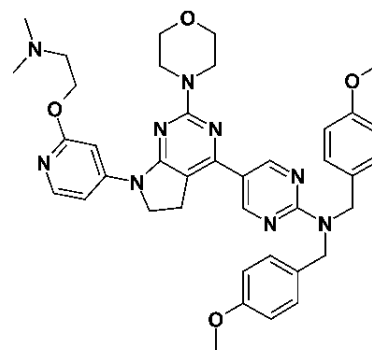
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 462 [(M+H)⁺].

Приклад 1-Н-32

5-[7-(2-Диметиламіноетокси-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (Н-32)

Стадія А

{5-[7-(2-(2-Диметиламіноетокси)-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін



Гідрид натрію (15 мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 5 еквівалентів) і N,N-

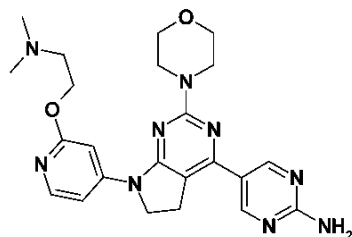
диметиламіноетанол (39 мкл, 5 еквівалентів) додавали до толуолу (1,3 мл). Після кип'ятіння 5 хвилин перемішували при 50°C протягом 15 хвилин. Додавали {5-[7-(2-Хлор-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метоксибензил)-амін (50 мг) одержаний на Стадії А в Прикладі 1-Н-31, після чого кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі і реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=30/1 - 10/1), одержуючи безбарвну тверду речовину (54 мг, 100%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 8,99 (2H, с), 8,05 (1H, д, J=6,1Гц), 7,77 (1H, дд, J=6,1, 1,9Гц), 7,17-7,21 (4H, м), 6,84-6,90 (5H, м), 4,84 (4H, с), 4,56 (2H, bs), 4,03-4,08 (2H, м), 3,80-3,85 (14H, м), 3,30-3,35 (2H, м), 2,96 (2H, шс), 2,52 (6H, шс).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 705 [(M+H)⁺].

Стадія В

5-[7-(2-Диметиламіноетокси-піридин-4-іл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін



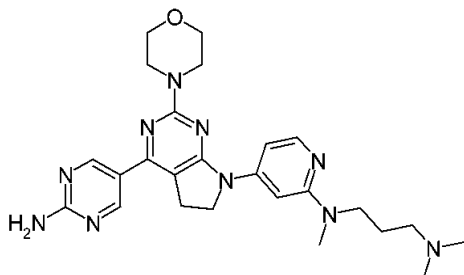
Проводили таку ж саму операцію як на Стадії С в Прикладі 1-Н-31, після чого очищали колонковою хроматографією на аміносиликагелі (дихлорметан/метанол=100/1), одержуючи безбарвну тверду речовину (12 мг, 36%).

¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 8,88 (2H, с), 8,06 (1H, д, J=6,1Гц), 7,76 (1H, дд, J=6,1, 1,9Гц), 6,84-6,87 (1H, м), 5,31 (2H, с), 4,43-4,46 (2H, м), 4,01-4,07 (2H, м), 3,84 (8H, м), 3,27-3,32 (2H, м), 2,75-2,79 (2H, м), 2,38 (6H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 464 [(M+H)⁺].

Приклад 1-Н-33

N-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-N,N',N'-триметил-пропан-1,3-діамін (Н-33)



На Стадії В в Прикладі 1-Н-31, використовуючи N,N',N'-триметил-пропан-1,3-діамін замість морфоліну, проводили таку ж саму операцію і

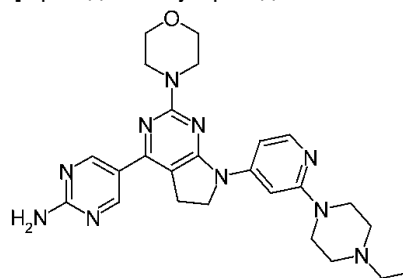
надалі проводили таку ж саму операцію як на Стадії С в Прикладі 1-Н-31, одержуючи бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,08 (1H, д, J=5,7Гц), 7,11 (1H, с), 6,88 (1H, дд, J=5,7Гц, 1,9Гц), 5,26 (2H, с), 4,09 (2H, м), 3,83 (8H, м), 3,61 (2H, м), 3,28 (2H, м), 3,06 (3H, с), 2,31 (2H, м), 2,22 (6H, с), 1,78 (2H, м).

PXMS (ESI⁺) m/z 491 [(M+H)⁺].

Приклад 1-Н-34

5-[7-[2-(4-Етил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (Н-34)



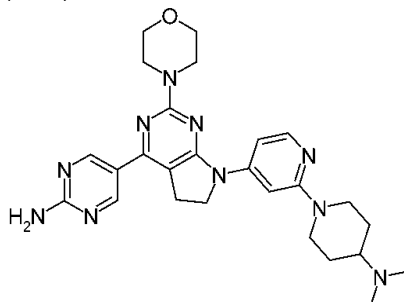
На Стадії В в Прикладі 1-Н-31, використовуючи 4-етил-піперазин замість морфоліну, проводили таку ж саму операцію і надалі проводили таку ж саму операцію як на Стадії С в Прикладі 1-Н-31, одержуючи бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,13 (1H, д, J=5,7Гц), 7,43 (1H, с), 6,92 (1H, д, J=5,3Гц), 5,26 (2H, с), 4,09 (2H, м), 3,83 (8H, м), 3,63 (4H, м), 3,29 (2H, м), 2,65 (4H, м), 2,64 (2H, м), 1,17 (3H, м).

PXMS (ESI⁺) m/z 489 [(M+H)⁺].

Приклад 1-Н-35

{4'-[4-(2-Аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл]-диметил-амін (Н-35)



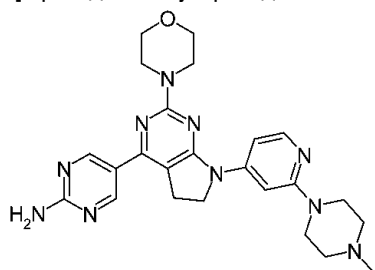
На Стадії В в Прикладі 1-Н-31, використовуючи 4-диметиламіно-біпіридин замість морфоліну, проводили таку ж саму операцію і надалі проводили таку ж саму операцію як на Стадії С в Прикладі 1-Н-31, одержуючи бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2H, с), 8,11 (1H, д, J=5,7Гц), 7,49 (1H, с), 6,83 (1H, д, J=5,3Гц), 5,23 (2H, с), 4,35 (2H, м), 4,09 (2H, м), 3,83 (8H, м), 3,29 (2H, м), 2,86 (2H, м), 2,31 (6H, с), 1,91 (2H, м), 1,53 (2H, м).

PXMS (ESI⁺) m/z 503 [(M+H)⁺].

Приклад 1-Н-36

5-{7-[2-(4-Метил-піперазин-1-іл)-піридин-4-іл]-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іламін (Н-36)



На Стадії В в Прикладі 1-Н-31, використовуючи 1-метил-піперазин замість морфоліну, проводили таку ж саму операцію і надалі проводили таку ж саму операцію як на Стадії С в Прикладі 1-Н-31, одержуючи бажану сполуку.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (м.ч.): 8,89 (2Н, с), 8,13 (1Н, д, J=6,1Гц), 7,42 (1Н, с), 6,93 (1Н, м), 5,24 (2Н, с), 4,09 (2Н, т, J=7,6Гц), 3,83 (8Н, м), 3,67 (4Н, м), 3,29 (2Н, т, J=7,6Гц), 2,65 (4Н, м), 2,43 (3Н, с).

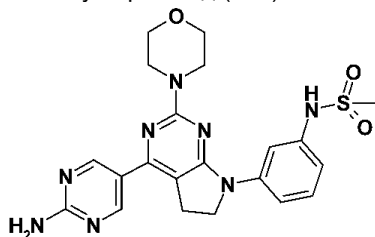
РХМС (ECI+) m/z 475 ([M+H]⁺).

Приклад 1-І

Біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін використовуваний в наступному Прикладі 1-І-01 одержували згідно з Прикладом 1-І-02 описаним далі.

Приклад 1-І-01

N-{3-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-метансульфонамід (І-01)



Біс-(4-метоксибензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (162 мг), ацетат паладію (1,0 мг, 0,015 еквівалентів), S-Phos (3,7 мг, 0,03 еквівалентів) і фосфат калію (128 мг, 2 еквівалентів) перемішували в диметилформаміді (3 мл) при 100°C протягом 1 години в потоці аргону. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали воду (20 мл) і одержаний

осад фільтрували, після чого промивали ефіром, одержуючи

біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-7-(3-нітро-феніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін як жовтий порошок (138 мг, 70%). Згаданий вище жовтий порошок суспендували в етанол/вода (5 мл/5 мл) і додавали гідросульфід натрію (110 мг, 3 еквіваленти), після чого кип'ятили 3 години. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і розводили 20 мл води і надалі одержаний осад фільтрували і сушили одержуючи {5-[7-(3-аміно-феніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]-піримідин-2-іл}-біс-(4-метокси-бензил)-амін як жовтий порошок (122 мг, 93%). Згаданий вище жовтий порошок (50 мг) розчиняли в піридині (1 мл) і додавали мезилхлорид (13 мкл, 2 еквівалентів), після чого перемішували протягом 5 годин. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію (10 мл), після чого екстрагували етилацетатом (10 мл×2) і об'єднані органічні шари промивали розсолем і сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і надалі одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на аміносилікагелі (дихлорметан), одержуючи N-[3-(4-[2-біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл]-метансульфонамід як блідо-жовту тверду речовину (38 мг, 68%). Одержану тверду речовину (38 мг) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (2 мл), після чого кип'ятили 5 годин в присутності N-ацетилцистеїну (20 мг, 2,2 еквівалентів). Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок розводили метанолом (500 мкл) і водою (3 мл), одержаний осад фільтрували і промивали ефіром, одержуючи вказану в заголовку сполуку як сірувато-білий порошок (24 мг, 96%).

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.ч.): 8,81 (2Н, с), 7,81 (1Н, с), 7,37 (1Н, д, J=7,7Гц), 7,27 (1Н, т, J=8,1Гц), 7,09 (2Н, с), 6,81 (1Н, д, J=7,7Гц), 4,05 (2Н, т, J=8,6Гц), 3,75-3,65 (8Н, м), 3,28 (2Н, т, J=8,6Гц), 2,92 (3Н, с).

ECI (PX-МС позитивна методика) m/z 469 [(M+H)⁺].

[Приклад 2]

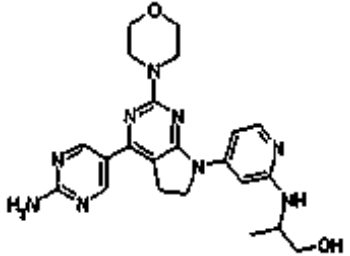
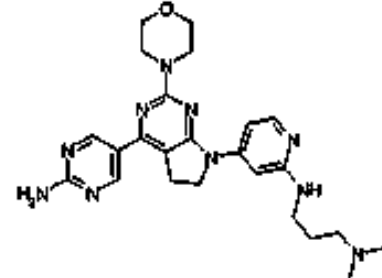
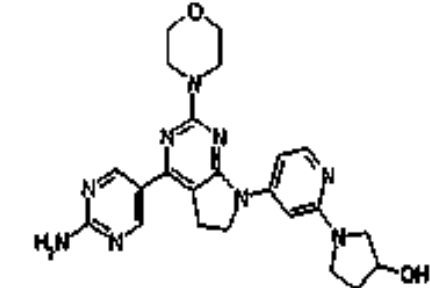
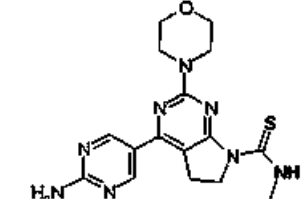
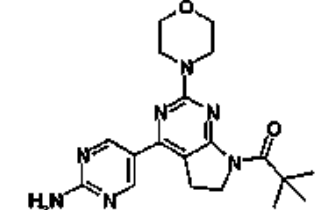
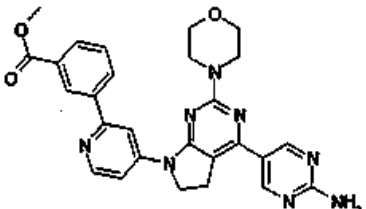
Наступні сполуки можна синтезувати таким же самим чином як показано в приведеному вище Прикладі.

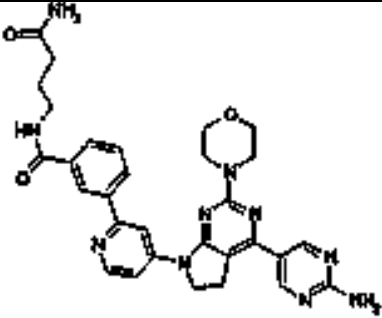
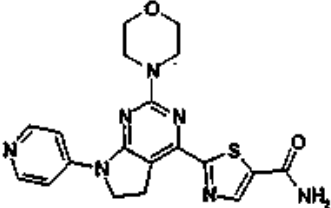
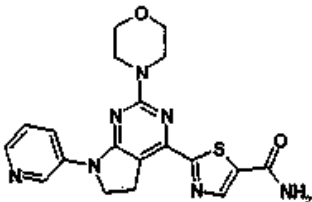
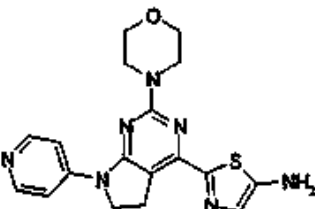
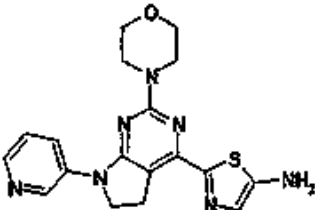
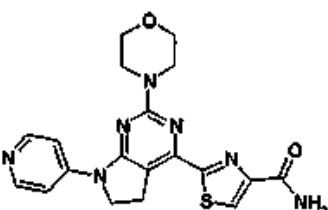
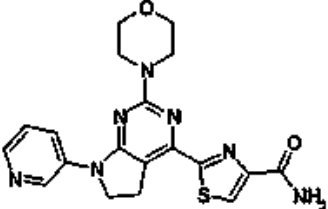
Структурна формула	Назва сполуки
	1-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіно}-пропан-2-ол

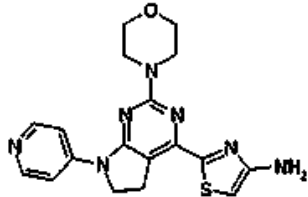
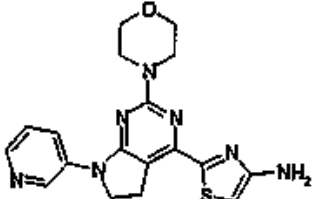
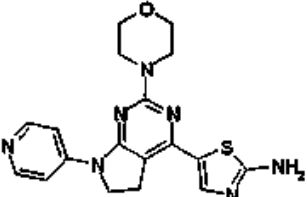
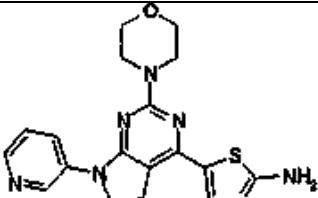
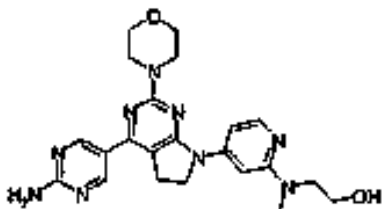
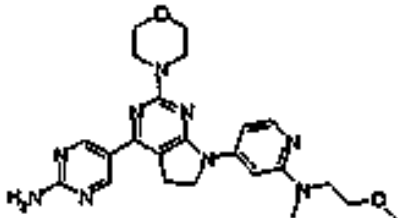
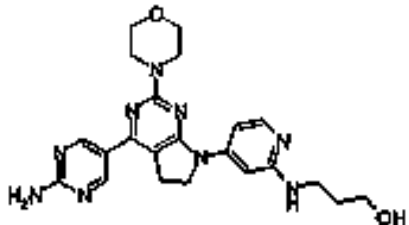
719

97483

720

	2-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіно}-пропан-1-ол
	N-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-N',N'-диметил-пропан-1,3-діамін
	1-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-піролідін-3-ол
	4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-карботіо кислоти метиламід
	1-{4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл}-2,2-диметил-пропан-1-он
	3-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-бензойної кислоти метиловий естер

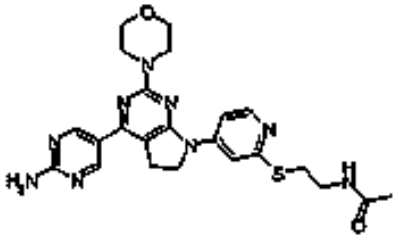
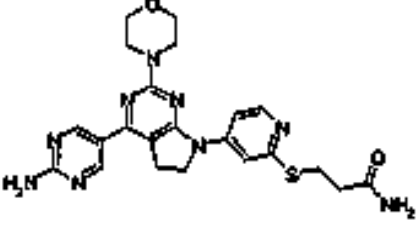
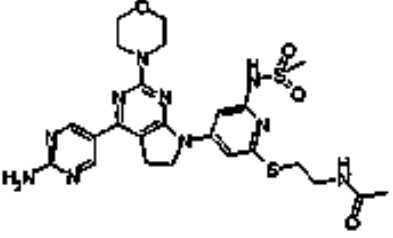
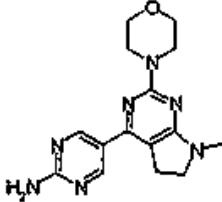
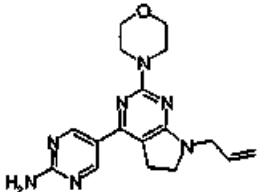
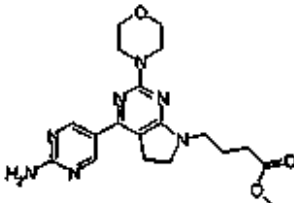
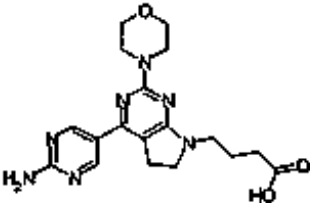
	3-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}- <i>N</i> -(3-карбамоїл-пропіл)-бензамід
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- <i>d</i>]-піримідин-4-іл)-тіазол-5-карбонової кислоти амід
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- <i>d</i>]-піримідин-4-іл)-тіазол-5-карбонової кислоти амід
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- <i>d</i>]-піримідин-4-іл)-тіазол-5-іламін
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- <i>d</i>]-піримідин-4-іл)-тіазол-5-іламін
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- <i>d</i>]-піримідин-4-іл)-тіазол-4-карбонової кислоти амід
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3- <i>d</i>]-піримідин-4-іл)-тіазол-4-карбонової кислоти амід

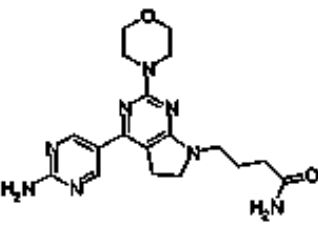
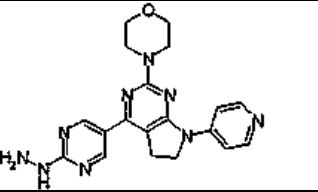
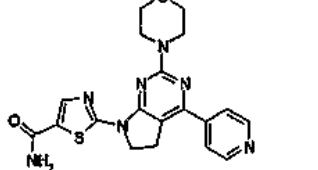
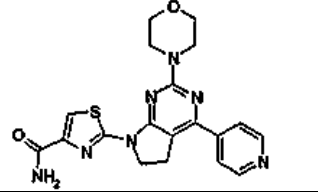
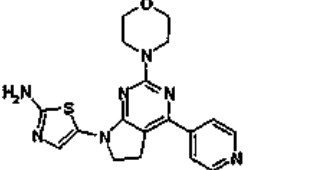
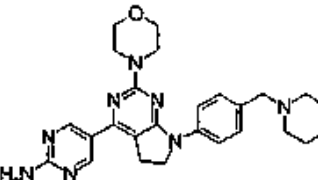
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]-піримідин-4-іл)-тіазол-4-іламін
	2-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]-піримідин-4-іл)-тіазол-4-іламін
	5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]-піримідин-4-іл)-тіазол-2-іламін
	5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-3-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]-піримідин-4-іл)-тіазол-2-іламін
	2-({4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-метил-аміно)-етанол
	5-(7-{2-[(2-метокси-етил)-метил-аміно]-піридин-4-іл}-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-піридин-2-іламін
	3-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіно}-пропан-1-ол

725

97483

726

	N-(2-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ілсульфаніл}-етил)-ацетамід
	3-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-ілсульфаніл}-пропіонамід
	N-(2-{4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-6-метансульфоніламіно-піридин-2-ілсульфаніл}-етил)-ацетамід
	5-(7-метил-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін
	5-(7-аліл-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іламін
	4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-масляної кислоти метиловий естер
	4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-масляна кислота

	4-[4-(2-аміно-піримідин-5-іл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]-бутирамід
	[5-(2-морфолін-4-іл-7-піридин-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]-піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-гідразин
	2-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]-піримідин-7-іл)-тіазол-5-карбонової кислоти амід
	2-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]-піримідин-7-іл)-тіазол-4-карбонової кислоти амід
	5-(2-морфолін-4-іл-4-піридин-4-іл-5,6-дигідро-піроло[2,3-d]-піримідин-7-іл)-тіазол-2-іамін
	5-(2-морфолін-4-іл-7-{4-[4-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-ілметил]-феніл}-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іамін

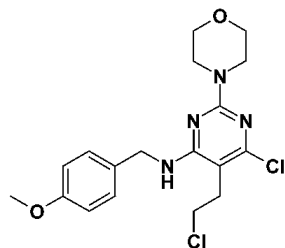
Тут далі, описується спосіб одержання проміжної сполуки використовуваної для одержання сполук формули (I) представленого винаходу.

Приклад 1-J-01

4-(3-т-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-d]піримідин (J-01)

Стадія А1

{[6-Хлор-5-(2-хлоретил)-2-морфолін-4-іл]-піримідин-4-іл}-(4-метоксибензил)-амін (J-01-A1)



4-[4,6-Дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфолін (2,9 г) одержаний на Стадії В в Прик-

ладі 1-В-01, 4-метоксибензиламін (1,91 мл) і діізопропілетиламін (3,40 мл) розчиняли в ацетонітрилі (40 мл), після чого кип'ятили 10 годин. Потім додавали 4-метоксибензиламін (0,64 мл) і діізопропілетиламін (0,85 мл), після чого кип'ятили 1 годину. Після концентрування розчинника при пониженому тиску, залишок розчиняли в етилацетаті (150 мл), який промивали насиченим водним розчином хлориду амонію (200 мл) і розсолом (200 мл), після чого сушили над сульфатом натрію. Осушник відфільтровували, після чого концентрували і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол=100/0 - 100/1), одержуючи бажану сполуку як жовту тверду речовину (2,13г, 55%).

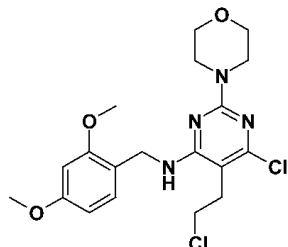
¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,23 (2H, д, J=8,7Гц), 6,87 (2H, д, J=8,7Гц), 5,16 (1H, т, J=5,4Гц), 4,55 (2H, д, J=5,4Гц), 3,80 (3H, с), 3,68-

3,78 (8H, м), 3,62 (2H, т, J=7,3Гц), 2,91 (2H, т, J=7,3Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 361 [(M+H)⁺].

Стадія A2

{[6-Хлор-5-(2-хлоретил)-2-морфолін-4-іл]-піримідин-4-іл}-(2,4-диметоксибензил)-амін (J-01-A2)



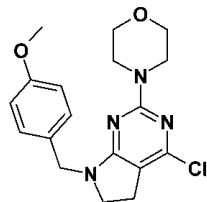
Таким же самим чином як на Стадії A1, з 4-[4,6-дихлор-5-(2-хлоретил)-піримідин-2-іл]-морфоліну і 2,4-диметоксибензиламіну, одержували бажану сполуку як жовту тверду речовину.

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,16 (1H, д, J=8,2Гц), 6,48 (1H, д, J=2,3Гц), 6,42 (1H, дд, J=8,2, 2,3Гц), 5,43 (1H, т, J=5,6Гц), 4,52 (2H, д, J=5,6Гц), 3,86 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,70-3,77 (8H, м), 3,55 (2H, т, J=7,6Гц), 2,89 (2H, т, J=7,6Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 427 [(M+H)⁺].

Стадія B1

4-Хлор-7-(4-метоксибензил)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (J-01-B1)



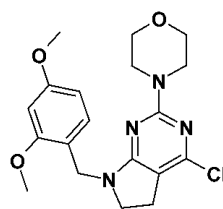
Сполуку J-01-A1 (2,30 г) одержану як описано вище розчиняли в ацетонітрилі (290 мл) і додавали карбонат цезію (5,65 г) і натрій йодид (1,83 г), після чого кип'ятили 10 годин. Реакційну суміш розводили водою (200 мл), після чого екстрагували етилацетатом (200 мл×2). Після промивання органічного шару розсоллом і висушування над сульфатом натрію, осушник відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи блідо-жовтий порошок (2,10 г). Неочищений продукт використовували для наступної реакції без очищення.

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,19 (2H, д, J=8,5Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5Гц), 4,48 (2H, с), 3,80 (3H, с), 3,70-3,80 (8H, м), 3,43 (2H, т, J=8,4Гц), 2,87 (2H, т, J=8,4Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 361 [(M+H)⁺].

Стадія B2

4-Хлор-7-(2,4-диметоксибензил)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (J-01-B2)



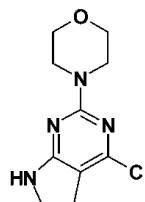
Таким же самим чином як на Стадії B1, з сполуки J-01-A2 одержаної як описано вище, одержували бажану сполуку як блідо-жовтий порошок. Неочищений продукт використовували для наступної реакції без очищення.

¹H-ЯМР (270 МГц, CDCl₃) δ (м.ч.): 7,14 (1H, д, J=7,9Гц), 6,46 (1H, д, J=2,2Гц), 6,42 (1H, дд, J=7,9, 2,2Гц), 4,49 (2H, с), 3,81 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,61-3,81 (8H, м), 3,50 (2H, т, J=8,7Гц), 2,86 (2H, т, J=8,7Гц).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 391 [(M+H)⁺].

Стадія C

4-Хлор-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин (J-01-C)



[Спосіб C-1]

Сполуку J-01-B1 (1,87 г) одержану як описано вище розчиняли в трифтороцтовій кислоті (5,2 мл) і додавали концентровану сірчану кислоту (290 мкл, 1,05 еквівалентів), після чого кип'ятили 3 годин. Надлишкову кількість розчинника видаляли при пониженому тиску і одержаний залишок виливали на льодяну воду (приб. 25 мл), після чого нейтралізували 5M гідроксидом натрію при охолодженні льодом. Реакційну суміш двічі екстрагували етилацетат/тетрагідрофуран (4/1, 150 мл), і органічний шар промивали розсоллом, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску, одержуючи блідо-коричневий порошок (1,78 г). Неочищений продукт використовували для наступної реакції без очищення.

[Спосіб C-2]

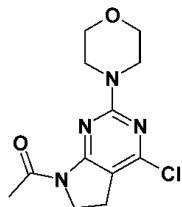
Сполуку J-01-B2 (2,6 г) одержану як описано вище розчиняли в трифтороцтовій кислоті (6,7 мл), після чого кип'ятили 1 годину. Надлишкову кількість розчинника видаляли при пониженому тиску і одержаний залишок виливали на льодяну воду (приб. 70 мл), після чого нейтралізували насиченим водним бікарбонатом натрію при охолодженні льодом. Одержаний осад фільтрували, промивали водою і надалі азеотропували з толуолом, після чого сушили при пониженому тиску, одержуючи фіолетовий порошок (2,94 г). Неочищений продукт використовували для наступної реакції без очищення.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 4,91 (1H, шс), 3,70 (8H, с), 3,64 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 2,99 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 241 $[(M+H)^+]$.

Стадія D

1-(4-Хлор-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-етанон (J-01-D)



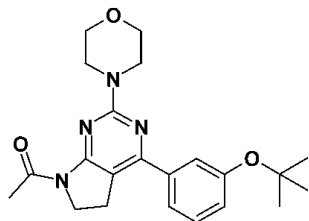
Сполуку J-01-C (2,94 г) одержану як описано вище, диметиламінопіридин (28 мг) і піридин (2,48 мл) додавали до ацетонітрилу (50 мл) і повільно по краплям при охолодженні льодом додавали ацетилхлорид (1,67 мл). Температуру реакційної суміші піднімали до кімнатної температури, після чого перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили водою (200 мл) і етилацетатом (200 мл) і нерозчинні речовини відфільтровували через Целіт і Целіт промивали етилацетатом. Органічний шар фільтрату відокремлювали і водний шар екстрагували етилацетатом (200 мл). Органічні шари об'єднували і промивали розсолон, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан=3/0 - 2/1), одержуючи бажану сполуку (1,67 г) як блідо-жовтий порошок.

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 4,04 (2H, т, $J=8,5\text{Гц}$), 3,66-3,78 (8H, шс), 2,92 (2H, т, $J=8,5\text{Гц}$), 2,62 (3H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 283 $[(M+H)^+]$.

Стадія E

1-[4-(3-*t*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-етанон (J-01-E)



Сполуку J-01-D (2,94 г) одержану як описано вище, ацетат паладію (23 мг), S-Phos (87 мг), фосфат калію (6,61 г) і 3-*t*-бутоксифенілборної кислоти пінаколовий естер (3,15 г) розчиняли в диметилформаміді (20 мл). Потім три рази промивали аргонном при опроміненні ультразвуком при пониженому тиску. Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 1 години і потім залишали охолоджуватись, суміш розводили етилацетат/вода (100 мл/150 мл) і потім органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували

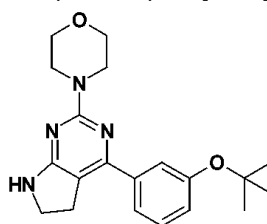
етилацетатом (150 мл×2) і об'єднані органічні шари промивали розсолон, після чого сушили над сульфатом натрію. Після відфільтровування осушника, фільтрат концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан=3/0 - 2/1), одержуючи безбарвну тверду речовину (3,5 г, 85%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,59 (1H, д, $J=7,9\text{Гц}$), 7,49 (1H, т, $J=1,9\text{Гц}$), 7,34 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,06 (1H, дд, $J=7,9, 1,9\text{Гц}$), 4,05 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 3,73-3,86 (8H, м), 3,16 (2H, т, $J=8,3\text{Гц}$), 2,69 (3H, с), 1,37 (9H, с).

ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 397 $[(M+H)^+]$.

Стадія E

4-(3-*t*-бутоксифеніл)-2-морфолін-4-іл-6,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин (J-01)



Сполуку одержану як описано вище (J-01-E) (3,5 г) розчиняли в метанолі (45 мл) і додавали 5М водний розчин гідроксиду натрію (3,8 мл, 2 еквівалентів), після чого кип'ятили 1 годину. Потім реакційну суміш залишали охолоджуватись, до суспензії додавали метанол (50 мл) для розчинення нерозчинених речовин, після чого нейтралізували 5М хлорводневою кислотою (прибл. 4 мл) при охолодженні льодом. Осад фільтрували, після чого промивали водою і одержаний порошок сушили при пониженому тиску, одержуючи безбарвний порошок (2,87 г, 92%).

^1H -ЯМР (270 МГц, CDCl_3) δ (м.ч.): 7,65 (1H, м), 7,52 (1H, м), 7,34 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 7,03 (1H, ддд, $J=7,9, 2,5, 1,0\text{Гц}$), 4,69 (1H, шс), 3,74-3,82 (8H, м), 3,65 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 3,26 (2H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 1,38 (9H, с).

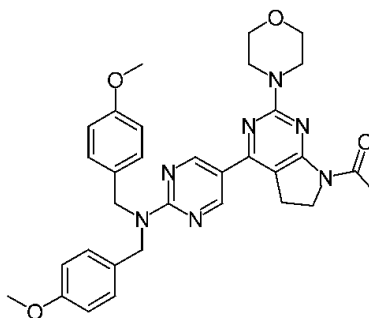
ESI (PX-МС позитивна методика) m/z 355 $[(M+H)^+]$.

Приклад 1-J-02

Біс-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (J-02)

Стадія A

1-(4-{2-[Біс-(4-метокси-бензил)-аміно]-піримідин-5-іл}-2-морфолін-4-іл-5,6-дигідропіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)-етанон (J-02-A)



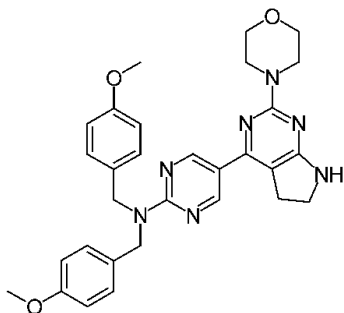
До Сполуки J-01-D (300 мг, 1,06 ммоль, 1,0 еквівалент) одержаної як описано вище, бис-(4-метоксибензил)-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-піримідин-2-іл]аміну (538 мг, 1,17 ммоль, 1,1 еквівалентів), ацетату паладію (2,4 мг, 0,0106 ммоль, 1 моль%), S-Phos (8,7 мг, 0,0212 ммоль, 2 моль%) і фосфату калію (450 мг, 2,12 ммоль, 2,0 еквівалентів) додавали диметилформамід (5 мл). Суміш дегазували ультразвуком. Перемішували при 100°C протягом 1,5 годин, після чого додавали воду, фільтрували тверду речовину, яку розчиняли в дихлорметані і сушили над безводним сульфатом натрію. Концентрували при пониженому тиску, після чого очищали колонковою хроматографією (дихлорметан/метанол=50/1), одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (560 мг, вихід 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,98 (2H, c), 7,19 (4H, д, J=8,8Гц), 6,85 (4H, д, J=8,8Гц), 4,84 (4H, c), 4,10 (2H, т, J=8,5Гц), 3,84-3,76 (8,0H, м), 3,80 (6H, c), 3,18 (2H, т, J=8,5Гц), 2,69 (3,0H, c).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 582 $[(M+H)^+]$.

Стадія В

Бис-(4-метокси-бензил)-[5-(2-морфолін-4-іл-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-піримідин-2-іл]-амін (J-02)



До розчину сполуки J-02-A (335 мг, 0,576 ммоль) одержаної як описано вище в тетрагідрофурані (12 мл), додавали 5М водний розчин гідроксиду натрію (6 мл), після чого кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі. До суміші для нейтралізації додавали 1М хлорводневу кислоту і одержану тверду речовину фільтрували, промивали ацетонітрилом, одержуючи бажану сполуку як безбарвну тверду речовину (290 мг, вихід 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (м.ч.): 8,97 (2H, c), 7,18 (4H, д, J=8,3Гц), 6,85 (4H, д, J=8,3Гц), 4,83 (4H, c), 3,79 (6H, c), 3,79-3,73 (8H, м), 3,68 (2H, т, J=8,3Гц), 3,24 (2H, т, J=8,3Гц).

ESI (PX-MC позитивна методика) m/z 540 $[(M+H)^+]$.

[Приклад тестування 1]

[Вимірювання PI3K інгібувальної активності]

Вимірювали інгібувальну активність сполук представленого винаходу представлених формулою (I) використовуючи PI3K(p110 α /p85 α) людини одержаний в бакуловірсу́ній експресійній системі використовуючи AlphaScreen GST Detection Kit (Perkin Elmer, Inc.). Змішували попередньо визначену концентрацію сполуки розчиненої в ди-

метилсульфоксиді (ДМСО) і PI3K в 384-лунковому планшеті для дослідження і залишали стояти 20 хвилин при кімнатній температурі, додавали 4 мкМ PI(4,5)P2 (Echelon Corporation) і 10 мкМ АТФ (5 мМ Hepes, pH 7,5, 2,5 мМ MgCl_2) для ініціації реакції. Після реагування 15 хвилин при 37°C додавали GST-GRP1 експресований і очищений з *Escherichia coli*, Anti-GST Acceptor Beads (Perkin Elmer, Inc.), Streptavidin Donor Beads (Perkin Elmer, Inc.) і біотин-PI(3,4,5) P3 (Echelon Corporation) (10 мМ Трис-HCl pH 7,4, 150 мМ NaCl, 7,5 мМ EDTA, 1 мМ DTT, 0,1% Tween 20), і залишали стояти 1 годину при кімнатній температурі, вимірювали світло при 520 - 620 нм, що випромінюється в наслідок опромінення світлом при 680 нм, використовуючи Envision measuring instrument (Perkin Elmer, Inc.).

Інгібувальну активність сполук розраховували шляхом встановлення значення 0% інгібувальної активності для вимірюного значення після додавання тільки ДМСО, встановлення значення 100% інгібування активності для вимірюного значення у відсутності АТФ, і характеризування концентрації, що забезпечує 50% інгібування активності як IC_{50} значення (мкМ).

Приклад тестування 1 описаний вище можна провести згідно з "Analytical Biochemistry, 2003, 313, 234-245; Alexander Gray et al".

[Приклад тестування 2]

[Вимірювання активності інгібування проліферації ракових клітин]

Вимірювали активність інгібування проліферації ракових клітин для сполук представленого винаходу представлених формулою (I). Активність інгібування проліферації клітин вимірювали використовуючи Cell Counting Kit-8 (Dojindo). По 2000 клітин ліній клітин раку товстої кишки HCT116 одержаних від American Type Culture Collection (Virginia, USA) висівали в кожну лунку 96-лункового культурального планшету після чого додавали попередньо визначені концентрації сполук і культивували в CO_2 середовищі 4 дні при 37°C. На четвертий день культивування, додавали Cell Counting Kit-8 розчин і вимірювали абсорбцію (вимірювана довжина хвилі: 450 нм, довжина хвилі опромінення: 615 нм) у відповідності з протоколом, що додається до набору. Розраховували відсоток інгібування проліферації клітин при 2,5 мкМ шляхом прийняття значення 0% інгібування для вимірюваного значення у випадку відсутності тестованої сполуки і прийняття значення 100% інгібування для вимірюного значення у випадку присутності тестованої сполуки і клітин.

Активність інгібування проліферації ракових клітин також вимірювали для ліній клітин раку легенів людини NCI-H460 і ліній клітин раку простати людини PC3 одержаних від American Type Culture Collection. 1000 і 3000 клітин NCI-H460 і PC3, відповідно, висівали у кожну лунку 96-лункового культурального планшету після чого проводили дослідження таким же самим чином як і у випадку ліній клітин раку товстої кишки людини і розраховували відсоток інгібування проліферації клітин при 2,5 мкМ.

735

97483

736

Активність інгібування ферменту і активність інгібування проліферації клітин показана в наступних таблицях. Як показано в Таблицях 11-1, 11-

2, 11-3 і 11-4 сполуки представленого винаходу демонструють задовільну інгібувальну активність щодо ферменту і проліферації клітин.

Таблиця 11-1

Сполука №	Активність інгібування ферменту (IC ₅₀ , (мкМ)	Активність інгібування проліферації клітин (% інгібування при 2,5 мкМ)		
	PI3K α	Рак товстої кишки (HCT116)	Рак простати (PC3)	Недрібноклітинний рак легені (NCI-H460)
(A-09)	0,009	83	96	84
(A-14)	0,08	76	98	95
(A-32)	0,24	81	81	79
(A-44)	0,05	69	79	82
(A-48)	0,02	55	62	67
(B-02)	0,03	87	96	95
(B-03)	0,24	100	95	97
(B-09)	0,26	45	56	67
(B-22)	0,30	71	22	72
(B-32)	0,47	78	29	67
(B-35)	0,87	78	61	71
(B-55)	0,34	79	47	58
(C-55)	0,05	72	87	89
(D-01)	0,04	83	89	92
(D-02)	0,02	81	87	83
(D-03)	0,02	92	88	92

Таблиця 11-2

Сполука №	Активність інгібування ферменту (IC ₅₀ , (мкМ)	Активність інгібування проліферації клітин (% інгібування при 2,5 мкМ)		
	PI3K α	Рак товстої кишки (HCT116)	Рак простати (PC3)	Недрібноклітинний рак легені (NCI-H460)
(D-16)	0,23	74	73	76
(D-17)	0,024	96	93	97
(D-18)	0,022	100	93	102
(D-19)	0,060	73	102	97
(D-20)	0,046	83	99	99
(D-21)	0,010	77	100	79
(D-22)	0,042	82	79	83
(D-23)	0,0060	99	89	100
(D-24)	0,034	88	91	94
(D-25)	0,22	61	55	57
(D-26)	0,048	87	82	84

Таблиця 11-3

Сполука №	Активність інгібування ферменту (IC ₅₀ , (мкМ)	Активність інгібування проліферації клітин (% інгібування при 2,5 мкМ)		
	PI3K α	Рак товстої кишки (HCT116)	Рак простати (PC3)	Недрібноклітинний рак легені (NCI-H460)
(D-42)	0,014	91	88	94
(D-95)	0,007	93	91	83
(D-101)	0,009	92	89	67
(D-102)	0,007	72	70	94
(D-103)	0,006	74	80	92
(D-104)	0,006	37	34	67
(D-108)	0,007	92	90	95
(D-128)	0,008	81	60	95
(D-137)	0,092	60	71	52
(D-138)	0,11	82	85	86
(D-139)	0,009	90	89	72
(D-172)	0,008	86	86	79
(D-223)	0,007	95	95	92
(D-231)	0,011	33	37	71
(D-237)	0,005	95	97	84
(D-242)	0,010	99	100	55
(D-264)	0,007	63	72	82
(D-265)	0,006	98	96	71
(D-273)	0,010	83	79	67
(D-286)	0,008	94	89	97
(D-290)	0,009	99	99	18
(D-307)	0,009	87	89	58
(D-318)	0,007	96	94	89
(D-325)	0,11	78	73	81
(D-326)	0,24	72	81	83
(D-327)	0,07	78	79	85
(D-328)	0,06	84	84	91
(D-329)	0,26	73	65	81
(D-330)	0,02	25	0	-13
(D-332)	0,21	60	43	54
(D-333)	0,16	99	43	102
(D-334)	0,20	93	90	94

Таблиця 11-4

Сполука №	Активність інгібування ферменту (IC ₅₀ , (мкМ)	Активність інгібування проліферації клітин (% інгібування при 2,5 мкМ)		
	PI3K α	Рак товстої кишки (HCT116)	Рак простати (PC3)	Недрібноклітинний рак легені (NCI-H460)
(G-27)	0,33	44	48	18
(G-05)	0,36	38	49	55
(H-12)	0,02	82	76	71
(H-32)	0,018	82	89	86
(H-34)	0,011	81	91	89

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601