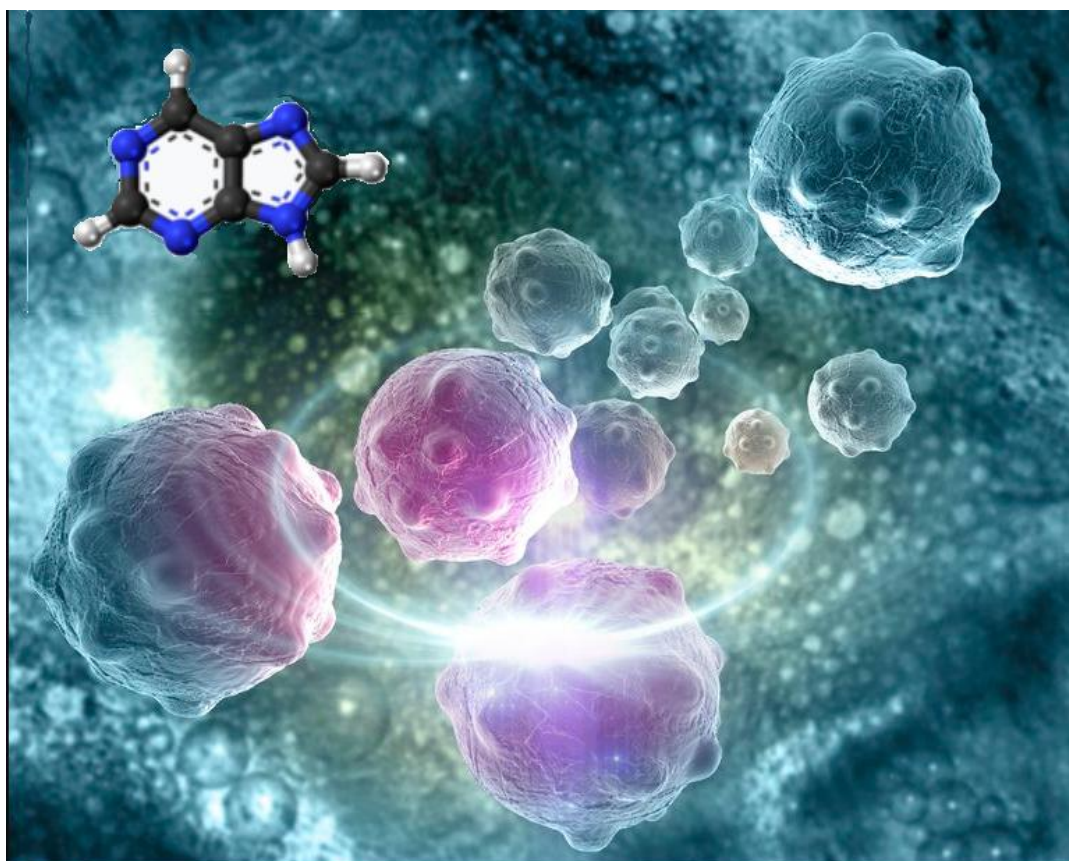




*ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ*

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΠΟΥΡΡΙΝΙΚΩΝ
ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**



ΔΗΜΗΤΡΑΚΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ

ΕΡΓΑΣΙΑ

2017 – 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Π. ΜΑΡΑΚΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ)

Ν. ΠΟΥΛΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Α. ΤΣΟΤΙΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	σελ. 4
1. Θεωρητικό μέρος	σελ. 5 – 13
2. Χημικό μέρος	σελ. 14 – 29
3. Πειραματικό μέρος	σελ. 30 – 53
Βιβλιογραφία	σελ. 54 – 56

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πουρίνες είναι βιομόρια, που έχουν καίριο ρόλο ως δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του κυττάρου, αλλά σχετίζονται και με παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος. Λόγω αυτού, έχει αναπτυχθεί μεγάλος αριθμός συνθετικών πουρινικών αναλόγων με αντικαρκινική δράση, η οποία ασκείται μέσω ποικιλίας μηχανισμών. Με αρχική ένωση – οδηγό τη ροσκοβιτίνη και εκτεταμένες μελέτες σχέσεων δομής – δράσης προηγούμενων εργασιών της ερευνητικής μας ομάδας ανακαλύφθηκε υποκατεστημένη πυραζολο[3,4-*c*]πυριδίνη που εμφανίζει σημαντική κυτταροστατική δράση. Επομένως, αποτέλεσε την ένωση–οδηγό για την παρούσα εργασία, κατά την οποία έγιναν ισοστερείς αντικαταστάσεις αζώτου–άνθρακα και υδρογόνου–φθορίου. Έτσι, τα μόρια–στόχοι χαρακτηρίζονται από έναν κεντρικό δακτύλιο πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνης, πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνης ή πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδίνης που φέρουν φαινυλο ή φθοροφαινυλο υποκαταστάτη επί του πεντακυκλικού δακτυλίου και 3,4,5 – τριμεθοξυανιλίνη, ανιλίνη ή 4 – μεθυλοπιπεραζίνη ως αμινικό υποκαταστάτη σε επιλεγμένη θέση του εξαμελούς δακτυλίου. Για την παρασκευή των πυρρολοπυριδινών και των πυρρολοπυριμιδινών προηγήθηκε η σύνθεση του ετεροκυκλικού δακτυλίου και στη συνέχεια έγινε ενσωμάτωση του βενζολικού πυρήνα και του αμινικού υποκαταστάτη. Όσον αφορά τις πυραζολοπυριμιδίνες ο βενζολικός υποκαταστάτης αποτελούσε τμήμα της πρώτης ύλης που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση του συμπυκνωμένου ετεροκυκλικού δακτυλίου, ενώ στο τέλος ενσωματώθηκε ο αμινικός υποκαταστάτης. Στα τελικά μόρια που απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν πλήρως θα γίνει φαρμακολογική αξιολόγηση σε διάφορες καρκινικές κυτταρικές σειρές για την διαπίστωση της κυτταροτοξικής δράσης τους και την εξαγωγή σχέσεων δομής–δράσης.

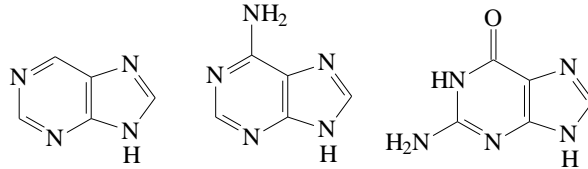
ABSTRACT

DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW MODIFIED PURINE DERIVATIVES WITH POTENTIAL ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY.

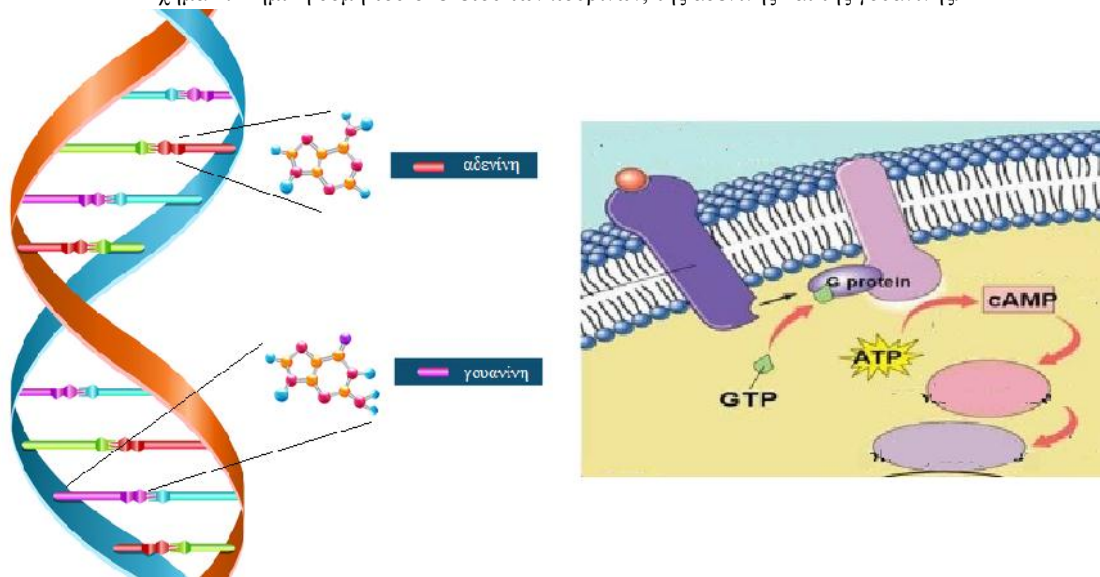
Purines are biomolecules, which play a key role as structural and functional components of the cell and are also associated with many pathophysiological conditions, such as cancer. Consequently, a substantial number of synthetic purine analogs have been developed and have shown anticancer activity, which is attributed to a variety of molecular mechanisms. Using as lead–compound roscovitine and taking into account extensive structure–activity relationship studies of our research group on analogous compounds, we have identified a substituted pyrazolo[3,4-*c*]pyridine which exhibited significant cytostatic activity. Therefore, we have designed and synthesized target molecules that are characterized by a central purine ring, namely pyrrolo[2,3-*c*]pyridine, pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine and pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine substituted with a phenyl or fluorophenyl substituent on the pentacyclic ring, as well as 3,4,5–trimethoxyaniline, aniline or 4–methylpiperazine on the six-membered ring. For the preparation of pyrrolopyridines and pyrrolopyrimidines the synthesis of the heterocyclic ring preceded, followed by the insertion of the benzene nucleus and the subsequent incorporation of the aminosubstituent. Concerning the synthesis of the pyrazolopyrimidines, the procedure involved the use of the suitable acetophenone which was manipulated to provide the fused heterocyclic system, where the aminosubstituent was, then, inserted. The target–molecules were isolated in pure form and fully characterized and their cytotoxic activity will be evaluated against a panel of cancer cell lines, with the aim to detect their antiproliferative activity and to extract structure–activity relationships.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Οι πουρίνες δομικά αποτελούνται από ένα σκελετό μιδαζοπυριμιδίνης και μπορεί να φέρουν ποικιλία πλευρικών υποκαταστατών. Οι ενδογενώς βιοσυντιθέμενες πουρίνες έχουν καίριο ρόλο ως δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του κυττάρου. Έτσι, η αδενίνη και η γουανίνη συμμετέχουν στη δομή των νουκλεϊκών οξέων, ενώ τα νουκλεοτίδιά τους, όπως τα ATP, GMP λειτουργούν ως φορείς ενέργειας, συμμετέχουν σε βιοχημικές αντιδράσεις ή λειτουργούν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι στη μετάδοση του σήματος (Εικόνα 1).^{1,2}

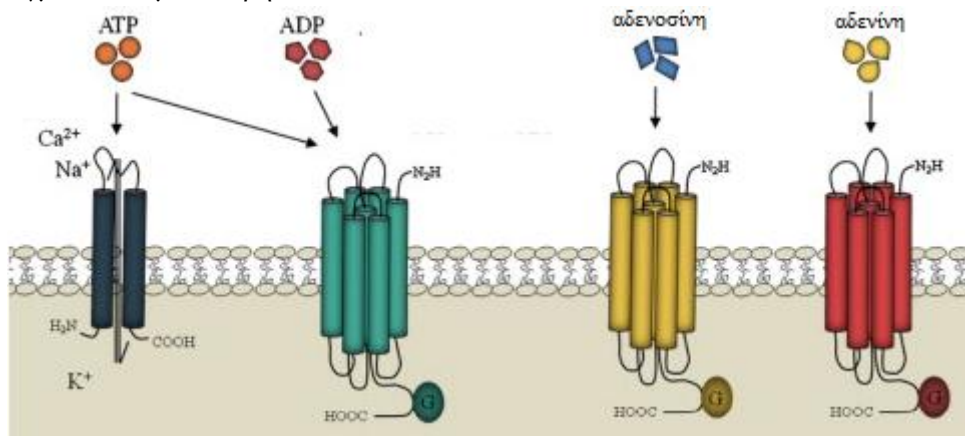


Σχήμα 1: Χημική δομή του σκελετού των πουρινών, της αδενίνης και της γουανίνης.



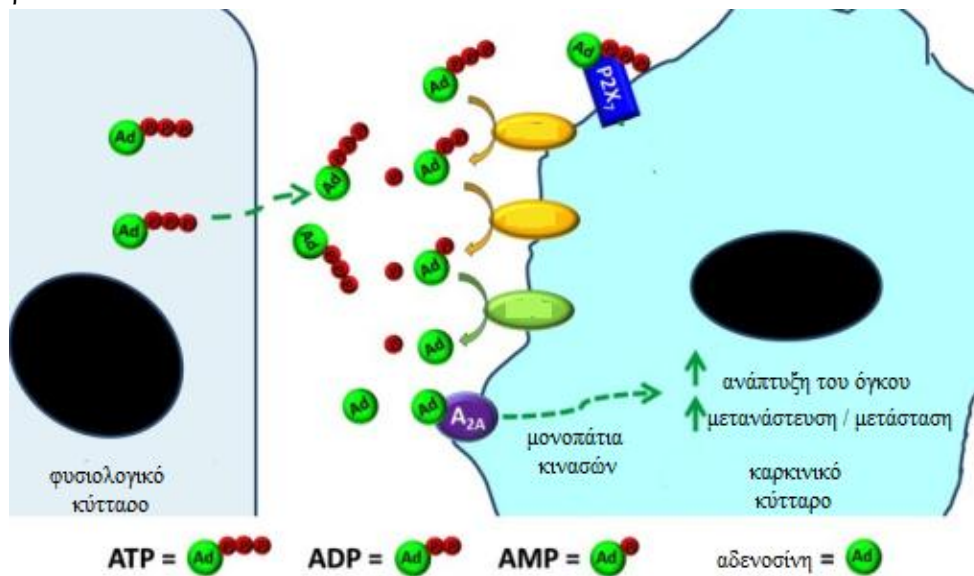
Εικόνα 1: Σχηματική παρουσίαση του ρόλου των ενδογενών πουρινών ως δομικά στοιχεία του DNA και ως δεύτεροι αγγελιοφόροι.

Εκτός απ' τις ενδοκυτταρικές διαδικασίες οι πουρίνες συμμετέχουν και στην διακυτταρική επικοινωνία και γι' αυτό υπάρχουν και υποδοχείς πουρινών π.χ. οικογένεια A₁₋₃ αδενίνης και P2R νουκλεοτιδίων (ανήκουν στους GPCRs και στους διαύλους ιόντων) (Εικόνα 2). Οι εξωκυτταρικές πουρίνες συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου, αλλά και στη διάδοση, μετανάστευση, διαφοροποίηση και έκκριση αυξητικών παραγόντων και φλεγμονωδών μεσολαβητών.¹



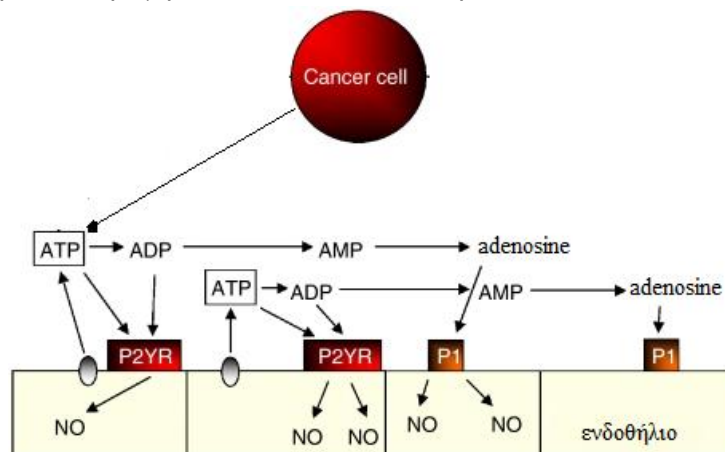
Εικόνα 2: Η δομή των υποδοχέων πουρινών.³

Οι πουρίνες σχετίζονται όμως και με πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως η θεραπεία πληγών, η νευροεκφύλιση, η φλεγμονή και ο καρκίνος. Συγκεκριμένα, η συσχέτιση τους με τον καρκίνο οφείλεται εν μέρει στο ρόλο τους στην κυτταρική σηματοδότηση, η οποία μεταβάλλεται στη συγκεκριμένη νόσο. Για παράδειγμα, σε καρκινικούς ιστούς παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις αδενοσίνης και αδενινονουκλεοτιδίων, τα οποία συνδεδεμένα σε συγκεκριμένους υποδοχείς πουρινών, οι οποίοι υπερεκφράζονται επίσης, προκαλούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Εικόνα 3). Αυτό επιτυγχάνεται με άμεση ενεργοποίηση μονοπατιών κινασών ή με την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων οι οποίοι συνδεδεμένοι σε κινάσες – υποδοχείς ενεργοποιούν άλλα μονοπάτια ενδοκυτταρικών κινασών. Παράλληλα, οι ενεργοποιημένοι πουρινικοί υποδοχείς προκαλούν και τη μετανάστευση καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς, καθώς αυτοί υπάρχουν και στα επιθηλιακά κύτταρα.^{1,4}

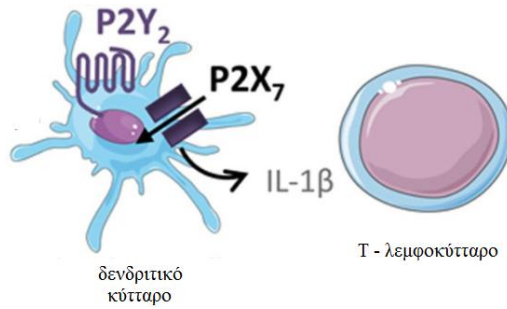


Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση της υπερενεργοποίησης του υποδοχέα αδενοσίνης, η οποία έχει ογκογόνο δράση μέσω μονοπατιών κινασών, ενώ ταυτόχρονα εντείνει τη μετανάστευση καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς.⁵

Ταυτόχρονα, η απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου μετά την ενεργοποίηση υποδοχέων πουρινών βοηθά στην αγγειογένεση και μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη των όγκων (Εικόνα 4). Αντίθετα, η ενεργοποίηση άλλων υποδοχέων πουρινών σε δενδριτικά κύτταρα σχετίζεται με την παρουσία αντιγόνων του όγκου στα T – λεμφοκύτταρα και επομένως με την καταστροφή αυτού απ’ το ανοσοποιητικό (Εικόνα 5).^{1,4}

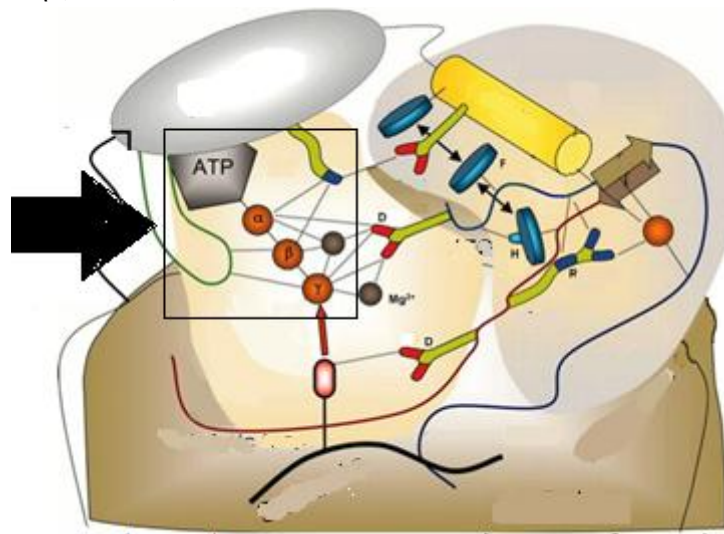


Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου μέσω των υποδοχέων πουρινών, γεγονός που οδηγεί στην αγγειογένεση.⁴



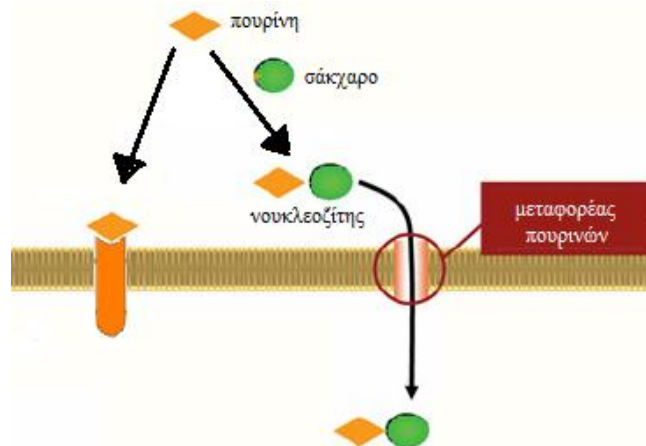
Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση της ενεργοποίησης των υποδοχέων πουρινών στα δένδριτικά κύτταρα, γεγονός που οδηγεί στην προσέλκυση T – λεμφοκυττάρων.⁶

Επιπλέον, το γεγονός ότι το ATP, έχει ειδική θέση πρόσδεσης στις πρωτεϊνικές κινάσες (ένζυμα που κάνουν φωσφορυλιώσεις πρωτεϊνικών υποστρωμάτων), οι οποίες έχουν αυξημένη ενεργότητα σε καρκινικά κύτταρα, καθιστά τις πουρίνες άμεσα εμπλεκόμενες με την καρκινογένεση (Εικόνα 6).¹



Εικόνα 6: Η θέση πρόσδεσης του ATP στο ενεργό κέντρο των πρωτεϊνικών κινάσων.^{7,8}

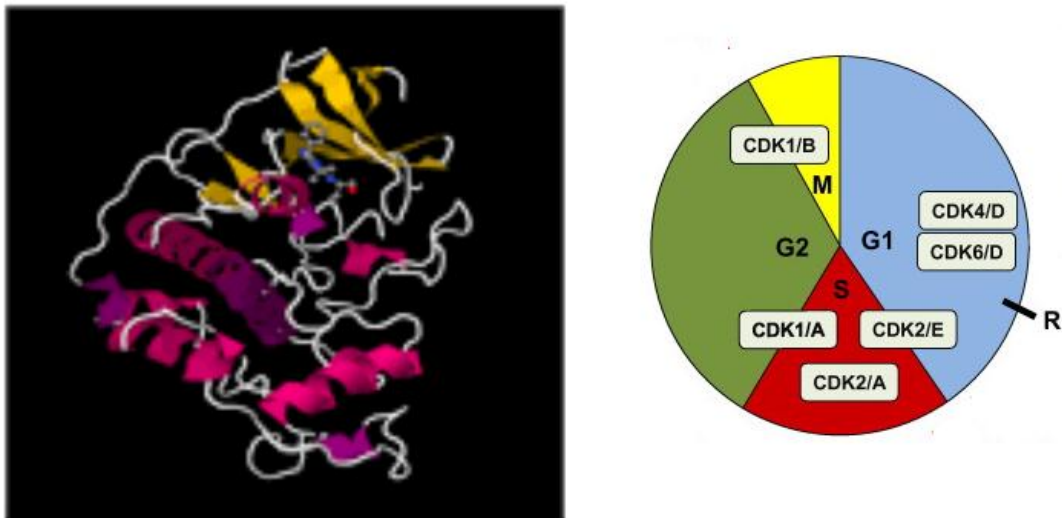
Εκτός από τις ενδογενείς πουρίνες που βιοσυντίθενται στο κύτταρο, υπάρχουν και συνθετικά πουρινικά ανάλογα, τα οποία εμφανίζουν αντικαρκινική δράση. Ο σχεδιασμός τους βασίστηκε στην άμεση συσχέτιση των ενδογενών πουρινών με την καρκινογένεση, ενώ ο μηχανισμός δράσης τους ποικίλει. Τα πουρινικά αντικαρκινικά παράγωγα μπορούν να δράσουν σε υποδοχείς εξωκυτταρικά ή να εισέλθουν στο κύτταρο μέσω μεταφορέων πουρινών ή μεταφορέων οργανικών ιόντων (ως έχουν ή ως νουκλεοζίτες) (Εικόνα 7).⁹



Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση της εξωκυτταρικής δράσης των πουρινών, αλλά και της εισόδου τους στο κύτταρο μέσω μεταφορέων.¹⁰

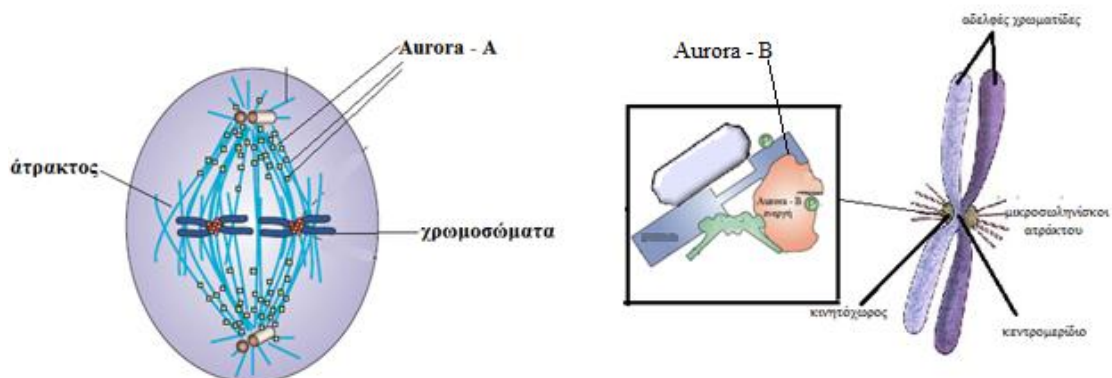
Ένας απ' τους μηχανισμούς δράσης των πουρινικών αναλόγων ως αντικαρκινικά παράγωγα σχετίζεται με την ιδιότητά τους να δρουν ως τροποποιητές υποδοχέων πουρινών. Δηλαδή, μόρια που είναι εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων πουρινών που υπερεκφράζονται στο καρκινικό κύτταρο ή συναρμότες των υποδοχέων πουρινών των δενδριτικών κυττάρων έχουν αντικαρκινική δράση.^{1,2}

Παράλληλα, πουρινικά ανάλογα που δρουν ως αναστολείς κινασών έχουν αντικαρκινική δράση, καθώς περιορίζουν την αυξημένη ενεργότητα των κινασών, η οποία προκαλεί τον υπέρμετρο κυτταρικό πολλαπλασιασμό στα καρκινικά κύτταρα. Για παράδειγμα κάποια πουρινικά ανάλογα όπως η ροσκοβιτίνη αναστέλλουν τη δράση των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (Εικόνα 8). Πρόκειται για κινάσες οι οποίες ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο και επομένως η απορρύθμισή τους οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση.^{1,2,11}

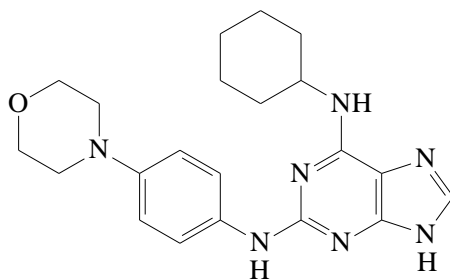


Εικόνα 8: Η σύνδεση της ροσκοβιτίνης στην CDK2 και η ρύθμιση της μετάβασης απ' το ένα στάδιο του κυτταρικού κύκλου στο επόμενο μέσω των CDKs.^{12,13}

Στο μονοπάτι της απόπτωσης μπορεί να οδηγήσει και η αναστολή των Aurora κινασών π.χ. απ' την ρεβερσίνη (Σχήμα 2). Οι Aurora κινάσες είναι πρωτεϊνικές κινάσες σερίνης – θρεονίνης, οι οποίες βρίσκονται στον πυρήνα, όπου και ασκούν τη δράση τους. Συγκεκριμένα, φωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες που συνδέονται με την μιτωτική άτρακτο και άρα είναι απαραίτητες για τη μίτωση. Επομένως, η αναστολή των Aurora κινασών οδηγεί σε αδυναμία συνέχισης του κυτταρικού κύκλου και άρα στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (Εικόνα 9). Παράλληλα, η αναστολή της πρωτεϊνικής κινάσης A έχει και αυτή αντικαρκινική δράση, δεδομένου του ρόλου αυτής στην ανάπτυξη και εξέλιξη των όγκων.^{1,2,11}

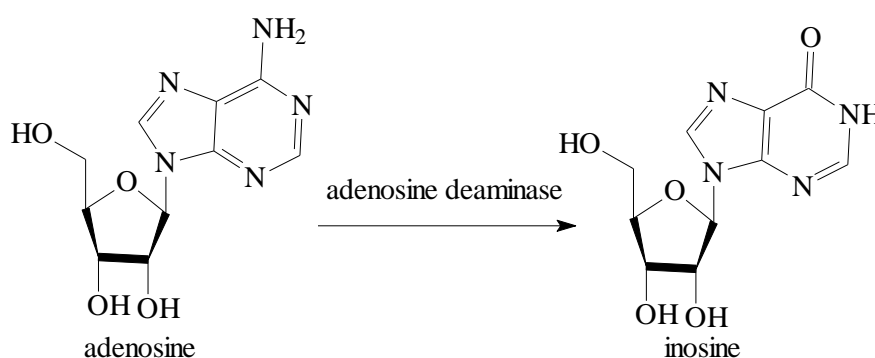


Εικόνα 9: Ο ρόλος των Aurora κινασών στη μίτωση, ο οποίος αναστέλλεται από πουρινικά ανάλογα.^{14,15}



Σχήμα 2 : Χημική δομή της ρεβερσίνης.

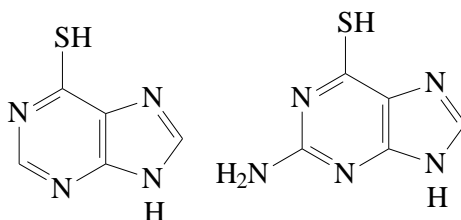
Ο περιορισμός της εξάπλωσης όγκων μπορεί να επιτευχθεί και μέσω αναστολής ενζύμων μεταβολισμού των πουρινών π.χ. της απαμινάσης της αδενοσίνης. Το ένζυμο αυτό αποτελεί φαρμακολογικό στόχο, καθώς η αναστολή του προκαλεί αύξηση των επιπέδων αδενοσίνης, γεγονός που οδηγεί υπό προϋποθέσεις στην απόπτωση του κυττάρου (Σχήμα 3).^{1,2}



Σχήμα 3: Ο μεταβολισμός της αδενοσίνης απ' την απαμινάση της αδενοσίνης, διαδικασία που αναστέλλεται από πουρινικά ανάλογα.

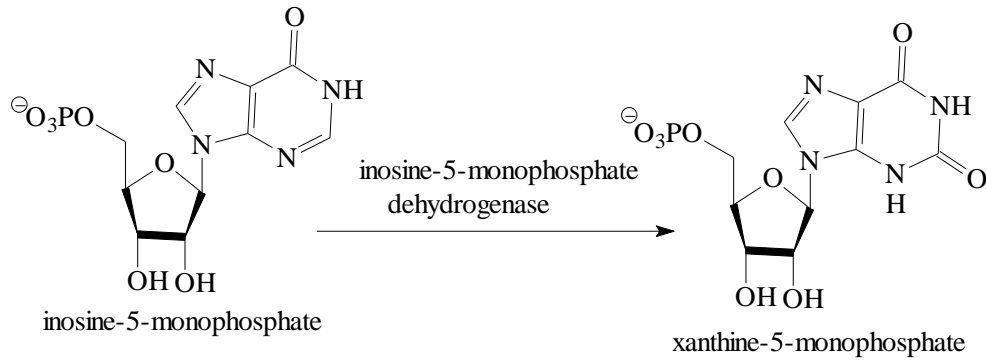
Επιπλέον, η δομική συγγένεια με ενδογενείς πουρίνες επιτρέπει σε κάποια πουρινικά ανάλογα να δρουν ως αντιμεταβολίτες. Αυτοί ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό και προκαλούν διακοπή επιμήκυνσης της αλυσίδας ή δημιουργούν λανθασμένους δεσμούς υδρογόνου με τις βάσεις του απέναντι κλώνου, με αποτέλεσμα να προκύπτουν μη λειτουργικά μακρομόρια.

Εναλλακτικά, αναστέλλουν ένζυμα μετατροπής των φυσιολογικών πουρινών στην τριφωσφορική τους μορφή (μορφή που μπορεί να εισέλθει στο γενετικό υλικό) και έτσι αποκλείουν τη συγκεκριμένη πουρίνη απ' την αλληλουχία του DNA. Ένας άλλος πιθανός στόχος είναι η αναστολή της φωσφοριβοζυλοτρανσφεράσης, δηλαδή του ενζύμου που μετατρέπει τις πουρίνες στους αντίστοιχους ριβοζίτες, προσαρτώντας το συγκεκριμένο σάκχαρο. Άλλα ένζυμα στόχοι είναι οι DNA και RNA πολυμεράσες, που συμβάλλουν στην επέκταση της αλυσίδας νουκλεοτιδίων και η αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων, η οποία τα μετατρέπει σε δεοξυριβονουκλεοτίδια. Παραδείγματα πουρινικών αναλόγων που ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία είναι η 6 – μερκαπτοπουρίνη και η 6 – θειογουανίνη (Σχήμα 4).



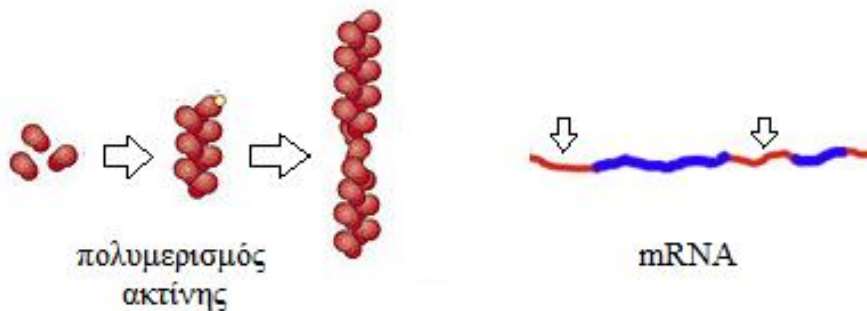
Σχήμα 4: Χημική δομή της 6 – μερκαπτοπουρίνης και της 6 – θειογουανίνης.

Η DNA μεθυλοτρανσφεράση, η οποία μεθυλιώνει το γενετικό υλικό και φωσφορυλάσες πουρινικών νουκλεοζιτών, οι οποίες αποφωσφορυλιώνουν τα υποστρώματα τους αποτελούν στόχους άλλων πουρινικών αναλόγων. Τέλος, η αναστολή της αφυδρογονάσης της 5 – μονοφωσφορικής ινοσίνης, το υπόστρωμα του οποίου είναι πρόδρομο βιοσυνθετικά μόριο για νουκλεοτίδια γουανίνης στερεί από το κύτταρο το συγκεκριμένο συστατικό του γενετικού υλικού (Σχήμα 5).^{9,16}

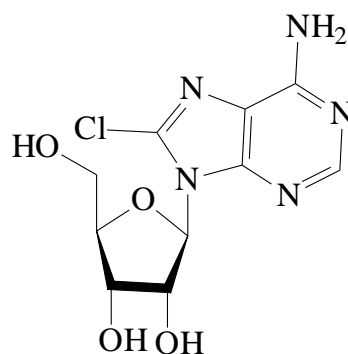


Σχήμα 5: Η λειτουργία της αφυδρογονάσης της ινοσίνης, η οποία αναστέλλεται από πουρινικά ανάλογα.

Η δράση των πουρινικών παραγώγων σε διαδικασίες που σχετίζονται με το DNA διευρύνεται και στην αναστολή της δράσης τοποισομερασών, αλλά και του πολυμερισμού της ακτίνης (π.χ. 8 – χλωροαδενοσίνη, Σχήμα 6). Ακόμη, η κυτταροστατική δράση πουρινικών αναλόγων μπορεί να επιτευχθεί με επίδραση στη ρύθμιση γονιδίων, όπως για παράδειγμα γονίδια αυξητικών παραγόντων που προκαλούν την κυτταρική διαίρεση. Ο μοριακός μηχανισμός ρύθμισης γονιδίων περιλαμβάνει τη σύνδεση των συγκεκριμένων πουρινικών αναλόγων σε περιοχές του mRNA που δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες (Εικόνα 10).^{17,18,19}

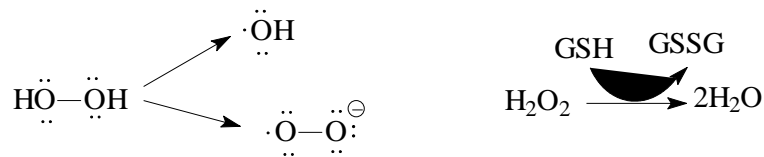


Εικόνα 10: Αριστερά: Ο πολυμερισμός της ακτίνης τον οποίο αναστέλλουν κάποια πουρινικά ανάλογα. Δεξιά: Η σύνδεση πουρινικών αναλόγων σε συγκεκριμένες περιοχές του mRNA που δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνες μπορεί να οδηγήσει στη ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων.

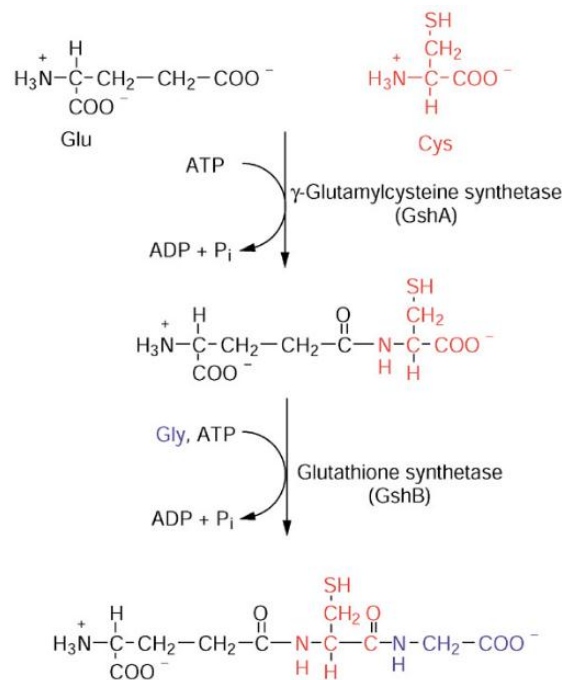


Σχήμα 6: Χημική δομή της 8 – χλωροαδενοσίνης.

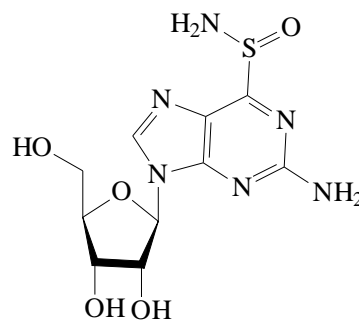
Ένας άλλος μηχανισμός αντικαρκινικής δράσης εξωγενώς χορηγούμενων πουρινών σχετίζεται με τη διαταραχή της ισορροπίας ενεργών μορφών οξυγόνου (οι οποίες είναι πηγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου π.χ. υπεροξειδίου του υδρογόνου) και αντιοξειδωτικών συστημάτων (π.χ. υπεροξειδάση της γλουταθειόνης). Συγκεκριμένα, η δέσμευση των σουλφυδριλομάδων της γλουταθειόνης, αλλά και η αναστολή έκφρασης ενζύμων σύνθεσης αυτής (συνθετάση της γ - γλουταμικής κυστεΐνης, S - τρανφεράση της γλουταθειόνης) από πουρινικά ανάλογα (π.χ. σουλφινοσίνη, Σχήμα 9), οδηγεί σε συσσώρευση ελευθέρων ριζών στο κύτταρο (Σχήμα 7, 8). Επιπλέον, η πρόσδεση στον P2X7 υποδοχέα πουρινών οδηγεί σε παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου και άρα συμβάλει και αυτή στη συσσώρευση ελευθέρων ριζών. Το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε αποπτωτικές διαδικασίες και άρα εμποδίζει την ανάπτυξη ενός όγκου (Εικόνα 11).⁵



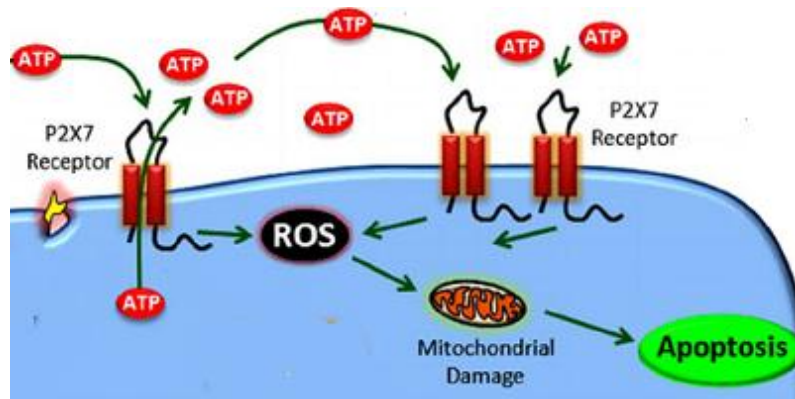
Σχήμα 7: Αριστερά: Το υπεροξειδίου του υδρογόνου ως πηγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου και ανιόντος υπεροξειδίου. Δεξιά: Η αντιοξειδωτική δράση της γλουταθειόνης.



Σχήμα 8: Πορεία βιοσύνθεσης της γλουταθειόνης, όπου φαίνονται τα ένζυμα η έκφραση των οποίων αναστέλλεται από κάποια πουρινικά ανάλογα.²⁰

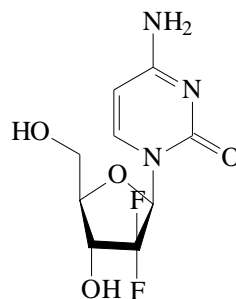


Σχήμα 9: Χημική δομή της σουλφινοσίνης.



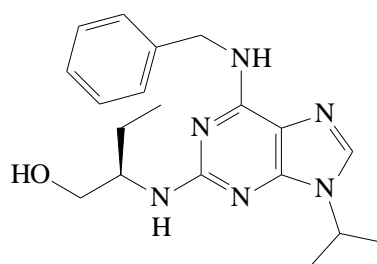
Εικόνα 11: Η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου μέσω κάποιων υποδοχέων πουρινών, οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση.²¹

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει για τον καρκίνο του παγκρέατος, μία απ' τις πιο επιθετικές και δύσκολα αντιμετωπίσιμες μορφές καρκίνου, μιας και συχνά δεν επιδέχεται χειρουργικής επέμβασης. Η αντιμετώπιση σε αυτή την περίπτωση γίνεται με φαρμακοθεραπεία και συγκεκριμένα με μονοθεραπεία με το νουκλεοζιτικό παράγωγο γκεμισιταβίνη (Σχήμα 10), απ' τα ελάχιστα παράγωγα που έχουν εγκριθεί για τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου. Επομένως, είναι σημαντική η εύρεση νέων παραγώγων που ενδείκνυνται για τη συγκεκριμένη μορφή καρκίνου.²²

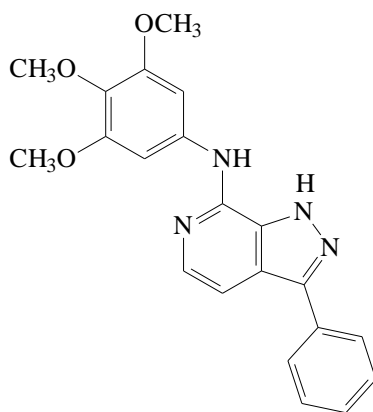


Σχήμα 10: Χημική δομή της γκεμισιταβίνης.

Με ένωση οδηγό τη ροσκοβιτίνη (Σχήμα 11), έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες μελέτες σχέσεων δομής – δράσης στο εργαστήριό μας, για την ανακάλυψη νέων βιοδραστικών πουρινικών αναλόγων. Έχουν γίνει τροποποιήσεις με εισαγωγή ή αφαίρεση ατόμων αζώτου στον πουρινικό δακτύλιο και έχουν προστεθεί διάφοροι υποκαταστάτες επί του αρωματικού συστήματος. Από τις μελέτες αυτές βρέθηκε ότι η υποκατεστημένη πυραζολοπυριδίνη του σχήματος 12 εμφανίζει σημαντική κυτταροτοξική δράση (τιμές IC_{50} 0.7 – 4 μ M) σε αρκετές καρκινικές σειρές συμπεριλαμβανομένων κυτταρικών σειρών παγκρέατος. Επομένως, το συγκεκριμένο παράγωγο αποτέλεσε το μόριο οδηγό για το σχεδιασμό των νέων μορίων της παρούσας εργασίας.

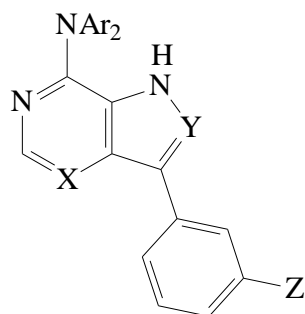


Σχήμα 11: Χημική δομή της ροσκοβιτίνης.



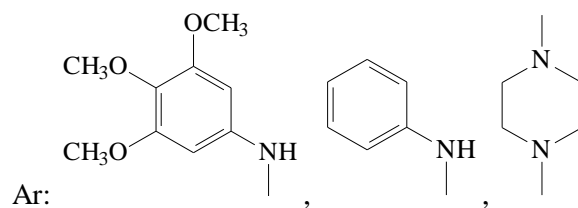
Σχήμα 12: Χημική δομή της εξαιρετικά δραστηκής πυραζολοπυριδίνης, που αποτέλεσε την ένωση – οδηγό.

Τα μόρια – στόχοι χαρακτηρίζονται από έναν κεντρικό δακτύλιο τροποποιημένης πουρίνης (δεαζα - , αζα -) που φέρει ως υποκαταστάτη έναν βενζολικό πυρήνα και μία αλειφατική ή αρωματική αμινομάδα (Σχήμα 13).



Σχήμα 13: Χημική δομή των μορίων – στόχων της εργασίας.

Συγκεκριμένα, πρόκειται για τους δακτυλίους της πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνης (X,Y: C), της πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνης (X: N, Y: C) και της πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδίνης (X,Y: N) που φέρουν φαίνυλο (Z: H) ή φθοροφαίνυλο (Z: F) υποκαταστάτη επί του πεντακυκλικού δακτυλίου και 3,4,5 – τριμεθοξυανιλίνη, ανιλίνη ή 4 – μεθυλοπιπεραζίνη ως αμινικό υποκαταστάτη (Σχήμα 14).



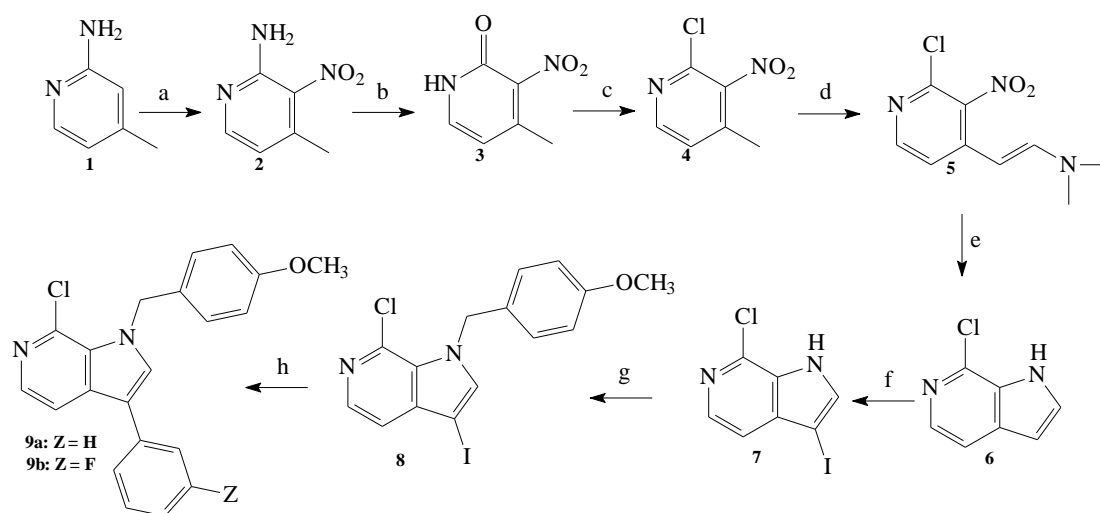
Σχήμα 14: Οι αμινικοί υποκαταστάτες των μορίων – στόχων.

Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν ισοστερείς αντικαταστάσεις αζώτου από άνθρακα και αντιστρόφως στον πουρινικό σκελετό, αλλά και υδρογόνου από φθόριο στον βενζολικό πυρήνα. Η τελευταία δίνει επιπλέον τη δυνατότητα στο μόριο να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με πολλά υποστρώματα, μέσω του φθορίου το οποίο συμπεριφέρεται ως δέκτης σε πιθανό δεσμό. Έγινε τέλος κατά το δυνατόν η προσπάθεια να έχουμε κατάλληλη ποικιλία αμινικών υποκαταστατών (ως προς τις στερικές ή ηλεκτρονικές ιδιότητες), ώστε να μελετηθεί η προσβασιμότητα σε πιθανούς υποδοχείς και να εξαχθούν κατάλληλες σχέσεις δομής – δράσης.

ΧΗΜΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

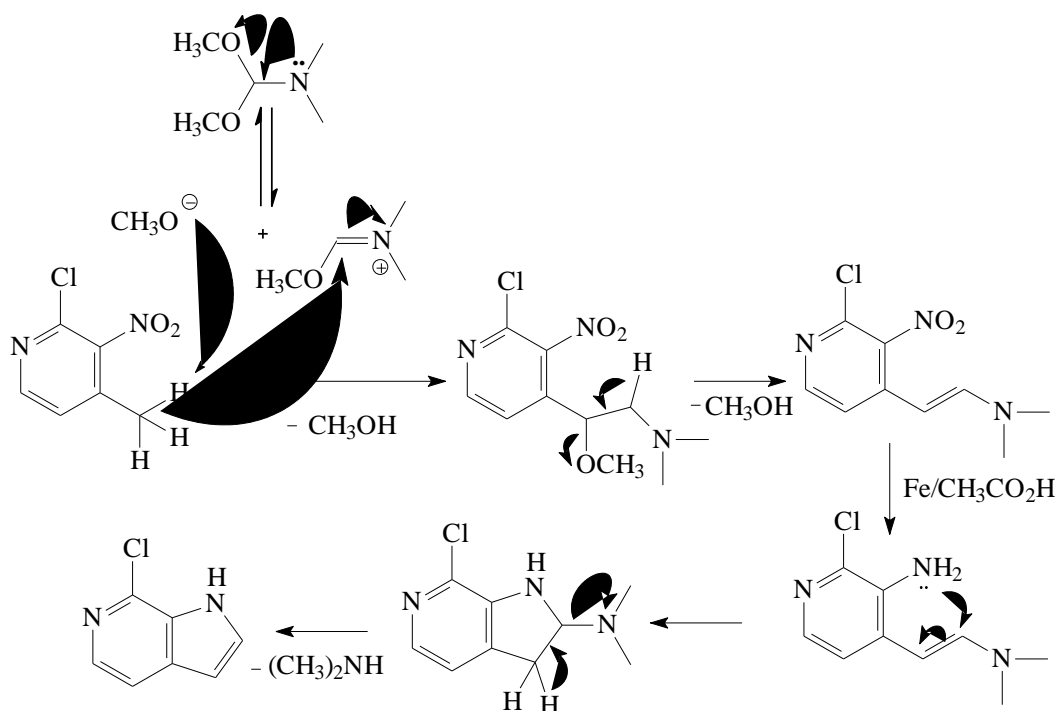
➤ Α) Πυρρολοπυριδίνες

Για την παρασκευή αυτής της ομάδας παραγώγων, προηγήθηκε η σύνθεση του συμπυκνωμένου ετεροκυκλικού δακτυλίου και στη συνέχεια έγινε ενσωμάτωση του βενζολικού πυρήνα και του αμινικού υποκαταστάτη. Με πρώτη ύλη την 2 – αμινο – 4 – μεθυλοπυριδίνη **1** (Σχήμα 15) πραγματοποιήθηκε νίτρωση, οπότε προέκυψε μίγμα των 3 – νιτρο, 5 – νιτρο και 3,5 – δινιτροπαραγώγων. Αφού απομονώθηκε το 3 – νιτροπαραγώγο **2** έγινε διαζώτωση της αμινομάδας με ταυτόχρονη υδρόλυση προς πυριδινόνη **3**, η οποία στη συνέχεια μετατράπηκε προς το αντίστοιχο χλωρίδιο **4** με επίδραση οξυχλωριούχου φωσφόρου. Το χλωρίδιο αντέδρασε με την διμεθυλακετάλη του *N,N* – διμεθυλοφορμαμίδιου και μετατράπηκε στο ολεφινικό παράγωγο **5**, από το οποίο με αναγωγή και ταυτόχρονη κυκλοποίηση παρουσία μεταλλικού σιδήρου προέκυψε η πυρρολοπυριδίνη **6**. Ακολούθησαν ιωδίωση του **6** με επίδραση *N* – ιωδοηλεκτριμίδιου και προστασία του πυρρολικού αζώτου με την *π* – μεθοξυβενζυλομάδα, ώστε να μπορέσει να γίνει η εισαγωγή του βενζολικού δακτυλίου μέσω αντίδρασης Suzuki – Miyaura.



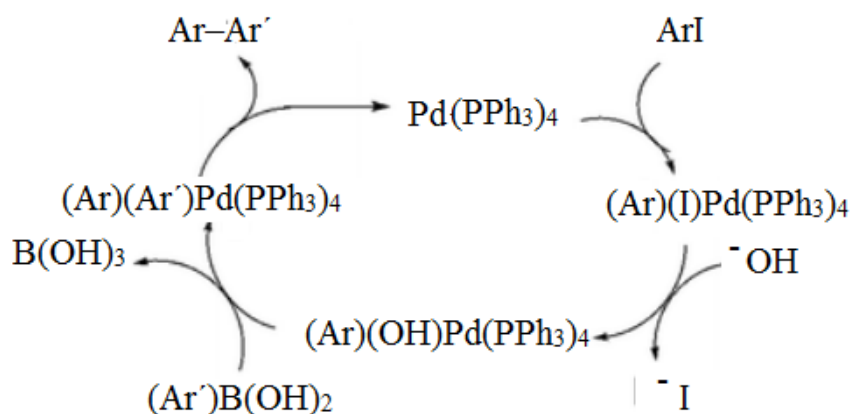
Σχήμα 15: a. πυκνό νιτρικό, πυκνό θειικό οξύ, 60 °C, 4 ώρες; b. νιτρώδες νάτριο (aq), αραιό θειικό οξύ, θερμοκρασία δωματίου, 2 ώρες; c. οξυχλωριούχος φώσφορος, βρασμός, 4 ώρες; d. διμεθυλακετάλη του *N,N* – διμεθυλοφορμαμίδιου, άνυδρο *N,N* – διμεθυλοφορμαμίδιο, 120 °C, 2 ώρες; e. μεταλλικός σίδηρος, παγόμορφο οξικό οξύ, οξικό νάτριο, νερό, αιθανόλη, βρασμός, 2,5 ώρες; f. *N* – ιωδοηλεκτριμίδιο, άνυδρη μεθανόλη, θερμοκρασία δωματίου, 1 ώρα; g. νατριουδρίδιο, 4 – μεθοξυβενζυλοχλωρίδιο, άνυδρο *N,N* – διμεθυλοφορμαμίδιο, θερμοκρασία δωματίου, 1,5 ώρα; h. φαινυλοβορονικό οξύ ή 3-φθοροφαινυλοβορονικό οξύ ανθρακικό κάλιο, τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο, τολουόλιο, απόλυτη αιθανόλη, βρασμός, 3 ώρες.

Στη πορεία που αναφέρθηκε για τη σύνθεση πυρρολοπυριδίνης από το νιτροπαραγώγο **4**, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Leimgruber – Batcho. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει αρχικά την ισορροπία του αντιδραστήριου διμεθυλακετάλη του *N,N* – διμεθυλοφορμαμίδιου προς μεθοξυανιόν και βάσης του Schiff (Σχήμα 16). Λόγω της οξύτητας των υδρογόνων του μεθυλίου του νιτροπαραγώγου **4** (λόγω της γειτονικής νιτρομάδας) γίνεται απόσπαση υδρογόνου και πυρηνόφιλη προσθήκη στο διπλό δεσμό της εναμίνης. Μετά από απόσπαση προκύπτει το νιτροπαραγώγο **5**, το οποίο κατόπιν ανάγεται προς αμινοπαραγώγο. Μετά από πυρηνόφιλη προσθήκη της αμινομάδας στο διπλό δεσμό σε πρώτο στάδιο και απόσπαση διμεθυλαμίνης με ταυτόχρονη αρωματικοποίηση σε δεύτερο προκύπτει η πυρρολοπυριδίνη **6**.^{23, 24, 25, 26}



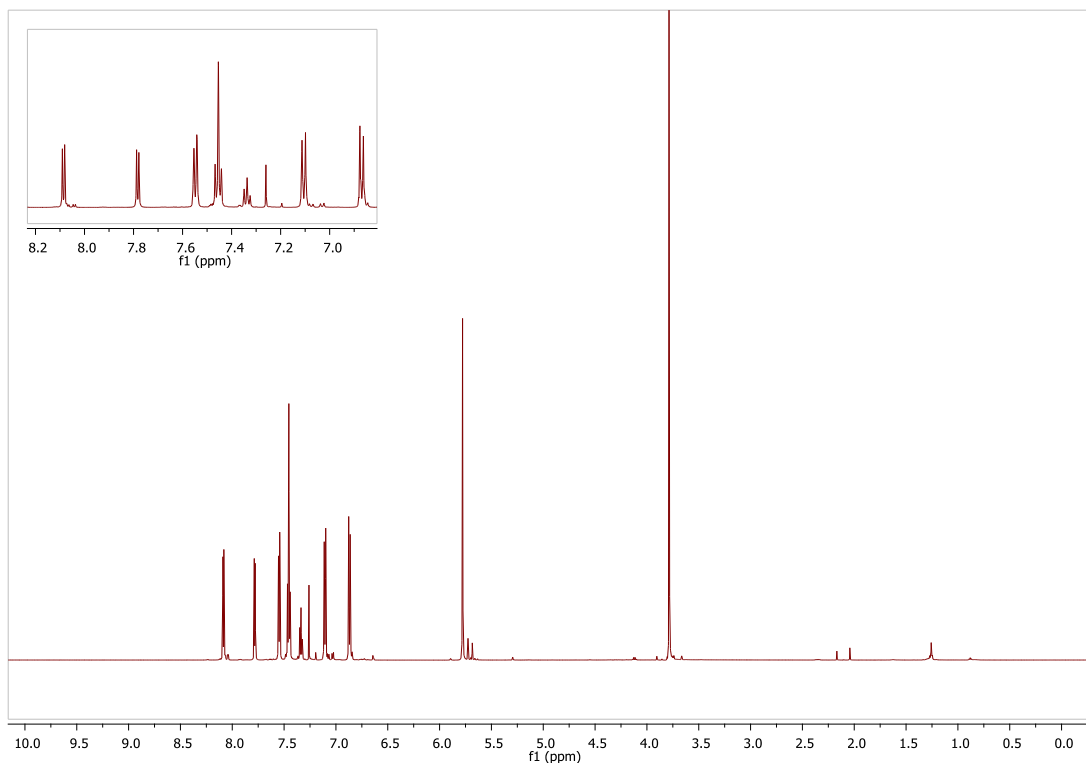
Σχήμα 16: Μηχανισμός των αντιδράσεων σύνθεσης της πυρρολοπυριδίνης.^{23, 24, 25, 26}

Ο μηχανισμός της αντίδρασης Suzuki – Miyaura είναι ένας οξειδοαναγωγικός κύκλος που περιλαμβάνει αρχικά τη συμπλοκοποίηση του αρυλοϊωδιδίου (Σχήμα 17). Ακολουθεί η σύνδεση των ανιόντων υδροξειδίου που προέρχονται απ' το αλκαλικό υδατικό μέσο με ταυτόχρονη απόσπαση των ανιόντων ιωδίου. Έπειτα το παράγωγο του βορονικού οξέος αποσπά το ανιόν υδροξειδίου με ταυτόχρονη σύμπλεξη του δεύτερου αρυλίου που αυτό φέρει. Τέλος απελευθερώνεται το προϊόν σύζευξης των δύο αρυλίων και αναγεννάται ο καταλύτης.²⁷



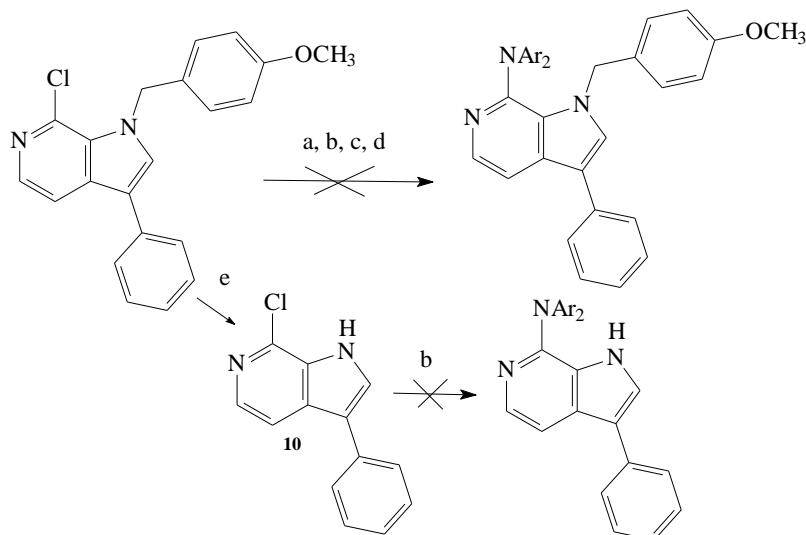
Σχήμα 17: Ο μηχανισμός της αντίδρασης Suzuki – Miyaura.²⁷

Στην Εικόνα 12 παρουσιάζεται το φάσμα ¹H NMR του παραγώγου **9a**, όπου φαίνονται οι δύο διπλές κορυφές της πυριδίνης του ετερόκυκλου (8.08, 7.78 ppm), οι κορυφές του φαινυλίου (διπλή 7.55, τριπλή 7.45, τριπλή 7.34 ppm), η απλή κορυφή του πυρρολίου (7.45 ppm) και οι δύο διπλές κορυφές της π – μεθοξυβένζυλο προστασίας στην αρωματική περιοχή. Στην αλειφατική διακρίνονται 2 απλές κορυφές του μεθυλενίου και του μεθοξυλίου της προστασίας (5.78, 3.78 ppm αντίστοιχα).



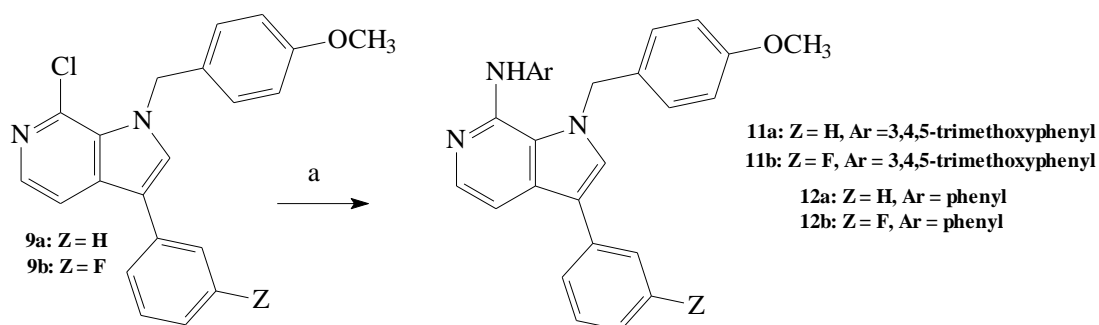
Εικόνα 12: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **9a** σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο.

Οι προσπάθειές μας για την άμεση υποκατάσταση της αποχωρούσας ομάδας του δακτυλίου τόσο στο προστατευμένο μόριο **9a**, όσο και στο μη προστατευμένο ανάλογο **10** (Σχήμα 18) δεν ήταν επιτυχείς.



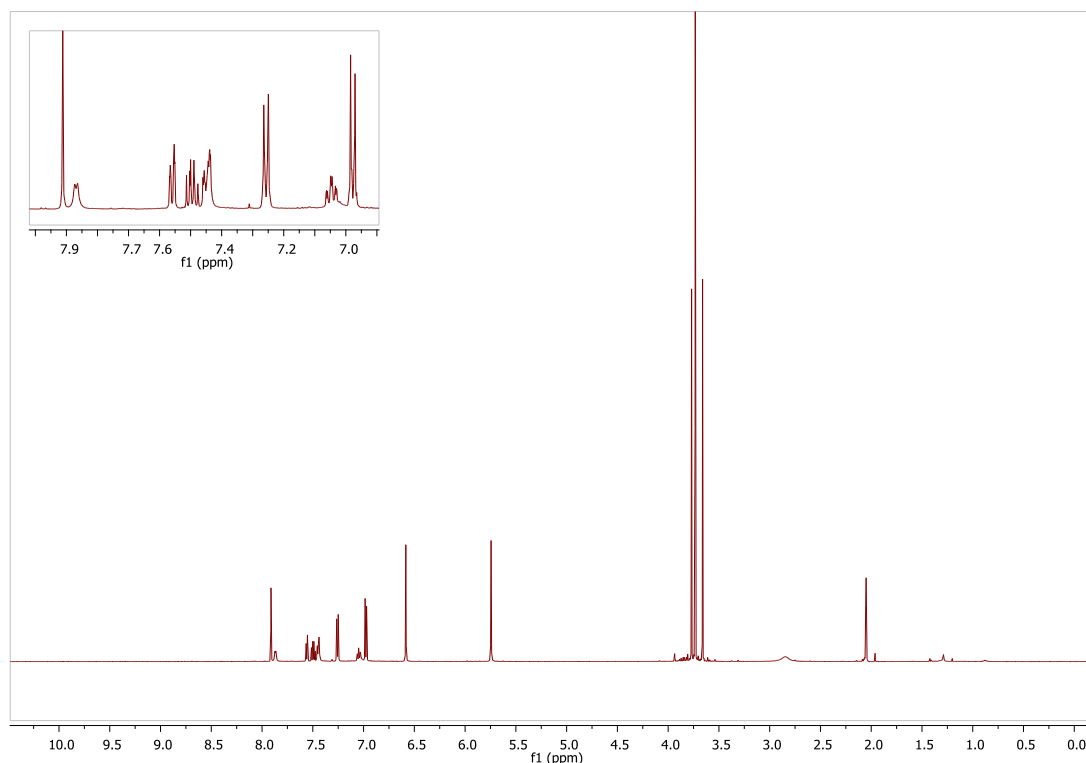
Σχήμα 18: a. νατριουδρίδιο, 3,4,5 τριμεθοξυανιλίνη, άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, 130 °C, 20 ώρες; b. 1-μεθυλοπιπεραζίνη, διμεθυλοσουλφοξείδιο, 130 °C, 20 ώρες; c. 1-μεθυλοπιπεραζίνη, τρις(διβενζυλιδενακετονο)διπαλλάδιο, 2,2'-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)-1,1'-διναφθαλένιο, tert-βουτοξυ κάλιο, άνυδρο τολουόλιο; d. 1-μεθυλοπιπεραζίνη, τρις(διβενζυλιδενακετονο)διπαλλάδιο, 2-δικυκλοεξυλοφωσφίνο-2',4',6' τρισοπρωπολυδιφαινύλιο, ανθρακικό κάισιο, άνυδρο τολουόλιο; e. υδροβρώμιο σε παγόμορφο οξικό οξύ, βρασμός, 20 ώρες.

Επομένως, έπρεπε να ενεργοποιηθεί η θέση υποκατάστασης. Έτσι, οι αρωματικές αμίνες ενσωματώθηκαν μέσω καταλυτικής σύζευξης με τη χρήση καταλύτη παλλάδιου και συμπλεκτικού μέσου (Σχήμα 19).



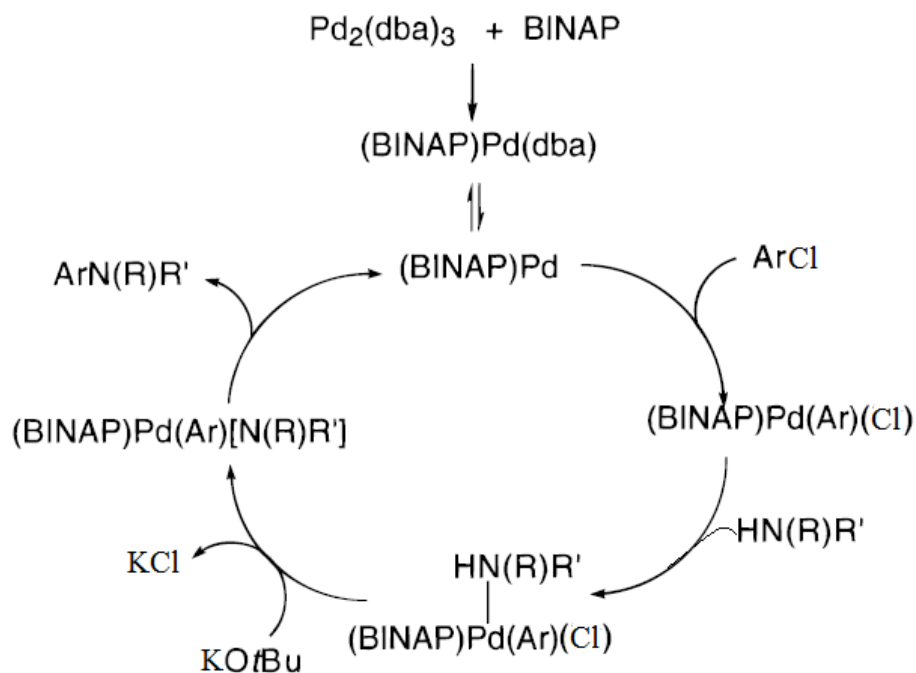
Σχήμα 19: α. 3,4,5 - τριμεθοξυανιλίνη ή ανιλίνη, τρις(διβενζυλιδενακετονο)διπαλλάδιο, 2,2'-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)-1,1'-διναφθαλένιο, tert - βουτοξυ κάλιο, άνυδρο τολουόλιο, βρασμός, 20 ώρες.

Στην Εικόνα 13 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **11b**, όπου διακρίνονται οι κορυφές του ετερόκυκλου της πυρρολοπυριδίνης, οι κορυφές της προστασίας, η απλή κορυφή της αμίνης (6.58 ppm) και οι κορυφές του φθοροφαινυλίου (7.56, 7.49, 7.45, 7.05 ppm). Οι τελευταίες σχάζονται εκτεταμένα (βλ. πειραματικό) λόγω της ιδιότητας του φθορίου να έχει spin $\frac{1}{2}$ και φυσική αφθονία 100%. Στην αλειφατική περιοχή διακρίνονται οι δύο απλές κορυφές των μεθοξυλίων της αμίνης (3.73, 3.66 ppm) και οι κορυφές της προστασίας.



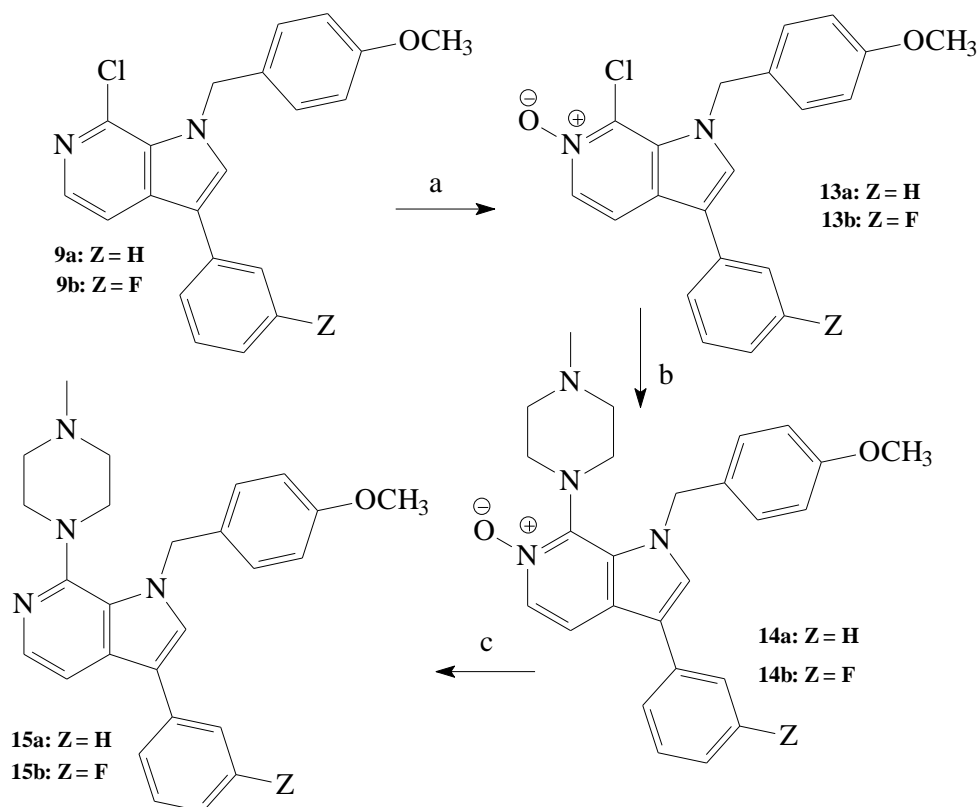
Εικόνα 13: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **11b** σε δευτεριωμένη ακετόνη.

Ο μηχανισμός της καταλυτικής σύζευξης περιλαμβάνει έναν οξειδοαναγωγικό κύκλο, όπου αρχικά συμπλέκεται ο καταλύτης με το συμπλεκτικό μέσο (Σχήμα 20). Έπειτα, συνδέεται κατά σειρά το αρυλογλωρίδιο και η αμίνη. Η βάση αποσπά το χλώριο και τέλος απομακρύνεται το παλλαδιακό σύμπλοκο με το συμπλεκτικό μέσο απελευθερώνοντας το υποκατεστημένο με την αμίνη αρύλιο.²⁸



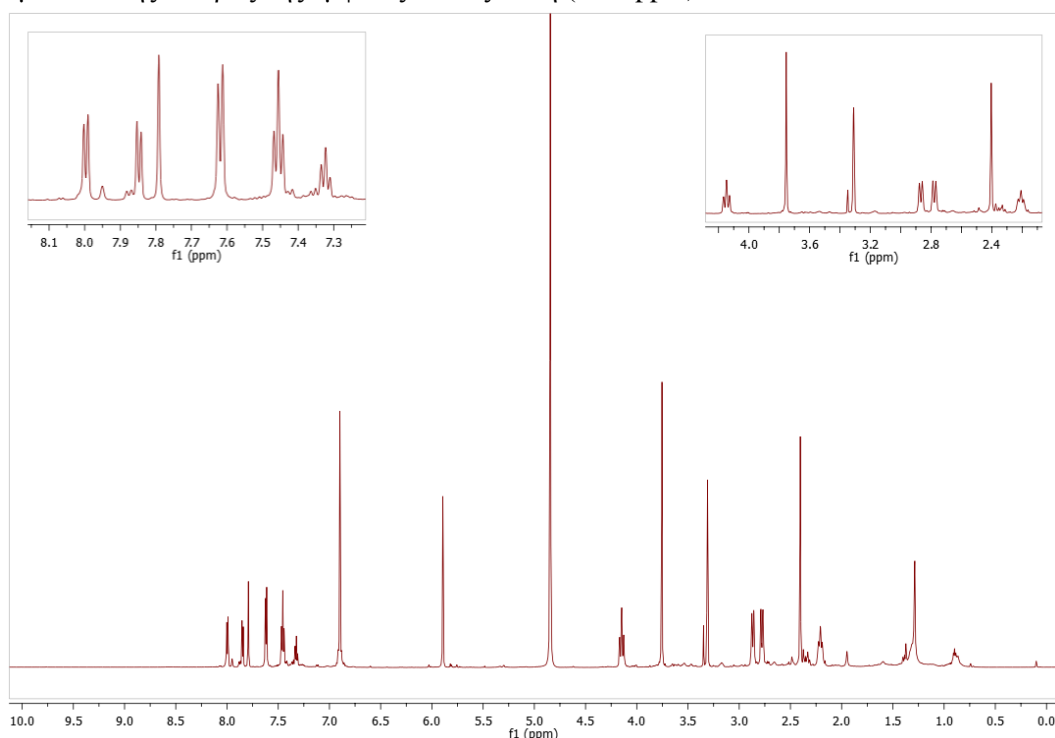
Σχήμα 20: Ο μηχανισμός της αντίδρασης καταλυτικής σύζευξης της αμίνης με την πυρρολοπυριδίνη.²⁸

Η αλειφατική αμίνη, ενσωματώθηκε μετά από ενεργοποίηση της αποχωρούσας ομάδας μέσω σχηματισμού N – οξειδίου στο πυριδινικό άζωτο (παράγωγα **13a,b**) με μ – χλωρούπερβενζοϊκό οξύ (Σχήμα 21). Αφού πραγματοποιήθηκε η πυρηνόφιλη υποκατάσταση προς τα παράγωγα **14a,b** τα αντίστοιχα N – οξείδια ανήχθησαν προς τα παράγωγα **15a,b**.



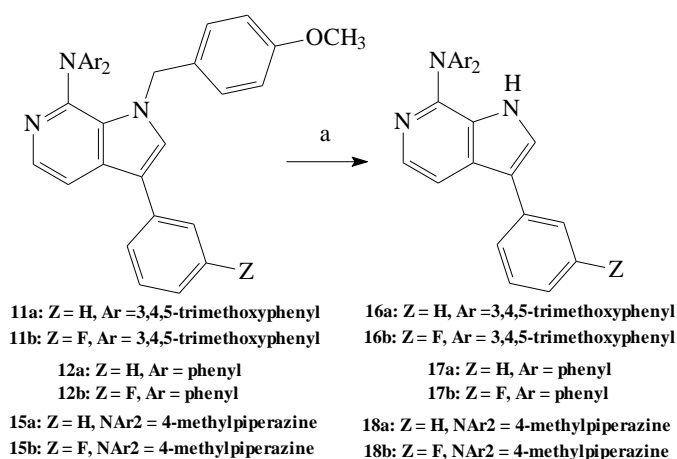
Σχήμα 21: a. μ – χλωρούπερβενζοϊκό οξύ, διχλωρομεθάνιο, θερμοκρασία δωματίου, 3 μέρες; b. 1 – μεθυλοπιπεραζίνη, απόλυτη αιθανόλη, αυτόκλειστο, 120 °C, 3 ημέρες; c. τριχλωριούχος φωσφόρος, χλωροφόρμιο, θερμοκρασία δωματίου, 20 ώρες.

Στην Εικόνα 14 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **14a**. Στην αρωματική περιοχή διακρίνονται οι κορυφές των πρωτονίων του ετερόκυκλου της πυρρολοπυριδίνης, του φαινυλίου και της προστασίας, τα οποία εμφανίζονται ως μία πολλαπλή κορυφή (6.90 ppm). Χαρακτηριστική είναι η ιδιαίτερα αποθωρακισμένη κορυφή συντονισμού του πρωτονίου της θέσης 5 (8.00 ppm) λόγω του *N*-οξειδίου στο γειτονικό άζωτο. Στην αλειφατική περιοχή διακρίνονται οι κορυφές των πρωτονίων της μεθυλοπιπεραζίνης. Πιθανώς λόγω της αργής αλλαγής διαμορφώσεων του δακτυλίου της πιπεραζίνης σε σχέση με την κλίμακα χρόνου του NMR, οι κορυφές των ψευδοαξονικών πρωτονίων, διαφοροποιούνται από αυτές των geminal ψευδοισημερινών. Συγκεκριμένα, τα ψευδοαξονικά των θέσεων 2,6 και 3,5 εμφανίζονται ως δύο τριπλές κορυφές (4.15, 2.21 ppm αντίστοιχα), ενώ τα ψευδοισημερινά των θέσεων 2,6 και 3,5 ως δύο διπλές (2.78, 2.87 ppm). Το μεθύλιο της πιπεραζίνης εμφανίζεται ως απλή (2.40 ppm).



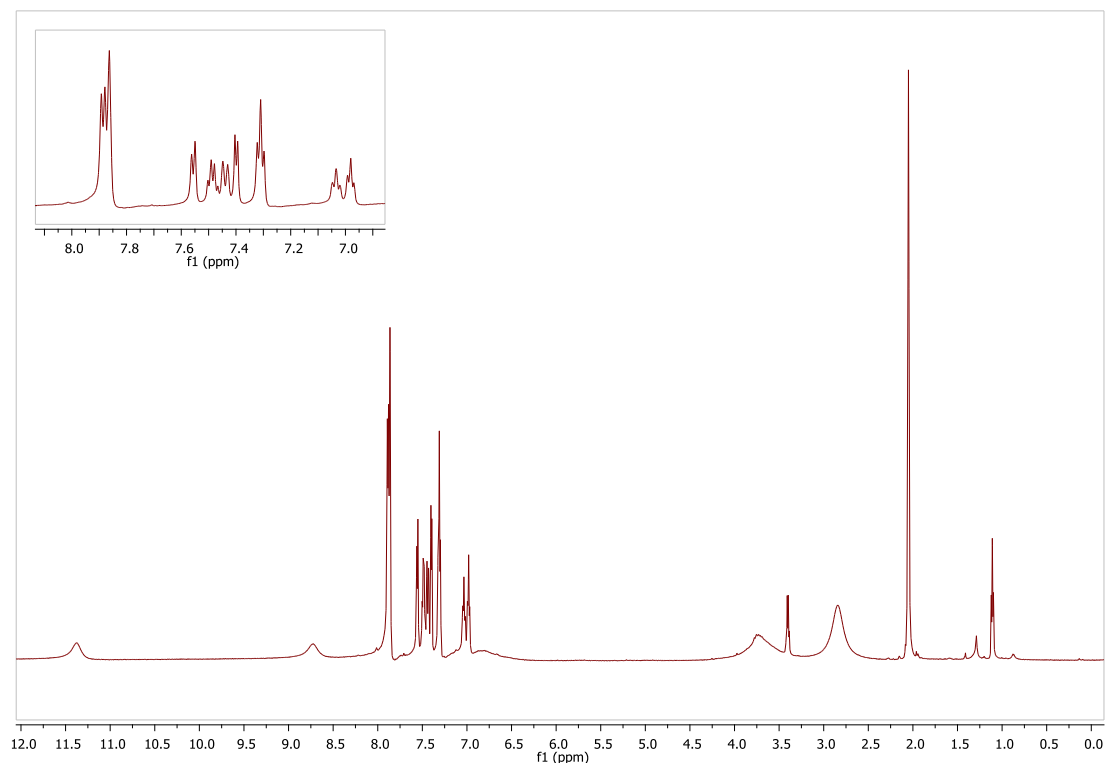
Εικόνα 14: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **14a** σε δευτεριωμένη μεθανόλη.

Τέλος, τα προστατευμένα μόρια αποπροστατεύθηκαν με επίδραση τριφθοροξικού οξέος προς προϊόντα – στόχους της εργασίας **16a,b**, **17a,b** και **18a,b** (Σχήμα 22).



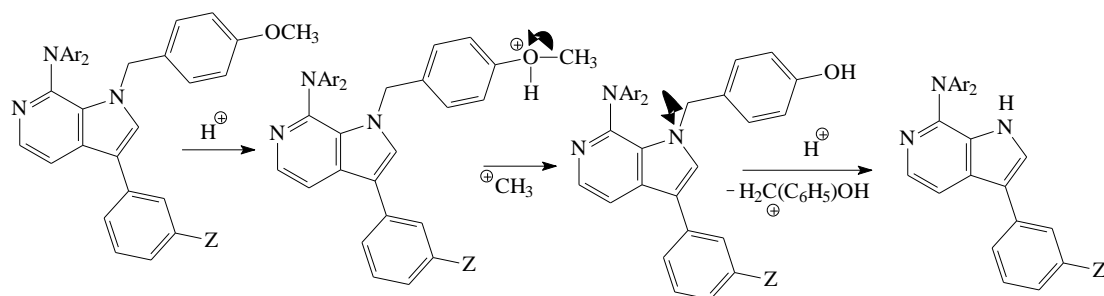
Σχήμα 22: a. τριφθοροξικό οξύ, βρασμός, 20 ώρες.

Στην Εικόνα 15 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **17b**, όπου διακρίνονται οι κορυφές των πρωτονίων της πυρρολοπυριδίνης, του φθοροφαινυλίου και της ανιλίνης ως μία διπλή (7.89 ppm) και δύο τριπλές (7.31 και 6.98 ppm). Το ευκίνητο πρωτόνιο του πυρρολίου εμφανίζεται ως αποθωρακισμένη ευρεία κορυφή (11.56 – 11.23 ppm).



Εικόνα 15: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **17b** σε δευτεριωμένη ακετόνη.

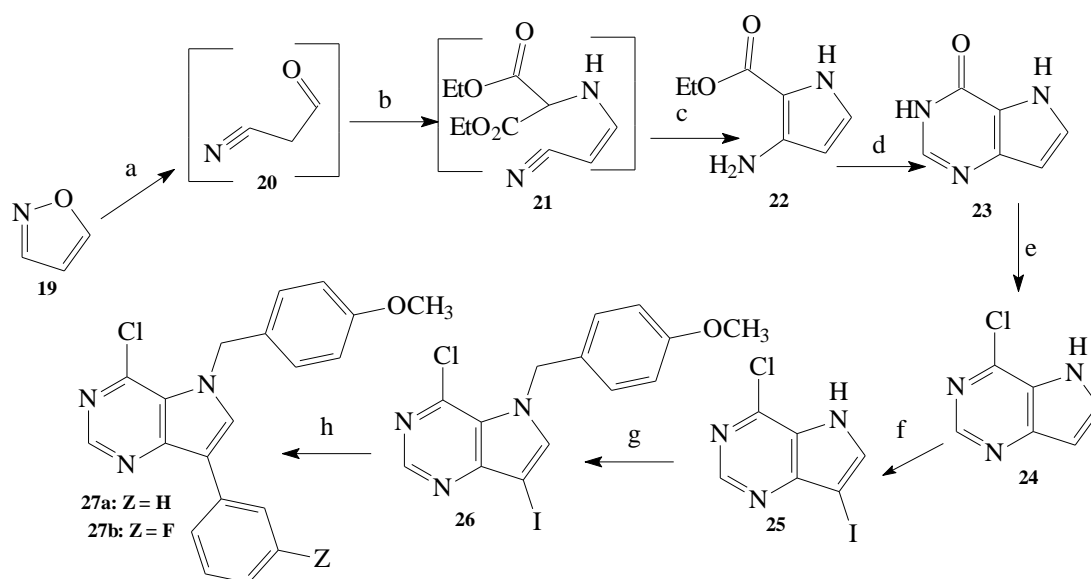
Ο μηχανισμός της αντίδρασης αποπροστασίας, περιλαμβάνει πιθανώς αρχικά την πρωτονίωση της μεθοξυομάδας στο όξινο περιβάλλον του τριφθοροξικού οξέος (Σχήμα 23). Κατόπιν με απομεθυλίωση προκύπτει η ενδιάμεση αλκοόλη, η οποία στη συνέχεια αποσπάται ως καρβοκατιόν (σταθερό λόγω π – κινουειδούς συστήματος).



Σχήμα 23: Ο μηχανισμός της αντίδρασης αποπροστασίας της π – μεθοξυβενζυλομάδας.

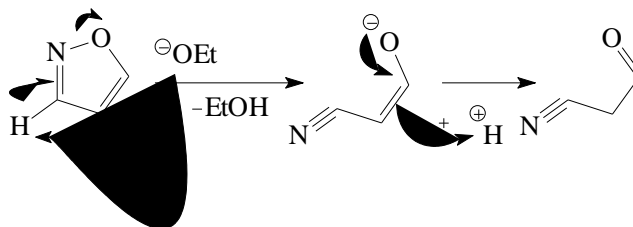
➤ Β) Πυρρολοπυριμιδίνες

Στην περίπτωση αυτή, όπως και στην προηγούμενη κατηγορία, έγινε πρώτα η σύνθεση του συμπυκνωμένου ετεροκυκλικού δακτυλίου και στη συνέχεια η ενσωμάτωση του βενζολικού πυρήνα και του αμινικού υποκαταστάτη. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε το ισοξαζόλιο **19** (Σχήμα 24) το οποίο με επίδραση αιθοξυνατρίου μετατράπηκε προς το ενδιάμεσο κετονιτρίλιο **20**, που αντέδρασε με αμινομηλονικό διαιθυλεστέρα και μετατράπηκε προς το διεστέρα **21**. Από το παράγωγο **21**, χωρίς περαιτέρω κατεργασία, παρελήφθη μετά από επίδραση αιθοξυνατρίου το πυρρόλιο **22** και στη συνέχεια, με επίδραση φορμαμίδινης η πυρρολοπυριμιδινόνη **23**. Ακολούθησε χλωρίωση της πυριμιδινόνης με τη χρήση οξυχλωριούχου φωσφόρου προς το παράγωγο **24**, και ιωδίωση του τελευταίου με N – ιωδοηλεκτριμίδιο, προς το ιωδίδιο **25**. Κατόπιν, προστατεύτηκε το πυρρολικό άζωτο με την π – μεθοξυβενζυλομάδα, και στο παράγωγο **26** που προέκυψε έγινε εισαγωγή των κατάλληλων βενζολικών δακτυλίων οπότε προέκυψαν τα υποκατεστημένα χλωροπαράγωγα **27a,b**.



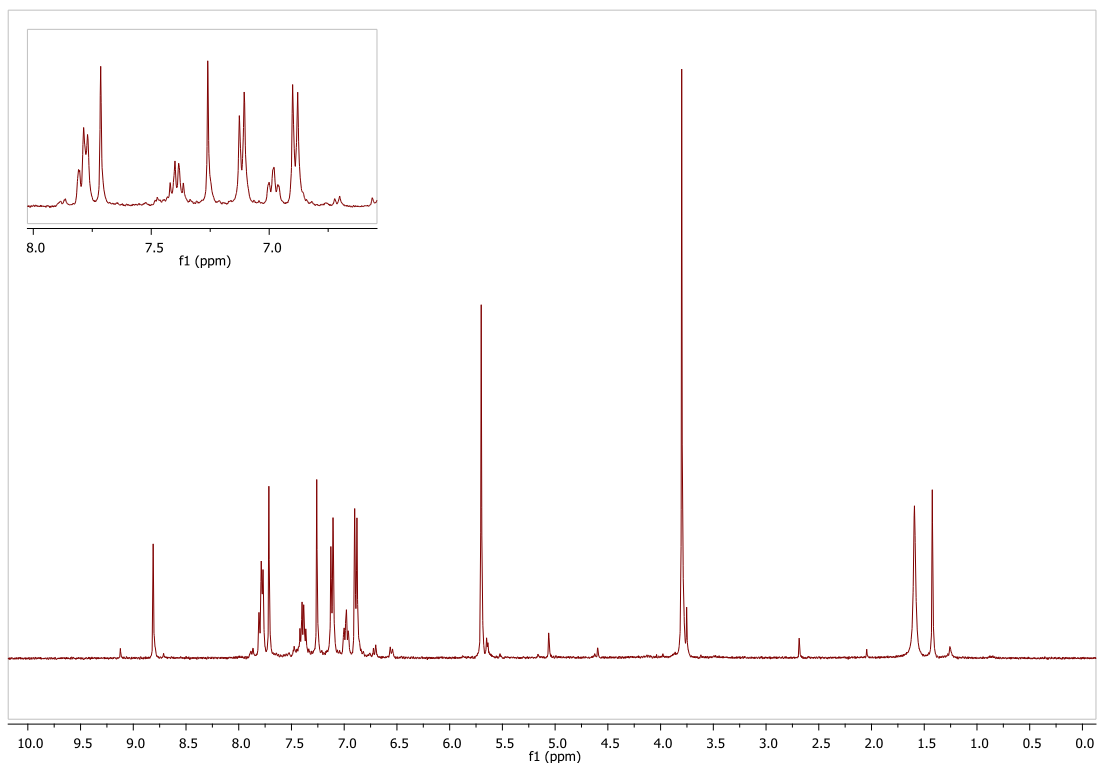
Σχήμα 24: a. αιθοξυνάτριο, απόλυτη αιθανόλη, θερμοκρασία δωματίου, 30 λεπτά; b. υδροχλωρικός αμινομηλονικός διαιθυλεστέρας, οξικό οξύ, οξικό νάτριο, θερμοκρασία δωματίου, 2 ημέρες; c. αιθοξυνάτριο, απόλυτη αιθανόλη, θερμοκρασία δωματίου, 5 ημέρες; d. οξική φορμαμίδινη, απόλυτη αιθανόλη, βρασμός, 20 ώρες; e. οξυχλωριούχος φώσφορος, βρασμός, 1,5 ώρες; f, g, h όμοια με τα αντίστοιχα στο σχήμα 15.

Ο μηχανισμός της επαγόμενης με βάση διάνοιξης του ισοξαζολίου περιλαμβάνει αρχικά την απόσπαση του πρωτονίου της 3-θέσης. Στη συνέχεια με πρωτονίωση του ενδιάμεσου προκύπτει το αντίστοιχο κετονιτρίλιο (Σχήμα 25).²⁹



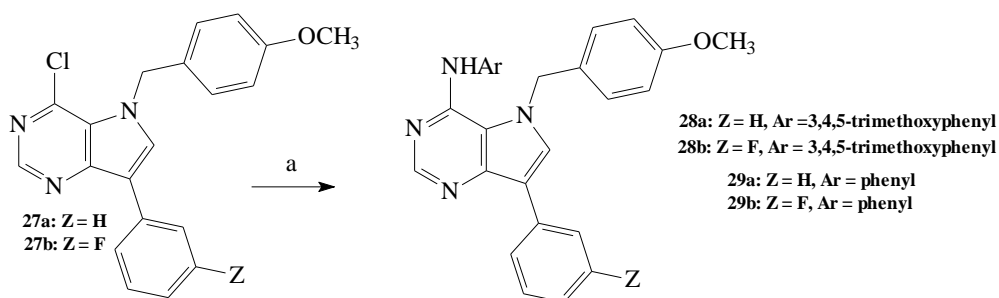
Σχήμα 25: Ο μηχανισμός της αντίδρασης υδρόλυσης του ισοξαζολίου.²⁹

Στην Εικόνα 16 παρουσιάζεται το φάσμα ¹H NMR του παραγώγου **27b**, όπου εμφανίζονται οι κορυφές του πρωτονίου της πυριμιδίνης και του πυρρολίου ως απλές (8.81, 7.26 αντίστοιχα), οι κορυφές του φθοροφαινυλίου και της προστασίας.



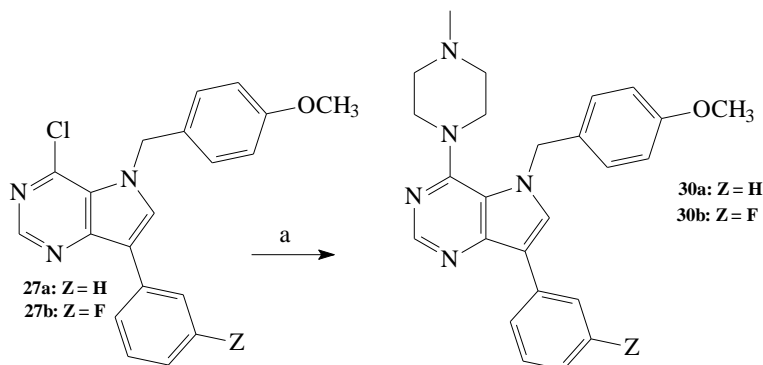
Εικόνα 16: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **27b** σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο.

Οι αρωματικές αμίνες ενσωματώθηκαν στη συνέχεια μέσω καταλυτικής σύζευξης, με μέθοδο ανάλογη αυτής που αναφέρθηκε στην περίπτωση των πυρρολοπυριδινών (Σχήμα 26).



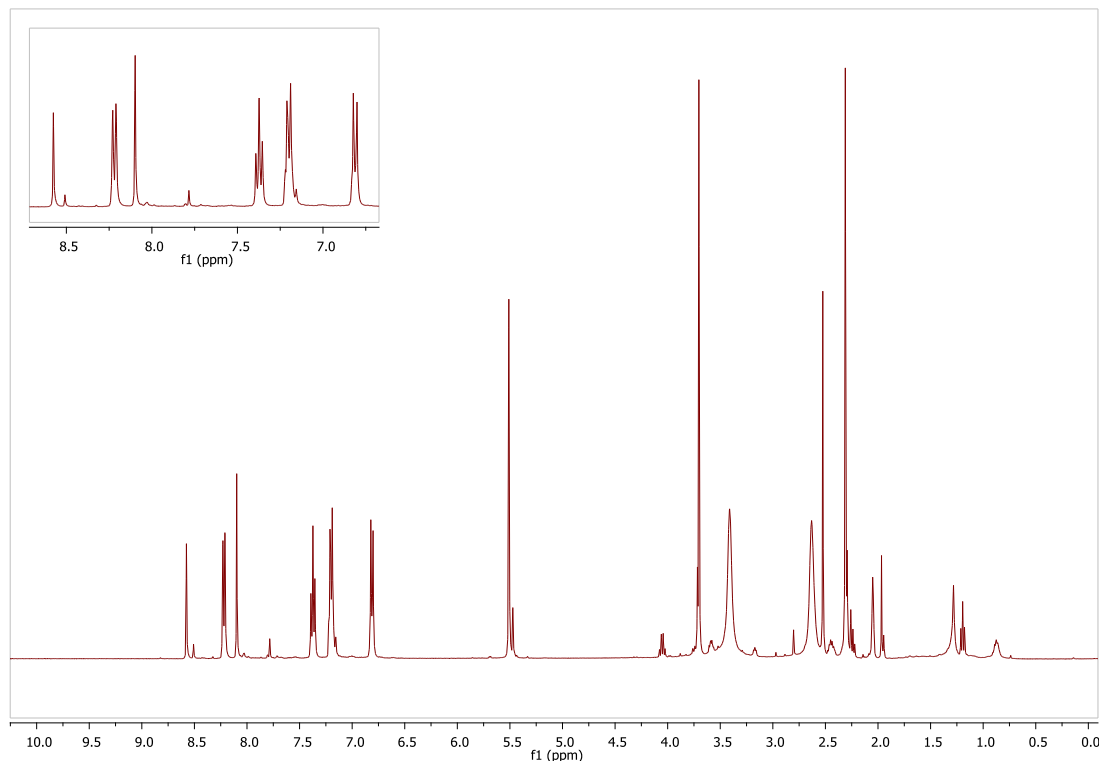
Σχήμα 26: α. όμοιο με το αντίστοιχο στο σχήμα 19.

Η αλειφατική αμίνη ενσωματώθηκε με απλή πυρηνόφιλη υποκατάσταση, πιθανώς λόγω της ενεργοποιημένης προς πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση 4-θέσης της πυριμιδίνης (Σχήμα 27).



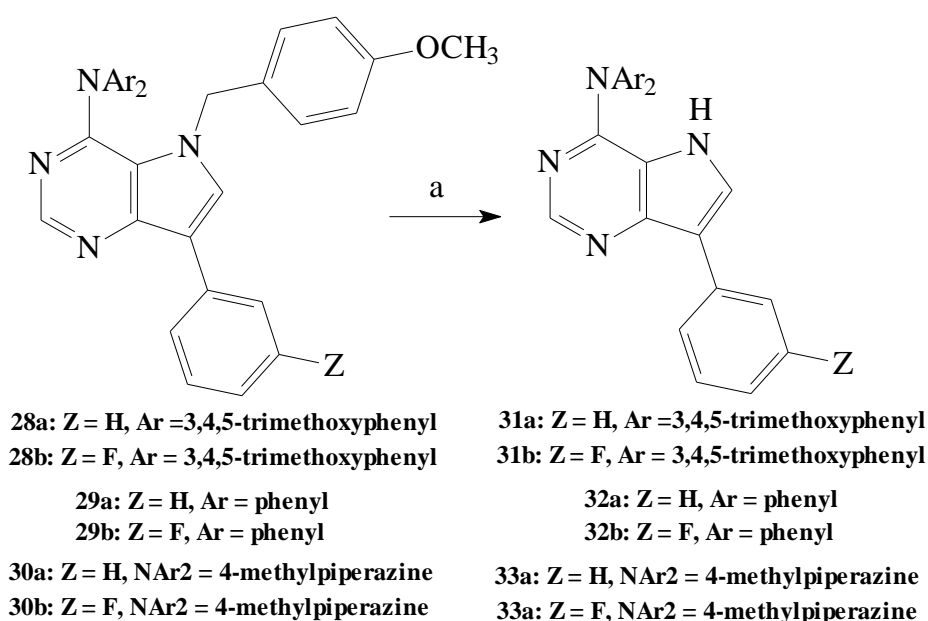
Σχήμα 27: α. 1 – μεθυλοπιπεραζίνη, διμεθυλοσουλφοξείδιο, 120 °C, 20 ώρες.

Στην Εικόνα 17 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **30a**, όπου διακρίνονται οι κορυφές των πρωτονίων του ετερόκυκλου της πυρρολοπυριμιδίνης, του φαινυλίου και της προστασίας. Οι κορυφές των πρωτονίων του δακτυλίου της μεθυλοπιπεραζίνης εμφανίζονται ως ευρείες (3.44 – 3.37 και 2.66 – 2.59 ppm αντίστοιχα) πιθανώς λόγω ταχείας αλλαγής διαμορφώσεων, ενώ αυτή του μεθυλίου ως απλή (2.30 ppm).



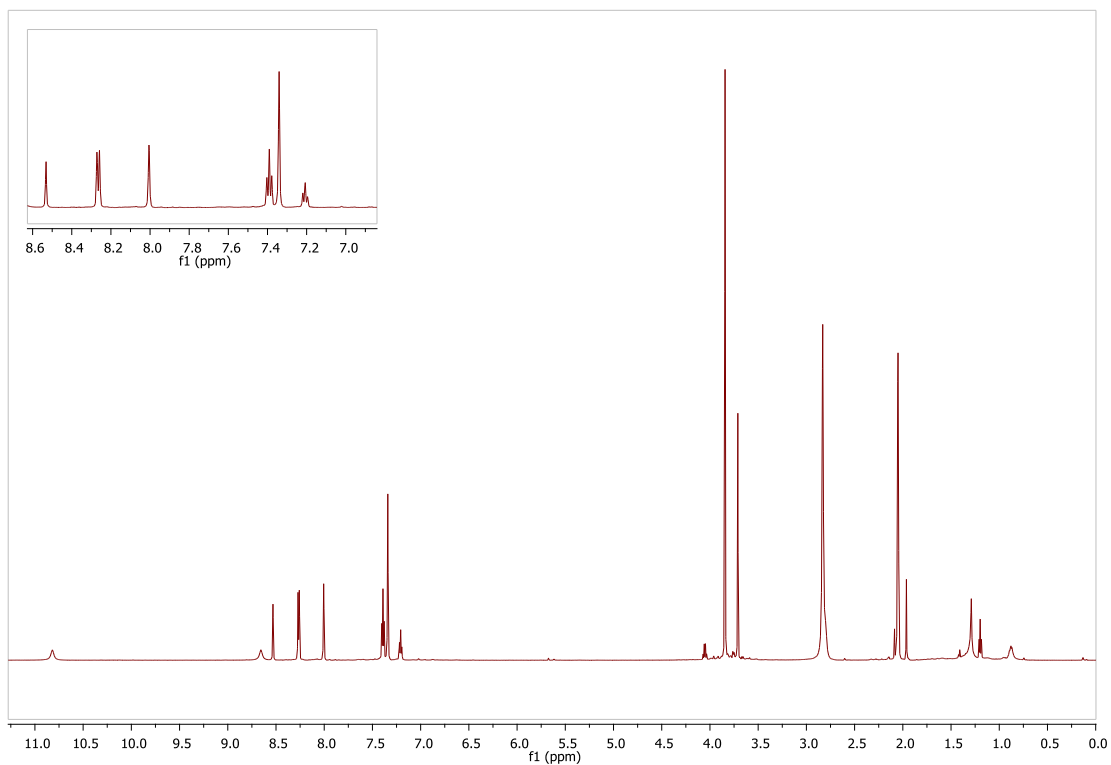
Εικόνα 17: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **30a** σε δευτεριωμένη ακετόνη.

Τέλος, έγινε η αποπροστασία των παραγώγων προς τα τελικά προϊόντα **31a,b**, **32a,b** και **33a,b** (Σχήμα 28).



Σχήμα 28: α. τριφθοροξικό οξύ, 100 °C, αυτόκλειστο.

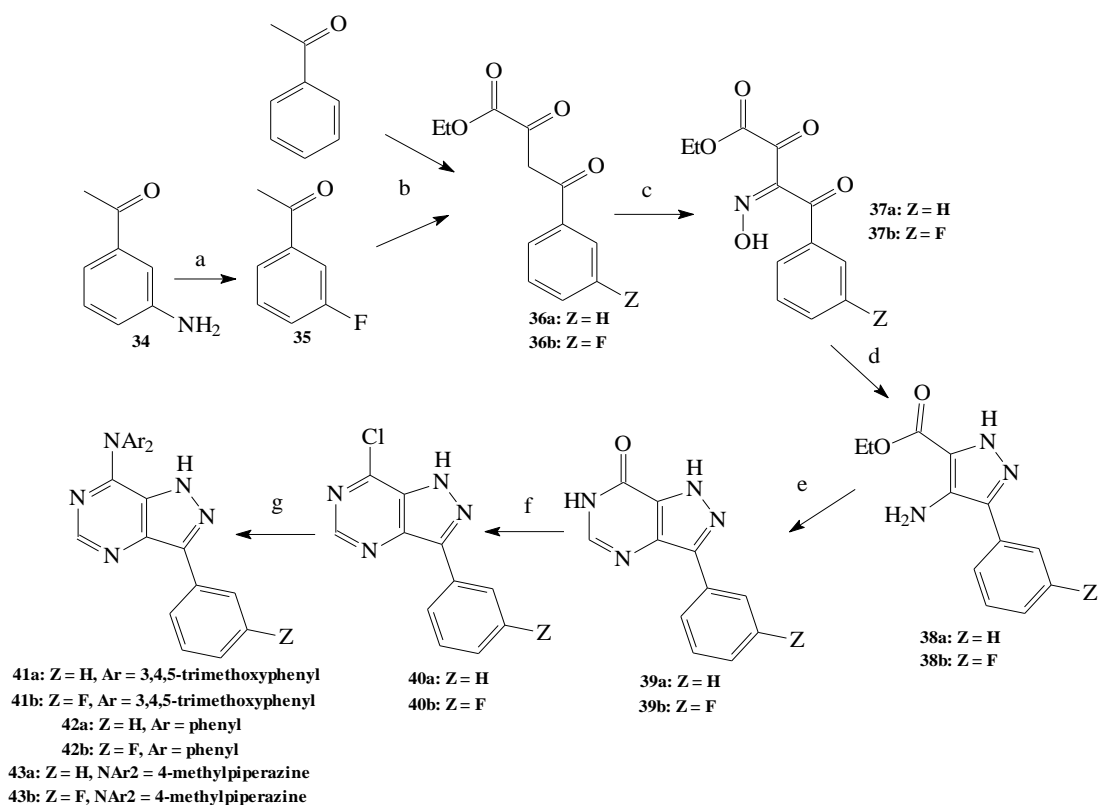
Στην Εικόνα 18 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **31a**, όπου διακρίνονται οι κορυφές των πρωτονίων της πυρρολοπυριμιδίνης, του φαινυλίου και της τριμεθοξυανιλίνης.



Εικόνα 18: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **31a** σε δευτεριωμένη ακετόνη.

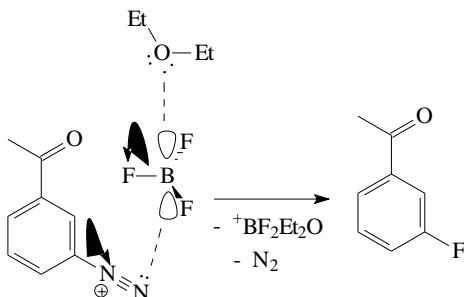
➤ Γ) Πυραζολοπυριμιδίνες

Στη συνθετική πορεία που επιλέχθηκε για την παρασκευή των πυραζολοπυριμιδινών, ο βενζολικός υποκαταστάτης προϋπήρχε κατά τη σύνθεση του συμπτυκνωμένου ετεροκυκλικού δακτυλίου, ενώ στο τέλος ενσωματώθηκε ο αμινικός με απλή πυρηνόφιλη υποκατάσταση. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκαν η εμπορικά διαθέσιμη ακετοφαινόνη, καθώς και η 3 - αμινοακετοφαινόνη από την οποία παρασκευάστηκε η 3 - φθοροακετοφαινόνη μέσω διαζώτωσης και φθορίωσης, με τη χρήση διαιθυλαιθερικού τριφθοριούχου βορίου και νιτρώδους ισοαμυλίου (Σχήμα 29). Ακολούθησε επέκταση της αλυσίδας προς τους δικετοεστέρες **36a,b** με επίδραση οξαλικού διαιθυλεστέρα και μετατροπή των κετοεστέρων προς τις αντίστοιχες οξίμες **37a,b**. Η κύκλωση προς πυραζόλιο με επίδραση υδραζίνης επί των **37a,b** με ταυτόχρονη αναγωγή της οξίμης προς αμίνη, οδήγησε στα παράγωγα **38a,b**, τα οποία μετά από προσβολή φορμαμιδίνης έδωσαν τις πυραζολοπυριμιδίνες **39a,b**. Ακολούθησε χλωρίωση των **39a,b** και στα παραγόμενα χλωρίδια **40** έγινε εύκολα πυρηνόφιλη υποκατάσταση, προς λήψη των επιθυμητών παραγώγων **41a,b**, **42a,b** και **43a,b**, πιθανώς λόγω της ενεργοποιημένης 4 - θέσης του δακτυλίου της πυριμιδίνης.



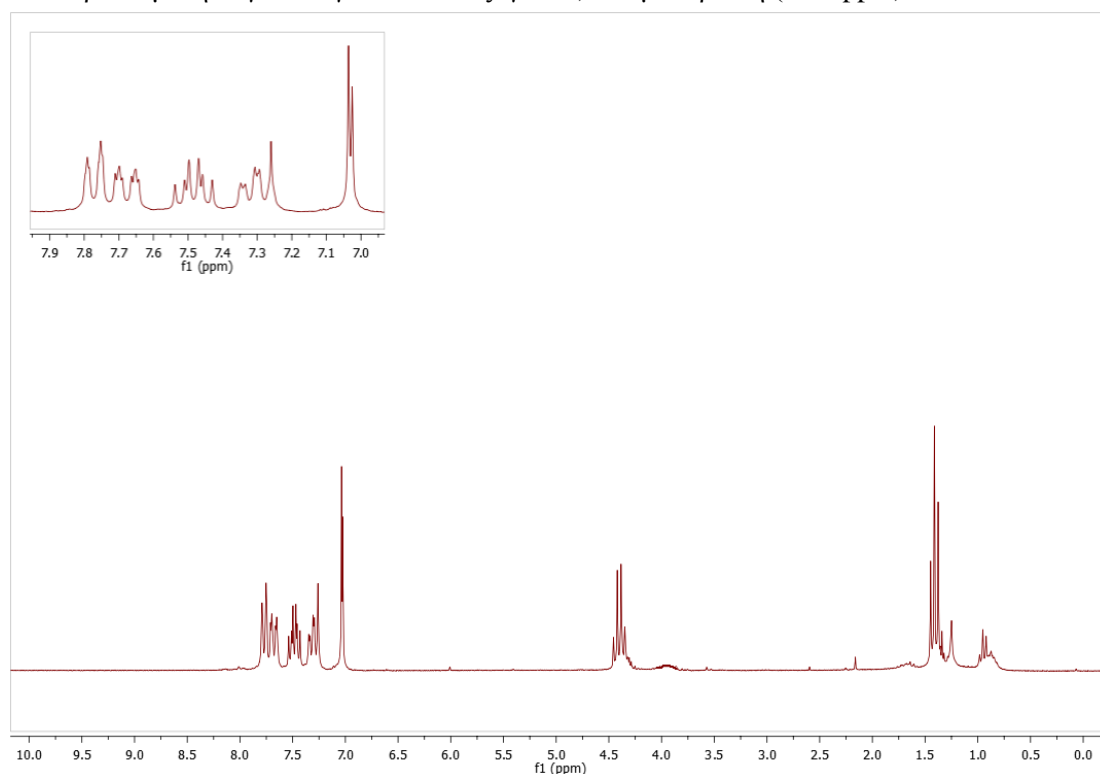
Σχήμα 29: a. διαιθυλαιθερικό τριφθοριούχο βόριο, νιτρώδες ισοαμύλιο, 1,2-διχλωροβενζόλιο, 90 °C, 45 min; b. νάτριο υδρίδιο, οξαλικός διαιθυλεστέρας, άνυδρο τολουόλιο, σταδιακά 50 °C, έπειτα άμεση ψύξη; c. νιτρώδες νάτριο (aq), παγόμορφο οξικό οξύ, θερμοκρασία δωματίου, 1 ώρα, d. ένυδρη υδραζίνη, απόλυτη αιθανόλη, 45 °C, 2 ώρες, e. οξική φορμαμιδίνη, n - βουτανόλη, βρασμός, 20 ώρες; f. οξυχλωριούχος φώσφορος, πενταχλωριούχος φώσφορος, βρασμός, 3 ώρες; g. 3,4,5-τριμεθοξυανιλίνη, ανιλίνη, 1 - μεθυλοπιπεραζίνη, 120 °C, αυτόκλειστο, 20 ώρες.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης σύνθεσης της φθοροακετοφαινόνης, περιλαμβάνει σε πρώτο στάδιο την διαζώτωση μιας αρωματικής αμινομάδας κατά τον κλασικό τρόπο, αλλά σε άνυδρο περιβάλλον. Σε δεύτερο στάδιο το διαζωνιακό άλας συμπλέκεται με το κενό τροχιακό του τριφθοριούχου βορίου και η προσέγγιση του αντιδραστήριου επιτρέπει την αποχώρηση μοριακού αζώτου με ταυτόχρονη υποκατάσταση με φθόριο (Σχήμα 30). Συγκεκριμένα, αφού σχηματιστεί το ανιόν φθορίου η αντίδραση προχωρεί μέσω μικτού μηχανισμού. Έτσι, γίνεται μέσω ομολυτικού μηχανισμού (ελευθέρων ριζών) και μέσω ετερολυτικού μηχανισμού (κλασική πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση), με τον δεύτερο να υπερτερεί.^{30,31}



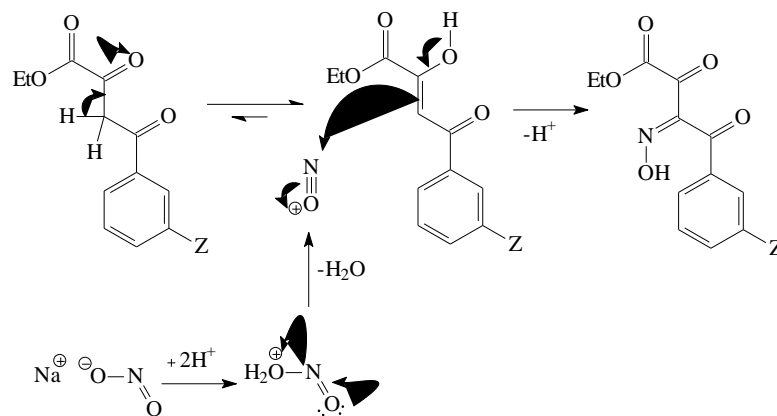
Σχήμα 30: Ο μηχανισμός της αντίδρασης φθορίωσης.^{30,31}

Στην Εικόνα 19 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **36b**, όπου διακρίνονται οι κορυφές του φθοροφαινυλίου και του μεθυλενίου της θέσης 3 στην αρωματική περιοχή και οι κορυφές του αιθυλεστέρα ως μία τετραπλή (4.39 ppm, ιδιαίτερα αποθωρακισμένη λόγω του γειτονικού οξυγόνου) και μία τριπλή (1.41 ppm).



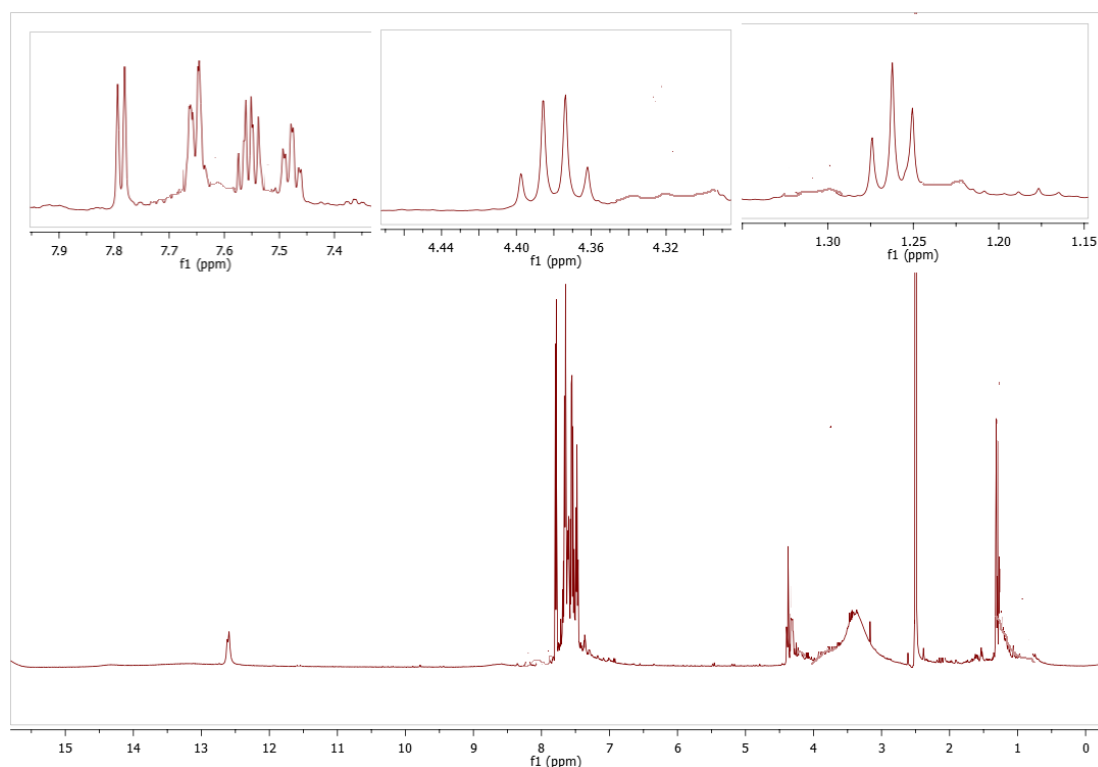
Εικόνα 19: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **36b** σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο.

Ο μηχανισμός σύνθεσης της οξίμης **37** απ' τον δικετοεστέρα **36**, περιλαμβάνει αρχικά την ταυτομερείωση αυτού προς ενόλη, λόγω του όξινου περιβάλλοντος (Σχήμα 31). Στο περιβάλλον αυτό διασπάται και το νιτρώδες νάτριο προς νιτρωδοκατιόν. Τέλος, γίνεται ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη του νιτρωδοκατιόντος στο διπλό δεσμό της ενόλης, με ταυτόχρονη ανόρθωση του καρβονυλίου της θέσης 2.³²



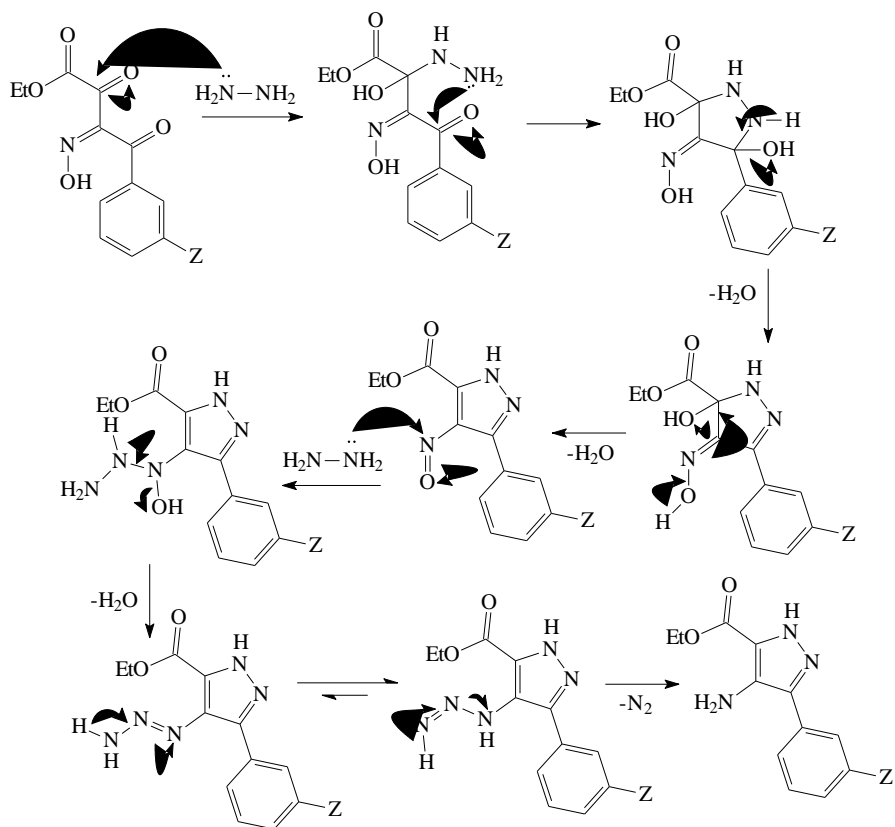
Σχήμα 31: Ο μηχανισμός της αντίδρασης σύνθεσης της οξίμης.³²

Στην Εικόνα 20 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **37b**, όπου διακρίνονται οι κορυφές του φθοροφαινυλίου και του αιθυλεστέρα. Η κορυφή του ευκίνητου πρωτονίου της οξίμης εμφανίζεται ως απλή αποθωρακισμένη (12.59 ppm).



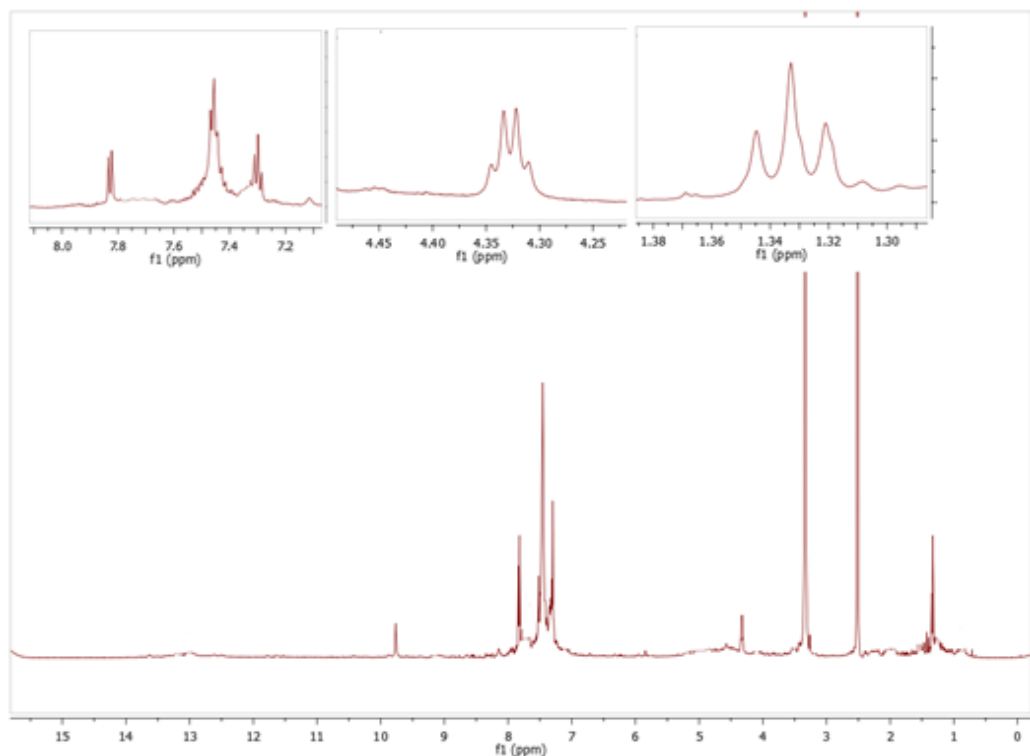
Εικόνα 20: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **37b** σε δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο.

Ο μηχανισμός της κύκλωσης του πυραζολίου με ταυτόχρονη αναγωγή της οξίμης προς αμίνη περιλαμβάνει αρχικά τις πυρηνόφιλες προσθήκες της υδραζίνης στα 2,4 – καρβονύλια της οξίμης οπότε προκύπτει το ανηγμένο υδροξυϊμινοπυραζόλιο (Σχήμα 32). Μετά από δύο διαδοχικές αφυδατώσεις προκύπτει το νιτροδοπυραζόλιο, το οποίο προσβάλλεται από ένα δεύτερο ισοδύναμο υδραζίνης. Μετά από αφυδάτωση προκύπτει παράγωγο τριαζενίου, στο οποίο αφού επέλθει ταυτομερείωση, αποβάλλεται άζωτο και σχηματίζεται το τελικό αμινοπυραζόλιο.³³



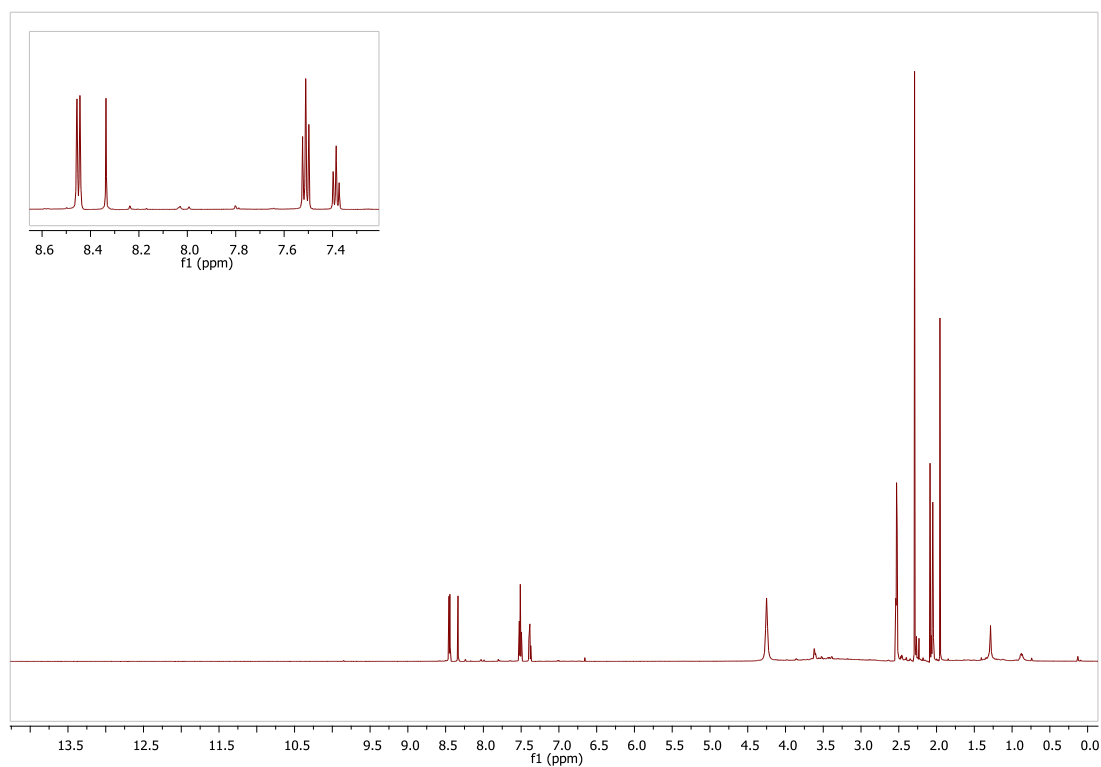
Σχήμα 32: Ο μηχανισμός σύνθεσης του αμινοπυραζολίου.³³

Στην Εικόνα 21 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **38a**, όπου διακρίνονται οι κορυφές του φαινυλίου και του αιθυλεστέρα. Τα πρωτόνια του πυραζολίου και της αμινομάδας εμφανίζονται ως απλές αποθωρακισμένες, με την πρώτη να είναι ευρεία (13.17, 9.22 ppm).



Εικόνα 21: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **38a**.

Στην Εικόνα 22 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **43a**, όπου διακρίνονται οι κορυφές του ετερόκυκλου της πυραζολοπυριμιδίνης (απλή 8.34 ppm), του φαινυλίου και της μεθυλοπιπεραζίνης. Συγκεκριμένα, τα πρωτόνια του φαινυλίου εμφανίζονται ως διπλή διπλών, τριπλή διπλών και τριπλή τριπλών (αντί για το κλασικό μοτίβο μία διπλή, δύο τριπλές) και αυτό γιατί λόγω επίτευξης βέλτιστης ομοιογένειας του πεδίου κατά τη λήψη του φάσματος διακρίνεται και η μ – σύζευξη.



Σχήμα 22: Φάσμα ^1H NMR του παραγώγου **43a** σε δευτεριωμένη ακετόνη.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τα σημεία τήξεως ελήφθησαν σε συσκευή Büchi και δεν είναι διορθωμένα. Οι χρωματογραφίες στήλης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση Silica gel 60 AC.C (SDS 35-70 μm). Η παρακολούθηση των αντιδράσεων έγινε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) σε πλάκες Silica gel 60_{F254}. Για τη λήψη φασμάτων ¹H NMR, ¹³C NMR και φασμάτων δύο διαστάσεων (COSY, HMBC, HSQC) χρησιμοποιήθηκαν φασματοφωτόμετρα Bruker 200, 400 και 600 MHz. Ως διαλύτες για τη λήψη των φασμάτων χρησιμοποιήθηκαν δευτεριωμένη μεθανόλη – d₄ (CD₃OD), δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο – d₆ ((CD₃)₂SO, DMSO) και δευτεριωμένη ακετόνη ((CD₃)₂CO). Η ελεγχόμενη έγχυση διαλυμάτων έγινε με τη συσκευή Bioblock Scientific.

A) Πυρρολοπυριδίνες

- 4-μεθυλο-3-νιτρο-2-πυριδιναμίνη (**2**)

Σε διάλυμα της 2-αμινο-4-μεθυλοπυριδίνης (**1**, 10.0 g, 92,5 mmol) εντός πυκνούθειϊκού οξέος (48 ml), προστέθηκε στάγδην 14 mL διάλυμα θειϊκού (98 %) και νιτρικού οξέος (65 %) αναλογίας 1:1 υπό ψύξη. Το μίγμα θερμάνθηκε στους 60 °C για 4 ώρες και στη συνέχεια αποχύθηκε σε πάγο και εξουδετερώθηκε υπό ψύξη με την προσθήκη αρχικά ανθρακικού και στη συνέχεια όξινου ανθρακικού νατρίου. Έτσι, αποχωρίστηκε ίζημα, το οποίο απομονώθηκε με διήθηση και αποτελούνταν από τα ισομερή 4-μεθυλο-3-νιτρο-2-πυριδιναμίνη, 4-μεθυλο-5-νιτρο-2-πυριδιναμίνη και 4-μεθυλο-3,5-δινιτρο-2-πυριδιναμίνη. Τα τρία νιτροπαράγωγα διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης silica gel (κυκλοξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας 2 / 3). Το επιθυμητό 3-νιτρο-παραίγωγο καθαρίστηκε περαιτέρω με κατεργασία με διχλωρομεθάνιο και παραλαβή στο διήθημα.

Κίτρινο στερεό, 2.90 g, Απόδοση: 25 %. Σ.Τ.: 134 – 136 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.07 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.58 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 6.27 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).³⁴

- 4-μεθυλο-5-νιτρο-2-πυριδιναμίνη

Σκούρο κίτρινο στερεό, Απόδοση: 47 %. Σ.Τ.: 220°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).³⁴

- 3,5-δινιτρο-4-μεθυλο-2-πυριδιναμίνη

Σκούρο κίτρινο στερεό, Απόδοση: 7 %. Σ.Τ.: 170 – 172 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).³⁴

- 4-μεθυλο-3-νιτρο-1*H*-πυριδιν-2-όνη (**3**)

Σε διάλυμα του **2** (3.00 g, 19.6 mmol) σε αραιό θειϊκό οξύ (3,5 M, 40 mL) προστέθηκε υδατικό διάλυμα νιτρώδους νατρίου (3.00 g, 43.1 mmol) υπό ψύξη. Το μίγμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και έπειτα θερμάνθηκε στους 100 °C για μία ώρα. Στη συνέχεια, έγινε κατεργασία με πάγο και απομόνωση του ιζήματος με διήθηση. Ανοιχτό καφέ στερεό, 2,80 g, Απόδοση: 90 %, Σ.Τ.: 234 – 235 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, 1H, *J* = 6.71 Hz), 6.27 (d, 1H, *J* = 6.71 Hz), 2.32 (s, 3H).³⁴

- 2-χλωρο-4-μεθυλο-3-νιτροπυριδίνη (**4**)

Διάλυμα του **3** (3.00 g, 19.5 mmol) σε οξυχλωριούχο φωσφόρο (10 mL) θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 4 ώρες. Στη συνέχεια, αφού συμπυκνώθηκε υπό κενό, έγινε κατεργασία με πάγο και απομόνωση του ιζήματος με διήθηση.

Καφέ στερεό, 3.20 g, Απόδοση: 94 %, Σ.Τ. 40 – 41 °C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H, *J* = 5.08 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 5.08 Hz), 2.34 (s, 3H).³⁴

- (*E*)-*N,N*-διμεθυλο-2-(2-χλωρο-3-νιτροπυριδιν-4-υλ)βινυλαμίνη (**5**)

Σε διάλυμα του **4** (1.00 g, 5.80 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (1 mL) προστέθηκε διμεθυλακετάλη του *N,N*-διμεθυλοφορμαμιδίου (1 mL, 7.54 mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε στους 120 °C για 2 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε κατεργασία με πάγο και απομόνωση του ιζήματος με διήθηση.

Πορτοκαλί στερεό, 1.00 g, Απόδοση: 80 %, Σ.Τ. 98 – 99 °C.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 6H).³⁵

- 7-χλωρο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**6**)

Σε διάλυμα του **5** (2.60 g, 11.4 mmol) σε αιθανόλη (30 mL) και νερό (10 mL) προστέθηκε κατά σειρά παγόμορφο οξικό οξύ (4.60 mL, 80.4 mmol), οξικό νάτριο (950 mg, 11.6 mmol) και μεταλλικός σίδηρος (2.00 g, 35.7 mmol) σε δόσεις και το μίγμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 2,5 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε διήθηση υπό κελίτη και το διήθημα συμπυκνώθηκε υπό κενό. Ακολούθησε προσθήκη νερού και εξουδετέρωση με χλωριούχο αμμώνιο μέχρι pH 7. Το ίζημα που αποχωρίστηκε απομονώθηκε με διήθηση και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης (κυκλοεξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας: 3/2).

Υποκίτρινο στερεό, 1.40 g, Απόδοση: 82 %, Σ.Τ. 123 – 124 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H).³⁵

- 7-χλωρο-3-ιωδο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**7**)

Σε διάλυμα του **6** (1,40 g, 9.15 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (50 mL) προστέθηκε *N*-ιωδοηλεκτριμίδιο (2.80 g, 12.4 mmol) και το μίγμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στη συνέχεια, έγινε συμπύκνωση υπό κενό, εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στιβάδα εκπλύθηκε με υδατικό διάλυμα θειοθειικού νατρίου 10% ξηράθηκε υπεράνω θειικού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση και συμπυκνώθηκε υπό κενό.³⁶

Καφέ στερεό, 2.56 g, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 278 – 279 °C (διαιθυλαιθέρας)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.56 – 12.40 (brs, 1H, NH), 8.00 (d, *J* = 5.4Hz, 1H, H-5), 7.89 (s, 1H, H-2), 7.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137.95 (C-5), 136.50 (C-3a), 134.66 (C-2), 133.72 (C-7), 129.68 (C-7a), 114.63 (C-4), 56.54 (C-3).

FTMS-ESI(+) (C₇H₅ClIN₂) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 278,9180, ευρεθέν 278.9193.

- 7-χλωρο-3-ιωδο-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**8**)

Σε διάλυμα του **7** (2,40 g, 8.62 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL) προστέθηκε νατριοϋδρίδιο (300 mg) υπό ψύξη και το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά (υπό ατμόσφαιρα αργού). Έπειτα, προστέθηκε 4-μεθοξυβενζυλοχλωρίδιο (1.40 mL, 10.4 mmol) και το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 1,5 ώρα. Στη συνέχεια, έγινε συμπύκνωση υπό υψηλό κενό και κατεργασία με πάγο, οπότε αποχωρίστηκε ίζημα που απομονώθηκε με διήθηση.

Λευκό στερεό, 3.40 g, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 98 – 99 °C (διαθλυαιθέρας)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H, H-2), 8.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-5), 7.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-4), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.72 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.69 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.63 (μεθοξυβενζυλο C-4), 139.37 (C-2), 138.56 (C-5), 138.22 (C-3a), 132.76 (C-7), 130.14 (μεθοξυβενζυλο C-1), 128.39 (C-7a), 127.66 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 115.34 (C-4), 114.08 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 56.36 (C-3), 55.03 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 50.60 (μεθοξυβενζυλο CH₂).

FTMS-ESI(+) (C₁₅H₁₃ClIN₂O) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 398,9756, ευρεθέν 398.9766.

- 7-χλωρο-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**9a**)

Σε διάλυμα του **8** (1,00 g, 2.51 mmol) σε τολουόλιο (1.8 mL) και απόλυτη αιθανόλη (0,2 mL) προστέθηκε κατά σειρά φαινυλοβορονικό οξύ (360 mg, 2.95 mmol), ανθρακικό κάλιο (700 mg, 5.07 mmol), τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο (70 mg, 60.6 μmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 3 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε συμπύκνωση υπό κενό, εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και ξήρανση της οργανικής στιβάδας υπεράνωθεικού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης silica gel (κυκλοεξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας: 4 / 1).

Υποκίτρινο στερεό, 770 mg, Απόδοση: 88 %, Σ.Τ. 85 – 86 °C (n – εξάνιο)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-5), 7.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-4), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.45 (m, 3H, H-2, φαινυλο H-3,5), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.78 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.78 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.62 (μεθοξυβενζυλο C-4), 137.03 (C-5), 135.24 (C-7), 133.57 (φαινυλο C-1), 133.25 (C-3a), 132.74 (C-2), 129.42 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.21 (φαινυλο C-3,5), 129.13 (C-7a), 128.45 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.73 (φαινυλο C-2,6), 127.23 (φαινυλο C-4), 118.25 (C-3), 114.57 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.55 (C-4), 55.46 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 51.80 (μεθοξυβενζυλο CH₂).

FTMS-ESI(+) (C₂₁H₁₈ClN₂O) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 349,1102, ευρεθέν 349.1115.

- 7-χλωρο-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**9b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **9a**.

Κίτρινο έλαιο, Απόδοση: 98 %

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-5), 7.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-4), 7.43 (m, 2H, H-2, φθοροφαινυλο H-5), 7.36 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.28 (ddd, *J* = 10.0, 2.5, 1.7 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.04 (tdd, *J* = 8.4, 2.7, 0.9 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.80 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.82 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 163.38 (d, $J = 246.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 159.55 (μεθοξυβενζυλο C-4), 138.61 (C-5), 135.94 (d, $J = 8.2$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 134.24 (C-7), 131.72 (C-2), 130.61 (d, $J = 8.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 129.64 (C-7a), 129.37 (μεθοξυβενζυλο C-1), 128.55 (C-3a), 128.44 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 123.20 (d, $J = 2.1$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.70 (C-3), 114.53 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.36 (d, $J = 21.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 114.15 (C-4), 113.71 (d, $J = 21.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.44 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 51.68 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClFN}_2\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 367,1008, ευρεθέν 367.0995.

- 7-γλωρο-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**10**)

Σε διάλυμα υδροβρωμίου σε παγόμορφο οξικό οξύ (4 M, 2 mL) προστέθηκε το παράγωγο **9a** (30 mg, 86 μmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 20 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε εξουδετέρωση με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (ξήρανση υπεράνω θειϊκού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση) και καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (κυκλοεξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας: 8 / 2).

Ανοιχτό καφέ στερεό, 19 mg, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 234 – 235 °C (διγλωρομεθάνιο – n-πεντάνιο)

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 – 12.14 (brs, 1H, NH), 8.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-2), 7.98 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-5), 7.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, φαινυλο H-4).

^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 138.43 (C-5), 134.04 (φαινυλο C-1), 132.26 (C-3), 130.88 (C-3a), 128.96 (φαινυλο C-3,5), 128.32 (C-2), 126.69 (φαινυλο C-2,6), 126.23 (φαινυλο C-4), 125.27 (C-7), 117.02 (C-7a), 114.27 (C-4).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 229,0527, ευρεθέν 229.0537.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**11a**)

Σε διάλυμα του **9a** (120 mg, 0.34 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (2 mL) προστέθηκαν κατά σειρά τρις(διβενζυλιδενακετονο)διπαλλάδιο (8.0 mg, 8.0 μmol), 2,2'-δις(διφαινυλοφωσφίνο)-1,1'-διναφθαλένιο (16 mg, 0.26 mmol), tert-βουτοξυκάλιο (60mg, 0.50 mmol), 3,4,5-τριμεθοξυανιλίνη (90 mg, 0.50 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 3,5 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και ξήρανση της οργανικής στιβάδας υπεράνω θειϊκού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης silica gel (κυκλοεξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας: 1 / 1).^{37,38}

Ανοιχτό καφέ στερεό, 100 mg, Απόδοση: 60 %, Σ.Τ. 136 – 137 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (s, 1H, H-2), 7.89 (s, 1H, NH), 7.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-5), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.54 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 5.65 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.69 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.66 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O), 3.61 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο, CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 158.68 (μεθοξυβενζυλο C-4), 152.76 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 142.71 (C-7), 138.93 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 137.03 (C-5), 134.35 (φαινυλο C-1), 132.78 (C-3a), 131.60 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 131.47 (C-2), 130.24 (μεθοξυβενζυλο C-1), 128.93 (φαινυλο C-3,5), 128.14 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 126.60 (φαινυλο C-2,6), 125.93 (φαινυλο C-4), 123.41 (C-7a), 115.52 (C-3), 114.08 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 108.68 (C-4), 96.25 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.13 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 55.65 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 55.01 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 51.07 (μεθοξυβενζυλο CH_2). FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 496.2231, ευρεθέν 496.2224.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**11b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11a**, με τη διαφορά ότι η αντίδραση ολοκληρώθηκε στις 20 ώρες.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 60 %, Σ.Τ. 93 – 94 °C (διγλωρομεθάνιο / n-πεντάνιο)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 7.91 (s, 1H, H-2), 7.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-5), 7.56 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.49 (td, $J = 7.9, 6.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.45 (m, 2H, H-4, φθοροφαινυλο H-2), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.05 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 7.02 (s, 1H, NH), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.58 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 5.74 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.77 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O), 3.73 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.66 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 164.20 (d, $J = 243.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.68 (μεθοξυβενζυλο C-4), 154.32 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 143.91 (C-7), 139.42 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 138.27 (d, $J = 8.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 133.87 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 133.78 (C-3a), 132.56 (C-2), 131.54 (d, $J = 8.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.93 (μεθοξυβενζυλο C-1), 128.84 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 124.22 (C-7a), 123.72 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.10 (C-3), 115.48 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.19 (d, $J = 21.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.36 (d, $J = 21.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 109.08 (C-4), 97.61 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.63 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 56.32 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 55.64 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 52.69 (μεθοξυβενζυλο CH_2). FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 514,2137, ευρεθέν 514.2114.

- *N*,3-διφαινυλο-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**12a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11b**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 87 %, Σ.Τ. 180 – 181 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 7.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-5), 7.81 (s, 1H, H-2), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3-φαινυλο H-2,6), 7.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-4), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3-φαινυλο H-3,5), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 3-φαινυλο H-4), 7.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, N^7 -φαινυλο H-2,6), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N^7 -φαινυλο H-3,5), 7.18 – 7.14 (brs, 1H, NH), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, N^7 -φαινυλο H-4), 5.69 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.75 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 160.54 (μεθοξυβενζυλο C-4), 143.94 (N^7 -φαινυλο C-1), 143.52 (C-7), 138.12 (C-5), 135.75 (3-φαινυλο C-1), 134.32 (C-3a), 131.82 (C-2), 131.17 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.73 (3-φαινυλο C-3,5), 129.44 (N^7 -φαινυλο C-3,5), 128.86 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.95 (3-φαινυλο C-2,6), 126.91 (3-φαινυλο C-4), 124.85 (C-7a), 121.43 (N^7 -φαινυλο C-4), 119.02 (N^7 -φαινυλο C-2,6), 117.43 (C-3), 115.33 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 109.97 (C-4), 55.60 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 52.45 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) (C₂₇H₂₄N₃O) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 406,1914, ευρεθέν 406.1900.

- *N*-φαινυλο-3-(3-φθοροφαινυλο)-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**12b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11b**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση : 91 %, Σ.Τ. 165 – 166 °C (διαιθυλαιθέρας / *n*-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H, H-2), 7.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-5), 7.56 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.50 (m, 2H, H-4, φθοροφαινυλο H-5), 7.45 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.05 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 7.02 (s, 1H, NH), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 5.71 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.76 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.20 (d, *J* = 243.4 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.59 (μεθοξυβενζυλο C-4), 143.81 (φαινυλο C-1), 143.63 (C-7), 138.44 (C-5), 138.27 (d, *J* = 8.5 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 134.08 (C-3a), 132.51 (C-2), 131.54 (d, *J* = 8.5 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.99 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.44 (φαινυλο C-3,5), 128.88 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 124.82 (C-7a), 123.72 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 121.53 (φαινυλο C-4), 119.10 (φαινυλο C-2,6), 116.13 (C-3), 115.36 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.19 (d, *J* = 21.6 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.36 (d, *J* = 21.6 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 109.73 (C-4), 55.61 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 52.58 (μεθοξυβενζυλο CH₂).

FTMS-ESI(+) (C₂₇H₂₃FN₃O) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 424,1820, ευρεθέν 424.1804.

- *N*-οξειδίο της 7-χλωρο-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνης (**13a**)

Σε διάλυμα του **9a** (240 mg, 0.69 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (5 mL) προστέθηκε μ-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (180 mg, 1.04 mmol) και το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ημέρες. Στη συνέχεια, έγινε αλκαλική εκχύλιση (κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου pH 8) με οξικό αιθυλεστέρα, ξήρανση υπεράνωθειϊκού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση) και συμπύκνωση υπό κενό.

Καφέ στερεό, 220 mg, Απόδοση: 88 %, Σ.Τ. 160 – 161 °C

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-5), 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-4), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.37 (s, 1H, H-2), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.66 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.76 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.68 (μεθοξυβενζυλο C-4), 133.45 (C-5), 132.65 (C-2), 132.11 (φαινυλο C-4), 130.45 (C-7a), 129.28 (φαινυλο C-1), 128.79 (φαινυλο C-3,5), 128.23 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.67 (φαινυλο C-2,6), 127.50 (C-7), 126.04 (C-3a), 118.83 (C-3), 114.65 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.47 (μεθοξυβενζυλο C-1), 114.03 (C-4), 55.47 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 51.83 (μεθοξυβενζυλο CH₂).

FTMS-ESI(+) (C₂₁H₁₈ClN₂O₂) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 365,1051, ευρεθέν 365.1036.

- N-οξειδίο της 7-χλωρο-3-(3-φθοροφαινυλο)-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-1H-πυρρολο[2,3-c]πυριδίνης (**13b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **13a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 88 %, Σ.Τ. 124 – 125 °C (διχλωρομεθάνιο / n-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-5), 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-4), 7.51 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.41 (s, 1H, H-2), 7.37 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.28 (ddd, *J* = 10.0, 2.5, 1.7 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.17 (tdd, *J* = 8.4, 2.7, 0.9 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.68 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.78 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 162.92 (d, *J* = 236.0 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 159.84 (μεθοξυβενζυλο C-4), 135.97 (d, *J* = 8.2 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 134.63 (C-7), 133.21 (C-5), 132.27 (C-2), 130.23 (C-7a), 130.02 (d, *J* = 8.6 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 128.24 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 125.57 (C-3a), 123.32 (d, *J* = 2.1 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 119.10 (C-3), 114.77 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.47 (μεθοξυβενζυλο C-1), 114.36 (d, *J* = 21.9 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 114.25 (C-4), 113.97 (d, *J* = 21.3 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.48 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 52.08 (μεθοξυβενζυλο CH₂).

FTMS-ESI(+) (C₂₁H₁₇ClFN₂O₂) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 383,0957, ευρεθέν 383.0967.

- N-οξειδίο της 1-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-3-φαινυλο-1H-πυρρολο[2,3-c]πυριδίνης (**14a**)

Σε διάλυμα του **13a** (120 mg, 0.33 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη προστέθηκε 1-μεθυλοπιπεραζίνη (0.20 mL, 2.00 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε σε αυτόκλειστο στους 120 °C για 3 ημέρες. Ακολούθησε εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και η οργανική φάση ξηράθηκε υπεράνω θεικού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση). Στη συνέχεια, έγινε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης silica gel (διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη: 8 / 2).

Καφέ στερεό, 40 mg, Απόδοση: 50 %, Σ.Τ. 127 – 128 °C (διχλωρομεθάνιο / n-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, MeOD) 8.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 7.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 7.79 (s, 1H, H-2), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 6.90 (m, 4H, μεθοξυβενζυλο H-2,3,5,6), 5.89 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 4.15 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6 ψευδοαξονικά), 3.75 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O), 2.87 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, μεθυλοπιπεραζίνη H-3,5 ψευδοισημερινά), 2.78 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6 ψευδοισημερινά), 2.40 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζίνη CH₃), 2.21 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H, μεθυλοπιπεραζίνη H-3,5 ψευδοαξονικά).

¹³C NMR (600 MHz, MeOD) 160.65 (μεθοξυβενζυλο C-4), 142.92 (C-7), 135.49 (C-2), 134.34 (φαινυλο C-1), 134.17 (C-5), 131.90 (μεθοξυβενζυλο C-1), 131.56 (C-3a), 130.43 (C-7a), 130.14 (φαινυλο C-3,5), 128.41 (φαινυλο C-2,6), 128.09 (φαινυλο C-4), 127.62 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 119.51 (C-3), 115.69 (C-4), 115.40 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 55.78 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 55.11 (μεθυλοπιπεραζίνη C-3,5), 52.30 (μεθοξυβενζυλο CH₂), 47.81 (μεθυλοπιπεραζίνη C-2,6), 45.67 (μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

FTMS-ESI(+) (C₂₆H₂₉N₄O₂) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 429,2285, ευρεθέν 429.2273.

- N-οξείδιο της 3-(3-φθοροφαινυλο)-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνης (**14b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 50 %, Σ.Τ. 91 – 92 °C (διχλωρομεθάνιο / *n*-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 8.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-5), 7.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 7.84 (s, 1H, H-2), 7.47 (td, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.46 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.37 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.05 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.89 (m, 4H, μεθοξυβενζυλο H-2,3,5,6), 5.91 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 4.12 (td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 2H, μεθυλοπιπεραζινική H-2,6 αξονικά), 3.75 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O), 2.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-2,3,5,6 ψευδοισμερίνα), 2.29 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζινική CH₃), 2.08 (td, *J* = 10.6, 2.8 Hz, 2H, μεθυλοπιπεραζινική H-3,5 ψευδοαξονικά).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.74 (d, *J* = 245.5 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.63 (μεθοξυβενζυλο C-4), 143.34 (C-7), 136.79 (d, *J* = 8.2 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 135.89 (C-2), 134.46 (C-5), 131.95 (d, *J* = 8.7 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 131.75 (C-7a), 131.69 (C-3a), 129.72 (μεθοξυβενζυλο C-1), 127.66 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 124.16 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 118.20 (C-3), 115.44 (C-4), 115.37 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.85 (d, *J* = 22.3 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 114.59 (d, *J* = 21.3 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.78 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 55.26 (μεθυλοπιπεραζινική C-3,5), 52.31 (μεθοξυβενζυλο CH₂), 48.13 (μεθυλοπιπεραζινική C-2,6), 46.10 (μεθυλοπιπεραζινική CH₃).

FTMS-ESI(+) (C₂₆H₂₈FN₄O₂) [M+H]⁺ *m/z* υπολογισθέν 447,2191, ευρεθέν 447.2176.

- 1-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**15a**)

Σε διάλυμα του **14a** (70 mg, 0.16 mmol) σε χλωροφόρμιο (3 mL) προστέθηκε τριχλωριούχος φωσφόρος (0.10 mL, 0.67 mmol) και το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 20 ώρες. Στη συνέχεια, συμπυκνώθηκε υπό κενό και εξουδετερώθηκε με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου pH 7. Ακολούθησε εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και ξήρανση της οργανικής στιβάδας υπεράνωθεικού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση).

Καφέ στερεό, 50 mg, Απόδοση: 72 %, Σ.Τ. 88 – 89 °C (διαιθυλαιθέρας – *n*-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-5), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-4), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.28 (m, 2H, H-2, φαινυλο H-4), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.70 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.76 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O), 3.32 – 3.25 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-2,6), 3.02 – 2.57 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-3,5), 2.37 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζινική CH₃).

¹³C NMR (600 MHz, CDCl₃) 159.18 (μεθοξυβενζυλο C-4), 150.81 (C-7), 137.62 (C-5), 134.68 (φαινυλο C-1), 133.80 (C-3a), 130.55 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.71 (C-2), 128.95 (φαινυλο C-3,5), 128.38 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.44 (φαινυλο C-2,6), 126.49 (φαινυλο C-4), 126.42 (C-7a), 118.23 (C-3), 114.30 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 111.48 (C-4), 55.40 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 55.19 (μεθυλοπιπεραζινική C-3,5), 51.07 (μεθυλοπιπεραζινική C-2,6), 50.31 (μεθοξυβενζυλο CH₂), 46.31 (μεθυλοπιπεραζινική CH₃).

FTMS-ESI(+) (C₂₆H₂₉N₄O) [M+H]⁺ *m/z* υπολογισθέν 413,2336, ευρεθέν 413.2319.

- 3-(3-φθοροφαινυλο)-1-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**15b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Καφέ έλαιο, Απόδοση: 99 %

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 7.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-5), 7.85 (s, 1H, H-2), 7.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-4), 7.50 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.46 (td, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.39 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.02 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.76 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.72 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O), 3.27 – 3.20 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6), 2.95 – 2.85 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-3,5), 2.32 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.15 (d, *J* = 243.3 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.08 (μεθοξυβενζυλο C-4), 151.91 (C-7), 138.64 (C-5), 138.21 (d, *J* = 8.2 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 134.23 (C-3a), 131.94 (C-2), 131.83 (μεθοξυβενζυλο C-1), 131.50 (d, *J* = 8.7 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 129.41 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 126.99 (C-7a), 123.61 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.93 (C-3), 114.77 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.09 (d, *J* = 22.0 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.35 (d, *J* = 21.2 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 111.71 (C-4), 55.75 (μεθοξυβενζυλο CH₃O), 55.47 (μεθυλοπιπεραζίνη C-3,5), 51.80 (μεθυλοπιπεραζίνη C-2,6), 51.07 (μεθοξυβενζυλο CH₂), 46.36 (μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

FTMS-ESI(+) (C₂₆H₂₈FN₄O) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 431,2242, ευρεθέν 431.2231.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**16a**)

Διάλυμα του **11a** (60mg, 0.12 mmol) σε τριφθοροξικό οξύ (2 mL) θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 20 ώρες. Στη συνέχεια, συμπυκνώθηκε υπό κενό και εξουδετερώθηκε με υδατικό διάλυμα οξίνου ανθρακικού νατρίου μέχρι pH 7. Ακολούθησε εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και ξήρανση υπεράνω θεϊκού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης silica gel (διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη: 19 / 1).

Καφέ στερεό, 45 mg, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 153 – 154 °C (διαιθυλαιθέρας – *n*-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 – 11.49 (brs, 1H, πυρρολιο NH), 8.73 – 8.65 (brs, 1H, πυριδινιαμίνη NH), 7.90 (s, 1H, H-2), 7.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-4), 7.28 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 7.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 3.81 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-3,5), 3.64 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-4).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.84 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 142.94 (C-7), 137.90 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 136.31 (C-5), 135.07 (φαινυλο C-1), 131.84 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 129.22 (C-3a), 128.92 (φαινυλο C-3,5), 126.42 (φαινυλο C-2,6), 125.71 (φαινυλο C-4), 124.76 (C-2), 121.32 (C-7a), 116.40 (C-3), 106.63 (C-4), 96.14 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.19 (τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-4), 55.77 (τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-3,5).

FTMS-ESI(-) (C₂₂H₂₀N₃O₃) [M-H]⁻ m/z υπολογισθέν 374.1510, ευρεθέν 374.1508.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**16b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **16a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 149 – 150 °C (διχλωρομεθάνιο – *n*-πεντάνιο)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 11.52 – 10,85 (brs, 1H, πυρρολίο NH), 8.90 – 8.14 (brs, 1H, πυριδινάμινη NH), 7.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-5), 7.82 (s, 1H, H-2), 7.54 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.48 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.43 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-4), 7.27 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 7.03 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 3.78 (s, 9H, τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-3,5), 3.67 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-4).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.20 (d, *J* = 243.2 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 154.41 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 144.18 (C-6), 138.70 (d, *J* = 8.2 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 138.23 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 136.78 (C-5), 134.25 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 131.49 (d, *J* = 8.7 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.95 (C-3a), 126.14 (C-2), 123.57 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 122.56 (C-7a), 117.39 (C-3), 114.03 (d, *J* = 22.0 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.23 (d, *J* = 21.3 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 107.53 (C-4), 98.32 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.65 (τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-4), 56.32 (τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-3,5).

FTMS-ESI(+) (C₂₂H₂₁FN₃O₃) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 394.1561, ευρεθέν 394.1561.

- *N*,3-διφαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**17a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο με το παράγωγο **16a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 139 – 140 °C (διαιθυλαιθέρας)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 11.69 – 11.18 (brs, 1H, πυρρολίο NH), 9.35 – 8.50 (brs, 1H, πυριδινάμινη NH), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, N⁷-φαινυλο H-2,6), 7.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-5), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 3-φαινυλο H-2,6), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 3-φαινυλο H-3,5), 7.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-4), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, N⁷-φαινυλο H-3,5), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-φαινυλο H-4), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, N⁷-φαινυλο H-4).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 143.70 (C-7), 141.78 (N⁷-φαινυλο C-1), 136.00 (C-5), 135.28 (3-φαινυλο C-1), 131.30 (C-3a), 129.71 (3-φαινυλο C-3,5), 129.68 (N⁷-φαινυλο C-3,5), 127.85 (3-φαινυλο C-2,6), 126.87 (3-φαινυλο C-4), 126.03 (N⁷-φαινυλο C-4), 122.76 (C-2), 122.44 (C-7a), 120.47 (N⁷-φαινυλο C-2,6), 118.84 (C-3), 107.91 (C-4).

FTMS-ESI(+) (C₁₉H₁₆N₃) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 286.1339, ευρεθέν 286.1340.

- *N*-φαινυλο-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδιν-2-αμίνη (**17b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **16a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 168 – 169 °C (διαιθυλαιθέρας)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 11.56 – 11.23 (brs, 1H, πυρρολίο NH), 8.94 – 8.58 (brs, 1H, πυριδινάμινη NH), 7.89 (m, 3H, H-5, φαινυλο H-2,6), 7.86 (s, 1H, H-2), 7.56 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.48 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.44 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-4), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.03 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, φαινυλο H-4).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.21 (d, *J* = 243.4 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 143.86 (C-5), 143.81 (φαινυλο C-1), 142.11 (C-7), 138.65 (d, *J* = 8.5 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 136.33 (C-3a), 131.51 (d, *J* = 8.1 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 131.06 (C-2), 129.61 (φαινυλο C-3,5), 126.41 (C-7a), 123.61 (φαινυλο C-4), 122.47 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 120.14 (φαινυλο C-2,6), 117.49 (C-3), 114.08 (d, *J* = 22.1 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.29 (d, *J* = 21.3 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 107.74 (C-4).

FTMS-ESI(+) (C₁₉H₁₅FN₃) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 304.1245, ευρεθέν 304.1245.

- 7-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**18a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **16a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Σ.Τ. 220 – 221 °C (διαιθυλαιθέρας), Απόδοση: 99 %

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 10.76 – 10.66 (brs, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-5), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2), 7.44 (m, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H-4), 7.26 (tt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 3.50 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6), 2.62 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-3,5), 2.31 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

¹³C NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 150.19 (C-7), 137.87 (C-5), 136.31 (φαινυλο C-1), 132.25 (C-3a), 129.65 (φαινυλο C-3,5), 127.83 (φαινυλο C-2,6), 126.68 (φαινυλο C-4), 125.16 (C-7a), 125.00 (C-2), 118.28 (C-3), 109.63 (C-4), 55.90 (μεθυλοπιπεραζίνη C-3,5), 49.44 (μεθυλοπιπεραζίνη C-2,6), 46.36 (μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

FTMS-ESI(+) (C₁₈H₂₁N₄) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 291.1615, ευρεθέν 291.1612.

- 3-(3-φθοροφαινυλο)-7-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-1*H*-πυρρολο[2,3-*c*]πυριδίνη (**18b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **16a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 209 – 210 °C (ακετόνη)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 11.08 – 10.87 (brs, 1H, NH), 7.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-5), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.54 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.47 (td, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-4), 7.43 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.01 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 3.51 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6), 2.68 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-3,5), 2.36 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.19 (d, *J* = 243.0 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 150.02 (C-7), 138.81 (d, *J* = 8.3 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 138.13 (C-5), 132.04 (C-3a), 131.43 (d, *J* = 8.7 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 125.85 (C-7a), 125.25 (C-2), 123.59 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.98 (C-3), 114.05 (d, *J* = 21.9 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.13 (d, *J* = 21.3 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 109.54 (C-4), 55.57 (μεθυλοπιπεραζίνη C-3,5), 49.06 (μεθυλοπιπεραζίνη C-2,6), 45.94 (μεθυλοπιπεραζίνη CH₃).

FTMS-ESI(+) (C₁₈H₂₀FN₄) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 311.1667, ευρεθέν 311.1670.

B) Πυρρολοπυριμιδίνες

- 3-αμινο-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**22**)

Σε διάλυμα ισοξαζολίου (**19**, 1.90 mL, 29.0 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (20 mL) προστέθηκε διάλυμα αιθοξυνατρίου σε αιθανόλη (2 M, 15 mL) υπό ψύξη. Το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για μισή ώρα, οπότε προέκυψε το ενδιάμεσο **20**. Ακολούθως, προστέθηκε κατά σειρά οξικό οξύ (0.60 mL, 10.0 mmol), υδροχλωρικός αμινομηλονικός διαιθυλεστέρας (4.00 g, 19.0 mmol) και οξικό νάτριο (1.60 g, 20.0 mmol) και το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Στη συνέχεια, έγινε συμπύκνωση υπό κενό και εκχύλιση με χλωροφόρμιο. Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε υπεράνω θειϊκού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση) και διηθήθηκε από silica gel, οπότε παραλήφθηκε το ενδιάμεσο **21**. Αυτό προστέθηκε σε διάλυμα αιθοξυνατρίου σε αιθανόλη (0.5 M, 20 mL) και παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 5 ημέρες. Στη συνέχεια, έγινε κατεργασία με οξικό οξύ (1 mL, 21.0 mmol) υπό ψύξη και συμπύκνωση υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύθηκε σε χλωροφόρμιο και εκπλύθηκε με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (pH 7). Η οργανική φάση ξηράνθηκε υπεράνω θειϊκού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση) και διηθήθηκε από silica.

Υγρό, 1.70 g, Απόδοση: 37%. Για το υδροχλωρικό άλας αυτού: Στερεό, Σ.Τ. 197 – 200 °C (αιθανόλη – οξικός αιθυλεστέρας).

¹H NMR δ (DMSO-*d*₆) 7.02 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7 Hz, 3H).³⁹

- 3*H*,5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-όνη (**23**)

Σε διάλυμα του **22** (1.00 g, 6.49 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (20 mL) προστέθηκε οξική φορμαμίδίνη (1.00 g, 9.74 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 20 ώρες. Στη συνέχεια, αφού ψύχθηκε αποχωρίστηκε ίζημα το οποίο απομονώθηκε με διήθηση. Καφέ στερεό, 720 mg, Απόδοση: 82 %, Σ.Τ. > 300 °C (νερό).³⁹

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05 (brs, 1H), 11.82 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).⁴⁰

- 4-χλωρο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**24**)

Παρασκευάστηκε με μέθοδο ανάλογη αυτής που αναφέρθηκε για το παράγωγο **4**.

Κίτρινο στερεό, Απόδοση: 88 %, Σ.Τ. 191 – 193 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1 H), 7.97 (dd, *J* = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz, 1 H).⁴¹

- 4-χλωρο-7-ιωδο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**25**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **7**.

Λευκό στερεό, Απόδοση: 77 %.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12.95 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).⁴²

- 4-χλωρο-7-ιωδο-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**26**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **8**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 180 – 181°C (διαιθυλαιθέρας)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H, H-2), 7.52 (s, 1H, H-6), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.64 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH₂), 3.79 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH₃O).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.88 (μεθοξυβενζυλο C-4), 152.65 (C-7a), 150.64 (C-2), 142.62 (C-4), 140.09 (C-6), 128.76 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.81 (μεθοξυβενζυλο C-1), 124.45 (C-4a), 114.69 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 57.91 (C-7), 55.45 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 52.29 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClIN}_3\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 399,9708, ευρεθέν 399.9718.

- 4-χλωρο-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-φαινυλο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**27a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **9a**.

Κίτρινο στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 93 – 94 °C (n-εξάνιο)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H, H-2), 8.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.71 (s, 1H, H-6), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.70 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.79 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.76 (μεθοξυβενζυλο C-4), 150.17 (C-2), 149.91 (C-7a), 142.67 (C-4), 133.65 (C-6), 132.13 (φαινυλο C-1), 128.97 (φαινυλο C-3,5), 128.53 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.12 (φαινυλο C-4), 127.10 (φαινυλο C-2,6), 124.91 (C-4a), 117.21 (C-7), 114.75 (μεθοξυβενζυλο C-1), 114.65 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 55.47 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 51.89 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClIN}_3\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 350,1055, ευρεθέν 350.1065.

- 4-χλωρο-7-(3-φθοροφαινυλο)-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**27b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **9a**.

Κίτρινο στερεό, Απόδοση: 90 %, Σ.Τ. 88 – 89 °C (κυκλοεξάνιο)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H, H-2), 7.80 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H φθοροφαινυλο H-2), 7.78 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.39 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.26 (s, 1H, H-6), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.98 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.70 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.80 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 163.29 (d, $J = 245.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 159.81 (μεθοξυβενζυλο C-4), 150.28 (C-2), 149.73 (C-7a), 142.80 (C-4), 134.26 (d, $J = 8.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 133.77 (C-6), 130.35 (d, $J = 8.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 128.59 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 124.96 (C-4a), 122.44 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 115.92 (C-7), 114.75 (μεθοξυβενζυλο C-1), 114.69 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 113.91 (d, $J = 10.7$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.77 (d, $J = 9.2$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.46 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 51.96 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_3\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 368,0960, ευρεθέν 368.0970.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-φαινυλο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**28a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 60 %, Σ.Τ. 187 – 188 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.45 (s, 1H, H-2), 8.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 8.15 (s, 1H, H-6), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.12 (brs, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.78 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 5.80 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.79 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O), 3.78 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.68 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 160.92 (μεθοξυβενζυλο C-4), 154.15 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 151.09 (C-2), 149.10 (C-4a), 148.40 (C-7a), 136.48 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 135.00 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 134.86 (φαινυλο C-1), 132.86 (C-6), 130.37 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.21 (φαινυλο C-3,5), 128.76 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.31 (φαινυλο C-2,6), 126.67 (φαινυλο C-4), 116.83 (C-4), 115.99 (C-7), 115.75 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 99.61 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.63 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 56.43 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 55.69 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 53.21 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 497.2183, ευρεθέν 497.2165.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-(3-φθοροφαινυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**28b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11b**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 60 %, Σ.Τ. 96 – 97 °C (διαθλυθαιθέρας – n-πεντάνιο)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.47 (s, 1H, H-2), 8.25 (s, 1H, H-6), 8.24 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 8.05 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.43 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.15 (brs, 1H, NH), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.98 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.77 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 5.81 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.79 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O), 3.78 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.68 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 164.04 (d, $J = 241.7$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.97 (μεθοξυβενζυλο C-4), 154.15 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 151.31 (C-2), 148.99 (C-4a), 148.45 (C-7a), 137.35 (d, $J = 8.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 136.33 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 135.09 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 133.39 (C-6), 130.91 (d, $J = 8.7$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.16 (μεθοξυβενζυλο C-1), 128.78 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 122.70 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.86 (C-4), 115.79 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.57 (C-7), 113.77 (d, $J = 23.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.00 (d, $J = 21.3$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 99.70 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.63 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 56.44 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 55.70 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 53.31 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 515.2089, ευρεθέν 515.2075.

- *N*,7-διφαινυλο-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**29a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11b**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 87 %, Σ.Τ. 57 – 58 °C (ακετόνη)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.44 (s, 1H, H-2), 8.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, 7-φαινυλο H-2,6), 8.16 (s, 1H, H-6), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, N^4 -φαινυλο H-2,6), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 7-φαινυλο H-3,5), 7.33 (brs, 1H, NH), 7.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, N^4 -φαινυλο H-3,5), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 7-φαινυλο H-4), 7.03 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, N^4 -φαινυλο H-4), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 160.83 (μεθοξυβενζυλο C-4), 151.01 (C-2), 149.28 (C-4a), 148.36 (C-7a), 140.69 (N^4 -φαινυλο C-1), 134.84 (7-φαινυλο C-1), 132.83 (C-6), 130.38 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.35 (7-φαινυλο C-3,5), 129.20 (N^4 -φαινυλο C-3,5), 128.73 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.31 (7-φαινυλο C-2,6), 126.66 (7-φαινυλο C-4), 123.53 (N^4 -φαινυλο C-4), 121.55 (N^4 -φαινυλο C-2,6), 116.95 (C-4), 116.03 (C-7), 115.63 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 55.67 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 53.16 (μεθοξυβενζυλο CH_2).
FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 407.1866, ευρεθέν 407.1864.

- 7-(3-φθοροφαινυλο)-*N*-φαινυλο-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**29b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **11b**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 87 %, Σ.Τ. 131 – 132 °C (ακετόνη)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.46 (s, 1H, H-2), 8.24 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 8.23 (s, 1H, H-6), 8.04 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.42 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.33 (brs, 1H, NH), 7.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 7.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 6.97 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 5.80 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.77 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 164.04 (d, $J = 241.7$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.87 (μεθοξυβενζυλο C-4), 151.22 (C-2), 149.17 (C-4a), 148.43 (C-7a), 140.55 (φαινυλο C-1), 137.33 (d, $J = 8.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 133.35 (C-6), 130.90 (d, $J = 8.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.18 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.36 (φαινυλο C-3,5), 128.76 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 123.67 (φαινυλο C-4), 122.71 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 121.66 (φαινυλο C-2,6), 116.98 (C-4), 115.66 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 114.61 (C-7), 113.77 (d, $J = 23.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 112.99 (d, $J = 21.3$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.67 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 53.26 (μεθοξυβενζυλο CH_2).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 425,1772, ευρεθέν 425.1767.

- 4-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-φαινυλο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**30a**)

Σε διάλυμα του **27a** (30 mg, 0.09 mmol) σε διμεθυλοσουλφοξείδιο (2mL) προστέθηκε 1-μεθυλοπιπεραζίνη (0.1 mL, 0.90 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε στους 120 °C για 20 ώρες. Ακολούθησε συμπύκνωση υπό υψηλό κενό και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε υπεράνω θειικού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση) και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης silica gel (οξικός αιθυλεστέρας / μεθανόλη : 8 / 2).

Κίτρινο στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 150 -151°C (διαιθυλαιθέρας – *n*-πεντάνιο)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.58 (s, 1H, H-2), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 8.10 (s, 1H, H-6), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.51 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.70 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O), 3.44 – 3.37 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6), 2.66 – 2.59 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-3,5), 2.30 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζίνη CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 166.23 (μεθοξυβενζυλο C-4), 151.41 (C-4a), 151.01 (C-2), 150.71 (C-7a), 134.59 (φαινυλο C-1), 132.84 (C-6), 130.92 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.59 (φαινυλο C-3,5), 129.17 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 127.21 (φαινυλο C-2,6), 126.78 (φαινυλο C-4), 117.58 (C-4), 114.89 (C-7), 114.82 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 55.45 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 55.38 (μεθυλοπιπεραζίνη C-3,5), 51.55 (μεθυλοπιπεραζίνη C-2,6), 50.82 (μεθοξυβενζυλο CH_2), 46.34 (μεθυλοπιπεραζίνη CH_3).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 414.2288, ευρεθέν 414.2286.

- 4-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-5-(4-μεθοξυβενζυλο)-7-(3-φθοροφαινυλο)-5H-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**30b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **30a**.

Ανοικτό καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 151 – 152 °C (ακετόνη)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 8.60 (s, 1H, H-2), 8.19 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 8.17 (s, 1H, H-6), 7.99 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.38 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-2,6), 6.96 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, μεθοξυβενζυλο H-3,5), 5.50 (s, 2H, μεθοξυβενζυλο CH_2), 3.69 (s, 3H, μεθοξυβενζυλο CH_3O), 3.47 – 3.39 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη H-2,6), 2.67 – 2.60 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζίνη, H-3,5), 2.27 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζίνη CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 163.98 (d, $J = 241.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 160.30 (μεθοξυβενζυλο C-4), 156.06 (C-4a), 151.20 (C-2), 150.57 (C-7a), 137.07 (d, $J = 8.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 133.41 (C-6), 130.90 (d, $J = 8.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.77 (μεθοξυβενζυλο C-1), 129.61 (μεθοξυβενζυλο C-2,6), 122.69 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.19 (C-4), 114.89 (C-7), 114.88 (μεθοξυβενζυλο C-3,5), 113.68 (d, $J = 23.1$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 113.14 (d, $J = 21.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.47 (μεθοξυβενζυλο CH_3O), 55.40 (μεθυλοπιπεραζίνη C-3,5), 51.71 (μεθυλοπιπεραζίνη C-2,6), 50.88 (μεθοξυβενζυλο CH_2), 46.38 (μεθυλοπιπεραζίνη CH_3).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 432,2194, ευρεθέν 432.2181.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-7-φαινυλο-5H-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**31a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **16a** με τη τροποποίηση ότι η αντίδραση έγινε σε αυτόκλειστο στους 100 °C.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. > 250 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 11.55 – 11.50 (brs, 1H, πυρρολιο NH), 8.74 – 8.65 (brs, 1H, πυριμιδιν-4-αμίνη NH), 8.53 (s, 1H, H-2), 8.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 8.01 (s, 1H, H-6), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.34 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 3.84 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.71 (s, 3H, CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 154.38 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 151.08 (C-2), 148.23 (C-4a), 146.98 (C-7a), 137.29 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 135.35 (φαινυλο C-1), 134.90 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 129.16 (φαινυλο C-3,5), 127.19 (φαινυλο C-2,6), 126.50 (φαινυλο C-4), 126.20 (C-6), 116.96 (C-4), 116.39 (C-7), 99.05 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.66 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 56.44 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 375.1463, ευρεθέν 375.1456.

- *N*-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-7-(3-φθοροφαινυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**31b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **31a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 139 – 140 °C (ακετόνη)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 10.82 – 10.66 (brs, 1H, πυρρολιο NH), 8.66 – 8.48 (brs, 1H, πυριμιδιναμίνη NH), 8.55 (s, 1H, H-2), 8.21 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 8.11 (s, 1H, H-6), 8.04 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.41 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.28 (s, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 6.97 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 3.84 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-3,5), 3.71 (s, 3H, CH₃O-4).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 164.04 (d, *J* = 242.1 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 154.38 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 151.30 (C-2), 148.26 (C-4a), 146.86 (C-7a), 137.80 (d, *J* = 8.9 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 137.08 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 134.99 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 130.86 (d, *J* = 8.5 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 126.89 (C-6), 122.60 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.40 (C-4), 115.61 (C-7), 113.62 (d, *J* = 22.7 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 112.86 (d, *J* = 21.5 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 99.11 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.67 (τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-4), 56.44 (τριμεθοξυφαινυλο CH₃O-3,5).

FTMS-ESI(-) (C₂₁H₁₈FN₄O₃) [M-H]⁻ m/z υπολογισθέν 393.1357, ευρεθέν 393.2070.

- *N*,7-διφαινυλο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**32a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **31a**.

Ανοικτό καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. > 250 °C (ακετόνη)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 10.76 – 10.67 (brs, 1H, πυρρολιο NH), 8.64 – 8.58 (brs, 1H, πυριμιδιναμίνη NH), 8.54 (s, 1H, H-2), 8.26 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H, 7-φαινυλο H-2,6), 8.02 (s, 1H, H-6), 7.93 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H, N-φαινυλο H-2,6), 7.39 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H, 7-φαινυλο H-3,5), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, N-φαινυλο H-3,5), 7.21 (tt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 7-φαινυλο H-4), 7.05 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, N-φαινυλο H-4).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 151.01 (C-2), 148.12 (C-4a), 146.97 (C-7a), 141.25 (N-φαινυλο C-1), 135.26 (7-φαινυλο C-1), 129.56 (7-φαινυλο C-3,5), 129.16 (N-φαινυλο C-3,5), 127.19 (7-φαινυλο C-2,6), 126.55 (7-φαινυλο C-4), 126.34 (C-6), 123.24 (N-φαινυλο C-4), 120.73 (N-φαινυλο C-2,6), 117.02 (C-4), 116.45 (C-7).

FTMS-ESI(+) (C₁₈H₁₅N₄) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 287.1291, ευρεθέν 287.1296.

- 7-(3-φθοροφαινυλο)-*N*-φαινυλο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδιν-4-αμίνη (**32b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **31a**.

Καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. > 250 °C (ακετόνη)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 10.87 – 10.71 (brs, 1H, πυρρολιο NH), 8.63 – 8.58 (brs, 1H, πυριμιδιναμίνη NH), 8.55 (s, 1H, H-2), 8.21 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 8.12 (s, 1H, H-6), 8.04 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.93 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.41 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.36 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.06 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H, φαινυλο H-4), 6.96 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 164.05 (d, $J = 241.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 151.27 (C-2), 148.17 (C-4a), 146.99 (C-7a), 141.15 (φαινυλο C-2,6), 137.79 (d, $J = 8.7$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 130.86 (d, $J = 8.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 129.59 (φαινυλο C-3,5), 126.98 (C-6), 123.36 (φαινυλο C-4), 122.61 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 120.80 (φαινυλο C-2,6), 116.50 (C-4), 115.66 (C-7), 113.64 (d, $J = 23.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 112.88 (d, $J = 21.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-4).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 305,1197, ευρεθέν 305.1192.

- 4-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-7-φαινυλο-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**33a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **31a**.

Ανοικτό καφέ στερεό, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. > 250 °C (ακετόνη)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 11.18 – 10.91 (brs, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H-2), 8.25 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.96 (s, 1H, H-6), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 3.93 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-2,6), 2.79 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-3,5), 2.47 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζινική CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 151.90 (C-2), 150.86 (C-4a), 148.61 (C-7a), 135.25 (φαινυλο C-1), 129.09 (φαινυλο C-3,5), 127.30 (φαινυλο C-2,6), 126.71 (C-6), 126.46 (φαινυλο C-4), 116.87 (C-4), 114.93 (C-7), 54.97 (μεθυλοπιπεραζινική C-3,5), 46.16 (μεθυλοπιπεραζινική C-2,6), 45.37 (μεθυλοπιπεραζινική CH_3).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 294.1713, ευρεθέν 294.1715.

- 4-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)-7-(3-φθοροφαινυλο)-5*H*-πυρρολο[3,2-*d*]πυριμιδίνη (**33b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **31a**.

Καφέ έλαιο, Απόδοση: 99 %

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 11.78 – 11.05 (brs, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, H-2), 8.19 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2) 8.02 (s, 1H, H-6), 7.98 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.37 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 6.93 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 3.90 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-2,6), 2.70 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζινική H-3,5), 2.39 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζινική CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 163.98 (d, $J = 241.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 151.95 (C-4a), 151.06 (C-2), 148.48 (C-7a), 137.78 (d, $J = 8.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 130.73 (d, $J = 8.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 127.19 (C-6), 122.68 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.77 (C-4), 115.13 (C-7), 113.72 (d, $J = 22.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 112.74 (d, $J = 21.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 55.13 (μεθυλοπιπεραζινική C-3,5), 46.30 (μεθυλοπιπεραζινική C-2,6), 45.60 (μεθυλοπιπεραζινική CH_3).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_5$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z υπολογισθέν 312,1619, ευρεθέν 312.1610.

Γ) Πυραζολοπυριμιδίνες

- 3-φθοροακετοφαινόνη (**35**)

Σε διάλυμα της 3-αμινοακετοφαινόνης **34** (650 mg, 4.80 mmol) σε 1,2-διχλωροβενζόλιο (10 mL) προστέθηκε διαιθυλαιθερικό τριφθοριούχο βόριο (0.9 mL, 7.20 mmol) και στους 90 °C νιτρώδες ισοαμύλιο (0,8 mL, 5.76 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα παρέμεινε στη θερμοκρασία αυτή για 45 min και έπειτα έγινε εξουδετέρωση με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε υπεράνω θεικού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση) και καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης silica gel (κυκλοεξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας: 8 /2). Κίτρινο υγρό, 360 mg, Απόδοση: 54 %.⁴³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.73 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).⁴⁴

- 2,4-διοξο-4-φαινυλοβουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**36a**)

Σε διάλυμα ακετοφαινόνης (2.00 mL, 16.8 mmol) εντός άνυδρου τολουολίου (10 mL) προστέθηκε κατά σειρά νατριοϋδρίδιο (800 mg, 33.6 mmol) υπό ψύξη και οξαλικός διαιθυλεστέρας (3.20 mL, 25.2 mmol) στάγδην υπό ατμόσφαιρα αργού. Το διάλυμα θερμάνθηκε σταδιακά στους 50 °C μέχρι έντονου βρασμού, οπότε και ψύχθηκε άμεσα. Στη συνέχεια, έγινε κατεργασία με αιθανόλη, συμπίκνωση υπό κενό, οξίνιση με αραιό υδροχλωρικό οξύ (10 % w/w) μέχρι pH 5 και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε υπεράνω θεικού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση.

Υποκίτρινο στερεό, 3.72 g, Απόδοση: 99 %, Σ.Τ. 35 – 37 °C (n – εξάνιο).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.75 – 7.62 (m, 3H), 7.05 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).⁴⁵

- 2,4-διοξο-4-(3-φθοροφαινυλο)βουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**36b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **36a**.

Κίτρινο έλαιο, Απόδοση: 99 %

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.68 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.48 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.31 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 7.04 (s, 2H, H-3), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, αιθυλεστερας H-1), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, αιθυλεστερας H-2).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 189.39 (C-4), 169.88 (C-2), 162.71 (d, *J* = 246.8 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 162.10 (C-1), 130.72 (d, *J* = 7.8 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 123.71 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 120.88 (d, *J* = 21.4 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 114.82 (d, *J* = 22.9 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 98.19 (d, *J* = 7.6 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 98.04 (C-3), 62.87 (αιθυλεστερας C-1), 14.22 (αιθυλεστερας C-2).

FTMS-ESI(+) (C₁₂H₁₂FO₄) [M+H]⁺ m/z υπολογισθέν 239,0714, ευρεθέν 239.0724.

- 2,4-διοξο-3-υδροξυϊμινο-4-φαινυλοβουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**37a**)

Σε διάλυμα του **36a** (1,18 g, 5.36 mmol) εντός παγόμορφου οξικού οξέος (10 mL) προστέθηκε υδατικό διάλυμα νιτρώδους νατρίου (3,5 mL, 3.80 M) κάτω απ' την επιφάνεια του διαλύματος με ροή σταγόνας 0,15 mL/min με συσκευή ελεγχόμενης έγχυσης υπό ψύξη (στους 10 °C). Το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στη συνέχεια, έγινε εξουδετέρωση με υδατικό διάλυμα αμμωνίας 25% (έως pH 7), εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και ξήρανση της οργανικής στιβάδας υπεράνω θεικού νατρίου το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση.

Πορτοκαλί έλαιο, 1,14 g, Απόδοση 85 %.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).⁴⁶

- 2,4-διοξο-3-υδροξυϊμινο-4-(3-φθοροφαινυλο)βουτανοϊκός αιθυλεστέρας (**37b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **37a**.

Άμορφο ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 85 %

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H, OH), 7.79 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.65 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.56 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.48 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, αιθυλεστερας H-1), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, αιθυλεστερας H-2).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 192.03 (C-4), 166.20 (C-2), 164.47 (C-1), 161.93 (d, $J = 244.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 152.09 (C-3), 133.25 (d, $J = 7.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.81 (d, $J = 8.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 125.43 (d, $J = 2.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 119.86 (d, $J = 21.1$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 115.79 (d, $J = 22.8$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 62.76 (αιθυλεστερας C-1), 13.72 (αιθυλεστερας C-2).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FNO}_5$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 266,0459, ευρεθέν 266.0469.

- 4-αμινο-3-φαινυλο-1H-πυραζολο-5-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**38a**)

Σε διάλυμα του παραγώγου **37a** (1,14 g, 4.57 mmol) εντός απόλυτης αιθανόλης (8 mL) προστέθηκε ένυδρη υδραζίνη (0.5 mL, 9.14 mmol) (στάγδην, υπό ψύξη) και το διάλυμα θερμάνθηκε στους 45 °C για 2 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε συμπύκνωση υπό κενό, διάλυση σε οξικό αιθυλεστέρα και έκπλυση με αραιό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (3N). Η υδατική φάση, αφού εξουδετερώθηκε με διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (10N), εκχυλίσθηκε με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση ξηράνθηκε υπεράνω θειικού νατρίου, το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση.⁴⁷

Καφέ στερεό, 500 mg, Απόδοση: 40 %, Σ.Τ. > 350 °C (μεθανόλη).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1H), 7.29 – 7.73 (m, 5H), 4.96 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.12$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H).⁴⁸

- 4-αμινο-3-(3-φθοροφαινυλο)-1H-πυραζολο-5-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (**38b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **38a**.

Άμορφο κίτρινο στερεό, Απόδοση: 40 %

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 13.34 – 13.21 (brs, 1H, NH), 9.22 (s, 2H, NH₂), 7.72 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 7.66 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.38 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.12 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, αιθυλεστερας H-1), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, αιθυλεστερας H-2).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 182.26 (C=O), 163.20 (d, $J = 242.3$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 136.73 (C-3), 135.50 (d, $J = 7.8$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 134.91 (C-4), 132.33 (C-5), 130.51 (d, $J = 8.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 123.58 (d, $J = 2.0$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 118.07 (d, $J = 20.8$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 114.10 (d, $J = 22.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 59.73 (αιθυλεστερας C-1), 14.25 (αιθυλεστερας C-2).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 248.0830, ευρεθέν 248.0840.

- 3-φαινυλο-1,6-διυδρο-7*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-όνη (**39a**)

Σε διάλυμα του **38a** (500 mg, 2.16 mmol) εντός κανονικής βουτανόλης (8 mL) προστέθηκε οξική φορμαμίδίνη (500 mg, 4.80 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 20 ώρες. Στη συνέχεια, έγινε συμπύκνωση υπό υψηλό κενό και κατεργασία με διχλωρομεθάνιο οπότε αποχωρίστηκε ίζημα, το οποίο απομονώθηκε με διήθηση. Καφέ στερεό, 280 mg, Απόδοση: 61 %, Σ.Τ. > 350 °C (μεθανόλη).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 14.27 (s, 1H), 12.41 (d, 1H), 7.36 – 8.32 (m, 6H).⁴⁸

- 3-(3-φθοροφαινυλο)-1,6-διυδρο-7*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-όνη (**39b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **39a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 61 %, Σ.Τ. > 250 °C (διαιθυλαιθέρας)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.70 – 14.24 (brs, 1H, πυραζολιο NH), 12.67 – 12.30 (brs, 1H, πυριμιδινονη NH), 8.29 (s, 1H, H-5), 8.13 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 8.07 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.54 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.22 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.31 (C-7), 162.37 (d, *J* = 242.8 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 153.17 (C-7a), 147.19 (C-5), 145.76 (C-3), 143.73 (C-3a), 135.78 (d, *J* = 8.6 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.83 (d, *J* = 8.2 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 121.89 (d, *J* = 2.0 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 114.84 (d, *J* = 20.8 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 112.32 (d, *J* = 23.3 Hz, φθοροφαινυλο C-2).

FTMS-ESI(-) (C₁₁H₆FN₄O) [M-H]⁻ m/z υπολογισθέν 229,0520, ευρεθέν 229.0540.

- 7-χλωρο-3-φαινυλο-1*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδίνη (**40a**)

Το παράγωγο **39a** (100 mg, 0.47 mmol) προστέθηκε σε οξυχλωριούχο φώσφορο (5 mL) υπό ψύξη. Έπειτα προστέθηκε πενταχλωριούχος φώσφορος (20 mg, 0.096 mmol) και το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 3 ώρες. Στη συνέχεια έγινε συμπύκνωση υπό κενό, μερική εξουδετέρωση (pH 3, με όξινο ανθρακικό νάτριο), εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και ξήρανση της οργανικής στιβάδας υπεράνω θεικού νατρίου (το οποίο απομακρύνθηκε με διήθηση. Το προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης silica gel (κυκλοεξάνιο / οξικός αιθυλεστέρας: 7 / 3).

Κίτρινο στερεό, 85 mg, Απόδοση: 80 %, Σ.Τ. 220 – 221 °C (ακετόνη)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 13.80 – 13.54 (brs, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, H-5), 8.54 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.55 (td, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.46 (tt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, φαινυλο H-4).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 153.36 (C-7a), 151.57 (C-5), 145.05 (C-7), 144.97 (C-3), 143.65 (C-3a), 132.39 (φαινυλο C-1), 129.78 (φαινυλο C-4), 129.59 (φαινυλο C-3,5), 127.62 (φαινυλο C-2,6).

FTMS-ESI(-) (C₁₁H₆ClN₄) [M-H]⁻ m/z υπολογισθέν 229,0276, ευρεθέν 229.0301.

- 7-χλωρο-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδίνη (**40b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **40a**.

Κίτρινο στερεό, Απόδοση: 80 %, Σ.Τ. > 250 °C (κυκλοεξάνιο)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 13.80 – 13.54 (brs, 1H, NH), 8.93 (s, 1H, H-5), 8.38 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 8.28 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.59 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.22 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 163.92 (d, $J = 242.9$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 153.48 (C-7a), 151.83 (C-5), 145.18 (C-7), 144.90 (C-3), 142.89 (C-3a), 131.62 (d, $J = 8.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 129.08 (d, $J = 8.8$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 123.41 (d, $J = 2.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 116.41 (d, $J = 21.2$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 114.01 (d, $J = 23.7$ Hz, φθοροφαινυλο C-2).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{11}\text{H}_5\text{ClFN}_4$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 247.0181, ευρεθέν 247.1160.

- N-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-3-φαινυλο-1*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-αμίνη (**41a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 50 %, Σ.Τ. > 250 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 12.46 – 12.08 (brs, 1H, πυραζολιο NH), 9.04 – 8.76 (brs, 1H, πυριμιδιναμινη NH), 8.57 (s, 1H, H-5), 8.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 7.35 (brs, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 3.87 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.74 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 154.44 (C-5), 154.39 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 152.67 (C-7), 152.57 (C-7a), 138.57 (C-3), 136.72 (C-3a), 136.15 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 134.97 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 134.08 (φαινυλο C-1), 129.45 (φαινυλο C-3,5), 129.05 (φαινυλο C-4), 127.39 (φαινυλο C-2,6), 99.71 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.68 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 56.50 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 376.1415, ευρεθέν 376.1408.

- N-(3,4,5-τριμεθοξυφαινυλο)-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-αμίνη (**41b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Λευκό στερεό, Απόδοση: 50 %, Σ.Τ. 119 – 120 °C (ακετόνη)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 12.59 – 12.28 (brs, 1H, πυραζολιο NH), 9.07 – 8.89 (brs, 1H, πυριμιδιναμινη NH), 8.58 (s, 1H, H-5), 8.37 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 8.34 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.55 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.34 (brs, 2H, τριμεθοξυφαινυλο H-2,6), 7.16 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 3.87 (s, 6H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5), 3.74 (s, 3H, τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 163.94 (d, $J = 242.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 154.91 (τριμεθοξυφαινυλο C-3,5), 154.46 (C-5), 152.86 (C-7), 152.62 (C-7a), 137.68 (C-3), 137.06 (C-3a), 136.03 (τριμεθοξυφαινυλο C-1), 135.75 (τριμεθοξυφαινυλο C-4), 131.41 (d, $J = 7.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 129.03 (d, $J = 8.8$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 123.09 (d, $J = 2.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 115.58 (d, $J = 21.2$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 113.79 (d, $J = 23.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-2), 99.79 (τριμεθοξυφαινυλο C-2,6), 60.69 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -4), 56.52 (τριμεθοξυφαινυλο CH_3O -3,5).

FTMS-ESI(+) ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_3$) $[\text{M+H}]^+$ m/z υπολογισθέν 396.1466, ευρεθέν 396.1455.

- N,3-διφαινυλο-1*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-αμίνη (**42a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Λευκό στερεό, Απόδοση: 50 %, Σ.Τ. 247 – 248 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 12.63 – 12.05 (brs, 1H, πυραζολιο NH), 9.14 – 8.82 (brs, 1H, πυριμιδιναμινη NH), 8.57 (s, 1H, H-5), 8.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 3-φαινυλο H-2,6), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, N-φαινυλο H-2,6), 7.51 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 2H, 3-φαινυλο H-3,5), 7.41 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H, N-φαινυλο H-3,5), 7.39 (tt, $J = 6.5$ Hz, 1.0 Hz, 1H, 3-φαινυλο H-4), 7.13 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, N-φαινυλο H-4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 152.84 (C-7), 152.74 (C-7a), 152.61 (C-5), 140.33 (N-φαινυλο C-1), 139.89 (C-3), 139.01 (C-3a), 130.81 (3-φαινυλο C-1), 129.69 (3-φαινυλο C-3,5), 129.43 (N-φαινυλο C-3,5), 129.05 (3-φαινυλο C-4), 127.37 (3-φαινυλο C-2,6), 124.27 (N-φαινυλο C-4), 121.42 (N-φαινυλο C-2,6).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_5$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 286,1087, ευρεθέν 286.1095.

- N-φαινυλο-3-(3-φθοροφαινυλο)-1H-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδιν-7-αμίνη (**42b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Λευκό στερεό, Απόδοση: 50 %, Σ.Τ. 237 – 238 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 12.60 – 12.29 (brs, 1H, πυραζολιο NH), 9.03 (brs, 1H, πυριμιδιναμινη NH), 8.59 (s, 1H, H-5), 8.38 (dt, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 8.35 (ddd, $J = 10.4, 2.3, 1.6$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο C-2), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 7.56 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.42 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.17 (tdd, $J = 8.5, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 7.14 (tt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, φαινυλο H-4).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 163.95 (d, $J = 243.09$ Hz, φθοροφαινυλο C-3), 154.20 (C-5), 152.81 (C-7), 152.76 (C-7a), 140.20 (φαινυλο C-1), 138.97 (C-3a), 135.13 (C-3), 131.39 (d, $J = 7.4$ Hz, φθοροφαινυλο C-5), 129.73 (φαινυλο C-3,5), 129.66 (d, $J = 8.8$ Hz, φθοροφαινυλο C-1), 124.41 (φαινυλο C-4), 123.12 (d, $J = 2.6$ Hz, φθοροφαινυλο C-6), 121.47 (φαινυλο C-2,6), 115.57 (d, $J = 21.2$ Hz, φθοροφαινυλο C-4), 113.81 (d, $J = 23.5$ Hz, φθοροφαινυλο C-2).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_5$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 304.0993, ευρεθέν 304.2336.

- 7-(4-μεθυλοπιπεραζινο)-3-φαινυλο-1H-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδίνη (**43a**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 80 %, Σ.Τ. 184 – 185 °C (διαιθυλαιθέρας)

^1H NMR (600 MHz, Acetone- d_6) δ 11.02 – 10.79 (brs, 1H, NH), 8.45 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H, φαινυλο H-2,6), 8.34 (s, 1H, H-5), 7.51 (td, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H, φαινυλο H-3,5), 7.38 (tt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, φαινυλο H-4), 4.31 – 4.21 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζινη H-2,6), 2.53 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζινη H-3,5), 2.29 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζινη CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, Acetone- d_6) δ 172.16 (C-7), 154.05 (C-7a), 152.98 (C-5), 140.05 (C-3a), 139.99 (C-3), 131.09 (φαινυλο C-1), 129.57 (φαινυλο C-3,5), 128.92 (φαινυλο C-4), 126.93 (φαινυλο C-2,6), 55.75 (μεθυλοπιπεραζινη C-3,5), 46.26 (μεθυλοπιπεραζινη C-2,6), 46.11 (μεθυλοπιπεραζινη CH_3).

FTMS-ESI(-) ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_6$) $[\text{M-H}]^-$ m/z υπολογισθέν 293.1509, ευρεθέν 293.2499.

- 7-(4-μεθυλοπιπεραζινο)-3-(3-φθοροφαινυλο)-1*H*-πυραζολο[4,3-*d*]πυριμιδίνη (**43b**)

Παρασκευάστηκε με ανάλογο τρόπο με το παράγωγο **14a**.

Ανοιχτό καφέ στερεό, Απόδοση: 80 %, Σ.Τ. 119 – 120 °C (ακετόνη)

¹H NMR (600 MHz, Acetone-*d*₆) δ 11.80 – 10.59 (brs, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, H-5), 8.32 (dt, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-6), 8.28 (ddd, *J* = 10.4, 2.3, 1.6 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-2), 7.55 (td, *J* = 7.9, 4.2 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-5), 7.15 (tdd, *J* = 8.5, 2.7, 1.0 Hz, 1H, φθοροφαινυλο H-4), 4.27 – 4.17 (brs, 4H, μεθυλοπιπεραζινη H-2,6), 2.53 (m, 4H, μεθυλοπιπεραζινη H-3,5), 2.30 (s, 3H, μεθυλοπιπεραζινη CH₃).

¹³C NMR (151 MHz, Acetone-*d*₆) δ 172.47 (C-7), 163.95 (d, *J* = 243.1 Hz, φθοροφαινυλο C-3), 153.65 (C-7a), 153.20 (C-5), 140.68 (C-3a), 133.71 (C-3), 131.50 (d, *J* = 8.5 Hz, φθοροφαινυλο C-5), 130.01 (d, *J* = 8.8 Hz, φθοροφαινυλο C-1), 122.62 (d, *J* = 2.6 Hz, φθοροφαινυλο C-6), 115.43 (d, *J* = 21.3 Hz, φθοροφαινυλο C-4), 113.53 (d, *J* = 23.9 Hz, φθοροφαινυλο C-2), 55.73 (μεθυλοπιπεραζινη C-3,5), 46.28 (μεθυλοπιπεραζινη C-2,6), 46.20 (μεθυλοπιπεραζινη CH₃).

FTMS-ESI(-) (C₁₆H₁₆FN₆) [M-H]⁻ m/z υπολογισθέν 311.1415, ευρεθέν 311.2755.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Di Virgilio F., Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene* **2016**, 1 – 11.
2. Di Virgilio F. Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer Res.* **2012**, 72, 5441 – 47.
3. Kaebisch C. et al. The role of purinergic receptors in stem cell differentiation. *Computational and Structural Biotechnology Journal* **2015**, 13, 75 – 84.
4. Rumjahn S.M., et al. Purinergic regulation of angiogenesis by human breast carcinoma-secreted nucleoside diphosphate kinase. *Br J Cancer* **2007**, 97 (10), 1372 – 80.
5. Jiang J.X., Riquelme M.A., Zhou J.Z. ATP, a double – edged sword in cancer. *Oncoscience* **2015**, 2 (8), 673 – 674.
6. Hechler B., Gachet C. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2015**, 35 (11), 2307 – 15.
7. Roskoski Jr R. The ErbB/HER family of protein – tyrosine kinases and cancer. *Pharmacological Research* **2014**, 79, 34 – 74.
8. Liu Y., Gray N.S. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chemical Biology* **2006**, 2, 358 – 364.
9. Savić D., et al. Purine nucleoside analogs in the therapy of cancer and neuroinflammation. *Motth.* **2015**, 1, 3 – 14.
10. Peters G.J. Novel developments in the use of antimetabolites. *Nucleosides nucleotides nucleic acids* **2014**, 33 (4-6), 358 – 374.
11. Hua S. et al. Reversine, a 2,6 – disubstituted purine, as an anti – cancer agent in differentiated and undifferentiated thyroid cancer cells. *Pharm Res* **2012**, 29, 1990 – 2005.
12. Zhelev N. From roscovitine to CYC202 to seliciclib – from bench to bedside: discovery and development. *BioDiscovery* **2013**, 10, 1 – 81.
13. Sánchez – Martínez C. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25 (17), 3420 – 35.
14. Carmena M., Earnshaw W.C. The cellular geography of Aurora kinases. *Nature Rev.* **2003**, 4, 842 – 854.
15. Bavetsias V., Linardopoulos S. Aurora kinase inhibitors: Current status and outlook. *Frontiers in oncology* **2015**, 5 (278), 1 – 10.
16. Heidelberger C. Cancer chemotherapy with purine and pyrimidine analogues. *Annual Review of Pharmacology* **1967**, 7, 101 – 124.
17. Gu Y.Y., et al. 8 – Chloroadenosine inhibits growth at least partly by interfering with actin polymerization in cultured human lung cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 72, 541 – 550.
18. Yang S.Y., et al. Inhibition of topoisomerase II by 8 – chloroadenosine triphosphate induces DNA double – stranded breaks in 8 – chloroadenosine exposed human myelocytic leukemia K562 cells. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 77, 433 – 443.
19. Dacevic M., et al. Purine nucleoside analog sulfinosine modulates diverse mechanisms of cancer progression in multi – drug resistant cancer cell lines. *PloS One* **2013**, 8 (1), 54.044.
20. Copley S.D., Dhillon J.K. Lateral gene transfer and parallel evolution in the history of glutathione biosynthesis genes. *Genome Biology* **2002**, 3 (5), 1 – 16.
21. Moncao – Ribeiro L.C. et al. P2X7 Receptor modulates inflammatory and functional pulmonary changes induced by silica. *PloS One* **2014**, 9 (10), 1 – 17.
22. Heinemann V. Gemcitabine: progress in the treatment of pancreatic cancer. *Oncology* **2001**, 60 (1), 8 – 18.

23. Batcho A. D., Leimgruber W. Indoles from 2 – methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4 – benzyloxyindole. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 214 – 220.
24. Siu J., Baxendale I.R., Ley S.V. Microwave assisted Leimgruber – Batcho reaction for the preparation of indoles, azaindoles and pyrrolylquinolines. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*(2), 160 – 167.
25. Li J.J. Name reactions 4th Edition. *Springer – Verlag Berlin Heidelberg* **2009**, *29*, 28 – 29.
26. Joule J.A., Mills K. Heterocyclic chemistry at a glance. *Wiley – Blackwell* **2007**, 60 – 61.
27. Iwasaki M., Nishihara Y. Applied cross – coupling reactions, lecture notes in chemistry. *Springer – Verlag Berlin Heidelberg* **2013**, *80* (2), 17 – 39.
28. Wolfe J.P., Wagaw S., Buchwald S.L. An improved catalyst system for aromatic carbon – nitrogen bond formation: The possible involvement of bis(phosphine) palladium complexes as key intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215 – 7216.
29. Κολοκούρης Ν. Χημεία ετεροκυκλικών ενώσεων. *Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών* **1995**, 206.
30. Φώσκολος Γ.Β., Κολοκούρης Ν. Σημειώσεις Οργανικής Χημείας. *Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών* **1992**, 295.
31. Kovac M. et al. Aromatic fluoro – de – triazination with boron trifluoride diethyl etherate under non – protic acid conditions. *Journal of Fluorine Chemistry* **2013**, *147*, 5 – 9.
32. Crookes M.J. et al. Nitrosation of acetylacetone (pentane-2,4-dione) and some of its fluorinated derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1989**, 1015 – 1019.
33. Majid T. et al. Convenient synthesis of 4 – amino – 3,5 – disubstituted pyrazoles in one – step from the corresponding diketo oximes. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2137 – 2139.
34. Besly D.M., Goldberg A.A., Antimalarial 2 – alkoxy – 6 – chloro – 9 – dialkylamino – alkylamino [1:10] diazaanthracenes. *Journal of the Chemical Society* **1954**, 2448 – 2455.
35. Blaazer A.R. et al. Novel indole and azaindole (pyrrolopyridine) cannabinoid (CB) receptor agonists: Design, synthesis, structure – activity relationships, physicochemical properties and biological activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (10), 5086 – 5098.
36. Hanney B. et al. Patent: WO2013/9582 A1. *Merck Sharp & Dohme Corp.* **2013**.
37. Niculescu – Duvaz I. et al. Novel inhibitors of B-RAF based on a disubstituted pyrazine scaffold. Generation of a nanomolar lead. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 407 – 416.
38. Niculescu – Duvaz I. et al. Novel inhibitors of the v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1 (BRAF) Based on a 2,6-disubstituted pyrazine scaffold. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3261 – 3274.
39. Furneaux R.H., Tyler P.C. Improved syntheses of 3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8411 – 8412.
40. Imai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1030.
41. Kamath V.P. et al. Development of a practical synthesis of a purine nucleoside phosphorylase inhibitor: BCX-4208. *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13* (5), 928 – 932.
42. Klečka M. et al. Direct C-H sulfenylation of purines and deazapurines. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5189.
43. Garel L., Saint – Jalmes L. One – pot fluoro – de – diazotiation of anilines in organic medium. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 5705 – 5708.
44. Ruan J. et al. Hydrogen – bonding promoted oxidative addition and regioselective arylation of olefins with aryl chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (46), 16.689 – 16.699.

45. Fadnavis N.W., Radhika K.R. Enantio and regiospecific reduction of ethyl 4 – phenyl – 2,4 – dioxobutyrate with bakers yeast preparation of (R) HPB ester, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 3443 – 3447.
46. Saloutin V.I. et al. Synthesis of fluoroalkyl – containing 2 – oxyimino – 1,3 – dicarbonyl compounds and their reaction with hydrazine hydrate. *Journal of Fluorine Chemistry* **1997**, *84*, 107 – 111.
47. Majid T. Convenient synthesis of 4 – amino – 3,5 – disubstituted pyrazoles in one – step from the corresponding diketo oximes. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2137 – 2139.
48. Geffken D. et al. Synthesis of new series of pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ones and pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones for their bacterial and cyclin – dependent kinases (CDKs) inhibitory activities. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 408 – 420.