

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ**

ВЕРВЕС ЄВГЕНІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.859+547.854+577.151

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ
ПРОЛО[2,3-*d*]ПРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

Київ – 2014

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі хімії білків і пептидів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

- Науковий керівник доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник
Смолій Олег Борисович
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
НАН України, м. Київ,
завідувач відділу хімії білків і пептидів
- Офіційні опоненти доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович
Інститут органічної хімії НАН України, м.Київ,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій
- доктор хімічних наук,
старший науковий співробітник
Дубей Ігор Ярославович
Інститут молекулярної біології і генетики
НАН України, м.Київ,
завідувач відділу синтетичних біорегуляторів

Захист відбудеться 16 травня 2014 р. о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України за адресою: 02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1

Автореферат розіслано 11 квітня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01,
кандидат хімічних наук

В. О. Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нові досягнення у вивченні трьохвимірної структури ферментів і визначенні їх функціональних особливостей в значній мірі вплинули на основні тенденції в розвитку біоорганічної хімії. Одним із основних напрямків став пошук нових підходів до синтезу аналогів азотовмісних природних сполук. Пуринові основи відіграють унікальну роль в процесах життєдіяльності, тому зусилля багатьох дослідників направлені на отримання їх структурних аналогів. Заміна атома азоту в положенні 7 пуринового кільця на атом вуглецю приводить до похідних піроло[2,3-*d*]-піримідину, котрі мало поширені в природі, а їх синтетичні похідні недостатньо вивчені. Інтерес до даного класу сполук значно зріс після відкриття ефективних селективних інгібіторів тирозин кіназ, які знайшли застосування в лікуванні деяких аутоімунних і онкологічних захворювань. Не зважаючи на досягнення в синтезі похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, введення функціональних замісників, що містять аміно- та гідроксильні групи, необхідних для зв'язування в активному центрі ферменту, залишається складним завданням.

Отже, розробка препаративних методів синтезу похідних піроло[2,3-*d*]піримідину для створення високоефективних медичних препаратів є цілком актуальною проблемою біоорганічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетної теми 2.1.10.14-09 відділу хімії білків і пептидів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України 2009-2012 рр. “Інгібітори ферментів: синтез та біологічна активність похідних аналогів аденозину та псевдопептидів” (№ держреєстрації 0109U002338).

Мета та завдання дослідження. Основна мета роботи полягала в розробці підходу до синтезу нових похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, що містять в положенні 7 гетероциклічного кільця 3-аміно-2-гідроксипропільні замісники. Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

1) розробити препаративний метод синтезу нових представників піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот, що містять алкільні замісники біля атома азоту пірольного кільця;

2) вивчити реакцію бромовання синтезованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, що містять в положенні 7 гетероциклу алільний фрагмент;

3) вивчити взаємодію продуктів бромолактонізації піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот з нуклеофільними реагентами;

4) провести докінг нових похідних піроло[2,3-*d*]піримідину для прогнозування їх потенційної біологічної активності.

Об'єкт дослідження – похідні піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти.

Предмет дослідження – нові потенційні біорегулятори з ядром піроло[2,3-*d*]піримідину, одержані на основі 5-форміл-6-хлоропіримідину.

Методи дослідження – органічний синтез, ІЧ та ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті експериментальних досліджень розширені межі застосування циклоконденсацій 4,6-дизаміщених похідних 5-формілпіримідину з етиловими естерами гліцину, що дозволило синтезувати ряд нових функціональнозаміщених представників піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Показано, що окислення або бромовання отриманих кислот з алільним замісником в положенні 7 гетероциклічного кільця, як правило, приводять до утворення лактонного циклу. Продукти бромолактонізації виявились цінними реагентами для введення 2,3-епоксипропільного та 3-аміно-2-гідроксипропільних замісників до атома азоту пірольного кільця. Гліцидильні похідні піроло[2,3-*d*]піримідину вперше були використані для синтезу неописаних раніше трициклічних гетероциклів – заміщених піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазинів та піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепінів. Результати докінгу деяких отриманих сполук свідчать про перспективи пошуку серед них ефективних інгібіторів протеїнкіназ та антагоністів аденозинових рецепторів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративного методу синтезу похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, що містять в положенні 7 гетероциклічного кільця 3-аміно-2-гідроксипропільний фрагмент. Проведений молекулярний докінг синтезованих сполук дозволяє передбачити діапазон біологічної активності у ряду похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепіну.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження двох складних сполук виконані разом з д.х.н., професором О.В. Шишкіним і ст.н.сп. Р.І. Зубатюком (Інститут монокристалів НАН України, м. Харків). Молекулярний докінг синтезованих сполук проведений ст.н.сп. Р.В. Бугасом (Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України) та О.В. Раєвським (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України).

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на V Міжнародній конференції “Химия азотистых гетероциклов” (Харків, 2009 р.), IV Міжнародній науково-технічній конференції “Химия и современные технологии” (Дніпропетровськ, 2009 р.), Науково-практичній конференції “Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения” (Новий Світ, Крим, 2009 р.), IV Українській конференції “Домбровські хімічні читання 2010” (Львів, 2010 р.), Міжнародному симпозиумі “Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC – Crimea 2010)” (Місхор, Крим, 2010 р.) та Науково-практичній конференції “Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения” (Новий Світ, Крим, 2011 р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 5 статей та тези 6 доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 154 найменування. У першому розділі зроблено детальний огляд літератури стосовно способів одержання та біологічної активності похідних піроло[2,3-*d*]піримідину. В наступних трьох розділах розглянуті власні експериментальні дослідження.

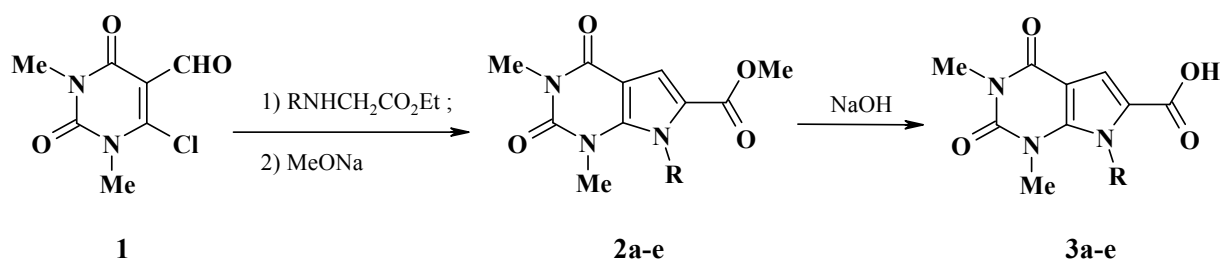
Дисертаційна робота викладена на 179 сторінках друкованого тексту і містить 61 схему, 12 рисунків та 36 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Синтез похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

Гетероциклічна система піроло[2,3-*d*]піримідину давно визнана багатьма дослідниками перспективною для пошуку ефективних біорегуляторів. Похідні піроло[2,3-*d*]піримідину з карбоксильною групою в положенні 6 гетероциклу є цінними реагентами для синтезу біоактивних сполук. Для одержання піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот нами був застосований підхід, в основі котрого лежить добудова пірольного кільця до піримідинової основи (див. *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, **22**, 2921). Як вихідний реагент був використаний 5-форміл-6-хлоро-1,3-диметилурацил, отриманий в умовах реакції Вільсмаєра з 1,3-диметилбарбітурової кислоти. Похідні піроло[2,3-*d*]піримідину **2** були одержані заміною атома хлору в альдегіді **1** на залишок етилових естерів *N*-алкілгліцина з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією після обробки метилатом натрію в абсолютному метанолі (схема 1).

Схема 1

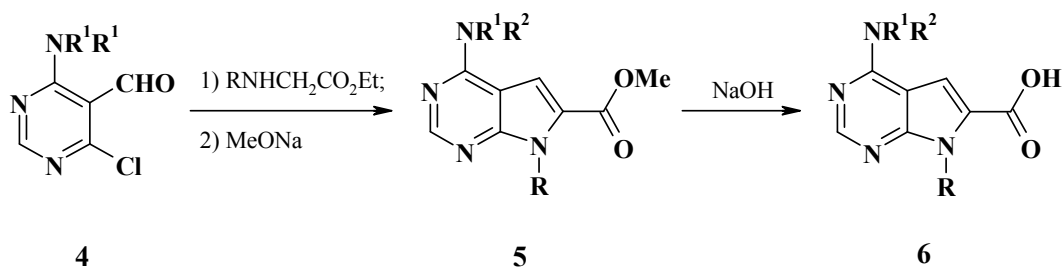


$\text{R} = \text{H}$ (а), $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ (б), *n*-Bu (в), $\text{MeO}(\text{CH}_2)_2$ (г), PhCH_2 (д), (тетрагідрофуран-2-іл)метил (е).

Варто зазначити, що перетворення **1**→**2** супроводжується реакцією переестерифікації, що каталізується метилатом натрію. Лужним гідролізом естерів **2** були отримані цільові продукти – піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонові кислоти **3**.

Розроблений нами підхід виявився корисним для одержання інших представників даної гетероциклічної системи, що містять в положенні 4 залишки вторинних амінів. Так, виходячи з 4-аміно-5-форміл-6-хлоропіримідину **4** були отримані похідні піроло[2,3-*d*]піримідину **5** обробкою спочатку естерами N-алкілгліцину в присутності поташу, а потім метилатом натрію в абсолютному метанолі (схема 2). Відповідні кислоти **6** були одержані шляхом гідролізу естерної групи в лужному середовищі.

Схема 2



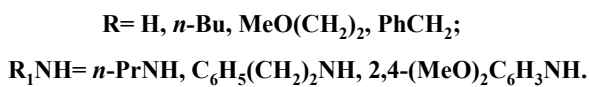
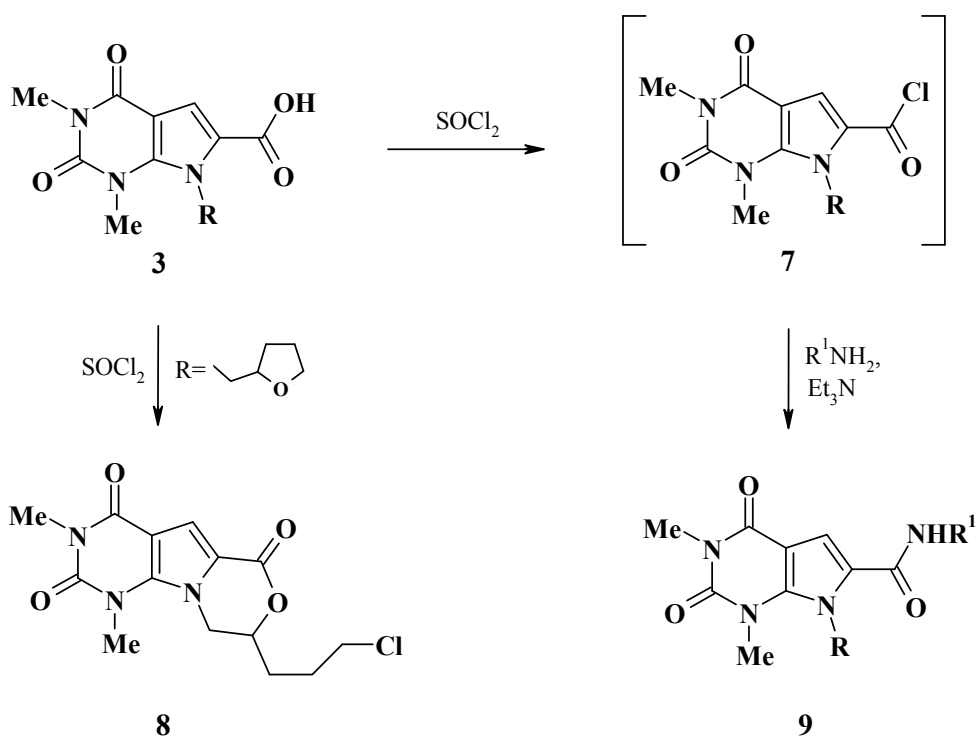
$R = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2, \text{MeO}(\text{CH}_2)_2, \text{PhCH}_2, (\text{тетрагідрофуран-2-іл})\text{метил};$

$R^1R^2N = \text{Me}_2N, \text{пиперидин}, \text{піперидин}, \text{морфолін}.$

Використання метилату натрію для внутрішньомолекулярної циклізації значно пришвидшує протікання процесу та підвищує виходи цільових продуктів. Отримані кислоти **3** і **6** є безбарвними високоплавкими кристалічними речовинами, стійкими до декарбоксілювання.

Нами було встановлено, що піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонові кислоти **3** при обробці хлористим тіонілом у безводному бензолі здатні утворювати хлорангідриди кислот **7**, які при взаємодії з амінами в присутності триетиламіну утворюють відповідні аміді **9** (схема 3).

Схема 3



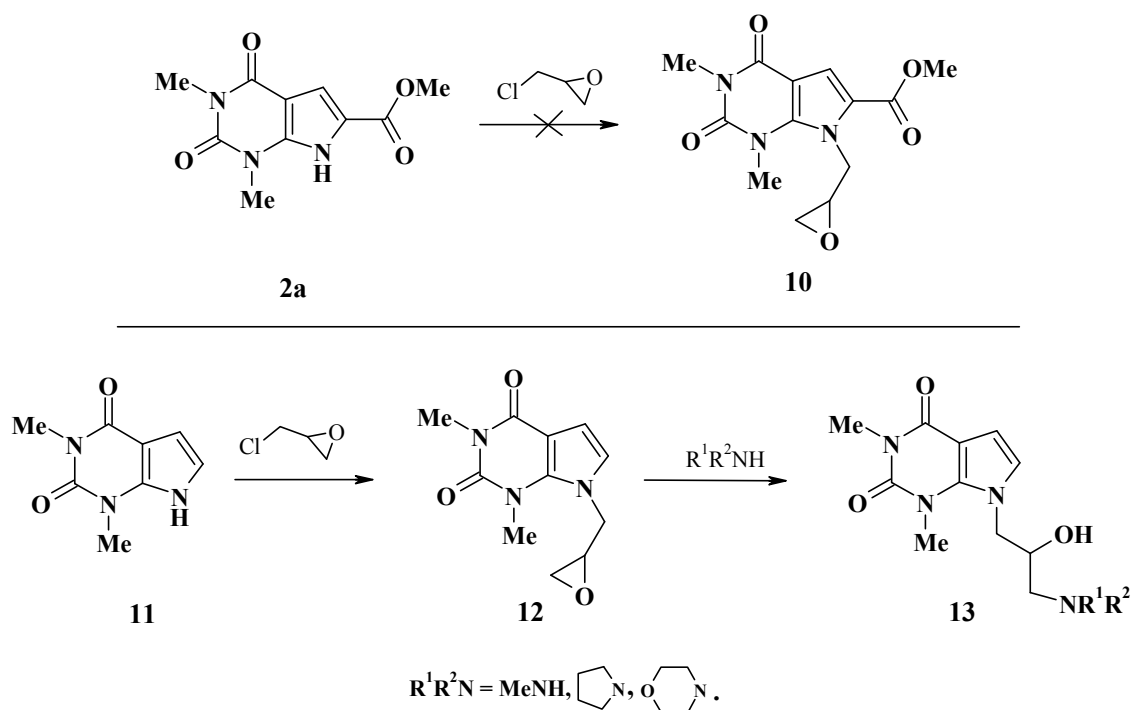
Варто відзначити, що при обробці хлористим тіонілом піроло[2,3-*d*]-піримідин-6-карбонової кислоти **3**, що містить у положенні 7 тетрагідрофуран-2-ілметильний замісник, хлорангідрид виділити не вдалося. Натомість був отриманий піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин **8** – перший представник даної гетероциклічної системи (схема 3). В процесі реакції проходить розмикання тетрагідрофуранового циклу з наступною трансформацією в трициклічне похідне піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазину. Дана рециклізація стала можливою завдяки вдалому розташуванню залишку тетрагідрофурану та карбоксильної групи.

2. Синтез похідних піроло[2,3-*d*]піримідину з 3-аміно-2-гідроксипропільними замісниками

Наступним етапом нашої роботи була розробка препаративних методів синтезу похідних піроло[2,3-*d*]піримідину з 3-аміно-2-гідроксипропільними

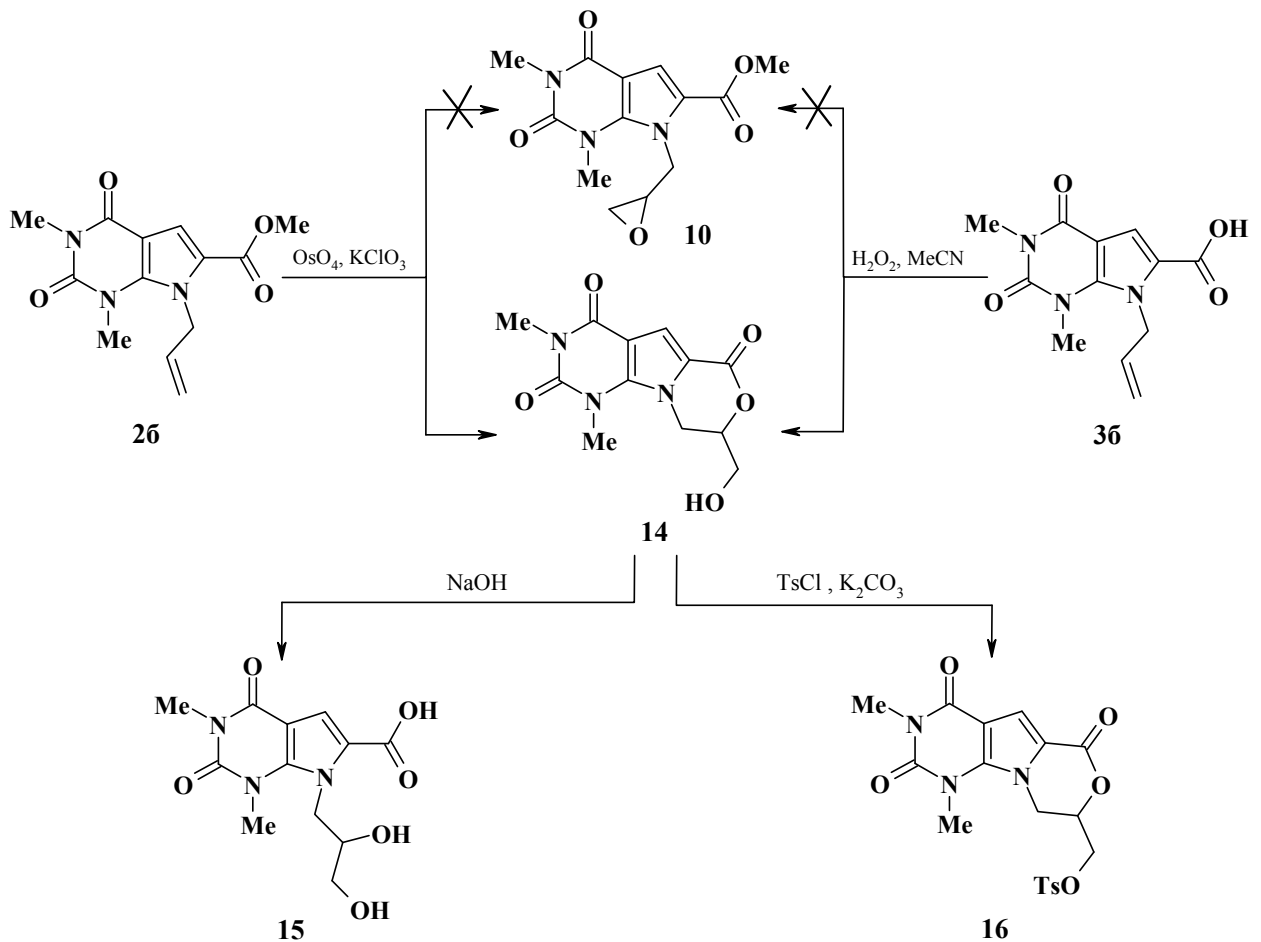
замісниками. Відомо, що для введення віцинальних аміноспиртових груп у різні гетероциклічні системи часто використовують загальний підхід, в основі якого лежить аміноліз гліцидильних похідних, отриманих з епіхлоргідрину та відповідних гетероциклічних основ. Нами вивчена взаємодія метилового естеру піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **2a** з 1-хлоро-2,3-епоксипропаном (схема 4). На жаль, відповідних гліцидильних похідних **10** одержати не вдалося. При тривалому кип'ятінні в ацетонітрилі з поташем реакція не проходила. При використанні ж висококиплячих розчинників та сильніших основ, таких як карбонат цезію і гідрид натрію, відбувалося сильне осмолення реакційної суміші. Можливою причиною ускладнень в алкілюванні епіхлоргідрином є наявність метоксикарбонільної групи в положенні 6 гетероциклічної системи. Для підтвердження цієї гіпотези ми провели реакцію піроло[2,3-*d*]піримідину **11** з епіхлоргідрином в присутності поташу. В результаті перетворення вдалося отримати гліцидильне похідне **12** (схема 4). При кип'ятінні заміщеного піроло[2,3-*d*]піримідину **12** з амінами відбувалося розмикання оксиранового циклу з утворенням сполук **13**, що містять 3-аміно-2-гідроксипропільний фрагмент.

Схема 4



Застосування іншого відомого підходу для отримання гліцидильних похідних, в основі якого лежить окиснення алільного фрагмента, не дало очікуваного продукту **10** (схема 5). В результаті реакції відбувається лактонізація з утворенням піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину **14**. Слід зазначити, що внутрішньомолекулярна циклізація стала можливою завдяки зручному розташуванню алільного залишку та метоксикарбонільної групи. Поява сигналів двох дублет дублетів протонів NCH₂ групи в області 4.41 і 4.83 м.ч., мультиплету СН протону при 4.70-4.73 м.ч. та мультиплету протонів CH₂ групи в області 3.70-3.72 м.ч. в спектрі ЯМР ¹H вказує на наявність оксазинового кільця. Сполуку **14** вдалося також отримати окисненням 7-аліл-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **36** в умовах реакції Радзишевського (схема 5).

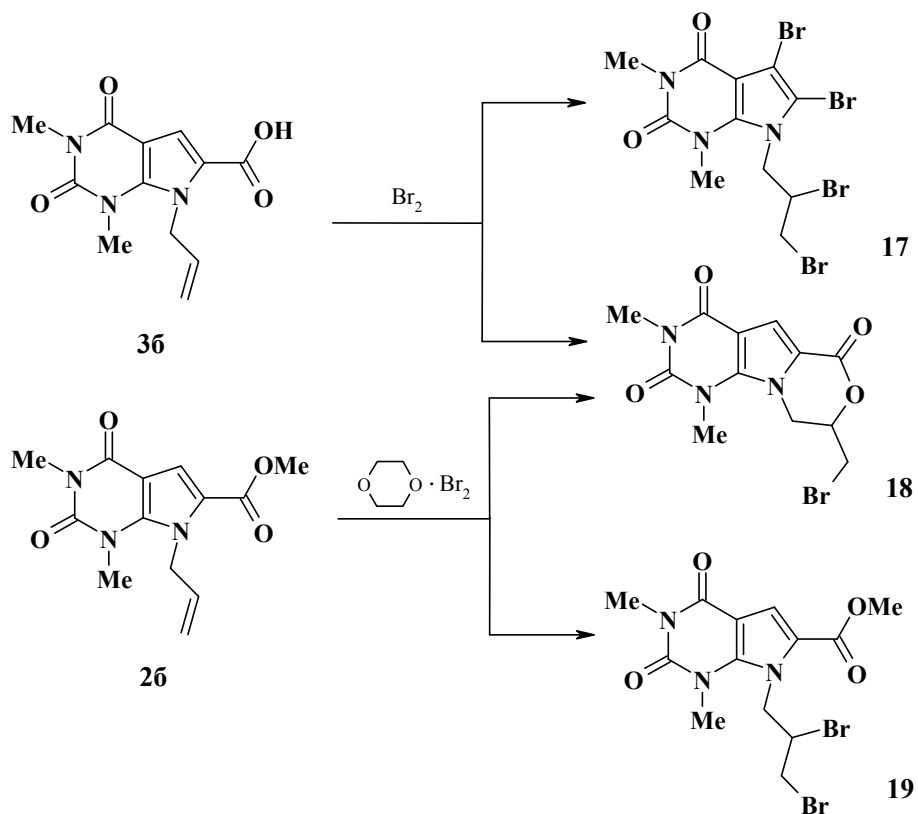
Схема 5



При взаємодії з гідроксидом натрію піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с]-[1,4]оксазину **14** проходить розкриття лактонного циклу з утворенням похідного піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **15**, що містить 2,3-дигідроксипропільний замісник в положенні 7 гетероциклу. Для введення 3-аміно-2-гідроксипропільного фрагмента до атома азоту пірольного кільця нами була синтезована сполука **16**, котра містить тозилъну групу. На жаль, одержаний реагент виявився не перспективним для проведення подальших перетворень, оскільки продукт **16** був малорозчинним, що ускладнювало роботу з ним. Тому було доцільним отримати аналог лактону **16** реакцією бромолактонізації похідного піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з алільним замісником в положенні 7 гетероциклу.

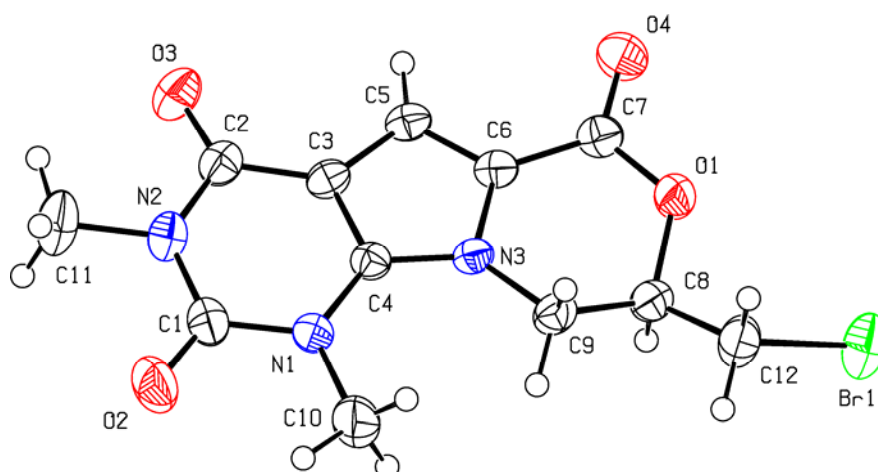
Бромовання 7-аліл-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **36** проводили з використанням броду при кип'ятінні в хлороформі. Встановлено, що при цьому протікає бромовання пірольного циклу, котре супроводжується декарбосилуванням, та приєднання броду до подвійного зв'язку алільного замісника з утворенням сполуки **17** (схема 6).

Схема 6



Слід зазначити, що одночасно в процесі реакції відбувається внутрішньомолекулярна циклізація за участю карбоксильної групи та алільного залишку, котра приводить до одержання бромометилоксазину **18** з невисоким виходом.

В той же час бромовання метилового естеру піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **26** приводить до піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазину **18** та метилового естеру піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **19**, що містить 2,3-дибромопропільний залишок у положенні 7 гетероциклічного кільця, з виходами 65% і 20% відповідно. Будова піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **18** узгоджується з даними ІЧ, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопії, а також надійно встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження (див. рис. 1).



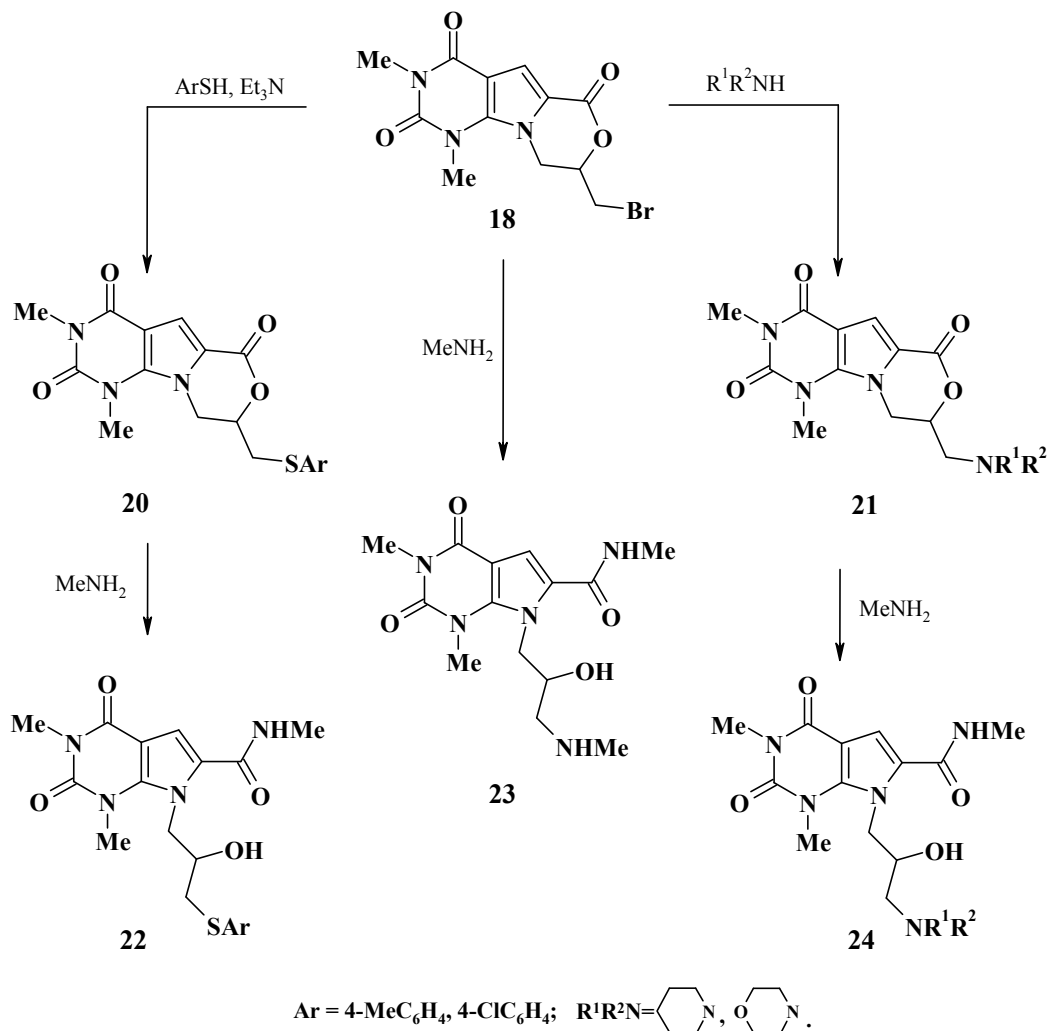
*Рис. 1. Будова піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **18** за даними рентгеноструктурного дослідження*

Характерною особливістю піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **18** є наявність двох різних електрофільних центрів – бромометильної та карбонільної груп. За принципом Пірсона бромометильна група є "м'яким", а карбонільна – "жорстким" електрофільним центром. Тому було важливо вивчити взаємодію бромометилоксазину **18** з нуклеофільними реагентами різної природи (схема 7).

Дослідження показали, що при взаємодії оксазину **18** з тіофенолами у присутності основи реакція проходить селективно по бромометильній групі з

утворенням продуктів **20**. Тривале нагрівання бромометилксазину **18** з надлишком вторинних аліфатичних амінів приводить до утворення продуктів заміщення атома броду на залишок амінів. В той же час при обробці досліджуваного реагенту **18** надлишком метиламіну нуклеофільна атака проходить одночасно по двох електрофільних центрах і супроводжується розмиканням лактонного циклу з утворенням сполуки **23**, що містить амідну групу та 3-аміно-2-гідроксипропільний фрагмент у положеннях 6 і 7 гетероциклічного кільця відповідно.

Схема 7



Розмикання оксазинового кільця спостерігалось також при обробці надлишком метиламіну сполук **20**, **21** з утворенням похідних піроло[2,3-*d*]-піримідину **22**, **24**. Склад і будова синтезованих сполук підтвержені

результатами елементного аналізу, а також даними ІЧ, ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C спектроскопії.

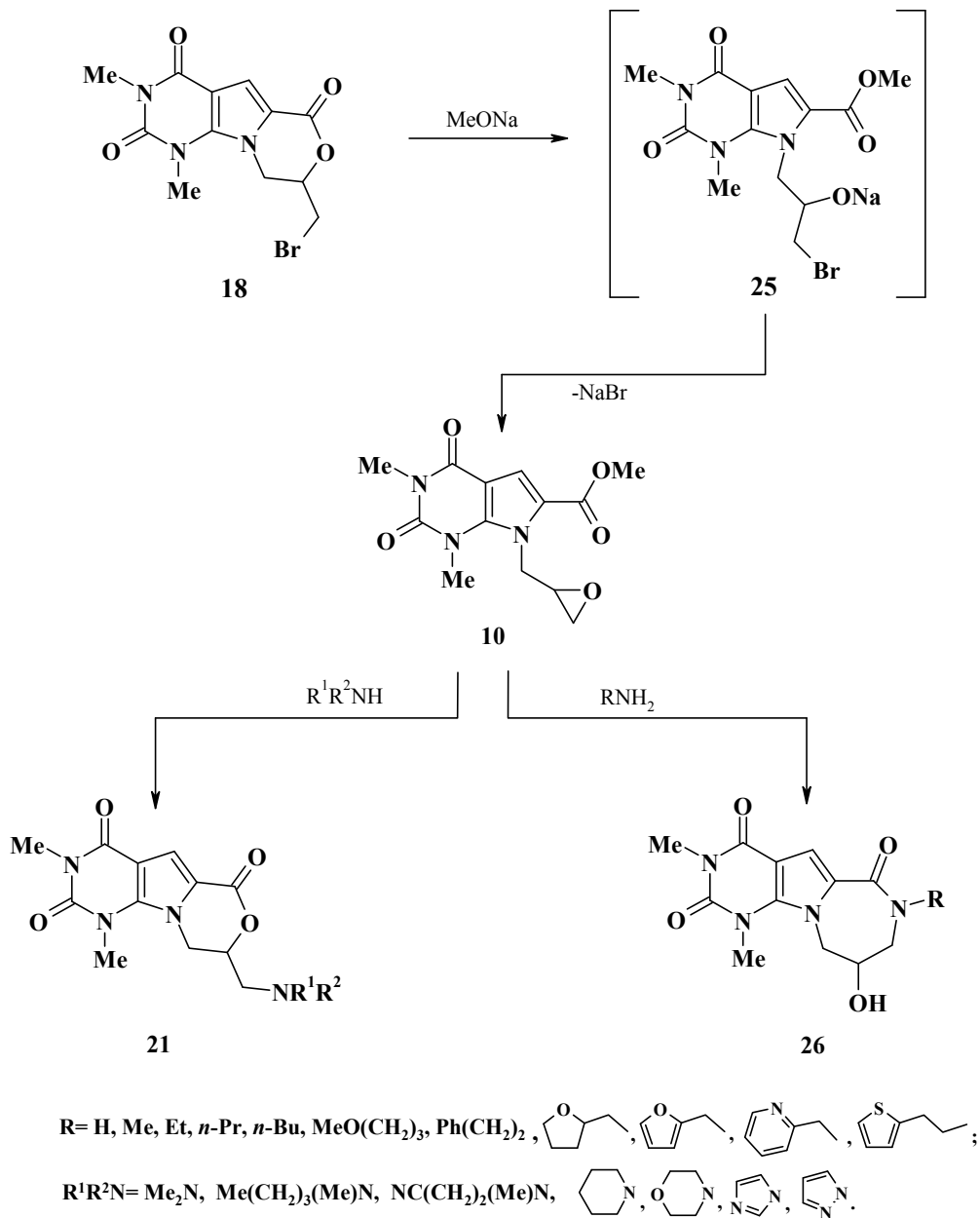
Таким чином, дослідження взаємодії субстратів **18**, **21** з первинними аліфатичними амінами показало перспективу використання цих сполук для одержання похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, що містять 3-аміно-2-гідроксипропільні замісники в положенні 7 гетероциклу.

3. Синтез та властивості метилового естеру 7-оксиранілметил-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти

При обробці піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **18** метилатом натрію нами був отриманий метиловий естер 7-оксиранілметил-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **10** (схема 8). Ймовірно, що атака “жорсткого” нуклеофіла – метилату натрію спрямована на “жорсткий” електрофільний центр – карбонільну групу й приводить до утворення проміжного продукту **25**. Відщеплення броміду натрію супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією з одержанням сполуки **10**, яку нам не вдалося одержати раніше відомим способом. Для доказу будови гліцидильного похідного **10** інформативними виявилися ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C спектри. Резонансні сигнали протонів оксиранового кільця були ідентифіковані в діапазоні 2.34-2.80 м.ч. Так, метиленова група оксиранового циклу проявляється у вигляді двох однопротонних мультиплетів при 2.34-2.36 м.ч. та 2.76-2.80 м.ч. Хіральний атом вуглецю оксиранового циклу ідентифікований в спектрі ЯМР ^{13}C при 50.95 м.ч., що відповідає літературним даним.

При обробці реагенту **10** вторинними аліфатичними амінами відбувається розмикання оксиранового циклу з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією. При цьому були виділені з високими виходами піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазини **21**, отримані нами раніше іншим способом (див. схему 7).

Схема 8



Взаємодія вихідного субстрату **10** з первинними аліфатичними амінами приводить до похідних піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепіну **26**. Ймовірно, що в процесі реакції відбувається розщеплення оксиранового циклу, яке супроводжується замиканням у семичленне цикламідне кільце. Будова одного із представників піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепінів **26** ($R = n\text{-Pr}$) була підтверджена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (див. рис. 2).

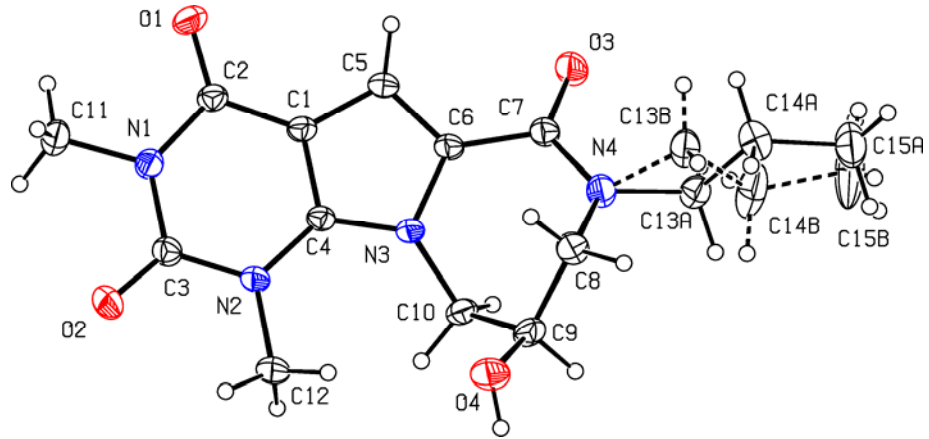


Рис. 2. Будова одного із похідних піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-а]-[1,4]діазепіну (**26**, R= n-Pr) за даними PCA

Таким чином, на основі метилового естеру 7-оксиранілметил-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти вдалося отримати ряд представників нових гетероциклічних систем – піримідо[5',4':4,5]піроло-[2,1-*c*][1,4]оксазину та піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепіну.

4. Характеристика потенційних біологічних властивостей нових похідних піроло[2,3-*d*]піримідину

Розгляд структурних особливостей отриманих сполук і порівняння їх з відомими біоактивними похідними піроло[2,3-*d*]піримідину визначили основні напрямки дослідження синтезованих речовин. Увага багатьох дослідників зосереджена на синтезі похідних піроло[2,3-*d*]піримідину для отримання потенційних інгібіторів протеїнази. Було отримано ряд ефективних препаратів, серед яких тофацитиніб нещодавно знайшов застосування для лікування артриту. Введення карбоксильної групи в положення 6 піроло[2,3-*d*]піримідинового кільця дозволяє значно збільшити кількість досліджуваних сполук для пошуку серед них потенційних інгібіторів. Разом з О.В. Раєвським (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України) був проведений докінг деяких похідних піроло-[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Для цього з кристалографічної бази RCSB відібрані чотири білково-лігандні комплекси (3CQU, 3LXN, 30CB, 2G21), котрі містять ядро піроло[2,3-*d*]піримідину. Результати докінгу показали, що заміна атома водню в положенні 6 гетероциклічного кільця на

карбоксильну чи амідну групи не впливає на значення скорінгової функції, основними параметрами якої є енергія зв'язування в активному центрі ферменту і геометрія молекули. Таким чином, похідні піроло[2,3-*d*]-піримідин-6-карбонової кислоти є перспективними для пошуку серед них потенційних інгібіторів протеїнази.

Іншим важливим напрямком наших досліджень була оцінка зв'язування отриманих нами субстратів з A2a-рецептором людини, який активно вивчається останнім часом. Відомо, що антагоністи аденозинових рецепторів широко використовуються в медицині для лікування ряду нейродегенеративних та серцево-судинних захворювань. Разом з Р.В. Бугасом з Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України був проведений молекулярний докінг синтезованих нами сполук з використанням кристалічної структури A2a-рецептора людини, взятої із банку даних RSCB. Результати досліджень свідчать, що похідні піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепіну можуть бути перспективними антагоністами A2a-рецептора людини ($K_i = 0.36-0.97 \mu\text{M}$).

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано ряд похідних піроло[2,3-*d*]піримідину реакцією циклоконденсації заміщених 5-формілпіримідинів та етилових естерів N-алкілгліцину з використанням метилату натрію, що дозволило не тільки збільшити виходи цільових продуктів, але й значно розширити границі застосування даної реакції.

2. Вивчення реакції бромолактонізації похідних 7-аліл-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти дало змогу отримати реагенти, котрі виявилися перспективними для введення 3-аміно-2-гідроксипропільних замісників в положення 7 гетероциклічного кільця.

3. Встановлено, що метиловий естер піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, який містить в положенні 7 гетероциклічного кільця 2,3-епоксипропільний замісник, при взаємодії з первинними та вторинними амінами утворює нові похідні піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*][1,4]діазепіну та піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину.

4. Результати молекулярного докінгу деяких похідних піроло-[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти свідчать про перспективи пошуку серед них ефективних інгібіторів протеїнази та антагоністів аденозинових рецепторів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Смолий О.Б. Удобный подход к синтезу новой гетероциклической системы пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазина / О.Б. Смолий, Л.В. Музыка, Е.В. Вервес // Химия гетероцикл. соед. – 2009. – №10. – С. 1594-1595. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, написання статті).

2. Смолий О.Б. Окисление 1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-7-(2-пропенил)-1*H*-пирроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти / О.Б. Смолий, И.О. Яремчук, Л.В. Музыка, Е.В. Вервес // Журн. общ. химии. – 2011. – Т.81, №10. – С. 1755-1756. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті).

3. Музыка Л.В. Синтез производных пирроло[2,3-*d*]піримідина с 3-амино-2-гидроксипропильными заместителями / Л.В. Музыка, Е.В. Вервес, И.О. Яремчук, О.Б. Смолий // Химия гетероцикл. соед. – 2012. – №3. – С. 512-519. (*Особистий внесок здобувача*: проведення експериментальних досліджень, написання статті).

4. Вервес Е.В. Синтез 7-алкил-4-амино-7*H*-пирроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоновых кислот / Е.В. Вервес, А.В. Кучер, Л.В. Музыка, О.Б. Смолий // Химия гетероцикл. соед. – 2012. – №12. – С. 1968-1977. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, написання статті).

5. Музыка Л.В. Бромовання 7-аліл-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та її метилового естеру / Л.В. Музыка, Е.В. Вервес, О.Б. Смолий // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2013. – №2. – С. 76-79. (*Особистий*

внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, написання статті).

6. Smolii O.B. Synthesis of new derivatives of 4-aminopyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidine / O.B. Smolii, E.V. Verves, L.V. Muzychka // Book of abstracts V International Conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles”. – Kharkov. – 2009. – O.35. (*Особистий внесок здобувача*: проведення експериментальних досліджень, підготовка доповіді).

7. Smolii O.B. Condensation of 6-alkylamino-5-formyl-1,3-dimethyluracil / O.B Smolii, L.V. Muzychka, E.V. Verves // Book of abstracts Scientific Conference “Biologically Active Substances: Fundamental and Applied Problems” – Novy Svet, Crimea. – 2009. – P.180. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, підготовка доповіді).

8. Смолій О.Б. Синтез нових конденсованих гетероциклічних систем з фрагментом піримідин-2,4-діону / О.Б. Смолій, Є.В. Вервес, Л.В. Музичка // Тези доповідей IV Міжнародної науково-технічної конференції “Хімія і сучасні технології” – Дніпропетровськ. – 2009. – С.131. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, підготовка доповіді).

9. Музичка Л.В. Нові перетворення похідних 7-деазапурина / Л.В. Музичка, Є.В. Вервес, О.Б. Смолій // Матеріали IV Української конференції “Домбровські хімічні читання – 2010”. – Львів. – 2010. – С.103. (*Особистий внесок здобувача*: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

10. Вервес Е.В. Новые превращения производных 7-деазапурина / Е.В. Вервес, Л.В. Музычка, О.Б. Смолий // Book of abstracts International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. – Miskhor, Crimea. – 2010. – С.10. (*Особистий внесок здобувача*: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, підготовка доповіді).

11. Вервес Е.В. Синтез производных 7-деазапурина с 3-амино-2-гидроксипропильным фрагментом / Е.В. Вервес, Л.В. Музычка, О.Б. Смолий // Тезисы докладов Научно-практическая конференция Биологически активные вещества: Фундаментальные и прикладные вопросы получение и

применения. – Новый свет, Крым. – 2011. – С.27. (*Особистий внесок здобувача*: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

АНОТАЦІЯ

Вервес Є.В. Синтез та властивості похідних піроло[2,3-*d*]-піримідин-6-карбонової кислоти. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія. Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії Національної Академії Наук України. Київ, 2014.

Дисертація присвячена пошуку препаративного підходу до синтезу нових похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти реакцією циклоконденсації альдегідів піримідинового ряду та етилових естерів *N*-алкілгліцину. Показано, що окислення та бромовання отриманих кислот з алільними замісниками в положенні 7 гетероциклічного кільця приводить до функціональнозаміщених піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазинів, котрі виявились перспективними для синтезу піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*]-[1,4]діазепінів та похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, що містять 3-аміно-2-гідроксипропільні замісники біля атома азоту пірольного кільця. Результати молекулярного докінгу отриманих речовин свідчать про перспективи пошуку серед них ефективних інгібіторів протеїнкіназ та антагоністів аденозинових рецепторів.

Ключові слова: піроло[2,3-*d*]піримідини, бромовання, піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазини, піримідо[5',4':4,5]піроло[1,2-*a*]-[1,4]діазепіни, інгібітори протеїнкіназ, антагоністи аденозинових рецепторів.

АННОТАЦИЯ

Вервес Е.В. Синтез и свойства производных пироло[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбоновой кислоты. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биорганическая химия. Институт биорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Киев, 2014.

Диссертация посвящена поиску препаративного подхода к синтезу новых производных пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты. В процессе выполнения работы удалось решить следующие задачи.

Получены новые представители пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот с алкильными заместителями возле атома азота пиррольного кольца.

Изучена реакция бромирования синтезированных производных пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты, содержащих в положении 7 гетероцикла аллильный фрагмент.

Исследовано взаимодействие продуктов бромлактонизации пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот с нуклеофильными реагентами.

Проведен докинг новых производных пирроло[2,3-*d*]пиримидина для прогнозирования их потенциальной биологической активности.

Из наиболее важных результатов, полученных в работе, следует отметить такие:

1) синтезирован ряд производных пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты реакцией циклоконденсации альдегидов пиримидинового ряда и этиловых эфиров *N*-алкилглицина с использованием метилата натрия;

2) изучение бромирования производных 7-аллил-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты дало возможность получить реагенты, которые оказались перспективными для введения 3-амино-2-гидроксипропильных заместителей в положении 7 гетероциклического кольца;

3) установлено, что производное пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты, содержащее 2,3-эпоксипропильный остаток возле атома азота пиррольного кольца, при обработке первичными или вторичными аминами претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием новых производных пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепина и пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазина.

Строение полученных нами соединений надежно установлено комплексными спектральными и химическими методами. В двух случаях применялось также рентгеноструктурное исследование.

Результаты молекулярного докинга некоторых производных пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты свидетельствуют о перспективах поиска среди них эффективных ингибиторов протеинкиназ, а также антагонистов аденозиновых рецепторов.

Ключевые слова: пирроло[2,3-*d*]пиримидины, бромирование, пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазины, пиримидо[5',4':4,5]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепины, ингибиторы протеинкиназ, антагонисты аденозиновых рецепторов.

SUMMARY

Verves E.V. Synthesis and properties of derivatives of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid. – Manuscript.

Dissertation for degree of Candidate of chemical sciences, specialty 02.00.10 – bioorganic chemistry. Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine. Kyiv, 2014 .

The dissertation is devoted to the elaboration of syntheses of new derivatives of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid, by cyclocondensation reactions of aldehydes a pyrimidine series and ethyl esters N-alkylglycines. It is shown that the oxidation and bromination of obtained acid with allyl substituent at position 7 of the heterocyclic system leads to functionally substituted pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazines, which are suitable for synthesis of pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepine and pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives containing 3-amino-2-hydroxypropyl substituents at the nitrogen atom of the pyrrole ring. The results of molecular docking of obtained substances indicate that searching among them for effective inhibitors of protein kinases and adenosine receptor antagonists is prospective.

Keywords: pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, bromination, pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazines, pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepines, protein kinase inhibitors, antagonists of adenosine receptors.