

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ ім. В.П. КУХАРЯ**

ЯРЕМЧУК Ірина Олегівна

УДК 547.859+547.857+577.151

**ПОХІДНІ КАРБОНОВИХ ТА ФОСФОНОВИХ КИСЛОТ
З ФРАГМЕНТОМ 7-ДЕАЗАПУРИНУ**

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії природних сполук Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Науковий керівник: член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор
Колодяжний Олег Іванович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В.П. Кухаря НАН України,
завідувач відділу синтезу
фізіологічно активних сполук фосфору

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Онисько Петро Петрович,
Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач відділу хімії елементоорганічних
сполук

доктор хімічних наук, професор
Войтенко Зоя Всеволодівна,
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка,
професор кафедри органічної хімії

Захист дисертації відбудеться «28» листопада 2019 р. о 10:00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України за адресою: 02094, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України.

Автореферат розісланий «28» жовтня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01

В.О Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових біологічно активних сполук дотепер залишається перспективним напрямком розвитку біоорганічної хімії. Серед великого числа гетероциклічних сполук конденсовані похідні з ядром піримідину займають одне з провідних місць в фармацевтичній промисловості. Особливу увагу привертають функціоналізовані піроло[2,3-*d*]піримідини (7-деазапурини), значна кількість яких знайшла застосування як антибіотики, протизапальні, антивірусні та протипухлинні засоби.

Нещодавні відкриття сильного селективного інгібітора CDK4/6 кінази [препарат *Ribociclib* (2-амінозаміщене похідне 7-циклопентил-7*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксаміду)], що застосовується для лікування раку молочної залози, а також перспективного антимиіотичного засобу *PP-13* (4-(4-бензиламіно)-6-метил-7*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-7-ілметилбензоат) створили передумови для розробки синтетичних підходів до отримання структурних аналогів цих сполук.

Попри значні досягнення в синтезі заміщених 7-дезапуринів, введення біофорних замісників чи функціональних груп (в тому числі фосфонових кислот) в певні положення піроло[2,3-*d*]піримідинової системи й надалі залишається непростим завданням. Тому пошук методів синтезу функціонально заміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину шляхом застосування доступних багатofункціональних реагентів, а також скорочення числа стадій в комбінації з високою регіоселективністю процесу та простотою експериментального виконання є актуальним для отримання раніше невідомих біологічно активних сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії природних сполук Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України ім. В.П. Кухаря НАН України «Розвиток методів синтезу, дослідження властивостей і механізмів дії нових потенційно біоактивних сполук» (тема ЦНП 9.1-12, № держреєстрації 0112U002657), «Інгібітори ферментів: синтез та біологічна активність конденсованих гетероциклічних систем з ядром піримідину» (тема 2.1.10.14-13, № держреєстрації 0113U003094), «Синтез та дослідження конденсованих гетероциклічних систем з ядром піримідину» (тема 2.1.10.14-17, № держреєстрації 0117U000099), «Синтези азотистих гетероциклів і фосфорорганічних сполук та дослідження їх біологічної активності» (тема ЦПФД 1-17, № держреєстрації 0117U000096).

Мета та завдання дослідження. Основна мета роботи полягала в розробці підходів до синтезу нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та отримання карбонових і фосфонових кислот на їх основі.

Для досягнення цієї мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- 1) розробити ефективні методи синтезу похідних карбонових та фосфонових кислот з фрагментом піроло[2,3-*d*]піримідину;
- 2) вивчити йодування 4-заміщених похідних 7-алілпіроло[2,3-*d*]піримідину та з'ясувати вплив структурних факторів та умов на перебіг реакцій;
- 3) запропонувати препаративні методи синтезу нових поліциклічних систем із піроло[2,3-*d*]піримідиновим остовом;

4) провести біологічні дослідження отриманих сполук та встановити закономірності «структура – активність».

Об'єкт дослідження – функціонально заміщені похідні піроло[2,3-*d*]-піримідину.

Предмет дослідження – реакція внутрішньомолекулярної циклізації як метод синтезу похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, структурна модифікація піроло[2,3-*d*]-піримідинового циклу.

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

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті експериментальних досліджень синтезовано ряд нових функціонально заміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, вивчено йодування отриманих сполук та виявлено залежності напрямку перебігу реакцій від природи реагенту та умов проведення.

Показано, що продукти реакції галогенолактонізації є зручними та доступними реагентами в синтезі нових α - та β -гідроксифосфонових кислот з піроло[2,3-*d*]піримідиновим фрагментом.

Розроблено ефективний одnoreакторний спосіб синтезу піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів на основі йодометильних похідних піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину.

Знайдено підходи до отримання ряду представників нової гетероциклічної системи – 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину: 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів та 8-оксо-3*H*,8*H*-2*a*,5*a*,7-триазааценафтиленів.

Отримані експериментальні дані інгібувальної активності анельованих піроло[2,3-*d*]піримідинів разом із результатами молекулярного моделювання показали перспективи пошуку інгібіторів теломерази чи ацетилхолінестерази серед синтезованих сполук.

Практичне значення одержаних результатів полягає в розробці препаративно простих та зручних методів отримання нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, а також α - і β -гідроксифосфонових кислот на їх основі, перспективних для подальшого скринінгу. В ряду анельованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину знайдено сполуки, що виявляють інгібувальну активність щодо теломерази (похідні піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину) чи ацетилхолінестерази (заміщені 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтилені) в мікромолярних концентраціях.

Особистий внесок здобувача. Препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Рентгеноструктурні дослідження 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину виконано разом з д.х.н., професором О.В. Шишкіним і ст.н.сп. Р.І. Зубатюком (Інститут монокристалів НАН України, м. Харків). Дослідження 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів як інгібіторів ацетилхолінестерази були проведені у співпраці з к.х.н Музичкою О.В. (відділ механізмів біоорганічних реакцій, Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Київ). Вивчення інгібувальної активності

піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів здійснено у відділі синтетичних біорегуляторів (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ).

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичній конференції «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новий Світ, Крим, 2011), Міжнародному симпозіумі «Intracellular Signaling and Bioactive Molecules Design» (Львів, 2012), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), Drug Discovery Conference (Riga, Latvia, 2015), VI Українській конференції «Домбровські хімічні читання» (Чернівці, 2015), XXIV Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016), IXth International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (Київ, 2017), VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання» (Яремче, 2017), 8th International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Харків, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 робіт, з них 6 статей у провідних фахових наукових журналах та 9 тез доповідей на конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел, що включає 203 найменувань.

Дисертаційна робота викладена на 146 сторінках друкованого тексту і містить 51 схему, 13 рисунків та 2 таблиці.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, а також практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ (огляд літератури) дисертаційної роботи присвячений синтезу та біологічним властивостям гетерилзаміщених похідних фосфонових кислот. Основна увага приділена систематизації та узагальненню методів отримання гетероциклічних сполук з фосфорильними замісниками. Аналіз результатів вивчення біологічної активності показує перспективи використання гетерилфосфонатів для біомедичних досліджень.

У **другому розділі** представлені результати власних досліджень щодо синтезу нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та фосфонових кислот на їх основі.

Синтез та властивості 8-(галогенометил)-1,3-диметил-2*H*-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазинів

Біциклічна система піроло[2,3-*d*]піримідину (7-дезапурину) займає чільне місце серед конденсованих азотовмісних гетероциклів, що зумовлене їх різноманітною біологічною активністю. Структурна модифікація піролопіримідинового циклу різноманітними функціональними групами сприяє виникненню нових напрямків його подальшого анелювання. Такий підхід виявився

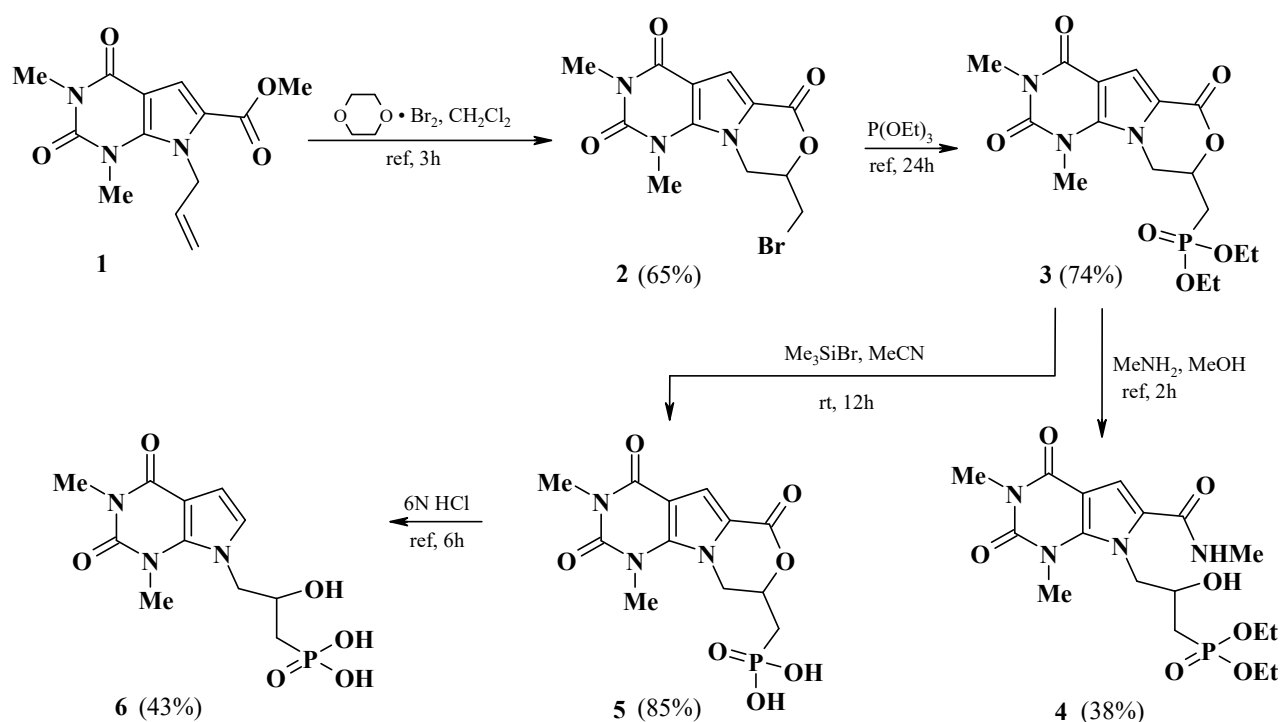
доволі перспективним для синтезу конденсованих похідних 7-дезапурину, а також функціоналізованих піроло[2,3-*d*]піримідинів на їх основі.

Синтез нових піроло[2,3-*d*]піримідиновмісних α - та β -гідроксифосфонових кислот

Серед фосфонатів ациклічних аналогів нуклеозидів особливу увагу в останні роки привертають β -гідроксифосфонати – структурні аналоги адефовіру, отримання котрих зводиться до алкілювання атома азоту гетероциклічного кільця.

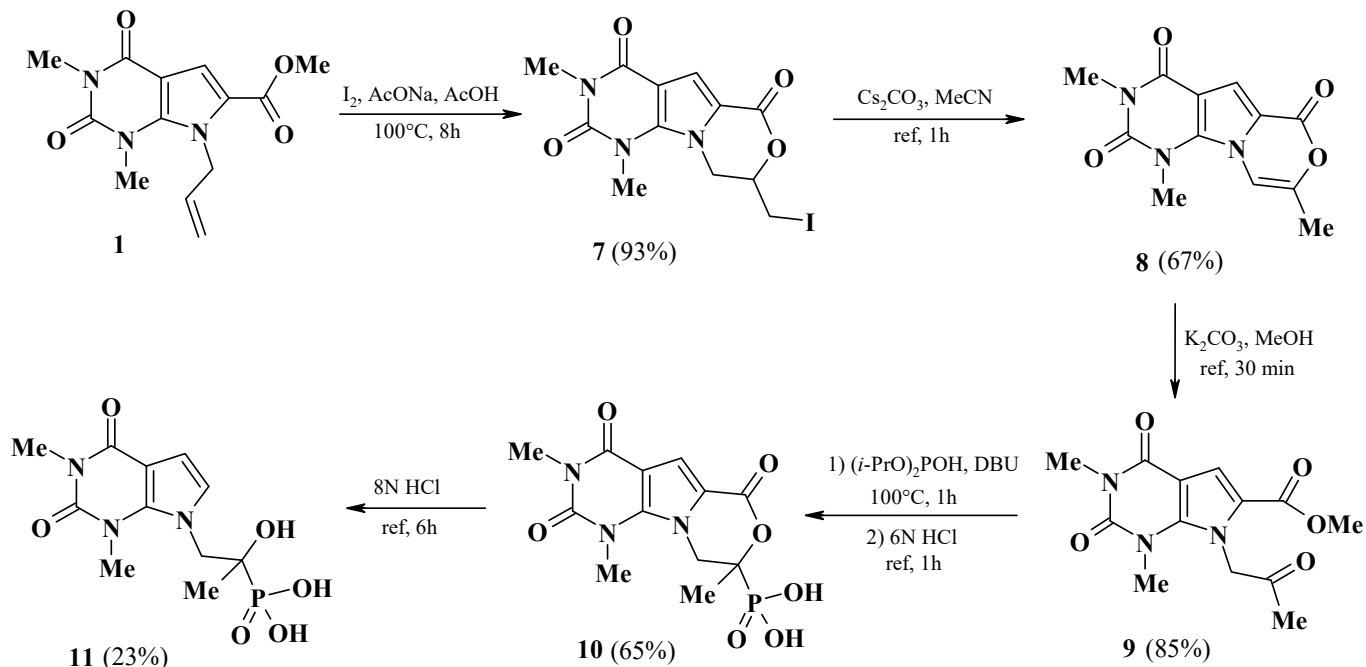
Нами запропонований новий підхід до синтезу фосфорильованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину. Вихідною сполукою був обраний метил 7-аліл-1,3-диметил-2,4-діоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат **1**, синтезований співробітниками лабораторії ще в 2007 р. (схема 1). Вивчення реакції бромовання естеру **1** привело до 8-(бромометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазину **2** [ХГС, 2012, №3, 512]. При нагріванні сполуки **2** з триетилфосфітом в умовах реакції Арбузова утворюється диетил [(1,3-диметил-2*H*-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-8-іл)метил]фосфонат **3** з високим виходом. Взаємодія оксазину **3** з метиламіном приводить до розмикання оксазинового циклу та утворення амиду піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **4**, що містить 2-гідрокси-3-фосфонопропільний замісник в положенні 7 гетероциклу. Піроло[2,3-*d*]піримідиновмісна β -гідроксифосфONOва кислота **6** отримана послідовною обробкою сполуки **3** спочатку триметилбромосіланом, а потім розведеною соляною кислотою. В процесі реакції відбувається розмикання оксазинового циклу, яке супроводжується декарбоксилюванням.

Схема 1



Для отримання похідних α -гідроксифосфонових кислот піроло[2,3-*d*]-піримідинового ряду був використаний підхід, в основі якого лежить реакція Абрамова (див. схему 2).

Схема 2



Нагрівання метил 7-алілпіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилату **1** з йодом в оцтовій кислоті в присутності ацетату натрію привело до невідомого раніше 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **7**, будова якого підтверджена даними ЯМР спектроскопії та рентгеноструктурним дослідженням (див. рис. 1). В спектрі ЯМР ^1H присутні сигнали протонів групи CH_2I оксазинового циклу у вигляді двох однопротонних дублет дублетів в області 3.65 м.ч. та 3.55 м.ч. Сигнал аліфатичного CH протону спостерігається при 4.75-4.70 м.ч. Особливістю спектру ЯМР ^{13}C є наявність сигналу атома C-8 при 75.5 м.ч. Сигнал атома вуглецю йодометильної групи проявляється в області 4.60 м.ч.

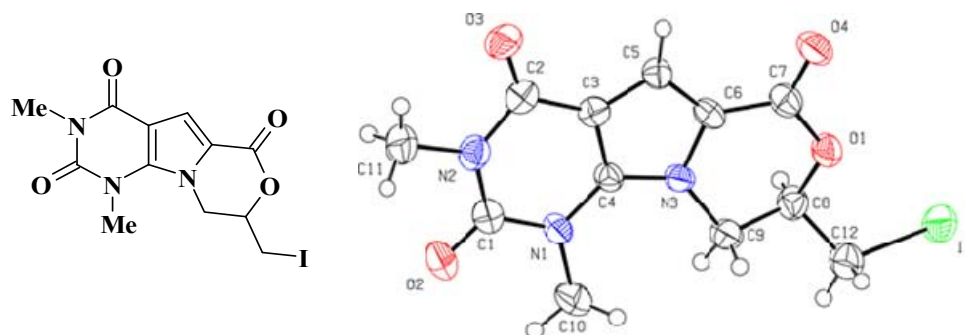


Рис. 1. Молекулярна структура 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]-піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **7**

При взаємодії 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазину **7** з карбонатом цезію в ацетонітрилі відбувається елімінування галогеноводню з утворенням сполуки **8**, при нагріванні якої в метанолі в присутності поташу відбувається розщеплення оксазинового циклу з утворенням похідного 7-(2-оксопропіл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину **9**. Обробка сполуки **9** диізопропілфосфітом в умовах реакції Абрамова приводить до фосфорилування карбонілу кетонної групи, що сприяє внутрішньомолекулярній циклізації з відщепленням метанолу. При цьому утворюється піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазин-8-ілфосфонат, гідроліз котрого здійснено кип'ятінням в розведеній соляній кислоті з одержанням фосфонової кислоти **10** з високим виходом. В спектрі ЯМР ^1H сполуки **10** протони метильної групи за рахунок спін-спінової взаємодії з ядром атома фосфору проявляються у вигляді дублету при δ 1.54 м.ч. ($^3J_{\text{HP}} = 13.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C характеризується наявністю дублету атома вуглецю, зв'язаного з фосфорильною групою, в області 79.2 м.ч. ($^1J_{\text{CP}} = 160.0$ Гц).

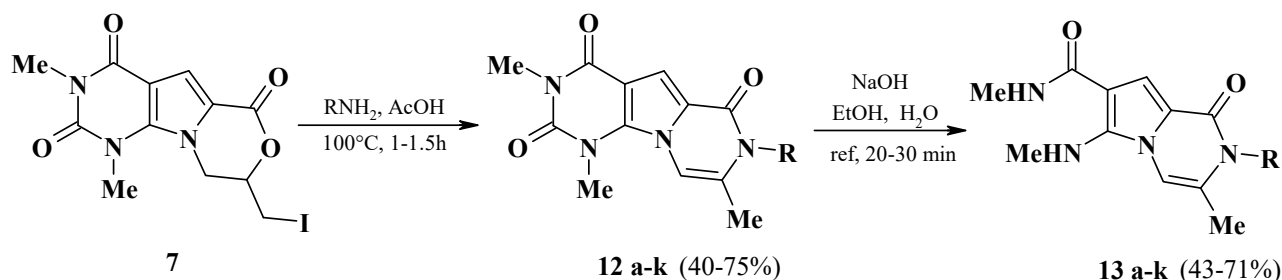
Подальша обробка фосфонової кислоти **10** розведеною соляною кислотою приводить до розмикання оксазинового циклу, котре супроводжується декарбоксілюванням і утворенням похідного піроло[2,3-*d*]піримідину **11** з 1-гідроксифосфоетильним замісником в положенні 7 гетероциклічної системи.

Таким чином, розроблено ефективні підходи до синтезу фосфорильованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину на основі 8-(галогенометил)-1,3-диметил-2*H*-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-с][1,4]оксазинів. Синтезовані нові α - та β -гідроксифосфонові кислоти з піроло[2,3-*d*]піримідиновим фрагментом.

Простий підхід до синтезу нових похідних 1,2-дигідропіроло[1,2-*a*]піразин-1(2*H*)-ону

Останнім часом дослідники виявляють неабияку зацікавленість синтетичними аналогами природних похідних піроло[1,2-*a*]піразину. Проте наявні методи їх синтезу не дозволяють отримати піроло[1,2-*a*]піразинони, модифіковані амінозамісниками в пірольному кільці. З цією метою запропонований зручний спосіб синтезу похідних піроло[1,2-*a*]піразин-1(2*H*)-ону **13**, що містять карбоксамідну та метиламіногрупи в гетероциклічному кільці (схема 3).

Схема 3

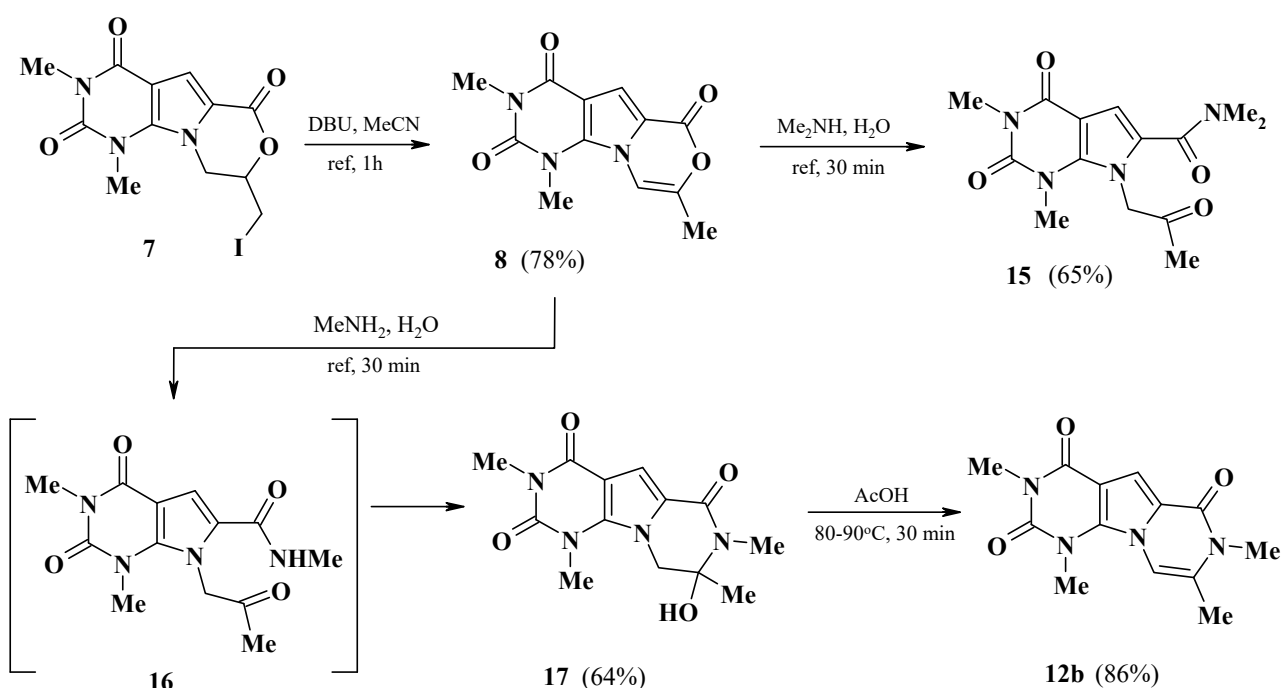


R= H (a), Me (b), Et (c), *n*-Pr (d), *n*-Bu (e), All (f),
 CH_2Ph (g), $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (h), $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (i), $(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$ (j), $(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$ (k).

При нагріванні 1,3-диметил-8-(йодометил)-2*H*-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазину **7** з первинними аліфатичними амінами в оцтовій кислоті були отримані заміщені піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідини **12а-к**. Подальше нагрівання трициклічних похідних **12а-к** в етанолі в присутності луку приводило до розщеплення піримідинового кільця та одержання цільових сполук **13а-к**. Склад та будова синтезованих сполук **12, 13а-к** узгоджується з даними хромато-мас- та ЯМР (^1H , ^{13}C) спектрів.

Механізм перетворення оксазинового циклу у піразиновий був детально вивчений на прикладі утворення сполуки **12b** (схема 4). Обробка 8-(йодометил)-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **7** ненуклеофільною основою діазабіциклоундеценем (DBU) привела до відщеплення йодиду водню та утворення піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **8** з виходом 78%. При нагріванні сполуки **8** з метиламіном у метанолі отримано гідроксипохідне піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину **17**, утворення котрого, ймовірно, протікає через проміжний продукт **16**. Аналогічна реакція сполуки **8** з диметиламіном дозволила виділити 7-(2-оксопропіл)-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксамід **15**, підтвердивши, таким чином, ймовірний механізм реакції. Нагрівання сполуки **17** в оцтовій кислоті привело до відщеплення води і утворення цільового піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину **12b**.

Схема 4



Таким чином, на основі доступного 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину запропоновано препаративний метод синтезу нових представників 1,2-дигідропіроло[1,2-*a*]піразин-1(2*H*)-ону реакцією гідролітичного розщеплення піримідинового кільця.

Синтез та властивості анельованих 4-функціонально заміщених піроло[2,3-*d*]піримідинів

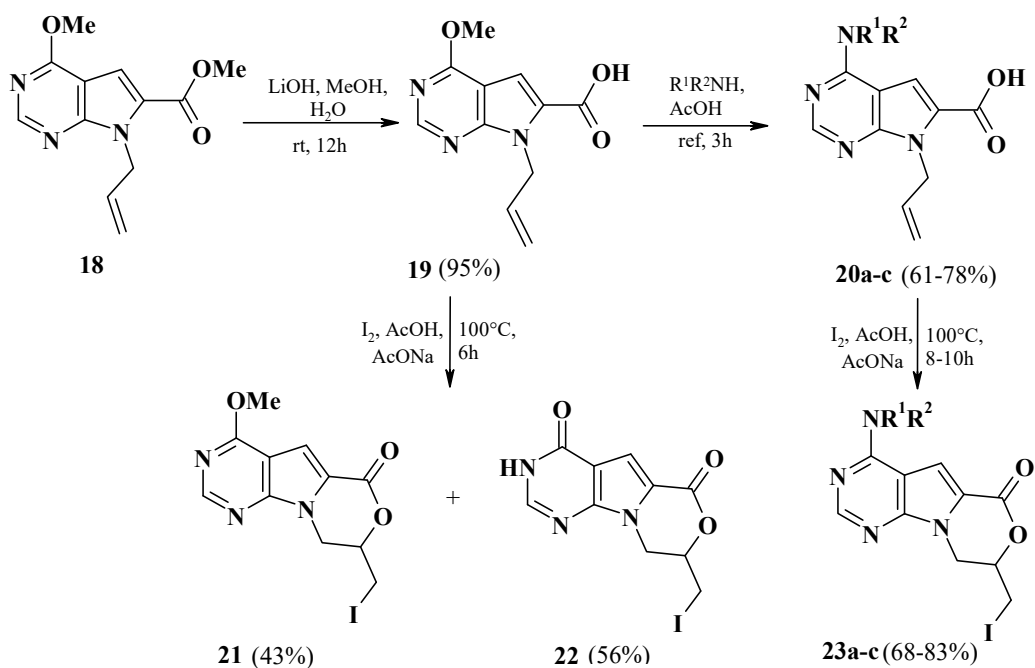
Інтерес до поліциклічних сполук з піроло[2,3-*d*]піримідиновим фрагментом та пошук ефективних підходів до синтезу таких систем зумовлений широким спектром біологічної активності як 7-дезапуринів, так і їх конденсованих похідних.

Розробка підходів до синтезу 4,7-заміщених похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину

Серед трициклічних похідних піроло[1,2-*a*]піразинону найбільш дослідженими є піразино[1,2-*a*]індоли, фармацевтичний потенціал котрих зумовлений широким спектром їх біологічної активності. Заміна фенільного кільця в піразино[1,2-*a*]індолах на піримідинове приводить до маловивчених на сьогодні піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів.

Для синтезу ряду нових представників піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів запропонований підхід, розроблений нами для отримання 1,2-дигідропіроло[1,2-*a*]піразин-1(2*H*)-онів, в основі котрого лежить реакція йодолактонізації метилового естеру 7-аліл-1,3-диметил-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти (див. схему 3).

Вихідною сполукою був обраний метиловий естер 7-аліл-4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **18**, отриманий циклізацією етил *N*-аліл-*N*-(5-форміл-6-хлоропіримідин-4-іл)гліцинату з метилатом натрію. Лужний гідроліз естеру **18** привів до 4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **19**, при нагріванні якої з йодом в оцтовій кислоті в присутності ацетату натрію були виділені 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазини **21**, **22** (схема 5).



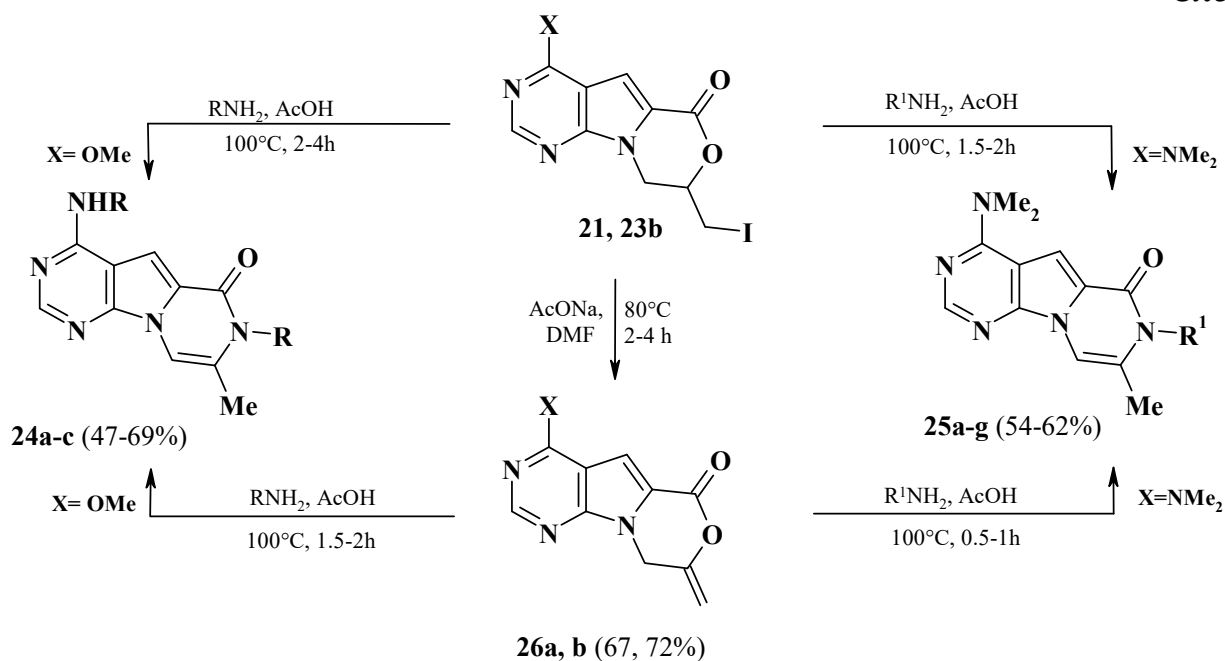
NR¹R² = NH₂(a), NMe₂ (b), morpholin-4-yl (c).

Склад і будова сполук **21**, **22** підтверджена даними хромато-мас- та ЯМР-спектроскопії. Так, в спектрах ЯМР ^1H присутні сигнали протонів CH_2I групи оксазинового циклу в вигляді двох однопротонних дублет дублетів в області 3.67–3.59 м.ч., а сигнал протона CH групи спостерігається при 4.88-4.97 м.ч. У спектрі ЯМР ^{13}C є сигнал атома С-8 при 76.7 м.ч. Сигнал атома вуглецю йодометильної групи проявляється в області 4.40-4.62 м.ч.

З метою синтезу 4-амінозаміщених 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазинів **23** у реакцію йодування були введені 4-аміно(диметиламіно, морфолін-4-іл)піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонові кислоти **20a-c**, отримані нагріванням 4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **19** зі свіжоприготовленими ацетатами відповідних амінів. Такий підхід дає можливість вводити різноманітні азотовмісні замісники в положення 4 піроло[2,3-*d*]піримідинової системи, не використовуючи при цьому складні багатостадійні процеси.

Дослідження 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазинів **21**, **23** у реакціях з первинними аліфатичними амінами при нагріванні в оцтовій кислоті привело до отримання низки нових 4,7-заміщених піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів **24**, **25** (схема 6). Показано, що сполуки **24a-c** та **25a-g** можуть бути отримані як безпосередньо реакцією з ацетатами амінів (перетворення **21**→**24**, **23**→**25**), так і через 8-метиленопіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазини **26a, b**, одержані з **21**, **23b** дією безводного ацетату натрію в диметилформаміді.

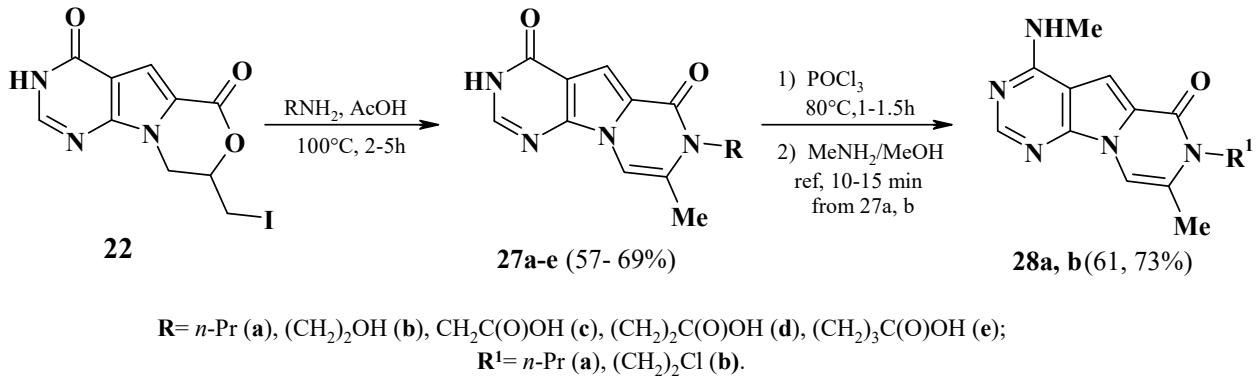
Схема 6



Використання 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **22** в трансформації оксазинового фрагменту в піразинове кільце дало змогу отримати ряд представників 7-заміщених піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів **27a-e**, в тому

числі алкілкарбонових кислот, перспективних для подальших цілеспрямованих синтезів 4,7-заміщених похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину **28 а, б** (схема 7).

Схема 7



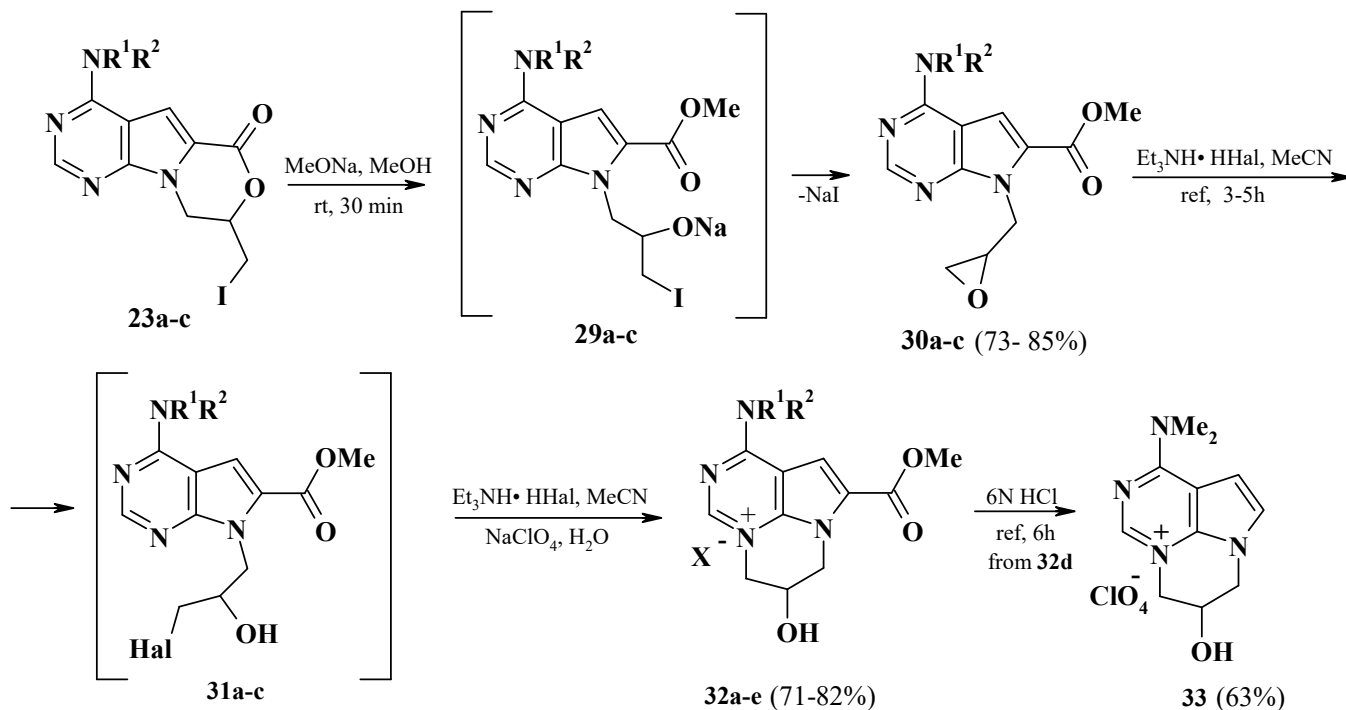
Таким чином, знайдені підходи до отримання функціонально заміщених анельованих піроло[2,3-*d*]піримідинів та розроблено ефективний однореакторний спосіб синтезу піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів на основі йодометильних похідних піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину.

Функціонально заміщені піроло[2,3-*d*]піримідини в синтезі нових похідних 1-деазапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину

Для синтезу нових біологічно активних сполук у ряду заміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину розроблений зручний підхід до спрямованої модифікації 7-дезапуринів, необхідної для анельювання шестичленного циклу до біциклічної системи. Вихідними сполуками були обрані 8-(йодометил)-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазини **23а-с** (схема 8).

При обробці амінозаміщених оксазинів **23а-с** метилатом натрію проходить нуклеофільна атака по карбонільній групі, котра супроводжується розщепленням лактонного циклу. При цьому утворюються, ймовірно, інтермедіати **29а-с**, які схильні до циклізації, котра приводить до метил 7-(оксиран-2-ілметил)-7*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилатів **30а-с**. Нагрівання сполук **30а-с** в ацетонітрилі з гідрохлоридом (гідробромідом) триетиламіну приводить до розкриття оксиранового циклу і утворення проміжних сполук **31а-с**, які здатні до внутрішньомолекулярної циклізації і утворення нових трициклічних сполук – 5,6-дигідро-4*H*-1-деазапіримідо[1,2,3-*cd*]пурин-7-онієвих солей (4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів) **32а-с** з високими виходами.

Утворення аналогів сполук **32** раніше спостерігалось при взаємодії похідних аденіну з епіхлоргідрином. Слід зауважити, що такі кватернізовані сполуки були виділені в незначній кількості через низьку селективність алкілування аденіну.



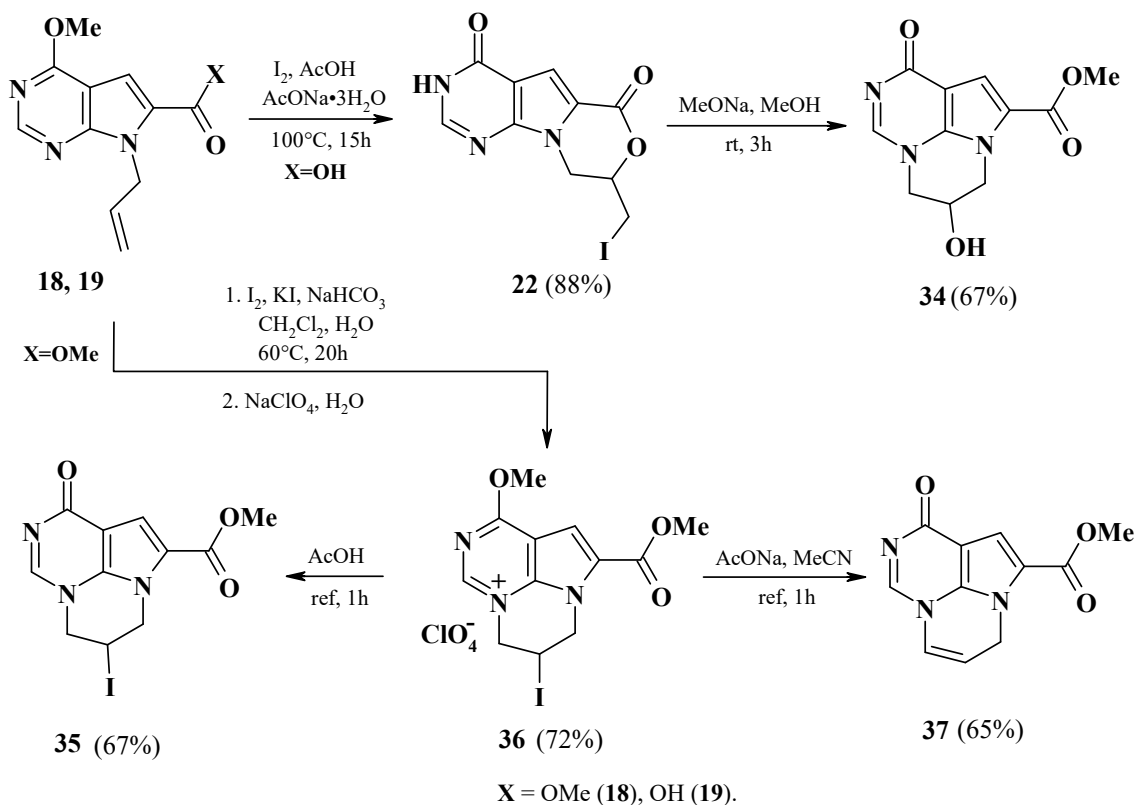
23 – 31 NR¹R² = NH₂ (a), NMe₂ (b), morpholin-4-yl (c); 32 NR¹R² = NH₂ (a), NMe₂ (b, c, d), morpholin-4-yl (e);
Hal = Cl, Br; X = Cl (a, b), Br (c), ClO₄ (d, e).

Для синтезу 2-незаміщених 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пуринів сполука **32d** була перетворена в сіль **33** декарбоксілюванням при тривалому кип'ятінні в розведеній соляній кислоті.

Синтетично перспективним для отримання нових похідних 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину виявився 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин **22**, отриманий реакцією йодолактонізації 4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **19** (схема 9). Використання тригідрату ацетату натрію та 15-тигодинне нагрівання з йодом в оцтовій кислоті дозволило значно підвищити вихід цільового продукту **22**.

Обробка 8-(йодометил)-4*H*-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **22** метилатом натрію приводить до розщеплення лактонного циклу з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією та утворення нової трициклічної похідної 2*a*,5*a*,7-триазааценафтилену **34**.

Проведення реакції йодування метилового естеру 7-аліл-4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **18** в системі дихлорометан – вода в присутності бікарбонату натрію дало змогу отримати йодозаміщене похідне 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтилену **36**, виділеного у вигляді перхлорату. Нагріванням солі **36** впродовж 1 год в оцтовій кислоті одержано 2*a*,5*a*,7-триазааценафтилен **35**. Обробка сполуки **36** безводним ацетатом натрію в ацетонітрилі приводить до елімінування йодиду водню, котре протікає за участі групи CH₂, що зв'язана з позитивно зарядженим атомом азоту, і приводить до утворення похідної 2*a*,5*a*,7-триазааценафтилену **37**.



Склад та будова синтезованих сполук підтверджені результатами елементного аналізу, а також даними хромато-мас-спектрів, спектрів ЯМР 1H і ^{13}C . Для доказу структури сполуки **37** також були вивчені спектри NOESY (рис.2). ЯЕО виявлені для сигналів протонів метоксигрупи і групи NCH_2 , а також для протонів Н-6 і Н-5.

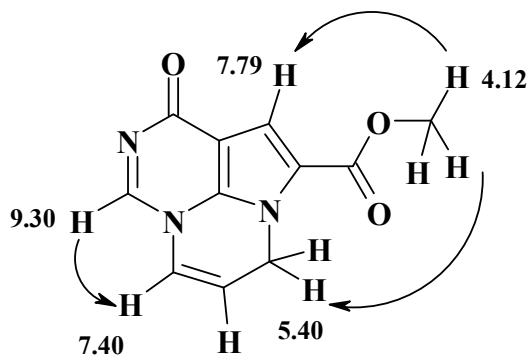


Рис. 2. Ключові крос-піки NOE сполуки **37** (δ , м. ч.)

При подавленні сигналу протонів метоксигрупи (4.12 м.ч.) інтенсивність сигналів протонів групи NCH_2 (5.40 м.ч.) збільшується, а насиченість протона Н-6 (9.30 м.ч.) приводить до посилення сигналу протона Н-5 (7.40 м.ч.), за рахунок ЯЕО, що свідчить про просторове наближення вказаних протонів в структурі сполуки **37**.

Таким чином, на основі функціонально заміщених піроло[2,3-*d*]піримідинів розроблено ефективний метод синтезу нових похідних 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину – 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів та 8-оксо-3*H*,8*H*-2*a*,5*a*,7-триазааценафтиленів, котрі можуть бути перспективними для подальших модифікацій.

Оцінка біологічної активності анельованих піроло[2,3-*d*]піримідинів

Вивчення біологічної активності трициклічних конденсованих піроло[2,3-*d*]піримідинів проведено в двох напрямках: оцінка 2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів як інгібіторів ацетилхолінестерази та дослідження інгібування теломерази похідними піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину.

Мішенню для конструювання біологічно активних сполук, що можуть застосовуватись при лікуванні нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера, є ацетилхолінестераза (AChE). Відомо, що позитивно заряджений атом азоту, наявний в гетероциклічних сполуках, може відігравати важливу роль при формуванні комплексів інгібіторів з ацетилхолінестеразою. Тому видавалось доцільним вивчення інгібування ацетилхолінестеразної активності 5,6-дигідро-4*H*-1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурин-7-онієвими солями (рис. 3).

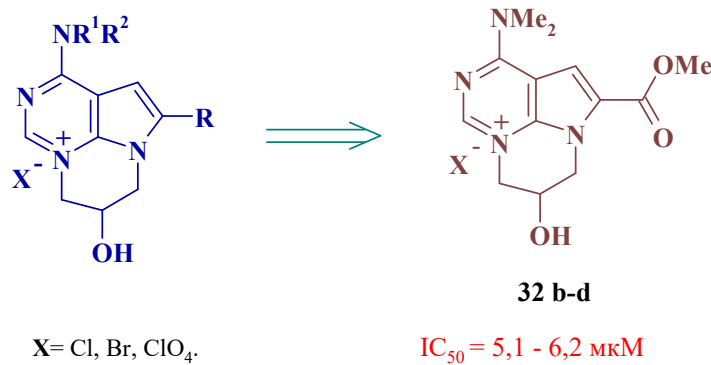


Рис. 3. Похідні 1-дезапіримідо[1,2,3-*d*]пурину як інгібітори ацетилхолінестерази

Дослідження, проведені у співпраці з к.х.н Музичкою О.В. (Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, відділ механізмів біоорганічних реакцій), показали перспективність пошуку інгібіторів ацетилхолінестерази серед 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів (синтезовані сполуки інгібують AChE в мікромольному діапазоні концентрацій).

Вивчення інгібувальної активності піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів на прикладі теломерази здійснено у відділі синтетичних біорегуляторів (Інститут молекулярної біології і генетики НАН України).

Відомо, що інгібування теломерази малими молекулами веде до апоптозу й загибелі пухлинних клітин. Це робить систему теломерази однією із перспективних молекулярних мішеней для створення протипухлинних засобів.

Похідні піразин-кон'югованого піроло[2,3-*d*]піримідину досліджено як потенційні інгібітори теломерази. Їхні молекули мають специфічну «бананоподібну» макроструктуру, що часто характерна для інгібіторів теломерази, та фрагмент, що є ізостером пурину, потенційно здатний до взаємодії з гуаніновими основами G4-ДНК (рис. 4).

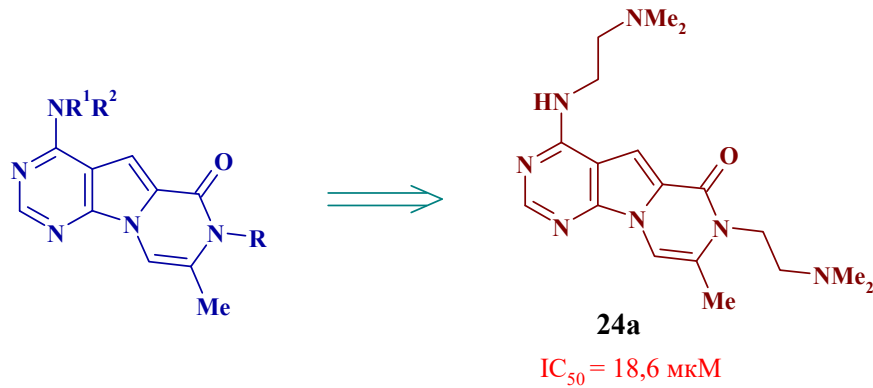


Рис. 4. Інгібувальна активність піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів на прикладі теломерази

Серед серії похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину, досліджених у системі TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol, метод ампліфікації теломерних повторів), виявлено дві сполуки, що проявляють інгібувальну активність щодо теломерази в мікромолярних концентраціях. Обидва інгібітори містять дві високоосновні *N,N*-диметиламіногрупи на етильному чи пропільному лінкері, здатні протонуватися в фізіологічних умовах і за рахунок цього утворювати іонні зв'язки з фосфат-аніонами ДНК, що значно збільшує афінність лігандів.

Найефективнішим виявився інгібітор **24a** ($IC_{50} = 18,6 \text{ мкМ}$). Інгібітор **24в**, у якому диметиламіногрупи приєднано через довший пропільний лінкер, є менш активним ($IC_{50} > 30 \text{ мкМ}$). При цьому інгібітори в концентрації 40 мкМ не впливали на активність ДНК-полімерази. Крім того, всі досліджені речовини даної серії в концентрації 40 мкМ не виявляли інгібувальної дії щодо топоізомерази I в тест-системі релаксації ДНК *in vitro*. Отже, спостерігалася значна специфічність інгібіторів до теломерази, що зустрічається досить рідко. Цікаво, що активний інгібітор виявляє так званий «ефект малих доз» – зростання інгібувальної активності в низьких концентраціях (1-2 мкМ).

Для оцінки можливого механізму біологічної дії проведено комп'ютерне моделювання зв'язування інгібітора **24a** з квадруплексною ДНК. За даними моделювання ліганд **24a** ефективно зв'язується з паралельним квадруплексом 1KF1 (структура типу «пропелер»). В енергетично найвигіднішому комплексі гетероциклічна система ліганда взаємодіє з площиною термінального G-квартету за механізмом π - π -стекингу. Основні Me_2N -групи в замісниках додатково взаємодіють з фосфатами ДНК електростатично.

Таким чином, отримані експериментальні дані щодо інгібувальної дії разом із результатами молекулярного моделювання можуть бути основою для хімічної оптимізації структури інгібіторів.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційного дослідження синтезовано низку нових анельованих піроло[2,3-*d*]піримідинів та функціоналізованих похідних 7-деазапурину (в тому числі α - і β -гідроксифосфонових кислот) на основі продуктів галогенолактонізації 4,7-заміщених піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот та їх метилових естерів.

1. Вивчено взаємодію 4-функціонально заміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти з йодом та виявлено залежність напрямку перебігу реакцій від природи реагенту та умов проведення йодування.
2. Показано, що продукти реакції галогенолактонізації метилового естеру 7-аліл-1,3-диметил-2,4-діоксопіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти є зручними та доступними реагентами в синтезі нових α - та β -гідроксифосфонових кислот з фрагментом 7-деазапурину.
3. Запропоновано ефективні методи синтезу 4,7-заміщених піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів, використовуючи доступні йодометильні похідні піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину.
4. Синтезовано серію нових похідних піроло[1,2-*a*]піразин-1(2*H*)-ону, що містять карбоксамідну та метиламіногрупи в гетероциклічному кільці, реакцією гідролітичного розщеплення піримідинового кільця піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів.
5. Знайдено підходи до отримання нових похідних 1-деазапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину – 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів та 8-оксо-3*H*,8*H*-2*a*,5*a*,7-триазааценафтиленів, перспективних для подальших модифікацій гетероциклічного кільця.
6. Проведено первинні дослідження 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніааценафтиленів як інгібіторів ацетилхолінестерази та знайдено сполуки, що інгібують АСhЕ в мікромольному діапазоні концентрацій.
7. Досліджено інгібувальну активність 4,7-заміщених похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину та встановлено, що 7-[2-(диметиламіно)етил]-4-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-8-метилпіразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідин-6(7*H*)-он інгібує активність теломерази *in vitro* ($IC_{50} = 18,6$ мкМ), та є перспективним кором для розробки специфічних інгібіторів теломерази.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Яремчук И.О. Новый подход к синтезу β -гидроксифосфоновых кислот / И.О. Яремчук, О.И. Колодяжный, Л.В. Муzychка, О.Б. Смолий // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, № 1. – С. 159-161. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, виконання синтетичної частини, обговорення отриманих результатів, доказ будови синтезованих сполук, аналіз та систематизація отриманих даних, оформлення експериментальної частини).
2. Муzychка Л.В. Синтез нових піроло[2,3-*d*]піримідиновмісних α -гидроксифосфонових кислот / Л.В. Муzychка, І.О. Яремчук, О.Б. Смолий, Р.І. Зубатюк, О.В. Шишкін // Журн. орг. фарм. хімії. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 58-62. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, хімічний синтез, доказ будови синтезованих сполук, обговорення отриманих результатів).
3. Muzychka L.V. 7-Substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines for the synthesis of new 1-deazapurimido[1,2,3-*cd*]purines / L.V. Muzychka, I.O. Yaremchuk, O.V. Muzychka, O.B. Smolii // French-Ukrainian J. Chem. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 15-23. (Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, хімічний синтез, доказ будови синтезованих сполук, обговорення отриманих результатів, оформлення експериментальної частини).
4. Yaremchuk I.O. Synthesis of novel 1,2-dihydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-one derivatives / I.O. Yaremchuk, L.V. Muzychka, O.B. Smolii, O.V. Kucher, S.V. Shishkina // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59, № 5. – P. 442-444. (Особистий внесок здобувача: літературний пошук, виконання синтетичної частини, доказ будови синтезованих сполук, обговорення отриманих результатів).
5. Муzychка Л.В. Синтез трициклічної системи з ядром 7-деазааденіну / Л.В. Муzychка, І.О. Яремчук, Є.В. Вєрвєс, О.Б. Смолий // Журн. орг. фарм. хімії. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 28-33. (Особистий внесок здобувача: літературний пошук, розробка синтетичної процедури, доказ будови синтезованих сполук, аналіз та систематизація отриманих даних, обговорення отриманих результатів).
6. Муzychка Л.В. Производные пирроло[2,3-*d*]пиримидина в синтезе новой гетероциклической системы 2*a*,5*a*,7-триазааценафтилена / Л.В. Муzychка, И.О. Яремчук, Е.В. Вєрвєс, О.Б. Смолий // Химия гетероцикл. соед. – 2019. – Т. 55, № 4/5. – С. 397-400. (Особистий внесок здобувача: літературний пошук, виконання синтетичної частини, обговорення отриманих результатів, доказ будови синтезованих сполук, аналіз та систематизація отриманих даних, оформлення експериментальної частини).
7. Смолий О.Б. Новый подход к синтезу структурных аналогов адефовира / О.Б. Смолий, И.О. Яремчук, Л.В. Муzychка // Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». – Новый Свет. – 2011. – С.171.

8. Yaremchuk I.O. Synthesis of new pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / I.O. Yaremchuk, L.V. Muzychka, O.B. Smolii // 3rd International Symposium «Intracellular Signaling and Bioactive Molecules Design». – Lviv. – 2012. – P. 104.
9. Музичка Л.В. Синтез нових α -гідроксифосфонових кислот / Л.В. Музичка, І.О. Яремчук, О.Б. Смолій // XXIII Українська конференція з органічної хімії. – Чернівці. – 2013. – С. 123.
10. Yaremchuk I.O. New pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives as potential acetylcholinesterase inhibitors / I.O. Yaremchuk, L.V. Muzychka, O.V. Muzychka, O.B. Smolii, A.I. Vovk // Drug Discovery Conference. – Riga, Latvia. – 2015. – P. 143.
11. Музичка Л.В. Синтез нової трициклічної системи з ядром 7-дезапурину / Л.В. Музичка, І.О. Яремчук, О.Б. Смолій // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання». – Чернівці. – 2015. – С. 33.
12. Яремчук І.О. Синтез нових похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину з алкілфосфорильними замісниками / І.О. Яремчук, Л.В. Музичка, О.Б. Смолій // XXIV Українська конференція з органічної хімії. – Полтава. – 2016. – С. 26.
13. Yaremchuk I.O. Functionalized pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine for a new 1-deazapyrimido[1,2,3-*cd*]purines synthesis / I.O. Yaremchuk, L.V. Muzychka, O.B. Smolii // IXth International Conference in chemistry Kyiv-Toulouse. – Kyiv. – 2017. – P. 182.
14. Музичка Л.В. Йодування 7-аліл-4-метокси-1*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та її метилового естеру / Л.В. Музичка, І.О. Яремчук, О.Б. Смолій // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання». – Яремче. – 2017. – С. 30.
15. Yaremchuk I.O. Synthesis of a new 2*a*,5*a*,7-triazaacenaphthylenes from functionally substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines / I.O. Yaremchuk, L.V. Muzychka, O.B. Smolii // 8th International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles». – Kharkiv. – 2018. – P. 142.

АНОТАЦІЯ

Яремчук І.О. Похідні карбонових та фосфонових кислот з фрагментом 7-дезапурину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.10 «Біоорганічна хімія». – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної Академії наук України, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці препаративно простих та зручних методів синтезу нових конденсованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину, а також α - і β -гідроксифосфонових кислот на їх основі, котрі можуть бути перспективними для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

На основі 8-(галогенометил)-1,3-диметил-2*H*-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазинів запропоновано ефективні підходи до отримання фосфорильованих похідних піроло[2,3-*d*]піримідину та синтезовано нові α - та β -гідроксифосфонові кислоти з піроло[2,3-*d*]піримідиновим фрагментом.

Реакцією гідролітичного розщеплення піримідинового кільця піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів отримано ряд нових похідних піроло[1,2-*a*]піразин-1(2*H*)-ону, що містять карбоксамідну та метиламіногрупу в гетероциклічному кільці.

Розроблено ефективні методи синтезу 4-аміно(диметиламіно, морфолін-4-іл)-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот. Вивчено взаємодію 4-функціонально заміщених похідних 7-деазапурину з йодом та виявлено залежність напрямку перебігу реакцій від природи реагенту та умов проведення йодування.

Знайдено підходи до отримання функціонально заміщених анельованих піроло[2,3-*d*]піримідинів та розроблено ефективний однореакторний спосіб синтезу низки нових 4,7-заміщених піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідинів нагріванням 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазинів з аліфатичними амінами в оцтовій кислоті.

Продукти реакції йодування 4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти та її метилового естеру виявились зручними реагентами для отримання нової трициклічної системи із піроло[2,3-*d*]піримідиновим фрагментом – 2*a*,5*a*,7-триазааценафтилену.

На основі 4-амінозаміщених 8-(йодометил)піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазинів розроблено ефективний метод синтезу невідомих раніше трициклічних похідних 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину – 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніаценафтиленів, котрі можуть бути перспективними для подальших модифікацій.

Проведено первинні дослідження 4,5-дигідро-3*H*-2*a*,7-діаза-5*a*-азоніаценафтиленів як інгібіторів ацетилхолінестерази (AChE) та знайдено сполуки, що інгібують AChE в мікромольному діапазоні концентрацій.

Досліджено інгібувальну активність 4,7-заміщених похідних піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідину та встановлено, що 7-[2-(диметиламіно)етил]-4-{{2-(диметиламіно)етил}аміно}-8-метилпіразино[1',2':1,5]-піроло[2,3-*d*]піримідин-6(7*H*)-он інгібує активність теломерази *in vitro* з IC₅₀ = 18,6 мкМ та є перспективним для розробки специфічних інгібіторів теломерази.

Отримані експериментальні дані щодо інгібувальної дії разом із результатами молекулярного моделювання стали основою для подальшої хімічної оптимізації структури анельованих похідних 7-деазапурину.

Ключові слова: піроло[2,3-*d*]піримідини, галогенолактонізація, піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазини, піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-*d*]піримідини, 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурини, інгібітори ацетилхолінестерази, інгібітори теломерази.

SUMMARY

Yaremchuk I.O. Carboxylic and phosphonic acid derivatives with 7-deazapurine moiety. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Chemical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 02.00.10 "Bioorganic chemistry". – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the development of preparatively simple and convenient methods of synthesis of new fused pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives, as well as α - and β -hydroxyphosphonic acids based on them, which may be promising for the further search of biologically active compounds.

On the basis of 8-(halogenomethyl)-1,3-dimethyl-2*H*-pyrimido[5',4':4,5]-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazines, effective approaches to obtaining phosphorylated derivatives have been proposed pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and new α - and β -hydroxyphosphonic acids were synthesized from the pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine moiety.

The reaction of hydrolytic cleavage of the pyrimidine ring of pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines yields a number of new pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1(2*H*)-one derivatives containing carboxamide and a methylamino group in the heterocyclic ring.

Effective methods for the synthesis of 4-amino(dimethylamino, morpholin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acids have been developed. The interaction of 4-functionally substituted 7-deazapurine derivatives with iodine was studied and the dependence of the reaction direction on the nature of the reagent and the conditions of iodination were determined.

Approaches to the production of functionally substituted fused pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines were found and an effective one-reactor method for the synthesis of a number of new 4,7-substituted pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines was developed by heating 8-(iodomethyl)pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazines with aliphatic amines in acetic acid.

The iodination reaction products of 4-methoxypyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid and its methyl ester have proven to be convenient reagents for the preparation of a new tricyclic system with the pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine moiety – 2*a*,5*a*,7-triazaacenaphthylene.

On the basis of 4-amino-substituted 8-(iodomethyl)pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazines, an effective method for the synthesis of previously unknown tricyclic derivatives of 1-deazapyrimido[1,2,3-*cd*]purine – 4,5-dihydro-3*H*-2*a*,7-diaza-5*a*-azoniaacenaphthylenes, which may be promising for further modifications.

Primary studies of 4,5-dihydro-3*H*-2*a*,7-diaza-5*a*-azoniaacenaphthylenes as acetylcholinesterase (AChE) inhibitors were performed, and compounds inhibiting AChE in the micromolar range were found.

The inhibitory activity of 4,7-substituted derivatives pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine was investigated, and 7-[2-(dimethylamino)ethyl]-4- {[2-(dimethylamino)ethyl]amino}-8-methylpyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6(7*H*)-one inhibits telomerase activity *in vitro* with IC₅₀ = 18,6 μM and is promising for the development of specific telomerase inhibitors.

The obtained experimental data on the inhibitory effect together with the results of molecular modeling have become the basis for further chemical optimization of the structure of fused derivatives of 7-deazapurine.

Keywords: pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, halogenolactonization, pyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazines, pyrazino[1',2':1,5]pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, 1-deazapyrimido[1,2,3-*cd*]purines, acetylcholinesterase inhibitors, telomerase inhibitors.