

Л. В. Музичка, І. О. Яремчук, Є. В. Вервес, О. Б. Смолій

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: Smolii@bpc.kiev.ua

Синтез трициклічної системи з ядром 7-деазааденіну

Мета роботи – розробка зручних підходів до синтезу нових представників трициклічної системи з ядром 7-деазааденіну – перспективних синтонів для пошуку біологічно активних сполук.

Результати та їх обговорення. Знайдено простий підхід до синтезу 4-амінозаміщених піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот. Синтезовано трициклічну похідну 7-деазааденіну реакцією внутрішньомолекулярної циклізації метил 7-оксиранілметил-7*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилату.

Експериментальна частина. Нагрівання 4-метоксизаміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину з ацетатом амонію приводить до 4-амінопіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти, котра при взаємодії з йодом в оцтовій кислоті перетворюється на 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазин з високим виходом. Структура та склад синтезованих сполук доведена з використанням методів ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

Висновки. Розроблено зручний підхід до синтезу трициклічної системи з ядром 7-деазааденіну – 10-аміно-5,6-дигідро-4*H*-1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурин, подальша модифікація якої вказує на перспективу синтезу ряду потенційних біологічно активних сполук.

Ключові слова: піроло[2,3-*d*]піримідин; 7-деазааденін; йодолактонізація; 1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пурин

L. V. Muzychka, I. O. Yaremchuk, Ye. V. Verves, O. B. Smolii

The synthesis of a tricyclic system with the 7-deazaadenine nucleus

Aim. To develop new convenient approaches to the synthesis of new tricyclic compounds with the 7-deazaadenine nucleus as promising synthons for the search of biologically active compounds.

Results and discussion. A new simple approach to the synthesis of 4-amino substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acids was found. A tricyclic derivative of 7-deazaadenine was obtained by the intramolecular cyclization of methyl 7-(oxiran-2-ylmethyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate.

Experimental part. Treatment of 4-methoxypyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine with ammonium acetate while heating leads to 4-aminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid. This acid reacts with iodine in acetic acid producing 8-iodomethylpyrimido[5',4':4,5]pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine with a high yield. Treatment of oxazine with sodium methylate gives 7-(oxiran-2-ylmethyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate; when it is heated with triethylamine hydrochloride in acetonitrile, 10-amino-5,6-dihydro-4*H*-1-deazapyrimido[1,2,3-*cd*]purine-2-carboxylate previously unknown is obtained. The structure and composition of the substances obtained were confirmed by NMR-spectroscopy, chromatography mass-spectrometry and elemental analysis.

Conclusions. A new convenient approach to the synthesis of 10-amino-5,6-dihydro-4*H*-1-deazapyrimido[1,2,3-*cd*]purine-2-carboxylate has been developed. This compound is a tricyclic system with the 7-deazaadenine nucleus. Its further modification may produce potential biologically active substances.

Key words: pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine; 7-deazaadenine; iodolactonization; 1-deazapyrimido[1,2,3-*cd*]purine

Л. В. Музичка, І. О. Яремчук, Є. В. Вервес, О. Б. Смолій

Синтез трициклической системы с ядром 7-деазааденина

Цель работы – разработка удобных подходов к синтезу новых представителей трициклической системы с ядром 7-деазааденина – перспективных синтонов для поиска биологически активных соединений.

Результаты и их обсуждение. Найдено простой подход к синтезу 4-аминозамещенных пирроло[2,3-*d*]пиридин-6-карбоновых кислот. Синтезировано трициклическое производное 7-деазааденина реакцией внутримолекулярной циклизации метил 7-оксиранилметил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-6-карбоксилата.

Экспериментальная часть. Нагревание 4-метоксизамещенных производных пирроло[2,3-*d*]пиридина с ацетатом аммония приводит к 4-аминопирроло[2,3-*d*]пиридин-6-карбоновой кислоте, которая при взаимодействии с йодом в уксусной кислоте превращается в 8-йодметилпириrido[5',4':4,5]пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин с высоким выходом. При обработке оксазина метилатом натрия образуется 7-(оксиран-2-илметил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридин-6-карбоксилат, нагреванием которого в ацетонитриле с гидрохлоридом триэтиламина получают неизвестный ранее 10-амино-5,6-дигидро-4*H*-1-дезапириrido[1,2,3-*cd*]пурин-2-карбоксилат. Структуру и состав синтезированных соединений доказано с использованием методов ЯМР-спектроскопии, хроматомас-спектрометрии и элементного анализа.

Выводы. Разработан удобный подход к синтезу трициклической системы с ядром 7-деазааденина – 10-амино-5,6-дигидро-4*H*-1-дезапириrido[1,2,3-*cd*]пурина, дальнейшая модификация которой указывает на перспективу синтеза ряда потенциальных биологически активных соединений.

Ключевые слова: пирроло[2,3-*d*]пиридин; 7-деазааденин; йодолактонизация; 1-дезапириrido[1,2,3-*cd*]пурин

Впродовж останніх десятиліть посилена увага багатьох дослідників направлена на розробку підходів до синтезу природних сполук та їх структурних аналогів. Серед конденсованих азотовмісних гетероциклів важливе місце належить похідним піроло[2,3-*d*]піримідину, котрі є перспективними структурами в пошуку біологічно активних сполук [1]. Значний інтерес викликають 4-амінопіроло[2,3-*d*]піримідини (7-дезааденіни). Вони проявляють противірусну, цитостатичну та антимікробну активність [2-6] (tubercidin, 7-deazaneplanocin A), а також є потенційними інгібіторами Tie-2 кінази [7], IGF-1R [8], Lck [9], PDK1 кінази [10] (рис.).

Для синтезу нових потенційно біологічно активних сполук у ряду заміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину нами розроблений зручний підхід до спрямованої модифікації 7-дезааденінів, необхідної для подальшої циклізації.

Вихідною сполукою був обраний метиловий естер 7-аліл-4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **1**, отриманий циклізацією етил *N*-аліл-*N*-(5-форміл-6-хлоропіримідин-4-іл)гліцинату з метилатом натрію [11] (схема 1). Лужний гідроліз естеру **1** привів до 4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **2**, при нагріванні якої з ацетатом амонію була виділена з високим виходом 4-амінопіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонова кислота **3**. Слід зауважити, що дана реакція може бути перспективною для синтезу ряду 4-амінозаміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину.

Подальші дослідження показали, що взаємодія 4-амінопіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **3** з йодом приводить до утворення 8-йодометилпіримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-*c*][1,4]оксазину **4** (схема 2). Склад та структура сполуки **4** підтверджені даними ЯМР-спектроскопії, хроматомас-

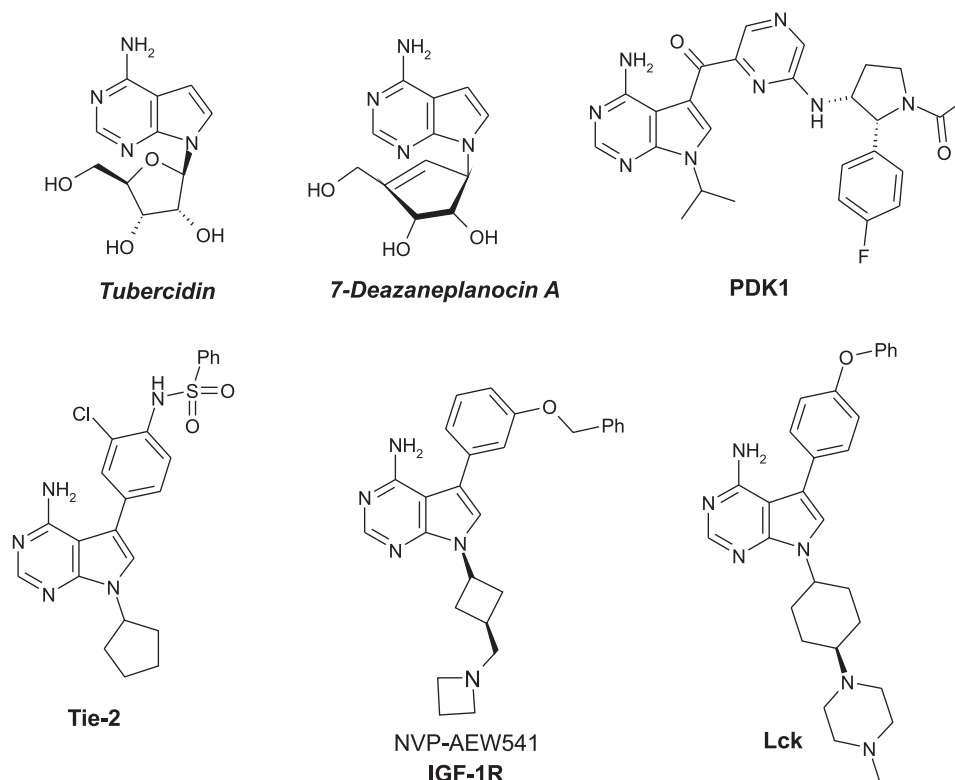


Рис. Приклади біологічно активних похідних 7-дезааденіну

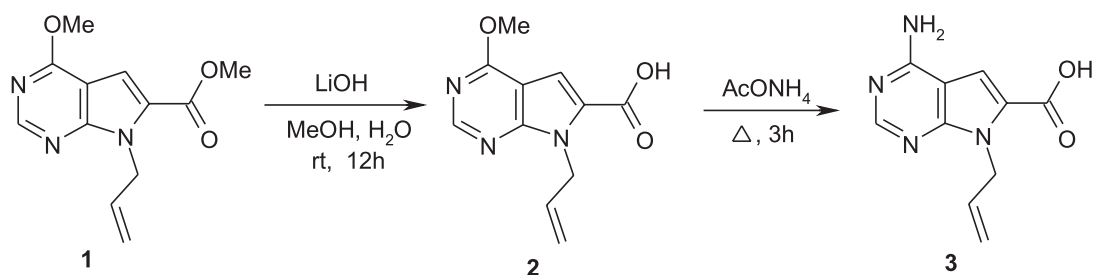


Схема 1

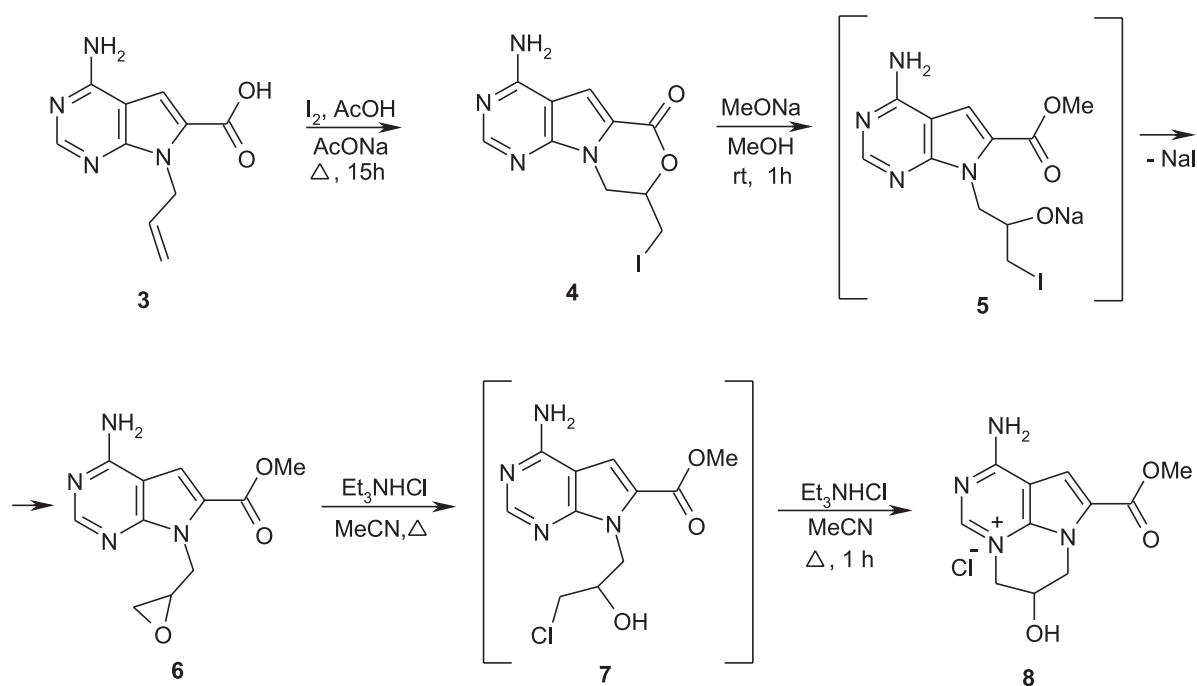


Схема 2

спектроскопії. Так, у спектрах ЯМР ^1H присутні сигнали протонів CH_2I групи оксазинового циклу у вигляді двох однопротонних дублет дублетів в області 3,59 м.ч. та 3,63 м.ч., а сигнал протону CH групи спостерігається при 4,88-4,93 м.ч. Особливістю спектра ЯМР ^{13}C є наявність сигналу атома $\text{C}-8$ при 76,7 м.ч. Сигнал атома вуглецю йодометильної групи проявляється в області 4,5 м.ч.

При обробці оксазину **4** метилатом натрію проходить нуклеофільна атака по карбонільній групі, що супроводжується розщепленням лактонного циклу. При цьому утворюється, ймовірно, інтермедіат **5**, схильний до циклізації, яка приводить до метил 7-(оксиран-2-ілметил)-7*H*-піроло [2,3-*d*] піримідин-6-карбоксилату **6**. Нагрівання сполуки **6** в ацетонітрилі з триетиламіну гідрохлоридом спричиняє розкриття оксиранового циклу і утворення проміжної речовини **7**, здатної до внутрішньомолекулярної циклізації з одержанням нової трициклічної похідної 7-дезааденіну – 5,6-дигідро-4*H*-1-дезапіримідо[1,2,3-*cd*]пуринієвої солі **8**. Слід зазначити, що в літературі описаний приклад утворення трициклічної системи з ядром піроло[2,3-*d*] піримідину (7-дезааденіну) на прикладі туберцидину [12]. Синтез структурних аналогів синтезованої гетероциклічної похідної **8** був здійснений взаємодією похідних аденіну з епіхлоргідрином [13, 14]. Зауважимо, що такі кватернізовані сполуки були виділені з дуже малими виходами аденіну як побічні продукти реакції алкілювання.

Отримана трициклічна похідна 7-дезааденіну може бути перспективною для синтезу сполук з потенційною біологічною активністю. Відомо, що серед 2-заміщених піримідо[1,2,3-*cd*]пурин-8,10 (9*H*)-діонів знайдені антагоністи аденозинових A_1 -рецепторів [15, 16], а аденозинові циклонуклеозиди володіють антивірусними властивостями [17, 18].

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H (400 МГц) отримані на приладі Varian Unity plus 400, ЯМР ^{13}C (125 МГц) записані на Bruker Avance DRX 500 в розчині $\text{DMSO}-d_6$ або CDCl_3 . Хімічні зсуви приведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). Хроматомас-спектри записані з використанням рідинної хроматомас-спектрометричної системи на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеним діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування – m/z 80-1000. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254.

Метил 7-аліл-4-метокси-7*H*-піроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбоксилат **1.** До розчину 5,00 г (28,25 ммоль) 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду в 50 мл сухого бензолу при охолодженні додавали по краплях розчин 4,04 г (28,25 ммоль) етил *N*-алілгліцинату та 5,72 г (56,50 ммоль) триетиламіну в 50 мл сухого бензолу. Реакційну масу

перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. Осад триетиламіну гідрохлориду відфільтровували, бензол видаляли під вакуумом, залишок, який містить етил *N*-аліл-*N*-(5-форміл-6-хлоропіримідин-4-іл)гліцинат, розчиняли в 75 мл абсолютного метанолу та додавали розчин 3,05 г (56,50 ммоль) метилату натрію в 25 мл метанолу. Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Осад, що випав, відфільтровували, перекристалізовували з 2-пропанолу. Вихід – 6,82 г (85 %). Т. пл. – 65–67 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 3,87 с (3H, OCH₃), 4,09 с (3H, OCH₃), 4,84 д (1H, J 17,2 Гц) і 5,05 д (1H, J 10,4 Гц, NCH₂CH=CH₂), 5,26 д (2H, J 3,2 Гц, NCH₂CH=CH₂), 5,95–6,00 м (1H, NCH₂CH=CH₂), 7,26 с (1H, H-5), 8,51с (1H, H-2). ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃): 45,6 (NCH₂), 51,9 (OCH₃), 53,8 (OCH₃), 104,4 (C), 107,3 (CH), 116,2 (NCH₂CH=CH₂), 125,9 (C), 133,6 (NCH₂CH=CH₂), 153,2 (C), 153,6 (CH), 161,3(C), 164,5 (C). MS: m/z 248 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 58,31; H 5,34; N 16,97, C₁₂H₁₃N₃O₃. Розраховано, %: C 58,29; H 5,30; N 16,99.

7 Аліл-4-метокси-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 2. Суспензію 2,47 г (10,0 ммоль) метил 7-аліл-4-метокси-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат **1** та 0,78 г (13,0 ммоль) гідроксиду літію в 30 мл 50 % водного метанолу перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. До прозорого безбарвного розчину додавали 10 мл 10 % соляної кислоти, осад, що випав, відфільтровували, перекристалізовували з ацетонітрилу. Вихід – 2,2 г (95 %). Т. пл. – 188–191 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 4,06 с (3H, OCH₃), 4,72 д (1H, J 17,6 Гц) і 5,03 д (1H, J 10,4 Гц, NCH₂CH=CH₂), 5,19–5,22 м (2H, NCH₂CH=CH₂), 5,95–6,03 м (1H, NCH₂CH=CH₂), 7,19 с (1H, H-5), 8,51с (1H, H-2), 13,25 ш. с (1H, OH). ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆): 45,3 (NCH₂), 54,3 (OCH₃), 104,0 (C), 106,4 (CH), 115,9 (NCH₂CH=CH₂), 127,4 (C), 134,8. (NCH₂CH=CH₂), 153,1 (C), 153,8 (CH), 162,1 (C), 164,2 (C). MS: m/z 234 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 56,67; H 4,77; N 17,99; C₁₁H₁₁N₃O₃. Розраховано, %: C 56,65; H 4,75; N 18,02.

7-Аліл-4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота 3. Суміш 2,33 г (10 ммоль) сполуки **2** та 3,85 г (50 ммоль) ацетату амонію нагрівали при 110 °С впродовж 3 год. Реакційну масу охолоджували, додавали 50 мл води. Осад відфільтровували, перекристалізовували з ДМФА. Вихід – 1,94 г (89 %). Т. пл. – 305–308 °С (розкл.). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 4,73 д (1H, J 17,2 Гц) та 5,01 д (1H, J 10,4 Гц, NCH₂CH=CH₂), 5,11–5,13 м (2H, NCH₂); 5,92–6,01 м (1H, NCH₂CH=CH₂), 7,35 ш. с (1H, NH₂), 7,42 с (1H, H-5), 8,16 с (1H, H-2), 12,92 ш. с (1H, OH); ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆): 45,0 (NCH₂), 101,9 (C), 110,4 (CH), 115,8 (NCH₂CH=CH₂), 125,0 (C), 135,1 (NCH₂CH=CH₂), 152,1 (C), 154,8 (CH), 159,1 (C), 162,6 (C). MS: m/z 219 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 55,14; H 4,65; N 25,85. C₁₀H₁₀N₄O₂. Розраховано, %: C 55,04; H 4,62; N 25,67.

4-Аміно-8-(йодометил)-8,9-дигідро-6H-піримідо[5',4':4,5]піроло[2,1-c][1,4]оксазин-6-он 4. Суміш 2,18 г (10 ммоль) 7-аліл-4-амінопіроло[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти **3**, 5,08 г (20 ммоль) йоду та 3,28 г (40 ммоль) ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні нагрівали при 100 °С впродовж 15 год. Реакційну масу охолоджували, додавали 50 мл води. Обробляли 0.1 N розчином тіосульфату натрію, потім насиченим розчином бікарбонату натрію. Осад відфільтровували та перекристалізовували з ДМФА. Вихід – 2,34 г (68 %). Т. пл. – 199–201 °С (розкл.). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 3,59 дд (1H, J 9,6, 4,4 Гц) та 3,63 дд (1H, J 3,6, 9,6 Гц, CH₂I), 4,04 дд (1H, J 12,4, 11,2 Гц) та 4,73 дд (1H, J 11,6, 12,4 Гц, NCH₂), 4,88–4,93 м (1H, CH), 7,53 с (1H, H-5), 7,59 ш. с (1H, NH₂), 8,20 с (1H, H-2); ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆): δ: 4,5 (CH₂I), 43,1 (NCH₂), 76,7 (CH), 103,7 (C), 107,9 (CH), 119,5 (C), 159,7 (C), 155,9 (CH), 158,6 (C), 158,4 (C). MS: m/z 345 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 34,84; H 2,69; N 16,21. C₁₀H₉IN₄O₂. Розраховано, %: C 34,90; H 2,64; N 16,28.

Метил 4-аміно-7-(оксиран-2-ілметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксилат 6. Суміш 1,7 г (5 ммоль) оксазину **4** та 0,27 г метилату натрію (5 ммоль) в 20 мл метанолу залишали при перемішуванні на 1 год при 20–25 °С, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли 20 мл води. Осад відфільтровували, перекристалізовували з метанолу. Вихід – 0,92 г (74 %). Т. пл. – 236–238 °С (розкл.). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 2,37 дд (1H, J 4,4, 2,4 Гц) і 2,67 дд (1H, J 4,0, 4,4 Гц, CH₂O), 3,28–3,36 м (1H, CH), 3,84 с (3H, OCH₃), 4,64 дд (1H, J 14,0, 4,8 Гц) і 4,71 (1H, J 4,4, 14,0 Гц, NCH₂), 7,48–7,58 м (3H, NH₂, H-5), 8,17 с (1H, H-2). ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 44,3 (CH₂O), 45,4 (NCH₂), 50,5 (CH), 52,2 (OCH₃), 102,0 (C), 109,2 (CH), 123,8 (C), 152,5 (C), 155,3 (CH), 159,3 (C), 161,5 (C). Знайдено, %: C 53,53; H 4,77; N 22,45. C₁₁H₁₂N₄O₃. Розраховано, %: C 53,22; H 4,87; N 22,57.

8-Аміно-4-гідрокси-2-(метоксикарбоніл)-4,5-дигідро-3H-2а,7-діаза-5а-азоніааценафтилен хлорид 8. Суміш 0,62 г (2,5 ммоль) метилового естеру **6** і 0,68 г (5 ммоль) триетиламіну гідрохлориду в 10 мл ацетонітрилу кип'ятили впродовж 1 год. Осад, що випав, відфільтровували та перекристалізовували з метанолу. Вихід – 0,59 г (83 %). Т. пл. – 260–262 °С (розкл.). ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. ч.: 3,89 с (1H, OCH₃), 4,29–4,43 м (2H, NCH₂), 4,42–4,45 м (1H) та 4,61–4,67 м (2H, NCH₂, CH), 5,93–6,02 м (1H, OH), 7,73 с (1H, H-1), 8,72 с (1H, H-6), 9,38 ш. с (1H) і 9,73 ш. с (1H, NH₂); ¹³C NMR (125 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 50,3 (NCH₂), 50,8 (NCH₂), 59,1 (CH), 100,7 (C), 113,0 (CH), 125,5 (C), 138,3 (C), 147,6 (CH), 157,0 (C), 160,6 (C). MS: m/z 286 [M+H]⁺. Знайдено, %: C 46,34; H 5,02; Cl 12,48; N 19,67. C₁₁H₁₄ClN₄O₃. Розраховано, %: C 46,24; H 4,94; Cl 12,41; N 19,61.

Висновки

На основі 7-заміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину розроблений зручний підхід до синтезу трициклічної системи з ядром 7-деазаде-

ніну – 10-аміно-5,6-дигідро-4*H*-1-деазапіримідо[1,2,3-*cd*]пурин, подальша модифікація якої вказує на перспективу синтезу ряду потенційних біоактивних сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Pyrrolopyrimidine : a versatile scaffold for construction of targeted anti-cancer agents / M. Adel, R. A. T. Serya, D. S. Lasheen, K. A. M. Abouzid // *J. Adv. Pharm. Res.* – 2018. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1–19.
2. Synthesis and cytostatic and antiviral activities of 2'-deoxy-2',2'-difluororibo- and 2'-deoxy-2'-fluororibonucleosides derived from 7-(het)aryl-7-deazaadenines / P. Perlikova, L. Eberlin, P. Menova et al. // *Chem. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 8, Issue 5. – P. 832–846. doi: 10.1002/cmcd.201300047
3. Practical synthesis of a potent hepatitis C virus RNA replication inhibitor / M. M. Bio, F. Xu, M. Waters et al. // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, Issue 19. – P. 6257–6266. doi: 10.1021/jo0491096
4. Structure-activity relationship of heterobase-modified 2'-C-methyl ribonucleosides as inhibitors of hepatitis C virus RNA replication / A. B. Eldrup, M. Prhac, J. Brooks et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, Issue 21. – P. 5284–5297. doi: 10.1021/jm040068f
5. Synthesis and anti-hepatitis B virus and anti-hepatitis C virus activities of 7-deazaneplanocin A analogues in vitro / H.-J. Kim, A. Sharon, C. Bal et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, Issue 1. – P. 206–213. doi: 10.1021/jm801418v
6. Synthesis and antiviral activity of 7-deazaneplanocin A against orthopoxviruses (vaccinia and cowpox virus) / B. Arumughama, H.-J. Kima, M. N. Prichardb et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, Issue 2. – P. 285–287. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.007
7. Discovery and synthesis of novel 4-aminopyrrolopyrimidine Tie-2 kinase inhibitors for the treatment of solid tumors / J. T. Arcari, J. S. Beebe, M. A. Berliner et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 10. – P. 3059–3063. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.012
8. Optimisation of a 5-[3-phenyl-(2-cyclic-ether)-methyl-ether]-4-aminopyrrolopyrimidine series of IGF-1R inhibitors / R. A. Fairhurst, T. H. Marsilje, S. Stutz et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, Issue 8. – P. 2057–2064. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.02.075
9. Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines containing diverse *N*-7 substituents as potent inhibitors of Lck / D. J. Calderwood, D. N. Johnston, R. Munschauer, P. Rafferty // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12, Issue 12. – P. 1683–1686. doi: 10.1016/S0960-894X(02)00195-6
10. Discovery of novel, potent, and selective inhibitors of 3-phosphoinositide-dependent kinase (PKD1) / S. T. Murphy, G. Alton, S. Bailey et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, Issue 24. – P. 8490–8500. doi: 10.1021/jm201019k
11. Synthesis of 7-alkyl-4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acids / E. V. Verves, A. V. Kucher, L. V. Muzychka, O. B. Smolii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2013. – Vol. 48, Issue 12. – P. 1844–1852. doi: 10.1007/s10593-013-1218-0
12. Synthetic studies of potential antimetabolites. IX. The anomeric configuration of tubercidin / Y. Mizuno, M. Ikehara, K. A. Watanabe et al. // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28, Issue 12. – P. 3329–3331. doi: 10.1021/jo01047a012
13. Seden, T. P. The reaction of adenine with epichlorohydrin / T. P. Seden, R. W. Turner // *J. Heterocycl. Chem.* – 1975. – Vol. 12, Issue 5. – P. 1045–1046. doi: 10.1002/jhet.5570120548
14. Sund, P. Ring-opening of 3-β-D-ribofuranosyl-3,7,8,9-tetrahydropyrimido [1,2-*i*]purin-8-ol and preparation of 2-thio- and 2-aza-adenosine derivatives / P. Sund, L. Kronberg // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* – 2008. – Vol. 27, Issue 12. – P. 1215–1226. doi: 10.1080/15257770802458162
15. Burbiel, J. C. Microwave-assisted ring closure reactions: synthesis of 8-substituted xanthine derivatives and related pyrimido- and diazepinopyrimidiones / J. C. Burbiel, J. Hockemeyer, C. E. Muller // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 2, Issue 1. – 20 p. doi: 10.1186/1860-5397-2-20
16. Improving potency, selectivity, and water solubility of adenosine A₁ receptor antagonists : xanthines modified at position 3 and related pyrimido[1,2,3-*cd*]purinediones / S. Weyler, F. Fulle, M. Diekmann et al. // *Chem. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 1, Issue 8. – P. 891–902. doi: 10.1002/cmcd.200600066
17. Mieczkowski, A. Preparation of Cyclonucleosides / A. Mieczkowski, V. Roy, L. A. Agrofoglio // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110, Issue 4. – P. 1828–1856. doi: 10.1021/cr900329y
18. Synthesis of a 4',4'-spirothietane-2', N³-cycloadenosine as a highly constrained analogue of 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA) / G. S. G. De Carvalho, J.-L. Fourrey, R. H. Dodd et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, Issue 4. – P. 463–466. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.11.039

References

1. Adel, M., Serya, R. A. T., Lasheen, D. S., Abouzid, K. A. M. (2018). Pyrrolopyrimidine: a versatile scaffold for construction of targeted anti-cancer agents. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 2 (1), 1–19.
2. Perliková, P., Eberlin, L., Ménová, P., Raindlová, V., Slavětínská, L., Tloušťová, E., Hocek, M. (2013). Synthesis and Cytostatic and Antiviral Activities of 2'-Deoxy-2',2'-difluororibo- and 2'-Deoxy-2'-fluororibonucleosides Derived from 7-(Het)aryl-7-deazaadenines. *ChemMedChem*, 8 (5), 832–846. doi: 10.1002/cmcd.201300047
3. Bio, M. M., Xu, F., Waters, M., Williams, J. M., Savary, K. A., Cowden, C. J., Grabowski, E. J. J. (2004). Practical Synthesis of a Potent Hepatitis C Virus RNA Replication Inhibitor. *The Journal of Organic Chemistry*, 69 (19), 6257–6266. doi: 10.1021/jo0491096
4. Eldrup, A. B., Prhac, M., Brooks, J., Bhat, B., Prakash, T. P., Song, Q., Olsen, D. B. (2004). Structure-Activity Relationship of Heterobase-Modified 2'-C-Methyl Ribonucleosides as Inhibitors of Hepatitis C Virus RNA Replication. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (21), 5284–5297. doi: 10.1021/jm040068f
5. Kim, H.-J., Sharon, A., Bal, C., Wang, J., Allu, M., Huang, Z., Chu, C. K. (2009). Synthesis and Anti-Hepatitis B Virus and Anti-Hepatitis C Virus Activities of 7-Deazaneplanocin A Analogues in Vitro. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (1), 206–213. doi: 10.1021/jm801418v
6. Arumugham, B., Kim, H.-J., Prichard, M. N., Kern, E. R., Chu, C. K. (2006). Synthesis and antiviral activity of 7-deazaneplanocin A against orthopoxviruses (vaccinia and cowpox virus). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16 (2), 285–287. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.007
7. Arcari, J. T., Beebe, J. S., Berliner, M. A., Bernardo, V., Boehm, M., Borzillo, G. V., Chen, J. M. (2013). Discovery and synthesis of novel 4-aminopyrrolopyrimidine Tie-2 kinase inhibitors for the treatment of solid tumors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (10), 3059–3063. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.03.012
8. Fairhurst, R. A., Marsilje, T. H., Stutz, S., Boos, A., Niklaus, M., Chen, B., Jeay, S. (2016). Optimisation of a 5-[3-phenyl-(2-cyclic-ether)-methyl-ether]-4-aminopyrrolopyrimidine series of IGF-1R inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (8), 2057–2064. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.02.075
9. Calderwood, D. J., Johnston, D. N., Munschauer, R., Rafferty, P. (2002). Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines containing diverse *N*-7 substituents as potent inhibitors of Lck. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12 (12), 1683–1686. doi: 10.1016/s0960-894x(02)00195-6
10. Murphy, S. T., Alton, G., Bailey, S., Baxi, S. M., Burke, B. J., Chappie, T. A., Yu, X.-H. (2011). Discovery of Novel, Potent, and Selective Inhibitors of 3-Phosphoinositide-Dependent Kinase (PKD1). *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (24), 8490–8500. doi: 10.1021/jm201019k
11. Verves, E. V., Kucher, A. V., Muzychka, L. V., Smolii, O. B. (2013). Synthesis of 7-alkyl-4-amino-7*H*-pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48 (12), 1844–1852. doi: 10.1007/s10593-013-1218-0

12. Mizuno, Y., Ikehara, M., Watanabe, K. A., Suzaki, S., Itoh, T. (1963). Synthetic Studies of Potential Antimetabolites. IX. The Anomeric Configuration of Tubercidin. *The Journal of Organic Chemistry*, 28 (12), 3329–3331. doi: 10.1021/jo01047a012
13. Seden, T. P., Turner, R. W. (1975). The reaction of adenine with epichlorohydrin. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12 (5), 1045–1046. doi: 10.1002/jhet.5570120548
14. Sund, P., Kronberg, L. (2008). Ring-Opening of 3-β-D-Ribofuranosyl-3,7,8,9-Tetrahydropyrimido [1,2-i]Purin-8-ol and Preparation of 2-Thio- and 2-aza-Adenosine Derivatives. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 27 (12), 1215–1226. doi: 10.1080/15257770802458162
15. Burbiel, J. C., Hockemeyer, J., Müller, C. E. (2006). Microwave-assisted ring closure reactions: synthesis of 8-substituted xanthine derivatives and related pyrimido- and diazepinopurinediones. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2 (1), 20. doi: 10.1186/1860-5397-2-20
16. Weyler, S., Fülle, F., Diekmann, M., Schumacher, B., Hinz, S., Klotz, K.-N., Müller, C. E. (2006). Improving Potency, Selectivity, and Water Solubility of Adenosine A1 Receptor Antagonists: Xanthines Modified at Position 3 and Related Pyrimido[1,2,3-cd]purinediones. *ChemMedChem*, 1 (8), 891–902. doi: 10.1002/cmdc.200600066
17. Mieczkowski, A., Roy, V., Agrofoglio, L. A. (2010). Preparation of Cyclonucleosides. *Chemical Reviews*, 110 (4), 1828–1856. doi: 10.1021/cr900329y
18. De Carvalho, G. S. G., Fourrey, J.-L., Dodd, R. H., Da Silva, A. D. (2009). Synthesis of a 4',4'-spirothietane-2', N3-cycloadenosine as a highly constrained analogue of 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA). *Tetrahedron Letters*, 50 (4), 463–466. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.11.039

Надійшла до редакції 07.02.2018 р.