

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря  
Національна академія наук України  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря  
Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Велігіна Євгенія Сергіївна**

УДК 547.787.39+547.89+547.779.1+547.874.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Синтез та властивості нових оксазоло[4,5-*d*]піримідинів та  
піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів**

102 – Хімія

10 – Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання чужих ідей,  
результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Є.С. Велігіна

Науковий керівник

**Качковський Олексій Дмитрович**

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Велігіна Є.С.* Синтез та властивості нових оксазоло[4,5-*d*]піримідинів та піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10 – Природничі науки). – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної Академії наук України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена синтезу нових біоактивних похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину та піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину, які є цікавими з точки зору фармакологічної ефективності та подальших хімічних перетворень. Тема дисертаційного проекту є актуальною з огляду на відомі дані щодо значного біологічного потенціалу подібних сполук з біоізостерним щодо пурину скафолдом, які можуть впливати на функціонування терапевтично важливих білкових молекул, насамперед ферментів.

Під час виконання синтетичних робіт з метою отримання нових похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину був використаний підхід, розроблений у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ та заснований на рециклізації імідазолонів, отриманих кількома стадіями з ациклічних поліфункціональних реагентів. Варто зазначити, що таким методом раніше було синтезовано всього три представники цього класу сполук. Для введення замісників різної природи проведено функціоналізацію оксазолопіримідинових каркасів по положеннях 5 та 7 системи з використанням реакцій амінування, Судзукі-Міяура та ін. Таким чином було отримано серію нових оксазоло[4,5-*d*]піримідинів (35 сполук) з арильними та різноманітними амінними фрагментами в положенні 7, зокрема, заміщеними піперазинами, 1,4-діазепанами, піперидинами, амінами Штрекера і цитізином та (бі)арильними замісниками в положеннях 2 і 5 гетероциклічної системи, що важливо для встановлення закономірності «структура-активність». Окрім того, синтезовано ряд оксазоло[5,4-

*d*]піримідинів, які функціонально ідентичні їх ізомерним похідним, з метою порівняння їх біологічних властивостей.

При проведенні *in silico* аналізу взаємодії між молекулами фармакофорів на основі біциклічних азотистих гетероциклів та біомолекулами встановлено, що крім гідروفобної взаємодії стабілізацію комплексів [Фарм—БіоМ] забезпечують стекова взаємодія  $\pi$ -системи молекул біциклічних азотистих гетероциклів з  $\pi$ -системою ароматичних залишків амінокислот в поліпептидних ланцюгах та водневі зв'язки між неподіленими парами двохкоординованого атома нітрогену та функціональними  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$  групами амінокислот.

Для більшості синтезованих нових оксазоло[4,5-*d*]піримідинів була вивчена протипухлинна активність *in vitro* в Національному інституті раку США і встановлені закономірності «структура-активність». Результати протиракового скринінгу на 60 ліній ракових клітин показали, що оксазоліпіримідини з NH-незаміщеним піперазиновим або 1,4-діазепановим замісником при C(7) проявляють значну рістінгібуючу активність клітин пухлин. Заміщення атома гідрогену в NH фрагменті цих груп на інші угруповання (алкільні або сульфонільні); введення в положення 7 оксазоліпіримідинів фрагменту піперидину або арильних замісників веде до суттєвого зниження або втрати протипухлинної здатності цих сполук. Оксазоло[4,5-*d*]піримідини та їх функціонально ідентичні ізомерні похідні, оксазоло[5,4-*d*]піримідини, володіють близькою рістінгібуючою, цитостатичною і цитотоксичною дією.

Під час вивчення механізмів протиракової дії похідних оксазоліпіримідину винайдено новий інгібітор аденозинкінази (АДК), який селективно діє на довгу ізоформу даного ферменту. Первинні дослідження аденозинкіназної активності двох оксазоло[4,5-*d*]піримідинів та одного оксазоло[5,4-*d*]піримідину проводилися на лініях клітин нирок хом'яків (ВНК) з різною експресією ізоформ АДК в дослідницькому інституті *Legacy Research Institute* в Портленді, штат Орегон, США. Встановлено, що 2,5-дифеніл-7-піперазин-1-іл-оксазоло[5,4-*d*]піримідин невідбирково інгібує ріст усіх

клітинних ліній при концентрації 3 мкМ. 7-(1,4-Діазепан-1-іл)-2-(4-Метилфеніл)-5-фенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин був ефективним лише при високій дозі (100 мкМ), тоді як 2,5-дифеніл-7-піперазин-1-іл-оксазоло[4,5-*d*]піримідин проявив селективну дію щодо лінії клітин з довгою ізоформою АДК. Вторинні дослідження на лініях клітин гліобластоми GMB (раку головного мозку людини) підтвердили селективність останньої сполуки щодо довгої форми аденозинкінази (ADK-L), що вказує на перспективність створення на основі оксазоло[4,5-*d*]піримідинів селективних інгібіторів даного ферменту, відповідального за різні патологічні стани, включаючи травми головного мозку, епілепсію, судинні захворювання, рак та діабет.

Активність 19 похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину щодо вірусів, які викликають опортуністичні інфекції, зокрема цитомегаловірусу людини (HCMV), вірусу вітряної віспи (VZV), вірусу простого герпесу (HSV), вірусу папіломи людини (HPV) та ВК-вірусу (BKV), вивчали за допомогою проти-вірусного скринінгу *in vitro* в університеті Алабами в Бірмінгемі. При проведенні первинного противірусного аналізу знайдено, що *N*-(2-морфоліно-2-(тіофен-2-іл)етил)-5-(4-метоксифенетил)-2-фенілоксазоло[4,5-*d*]піримідин-7-амін володіє селективною дією щодо ВК-вірусу із значенням  $EC_{50} = 0,22$  мкМ та  $SI_{50} = 85$  мкМ, що свідчить про перспективність пошуку сполук з противірусним потенціалом серед даних гетероциклів. Використовуючи підхід молекулярного докінгу, похідні оксазоло[4,5-*d*]піримідину оцінювали як потенційні АТФ-конкурентні ліганди РІЗК $\gamma$ , АКТ1 та mTOR. Дослідження проводилися за допомогою програмного забезпечення AutoDock Vina. Отримані енергії зв'язування свідчили про хорошу спорідненість сполук до АТФ-зв'язуючих ділянок цих ферментів. Однак в *in silico* експериментах не виявлено відповідності між енергією зв'язування та противірусною активністю щодо ВК вірусу для деяких протестованих оксазоло[4,5-*d*]піримідинів. Це спостереження, а також виявлення того, що всі сполуки цієї групи можуть бути легко розміщені в сайтах зв'язування АТФ, вказує на те, що інші протеїнкінази також можуть розглядатися як їх можливі мішені.

Крім того, під час виконання дисертаційного проєкту було розроблено зручний та оригінальний метод синтезу нових невідомих раніше похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину з дихлорометильною групою в положенні 2 гетероциклічної системи, заснований на циклоконденсації 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів з 5-амінопіразолами. В результаті синтезовано 40 нових піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів з алкільними, арильними або гетерильними замісниками в положенні 4 та алкільними або арильними групами в положенні 7 гетероциклічної системи. Просторову будову та фізико-хімічні властивості вивчено методами ядерного магнітного резонансу, рентгенівської кристалографії, мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії та елементного аналізу. Рентгеноструктурний аналіз підтвердив протікання циклоконденсації з отриманням 2-дихлорометилзаміщених похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину. Їх утворення передбачає першочергову атаку екзоциклічним атомом азоту піразолу по  $\alpha$ -положенню енаміду. Гетероциклічна система 7-(4-метилфеніл)-4-фенілпіразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину має плоску будову. Фенільні замісники також розташовані в тій самій площині. Розподілення довжин зв'язків в центральній біциклічній системі свідчать про делокалізацію електронної густини в ній, а в цілому вони характерні для системи, що містять піразольні та триазинові гетероцикли. На відміну від останнього, в структурі 2-дихлорометил-4-(2-метилфеніл)-7-фенілпіразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину 2-метилфенільна група в положенні 4 та гетероциклічна платформа знаходяться в різних площинах, про що свідчить рентгеноструктурне дослідження даної сполуки.

Серед синтезованих 2-дихлорометилзаміщених похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину знайдено ефективні протипухлинні агенти. Встановлено наступні критичні чинники для прояву протиракової активності похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину: наявність в положенні 2 дихлорометильного фрагменту, а також арильного замісника при С(4), який знаходиться в одній площині з гетероциклічною платформою.

Для визначення можливих механізмів протиракової активності піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів використовували COMPARE аналіз, який полягає в

порівнянні результатів протипухлинної активності досліджуваних сполук із існуючими протираковими препаратами, для яких механізм дії вже відомий. COMPARE аналіз не виявив жодних відомих протипухлинних препаратів з подібною дією, що вимагає більш детального вивчення механізму протиракової дії отриманих піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів.

Дослідження їх противірусної активності показали, що вони не володіють достатнім противірусним ефектом через високий рівень їх цитотоксичності. Активність сполук досить низька, за винятком 2-дихлорметил-4,7-дифеніл-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину, який порівняно з ганцикловіром володіє високою токсичністю ( $EC_{50} > 1.20 \mu M$ ) щодо цитомегаловірусу людини. З точки зору селективності, заслуговує на увагу 2-дихлорметил-4,7-біс(4-метилфеніл)-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин зі значенням  $SI_{50} > 6$  проти HCMV.

Крім того, серед похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину знайдено представники з вазодилаторною активністю – 2-дихлорометил-4-(фуран-2-іл)-7-метил-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин та 2-дихлорометил-7-метил-4-(піридин-3-іл)-піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин з максимальною амплітудою розслаблення ( $10^{-5}$  моль/л)  $61,0 \pm 3,5\%$  та  $52,2 \pm 3,7\%$ , відповідно, що свідчить про перспективність пошуку серед них судинорозширюючих агентів.

Новизна роботи полягає в наступному. Розширено коло нових похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину до 35 сполук та встановлено зв'язок «структура-активність» в ряду цих речовин. Вперше для функціоналізації даних речовин був використаний підхід Судзукі-Міяура. Вперше проведено дослідження можливого механізму протиракової дії похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину і знайдено новий селективний інгібітор довгої ізоформи аденозинкінази.

Крім того, вперше досліджена взаємодія 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів з 5-амінопіразолами та синтезовано раніше невідомі похідні 2-дихлорометилпіразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину. Вперше вивчено їх протиракова, противірусна та вазодилаторна активність і знайдено закономірності «структура-активність».

Практичне значення одержаних результатів полягає у синтезі нових похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину з арильними та різноманітними амінними

фрагментами в положенні 7 і (бі)арильними замісниками в положеннях 2 та 5 гетероциклічної системи, що важливо для встановлення зв'язків між структурою та протипухлинною активністю. Серед них знайдено низку протиракових агентів та речовину з противірусним потенціалом щодо ВК-вірусу. Також на основі похідного оксазоло[4,5-*d*]піримідину винайдено новий селективний інгібітор довгої ізоформи аденозинкінази, яка є перспективною мішенню при лікуванні таких патологічних станів як травми головного мозку, епілепсії, судинні захворювання, рак та діабет.

Крім того, розроблено новий препаративний метод синтезу раніше не відомих 2-дихлорометилзаміщених похідних піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину з алкільними, арильними або гетерильними замісниками в положенні 4 та 7 гетероциклічної системи, серед яких знайдено речовини з протираковим та судинорозширюючим потенціалом.

*Ключові слова:* оксазоло[4,5-*d*]піримідини, оксазоло[5,4-*d*]піримідини, піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазини, біоізостери пурину, циклоконденсація, донорно-акцепторні властивості, квантово-хімічні розрахунки, фронтальні рівні, параметр  $\phi_0$ , протиракова активність, селективність, кореляційний аналіз COMPARE, інгібітор аденозинкінази, противірусна активність, молекулярний докінг, вазодилататорна активність.

## SUMMARY

*Velihina Ye.S.* Synthesis and properties of new oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines and pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines. – Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for a scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 102 "Chemistry" (10 - Natural sciences). – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis is devoted to the synthesis of new biologically active oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine and pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives, which are interesting in terms of biological properties and subsequent chemical transformations. The topic of thesis project is relevant given the known data on the significant biological potential

of such compounds with purine bioisostere scaffold, which are able to affect the functioning of therapeutically important protein molecules, especially enzymes.

During synthetic work to obtain new active oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives, an approach developed in the Department of chemistry of bioactive nitrogen-containing heterocyclic bases based on the recyclization of imidazolones obtained in several stages from acyclic polyfunctional reagents was used. It should be noted that only three derivatives of this class of compounds have been previously synthesized using this method. For the introduction of structurally different substituents, the functionalization of oxazolopyrimidine frameworks at positions 5 and 7 of the system was performed using the reactions of amination, Suzuki-Miyaura and others. A series of novel oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines (35 compounds) with aryl and various amine moieties at position 7, in particular substituted piperazines, 1,4-diazepanes, piperidines, Strecker amines and cytosine, and (bi)aryl substituents at positions 2 and 5 of the heterocyclic system was thus obtained, which is important for establishing the pattern of structure-activity. In addition, a number of oxazolo[5,4-*d*]pyrimidines with identical substituents to their isomeric derivatives have been synthesized to compare their biological properties.

During the *in silico* analysis of the interaction of bicyclic nitrogen-containing heterocyclic pharmacophore molecules with biomolecules, it was found that in addition to the hydrophobic interaction, the stabilization of the [Pharm-BioM] complexes is provided by stack interaction of  $\pi$ -system of bicyclic nitrogen heterocyclic molecules with  $\pi$ -system of peptide bond or aromatic residues of peptide chains, and bonds between the unshared pairs of a two-coordinated nitrogen atom and -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH functional groups of amino acids or a (di)peptide bond.

For the most of newly synthesized oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines their antitumor activity *in vitro* was studied at the United States National Cancer Institute and established patterns of "structure-activity". The results of anticancer screening on 60 cancer cell lines showed that oxazolopyrimidines with NH-unsubstituted piperazine or 1,4-diazepane substituent at C(7) show significant growth inhibitory activity of tumor cells. Substitution of a hydrogen atom in the NH fragment of these substituents



by other groups (alkyl or sulfonyl) or the introduction in position 7 of oxazolopyrimidines piperidine fragment and aryl substituents leads to a significant reduction or loss of antitumor ability of these compounds. Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines and their functionally identical isomeric derivatives, oxazolo[5,4-*d*]pyrimidines, have close growth inhibitory, cytostatic and cytotoxic effects.

During the study of the mechanisms of anticancer action of oxazolopyrimidine derivatives, a new adenosine kinase inhibitor (ADK) was invented, which selectively acts on a long isoform of this enzyme. Primary studies of the adenosine kinase activity of two oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines and one oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine were performed on hamster kidney (BHK) cell lines with different expression of ADK isoforms at the Legacy Research Institute in Portland, Oregon, USA. 2,5-Diphenyl-7-piperazin-1-yl-oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine was found to non-selectively inhibit the growth of all cell lines at a concentration of 3  $\mu\text{M}$ . 2-(4-Methylphenyl)-5-phenyl-7-(1,4-diazepan-1-yl)-oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine was effective only at high doses (100  $\mu\text{M}$ ), whereas 2,5-diphenyl-7-piperazin-1-yl-oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine had a selective effect on a cell line with a long isoform of ADK. Secondary studies on glioblastoma cell lines GMB (human brain cancer) have confirmed the selectivity of the last one to the long form of adenosine kinase (ADK-L), indicating the prospect of creating oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine-based selective inhibitors of this enzyme responsible for various pathological conditions, including brain injury, epilepsy, vascular disease, cancer and diabetes.

Activity of 19 oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives against viruses that cause opportunistic infections, in particular Human cytomegalovirus (HCMV), Varicella Zoster Virus (VZV), Herpes Simplex Virus (HSV), Human Papilloma Virus (HPV) and BK-virus (BKV) was studied by *in vitro* antiviral screening at the University of Alabama at Birmingham. Primary antiviral analysis revealed that *N*-(2-morpholino-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-5-(4-methoxyphenethyl)-2-phenyloxazolo[4,5-*d*]pyrimidin-7-amine has a selective effect on BK-virus with a value of  $\text{EC}_{50} = 0.22 \mu\text{M}$  and  $\text{SI}_{50} = 85 \mu\text{M}$ , which indicates the prospects for the search for compounds with antiviral potential among these heterocycles. Using the molecular docking approach, oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives were evaluated as potential ATP-competitive

ligands of PI3K $\gamma$ , AKT1 and mTOR. The research was conducted using AutoDock Vina software. The obtained binding energies suggested good affinities of the compounds to ATP-binding sites of these enzymes. However, *in silico* experiments did not show correlation between docking energy and antiviral activity against BK virus for some of the tested oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines. This observation as well as finding that all compounds of this group can easily be accommodated at the ATP-binding sites indicates that another protein kinases may also be considered as their possible targets.

In addition, during the thesis project a convenient and original method for the synthesis of new previously unknown pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives with a dichloromethyl group at position 2 of the heterocyclic system was developed based on the cyclocondensation of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with 5-aminopyrazoles. Thus, 40 new pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines with alkyl, aryl or heteroaryl substituents at position 4 and alkyl or aryl groups at position 7 of the heterocyclic system were synthesized. The spatial structure and physicochemical properties were studied by methods of nuclear magnetic resonance, X-ray crystallography, mass spectrometry, IR spectroscopy and elemental analysis. X-ray diffraction analysis confirmed the course of cyclocondensation to obtain 2-dichloromethyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives. Their formation presupposes the primary attack by the exocyclic nitrogen atom of the pyrazole  $\alpha$ -position of enamide. The heterocyclic system of 7-(4-methylphenyl)-4-phenylpyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine has a flat structure. Phenyl substituents are actually also located in the same plane. The distribution of bond lengths in the central bicyclic system indicates the delocalization of the electron density, and in general they are characteristic for the system containing pyrazole and triazine heterocycles. In contrast to the last one, in the structure of 2-dichloromethyl-4-(2-methylphenyl)-7-phenylpyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine, the 2-methylphenyl group at position 4 and the heterocyclic platform are in different planes, as evidenced by X-ray structural examination of this compound.

Among the synthesized 2-dichloromethyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives, effective antitumor agents have been found. The following

critical factors for the exhibition of anticancer activity of pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives have been identified: the presence of a dichloromethyl moiety at position 2, as well as an aryl substituent at C(4) in the same plane as the heterocyclic platform.

To determine the possible mechanisms of anticancer activity of pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines, we used the COMPARE analysis, which consists in comparing the results of antitumor activity of the studied compounds with existing anticancer drugs for which the mechanism of action is already known. COMPARE analysis did not reveal any known antitumor drugs with similar action, which requires a more detailed study of the mechanism of anticancer action of the obtained pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines.

Studies of their antiviral activity have shown that they do not have a sufficient antiviral effect due to their high level of cytotoxicity. The activity of the compounds is quite low, with the exception of 2-dichloromethyl-4,7-diphenyl-pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine, which has a high toxicity ( $EC_{50} > 1.20 \mu M$ ) against Human cytomegalovirus compared to ganciclovir. From the point of view of selectivity, 2-dichloromethyl-4,7-bis(4-methylphenyl)pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine with a value of  $SI_{50} > 6$  against HCMV deserves attention.

The novelty of the work is as follows. The range of new oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives has been expanded to 35 compounds and a structure-activity relationship has been established in a number of these substances. For the first time, the Suzuki-Miyaura approach was used to functionalize these substances. The possible mechanism of anticancer action of oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives was studied for the first time and a new selective inhibitor of the long adenosine kinase isoform was found.

In addition, the interaction of 2-acylamino-3,3-dichloro-acrylonitriles with 5-aminopyrazoles was studied for the first time and previously unknown derivatives of 2-dichloromethylpyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine were synthesized. For the first time their anticancer, antiviral and vasodilatory activity was studied and the regularities of "structure-activity" were found.

The practical significance of the obtained results lies in the synthesis of new oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives with aryl and various amine moieties at position 7 and (bi) aryl substituents at positions 2 and 5 of the heterocyclic system, which is important for establishing relationship between the structure and antitumor activity. Among them were found a number of anticancer agents and a substance with antiviral potential against BK virus. Also based on the oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivative, a new selective inhibitor of the long adenosine kinase isoform has been developed, which is a promising target in the treatment of pathological conditions such as brain injury, epilepsy, vascular disease, cancer and diabetes.

In addition, a new preparative method for the synthesis of previously unknown 2-dichloromethyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine derivatives with alkyl, aryl or hetaryl substituents at position 4 and 7 of the heterocyclic system has been developed, among which substances with anticancer and vasodilatory potential have been found.

*Keywords:* oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines, oxazolo[5,4-*d*]pyrimidines, pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazines, purine bioisosteres, cyclocondensation, donor/acceptor properties, quantum-chemical calculations, frontier levels, parameter  $\phi_0$ , anticancer activity, selectivity, COMPARE correlation analysis, adenosine kinase inhibitor, antiviral activity, molecular docking, vasodilatory activity.