

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Новодворський Євгеній Миколайович

УДК 547.873: 547.78: 615.214.2:
615.272.4

ДИСЕРТАЦІЯ

Синтез конденсованих похідних 1,2,4-триазинів та їх модифікація

102 – Хімія

Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Новодворський Є.М.

Науковий керівник – Комаров Ігор Володимирович, доктор хімічних наук,
професор

Київ – 2023

Зміст

Анотація	6
Список умовних скорочень	10
Вступ	11
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ І ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ МОНО- ТА КОНДЕНСОВАНИХ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	16
1.1. Моноциклічні похідні [1,2,4]-триазолу	17
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 3-АЛКІЛТІО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНІВ	37
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 3-АРИЛ(АЛКИЛ)АМІНО-1,2,4-ТРИАЗИН-5- ОНІВ	70
3.1. Нуклеофільна модифікація 6-метил-3-метилсульфаніл-4Н-[1,2,4 триазин-5-ону	70
3.2. Синтез похідних 6-(4-метоксibenзил)-3-арил(алкіл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону	76
3.3. Синтез похідних 6-(4-R-бензил)-3-арил(алкіл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону	81
3.4. Синтез похідних 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразино-4Н-[1,2,4]-триазин-5-ону та 6-(трет- бутил)-3-гідразино-4Н-[1,2,4]-триазин-5-ону	85
3.5. Синтез похідних 6-R-[2-(6-метоксі-1Н-індол-3-іл)-етиламіно]-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону	90
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ	121
4.1. Одержання сполук з [1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7(8Н)-оновим скелетом	121
4.2. Отримання похідних 4Н-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онової гетероциклічної системи	125
4.3. Отримання трициклічних гетероциклів з фрагментом 1,2,4-триазину.	144
РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ	160
5.1. Антиоксиданти	160
5.2. Сполуки, що активні проти вірусу жовтої лихоманки (YFV)	166
5.3. Протисудомна активність	172
5.4. Пошук сполук, активних по відношенню до вірусу SARS-COV-2	178
Висновки	184
Список використаної літератури	185

Список публікацій здобувача

Статті в фахових періодичних виданнях

1. **Novodvorskyi Y.M.**, Lesyk R, Komarov I.V, Lega D, Zhuravel I, Moskalenko O, Sukhoveev V, Demchenko A.M. Synthesis and evaluation of anti-yellow fever virus activity of new 6-aryl-3-R-amino-1,2,4-triazin-5(4H)-ones. *Eur J Med Chem.* 2023. Vol. 248. P. 115117-115120.
2. **Novodvorskyi Y.M.**, Lega D, Komarov I.V., Zhuravel I, Moskalenko O, Demchenko A.M. Synthesis and antioxidant activity of 3-(2-R-ylidenehydrazinyl)-6-tert-butyl-4H-[1,2,4]triazin-5-ones. *Pharmacia.* 2022. Vol 69. №3. P. 719-731.
3. **Novodvorskyi Y. N.**, Bahlai O. Y., Komarov I. V., Demchenko A. M. Synthesis and antioxidant activity of derivatives of 8H-[1,2,4]triazolo[4,3-в][1,2,4]triazin-7-ones. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2020. Том 13. №5. С. 344-352.
4. **Новодворський Є. М.**, Суворова З. С., Комаров І. В., Полторацька Д. О., Москаленко О. В., Демченко А. М. Синтез і протисудомна активність похідних 6-алкіл(аралкіл)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2023. Том 16. № 5. С. 310-319.

Патенти на винахід

1. Застосування 8-(4'-гідрокси-3R-бензиліденаміно)-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-в][1,2,4]триазин-7-они, що проявляють антиоксидантні властивості: пат. 125823 Україна. №a201903443, заявл. 05.04.2019, опубл. 15.06.2022.
2. 6-(4'-метилбензил)-3-ариламіно-4H-[1,2,4]триазин-5-они, що проявляють протівірусну активність по відношенню до вірусу жовтої гарячки yellow fever: пат. 122986 Україна. № a201901527, заявл. 15.02.2019, опубл. 27.01.2021.

Патенти на корисну модель

3. 6-(4'-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они, що проявляють противірусну активність по відношенню до вірусу жовтої гарячки yellow fever: пат. 137227 Україна. №u201903442, заявл. 05.04.2019, опубл. 10.10.2019, Бюл. № 19/2019.

4. 8-(4'-гідрокси-3R-бензиліденаміно)-6-третбутил-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-они, що проявляють антиоксидантні властивості, що проявляють антиоксидантні властивості: пат. 135929 Україна. № u201901528, Заявл. 15.02.2019, Опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14/2019.

Тези доповідей на наукових конференціях:

1. **Novodvorskyi E.M., Komarov I.V.** Antiviral activity of of 6-(4-methylbenzyl)-3-arylamino-4H-[1,2,4]triazin-5-one derivatives against yellow fever. *Italian Conference on AIDS and Antiviral Research*: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ.конф., м. Рим, 12-14 жовт. 2020 р. Рим, 2020. С. 165.

2. **Novodvorskyi Y.M., Maziar A.S., Sukhovieiev V.V., Komarov I.V.** Synthesis and properties of derivatives of 3-hydrazino-1,2,4-triazines. *Координаційні сполуки: синтез і властивості*: зб. тез доп. доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Ніжин, 27-28 вер. 2018.). Ніжин, 2018. С. 38-39.

3. **Novodvorskyi Y.M., Maziar A.S., Baglay O.Y.** Synthesis and antioxidant properties of the derivatives of 8-(4-hydroxy-3R-benzylideneamino)-6-tert-butyl-8H-[1,2,4] triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazin-7 ions. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Харків, 19 вер. 2019 р.). Харків, 2019. С.85 (том 1).

4. **Новодворський Є.М., Тиченко О.О., Юдіна О.В.** Синтез та транквілізуюча активність похідних 3-циклоалкіламіно-6-г-1,2,4-триазин-5-онів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: тези всеукр. наук.-практ. конф. (м. Харків, 19 вер. 2019 р.). Харків, 2019. С.75 (том 1).

5. **Novodvorskyi Y.N., Baglay O.Y., Naumenko M., Komarov I.V.** Synthesis and antioxydant activity of 3-(n1-arylidenehydrazino)-6-tert-butyl-4h-[1,2,4]triazin-5-one derivatives. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 берез. 2020 р. : у 2-х т. – Харків : НФаУ, 2020. – Т. 2. – 57 с.*

6. **Новодворський Є. М., Полторацька Д. О., Москаленко О. В., Демченко А. М.** Пошук сполук, активних по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 серед г-амідів 6-метил-[1,2,4]-триазин-5-онів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2022 р. Харків, 2022. С. 259-260.*

Анотація

В рамках цього дослідження було обрано стратегію синтезу біологічно активних гетероциклічних сполук, відому в літературі як «синтез, орієнтований на різноманіття» (“diversity-oriented synthesis”, DOS). Спільним структурним фрагментом нових сполук, отриманих в дисертаційній роботі є 1,2,4-триазин. Початковим етапом синтезу нових субстратів стали реакції нуклеофільного заміщення алкілмеркапто-групи в 3-му положенні 1,2,4-триазинового циклу. Реагентами для даного типу реакцій стали гідразин та 3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5-они. Різноманіття субстратів створювалось за рахунок наявності різних алкільних та арильних замісників у 6-му положення вихідних 1,2,4-триазин-5-онів. Також різноманіття продуктів забезпечувалося наявністю 4-N-аміногрупи в молекулі 1,2,4-триазины (продукти дезамінування вихідних сполук). Таким чином було одержано бібліотеку 3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5-онів, які надалі було використано як стартові речовини в реакціях гетероциклізації та конденсації з утворенням основ Шиффа.

Також в якості нуклеофільних агентів для реакції заміщення в ядрі 1,2,4-триазины було використано аліфатичні та ароматичні аміни. Умови цих перетворень були ретельно оптимізовані. Кілька найпростіших представників отриманих сполук були піддані дослідженню на наявність протисудомної активності. Серед таких сполук можна виділити продукти заміщення 3-алкілмеркапто групи морфоліном, піролідіном та піперидином. Деякі з досліджених сполук продемонстрували протисудомну активність та седативний ефект в дослідах на тваринах. Логічним продовженням цієї частини дослідження став синтез продуктів взаємодії вихідних 3-алкілтіо-1,2,4-триазин-5-онів з деякими триптамінами та 2-фенілетиламінами. Було отримано велику кількість продуктів нуклеофільного заміщення в молекулах 1,2,4-триазинів.

На наступному етапі дослідження, з метою подальшого збільшення різноманіття цільових сполук були отримані N-заміщенні аміді 2-тіоетанових кислот. Синтез цих сполук здійснювався шляхом алкілування заміщених 3-меркапто-4N-[1,2,4]-триазин-5-онів за допомогою різних амідів

гелогенетанових кислот в розчинниках різної полярності. Продукти цієї реакції надалі було використано в реакціях циклізації для одержання сполук, в будові яких 1,2,4-триазини анельовані з іншими гетероатомами.

Важливим етапом досліджень стали реакції отримання гетероциклічних сполук з двома та трьома циклами в своїй структурі. Для цього похідні 1,2,4-триазинів було піддано реакції з сірковуглецем. В результаті було одержано сполуки, в молекулах яких є залишки 1,2,4-триазинову та 1,2,3-триазолу з вільною меркапто-групою. Ця функціональна група була надалі використана для синтезу нових субстратів шляхом алкілування алкілгалогенідами, які в структурі містили різні амідні компоненти.

Дослідження біологічної активності отриманих сполук проводились в кількох напрямках. Антиепілептична активність визначалась на тваринах в моделі коразолових судом. Антиоксидантну активність оцінювали в експериментах *in vitro* на моделі штучного окисного стресу з використанням емульсії ліпопротеїнів жовтка як субстрату, чутливого до окислення. Активність проти вірусу жовтої лихоманки було визначено в скринінгових тестах на клітинах Vero. Активність проти вірусу SARS-COV-2 була оцінена методом молекулярного докінгу. В кожному з цих досліджень були знайдені сполуки, які проявляють біологічну активність на рівні відомих стандартів.

Abstract

As part of this study, a strategy for the synthesis of biologically active heterocyclic compounds, known in the literature as "diversity-oriented synthesis" ("DOS"), was chosen. The common structural fragment of the new compounds obtained in the dissertation work is 1,2,4-triazine. Reactions of nucleophilic substitution of the alkylmercapto group in the 3rd position of the 1,2,4-triazine cycle became the initial stage of the synthesis of new substrates. The reagents for this type of reaction were hydrazine and 3-methylmercapto-1,2,4-triazin-5-one. The variety of substrates was created due to the presence of various alkyl and aryl solvents in the 6th position of the starting 1,2,4-triazin-5-ones. The diversity of the product is also

provided by the presence of the 4-N-amino group in the 1,2,4-triazine molecule (deamination products of the original compounds). In this way, a library of 3-hydrazinyl-1,2,4-triazin-5-ones was obtained, which were also used as starting materials in heterocyclization and condensation reactions with Schiff-based formation.

Aliphatic and aromatic amines were also used as nucleophilic agents for the substitution reaction in the 1,2,4-triazine nucleus. The conditions of these transformations were optimized again. Several of the simplest representatives of the obtained compounds were tested for anticonvulsant activity. Among such compounds, the products of substitution of the 3-alkyl mercapto group with morpholine, pyrrolidine and piperidine can be distinguished. Some of the studied compounds have demonstrated anticonvulsant activity and sedative effects in animal studies. The logical continuation of this part of the research was the synthesis of the reaction products of the original 3-alkylthio-1,2,4-triazin-5-ones with some tryptamines and 2-phenylethylamines. A large number of products of nucleophilic substitution in 1,2,4-triazine molecules was obtained.

At the next stage of research, in order to further increase the variety of target compounds, N-substituted amides of 2-thioethane acids were obtained. The synthesis of these compounds was carried out by alkylation of substituted 3-mercapto-4H-[1,2,4]-triazin-5-ones with the help of various amides of halogenated acids in solvents of different polarity. The products of this reaction were used in cycle reactions to obtain compounds in the structure of which 1,2,4-triazines are annealed with other heteroatoms.

Reactions for obtaining heterocyclic compounds with two and three rings in your structure became an important stage of research. This 1,2,4-triazine derivative was subjected to a reaction with carbon disulfide. As a result, compounds were obtained, the molecules of which contain residues of 1,2,4-triazine and 1,2,3-triazole with a free mercapto group. This functional group was used for the synthesis of new substrates by alkylation with alkyl halides, which contained various amide components in the structure.

Studies of the biological activity of the obtained compounds were carried out in several directions. Antiepileptic activity was determined in animals in the corazol seizure model. Antioxidant activity was evaluated in in vitro experiments on a model of artificial oxidative stress using yolk lipoprotein emulsion as a substrate sensitive to oxidation. Activity against yellow fever virus was determined in screening tests on Vero cells. The activity against the SARS-COV-2 virus was evaluated by the method of molecular docking. In each of these studies, compounds were found that show the activity of biological substances at the level of known standards.

Список умовних скорочень

ADME – абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення

DMF – диметилформамід

DMSO, ДМСО – диметилсульфоксид

PPA – поліфосфорна кислота

PTSA – п-тозилсульфокислота

TBAB – тетрабутиламонію бромід

TEA – триетиламін

TFA – трифторооцтова кислота

YF – жовта гарячка

YFV – вірус жовтої гарячки

АОА – антиоксидантна активність

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ІПС – ізопропанол, пропан-2-ол

ПЕП – протиепілептичні препарати

ПМР – протонний магнітний резонанс

ТМС, TMS – тетраметилсілан

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

Вступ

Актуальність теми

В сучасній медичній хімії надзвичайно популярним та актуальним є напрямок досліджень, який виник на рубежі XX-XXI століть, і отримав назву «синтез, орієнтований на різноманіття» (“diversity-oriented synthesis”, DOS). Згідно з визначеннями, сформульованими Шрайбером [S. L. Schreiber, Science 2000, 287, 1964–1969.] та Спрінгом [D. R. Spring, Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 3867–3870] DOS передбачає цілеспрямоване використання ефективних хімічних перетворень для синтезу бібліотек сполук, що мають велике різноманіття структур і функціональних груп. Показано, що DOS може бути ефективним інструментом пошуку нових біологічно активних сполук та їх оптимізації для використання в медицині [O'Connell, K. M., Galloway, W. R., & Spring, D. R. (2013). The Basics of Diversity-Oriented Synthesis. Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology, 1-26.]. Дана робота базується на одному з підходів DOS, а саме – синтезу бібліотек з невеликої кількості вихідних сполук, структура і хімічні властивості яких дозволяють урізноманітнити цільові сполуки шляхом реакцій з відповідними реагентами. Вихідними сполуками слугували високофункціоналізовані похідні 1,2,4-триазину, вибір яких керувався наступними міркуваннями. По-перше, серед похідних 1,2,4-триазину відомовелику кількість сполук із корисними біологічними активностями. Серед цього ряду похідних найбільше виділяються:

Ламотриджин (6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін) – це синтетичний лікарський засіб, який використовується переважно при судомках, що виникають під час епілепсії. Також може використовуватися при парціальних нападах, біполярному розладу та при синдромі Леннокса-Гасто. Але сам препарат має досить багато побічних ефектів.

6-Азаурацил – препарат основним використанням якого є пригнічення розвитку клітин зі зміненим генотипом.

Ремдесивір (2S)-2-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідроксіоксолан-2-іл)метил 2-метилпропаноат) – це синтетичний протівірусний препарат. Його використовують для лікування гарячки Ебола та гарячки Марбург. Також доведена його ефективна дія проти інших РНК-вмісних вірусів, зокрема гарячка Ласса, вірус Гендра, COVID-19.

Наразі ведуться інтенсивні пошуки нових препаратів серед похідних 1,2,4-тріазинів. Підтвердженням цьому є клінічні випробування препарату Ресметірому (2-(3,5-Дихлор-4-((5-ізопропіл-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)окси)феніл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-(1,2,4)тріазин-6-карбонітрил). Дія препарату направлена на лікування неалкогольного стеатогепатиту. Іншим препаратом є Обельдесивір ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]тріазин-7-іл)-5-ціано-3,4-дигідроксіоксолан-2-іл)метил 2-метилпропаноат), якій зараз проходить фазу клінічних випробувань для лікування хворих на COVID-19.

Саме тому пошук нових речовин, які в своїй будові включатимуть ядро 1,2,4-тріазину та можуть мати потенційну біологічну активність є досить актуальним.

Окрім того, однією з причин обрання теми дисертації стала проблема утилізації непридатних до використання засобів захисту рослин. Ці непридатні пестициди, на жаль, ще в великій кількості присутні на багатьох складах України. Тому нашу увагу привернула діюча речовина некондиційного гербіциду Зенкор (або Метрибузин) – 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4Н-[1,2,4]тріазин-5-он, що містить в своєму складі декілька реакційноздатних центрів, придатних для подальшої функціоналізації даної сполуки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі супрамолекулярної хімії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка та пов'язана з тематикою науково-дослідницьких робіт Київського національного університету імені Тараса Шевченка (пошук нових біологічно активних речовин). Значна частина біологічних досліджень, що були

виконані в рамках цієї дисертаційної роботи, були виконані в Інституті фармакології та токсикології НАМН України. Частина експериментальної роботи та дослідження структур одержаних сполук була виконана на потужностях ТОВ «НВП Укроргсинтез». Дослідження протівірусної активності проводилось в рамках міжнародної скринінгової програми в лабораторіях Південного науково-дослідницького інституту (Бірмінгем, штат Алабама). Методом молекулярного докінгу було спрогнозовано протівірусну дію широкого ряду синтезованих речовин в рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV) по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 на чотирех найбільш відомих мішенях.

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження стали розробка препаративних методик отримання заміщених 1,2,4-триазинів та їх подальші перетворення в нові сполуки з метою отримання бібліотек сполук з великим хімічним різноманіттям, а також дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих сполук.

Для досягнення поставленої мети були виконані такі завдання:

- Синтезувати прості похідні 1,2,4-триазинів, які будуть відігравати роль вихідних сполук для подальших досліджень.
- Синтезувати більш складні похідні та олігогетероциклічні сполуки, які містять 1,2,4-триазиновий цикл у своєму складі, похідні триптамінів та інших біологічних субстратів.
- Дослідити та підтвердити структуру одержаних сполук за допомогою фізичних методів досліджень.
- Дослідити якомога більшу кількість одержаних субстратів на наявність різних видів біологічної активності.

Об'єкт дослідження: різноманітні похідні 1,2,4-триазинів з аліфатичними, арильними та гетероциклічними замісниками; олігогетероциклічні сполуки з фрагментом 1,2,4-триазину в своїй структурі.

Предмет дослідження: умови перетворень 1,2,4-триазинів в більш складні заміщені субстрати та умови утворення нових різноманітних анельованих гетероциклічних сполук на основі 1,2,4-триазинів. Дослідження фізико-хімічних констант та біологічної активності синтезованих субстратів.

Методи дослідження

Органічний синтез, одновимірна та двовимірна ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C , елементарний аналіз, масс-спектроскопія, високоефективна рідинна хроматографія.

Наукова новизна отриманих результатів

Розроблено, відпрацьовано та модифіковано препаративні методики отримання нових сполук ряду 1,2,4-триазинів, встановлено та доведено структуру продуктів та напівпродуктів. Показано, що можливо синтезувати велику кількість нових неописаних похідних 1,2,4-триазинів, виходячи з декількох простих високофункціоналізованих вихідних сполук. Показано наявність різноманітної біологічної активності нових похідних триазинів (протиепілептична, проти YFV, проти SARS Cov 2). Отримано результати за якими кілька речовин є хітами біологічних досліджень.

Практичне значення отриманих результатів

В рамках дослідження синтезована значна кількість різноманітних похідних 1,2,4-триазинів, перспективних для подальшої оптимізації з метою отримання кандидатів у лікарські засоби. Знайдено сполуки, що мають високу антиоксидантну, протисудомну та противірусну активності. Сполуки з найбільш вираженою біологічною активністю рекомендовано ї для подальших тестів. Оптимізовані методики синтезів можуть бути використані іншими вченими для отримання аналогічних сполук.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом була опрацьована література за темою дисертації. Систематизація описаних даних, систематизація та оформлення одержаних результатів, основних обсяг експериментальної роботи, аналіз та інтерпретація результатів біологічних досліджень, підтвердження індивідуальності та чистоти нових

сполук, їх структури були виконані здобувачем особисто. Обговорення проміжних та кінцевих результатів та постановку завдань наукового дослідження відбувалось з науковим керівником, д.х.н, проф. Комаровим І.В. Значна частина біологічних досліджень була проконтрольована та проаналізована на базі Інституту фармакології та токсикології НАМН України. ЯМР дослідження були виконані спільно з Козицьким А. (ТОВ «НВП Укроргсинтез», Україна).

Апробація матеріалів дисертації

Результати дослідження, які було покладено в цю дисертацію, було представлено на таких конференціях: Italian Conference on AIDS and Antiviral Research (Рим, 2020), Координаційні сполуки: синтез і властивості (Ніжин, 2018), Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку (Харків, 2019, 2 тез), Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів (Харків, 2020), Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації (Харків, 2022) та інших.

Публікації

За результатами дисертації було опубліковано 4 статті в українських та міжнародних профільних журналах (Одна Скопус першого квартилю (спеціальність – органічна хімія), друга – Скопус 3-го квартилю, дві – українські (спеціальність – фармакологія і фармація; включені до дисертаційної роботи, зважаючи на її міждисциплінарний характер). За результатами досліджень одержано 2 патенти України на винахід та 2 патенти України на корисну модель. Результати досліджень були представлені в 6 тезах доповідей на конференціях.

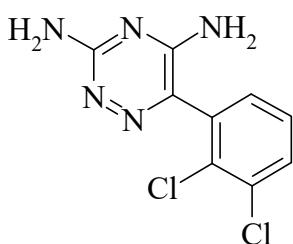
Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота виконана на 202 сторінках та складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (150 найменувань). Дисертація містить 110 рисунків та 18 таблиць.

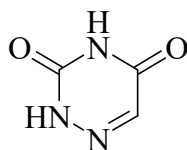
Ключові слова: синтез, спрямований на різноманіття, 1,2,4-триазини, YFV, SARS-CoV-2, біологічна активність.

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ І ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ МОНО- ТА КОНДЕНСОВАНИХ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

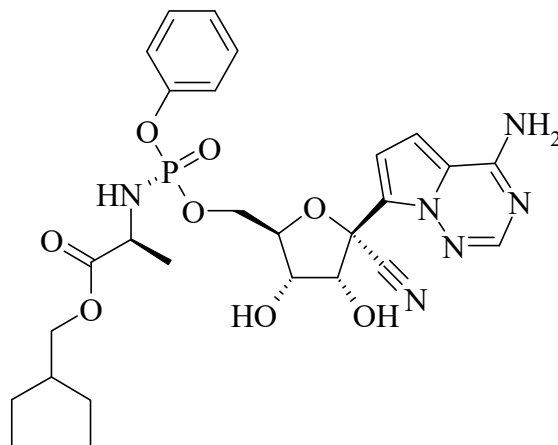
Серед похідних 1,2,4-триазины вже знайдено і впроваджено в практичну діяльність ряд лікарських засобів. Нижче приведені структурні формули відомих лікарських засобів, що були наведені у вступі до дисертації:



Ламотриджин

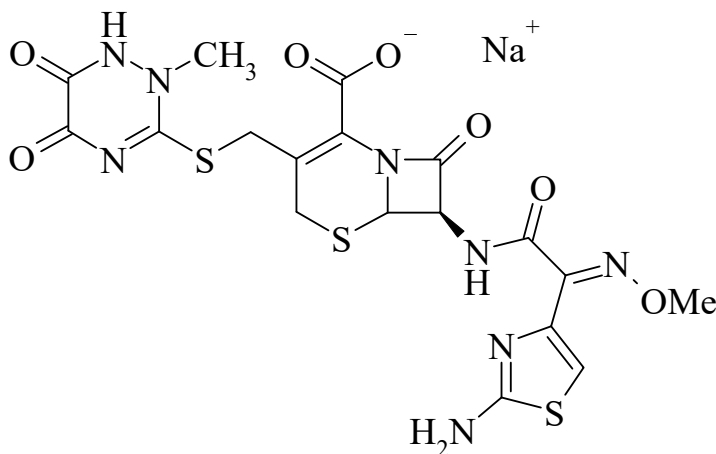


6-азаурацил



Ремдесівір

Одним з найбільш ефективних антибіотиків групи цефалоспоринів є цефтріаксон, який теж містить в своєму складі 1,2,4-триазинове кільце:



Цефтріаксон

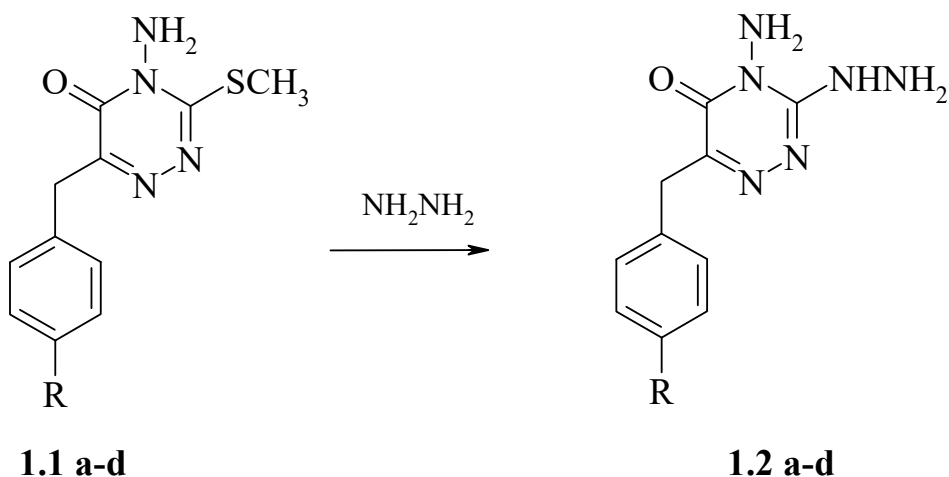
Тому пошук нових сполук з потенційною біологічною активністю в даному ряду надзвичайно актуальний. Бурхливий розвиток синтезу похідних 1,2,4-триазинов був започаткований в роботах A.Dornow [1,2] ще в 1964-му році. Слід зазначити, що по синтезу похідних 1,2,4-триазинов була надрукована

монографія в 1990 році [3]. У представленому огляді систематизовані методи синтезу і хімічні властивості моноциклічних та конденсованих похідних 1,2,4-триазину.

1.1. Моноциклічні похідні [1.2.4]-триазолу

В рамках дослідження [4] кип'ятінням 4-аміно-3-меркапто-6-R-бензил-1,2,4-триазинону-5 **1.1** з надлишком 80 %-го гідразингідрату в пропанолі-2 протягом 3 годин з високими виходами (65 – 87.5%) були одержані похідні 4-аміно-6-R-бензил-3-гідразинил-1,2,4-триазинону-5 **1.2 a-d**. Подібні реакції є добре вивченими та проходять з кількісними виходами. Чистота одержаних субстратів коливалася в діапазоні 85-95% (За даними ПМР). Очистка продуктів виконувалася методом кристалізації із спиртових розчинників. Одержані речовини є досить універсальними та поліфункціональними, їх можна використовувати для широкого класу подальших перетворень. Для прикладу, це можуть бути алкілювання, діазотування та реакції утворення нових циклів.

Схема 1.1

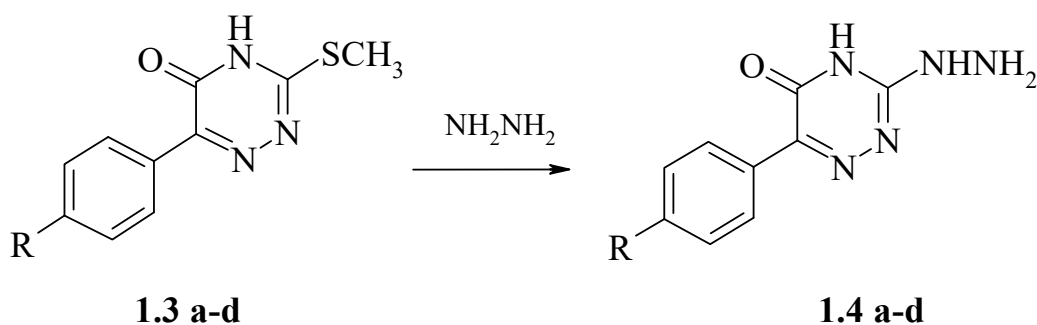


де **1.1** та **1.2** R=a) H, b) OCH_3 , c) CH_3 , d) Cl

Подібним чином взаємодіяли з 80%-м розчином гідразингідрату і дезаміновані субстрати **1.3 a-d** в четвертому положенні гетероциклічної системи. Показано, що при R=H (сполука **1.4 a**) вихід становив лише 35%, тоді

як при R=Cl, Br, F (сполуки **1.4 b-d**) вихід зменшувався та становив (31%, 19% та 18% відповідно) [5]. В той же час, аналогічна реакція нуклеофільного заміщення метилмеркапто групи молекулою гідразину в 4-аміно-3-метилтіо-6-феніл-1,2,4-триазинону-5 проходила зі значно більшим виходом 82%. Тобто, наявність 4-аміно групи у фрагменті 1,2,4-триазинону знижує кількість побічних процесів та збільшує конверсію та вихід кінцевих продуктів.

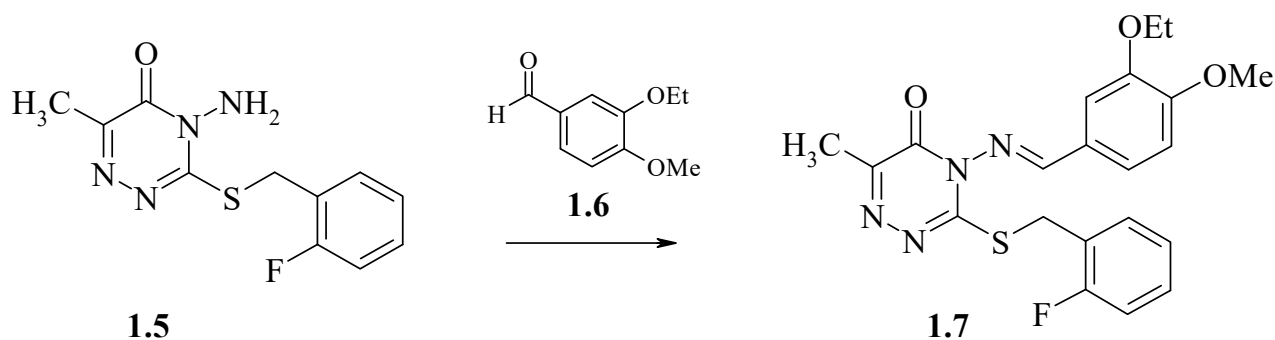
Схема 1.2



де 1.3 та 1.4 а) R=H, б) F, в) Cl, г) Br

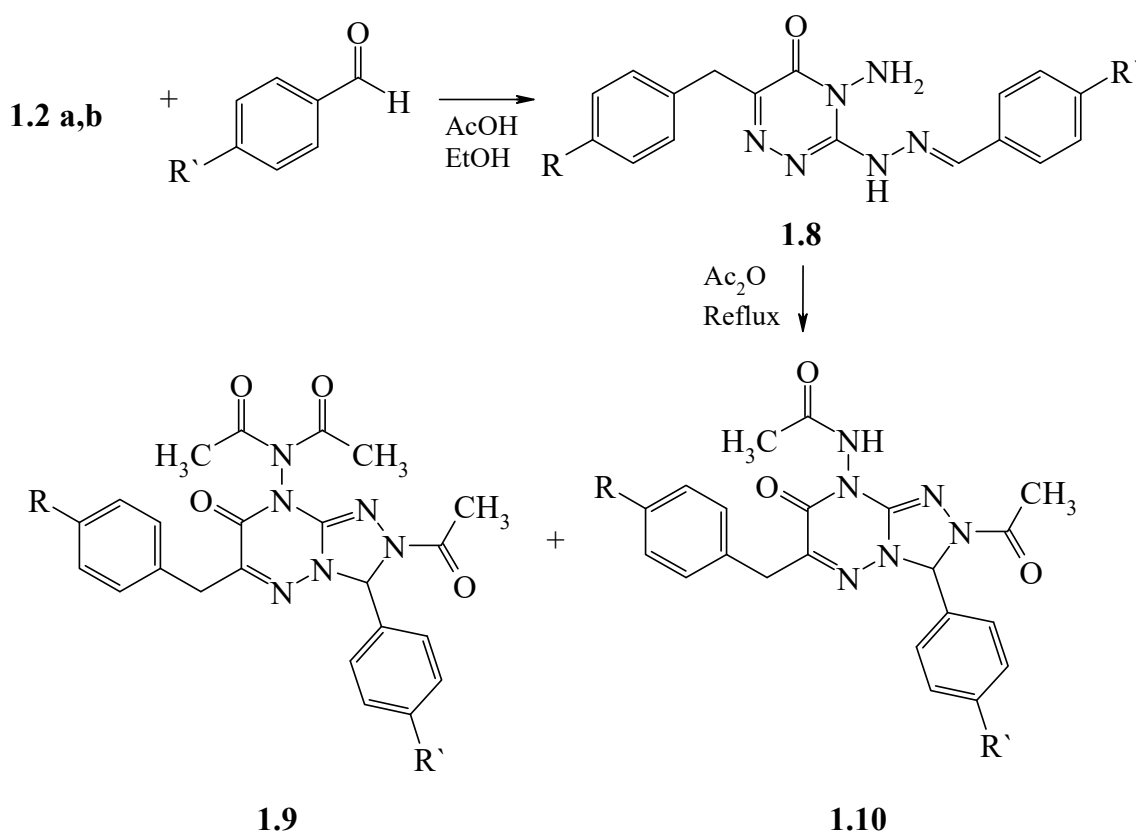
4-[(3-Етоксі-4-метоксibenзиліден)-аміно]-3-(2-флуоробензилсульфаніл)-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **1.7** був запатентований [6] якості інгібітора цитокінів у організмі, а саме для пригнічення виділення деяких видів інтерлейкінів та інтерферону. Саме такі речовини можуть бути використані для лікування автоімунних захворювань людини. Субстрат з біологічною активністю **1.7** був одержаний кип'ятінням еквімолярних кількостей 4-аміно-3-(2-флуоробензилсульфаніл)-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **1.5** з 3-метоксі-4-метоксibenзальдегідом **1.6** в середовищі етанолу та в присутності оцтової кислоти (Схема 1.3).

Схема 1.3



Іншим використанням основ Шиффа на 1,2,4-триазилах може бути їх подальша циклізація з утворенням анельованих 1,2,4-триазолів [4]. При кип'ятінні аміногідразинів **1.2 a,b** з заміщеними бензальдегідами в етанолі та оцтовій кислоті отримуються основи Шиффа **1.8**, які надалі піддавши тривалому кип'ятінню в оцтовому ангідриді перетворюються в суміш ацитильованих циклічних продуктів **1.9** та **1.10**. Ці кінцеві речовини мають у своїй структурі фрагменти 1,2,4-триазинових та 1,2,4-триазолів. В даному дослідженні було встановлено, що триазотетразини є сумісними з CYP1A1-рецептором (були використані програми EAdock29 та Swissdock). Це рецептор, який належить до родини CYP1 цитохромів Р-450. Основна функція цієї родини цитохромів полягає у метаболізмі ліків та стероїдів (особливо це стосується естрогенів), метаболізм арахідонової та поліненасичених жирних кислот. Іншою функцією цих цитохромів є детоксикація бензо[а]пірену в організмі (перетворення його в неактивну форму (+)-бензо[а]пірен-7,8-дигідродіол-9,10-епоксиду).

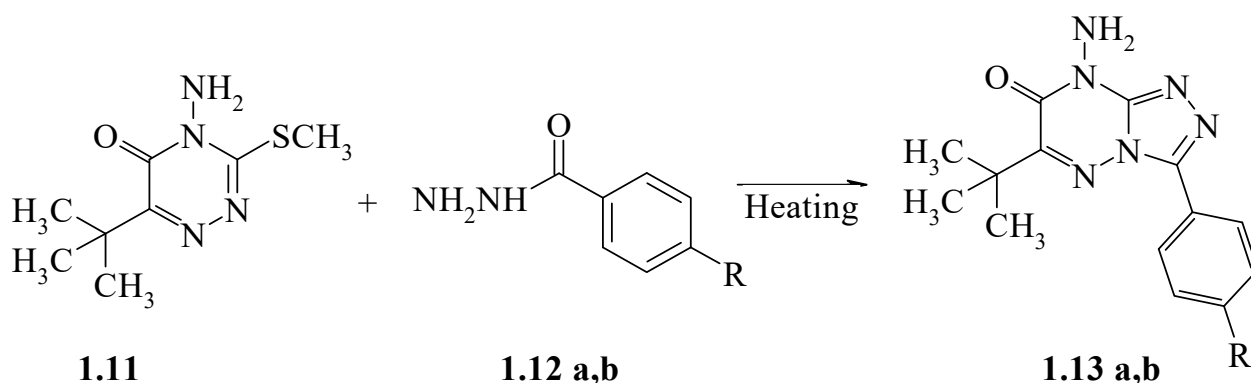
Схема 1.4



де R=H, OMe, R'=H, NO₂, Me, Cl

В роботі [7] показано, що сплавлення метрибузину **1.11** з бензогідрозидами **1.12 a-b** (Схема 1.5) супроводжується не тільки нуклеофільним заміщенням метилтіогрупи на фрагмент відповідного гідразиду, але й супроводжується спонтанною циклізацією з утворенням біциклічних 7,8-дигідро-[1,2,4]триазоло [4,3-b][1,2,4]триазин-7-онів **1.13 a-b** з виходами 52-64%. Наявність N-аміногрупи в складі сполуки **1.11** свідчить про два теоретично можливих напрямки протікання подальшої реакції циклізації. Але наявність в спектрах ^1H ЯМР продуктів циклізації двопротонного синглету N-аміногрупи при 6.02 – 6.06 м.ч. однозначно доводить, що утворюється лише похідні 8-аміно-6-(трет-бутил)-3-арил-7,8-дигідро-[1,2,4]триазоло [4,3-b][1,2,4]триазин-7-онів **1.13 a-b**.

Схема 1.5



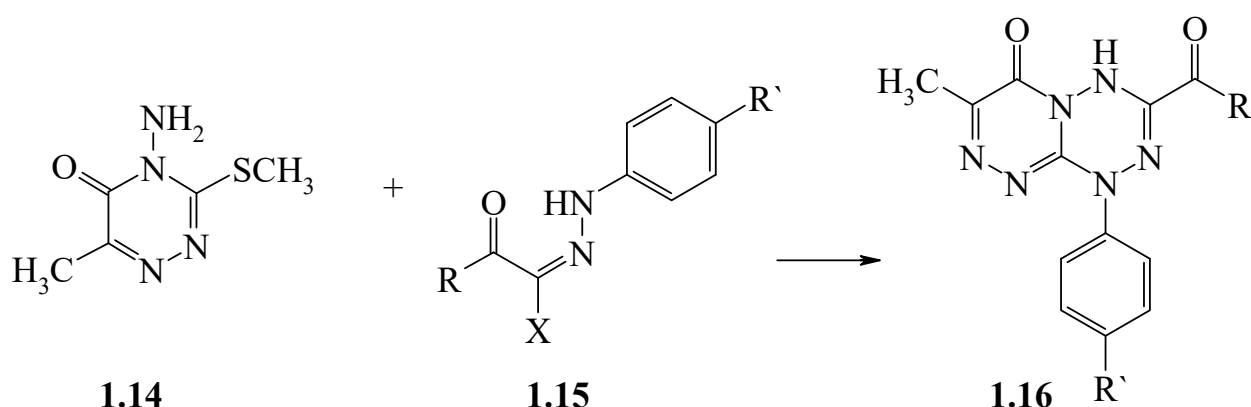
Де **1.12** та **1.13** R= a) Cl, b) Br

Ця реакція має препаративне значення через можливість використання різних гідразидів та варіювання арильного залишку в них. Можливим розвитком подібних перетворень було б використання гідразидів гетероциклічних кислот та їх циклізації з метрибузином **1.11**.

Нагріванням 4-аміно-6-метил-3-метилсульфанил-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **1.14** з 2-оксо-N-фенілацетогідразойл хлоридами або бромідами **1.15** в піридині [8] (Схема 1.6) був синтезований ряд 1,4-дигідро-6H-[1,2,4]триазино[4,3-b][1,2,4,5]тетразин-6-онів **1.16**. Такий метод синтезу дає змогу отримати різні

класи продуктів, оскільки залишок R може бути різним і в залежності від цього продукти можуть відноситися до класів амідів, естерів або кетонів.

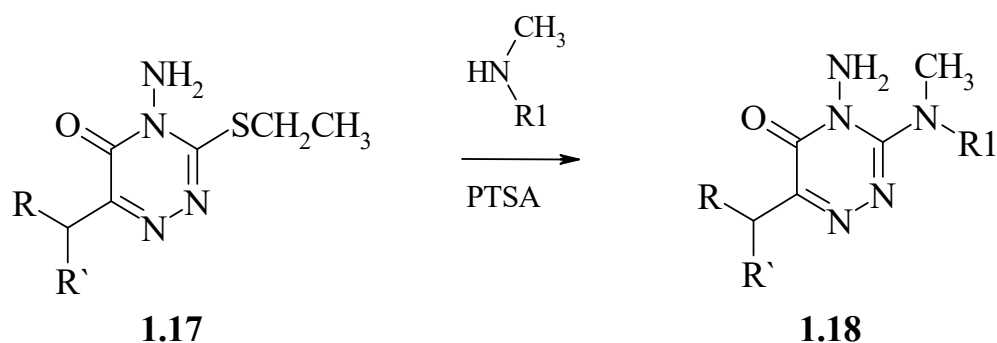
Схема 1.6



Де R=Me, Ph, нафтил, OC_2H_5 , $NHPh$; ; $R' = H, Me, Cl$; X=Cl або Br

Присутність тіоетокси групи в 3-му положенні 1,2,4-триазинового циклу **1.17** викиликає високу активність при нуклеофільному заміщенні аліфатичними амінами (Схема 1.7) [9]. Заміщення проходить при нагріванні 4-аміно-3-етилсульфаніл-6-(CHR, R_1)-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **1.17** з аліфатичними амінами в присутності каталітичних кількостей оцтової кислоти та PTSA та одержанням продуктів нуклеофільного заміщення **1.18**.

Схема 1.7

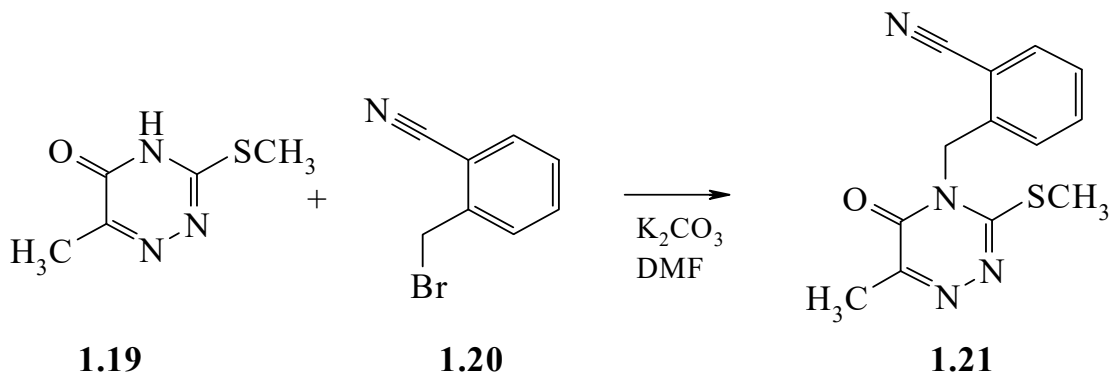


Де R, $R' = H, C_2H_5$, $R_1 = H, CH_3$

Алкілювання [10] 6-метил-3-(метилтіо)-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **1.19** орто-бромметилбензонітрилом **1.20** в присутності поташу та в середовищі сухого ДМФ приводить до одержання 2-(6-метил-3-метансульфаніл-5-оксо-5H-[1,2,4]триазин-4-їлметил)-бензонітрилу **1.21** (Схема 1.8). Отримана речовина

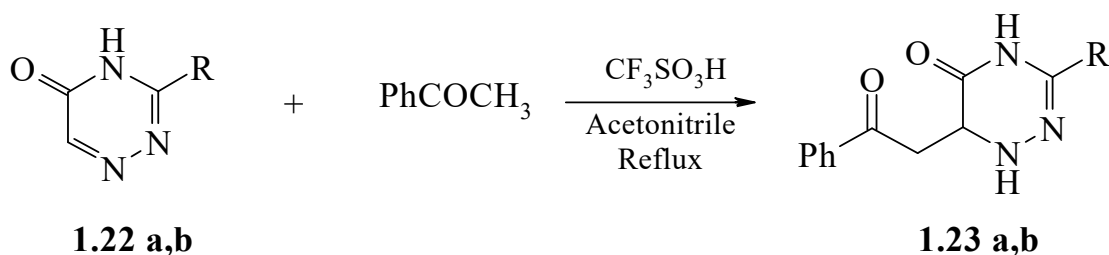
1.20 показала високу активність по відношенню до ДППІ (дипептидилпептидази 4). Такі речовини використовуються в фармакотерапії сахарного діабету другого типу.

Схема 1.8



В молекулах 1,2,4-триазин-5-онів **1.22 a,b** можливе нуклеофільне приєднання по C=N зв'язку, якщо це положення не зайняте іншим замісником. В результаті дії надлишку ацетофенону в кислому середовищі (в данному випадку – метансульфо кислоти) і кип'ятіння цієї суміші в ацетонітрилі вдалося отримати продукти приєднання по 6-му положенні гетероциклу (Схема 1.9) [11]. Отримані 1,6-дигідро-1,2,4-триазин-5-они **1.23 a,b** не є ароматичними сполуками, саме тому реакція C=N приєднання проходить важко і виходи становлять всього лише 13 та 35% (для -SMe та -Ph замісника відповідно). Також для ізомеру з -SMe замісником в 3-му положенні відзначається значні виділення метантиолу (CH₃SH). Низький вихід та факт виділення метантиолу свідчить про значний перебіг побічних реакцій і невисоку стійкість 3-(тіоалкіл)-1,2,4-триазин-5-онів в умовах даної реакції.

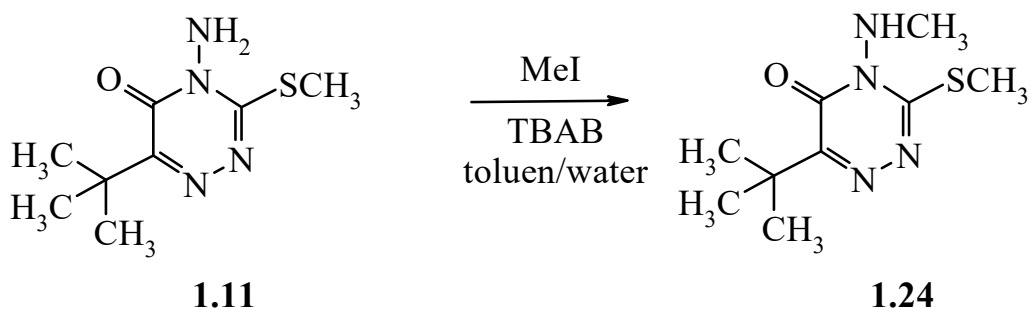
Схема 1.9



де **1.23 a)** R=Ph, **b)** R=SMe

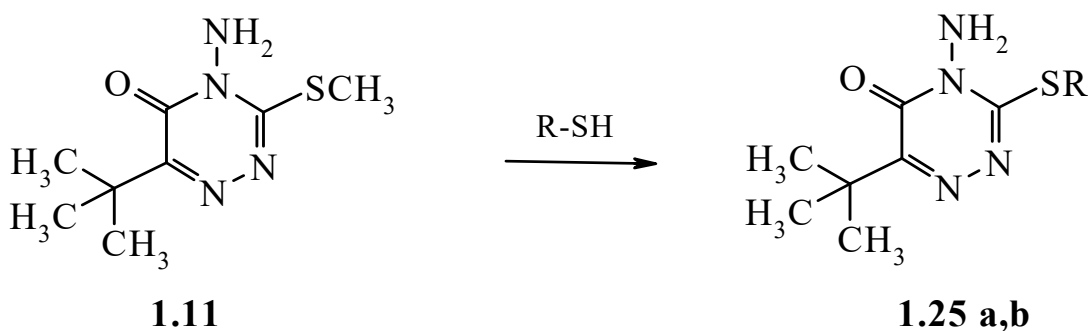
Інший варіант алкілювання було проведено з 6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-онами **1.11** (метрибузин, гербіцид для пасльонових [12]), який проалкілювали метил йодидом по N-аміногрупі в середовищі вода-толуен з використанням міжфазного переносника, тетрабутиламонію броміду [13]. Таким чином був одержаний 6-трет-бутил-4-метиламіно-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-он **1.24** з високим виходом (Схема 1.10).

Схема 1.10



Модифікація молекули метрибузину **1.11** також можлива в напрямку пересульфування метилтіогрупи. Реакція проводиться під впливом гідроксиду натрію і ендогенного тіолу (Схема 1.11) [14]. В якості тіолів було використано циклогексилтіол та трет-бутилтіол з одержанням відповідних тіолів **1.25 a,b**.

Схема 1.11

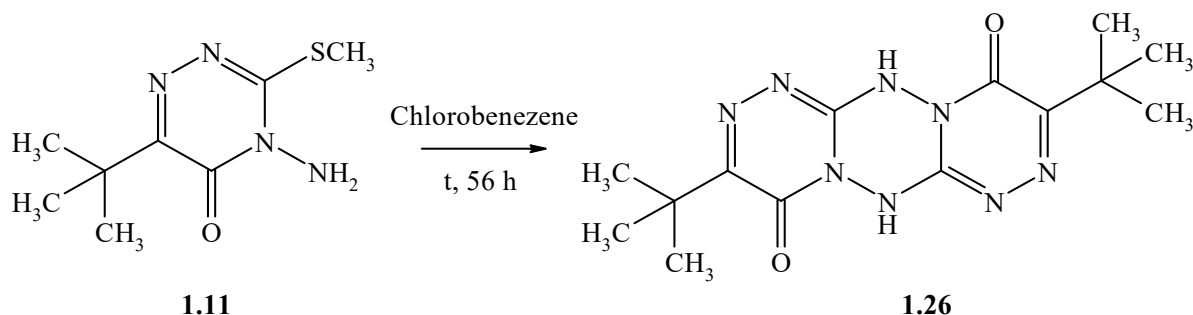


Де R= cyclohexyle, C(CH₃)₃

Спроби пересульфування метрибузину, у випадку коли тіолом виступав 3-метил-тіофенол закінчилися невдачею. Перетворення відбувалося при нагріванні реакційної суміші в хлоробензені, але активність 3-метил-тіофенолу виявилася недостатньою - було отримано продукт димеризації метрибузину з

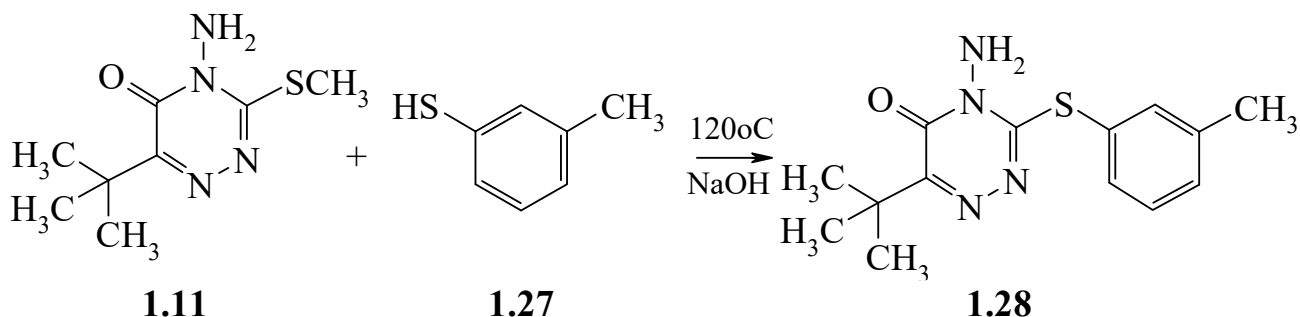
утворенням трициклічної гетероциклічної системи біс([1,2,4]триазино)[4,3-b:4',3'-e][1,2,4,5] тетразін-4,10-(6*H*,12*H*)-діону **1.26** [14] (Схема 1.12).

Схема 1.12



Попри попередній невдалий результат, продукт пересульфування метрибузину з 3-метилтіофенолом **1.27** все ж таки вдалося отримати. Виконано це було шляхом змішування метрибузину **1.11** з 3-метилбензотіолом та додавання каталітичної кількості гідроксиду натрію при 120 °C (Схема 1.13). В цьому випадку вдалося отримати продукт пересульфування метрибузину арилтіолом **1.28**. [14]

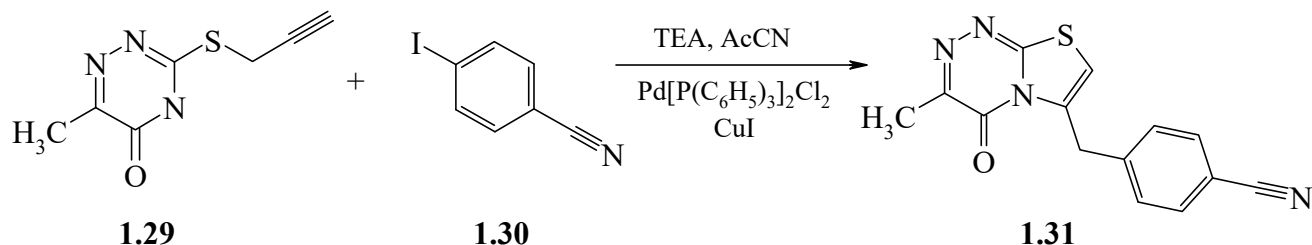
Схема 1.13



Для похідних 1,2,4-триазинів були також описані реакції кросс-каплінгу. В дослідженні [15] було показано, що наявність протону в 4-му положенні гетероциклічної системи ніяк не заважає нормальному проходженню реакції Соногашири. Прикладом цьому виступає перетворення за участю 6-метил-3-пропен-2-їнілсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **1.29**, з вільною амідною компонентою, який вступав у комбіновану реакцію каплінгу-циклізації з парайодобензонитрилом **1.30** (Схема 1.14). Оскільки умови перетворення включали наявність паладієвого каталізатора та одновалентного йодиду купруму можна

зробити висновок, що відбувалися дві послідовні паладій-каталізовані реакції. Таким чином був одержаний 4-(3-метил-4-оксо-4*H*-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-6-їлметил)бензонітрил **1.31**.

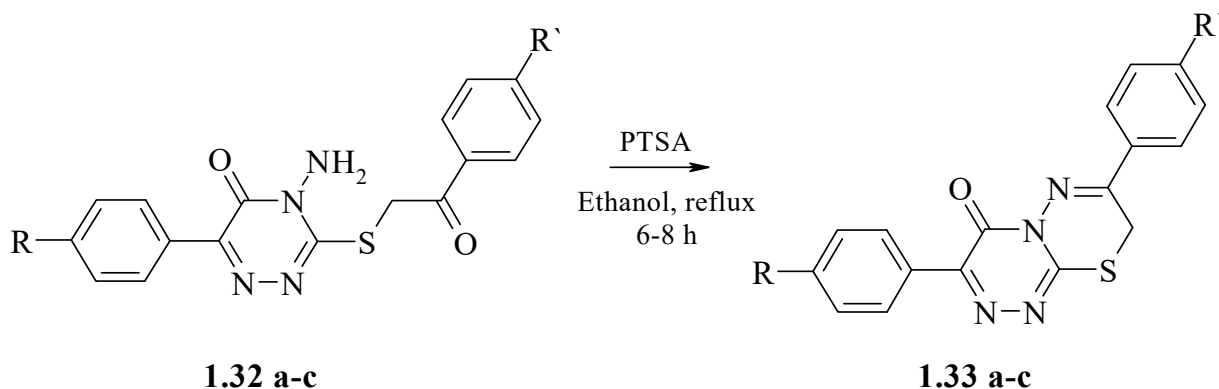
Схема 1.14



З першого погляду, в даній реакції має відбуватися постадійні перетворення типу реакція Соногашири - міграція зв'язку-циклізація фінальної молекули, але був вивчений хімізм процесу і запропонований такий механізм перстворення. Термінальний алкін вступає в стадію 1,2-вклинювання паладієвого фрагменту в СН-зв'язок алкіну. Після цього відбувається координування паладію до амідної компоненти молекули і утворення 3-метил-4*H*-тіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онового циклу, після чого відбувається класична реакцію каплінгу на п-йодобензонітрил з утворенням продукту **1.31**.

У випадку коли у молекулі замість метилтіогрупи в положенні 3 гетероциклічної системі присутній тіюфенацильний фрагмент, то кип'ятіння

Схема 1.15



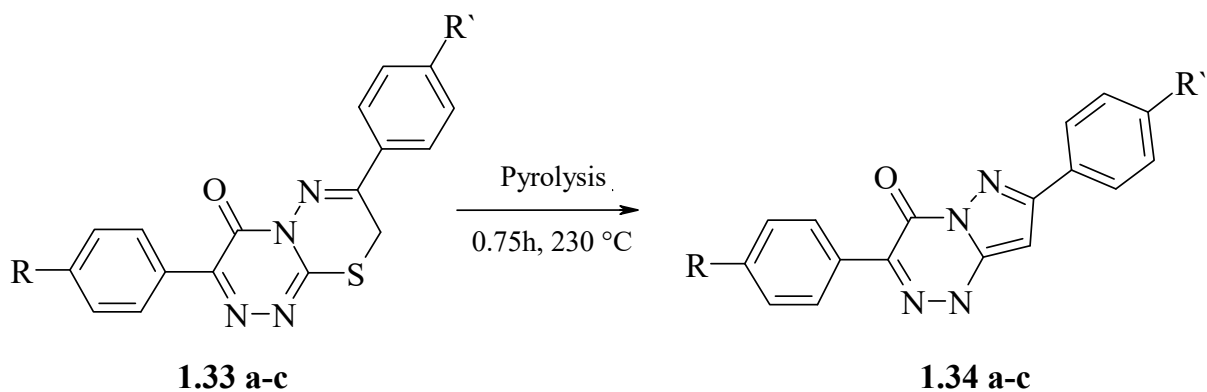
де **1.32-1.33**: R, R' = **a)** H, **b)** OCH₃, **c)** Cl

сполук **1.32 а-с** з каталітичними кількостями пара-толуенсульфоїкислоти (PTSA) в етанолі протягом 6-8 годин приводила до утворення ряду похідних

[1,2,4]триазино[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів **1.33 а-с** з виходами 69-75%. [16] (Схема 1.15).

Піроліз в вакуумі сполук **1.32 а-с** при 230 °С протягом 45 хвилин призводить до отримання представників нової гетероциклічної системи піразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-ону **1.33 а-с** з досить високими виходами [16] (Схема 1.16). Жорсткі умови перетворення сприяють легкому процесу екструзії сульфуру з молекули **1.32 а-с**.

Схема 1.16

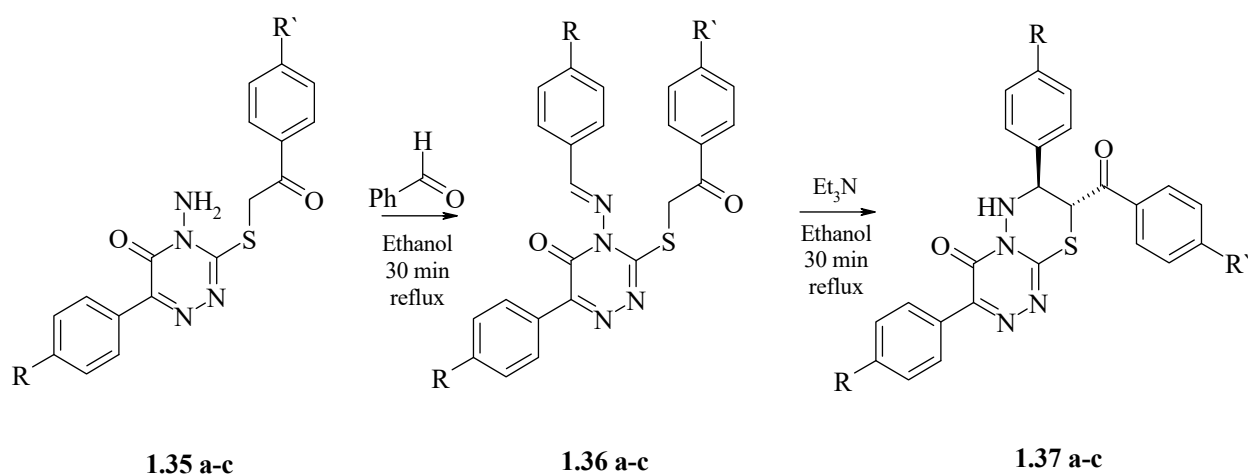


де **1.33-1.34**: R, R' = а) H, б) OCH₃, в) Cl

Інша конденсована гетероциклічна система була отримана в дослідженні [16]. В цьому випадку варто говорити про 5,6-дигідро-4Н-1,3,4-тіадіазиновий цикл, який входить до структури продуктів **1.37 а-с**. При реакція сполук **1.35 а-с** з 4-заміщеними бензальдегідами при кип'ятінні протягом 30 хвилин в етанолі призводила до утворення основ Шиффа **1.36 а-с**. Наступна циклізація отриманих сполук в присутності триетиламіну в етанолі і кип'ятіння реакційної суміші протягом 30 хвилин приводила до утворення [1,2,4]триазино[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів **1.37 а-с** (Схема 1.17). Варто відмітити, що в реакції циклізації утворювався 5,6-дигідро-4Н-1,3,4-тіадіазиновий цикл з трансійдною орієнтацією замісників. Якщо в попередньому дослідженні (Схема 1.15) відбувалась звичайна реакція конденсації аміну та карбонільної групи з вивільненням води, то в даному дослідженні спостерігалось утворення нового циклу відбувається за рахунок взаємодії іміну з досить електронодефіцитною метиленовою групою. Новоутворені сполуки відрізняється вищим ступенем насиченості в порівнянні зі сполуками **1.33 а-с**. Орієнтація замісників у

просторі досить легко може бути визначена за даними ЯМР спектроскопії; в процесі реакції утворювалася суміш діастереомерів.

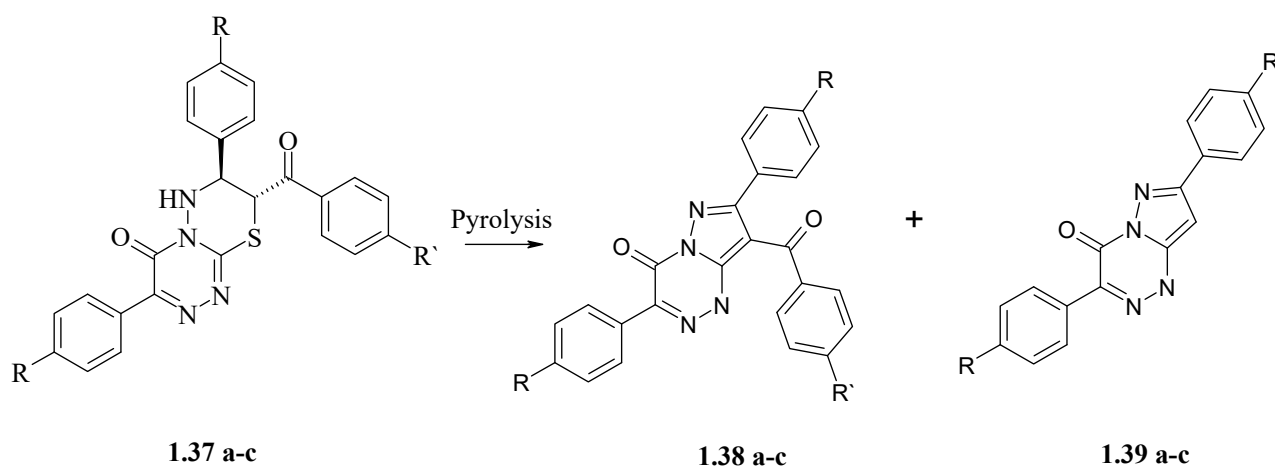
Схема 1.17



Де 1.35-1.37: R, R' = а) H, б) OCH₃, в) Cl

Піроліз речовин **1.37 а-с** у вакуумі при 230 °С протягом 45 хвилин дав змогу отримати піразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-они **1.38** та **1.39** у

Схема 1.18



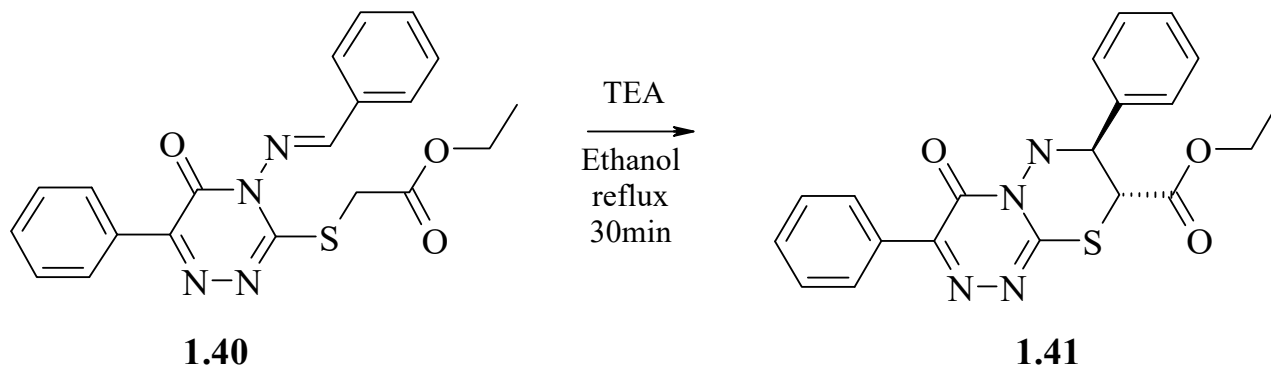
Де 1.37-1.39: R, R' = а) H, б) OCH₃, в) Cl

співвідношенні 3:2 відповідно. (Схема 1.18). В цьому випадку екструзія сульфур проходила або з утворенням сполук **1.38 а-с**, абосполук **1.39 а-с**, де до звичайної екструзії сульфур додавалося також розщеплення молекули.

За аналогією до попередньо описаного експерименту при кип'ятінні основи Шиффа - етилового естеру [4-(бензиліденаміно)-5-оксо-6-феніл-4,5-дігідро[1,2,4]триазин-3-їлсульфаніл]-оцтової кислоти **1.40** під дією триетиламіну було отримано етиловий естер 4-оксо-3,7-діфеніл-4*H*,6*H*-

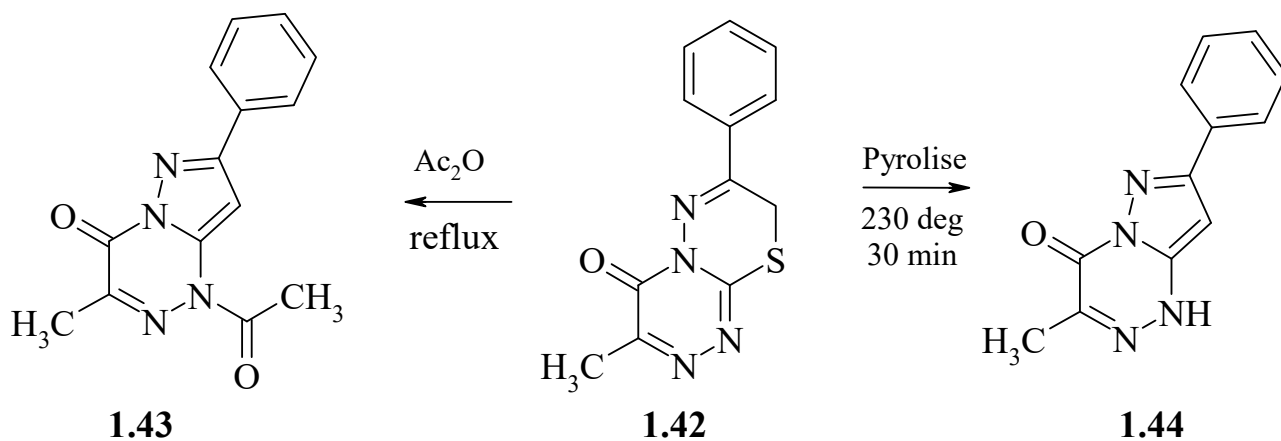
[1,2,4]триазино[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти **1.41** (Схема 1.19). Для отриманого продукту характерно трансoidне положенням замісників в положеннях 7 та 8.

Схема 1.19



В роботі [17] було показано, що при кип'ятінні 3-метил-7-феніл-4*H*,8*H*-[1,2,4]триазино[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-4-ону **1.42** з оцтовим ангідридом було отримано 1-ацетил-3-метил-7-фенілпіразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(1*H*)-он **1.43**, тобто продукт десульфування, ароматизації та ацилювання. При піролізі ж

Схема 1.20

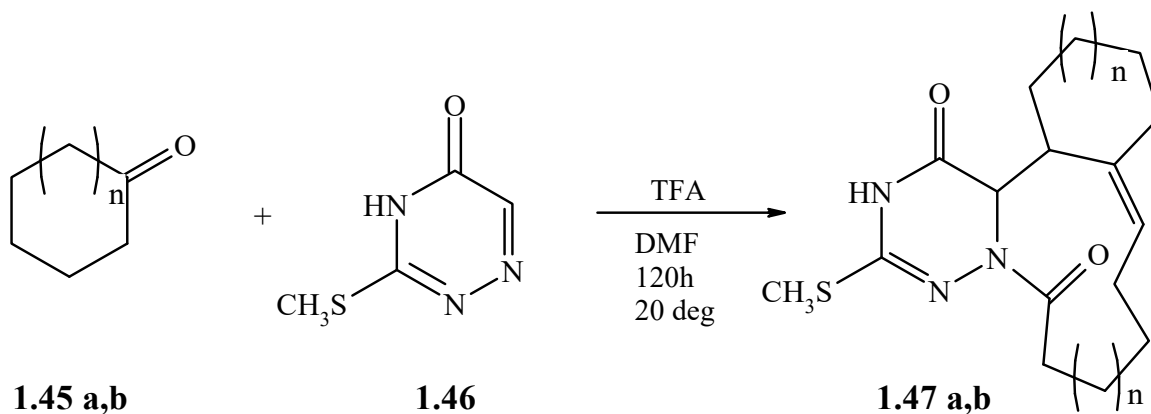


речовини **1.42** був одержаний 3-метил-7-феніл-1*H*-піразол[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-он **1.44** з вільною іміногрупою в першому положенні гетероциклічної системи (Схема 1.20).

Усі дослідження, перераховані вище показують можливість отримання нових сполук, до складу яких входять 1,24,-триазини. Для цього було використано методи синтезу при високих температурах та піролітичні розклади молекул з дисульфуванням та фрагментацією їх структурних фрагментів.

3-(метилтіо)-1,2,4-триазин-5(4H)-он **1.46** здатний вступати в реакції з α,δ -ненасиченими кетонами з утворенням сполук, в яких подвійний зв'язок є екзоциклічним. В результаті реакції відбувається ацилювання нітрогену в перше положення 1,2,4-триазин-5-онового циклу і утворення нового С-С зв'язку в 6-му положенні циклу.

Схема 1.21

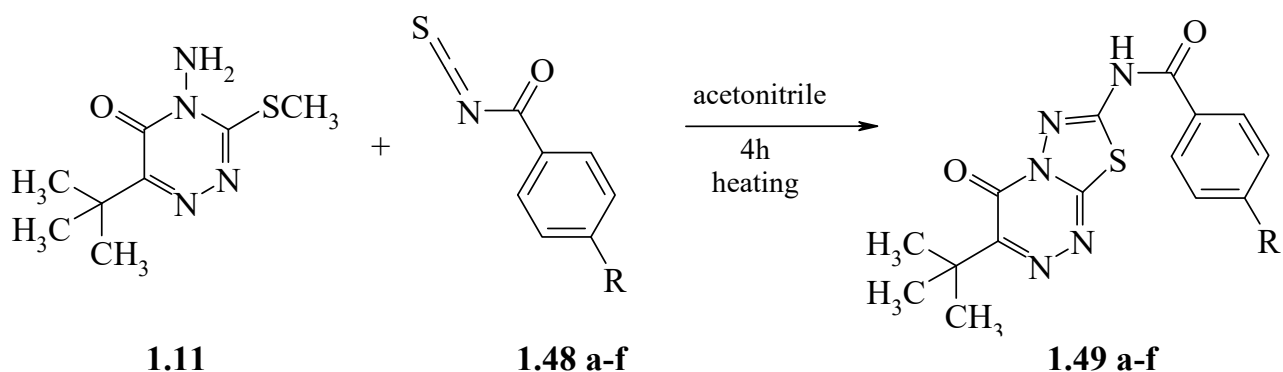


Де **1.45** та **1.47**: $n = \text{a) } 0, \text{ b) } 1$.

Можна стверджувати, що молекула 1,2,4-триазину може виступати аналогом алкену та здатна приєднувати інші молекули. Фактично це перетворення починається з реакції типу 4+2 (в якості дієнового фрагменту виступають продукти самоконденсації кетонів **1.45 a,b**). Але хімізм перетворення включає в себе також фрагментацію дієнового фрагменту, тому ні про синхронність процесу ні про схожість з реакцією Дільса-Альдера говорити не варто [18].

Було показано [19], що метрибузин **1.11** при чотирьохгодинному нагріванні в ацетонітрилі при перемішуванні та в присутності ізотіоціанатів **1.48 a-f** (Схема 1.22) утворює продукти циклізації **1.49 a-f**, які містять фрагмент 1,3,4-тіадіазолу. Отримані N-(3-третбутил-4-оксо-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-c][1,2,4]триазин-7-іл)бензаміди **1.49 a-f** були виділені з виходами 25-76%. Також варто додати, що в ряду, де замісниками є H, NO₂, t-бутил, Br, OCF₃, OMe вихід реакції збільшується.

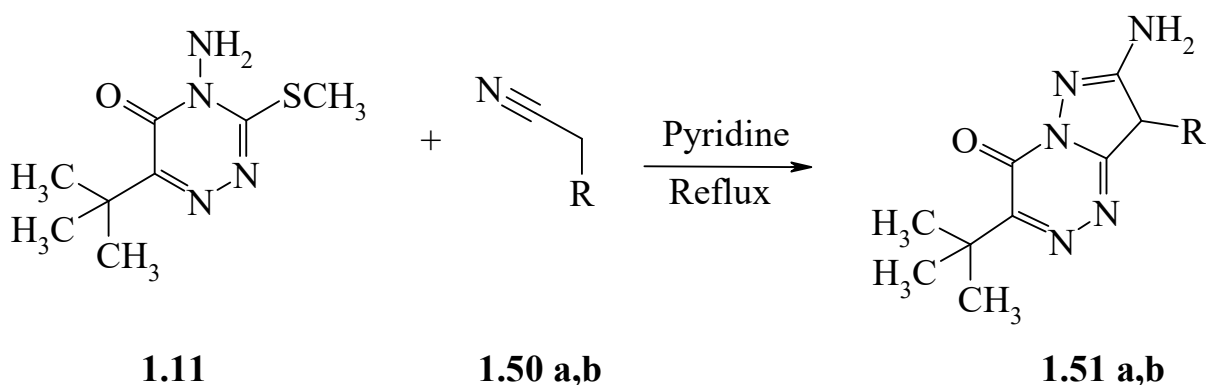
Схема 1.22



Де **1.48** та **1.49**: R= a) H, b) NO₂, c) t-Bu, d) Br, e) OCF₃, f) OMe.

Реакція метрибузину з аліфатичними нітрилами з активною метиленовою компонентою, наприклад з малондинітрилом **1.50 a** чи ціанооцтовим естером **1.50 b** призводить до отримання 7-амінопіразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(8H)-онів **1.51 a-b** з досить високими виходами (Схема 1.23). Хімізм процесу полягає у

Схема 1.23



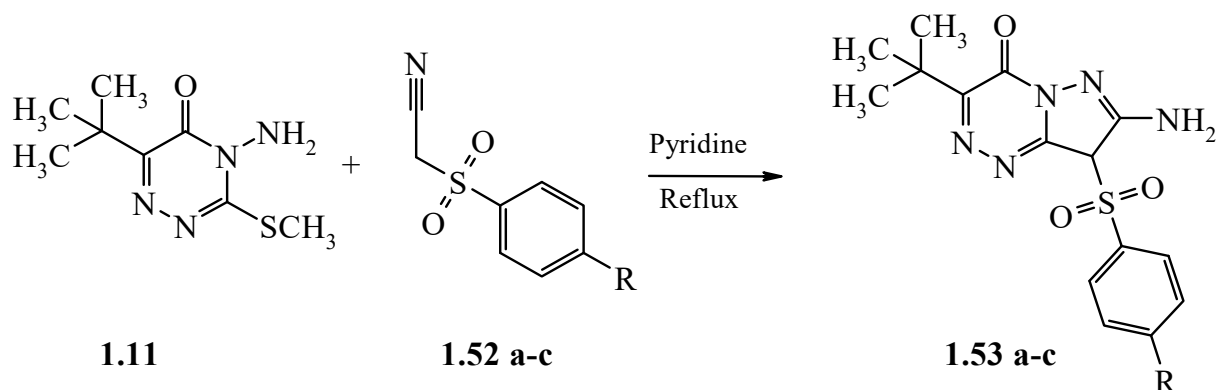
Де **1.50** та **1.51**: R= a) CN, b) COOC₂H₅

постадійному алкілуванні молекулою метрибузину активованої метиленової компоненти фрагменту похідних маленової кислоти та наступній взаємодії аліфатичної ціано групи з аміним фрагментом триазину. В отриманих продуктах у 8-му положенні утвореного циклу знаходяться хімічно активні групи, які й надалі можна модифікувати [20].

Аналогічно, циклізацію проводили з 2-(фенілсульфоніл)ацетонітрилами **1.52 a-c** (Схема 1.24) з отриманням 7-амінопіразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(8H)-

онів **1.53 а-с** з фенолсульфонільною групою у 8-му положенні. В цьому перетворенні також варто відмітити наявність в молекулах ацетонітрилів **1.52 а-с** електроннодефіцитної метиленової групи, яка й піддається алкілюванню. В умовах перетворення після алкілювання відбувається циклізація в кінцевий продукт, характерним фрагментом якого є 3-амінопіразол [21].

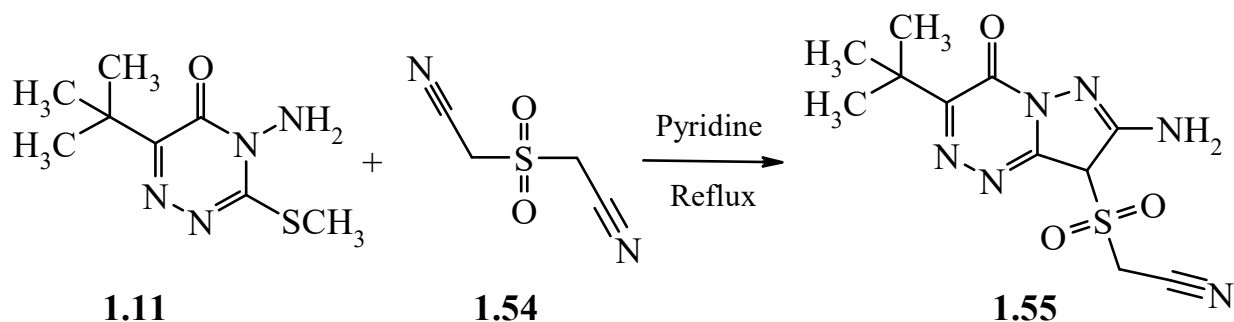
Схема 1.24



Для **1.52** та **1.53**: R= а) H, б) CH₃, в) Cl

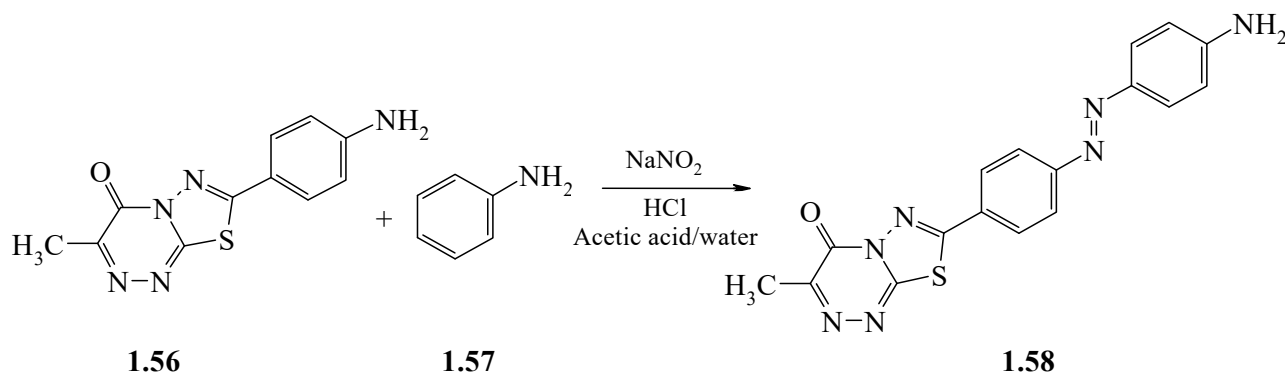
Ще одним прикладом такої взаємодії є реакція метрибузину **1.11** з 2,2'-сульфонілдіацетонітрилом **1.54** (Схема 1.25). При кип'ятінні еквімолярних кількостей вихідних реагентів в піридині був одержаний 7-аміно-3-трет-бутил-8-(проп-2-ен-1-сульфоніл)-8H-піразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он **1.55** з прийнятним виходом. В складі молекули кінцевого продукту також присутній фрагмент 3-амінопіразолу [21], що дає можливість подальшої модифікації одержаної молекули як по аміногрупі, так і по метиленактивній нітрильній групі.

Схема 1.25



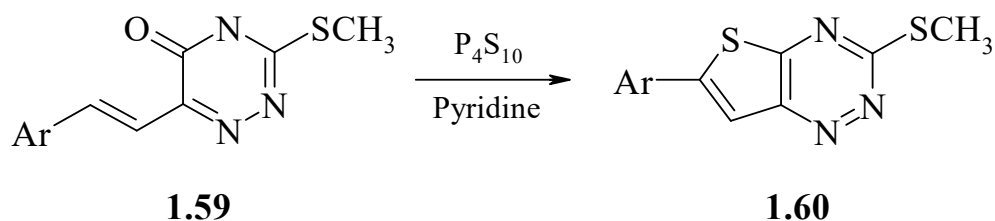
Серед різноманітних реакцій 1,2,4-триазинів можна виділити реакції з діазосполуками. Показано, що молекула 7-(4-амінофеніл)-3-метил-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону **1.56** вступає в реакцію азосполучення з аніліном **1.57** з утворенням діазобарвника (Е)-7-(4-((4-амінофеніл)діазеніл)феніл)-3-метил-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону **1.58** [22]. Такий підхід дає можливість отримання нових молекул-барвників та дослідження їх біологічної активності (Схема 1.26).

Схема 1.26



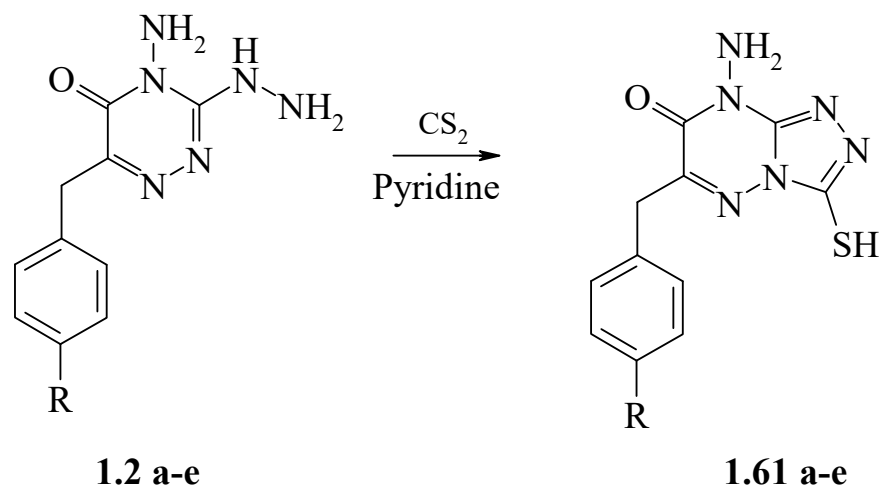
В попередніх дослідженнях в молекулах більшості синтезованих сполук був присутній фрагмент 1,2,4-триазин-5-ону. В роботі [23] було продемонстровано, як амідний фрагмент може бути введений в реакцію з пентасульфідом дифосфору (Схема 1.27). 1,2,4-триазин-5-он **1.59** заміщений залишком стирену в 6-му положенні, 3-(метилтіо)-6-стирил-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-он, в присутності декасульфіду тетрафосфору та піридину в якості продуктів реакції дають нову гетероциклічну систему - тієно[2,3-*c*][1,2,4]триазин. Таким чином, вдалось провести реакцію з пентасульфідом дифосфору в присутності метилтіо групи в складі молекули.

Схема 1.27



Ще одним дослідженням за участю 1,2,4-триазинів та сірковмісних субстратів є циклізація аміногідразинів **1.2 а-е** з сірковуглецем з утворенням тіо-1,2,4-триазольного фрагменту (Схема 1.28). Для цього метилмеркаптани **1.1 а-е** було змішано в ізопропиловому спирті з додаванням гідразину. Цю суміш кип'ятили впродовж 2 годин, в результаті чого було одержано аміногідразини **1.2 а-е**. Після цього було проведено синтези з аміногідразинами **1.2 а-е** з сірковуглецем в піридині. Був одержаний ряд 8-аміно-6-бензил-3-тіоксо-2,8-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7(3Н)-они **1.61 а-е**. В рамках цього дослідження було встановлено, що одержані продукти проявляють анти мікробну, антибактеріальну та протигрибкову активності [24].

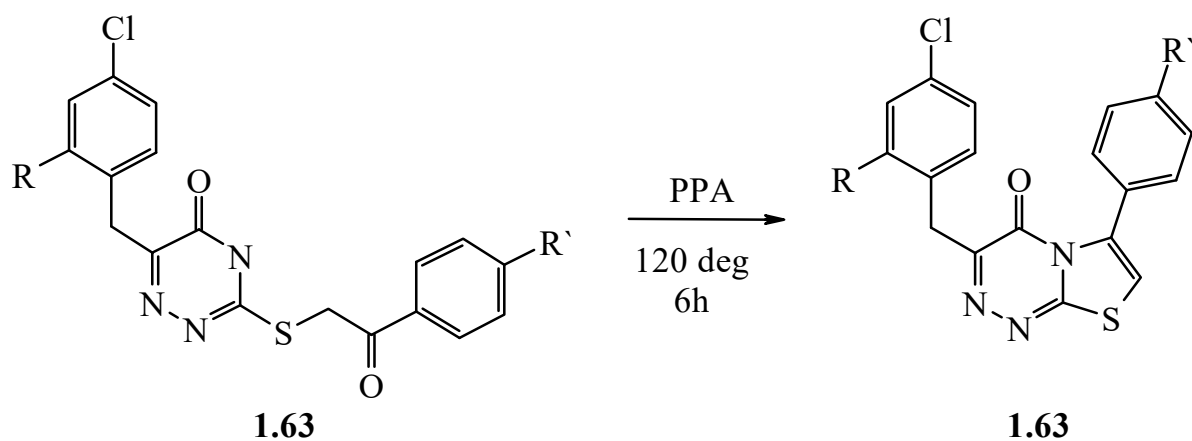
Схема 1.28



Для **1.1, 1.2, 1.61**: **a)** H, **b)** OCH₃, **c)** CH₃, **d)** Cl, **e)** 3,4-di-CH₃

Якщо в молекулі триазину в 3-му положенні присутній тіофенацильний фрагмент та амідна група в 4 положенні не заміщена, то можлива внутрішньомолекулярна конденсація сполуки в присутності поліфосфатної кислоти. В результаті був одержаний ряд похідних 3-бензил-6-арилтіазоло [2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-онів **1.63** [25] (Схема 1.29).

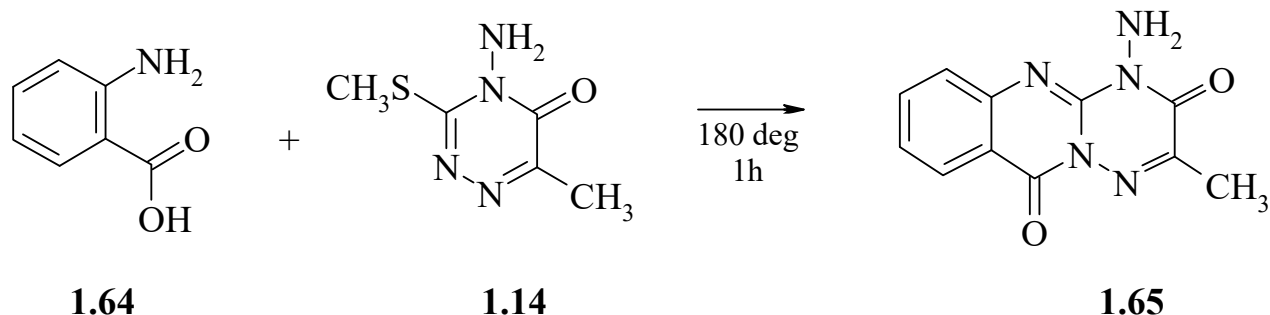
Схема 1.29



Де R= H, Cl; R'=Cl, Br, OCH₃, NO₂

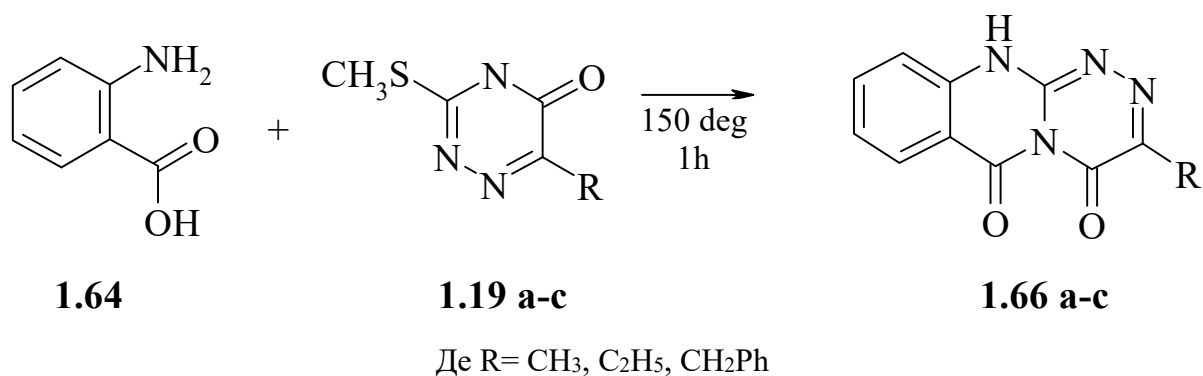
При сплавлянні на масляній бані 4-аміно-6-метил-3-метилтіо[1,2,4]триазин-5-ону **1.14** з антраніловою кислотою **1.64** при 180 °С було отримано циклічний продукт, який вдалося інтерпретувати як 4-аміно-2-метил-3*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10-діон **1.65** (Схема 1.30). Він є продуктом внутрішньомолекулярного ацилювання карбоксильною групою проміжного N-іміно фрагменту в 2-му положенні [1,2,4]триазинового циклу [26, 27].

Схема 1.30



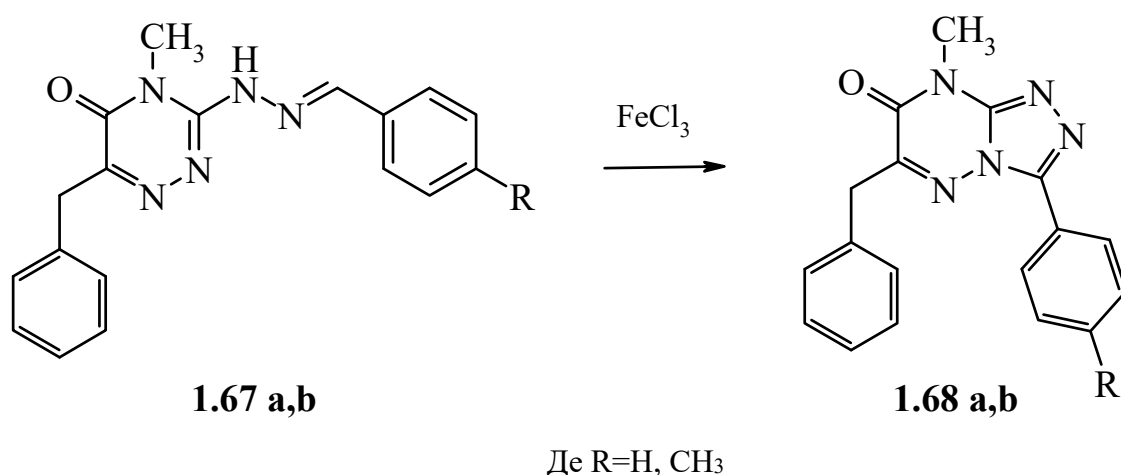
Сплавляння при 150 °С подібних молекул з дезамінованими аміно групами в 4-му положенні 1,2,4-триазинового циклу **1.19 а-с** разом із антраніловою кислотою **1.64** приводить до утворення ізомерних триазинохіназолінів **1.66 а-с**, а саме, похідних 3-*R*-9*H*-1,2,4а,9-тетраазаантрацен-4,10-діону [26] (Схема 1.30).

Схема 1.31



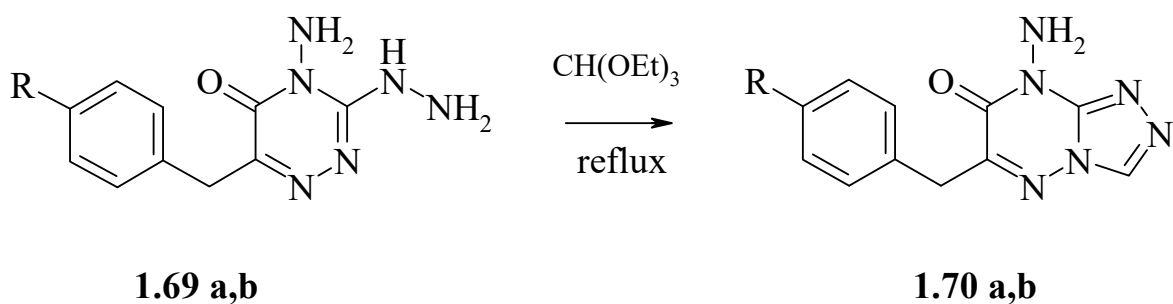
При кип'ятінні [28] основ Шиффа **1.67 a,b** та хлориду феруму (III) в етанолі вдалося отримати продукти їх окисної циклізації. Замиканням бензальгідразиного фрагменту молекули в третьому положенні гетероциклічної системи в 1,2,4-триазольній цикл були синтезовані 6-бензил-8-метил-3-арил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-они **1.67 a,b** (Схема 1.32).

Схема 1.32



При спробах циклізувати N-аміногідрозини **1.69 a,b** з використанням ортоестеру мурашиної кислоти (триетоксиметану) з каталітичними кількостями оцтової кислоти в етанолі (Схема 1.33) [4] вдалося отримати продукти циклізації гідразо-групи в 3-му та 2-го положення 1,2,4-триазин-5-онового циклу з утворенням 1,2,4-триазолового циклу в складі продуктів **1.70 a,b**. Таким чином були синтезовані похідні 8-аміно-6-бензил-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7(8H)-ону **1.70 a,b**. Можна зробити висновок про неможливість циклізації аміно групи в 4-му положенні 1,2,4-триазину в даних умовах.

Схема 1.33



Де 1.69-1.70 R=a) H, b) OMe

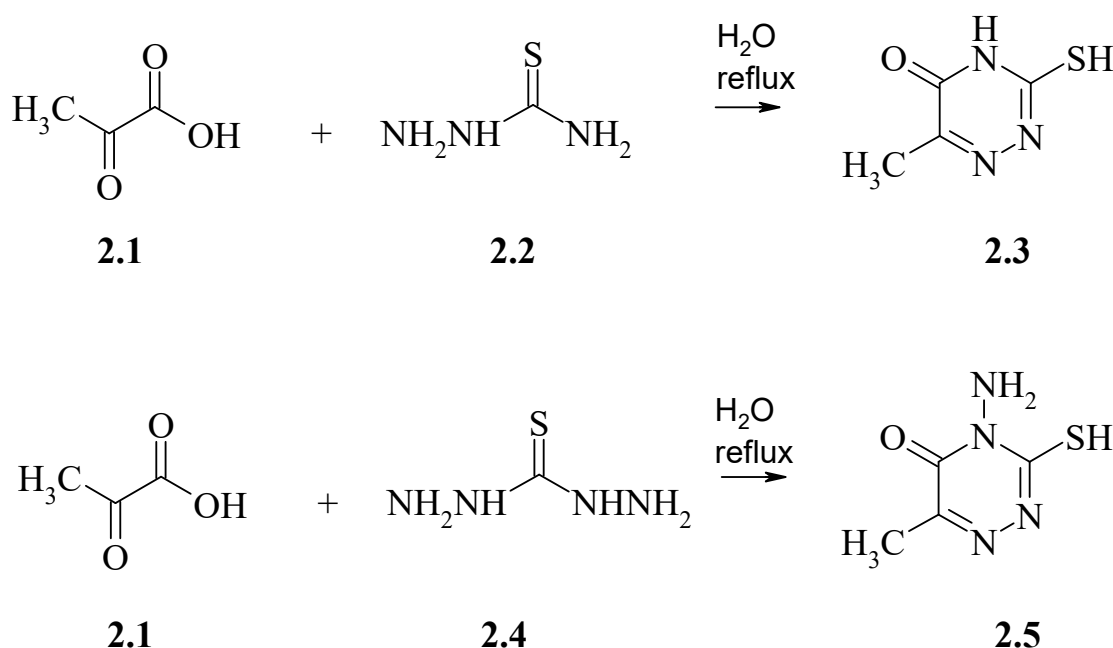
Результати літературного пошуку показують, що гетероциклічна система 1,2,4-триазину може бути функціоналізована надзвичайно різноманітними методами, що є цінним при планування синтезів за стратегією DOS. ретельний аналіз літератури дозволив нам визначити відносно маловивчені і невивчені перетворення, і використати їх для синтезу нових цільових сполук зі значним структурним різноманіттям. Ці синтези, а також дослідження біологічної активності отриманих сполук наведено в наступних розділах.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 3-АЛКІЛТІО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНІВ

На початку дослідження нами були синтезовані вихідні високофункціоналізовані сполуки, оптимізовано методики їх синтезу.

Одним з відомих методів синтезу 1,2,4-триазинового кільця є конденсація різноманітних дикарбонільних сполук з тіосемікарбазидом або з тіокарбогідразидом [3]. Вихідні 3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5-он **2.3** та 4-аміно-3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5-он **2.5** були нами напрацьовані для подальшої роботи конденсацією піровиноградної кислоти **2.1** з тіосемікарбазидом **2.2** або з тіокарбогідразидом **2.4** шляхом кип'ятіння еквімолярних кількостей реагентів у воді за методиками [29] (схема 2.1).

Схема 2.1

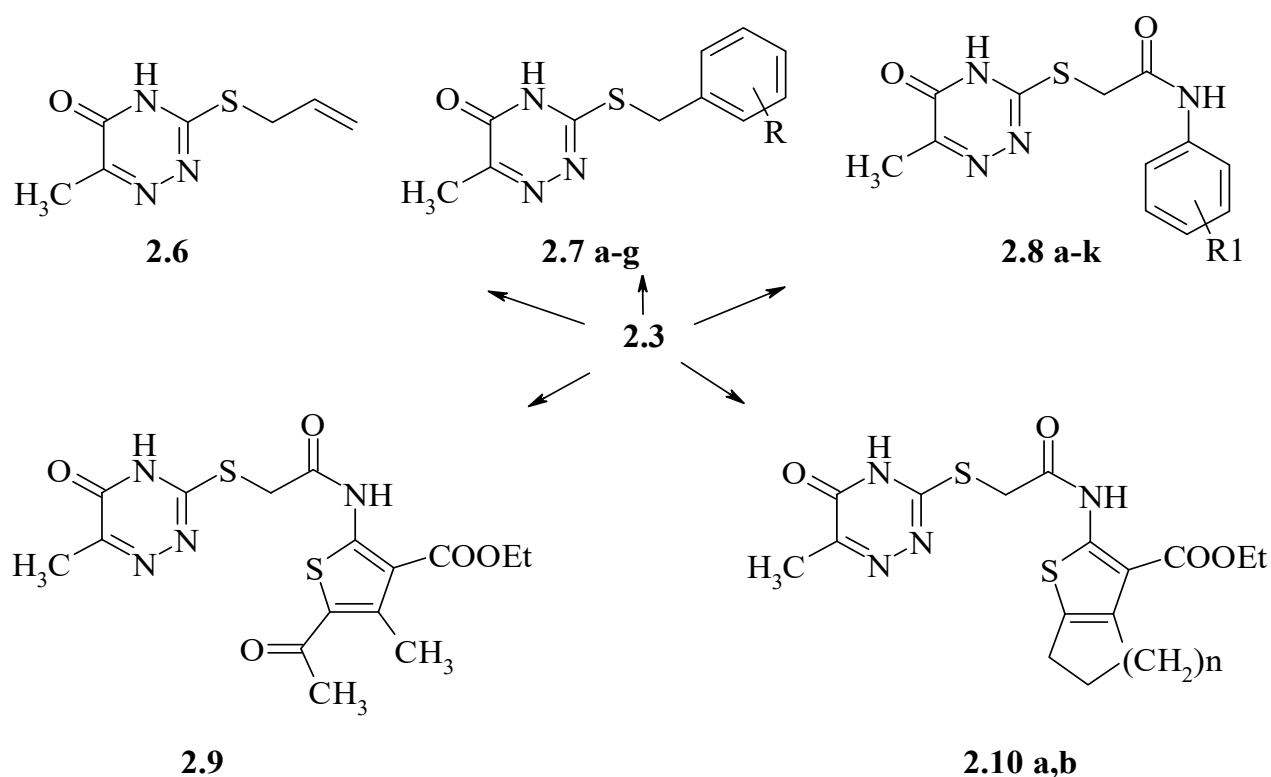


З метою пошуку речовин, що мають корисні властивості в біологічному плані, нами був здійснений синтез похідних 3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5-ону **2.6**, **2.7 a-g**, **2.8 a-k**, **2.9** та **2.10 a,b** шляхом алкілювання вихідного тіолу **2.3** різними алкілюючими реагентами в лужному середовищі в розчинниках різної полярності. Так, нами були застосовані різні методи алкілювання вихідної сполуки **2.3** алілбромідом, заміщеними бензилгалогенідами та амідами хлороцтової кислоти. Наприклад, 3-бензилтіозаміщенні **2.7 a-g** були синтезо-

вані при реакції триазинотіолу **2.3** з заміщеними бензилбромідами (або бензилхлоридами) в сухому диметилформаміді при 80 °С в присутності прожареного карбонату калію (схема 2.2). Заміщені аміді 6-метил-1,2,4-триазин-5-он-3-тіооцтової кислоти **2.8 a-k** були одержані при кип'ятінні еквімолярних кількостей вихідних реагентів в сухому ацетонитрилі з прожареним карбонатом калію при інтенсивному перемішуванні.

В спектрах ^1H ЯМР сигнал метиленової групи в заміщених 3-бензил-тіозаміщених **2.7 a-g** спостерігається при 4.36-4.41 м.ч.

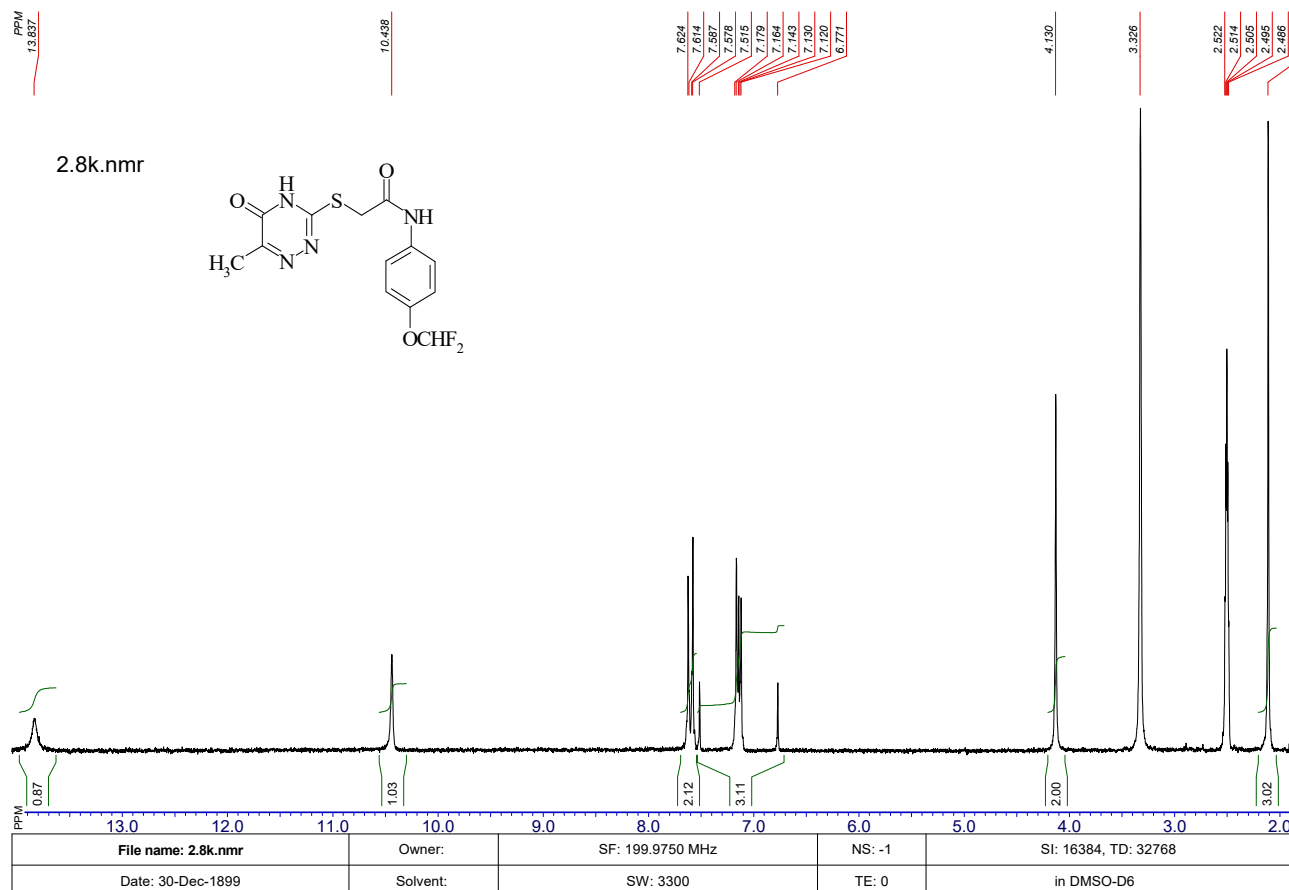
Схема 2.2



де **2.7** R= **a**) 2-CH₃, **b**) 3-CH₃, **c**) 4-CH₃, **d**) 4-F, **e**) 4-Cl, **f**) 2,4-Cl₂, **g**) 3,4-Cl₂. **2.8** R₁= **a**) 2-CH₃, **b**) 2,3-(CH₃)₂, **c**) 2,6-(CH₃)₂, **d**) 3-OCH₃, **e**) 4-OCH₃, **f**) 2,4-(OCH₃)₂, **g**) 4-OC₂H₅, **h**) 4-OPh, **i**) 3,4-OCH₂O-, **j**) 3,4-OCH₂CH₂O-, **k**) 4-OCHF₂, **l**) 2,3-Cl₂, **m**) 3,4-Cl₂, **n**) 4-CH(CH₃)₂, **o**) 3-CF₃. **2.10 a**) n=1, **b**) n=2.

Варто відмітити, що в рядах речовин **2.7** та **2.8** було декілька представників молекул, які в своєму складі мають атом фтору. Маючи спін $\frac{1}{2}$ цей елемент вносить великий вплив у спектри ПМР. В молекулі **2.7d** замість звичної картини у пара-заміщеному бензені, тобто двох дублетів, ми спостерігаємо наявність мультиплетного розщеплення на 7.31-7.39 м.ч., спостерігаючи орто- та мета- константи спін-спінової взаємодії з ядром атома фтору. Схожу картину

ми спостерігаємо в **2.8d** з мультиплетом 7.27 м.ч. В спектрі сполуки **2.8k** (малюнок 2.1) чітко спостерігається наявність фрагменту $-\text{OCHF}_2$ - однопротонний триплет при 7.1 м.ч. з константою спин-спінової взаємодії у 74.5 Гц.



Малюнок 2.1 Спектр ПМР 2-((4-аміно-6-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)тіо)-N-(4-(дифторметокси)феніл)ацетаміду **2.8k**

Під час отримання речовини **2.6** описана в літературі методика синтезу потребувала змін, оскільки алілбромід має температуру кипіння нижчу ніж температура реакції, яка зазвичай використовується в схожих перетвореннях. Нами було встановлено температурний діапазон цього алкілювання. Реакція починала проходити ще при температурі в 40 °С, але для підвищення швидкості алкілювання перетворення проводили при 55 °С. Кількість алілброміду, взятого для цієї реакції становила 2 екв. по відношенню до речовини **2.3**, зважаючи на легкість очистки кінцевого **2.6** від домішок алілброміду. В спектрі сполуки **2.6** спостерігається метиленова група у вигляді мультиплету на 4.38 м.ч.

Речовини **2.9** та **2.10 a-b** були отриманні шляхом реакції **2.3** з відповідними хлорацетиламидами тіофенових кислот з використанням прожареного карбонату калію в сухову диметилформаміді при 80 °С (схема 2.2). Варто відмітити, що яскравим доказом отримання нових сполуки є зміна хімічного зсуву сигналу ¹H-ЯМР метиленової групи ацетиламідного фрагменту. В одержаних речовинах цей сигнал має вигляд синглету і проявляється у діапазоні 4.19-4.20 м.ч. Фізико-хімічні характеристики заміщених 3-алкілтіо-6-метил-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-онів **2.6**, **2.7 a-g**, **2.8 a-o**, **2.9** та **2.10 a,b** наведені в таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1 Фізико-хімічні характеристики заміщених 3-алкілтіо-6-метил-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-онів **2.6**, **2.7 a-g**, **2.8 a-o**, **2.9** та **2.10 a,b***

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °С	Розраховано, % Знайдено			¹ H ЯМР-спектри (ДМСО-D ₆ , δ, м.ч.)
				С	Н	N	
2.6	C ₇ H ₉ N ₃ OS	54	198-200	$\frac{45.85}{45.69}$	$\frac{4.91}{4.95}$	$\frac{22.93}{22.81}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 4.38 (м,2H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2}$), 4.94-5.25 (м,2H,CH ₂ CH= $\underline{\text{CH}_2}$), 5.83 (м,2H,CH ₂ CH=CH ₂), 13.6 (уш.с.,1H,NH)
2.7 a	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS	65	177-178	$\frac{58.23}{58.15}$	$\frac{5.26}{5.19}$	$\frac{16.98}{17.07}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 2.26 (с,3H, CH ₃), 4.38 (с,2H,CH ₂), 7.05-7.28 (м,4H, C ₆ H ₄),13.7(уш.с, 1H,NH)
2.7 b	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS	62	184-185	$\frac{58.23}{58.31}$	$\frac{5.26}{5.31}$	$\frac{16.98}{16.89}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 2.28 (с, 3H, CH ₃), 4.37 (с,2H,CH ₂), 7.07-7.22 (м,4H, C ₆ H ₄), 13.7 (уш. с.,1H,NH)
2.7 c	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS	58	161-163	$\frac{58.23}{58.17}$	$\frac{5.26}{5.22}$	$\frac{16.98}{17.03}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 2.27 (с,3H, CH ₃), 4.36 (с,2H,CH ₂), 7.13 та 7.30 (д-д, 4H,C ₆ H ₄ , J=7.8Гц), 13.7 (с,1H, NH)
2.7 d	C ₁₁ H ₁₀ FN ₃ OS	45	157-158	$\frac{52.53}{52.39}$	$\frac{3.98}{3.91}$	$\frac{16.71}{16.67}$	2.11 (с,3H,CH ₃), 4.39 (с,2H, CH ₂), 7.31-7.49 (м,4H, C ₆ H ₄), 13.6 (уш.с., 1H,NH)
2.7 e	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ OS	61	171-172	$\frac{49.31}{49.25}$	$\frac{3.74}{3.81}$	$\frac{15.69}{15.57}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 4.40 (с,2H, CH ₂), 7.38 та 7.45 (д-д,4H, C ₆ H ₄ , J=8.4Гц), 13.7 (уш.с., 1H,NH)
2.7 f	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS	68	182-183	$\frac{43.68}{43.55}$	$\frac{2.98}{2.95}$	$\frac{13.90}{13.79}$	2.13 (с,3H,CH ₃), 4.41 (с,2H, CH ₂), 7.30-7.59 (м,3H, C ₆ H ₃), 13.8 (уш.с., 1H,NH)
2.7 g	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N ₃ OS	73	206-	$\frac{43.68}{43.74}$	$\frac{2.98}{3.03}$	$\frac{13.90}{13.97}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 4.40 (с,2H, CH ₂), 7.29-7.53 (м,3H, C ₆ H ₃), 13.7 (уш.с.,

			207				1H,NH)
2.8 a	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	78	143-144	$\frac{53.74}{53.68}$	$\frac{4.82}{4.89}$	$\frac{19.29}{19.37}$	2.12 (c,3H,CH ₃), 2.21(c,3H, CH ₃), 4.14 (c,2H,CH ₂), 7.05 - 7.42 (м,4H, C ₆ H ₄), 9.65 (c,1H, NH), 13.8 (c, 1H, NH)
2.8 b	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	82	163-165	$\frac{55.19}{55.28}$	$\frac{5.26}{5.37}$	$\frac{18.40}{18.27}$	2.11 (c,3H,CH ₃), 2.22(c,3H, CH ₃), 2.2 8(c,3H,CH ₃), 4.13 (c,2H,CH ₂), 7.07 - 7.39 (м,3H, C ₆ H ₃), 9.69 (c,1H,NH), 13.7 (c, 1H, NH)
2.8 c	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	80	158-159	$\frac{55.19}{55.07}$	$\frac{5.26}{5.21}$	$\frac{18.40}{18.31}$	2.12 (c,3H,CH ₃), 2.20(c,6H, 2CH ₃), 4.13 (c,2H,CH ₂), 7.08 - 7.40 (м,3H, C ₆ H ₃), 9.69 (c,1H, NH), 13.7 (c, 1H, NH)
2.8 d	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	71	151-152	$\frac{50.93}{50.88}$	$\frac{4.57}{4.49}$	$\frac{18.28}{18.13}$	2.11 (c,3H,CH ₃), 3.72 (c,3H, OCH ₃), 4.12 (c,2H,CH ₂), 6.63 - 7.27 (м,4H, C ₆ H ₄), 10.3 (c,1H, NH), 13.8 (c, 1H, NH)
2.8 e	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	61	167-168	$\frac{50.93}{51.07}$	$\frac{4.57}{4.66}$	$\frac{18.28}{18.37}$	2.11 (c,3H,CH ₃), 3.72 (c,3H, OCH ₃), 4.10 (c,2H,CH ₂), 6.89 та 7.47 (д-д, 4H,C ₆ H ₄ , J=9.0Гц), 10.2 (c,1H, NH), 13.8 (c, 1H,NH)
2.8 f	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	55	155-156	$\frac{49.94}{49.81}$	$\frac{4.76}{4.83}$	$\frac{16.65}{16.53}$	2.13 (c,3H,CH ₃), 3.74 (c,3H, OCH ₃), 3.79 (c,3H,OCH ₃), 4.09 (c,2H,CH ₂), 6.45-7.79 (м,3H,C ₆ H ₃), 9.46 (c,1H, NH), 13.8 (yш.c., 1H,NH)
2.8 g	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	68	170-171	$\frac{52.43}{52.35}$	$\frac{4.99}{4.86}$	$\frac{15.69}{15.57}$	1.30 (т,3H,CH ₂ CH ₃), 2.11 (c,3H, CH ₃), 3.97 (кв, 2H, CH ₂ CH ₃), 4.10 (c,2H,CH ₂), 6.87 та 7.46 (д-д,4H, C ₆ H ₄ , J=9.0Гц), 10.2 (c,1H, NH), 13.8 (yш.c., 1H,NH)
2.8 h	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	70	191-193	$\frac{58.63}{58.46}$	$\frac{4.34}{4.22}$	$\frac{15.20}{15.33}$	2.12 (c,3H,CH ₃), 4.09 (c,2H, CH ₂), 7.02-7.59 (м,9H,Ph ⁺ C ₆ H ₄), 9.56 (c,1H, NH), 13.7 (yш.c., 1H,NH)
2.8 i	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	67	146-147	$\frac{48.70}{48.55}$	$\frac{3.75}{3.69}$	$\frac{17.48}{17.37}$	2.11 (c,3H,CH ₃), 4.07 (c,2H, CH ₂), 6.05 (м,2H,OCH ₂ O), 6.81-7.21 (м,3H,C ₆ H ₃), 10.1 (c,1H, NH), 13.7 (yш.c.,1H, NH)
2.8 j	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	60	156-158	$\frac{50.24}{50.35}$	$\frac{4.19}{4.28}$	$\frac{16.75}{16.87}$	2.11 (c,3H,CH ₃), 4.08 (c,2H, CH ₂), 4.20 (м,4H, OCH ₂ -CH ₂ O), 6.77-7.19 (м,3H, C ₆ H ₃), 10.2 (c,1H, NH), 13.8 (yш.c., 1H,NH)
2.8 k	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₃ S	52	161-162	$\frac{45.57}{45.39}$	$\frac{3.51}{3.41}$	$\frac{16.36}{16.29}$	2.11 (c,3H,CH ₃), 4.13 (c,2H, CH ₂), 7.14 (т,1H,OCHF ₂ J=74.5Гц), 7.13 та 7.60 (д-д,4H, C ₆ H ₄ , J=8.9Гц), 10.4 (c,1H, NH),

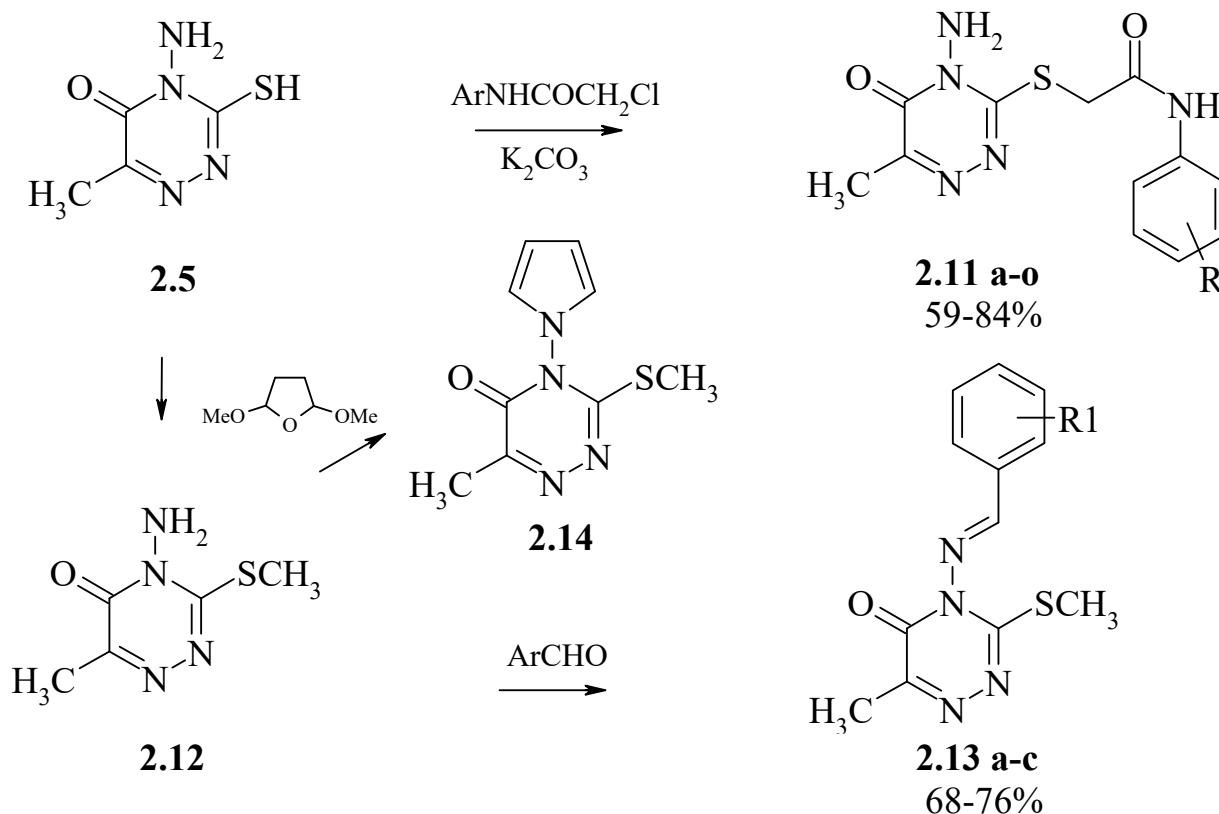
							13.8 (с, 1H,NH)
2.8 l	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	69	170-171	$\frac{41.71}{41.88}$	$\frac{2.90}{2.79}$	$\frac{16.22}{16.31}$	2.11 (с,3H,CH ₃), 4.15 (с,2H, CH ₂), 7.43-8.07 (м,3H, C ₆ H ₄), 10.7(с,1H, NH), 13.7 (уш.с., 1H,NH)
2.8 m	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	72	183-184	$\frac{41.71}{41.59}$	$\frac{2.90}{2.84}$	$\frac{16.22}{16.17}$	2.12 (с,3H,CH ₃), 4.14 (с,2H, CH ₂), 7.46-7.98 (м,3H, C ₆ H ₄), 10.8(с,1H, NH), 13.7 (уш.с., 1H,NH)
2.8 n	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	78	166-167	$\frac{56.53}{56.38}$	$\frac{5.65}{5.48}$	$\frac{17.59}{17.41}$	1.18 (д,6H,CH(CH ₃) ₂), 2.12 (с,3H, CH ₃), 2.83(м,1H, CH(CH ₃) ₂), 4.11 (с,2H,CH ₂), 7.17 та 7.48 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.7(с,1H, NH), 13.7 (с, NH)
2.8 o	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ S	75	177-178	$\frac{45.31}{45.45}$	$\frac{3.19}{3.25}$	$\frac{16.26}{16.39}$	2.11 (с,3H,CH ₃), 4.16 (с,2H, CH ₂), 7.40-8.07 (м,4H, C ₆ H ₄), 10.7(с,1H, NH), 13.8 (уш.с., 1H,NH)
2.9	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂	73	147-148	$\frac{46.77}{46.59}$	$\frac{4.38}{4.21}$	$\frac{13.64}{13.52}$	1.28 (т,3H,CH ₃), 2.11 (с,3H, CH ₃), 2.28 (с,3H,CH ₃), 3.63 (с,3H, CH ₃), 4.19 (с,2H,CH ₂), 4.21 (кв,2H,CH ₂), 11.2(с,1H, NH), 13.8 (с,1H,NH)
2.10 a	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	82	168-169	$\frac{48.67}{48.50}$	$\frac{4.56}{4.71}$	$\frac{14.20}{14.33}$	1.28 (т,3H,CH ₃), 2.10 (с,3H, CH ₃), 2.31 (м,2H,CH ₂), 2.81 (м,4H,(CH ₂) ₂) 4.21 (с,2H, CH ₂), 4.23 (кв,2H,CH ₂), 11.3 (с,1H, NH), 14.0 (с,1H,NH)
2.10 b	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	86	159-161	$\frac{49.94}{49.80}$	$\frac{4.90}{4.79}$	$\frac{13.71}{13.88}$	1.29 (т,3H,CH ₃), 1.71 (м,4H, (CH ₂) ₂), 2.10 (с,3H,CH ₃), 2.59-2.69 (м, 4H, (CH ₂) ₂) 4.20 (с,2H,CH ₂), 4.25 (кв, 2H,CH ₂ , 11.5 (с,1H, NH), 13.9(NH)

З метою розширення вибірки сполук при вивченні закономірностей «структура – фармакологічна дія» нами були синтезовані похідні **2.11-2.13** на основі 4-аміно-3-меркапто-6-метил-3,4-дигідро-1,2,4-триазин-5(2H)-ону **2.5**. Алкілювання субстрату проводилося за досить універсальною методикою в середовищі етанолу в присутності гідроксиду натрію в якості основи. Таким чином були одержані похідні **2.11 а-о**, які містять фрагменти N-заміщених амідів тіогліколевої кислоти (Схема 2.3). Слід відмітити, що вихід продуктів алкілювання бу досить високий та становив 65 – 91%. Варто додати що можливим варіантом перебігу реакції може бути алкілювання 4-аміно групи

1,2,4-триазинового циклу. Проте при зазначених умовах слідів N-алкілювання помічено не було, реакція проходила з утворенням лише S-алкільованого продукту. Доказом цьому може слугувати положення синглету метиленової групи синтезованих сполук у спектрах ^1H -ЯМР. Цей двопротонний синглет знаходиться в діапазоні 3.96-4.03 м.ч. Якби алкілювання приводило до утворення N-алкільованих продуктів, зсув сигналу метиленової групи слід було б очікувати в області 3.5 м.ч. Сигнал ^1H -ЯМР 4-Аміно групи сполук **2.11 а-о** спостерігається в області 5.71–5.88 м.ч.. Фізико-хімічні параметри синтезованих сполук наведено в таблиці 2.2.

Також в результаті алкілювання [30] речовини **2.5** метил йодидом було одержано 4-аміно-6-метил-3-метилсульфаніл-4Н-[1,2,4]триазин-5-он **2.12**, який

Схема 2.3



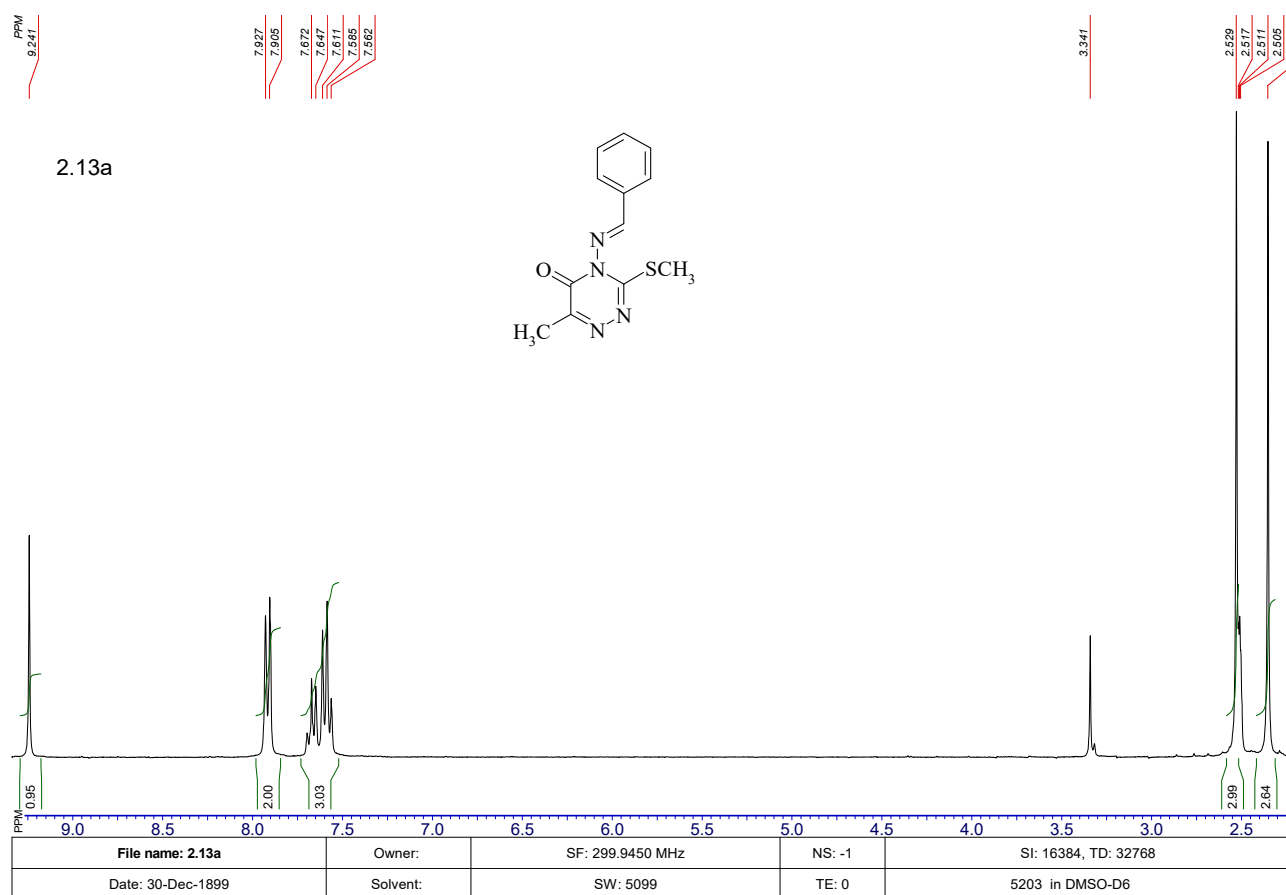
де **2.11** R= **a)** 2,3(CH₃)₂, **b)** 2,4(CH₃)₂, **c)** 3,4(CH₃)₂, **d)** 2-OCH₃, **e)** 4-OCH₃, **f)** 4-OC₂H₅, **g)** 4-OPh, **h)** 3,4-OCH₂CH₂O-, **i)** 4-OCHF₂, **j)** 3-Cl, **k)** 4-Cl, **l)** 2,3Cl₂, **m)** 3,4Cl₂, **n)** 2,6Cl₂, **o)** 4-CH(CH₃)₂. **2.13** R₁= **a)** H, **b)** 4-OCH₃, **c)** 3,4,5(OCH₃)₃.

був використаний як стартовий матеріал для синтезу сполук **2.14** та **2.13 а-с**.

Синтез речовини **2.12** проводився в середовищі диметилформаміду з використанням прожареного карбонату калію та надлишкової кількості метил йодиду. Реакція проходила при кімнатній температурі через леткість метилйодиду.

Під дією 2,5-диметокситетрагідрофурану в оцтовій кислоті при нагріванні до 80 °С сполука **2.12** вступає в реакцію з утворенням 6-метил-3-метилсульфаніл-4-піррол-1-іл-4*H*-[1,2,4]тріазин-5-ону **2.14**. Новоутворена сполука має в своїй структурі пірольне кільце і тому в її спектрі ¹H-ЯМР ми спостерігаємо два дублети при 6.23 м.ч. та 6.98 м.ч. Також, порівнюючи спектри стартової та фінальної речовин можна зробити висновок, що сигнал 4-аміно групи який спостерігався в області 6.9 м.ч. повністю зникає в спектрі ¹H-ЯМР, що підтверджує утворення цільового продукту.

Інші наші спроби розширити ряд нових представників похідних **2.12** призвели до синтезу речовин **2.13 а-с**. Утворення нових речовин відбувалося в середовищі абсолютного етанолу та при дії еквімолярних кількостей заміщених бензальдегідів на сполуку **2.12** та температурі 78 °С, що відповідає температурі кипіння розчинника. Спектральний аналіз речовин **2.13** дав змогу стверджувати, що в реакції утворюються основи Шиффа **2.13 а-с**. В результаті реакції сигнал ¹H-ЯМР 4-аміно групи вихідної речовини зникав, натомість в спектрах з'являлися однопротонні синглети в діапазоні 9.19-9.24 м.ч. від основ Шиффа. Спектр сполуки **2.13 а** зображено на малюнку 2.2 як приклад.



Малюнок 2.2 Спектр (Е)-4-(бензиліденаміно)-6-метил-3-(метилтіо)-4Н-[1,2,4]-триазин-5-ону **2.13a**

Наведенні вище реакції демонструють амбідентну природу сполук **2.5** та **2.12** та дають відкривають шлях до отримання великої кількості нових сполук. В таблиці 2.2 наведені фізико-хімічні характеристики заміщених 4-аміно-3-алкілтіо-1,2,4-триазин-5-онів **2.11 а-о**, **2.13 а-с** та **2.14**.

Таблиця 2.2

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано, % Знайдено			¹ H ЯМР-спектри (DMSO-D ₆ , δ, м.ч.)
				C	H	N	
2.11 a	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	74	237-238	<u>52.60</u> 52.49	<u>5.32</u> 5.28	<u>21.92</u> 21.73	2.18 (с,3H,CH ₃), 2.21 (с,3H,CH ₃), 2.35 (с,3H,CH ₃), 3.96 (с,2H,CH ₂), 5.77 (с,2H,NH ₂), 6.81 - 7.43 (м,3H, C ₆ H ₃), 9.37(с,1H, NH)
2.11 b	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	78	223-224	<u>52.60</u> 52.75	<u>5.32</u> 5.21	<u>21.92</u> 21.77	2.19 (с,3H,CH ₃), 2.27 (с,3H,CH ₃), 2.37 (с,3H,CH ₃), 3.98 (с,2H,CH ₂), 5.79 (с,2H,NH ₂), 6.87 - 7.47 (м,3H, C ₆ H ₃), 9.32 (с,1H,NH)
2.11 c	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	73	246-247	<u>52.60</u> 52.69	<u>5.32</u> 5.37	<u>21.92</u> 21.81	2.21 (с,3H,CH ₃), 2.29 (с,3H,CH ₃), 2.38 (с,3H,CH ₃), 4.01 (с,2H,CH ₂), 5.77 (с,2H,NH ₂), 6.85 - 7.40 (м,3H, C ₆ H ₃), 9.41

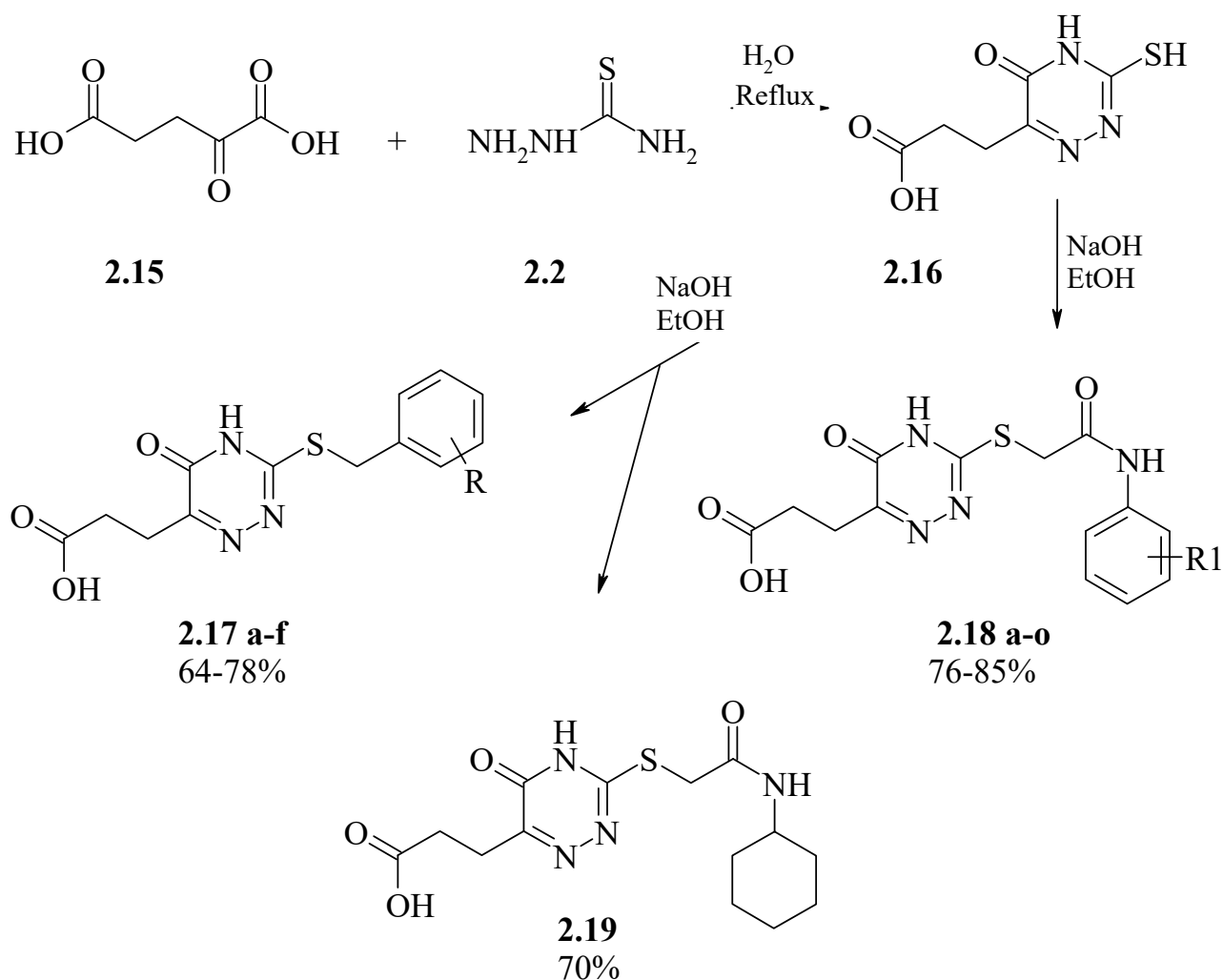
							(c,1H,NH)
2.11 d	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	75	232-233	<u>48.54</u> 48.39	<u>5.26</u> 5.22	<u>16.98</u> 17.03	2.39 (c,3H,CH ₃), 3.84 (c,3H, OCH ₃), 3.96 (c,2H,CH ₂), 5.82 (c,2H,NH ₂), 6.82 - 8.18 (м,4H, C ₆ H ₄), 9.68 (c,NH)
2.11 e	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	80	249-250	<u>48.54</u> 48.61	<u>5.26</u> 5.31	<u>16.98</u> 16.85	2.38 (c,3H,CH ₃), 3.76 (c,3H, OCH ₃), 4.00 (c,2H,CH ₂), 5.71 (c,2H,NH ₂), 6.77 та 7.47 (д-д, 4H,C ₆ H ₄ , J=8.8Гц), 9.78 (c,1H, NH)
2.11 f	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	84	261-262	<u>43.68</u> 43.55	<u>2.98</u> 2.95	<u>13.90</u> 13.79	1.34 (т,3H,CH ₃), 2.32 (c,3H, CH ₃), 3.99 (кв,2H,CH ₂), 4.02 (c,2H,CH ₂), 5.88 (c,2H,NH ₂), 6.82 та 7.45 (д-д, 4H,C ₆ H ₄), 9.95 (c,1H,NH)
2.11 g	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	70	258-259	<u>56.34</u> 56.23	<u>4.43</u> 4.38	<u>18.26</u> 18.18	2.31 (c,3H,CH ₃), 4.02 (c,2H, CH ₂), 5.79 (c,2H, NH ₂), 7.05-7.62 (м,9H, Ph+C ₆ H ₄), 9.59 (c, 1H, NH).
2.11 h	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₄ S	65	218-219	<u>48.08</u> 47.96	<u>4.29</u> 4.17	<u>20.03</u> 20.17	2.34 (c,3H,CH ₃), 3.97 (c,2H, CH ₂), 4.20 (м,4H, OCH ₂ CH ₂ O), 5.82 (c,2H, NH ₂), 6.66 - 7.8 (м,3H,C ₆ H ₃), 9.93 (c,1H,NH)
2.11 i	C ₁₃ H ₁₃ F ₂ N ₅ O ₃ S	59	197-198	<u>43.66</u> 43.51	<u>3.64</u> 3.55	<u>19.59</u> 19.43	2.33 (c,3H,CH ₃), 4.01 (c,2H, CH ₂), 7.15 (т,1H,OCHF ₂ J=74.8 Гц), 5.77 (c,2H,NH ₂), 7.12 та 7.59 (д-д,4H, C ₆ H ₄ , J=8.9Гц), 10.1 (c,1H, NH),
2.11 j	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S	68	247-248	<u>44.20</u> 44.31	<u>3.68</u> 3.77	<u>21.49</u> 21.53	2.35 (c,3H,CH ₃), 4.00 (c,2H, CH ₂), 5.83 (c,2H,NH ₂), 7.21 - 7.62 (м, 4H,C ₆ H ₄), 10.1 (c,1H, NH)
2.11 k	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S	70	267-268	<u>44.20</u> 44.08	<u>3.68</u> 3.61	<u>21.49</u> 21.33	2.34 (c,3H,CH ₃), 4.01 (c,2H, CH ₂), 5.82 (c,2H,NH ₂), 7.21 та 7.59 (д-д, 4H,C ₆ H ₄ , J=8.9 Гц), 10.2 (c,1H, NH)
2.11 l	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S	78	260-261	<u>39.98</u> 39.83	<u>3.05</u> 3.11	<u>19.43</u> 19.49	2.34 (c,3H,CH ₃), 4.01 (c,2H, CH ₂), 5.83 (c,2H,NH ₂), 7.19 - 7.59 (м, 4H,C ₆ H ₄), 10.3 (c,1H, NH)
2.11 m	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ S	81	253-255	<u>39.98</u> 40.13	<u>3.05</u> 2.99	<u>19.43</u> 19.55	2.37 (c,3H,CH ₃), 4.00 (c,2H, CH ₂), 5.85 (c,2H,NH ₂), 7.22 - 7.65 (м, 4H,C ₆ H ₄), 10.1 (c,1H, NH)
2.11 n	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ S	85	248-249	<u>39.98</u> 39.81	<u>3.05</u> 3.09	<u>19.43</u> 19.37	2.35 (c,3H,CH ₃), 4.02 (c,2H, CH ₂), 5.79 (c,2H,NH ₂), 7.20 - 7.66 (м, 4H,C ₆ H ₄), 10.0 (c,1H, NH)
2.11 o	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	80	211-212	<u>53.99</u> 53.85	<u>5.70</u> 5.61	<u>21.00</u> 21.19	1.19 (д,6H,CH(CH ₃) ₂), 2.36 (c,3H, CH ₃), 2.84(м,1H, CH(CH ₃) ₂), 3.97 (c,2H,CH ₂), 5.75 (c,2H,NH ₂), 6.87 та 7.38 (д-д,4H,C ₆ H ₄), 9.84 (c,1H,NH)
2.13 a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ OS	71	128-129	<u>55.32</u> 55.39	<u>4.61</u> 4.52	<u>21.51</u> 21.39	2.35 (c,3H,CH ₃), 2.53 (c,3H, SCH ₃), 7.56 - 7.92 (м,5H, C ₆ H ₅), 9.24 (c,1H, CH=N).
2.13 b	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	73	174-175	<u>53.74</u> 53.68	<u>4.82</u> 4.75	<u>19.29</u> 19.37	2.36 (c,3H, CH ₃), 2.52 (c,3H, SCH ₃), 3.76 (c,3H,OCH ₃), 6.75 та 7.48 (д-д,4H,C ₆ H ₄ , J=8.8Гц), 9.21 (c,1H, CH=N).
2.13 c	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	76	182-183	<u>51.37</u> 51.49	<u>5.14</u> 5.18	<u>15.98</u> 16.13	2.35 (c,3H, CH ₃), 2.50 (c,3H, SCH ₃), 3.76 (c,3H,OCH ₃), 3.79

							(с,6H, 2OCH ₃), 7.51 - 7.89 (м,3H, C ₆ H ₅), 9.19 (с,1H, CH=N).
2.14	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS	68	143-145	<u>54.46</u> 54.91	<u>6.05</u> 6.12	<u>21.18</u> 21.33	2.33 (с,3H,CH ₃), 2.50 (с,3H, SCH ₃), 6.23 та 6.98 (д-д,2H, пірол)

На наступній стадії нашої роботи ми взяли за мету синтезувати ряд нових похідних 1,2,4-триазинів, які б у своєму складі містили залишок карбонової кислоти. Першим представником ряду стала 3-(3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-їл)-пропіонова кислота **2.16** (схема 2.3). Остання була отримана кип'ятінням еквімолярних кількостей тіосемікарбазиду з α -кетоглутарової кислотою у воді з виходом 85% згідно методики [31]. Після охолодження з реакційної суміші утворився осад **2.16**. Речовину було отримано з виходом 85%. Сполука **2.16** цікава тим, що маючи досить об'ємну гетероциклічну систему та аліфатичний залишок пропіонової кислоти у своїй структурі вона має досить невисокі показники ліпофільності: $\log P = -1.21 \pm 0.66$ (Ліпофільність $\log P$ синтезованих сполук була розрахована за допомогою програми ACD LogP [32]), що може бути корисним у подальшому використанні її як потенційних ліків. Теж саме можна сказати і про її похідні.

Модифікація сполуки **2.16** була спрямована на отримання нових речовин використовуючи тільки фрагмент молекули. Хоча і була вірогідність проходження реакцій алкілювання по атому азоту в четвертому положенні гетероциклічної системи в вихідній сполуці **2.16**, але за зазначених умов реакції були одержані тільки продукти S-алкілювання (схема 2.3) синтезованих сполук **2.17 а-f**, **2.18 а-о** та **2.19**, що було підтвержено даними ¹H-ЯМР спектроскопії.

Схема 2.3



де **2.17** R= **a**) 2-CH₃, **b**) 3-CH₃, **c**) 4-F, **d**) 2-Cl, **e**) 3,4Cl₂, **f**) 4-Br. **2.18** R₁= **a**) 4-OCH₃, **b**) 4-OCH₂CH₃, **c**) 4-OC₆H₅, **d**) 4-CHMe₂, **e**) 2,5Me₂, **f**) 3,4Me₂, **g**) 4-CH₂CH₃, **h**) 2Me,3Cl, **i**) 3-F, **j**) 3-Cl, **k**) 4-Cl, **l**) 3,5Cl₂, **m**) 3-CF₃, **n**) 4-COOMe, **o**) 4-COMe.

Таким чином було отримано речовини **2.17 a-f**, при використанні в якості алкілюючих агентів бензил галогенідів. Метиленова група в ¹H-ЯМР спектрах отриманих речовин спостерігається в області 4.33-4.50 м.ч.

Якщо ж в якості алкілюючих агентів використовувати N-ариламиди 2-галогеноцтової кислоти, то вдається отримати сполуки **2.18 a-o**. Характерними спектральними параметрами отриманих речовин є синглет в діапазоні 4.11-4.20 м.ч., який відповідає метиленовій компоненті 2-тіоацетаміду. Амідний сигнал речовин цього ряду в спектрах ¹H-ЯМР спостерігається в діапазоні 10.2-10.7 м.ч. Інтерпретувати, що ці групи сигналів відповідають саме амідному фрагменту ми можемо після порівняння зі спектрами **2.9** та **2.10 a,b**. Характерним для сполук **2.9** та **2.10 a,b**. сильнопольний сигнал NH-групи в 4-му

положенні 1,2,4-триазолу. Звичним положенням цього 4-NH сигналу в спектрах ^1H -ЯМР є область 13.8-14.0 м.ч.

Продовжуючи алкілювання субстрату **2.16** за допомогою N-алкілхлорацетаміду було одержано 3-(3-циклогексилкарбамоїлметансульфаніл-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-їл)-пропіонової кислоти **2.19**. В якості N-алкільного замісника було використано циклогексил.

В таблиці 2.3 наведені фізико-хімічні та спектральні характеристики заміщених похідних (3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-тіо)пропіонової кислоти **2.17 a-f**, **2.18 a-o** та **2.19**.

Таблиця 2.3

Сполу- ка	Брутто- формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано, % Знайдено			^1H ЯМР-спектри (DMSO-D ₆ , δ , м.ч.)
				C	H	N	
2.17 a	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	73	208- 209	<u>55.00</u> 55.18	<u>4.91</u> 5.02	<u>13.75</u> 13.87	2.28 (с,3H,CH ₃), 2.55 (т,2H,CH ₂), 2.69 (т,2H,CH ₂), 4.32 (с,2H,CH ₂), 7.11 - 7.34 (м,4H, C ₆ H ₄), 12.1 (с,1H, COOH), 13.8 (с,1H,NH)
2.17 b	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	76	216- 217	<u>55.00</u> 55.13	<u>4.91</u> 4.98	<u>13.75</u> 13.84	2.32 (с,3H,CH ₃), 2.53 (т,2H,CH ₂), 2.66 (т,2H,CH ₂), 4.33 (с,2H,CH ₂), 7.16 - 7.38 (м,4H, C ₆ H ₄), 12.2 (с,1H, COOH), 13.7 (с,1H,NH)
2.17 c	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ O ₃ S	68	220- 221	<u>50.44</u> 50.59	<u>3.88</u> 3.79	<u>13.58</u> 13.63	2.51 (т,2H,CH ₂), 2.71 (т,2H,CH ₂), 4.35 (с,2H,CH ₂), 7.26 - 7.47 (м,4H, C ₆ H ₄), 12.1 (с,1H, COOH), 13.8 (с,1H,NH)
2.17 d	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	64	193- 195	<u>47.88</u> 47.69	<u>3.68</u> 3.74	<u>13.03</u> 13.16	2.51 (т,2H,CH ₂), 2.68 (т,2H,CH ₂), 4.48 (с,2H,CH ₂), 7.32 - 7.62 (м,4H, C ₆ H ₄), 12.1 (с,1H, COOH), 13.9 (с,1H,NH)
2.17 e	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	78	231- 232	<u>43.2</u> 43.44	<u>3.05</u> 3.11	<u>11.66</u> 11.75	2.52 (т,2H,CH ₂), 2.69 (т,2H,CH ₂), 4.47 (с,2H,CH ₂), 7.37 - 7.66 (м,4H, C ₆ H ₄), 12.1 (с,1H, COOH), 13.8 (с,1H,NH)
2.17 f	C ₁₃ H ₁₂ BrN ₃ O ₃ S	74	251- 252	<u>42.14</u> 42.23	<u>3.24</u> 3.29	<u>11.35</u> 11.43	2.53 (т,2H,CH ₂), 2.71 (т,2H,CH ₂), 4.49 (с,2H,CH ₂), 7.22 та 7.54 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 12.2 (с, 1H, COOH), 13.7 (с,1H,NH)
2.18 a	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	78	233- 234	<u>39.52</u> 39.67	<u>4.39</u> 4.28	<u>15.38</u> 15.47	2.56 (т,2H,CH ₂), 2.75 (т,2H,CH ₂), 3.72 (с,3H,OCH ₃), 4.11 (с,2H,CH ₂), 6.89 та 7.48 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.2 (с,1H, NH), 12.3 (с,1H, COOH), 13.9 (с,1H,NH)
2.18 b	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	83	215- 216	<u>50.74</u> 50.61	<u>4.76</u> 4.65	<u>14.80</u> 14.73	1.33 (т,3H,OCH ₂ CH ₃), 2.56 (т,2H, CH ₂), 2.72 (т,2H,CH ₂), 3.98 (т,3H, OCH ₂ CH ₃), 4.12 (с,2H,CH ₂), 6.92 та 7.46 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.3 (с,1H, NH),

							12.1 (с,1H, COOH), 13.9 (с, 1H,NH)
2.18 c	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	85	263- 264	<u>56.27</u> 56.51	<u>4.22</u> 4.27	<u>13.13</u> 13.33	2.57 (т,2H,CH ₂), 2.72 (т,2H,CH ₂), 4.13 (с,2H,CH ₂), 7.14 - 7.58 (м,9H, Ph+C ₆ H ₄), 10.2 (с,1H, NH), 12.1 (с, 1H, COOH), 13.9 (с,1H,NH)
2.18 d	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	83	213- 214	<u>54.20</u> 54.09	<u>5.31</u> 5.40	<u>14.88</u> 14.73	1.16 (д,6H,CHMe ₂), 2.57 (т,2H, CH ₂), 2.73 (т,2H,CH ₂), 2.82 (м,1H, CHMe ₂), 4.11 (с,2H,CH ₂), 7.17 та 7.46 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.3 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 13.9 (с, 1H,NH)
2.18 e	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	82	241- 242	<u>52.98</u> 52.81	<u>4.97</u> 5.08	<u>15.45</u> 15.29	2.16 (с,3H,CH ₃), 2.27 (с,3H, CH ₃), 2.57 (т,2H,CH ₂), 2.72 (т,2H,CH ₂), 4.12 (с,2H,CH ₂), 7.04 - 7.35 (м,3H, C ₆ H ₃), 10.3 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.18 f	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	77	217- 218	<u>52.98</u> 53.14	<u>4.97</u> 4.99	<u>15.45</u> 15.56	2.12 (с,3H,CH ₃), 2.18 (с,3H, CH ₃), 2.56 (т,2H,CH ₂), 2.73 (т,2H,CH ₂), 4.11 (с,2H,CH ₂), 7.04 - 7.35 (м,3H, C ₆ H ₃), 10.2 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 13.9 (с,1H,NH)
2.18 g	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	74	230- 232	<u>52.98</u> 52.80	<u>4.97</u> 5.08	<u>15.45</u> 15.36	1.14 (с,3H,CH ₂ CH ₃), 2.53 (с,3H, CH ₂ CH ₃), 2.57 (т,2H, CH ₂), 2.73 (т,2H,CH ₂), 4.12 (с,2H,CH ₂), 7.14 та 7.46 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.3 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 13.9 (с,1H,NH)
2.18 h	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	82	225- 226	<u>47.02</u> 47.15	<u>3.92</u> 3.81	<u>14.63</u> 14.79	2.24 (с,3H,CH ₃), 2.56 (т,2H, CH ₂), 2.75 (т,2H,CH ₂), 4.14 (с,2H,CH ₂), 7.19 - 7.34 (м,3H, C ₆ H ₃), 10.0 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 13.9 (с, 1H,NH)
2.18 i	C ₁₄ H ₁₃ FN ₄ O ₄ S	84	220- 222	<u>47.69</u> 47.51	<u>3.69</u> 3.57	<u>15.90</u> 15.79	2.56 (т,2H,CH ₂), 2.74 (т,2H, CH ₂), 4.15 (с,2H,CH ₂), 6.87 - 7.57 (м,4H, C ₆ H ₄), 10.6 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.18 j	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ O ₄ S	80	255- 256	<u>45.55</u> 45.67	<u>3.52</u> 3.58	<u>15.18</u> 15.27	2.56 (т,2H,CH ₂), 2.73 (т,2H, CH ₂), 4.13 (с,2H,CH ₂), 7.13 - 7.78 (м,4H, C ₆ H ₄), 10.6 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.18 k	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ O ₄ S	83	265- 266	<u>45.55</u> 45.47	<u>3.52</u> 3.48	<u>15.18</u> 15.13	2.56 (т,2H, CH ₂), 2.73 (т,2H, CH ₂), 4.13 (с,2H,CH ₂), 7.37 та 7.59 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.5 (с, 1H,NH), 12.2 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.18 l	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	76	233- 234	<u>41.67</u> 41.79	<u>2.98</u> 3.06	<u>13.89</u> 13.76	2.56 (т,2H, CH ₂), 2.73 (т,2H, CH ₂), 4.14 (с,2H,CH ₂), 7.30 - 7.63 (м,3H, C ₆ H ₃), 10.7 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.18 m	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₄ S	84	249- 251	<u>44.73</u> 44.89	<u>3.23</u> 3.15	<u>13.92</u> 13.77	2.51 (т,2H,CH ₂), 2.72 (т,2H, CH ₂), 4.13 (с,2H,CH ₂), 7.41 - 8.08 (м,4H, C ₆ H ₄), 10.8 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 13.8 (с,1H,NH)

2.18 n	$C_{16}H_{16}N_4O_6S$	78	267- 268	<u>48.93</u> 48.80	<u>4.08</u> 4.13	<u>14.27</u> 14.41	2.58 (т,2H,CH ₂), 2.76 (т,2H,CH ₂), 3.84 (с,3H,COOCH ₃), 4.20 (с,2H, CH ₂), 7.73 та 7.95 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.7 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.18 o	$C_{16}H_{16}N_4O_5S$	75	271- 272	<u>51.01</u> 50.88	<u>4.25</u> 4.19	<u>14.88</u> 14.97	2.50 (с,3H,COCH ₃), 2.57 (т,2H,CH ₂), 2.73 (т,2H,CH ₂), 4.18 (с,2H, CH ₂), 7.70 та 7.94 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.7 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH), 14.0 (с,1H,NH)
2.19	$C_{14}H_{20}N_4O_4S$	70	195- 196	<u>49.35</u> 49.48	<u>5.88</u> 5.96	<u>16.45</u> 16.57	1.16-1.73 (м,10H,C ₆ H ₁₁), 2.52 (т,2H, CH ₂), 2.75 (т,2H,CH ₂), 3.49 (м,1H, CH), 3.89 (с,2H,CH ₂), 8.14 (д,1H, NH), 12.3 (с,1H, COOH)

Для порівняння зі сполуками **2.16-2.19** та розширення ряду нових речовин було отримано схожі субстрати (Схема 2.4). Головною відмінністю для нових речовин в порівнянні з уже отриманими стала наявність аміно-групи в 4-му положенні 1,2,4-триазину.

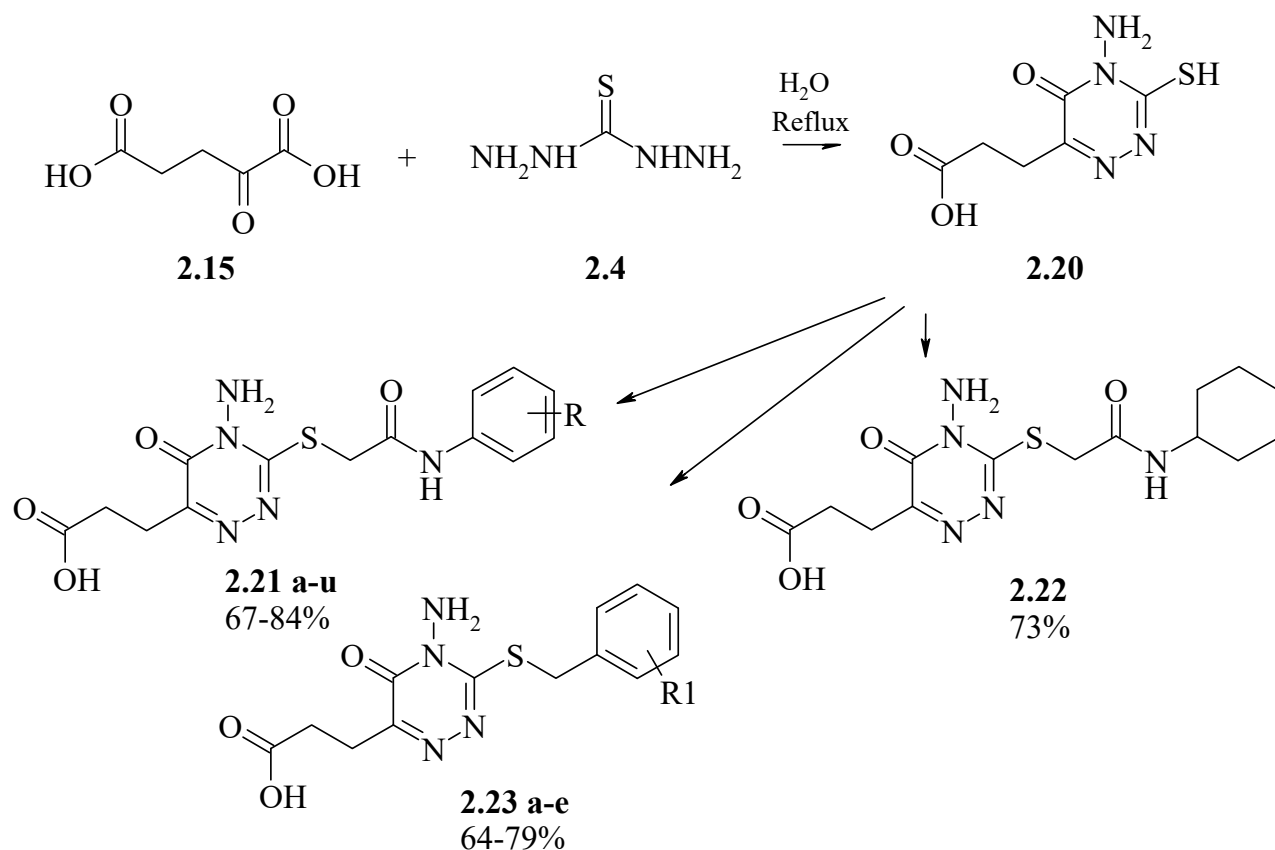
Починаючи з першого представника **2.20**, речовини, яка була використана як стартова сполука в реакціях алкілювання, з'являються відмінності у фізико-хімічних параметрах в порівнянні з аналогічною сполукою **2.16**. Першою відмінністю є метод синтезу. Сполуку **2.16** було отримано в умовах тривалого кип'ятіння стартових реагентів без додавання інших каталізуючих агентів або речовин які впливали б на рН середовища реакції. 3-(4-Аміно-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-їл)-пропіонова кислота **2.20** (схема 2.3) була синтезована взаємодією тіокарбогідразиду **2.4** з α -кетоглутаровою кислотою **2.15** в присутності сульфатної кислоти згідно методики [33]. Порівнюючи речовини **2.16** та **2.20** можна побачити що при переході від **2.16** до **2.20** зменшується гідрофільність субстрату до $\text{LogP} = 0.13 \pm 0.33$. Ця тенденція зберігається для усіх похідних **2.20** в порівнянні з похідними речовини **2.16**.

В результаті алкілювання субстрату **2.20** за допомогою N-арил-2-хлорацетиламідів було отримано бібліотеку сполук **2.21 a-v**, **2.22** та **2.23 a-e** (Схема 2.4). Речовини було одержано в результаті алкілювання за наступною методикою: вихідні реактиви в еквімолярних кількостях змішувались з в етанолі в

присутності розчину гідроксиду натрію та подальшим нагріванням реакційної суміші при 50 °С протягом 2-х годин.

Спектральні характеристики сполук наведені у таблиці 2.4. Варто відмітити, що протони NH₂ групи в 4-му положенні 1,2,4-триазолу спостерігаються в діапазоні 5.8-6.05 м.ч. і є синглетами. Метиленова група фрагменту тіоацетамі-

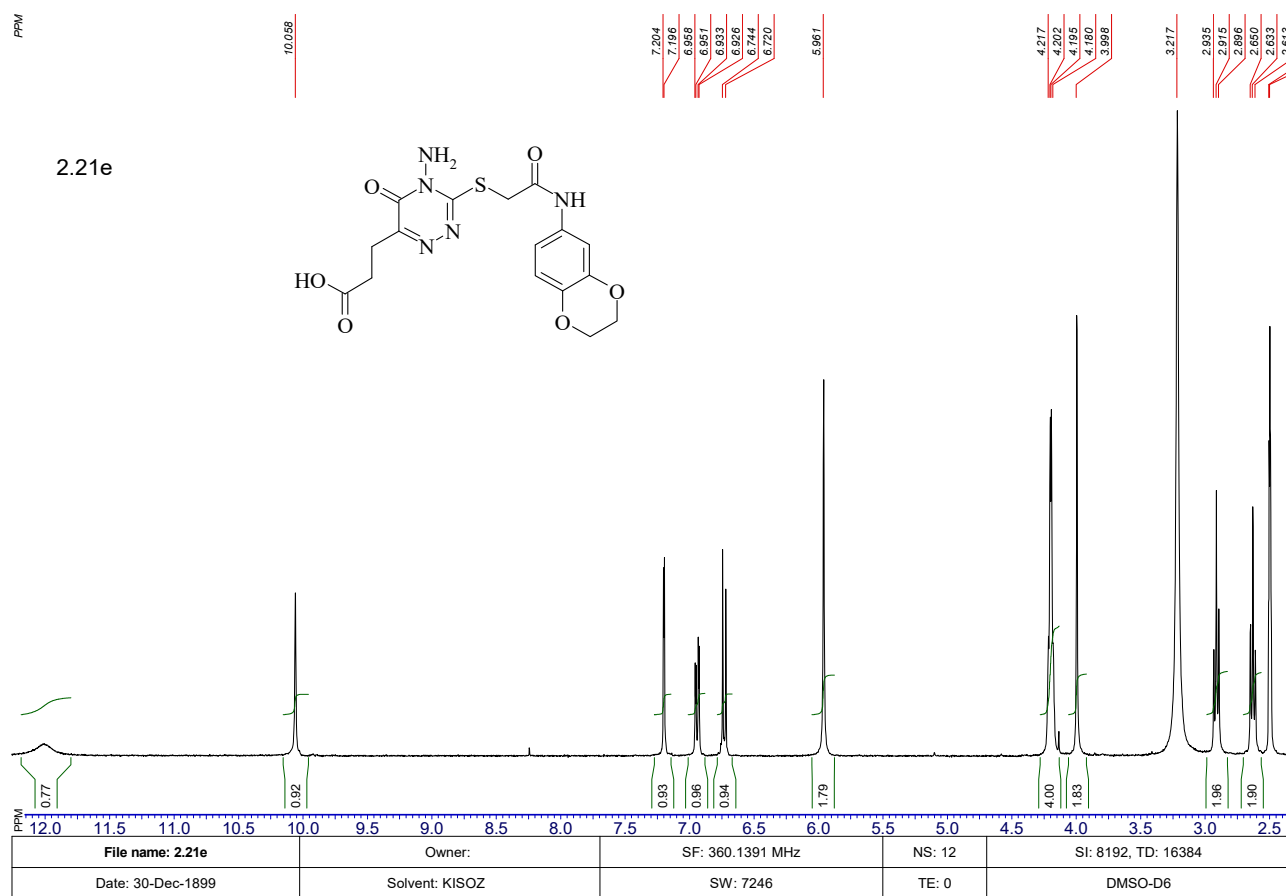
Схема 2.4



де **2.21** R= **a**) 2-OCH₃, **b**) 4-OCH₃, **c**) 2,5(OCH₃)₂, **d**) 2-OC₂H₅, **e**) 3,4-OCH₂CH₂O-, **f**) 2-CH₃, **g**) 4-CH₃, **h**) 2-CH₂CH₃, **i**) 4-CH₂CH₃, **j**) 2,3Me₂, **k**) 2,6Me₂, **l**) 2,4Me₂, **m**) 3,4Me₂, **n**) 2Me,3Cl, **o**) 2Me,5Cl, **p**) 3-Cl, **q**) 4-Cl, **r**) 4-COMe, **s**) 2-COOMe, **t**) 4-COOMe, **u**) 2Cl,5CF₃, **v**) 3-CF₃. **2.23** R₁= **a**) 2-CH₃, **b**) 3-CH₃, **c**) 4-F, **d**) 3,4Cl₂, **e**) 2,4Cl₂.

ду в цих субстратах спостерігається в спектрах ПМР у вигляді синглету та знаходиться в діапазоні 4.0-4.14 м.ч. Аналізуючи спектральні характеристики **2.21 a-v** важко не вдатися до порівнянь **2.18 a-o** та **2.21 a-v**. Описуючи спільне в спектрах цих сполук варто відмітити дуже схожу область спостереження метиленових груп, а саме близько 4.1 м.ч. Хоча відмінностей у цих рядів речовин вистачає. Цікавим спостереженням є факт зміщення метиленової групи в бета-положенні пропіонового фрагменту в сильніше поле. Це відбувається в ряді сполук **2.21 a-v** якщо їх порівнювати з рядом сполук **2.18 a-o**, в яких цей

сигнал спостерігається в області приблизно 2.75 м.ч. У випадку сполук **2.21 a-v** ці сигнали дійсно зміщені з сильніше поле і триплети спостерігається в області 2.9-3.0 м.ч. Цей ефект спостерігається за рахунок наявності N-аміногрупи в 4-му положенні 1,2,4-триазинового кільця, що збільшує дефіцит електронної густини на ядрі гетероциклічної сполуки в результаті чого і спостерігаються такі зсуви. Типовий спектр цього ряду продемонстрований на малюнку 2.3 на прикладі речовини **2.21 e**.



Малюнок 2.3 Спектр ПМР 3-(4-аміно-3-((2-((2,3-дигідробензо[*b*][1,4] діоксин-6-іл)аміно)-2-оксоетил)тіо)-5-оксо-4, 5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропанової кислоти **2.21e**

3-(4-Аміно-3-циклогексилкарбамоїлметилсульфаніл-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-іл)-пропіонова кислота **2.22** була синтезована для порівняння спектральних характеристик зі сполуками ряду **2.21 a-v** що мають N-арильні фрагменти в структурі молекули. Отримання відбувалось за аналогічною методикою, взаємодією еквімолярних кількостей 2-хлоро-N-циклогексілацет-

аміду з 3-(4-аміно-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-їл)-пропіонової кислотою **2.20** в етанольному розчині гідроксиду натрію. В спектрах сполуки **2.22** ми спостерігаємо синглет на 4.0 м.ч., який відповідає метиленовій компоненті тіоацетамідного фрагменту. NH-сигнал, який відповідає цьому ж фрагменту, спостерігається 8.23 м.ч. у вигляді дублету, щеплячись на циклогексильному протоні. І тут дуже добре помітна різниця між спектрами речовин які мають алкільний та арильний залишки в своїй структурі. Зсув NH-сигналу в **2.22** зміщений на 1.7 м.ч. в слабше поле в порівнянні з речовинами **2.21a-v**.

В результаті алкілювання сполуки **2.20** бензилгалогенідами отримано сполуки **2.23 a-e**. Синтез проводили в етанольному середовищі в присутності двумолярних кількостей гідроксиду натрію згідно методики [34]. Характеристичним параметром у спектрах ПМР для речовин **2.23 a-e** є наявність синглету, що спостерігається в області 4.31-4.36 м.ч. В той же час для вихідних бензилгалогенідів цей синглет буде зсунутим в більш сильне поле та спостерігатиметься в області 4.5-4.65 м.ч. Слід зазначити, що нами був здійснений ресинтез сполуки **2.23 e**, яка вперше була описана в статті [34]. Фізико-хімічні та спектральні характеристики похідних (4-аміно-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-тіо)-пропіонової кислоти **2.21 a-v - 2.23 a-e**. наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано, % Знайдено			¹ H ЯМР-спектри (ДМСО-D ₆ , δ, м.ч.)
				C	H	N	
2.21 a	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	78	161-162	<u>47.44</u> 47.53	<u>4.48</u> 4.51	<u>18.45</u> 18.37	2.69 (т, 2H, CH ₂), 3.00 (т, 2H, CH ₂), 3.85 (с, 3H, OCH ₃), 4.00 (с, 2H, CH ₂), 5.86 (с, 2H, NNH ₂), 6.83 - 8.15 (м, 4H, C ₆ H ₄), 9.57 (с, 1H, NH), 11.8 (с, 1H, COOH)
2.21 b	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	75	171-172	<u>47.44</u> 47.31	<u>4.48</u> 4.57	<u>18.45</u> 18.59	2.63 (т, 2H, CH ₂), 2.92 (т, 2H, CH ₂), 3.73 (с, 3H, OCH ₃), 4.01 (с, 2H, CH ₂), 5.96 (с, 2H, NNH ₂), 6.84 та 7.48 (д-д, 4H, C ₆ H ₄ , J=8.9 Гц), 10.1 (с, 1H, NH), 12.0 (с, 1H, COOH)
2.21 c	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	79	167-168	<u>46.90</u> 46.79	<u>4.64</u> 4.71	<u>17.10</u> 16.93	2.65 (т, 2H, CH ₂), 2.93 (т, 2H, CH ₂), 3.73 (с, 3H, OCH ₃), 3.82 (с, 3H,

							OCH ₃), 4.02 (с,2H,CH ₂), 5.98 (с,2H,NNH ₂), 6.81 - 7.34 (м, 3H,C ₆ H ₃), 10.2 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH)
2.21 d	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₅ S	80	156-158	<u>48.81</u> 48.79	<u>4.83</u> 4.74	<u>17.79</u> 17.96	1.33 (т,3H,CH ₃), 2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.07 (кв.,2H,CH ₂), 4.09 (с,2H,CH ₂), 6.05 (с,2H,NNH ₂), 6.86 - 8.05 (м, 3H,C ₆ H ₃), 9.39 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 e	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₆ S	82	227-228	<u>47.13</u> 47.34	<u>4.17</u> 4.11	<u>17.18</u> 17.25	2.63 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H, CH ₂), 4.00 (с,2H,CH ₂), 4.20 (м,4H,(CH ₂) ₂), 5.96 (с,2H, NNH ₂), 6.72 - 7.20 (м, 3H, C ₆ H ₃), 10.1 (с,1H, NH), 12.0 (с,1H, COOH)
2.21 f	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	77	163-164	<u>49.53</u> 49.62	<u>4.68</u> 4.57	<u>19.26</u> 19.33	2.11 (с,3H, CH ₃), 2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.07 (с,2H,CH ₂), 6.03 (с,2H,NNH ₂), 7.05 - 7.47 (м, 4H,C ₆ H ₄), 9.61 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 g	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	76	197-198	<u>49.53</u> 49.41	<u>4.68</u> 4.55	<u>19.26</u> 19.18	2.25 (с,3H, CH ₃), 2.64 (т,2H, CH ₂), 2.90 (т,2H,CH ₂), 4.05 (с,2H,CH ₂), 6.03 (с,2H,NNH ₂), 7.11 та 7.47 (д-д, 4H,C ₆ H ₄ , J=8.0 Гц), 10.2 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 h	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	79	181-183	<u>50.84</u> 50.97	<u>5.03</u> 5.09	<u>18.55</u> 18.64	1.10 (т,3H,CH ₃), 2.59 (кв,2H, CH ₂), 2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.07 (с,2H,CH ₂), 6.03 (с,2H,NNH ₂), 7.12 - 7.42 (м,4H,C ₆ H ₄), 9.59 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 i	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	63	209-210	<u>50.84</u> 50.73	<u>5.03</u> 4.99	<u>18.55</u> 18.61	1.15 (т,3H,CH ₃), 2.55 (кв,2H, CH ₂), 2.64 (т,2H, CH ₂), 2.90 (т,2H,CH ₂), 4.05 (с,2H,CH ₂), 6.03 (с,2H,NNH ₂), 7.14 та 7.49 (д-д,4H,C ₆ H ₄ , J=8.4Гц), 10.2 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 j	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	69	189-191	<u>50.84</u> 50.63	<u>5.03</u> 4.97	<u>18.55</u> 18.39	2.08 (с,3H,CH ₃), 2.24 (с,3H, CH ₃), 2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.06 (с,2H,CH ₂), 6.03 (с,2H,NNH ₂), 6.99 - 7.17 (м, 3H,C ₆ H ₃), 9.68 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 k	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	79	218-220	<u>50.84</u> 50.77	<u>5.03</u> 5.10	<u>18.55</u> 18.63	2.14 (с,6H,2CH ₃), 2.63 (т,2H, CH ₂), 2.91 (т,2H,CH ₂), 4.06 (с,2H,CH ₂), 6.02 (с,2H,NNH ₂), 7.05 (ym.c.,

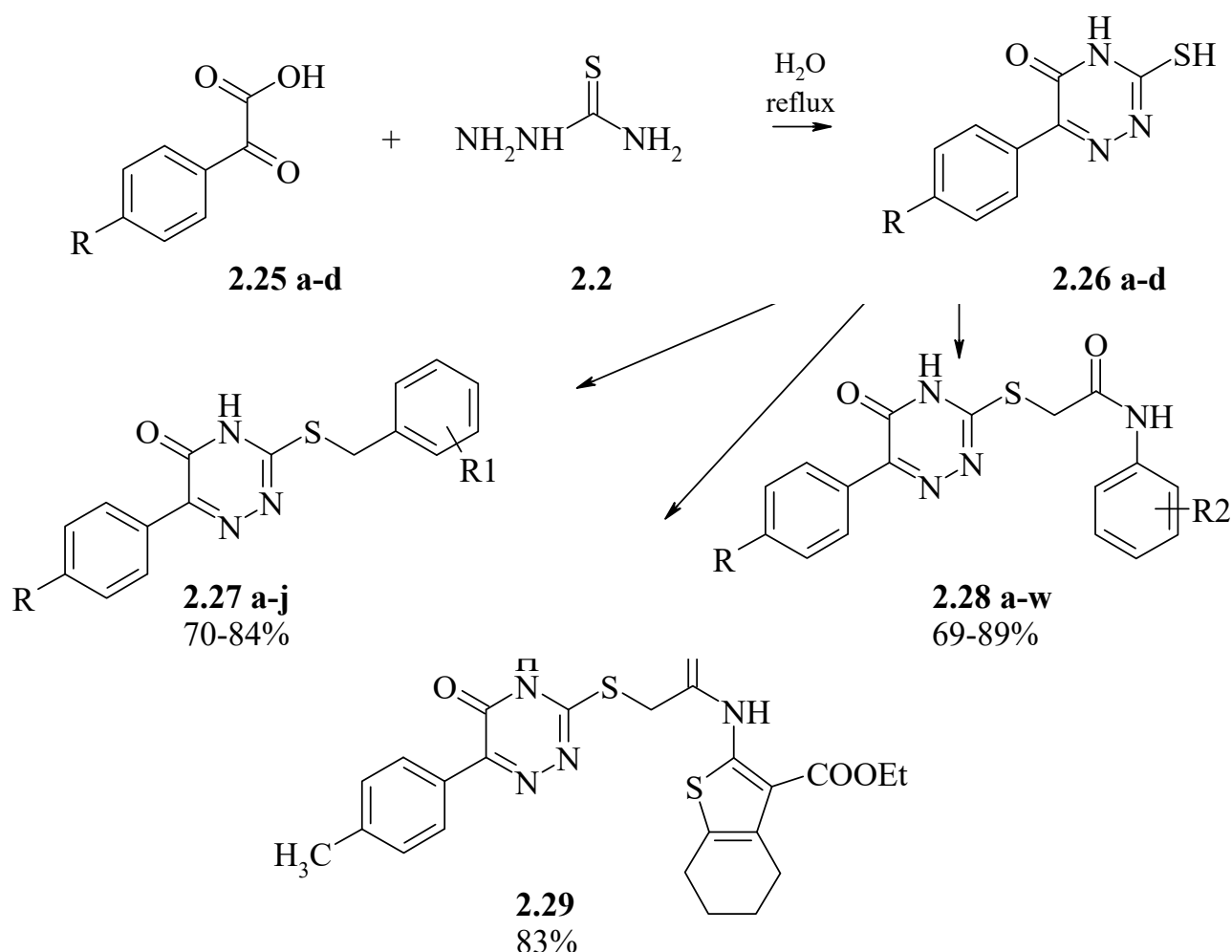
							3H, C ₆ H ₃), 9.56 (c,1H, NH)
2.21 l	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	70	185-186	<u>50.84</u> 50.95	<u>5.03</u> 4.98	<u>18.55</u> 18.41	2.16 (c,3H,CH ₃), 2.24 (c,3H, CH ₃), 2.65 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.05 (c,2H,CH ₂), 6.02 (c,2H,NNH ₂), 6.94 - 7.30 (м, 3H,C ₆ H ₃), 9.53 (c,1H, NH), 12.1 (c,1H, COOH)
2.21 m	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	67	226-228	<u>50.84</u> 50.70	<u>5.03</u> 4.95	<u>18.55</u> 18.68	2.16 (c,3H,CH ₃), 2.18 (c,3H, CH ₃), 2.64 (т,2H, CH ₂), 2.90 (т,2H,CH ₂), 4.04 (c,2H,CH ₂), 6.03 (c,2H,NNH ₂), 7.04 - 7.36 (м, 3H,C ₆ H ₃), 10.1 (c,1H, NH), 12.1 (c,1H, COOH)
2.21 n	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₅ O ₄ S	81	193-195	<u>45.25</u> 45.18	<u>4.02</u> 4.08	<u>17.60</u> 17.49	2.24 (c,3H,CH ₃), 2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.07 (c,2H,CH ₂), 6.03 (c,2H,NNH ₂), 7.16 - 7.36 (м, 3H,C ₆ H ₃), 9.88 (c,1H, NH), 12.1 (c,1H, COOH)
2.21 o	C ₁₅ H ₁₆ ClN ₅ O ₄ S	84	183-184	<u>45.25</u> 45.39	<u>4.02</u> 3.93	<u>17.60</u> 17.78	2.22 (c,3H,CH ₃), 2.65 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.09 (c,2H,CH ₂), 6.03 (c,2H,NNH ₂), 7.11 - 7.64 (м, 3H,C ₆ H ₃), 9.69 (c,1H, NH), 12.1 (c,1H, COOH)
2.21 p	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₄ S	77	198-200	<u>43.77</u> 43.86	<u>3.65</u> 3.78	<u>18.24</u> 18.35	2.63 (т,2H, CH ₂), 2.90 (т,2H, CH ₂), 4.07 (c,2H,CH ₂), 6.04 (c,2H,NNH ₂), 7.11 - 7.81 (м, 4H,C ₆ H ₄), 10.5 (c,1H, NH), 12.1 (c,1H, COOH)
2.21 q	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₄ S	80	175-176	<u>43.77</u> 43.61	<u>3.65</u> 3.58	<u>18.24</u> 18.37	2.67 (т,2H, CH ₂), 3.00 (т,2H, CH ₂), 4.04 (c,2H,CH ₂), 5.74 (c,2H,NNH ₂), 7.21 та 7.59 (д-д,4H,C ₆ H ₄), 10.1 (c,1H, NH), 12.0 (c,1H, COOH)
2.21 r	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₅ S	74	203-205	<u>49.05</u> 49.17	<u>4.34</u> 4.28	<u>17.88</u> 17.73	2.49 (c,3H,CH ₃), 2.62 (т,2H, CH ₂), 2.87 (т,2H,CH ₂), 4.10 (c,2H,CH ₂), 6.06 (c,2H,NNH ₂), 7.72 та 7.94 (д-д,4H,C ₆ H ₄), 10.7 (c,1H, NH), 12.1 (c,1H, COOH)
2.21 s	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	69	184-185	<u>48.41</u> 48.59	<u>4.51</u> 4.46	<u>16.61</u> 16.76	1.31 (т,3H,CH ₃), 2.63 (т,2H, CH ₂), 2.91 (т,2H,CH ₂), 4.11 (c,2H,CH ₂), 4.32 (к, 2H,CH ₂), 6.03 (c,2H, NNH ₂), 7.21 - 8.27 (м,4H,C ₆ H ₄), 10.3 (c,1H, NH), 12.0 (c,1H, COOH)
2.21 t	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₆ S	63	198-199	<u>48.41</u> 48.32	<u>4.51</u> 4.56	<u>16.61</u> 16.53	1.33 (т,3H,CH ₃), 2.61 (т,2H, CH ₂), 2.93 (т,2H,CH ₂), 4.14 (c,2H,CH ₂), 4.33 (к, 2H,CH ₂), 6.03 (c,2H, NNH ₂), 7.63 та 7.92 (д-

							д,4H,C ₆ H ₄), 10.5 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H, COOH)
2.21 u	C ₁₅ H ₁₃ ClF ₃ N ₅ O ₄ S	76	170-172	<u>39.84</u> 39.70	<u>2.88</u> 2.93	<u>15.49</u> 15.33	2.65 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.17 (с,2H,CH ₂), 6.05 (с,2H,NNH ₂), 7.52 - 8.30 (м,3H,C ₆ H ₃), 10.1 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.21 v	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₄ S	70	180-181	<u>43.12</u> 43.29	<u>3.35</u> 3.41	<u>16.77</u> 16.85	2.64 (т,2H, CH ₂), 2.89 (т,2H, CH ₂), 4.08 (с,2H,CH ₂), 6.05 (с,2H,NNH ₂), 7.40 - 8.10 (м,4H,C ₆ H ₄), 10.7 (с,1H, NH), 12.1 (с,1H, COOH)
2.22	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	73	154-155	<u>47.27</u> 47.18	<u>5.91</u> 5.83	<u>19.70</u> 19.83	1.15-1.71 (м,10H,C ₆ H ₁₁), 2.59 (т,2H, CH ₂), 2.82 (т,2H,CH ₂), 3.48 (м,1H, CH), 4.00 (с,2H, CH ₂), 6.05 (с,2H, NNH ₂), 8.23 (д,1H, NH), 12.0 (с,1H, COOH)
2.23 a	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	64	154-156	<u>52.43</u> 52.31	<u>4.99</u> 4.92	<u>17.48</u> 17.56	2.37 (с,3H,CH ₃), 2.67 (т,2H, CH ₂), 2.93 (т,2H,CH ₂), 4.35 (с,2H,CH ₂), 5.94 (с,2H,NNH ₂), 7.16 - 7.42 (м,4H,C ₆ H ₄), 12.2 (с,1H, COOH)
2.23 b	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	70	147-145	<u>52.43</u> 52.51	<u>4.99</u> 5.08	<u>17.48</u> 17.33	2.29 (с,3H,CH ₃), 2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H,CH ₂), 4.31 (с,2H,CH ₂), 5.94 (с,2H,NNH ₂), 7.08 - 7.25 (м,4H,C ₆ H ₄), 12.1 (с,1H, COOH)
2.23 c	C ₁₃ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	68	188-190	<u>48.10</u> 48.23	<u>4.01</u> 3.96	<u>17.27</u> 17.34	2.66 (т,2H, CH ₂), 2.92 (т,2H, CH ₂), 4.35 (с,2H,CH ₂), 5.94 (с,2H,NNH ₂), 7.13 - 7.52 (м,4H, C ₆ H ₄), 12.1 (с,1H, COOH)
2.23 d	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	74	143-144	<u>41.58</u> 41.43	<u>3.20</u> 3.27	<u>14.93</u> 14.87	2.66 (т,2H, CH ₂), 2.91 (т,2H, CH ₂), 4.36 (с,2H,CH ₂), 5.96 (с,2H,NNH ₂), 7.45 - 7.74 (м,3H, C ₆ H ₃), 12.1 (с,1H, COOH)
2.23 e	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	79	172-174	<u>41.58</u> 41.64	<u>3.20</u> 3.12	<u>14.93</u> 14.85	2.66 (т,2H, CH ₂), 2.91 (т,2H, CH ₂), 4.41 (с,2H,CH ₂), 5.96 (с,2H,NNH ₂), 7.41 - 7.68 (м,3H, C ₆ H ₃), 12.2 (с,1H, COOH)

Для додаткового різноманіття сполук нами було отримано ряд нових сполук на основі 3-меркапто-6-арил-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **2.26 a-d** (Схема 2.5). Вихідні речовини **2.26 a-d** було одержано взаємодією тіосемікарбазиду **2.2** зі заміщеними α-кетоарилоцтовими кислотами **2.25 a-d** [35]. Напрацьовані

меркаптотриазини **2.26 a-d** були отримані в чистому вигляді після їх кристалізації із реакційної суміші в результаті охолодження. Порівнюючи ці стартові речовини з аналогічними попередньоотриманими сполуками **2.5**, **2.16** та **2.20** варто відмітити що ліпофільність базової молекули **2.26 a** дорівнює $\text{Log } P = 0.74 \pm 0.66$. Показано, що реакції алкілювання 3-меркапто-6-арил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **2.26 a-d** проходить з гарними виходами як і на попередніх субстратах.

Схема 2.5



де **2.26** **R**= **a**) H, **b**) CH₃, **c**) Cl, **d**) OH. **2.27** **R**,**R**₁= **a**) H, 4-Cl, **b**) CH₃, 3-CH₃, **c**) CH₃, 4-CH₃, **d**) CH₃, 4-F, **e**) CH₃, 4-Cl, **f**) CH₃, 2,4Cl₂, **g**) CH₃, 3,4Cl₂, **h**) Cl, 3-CH₃, **i**) Cl, 4-F, **j**) Cl, 2,4Cl₂. **2.28** **R**,**R**₁= **a**) H,H, **b**) H, 3-CH₃, **c**) H, 4-CH₂CH₃, **d**) H, 3-OCH₃, **e**) CH₃, 2-CH₃, **f**) CH₃, 2,3Me₂, **g**) CH₃, 2Me-3Cl, **h**) CH₃, 3-OCH₃, **i**) CH₃, 4-OCH₃, **j**) CH₃, 4-OC₂H₅, **k**) CH₃, OCH₂O, **l**) CH₃, OCH₂CH₂O, **m**) CH₃, 3-CF₃, **n**) Cl, 2-CH₃, **o**) CH₃, 2,3Me₂, **p**) CH₃, 3-OCH₃, **q**) CH₃, 4-OCH₂CH₃, **r**) OH, H, **s**) OH, 2,6Me₂, **t**) OH, 2,4,6Me₃, **u**) OH, 4-CHMe₂, **v**) OH, 4-F, **w**) OH, 2Me-5Cl.

В якості алкілюючих агентів використовувалися бензилгалогеніди та 2-галоген *N*-арилацетаміди та було одержано ряди сполук **2.27 a-j** та **2.28 a-w**

відповідно. Самі перетворення проходили в середовищі етанолу при температурі 50 °С. В якості основи було використано гідроксид натрію.

В спектральних даних речовин **2.27 а-і** варто відмітити наявність синглету в області 4.36-4.53 м.ч., який відповідає метиленовій групі тіоацетамідного фрагменту молекули. Найбільш сильнопольним сигналом у спектрах ПМР усіх сполук **2.27 а-і** є уширений синглет, який відповідає NH-протону в 4-му положенні гетероциклічної системи 1,2,4-триазину. Положення цього сигналу варіюється в межах 14.1-14.3 м.ч. Для речовин **2.28 а-в** метиленова компонента тіоацетамідної частини молекули в спектрах ПМР є синглетом, який спостерігається в області 4.15-4.19 м.ч. Фізико-хімічні та спектральні характеристики похідних 3-меркапто-6-арил-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **2.27 а-і**, **2.28 а-в** та **2.29** наведено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.5

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плав.} , °С	Розраховано, % Знайдено			¹ Н ЯМР-спектри (DMSO-D ₆ , δ, м.ч.)
				С	Н	Н	
2.27 а	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ OS	75	191-193	<u>58.22</u> 58.37	<u>3.64</u> 3.59	<u>12.73</u> 12.79	4.46 (с, 2H, CH ₂), 7.39 - 8.04 (м, 9H, Ph+C ₆ H ₄), 14.2 (с, 1H, NH)
2.27 б	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ OS	77	183-184	<u>66.79</u> 66.61	<u>5.26</u> 5.21	<u>12.99</u> 12.87	2.29 (с, 3H, CH ₃), 2.36 (с, 3H, CH ₃), 4.42 (с, 2H, CH ₂), 7.09 - 7.98 (м, 8H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 14.1 (с, 1H, NH)
2.27 в	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ OS	82	177-178	<u>66.79</u> 66.87	<u>5.26</u> 5.32	<u>12.99</u> 13.08	2.28 (с, 3H, CH ₃), 2.36 (с, 3H, CH ₃), 4.42 (с, 2H, CH ₂), 7.15 та 7.34 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.27 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 14.1 (с, 1H, NH)
2.27 г	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ OS	76	186-187	<u>62.31</u> 62.19	<u>4.28</u> 4.34	<u>12.83</u> 12.98	2.36 (с, 3H, CH ₃), 4.46 (с, 2H, CH ₂), 7.14 - 7.53 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.27 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 14.1 (с, NH)
2.27 д	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ OS	84	203-204	<u>59.34</u> 59.47	<u>4.07</u> 4.12	<u>12.22</u> 12.31	2.36 (с, 3H, CH ₃), 4.46 (с, 2H, CH ₂), 7.27 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.40 та 7.49 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 14.1 (с, 1H, NH)
2.27 е	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ OS	80	201-202	<u>53.93</u> 53.69	<u>3.44</u> 3.51	<u>11.10</u> 11.23	2.36 (с, 3H, CH ₃), 4.53 (с, 2H, CH ₂), 7.27 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.42 - 7.69 (м, 3H, C ₆ H ₃), 14.2 (с, 1H, NH)
2.27 ж	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ OS	76	208-209	<u>53.93</u> 54.04	<u>3.44</u> 3.37	<u>11.10</u> 11.03	2.36 (с, 3H, CH ₃), 4.46 (с, 2H, CH ₂), 7.27 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.45 - 7.76 (м, 3H, C ₆ H ₃), 14.1 (с, 1H, NH)

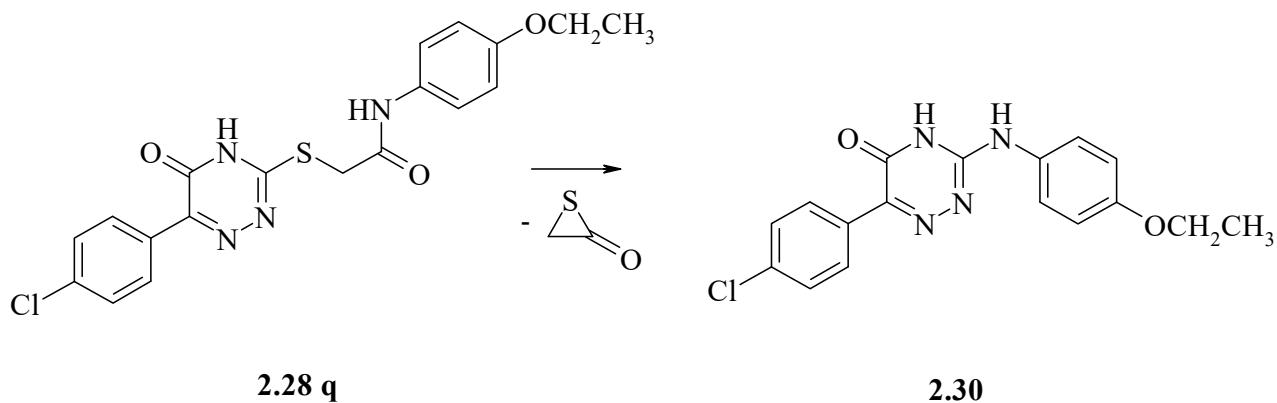
2.27 h	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ OS	70	186-187	<u>59.34</u> 59.47	<u>4.07</u> 4.13	<u>12.22</u> 12.24	2.29 (с,3H,CH ₃), 4.43 (с,2H,CH ₂), 7.08 - 7.27 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.54 та 8.09 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 14.2 (с,1H, NH)
2.27 i	C ₁₆ H ₁₁ ClFN ₃ OS	72	195-196	<u>55.20</u> 55.13	<u>3.16</u> 3.09	<u>12.08</u> 12.17	4.46 (с,2H,CH ₂), 7.14 - 7.53 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.53 та 8.09 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 14.2 (с,1H,NH)
2.27 j	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ OS	76	208-209	<u>48.16</u> 48.31	<u>2.51</u> 2.47	<u>10.53</u> 10.39	4.53 (с,2H,CH ₂), 7.42 - 7.69 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.53 та 8.08 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 14.3 (с,1H,NH)
2.28 a	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	79	176-177	<u>60.28</u> 60.17	<u>4.14</u> 4.10	<u>16.55</u> 16.43	4.21 (с,2H,CH ₂), 7.06 - 8.01 (м, 10H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₆), 10.4 (с,1H, NH), 14.3 (с,1H,NH)
2.28 b	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	81	183-184	<u>61.29</u> 61.08	<u>4.54</u> 4.48	<u>15.89</u> 15.71	2.28 (с,3H,CH ₃), 4.17 (с,2H,CH ₂), 6.89 - 8.02 (м, 9H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.4 (с,1H,NH), 14.2 (с,1H,NH)
2.28 c	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	83	197-198	<u>62.23</u> 62.38	<u>4.91</u> 4.97	<u>15.28</u> 15.43	1.11 (т,3H,CH ₃), 2.58 (кв,2H, CH ₂), 4.20 (с,2H,CH ₂), 6.93 - 8.01 (м, 9H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.3 (с,1H,NH), 14.2 (с,1H,NH)
2.28 d	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	85	188-189	<u>58.63</u> 58.51	<u>4.34</u> 4.28	<u>15.20</u> 15.09	3.73 (с,3H,OCH ₃), 4.20 (с,2H, CH ₂), 6.64 - 8.03 (м, 9H, аром), 10.4 (с,1H,NH), 14.3 (с,1H,NH)
2.28 e	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	80	181-182	<u>62.22</u> 62.31	<u>4.91</u> 4.97	<u>15.28</u> 13.37	2.23 (с,3H,CH ₃), 2.36 (с,3H,CH ₃), 4.20 (с,2H,CH ₂), 7.06 - 7.44 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.27 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.69 (с,1H,NH), 14.2 (с, 1H,NH)
2.28 f	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	70	193-194	<u>63.07</u> 63.16	<u>5.26</u> 5.28	<u>14.72</u> 14.65	2.10 (с,3H,CH ₃), 2.24 (с,3H,CH ₃), 2.36 (с,3H,CH ₃), 4.18 (с,2H,CH ₂), 7.03 - 7.51 (м, 3H, C ₆ H ₃), 7.27 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.76 (с, 1H,NH), 14.2 (с,1H,NH)
2.28 g	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	88	213-214	<u>56.87</u> 56.68	<u>4.24</u> 4.33	<u>13.97</u> 14.13	2.22 (с,3H,CH ₃), 2.35 (с,3H,CH ₃), 4.21 (с,2H,CH ₂), 7.03 - 7.51 (м, 3H, C ₆ H ₃), 7.28 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.89 (с,1H,NH), 14.2 (с, 1H, NH)
2.28 h	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	75	195-196	<u>59.62</u> 59.47	<u>4.71</u> 4.68	<u>14.64</u> 14.73	2.35 (с,3H,CH ₃), 3.73 (с,3H,OMe, 4.18 (с,2H,CH ₂), 6.63 - 7.95 (м, 8H, аром), 10.4 (с,1H,NH), 14.2 (с,1H, NH)
2.28 i	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	78	211-212	<u>59.62</u> 59.55	<u>4.71</u> 4.66	<u>14.64</u> 14.73	2.35 (с,3H,CH ₃), 3.72 (с,3H, OCH ₃), 4.17 (с,2H,CH ₂), 6.90 та 7.49 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.26 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.3 (с,1H,NH), 14.2 (с,1H, NH)
2.28 j	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	69	193-194	<u>60.53</u> 60.31	<u>5.04</u> 4.97	<u>14.12</u> 14.23	1.30 (т,3H,CH ₃), 2.35 (с,3H,CH ₃), 3.98 (к,2H,OCH ₂), 4.16 (с,2H, CH ₂), 6.64 - 7.29 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.23 та 7.94 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.2 (с,1H, NH), 14.2

							(c,1H,NH)
2.28 k	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	73	225-226	<u>57.52</u> 57.63	<u>4.04</u> 4.98	<u>14.13</u> 14.28	2.35 (c,3H,CH ₃), 4.16 (c,2H,CH ₂), 5.99 (c,2H,OCH ₂ O), 6.85 - 7.28 (м, 3H, C ₆ H ₃), 7.26 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.3 (c,1H, NH), 14.2 (c,1H,NH)
2.28 l	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	86	232-233	<u>58.47</u> 58.29	<u>4.38</u> 4.42	<u>13.64</u> 13.75	2.35 (c,3H,CH ₃), 4.15 (c,2H,CH ₂), 4.20 (м,4H,OCH ₂ CH ₂ O), 6.78 - 7.21 (м, 3H, C ₆ H ₃), 7.26 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.2 (c,1H, NH), 14.2 (c,1H,NH)
2.28 m	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ S	83	242-243	<u>54.23</u> 54.18	<u>3.57</u> 3.63	<u>13.32</u> 13.23	2.35 (c,3H,CH ₃), 4.22 (c,2H,CH ₂), 7.26 та 7.94 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.42 - 8.09 (м, 4H, C ₆ H ₄), 10.8 (c,1H, NH), 14.2 (c,1H,NH)
2.28 n	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S	89	195-196	<u>55.83</u> 55.71	<u>3.88</u> 3.93	<u>14.47</u> 14.55	2.13 (c,3H,CH ₃), 4.20 (c,2H,CH ₂), 6.93 - 7.28 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.53 та 8.09 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.81 (c,1H,NH), 14.2 (c,1H,NH)
2.28 o	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	82	223-224	<u>56.87</u> 56.64	<u>4.24</u> 4.13	<u>13.97</u> 13.83	2.10 (c,3H,CH ₃), 2.24 (c,3H,CH ₃), 4.19 (c,2H,CH ₂), 6.99 - 7.18 (м, 3H, C ₆ H ₃), 7.54 та 8.09 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.76 (c,1H,NH), 14.3 (c, 1H, NH)
2.28 p	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ S	84	214-215	<u>53.61</u> 53.48	<u>3.72</u> 3.81	<u>13.90</u> 13.84	3.73 (c,3H,OCH ₃), 4.19 (c,2H, CH ₂), 6.64 - 7.28 (м, 4H, C ₆ H ₄), 7.53 та 8.07 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.4 (c,1H, NH), 14.3 (c,1H,NH)
2.28 r	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	77	239-241	<u>57.56</u> 57.43	<u>3.95</u> 3.90	<u>15.80</u> 15.71	4.18 (c,2H,CH ₂), 6.80 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.04 - 7.41 (м, 5H, C ₆ H ₅), 9.90 (c, 1H, NH), 10.4 (c,1H, OH), 14.1 (c, 1H, NH)
2.28 s	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	70	216-217	<u>59.62</u> 59.48	<u>4.71</u> 4.79	<u>14.64</u> 14.75	2.15 (c,6H,2CH ₃), 4.17 (c,2H, CH ₂), 6.84 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.05 (м, 3H, C ₆ H ₃), 9.64 (c, 1H, NH), 9.90 (c, OH),14.1 (c, NH)
2.28 t	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	73	237-238	<u>65.23</u> 65.41	<u>5.04</u> 5.11	<u>14.12</u> 14.21	2.10 (c,6H,2CH ₃), 2.21 (c,3H, CH ₃), 4.15 (c,2H,CH ₂), 6.85 (c, 2H, C ₆ H ₂), 6.82 та 7.97 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.54 (c, 1H, NH), 9.90 (c, OH),14.1 (c, NH)
2.28 u	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	79	222-223	<u>60.53</u> 60.68	<u>5.04</u> 5.09	<u>14.12</u> 14.17	1.15 (д,6H,CHMe ₂), 2.83 (м,1H, CHMe ₂), 4.17 (c,2H,CH ₂), 6.86 та 7.37 (д-д,4H,C ₆ H ₄), 6.83 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 9.59 (c, 1H, NH), 9.89(c, OH),14.1 (c, NH)
2.28 v	C ₁₇ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S	88	243-244	<u>54.78</u> 54.69	<u>3.49</u> 3.52	<u>15.04</u> 15.15	4.18 (c,2H,CH ₂), 6.81 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.16 - 7.58 (м, 4H, C ₆ H ₄), 9.92 (c, 1H, NH), 10.5 (c,1H, OH), 14.2 (c, 1H, NH)

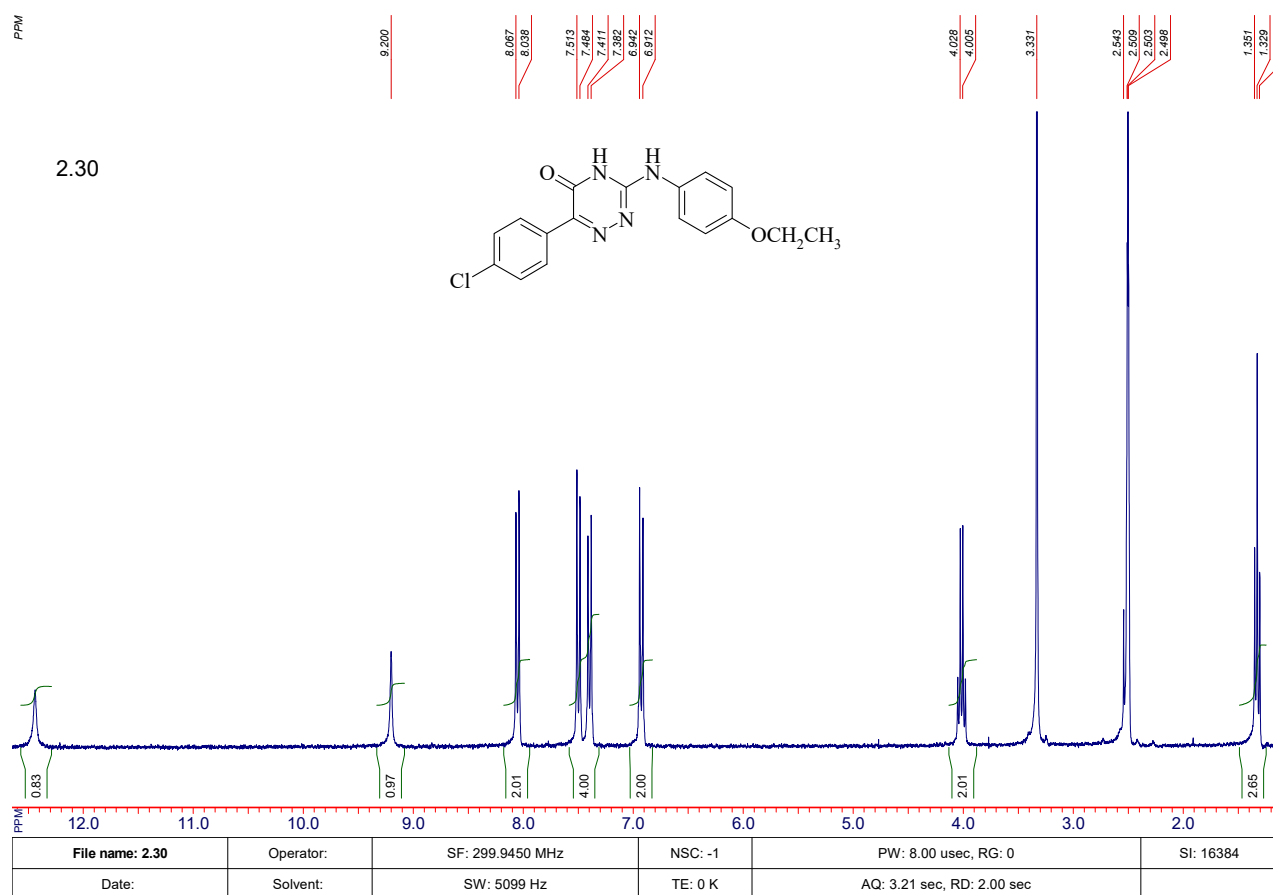
2.28 w	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ S	70	231-232	$\frac{53.61}{53.17}$	$\frac{3.72}{3.75}$	$\frac{13.90}{14.85}$	2.13 (с,3H,CH ₃), 4.18 (с,2H,CH ₂), 6.85 та 7.96 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.01 - 7.41 (м, 3H, C ₆ H ₃), 9.58 (с,1H, NH), 9.93 (с,1H, OH), 14.1 (с,1H, NH)
2.29	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₄ S ₂	83	242-243	$\frac{56.95}{57.16}$	$\frac{4.95}{5.02}$	$\frac{11.56}{11.59}$	1.25 (т,3H,CH ₃), 1.71 (м,4H, (CH ₂) ₂), 2.35 (с,3H,CH ₃), 2.60 (с,2H,CH ₂), 2.68 (с,2H,CH ₂), 4.23 (к,2H,CH ₂), 4.26 (с,2H,CH ₂), 7.26 та 7.94 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 11.5 (с,1H, NH), 14.3 (с,1H, NH)

Серед сполук **2.28 а-w** варто відмітити **2.28q**, синтез якої не вдалось виконати, єдиної сполуки з поміж усієї вибірки субстратів. Такий невдалий дослід ми зв'язуємо з додаванням двукратного надлишку гідроксиду натрію та значним перегріванням реакційної суміші (Схема 2.6). В таких умовах, від молекули 2-[6-(4-хлорофеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-триазин-3-їлсульфаніл]-N-(4-етоксіфеніл)ацетаміду **2.28 q**, що утворюється, відщеплюється фрагмент тіооцтової кислоти з утворенням 6-(4-хлорфеніл)-3-((4-етоксифеніл)аміно)-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **2.30**. Про це свідчать

Схема 2.6



дані спектрального аналізу. Так, в спектрі ¹H-ЯМР сполуки **2.30** відсутній двопротоний синглет при 4.15-4.19 м.ч, який є характерним для всього ряду похідних **2.28 а - w** та відсутній сигнал NH-протону в 4-му положенні гетероцикліч-



Малюнок 2.4 Спектр ПМР 6-(4-хлорфеніл)-3-((4-етоксифеніл)аміно)-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **2.30**

ної системи 1,2,4-триазину при 14.1-14.3 м.ч. В сполуці **2.30** він зміщується в більш сильне поле до 12.4 м.ч. Протон NH-групи в третьому положенні гетероциклічної системи спостерігається у вигляді однопротонного синглету при 9.20 м.ч. Спектр ПМР 6-(4-хлорфеніл)-3-((4-етоксифеніл)аміно)-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **2.30** наведено на малюнку 2.4. Реакції подібного типу були описані в роботі [36].

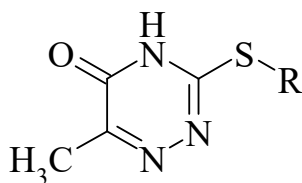
Логічно продовжуючи ряд **2.28 a-w** було одержано речовину, в якій N-фенільний фрагмент було замінено на N-гетерильний залишок. В якості гетероциклічної сполуки було використано заміщений 4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен. Спектральні дані етилового естеру 2-[2-(5-оксо-6-пара-толіл-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-3-їлсульфаніл)-ацетіламіно]-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбонової кислоти **2.29** дуже схожі ключові групи сполук ряду **2.28 a-w**: метиленова група спостерігається в області 4.26 м.ч., NH-сигнал в четвертому положенні 1,2,4-триазину має зсув 14.3 м.ч. Також ми бачимо характеристичні

сигнали, що відповідають етоксигрупи. Трипротонний триплет цієї групи спостерігається в області 1.25 м.ч., а двопротонний кuartет 4.23 м.ч.

Експериментальна частина

Розчинники перед використанням переганяли. Спектри ЯМР записували на спектрометрі Agilent ProPulse 600 (при 600 МГц для ^1H ЯМР і 151 МГц для ^{13}C ЯМР), спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ^1H ЯМР і 126 МГц для ^{13}C ЯМР) або Varian Unity Plus 400 спектрометр (при 400 МГц для ^1H ЯМР) у розчині DMSO-d_6 з використанням TMS як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви подаються в ільйонних частках з використанням шкали δ . Мас-спектри записували на приладі Agilent LC/MSD SL 1100 (США). Елементний аналіз проводили на елементному аналізаторі EuroEA 3000. Температури плавлення вимірювали на малогабаритному нагрівальному столі за допомогою приладу Electrothermal IA 9200 (Electrothermal Engineering Ltd, Великобританія).

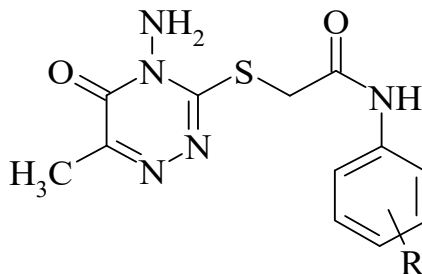
Загальна методика синтезу заміщених 3-Р-меркапто-6-метил-4Н-[1,2,4]-триазин-5-онів 2.6-2.10



До суспензії 1.43 г (0.01 моль) 3-меркапто-6-метил-4Н-[1,2,4]-триазин-5-ону **2.3** в 80 мл сухого ацетонітрилу при перемішуванні додавали 1.39 г (0.01 моль) прожареного K_2CO_3 та 0.01 моль відповідного алкілюючого реагенту. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 3-х годин. Після закінчення реакції реакційну масу виливали в 200 мл води з льодом. Осад, що віпав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з відповідного спирту (етанолу або пропанолу-2). Фізико-хімічні та спектральні

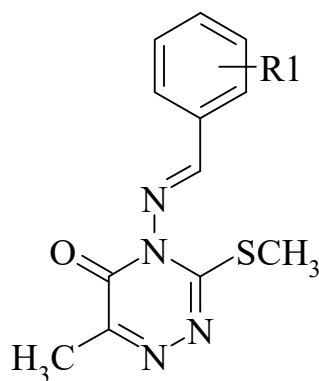
характеристики заміщених 3-алкілтіо-6-метил-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-онів **2.6**, **2.7 а-г**, **2.8 а-о**, **2.9** та **2.10 а,б** наведені в таблиці 2.1.

Загальна методика синтезу 2-((4-аміно-6-метил-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-триазин-3-їл)тіо)-*N*-фенілацетамідів 2.11 а-о.



До суспензії 1.58 г (0.01 моль) 4-аміно-3-меркапто-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2.5** та 0.01 моль гідрооксиду натрію в сухому етанолі при перемішуванні додали 0.01 моля відповідного заміщеного хлорацетаніліду. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом трьох годин. Після закінчення реакції реакційну масу виливали в 200 мл дистильованої води. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Фізико-хімічні та спектральні характеристики заміщених 2-((4-аміно-6-метил-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-триазин-3-їл)тіо)-*N*-фенілацетамідів **2.11 а-о** наведені в таблиці 2.2.

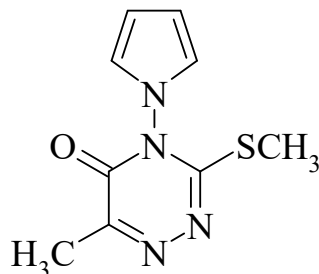
Загальна методика синтезу 4-(бензиліденаміно)-6-метил-3-(метилтіо)-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів 2.13 а-с



Суспензію 1.72 г (0.01) моль 4-аміно-6-метил-3-(метилтіо)-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2.12** та 0.01 моль відповідного бензальдегіду в сухому етанолі кип'ятили протягом 2 годин. Після закінчення часу реакції осад що утворився відфільтровували. Одержані кристали досушували на повітрі. Підвищення чистоти отриманих речовин здійснювалось методом кристалізації з етанолу.

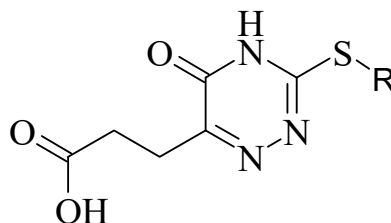
Фізико-хімічні та спектральні характеристики заміщених 4-(бензиліденаміно)-6-метил-3-(метилтіо)-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **2.13 а-с** наведені в таблиці 2.2.

Синтез 6-метил-3-метилтіо-4-(1H-пірол-1-іл)-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 2.14



Суспензію 1.72 г (0.01 моль) 4-аміно-6-метил-3-метилтіо-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **2.12** та 1.32 г (0.01 моль) 2,5-диметокситетрагідрофурану в сухому етанолі кип'ятили протягом трьох годин. Після закінчення реакції осад, що утворився відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Кристалізували з етанолу. Фізико-хімічні та спектральні характеристики 6-метил-3-метилтіо-4-(1H-пірол-1-іл)-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **2.14** наведені в таблиці 2.2.

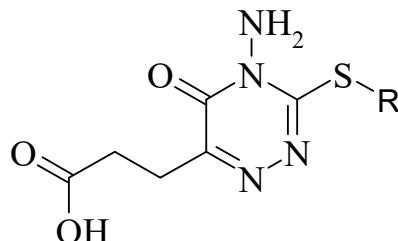
Загальна методика синтезу 3-(3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-іл)пропанових кислот 2.17 а-f – 2.19



Суспензію 2.01 г (0.01 моль) 3-(3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-6-іл)пропанової кислоти **2.16** та 0.02 моль гідроксиду натрію в сухому етанолі перемішували до розчинення осаду. До отриманої суміші додавали 0.01 моль відповідного алкілюючого агенту та кип'ятили реакційну суміш протягом трьох годин. Після закінчення реакції реакційну суміш виливали у 200 мл води та підкислювали розбавленою оцтовою кислотою. Осад, який утворився, відфільтровували. Одержані кристали досушували на повітрі. Фізико-хімічні та спектральні характеристики заміщених 3-(3-

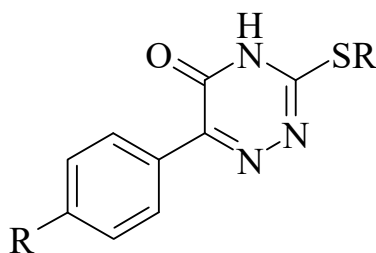
меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-6-іл)пропанових кислот **2.17 a-f – 2.19** наведені в таблиці 2.3.

Загальна методика синтезу 3-(4-аміно-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-6-іл)пропанових кислот 2.21 a-u – 2.23 a-e



Суспензію 2.16 г (0.01 моль) 3-(4-аміно-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-6-іл)пропанової кислоти **2.20** та 0.02 моль гідрооксиду натрію в сухому етанолі перемішували до розчинення осаду. До отриманої суміші додавали 0.01 моль відповідного алкілуючого агенту та кип'ятили реакційну суміш протягом трьох годин. Після закінчення реакції реакційну суміш виливали у 200 мл води та підкислювали розбавленою оцтовою кислотою. Осад, який утворився, відфільтровували. Одержані кристали досушували на повітрі. Фізико-хімічні та спектральні характеристики заміщених 3-(4-аміно-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-6-іл)пропанових кислот **2.21 a-u – 2.23 a-e** наведені в таблиці 2.4.

Загальна методика синтезу 3-R-меркапто-6-феніл-4H-[1,2,4]тріазин-5-онів 2.27 a-j – 2.29



До суспензії 0.01 моль відповідного 3-меркапто-6-R-феніл-4H-[1,2,4]тріазин-5-ону **2.26 a-d** та 0.01 моль натрій гідрооксиду в сухому етанолі додавали 0.01 моль алкілуючого агенту та підігрівали реакційну суміш до 80°C протягом 5 годин з перемішуванням. Після закінчення реакції реакційну масу виливали у 200 мл дистильованої води. Осад, який утворився, відфільтровували. Одержані

кристали досушували на повітрі. Фізико-хімічні та спектральні характеристики заміщених 3-R₁-меркапто-6-R-феніл-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **2.27 а-j – 2.29** наведені в таблиці 2.5.

Синтез 6-(4-хлорфеніл)-3-((4-етоксифеніл)аміно)-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 2.30. До суспензії 2.40 г (0.01 моль) 6-(4-хлорофеніл)-3-меркапто-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **2.26 с** та 0.8 г (0.02 моль) гідроксиду натрію в етанолі додавали 2.14 г (0.01 моль) 2-хлоро-N-(4-етоксифеніл)ацетаміду. Реакційна суміш кип'ятіли протягом 5 годин. Після завершення реакції та охолодження реакційної суміші осад виливали в 200 мл води з льодом. Вихід 2.23 г, 65 %, (з пропанолу-2). Спектр ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 4.21 (с, 2H, CH₂), 7.03 - 7.51 (м, 3H, C₆H₃), 7.28 та 7.95 (д-д, 4H, C₆H₄), 9.89 (с, 1H, NH), 14.2 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₁₇H₁₅ClN₄O₂, % N 16.3. Знайдено, % N 16.1. MS m/z: 342.09 [M⁺].

Висновки до розділу 2

1. Розроблено та опитимізовано методи синтезу різноманітних 4-аміно-3-меркапто-6-алкіл(арил)-4H-[1,2,4]-триазин-5-онів та їх дезамінованих аналогів, 3-меркапто-6-алкіл(арил)-4H-[1,2,4]-триазин-5-онів. В рамках синтезів було знайдено оптимальний час проведення реакцій та їх температурні параметри, що дало змогу оптимізувати вже наявні схожі перетворення. За допомогою методів ЯМР-спектроскопії було доведено синтез речовин із потрібною структурною формулою.

2. Здійснено синтез похідних 4-аміно-3-меркапто-6-алкіл(арил)-4H-[1,2,4]триазин-5-онів методом їх реакції з різноманітними алкілюючими агентами. Досліджено динаміку проходження реакції та запропоновано термічні та часові параметри цих перетворень. Доведено одержання продуктів методами фізико-хімічних досліджень.

3. Було отримано похідні 3-меркапто-6-алкіл/феніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-они внаслідок реакції алкілювання 2-галогенацетамідами в ДМФ. Доведений факт отримання нових речовин та їх високої чистоти.

4. Синтезовано нові ряди речовин, основи Шифа, які мають в своїй структурі 3-метилмеркапто-групу, методом взаємодії бензальдегідів з фрагментом 4-N-аміно-1,2,4-триазину. Умови цих перетворень було оптимізовано за рахунок зменшення часу реакцій. Отримані субстрати, маючи в своєму складі активні 3-метилмеркапто групи, можуть вступати в реакції нуклеофільного заміщення та мають бути використані для реалізації стратегії «синтезу, орієнтованого на різноманіття».

5. Синтезовано бібліотеки фінальних та вихідних речовин, різноманіття яких було створено за рахунок варіювання замісників у 6-му положенні, наявності або відсутності 4-N-аміно фрагменту та алкілювання 3-меркапто групи базового 1,2,4-триазинового циклу.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЗАМІЩЕНИХ 3-АРИЛ(АЛКИЛ)АМІНО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНІВ

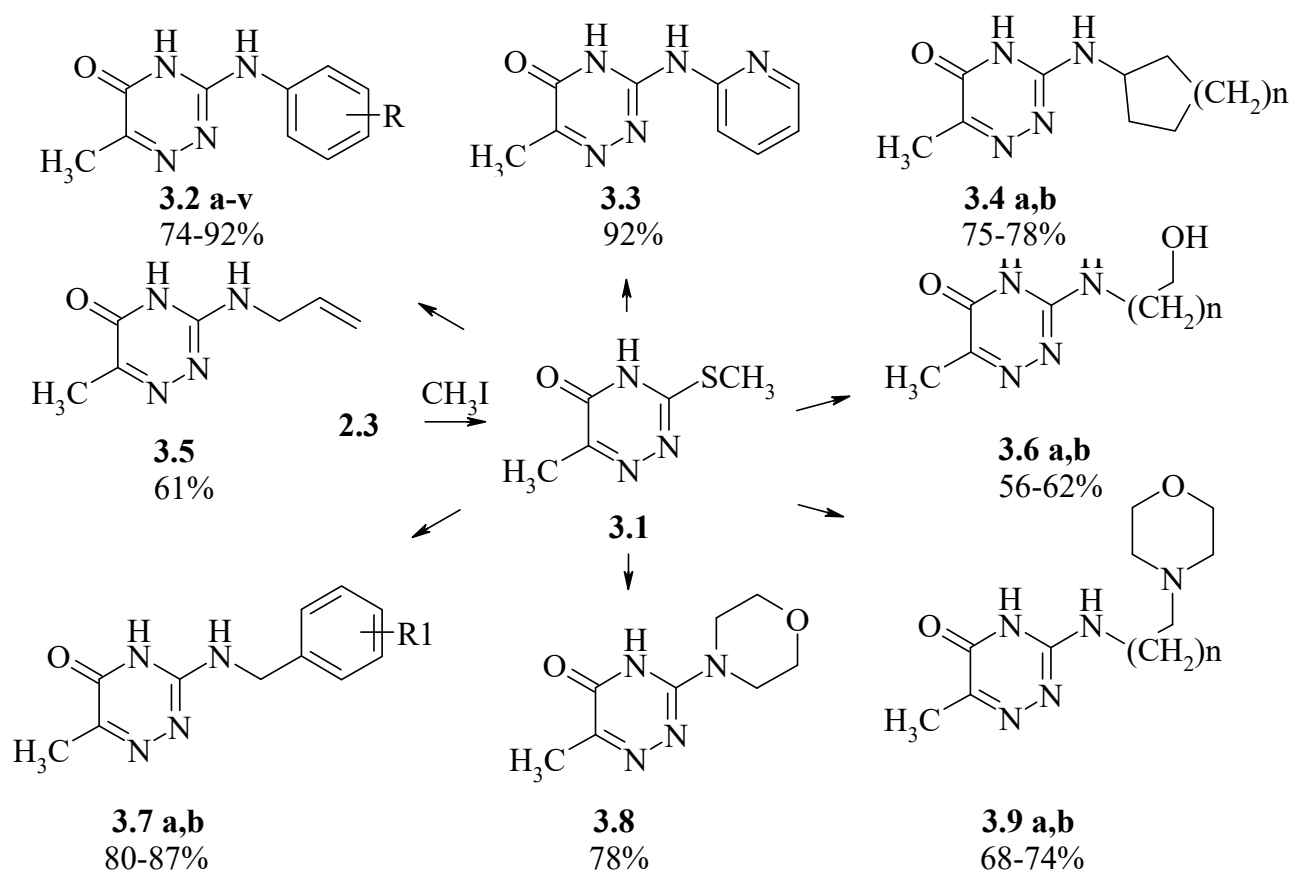
3.1. Нуклеофільна модифікація 6-метил-3-метилсульфаніл-4Н-[1,2,4 три-азин-5-ону

Нуклеофільне заміщення займає значну частину реакцій у органічній хімії. Реакції даного типу часто використовуються для отримання раніше не описаних похідних. Класичними приклади алкілюючих чи арилюючих агентів є галогеніди, трифлати, мезилати або тозилати. Але на противагу цим класам сполук реакції нуклеофільного заміщення може піддаватися й тіометильна група, що зв'язана з арильним залишком. Саме такі дослідження зацікавили нас у спробах знайти нові сполуки 1,2,4-триазинів або ж покращити біологічні параметри уже існуючих препаратів. Нами були підібрані умови заміни тіометильної групи в 3-му положенні 1,2,4-триазинової гетероциклічної системи. В якості нуклеофіла було обрано нітрогеновмісні сполуки, аміни та гідразини.

Першим кроком у цьому сегменті дослідження є одержання 6-метил-3-метилсульфаніл-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону **3.1**, яка є вихідною речовиною для синтезу великої кількості сполук (Схема 3.1). Синтез речовини **3.1** відбувається в водно-етанольному середовищі. В якості основи використано гідрооксид натрію, алкілюючим агентом виступає метил йодид за методикою [37].

Використавши в якості нуклеофільних агентів різні заміщені аніліни нами було отримано ряд сполук **3.2 а-в** (Схема 3.1). Аніліни були введені в реакції у вигляді вільних основ. Реакція проводиться за умови відсутності розчинника. Вихідні сполуки змішуються в еквівалентних співвідношеннях та реакційна суміш розігрівається до температури 170-180 °С. Проблемою цього синтезу є виділення в якості побічної сполуки метилмеркаптану. Для уникнення потрапляння цієї сполуки в атмосферу необхідно підключити газовідвідну трубку до реакційної колби та інший кінець трубки помістити в розчин дихромату калію в розведеної сірчаній кислоті для подальшого її окислення.

Схема 3.1



де **3.2** R= **a**) H, **b**) 3- CH_3 , **c**) 4- CH_3 , **d**) 3,4 Me_2 , **e**) 4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **f**) 2- CH_3 , 3-Cl, **g**) 2- CH_3 , 5-Cl, **h**) 2- OCH_3 , **i**) 3- OCH_3 , **j**) 4- OCH_3 , **k**) 4- OC_2H_5 , **l**) 3,4- $\text{OCH}_2\text{O}-$, **m**) 3,4- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, **n**) 4- COCH_3 , **o**) 4- OC_6H_5 , **p**) 4- NHC_6H_5 , **q**) 4-F, **r**) 3-F, **s**) 2-Cl, **t**) 4- OCHF_2 , **u**) 4- NHCOCH_3 , **v**) 4- COOEt . **3.4 a**) n=1, **b**) n=2. **3.6 a**) n=1, **b**) n=2. **3.7 a**) $\text{R}_1 = \text{H}$, **b**) $\text{R}_1 = 3,4\text{-OCH}_2\text{O}-$, **3.9 a**) n=1, **b**) n=2.

Після закінчення 2 годин, реакційна суміш охолоджувалась та продукти реакції утворювали кристали. За допомогою в основному спиртових розчинників (ізопропиловий спирт) кристали відмивались від супутніх домішок та чисті продукти **3.2 a-v** було отримано за допомогою фільтрування. В спектрах ПМР **3.2 a-v** варто відмітити появу нового сигналу в порівнянні з вихідними речовинами, а саме NH-гідрогену в 3-му положенні гетероциклу. Цей сигнал має вигляд уширеного синглету та спостерігається в області 8.7-9.1 м.ч. Такий висновок ми зробили на аналізі спектрів ПМР речовин **3.2 h** (R=2- OCH_3), **3.2 i** (R=3- OCH_3) та **3.2 j** (R=4- OCH_3). Сигнали NH-гідрогену в 3-му положенні гетероциклу для сполук **3.2 i** (R=3- OCH_3) та **3.2 j** (R=4- OCH_3) зареєстровані відповідно при 9.07 м.ч та 8.96 м.ч. Тоді як сигнал NH-гідрогену для сполуки **3.2 h** (R=2- OCH_3) зареєстрований при 8.32 м.ч.. Тобто він виявився дуже чутливим до електнодонорного замісника в орто-положенні бензенowego кільця,

розташованого поруч з NH-групою. В той же час сигнал NH-гідрогену в гетероцикли при четвертому положенні системи для всіх трех сполук **3.2 h** (R=2-OCH₃), **3.2 i** (R=3-OCH₃) та **3.2 j** (R=4-OCH₃) однаковий та дорівнює 12.0 м.ч.

Використавши як нуклеофільний агент 2-амінопіридин було одержано сполуку **3.3**. Синтез 6-метил-3-(піридин-2-їламіно)-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону також проводився в умовах відсутності розчинника та нагріванням реакційної суміші до 180 °C протягом 2-х годин. Цікавим фактом є відмінності спектральних даних речовини **3.3** та базової структури 6-метил-3-феніламіно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.2 a**. NH-Гідроген в третьому положенні гетероциклічної системи у речовині **3.3** спостерігається в області 9.63 м.ч. В той же час як аналогічний сигнал для речовини **3.2 a** має зсув 8.70 м.ч. Відмінності зумовлені природою замісника та основності фрагменту 2-амінопіридину та незаміщеного аніліну.

Також до списку досліджуваних речовин було вирішено додати субстрати, утворенні реакцією сполуки **3.1** із циклопентил- та циклогексил амінами. Отримання сполук **3.4 a,b** вимагало змінити стандартну методику одержання. Неможливістю звичного проведення цих синтезів стали температури кипіння аліфатичних амінів. Було вирішено обмежити температури хімічних реакцій температурами кипіння вихідних амінів. Після 4-годин проходження реакцій було одержано потрібні продукти реакцій з високими виходами. Температури проведення реакцій склали 107 °C для речовини **3.4 a** та 134 °C для сполуки **3.4 b**. Через леткість вихідних речовин було використано трикратний надлишок нуклеофільних агентів по відношенню до сполуки **2.30**.

Схожа ситуація виникла у випадку речовини **3.5**. Сполуку було спеціально отримано при значно нижчих температурних параметрах. Для проведення перетворення температура реакційної суміші трималась на позначці 50 °C, що на 30°C ижче температури кипіння аліламіну. Час проведення перетворення 12 годин. Аліламін було використано в кількості 5-ти еквівалентів по відношенню до **3.1**.

Іншими аліфатичними амінами для реакції заміщення тіометильної групи стали 2-аміноетанол та 3-амінопропан-1-ол, що дало змогу одержати сполуки **3.6 a** та **3.6 b** відповідно. Речовину **3.6 a** було одержано при температурі 170 °С (що відповідає температурі кипіння етаноламіну), в той час як сполуку **3.6 b** також було одержано при звичних 170 °С. Варто відмітити досить високі виходи кінцевих речовин та відсутність продуктів арилювання по атому оксигену.

В результаті взаємодії речовини **3.1** з бензиламинами було одержано сполуки **3.7 a,b**. Хімічне перетворення проводилось протягом 2-х годин та при температурі 180 °С. В спектрах одержаних субстратів спостерігається характерний двопротонний дублет метиленової групи бензиламіну. Цей сигнал спостерігаються в області 4.42-4.45 м.ч. Натомість ця ж група у вихідному бензиламіні спостерігалась в області 4.05-4.15 м.ч.

Перетворення за участю морфоліну призводить до одержання 6-метил-3-морфолін-4-іл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.8**. Хімічна реакція була обмежена в температурі через відносно низьку температуру кипіння морфоліну (123 °С). Тому сполука була одержана при температурі 110 °С. Час реакції було свідомо збільшено до 5-ти годин.

Синтез речовин **3.9 a,b** проводився за стандартних умов – реакція проводилась протягом 2-х годин та температурі 180 °С. До проведення синтезів було неочевидне нормальне проходження цього перетворення зважаючи на основність стартових речовин. Але субстрати було одержані з непоганими виходами. Сполуки **3.9 a,b** мають в своїй структурі фрагмент N-алкільованого морфоліну, зв'язаного з гетероциклічною системою за допомогою 2-х та 3-х метиленових груп. Важливість синтезу цих речовин полягає в наявності основних центрів, що дає змогу одержати солі цих речовин та з легкістю провести біологічні тести. Також молекули, які в своєму складі мають такі морфолінові фрагменти зв'язані з лінкерами, можуть мати цікаві конформації варіації в розрахункових комп'ютерних докінг розрахунках: потенційні ліки-біологічна мішень. Фізико-хімічні та спектральні властивості похідних 6-метил-3-арил(алкіл)аміно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **3.2 – 3.9** наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано. % Знайдено, %			1H ЯМР-спектри (ДМСО-D6. δ. м.ч.)
				С	Н	Н	
3.2a	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	81	320-321	59.42	4.98	27.71	2.11 (с,3H,CH ₃), 6.99-7.53 (м, 5H, C ₆ H ₅), 8.70 (с,1H,NH), 11.5 (с,1H, NH).
				59.61	5.06	27.88	
3.2b	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	76	268-270	61.14	5.59	25.91	2.08 (с,3H,CH ₃), 2.29 (с,3H, CH ₃), 6.89-7.29 (м,4H,C ₆ H ₄), 9.07 (с,1H, NH), 12.0 (с,1H, NH).
				61.32	5.47	25.76	
3.2c	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	85	316-318	61.14	5.59	25.91	2.08 (с,3H,CH ₃), 2.30 (с,3H,CH ₃), 7.08 та 7.37 (д-д, 4H,C ₆ H ₄), 8.86 (с,1H, NH), 11.7 (с,1H,NH).
				61.01	5.63	26.12	
3.2d	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	80	281-282	62.59	6.13	24.33	2.05(с,3H,CH ₃), 2.18(с,3H, CH ₃), 2.20 (с,3H,CH ₃), 7.07-7.19 (м,3H, C ₆ H ₃), 8.98 (с,1H, NH), 11.9 (с,1H, NH).
				62.71	6.19	24.41	
3.2e	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O	82	233-234	63.91	6.65	22.93	1.19 (д, 6H, CH(CH ₃) ₂), 2.07 (с, 3H, CH ₃), 2.86 (м, 1H, CH(CH ₃) ₂), 7.20 та 7.37 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 9.06 (с,1H,NH), 11.9 (с,1H,NH).
				64.13	6.71	22.80	
3.2f	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₄ O	75	271-273	52.73	4.42	22.35	2.02 (с,3H,CH ₃), 2.22 (с,3H, CH ₃), 7.21-7.36 (м,3H,C ₆ H ₃), 8.90 (уш.с., 1H,NH), 12.1 (с,1H, NH).
				52.84	4.51	22.49	
3.2g	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₄ O	82	277-278	52.73	4.42	22.35	2.01 (с,3H,CH ₃), 2.21 (с,3H, CH ₃), 7.20-7.35 (м,3H,C ₆ H ₃), 8.86 (уш.с., 1H,NH), 12.0 (с,1H, NH).
				52.67	4.39	22.29	
3.2h	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	84	243-244	56.89	5.21	24.12	2.08 (с,3H,CH ₃), 3.90 (с,3H, OCH ₃), 6.90-8.20 (м,4H,C ₆ H ₄), 8.32 (с,1H, NH), 12.0 (с,1H,NH).
				56.77	5.28	24.21	
3.2i	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	89	266-267	56.89	5.21	24.12	2.06 (с,3H,CH ₃), 3.73 (с,3H, OCH ₃), 6.65-7.24 (м,4H,C ₆ H ₄), 9.07 (с,1H, NH), 12.0 (с,1H,NH).
				56.98	5.27	24.03	
3.2j	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	92	277-278	56.89	5.21	24.12	2.05 (с,3H,CH ₃), 3.85 (с,3H, OCH ₃), 6.92 та 7.35 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.96 (с,1H, NH), 12.0 (с,1H,NH).
				56.75	5.13	24.24	
3.2k	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂	81	255-256	58.53	5.73	22.75	1.32 (т,3H,CH ₃), 2.05 (с,3H, CH ₃), 3.99 (кв,2H,CH ₂), 6.89 та 7.32 (д-д, 4H,C ₆ H ₄), 8.94 (с,1H, NH), 11.9 (с, 1H, NH).
				58.68	5.79	22.77	
3.2l	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃	85	256-257	53.66	4.09	22.75	2.08 (с,3H,CH ₃), 5.96 (с,2H, CH ₂), 6.71-7.18 (м,3H,C ₆ H ₃), 8.63 (с,1H, NH), 11.5 (с,1H,NH).
				53.87	4.14	22.79	
3.2m	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃	87	291-292	55.38	4.65	21.53	2.04 (с,3H,CH ₃), 4.22 (с,4H, OCH ₂ -CH ₂ O), 6.81-7.07 (м,3H,C ₆ H ₃), 8.97 (с,1H,NH), 11.9 (с, 1H,NH).
				55.49	4.71	21.39	
3.2n	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	75	311-312	59.01	4.95	22.94	2.10 (с,3H,CH ₃), 2.53 (с,3H, CH ₃), 7.69 та 7.93 (д-
				59.19	5.06	23.13	

							д,4H,C ₆ H ₄), 9.61(с, 1H,NH), 12.2 (с,1H,NH).
3.2o	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	81	293-294	65.33	4.79	19.04	2.05 (с,3H,CH ₃), 6.75-7.37 (м, 9H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 8.83 (с,1H, NH), 11.9 (с,1H,NH).
				65.49	4.87	19.21	
3.2p	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	84	280-282	65.52	5.15	23.88	2.07 (с,3H,CH ₃), 6.72-7.31 (м, 9H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 7.95 (с,1H, NH), 8.77 (с,1H,NH), 11.7 (с, 1H,NH).
				65.69	5.19	23.97	
3.2q	C ₁₀ H ₉ FN ₄ O	75	253-254	54.54	4.12	25.44	2.07 (с,3H,CH ₃), 7.06-7.53 (м, 4H, C ₆ H ₄), 9.11 (с,1H,NH), 12.1 (с,1H, NH).
				54.69	4.08	25.39	
3.2r	C ₁₀ H ₉ FN ₄ O	81	265-266	54.54	4.12	25.44	2.06 (с,3H,CH ₃), 7.15-7.51 (м, 4H, C ₆ H ₄), 9.17 (с,1H,NH), 12.0 (с,1H, NH).
				54.69	4.19	25.51	
3.2s	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ O	74	238-239	50.75	3.83	23.67	2.06 (с,3H,CH ₃), 7.21-7.82 (м, 4H, C ₆ H ₄), 8.79 (с,1H,NH), 12.2 (с,1H, NH).
				50.92	3.87	23.74	
3.2t	C ₁₁ H ₁₀ F ₂ N ₄ O ₂	86	299-301	49.26	3.76	20.89	2.07 (с,3H,CH ₃), 7.18 (т,1H, OCHF ₂ J=74.3Гц), 7.17 та 7.54 (д-д,4H,C ₆ H ₄ , J=8.7Гц), 9.23 (с,1H,NH),12.1 (с,1H, NH).
				49.39	3.82	20.98	
3.2u	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₂	81	323-325	55.59	5.05	27.01	2.09 (с,3H,CH ₃), 2.15 (с,3H, CH ₃), 7.25 та 7.83 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 8.95(с, 1H,NH), 9.96 (с,1H,NH), 12.1 (с,1H, NH).
				55.68	5.12	27.23	
3.2v	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	76	305-306	56.93	5.15	20.43	1.31 (т,3H,CH ₃), 2.09 (с,3H, CH ₃), 4.28 (кв,2H,CH ₂), 7.69 та 7.91 (д-д,4H,C ₆ H ₄), 9.59 (с,1H, NH), 12.2 (с,1H,NH).
				57.14	5.23	20.55	
3.3	C ₉ H ₉ N ₅ O	92	308-309	53.25	4.46	34.47	2.05 (с,3H,CH ₃), 6.79-8.43 (м, 4H, C ₆ H ₄), 9.63 (с,1H, NH), 12.1(с,1H, NH).
				53.19	4.52	34.38	
3.4a	C ₉ H ₁₄ N ₄ O	75	185-186	55.65	7.27	28.85	1.78-2.10 (м,4H,циклопентіл), 1.99 (с,3H,CH ₃),3.65 (м,1H,CH), 6.88 (с, 1H, NH), 11.7 (с,1H, NH).
				55.54	7.31	28.89	
3.4b	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O	78	254-256	57.67	7.74	26.92	1.22-1.79 (м,10H,циклогексил), 1.98 (с,3H,CH ₃), 3.55 (м,1H, CH), 6.78 (с,1H, NH), 11.6 (с,1H, NH).
				57.80	7.86	26.83	
3.5	C ₇ H ₁₀ N ₄ O	61	147-148	50.59	6.07	33.71	2.03 (с,3H,CH ₃), 3.84 (м,2H, CH ₂), 5.25 (м,2H,=CH ₂), 6.21 (с,1H,CH), 7.55 (уш.с.,1H,NH), 11.7 (с,1H,NH).
				50.70	6.13	33.82	
3.6a	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₂	56	164-165	42.35	5.92	32.92	2.05 (с,3H,CH ₃), 3.95 (м,4H, 2CH ₂), 7.47 (уш.с.,1H,NH), 11.9 (с,1H,NH).
				42.51	5.83	33.08	
3.6b	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	62	197-198	45.64	6.57	30.42	2.03 (с,3H,CH ₃), 2.06 (м,2H, CH ₂), 3.55 (м,2H,CH ₂), 3.76 (м,2H,CH ₂), 7.35 (уш.с.,1H,NH), 12.1 (с,1H,NH).
				45.81	6.66	30.49	
3.7a	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	80	267-268	61.14	5.59	25.91	2.01 (с,3H,CH ₃), 4.42 (д,2H,

				61.28	5.65	25.83	CH ₂), 7.22-7.36 (м,5H,C ₆ H ₅), 7.40 (уш.с., 1H,NH), 12.0 (с,1H, NH).
3.7b	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃	87	251-252	55.38	4.65	21.53	2.03 (с,3H,CH ₃), 4.45 (д,2H, CH ₂), 5.95 (с,2H,OCH ₂ O), 6.82-7.21 (м,3H, C ₆ H ₃), 7.47 (уш.с., 1H,NH), 11.9 (с, 1H,NH).
				55.49	4.67	21.43	
3.8	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₂	78	177-178	48.97	6.16	28.56	2.04 (с,3H,CH ₃), 3.51 (м,4H, CH ₂ NCH ₂), 3.65 (м,4H, CH ₂ OCH ₂), 12.2 (с,1H,NH).
				49.11	6.22	28.64	
3.9a	C ₁₀ H ₁₇ N ₅ O ₂	74	196-197	50.23	7.16	29.27	2.02 (с,3H,CH ₃), 2.62 (т,2H, CH ₂), 3.00 (м,2H,CH ₂), 3.25 (м,4H, CH ₂ NCH ₂), 3.59 (м,4H, CH ₂ OCH ₂), 6.91 (с,1H,NH), 12.1 (с,1H,NH).
				50.34	7.21	29.39	
3.9b	C ₁₁ H ₁₉ N ₅ O ₂	68	218-220	52.16	7.56	27.65	1.63 (т,2H,CH ₂), 2.00 (с,3H, CH ₃), 2.29 (м,6H,3CH ₂), 3.20 (м,2H,CH ₂), 3.57 (м,4H, CH ₂ OCH ₂), 6.98 (с,1H,NH), 12.0 (с,1H,NH).
				52.31	7.62	27.51	

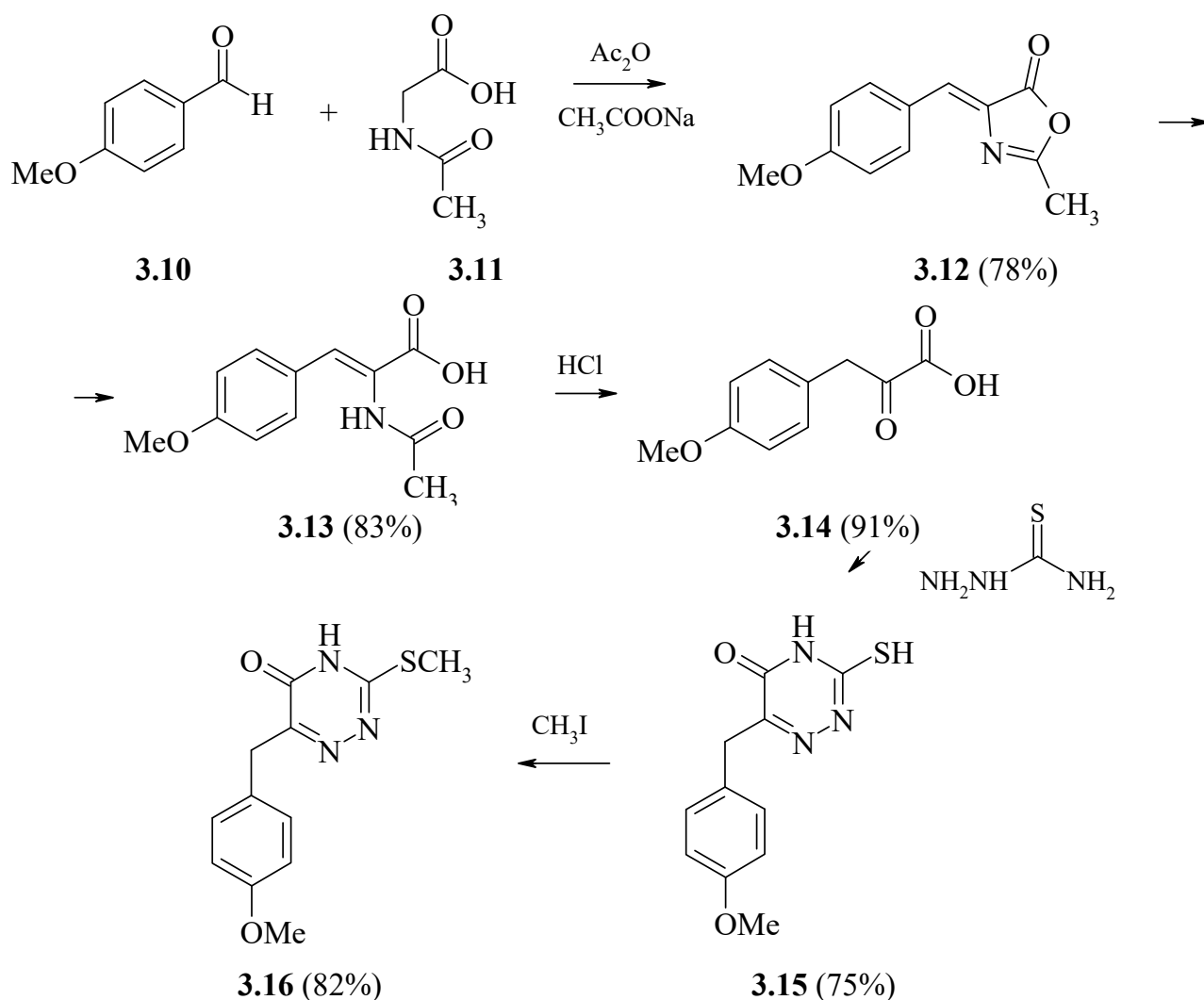
Всі одержані речовини демонструють можливості нуклеофільного заміщення 3-тіометильної групи 1,2,4-триазину. Хоча умови синтезів досить жорсткі, продукти одержано з високими виходами та чистотою значно більше ніж 95-та % (дані ЯМР та LCMS).

3.2. Синтез похідних 6-(4-метоксibenзил)-3-арил(алкіл)аміно-4H-[1,2,4]триазин-5-ону

Останніми роками триазини викликають інтерес як потенційні проти-епілептичні препарати. І не в останню чергу це зумовлено наявністю препарату ламотриджину, який використовується в світовій фармації починаючи з 1990-х років. Ця сполука в своїй структурі має фрагмент 1,2,4-триазину, саме тому частина наших досліджень була зосереджена саме на пошуку сполук, що мають протисудомну активність.

Ключова вихідна сполука 6-(4-метоксибензил)-3-метилсульфанил-4H-[1,2,4]-триазин-5-он **3.16** була синтезована згідно Схеми 3.2.

Схема 3.2



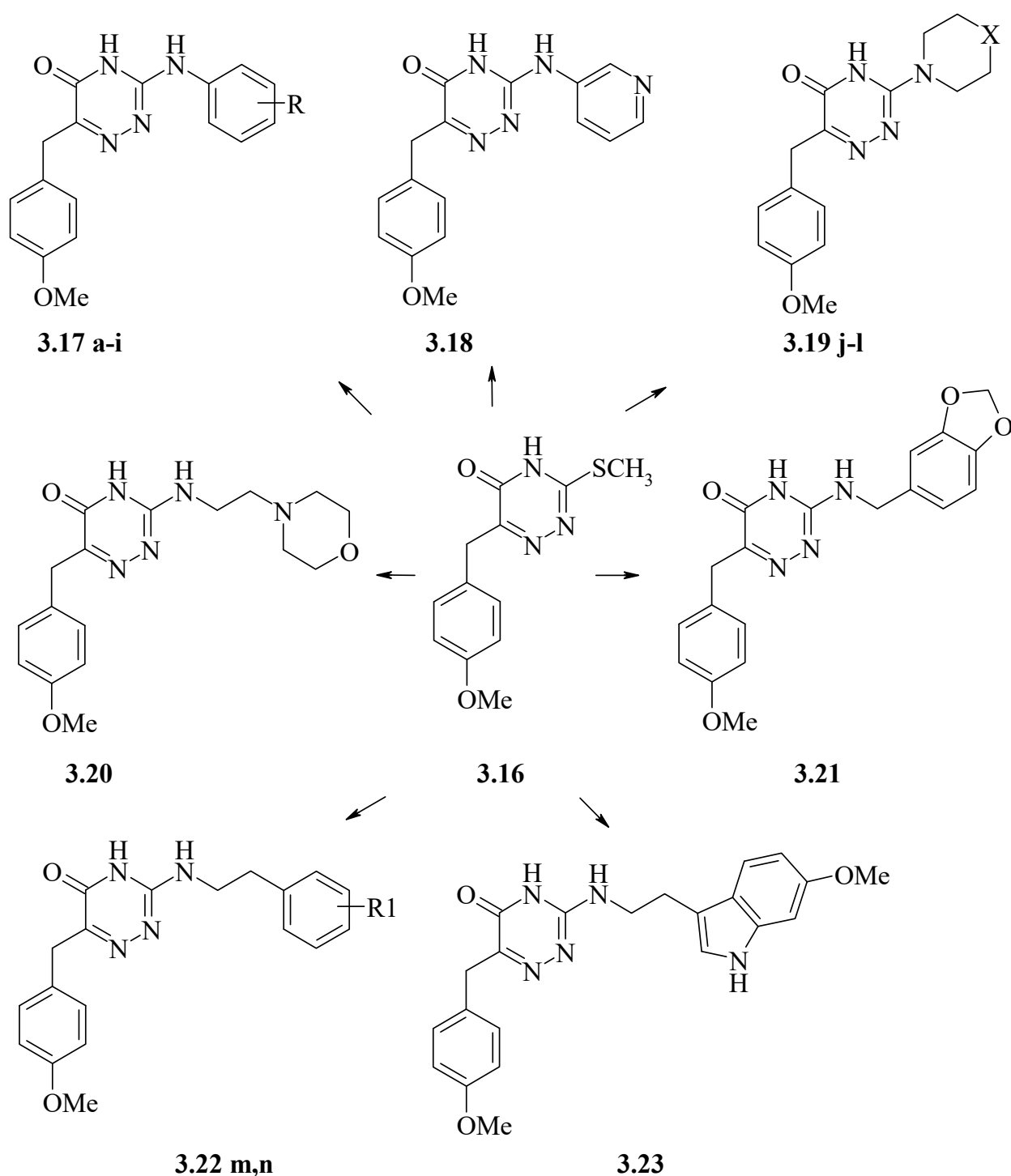
Так, кип'ятінням анісового альдегіду **3.10** з ацетил гліцином **3.11** в середовищі оцтового ангідриду та в присутності прожареного ацетату натрію був одержаний відповідний оксазол-5(4*H*)-он **3.12** з виходом 75%. Гідролізом останнього при чотиригодинному кип'ятінні в середовищі водного ацетону з виходом 79% була синтезована 2-ацетиламіно-3-(4-метоксифеніл)-акрилова кислота **3.13**. Після тригодинного кип'ятіння кислоти **3.13** в 1*n* розчині соляної кислоти з виходом 85% була одержана 3-(4-метоксифеніл)-2-оксопропіонова кислота **3.14** згідно методики [38]. Кип'ятінням еквімолярних кількостей 3-(4-метоксифеніл)-2-оксопропіонової кислоти **3.14** з тіосемікарбазидом у воді був синтезований 3-меркапто-6-(4-метоксибензил)-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-он **3.15** з виходом 83%. Алкілуванням останнього йодометаном в середовищі сухого ацетону був напрацьований 6-(4-метоксибензил)-3-(метилтіо)-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-он **3.16** згідно методу [39].

З метою одержання сполук, що мають протисудомну активність нами був одержаний ряд похідних **3.17 а-і – 3.23**. Останні були одержані реакцією нуклеофільного заміщення 6-(4-метоксибензил)-3-метилсульфанил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.16** з різноманітними заміщеними ароматичними та гетероциклічними амінами, вторинними циклічними амінами, аралкіламінами та 2-(6-метокси-1*H*-індол-3-їл)-етиламіном згідно Схеми 3.3.

Синтез всіх сполук **3.17 а-і – 3.23** проводили нагріванням без розчинника еквімолярних кількостей 6-(4-метоксибензил)-3-метилсульфанил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.16** з відповідними амінами при температурі 170-175°C на масляній бані протягом 1-3 годин. Всі реакції супроводжувались спочатку бурхливим виділенням метилмеркаптану. Тому для його дезактивації ми пропускали цей газ через розчин дихромату калію в 20% сульфатної кислоті. Виділення цільових продуктів **3.17 а-і – 3.23** полягає в розтиранні плаву з пропанолом-2, а потім очищенням кристалізацією з відповідних органічних розчинників.

Для одержання речовин **3.19 j-l** температуру проведення реакції нуклеофільного заміщення з вторинними амінами було знижено до 85 °C (через низьку температуру кипіння одного з реагентів, а саме піролідину) та час реакції було збільшено до 7 годин.

Схема 3.3



де 3.17 R= **a)** H, **b)** 4-CH₃, **c)** 4-OCH₃, **d)** 4-OCH₂CH₃, **e)** R=4-F, **f)** R=4-Cl, **g)** R=2,3Cl₂, **h)** 2,3(CH₃)₂, **i)** R=3,4-OCH₂O-, **3.19 j)** X=зв'язок, **k)** X=CH₂, **l)** X=O, **3.22 R₁= m)** H, **n)** =3,4OMe₂

За схожою методикою було одержано похідні **3.22 m,n** та **3.23**. Роль нуклеофільного агенту в реакції заміщення для цих речовин виконують заміщені фенілеталаміни та 6-метокситриптамін відповідно. Одержання цих речовин супроводжувалось нагріванням усіх вихідних речовин без розчинників до температури 160-175 °C впродовж 2-3 годин. Для виділення фінальних сполук

до отриманого плаву додавали пропаном-2 та після ретельного розтирання отримували кристали цільових продуктів. Останні були очищені кристалізацією з етанолу.

Епілепсія є однією з найпоширеніших захворювань мозку, зважаючи на це є досить важливими спроби боротьби з цією недугою. Саме медикаментозне лікування є основним способом протидії епілепсії. Таке лікування дозволяє уникати нападів у двох третин пацієнтів. За останні кілька десятиліть велика кількість протисудомних препаратів було виведено на світовий ринок, але це не привело до значного успіху в лікуванні епілепсії. Навіть не дивлячись на досить оптимістичні результати протисудомної терапії третина пацієнтів виявляють резистентність до уже існуючих препаратів, що робить як ніколи актуальною проблему пошуку нових молекул. Ціллю одержання нових потенційних ліків є підвищення ефективності боротьби з хворобою в порівнянні з уже існуючими ліками. Чудовим результатом можна було б вважати зменшення частки людей резистентних до сьогоднішніх ліків. Всі вище перераховані цілі потребують продовження досліджень у вибраній області. Та саме завдяки дослідженням на стикові хімії та біології це можливо зробити.

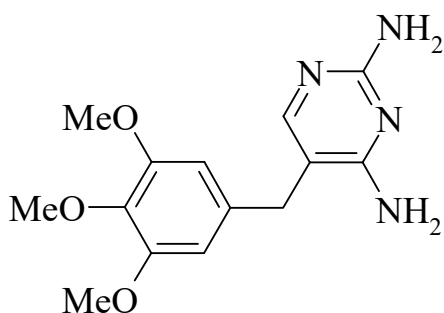
Всі синтезовані сполуки **3.17 a-i – 3.23** були протестовані на виявлення наявності проти судомної активності в цих речовинах.

Варто відмітити, що деякі сполуки ряду **3.17 a-i – 3.23** показали в тестах на моделі коразолових судом у мишей досить гарні результати, а кілька молекул навіть показали активність вищу ніж у ламотриджину. Більш детальна інформація щодо результатів біологічного скринінгу наведена в 5-розділі цієї роботи.

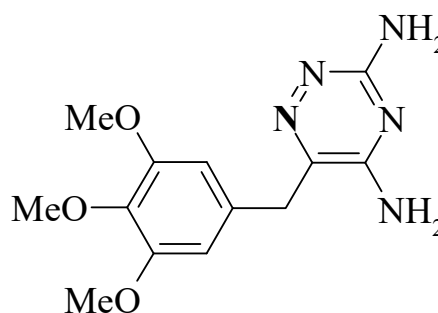
3.3. Синтез похідних 6-(4-*R*-бензил)-3-арил(алкіл)аміно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону

В роботі [40] був здійснений синтез азааналогу відомого антибактеріального препарату триметоприму (Схема 3.4). Також в роботі японських дослідників [41] було показано, що ряд заміщених 6-(4-*R*-бензил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону проявили високу противірусну активність по відношенню до Mahoney Strain of Polio Virus Type 1.

Схема 3.4



Триметоприм



азааналог Триметоприму

Тому ми здійснили синтез ряду похідних 6-(4-*R*-бензил)-3-арил(алкіл)аміно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону та вивчили їх противірусну дію по відношенню до *yellow fever* (Жовтої лихоманки).

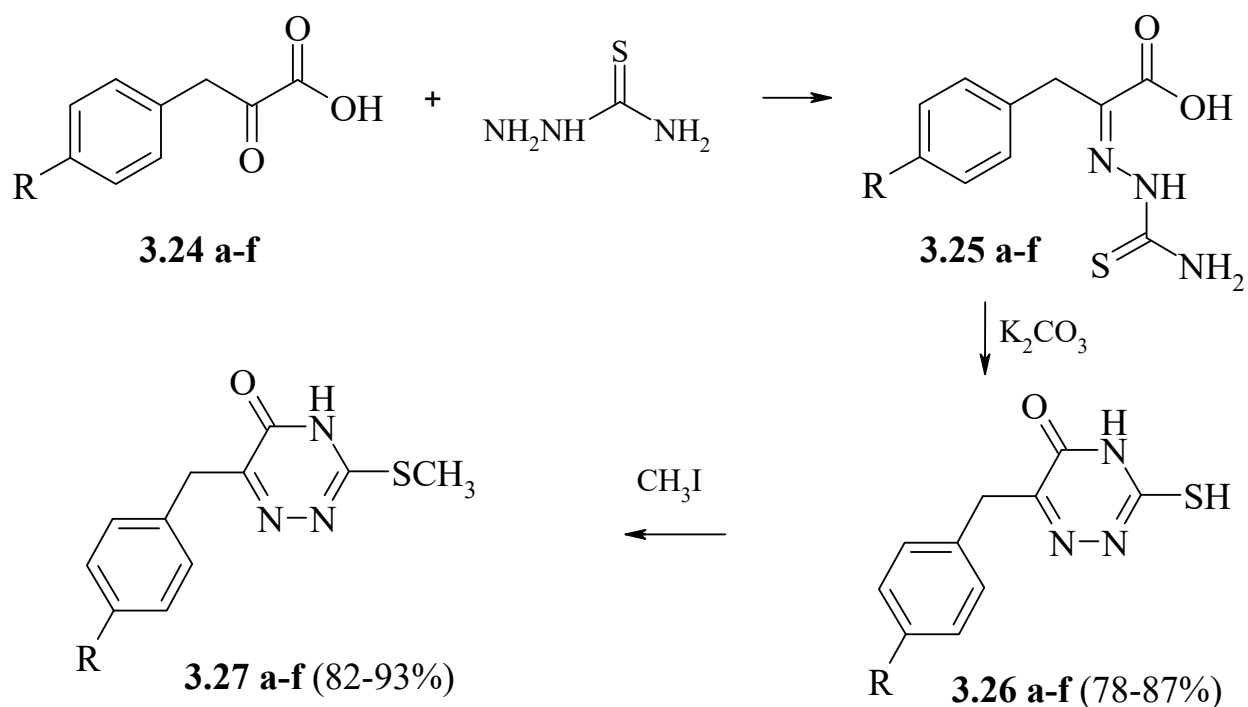
Флавівірусні інфекції, що передаються комарами, такі як лихоманка Західного Нілу, енцефаліт Сент-Луїса та лихоманка денге, безсумнівно, є хворобами, що викликають глобальне занепокоєння. Щороку вони наражають на небезпеку понад 400 мільйонів людей у всьому світі.

Як і інші вірусні геморагічні лихоманки, вірус жовтої лихоманки викликає первинні фебрильні симптоми, які можуть розвинути у фазі інтоксикації (приблизно у 15% пацієнтів), що призводить до важкої, небезпечної для життя хвороби з серйозними геморагічними станами, ураженням печінки та поліорганною недостатністю. Рівень смертності серед пацієнтів, які перебувають у фазі інтоксикації, коливається від 20 до 50% у різних спалахах і серіях випадків [42]. Проти вірусу жовтої лихоманки доступна високоефективна жива атенуйована вакцина (вакцина YF-17D), яка

викликає захисну відповідь антитіл протягом 10 днів у 95-100% вакцинованих осіб [43]. Проте це захворювання все ще забирає тисячі життів щороку на своїй величезній ендемічній території [44]. Крім того, вакцина не є абсолютно безпечною та може спричиняти нейротропні та вісцеротропні захворювання, які пов'язують з вакциною від жовтої лихоманки, з летальним результатом близько 60%. Якщо вакцинація не була проведена до інвазії вірусу, пацієнти можуть отримати користь лише від підтримуючої терапії, хоча значний рівень смертності свідчить про те, що така допомога мало впливає на перебіг та результат цієї тяжкої хвороби [45]. Тому пошук сполук для лікування захворювання яке спричинив вірус жовтої лихоманки є дуже актуальною задачею.

Синтез 6-(4-R-бензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **3.27 a-f** було здійснено згідно схеми 3.5 та за методом, описаним в роботі [38].

Схема 3.5



де **3.24 – 3.27** R= **a)** CH_3 , **b)** $CH(CH_3)_2$, **c)** F, **d)** H, **e)** Cl, **f)** 2-Cl.

Синтез вихідних молекул було виконано в кілька стадій (Схема 3.5). Спочатку еквімолярні кількості похідних тіосемікарбазону 2-оксо-3-феніл-

суміші при 100 °C в випадку циклопентиламіну та 130 °C для циклогексанаміну протягом п'яти годин. Такі дії були вимушеними через температуру кипіння вихідних амінів, аби уникнути зменшення кількості речовини у реакційному середовищі. Було встановлено що невеликий надлишок аміну не сильно впливає на вихід кінцевого продукту та у випадку можливого випаровування вихідного реагенту з реакційної маси дозволяє збільшити конверсію стартових речовин у кінцеву молекулу.

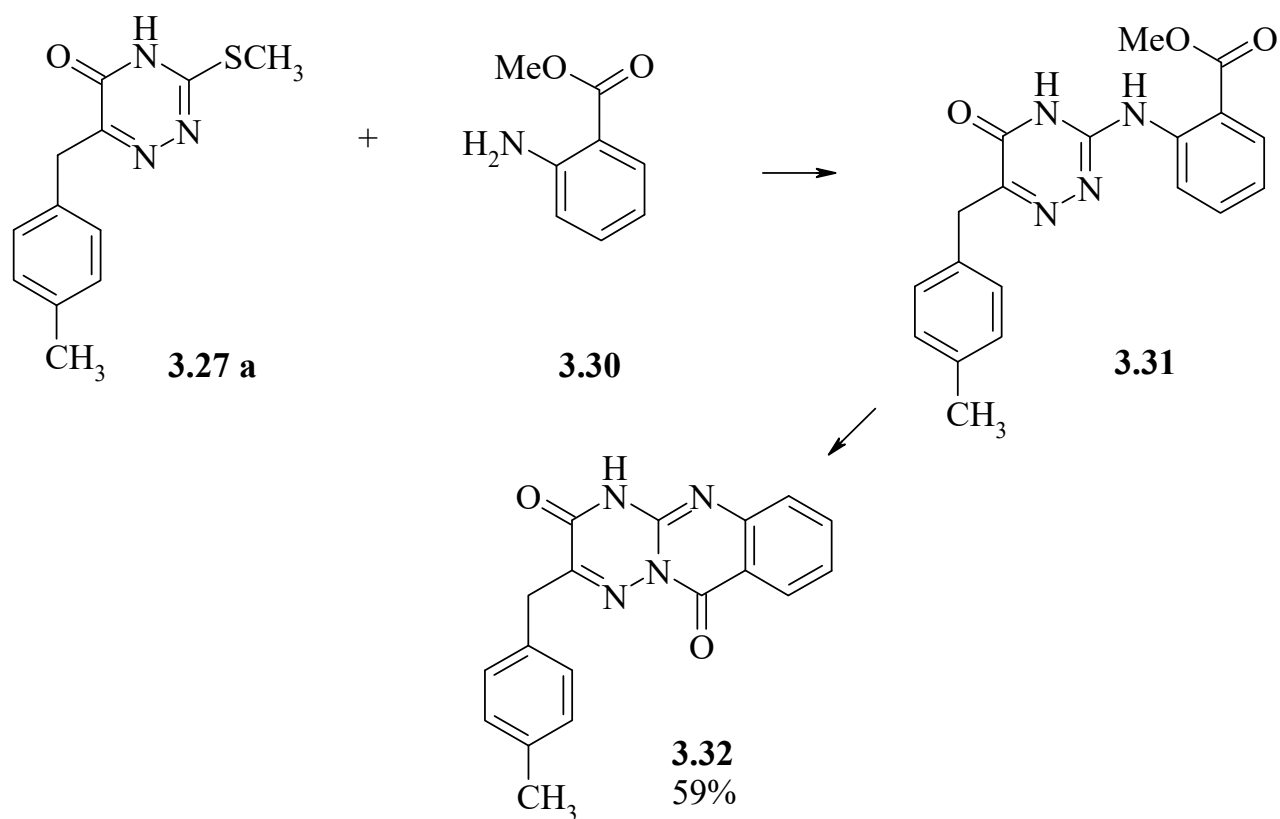
Умови реакції заміщення в якій в якості амінів виступають ариламіни є досить схожими до аліфатичних аналогів та проводяться в подібних умовах, але в більш жорстких умовах. Еквімолярні кількості вихідних речовин змішуються без розчинника та реакційна маса піддається нагріванню до 180 °C протягом 2-х годин. Температура реакційної суміші контролюється завдяки електронній термopарі та масляній бані.

Будову та чистоту кінцевих речовин **3.28 d,e – 3.29 f**-у було встановлено за допомогою методів ¹H ЯМР, ¹³C ЯРМ та мас-спектрометрії. Данні всіх спектрів представлені в експериментальній частині цього розділу дисертації.

Варто відмітити що у випадку коли одним зі стартових реагентів був метиловий естер антранілової кислоти, після проведення реакції не було одержано прогнозованого продукту **3.31** (Схема 3.7). Естер **3.31** який утворитися в результаті нуклеофільного заміщення, в умовах реакції (двогодинному нагріванні при температурі 180 °C) піддався подальшій внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням нової гетероциклічної системи 3*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10(4*H*)-діону. Нестандартний перебіг реакції було помічено відразу опираючись на дані ЯМР-спектрів. В спектрах спостерігалось відсутність сигналів протонів групи COOCH₃ та протону NH-групи антранілового фрагменту молекули. Вищеперераховані факти доводять факт того що молекула **3.31** не була отримана в результаті цієї реакції, а на виході перетворення було одержано 2-(4-метилбензил)-3*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10(4*H*)-діон **3.32**. Молекулярна маса за даними LSMS підтверджує одержання саме сполуки **3.32**. Враховуючи, що внутрішньомолекулярна циклізація в сполуці

3.31 теоретично може протікати або по другому, або по четвертому атомах азоту триазинової гетероциклічної системи, то після аналізу літератури та спроб встановити структуру за допомогою більш розвинутих методів ЯМР нами було показано, що внутрішньомолекулярна циклізація відбувається саме по другому атому азоту системи.

Схема 3.7



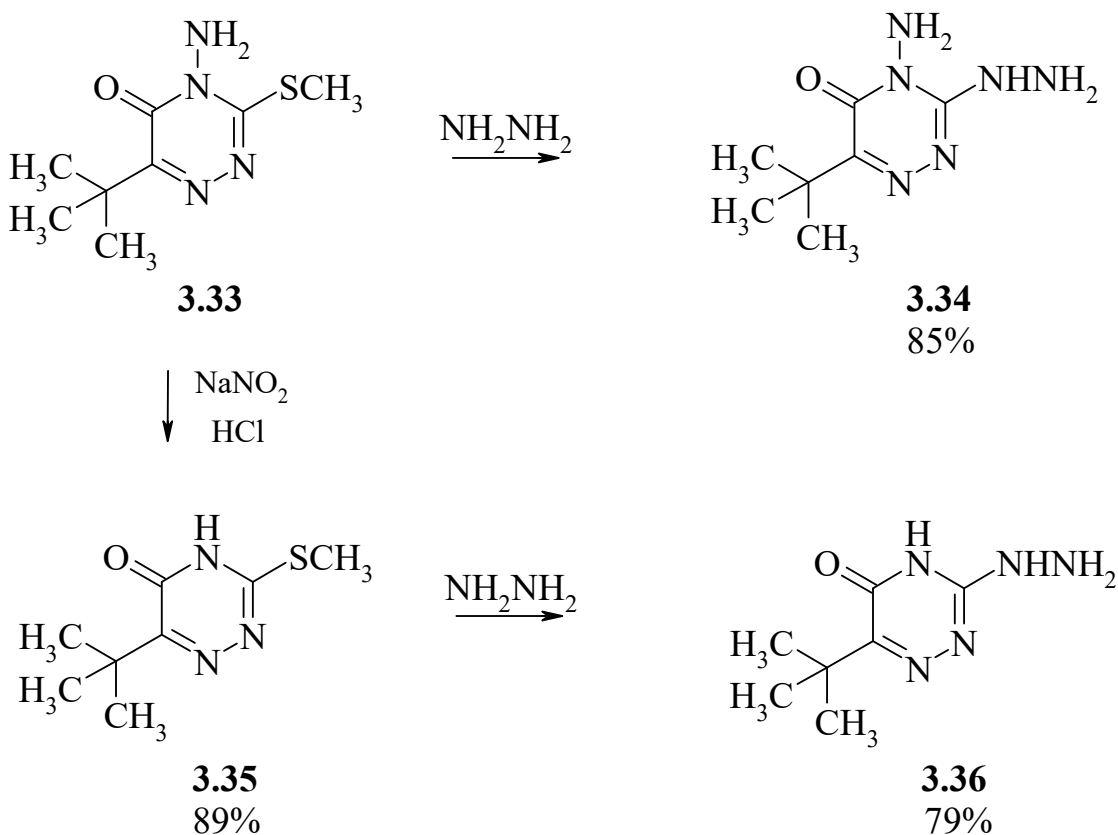
3.4. Синтез похідних 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразино-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону та 6-(трет-бутил)-3-гідразино-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону

Варто відмітити що для наступних перетворень ми використали діючу речовину комерційно доступного гербіциду Зенкор з дуже великим терміном зберігання. Тому він був вже некондиційним та підлягав утилізації. Чиста речовина 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.33** була виділена з непридатного до використання гербіциду за допомогою гарячої екстракцією оцтовою кислотою.

Кип'ятінням протягом 3-х годин 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.33** з надлишком 80-% гідразин-гідрату в середовищі пропанолу-2 був напрацьований 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразино-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-он **3.34** згідно методики [46]. Перебіг реакції нуклеофільного заміщення також супроводжується виділення із реакційної суміші метилмеркаптану, який потребував стандартній дегазації.

Діазотуванням 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.33** у водно-етанольному середовищі з додаванням хлоридної кислоти та нітриту натрію був напрацьований 6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-он **3.35** в чистому вигляді (Схема 3.8). Характерним в спектрі цієї речовини стала відсутність двопротонного синглету 4-аміногрупи (до цього він спостерігався у спектрі сполуки **3.3** в області 5.9 м.ч.) та поява нового сигналу однопротонного синглету амідного типу зі зсувом 13.6 м.ч.

Схема 3.8



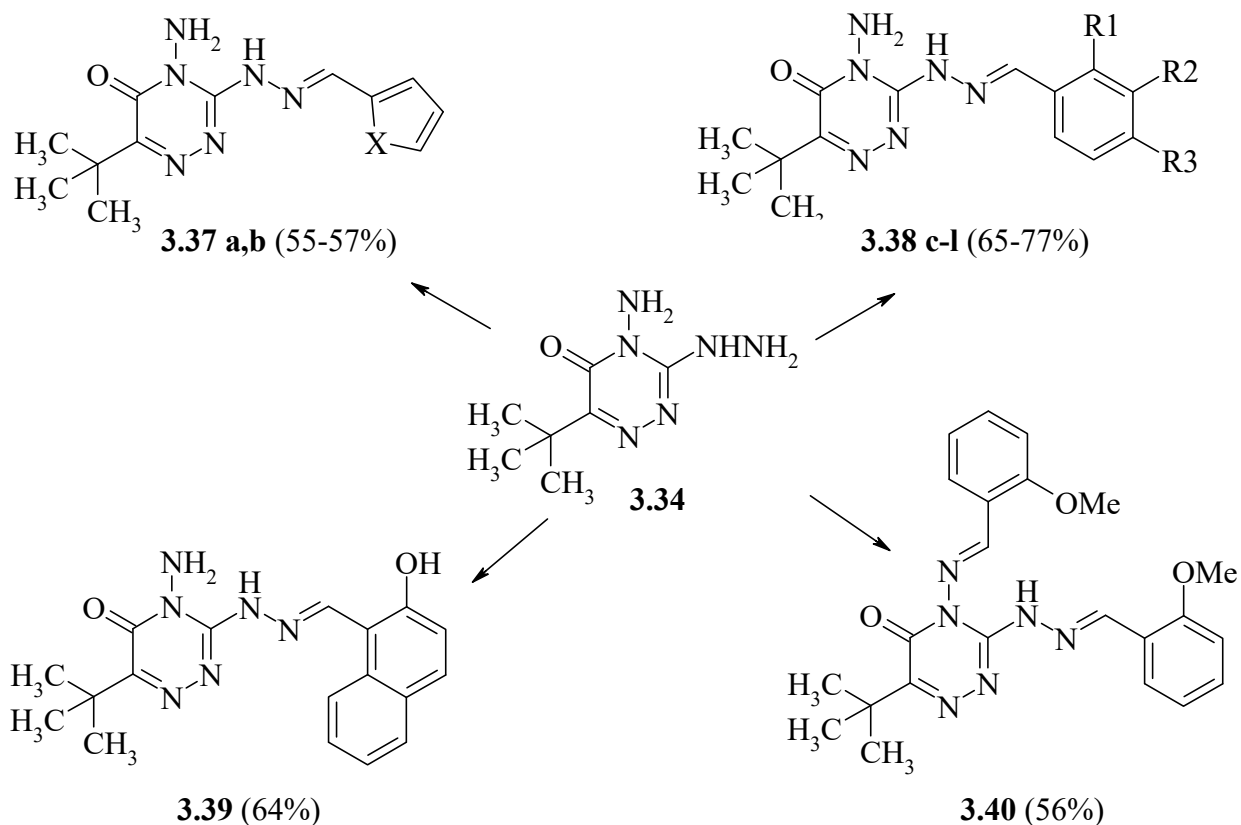
В результаті реакції дізотування 3-метилмеркаптогрупа не піддалась ніяким змінам та показала свою індиферентність до умов перетворень в цих умовах. Надалі саме ця група вступала в нуклеофільне заміщення з гідразин

гідратом. Перетворення проводиться в ізопропиловому спирті протягом трьох годин та за умови кипіння реакційної суміші. Під час охолодження реакції кристали сполуки **3.36** починають випадати. Після повного охолодження колби речовину **3.36** було відфільтровано та промито етанолом. Це перетворення також супроводжується виділенням метилмеркаптану, який було дегазовано за стандартних умов.

Відмінності речовин **3.36** від речовини **3.34** в спектрах ЯМР полягають у відсутності двопротонного синглету який відповідає 4-аміногрупі та поява однопротонного синглету амідного NH-протону в четвертому положенні гетероциклічної системи. Методики синтезу, фізико-хімічні властивості та спектральні дані сполук **3.34** та **3.36** наведено в експериментальній частині цього розділу.

Сполука 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразино-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-он **3.34** в своїй структурі містить як N-аміногрупу в четвертому положенні так і гідразиногрупу в третьому положенні гетероциклічної системи, що може наштовхнути на думку бідентатності даного субстрату.

Схема 3.9



де **3.37 а)** X=O, **б)** X=S. **3.38 с)** R₁=R₂=R₃=H, **д)** R₁=R₂=H, R₃=Br, **е)** R₁=R₂=H, R₃=OH, **ф)** R₁=OH, R₂=R₃=H, **г)** R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=OH, **h)** R₁=H, R₂=OH, R₃=OCH₃, **і)** R₁=R₂=H, R₃=COOCH₃, **ј)** R₁=NO₂, R₂=R₃=H, **к)** R₁=H, R₂=NO₂, R₃=H, **л)** R₁=R₂=H, R₃=NO₂.

Нами було введено в реакцію конденсації аміногідазину **3.34** велику кількість різноманітних альдегідів (Схема 3.9). В якості замісників біля альдегідної групи було використано арильні, нафтильні, тіофенові та фуранові залишки. В результаті цих перетворень було встановлено що NH₂ група, що входить до складу гідазинового фрагменту в 3-му положенні триазинового циклу, значно активніша та реакція конденсації проходить тільки по ній при введенні еквімолярних кількостей вихідних реагентів. Основи Шиффа **3.37 а,б; 3.38 с-л, 3.39** та **3.40** отримані таким чином вдалось виділити в чистому вигляді з виходами, що коливаються в діапазоні 60-77%. Сама ж реакція проводилась в етанолі протягом трьох годин. Весь час проведення перетворення реакційна суміш піддавалась кип'ятінню. Після закінчення реакції кристали продуктів випадали з реакційної суміші та промивалися етанолом. У випадку якщо чистота речовин була не достатньою для подальшого використання здійснювалась перекристалізація з метанолу, ДМФ або оцтової кислоти.

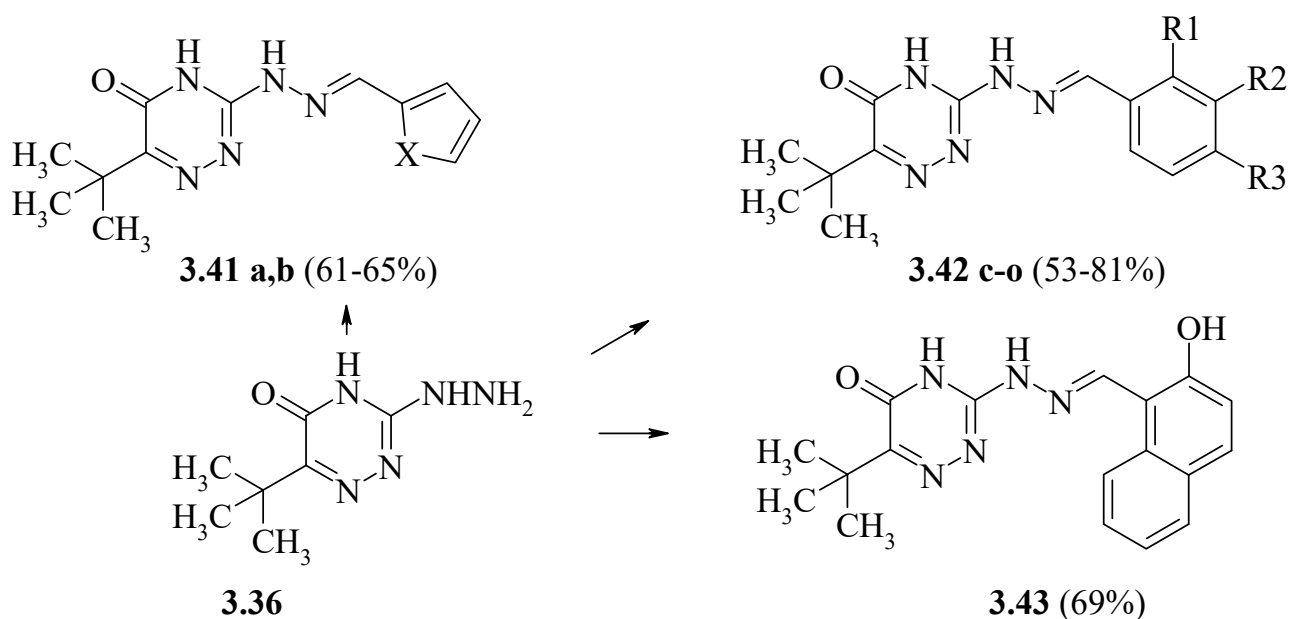
Попри те що реакція отримання Основ Шиффа проходить з утворенням продукту тільки по 3-му положенні 1,2,4-триазину, взаємодія з фрагментом в 4-му положенні також можлива (Схема 3.9). Було встановлено що двократний надлишок 2-метоксібензальдегіду в цієї реакції дає можливість утворенню речовини **3.40**, в якій обидві аміногрупи взаємодіють із альдегідом та утворенням відповідної біс-основи Шиффа **3.40**. Цю речовину було отримано з виходом 56%, що нижче ніж для аналогічних монозаміщених продуктів, але все ж вихід досить прийнятний для отримання подібних речовин.

Реакції конденсації з дезамінованою речовиною **3.36** з відповідними альдегідами було проведено згідно зі Схеми 3.10. Через відсутність 4-NH₂ фрагменту в структурі молекули **3.36** в порівнянні з сполукою **3.34** перебіг реакції утворення основ Шиффа є більш прогнозованим. І дійсно, реакції одержання основ Шиффа проходить так само добре і на цьому об'єкті.

Усі речовини **3.41 а,б; 3.42 с-о** та **3.43** було одержано за загальною методикою, яка полягала в змішуванні еквімолярних кількостей відповідних

карбонільних сполук з речовиною **3.36** в етанолі та наступний нагрів реакційної суміші до точки кипіння розчинника протягом 2-3 годин. Замісники у стартових альдегідах представлені різними арильними та гетерильними залишками. По закінченню реакції кристали продуктів утворювалися та випадали прямо з реакційної суміші. Після відфільтровування речовини промивались етанолом. У випадку якщо чистота речовин була недостатньою для подальшого використання то здійснювалась перекристалізація з метанолу, ДМФ або оцтової кислоти.

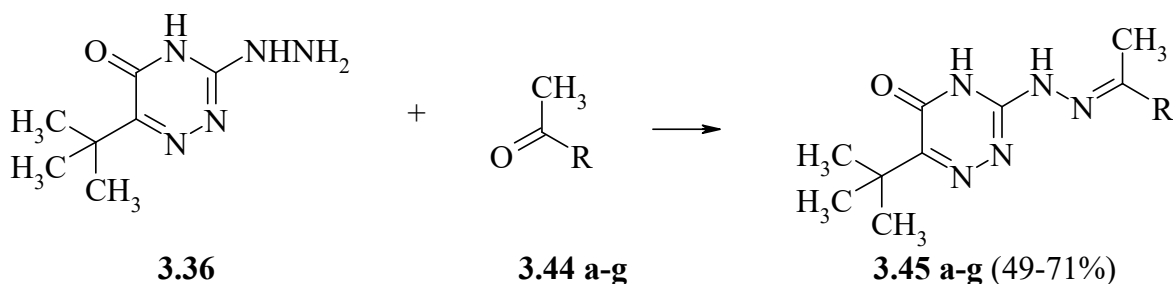
Схема 3.10



де **3.41 a)** X=O, **b)** X=S. **3.42 c)** R₁=R₂=R₃=H, **d)** R₁=R₂=H, R₃=Br, **e)** R₁=R₂=H, R₃=OH, **f)** R₁=OH, R₂=R₃=H, **g)** R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=OH, **h)** R₁=H, R₂=OH, R₃=OCH₃, **i)** R₁=R₂=H, R₃=COOCH₃, **j)** R₁=NO₂, R₂=R₃=H, **k)** R₁=H, R₂=NO₂, R₃=H, **l)** R₁=R₂=H, R₃=NO₂, **m)** R₁=OCH₃, R₂=R₃=H, **n)** R₁=R₂=H, R₃=OCH₃, **o)** R₁=H, R₂=OC₂H₅, R₃=OH.

Нами був одержаний ряд основ Шиффа **3.45 a-g** використовуючи в якості карбонільної складові ацетон, заміщенні ацетофенони та 1-гідроксі-2-ацетил-нафталін (Схема 3.11). Перетворення також проводились за загальною

Схема 3.11



де **3.44-3.45** R= a) CH₃, b) Ph, c) p-tolyl, d) 4-t-Bu-Ph, e) 4-Cl-Ph, f) 4-Br-Ph, g) 1-OH-2-naphtyl

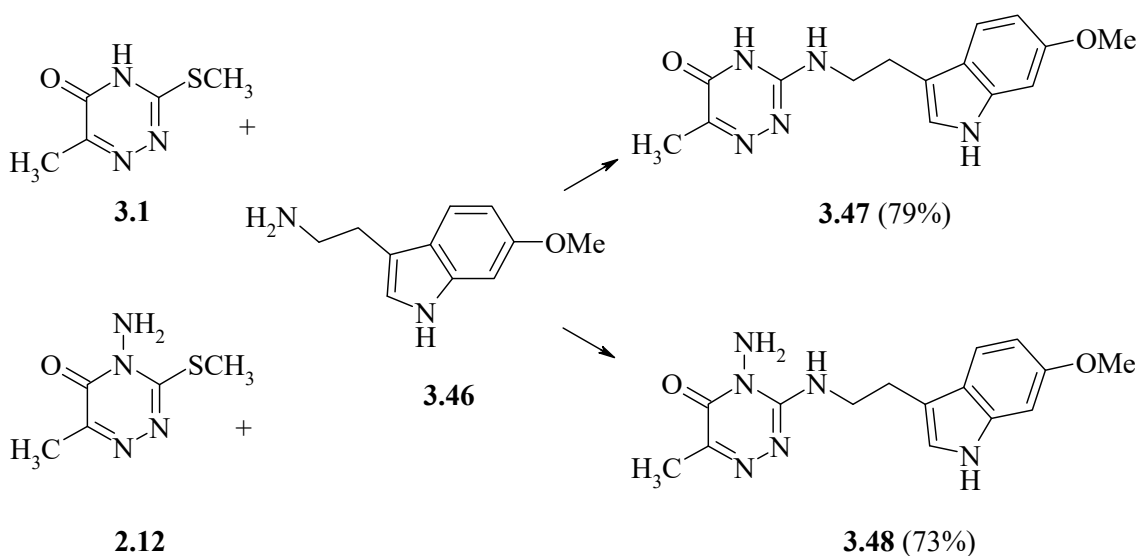
методикою при змішуванні еквімолярних кількостей різних кетонів та сполуки **3.36** в етанолі, та двогодинному кип'ятінні реакційної суміші. Кристалічні продукти було ізольовано з реакційної суміші шляхом відфільтровування після охолодження реакції. Осад, що утворився промивали етанолом та за потреби додатково кристалізували за допомогою метанолу, ДМФ або оцтової кислоти.

Методики синтезу, фізичні властивості та спектральні дані сполук наведено нижче в експериментальній частині цього розділу.

3.5. Синтез похідних 6-R-[2-(6-метоксі-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-ону

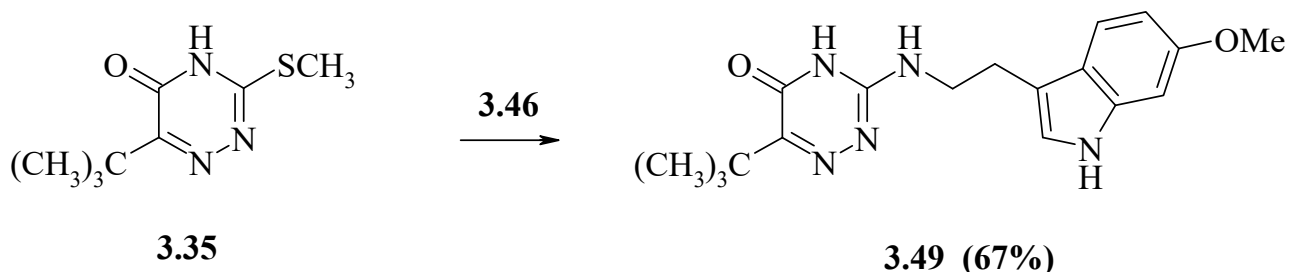
Для розширення числа представників нових похідних 1,2,4-триазинів та для проведення біологічних тестів було синтезовано ряд 3-аміно заміщених 1,2,4-триазинів із триптаміновим фрагментом у своїй структурі (Схема 3.12). Для синтезу цього ряду в якості стартових сполук було використано 6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-он **3.1** та 4-аміно-6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-он **2.12**. Нуклеофільним агентом було обрано 6-метокситриптамін **3.46**. Реакцію проводили сплавленням еквімолярних кількостей вихідних реагентів без розчинника при температурі 170-180°C.

Схема 3.12



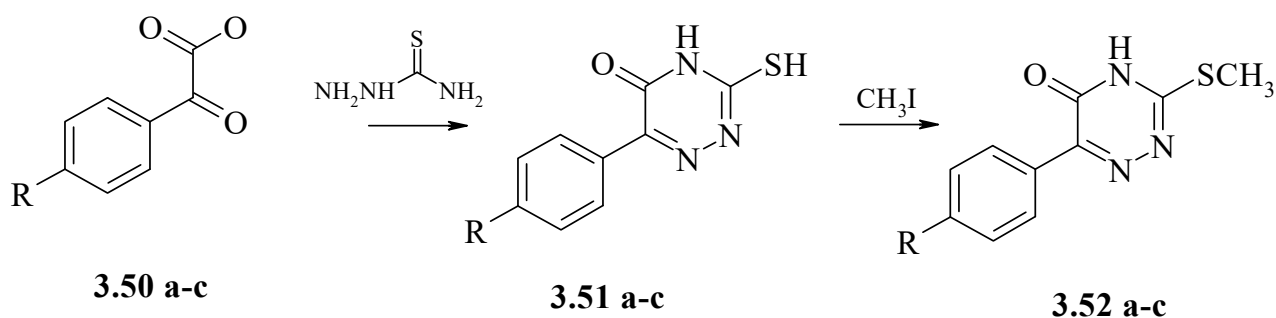
Застосовуючи в якості вихідних речовин 6-(трет-бутил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **3.35** та 6-метокситриптамін **3.46** (Схема 3.13) в аналогічних умовах проведення реакції був синтезований 6-(трет-бутил)-[2-(6-метоксі-1*H*-індол-3-їл)-етиламіно]-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **3.49** з виходом 67%.

хема 3.13



Для подальшим перетворень було синтезовано ряд вихідних реагентів **3.52 а-с** (Схема 3.14). Спочатку похідні 2-оксо-3-фенілпропанових кислот **3.50 а-с** вводились в реакцію із семікарбазидом у водному середовищі при кип'ятінні. Отримані субстрати **3.51 а-с** було введено в реакцію алкілювання з метилйодидом в середовищі сухого ДМФ в присутності прожареного карбонату калію. В результаті перетворення було отримано сполуки **3.52 а-с** достатньої чистоти для використання їх у подальших реакціях.

Схема 3.14

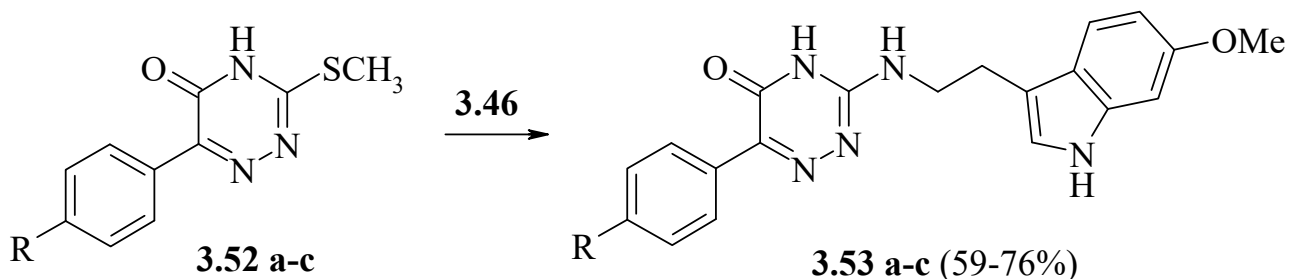


Де **3.50 – 3.52** R=a) CH_3 , b) F, c) Cl

Речовини **3.52 а-с** при двогодинному кип'ятінні в етанолі з додаванням в якості нуклеофільного агенту 6-метокситриптаміну **3.46** було успішно перетворено в ряд сполук **3.53 а-с** (Схема 3.13). Продукти реакцій в міру охолодження реакційної суміші кристалізувалися. Після охолодження реакції до кімнатної температури речовини **3.50 d-i** було відфільтровано та промито етанолом. В разі необхідності продукти реакцій кристалізували з відповідних

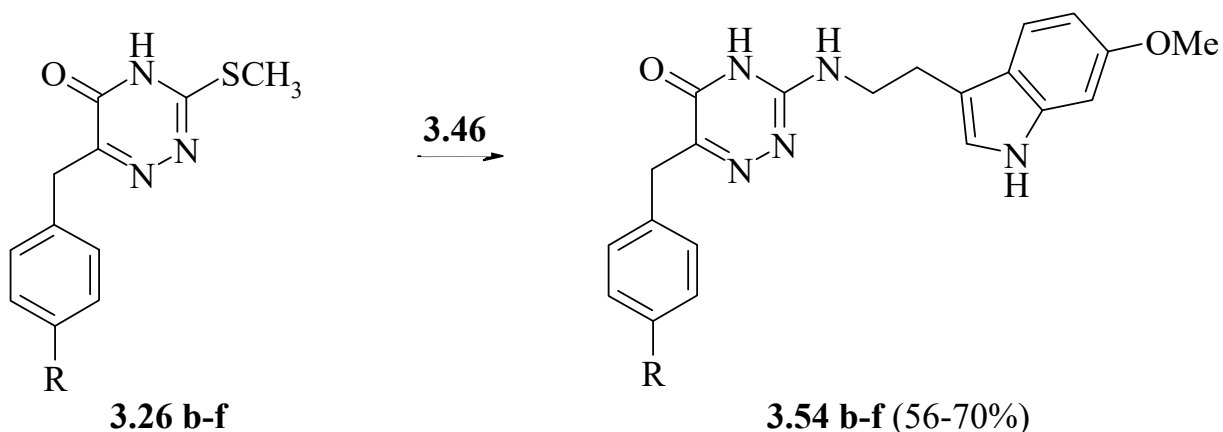
розчинників. Метилмеркаптан, який утворився в результаті реакції було поглинуто за допомогою розчину пероксиду гідрогену.

Схема 3.15



Аналогічно схемі 3.13 в реакцію з 6-метоксітриптаміном **3.46** було введено ряд бензилпохідних **3.26 b-f** та одержані відповідні похідні **3.54 b-f**, що містять у своєму складі як 1,2,4-триазинове кільце, так і фрагмент 6-метоксі-триптіміну (Схема 3.14).

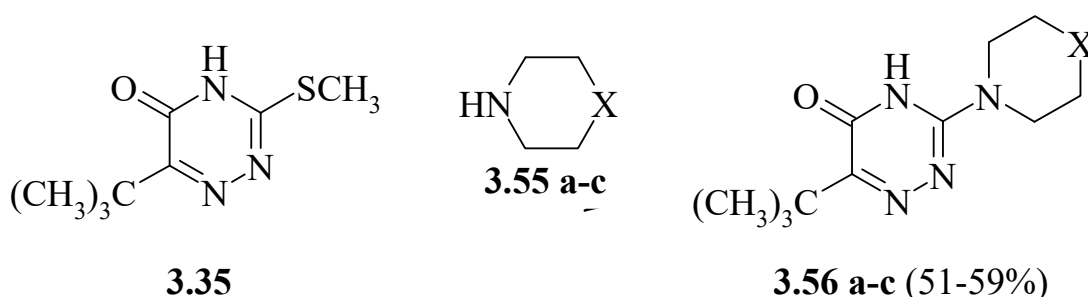
Схема 3.16



Продукти було одержано з прийнятною чистотою та було надалі використано в біологічних дослідженнях. Ці сполуки було протестовано на анксиолітичні та антиневротичні властивості. Через наявність в структурі молекул 2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)етан-1-амінового фрагменту ці речовини було перевірено саме на таку активність за допомогою методу часткових (парціальних) агоністів ГАМК-рецепторів. В якості молекул-порівнянь було обрано добре відомі лікарські препарати діазепам та гідазепам.

Для більш повного розуміння зв'язків хімічна будова – фармакологічна дія нами були синтезовані більш прості структурні аналоги речовин **3.19 j-l** на основі реакції нуклеофільного заміщення діючої речовини метрибузину **3.35** з циклічними вторинними амінами **3.55 a-c** (Схема 3.16). Реакції проводили сплавленням на масляній бані еквімолярних кількостей вихідних реагентів без розчинника при температурі 85 °С (через низьку температуру кипіння одного з реагентів, а саме піролідину) протягом 7 годин. Фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики синтезованих сполук **3.56 a-c** наведені в експериментальній частині цього розділу.

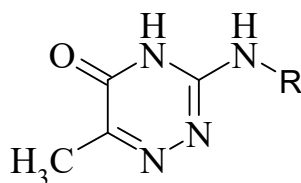
Схема 3.16



Де **3.55** та **3.56** X= а) зв'язок, b) CH₂, c) O

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу похідних 6-метил-3-арил(алкиларил)аміно-4H-[1,2,4]-триазин-5-онів 3.2 a-v, 3.3, 3.6 a-b, 3.7 a-b, 3.8 та 3.9 a,b



Суміш 1.57 г (0.01 моль) 6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.1** та 0.01 моль відповідного ароматичного, гетероциклічного або алкільного аміну нагрівали на масляній бані при температурі 170-180°C протягом двох-трьох годин в атмосфері аргону. Метилмеркаптан, що виділявся, поглинали та дегазували за допомогою розчину дихромату калію в 20%-й сірчаній кислоті. По охолодженні, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, кристалічний осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, сушили.

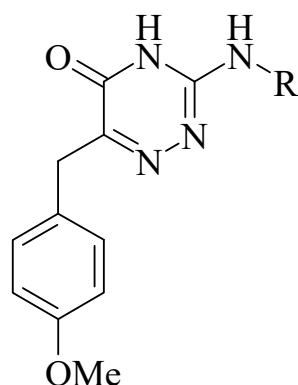
Очищали кристалізацією з відповідного розчинника. Фізико-хімічні та спектральні характеристики наведені в таблиці 3.1.

Синтез 3-циклопентиламіно-6-метил-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону 3.4 а. Суміш 1.57 г (0.01 моль) 6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.1** та 2.55 г (0.03) моль циклопентиламіну нагрівали на масляній бані при температурі 100°C протягом чотирех годин в атмосфері аргону. По охолодженні, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, кристалічний осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Фізико-хімічні та спектральні характеристики наведені в таблиці 3.1.

Синтез 3-циклогексиламіно-6-метил-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону 3.4 б. Суміш 1.57 г (0.01 моль) 6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.1** та 2.97 г (0.03) моль циклогексиламіну нагрівали на масляній бані при температурі 130°C протягом чотирех годин в атмосфері аргону. По охолодженні, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, кристалічний осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Фізико-хімічні та спектральні характеристики наведені в таблиці 3.1.

Синтез 3-аліламіно-6-метил-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону 3.4 в. Суміш 1.57 г (0.01 моль) 6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.1** та 2.85 г (0.05) моль циклогексиламіну нагрівали на масляній бані при температурі 130°C протягом дванадцяти годин в атмосфері аргону. По охолодженні, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, кристалічний осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Фізико-хімічні та спектральні характеристики наведені в таблиці 3.1.

Загальна методика синтезу похідних 6-(4-метоксибензил)-3-арил(алкиларил)аміно-4H-[1,2,4]-триазин-5-онів 3.17 а-і, 3.18, 3.19 j-l, 3.20, 3.21, 3.22 т.п та 3.23.



Суміш 1.32 г (0.005 моль) 6-(4-метоксибензил)-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.16** та 0.005 моль відповідного ароматичного, гетероциклічного або алкільного аміну нагрівали на масляній бані при температурі 170-180°C протягом двох-трьох годин в атмосфері аргону. Метилмеркаптан, що виділявся, поглинали та дегазували за допомогою розчину дихромату калію в 20%-й сірчаній кислоті. По охолодженні, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, кристалічний осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, сушили. Очищали кристалізацією з відповідного розчинника.

6-(4-метоксибензил)-3-феніламіно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он (3.17a). Вихід 63 %, (з пропанову-2). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 2H, CH₂), 6.83 and 7.17 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.6 Hz), 7.05 - 7.49 (м, 5H, Ph), 9.23 (с, 1H, NH), 12.0 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 35.1, 55.0, 113.7, 121.3, 123.6, 128.8, 129.3, 130.1, 137.7, 149.1, 153.4, 157.9, 162.4. Аналітичний розрахунок C₁₇H₁₆N₄O₂, % N 18.2. Знайдено, % N 18.4. MS m/z : 309.1 [M⁺].

6-(4-метоксибензил)-3-*n*-толіламіно-4*H*-[1,2,4]триазин -5-он (3.17b). Вихід 65 %, т.пл. 236-238 °C (етанол). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 2H, CH₂), 6.83 and 7.17 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.5 Hz), 7.12 and 7.34 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.0 Hz), 9.11 (с, 1H, NH), 12.0 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 20.9, 35.5, 55.5, 114.1, 122.0, 129.6, 129.8, 130.5, 133.3, 135.4, 149.3, 153.9, 158.3, 162.9. Аналітичний розрахунок C₁₈H₁₈N₄O₂, % N 17.4. Знайдено, % N 17.3. MS m/z : 323.1 [M⁺].

6-(4-метоксибензил)-3-(4-метоксифеніламіно)-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он 3.17c. Вихід 61 %, (з етанолу). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 2H, CH₂), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 6.83 and 7.16 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.5 Hz),

6.89 and 7.32 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.8$ Hz), 9.02 (с, 1H, NH), 11.9 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35.5, 55.4, 55.7, 114.1, 114.4, 124.4, 129.8, 149.2, 154.2, 156.5, 158.3, 163.0. Аналітичний розрахунок C₁₈H₁₈N₄O₃, % N 16.5. Знайдено, % N 16.3. MS *m/z*: 339.1 [M⁺].

3-(4-етоксибензіламіно)-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.17d).

Вихід 57 %, (з етанолу). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.30 (t, 3H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Hz), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 2H, CH₂), 3.99 (q, 3H, OCH₂CH₃, $J = 7.0$ Hz), 6.83 and 7.16 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.6$ Hz), 6.88 and 7.31 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.8$ Hz), 9.01 (с, 1H, NH), 11.9 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.7, 35.1, 55.0, 113.7, 114.5, 124.0, 129.4, 130.0, 130.1, 148.8, 153.8, 155.4, 157.8, 162.5. Аналітичний розрахунок C₁₉H₂₀N₄O₃, % N 15.9. Знайдено, % N 15.7. MS *m/z*: 353.1 [M⁺].

3-(4-фторбензіламіно)-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.17e).

Вихід 66 %, т.пл. 294-296 °C (етанол). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 2H, CH₂), 6.83 and 7.14 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.5$ Hz), 7.18 - 7.49 (м, 4H, C₆H₄), 9.23 (с, 1H, NH), 12.1 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35.1, 55.0, 113.7, 115.3, 115.5, 123.7, 123.8, 129.3, 130.1, 133.8, 149.1, 153.5, 157.6, 157.9, 159.6, 162.4. Аналітичний розрахунок C₁₇H₁₅FN₄O₂, % N 17.2. Знайдено, % N 17.4. MS *m/z*: 327.0 [M⁺].

3-(4-хлорбензіламіно)-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.17f).

Вихід 73 %, (з етанолу). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.74 (с, 2H, CH₂), 6.83 and 7.17 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.3$ Hz), 7.36 and 7.53 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.6$ Hz), 9.36 (с, 1H, NH), 12.1 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35.1, 55.0, 113.7, 122.7, 127.3, 128.6, 129.2, 130.1, 136.8, 149.3, 153.2, 157.9, 161.4, 163.0. Аналітичний розрахунок C₁₇H₁₅ClN₄O₂, % N 16.3. Знайдено, % N 16.1. MS *m/z*: 343.0 [M⁺].

3-(2,3-дихлорбензіламіно)-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]тріазин-5-он 3.17g.

Вихід 56 %, (з етанолу). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 2H, CH₂), 6.84 та 7.16 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.3$ Hz), 7.33 - 7.55 (м, 3H, C₆H₃), 8.66 (с, 1H, NH), 12.2 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35.0,

55.0, 113.6, 122.7, 127.2, 128.6, 129.2, 130.1, 136.8, 149.2, 153.2, 157.9, 161.3, 163.1. Аналітичний розрахунок $C_{17}H_{14}Cl_2N_4O_2$, % N 14.8. Знайдено, % N 14.9. MS m/z: 378.8 [M⁺].

3-(2,3-диметилфеніламіно)-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он 3.17
Вихід 59 %, (з етанолу). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.06 (с, 3H, CH₃), 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.70 (с, 5H, CH₂+OCH₃), 6.83 and 7.16 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.5 Hz), 7.06 - 7.12 (м, 3H, C₆H₃), 8.78 (с, 1H, NH), 12.0 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.0, 20.2, 35.0, 55.0, 113.7, 124.7, 125.7, 127.9, 129.4, 130.1, 132.8, 134.8, 137.4, 148.8, 154.5, 157.8, 162.7. Аналітичний розрахунок $C_{19}H_{20}N_4O_2$, % N 16.6. Знайдено, % N 16.8. MS m/z: 337.0 [M⁺].

3-(Бензо[1,3]діоксол-5-іламіно)-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.17i). Вихід 63 %, (з диметилформаміду). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.72 (с, 2H, CH₂), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 5.98 (с, 2H, OCH₂O), 6.77 - 7.18 (м, 7H, C₆H₄+C₆H₃), 9.00 (с, 1H, NH), 11.8 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок $C_{18}H_{16}N_4O_4$, % N 15.9. Знайдено, % N 16.0.

6-(4-метоксибензил)-3-(піридин-3-іламіно)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.18).
Вихід 69 %, (з етанолу). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 2H, CH₂), 6.83 and 7.17 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.3 Hz), 7.33 - 8.64 (м, 4H, C₅H₄N), 9.45 (с, 1H, NH), 12.3 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 35.5, 55.5, 114.1, 123.9, 129.0, 129.6, 130.5, 131.1, 143.3, 144.8, 149.9, 153.8, 158.3, 162.7. Аналітичний розрахунок $C_{16}H_{15}N_5O_2$, % N 22.6. Знайдено, % N 22.8. MS m/z: 310.0 [M⁺].

6-(4-метоксибензил)-3-піролідин-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.19j). Вихід 53 %, (з етанолу). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.86 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.32 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.69 (с, 5H, CH₂+OCH₃), 6.82 and 7.14 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8.5 Hz), 12.1 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.7, 35.0, 46.0, 55.0, 113.6, 129.6, 130.1, 147.9, 152.8, 157.8, 162.3. Аналітичний розрахунок $C_{15}H_{18}N_4O_2$, % N 19.6. Знайдено, % N 19.5. MS m/z: 287.1 [M⁺].

6-(4-метоксибензил)-3-піперидин-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.19k). Вихід 57 %, т.пл. 248-249°C (етанол). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.47-1.58 (м,

6H, CH₂CH₂CH₂), 3.49 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.70 (с, 5H, CH₂+OCH₃), 6.82 and 7.15 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.3$ Hz), 12.2 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₁₆H₂₀N₄O₂, % N 18.6. Знайдено, % N 18.8. 301.0 [M⁺].

6-(4-метоксибензил)-3-морфолін-4-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.19l). Вихід 61 %, т.пл. 251-252°C (етанол). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.48 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.62 (м, 4H, CH₂OCH₂), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (с, 2H, CH₂), 6.83 and 7.15 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.6$ Hz), 12.4 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₁₅H₁₈N₄O₃, % N 18.5. Знайдено, % N 18.4. MS m/z: 303.1 [M⁺].

6-(4-метоксибензил)-3-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.20). Вихід 55 %, (з етанолу). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.64 (м, 2H, CH₂), 3.02(м, 2H, CH₂), 3.47 (м, 4H, CH₂NCH₂), 3.61 (м, 4H, CH₂OCH₂), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 2H, CH₂), 6.84 and 7.16 (д-д, 4H, C₆H₄, $J = 8.6$ Hz), 7.53 (с, 1H, NH), 12.3 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₁₇H₂₃N₅O₃, % N 20.3. Знайдено, % N 20.5. MS m/z: 346.0 [M⁺].

3-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-аміно]-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.21). Вихід 60 %, (з диметилформаміду). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.72 (с, 2H, CH₂), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 5.98 (с, 2H, OCH₂O), 6.77 - 7.18 (м, 7H, C₆H₄+C₆H₃), 9.00 (с, 1H, NH), 11.8 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₁₉H₁₈N₄O₄, % N 15.3. Знайдено, % N 15.1. MS m/z: 367.0 [M⁺].

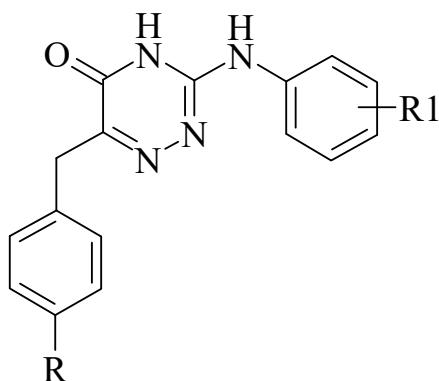
6-(4-метоксибензил)-3-фенілетиламіно-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.22 m). Вихід 59 %, (з етанолу). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.77 (м, 2H, CH₂), 3.39 (м, 2H, CH₂), 3.67 (с, 2H, CH₂), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 6.81 - 7.31 (м, 10H, C₆H₄+C₆H₅+NH), 11.9 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₁₉H₂₀N₄O₂, % N 16.6. Знайдено, % N 16.5. MS m/z: 337.0 [M⁺].

3-[2-(3,4-диметоксифеніл)-етиламіно]-6-(4-метоксибензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.22n). Вихід 64 %, т.пл. 197-198 °C (етанол). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.41 (м, 2H, CH₂), 3.67 (с, 2H, CH₂), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 6.69 - 7.15 (м, 8H, C₆H₄+C₆H₅+NH), 11.7 (с, 1H, NH). Аналітичний розрахунок C₂₁H₂₄N₄O₄, % N 14.1. Знайдено, % N 11.3. MS m/z: 397.0 [M⁺].

Синтез 6-(4-метилбензил)-3-циклогексиламіно-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (3.28d). Суміш 1.24 г (0.005 моля) 6-(4-метилбензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (3.27a) та 0.75 г (0.0075 моля) циклогексиламіну нагрівали на масляній бані при 130°C протягом 5 годин. Після охолодження, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, відфільтровували. Очищали кристалізацією з етанолу. Вихід 61%, т.пл. 277-278 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (с, 1H), 7.33 – 6.96 (м, 5H), 3.67 (с, 2H), 3.58 (с, 1H), 2.23 (с, 3H), 1.86 – 1.73 (м, 2H), 1.72 – 1.61 (м, 2H), 1.58 – 1.48 (м, 1H), 1.36 – 1.06 (м, 5H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.13, 155.06, 148.02, 135.53, 135.18, 129.31, 129.18, 48.54, 35.84, 32.69, 25.52, 24.69, 21.06. Anal. calcd for C₁₇H₂₂N₄O (298.18), %: C 68.43, H 7.43, N 18.78. Знайдено, %: C 68.29, H 7.47, N 18.63. MS (ES-API), m/z: 299.2 [M+H]⁺.

Синтез 6-(4-ізопропілбензил)-3-циклопентиламіно-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (3.28e). Суміш 1.38 г (0.005 моля) 6-(4-ізопропілбензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (3.27b) та 0.64 г (0.0075 моля) циклопентиламіну нагрівали на масляній бані при 100°C протягом 5 годин. Після охолодження, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, відфільтровували. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 59%, т.пл. > 300 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (с, 1H), 7.14 (д, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (д, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (с, 1H), 4.05 – 4.00 (м, 1H), 3.69 (с, 2H), 2.87 – 2.80 (м, 1H), 1.93 – 1.86 (м, 2H), 1.71 – 1.64 (м, 2H), 1.59 – 1.53 (м, 2H), 1.48 – 1.40 (м, 2H), 1.20 (д, *J* = 7.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.04, 155.21, 148.43, 146.67, 135.54, 129.46, 126.56, 51.83, 35.91, 33.54, 32.69, 24.43, 23.71. Anal. calcd for C₁₈H₂₄N₄O (312.20), %: C 69.20, H 7.74, N 17.93. Знайдено, %: C 69.41, H 7.65, N 17.74. MS (ES-API), m/z: 313.2 [M+H]⁺.

Загальна методика синтезу похідних 6-(4-R-бензил-3-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 3.29 f-х.



Суміш 0.005 моль відповідного 6-(4-R-бензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (**3.27a-c**) та 0.005 моль відповідного ароматичного аміну нагрівали на масляній бані без розчинника при температурі 170-180⁰С протягом однієї-двох годин в атмосфері аргону. Метилмеркаптан, який виділявся у результаті реакції, поглинався за допомогою розчину дихромату калію в 20%-ній сульфатній кислоті. Потім реакційну суміш залишали на ніч при кімнатній температурі. Отриманий твердий продукт розтирали з пропанолом-2 та очищали кристалізацією з відповідного розчинника.

6-(4-Метилбензил)-3-феніламіно-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29f). Вихід 79%, т.пл. >300 °С (Метанол). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (с, 1H), 9.46 (с, 1H), 7.50 (д, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (м, 2H), 7.14 (д, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (м, 3H), 3.75 (с, 2H), 2.24 (с, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.31, 153.51, 148.72, 137.73, 135.17, 134.36, 128.87, 128.75, 128.69, 123.35, 120.75, 35.49, 20.58. Anal. calcd for C₁₇H₁₆N₄O (392.13), %: C 69.85, H 5.52, N 19.17. Знайдено, %: C 70.02, H 5.59, N 19.06. MS (ES-API), *m/z*: 293.2 [M+H]⁺.

3-((2-Фторфеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29g.) Вихід 81%, т.пл. 273-274⁰С (ДМФ). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.45 (с, 1H), 9.14 (с, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.30 – 7.00 (м, 7H), 3.75 (с, 2H), 2.24 (с, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.24, 154.65 (д, ¹*J*_{CF} = 245.7 Hz), 153.76, 148.98, 135.18, 134.28, 128.85, 128.74, 125.67 (д, ³*J*_{CF} = 6.3 Hz), 125.21, 125.06, 124.38 (д, ⁴*J*_{CF} = 2.5 Hz), 115.52 (д, ²*J*_{CF} = 18.9 Hz), 35.42, 20.57. Anal. calcd for C₁₇H₁₅FN₄O (310.12), %: C 65.80, H 4.87, N 18.05. Знайдено, %: C 65.64, H 4.92, N 18.25. MS (ES-API), *m/z*: 311.0 [M+H]⁺.

3-((3-Фторфеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29h).

Вихід 83%, т.пл. 280-281°C (ДМФ). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.43 (с, 1H), 9.84 (с, 1H), 7.60 (д, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (м, 1H), 7.23 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 (д, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.07 (д, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.87 (т, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.76 (с, 2H), 2.24 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.57 (д, $^1J_{\text{CF}} = 242$ Hz), 162.55, 153.74, 149.54, 140.22 (д, $^3J_{\text{CF}} = 11$ Hz), 135.71, 134.74, 130.75 (д, $^3J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 129.40, 129.26, 116.57, 110.03 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 107.70 (д, $^2J_{\text{CF}} = 28$ Hz), 35.99, 21.08. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ (310.12), %: C 65.80, H 4.87, N 18.05. Знайдено, %: C 65.69, H 4.4.95, N 17.88. MS (ES-API), m/z : 311.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-((4-Фторофеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29i).

Вихід 86%, т.пл. 293-294°C (Етанол). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28+12.21 (с+с, 1H, NH, tautomers), 9.51+9.42 (с+с, 1H, NH, tautomers), 7.56 – 7.44 (м, 2H), 7.22 – 7.00 (м, 6H), 3.75 (с, 2H), 2.25 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.27, 158.38 (д, $^1J_{\text{CF}} = 240.7$ Hz), 153.53, 148.79, 135.15, 134.33, 133.91 (д, $^4J_{\text{CF}} = 1.3$ Hz), 128.86, 128.72, 123.11 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz), 115.28 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.7$ Hz), 35.45, 20.56. Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ (310.12), %: C 65.80, H 4.87, N 18.05. Знайдено, % C 65.98, H 4.80, N 18.13. MS (ES-API), m/z : 311.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(4-Метилбензил)-3-(о-толіламіно)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29j). Вихід 67%, т.пл. 256-257°C (ДМФ). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 7.48 – 7.39 (м, 1H), 7.26 – 6.98 (м, 7H), 3.74 (с, 2H), 2.24 (с, 3H), 2.21 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.04, 154.74, 149.15, 135.63, 134.96, 133.24, 130.90, 129.36, 129.22, 126.75, 126.31, 126.17, 35.90, 21.06, 18.29; a missing signal is apparently masked by the peaks at 129 ppm. Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (306.15), %: C 70.57, H 5.92, N 18.29. Знайдено, % C 70.71, H 5.80, N 18.45. MS (ES-API), m/z : 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(4-Метилбензил)-3-(м-толіламіно)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29k). Вихід 71%, т.пл. 277-278°C (Метанол). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (с, 1H), 9.34 (с, 1H), 7.32 – 7.27 (м, 2H), 7.19 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (д, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.07 (д, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.89 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.75 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.25 (с, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 162.83, 153.96, 149.27, 138.50, 138.06, 135.70, 134.90, 129.40, 129.27, 129.10, 124.77, 121.97, 118.72, 35.99, 21.61, 21.10.

Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₄O (306.15), %: C 70.57, H 5.92, N 18.29. Знайдено, %: C 70.67, H 5.83, N 18.11. MS (ES-API), m/z: 307.0 [M+H]⁺.

3-((2,5-Диметилфеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он

(3.29l). Вихід 67%, т.пл. 254-255 °С (ДМФ). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (с, 1H), 8.77 (с, 1H), 7.19 (с, 1H), 7.13 – 7.07 (м, 3H), 7.05 (д, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (д, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.70 (с, 2H), 2.22 (с, 6H), 2.12 (с, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.03, 154.77, 149.08, 135.85, 135.62, 135.31, 134.97, 130.72, 130.19, 129.35, 129.21, 126.93, 126.84, 35.89, 21.05, 21.02, 17.85. Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₄O (320.16), %: C 71.23, H 6.29, N 17.49. Знайдено, %: C 71.08, H 6.34, N 17.65. MS (ES-API), m/z: 321.2 [M+H]⁺.

3-((2-Метоксифеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он

(3.29m). Вихід 74%, т.пл. 218-219 °С (Метанол). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (с, 1H), 8.59 (с, 1H), 7.99 (д, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 6.99 (м, 6H), 6.96 – 6.88 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.74 (с, 2H), 2.24 (с, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.80, 154.13, 150.47, 149.02, 135.70, 134.92, 129.36, 129.28, 126.60, 124.93, 122.71, 120.85, 111.75, 56.31, 35.97, 21.11. Anal. calcd for C₁₈H₁₈N₄O₂ (322.14), %: C 67.07, H 5.63, N 17.38. Знайдено, %: C 67.21, H 5.57, N 17.53. MS (ES-API), m/z: 323.2 [M+H]⁺.

3-((2,4-Диметоксифеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он

(3.29n). Вихід 69%, т.пл. 190-192 °С (Етанол). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.30+12.25 (s+c, 1H, NH, tautomers), 8.52+8.51 (s+c, 1H, tautomers), 7.59 (д, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.12 (д, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.06 (д, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.63 (с, 1H), 6.50 (д, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.71 (с, 2H), 2.24 (с, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.47, 157.42, 154.20, 152.58, 148.24, 135.11, 134.50, 128.81, 128.71, 125.09, 118.53, 104.30, 98.97, 55.74, 55.31, 35.41, 20.56. Anal. calcd for C₁₉H₂₀N₄O₃ (352.15), %: C 64.76, H 5.72, N 15.90. Знайдено, %: C 64.97, H 5.77, N 15.70. MS (ES-API), m/z: 353.2 [M+H]⁺.

3-((2,5-Диметоксифеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он

(3.29o). Вихід 65%, т.пл. 236-237 °С (ДМФ). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.51 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 7.82 (д, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.14 (д, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (д,

$J = 7.6$ Hz, 2H), 6.96 (д, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.62 (дд, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.79 (с, 3H), 3.75 (с, 2H), 3.69 (с, 3H), 2.25 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.61, 154.00, 153.53, 149.08, 144.24, 135.71, 134.89, 129.36, 129.28, 127.68, 112.32, 109.20, 107.88, 56.87, 55.89, 36.00, 21.09. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (352.15), %: C 64.76, H 5.72, N 15.90. Знайдено, % C 64.85, H 5.65, N 16.09. MS (ES-API), m/z : 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-((3,4-Диметоксифеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29p). Вихід 75%, т.пл. 211-212 °C (ДМФ). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (с, 1H), 9.52 (с, 1H), 7.17 – 7.10 (м, 3H), 7.07 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.99 (дд, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (д, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.77 – 3.70 (м, 8H), 2.25 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.83, 154.40, 149.17, 148.95, 146.01, 135.66, 135.00, 131.21, 129.39, 129.26, 114.24, 112.63, 107.34, 56.26, 56.02, 36.00, 21.10. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (352.15), %: C 64.76, H 5.72, N 15.90. Знайдено, % C 64.58, H 5.78, N 16.00. MS (ES-API), m/z : 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-((2-Етоксифеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29q) Вихід 70%, т.пл. 250-251 °C (ДМФ). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.67 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 7.98 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.10 – 7.00 (м, 4H), 6.91 (т, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (с, 2H), 2.24 (с, 3H), 1.34 (т, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.80, 154.22, 149.67, 149.03, 135.67, 134.99, 129.30, 129.26, 126.89, 124.86, 122.76, 120.76, 112.80, 64.56, 35.97, 21.09, 15.11. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (336.16), %: C 67.84, H 5.99, N 16.67. Знайдено, %: C 67.70, H 6.08, N 16.84. MS (ES-API), m/z : 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-((4-Етоксифеніл)аміно)-6-(4-метилбензил)-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.29r) Вихід 79%, т.пл. 246-247 °C (ДМФ). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (с, 1H), 9.30 (с, 1H), 7.35 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.13 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.07 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.88 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.74 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 1.41 – 1.26 (м, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.92, 155.64, 154.33, 149.04, 135.65, 135.02, 130.68, 129.38, 129.25, 123.96, 115.00, 63.65, 35.98, 21.10, 15.15. Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (336.16), %: C 67.84, H 5.99, N 16.67. Знайдено, % C 68.01, H 5.84, N 16.76. MS (ES-API), m/z : 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(4-((6-(4-Метилбензил)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-3-іл)аміно)феніл ацетамід (3.29s).** Вихід 71%, т.пл. 295-296 °С (ДМФ). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (с, 1H), 9.94 (с, 1H), 9.39 (с, 1H), 7.52 (д, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (д, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (д, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (д, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.74 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.02 (с, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.50, 162.86, 154.10, 149.13, 135.88, 135.67, 134.95, 133.02, 129.38, 129.26, 122.27, 119.87, 35.98, 24.38, 21.10. Anal. calcd for C₁₉H₁₉N₅O₂ (349.15), %: C 65.32, H 5.48, N 20.04. Знайдено, %: C 65.10, H 5.57, N 20.27. MS (ES-API), *m/z*: 349 [M+H]⁺.

Метил 4-((6-(4-метилбензил)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-3-іл)аміно)бензоат (3.29t). Вихід 75%, т.пл. 269-271 °С (ДМФ). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.67 (с, 1H), 10.11 (с, 1H), 7.90 (д, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.76 – 7.68 (м, 2H), 7.15 (д, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (д, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.78 (с, 2H), 2.25 (с, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.78, 162.12, 153.34, 149.26, 142.84, 135.17, 134.27, 130.11, 128.86, 128.73, 123.35, 119.07, 51.79, 35.53, 20.56. Anal. calcd for C₁₉H₁₈N₄O₃ (350.14), %: C 65.13, H 5.18, N 15.99. Знайдено, %: C 65.02, H 5.11, N 16.28. MS (ES-API), *m/z*: 351.2 [M+H]⁺.

Етил 4-((6-(4-метилбензил)-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-тріазин-3-іл)аміно)бензоат (3.29u). Вихід 77%, т.пл. 278-279 °С (Етанол). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.51 (с, 1H), 10.06 (с, 1H), 7.89 (д, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (д, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (д, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (д, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.27 (кв, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (с, 2H), 2.23 (с, 3H), 1.29 (т, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.78, 162.52, 153.63, 149.74, 143.09, 135.71, 134.68, 130.60, 129.38, 129.26, 124.33, 119.68, 60.86, 35.99, 21.06, 14.68. Anal. calcd for C₂₀H₂₀N₄O₃ (364.15), %: C 65.92, H 5.53, N 15.38. Знайдено, %: C 66.07, H 5.46, N 15.52. MS (ES-API), *m/z*: 365.2 [M+H]⁺.

3-((3,4-Диметоксифеніл)аміно)-6-(4-ізопропілбензил)-4H-[1,2,4]-тріазин-5-он (3.29v). Вихід 73%, т.пл. 211-212 °С (Етанол). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (с, 1H), 9.06 (с, 1H), 7.14 (д, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (д, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (с, 1H), 6.93 (д, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (д, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.66 (м, 8H), 2.81 (г, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.14 (д, *J* = 7.0 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ

162.52, 153.71, 148.67, 148.64, 146.21, 145.82, 134.81, 130.27, 128.95, 126.05, 114.65, 111.97, 107.63, 55.68, 55.44, 35.50, 33.03, 23.87. Anal. calcd for $C_{21}H_{24}N_4O_3$ (380.18), %: C 66.30, H 6.36, N 14.73. Знайдено, % C 66.38, H 6.30, N 14.84. MS (ES-API), m/z : 381.2 $[M+H]^+$.

6-(4-Фторбензил)-3-((4-фторфеніл)аміно)-4H-[1,2,4]-триазин-5-он (3.29w).

Вихід 79%, т.пл. 297-298 °C (Етанол). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (с, 1H), 9.27 (с, 1H), 7.49 (дд, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 2H), 7.30 (дд, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 2H), 7.16 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.10 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.80 (с, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162.88, 161.45 (д, $^1J_{CF} = 243$ Hz), 159.11 (д, $^1J_{CF} = 241$ Hz), 154.01, 149.22, 134.27, 134.04 (д, $^4J_{CF} = 3$ Hz), 131.41 (д, $^3J_{CF} = 8$ Hz), 124.29 (д, $^3J_{CF} = 8$ Hz), 115.83 (д, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 115.38 (д, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 35.59. Anal. calcd for $C_{16}H_{12}F_2N_4O$ (314.10), %: C 61.14, H 3.85, N 17.83. Знайдено, % C 61.01, H 3.92, N 17.93. MS (ES-API), m/z : 315.0 $[M+H]^+$.

3-((2,3-Диметилфеніл)аміно)-6-(4-фторбензил)-4H-[1,2,4]-триазин-5-он

(3.29x). Вихід 71%, т.пл. 257-258 °C (Етанол). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 7.32 – 7.25 (м, 2H), 7.14 – 7.06 (м, 5H), 3.77 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.07 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163.16, 161.42 (д, $^1J_{CF} = 242$ Hz), 155.04, 148.91, 137.83, 135.19, 134.18 (д, $^4J_{CF} = 4$ Hz), 133.35, 131.39 (д, $^3J_{CF} = 8$ Hz), 128.38, 126.15, 125.22, 115.35 (д, $^2J_{CF} = 21$ Hz), 35.54, 20.60, 14.45. Anal. calcd for $C_{18}H_{17}FN_4O$ (324.14), %: C 66.65, H 5.28, N 17.27. Знайдено, % C 66.54, H 5.38, N 17.48. MS (ES-API), m/z : 325.2 $[M+H]^+$.

Синтез 6-(4-Ізопропілбензил)-3-((2-морфоліноетил)аміно)-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону (3.29 y). Суміш 1.38 г (0.005 моля) 6-(4-ізопропілбензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (**3.27b**) та 0.65 г (0.005 моля) 2-морфоліноетиламіну нагрівали на масляній бані при 170°C протягом 2-х годин. Після охолодження, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, відфільтровували. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 62%, т.пл. 273-274 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (с, 1H), 7.14 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.10 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.56 (с, 1H), 3.71 (с, 2H), 3.56 (т, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.30 (с, 2H), 2.88 – 2.76 (м, 1H), 2.47 – 2.33 (м, 6H), 1.22 – 1.11 (м, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-

d_6) δ 163.02, 155.69, 148.32, 146.64, 135.53, 129.34, 126.51, 66.61, 57.35, 53.58, 37.08, 35.85, 33.50, 24.38. Anal. calcd for $C_{19}H_{27}N_5O_2$ (357.22), %: C 63.84, H 7.61, N 19.59. Знайдено, %: C 63.99, H 7.53, N 19.42. MS (ES-API), m/z : 358.2 $[M+H]^+$.

Синтез 2-(4-Метилбензил)-3H-[1,2,4]триазино[3,2-b]хіназолін-3,10(4H)-діону (3.32). Суміш 1.24 г (0.005 моля) 6-(4-метилбензил)-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (**3.27b**) та 0.65 г (0.005 моля) антранілової кислоти нагрівали на масляній бані при 180°C протягом 2-х годин. Після охолодження, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, відфільтровували. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 59%, т.пл. 268-269 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (с, 1H), 8.10 (дд, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (ддд, $J = 8.5, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.95 (с, 2H), 2.24 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157.11, 153.88, 136.33, 136.08, 133.58, 129.43, 129.34, 128.19, 124.54, 36.33, 21.07. Anal. calcd for $C_{18}H_{14}N_4O_2$ (318.11), %: C 67.92, H 4.43, N 17.60. Знайдено, % C 67.81, H 4.53, N 17.47. MS (ES-API), m/z : 319.20 $[M+H]^+$.

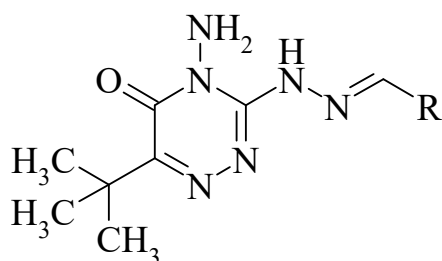
Синтез 6-(трет-бутил)-3-метилтіо-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (3.35). До розчину 19.3 г (0.09 моль) 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.33** в суміші 45 мл концентрованої HCl та 200 мл етанолу при охолодженні до 0-5°C додавали при перемішуванні розчин 12.7 г (0.184 моль) нітриту натрію 50 мл води. Потім отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин і нагрівали до кімнатної температури протягом додаткового часу. Осад, що утворився, відфільтровували, кристалізували з етанолу. Вихід 16.0 г (89%), т.пл. 239-240 °C. Вирахувано, % $C_8H_{13}N_3OS$: N 21.09. Знайдено, %: N 21.31. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.49 (с, 3H, SCH₃), 13.6 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4, 26.8, 36.3, 151.7, 159.1, 162.3.

Синтез 6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону 3.36.

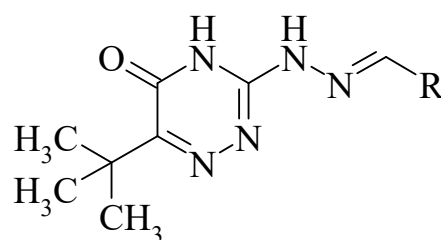
До розчину 16.0 г (0.08 моль) 6-(трет-бутил)-3-метилтіо-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.35** в 250 мл ізопропілового спирту додавали 20 мл 80%-го гідразингідрату. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником

протягом 3-х годин. Після охолодження кристалічну тверду речовину, що утворилася, відфільтрували, промивали ізопропіловим спиртом і сушили у вакуумі. Вихід 11.6 г (79%), т.пл. 261-262 °С (EtOH). Вирахувано, % C₇H₁₃N₅O: N 38.23. Знайдено, %: N 38.52. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (с, 9H, C(CH₃)₃), 4.3 (уш. с, 2H, NH₂), 8.3 (с, 1H, NH), 12.0 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.6, 36.5, 150.8, 153.7, 162.0.

Загальна методика синтезу похідних 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-(*R*-іліденгідразоно)-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 3.37a,b; 3.38c-l, 3.39 та 6-(трет-бутил)-3-(*R*-іліденгідразоно)-4H-[1,2,4]триазин-5-ону та 3.41a,b; 3.42c-o, 3.43.



3.37 a,b; 3.38 c-l, 3.39



3.41 a,b; 3.42 c-o, 3.43

До 1.19 г (0.006) моль 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.34**, або до 1.10 г (0.006) моль 6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.36** в 50 мл етанолу додавали 0.006 моль відповідного альдегіду та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після чого її упарювали до об'єму 15 мл. Після охолодження до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом, сушили на повітрі та перекристалізовували з етанолу або пропанолу-2.

4-Аміно-6-(трет-бутил)-3-(фуран-2-ілметиленгідразоно)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.37a). Вихід 1.52 г (55%), т.пл. 196-197 °С (*i*-PrOH). Вирахувано, % C₁₂H₁₆N₆O₂: N 30.42. Знайдено, %: N 30.63. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.72 (с, 2H, NH₂), 6.58-7.72 (м, 3H, furyl), 8.13 (с, 1H, =CH), 12.1 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28.4, 37.8, 112.4, 118.6, 134.4, 144.1, 148.8, 150.7, 153.1, 159.6.

4-Аміно-6-(трет-бутил)-3-(тіофен-2-ілметиленгідразоно)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.37b). Вихід 1.66 г (57%), т.пл. 177-178 °С (*i*-PrOH).

Вирахувано, % $C_{12}H_{16}N_6OS$: N 28.75. Знайдено, %: N 28.68. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.97 (с, 2H, NH_2), 7.16 (т, J 4.4 Hz, 1H, H-4 thienyl), 7.56 (д, J 3.9 Hz, 1H, thienyl), 7.77 (д, J 5.1 Hz, 1H, thienyl), 8.06 (с, 1H, =CH), 12.6 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 28.7, 36.7, 124.0, 126.7, 128.3, 130.2, 144.6, 151.2, 153.0, 159.4.

4-Аміно-3-(2-бензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.38с). Вихід 1.86 г (65%), т.пл. 136-137 °C (iPrOH). Вирахувано, % $C_{14}H_{18}N_6O$: N 29.35. Знайдено, %: N 29.11. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.77 (с, 2H, NH_2), 7.34-7.93 (м, 5H, ArH), 8.27 (с, 1H, =CH), 12.3 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 27.6, 37.1, 127.3, 128.6, 131.7, 133.1, 151.9, 158.0, 160.1, 162.3.

4-Аміно-3-(4-бромбензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.38d). Вихід 2.59 г (71%), т.пл. 203-204 °C (EtOH). Вирахувано, % $C_{14}H_{17}BrN_6O$: N 23.01. Знайдено, %: N 23.30. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.44 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 6.14 (с, 2H, NH_2), 7.01 (д, J 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.43 (д, J 8.3 Hz, 2H, ArH), 8.95 (с, 1H, =CH), 12.3 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 27.5, 36.7, 123.8, 128.1, 130.6, 131.9, 150.7, 154.8, 157.7, 163.4.

4-Аміно-3-(4-гідроксибензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.38e). Вихід 2.08 г (69%), т.пл. 203-204 °C (EtOH). Вирахувано, % $C_{14}H_{18}N_6O_2$: N 27.80. Знайдено, %, %: N 27.58. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.60 (с, 2H, NH_2), 6.75 (д, J 8.8 Hz, 4H, ArH), 7.65 (д, J 8.8 Hz, 4H, ArH), 8.15 (с, 1H, =CH), 9.28 (с, 1H, OH), 11.6 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.8, 27.6, 116.1, 125.7, 130.9, 149.8, 153.7, 159.1, 160.3, 164.5.

4-Аміно-3-(2-гідроксибензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.38f). Вихід 1.81 г (60%), т.пл. 163-164 °C (EtOH). Вирахувано, % $C_{14}H_{18}N_6O_2$: N 27.80. Знайдено, %: N 27.93. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.79 (с, 2H, NH_2), 6.83-7.57 (м, 4H, ArH), 8.49 (с, 1H, =CH), 9.91 (с, 1H, OH), 12.5 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 27.6, 26.8, 116.9, 117.8, 121.9, 125.7, 132.8, 145.7, 150.7, 153.8, 156.2, 159.7.

4-Аміно-3-(4-гідрокси-3-метоксибензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.38g). Вихід 2.16 г (65%), т.пл. 215-216 °С (EtOH). Вирахувано, % C₁₅H₂₀N₆O₃: N 25.29. Знайдено, %, %: N 25.61. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 5.77 (с, 2H, NH₂), 6.77 (д, *J* 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.10 (д, *J* 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.76 (с, 1H, H-2 benzylidene), 8.15 (с, 1H, =CH), 8.86 (с, 1H, OH), 12.3 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.6, 28.4, 58.1, 111.4, 116.5, 121.7, 129.4, 143.5, 147.8, 149.4, 150.7, 153.1, 158.7.

4-Аміно-3-(3-гідрокси-4-метоксибензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.38h). Вихід 2.09 г (63%), т.пл. 166-167 °С (EtOH). Вирахувано, % C₁₅H₂₀N₆O₃: N 25.29. Знайдено, %: N 25.45. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 5.76 (с, 2H, NH₂), 6.94 (д, *J* 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.23 (д, *J* 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.47 (с, 1H, H-2 benzylidene), 8.17 (с, 1H, =CH), 9.36 (с, 1H, OH), 12.3 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28.4, 37.7, 56.0, 111.7, 115.7, 122.1, 131.6, 146.1, 147.1, 150.6, 151.7, 153.1, 158.6.

Метил 4-(((4-аміно-6-(трет-бутил)-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-тріазин-3(2H)-іліден)гідразоно)метил]бензоат (3.38i). Вихід 2.09 г (68%), т.пл. 204-205 °С (MeOH). Вирахувано, % C₁₆H₂₀N₆O₃: N 24.40. Знайдено, %: N 24.63. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.87 (с, 3H, CO₂CH₃), 5.84 (с, 2H, NH₂), 7.97 (д, *J* 8.4 Hz, 2H, ArH), 8.13 (д, *J* 8.4 Hz, 2H, ArH), 8.37 (с, 1H, =CH), 12.5 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.5, 37.4, 61.3, 128.3, 130.7, 132.4, 138.5, 151.8, 153.7, 159.4, 162.4, 165.8.

4-Аміно-3-(2-нітробензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.38j). Вихід 2.32 г (70%), т.пл. 227-228 °С (EtOH). Вирахувано, % C₁₄H₁₇N₇O₃: N 29.59. Знайдено, %: N 29.86. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.85 (с, 2H, NH₂), 7.61-8.74 (м, 4H, ArH), 8.59 (с, 1H, =CH), 12.5 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.3, 35.7, 122.8, 128.8, 130.1, 131.7, 134.4, 143.1, 147.5, 150.7, 152.5, 158.5.

4-Аміно-3-(3-нітробензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4] триазин-5-он (3.38k). Вихід 2.42 г (73%), т.пл. 146-147 °С (EtOH). Вирахувано, % C₁₄H₁₇N₇O₃: N 29.59. Знайдено, %: N 29.52. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.83 (с, 2H, NH₂), 7.67-8.92 (м, 4H, ArH), 8.44 (с, 1H, =CH), 12.7 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.5, 36.8, 120.6, 126.4, 128.5, 132.8, 134.6, 146.2, 148.4, 151.7, 153.5, 157.5.

4-Аміно-3-(4-нітробензиліденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.38l). Вихід 2.55 г (77%), т.пл. 194-195 °С (EtOH). Вирахувано, % C₁₄H₁₇N₇O₃: N 29.59. Знайдено, %: N 29.91. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.85 (с, 2H, NH₂), 7.83 (д, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.31 (д, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.46 (с, 1H, =CH), 12.6 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.5, 38.1, 123.4, 123.5, 125.4, 125.5, 138.2, 150.1, 150.6, 153.5, 157.5, 162.5.

4-Аміно-3-(2-гідроксинафталін-1-ілметилденгідразоно)-6-(трет-бутил)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.39). Вихід 2.26 г (64%), т.пл. 234-235 °С (iPrOH). Вирахувано, % C₁₈H₂₀N₆O₂: N 23.85. Знайдено, %: N 23.58. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.91 (с, 2H, NH₂), 7.21-8.39 (м, 6H, naphthyl), 9.34 (с, 1H, =CH), 11.5 (с, 1H, OH), 12.6 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 27.6, 36.6, 107.4, 117.5, 120.6, 122.7, 126.0, 127.5, 128.6, 132.7, 133.4, 142.7, 150.2, 152.4, 158.4, 171.4.

Синтез 6-(трет-бутил)-4-((2-метоксибензиліден)аміно)-3-(2-метоксибензиліденгідразоно)-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазин-5-ону (3.40). До розчину 1.98 г (0.01 моль) 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.34** в 80 мл етанолу додавали 2.72 г (0.02 моль) 2-метоксибензальдегіду та реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 5 годин. Після чого реакційну суміш упарювали до об'єму 20 мл. Після охолодження залишкового розчину до кімнатної температури осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом, сушили та перекристалізовували з етанолу. Вихід 2.43 г (56%), т.пл. 198-199 °С. Вирахувано, % C₂₃H₂₆N₆O₃: N 19.34. Знайдено, %, %: N 19.60. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃),

3.89 (с, 3H, OCH₃), 6.96 (т, *J* 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.02 (д, *J* 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.13 (т, *J* 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.22 (д, *J* 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.36 (т, *J* 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.64 (т, *J* 7.8 Hz 1H, ArH), 8.07 (д, *J* 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.38 (д, *J* 7.8 Hz, 1H, ArH), 8.45 (с, 1H, =CH), 8.84 (с, 1H, =CH), 12.3 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 29.3, 55.4, 110.5, 115.9, 120.6, 131.6, 132.5, 142.7, 145.1, 150.5, 152.8, 156.5, 164.2.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(фуран-2-ілметилен)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.41a). Вихід 1.59 г (61%), т.пл. 253-254 °C (MeOH). Вирахувано, % C₁₂H₁₅N₅O₂: N 26.80. Знайдено, %, %: N 26.64. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31 (с, 9H, C(CH₃)₃), 6.59-7.72 (м, 3H, furyl), 7.97 (с, 1H, =CH), 11.4 (с, 1H, NH), 12.4 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.5, 37.5, 114.4, 117.7, 135.3, 142.5, 149.5, 152.4, 153.4, 164.4.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(тіофен-2-ілметилен)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.41b). Вихід 1.80 г (65%), т.пл. > 260 °C (MeOH). Вирахувано, % C₁₂H₁₅N₅OS: N 25.25. Знайдено, %: N 25.54. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.11 (т, *J* 3.9 Hz, 1H, H-5 thienyl), 7.49 (д, *J* 3.9 Hz, 1H, thienyl), 7.66 (д, *J* 5.0 Hz, 1H, thienyl), 8.23 (с, 1H, =CH), 11.6 (с, 1H, NH), 12.6 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 25.6, 39.5, 124.7, 126.5, 128.5, 132.6, 143.7, 150.6, 152.8, 164.4.

3-(2-Бензиліденгідразиніл)-6-(трет-бутил)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42c). Вихід 1.87 г (69%), т.пл. > 260 °C (MeOH). Вирахувано, % C₁₄H₁₇N₅O: N 25.81. Знайдено, %: N 25.56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.39-7.96 (м, 5H, ArH), 8.08 (с, 1H, =CH), 11.6 (с, 1H, NH), 12.8 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 25.8, 36.5, 124.4, 124.5, 127.5, 127.6, 130.7, 132.8, 150.8, 153.7, 163.1, 161.8.

3-(2-(4-Бромбензиліден)гідразиніл)-6-(трет-бутил)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42d). Вихід 2.73 г (78%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, % C₁₄H₁₆BrN₅O: N 20.00. Знайдено, %: N 20.22. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.62 (д, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.89 (д, *J* 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.01 (с, 1H,

=CH), 11.7 (с, 1H, NH), 12.8 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 25.6, 35.2, 123.9, 126.7, 129.5, 130.5, 150.9, 153.6, 160.5, 163.5.

3-(2-(4-Гідроксибензиліден)гідразиніл)-6-(трет-бутил)-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.42e). Вихід 2.18 г (76%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, % $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: N 24.38. Знайдено, %: N 24.70. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.77 (д, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.69 (д, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.94 (с, 1H, =CH), 9.64 (с, 1H, OH), 11.3 (с, 1H, NH), 12.5 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.6, 37.0, 114.6, 126.7, 132.5, 150.3, 152.9, 159.7, 160.8, 162.3, 164.1.

3-(2-(2-Гідроксибензиліден)гідразиніл)-6-(трет-бутил)-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.42f). Вихід 1.52 г (53%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, % $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: N 24.38. Знайдено, %: N 24.63. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.82-8.12 (м, 4H, ArH), 8.37 (с, 1H, =CH), 9.89 (с, 1H, OH), 11.5 (с, 1H, NH), 12.7 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.5, 35.6, 117.5, 118.6, 121.0, 127.7, 132.9, 145.7, 150.8, 154.8, 158.2, 164.5.

3-(2-(4-Гідрокси-3-метоксибензиліден)гідразиніл)-6-(трет-бутил)-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.42g). Вихід 1.78 г (56%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, % $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$: N 22.07. Знайдено, %: N 22.00. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 6.85-8.09 (м, 3H, ArH), 8.41 (с, 1H, =CH), 9.83 (с, 1H, OH), 11.3 (с, 1H, NH), 12.6 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.5, 35.8, 53.6, 112.8, 116.2, 122.0, 130.7, 145.9, 148.6, 151.0, 151.1, 152.6, 165.4.

3-(2-(3-Гідрокси-4-метоксибензиліден)гідразиніл)-6-(трет-бутил)-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (3.42h). Вихід 1.87 г (59%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, % $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$: N 22.07. Знайдено, %: N 22.41. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 6.95 (д, J 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.22 (д, J 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.42 (с, 1H, H-2 ArH), 7.90 (с, 1H, =CH), 8.94 (с, 1H, OH), 11.4 (с, 1H, NH), 12.7 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 25.6, 34.9, 58.7, 112.9, 114.9, 121.9, 130.7, 146.8, 148.6, 150.6, 152.0, 153.8, 163.7.

Метил 4-((2-(6-(трет-бутил)-5-оксо-2H-1,2,4-тріазин-3-іл)гідразоно)метил)бензоат (3.42i). Вихід 2.17 г (66%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, %

$C_{16}H_{19}N_5O_3$: N 21.26. Знайдено, %: N 21.6. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.88 (с, 3H, CO_2CH_3), 7.97 (д, J 8.4 Hz, 2H, ArH), 8.03 (д, J 8.4 Hz, 2H, ArH), 8.10 (с, 1H, =CH), 11.7 (с, 1H, NH), 12.7 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 27.0, 38.6, 52.7, 127.6, 129.6, 131.8, 138.5, 149.6, 150.6, 160.7, 162.8, 168.5.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(2-нітробензиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42j). Вихід 2.28 г (72%), т.пл. $> 260^\circ C$ (DMF). Вирахувано, % $C_{14}H_{16}N_6O_3$: N 26.57. Знайдено, %: N 26.48. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 7.61 (т, J 8.7 Hz, 1H, ArH), 7.73 (т, J 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.01 (д, J 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.50 (с, 1H, =CH), 8.68 (д, J 8.7 Hz, 1H, ArH), 11.8 (с, 1H, NH), 12.8 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.5, 37.2, 123.0, 126.9, 128.9, 130.9, 132.6, 142.9, 147.7, 151.9, 152.7, 163.6.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(3-нітробензиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42k). Вихід 2.40 г (76%), т.пл. $> 260^\circ C$ (DMF). Вирахувано, % $C_{14}H_{16}N_6O_3$: N 26.57. Знайдено, %: N 26.81. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 7.69 (т, J 8.4 Hz, 1H, H-5 ArH), 8.17 (с, 1H, =CH), 8.19 (д, J 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.24 (д, J 8.4 Hz, 1H, ArH), 8.86 (с, 1H, H-2 ArH), 11.7 (с, 1H, NH), 12.9 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 27.5, 35.6, 120.6, 124.9, 127.8, 132.6, 133.4, 144.9, 147.5, 151.1, 152.8, 164.2.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(4-нітробензиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42l). Вихід 2.56 г (81%), т.пл. $> 260^\circ C$ (DMF). Вирахувано, % $C_{14}H_{16}N_6O_3$: N 26.57. Знайдено, %: N 26.67. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 8.14 (с, 1H, =CH), 8.18 (д, J 8.7 Hz, 2H, ArH), 8.23 (д, J 8.7 Hz, 2H, ArH), 11.8 (с, 1H, NH), 12.8 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.7, 39.4, 124.7, 124.9, 137.5, 149.7, 151.9, 154.9, 160.8, 163.6.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(2-метоксибензиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42m). Вихід 1.87 г (62%), т.пл. $> 260^\circ C$ (DMF). Вирахувано, % $C_{15}H_{19}N_5O_2$: N 23.24. Знайдено, %: N 23.53. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 6.98 (т, J 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.06 (д, J 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.38 (т, J 8.2 Hz, 1H, ArH), 8.31 (д, J 7.7 Hz, 1H, ArH), 8.40 (с, 1H,

=CH), 11.5 (с, 1H, NH), 12.7 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 24.1, 25.7, 56.0, 109.7, 116.2, 120.6, 131.7, 132.0, 145.1, 150.2, 152.7, 156.9, 160.5.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(4-метоксибензиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.42n). Вихід 1.87 г (62%), т.пл. > 260 °C (MeOH). Вирахувано, % $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: N 23.24. Знайдено, %: N 23.03. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 7.93 (д, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.71 (д, J 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.00 (с, 1H, =CH), 11.3 (с, 1H, NH), 12.5 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.4, 37.7, 58.2, 113.6, 125.9, 130.2, 148.5, 153.8, 160.7, 162.7, 165.5.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(3-етокси-4-гідроксибензиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4] триазин-5-он (3.42o). Вихід 1.99 г (60%), т.пл. 258-259 °C (MeOH). Вирахувано, % $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$: N 21.13. Знайдено, %: N 21.34. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (т, J 6.8 Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.11 (с, J 6.8 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.78 (д, J 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.03 (д, J 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.67 (с, 1H, H-2 ArH), 7.90 (с, 1H, =CH), 9.37 (с, 1H, OH), 11.4 (с, 1H, NH), 12.7 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 12.6, 26.3, 36.9, 64.3, 111.4, 117.5, 121.5, 130.2, 143.5, 147.5, 150.2, 152.8, 155.2, 163.5.

6-(трет-Бутил)-3-(2-((2-гідроксинафталін-1-іл)метилен)гідразиніл)-2H-[1,2,4] триазин-5-он (3.43). Вихід 2.33 г (69%), т.пл. > 260 °C (DMF). Вирахувано, % $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: N 20.7. Знайдено, %: N 20.4. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.19 (д, J 8.9 Hz, 1H, naphthyl), 7.38 (т, J 8.9 Hz, 1H, naphthyl), 7.55 (т, J 8.9 Hz, 1H, naphthyl), 7.81 (д, J 8.0 Hz, 1H, naphthyl), 7.83 (д, J 8.9 Hz, 1H, naphthyl), 8.41 (д, J 8.0 Hz, 1H, naphthyl), 9.09 (с, 1H, =CH), 10.5 (с, 1H, OH), 11.4 (с, 1H, NH), 12.8 (с, 1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 26.8, 38.1, 107.9, 117.2, 120.1, 123.9, 125.0, 127.5, 127.9, 131.1, 132.6, 141.1, 151.8, 151.9, 161.7, 174.5.

6-(трет-Бутил)-3-(2-ізопропіліденгідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45a). Вихід 1.09 г (49%), т.пл. > 260 °C (MeOH). Вирахувано, % $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: N 31.37. Знайдено, %: N 31.70. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.92

(с, 3H, CH₃), 2.00 (с, 3H, CH₃), 10.3 (с, 1H, NH), 12.1 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.6, 24.5, 27.9, 36.2, 151.4, 153.0, 152.7, 163.2.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(1-фенілетиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45b). Вихід 1.57 г (55%), т.пл. 251-252 °С (AcOH). Вирахувано, % C₁₅H₁₉N₅O: N 24.54. Знайдено, %: N 24.72. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 7.78-8.07 (м, 5H, ArH), 11.4 (с, 1H, NH), 12.6 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.2, 27.5, 36.5, 125.7, 127.6, 131.9, 137.8, 147.5, 151.6, 153.2, 163.9.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(1-(*n*-толіл)етиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45c). Вихід 1.70 г (57%), т.пл. 227-228 °С (MeOH). Вирахувано, % C₁₆H₂₁N₅O: N 23.39. Знайдено, %: N 23.11. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.34 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 7.34 (д, *J* 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.91 (д, *J* 8.3 Hz, 2H, ArH), 10.7 (с, 1H, NH), 12.4 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.4, 21.0, 27.2, 37.7, 126.0, 128.2, 133.3, 145.1, 138.8, 150.7, 152.7, 163.6.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(1-(4-трет-бутилфеніл)етиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45d). Вихід 1.74 г (51%), т.пл. > 260 °С (MeOH). Вирахувано, % C₁₉H₂₇N₅O: N 20.51. Знайдено, %: N 20.29. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1.34 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 7.14 (д, *J* 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.90 (д, *J* 8.4 Hz, 2H, ArH), 10.7 (с, 1H, NH), 12.4 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.4, 26.7, 31.1, 34.5, 36.6, 125.6, 128.2, 133.1, 145.5, 149.1, 152.2, 152.3, 163.3.

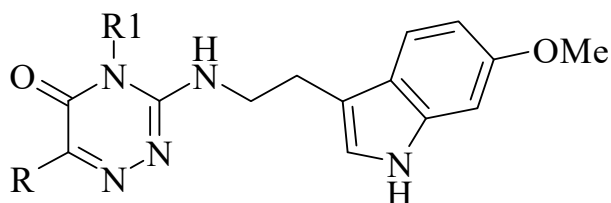
6-(трет-Бутил)-3-(2-(1-(4-хлорфеніл)етиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45e). Вихід 1.95 г (61%), т.пл. 262-263 °С (MeOH). Вирахувано, % C₁₅H₁₈ClN₅O: N 21.90. Знайдено, %: N 22.21. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 7.43 (д, *J* 8.7 Hz, 2H, ArH), 8.10 (д, *J* 8.7 Hz, 2H, ArH), 10.8 (с, 1H, NH), 12.7 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.1, 28.1, 36.3, 125.5, 127.8, 135.7, 136.1, 148.5, 150.6, 154.1, 161.5.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(1-(4-бромфеніл)етиліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45f). Вихід 2.58 г (71%), т.пл. > 260 °С (MeOH). Вирахувано, %

C₁₅H₁₈BrN₅O: N 19.23. Знайдено, %: N 19.50. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.34 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.30 (с, 3H, CH₃), 7.48 (д, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.99 (д, *J* 8.8 Hz, 2H, ArH), 10.8 (с, 1H, NH), 12.5 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.8, 28.4, 36.3, 124.9, 127.1, 134.1, 134.6, 149.2, 150.6, 153.1, 162.9.

6-(трет-Бутил)-3-(2-(1-(1-гідроксинафталін-2-іл)етіліден)гідразиніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-он (3.45g). Вихід 2.00 г (57%), т.пл. > 260 °С (MeOH). Вирахувано, % C₁₉H₂₁N₅O₂: N 19.93. Знайдено, %: N 19.98. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 7.38-8.30 (м, 6H, нафтрил), 10.4 (с, 1H, OH), 11.2 (с, 1H, NH), 12.3 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.6, 26.4, 35.2, 112.5, 120.7, 124.3, 124.6, 127.4, 127.5, 127.7, 128.6, 136.4, 150.8, 152.7, 161.1, 163.2, 167.5.

Загальна методика синтезу 3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-6-R-[1,2,4]-триазин-5-онів 3.47 - 3.49; 3.53 а-с, 3.54 b-f.



Суміш 1.90 г (0.01 моль) 6-метоксітриптаміну **3.46** та 0.01 моль відповідного 3-метилсульфанил-6-R-[1,2,4]-триазин-5-ону **2.12, 3.1, 3.35, 3.26 b-f** та **3.52 а-с** ретельно розтирали та нагрівали на масляній бані при температурі 170-180°C протягом двох годин в атмосфері аргону. Метилмеркаптан, що виділявся, поглинали та дегазували за допомогою розчину дихромату калію в 20%-й сірчаній кислоті. По охолодженні, реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, кристалічний осад відфільтровували, промивали пропанолом-2, сушили.

3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-6-метил-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.47). Вихід 79%, т.пл. 257–259 °С, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 2.02 (с, 3H, CH₃), 2.88 (т, 2H, NHCH₂CH₂, *J*=7.5 Hz), 3.47 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 6.69–7.24 (м, 4H, arom), 6.85 (м, 1H, NHCH₂CH₂), 10.7 (с, 1H, NH), 11.8 (с, 1H, NH), Вирахувано C₁₅H₁₇N₅O₂, % N 23.4. Знайдено, % N 23.1. ¹³C-

NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ : 16.8, 23.4, 45.1, 55.6, 95.7, 119.4, 119.5, 119.9, 120.6, 126.4, 136.9, 156.7, 157.1, 157.5, 177.9. MS m/z: 300.1 [M⁺].

4-аміно-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-6-метил-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.48). Вихід 73%, т.пл. 231–3 °С, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ : 2.21 (с, 3H, CH₂), 2.96 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J=6.8$ Hz), 3.61 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 5.55 (с, 2H, NNH₂), 6.71–7.27 (м, 5H, arom+NHCH₂CH₂), 10.7 (с, 1H, NH). Вирахувано C₁₅H₁₈N₆O₂, % N 26.7. Знайдено, % N 26.5. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ : 17.6, 23.5, 49.4, 55.5, 95.8, 109.5, 118.6, 119.5, 119.6, 120.7, 136.8, 154.2, 156.0, 157.4, 171.6. MS m/z: 315.2 [M⁺].

6-(трет-бутил-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.49). Вихід 67%, т.пл. 208–9 °С, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ : 1.26 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.87 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J=6.6$ Hz), 3.17 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 6.69–7.24 (м, 4H, arom), 6.88 (м, 1H, NHCH₂CH₂), 10.7 (с, 1H, NH). Вирахувано C₁₈H₂₃N₅O₂, % N 20.5. Знайдено, % N 20.6. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ : 24.4, 29.7, 30.9, 45.1, 95.8, 109.4, 119.4, 119.5, 119.8, 120.7, 136.8, 154.5, 157.1, 157.6, 165.3, 183.4. MS m/z: 342.2 [M⁺].

3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-6-п-толіл-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.53a). Вихід 73%, т.пл. 347–349 °С, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ : 2.34 (с, 3H, CH₂), 2.92 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J=6.9$ Hz), 3.53 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 6.69–7.91 (м, 9H, arom+NHCH₂CH₂), 10.7 (с, 1H, NH), 11.9 (с, 1H, NH), Вирахувано C₂₁H₂₁N₅O₂, % N 18.6. Знайдено, % N 18.7. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ : 21.2, 24.4, 45.0, 55.5, 95.9, 109.4, 119.4, 119.9, 120.5, 128.9, 129.0, 130.1, 136.6, 140.9, 156.2, 157.4, 167.0, 178.9. MS m/z: 376.3 [M⁺].

6-(4-хлорфеніл)-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.53b). Вихід 76%, т.пл. 351–352 °С, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ : 2.93 (т, 2H, NHCH₂CH₂, $J=7.2$ Hz), 3.54 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 6.70–7.25 (м, 4H, arom), 7.28 (с, 1H, NHCH₂CH₂), 7.48 and 8.04 (д-д, 4H, C₆H₄, $J=8.4$ Hz), 10.7 (с, 1H, NH), 12.5 (с, 1H, NH), Вирахувано C₂₀H₁₈ClN₅O₂, %

N 17.7. Знайдено, % N 17.8. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.4, 45.1, 55.7, 95.7, 109.4, 119.4, 119.9, 120.6, 128.3, 130.1, 136.9, 137.4, 156.3, 157.5, 167.1, 178.7. MS m/z : 396.7 [M^+].

6-(4-фторфеніл)-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.53с). Вихід 69%, т.пл. 312-3 °C, ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.95 (т, 2H, NHCH_2CH_2 , $J=7.4$ Hz), 3.54 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 6.70–8.11 (м, 9H, $\text{arom}+\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 10.7 (с, 1H, NH). Вирахувано $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$, % N 18.5. Знайдено, % N 18.3. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.5, 45.2, 55.5, 95.6, 109.5, 115.9, 116.5, 119.4, 119.5, 119.8, 120.5, 127.1, 128.1, 128.3, 136.8, 156.2, 157.4, 167.0, 167.5, 178.9. MS m/z : 380.2 [M^+].

6-(4-ізопропілбензил)-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.54b). Вихід 59%, mp 197-8 °C, ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.17 (д, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=6.6$ Hz), 2.87 (м, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2+\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 3.17 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 3.72 (с, 2H, CH_2), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 6.70–7.23 (м, 8H, arom), 7.00 (с, 1H, NHCH_2CH_2), 10.7 (с, 1H, NH), 11.9 (с, 1H, NH), Вирахувано $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, % N 16.8. Знайдено, % N 16.6. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.9, 24.4, 32.9, 33.3, 45.1, 55.5, 95.6, 109.5, 119.4, 119.5, 119.5, 120.6, 127.7, 129.8, 136.9, 146.5, 156.5, 157.5, 160.8, 177.7. MS m/z : 418.4 [M^+].

6-(4-фторбензил)-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.54с). Вихід 64%, т.пл. 215-6 °C, ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.86 (т, 2H, NHCH_2CH_2 , $J=6.8$ Hz), 3.17 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.76 (с, 2H, CH_2), 6.69–7.30 (м, 8H, arom), 7.01 (с, 1H, NHCH_2CH_2), 10.7 (с, 1H, NH), 11.9 (с, 1H, NH), Вирахувано $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$, % N 17.8. Знайдено, % N 17.9. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.4, 33.3, 45.0, 55.6, 95.8, 109.6, 116.1, 116.8, 119.3, 119.5, 119.9, 120.7, 130.1, 133.7, 136.9, 156.5, 157.5, 158.6, 160.7, 165.1, 178.4. MS m/z : 394.2 [M^+].

6-Бензил-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.54d). Вихід 66%, т.пл. 223-4 °C, ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.86 (т, 2H, NHCH_2CH_2 , $J=6.9$ Hz), 3.17 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.76 (с, 2H, CH_2), 6.96–7.27 (м, 9H, arom), 6.97 (с, 1H, NHCH_2CH_2), 10.7 (с, 1H,

NH), 11.2 (с, 1H, NH), Вирахувано $C_{21}H_{21}N_5O_2$, % N 18.6. Знайдено, % N 18.9. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.3, 33.2, 45.1, 55.6, 95.7, 109.5, 119.3, 119.5, 119.8, 120.5, 126.4, 130.0, 130.2, 136.8, 156.6, 157.4, 160.9, 177.9. MS m/z : 376.3 $[M^+]$.

6-(4-хлорбензил)-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.54e). Вихід 70%, т.пл. 213-5°C, 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.87 (т, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J=7.1$ Hz), 3.17 (м, 2H, $NHCH_2CH_2$), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.76 (с, 2H, CH_2), 6.69–7.23 (м, 4H, arom), 6.99 (с, 1H, $NHCH_2CH_2$), 7.26 and 7.33 (d-д, 4H, C_6H_4 , $J=8.8$ Hz), 10.7 (с, 1H, NH), 11.5 (с, 1H, NH), Вирахувано $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$, % N 17.1. Знайдено, % N 16.9. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.3, 33.1, 45.1, 55.6, 95.7, 109.5, 119.4, 119.5, 119.8, 120.6, 129.5, 132.2, 133.6, 135.5, 136.9, 156.6, 157.5, 160.9, 177.8.

6-(2-хлорбензил)-3-[2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)-етиламіно]-4H-[1,2,4]триазин-5-он (3.54f). Вихід 56%, т.пл. 207-8°C, 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.87 (т, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J=6.5$ Hz), 3.45 (м, 2H, $NHCH_2CH_2$), 3.76 (с, 3H, OCH_3), 3.91 (с, 2H, CH_2), 6.87–7.43 (м, 9H, arom+ $NHCH_2CH_2$), 10.7 (с, 1H, NH), 11.0 (с, 1H, NH), Вирахувано $C_{21}H_{20}ClN_5O_2$, % N 17.1. Знайдено, % N 17.2. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 24.4, 31.3, 45.1, 55.6, 95.7, 109.5, 119.2, 119.6, 119.9, 120.5, 127.9, 128.9, 130.4, 130.6, 133.6, 134.9, 136.9, 155.5, 157.5, 159.3, 177.7. MS m/z : 410.7 $[M^+]$.

6-трет-Бутил-3-пірролідин-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 3.56 а. Суміш 1.99 г (0.01 моль) 6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.35** та 0.78 г (0.011 моль) пірролідину **3.55 а** нагрівали на масляній бані протягом двох годин. Після охолодження, тверду суміш що утворилася розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1.13 г (51%). $T_{пл.} > 260$ °C. Знайдено, %: N=25.0 $C_{11}H_{18}N_4O$. Вирахувано, %: N=25.2. Спектр ПМР (ДМСО- d_6 , ТМС): 1.27 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.89 (м, 4H, CH_2CH_2), 3.34 (м, 4H, CH_2NCH_2), 12.1 (с., 1H, NH). Log P = -0.71±0.65.

6-трет-Бутил-3-піперидин-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 3.56 б. Суміш 1.99 г (0.01 моль) 6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.35**

та 0.94 г (0.011 моль) піперидину **3.55 b** нагрівали на масляній бані протягом двох годин. Після охолодження, тверду суміш що утворилася розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1.30 г (55%). $T_{пл.} > 260\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: N=23.6 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вираховано, %: N=23.7. Спектр ПМР (ДМСО- d_6 , ТМС): 1.27 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45-1.51 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.51 (м, 4H, CH_2NCH_2), 12.2 (с., 1H, NH). Log P = -0.14 ± 0.65 .

6-трет-Бутил-3-морфолін-1-іл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону 3.56 с. Суміш 1.99 г (0.01 моль) 6-трет-бутил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.35** та 0.96 г (0.011 моль) морфоліну **3.55 с** нагрівали на масляній бані протягом двох годин. Після охолодження, тверду суміш що утворилася розтирали з 30 мл пропанолу-2. Відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід – 1.82 г (59%). $T_{пл.} > 260\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: N=23.3 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вираховано, %: N=23.5. Спектр ПМР (ДМСО- d_6 , ТМС): 1.30 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.52 (м, 4H, CH_2NCH_2), 3.66 (м, 4H, CH_2OCH_2), 12.4 (с., 1H, NH). Log P = -1.69 ± 0.66 .

Висновки до розділу 3

1. В рамках реалізації стратегії ««синтез, орієнтований на різноманіття»» в результаті нуклеофільного заміщення було одержано ряди різноманітних заміщених 1,2,4-триазинів. Задля створення різноманіття субстратів було використано принцип використання сполук із різними замісниками в 6-му положенні 1,2,4-триазиновго циклу.
2. Здійснено синтез та оптимізовано реакції нуклеофільного заміщення 3-метилмеркапто 1,2,4-триазинів. Було оптимізовано умови реакцій з простими аліфатичними амінами. Це сталось завдяки збільшенню часу реакції та зниженню температури реакційної суміші.
3. Здійснено синтез та очистку продуктів реакції 3-метилмеркапто-1,2,4-триазинів з амінами різної природи: бензиламинами, анілінами, алкіламинами. Оптимізовано процес одержання продуктів їх реакції завдяки варіюванню температурного режиму взаємодії в залежності від субстрату.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ

*4.1. Одержання сполук з [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-оновим скелетом*

Існує багато хімічних речовин, які в своєму складі мають фрагмент 1,2,4-триазину. Ці сполуки відіграють важливу роль у житті людства, маючи зовсім різні та такі необхідні біологічні властивості. Наприклад, ламотриджин, протисудомний препарат який використовується в лікувальній практиці з 1991 року у світі. Протівірусні препарати ремдесивір та обелдесивір (Схема 4.1), що належать виконують свою дію як нуклеозидні аналоги [47]. Нестероїдний протизапальний препарат, азапропазон, маючи в своїй структурі фрагмент 2,3-дигідро-1*H*-бензо[*e*]піразоло[1,2-*a*][1,2,4]триазин-1-он був зареєстрований як лікарський препарат, але його ліцензію було анульовано через поганий розклад сполуки та невисокий показник виведення з організму людини [48]. Ці відомості ще раз підтверджують важливість створення та доопрацювання нових лікарських препаратів. Завжди для людства будуть актуальними створення ліків та покращення параметрів ADME новоотриманих молекул. Хімічні ліки зі 1,2,4-триaziном у своїй структурі наразі вивчаються по всьому світі. Прикладом цього є експериментальний препарат тірапазамін, який являє собою протипухлинний засіб, дія якого починається тільки за умови гіпоксії клітин в яких він локалізується. Таким чином, тирапазамін активується до своєї більш токсичної форми переважно в гіпоксичних областях пухлин [49]. Азапропазон – новий оригінальний нестероїдний протизапальний лікарський засіб, що є дуже ефективним при лікуванні подагри, ревматоїдного артрити та остеоартрити [50][51]. Обелдесивір, запропонований компанією Gilead Sciences зараз проходить третю фазу клінічних випробувань для лікування захворювань на COVID-19 [52][53].

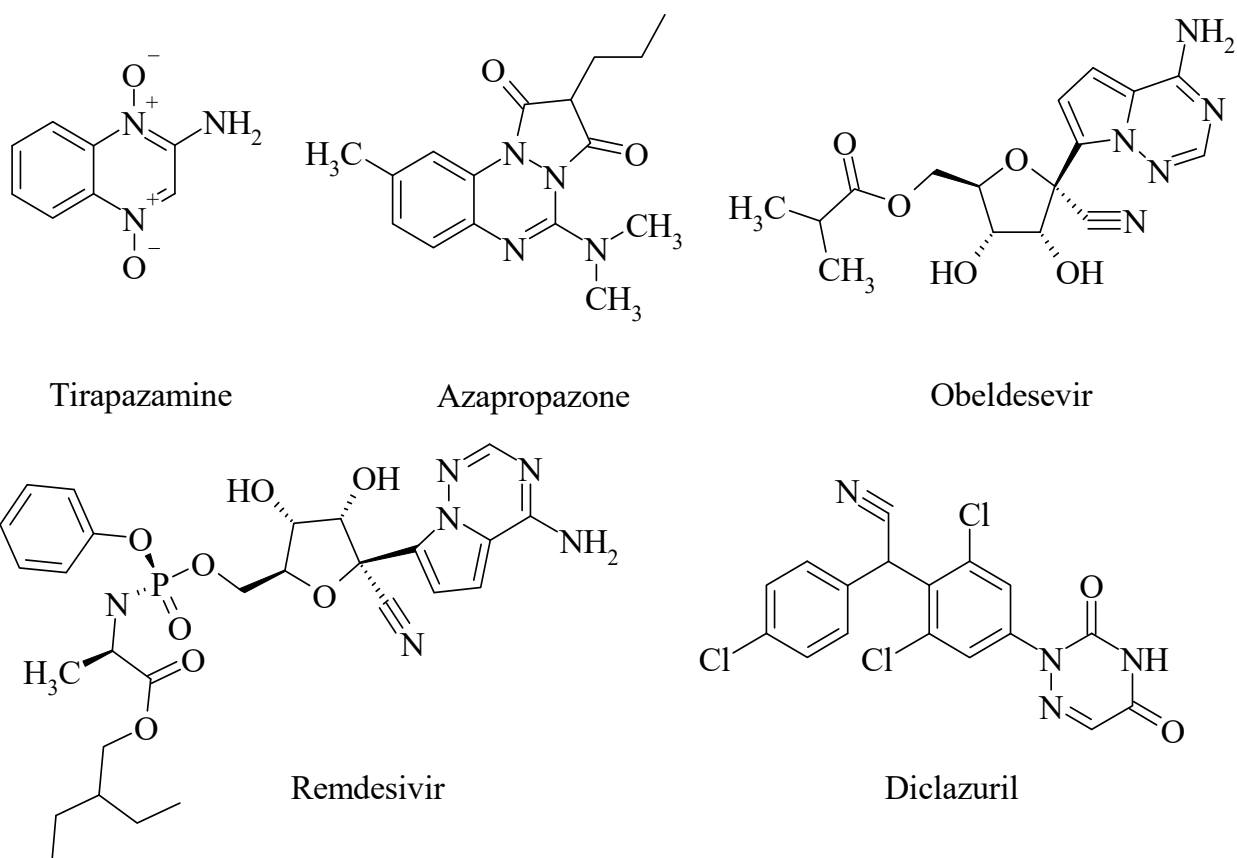


Рисунок 4.1 Приклади формул відомих лікарських препаратів на основі конденсованих 1,2,4-триазинів

Також можна додатково відмітити інші препарати на основі триазину. Це коксидіостатики диклазурил [54] та клазурил[55]. Це препарати, що допомагають лікувати кокцидоз у людини. Анітразафен[56], нестероїдний протизапальний засіб дія якого націлена на білок простагландин-ендопероксидсинтаза 2 (COX-2). Ще одним препаратом триазинів є 6-Азаурідин - препарат, розроблений для лікування псоріазу [57]. Але як виявилось, також має протиракову та противірусну дію [58][59]. Цефтриаксон є антибіотиком цефалоспоринів 3-го покоління та використовується для лікувань інфекції середнього вуха, ендокардиту, менінгіту, пневмонії, інфекції кісток і суглобів, інтраабдомінальні інфекції, інфекції шкіри, інфекції сечовивідних шляхів, гонореї та запальних захворювань органів малого тазу[60]. Ептапірон (F-11440)[61] є дуже потужним і високоселективним повним агоністом рецептора 5-HT_{1A} з сімейства азапіронів. Перспективний препарат (F-11461) також є агоністом рецептора 5-HT_{1A} . Ця сполука використовувалась як радіоліганд у дослідженнях позитронно-

емісійної томографії [62]. Ресметіром є експериментальним препаратом для лікування неалкогольного стеатогепатиту [63]. Це селективний агоніст рецептора гормону щитовидної залози- β , який посилює метаболізм жиру в печінці та знижує ліпотоксичність.

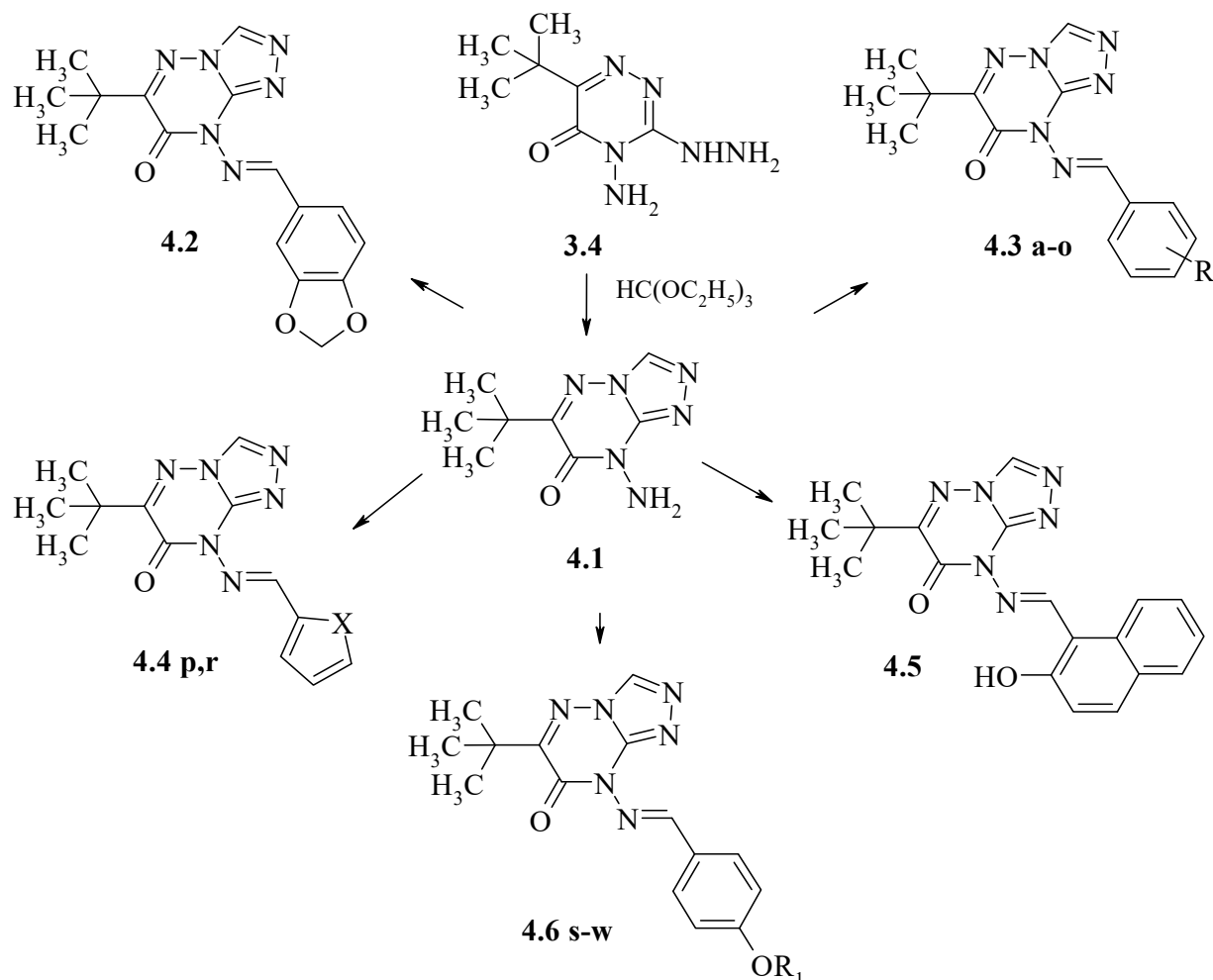
Важливо додати що усі вищеперераховані препарати в своїй структурі містять саме 1,2,4-триазиновий цикл з чого можна зробити висновок про велике різноманіття біологічно активних речовин саме з таким фрагментом у своїй хімічній структурі.

Тому і нашим завданням стало одержання конденсованих гетероциклічних сполук на основі 1,2,4-триазину. І наші спроби було розпочато зі сполуки 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразино-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.4**. Ця молекула в своїй структурі містить гідразинівий фрагмент, що відразу говорить нам на наявність реакційного центру та можливий напрямок перебігу реакцій Конденсації та інших. Додатковим реакційним центром може виступати 4-аміноугруповання молекули **3.4**. В роботі [64] був здійснений синтез 8-аміно-6-феніл-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону шляхом взаємодії 4-аміно-3-гідразино-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону з діетоксиметоксиетаном. Використавши в якості стартової речовини в цієї реакції 4-аміно-6-бензил-3-гідразино-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он був синтезований [4] 8-аміно-6-бензил-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-он. В нашому випадку, додавши до 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-гідразино-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.4** еквімолярну кількість діетоксиметоксиетану та каталітичні кількості оцтової кислоти в етанолі, після восьмигодинного кип'ятіння та завершення реакції було напрацьовано 8-аміно-6-(трет-бутил)-8*H*-[1,2,4]триазоло [4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-он **4.1** (Схема 4.1). Ця молекула стала стартовою для синтезу багатьох похідних по N-NH₂ групі.

Основним напрямком одержання похідних **4.1** стали реакції конденсації з карбонільними сполуками, а саме з альдегідами ароматичних та гетероароматичних сполук. Конденсацію проводили кип'ятінням протягом трьох годин еквімолярних кількостей вихідних речовин в етанолі. Після завершення реакції та охолодження кристали продуктів **4.2**, **4.3 а-о**, **4.4 р-г**, **4.5** та **4.6 s-w** було

відфільтровано та промито етанолом. В разі необхідності фінальні сполуки було додатково очищено за допомогою кристалізації з відповідних розчинників.

Схема 4.1



Де **4.3 a)** R=H; **b)** R=4-CH₃; **c)** R= 4-F; **d)** R= 4-Cl; **e)** R= 4-Br; **f)** R= 4-NMe₂; **g)** R= 4-COOMe; **h)** R= 2-Cl; **i)** R=2-OH; **j)** R= 2-OCH₃; **k)** R= 3-OH; **l)** R= 2-OH, 3-OCH₃; **m)** R= 4-OH, 3-OCH₃; **n)** 3-OH, 4-OCH₃; **o)** 4-OH, 3-OC₂H₅. **4.4 X= p)** O, **r)** S. **4.6 : s)** R=H; **t)** R=CH₃; **u)** CH₂Ph; **v)** CH₂C₆H₄Cl(para); **w)** CH₂CONPh(CH(CH₃)₂).

Основним напрямком одержання похідних **4.1** стали реакції конденсації з карбонільними сполуками, а саме з альдегідами ароматичних та гетероароматичних сполук. Конденсацію проводили кип'ятінням протягом трьох годин еквімолярних кількостей вихідних речовин в етанолі. Після завершення реакції та охолодження кристали продуктів **4.2**, **4.3 a-o**, **4.4 p-r**, **4.5** та **4.6 s-w** було відфільтровано та промито етанолом. В разі необхідності фінальні сполуки

було додатково очищено за допомогою кристалізації з відповідних розчинників.

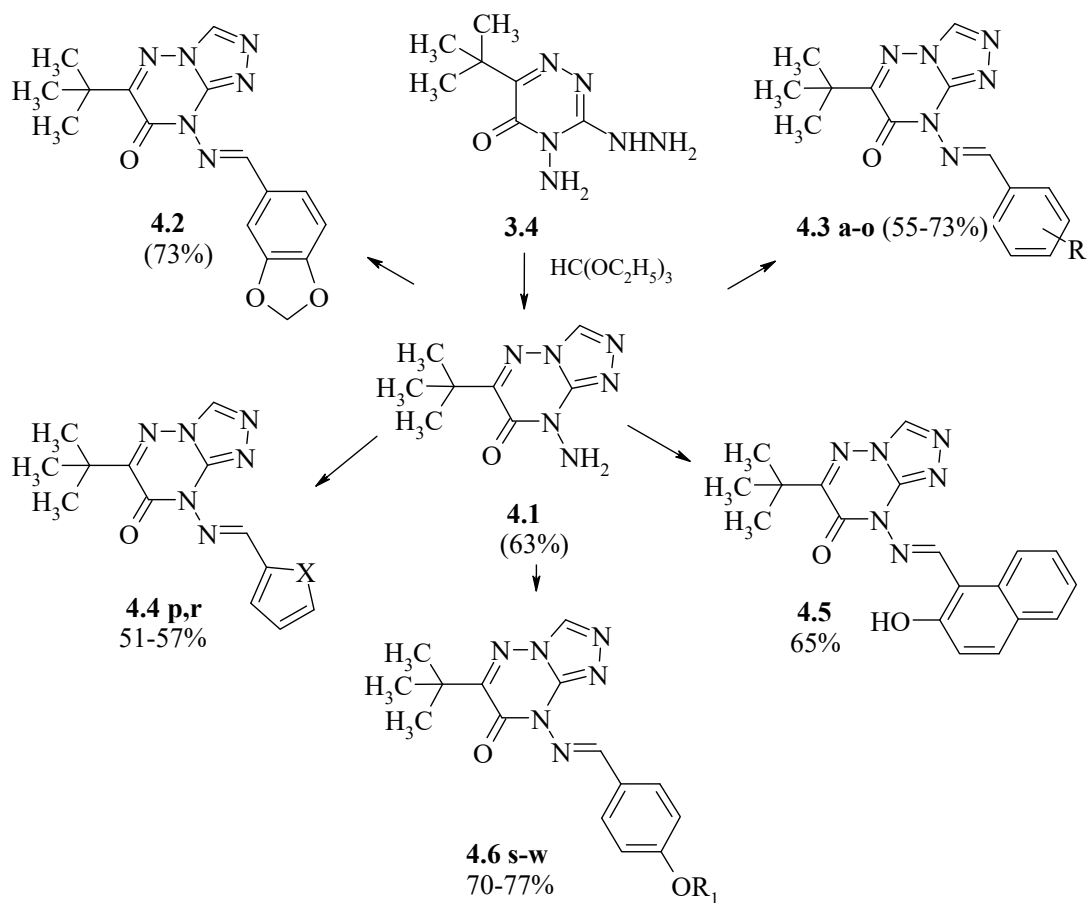
Молекулярні структури синтезованих сполук були підтверджені ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C та елементним аналізом. Нами була перевірена [65] антиоксидантна активність цих сполук в порівнянні з аскорбіновою кислотою, щоб визначити їх потенціал як багатообіцяючих засобів для боротьби з окисним стресом для уникнення його пагубних наслідків дії на людський організм. Було показано, що три сполуки цього ряду вдвічі активніші за аскорбінову кислоту. Нами було обґрунтовано висновки для поглиблених досліджень цих похідних як перспективних агентів для лікування захворювань, що супроводжуються окисним стресом. Результати тестів антиоксидантної активності досліджуваних сполук наведені в таблиці 5.1 п'ятого розділу дисертації.

4.2. Отримання похідних 4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онової гетероциклічної системи

Гетероциклічна система та положення замісників у молекулі 4-аміно-3-меркапто-6R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **4.7 а-е** дає можливість до утворення біциклічної гетероциклічної системи 7-меркапто-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону з різноманітними замісниками по шостому положенню. (Схема 4.2). З літературних джерел відомо декілька методів та підходів до синтезу похідних цієї біциклічної гетероциклічної системи. Так, взаємодія 4-аміно-6-метил-3-меркапто-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **4.7 а** з бензойною кислотою в середовищі концентрованої сірчаної кислоти [66], або трихлорофосфату [67] був синтезований 6-метил-7-феніл-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-он. Тригодинне нагрівання 4-аміно-6-трет-бутил-3-меркапто-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **4.7 б** з мурашиною кислотою в середовищі сірчаної кислоти при 120°C дало змогу одержати [68] на заміщений по шостому положенні 6-трет-бутил-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-он. В роботі [69] на основі 4-аміно-6-трет-бутил-3-меркапто-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **4.7 б** та заміщених арилокси-оцтових кислот в присутності POCl_3 був напрацьований ряд 6-трет-бутил-7-

арилоксиметил-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онів. Виходячи з 4-аміно-6-трифлуорометил-3-меркапто-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону та ціанаміду, кип'ятінням в кислому (HCl) абсолютному етанолі протягом 14 годин з виходом 86% був синтезований [70] 1-(4-(4-оксо-3-(трифлуорометил)-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-7-іл)феніл)гуанідин. Одержання 3-*R*-7-меркапто-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онів шляхом шести годинного кип'ятіння 4-аміно-6-*R*-3-меркапто-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів з сірковуглецем у водно-спиртовому розчині було описано лише для двох сполук: *R*=H [71] та *R*=(2-фуран-2-іл-вінілу) [72]. Застосування нами цих умов реакції дало змогу напрацювати ряд похідних 7-меркапто-3-*R*-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону **4.8** - **4.12** на основі відповідних сполук **4.7 а-е** та сірковуглецю (Схема 4.2).

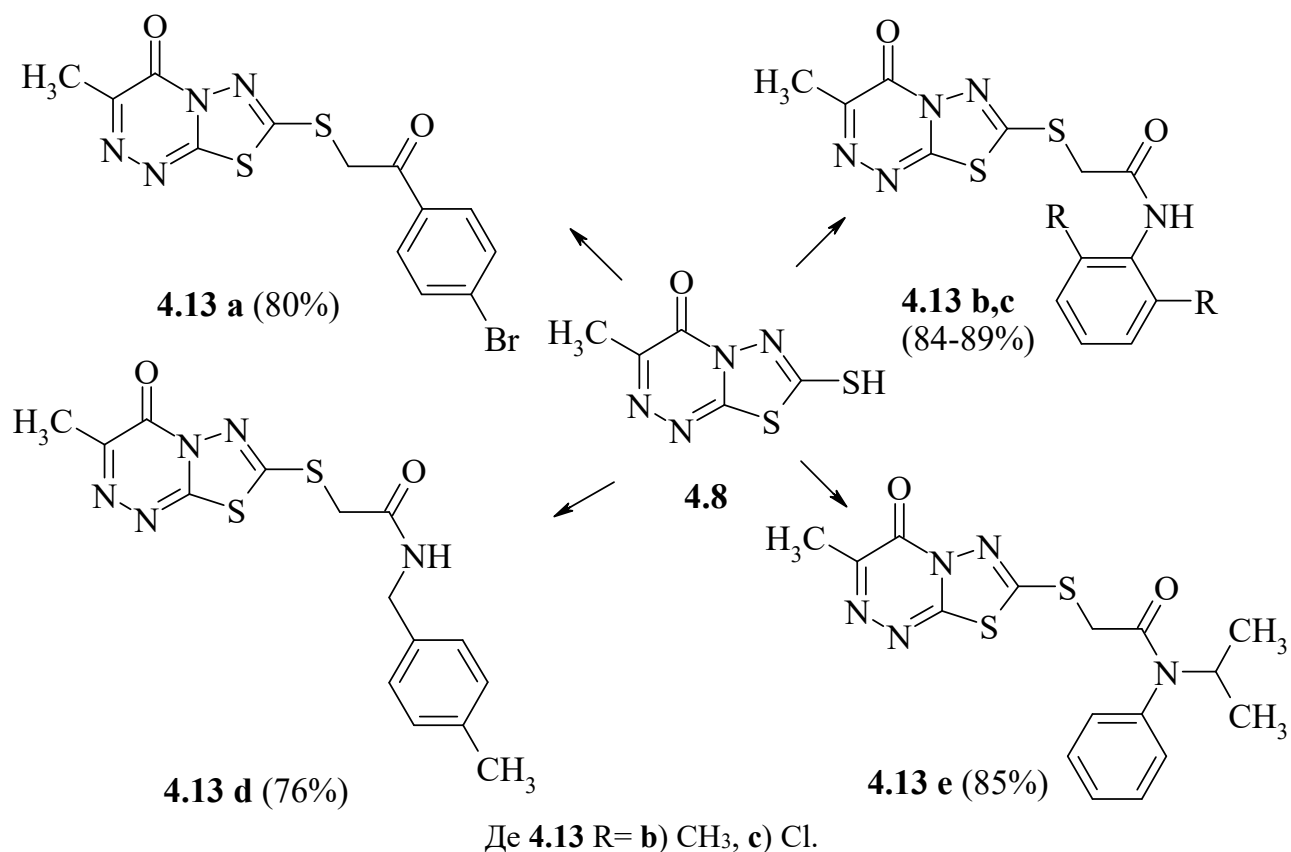
Схема 4.2



Де **4.7** *R*=**a**) CH_3 **b**) *t*-Bu, **c**) CH_2Ph **d**) 4-OMe-Ph **e**) 3,4-di-OMe-Bn

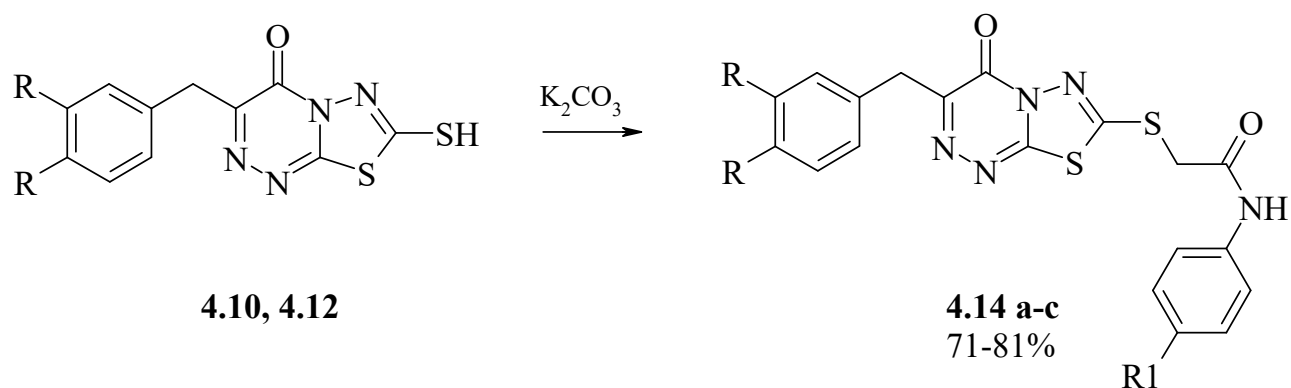
Нами показано, що взаємодія тіолу **4.8** із різними алкілюючими агентами в середовищі сухого диметилформаміду з використанням свіжо прожареного карбонату калію в якості акцептору бромоводню (або хлороводню) приводить до утворення ряду речовин **4.13 a-e** (Схема 4.3).

Схема 4.3



Схожі реакції було проведено на субстратах **4.10** та **4.12**. В результаті чого були одержані похідні **4.14 a-c** (Схема 4.4). Умови реакції були аналогічними: синтез проводився в сухому ДМФ в присутності карбонату калію.

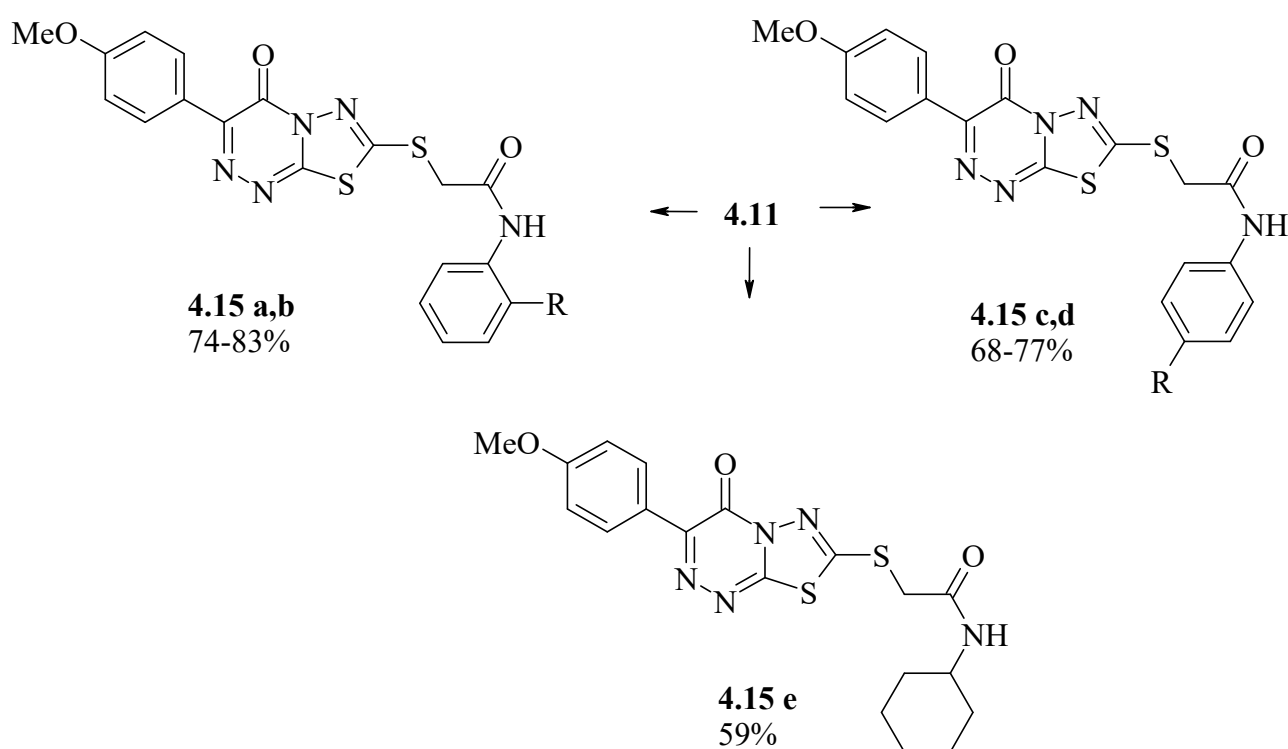
Схема 4.4



де **4.14 a)** R=R₁=H; **4.14 b)** R=OCH₃, R₁=H; **c)** R=OCH₃, R₁=CH₃.

На основі 7-меркапто-3-(4-метоксифеніл)-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.11** та ряду різноманітних заміщених хлорацетанілідів було одержано ряд похідних **4.15 a-e** (Схема 4.5). Алкілювання тіолу **4.11** також відбувалось в сухому ДМФ та в присутності карбонату калію. Після три годинного нагрівання еквімолярних кількостей вихідних реагентів при 50 °С продукти реакції **4.15 a-e** було одержано з досить високою чистотою та не потребували додатної очистки.

Схема 4.5

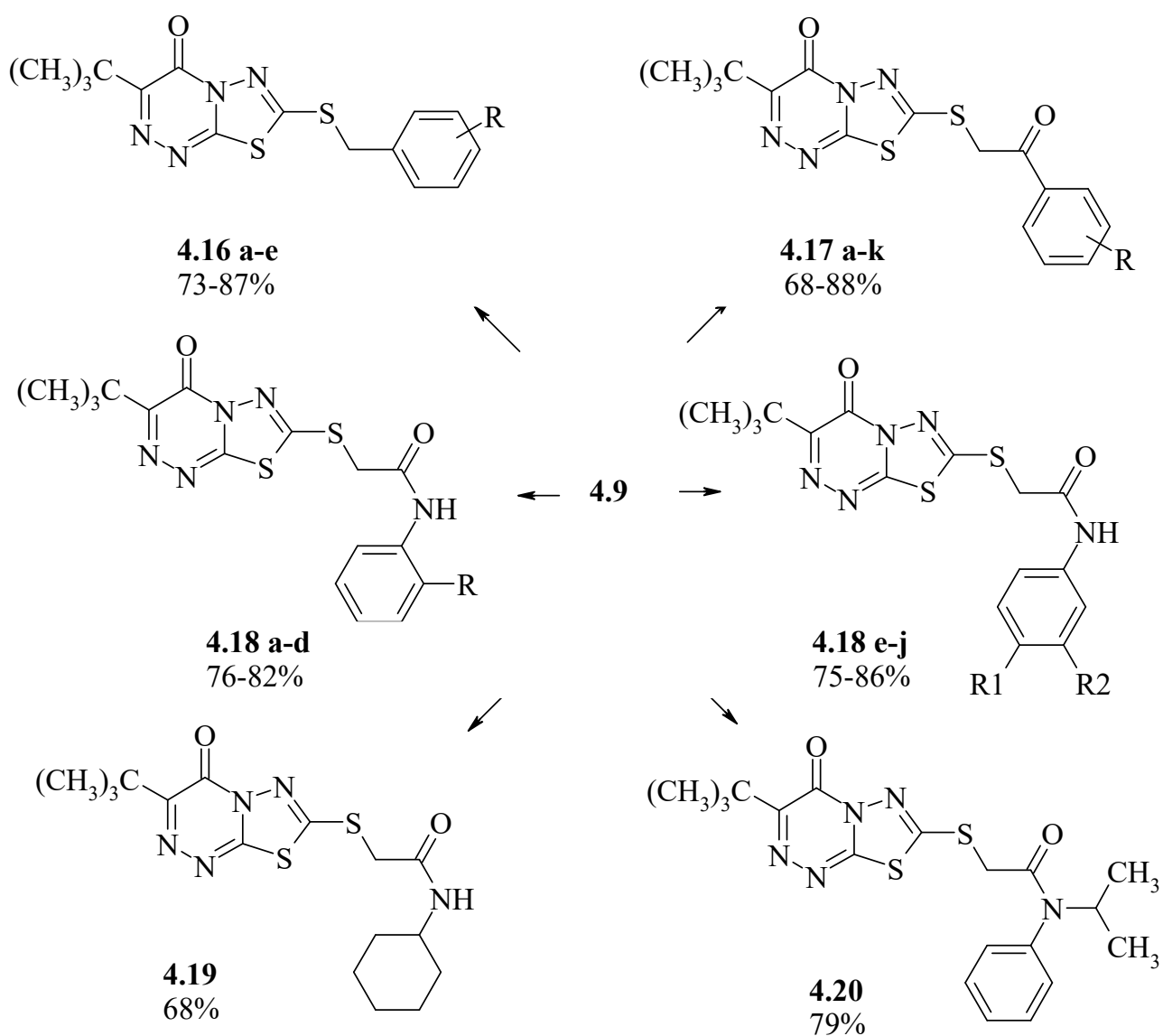


де **4.15 R=a)** F, **b)** COOC₂H₅; **c)** OC₂H₅, **d)** COCH₃.

Найбільша кількість похідних цієї біциклічної гетероциклічної системи нами була отримана на основі 7-меркапто-3-(*трет*-бутил)-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.9** (Схема 4.6). В якості алкілюючих реагентів були використані бензилхлориди, заміщені фенацилброміди, похідні N-арил(цикло-алкіл) монохлороцтової кислоти. Для всіх алкілюючих реагентів були застосовані майже однакові умови проведення реакцій конденсації: нагрівання еквімолярних кількостей вихідних реагентів в сухому диметилформаміді з викорис-

танням карбонату калію в якості основи. Треба зазначити, що найнижчі виходи цільових продуктів були у випадках бензильних похідних **4.16 a-e** та становили 47-53%. Для заміщених продукти **4.18 a-j**, **4.19** та **4.20** вихід реакцій був дещо вищим та дорівнював 65-78%. В спектрах ПМР заміщених похідних 7-бензилсульфаніл-3-*трет*-бутил-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазин-4-онах **4.16 a-e** двопротонні синглети метиленових груп були зареєстровані в інтервалі 4.59 – 4.61 м.ч. Тоді як метиленові грипи фенацильних похідних **4.17 a-k** були зареєстровані при 4.87 – 4.91 м.ч. Метиленові групи сполук **4.18 a-j**, **4.19** та **4.20** з ацетамідними фрагментами мають значення 4.01 – 4.06 м.ч. в залежності від характеру замісників амідного компоненту молекули.

Схема 4.6



де **4.16** R= **a)** H, **b)** 4-CH₃; **c)** 4-F, **d)** 4-Cl, **e)** 3,4Cl₂; **4.17** R= **a)** H, **b)** 4-CH₃, **c)** 4-CH(CH₃)₂, **d)** 4-C(CH₃)₃, **e)** 4-циклогексил, **f)** 4-OCH₃, **g)** 4-F, **h)** 4-Cl, **i)** 4-Br, **j)** 2-OCHF₂, **k)** 4-OCHF₂; **4.18** R= **a)** H, **b)** CH₃, **c)** OC₂H₅, **d)** F; **4.18 e)** R₁=CH₃, R₂=H, **f)** R₁=OCH₃, R₂=H, **g)** R₁=OC₂H₅, R₂=H, **h)** R₁=COOCH₃, R₂=H, **i)** R₁=R₂=OCH₃, **j)** R₁=R₂=-OCH₂CH₂O-.

Фізико-хімічні та спектральні властивості похідних 7-меркапто-3-R-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.13 а-е**, **4.14 а-с**, **4.15 а-е**, **4.16 а-е**, **4.17 а-к**, **4.18 а-ї**, **4.19** та **4.20** наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

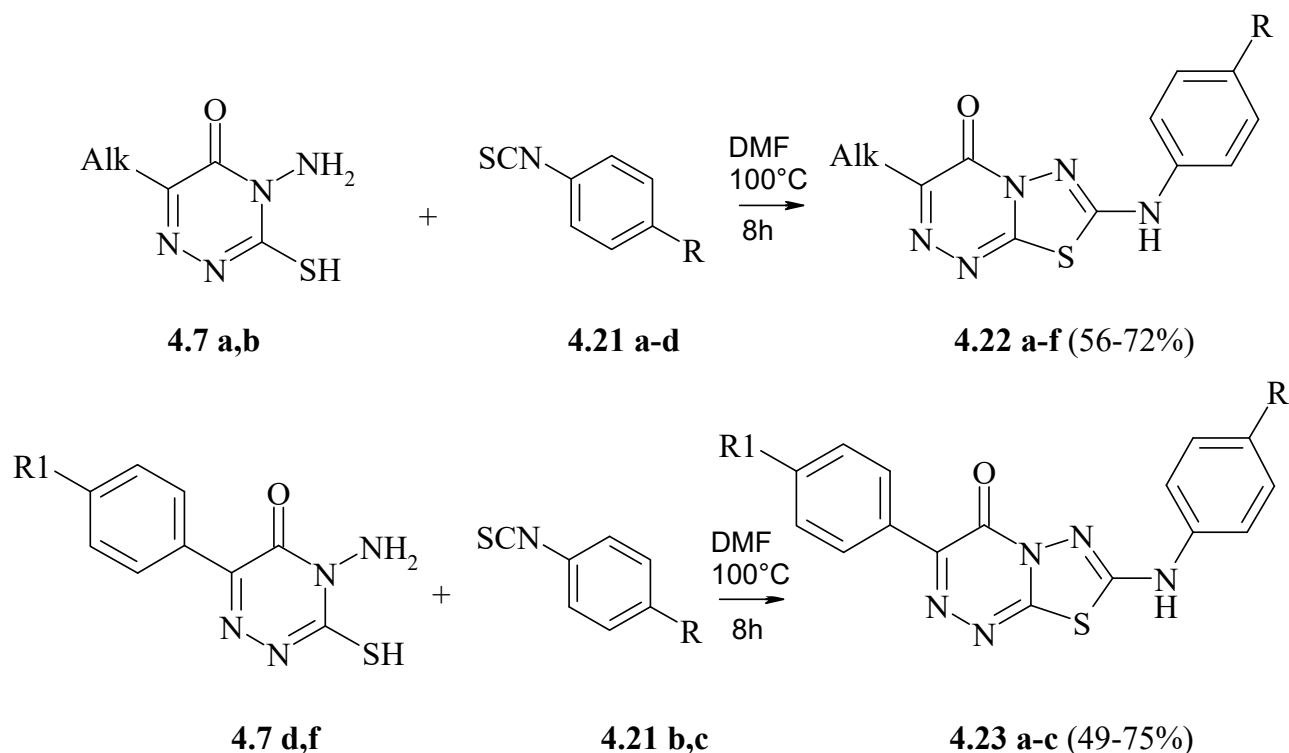
Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано. % Знайдено, %			1H ЯМР-спектри (ДМСО-D6. δ. м.ч.)
				C	H	N	
4.13 а	C ₁₃ H ₉ BrN ₄ O ₂ S ₂	80	213-214	<u>39.30</u> 39.17	<u>2.28</u> 2.25	<u>14.10</u> 14.03	2.20 (с, 3H, CH ₃), 4.09 (с, 2H, CH ₂), 7.318 та 7.98 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.13 б	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	84	232-233	<u>49.85</u> 49.71	<u>4.18</u> 4.25	<u>19.38</u> 19.17	2.13 (с, 6H, 2CH ₃), 2.20 (с, 3H, CH ₃), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.05 (м, 3H, C ₆ H ₃), 9.59 (с, 1H, NH)
4.13 с	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂	89	247-248	<u>38.82</u> 38.97	<u>2.26</u> 2.21	<u>17.41</u> 17.57	2.24 (с, 3H, CH ₃), 4.08 (с, 2H, CH ₂), 7.51 (м, 3H, C ₆ H ₃), 9.59 (с, 1H, NH)
4.13 д	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	76	217-219	<u>49.85</u> 49.98	<u>4.18</u> 4.23	<u>19.38</u> <u>19.43</u>	2.22 (с, 3H, CH ₃), 4.01 (с, 2H, CH ₂), 4.25 (т, 2H, CH ₂) 7.12 та 7.30 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.87 (с, 1H, NH)
4.13 е	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂	85	167-168	<u>51.18</u> 51.31	<u>4.56</u> 4.63	<u>18.65</u> 18.74	1.32 (д, 6H, 2CH ₃), 2.18 (с, 3H, CH ₃), 3.78 (м, 1H, CH), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.13-7.51 (м, 5H, C ₆ H ₅)
4.14 а	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	71	189-190	<u>55.73</u> 55.89	<u>3.69</u> 3.72	<u>17.10</u> 17.18	3.85 (с, 2H, CH ₂), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.17-7.58 (м, 10H, 2C ₆ H ₅), 10.4 (с, 1H, NH)
4.14 б	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	73	211-212	<u>53.72</u> 53.84	<u>4.08</u> 4.13	<u>14.92</u> 15.03	3.75 (с, 3H, OCH ₃), 3.82 (с, 3H, CH ₃), 3.92 (с, 2H, CH ₂), 4.26 (с, 2H, CH ₂), 6.85-7.71 (м, 8H, аром), 10.5 (с, 1H, NH)
4.14 с	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂	81	235-236	<u>54.65</u> 54.77	<u>4.38</u> 4.43	<u>14.48</u> 14.57	2.37 (с, 3H, CH ₃), 3.78 (с, 3H, OCH ₃), 3.83 (с, 3H, OCH ₃), 3.98 (с, 2H, CH ₂), 4.35 (с, 2H, CH ₂), 6.71-7.58 (м, 8H, аром), 10.4 (с, 1H, NH)
4.15 а	C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S ₂	83	192-193	<u>51.46</u> 51.63	<u>3.18</u> 3.15	<u>15.79</u> 15.87	3.82 (с, 3H, OCH ₃), 4.08 (с, 2H, CH ₂), 6.91-7.38 (м, 8H, аром), 10.2 (с, 1H, NH)
4.15 б	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅ S ₂	74	177-178	<u>53.11</u> 53.24	<u>3.85</u> 3.92	<u>14.08</u> 14.15	1.32 (т, 3H, CH ₃), 3.75 (с, 3H, OCH ₃), 4.18 (с, 2H, CH ₂), 4.1 (кв, 2H, CH ₂), 6.95-7.98 (м, 8H, аром), 10.0 (с, 1H, NH)
4.15 с	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	68	184-185	<u>53.72</u> 53.91	<u>4.08</u> 4.13	<u>14.92</u> 15.05	1.37 (т, 3H, CH ₃), 3.86 (с, 3H, OCH ₃), 4.04 (с, 2H, CH ₂), 4.13 (кв, 2H, CH ₂), 6.81- 7.86

							(м, 8H, аром), 10.4 (с, 1H, NH)
4.15 d	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	77	213-214	<u>53.95</u> 54.11	<u>3.67</u> 3.72	<u>14.98</u> 14.84	2.46 (с, 3H, CH ₃), 3.77 (с, 3H, OCH ₃), 4.12 (с, 2H, CH ₂), 7.07-8.05 (м, 8H, аром), 10.1 (с, 1H, NH)
4.15 e	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	59	163-164	<u>52.88</u> 52.97	<u>4.91</u> 4.98	<u>16.23</u> 16.31	1.11-1.71 (м, 10H, 5CH ₂), 3.51 (м, 1H, CH), 3.79 (с, 3H, OCH ₃), 4.01 (с, 2H, CH ₂), 7.03-7.85 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.17 (с, 1H, NH)
4.16 a	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	73	114-116	<u>54.19</u> 54.31	<u>4.85</u> 4.93	<u>16.85</u> 16.97	1.20 (с, 9H, CH ₃), 4.59 (с, 2H, CH ₂), 7.25-7.53 (м, 5H, C ₆ H ₅)
4.16 b	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	78	134-135	<u>55.47</u> 55.31	<u>5.24</u> 5.19	<u>16.17</u> 6.28	1.21 (с, 9H, CH ₃), 2.18 (с, 3H, CH ₃), 4.58 (с, 2H, CH ₂), 7.11 -7.21 (д-д, 4H, C ₆ H ₄).
4.16 c	C ₁₅ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S ₂	82	141-142	<u>51.41</u> 51.29	<u>4.31</u> 4.25	<u>15.99</u> 16.13	1.20 (с, 9H, CH ₃), 4.61 (с, 2H, CH ₂), 7.13 - 7.41 (м, 4H, C ₆ H ₄)
4.16 d	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S ₂	87	157-158	<u>49.11</u> 48.93	<u>4.12</u> 4.07	<u>15.27</u> 15.13	1.19 (с, 9H, CH ₃), 4.60 (с, 2H, CH ₂), 7.31 та 7.49 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.16 e	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂	79	153-154	<u>44.89</u> 44.71	<u>3.52</u> 3.47	<u>13.96</u> 13.81	1.20 (с, 9H, CH ₃), 4.57 (с, 2H, CH ₂), 7.46-7.77 (м, 3H, C ₆ H ₃)
4.17 a	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	74	180-183	<u>53.32</u> 53.44	<u>4.47</u> 4.55	<u>15.54</u> 15.63	1.19 (с, 9H, CH ₃), 4.87 (с, 2H, CH ₂), 7.53-8.06 (м, 5H, CH)
4.17 b	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂	68	168-171	<u>54.53</u> 54.67	<u>4.85</u> 4.96	<u>14.96</u> 15.13	1.21 (с, 9H, CH ₃), 2.39 (с, 3H, CH ₃), 4.91 (с, 2H, CH ₂), 6.74 та 7.46 (д-д, 4H, C ₆ H ₄).
4.17 c	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂	72	162-164	<u>56.69</u> 56.78	<u>5.51</u> 5.58	<u>13.92</u> 13.81	1.19 (с, 9H, CH ₃), 1.21 (д, 6H, CH ₃), 4.87 (с, 2H, CH ₂), 5.01 (септ, 1H, CH), 6.85 та 7.45 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.17 d	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂	82	176-178	<u>57.67</u> 57.81	<u>5.81</u> 5.93	<u>13.45</u> 13.57	1.18 (с, 9H, CH ₃), 1.35 (с, 9H, CH ₃), 4.88 (с, 2H, CH ₂), 6.67 та 7.43 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.17 e	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₂	74	188-190	<u>59.70</u> 59.83	<u>5.92</u> 5.85	<u>12.66</u> 12.74	1.18 (с, 9H, CH ₃), 1.45-1.85 (м, 10H, 5CH ₂), 2.73 (м, 1H, CH), 4.89 (с, 2H, CH ₂), 6.75 та 7.41 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.17 f	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	76	180-182	<u>52.29</u> 52.34	<u>4.65</u> 4.73	<u>14.35</u> 14.48	1.20 (с, 9H, CH ₃), 3.83 (с, 3H, CH ₃), 4.91 (с, 2H, CH ₂), 7.06 та 7.94 (д-д, 4H, C ₆ H ₄).
4.17 g	C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S ₂	69	187-188	<u>50.78</u> 50.89	<u>4.00</u> 4.09	<u>14.80</u> 14.93	1.19 (с, 9H, CH ₃), 4.90 (с, 2H, CH ₂), 7.43 - 8.15 (м, 4H, C ₆ H ₄)
4.17 h	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S ₂	77	192-195	<u>48.67</u> 48.73	<u>3.83</u> 3.88	<u>14.19</u> 14.28	1.21 (с, 9H, CH ₃), 4.87 (с, 2H, CH ₂), 7.53 та 7.94 (д-д, 4H, C ₆ H ₄).
4.17 i	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₂ S ₂	88	216-218	<u>43.74</u> 43.87	<u>3.44</u> 3.52	<u>12.75</u> 12.87	1.22 (с, 9H, CH ₃), 4.92 (с, 2H, CH ₂), 7.76 та 7.97 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.17 j	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂	72	171-172	<u>47.88</u> 47.95	<u>3.78</u> 3.85	<u>13.14</u> 13.29	1.18 (с, 9H, CH ₃), 4.88 (с, 2H, CH ₂), 7.08 (т, 1H, CH), 7.19 - 7.59 (м, 4H, C ₆ H ₄).
4.17 k	C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂	69	186-187	<u>47.88</u> 47.71	<u>3.78</u> 3.71	<u>13.14</u> 13.23	1.20 (с, 9H, CH ₃), 4.89 (с, 2H, CH ₂), 7.05 (т, 1H, CH), 7.15 та 7.98 (д-д, 4H, C ₆ H ₄)
4.18 a	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂	82	182-183	<u>51.18</u> 51.31	<u>4.56</u> 4.63	<u>18.65</u> 18.77	1.19 (с, 9H, CH ₃), 4.03 (с, 2H, CH ₂), 7.05-7.57 (м, 5H, C ₆ H ₅), 10.13 (с, 1H, NH)

4.18 b	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂	74	300-302	<u>52.42</u> 52.59	<u>4.92</u> 5.01	<u>17.98</u> 18.12	1.21 (с, 9H, CH ₃), 2.18 (с, 3H, CH ₃), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.08-7.27 (м, 4H, CH), 9.65 (с, 1H, NH)
4.18 c	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	79	152-154	<u>51.53</u> 51.68	<u>5.05</u> 5.11	<u>16.69</u> 16.83	1.19 (с, 9H, CH ₃), 1.35 (т, 3H, CH ₃), 4.04 (с, 2H, CH ₂), 4.11 (кв, 2H, CH ₂ 7.06-7.83 (м, 4H, C ₆ H ₄), 10.0 (с, 1H, NH)
4.18 d	C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O ₂ S ₂	76	173-174	<u>48.84</u> 48.95	<u>4.10</u> 4.18	<u>17.80</u> 17.93	1.20 (с, 9H, CH ₃), 4.06 (с, 2H, CH ₂), 7.02-7.95 (м, 4H, C ₆ H ₅), 10.2 (с, 1H, NH)
4.18 e	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂	83	189-190	<u>52.42</u> 52.53	<u>4.92</u> 5.00	<u>17.98</u> 18.11	1.21 (с, 9H, CH ₃), 2.31 (с, 3H, CH ₃), 4.03 (с, 2H, CH ₂), 7.09-7.45 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.1 (с, 1H, NH)
4.18 f	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S ₂	81	183-184	<u>50.36</u> 50.43	<u>4.72</u> 4.83	<u>17.27</u> 17.33	1.18 (с, 9H, CH ₃), 3.83 (с, 3H, CH ₃), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 6.88 та 7.43 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.1 (с, 1H, NH)
4.18 g	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	89	216-218	<u>51.53</u> 51.61	<u>5.05</u> 5.09	<u>16.69</u> 16.81	1.20 (с, 9H, CH ₃), 1.36 (т, 3H, CH ₃), 4.03 (с, 2H, CH ₂), 4.07 (кв, 2H, CH ₂), 6.81 та 7.47 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.2 (с, 1H, NH)
4.18 h	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	75	170-172	<u>49.87</u> 50.03	<u>4.42</u> 4.49	<u>16.16</u> 16.27	1.19 (с, 9H, CH ₃), 3.91 (с, 3H, CH ₃), 4.06 (с, 2H, CH ₂), 7.72 та 7.95 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.1 (с, 1H, NH)
4.18 i	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S ₂	86	193-4	<u>49.64</u> 49.76	<u>4.86</u> 4.95	<u>16.08</u> 16.13	1.21 (с, 9H, CH ₃), 3.75 (с, 3H, CH ₃), 3.83 (с, 3H, CH ₃), 4.04 (с, 2H, CH ₂), 6.86 - 7.19 (м, 3H, C ₆ H ₃), 10.4 (с, 1H, NH)
4.18 j	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	81	140-142	<u>49.87</u> 49.98	<u>4.42</u> 4.51	<u>16.16</u> 16.27	1.19 (с, 9H, CH ₃), 4.04 (с, 2H, CH ₂), 4.23 (т, 2H, CH ₂), 4.27 (т, 2H, CH ₂), 6.77 - 7.23 (м, 3H, C ₆ H ₃), 10.3 (с, 1H, NH)
4.19	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂	68	143-145	<u>50.37</u> 50.48	<u>6.08</u> 6.13	<u>18.36</u> 18.51	1.20 (с, 9H, 3CH ₃), 1.10-1.72 (м, 10H, 5CH ₂), 3.53 (м, 1H, CH), 4.01 (с, 2H, CH ₂), 8.11 (с, 1H, NH)
4.20	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₂ S ₂	79	169-173	<u>54.65</u> 54.77	<u>5.55</u> 5.64	<u>16.77</u> 16.89	1.19 (с, 9H, 3CH ₃), 1.34 (д, 6H, 2CH ₃), 3.79 (м, 1H, CH), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.11-7.32 (м, 5H, CH)

В роботах [19] та [73] була вивчена взаємодія 4-аміно-3-меркапто-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **4.7 а** з ароматичними ізоціанатами та естерами тіоціанової кислоти відповідно. Тоді як в роботі [74] та огляді [75] була описана взаємодія 4-аміно-3-меркапто-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **4.7 а** з ароматичними ізотіоціанатами. В результаті реакції було одержано п'ять похідних 3-метил-7-ариламіно[1,3,4]тіазоло [2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону. Умови реакції були

Схема 4.7



Де **4.21** R= **a)** H, **b)** CH₃, **c)** OCH₃, **d)** OC₂H₅; **4.22 a)** Alk=CH₃, R=CH₃; **b)** Alk=CH₃, R=OCH₃; **c)** Alk=C(CH₃)₃, R=H; **d)** Alk=C(CH₃)₃, R=CH₃; **e)** Alk=C(CH₃)₃, R=OCH₃; **f)** Alk=C(CH₃)₃, R=OC₂H₅. **4.23 a)** R₁=OCH₃, R=CH₃; **b)** R₁=Cl, R=CH₃; **c)** R₁=Cl, R=OCH₃.

доволі жорсткі: 48-ми годинне нагрівання еквімолярних реагентів при 100 °С в середовищі сухого диметилформаміду. Нами показано, що додавання до реакційної суміші в якості каталізатору еквімолярних кількостей триетиламіну дає змогу проведення реакції в більш м'яких умовах (Схема 4.7).

Одержання похідних 3-R-7-ариламіно-[1,3,4]тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-онів **4.22 a-f** та **4.23 a-c** шляхом конденсації відповідних 4-аміно-3-меркапто-6-R-4H-[1,2,4]тріазин-5-онів **4.7 a,b,d,f** з ароматичними ізотіоціанатами в спектрах ПМР супроводжувалось зникненням двопротонних синглетів NNH₂ груп та однопротонного синглету SH-групи, які характерні для аміномеркаптанів **4.7 a,b** та **4.7d,f**. Замість них були зареєстровані одно протонні синглети NH-арильних груп в сьомому положенні гетероциклічної системи при 10.6 - 10.9 м.ч. Типовий спектр 3-(*трет-бутил*)-7-(4-метоксифеніламіно)-[1,3,4]тіадіазоло [2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.22 e** наведено на рисунку 4.2.

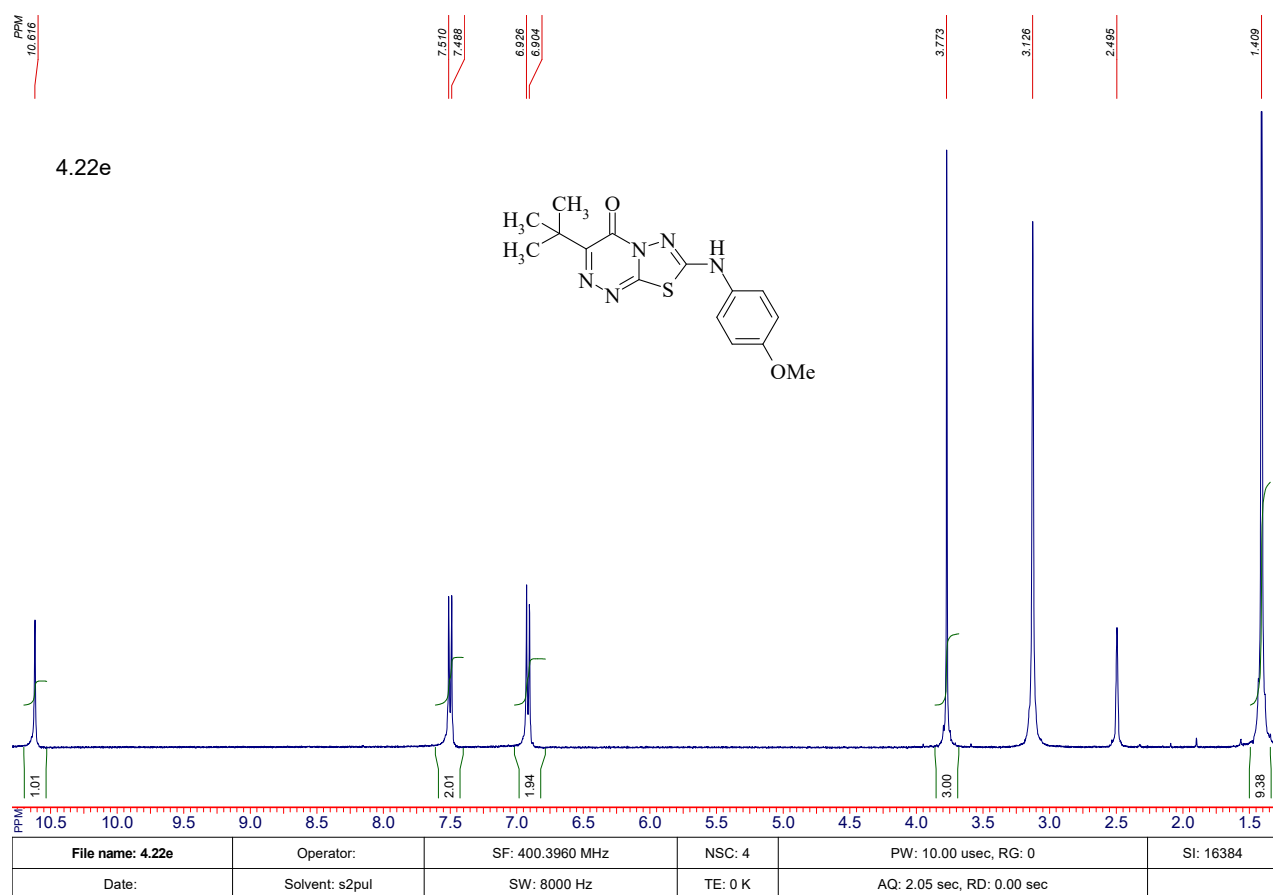


Рисунок 4.2 Спектр ПМР 3-(трет-бутил)-7-(4-метоксифеніламіно)-[1,3,4]тіадіазоло [2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.22 e**

Фізико-хімічні та спектральні характеристики синтезованих 3-R-7-ариламіно-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-онів **4.22 a-f** та **4.23 a-c** наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

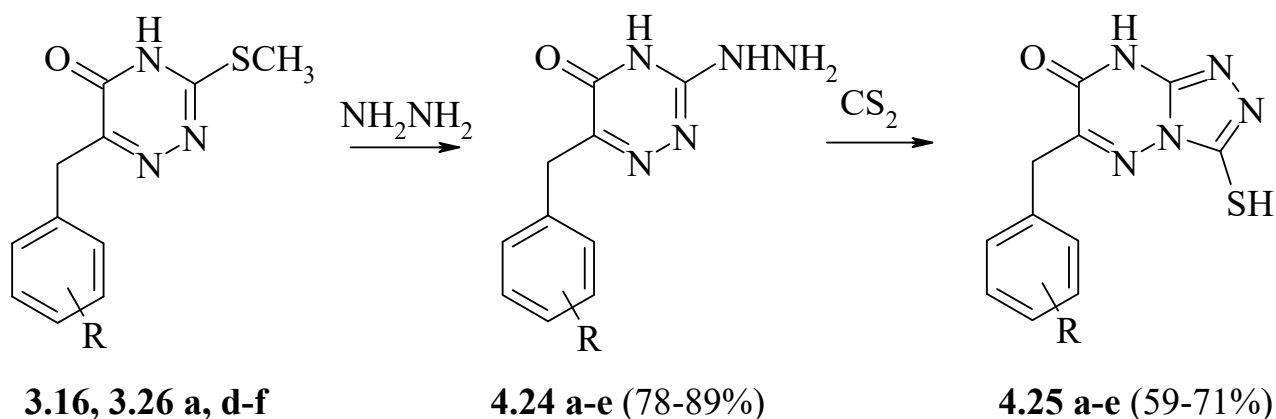
Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано, % Знайдено			¹ H ЯМР-спектри (DMSO-D ₆ , δ, м.ч.)
				C	H	N	
4.22a	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ OS	56	319-320	<u>52.73</u> 52.61	<u>4.06</u> 4.14	<u>25.62</u> 25.78	2.21(с, 3H, CH ₃), 2.35(с, 3H, CH ₃), 7.19 та 7.46 (д-д, 4H, C ₆ H ₄) 10.6 (с, 1H, NH).
4.22b	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	63	283-284	<u>49.82</u> 49.67	<u>3.83</u> 3.77	<u>24.21</u> 24.16	2.38(с, 3H, CH ₃), 3.76(с, 3H, OCH ₃), 7.01 та 7.51 (д-д, 4H, C ₆ H ₄ , J=9.1Hz) 10.7 (с, 1H, NH).
4.22c	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ OS	68	197-199	<u>55.80</u> 55.69	<u>5.02</u> 5.08	<u>23.24</u> 23.36	1.41 (с, 9H, C(CH ₃) ₃), 7.12 - 7.64 (м, 5H, C ₆ H ₅), 10.9 (с, 1H, NH).
4.22d	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ OS	62	236-238	<u>57.12</u> 57.27	<u>5.43</u> 5.56	<u>22.21</u> 22.33	1.41 (с, 9H, C(CH ₃) ₃), 2.30(с, 3H, CH ₃) 7.32 та 7.50 (м, 5H, C ₆ H ₅), 10.8 (с, 1H, NH).

4.22e	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	72	224-226	<u>54.37</u> 54.51	<u>5.17</u> 5.22	<u>21.13</u> 21.19	1.41 (с, 9H, C(CH ₃) ₃), 3.77(с,3H, OCH ₃), 6.92 та 7.50 (д-д, 4H, C ₆ H ₄ , J=8.8Hz), 10.6 (с, 1H, NH).
4.22f	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	68	242-244	<u>55.64</u> 55.53	<u>5.54</u> 5.49	<u>20.28</u> 20.19	1.38 (т,3H,CH ₃), 1.41 (с,9H, (CH ₃) ₃), 4.01(кв, 2H, CH ₂), 6.90 та 7.48 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.6 (с, 1H, NH).
4.23a	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	49	318-320	<u>59.17</u> 59.32	<u>4.144.19</u>	<u>19.17</u> 19.30	2.30 (с,3H,CH ₃), 3.84(с, 3H, OCH ₃), 7.06 та 8.19 (д-д, 4H,C ₆ H ₄), 7.25 та 7.52 (д-д,4H,C ₆ H ₄), 10.9 (с,1H, NH).
4.23b	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ OS	75	331-332	<u>55.21</u> 55.39	<u>3.27</u> 3.32	<u>18.94</u> 19.11	2.31 (с,3H,CH ₃), 7.09 та 7.67 (д-д, 4H,C ₆ H ₄), 7.24 та 7.53 (д-д,4H, C ₆ H ₄), 10.8 (с,1H, NH).
4.23c	C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S	62	307-308	<u>52.92</u> 53.15	<u>3.14</u> 3.20	<u>18.15</u> 18.23	3.81(с, 3H, OCH ₃), 7.07 та 8.11 (д-д, 4H,C ₆ H ₄), 7.15 та 7.63 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 10.9 (с,1H, NH).

На основі конденсації ряду заміщених 6-бензил-3-гідразино-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **4.24 a-e** з сірководнем нами були одержані сполуки з ізомерним каркасом молекули. А саме похідні 6-бензил-3-меркапто-8*H*-[1,2,4]триазоло [4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону **4.25 a-e** (Схема 4.8). В **4.25 a-e** меркапто-група знаходиться в 3-му положенні біциклічної гетероциклічної системи, в той час як у субстратах **4.8-4.12** меркапто-група знаходилась в 7-му положенні. До того ж анелювання циклів в сполуках **4.8-4.12** здійснювалось по грані [2,3] триазолу та грані [с] 1,2,4-триазину. В **4.25 a-e** анелювання здійснюється за сторонами [3,4] 1,2,4-триазолу та гранню [b] для 1,2,4-триазину. Синтетичний шлях отримання цієї гетероциклічної системи починається з метилмеркаптанів **3.16** та **3.26 a,d,f**. Ці вихідні сполуки кип'ятилися в водно-етанольному середовищі з надлишком гідразин гідрату. Після закінчення реакції (5 годин) кристали продуктів було ізольовано з реакційної суміші методом фільтрації. Метилмеркаптан, який виділяється в результаті реакції поглинався розведеним розчином пероксиду гідрогену. Одержання речовин **4.25 a-e** здійснювалось методом кип'ятіння вихідних сполук **3.16** та **3.26 a,d,f** в водо-етанольному середовищі та в присутності гідрооксиду калію (Схема 4.8). В якості гетероциклізуючого агенту використовувася сірковуглець. Кінцеві продукти **4.25 a-e** після

підкислення реакційної суміші розведеною хлоридною кислотою випадали. Після фільтрування та висушування на повітрі кінцеві субстрати було одержано в чистому вигляді.

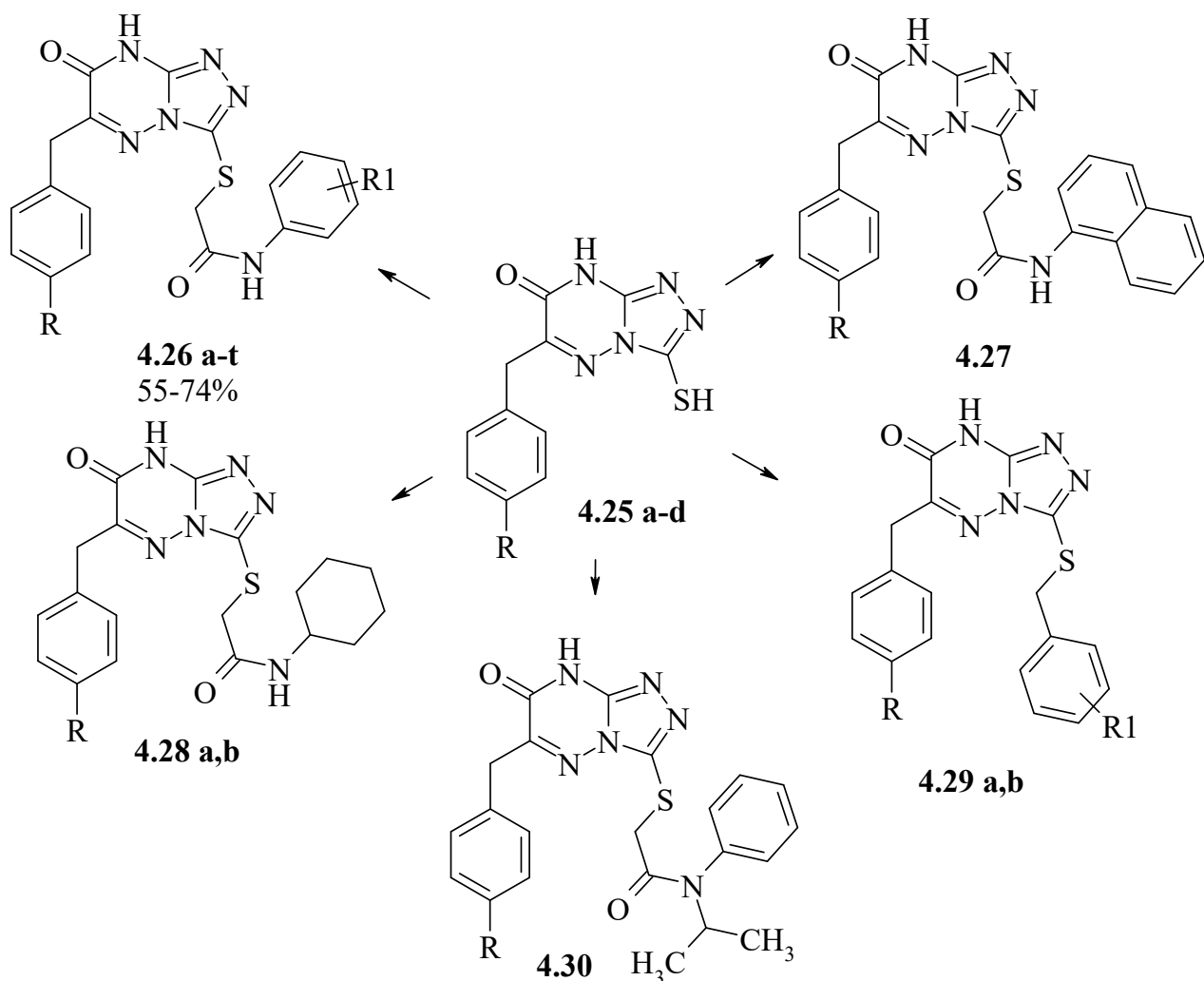
Схема 4.8



де **4.24, 4.25** R= **a)** H, **b)** 4-CH₃, **c)** 4-OCH₃, **d)** 4-Cl, **e)** 2-Cl

Нами була проведена хімічна модифікація сполук **4.25 a-e** з вільною тіогрупою шляхом алкілювання різними алкілюючими агентами. Алкілюючими агентами в даному типі реакцій були задіяні заміщені N-циклоалкіл, N-бензил та N-арилхлороацетаміди. Був синтезований широкий ряд похідних **4.26 a-t, 4.27, 4.28 a,b, 4.29 a,b** та **4.30** (Схема 4.9). Процес алкілювання було проведено в сухому диметилформаміді та з використанням еквімолярних кількостей вихідних реагентів. В якості акцептору хлороводню, що виділявся в процесі реакції був задіяний прожарений карбонат калію. Хімічні перетворення здійснювались при температури 50 °С. Спектральні та фізико-хімічні константи синтезованих речовин **4.26 a-t, 4.27, 4.28 a,b, 4.29 a,b** та **4.30** наведено в таблиці 4.3.

Схема 4.9



де **4.26 a**) R=CH₃, R₁=4-CH(CH₃)₂; **b**) R=CH₃, R₁=2,3Me₂; **c**) R=CH₃, R₁=4-OCH₃; **d**) R=CH₃, R₁=4-OC₂H₅; **e**) R=CH₃, R₁=4-COCH₃; **f**) R=CH₃, R₁=4-COOCH₃; **g**) R=CH₃, R₁=2-Cl,5CF₃; **h**) R=OCH₃, R₁=H; **i**) R=OCH₃, R₁=CH₃; **j**) R=OCH₃, R₁=OCH₃; **k**) R=OCH₃, R₁=2,3Me₂; **l**) R=OCH₃, R₁=3,3Me₂; **m**) R=OCH₃, R₁=2-F; **n**) R=R₁=Cl; **o**) R=H, R₁=3-CH₃; **p**) R=H, R₁=4-CH₃; **q**) R=H, R₁=3-F; **r**) R=H, R₁=3-Cl; **s**) R=H, R₁=2,3Me₂; **t**) R=H, R₁=3-CF₃; **4.28 a**) R=H. **b**) R=CH₃; **4.29 a**) R=CH₃, R₁=2-CH₃; **b**) R=CH₃, R₁=3-CH₃.

На основі 6-(2-хлоробензил)-3-меркапто-8*H*-[1,2,4]триазоло [4,3-*b*][1,2,4] триазин-7-ону **4.25 e** та відповідних заміщених N-арил- α -хлороацетамідів були синтезовані та розширено ряд нових похідних 2-[6-(2-хлоробензил)-7-оксо-7,8-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-3-їлсульфаніл]-N-арилацетамідів **4.31 - 4.34** (Схема 4.10). Хімічні перетворення були проведені в сухому диме-

Таблиця 4.3

Сполука	Брутто-формула	Вихід, %	Т _{плавл.} , °C	Розраховано. % Знайдено, %			1H ЯМР-спектри (DMSO-D ₆ . δ . м.ч.)
				C	H	N	

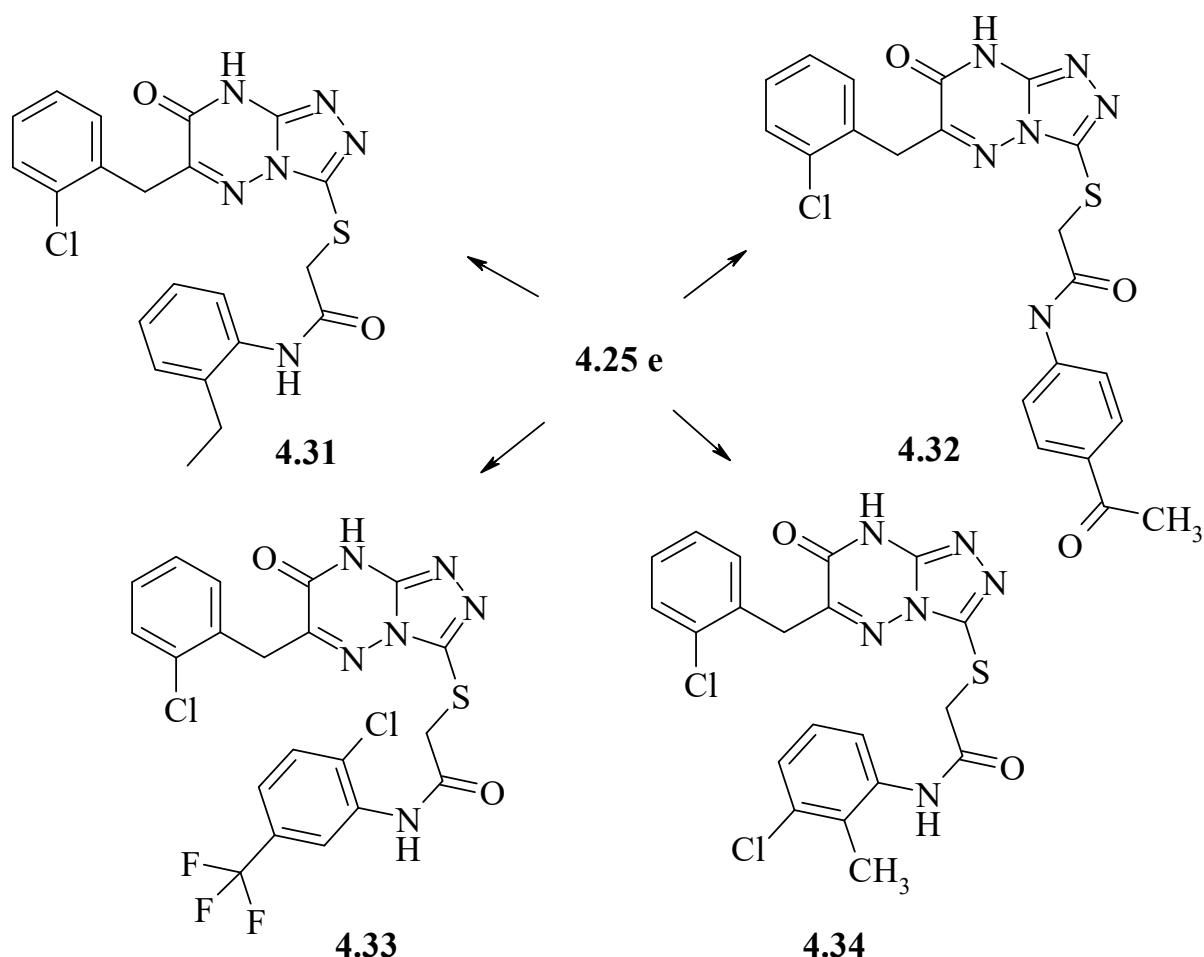
4.26 a	$C_{23}H_{24}N_6O_2S$	59	231-232	$\frac{61.59}{61.68}$	$\frac{5.39}{5.43}$	$\frac{18.74}{18.88}$	1.21 (д, 6H, 2CH ₃), 2.17 (с, 3H, CH ₃), 2.85 (м, 1H, CH), 3.83 (с, 2H, CH ₂), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.04 - 7.42 (м, 8H, аром), 10.2 (с, 1H, NH), 11.3 (с, 1H, NH)
4.26 b	$C_{22}H_{22}N_6O_2S$	62	247-248	$\frac{60.81}{60.98}$	$\frac{5.10}{5.18}$	$\frac{19.34}{19.44}$	2.05 (с, 3H, CH ₃), 2.22 (с, 3H, CH ₃), 2.26 (с, 3H, CH ₃), 3.82 (с, 2H, CH ₂), 4.08 (с, 2H, CH ₂), 7.04-41 (м, 7H, аром), 9.52 (с, 1H, H), 11.3 (с, 1H, NH)
4.26 c	$C_{21}H_{20}N_6O_3S$	68	235-238	$\frac{57.79}{57.68}$	$\frac{4.62}{4.78}$	$\frac{19.25}{19.27}$	2.17 (с, 3H, CH ₃), 3.79 (с, 3H, CH ₃), 3.84 (с, 2H, CH ₂), 4.06 (с, 2H, CH ₂), 6.85-7.43 (м, 8H, аром), 10.25 (с, 1H, NH), 11.28 (с, 1H, NH)
4.26 d	$C_{22}H_{22}N_6O_3S$	55	213-214	$\frac{58.65}{58.73}$	$\frac{4.92}{4.98}$	$\frac{18.65}{18.71}$	1.33 (т, 3H, CH ₃), 2.19 (с, 3H, CH ₃), 3.81 (с, 2H, CH ₂), 4.04 (к, 2H, CH ₂), 4.07 (с, 2H, CH ₂), 6.81-7.47 (м, 8H, аром), 10.28 (с, 1H, NH), 11.24 (с, 1H, NH)
4.26 e	$C_{22}H_{20}N_6O_3S$	68	222-225	$\frac{58.92}{58.97}$	$\frac{4.49}{4.56}$	$\frac{18.74}{18.78}$	2.17 (с, 3H, CH ₃), 2.52 (с, 3H, CH ₃), 3.85 (с, 2H, CH ₂), 4.06 (с, 2H, CH ₂), 7.04-8.09 (м, 8H, аром), 10.24 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH)
4.26 f	$C_{22}H_{20}N_6O_4S$	62	207-209	$\frac{56.89}{56.92}$	$\frac{4.34}{4.37}$	$\frac{18.09}{18.13}$	2.25 (с, 3H, CH ₃), 3.89 (с, 2H, CH ₂), 3.96 (с, 3H, CH ₃), 4.12 (с, 2H, CH ₂), 7.09-7.99 (м, 8H, аром), 10.30 (с, 1H, NH), 11.32 (с, 1H, NH)
4.26 g	$C_{21}H_{16}ClF_3N_6O_2S$	71	236-240	$\frac{49.56}{49.59}$	$\frac{3.17}{3.24}$	$\frac{16.51}{16.58}$	2.27 (с, 3H, CH ₃), 3.92 (с, 2H, CH ₂), 4.15 (с, 2H, CH ₂), 7.08-8.04 (м, 7H, аром), 10.08 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH)
4.26 h	$C_{20}H_{18}N_6O_3S$	56	223-225	$\frac{56.86}{56.91}$	$\frac{4.29}{4.35}$	$\frac{19.89}{19.93}$	3.86 (с, 3H, CH ₃), 3.91 (с, 2H, CH ₂), 4.09 (с, 2H, CH ₂), 6.77-7.19 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 7.03-7.64 (м, 5H, C ₆ H ₅), 10.25 (с, 1H, NH), 11.33 (с, 1H, NH)
4.26 i	$C_{21}H_{20}N_6O_3S$	62	228-231	$\frac{57.79}{57.82}$	$\frac{4.62}{4.69}$	$\frac{19.25}{19.27}$	2.39 (с, 3H, CH ₃), 3.88 (с, 3H, CH ₃), 3.92 (с, 2H, CH ₂), 4.13 (с, 2H, CH ₂), 6.78-7.52 (м, 8H, аром), 10.28 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH)
4.26j	$C_{21}H_{20}N_6O_4S$	65	229-234	$\frac{55.74}{55.81}$	$\frac{4.46}{4.51}$	$\frac{18.57}{18.64}$	3.84 (д, 6H, CH ₃), 3.94 (с, 2H, CH ₂), 4.11 (с, 2H, CH ₂), 6.76-7.50 (м, 8H, аром), 10.31 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH)

4.26 k	$C_{22}H_{22}N_6O_3S$	58	216-218	$\frac{58.65}{58.72}$	$\frac{4.92}{4.98}$	$\frac{18.65}{18.69}$	2.05 (с, 3H, CH ₃), 2.31 (с, 3H, CH ₃), 3.85 (с, 3H, CH ₃), 3.92 (с, 2H, CH ₂), 4.13 (с, 2H, CH ₂) 6.78-7.22 (м, 7H, аром), 9.62 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH)
4.26 l	$C_{22}H_{22}N_6O_3S$	72	221-226	$\frac{58.65}{58.72}$	$\frac{4.92}{5.01}$	$\frac{18.65}{18.71}$	2.03 (с, 3H, CH ₃), 2.40 (с, 3H, CH ₃), 3.79 (с, 3H, CH ₃), 3.85 (с, 2H, CH ₂), 4.15 (с, 2H, CH ₂) 6.78-7.14 (м, 5H, C ₆ H ₅), 7.35-7.64 (д-д, 2H, CH), 9.62 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH)
4.26 m	$C_{20}H_{17}FN_6O_3S$	71	216-217	$\frac{54.54}{54.59}$	$\frac{3.89}{3.94}$	$\frac{19.08}{19.11}$	3.79 (с, 3H, CH ₃), 3.94 (с, 2H, CH ₂), 4.16 (с, 2H, CH ₂), 6.77 - 8.04 (м, 8H, аром), 10.27 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH)
4.26 n	$C_{19}H_{14}Cl_2N_6O_2S$	74	261-263	$\frac{49.47}{49.51}$	$\frac{3.06}{3.09}$	$\frac{15.37}{15.43}$	3.87 (с, 2H, CH ₂), 4.13 (с, 2H, CH ₂), 7.34-7.65 (м, 8H, аром), 10.3 (с, 1H, H), 11.3 (с, 1H, NH)
4.26 o	$C_{20}H_{18}N_6O_2S$	68	229-233	$\frac{59.10}{59.18}$	$\frac{4.46}{4.50}$	$\frac{20.68}{20.73}$	2.34 (с, 3H, CH ₃), 3.85 (с, 2H, CH ₂), 4.09 (с, 2H, CH ₂), 7.01-7.69 (м, 9H, аром), 10.67 (с, 1H, NH), 11.34 (с, 1H, NH)
4.26 p	$C_{20}H_{18}N_6O_2S$	61	241-243	$\frac{59.10}{59.16}$	$\frac{4.46}{4.51}$	$\frac{20.68}{20.72}$	2.36 (с, 3H, CH ₃), 3.82 (с, 2H, CH ₂), 4.10 (с, 2H, CH ₂), 7.13 - 7.49 (м, 9H, аром), 10.23 (с, 1H, NH), 11.27 (с, 1H, NH)
4.26 q	$C_{19}H_{15}FN_6O_2S$	66	217-220	$\frac{55.60}{55.63}$	$\frac{3.68}{3.75}$	$\frac{20.48}{20.53}$	3.88 (с, 2H, CH ₂), 4.12 (с, 2H, CH ₂), 6.93-7.81 (м, 9H, аром), 10.4 (с, 1H, NH), 11.3 (с, 1H, NH)
4.26 r	$C_{19}H_{15}ClN_6O_2S$	59	231-233	$\frac{53.46}{53.49}$	$\frac{3.54}{3.58}$	$\frac{19.69}{19.72}$	3.89 (с, 2H, CH ₂), 4.14 (с, 2H, CH ₂), 7.13-7.79 (м, 9H, аром), 10.58 (с, 1H, NH), 11.3 (с, 1H, NH)
4.26 s	$C_{21}H_{20}N_6O_2S$	69	216-222	$\frac{59.98}{60.02}$	$\frac{4.79}{4.85}$	$\frac{19.99}{20.04}$	2.09 (с, 3H, CH ₃), 2.34 (с, 3H, CH ₃), 3.88 (с, 2H, CH ₂), 4.11 (с, 2H, CH ₂), 7.04-7.34 (м, 8H, аром), 9.58 (с, 1H, NH), 11.32 (с, 1H, NH)
4.26 t	$C_{20}H_{15}F_3N_6O_2S$	70	207-209	$\frac{52.17}{52.21}$	$\frac{3.28}{3.33}$	$\frac{18.25}{18.29}$	3.89 (с, 2H, CH ₂), 4.13 (с, 2H, CH ₂), 7.25-8.06 (м, 9H, аром), 10.67 (с, 1H, NH), 11.33 (с, 1H, NH)
4.27	$C_{24}H_{20}N_6O_2S$	65	195-197	$\frac{63.14}{63.19}$	$\frac{4.42}{4.47}$	$\frac{18.41}{18.48}$	3.98 (с, 2H, CH ₂), 4.16 (с, 2H, CH ₂), 7.18-7.29 (м, 5H, C ₆ H ₅), 7.52-8.43 (м, 7H, нафтил), 10.45 (с, 1H, NH), 11.56 (с, 1H, NH)
4.28 a	$C_{19}H_{22}N_6O_2S$	69	224-226	$\frac{57.27}{57.31}$	$\frac{5.57}{5.61}$	$\frac{21.09}{21.11}$	1.13-1.77 (м, 10H, CH ₂), 3.58 (п, 1H, CH), 3.89 (с, 2H, CH ₂), 4.05 (с, 2H, CH ₂), 7.25-7.32 (м, 5H,

							C ₆ H ₅), 8.17 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH)
4.28 b	C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	58	233-236	<u>58.23</u> 58.27	<u>5.86</u> 5.92	<u>20.37</u> 20.42	1.09-1.76 (м, 10H, CH ₂), 2.23 (с, 3H, CH ₃), 3.61 (п, 1H, CH), 3.86 (с, 2H, CH ₂), 4.07 (с, 2H, CH ₂), 7.11-7.45 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.19 (с, 1H, NH), 11.32 (с, 1H, NH)
4.29 a	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ OS	72	192-195	<u>63.64</u> 63.69	<u>5.07</u> 5.11	<u>18.55</u> 18.59	2.25 (с, 3H, CH ₃), 2.34 (с, 3H, CH ₃), 3.87 (с, 2H, CH ₂), 4.52 (с, 2H, CH ₂), 7.08-7.28 (м, 6H, аром), 11.34 (с, 1H, NH)
4.29 b	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ OS	79	198-202	<u>63.64</u> 63.70	<u>5.07</u> 5.12	<u>18.55</u> 18.58	2.27 (с, 3H, CH ₃), 2.38 (с, 3H, CH ₃), 3.89 (с, 2H, CH ₂), 4.41 (с, 2H, CH ₂), 7.11-7.46 (м, 6H, аром), 11.37 (с, 1H, NH)
4.30	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	60	176-179	<u>61.59</u> 61.62	<u>5.39</u> 5.44	<u>18.74</u> 18.79	1.32 (д, 6H, CH ₃), 3.81 (с, 1H, CH), 3.88 (с, 2H, CH ₂), 4.23 (с, 2H, CH ₂), 7.22-7.46 (м, 10H, аром), 11.26 (с, 1H, NH)
4.31	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O ₂ S	73	145-147	<u>55.44</u> 55.48	<u>4.21</u> 4.28	<u>18.47</u> 18.52	1.16 (т, 3H, CH ₃), 2.61 (к, 2H, CH ₂), 3.87 (с, 2H, CH ₂), 4.12 (с, 2H, CH ₂), 6.87-7.71 (м, 8H, аром), 9.69 (с, 1H, NH), 11.32 (с, 1H, NH)
4.32	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₆ O ₃ S	84	180-182	<u>53.79</u> 53.81	<u>3.65</u> 3.67	<u>17.92</u> 17.99	2.58 (с, 3H, CH ₃), 3.84 (с, 2H, CH ₂), 4.09 (с, 2H, CH ₂), 7.21-8.11 (м, 8H, аром), 10.33 (с, 1H, NH), 11.34 (с, 1H, NH)
4.33	C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₂ S	71	199-203	<u>45.38</u> 48.42	<u>2.48</u> 2.53	<u>15.88</u> 15.94	3.89 (с, 2H, CH ₂), 4.12 (с, 2H, CH ₂), 7.25-8.01 (м, 7H, аром), 10.04 (с, 1H, NH), 11.28 (с, 1H, NH)
4.34	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O ₂ S	80	210-212	<u>50.54</u> 50.59	<u>3.39</u> 3.43	<u>17.68</u> 17.73	2.23 (с, 3H, CH ₃), 3.87 (с, 2H, CH ₂), 4.15 (с, 2H, CH ₂), 7.15 - 7.69 (м, 7H, аром), 9.71 (с, 1H, NH), 11.3 (с, 1H, NH)

тилформаміді та з використанням прожареного карбонату калію в якості основи. Спектральні дані та фізико-хімічні константи речовин **4.31-4.34** наведені в таблиці 4.3.

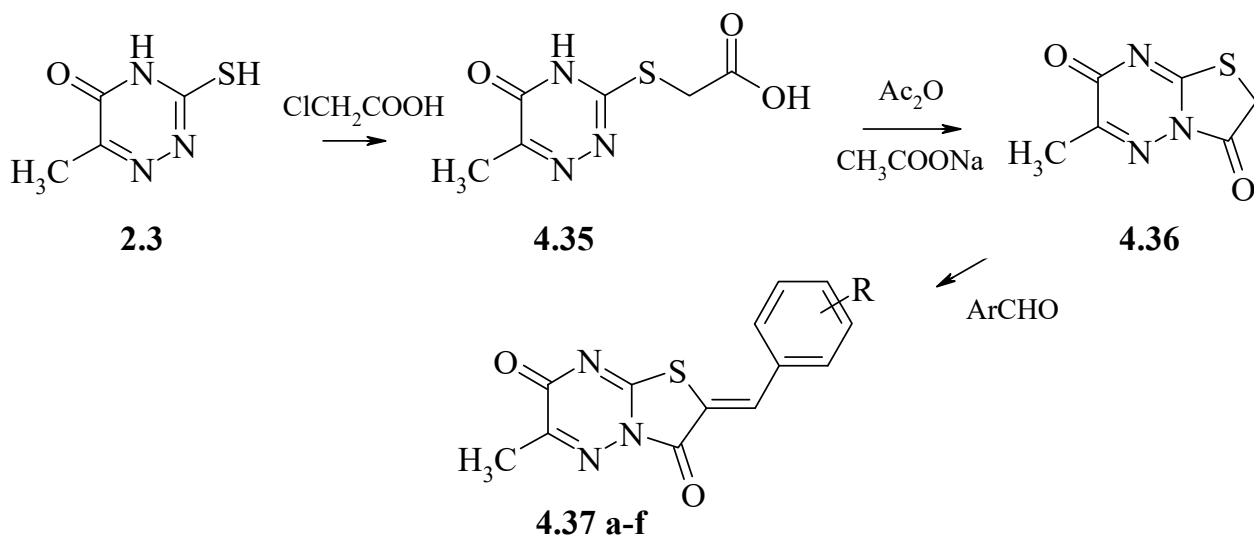
Схема 4.10



В продовження наших досліджень по синтезу біциклічних сполук з фрагментом 1,2,4-триазину, нами був синтезований ряд 2-ариліден-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7-діонів **4.37 a-f**. Раніше [76] був описаний синтез незаміщеного 6-метил-2,3-дигідро-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-7-ону шляхом конденсації 3-меркапто-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2.3** з 1,2-диброметаном в лужному середовищі. Вихід реакції після двогодинного кип'ятіння еквімолярних кількостей реагентів в середовищі пропанолу-2 становив 48%. Кип'ятінням в оцтовому ангідриді 6-метил-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-3-їлсульфаніл)-оцтової кислоти **4.35** був напрацьований [77] 6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7-діон **4.36**. В ранній роботі [78] для синтезу невеликого ряду похідних 2-ариліден-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7-діону була застосована однореакторна трикомпонентна взаємодія 3-меркапто похідного [1,2,4]триазину, моноклороцтової кислоти та відповідного ароматичного альдегіду в присутності ацетату натрію, оцтової кислоти та оцтового ангідриду.

Кип'ятінням еквімолярних кількостей 3-меркапто-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2.3**, монохлороцтової кислоти, відповідного заміщеного бензальдегіду та ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти і оцтового ангідриду в умовах реакції Кновенагеля нами були синтезовані похідні 2-ариліден-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7-діону **4.37 a-f** з виходом 67-83% (Схема 4.11).

Схема 4.11



де 4.37 R = **a**) 4-OCH₃; **b**) 3,4OMe₂; **c**) 4-Br; **d**) 4-NO₂; **e**) 3-OCH₃, 4-OCOCH₃; **f**) 3-OCH₂CH₃, 4-OCOCH₃.

Всі синтезовані похідні 2-ариліден-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7-діону **4.37 a-f** представляють собою високо плавкі кристалічні сполуки, які мають жовту окрасу: від світло жовтої до темно жовтої в залежності від замісників в ариліденовому фрагменти молекули. Слід відмітити, що в роботі [79] була проведена конденсація 3-меркапто-6-метил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **2.3**, монохлороцтової кислоти, 3-метоксі-4-гідроксibenзальдегіду та ацетату натрію лише в середовищі оцтової кислоти. В цих умовах проведення реакції був одержаний 2-(4-гідроксі-3-метоксibenзиліден)-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазин-3,7-діон з виходом 69%. Нами показано, що проведення цієї реакції конденсації з тими ж самими вихідними речовинами, але з додаванням оцтового ангідриду не зупиняється на синтезі 2-(4-гідроксі-3-метоксibenзиліден)-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4] триазин-3,7-діону, а має місце подальше ацилювання гідроксильної групи в четвертому положенні ариліденового фрагменту молекули. За даними LCMS синтезований 2-метоксі-4-(6-метил-3,7-діоксо-7*H*-тіазоло-

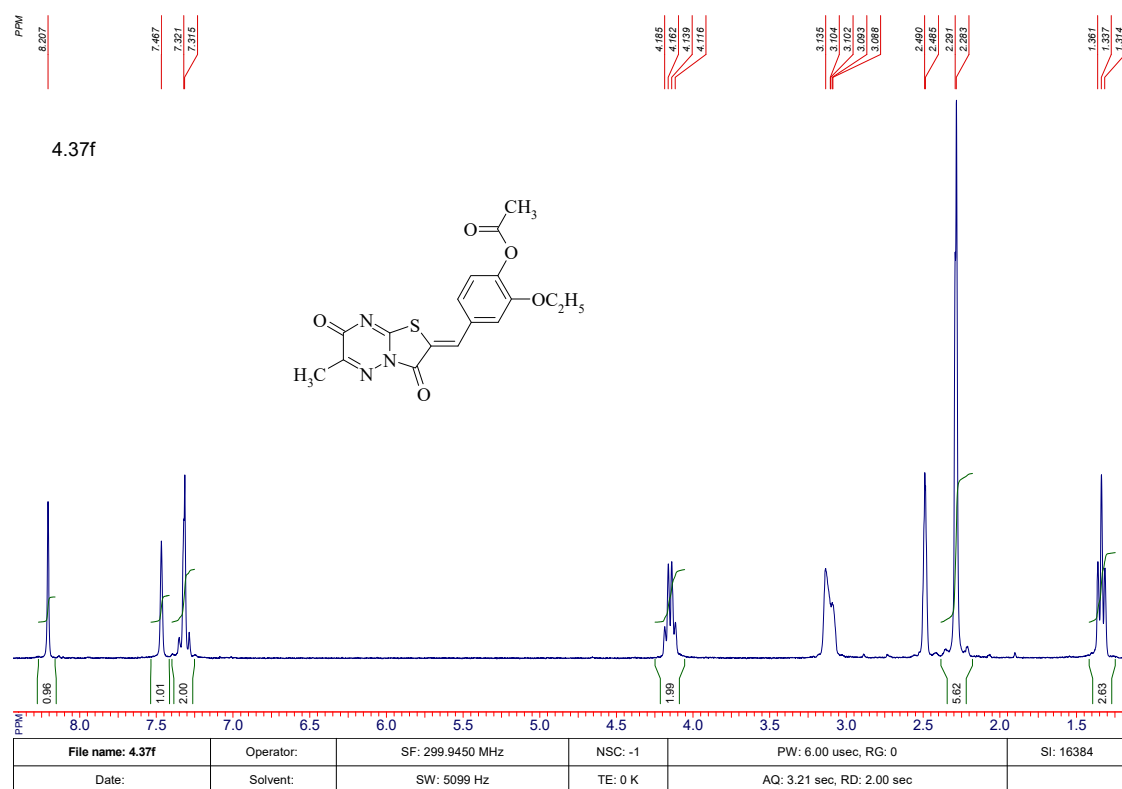


Рисунок 4.3 Спектр ПМР 2-етоксі-4-(6-метил-3,7-діоксо-7H-тіазоло-[3,2-b][1,2,4] триазин-2-іліденметил)-фенілового естеру оцтової кислоти **4.37 f**

[3,2-b][1,2,4]триазин-2-іліденметил)-феніловий естер оцтової кислоти **4.37 f** має молекулярний іон $m/z = 360.0$ $[M+H]^+$, що відповідає молекулі **4.37 e**. Такий саме перебіг реакції ми спостерігали при проведенні трикомпонентної реакції за участі 3-етоксі-4-гідроксібензальдегіду. В цьому випадку був виділений 2-етоксі-4-(6-метил-3,7-діоксо-7H-тіазоло-[3,2-b][1,2,4]триазин-2-іліденметил)-феніловий естер оцтової кислоти **4.37 f** з молекулярним іоном $m/z = 374.0$ $[M+H]^+$. Спектр ПМР сполуки **4.37 f** наведено на рисунку 4.3. В спектрах ПМР сполук **4.37 a-f** є характерні трипротонні синглети метиленової групи в шостому положенні гетероциклічної системи при 2.28 - 2.33 м.ч., та однопротонний синглет метинової групи бензиліденового фрагменту молекули при 8.18 - 8.33 м.ч. Слід відмітити, що існує залежність положення сигналу однопротонного синглету метинової групи від характеру замісників в бензеновому кільці ариліденового фрагменту молекули. Так, для молекули **4.37 b**, що містить дві електонодонорні метоксигрупи в бензеновому кільці, цей однопротонний синглет зареєстровано при 8.14 м.ч. Тоді як для сполуки **4.37 d** з електороноакцепторною

нітрогрупою цей сигнал зареєстровано в більш слабкому полі при 8.33 м.ч. В таблиці 4.4 наведені фізико-хімічні константи та спектральні характеристики похідних 2-ариліден-6-метил-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7-діонів **4.37 a-f**.

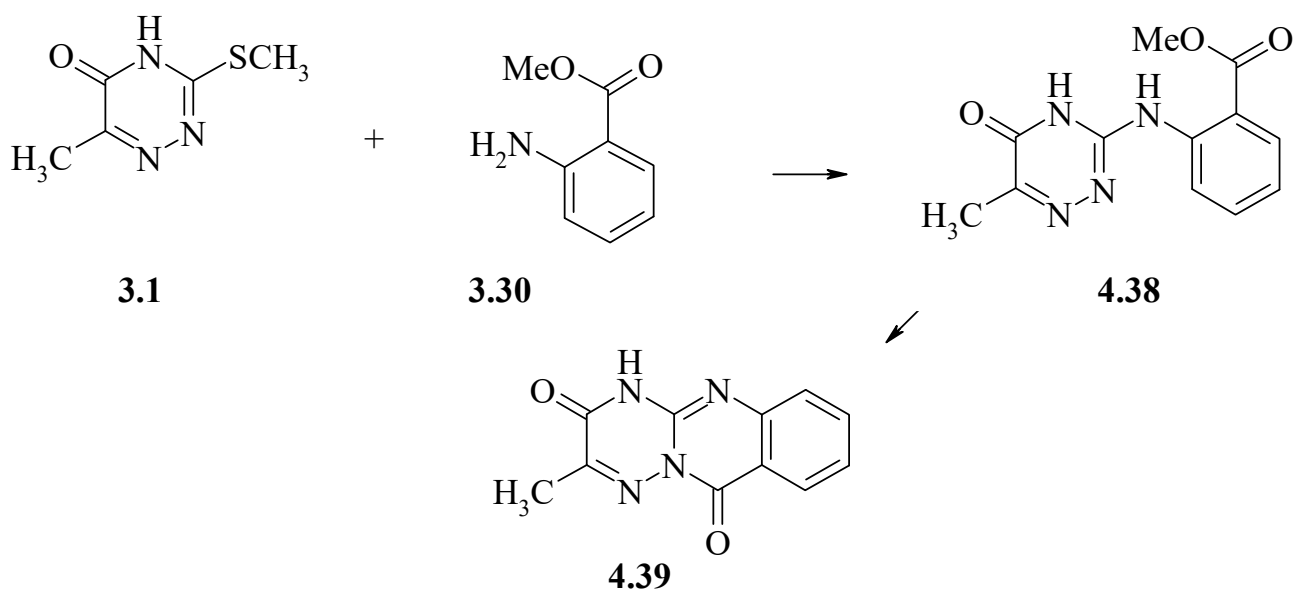
Таблиця 4.4

Сполука	Брутто-формула	Т _{плавл.} , °C	Розраховано, % Знайдено			¹ H ЯМР-спектри (DMSO-D ₆ , δ, м.ч.)
			C	H	N	
4.37 a	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	282-286	<u>55.81</u> 55.73	<u>3.68</u> 3.62	<u>13.95</u> 14.97	2.29 (с, 3H, CH ₃), 3.87 (с, 3H, OCH ₃), 7.17 та 7.73 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.18 (с, 1H, =CH).
4.37 b	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	277-279	<u>54.37</u> 54.48	<u>3.95</u> 3.98	<u>12.68</u> 12.73	2.29 (с, 3H, CH ₃), 3.85 (с, 3H, OCH ₃), 3.87 (с, 3H, OCH ₃), 7.16 - 7.73 (м, 3H, C ₆ H ₃), 8.14 (с, 1H, CH).
4.37 c	C ₁₃ H ₈ BrN ₃ O ₂ S	311-312	<u>44.59</u> 44.67	<u>2.30</u> 2.25	<u>12.00</u> 12.09	2.28 (с, 3H, CH ₃), 7.11 та 7.85 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.19 (с, 1H, =CH).
4.37 d	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₄ S	327-328	<u>49.37</u> 49.51	<u>2.55</u> 2.61	<u>17.71</u> 17.83	2.33 (с, 3H, CH ₃), 8.00 та 8.38 (д-д, 4H, C ₆ H ₄), 8.33 (с, 1H, =CH).
4.37 e	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₅ S	293-294	<u>53.48</u> 53.36	<u>3.65</u> 3.61	<u>11.69</u> 11.75	2.29 (с, 6H, 2CH ₃), 3.87 (с, 3H, OCH ₃), 7.34 - 7.51 (м, 3H, C ₆ H ₃), 8.23 (с, 1H, =CH).
4.37 f	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	278-279	<u>54.69</u> 54.77	<u>4.05</u> 4.09	<u>11.25</u> 11.34	1.34 (т, 3H, CH ₃), 2.28 (с, 3H, CH ₃), 2.29 (с, 3H, CH ₃), 4.15 (кв, 3H, CH ₂), 7.31 - 7.48 (м, 3H, C ₆ H ₃), 8.21 (с, 1H, =CH).

4.3. Отримання трициклічних гетероциклів з фрагментом 1,2,4-триазину.

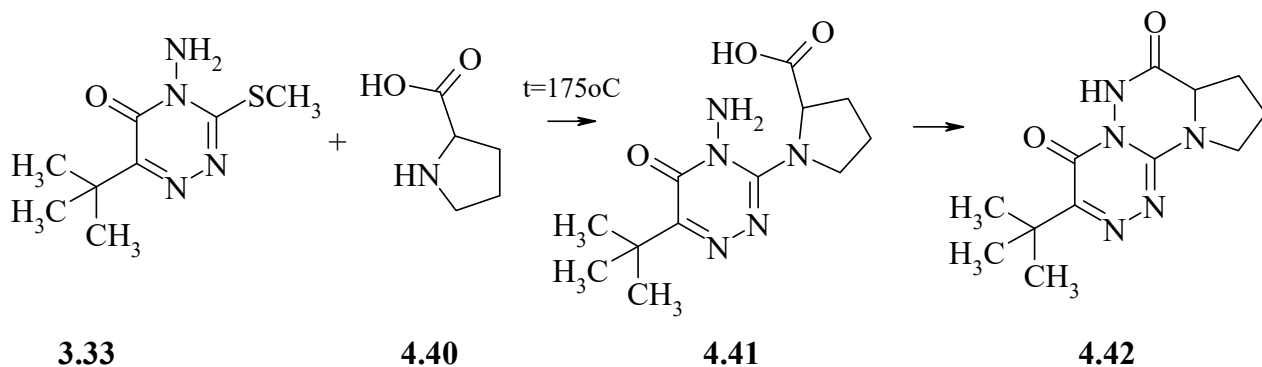
Синтез представників трициклічної гетероциклічної системи яка включає 3*H*-[1,2,4]триазино[3,2-*b*]хіназолін-3,10(4*H*)-діон вже було описано нами на прикладі молекул **3.32** в 3-му розділі дисертації. Нами показано, що двогодинне сплавлення 6-метил-3-метилсульфаніл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.1** з метиловим естером антранілової кислоти **3.30** при 180 °C без розчинника не зупиняється на синтезі метилового естеру 2-(6-метил-5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]триазин-3-їламіно)-бензойної кислоти **4.38**, а спостерігається подальша внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням 3-метил-1*H*-1,4,4а,9-тетраазаатрацен-2,10-діону **4.39** (Схема 4.12). Конкретна методика синтезу, фізико-хімічні та спектральні властивості, що підтверджують будову молекули **4.39** наведені в експериментальній частині цього розділу дисертації.

Схема 4.12



Нами показано, що двогодинне сплавлення діючої речовини метрибузину **3.33** з проліном **4.40** при температурі 175°C не зупиняється на продукті нуклеофільного заміщення **4.41**, супроводжується подальшою внутрішньо молекул ярною циклізацією з утворенням представника нової гетероциклічної системи 7-(трет-бутил)-1,2,3,3а-тетрагідро-5,5а,8,9,9b-пентаазациклопента[*a*]нафтален-4,6-діону **4.42** (Схема 4.13).

Схема 4.13



Одержана молекула **4.42** була охарактеризована методами ядерного магнітного резонансу, особливо враховуючи незвичність гетероциклічної системи 1,2,4-триазину анельованого з 1,2,4-триазинан-6-оном. Дев'ятипротонний синглет, що відповідає трет-бутильному заміснику можна спостерігається в області 1.33 м.ч. Атоми гідрогену фрагменту піролідину характеризуються сильними відмінностями у розміщенні у спектрах ПМР. Так сигнал метилено-

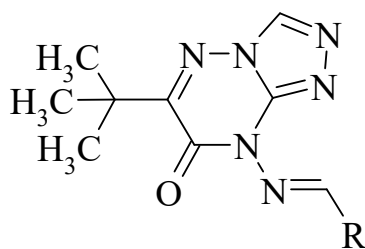
вої групи молекули піролідину спостерігається в області 3.55-3.63 м.ч. та має вигляд двох окремих треплетів, які трохи перекриваються. Інші метиленові групи фрагменту піролідину спостерігаються в області 1.96-2.24 м.д. та мають вигляд мультиплетів. Атом гідрогену, який зв'язаний з третинним карбоном у фрагменті піролідину має найбільш слабопольний зсув з поміж усіх аліфатичних сигналів. Він зареєстрований у вигляді триплету при 4.16 м.ч. Також в спектрі ПМР можна спостерігати амідний сигнал протону у вигляді уширеного синглету та зі зсувом 12.1 м.д. Аналізуючи спектри ЯМР зняті на ядрах C-13 можна також стверджувати, що одержана речовина відповідає своїй структурі. Так в області аліфатичних карбонів можна спостерігається 6 сигналів. Так трет-бутильній групі відповідають два сигнали зі зсувами 28.23 м.д. та 37.33 м.д., перший з них відповідає метильним групам, а більш слабопольний сигнал відповідає четвертинному карбону в трет-бутильній групі. Також варто додати що сигнал зі зсувом 28.23 м.д. є найвищим у всьому спектрі, що не дивно враховуючи якій групі він відповідає. Сигнали, які відповідають карбонам у піролідиновому циклі мають зсуви 22.82 м.д., 27.18 м.д. та 46.01 м.д. Усі ці сигнали відповідають метиленовим групам піролідину. Сигнал третинного атому карбону має зсув 57.14 м.д., що зумовлено його оточенням: наявності атому нітрогену та карбонільної компоненти в якості сусідніх груп. Ароматичні сигнали молекули **4.42** мають зсуви 144.97 м.д., 145.37 м.д., 154.54 м.д. та 165.44 м.д.

Експериментальна частина

Синтез 8-аміно-6-трет-бутил-8Н-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону 4.1. До розчину 7.93г. (0,04 моль) 4-аміно-6-трет-бутил-3-гідразино-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону **3.4** у 100 мл етанолу при перемішуванні приливали 5.93 г (0,04 моль) діетоксиметоксиетану та 2 краплі оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Після охолодження тверду речовину відфільтровували, промили етанолом, потім сушили на

повітрі. Вихід 5.24 г (63%). Т.пл.= 190-191 °С. Вираховано %: N 40.3 C₈H₁₂N₆O.. Знайдено, %: N 40.0. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.42 (с, 3H, C(CH₃)), 6.56 (с, 2H, NH₂), 8.82 (с, 1H, 3-CH).

Загальна методика синтезу 6-(трет-бутил)-8-(ариліден/гетериліден-аміно)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7(8H)-онів 4.2, 4.3 *a-o*, 4.4 *p,r*, 4.5, 4.6 *s-w*



Синтез 8-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметилден)-аміно]-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону 4.2. До розчину 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** в 50 мл етанолу при перемішуванні додавали 1.50 г (0,01 моль) бензо[1,3]діоксол-5-карбальдегіду. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин і випарювали до об'єму 15 мл. Після охолодження тверду речовину відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 2.93 г (73%). Т.пл.= 221-222 °С. Вираховано %: N 24.7. C₁₆H₁₆N₆O₃. Знайдено, %: N 24.6. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 6.18 (с, 2H, CH₂), 7.12 (д, 1H, C₆H₃), 7.47 (д, 1H, C₆H₃), 7.50 (с, 1H, C₆H₃), 9.16 (с, 1H, CH), 9.18 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-(бензиліденаміно)-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-он 4.3 *a* отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазину-7-ону **4.1** та 1.06 г (0,01 моль) безальдегіду. Вихід 1.81 г (61%). Т.пл.= 217-218 °С. Вираховано%: N 28.4. C₁₅H₁₆N₆O. Знайдено, %: N 28.2. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.47 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.52 – 8.00 (м, 5H, C₆H₅), 8.80 (с, 1H, CH), 9.49 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-(4'-метилбензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону 4.3 *b* отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-

аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.20 г (0,01 моль) 4-метилбезальдегіду. Вихід 1.95 г (63%). Т.пл.= 256-257 °С. Вирахувано. %: N 27.1. C₁₆H₁₈N₆O. Знайдено, %: N 26.8. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.47 (с, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (с, 3H, CH₃), 7.31 та 7.89 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.0 Hz), 8.62 (с, 1H, CH), 9.46 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-фторбензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 с отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,24 г (0,01 моль) 4-фторбезальдегіду. Вихід 2.04 г (65%). Т.пл.= 205-207 °С. Вирахувано %: N 26.7. C₁₅H₁₅FN₆O. Знайдено, %: N 26.4. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.47 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.21 - 8.09 (м, 4H, C₆H₄), 8.64 (с, 1H, CH), 9.56 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-хлорбензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 d отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,41 г (0,01 моль) 4-хлорбезальдегіду. Вихід 2.22 г (67%). Т.пл.= 255-256 °С. Вирахувано %: N 25.4. C₁₅H₁₅ClN₆O. Знайдено, %: N 25.7. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.47 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.51 та 8.04 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.8 Hz), 8.63 (с, 1H, CH), 9.64 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-бромбензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 e отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,85 г (0,01 моль) 4-бромбезальдегіду. Вихід 2.81 г (75%). Т.пл.= >260 °С. Вирахувано %: N 22.4. C₁₅H₁₅BrN₆O. Знайдено, %: N 22.2. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.81 та 9.92 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.5 Hz), 9.19 (с, 1H, CH), 9.46 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-N,N-диметиламінобензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 f отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.49 г (0,01 моль) 4-N,N-диметиламінобезальдегіду. Вихід 2.48 г (73%).

Т.пл.= 231-232 °С. Вирахувано %: N 28.9. C₁₇H₂₁N₇O. Знайдено, %: N 28.6. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.46 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.12 (с, 9H, N(CH₃)₂), 6.75 та 7.79 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.9 Hz), 8.61 (с, 1H, CH), 9.03 (с, 1H, CH).

Метиловий естер 4-[(6-трет-бутил-7-оксо-7H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-8-іліміно)-метил]-бензойної кислоти 4.3 g отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.64 г (0,01 моль) метилового естеру 4-формілбензойної кислоти. Вихід 2.12 г (60%). Т.пл.= >260 °С. Вирахувано C₁₇H₁₈N₆O₃. %: N 23.7. Знайдено, %: N 23.6. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.42 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.91 (с, 3H, CH₃), 8.11 та 8.15 (д-д, 4H, C₆H₄), 9.22 (с, 1H, CH), 9.64 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(2'-хлорбензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 h отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.41 г (0,01 моль) 2-хлоробезальдегіду. Вихід 2.12 г (64%). Т.пл.= 201-202 °С. Вирахувано %: N 25.4. C₁₅H₁₅ClN₆O. Знайдено, %: N 25.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.44 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.52 - 8.22 (м, 4H, C₆H₄), 9.09 (с, 1H, CH), 10.0 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(2'-гідроксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 i отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,22 г (0.01 моль) 2-гідроксибезальдегіду. Вихід 1.72 г (55%). Т.пл.= 228-229 °С. Вирахувано %: N 26.9. C₁₅H₁₆N₆O₂. Знайдено, %: N 26.8. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.48 (с, 9H, C(CH₃)₃), 6.96 (t, 1H, C₆H₄), 7.00 (д, 1H, C₆H₄), 7.39 (t, 1H, C₆H₄), 7.70 (д, 1H, C₆H₄), 8.66 (с, 1H, CH), 9.87 (с, 1H, CH), 10.8 (с, 1H, OH).

6-трет-Бутил-8-[(2'-метоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.3 j отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,36 г (0.01 моль) 2-метоксибезальдегіду. Вихід 1.92 г (59%). Т.пл.= 181-182 °С.

Вирахувано %: N 25.8. C₁₆H₁₈N₆O₂. Знайдено, %: N 25.6. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.41 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 7.14 (t, 1H, C₆H₄), 7.24 (д, 1H, C₆H₄), 7.64 (t, 1H, C₆H₄), 8.07 (д, 1H, C₆H₄), 9.18 (с, 1H, CH), 9.63 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(3¹-гідроксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-он 4.3 *k* отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,22 г (0.01 моль) 3-гідроксибезальдегіду. Вихід 1.78 г (57%). Т.пл.= 241-242 °С. Вирахувано %: N 26.9. C₁₅H₁₆N₆O₂. Знайдено, %: N 27.1. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.03 (д, 1H, C₆H₄), 7.34 (д, 1H, C₆H₄), 7.38 (t, 1H, C₆H₄), 7.40 (с, 1H, C₆H₄), 9.18 (с, 1H, CH), 9.28 (с, 1H, CH), 9.89 (с, 1H, OH)

6-трет-Бутил-8-[(2'-гідрокси-3¹-метоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2, 4]триазин-7-он 4.3*l* отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1,52 г (0.01 моль) 2-гідрокси-3-метоксибезальдегіду. Вихід 1.78 г (52%). Т.пл.= >260 °С. Вирахувано %: N 24.6. C₁₆H₁₈N₆O₃. Знайдено, %: N 24.9. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.41 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.88 (с, 3H, OCH₃), 6.95 (t, 1H, C₆H₃), 7.20 (д, 1H, C₆H₃), 7.49 (t, 1H, C₆H₃), 9.17 (с, 1H, CH), 9.67 (с, 1H, CH), 10.2 (с, 1H, OH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-гідрокси-3¹-метоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2, 4]триазин-7-он 4.3 *m* отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.52 г (0.01 моль) 4-гідрокси-3-метоксибезальдегіду. Вихід 2.36 г (69%). Т.пл.= 223-224 °С. Вирахувано. %: N 24.6. C₁₆H₁₈N₆O₃ Знайдено, %: N 24.4. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.46 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.94 (с, 3H, OCH₃), 6.89 (д, 1H, C₆H₃), 7.32 (д, 1H, C₆H₃), 7.55 (с, 1H, C₆H₃), 8.64 (с, 1H, CH), 9.13 (с, 1H, CH), 9.30 (с, 1H, OH).

6-трет-Бутил-8-[(3¹-гідрокси-4¹-метоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2, 4]триазин-7-он 4.3 *n* отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону

4.1 та 1,52 г (0,01 моль) 4-гідрокси-3-метоксибезальдегіду. Вихід 2.26 г (66%). Т.пл.= 252-253 °С. Вирахувано %: N 24.6. C₁₆H₁₈N₆O₃. Знайдено, %: N 24.7. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 7.09 (д, 1H, C₆H₃), 7.32 (д, 1H, C₆H₃), 7.46 (с, 1H, C₆H₃), 9.07 (с, 1H, CH), 9.17 (с, 1H, CH), 9.58 (с, 1H, OH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-гідрокси-3I-етоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2, 4]триазин-7-он 4.3o отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.66 г (0.01 моль) 4-гідрокси-3-етоксибезальдегіду. Вихід 2.36 г (69%). Т.пл.= 218-219 °С. Вирахувано %: N 23.6. C₁₇H₂₀N₆O₃. Знайдено, %: N 23.3. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.45 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (t, 3H, CH₂CH₃), 4.17 (q., 2H, CH₂CH₃), 6.89 (д, 1H, C₆H₃), 7.32 (д, 1H, C₆H₃), 7.53 (с, 1H, C₆H₃), 8.63 (с, 1H, CH), 9.12 (с, 1H, CH), 9.18 (с, 1H, OH).

Синтез 6-трет-бутил-8-[(фуран-2-ілметилден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону 4.4 p. До розчину 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** в 50 мл етанолу додавали при перемішуванні 0.96 г (0.01 моля) фуран-2-карбальдегіду. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин і випарювали до об'єму 15 мл. Після охолодження тверду речовину відфільтровували, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 1.46 г (51%). Т.пл.= 216-217 °С. Вирахувано %: N 29.3. C₁₃H₁₄N₆O₂. Знайдено, %: N 29.5. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.41 (с, 9H, C(CH₃)₃), 6.77 - 8.03 (м, 3H, C₄H₃S), 9.05 (с, 1H, CH), 9.27 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(тіофен-2-ілметилден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону 4.4r отримано як і сполуку **4.2** із 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** і 1.12 г (0.01 моль) тіофен-2 карбальдегіду. Вихід 1.72 г (57%). Т.пл.= 217-218 °С. Вирахувано %: N 29.3. C₁₃H₁₄N₆O₂. Знайдено, %: N 29.5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.29 (t, 1H, C₄H₃S), 7.88 (д, 3H, C₄H₃S), 7.99 (д, 3H, C₄H₃S), 9.18 (с, 1H, CH), 9.54 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-[(2-гідроксинафталін-1-ілметилен)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2, 4]триазин-7-ону 4.5 отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0,01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** і 1.72 г (0.01 моль) 2-гідроксинафталін-1 карбальдегіду. Вихід 2.35 г (65%). Т.пл.= 240-241 °С. Вирахувано %: N 23.2. C₁₉H₁₈N₆O₂. Знайдено, %: N 23.4. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.50 (с, 9H, C(CH₃)₃), 7.25 (д, 1H, C₁₀H₅), 7.40 (t, 1H, C₁₀H₅), 7.63 (t, 1H, C₁₀H₅), 7.83 (д, 1H, C₁₀H₅), 7.96 (д, 1H, C₁₀H₅), 8.41 (д, 1H, C₁₀H₅), 8.89 (с, 1H, CH), 10.7 (с, 1H, CH), 12.1 (с, 1H, OH).

6-трет-Бутил-8-[(4'-гідроксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.6s отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.22 г (0.01 моль) 4-гідроксибезальдегіду. Вихід 2.25 г (72%). Т.пл.= >250 °С. Вирахувано %: N 26.9. C₁₅H₁₆N₆O₂. Знайдено, %: N 26.6. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.45 (с, 9H, C(CH₃)₃), 6.90 та 7.79 (д-д, 4H, C₆H₄), 8.62 (с, 1H, CH), 9.12 (с, 1H, CH), 9.95 (с, 1H, OH).

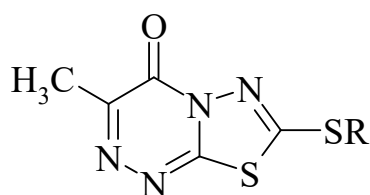
6-трет-Бутил-8-[(4'-метоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.6 t отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 1.36 г (0.01 моль) 4-метоксибезальдегіду. Вихід 2.28 г (70%). Т.пл.= 230-231 °С. Вирахувано %: N 25.8. C₁₆H₁₈N₆O₂. Знайдено, %: N 25.9. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.46 (с, 9H, C(CH₃)₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 7.04 та 7.94 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.9 Hz), 8.75 (с, 1H, CH), 9.27 (с, 1H, CH),

6-трет-Бутил-8-[(4'-бензилоксибензиліден)-аміно]-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-он 4.6 u отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 2.12 г (0.01 моль) 4-бензилоксибезальдегіду. Вихід 2.93 г (73%). Т.пл.= 198-199 °С. Вирахувано %: N 20.9. C₂₂H₂₂N₆O₂. Знайдено, %: N 20.6. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.23 (с, 2H, CH₂), 7.22 та 7.93 (д-д, 4H, C₆H₄, J=9.0 Hz), 7.34 - 7.50 (м, 5H, C₆H₅), 9.17 (с, 1H, CH), 9.18 (с, 1H, CH).

6-трет-Бутил-8-{{4-(4'-хлорбензилокси)-бензиліден}-аміно}-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1, 2,4]триазин-7-он 4.6 в отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 2.47 г (0.01 моль) 4-(4'-хлорбензилокси)-безальдегіду. Вихід 3.36 г (77%). Т.пл.= 199-200 °С. Вирахувано %: N 19.2. C₂₂H₂₁ClN₆O₂. Знайдено, %: N 19.4. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 5.23 (с, 2H, OCH₂), 7.21 та 7.93 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.8 Hz), 7.47 та 7.52 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.5 Hz), 9.17 (с, 1H, CH), 9.19 (с, 1H, CH).

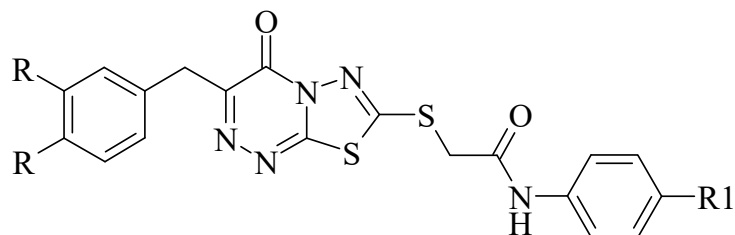
2-{{4-[(6-трет-бутил-7-оксо-7H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-8-іліміно)-метил]-феноксі}-N-ізопропіл-N-фенілацетамід 4.6 в отримано як і сполуку **4.2** з 2.08 г (0.01 моль) 8-аміно-6-трет-бутил-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.1** та 2.97 г (0.01 моль) 2-(4'-формілфеноксі)-N-ізопропіл-N-фенілацетаміду. Вихід 3.75 г (77%). Т.пл.= 151-152 °С. Вирахувано %: N 20.1. C₂₆H₂₉N₇O₃. Знайдено, %: N 20.3. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 1.08 (д, 6H, CH(CH₃)₂), 1.40 (с, 9H, C(CH₃)₃), 4.36 (с, 2H, CH₂), 4.80 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 6.94 та 7.87 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.7 Hz), 7.41 - 7.54 (м, 5H, Ph), 9.16 (с, 1H, CH), 9.17 (с, 1H, CH).

Загальна методика синтезу 3-метил-7-(алкілтіо)-4H-[1,3,4]тіадіазоло [2,3-с][1,2,4]триазин-4-онів 4.13 а-е



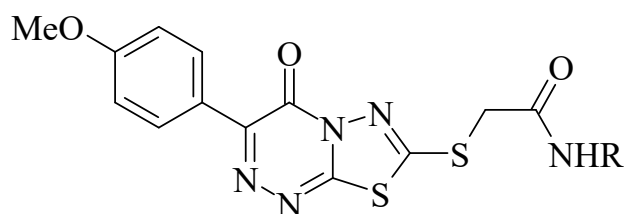
До розчину 2.00 г (0.01 моль) 7-меркапто-3-метил-4H-[1,3,4]тіадіазоло [2,3-с][1,2,4]триазин-4-ону **4.8** в 30 мл сухого ДМФ додавали 0.01 моля відповідного алкілуючого та 0.015 моль свіжопрожареного карбонату калію. Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при температурі 50 °С. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, потім сушили на повітрі. Фізико-хімічні константи та спектральні дані речовин **4.13 а-е** наведено в таблиці 4.1.

Загальна методика синтезу 2-((3-бензил-4-оксо-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-7-іл)тіо)-N-фенілацетамідів 4.14 а-с



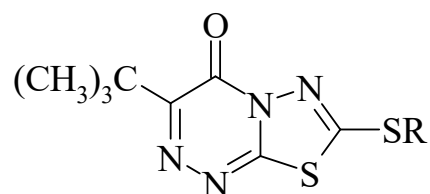
До розчину 0.01 моль відповідного 3-бензил-7-меркапто-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.10** або **4.12** в 30 мл сухого ДМФ додавали 0.01 моля відповідного алкілюючого та 0.015 моль свіжопрожареного карбонату калію. Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при температурі 50 °С. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, потім сушили на повітрі. Фізико-хімічні константи та спектральні дані речовин **4.14 а-с** наведено в таблиці 4.1.

Загальна методика синтезу 2-((3-(4-метоксифеніл)-4-оксо-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-7-іл)тіо)-N-алкіл/арил-ацетамідів 4.15 а-е



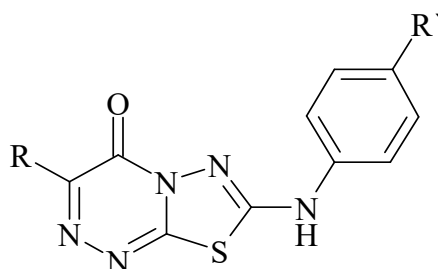
До розчину 2.92 г (0.01 моль) 7-меркапто-3-(4-метоксифеніл)-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.11** в 30 мл сухого ДМФ додавали 0.01 моля відповідного алкілюючого та 0.015 моль свіжопрожареного карбонату калію. Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при температурі 50 °С. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, потім сушили на повітрі. Фізико-хімічні константи та спектральні дані речовин **4.15 а-е** наведено в таблиці 4.1.

Загальна методика синтезу 3-(трет-бутил)-7-(метилтіо)-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-онів 4.16 а-е, 4.17 а-к, 4.18 а-ї, 4.19 та 4.20



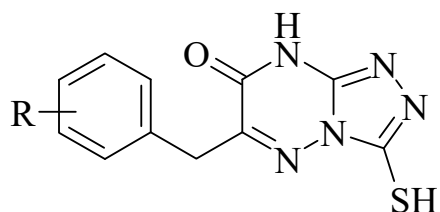
До розчину 2.42 г (0.01 моль) 3-(трет-бутил)-7-меркапто-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.9** в 30 мл сухого ДМФ додавали 0.01 моля відповідного алкілюючого та 0.015 моль свіжопрожареного карбонату калію. Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при температурі 50 °С. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, потім сушили на повітрі. Фізико-хімічні константи та спектральні дані речовин **4.16 а-е**, **4.17 а-к**, **4.18 а-і**, **4.19 та 4.20** наведено в таблиці 4.1.

Загальна методика синтезу 3-R-7-(ариламіно)-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-онів 4.22 а-f та 4.23 а-с



До розчину 0.01 моль відповідного 7-меркапто-4H-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазин-4-ону **4.7 а, b, d** в 30 мл сухого ДМФ додавали 0.01 моля заміщеного арилізотіоціанату та 0.01 моль триетиламіну. Реакційну суміш нагрівали на водяній бані протягом 8 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Осад що утворився, відфільтровували, промили водою, сушили. Фізико-хімічні та спектральні дані речовин **4.22 а-f** та **4.23 а-с** наведено в таблиці 4.2.

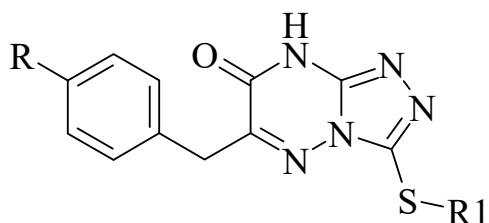
Загальна методика синтезу 6-бензил-3-меркапто-[1,2,4]тріазоло[4,3-в][1,2,4]тріазин-7(8H)-онів 4.25 а-е



До розчину 23.3 г (0.1 моль) 6-бензил-3-(метилтіо)-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.16** або (0.1 моль) **3.26 a,d,f** в 150 мл пропанолу-2 додавали 20 мл розчину 80% гідразин гідрату. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження тверді речовини 6-бензил-3-гідразиніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-ону **4.24 a-e** відфільтровували, промивали пропанолом-2, потім сушили на повітрі.

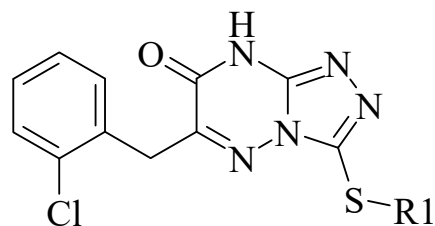
До розчину відповідного (0.1 моль) 6-бензил-3-гідразиніл-4*H*-[1,2,4]-триазин-5-ону **4.24 a-e** в 100 мл суміші води та етанолу (50/50) додавали при перемішуванні 7.6 г (0.1 моль) сірковуглецю та 11.2 г (0.2 моль) гідрооксиду калію. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом та додали 0.1 М хлоридну кислоту до рН=5. Осад, що утворився, відфільтровували, промили етанолом, потім сушили на повітрі.

Загальна методика синтезу 6-(4-*R*-бензил)-3-меркапто-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-онів 4.26 a-t, 4.27, 4.28 a,b, 4.28 a,b, та 4.30.



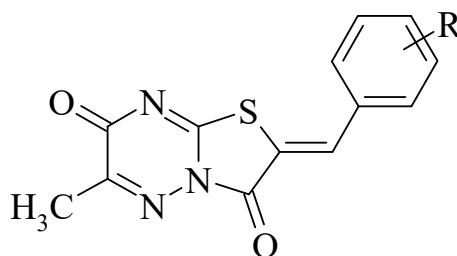
До розчину (0.01 моль) відповідного 6-бензил-3-меркапто-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-ону **4.25 a-d** в 30 мл сухого диметилформаміду при перемішуванні додавали 2.07 г (0.015 моль) свіжопрожареного карбонату калію та (0.01 моля) відповідного алкілюючого реагента. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 5 годин. Після охолодження, реакційну суміш виливали в 150 мл води. Осад, що утворився відфільтровували, промили водою, сушили. Всі константи речовин **4.26 a-t - 4.30** наведено в таблиці 4.3.

Загальна методика синтезу 6-(2-хлоробензил)-3-меркапто-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-онів 4.31 - 4.34.



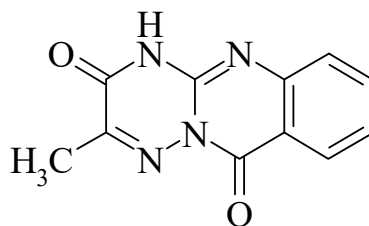
До розчину 1.76 г (0.006 моль) 6-(2-хлоробензил-3-меркапто-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин-7-ону **4.25** є в 30 мл сухого диметилформаміду при перемішуванні додавали 1.24 г (0.009 моль) свіжопрожареного карбонату калію та (0.006 моля) відповідного алкілюючого реагента. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 5 годин. Після охолодження, реакційну суміш виливали в 150 мл води. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою, сушили. Фізико-хімічні константи та спектральні характеристики речовин **4.31- 4.30** наведено в таблиці 4.3.

Загальна методика синтезу заміщених 2-бензиліден-6-метил-тіазоло [3,2-b][1,2,4]триазин-3,7-діонів 4.37 a-f.



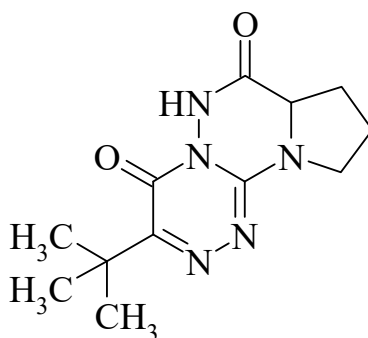
До розчину 1.43 г (0.01 моль) 3-меркапто-6-метил-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **2.3** в 30 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали 1.23 г (0.015 моль) плавленого ацетату натрію та (0.01 моль) відповідного заміщеного бензальдегіду. Після чого приливали 5 мл оцтового ангідриду та реакційну суміш нагрівали при перемішуванні на масляній бані при 80 °C протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води і через 3 години осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом, потім сушили на повітрі. Фізико-хімічні константи та спектральні характеристики речовин **4.37 a-f** наведено в таблиці 4.4.

Синтез 3-метил-1H-1,4,4a,9-тетраазаатрацен-2,10-діону 4.39



Суміш 1.57 г (0.01 моль) 6-метил-3-метилсульфаніл-4H-[1,2,4]триазин-5-ону **3.1** та 1.51 г (0.01 моль) метилового естеру антранілової кислоти **3.30** нагрівали на масляній бані без розчинника при 180 °С протягом двох годин. Після охолодження реакційну суміш розтирали з пропанолом-2. Кристали, що утворились, відфільтрували, промивали пропанолом-2 та сушили. Вихід 1.35 г (59%). Т.пл.= 197-198 °С. Вирахувано %: N 24.5. C₁₁H₈N₄O₂. Знайдено, %: N 24.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 2.19 (с, 3H, CH₃), 7.58 - 8.17 (м, 4H, C₆H₄), 13.9 (с, 1H, NH). m/z = 228.9 [M+H]⁺.

Синтез 7-(трет-бутил)-1,2,3,3a-тетрагідро-5,5a,8,9,9b-пентаазациклопента[а]нафтален-4,6-діону 4.42



Суміш 1.99 г (0.01 моль) 4-аміно-6-(трет-бутил)-3-метилтіо-4H-[1,2,4]-триазин-5-ону **3.33** та 1.15 г (0.01 моль) проліну **4.40**. нагрівали на масляній бані без розчинника при 175 °С протягом двох годин. Після охолодження реакційну суміш розтирали з пропанолом-2. Кристали, що утворились, відфільтрували, промивали пропанолом-2 та сушили. Вихід 1.35 г (59%). Т.пл.= 211-212 °С. Вирахувано %: N 26.4. C₁₂H₁₇N₅O₂. Знайдено, %: N 26.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 2.00 - 2.24 (м, 4H, CH₂CH₂), 3.55 та 3.62 (м+м, 2H, CH₂), 4.16 (т, 1H, CH), 12.1 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ (м.д.): 22.8, 27.2, 28.2, 37.3, 46.0, 43.0, 57.1, 145.0, 145.4, 154.5, 164.4. m/z = 263.8 [M+H]⁺.

Висновки до розділу 4

1. Отримано ряд похідних 8-(бензиліденаміно)-6-(трет-бутил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-ону методом кип'ятіння відповідних гідразинів з різними карбонільними субстратами та доведено одержання нових субстратів сучасними фізичними методами.
2. Здійснено синтез ряду сполук 6-алкіл/арил-3-тіо-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7(8*H*)-онів та їх продуктів алкілування по атому сульфуру. Чистота одержаних субстратів доведена фізичними методами.
3. Методами взаємодії досліджуваних нами субстратів із арилтіоізоціанатами отримано ряд сполук 3-алкіл-7-(феніламіно)-4*H*-[1,3,4]тіадіазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-4-онів. Було модифіковано умови перетворень: додавання еквівалентних кількостей триетиламіну дозволяє зменшити час проходження реакції з 48 до 8-ми годин.
4. Підібрано синтетичних шлях та одержано речовину 2-бензиліден-6-метил-7*H*-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-3,7(2*H*)-діон, як нову цікаву гетероциклічну систему з 1,2,4-триазином.
5. Одержано 3-(трет-бутил)-7*a*,8,9,10-тетрагідро-4*H*-піроло[1,2-*d*][1,2,4]триазино[4,3-*b*][1,2,4] триазин-4,7(6*H*)-діон, який містить у своїй структурі нову гетероциклічну систему методом високотемпературного синтезу.

РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ

Нами було синтезовано велику кількість нових похідних з ядром 1,2,4-триазину. Особливу увагу ми приділили практичному застосуванню більшості з цих нових гетероциклічних сполук. З метою пошуку нових високоефективних та безпечних кандидатів в лікарські засоби ми вивчили антиоксидантні, противірусні, психотропні та проти судомні властивості більшості з синтезованих нами гетероциклічних сполук з ядром 1,2,4-триазину.

5.1. Антиоксиданти

Антиоксиданти (як природні, так і синтетичні) і антиоксидантна активність нещодавно стали надзвичайно популярними в науковому співтоваристві та потрапили в центр уваги багатьох досліджень, звітів та оглядів [80]. Це розділ хімії, зокрема біохімії, який дуже швидко розвивається. За даними Scopus, кількість статей, що містять слово «антиоксиданти» в журналах, опублікованих протягом 2000-2018 років, становить 301 795 [81]. Такі тенденції продиктовані деякими причинами. Одна з них полягає в тому, що антиоксиданти широко використовуються в багатьох галузях життєдіяльності людини. А саме в харчовій промисловості для захисту продуктів від шкідливого впливу окислення [82]. Також антиоксиданти виявились корисними в медицині. Відомо, що деякі ендо- та екзогенні фактори виснажують та послаблюють антиоксидантну систему організму. Наприклад, основні забруднювачі навколишнього середовища, що зумовлюють побоювання людства, такі як озон, оксиди азоту та тверді частки, є потужними окиснювачами або здатні генерувати активні форми кисню [83]. Крім того, чим старіше стає живий організм тим рівень антиоксидантів знижується, що призводить до порушення балансу між антиоксидантами та молекулами прооксидантами [84]. Усі ці речовини провокують виникнення окисного стресу та знижують здатність антиоксидантів виконувати свої прямі обов'язки в живому організмі. Як результат такий ланцюжок дій та процесів запускає окисно-відновні шляхи, які призводять до різних біологічних

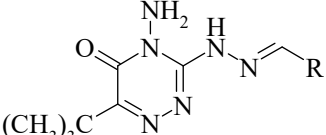
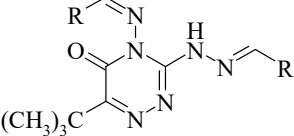
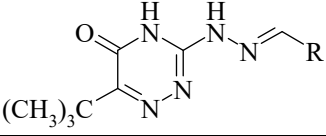
процесів, таких як запалення та загибель клітин [85]. До того ж вважається, що окислювальний стрес може бути пов'язаний із різними захворюваннями людини, такими як атеросклероз [86,87], синдром дефіциту уваги та гіперактивності [88], різні віди онкозахворювань [89], хвороба Паркінсона[90], хвороба Альцгеймера[91] тощо. Таким чином, відкриття нових антиоксидантів може допомогти зменшити окислювальний стрес. Таким чином, пошук нових молекул, що володіють антиоксидантною активністю, є одним із перспективних та актуальних завдань синтетичної хімії. Було встановлено, що кожен із гетероциклічних фрагментів, а також їх незліченна кількість комбінацій відповідають за широкий спектр біологічних властивостей, що дозволяє використовувати їх похідні для лікування багатьох захворювань [92,93].

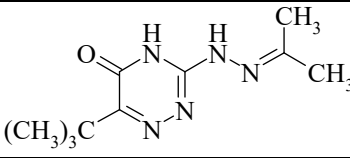
Одним із цих гетероциклічних блоків є 1,2,4-триазиновий фрагмент, який відомий із середини 20-го століття [94]. Протягом останніх десятиліть хімії 1,2,4-триазинов приділялася значна місце в науковій літературі. Це відображено в ряді статей і оглядів, опублікованих у спеціалізованих наукових журналах, а також монографіях і патентах, що стосуються різних аспектів функціоналізованої 1,2,4-триазинової системи[95]. Також варто додати, що 1,2,4-триазини та їх гетероаннелювані похідні займають важливе місце в сучасній медичній хімії через їх високий потенціал фармакологічної активності[96]. Вони мають широкий спектр біологічних дій, включаючи протівірусну, антигіпертензивну, кардіопротекторну, протимікробну, протигрибкову, анксиолітичну, активність проти ВІЛ, селективне інгібуван карбоксилестерази, аналгетичну та протизапальну дії [97-99]. Було доведено, що деякі похідні є інгібіторами ацетилхолінестерази [100]. В декількох дослідженнях було виявлено протипухлинний потенціал похідних триазину [101]. Крім того, молекули що містять 1,2,4-триазиновий фрагмент привернули велику увагу численних дослідницьких груп через їх антиоксидантну активність. Більшість з цих досліджень антиоксидантної активності використовували гетероаннелювані 1,2,4-триазини [102-104]. Попри ці всі дослідження слід зазначити, що на сьогоднішній день антиокси-

дантні властивості похідних 1,2,4-тріазину вивчені ще недостатньо і потребують поглиблених досліджень [105].

Антиоксидантну активність синтезованих сполук вивчали у відділі медичної хімії ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України" та оцінювали в експериментах *in vitro* на моделі штучного окисного стресу з використанням емульсії ліпопротеїнів жовтка як субстрату, чутливого до окислення. Розраховували рівень їх активності щодо аскорбінової кислоти та відсоток інгібування утворення реактивних продуктів тіобарбітурової кислоти, а саме вміст малондіальдегіду за методикою [106]. Отриманні результати наведено в Таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Сполука	R	Середнє значення оптичної густини	Середнє значення концентрації МДА, нмоль/мл	Антиоксидантна активність, % з аскорбіновою к-ю, %
DMSO	—	0,14	0,92	—
Аскорбінова кислота	—	0,09	0,56	—
				
3.37a	2-фурил	0,35	2,24	-363,5%
3.38c	Ph	0,03	0,20	199,4%
3.38d	4-Br-C ₆ H ₄	0,12	0,74	51,2%
3.38e	4-HO-C ₆ H ₄	0,09	0,56	98,8%
3.38i	4-MeOOC-C ₆ H ₄	0,11	0,69	63,5%
3.38j	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,04	0,27	180,0%
3.38k	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,03	0,16	210,0%
3.38l	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,08	0,48	121,8%
3.39	2-HO-1-нафтил	0,03	0,19	201,2%
				
3.40	2-MeO-C ₆ H ₄	0,07	0,42	138,8%
				
3.41a	2-фурил	0,38	2,44	-417,1%
3.42c	Ph	0,14	0,90	5,3%

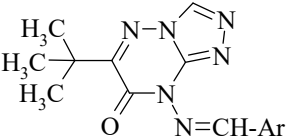
3.42d	4-Br-C ₆ H ₄	0,24	1,54	-169,4%
3.42e	4-HO-C ₆ H ₄	0,04	0,28	178,2%
3.42i	4-MeOOC-C ₆ H ₄	0,13	0,83	25,9%
3.42j	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,14	0,87	14,1%
3.42k	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,13	0,86	16,5%
3.42l	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0,15	0,95	-7,7%
3.42n	4-MeO-C ₆ H ₄	0,16	1,01	-23,5%
3.43	2-HO-1-нафтил	0,06	0,36	155,3%
				
3.45	—	0,19	1,24	-87,1%

За результатами первинного фармакологічного скринінгу *in vitro* існує суттєва різниця в антиоксидантній активності між гідразонами 6-трет-бутил-4-аміно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **3.37a-l** – **3.40** та дезамінованих 6-трет-бутил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **3.41a-n** – **3.45**. Показано, що 4-амінопохідні, виявилися більш активними порівняно з відповідними 4-дезамінованими молекулами, і майже всі виявляли високу антиоксидантну активність. Швидше за все ця різниця зумовлена властивостями амінів відновлювати та поглинати радикали [107]. До того ж раніше було встановлено, що введення NH₂-групи у сполуку може покращити її антиоксидантну активність [108]. Спільною рисою обох класів були помітні прооксидантні властивості фурилвмісних похідних **3.37a** та **3.41a**. 6-трет-Бутил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-они **3.42l**, **3.42n** та **3.45** виявилися неактивними в експериментальних умовах. На відміну від них, більшість 6-трет-бутил-4-аміно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **3.38c** (R = Ph), **3.38j** (R = 2-NO₂-C₆H₄), **3.38k** (R = 3-NO₂-C₆H₄), **3.38l** (R = 4-NO₂-C₆H₄), **3.39** (R = 2-HO-1-нафтил), 6-трет-бутил-4*H*-[1,2,4]триазин-5-они **3.42e** (R = 4-HO-C₆H₄), **3.43** (R = 2-HO-1-нафтил), а також похідне біс-Шиффа **3.40** показали антиоксидантні властивості, що перевищує активність контрольного препарату аскорбінової кислоти. Більше того, сполуки **3.38c**, **3.38k** і **3.39** показали значну антиокисну активність, яка виявилась вдвічі більшою аніж активність аскорбінової кислоти. За підсумками цих даних ці сполуки можуть розглядатися як перспективні речовини для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

В розділі 4 дисертації нами було описано синтез похідних 8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-онів **4.2**, **4.3 a-o**, **4.4 p,r**, **4.5** та **4.6 s-w** та доведена їх будова сучасними фізико-хімічними методами. Антиоксидантні властивості сполук цього ряду було оцінено в скринінговому тесті *in vitro*, в якості молекул порівнянь було обрано іонол та аскорбінову кислоту. Результати наведені в таблиці 5.2. Були знайдені закономірності між хімічною будовою та антиоксидантними властивостями. Показано, що введення в бензольне кільце електронноакцепторних замісників (F, Cl, Br та COOMe) призводить до зниження антиоксидантних властивостей молекул в порівнянні з базовою молекулою бензиліден-аміно-8*H*-[1,2,4] триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-он **4.3 a** без замісників у бензеновому кільці. Найбільшу активність було виявлено у похідних 8-бензиліден-аміно-6-*трет*-бутил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-онів, які мають гідроксильну групу та додатковий оксиалкільний фрагмент у третьому положенні бензенового кільця (**4.3 l – 4.3 o**). Також було встановлено, що антиоксидантні властивості молекули суттєво залежать від положення гідроксильної групи в бензольному кільці. Найбільше значення активності в рядах 2-ОН (**4.3 i**), 3-ОН (**4.3 k**) та 4-ОН (**4.6 s**) зареєстровано для сполуки 6-трет-бутил-8-[(4'-гідроксибензиліден)-аміно]-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4] триазин-7-ону **4.6 s**. Найменше значення антиоксидантної активності – у сполуки (**4.3 k**) з наявною гідроксильною групою в третьому положенні бензольного кільця. Слід також зазначити, що ця закономірність зберігається при введенні в цикл електронодонорних замісників типу OCH₃ і OC₂H₅ (сполуки **4.3 l**, **4.3 m**, **4.3 n** та **4.3 o**), які підсилюють антиоксидантні властивості вихідної незамешеної молекули. У проведеному експерименті продукти конденсації сполуки **4.1** із саліциловим альдегідом та з 2-гідроксинафталін-1-карбальдегідом речовини **4.3 i** та **4.5** відповідно мають вищу антиоксидантну активність ніж їхні відповідні похідні бензену зі значеннями 68,59 % і 91,44 % відповідно. Заміна бензольного циклу на гетероциклічні залишки фурану **4.4 p** та тіофену **4.4 r** призводить до появи в досліджуваних молекулах сильних прооксидантних властивостей. Так 6-трет-бутил-8-[(фуран-2-ілметил)-аміно]-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-

он **4.4 p** має найвище значення прооксидантної активності: -212,4 % в порівнянні з аскорбіною кислотою та -134,1 % в порівнянні з іонолом. Ряд сполук цього ряду було захищено нами патентами України на корисну модель [109] та на винахід [110]. Таким чином за результатами експерименту було знайдено ряд сполук, які можуть стати основою для створення нових антиоксидантних препаратів.

Таблиця 5.2.

Compounds		optical density	concentration MDA, nmole/ml	% AOA to ionol	% AOA to ascorbic acid
The control - DMSO		0.312	1.997		
The control - Ionol		0.053	0.340		
The control – ascorbic acid		0.148	0.951	63.14	
4.1		0.250	1.603	23.78	37.66
4.2	3,4-CH ₂ OCH ₂	0.302	1.936	3.70	5.87
					
4.3 a	H	0.163	1.043	57.60	91.22
4.3 b	4-Me	0.335	2.145	-8.90	-14.10
4.3 c	4-F	0.338	2.169	-10.33	-16.37
4.3 d	4-Cl	0.272	1.746	15.19	24.06
4.4 e	4-Br	0.282	1.808	11.44	18.12
4.3 f	4-NMe ₂	0.288	1.848	9.00	14.26
4.3 g	4-COOMe	0.262	1.681	19.06	30.18
4.3 h	2-Cl	0.249	1.594	24.36	38.58
4.3 i	2-OH	0.200	1.279	43.31	68.59
4.3 j	2-OCH ₃	0.267	1.713	17.12	27.12
4.3 k	3-OH	0.322	2.062	-3.91	-6.20
4.3 l	2-OH, 3-OCH ₃	0.122	0.780	73.45	116.3
4.3 m	4-OH, 3-OCH ₃	0.228	1.459	32.48	51.44
4.3 n	3-OH, 4-OCH ₃	0.258	1.656	20.60	32.64
4.3 o	4-OH, 3-OC ₂ H ₅	0.121	0.777	73.63	116.6
4.4 p	2-furyl	0.658	4.220	-134.1	-212.4
4.4 r	2-thiophenyl	0.382	2.446	-27.08	-42.89
4.5		0.162	1.040	57.73	91.44
4.6 s	4-OH	0.178	1.141	51.67	81.84
4.6 t	4-OCH ₃	0.225	1.442	33.48	53.03
4.6 u	4-OCH ₂ Ph	0.336	2.156	-9.56	-15.14
4.6 v	4-OCH ₂ C ₆ H ₄ Cl	0.337	2.163	-9.99	-15.82
4.6 w	CH ₃ CONPh(i-Pr)	0.332	2.130	-8.01	-12.69

5.2. Сполуки, що активні проти вірусу жовтої лихоманки (YFV)

У світі є безліч хвороб, що викликають глобальне занепокоєння. Серед них флавівірусні інфекції (лихоманка Західного Нілу, енцефаліт Сент-Луїса та лихоманка Денге), які щороку наражають на небезпеку понад 400 мільйонів людей у всьому світі. Вірус жовтої лихоманки також належить до цієї групи і є ендемічним у 47 країнах у тропічних регіонах Африки, а також у Центральній та Південній Америці, де близько 900 мільйонів людей проживають у зоні потенційної небезпеки [111]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно у світі реєструється близько 200 000 випадків жовтої лихоманки. Однак міграція та покращення транспортної логістики можуть значно розширити межі ареалу вірусу, завдаючи величезної шкоди населенню. Як і інші вірусні геморагічні лихоманки, вірус жовтої лихоманки викликає первинні фебрильні симптоми, які можуть розвинути у фазі інтоксикації, що призводить до важкої, небезпечної для життя хвороби з серйозними геморагічними станами, ураженням печінки та поліорганною недостатністю. Рівень смертності серед пацієнтів, які перебувають у фазі інтоксикації, коливається від 20 до 50% у різних спалахах і серіях випадків [112]. Цей вірус забирає тисячі життів щороку на своїй величезній ендемічній території та чинить значний медичний та економічний вплив на великі групи населення [113].

Проти вірусу жовтої лихоманки доступна жива атенуйована вакцина (вакцина YF-17D), яка викликає захисну відповідь антитіл протягом 10 днів у 95-100% вакцинованих осіб [114]. Однак вакцина не є абсолютно безпечною та може спричиняти нейротропні та вісцеротропні захворювання, які пов'язують з вакциною від жовтої лихоманки, з летальним результатом близько 60%. Якщо вакцинація не була проведена до інвазії вірусу, пацієнти можуть отримати користь лише від підтримуючої терапії, хоча значний рівень смертності свідчить про те, що така допомога мало впливає на перебіг та результат цієї тяжкої хвороби [115]. Є чимало дослідницьких статей та оглядів, які підкреслюють нагальну потребу в новій адекватній терапії для лікування вірусу жовтої лихоманки. [116].

Запроваджено численні стратегії для розробки нових і перспективних інгібіторів проти вірусу жовтої лихоманки, які належать до двох широких областей терапевтичного втручання, а саме: утвердження в якості мішеней вірусних білків та націлювання на ключові білки хазяїна, які беруть участь у реплікації вірусу [117,118]. У зв'язку з цим білок вірусної оболонки[119], білок NS1, який бере участь у стратегіях ухилення від імунітету жовтої лихоманки [120], білок NS3, залучений до формування потомства вірусу[121] та білок NS5 з активністю метилтрансферази[122]. Вірусна полімераза [123] та інші є потенційними мішенями при розробці агентів проти вірусу жовтої лихоманки. Крім того, зниження імунопатології, пов'язаної із синдромом системної запальної відповіді, що спостерігається у летальних випадках[124], терапія імуномодуляторами [125], а також інгібування інозинмонофосфат дегідрогенази [126] господаря були запропоновані як найперспективніші шляхи для експериментальних препаратів проти специфічної відповіді. На основі цих молекулярних підходів були розроблені та випробувані різні природні та синтетичні сполуки за допомогою експериментів *in vitro* та *in vivo* [127]. Таким чином, були виявлені природні сполуки різних класів (полісахариди, алкалоїди, глікозиди, аміностероїди, циклічні депсипептиди, антибіотики) з різними механізмами дії (інгібування реплікації вірусу, інгібування вірусної адгезії, адсорбція вірусу до інгібування клітини-господаря) [128].

Незважаючи на інтенсивні зусилля та виявлення багатьох інгібіторів, наразі бракує ефективного лікування вірусу жовтої лихоманки, що здебільшого пов'язане з поганою фармакокінетикою/біорозподілом, високим рівнем токсичності або іншими фармакологічними проблемами [129,130]. Таким чином, дослідницьке співтовариство вживає постійних заходів для розробки специфічних антивірусних агентів від жовтої лихоманки для задоволення цих клінічних вимог [131].

Нами знайдено ряд сполук, що показали дуже високу активність (на рівні мкМ) *in vitro* по відношенню до вірусу жовтої лихоманки. Усі активні сполуки показали невисокий рівень токсичності. Ці факти роблять сполуки цікавими

кандидатами для подальшої оцінки їхньої ефективності в лікуванні інфекції, викликаній вірусом жовтої лихоманки *in vivo*.

Для дослідження протівірусної активності, яке проводили в Південному дослідницькому інституті Сполучених Штатів (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama) в рамках міжнародної скринінгової програми, був використаний штаб 17D YFV (ослаблений ізолят людини, джерело – ATCC); клітини Vero (ATCC № CCL-81), які використовувалися як клітини-господарі для вирощування вірусів.

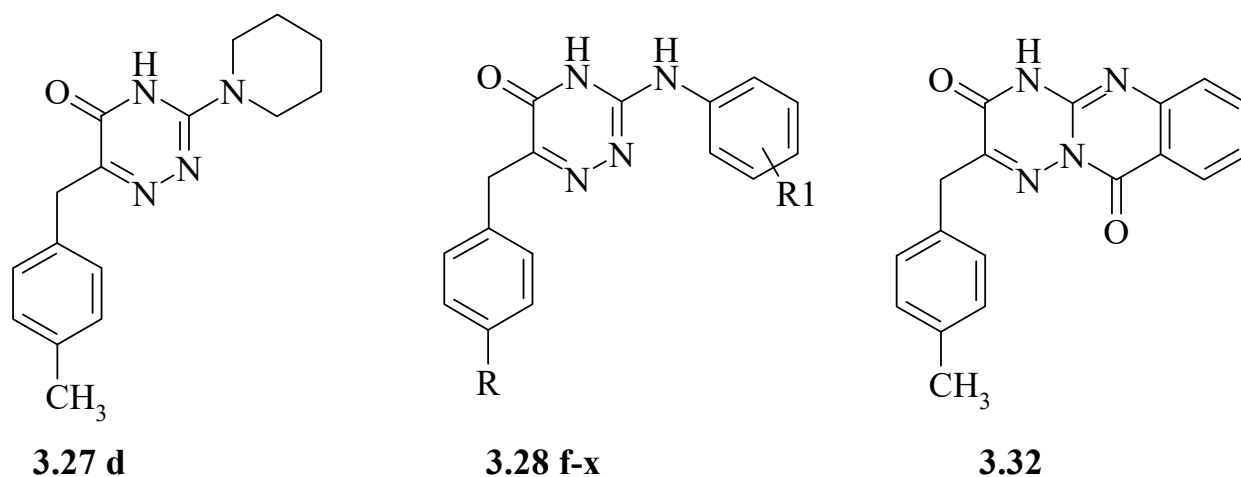
Загальний підхід [132], використаний для вивчення протівірусної активності досліджуваних сполук проти вірусу жовтої лихоманки, полягає в наступному. Початковий високопродуктивний протівірусний скринінг проводили з використанням сполук з концентраціями, що становили половину $\log_{10}$, і напівавтоматичного аналізу цитопатичної дії вірусу (CPE); значення EC_{50} визначали за допомогою тесту поглинання нейтрального червоного (NR); попередні значення SI були визначені з цитотоксичності IC_{50} , використовуючи тест поглинання нейтрального червоного. Потім сполуки, які проявили активність під час первинного скринінгового тесту, відбирались і тестувались таким же чином, за винятком 8 половинних розведень $\log_{10}$ для кожної сполуки та використання як візуального, так і NR підходів для виявлення протівірусної активності. Сполуки, які вважаються активними за інгібуванням CPE та поглинанням барвника NR на стадії випробування 2, повторно перевірялись як за допомогою аналізу CPE, так і, використовуючи той самий планшет, аналізу зменшення активності вірусу.

Протівірусна активність кожної досліджуваної сполуки виражається як індекс селективності (SI), який дорівнює IC_{50} (концентрація сполуки, яка відображає її пряму протівірусну дію) поділеному на EC_{50} (концентрація сполуки, яка відображає її токсичність на здорову клітину). Як правило, $SI=10$ або більше вказує на значну протівірусну активність.

Результати тестування активності проти вірусу жовтої гарячки синтезованих сполук **3.27 d**, **3.28 f-x** та **3.32** наведено в Таблиці 5.3. Можна побачити,

що ефективність сполук проти вірусу жовтої лихоманки помітно залежить від природи замісника та його положення в ариламіновому фрагменті. У попередніх роботах [133] подібна чутливість рівня активності до незначних структурних змін була показана та описана. У цих роботах виявлено, що введення замісників *m*-F або *m*-F-*p*-OMe в деяких випадках покращує протівірусну активність і селективність досліджуваних сполук. Ці висновки певною мірою узгоджуються з отриманими нами результатами. Так, деякі з найбільш активних сполук мають схожий характер заміщення ариламіно-фрагмента: триазин **3.38h**, що містить замісник *m*-F, **3.38k** – *m*-Me, **3.38m** – *o*-OMe, **3.38n** – 2,4-*di*-OMe. Важливо, що висока активність згаданих молекул супроводжується значним показником індексу селективності. Водночас рівень активності знижується при зміщенні фтору в *o*- та *p*-положення. Іншим цікавим фактом є те, що незначне відхилення від 2,4-OMe структури (сполуки **3.38o** та **3.38p**), а також заміна 2-OMe групи більш об'ємною 2-OEt (**3.38q**) також призводять до різкого падіння активності (Схема 5.1). Заміщення арильного залишку на насичений фрагмент піперидину не призвело до покращення протівірусного ефекту.

Схема 5.1



Для **3.28**: R, R₁=**f**) CH₃, H; **g**) CH₃, 2-F; **h**) CH₃, 3-F; **i**) CH₃, 4-F; **j**) CH₃, 2-CH₃; **k**) CH₃, 3-CH₃; **l**) CH₃, 2,5-*di*-CH₃; **m**) CH₃, 2-OCH₃; **n**) CH₃, 2,4-*di*-OCH₃; **o**) CH₃, 2,5-*di*-OCH₃; **p**) CH₃, 3,4-*di*-OCH₃; **q**) CH₃, 2-OC₂H₅; **r**) CH₃, 4-OC₂H₅; **s**) CH₃, 4-NHAc; **t**) CH₃, 4-COOCCH₃; **u**) CH₃, 4-COOC₂H₅; **v**) CH(CH₃)₂, 3,4-*di*-OCH₃; **w**) F, 4-F; **x**) F, 2,3-*di*-CH₃.

Ідентифіковані в цьому дослідженні хіт-сполуки виявилися ефективнішими та безпечнішими (відповідно до значень SI), ніж відоме протівірусне

Таблиця 5.3.

Сполука	Метод	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
3.27 d	Neutral Red	30	>100	>3.3
3.28 f	Neutral Red	6.2	130	20
3.28 g	Neutral Red	5.3	>100	>19
3.28 h	Neutral Red	0.88	330	380
3.28 i	Neutral Red	7.2	>100	>14
3.28 j	Neutral Red	18	>100	>5.6
3.28 k	Neutral Red	0.48	230	480
3.28 l	Neutral Red	23	>100	>4.3
3.28 m	Neutral Red	0.94	150	160
3.28 n	Neutral Red	1.5	180	120
3.28 o	Neutral Red	2.9	16	5.5
3.28 p	Neutral Red	11	18	1.6
3.28 q	Neutral Red	>100	>100	0
3.28 r	Neutral Red	>100	>100	0
3.28 s	Neutral Red	>100	>100	0
3.28 t	Neutral Red	>100	>100	0
3.28 u	Neutral Red	>100	>100	0
3.28 v	Neutral Red	>38	>38	0
3.28 w	Neutral Red	>100	>100	0
3.28 x	Neutral Red	>100	>100	0
3.32	Neutral Red	>100	>100	0

похідне 1,2,4-тріазину 6-азауридин. Цей факт можна пояснити їх структурними особливостями, відповідальними за взаємодію з біомолекулами. Таким чином, ми намагалися відзначити відмінності між молекулами, оскільки це може допомогти в подальшій оптимізації структури для потужних анти-YFV агентів. Можна побачити, що структура Н-зв'язку триазинового кільця подібна для

обох структур, а основні відмінності стосуються заміщення частини цукру ароматичним фрагментом. При цьому тριαзини втрачають три донорні сайти зв'язування Н, хоча вони отримують два ароматичних фрагменти, які можуть сприяти гідрофобним і π -стекинговим взаємодіям з біомолекулами. Цілком ймовірно, що такі взаємодії мають значення та призводять до більш ефективних взаємодій з біомолекулами у випадку досліджуваних тριαзинів.

Окрім активності та токсичності, щоб бути ефективним як ліки, потенційна молекула повинна досягти своєї цілі в організмі в достатній концентрації та залишатися там у біологічно активній формі достатньо довго, щоб відбулися очікувані біологічні наслідки. Тому оцінка властивостей деяких молекул, що впливають на поглинання, розподіл, метаболізм і виведення на більш ранньому етапі процесу відкриття, є важливою частиною розробки ліків. В таблиці 5.4 наведені обчислені фізико-хімічні дескриптори, а також прогнозовані фармакокінетичні властивості та лікарську природу провідних сполук, надані веб-інструментом SwissADME [134]. Згідно з отриманими даними, очікується, що всі сполуки легко проникають через шлунково-кишковий бар'єр, хоча їх передбачувана здатність проходити через гематоенцефалічний бар'єр може спричинити проблеми та призвести до неврологічних побічних ефектів. Крім того, сполуки перевіряли на п'ять різних фільтрів, заснованих на правилах, з різними діапазонами властивостей, усередині яких молекула визначається як потенційні ліки. Ці фільтри створені в результаті аналізів, проведених фармацевтичними компаніями з метою покращення якості їхніх власних хімічних бібліотек. Як бачимо, розраховані/прогнозовані фізико-хімічні параметри дозволяють сполукам відповідати вимогам усіх фільтрів без відхилень. Оцінені структури показали хороші результати в розділі «Оцінка біодоступності», передбачаючи ймовірність того, що сполука матиме принаймні 10% оральної біодоступності у щурів. Нарешті, сполуки пройшли тест на схожість з лідом, зосереджуючись на фізико-хімічних границях, що визначають молекулярну структуру, придатну для оптимізації. Така динаміка дозволяє додатково модифікувати перспективні сполуки для досягнення необхідних параметрів.

Таблиця 5.4.

Фізико-хімічні дескриптори та прогнозовані фармакокінетичні властивості		Сполука			
		3.38h	3.38k	3.38m	3.38n
Молекулярна маса		310.33	306.36	322.36	352.39
Log P _{o/w}		2.01	2.17	2.59	2.87
Кількості донорів водневого зв'язку		2	2	2	2
Кількість акцепторів водневого зв'язку		4	3	4	5
Кількість зв'язків, які вільно обертаються		4	4	5	6
Повна площа поверхні (Å ²)		70.67	70.67	79.90	89.13
Молекулярна рефракція		86.57	91.58	93.11	99.60
Всмоктування в шлунково-кишковому тракті		Високий	Високий	Високий	Високий
Проникнення через гематоенцефалічний бар'єр		так	так	ні	ні
Схожість на лід					
Кількість порушень	Фільтр ліпінського(Pfizer)	0	0	0	0
	Фільтр вебера (GSK)	0	0	0	0
	Фільтр Мюгге (Bayer)	0	0	0	0
	Фільтр Гхозе	0	0	0	0
	Фільтр Ігана	0	0	0	0
Показник біодоступності		0.55	0.55	0.55	0.55
Схожість з лідом		так	так	так	ні

Найбільш активні сполуки були захищені нами патентами України на корисну модель [135] та на винахід [136]. Більш повна інформація з цього питання представлена нами в статті в високореєтингову журналі Eur J Med Chem [137]. Також ці результати були представлені на престижній міжнародній конференції „Italian Conference on AIDS and Antiviral Research” в Римі [138].

5.3. Протисудомна активність

Епілепсія є досить серйозним захворюванням мозку. На цю недугу хворіють понад 70 мільйонів людей у світі. Захворюваність на епілепсію є найнебезпечнішими для немовлят і старших вікових людей [139,140]. Протиепілептичні препарати є досить дієвим засобом для лікування епілепсії, вони дозволяють уникати нападів приблизно 60-70% хворих. Із 1990-х років було виведено на світовий ринок багато нових протиепілептичних препаратів. Висока кількість препаратів та різноманітність їх структурних формул дозволяють більшості пацієнтів знайти ліки, які підходять найбільше саме їм. Попри це все загальна статистика та протисудомної терапії залишається незмінною. Медикаментозне лікування є досить ефективним, проте епілепсія у

20-30 % пацієнтів виявляє резистентність до ліків і ці хворі стають потенційними кандидатами на хірургічне втручання. Також варто відмітити, що існує багато параметрів які ускладнюють лікування епілепсії, як от: вік, стать, тип захворювання, наявність депресій та психічних захворювань. Усе це доводить необхідність досліджень у цій галузі та створення препаратів із достатніми показниками безпеки та ефективності.

Останім часом в якості антиепілептичних засобів значний інтерес викликають похідні триазину. Найбільш відомий серед них є 6-(2,3-дихлорфеніл)-[1,2,4]триазин-3,5-діамін (Ламотриджин), про якого ми вже неодноразово згадували попередньо в цієї дисертації. Він дуже широко застосовується при лікуванні епілепсії, хоча і має ряд побічних ефектів.

Підсумовуючи усі ці доводи варто відмітити актуальність досліджень в області антиепілептиків. Саме тому наші зусилля було спрямовано на синтез та дослідження похідних 1,2,4-триазинів та біологічний скринінг нових речовин.

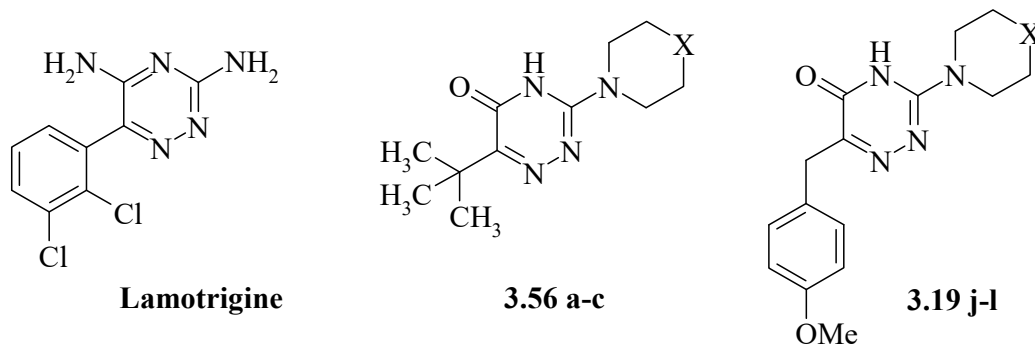
Дослідження протиепілептичної активності було виконано на білих нелінійних мишах-самцях в відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Тварини мали стандартний харчовий раціон та мали вільний доступ до їжі та води *ad libitum*. Усі дослідження проводили відповідно до правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою»[141].

Вивчення протисудомної активності похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **3.56 а-с** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-онів **3.19 j-l** у порівнянні з відомим препарат Ламотриджином (Схема 5.2) на етапі первинного фармакологічного скринінгу проводилось на моделі коразолових судом [142]. Для моделювання судомного стану мишам, шляхом підшкірної ін'єкції вводили пентилентетразол (коразол) у дозі 100 мг/кг. Лабораторні тварини були розділені на групи по 5 тварин у кожній. Дослідним тваринам внутрішньоочеревинно вводився Ламотриджин у $ED_{50}=2,0$ мг/кг або досліджувані сполуки у еквімолярних до Ламотриджину дозах, у вигляді водно-спиртової емульсії. Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводився

розчинник в об'ємі 0,2 мл. Через 30 хв після введення досліджуваних речовин, тваринам підшкірно вводився коразол. Оцінку протисудомного ефекту здійснювали за тривалістю латентного періоду розвитку судом, тривалістю фази тоніко-клонічних судом, інтенсивністю судом та летальністю протягом 15 хв після введення. Інтенсивність розвитку судомного приступу оцінювали за 6-бальною шкалою [143].

- 0 – відсутність судомної активності;
- 1 – гіперкінезія;
- 2 – тремтіння, посмикування, стереотипні рухи;
- 3 – клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи;
- 4 – виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини набік, наявність фази тонічної екстензії;
- 5 – повторні клоніко-тонічні судоми, втрата положення;
- 6 – повна тонічна екстензія, загибель тварини.

Схема 5.2



де **3.19** та **3.56 a),j)** X=зв'язок, **k)** X=CH₂, **l)** X=O

Рисунок 5.1. Структурна формула Ламотриджину (**1**), похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.56 a-c** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-они **3.19 j-l**.

Дослідження поведінкової активності похідних 6-(трет-бутил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.56 a-c** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.19 j-l** вивчали на мишах у тесті «Відкрите поле» порівняно з ламотриджином [143-145]. Тварини були розділені на групи по 5 тварин у кожній. Дослідним тваринам вводили референтний препарат, досліджувані сполуки або розчинник як зазначено вище. Через 30 хв після введення реєстрували поведінку тварин протягом 3 хв, а саме і кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, заглядувань у отвори, тривалість грумінгу та кількість фекальних болюсів. М'язово-релаксуючу дію досліджуваних сполук оцінювали в дротовому тесті. Тварини були розділені на групи по 5 мишей у кожній.

Тваринам вводили досліджувані сполуки, референтний препарат або розчинник після визначення вихідної м'язової активності, для чого мишей підвішували на дрот і спостерігали протягом 60 с, реєстрували тривалість їхнього перебування на дроті. Через 30 хв після введення досліджуваних речовин у піддослідних тварин повторно визначали м'язово-релаксуючу активність, яку оцінювали за зміною латентного періоду перебування тварин на дроті порівняно з вихідним значенням.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики, визначали t-критерій Стьюдента. Достовірними вважали зміни в разі $P < 0,05$ [146].

Отримані результати щодо вивчення протисудомної активності сполук та їхнього впливу на поведінку тварин наведено в таблицях 5.5 та 5.6.

Показано, що на моделі коразолових судом у мишей (табл. 5.5) похідні 6-(трет-бутил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **3.56 а-с** виявили помірну протисудомну дію, в цілому поступаючись за активністю ламотриджину. Сполуки **3.56 а-с** переважають референтний препарат за впливом на гіперкінезію, але поступаються (крім **3.56 а**) щодо тремору та стереотипних рухів, а також клонічних судом (крім **3.56 б**).

Таблиця 5.5

Сполука	Гіперкензія	Тремор, стереотипні рухи	Клонічні судоми	Виражені клоніко-тонічні судоми	Повторні клоніко-тонічні судоми
Ламотриджин	-67.2*	-54.5*	-100*	-100*	-100*
3.56 а	-52.0*	-75.0*	25	-33.3	-
3.56 б	-52.0*	-25.0*	-100	-66.7	-
3.56 с	-52.0*	-25.0	25	-100	-
3.19 j	-23.6	9.1	-68.7*	-100*	-100
3.19 k	-78.2*	-54.5*	-62.5*	-14.2	-75.0
3.19 l	-23.6	-45.4*	-62.5*	-51.7*	-100

Результати дослідження в тесті «Відкрите поле» похідних 6-(трет-бутил)-3-R-4H-[1,2,4]триазин-5-онів **3.56 а-с** виявили їхню седативну дію, за якою вони не поступались або переважали референтний препарат ламотриджин (табл. 5.6).

Уведення цих сполук призводило до достовірного зменшення горизонтальної активності, грумінгу, кількості фекальних болюсів. Водночас не виявлено достовірного впливу цих сполук на дослідницьку поведінку та вертикальний компонент рухової активності. Слід зазначити, що за нашими спостереженнями тварини частіше перетинали площу відкритого поля «нахрест», що може вказувати на їхню меншу тривожність. Як і препарат порівняння, сполуки **3.56 а-с** не чинили достовірного впливу на час зависання мишей на дроті, що свідчить про відсутність у них м'язово-релаксуючої активності. Похідні 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R-4H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.19 j-l**, що відрізняються від сполук попереднього ряду наявністю *пара*-метоксибензильної групи в базовій структурі, виявили протисудомну дію в коразоловому тесті (табл. 5.5). Вони характеризуються активністю при клонічних судомах, виражених клонічних судомах і повторних клонічних судомах (зокрема сполука **3.19 j**). Активність щодо гіперкінезії, тремору та стереотипних рухів, а також клонічних судом (слабкі-помірні напади) виявляє сполука **3.19 k**. Показано, що сполука **3.19 l** з уведенням у третє положення морфоліновим кільцем за особливостями протисудомної дії, зокрема впливом на окремі прояви судомних нападів, близька до ламотриджину. Сполуки також мають подібний до референтного препарату вплив на поведінку мишей у тесті «Відкрите поле», зокрема помірно зменшують певні показники рухової та дослідницької активності, що вказує на їхній седативний ефект. Як і ламотриджин, сполуки **3.19 j-l** не чинили достовірний вплив на показник м'язово-релаксуючої активності.

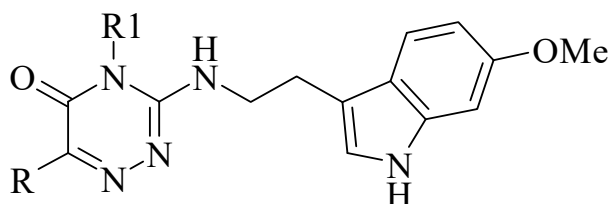
Таким чином, досліджувані похідні 6-(трет-бутил)-3-*R-4H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.56 а-с** та 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R-4H*-[1,2,4]триазин-5-ону **3.19 j-l** характеризуються протисудомною активністю на моделі коразолових судом у мишей. Протисудомна та поведінкова активність (у тесті «Відкрите поле») вивчених сполук залежить від модифікації замісників як у третьому, так і в шостому положеннях гетероциклічного 1,2,4-триазинового кільця. Відомо, що в багатьох ПЕП (барбітурати, похідні бензодіазепіну, карбоксаміду, жирних кис-

Таблиця 5.6

Сполука	Відкрите поле					Дротовий тест
	К-ть пересічених квадратів, n	Дослідницька активність, n	Вертикальна активність, n	Грумінг, с	Фекальні болюси, n	Час висіння на дроті, с
Ламотриджин	-14.1	-52.38*	-43.1*	-41.93	-100	0
3.56 a	-27.5*	25.0	26.82	49.35*	-100	8.56
3.56 b	-34.47*	75.0	21.95	-70.12*	-80*	0
3.56 c	-44.65*	-25.0	-12.19	66.23*	-80*	20.0
3.19 j	-8.37	-42.85*	-12.0	64.51*	-75	-16.33
3.19 k	-47.46*	-80.95*	-46.55*	12.00	-75	0
3.19 l	-37.43*	-90.47*	0	35.48	-25	6.01

лот) протисудомна дія пов'язана з модуляцією ГАМК-ергічної системи мозку. Відсутність м'язово-релаксуючого ефекту в дротовому тесті та структурна близькість нових сполук до ламотриджину [6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін] вказує на ймовірну відсутність ГАМК-ергічного компонента їхньої специфічної активності. Більш виражену анксиолітичну активність на моделі коразолових судом виявили похідні 6-(4¹-метоксибензил)-3-*R*-4*H*-[1,2,4] триазин-5-ону. Найперспективнішою серед них є 6-(4¹-метоксифеніл)-3-піперидин-1-іл-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **3.19 k**, який за активністю близький до ламотриджину та характеризується певною седативною дією.

Використовуючи вище приведені поведінкові моделі на тваринах нами була вивчена транквілізуюча активність похідних 3-[(2-(6-метокси-1*H*-індол-3-іл)-етиламіно]-6-*R*-[1,2,4]-триазин-5-онів **3.47 - 3.49**; **3.53 a-c** та **3.54 b-f** з фрагментом 6-метокситриптаміну загальної формули:



В якості препаратів порівняння нами були використані стандартні зразки субстанцій фармакопейних препаратів Діазепаму та Гідазепаму, які вводили

тваринам в дозах 2 мг/кг внутрішньо шлунково. Результати біологічного скринінгу наведені в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Сполука	Відкрите поле					Дротовий тест
	К-ть пересічених квадратів, п	Дослідницька активність, п	Вертикальна активність, п	Грумінг, с	Фекальні болюси, п	Час висіння на дроті, с
Diazepam	-62,3*	-68,7*	-90,24*	-98,64	-100*	-58,2*
Gidazepam	-2,0	-100*	-36,58*	-100*	200	-21,3
3.23	59,46*	-93,75*	17,01	-94,2*	300	- 28,33
3.47	65,7*	-90,6*	63,4*	-100*	0	1,6
3.48	49,44*	-84,37*	-39,02*	-93,57*	-100	0
3.49	58,1*	-62,5*	2,43	-99,1*	-100	0
3.53 a	19,3	-100*	-36,5*	-100*	200	0
3.53 b	48,7*	-87,5*	-29,2	-59,7*	0	0
3.53 c	95,5	-90,62	36,5	-100	100	-12,6
3.54 b	62,36*	-53,12*	-2,43	-64,85*	0	0
3.54 c	34,7*	-96,8*	1,65	-99,9	-100	-1,9
3.54 d	76,6*	-37,5	17,07	-97,6*	200	0
3.54 e	104,2*	-75*	26,8	-86,4*	0	-10,70
3.54 f	20,93	-87,5	-4,87	-100	200	-1,9

Аналізуючи дані таблиці 5.7 можна зробити висновок, майже всі похідні 3-[(2-(6-метокси-1H-індол-3-їл)-етиламіно]-6-R-[1,2,4]-триазин-5-онів 3.47 - 3.49; 3.53 a-c та 3.54 b-f мають високу транквілізуючу дію та потребують подальших поглиблених біологічних випробувань з метою створення нових ефективних транквілізаторів.

Транквілізуюча дія похідних 3-циклоалкіламіно-6-R-1,2,4-триазин-5-онів по відношенню до субстанцій фармакопейних препаратів Діазепаму та Гідазепаму була представлена нами в роботі [147].

5.4. Пошук сполук, активних по відношенню до вірусу SARS-COV-2

Раптове виникнення та різке поширення вірусу SARS-CoV-2 стало несподіванкою для всього людства. Світ не був готовий до настільки стрімкої пандемії. Для більшості населення нашої планети перебіг вірусу не відрізняється від звичайного сезонного грипу, але для людей літнього віку та

осіб, які мають вроджені чи набуті хронічні захворювання ця недуга може мати невітні наслідки. Наслідком перебігу захворювання в людини з уже наявними важкими хворобами можуть бути загострення вже існуючих недуг, ускладнення загального стану здоров'я та навіть смерть у великій кількості випадків. На сьогодні вже знайдено „нульового пацієнта”. Їм виявився китайський вчений Бен Ху, що працював в лабораторії в Ухані, і досліджував, як зробити коронавіруси віруси ще заразнішими [148, 149]. Тоб то вірогідно була спроба створення біологічної зброї, яка випадково вийшла за межі уханського вірусологічного центру. Вірус SARS-CoV-2 став швидко мутувати і постійно з'являються нові штами цієї небезпечної хвороби. Тому актуальним завданням наукової спільноти є пошук препаратів для боротьби з вірусом SARS-CoV-2.

Навіть попри закінчення пандемії SARS-CoV-2 та зменшення його розмаху зараження до звичайного сезонного вірусу світ має бути готовим до нових спалахів захворювання. Особливо гостро ця потреба стоїть для людей із хронічними недугами. До того ж пандемія вірусу в 2019 році не була єдиним спалахом коронавірусів. В 2002-2004 роках уже була епідемія захворювання, викликаного коронавірусом. Наявність діючих препаратів проти коронавірусів може допомогти людству в майбутньому для запобігання широкого поширення недугів та зниження рівня смертності.

В рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV) методом молекулярного докінгу було спрогнозовано протівірусну дію широкого ряду синтезованих речовин по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 на чотири найбільш відомі мішені NSP12, P1pro, 3CLpro та NSP13:

NSP12 – репліказний поліпротеїн – багатофункціональний білок, який виявляє активність, необхідну для транскрипції негативно-ланцюгової РНК, лідерної РНК, субгеномних мРНК та потомства віріон-РНК, а також протеїнази, що відповідають за розщеплення поліпротеїну до функціональних продуктів.

P1pro – папаїноподібна протеаза – має важливе значення для реплікації коронавірусу. Функції P1pro: скоординована обробка вірусного поліпротеїну та позбавлення убиквітину від білків клітини-господаря.

3CLpro – 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза – контролює реплікацію коронавірусу і відіграє важливу роль для його життєвого циклу; необхідна при переробці поліпротеїнів, які транслуються з вірусної РНК.

NSP13 - білок під назвою геліказа. Цей фермент важливий для реплікації вірусів. Інгібування цього ферменту може погіршити метаболізм вірусу, не впливаючи на нормальні клітини.

Комп'ютерний докінг був проведений dr. Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services) в рамках міжнародної програми E4C.

Результати розрахованих енергій зв'язку в ккал/моль наведені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Сполука	total_score	NSP12	PLpro	3CLpro	NSP13
2.6	18.15	4.23	4.58	4.77	4.57
2.8 b	20.39	4.67	5.04	5.52	5.17
2.8 h	19.48	4.64	4.88	5.55	4.41
2.8 k	19.87	4.53	4.95	5.43	4.97
2.8 l	21.04	4.82	5.19	5.64	5.38
2.8 m	20.75	4.79	5.09	5.55	5.32
2.8 n	20.36	4.65	5.02	5.74	4.96
2.8 o	20.5	4.63	5.16	5.58	5.14
2.9	15.05	4.61	4.95	5.48	0
2.10 a	15.18	4.70	4.86	5.62	0
2.10 b	20.21	4.58	5.03	5.72	4.87
2.11 g	20.38	4.56	5.16	5.75	4.90
2.17 b	19.26	4.37	4.89	5.22	4.78
2.17 d	19.63	4.50	4.84	5.36	4.94
2.18 b	18.95	4.40	4.65	5.20	4.71
2.18 c	14.82	4.45	4.85	5.53	0
2.18 d	19.94	4.59	4.83	5.46	5.05
2.18 g	19.98	4.52	5.01	5.48	4.97
2.18 m	19.93	4.64	4.74	5.56	4.99
2.19	19.12	4.34	4.74	5.23	4.81
2.20	18.03	4.32	4.46	4.62	4.62
2.21 b	18.79	4.34	4.66	5.16	4.63
2.21 d	19.37	4.55	4.82	5.25	4.75
2.21 j	19.53	4.39	4.88	5.31	4.96
2.21 k	14.94	4.69	4.93	5.32	0
2.21 n	20.04	4.69	5.05	5.52	4.78
2.21 s	14.49	4.34	4.70	5.45	0
2.21 t	19.26	4.43	4.77	5.31	4.75
2.22	19.08	4.44	4.78	5.25	4.61
2.23 a	19.72	4.44	4.85	5.56	4.87

2.23 e	20.21	4.56	4.96	5.59	5.10
2.26 l	5.85	0	0	5.85	0
2.27 i	20.94	4.74	5.26	5.82	5.12
2.28 a	21.25	4.97	5.50	5.74	5.04
2.28 c	21.35	4.92	5.29	5.84	5.29
2.28 q	21.47	4.93	5.39	5.89	5.26
2.28 r	20.96	4.80	5.18	5.74	5.23
2.28 t	16.18	5.08	5.21	5.89	0
2.28 u	21.88	5.03	5.12	6.22	5.50
2.29	5.72	0	0	5.72	0
3.1 e	21.18	4.86	5.37	5.83	5.12
3.1 f	20.93	4.86	5.23	5.55	5.28
3.1 o	21.17	4.85	5.30	5.96	5.06
3.1 p	21.86	5.01	5.44	6.16	5.25
3.1 t	20.09	4.71	5.01	5.40	4.97
3.1 u	20.59	4.77	5.16	5.51	5.15
3.1 v	20.47	4.73	5.09	5.54	5.11
3.5	18.32	4.27	4.65	4.76	4.63
3.6 b	18.20	4.27	4.64	4.73	4.56
3.17 c	20.32	4.67	5.20	5.46	4.98
3.22 n	19.11	4.50	4.74	5.30	4.57
3.23	15.38	4.59	5.05	5.73	0
3.27 d	20.71	4.75	5.28	5.68	5.00
3.28 d	15.50	4.69	5.05	5.77	0
3.28 e	16.11	5.03	5.27	5.81	0
3.29 g	21.28	4.81	5.40	5.88	5.19
3.29 m	20.76	4.85	5.30	5.67	4.94
3.29 p	20.44	4.73	5.14	5.58	4.99
3.32	20.88	4.76	5.41	5.87	4.85
3.36	19.61	4.60	4.86	5.23	4.91
3.37 a	21.06	4.83	5.16	5.73	5.34
3.38 e	21.45	5.05	5.40	5.74	5.26
3.38 f	21.56	5.23	5.36	5.73	5.24
3.40	6.49	0	0	6.49	0
3.42 f	21.33	5.04	5.36	5.75	5.18
3.45 g	17.29	5.22	5.69	6.37	0
3.54 d	14.88	4.52	4.89	5.48	0
3.54 f	20.69	4.63	5.33	5.63	5.10
3.56 a	20.51	4.76	5.28	5.39	5.08
3.56 b	20.92	4.79	5.28	5.56	5.29
4.3 h	22.42	5.04	5.49	6.16	5.72
4.3 o	5.97	0	0	5.97	0
4.4 p	21.63	4.98	5.29	5.95	5.42
4.14 b	5.33	0	0	5.33	0
4.15 b	6.09	0	0	6.09	0
4.15 e	15.26	4.76	4.94	5.56	0
4.17 e	6.02	0	0	6.02	0
4.17 j	10.85	4.95	0	5.90	0
4.18 a	21.26	5.00	5.15	5.94	5.17
4.18 j	15.73	4.87	5.13	5.73	0

4.19	15.81	4.88	5.00	5.93	0
4.22 b	19.92	4.67	4.94	5.43	4.87
4.22 c	21.82	5.00	5.40	5.89	5.52
4.22 d	16.56	5.09	5.37	6.10	0
4.22 f	21.33	4.98	5.29	5.91	5.15
4.26 b	16.13	4.98	5.21	5.94	0
4.26 c	20.12	4.79	4.98	5.54	4.81
4.26 k	10.47	4.80	0	5.67	0
4.26 m	10.70	0	4.98	5.72	0
4.26 n	16.44	0	5.20	6.00	5.24
4.29 a	20.71	4.98	4.66	6.07	5.00
4.29 b	15.95	4.80	5.34	5.81	0
4.34	16.13	4.98	5.18	5.97	0
4.37 a	20.36	4.76	5.03	5.60	4.97
4.37 b	19.89	4.66	4.96	5.50	4.77
4.37 d	20.97	4.89	5.29	5.75	5.05
4.39	19.09	4.53	4.69	5.07	4.80
4.42	21.18	4.96	5.16	5.72	5.34

Наприклад, в результаті розрахунків було знайдено, що енергії зв'язку сполук **2.8 b,k,o** та **2.10 a-b** з мішенями 3CLpro найміцніші. 3CLpro це 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеази, функцією якої є контроль репліації коронавірусу. 3CLpro є важливою для його життєвого циклу. Протеаза відіграє суттєву роль в переробці поліпротеїнів, які транслюються з вірусної РНК. Так, для мішені 3CLpro енергія зв'язку сполуки **2.8b** становить 5.52 ккал/моль, для сполуки **2.8o** – 5.58 ккал/моль, для сполуки **2.8k** – 5.43 ккал/моль, для сполуки **2.10a** – 5.62 ккал/моль, для сполуки **2.10b** – 5.72 ккал/моль [150]. Усі отримані дані можуть слугувати підставою для створення нових препаратів прямої противірусної дії для лікування хвороби COVID-19.

Висновки до розділу 5

1. З результатів тестів антиоксидантної активності можна виділити 8 речовин, які показали кращу антиоксидантну активність ніж молекули порівняння.
2. Ряд сполук 6-алкіл-3-(феніламіно)-1,2,4-триазин-5(4Н)-онів було протестовано на противірусну активність. Таргетом в якості вірусу був вірус

жовтої лихоманки. чотири молекул продемонстрували високу активність проти YFV, що робить їх непоганими кандидатами для подальших досліджень.

3. На наших молекулах було проведено біологічні тести на тваринах. Ціллю дослідження був пошук протиепілептичних препаратів. Деякі молекули показали гарну транквілізуючу активність та потребують подальших досліджень в цьому напрямку.

Висновки

1. Опираючись на стратегію «синтез, орієнтований на різноманіття» було вирішено створити ряди сполук на основі 1,2,4-триазину, які б потенційно мали біологічну активність.
2. Було синтезовано більш складні, заміщенні, анельовані похідні 1,2,4-триазину. Розширено список продуктів за рахунок одержання продуктів нуклеофільного заміщення із 6-метокси триптаміними. Синтезовано велику кількість продуктів конденсації 1,2,4-триазинів із карбонільними субстратами (як карбальдегіда так і метилкетони).
3. В реакціях з використаннями сірковуглецю та ортоестеру форміатної кислоти було отримано продукти гетероциклізації 1,2,4-триазинів з утворенням нових гетероциклічних систем. Новоутворенні сполуки характеризувалися наявністю одного/двох реакційних центрів, завдяки чому було виконано реакції алкілювання.
4. Було запропоновано шляхи утилізації гербіциду метрибузину за рахунок хімічної модифікації його активної речовини. Похідні метрибузину було протестовано на біологічну активність. За результатами тестів отримано кілька молекул-хітів, які можуть далі бути залучені до подальших досліджень.
5. Значну кількість отриманих речовин було протестовано на наявність біологічної активності. Дослідження проведено за кількома напрямками та інтерпритовано результати. В результаті тестів біологічної активності було отримано 6 молекул-хітів в тестах антиоксидантної активності, 4 молекули-хіта в тестах противірусної активності проти YFV та одну молекулу-хіт в тестах протисудомної активності. Що може бути чудовим підґрунтям для наступних досліджень.

Список використаної літератури

1. Dornow A., Menzel H., Marx P. Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXVII. Über 1,2,4-Triazine, I Darstellung einiger neuer s-Triazolo[3.2-c]-as-triazine. *Chemische Berichte*. 1964. Vol. 97. №8. P. 2173-2178
2. Alfred Dornow, Paul Marx. Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXX. Über 1,2,4-Triazine, IV. Zur Darstellung von [1.3.4]Thiadiazolo[2.3-c]-as-triazinen. *Chemische Berichte*. 1964. Vol. 97. № 9. P. 2640-2646.
3. Миронович Л.М., Промоненков В.К. 1,2,4-триазины: посібник. Москва: ВИНТИ, 1990. 268 с.
4. El Massry Abdel Moneim, Asal Ahmed Mosaad, Khattab Sherine Nabil et al. Synthesis and structure elucidation of novel fused 1,2,4-triazine derivatives as potent inhibitors targeting CYP1A1 activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20. № 8. P. 2624 – 2637. DOI:10.1016/j.bmc.2012.02.041
5. Sasaki Tadashi, Ito Eikoh. Synthesis of bridgeheaded nitrogen systems. s-triazolo[4,3-b]-as-triazine, s-triazolo[4,3-d]-as-triazine and s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazole ring systems. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1981. Vol. 18. P. 1353 - 1356
6. 4-(Benzyldiene-amino)-3-methylsulfanyl)-4h-(1,2,4)triazin-5-one derivatives having a pde-iv inhibiting and tnf-antagonistic effect for the treatment of cardiac diseases and allergies: US2004176252 A1 United States Patent Application. № 10/484172; Filing Date: 19.06.2002; Publication Date: 09.09.2004.
7. V.V.Kisliy, V.A. Yanchenko, A.M. Demchenko. 4-Amino-6-(tert-butyl)-3-methylthio-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one in Nucleophilic Substitution Reactions with Carboxylic Acid Hydrazides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2003. Vol. 39. № 6. P. 823 - 824
8. El-Sheikh Said M., Elghandour Ahmad A., Shawali Ahmad S. A One-Pot Synthesis of [1,2,4]Triazino[4,3-b]-[1,2,4,5]tetrazines. *Journal fuer Praktische Chemie - Practical Applications and Applied Chemistry*. 2000. Vol. 342. №1. P. 96 - 99

9. 3,4,6-trisubstituted 1,2,4-triazin-5(4h)-one herbicides: US4846881 A1 United States Patent. Filling Date: 17.03.1988; Publication Date: 05.10.1988
10. Certain dipeptidyl peptidase inhibitors: US2011160212 A1 United States Patent Application. № 12/979571; Filling Date: 28.12.2010; Publication Date: 30.06.2011
11. Chupakhin Oleg N., Egorov Ilya N., Kovalev Igor S. et al. Chichibabin-Type Condensation of Cyclic Ketones with 3-R-1,2,4-triazin-5(4H)-ones. Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 77. № 14. P. 6007- 6013
12. Metribuzin: GESTIS-Stoffdatenbank. URL: <https://gestis.dguv.de/data?name=490613&lang=en> (Дата звернення 21.08.2022)
13. 3,4-Di-(methylamino)-6-tert.-butyl-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one, its use as herbicide and a process for its production: US3905801A United States Patent Application. № 597836; Filling Date: 28.11.1966; Publication Date: 28.11.1966.
14. Jackman Dennis E., Westphal Dietmar B. A New Method for the Synthesis of Heterocyclic S-Alkyl Thiolactams. Synthesis. 1987. Vol. 12. P. 1134 – 1136
15. Heravi Majid M., Kivanloo Ali, Rahimizadeh Mohammad et al. Heteroannulation Through Palladium Catalysis: A Novel Cyclization Leading to Regioselective Synthesis of 3-Substituted Thiazolo[3,2-c]1,2,4-triazin-5-ones. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. 2002. Vol. 177. № 10. P. 2491 - 2496
16. Al-Etaibi Alya, John Elizabeth, Ibrahim Maher R. et al. Stereoselective synthesis of dihydrothiadiazinoazines and dihydrothiadiazinoazoles and their pyrolytic desulfurization ring contraction. Tetrahedron. 2011. Vol. 67. № 34. P. 6259 – 6274. DOI:10.1016/j.tet.2011.06.034
17. Ibrahim Yehia A., Al-Awadi Nouria A., John Elizabeth. Pyrolytic desulfurization ring contraction of condensed thiadiazines as a general route towards pyrazoloazines and pyrazoloazoles with a bridgehead (ring junction) nitrogen atom. Tetrahedron. 2008. Vol. 64. № 45. P. 10365 – 10374. DOI:10.1016/j.tet.2008.08.067
18. Egorov Ilya N., Tseitler Tatyana A., Kovalev Igor S., Slepukhin Pavel A., Rusinov Vladimir L., Chupakhin Oleg N. Chichibabin-Type Condensation of Cyclic

Ketones with 3-R-1,2,4-triazin-5(4H)-ones. Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 77. № 14. P. 6007 – 6013. DOI:10.1021/jo300697v

19. Coppo Frank T., Fawzi Maged M. On the preparation of substituted 4H-1,3,4-thiadiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazin-4-ones and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1997. Vol. 34. № 4. P. 1351 – 1354. DOI:10.1002/jhet.5570340443

20. Mironovich L. M., Kostina M. V., Russian Journal of Organic Chemistry. 2011. Vol. 47. №12. P. 1917 – 1918

21. Bazavova, Britsun, Esipenko, Lozinskii. Reaction of 4-Amino-3-methylthio-5-oxo-6-R-4,5-dihydro-1,2,4-triazines with Sulfonylacetic Acid Nitriles. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2003. Vol. 39. № 12. P. 1623 -1626. DOI:10.1023/B:COHC.0000018340.15398.18

22. Arbab Zavar, Bakavoli, Heravi, Ibrahimian, Heravi. Heterocyclicmonoazodyesderivedfrom2-(p-aminophenyl)oxazolo[4,5-b]pyridineand7-(p-aminophenyl)-4H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-c] [1,2,4]triazin-4-one. Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry. 1997. Vol. 36. № 11. P. 1025 – 1029

23. Ibrahim Yehia A., Abdel-Hady S. A. L., Badawy M. A., Ghazala M. A. H. Synthesis of thieno[2,3-e]-1,2,4-triazines. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1982. Vol. 19. P. 913 – 915. DOI:10.1002/jhet.5570190440

24. Khalil Nasser S. A. M., Mansour Abdel Kader. Eid Mohga M. Synthesis of Some Novel 6-Benzyl (or Substituted Benzyl)-2-β-d-Glucopyranosyl-1,2,4-Triazolo[4,3-b][1,2,4]Triazines as Potential Antimicrobial Chemotherapeutics. Nucleosides, nucleotides and nucleic acids. 2004. Vol. 23. № 12. P. 1889 – 1910. DOI:10.1081/NCN-200040663

25. Karthikeyan Mari Sithambaram. Synthesis and antimicrobial studies of thiazolotriazinones. European Journal of Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 45. № 11. P. 5039 – 5043. DOI:10.1016/j.ejmech.2010.08.011

26. Badawy Mohamed A., Abdel-Hady Sayed A. L., Eid Mohga M., Ibrahim Yehia A. Synthesis and Structure of as-Triazinoquinazolines, II. *Chemische Berichte*. 1984. Vol. 117. № 3. P. 1083 – 1088. DOI:10.1002/cber.19841170323
27. El-Barbary Ahmed Ahmed, Hafiz Yehia Ahmed, Abdel-Wahed Mohamed Shaker. Synthesis, characterization, and biological activity of some aza-uracil derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2011. Vol. 48. № 3. P. 639 – 644. DOI:10.1002/jhet.235
28. Gomha Sobhi M., Shawali Ahmad Sami. Regioselectivity in 1,5-electrocyclization of N-[as-triazin-3-yl]nitrilimines. Synthesis of s-triazolo[4,3-b]-as-triazin-7(8H)-ones. *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58. № 42. P. 8559 – 8564. DOI:10.1016/S0040-4020(02)00946-8
29. Hadeer M. Diab, Walid M.I. Hassan, Ismail A. Abdelhamid, Ahmed H.M. Elwahy. Experimental and theoretical study on the regioselective synthesis and reaction of some bis- and poly(3-mercapto-1,2,4-triazin-5(4H)-one) derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1197. P. 244-261. DOI:10.1016/j.molstruc.2019.07.047
30. Elvira A. Falco, Elizabeth Pappas, George H. Hitchings. 1,2,4-Triazine Analogs of the Natural Pyrimidines. *Journal of the American Chemical Society*. 1956. Vol. 78. №9. P. 1938–1941. DOI:10.1021/ja01590a047
31. Slouka J. Synthesis of beta-(6-aza-5-uracilyl)-propionic acid and some of its derivatives. *Pharmazie*. 1960. Vol. 15. P.317-319.
32. ACD/ Structure Elucidator, version 2018.1, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2019
33. El-Gendy Z., Morsy J.M., Allimony H.A. et al Synthesis of Heterobicyclic Nitrogen Systems Bearing the 1,2,4-triazine Moiety as Anti-HIV and Anticancer Drugs, Part III. *Pharmazie*. 2001. Vol. 56. P. 376-382.
34. П.М.Ковбаса, А.М.Демченко, В.В.Суховеев, О.С.Смольский. Синтез та антиоксидантні властивості похідних 3-(4-аміно(Н)-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропіонової кислоти. *Фармацевтичний журнал*, 2009, №6, С. 63-68.

35. Rudolf E. Hagenbach, Ernst Hodel, Hans Gysin. Neue Derivate des 1,2,4-Triazins als Tuberkulostatica. *Angewandte Chemie*. 1954. Vol.66. №12-13. P. 359-363. DOI:10.1002/ange.19540661304
36. Wilfrid J. Evans, Samuel Smiles. A rearrangement of carbamyl-sulphones and -sulphides. *Journal of the Chemical Society*. 1936. P. 329-331. DOI:10.1039/JR9360000329
37. Liu Sijie, Shang Ruofeng, Shi Lanxiang et al. Synthesis and biological evaluation of 7H-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazin-7-one derivatives as dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 81. P. 237 – 244. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.05.020
38. Eid M. M., Hassan R. A., Kadry A. M. Synthesis of some 1,2,4-triazine derivatives with potential biological activity. *Pharmazie*, 1988, Vol. 43. № 3. P. 166 - 167.
39. A. F. Cohen, G. S. Land, D. D. Breimer, W. C. Yuen, C. Winton, A. W. Peck. Lamotrigine, a new anticonvulsant: Pharmacokinetics in normal humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987. Vol. 42. №5. P. 535-541. DOI: 10.1038/clpt.1987.193
40. Wasti K., Joullie M. Synthesis of the 6-aza analog of trimethoprim. *Heterocycles*. 1976. Vol. 4. №8. P. 1341-1345.
41. Sumiko Watanabe and Takeo Ueda. Synthesis and Antiviral activity of 3-thioxo-6-aryl-3,4-dihydro-as-triazine-5(2H)-one and 6-aryl- as-triazine-3,5(2H, 4H)-dione. *Chem.Pharm.Bull*. 1963. Vol 12. P 1551-1556
42. J.J. Waggoner, A. Rojas, B.A. Pinsky. Yellow Fever Virus: Diagnostics for a Persistent Arboviral Threat. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Vol. 56. e00827-00818. DOI:10.1128/JCM.00827-18
43. J.G. Julander. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Research*. 2013. Vol. 97. P. 169-179. DOI:10.1016/j.antiviral.2012.12.002
44. A. Sampath, R. Padmanabhan. Molecular targets for flavivirus drug discovery. *Antiviral Research*. 2009. Vol. 81. P. 6-15. DOI:10.1016/j.antiviral.2008.08.004

45. T. P. Monath. Treatment of yellow fever. Antiviral Research. 2008. Vol. 78. P. 116-124. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.10.009
46. Borrell J.I., Victory P., Beti C. et al. Synthesis, structure and cytotoxicity evaluation of palladium(II) complexes of 4-amino-3-hydrazino-1,2,4-triazin-5(4H)-ones and 4-amino-3-(N-methylhydrazino)-1,2,4-triazin-5(4H)-ones. Anales de Quimica. 1995. Vol. 91. №3-4. P. 243 - 252
47. Travis K. Warren, Robert Jordan et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature. 2016. Vol. 531. P. 381-385. DOI:10.1038/nature17180
48. C J Jones. The pharmacology and pharmacokinetics of azapropazone - a review. Current Medical Research and Opinion. 1976. Vol. 4. №1. P. 3-16. DOI:10.1185/03007997609109277
49. William A. Denny. Prospects for hypoxia-activated anticancer drugs. Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents. 2004. Vol. 4. № 5. P. 395-399. DOI:10.2174/1568011043352812
50. T. Gibson, H. A. Simmonds, R. D. Armstrong et al. Azapropazone—a treatment for hyperuricaemia and gout ? Rheumatology. 1984. Vol. 23. № 1. P. 44–51. DOI:10.1093/rheumatology/23.1.44
51. C. J. Jones. The pharmacology and pharmacokinetics of azapropazone - a review. Current Medical Research and Opinion . 1976. Vol. 4. № 1. P. 3-16. DOI:10.1185/03007997609109277
52. Richard L. Mackman, Rao V. Kalla, Darius Babusis et al. Discovery of GS-5245 (Obeldesivir), an Oral Prodrug of Nucleoside GS-441524 That Exhibits Antiviral Efficacy in SARS-CoV-2-Infected African Green Monkeys. Journal of Medicinal Chemistry. 2023. 66, 17, 11701–11717
53. David R. Martinez, Fernando R. Moreira, Mark R. Zweigart, Kendra L. et al. Efficacy of the oral nucleoside prodrug GS-5245 (Obeldesivir) against SARS-CoV-2 and coronaviruses with pandemic potential. bioRxiv. 2023. DOI:10.1101/2023.06.27.546784

54. Diaferia M., Veronesi F., Morganti G. et al. Efficacy of toltrazuril 5 % suspension (Baycox®, Bayer) and diclazuril (Vecoxan®, Janssen-Cilag) in the control of *Eimeria* spp. in lambs. *Parasitology Research*. 2013. Vol. 112. №1. P. 163–168. DOI:10.1007/s00436-013-3440-1
55. Vanparijs O., Hermans L., Van der Flaes L. et al. Clazuril: a new anticoccidial agent for pigeons. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*. 1988. Vol. 113. №4. P. 190–194
56. Cullen E. Novel anti-inflammatory agents. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1984. Vol. 73. №5. P.579–89. DOI:10.1002/jps.2600730503.
57. Elis J., Rasková H. New indications for 6-azauridine treatment in man. A review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1972. Vol. 4. №2. P.77–81. DOI:10.1007/bf00562501
58. Creasey W.A., Fink M.E., Handschumacher R.E., Calabresi P. Clinical and pharmacological studies with 2',3',5'-triacetyl-6-azauridine. *Cancer Research*. 1963. Vol. 23. P. 444–53
59. Morrey J.D., Smee D.F., Sidwell R.W., Tseng C. Identification of active antiviral compounds against a New York isolate of West Nile virus. *Antiviral Research*. 2002. Vol. 55. №1.P. 107–16. DOI:10.1016/s0166-3542(02)00013-x
60. Ceftriaxone Sodium Monograph for Professionals. URL: <https://www.drugs.com/monograph/ceftriaxone.html> (Дата звернення 21.08.2022)
61. Koek W., Patoiseau J.F., Assié M.B., et al. F 11440, a potent, selective, high efficacy 5-HT_{1A} receptor agonist with marked anxiolytic and antidepressant potential. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998. Vol. 287. №1. P. 266–83
62. Kumar J.S., Majo V.J., Hsiung S.C. et al. Synthesis and in vivo validation of [O-methyl-¹¹C]2-{4-[4-(7-methoxynaphthalen-1-yl)piperazin-1-yl]butyl}-4-methyl-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione: a novel 5-HT_{1A} receptor agonist positron emission tomography ligand. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49. №1. P. 125–134. DOI:10.1021/jm050725j

63. Harrison S.A., Bashir M.R., Guy C.D. et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019. Vol. 394. №10213. P. 2012–2024. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32517-6

64. Alfred Dornow, Hanns Pietsch, Paul Marx. Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XXXI. Über 1.2.4-Triazine, V. Desaminierung von 4-Amino-1.2.4-triazinen. *Chemische Berichte*. 1964. Vol. 97. №9. P. 2647-2651. DOI:10.1002/cber.19640970932

65. Novodvorskyi Y. N., Bahlai O. Y., Komarov I. V., Demchenko A. M. Synthesis and antioxidant activity of derivatives of 8H-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-7-ones. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. № 5. P. 344-352.

66. Heravi M.M., Ramezani N., Sadeghi M.M., Ghassemzadeh M. Synthesis Of [1,3,4]Thiadiazolo[2,3-C][1,2,4]Triazin-4-Ones Using Sulfuric Acid Supported Onto Silica Gel In Solventless System. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. 2004. Vol. 179. № 8. P. 1469 – 1472. DOI:10.1080/10426500490463835

67. Golgolab H., Lalezari I., Hosseini-Gohari L. 1,3,4-Thiadiazolo[2,3-c]-as-triazines ands-triazolo [3,4-6]-1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1973. Vol. 10. №3. P. 387 – 390. DOI:10.1002/jhet.5570100319

68. Mizutani Masato, Sanemitsu Yuzuru. 1,2,4-triazines. III. A convenient and general synthesis of 4H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-c][1,2,4]triazin-4-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1982. Vol. 19. P. 1577 - 1578. DOI:10.1002/jhet.5570190669

69. Castelino Prakash Anil, Naik Prashantha et al. Synthesis of novel thiadiazolotriazin-4-ones and study of their mosquito-larvicidal and antibacterial properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 84. P. 194 – 199. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.06.072

70. Golgolab H., Lalezari I., Hosseini-Gohari L. 1,3,4-Thiadiazolo[2,3-c]-as-triazines ands-triazolo [3,4-6]-1,3,4-thiadiazoles. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and*

the Related Elements. 2023. Vol.198. №5. P. 385 – 396.
DOI:10.1002/jhet.5570100319

71. El-Gendy Z., Morsy J.M., Allimony H.A et al. Synthesis of Heterobicyclic Nitrogen Systems Bearing the 1,2,4-triazine Moiety as Anti-HIV and Anticancer Drugs, Part III. *Pharmazie*. 2001. Vol. 56. P. 376-382.

72. Saad Hosam A., Youssef Mohamed M., Mosselhi Mosselhi A. Microwave Assisted Synthesis of Some New Fused 1,2,4-Triazines Bearing Thiophene Moieties With Expected Pharmacological Activity. *Molecules*. 2011. Vol. 16. №6. P. 4937 – 4957. DOI:10.3390/molecules16064937

73. S. Sh. Shakurov, M. A. Kukaniev. Simplified synthesis of 2-alkylthio-6-R-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1993. Vol. 29. №1. P125.

74. P. Molina, M. Alajarin, R. Benzal. Preparation of 4H-1,3,4-Thiadiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazin-4-one Derivatives. *Synthesis*. 1983. Vol. 9. P. 759-760. DOI:10.1055/s-1983-30504

75. Bakr F. Abdel-Wahab. Strategies for the synthesis of thiadiazolotriazines. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2017. Vol. 192. №4. P. 397-402. DOI: 10.1080/10426507.2016.1247271

76. Arndt Friedrich, Franke Wilfried, Klose Walter et al. Synthesen von Thiazolo- und [1,3]Thiazino[1,2,4]triazinonen. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1984. Vol. 7. P. 1302 – 1307. DOI:10.1002/jlac.198419840706

77. Shafiee A., Lalezari I. Selenium heterocycles. V . Synthesis of substitutedas-triazine-3-selenones and 6-substituted-7H-selenazolo[3,2-b] -2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3,7-diones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1971. Vol. 8. P. 1011 – 1014 . DOI:10.1002/jhet.5570080622

78. Mohamed I. Ali, Abdou A. El-Sayed, Hamdi A. Hammouda. Reactions with 6-Substituted 2,3-Dihydro-7H-thiazolo[3,2-b]as-triazine-3,7-diones. *Journal fur praktische Chemie*. 1974. Vol. 316. P. 163 – 168. DOI:10.1002/prac.19743160123

79. Amira S. Abd El-All, Ashraf S. Hassan et al. Synthesis, characterization and biological evaluation of new fused triazine derivatives based on 6-methyl-3-

thioxo-1,2,4-triazin-5-one. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2016. Vol. 73. №1. P. 79 – 92

80. Goran Bjelakovic, Dimitrinka Nikolova, Lise Lotte Gluud et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *About the Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. Vol. 3. CD007176. DOI: 10.1002/14651858.CD007176.pub2

81. Khiena Brainina, Natalia Stozhko, Marina Vidrevich. Antioxidants: Terminology, Methods, and Future Considerations. 2019. Vol. 8. № 8. P. 297. DOI: 10.3390/antiox8080297

82. F.Shahidi. Antioxidants: Principles and applications. *Handbook of Antioxidants for Food Preservation*. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. 2015, Pages 1-14. DOI:10.1016/B978-1-78242-089-7.00001-4

83. Frank J. Kelly. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects . *Occupational and Environmental Medicine* . 2003. Vol. 60. P. 612-616. DOI:10.1136/oem.60.8.612

84. Aditi Mulgund, Sejal Doshi, Ashok Agarwal. The Role of Oxidative Stress in Endometriosis. *Handbook of Fertility. Nutrition, Diet, Lifestyle and Reproductive Health*. 2015. P. 273-281. DOI: 10.1016/B978-0-12-800872-0.00025-1

85. Maura Lodovici. Oxidative Stress and Air Pollution Exposure. *Journal of Toxicology*. 2011. Vol. 2011. DOI:org/10.1155/2011/487074

86. Hideaki Kaneto, Naoto Katakami, Munehide Matsuhisa, Taka-aki Matsuoka. Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*. 2010. 453892. DOI:10.1155/2010/453892

87. Kiyoko Uno, Stephen J Nicholls. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis. *BIOMARKERS IN MEDICINE*. 2010. VOL. 4, № 3. P.361-373. DOI:10.2217/bmm.10.57

88. Joseph N, Zhang-James Y, Perl A, Faraone S.V. Oxidative Stress and ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*. 2013. Vol. 19. P. 915-924. DOI:10.1177/1087054713510354
89. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochemical Journal*. 2006. Vol. 401 P. 1-11. DOI: 10.1042/bj20061131
90. Onyou Hwang. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*. 2013. Vol. 22. № 3. P. 11-17. DOI:10.5607/en.2013.22.1.11
91. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004. Vol. 39. P. 44-84. DOI:10.1016/j.biocel.2006.07.001
92. Garcia-Castro M., Zimmermann S., Sankar M.G., Kumar K. Scaffold Diversity Synthesis and Its Application in Probe and Drug Discovery. *Angewandte Chemie International Edition*. 2016. Vol. 55. P. 7586-7605. DOI:10.1002/anie.201508818s
93. Galyna V. Grygoriv, Dmitry A. Lega, Valentin P. Chernykh et al. 1,2-Benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide – new enol nucleophile in three-component interaction with benzaldehydes and active methylene nitriles. *RSC Advances*. 2018. Vol. 8. P. 37295-37302. DOI:10.1039/c8ra06801a
94. William W. Paudler, Jerry M. Barton. The Synthesis of 1,2,4-Triazine. *The Journal of Organic Chemistry*. 1966. Vol. 31. №6. P.1720-1722. DOI:10.1021/jo01344a013
95. S.M. Ivanov. 1,2,4-Triazines and Their Benzo Derivatives. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. 2022. Vol. 9. P. 29-180. DOI:10.1016/B978-0-12-818655-8.00062-7
96. Rajeev Kumar, T.S. Sirohi, Hariram Singh et al. 1,2,4-Triazine Analogs as Novel Class of Therapeutic Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 14. P. 168-207. DOI:10.2174/1389557514666140131111837

97. El-Barbary A.A, Sakran M.A, El-Madani A.M, Nielsen C. Synthesis, characterization and biological activity of some 1,2,4-triazine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2005. Vol. 42. P. 935-941. DOI:10.1002/jhet.5570420528
98. Mehdi Khoshneviszadeh, Mohammad H. Ghahremani, Alireza Foroumadi et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel anti-cytokine 1,2,4-triazine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21. №21. P.6708-6717. DOI:10.1016/j.bmc.2013.08.009
99. Evgeny V. Shchegol'kov, Galina F. Makhaeva, Natalia P. Boltneva et al. Synthesis, molecular docking, and biological activity of polyfluoroalkyl dihydroazolo[5,1-c][1,2,4]triazines as selective carboxylesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25. №25. P. 3997-4007. DOI:10.1016/j.bmc.2017.05.045
100. Sijie Liu, Ruofeng Shang, Lanxiang Shi et al. Synthesis and biological evaluation of 7H-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazin-7-one derivatives as dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 81. P. 237-244. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.05.020
101. El-Wakil M.H, El-Yazbi A.F, Ashour H.M.A et al. Discovery of a novel DNA binding agent via design and synthesis of new thiazole hybrids and fused 1,2,4-triazines as potential antitumor agents: Computational, spectrometric and in silico studies. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 90. P. 103089. DOI:10.1016/j.bioorg.2019.103089
102. Iwashita A., Maemoto T., Nakada H. et al. Novel Potent Radical Scavenger, 8-(4-Fluorophenyl)-2-((2E)-3-phenyl-2-propenoyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine (FR210575), Prevents Neuronal Cell Death in Cultured Primary Neurons and Attenuates Brain Injury after Focal Ischemia in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003. Vol. 307. P. 961-968. DOI:10.1124/jpet.103.056572
103. Wafaa S. Hamama, Ghada G. El-Bana, Saad Shaaban, Hanafi H. Zoorob. Synthetic Approach to Some New Annulated 1,2,4-Triazine Skeletons with

Antimicrobial and Cytotoxic Activities. Journal of Heterocyclic Chemistry. 2018. Vol. 55. P. 971-982. DOI:10.1002/jhet.3127

104. E.N. Ulomskiy, A.V. Ivanova, E.B. Gorbunov et al. Synthesis and biological evaluation of 6-nitro-1,2,4-triazoloazines containing polyphenol fragments possessing antioxidant and antiviral activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2020. Vol. 30. P. 127216. DOI:10.1016/j.bmcl.2020.127216

105. Yazdani M., Edraki N., Badri R. et al. Multi-target inhibitors against Alzheimer disease derived from 3-hydrazinyl 1,2,4-triazine scaffold containing pendant phenoxy methyl-1,2,3-triazole: Design, synthesis and biological evaluation. Bioorganic Chemistry. 2019. Vol. 84. P. 363-371. DOI:10.1016/j.bioorg.2018.11.038

106. Novodvorskyi Y.M., Lega D., Komarov I.V., Demchenko A.M et al. Synthesis and antioxidant activity of 3-(2-R-ylidenehydrazinyl)-6-tert-butyl-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ones. Pharmacia. **2022**. Vol. 69. № 3. P. 719-731. DOI:10.3897/pharmacia.69.e86036

107. Ken Suzuki, Tomonari Watanabe, Shun-Ichi Murahashi. Oxidation of Primary Amines to Oximes with Molecular Oxygen using 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl and WO₃/Al₂O₃ as Catalysts. The Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 78. P. 2301-2310. DOI:10.1021/jo302262a

108. Wang L, Yang F, Zhao X, Li Y. Effects of nitro- and amino-group on the antioxidant activity of genistein: A theoretical study. Food Chemistry. 2019. Vol. 275. P. 339-345. DOI:10.1016/j.foodchem.2018.09.108

109. 8-(4'-Гідрокси-3*R*-бензиліденаміно)-6-третбутил-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-они, що проявляють антиоксидантні властивості: пат. 135929 Україна. № u201901528; заявл. 15.02.2019; опубл. 25.07.2019, Бюл. № 14/2019.

110. Застосування 8-(4'-гідрокси-3*R*-бензиліденаміно)-6-трет-бутил-8*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-они, що проявляють антиоксидантні властивості: пат. 125823 Україна. № a201903443; заявл. 05.04.2019; опубл. 15.06.2022.

111. M.A. Tolle. Mosquito-borne Diseases. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. 2009. Vol. 39. №4. P. 97-140. DOI:10.1016/j.cppeds.2009.01.001
112. J.J. Waggoner, A. Rojas, B.A. Pinsky. Yellow Fever Virus: Diagnostics for a Persistent Arboviral Threat. Journal of Clinical Microbiology. 2018. Vol. 56. e00827-00818. DOI:10.1128/JCM.00827-18.
113. A. Sampath, R. Padmanabhan. Molecular targets for flavivirus drug discovery. Antiviral Research. 2009. Vol. 81. P. 6-15. DOI:10.1016/j.antiviral.2008.08.004
114. J.G. Julander. Experimental therapies for yellow fever. Antiviral Research. 2013. Vol. 97. P. 169-179. DOI:10.1016/j.antiviral.2012.12.002
115. T.P. Monath. Treatment of yellow fever. Antiviral Research. 2008. Vol. 78. P. 116-124. DOI:10.1016/j.antiviral.2007.10.009
116. W.G. Lima, C.Q. Maia, T.S. de Carvalho et al. Animal venoms as a source of antiviral peptides active against arboviruses: a systematic review. Archives of Virology. 2022. Vol. 167. P. 1763-1772. DOI:10.1007/s00705-022-05494-8
117. J.G. Julander. Experimental therapies for yellow fever. Antiviral Research. 2013. Vol. 97. P. 169-179. DOI:10.1016/j.antiviral.2012.12.002
118. X. Qian, Z. Qi. Mosquito-Borne Flaviviruses and Current Therapeutic Advances. Viruses. 2022. Vol. 14. P. 1226. DOI:10.3390/v14061226
119. A.S. Mayhoub, M. Khaliq, R.J. Kuhn, M. Cushman. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Thiazoles Targeting Flavivirus Envelope Proteins. Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 54. P. 1704-1714. DOI:10.1021/jm1013538
120. J.W. Schoggins, S.J. Wilson, M. Panis et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. Nature. 2011. Vol. 472. P. 481-485. DOI:10.1038/nature09907
121. E. Mastrangelo, M. Pezzullo, T. De Burghgraeve et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity:

new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012. Vol. 67. P. 1884-1894. DOI:10.1093/jac/dks147

122. L. Liu, H. Dong, H. Chen et al. Flavivirus RNA cap methyltransferase: structure, function, and inhibition. *Frontiers in Biology*. 2010. Vol. 5. P. 286-303. DOI:10.1007/s11515-010-0660-y

123. Y. Furuta, K. Takahashi, K. Shiraki et al. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Research*. 2009. Vol. 82. P. 95-102. DOI:10.1016/j.antiviral.2009.02.198

124. T.P. Monath. Treatment of yellow fever, *Antiviral Research*. 2008. Vol. 78. P. 116-124. DOI:10.1016/j.antiviral.2007.10.009

125. J.G. Julander, J.D. Morrey, L.M. Blatt et al. Comparison of the inhibitory effects of interferon alfacon-1 and ribavirin on yellow fever virus infection in a hamster model. *Antiviral Research*. 2007. Vol. 73. P. 140-146. DOI:10.1016/j.antiviral.2006.08.008

126. V. Nair, G. Chi, Q. Shu et al. A heterocyclic molecule with significant activity against dengue virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. Vol. 19. P. 1425-1427. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.01.031

127. L.L. García, L. Padilla, J.C. Castaño. Inhibitors compounds of the flavivirus replication process. *Virology Journal*. 2017. Vol. 14. P. 95. DOI:10.1186/s12985-017-0761-1

128. M. Abubakr, S.C. Mandal, S. Banerjee. Natural Compounds against Flaviviral Infections, *Natural Product Communications*. 2013. Vol. 8. 1934578X1300801039. DOI:10.1177/1934578x1300801039

129. J. Desantis, T. Felicetti, R. Cannalire. An overview on small molecules acting as broad-spectrum agents for yellow fever infection. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2022. Vol. 17. P. 755-773. DOI:10.1080/17460441.2022.2084529

130. M. Fung, A. Thornton, K. Mybeck et al. Evaluation of the Characteristics of Safety Withdrawal of Prescription Drugs from Worldwide Pharmaceutical Markets-1960 to 1999. *Drug information journal*. 2001. Vol. 35. P. 293-317. DOI:10.1177/009286150103500134

131. P. Naresh, S.S. Pottabattula, S. Jubie. Dengue Virus Entry/Fusion Inhibition By Small Bioactive Molecules: A Critical Review. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2022. Vol. 22. P. 484-497.
DOI:10.2174/1389557521666210805105146
132. C.B. Maddox, L. Rasmussen, E.L. White. Adapting Cell Based Assays to the High Throughput Screening Platform: Problems Encountered and Lessons Learned. JALA Charlottesville Va. 2008. Vol. 13. №3. P. 168–173. DOI: 10.1016/j.jala.2008.02.002
133. T. Felicetti, G. Manfroni, V. Cecchetti, R. Cannalire. Broad-Spectrum Flavivirus Inhibitors: a Medicinal Chemistry Point of View. ChemMedChem. 2020. Vol. 15. P. 2391-2419. DOI:10.1002/cmdc.202000464
134. SwissADME: <http://www.swissadme.ch/index.php#>. (Дата звернення 21.08.2022)
135. 6-(4'-Метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они, що проявляють протівірусну активність по відношенню до вірусу жовтої гарячки yellow fever: пат. 137227 Україна. № u201903442; заявл. 05.04.2019; опубл. 10.10.2019, Бюл. № 19/2019.
136. 6-(4'-Метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они, що проявляють протівірусну активність по відношенню до вірусу жовтої гарячки yellow fever: пат. 122986 Україна. № a201901527; заявл. 15.02.2019; опубл. 27.01.2021.
137. Novodvorskyi Y.M., Lesyk R., Komarov I.V., Demchenko A.M. et al. Synthesis and evaluation of anti-yellow fever virus activity of new 6-aryl-3-R-amino-1,2,4-triazin-5(4H)-ones. Eur J Med Chem. 2023. Vol. 248. P. 115117-115120. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115117
138. Novodvorskyi E.M., Komarov I.V. Antiviral activity of 6-(4-methylbenzyl)-3-aryl-amino-4H-[1,2,4]triazin-5-one derivatives against yellow fever. *Italian Conference on AIDS and Antiviral Research*: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ.конф., м. Рим, 12-14 жовт. 2020 р. Рим, 2020. С. 165

139. R. D. Thijs, R. Surges, T. J. O'Brien, J. W. Sander. Epilepsy in adults. Lancet. 2019. Vol. 393. №10172. P. 689–701. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32596-0
140. Perucca P., Scheffer I. E., Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. Med. J. Aust. 2018. Vol. 208. №5. P. 226–233.
141. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS No. 123). Strasbourg 18/03/1986. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b> (Дата звернення 21.08.2022)
142. Новодворський Є. М., Комаров І. В. Демченко А. М. та інші. Синтез і протисудомна активність похідних 6-алкіл(аралкіл)-3-*R*-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2023. Том 16. № 5. С. 310-319.
143. Gerald M. C., Riffée W. H. Acute and chronic effects of d- and l-amphetamine on seizure susceptibility in mice. Eur. J. Pharmacol. 1973. Vol. 21, № 3. P. 323–330
144. Calcaterra N. E., Barrow J. C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). ACS Chem. Neurosci. 2014. Vol. 5. №4. P. 253–260
145. Vogel G. H. Drug discovery and evaluation. Pharmacological assays. Second completely revised, updated, and enlarged edition. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2002. 1026 p.
146. Лапач С. Н. Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе: посібник. Київ: Моріон, 2002. 640 с.
147. Новодворський Є.М., Тиченко О.О., Юдіна О.В. Синтез та транквілізуюча активність похідних 3-циклоалкіламіно-6-*R*-1,2,4-триазин-5-онів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: тези всеукр. наук.-практ. конф. (м. Харків, 19 вер. 2019 р.). Харків, 2019. С.75 (том 1).
148. Режим доступу:<https://apostrophe.ua/ua/news/world/2023-06-15/nayden-nulevoy-patsient-covid-19-byil-uchenikom-jenschinyi-letuchey-myishi-foto/299059>
149. First People Sickened By COVID-19 Were Chinese Scientists At Wuhan Institute Of Virology, Say US Government Sources. Public. URL: <https://public.substack.com/p/first-people-sickened-by-covid-19> (дата звернення: 28.08.2023).

150. Новодворський Є. М.; Полторацька Д. О.; Москаленко О. В.; Демченко А. М. Пошук сполук, активних по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 серед R-амідів 6-метил-[1,2,4]-триазин-5-онів. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: зб. тез доп. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 трав. 2022 р. Харків, 2022. С. 259-260.