

Міністерство освіти і науки України  
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя  
Природничо-географічний факультет  
Кафедра хімії та фармації

## **Магістерська робота**

**на тему:**

**«Синтез та властивості 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону в реакціях з вторинними амінами»**

**Виконала:**

студентка другого (магістерського) рівня,  
групи Хкм – 21

Освітньо-професійної програми «**Хімія,  
медична та фармацевтична хімія**»

зі спеціальності **102 Хімія**

**Тиченко Оксана Олександрівна**

**Науковий керівник:**

д.,х.н., професор кафедри хімії та  
фармації

**Демченко А. М.**

**Рецензенти:**

д.,х.н., завідувач кафедри хімії та  
фармації, професор

**Суховєєв В. В.**

Зав. кафедри життєдіяльності та  
природокористування ВП НУБіП  
Ніжинського агротехнічного інституту,  
к.б.н., доцент

**Семеніхін А.В.**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>3</b>
<b>РОЗДІЛ I ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ ТА 4-АМІНО-6-ТРЕТ-БУТИЛ-3-МЕТИЛТІО-1,2,4-ТРИАЗИН-5(4Н)-ОНУ (огляд літератури).....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Загальна характеристика Зенкору (4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону).....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Фізико-хімічні та спектральні характеристики похідних 1,2,4-триазинів .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Властивості похідних 1,2,4-триазинів .....</b>	<b>13</b>
<b>1.4. Перспективи використання похідних 1,2,4-триазинів та 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону .....</b>	<b>16</b>
<b>РОЗДІЛ II ВИХІДНІ РЕАГЕНТИ, МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Методи добування похідних 1,2,4-триазину.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2. Методи синтезу похідних 4 заміщених 1,2,4-триазинів та 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону .....</b>	<b>29</b>
<b>РОЗДІЛ III РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Синтез та характеристика нових похідних 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Класи токсичності та токсичність похідних 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону в реакціях з вторинними амінами.....</b>	<b>43</b>
<b>3.3. Прогнозування фармакологічної активності похідних 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону .....</b>	<b>44</b>
<b>ВИСНОВОК .....</b>	<b>45</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>46</b>

## ВСТУП

Розвиток хімії гетероциклічних сполук обумовлено великим практичним застосуванням їх в медицині та народному господарстві. Тому пошук нових сполук у ряді 1,2,4-триазину є перспективним та актуальним. Реакційна здатність зумовлена наявністю функціональних груп в триазиновому кільці, до якого відносять і атоми Нітрогену. Описано алкілювання, ацилювання за N (2) та N(4) триазиновому кільці відомими алкілюючими та ацилюючими агентами. Перспективними є застосування маловикористованих ацилюючих агентів, тож звернемо увагу на ключові моменти даного дослідження.

У процесі розвитку природничих наук з'явилася змога визначити велику кількість напрямів у різноманітних межах наук. До цього переліку можемо відносити добування та вивчення синтетичних сполук, які в подальшому можуть знайти своє застосування у різноманітних галузях медицини, фармації та сільському господарстві.

Процес пошуку та впровадження нових речовин у практику потребує значних витрат часу та кропіткої роботи, адже вони мають бути схильні до великої кількості досліджень їх якостей та активності. Досягнувши кінцевих результатів досліджень лише незначна частина опрацьованого матеріалу може потрапити до розряду перспективних сполук для подальшого їх використання у вже вище перерахованих галузях.

**Актуальність теми.** Вивчення реакційної здатності та біологічної активності похідних 1,2,4-триазину та нових синтезованих сполук безпосередньо самого 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону в реакціях з вторинними амінами є одним із стимулів розвитку подальших досліджень в галузі хімії гетероциклічних сполук. Похідні 1,2,4-триазину знаходять широкий спектр застосування в різноманітних галузях, від сільськогосподарських підприємств до медицини.

За рахунок того, що серед похідних 1,2,4-триазину було знайдено сполуки з високою біологічною активністю, тепер посилено досліджуються їх гетероконденсовані похідні. Введення пірозольного кільця у молекулу, що мстить 1,2,4-триазин, призводить до одержання різноманітних жарознижуючих та протизапальних засобів. Наприклад, похідні піразоло[5,1-с][1,2,4]триазинів ефективні проти вірусу ВІЛ і застосовуються в якості антиоксидантів. Також важливо звернути увагу на те, що на основі аміно-1,2,4-триазинів створюють нові медичні препарати, що мають антибактеріальну дію, препарати, які використовують навіть для лікування розладів центральної нервової системи. Звернемо увагу і на те, що 5-амінотриазини знайшли своє призначення в якості гербіцидів. Так, 5-оксиаміно-1,2,4-триазин-3(2H)-он активний проти злакових однорічних та багаторічних, широколистих бур'янів.

У даній роботі, детальніше звернемо увагу на похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону, який є діючою речовиною гербіциду Зенкору. Наявність в ньому метилтіо- і аміногрупи дозволить провести циклоконденсацію з утворенням нових систем.

Такі реакції, відповідно, будуть мати певний науковий інтерес, оскільки відкриють шлях до синтезу гетероциклічних конденсованих сполук, які в своєму складі будуть містити 6-*трет*-бутил- і 1,2,4-триазиновий фрагменти. В свою чергу, наявність даних фрагментів може свідчити про гербіцидні чи лікарські властивості нових речовин.

У зв'язку з практичною значимістю нових, представників ряду 4-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5(4H)-ону розробка методик їх синтезу та пошук практично-корисних властивостей синтезованих гетероконденсованих систем є **актуальним завданням.**

**Метою даного дослідження** є синтез та виявлення корисних для використання в різних галузях медицини та сільського господарства властивостей нових похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону в реакціях з вторинними амінами.

Для досягнення поставленої мети слід виконати такі **завдання**:

- Проаналізувати доступну наукову літературу стосовно похідних 1,2,4-триазину, способів синтезу та властивостей похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону, а також вивчити межі їх застосування;
- Знайти оптимальні методики синтезу нових похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону;
- Синтезувати невідомі донині у науковій літературі похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону та вивчити їх структуру;
- Вивчити будову та хімічні властивості одержаних сполук за допомогою експериментальних та синтетичних методів аналізу;
- Визначити показники можливої токсичності речовин за допомогою програми CUSAR Online;
- Проаналізувати фармакологічну активність добутих речовин за допомогою програми PASS;
- Довести, що отримані в ході досліджень сполуки мають науковий інтерес для дослідження та можливий практичний інтерес для подальшого пошуку біологічно активних речовин;

**Об'єкт дослідження:** нові похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону.

**Предмет дослідження:** нові похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону в якості фармацевтичних засобів.

**Наукова новизна:** Вперше синтезовано нові похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону в реакціях з вторинними амінами. Одержано п'ять нових сполук: 6-*трет*-бутил-3-піролідин-1-іл-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, 6-*трет*-бутил-3-морфоліно-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, 6-*трет*-бутил-3-морфоліно-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, а також описані їх будова та властивості за допомогою ПМР-спектроскопії, та можливі властивості онлайн програм PASS, GUSAR та пограманого забезпечення ChemBioOffice.

**Особистий внесок дослідника:** Синтез похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону був виконаний безпосередньо

магістрантом під керівництвом наукового керівника. Ідея розробки належить науковому керівникові. Обговорення результатів дослідження, вдосконалення структури роботи, формування висновків проводились разом з керівником.

**Методи дослідження:** Для виконання поставлених завдань застосовували синтетичні, спектральні, порівняльні, програмного моделювання, прогнозування фармакологічної активності та статистичні методи досліджень.

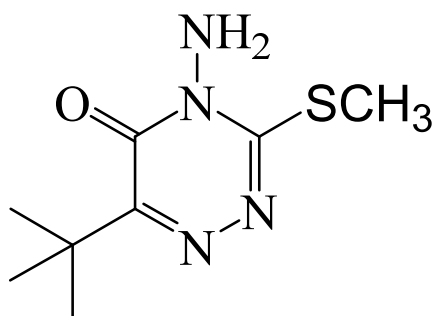
**Апробація роботи:** Опубліковані тези доповідей були представлені на III Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми природничих наук: теорія, практика, освітні новації» (до 85-річчя природничо-географічного факультету), м. Ніжин в НДУ імені Миколи Гоголя, 2018, а також на науково-практичній конференції з міжнародною участю, що присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України в м. Харків (19-20 вересня 2019 р).

**Структура і обсяг роботи.** Дана робота викладена на 59 сторінках та включає вступ, три розділи, висновки та список використаних джерел в кількості 123.

**РОЗДІЛ І ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,2,4-ТРИАЗИНІВ ТА 4-АМІНО-  
6-ТРЕТ-БУТИЛ-3-МЕТИЛТІО-1,2,4-ТРИАЗИН-5(4Н)-ОНУ  
(огляд літератури)**

**1.1. Загальна характеристика Зенкору (4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону)**

Сучасне сільськогосподарське виробництво спрямоване на забезпечення людства якісною і безпечною продукцією [1], що не можливо на даний момент без використання препаратів (біологічних та хімічних засобів). Вони забезпечать виконання поставлених цілей для одержання високої врожайності та якості продукції [3-9]. Саме тому було винайдено великий асортимент препаратів різноманітного спектру дії. Одним із таких і є Зенкор (4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-он):



Він є пестицидом широкого спектру дії [2,4]. Застосовується для боротьби з однорічними дводольними та злаковими бур'янами в посадках томатів, картоплі, сої, рису, люцерни 2-го року вегетації і троянди ефіроолійної [5-7]. Найбільш ефективним даний гербіцид вважається проти таких родин та видів бур'янів [6] як, дурман, гірчак, щитник, щириця, осот, лисохвіст луговий, росичка кров'яна, ромашка лікарська та ромашка польова, вероніка дібровна [8-10]. Неefективний проти підмаренника чіпкого, бодяка

та в'юнка польового. Нині Зенкор застосовують майже у всіх країнах світу [10-16].

4-Аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, як діюча речовина гербіциду Зенкору [11], за звичайних умов є твердою, білою кристалічною сполукою з відносно високою температурою плавлення, а саме  $T_{пл.} = 125,5 - 126,5$  °С. Вона погано розчинна у воді, лише при 20 °С 1200 мг/л, але добре розчиняється в органічних розчинниках [9-12]. Технічний препарат містить до 90-95% діючої речовини та випускається для використання в сільськогосподарських цілях у формі 70%-го порошку [10-15].

Препарат малотоксичний для переважної більшості живих організмів, не токсичний для багатьох представників видів корисних комах. Важливим є й те, що  $LD_{50}$  для мишевидних гризунів становить 2200 мг/кг [11-13].

Обмін Зенкору в природі широко вивчався. Так, при внесенні в легкі глинисті та суглинисті ґрунти з відсотковим вмістом глини 10 - 15 % при досходовому і післясходовому внесенні, максимальна кількість продуктів метаболізму спостерігається через місяць після першого внесення і через два тижні після повторного внесення. В залежності від кліматичних умов, також перебуває швидкість розкладання препарату, від одного до трьох місяців [13-16].

Зенкор в якості гербіциду широко використовується при вирощуванні картоплі і томатів [11-15]. Препарат потрібно вносити, як до, так і після посадки рослин. За даними різноманітних досліджень встановлено, що в середньому винищуються значна частина бур'янів, до (95%) [12-14]. Гербіцид має пригнічуючу дію на дводольні бур'яни в посівах томатів без їх пошкодження, але у великих дозах здатен зменшити врожайність культурних рослин [14]. Не менш важливо відмітити що, Зенкор є ефективним в ґрунтах за наявності внесених добрив, а також за їх відсутності. Особливо яскраво вираженим гербіцидний ефект спостерігається при внесенні препарату до сходів культур і після цього, тобто при дворазовому внесенні [14,15].



Застосовують гербіцид методом обприскування ґрунтів, але важливо відмітити, що процес обприскування для покращення результатів слід проводити в безхмарну погоду, відповідно [9-14].

Кількість використання Зенкору залежать від типу ґрунту в який його вносять. Значною мірою на даний показник впливає рН середовище. При збільшенні рН ґрунту зростає активність дії препарату [14-16]. Поширюваність у ґрунті та швидкість розкладу залежить і від вмісту органічних речовин та мінералів [15]. Відповідно, можна прослідкувати закономірність у даних показниках: при використанні Зенкору на ґрунтах збагачених гумусом і важких ґрунтах використання гербіциду значною мірою перевищує його витрату на більш легких ґрунтах з невеликим вмістом гумусу [14-16].

На даний момент уже добре вивчена фотохімічна стабільність Зенкору в різноманітних розчинниках [16]. Встановлено що при розчиненні його в метанолі чи при опроміненні УФ-світлом утворюється 3-метилмеркапто-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, 6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-діон та 4-аміно-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-діон [16,17]. Під час вивчення метаболізму та поширення Зенкору у ґрунті на різноманітних культурах рослин, які використовуються в сільському господарстві, було помічено перераховані раніше продукти фотолізу та деякі водорозчинні продукти [17].

Варто звернути увагу і на те, що під час використання Зенкору у концентраціях  $0,8 - 1,6 \cdot 10^{-7}$  М він здатен пригнічувати виділення кисню ізольованими хлоропластами за освітлення сонячними променями навіть при наявності відповідного акцептора електронів [18]. Виявлено тенденцію щодо зміни хімічної активності 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону. Так, при заміні сульфгідрильної групи на метоксильну або метиламінну групи пригнічуюча активність майже не змінюється, заміна на оксогрупу призводить до втрати гербіцидних властивостей [16-18].

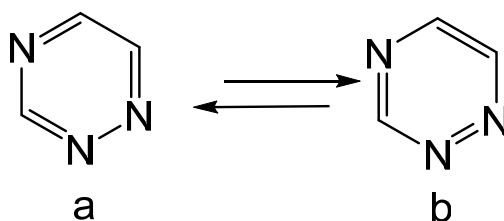
Виходячи із вище перерахованих властивостей сполук 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, можна спостерігати, що дослідження нових можливих його похідних є досить доцільним.

Аміно(гідразин)-1,2,4-триазин та їх похідні з замісниками по аміногрупі здатні знайти застосування в якості пестицидів та лікарських речовин [16,17]. На основі триазолів, що містять 1,2,4-триазиновий компонент, продовжують пошук нових препаратів з анальгезуючою, протизапальною, антибактеріальною, противірусною, антималярійною і такі, що є антагоністами гістаміну, але, що здатні впливати на центральну нервову систему [19]. Але, переважна більшість похідних 1,2,4-триазину застосовується в якості гербіцидів [18,19]. Наприклад, 5-оксиаміно-1,2,4-тиазн-3(2Н)-он має чудові показники гербіцидної активності, ефективний проти бур'янів з різним часом вегетації, але й має фунгіцидні активність. Взагалі, велика кількість 5 заміщених гідразинотриазинів мають фунгіцидні властивості. Відомо що, сульфовмісні триазинаміди можна застосовувати як регулятори росту рослин, а також їх можна використовувати в суміші з іншими гербіцидами – це дає змогу досягти кращих результатів при вирощуванні сільськогосподарських культур. Інгібуючу дію на ріст культурних рослин має і 5-аміно-6-азаурацил та його замісники по аміногрупі. Наразі добре описані 3-амінозаміщені 1,2,4-триазини, вони здатні пригнічувати фотоліз томатів навіть при застосуванні їх у невеликій концентрації – 1г/л [16-18].

Отже, як видно із вже розглянутого матеріалу, різноманітні представники амінозаміщених 1,2,4-триазинів є досить популярними в дослідженнях, адже мають різноманітні властивості, їх розумне використання значно поліпшить процес вирощування культурних рослин та дозволить збільшити урожайність. Але 4 заміщені 1,2,4-триазини вивчені не на стільки повно, тому потребують належної уваги, зважаючи на ті якості, що вже були розглянуті.

## 1.2 Фізико-хімічні та спектральні характеристики похідних 1,2,4-триазинів

Перші дослідження стосовно властивостей 1,2,4-триазинів та їх похідних почали вивчатися ще в середині ХХ століття, а тому на даний момент вивчені досить гарно. Вперше незаміщений 1,2,4-триазин було вперше отримано ще у 1966 році. Зазвичай його будова виражається мезомерними структурами а та b, переважно важливий внесок структури а.

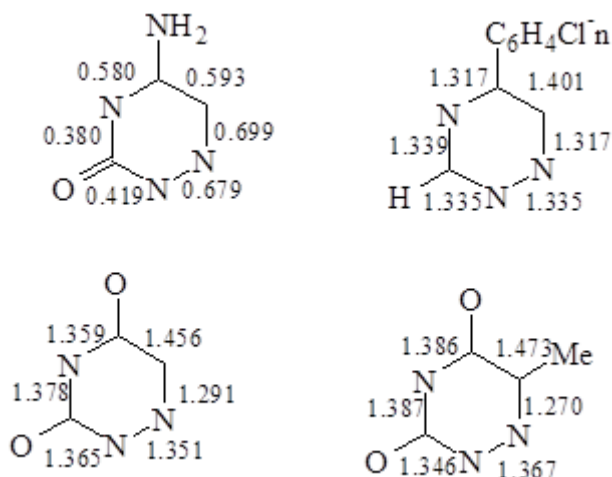


Характеристики зазначених сполук мають значну різноманітність залежно від природи замісників, що входять до складу триазинового кільця [15]. Визначено, що сполуки з галогенами та деякі кислоти є досить нестійкими та здатні до розкладу протягом декількох діб. Відомо також, що для інших представників триазинового ряду характерна, стійкість та високі температури плавлення (до 350 °С), на відміну від попередніх [15,16].

За допомогою методів рентгеноструктурного аналізу були виявлені особливості деяких триазинів. З'ясовано, що всі атоми в триазиновому кільці розміщені в одній площині, але електрони певним чином делокалізовано. При введенні до структури триазинового кільця метильного радикалу, який відомо, не здатен до спряження, але виявляє + I ефекти, що, в свою чергу призведе до довжини зв'язків в кільці [13]. У заміщених 1,2,4-триазинів валентні кути будуть становити 116 – 126 градусів. При подальшому детальному дослідженні триазинових гетероциклі виявилось, що їх площина компланарна по відношенню до фенільних циклів, по третьому положення гетероциклу та здатна утворювати кут 57 градусів. У даному дослідженні має місце наявність двох незалежних одна від одної структури молекул, яку

мають значні відмінності у розміщенні кута повороту триазинового та фенільного кільця – 125,0 та 50,5 градусів [14].

Також, неменш важливим є визначення розмірності електронної густини в кільцях похідних 1,2,4-триазинів на атомах Нітрогену за допомогою ІЧ спектрів:



Спостерігається зміна довжин зав'язків в молекулах, що наведені при зміні замісників у різноманітних положеннях [12-14].

Так, для похідних (6-азаурацил) 5-оксо-3-тіоксо-1,2,4-триазин-2Н,4Н-онів складає: для 5-аміно-1,2,4-триазин3(2Н)-ону –  $N_{(2)}$  1,015;  $N_{(4)}$  – 1,651, для 3-аміно-1,2,4-триазин5(4Н)-ону  $N_{(2)}$  – 1,340;  $N_{(4)}$  – 1659, для 6-азаурацилу –  $N_{(2)}$  – 1,676;  $N_{(4)}$  – 1,757 та для 5-метил-6-азаурацилу –  $N_{(2)}$  – 1,640 і  $N_{(4)}$  – 1,757. Із зазначених показників добре видно, що на  $N_{(4)}$  атомі триазинового кільця електронна густина набагато вища за атом  $N_{(2)}$ . Натомість приєднуючи до шостого положення кільця замісник змін в електронній густині триазинового циклу не спостерігається [13,14].

Виходячи з розрахунків констант Гамета з'ясовуються, що в триазиновому кільці наявний електронний дефіцит. Хімічні зсуви протонів в аміногрупах у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  визначені величини резонансних та індуктивних констант, що чудово між собою узгоджуються. Їх значення підтверджують характер електроннодефіцитного кільця у триазинів [15].

Що стосується кислотно-основних властивостей похідних 1,2,4-триазинів, то відомо досить мало. Основні або кислотні властивості обумовлені наявністю відповідних функціональних груп у досліджуваних речовинах. Наприклад, відомо, що похідні 6-азаурацилу мають кислотні властивості [13-15].

Від'ємний десятковий логарифм константи дисоціації для 6-азаурацило дорівнює 7,0, а сірковмісним 6-азаурацилам притаманні більш виражені кислотні властивості. Також важливим є те, що значення  $pK_a$  залежить і від положення тіогруп в триазиновому кільці та їх загальної кількості. Натомість при введенні в кільце алкільних замісників значення кислотності зменшується певною мірою, та значення кислотності ще більше зменшується при введенні двох аміногруп [14,15]. Таким чином, можна робити висновок стосовно того, що зменшення кислотності відбувається за рахунок зменшення індукційного ефекту.

За рахунок аміногрупи похідним аміно-1,2,4-триазинам притаманні основні властивості. Тому вони зазвичай існують у вигляді солей, які розкладаються досить легко в лужному середовищі. Для похідних 1,2,4-триазинів характерне утворення комплексних сполук з Нікелем, Лантаном та деякими іншими металами [15-17].

### 1.3. Властивості похідних 1,2,4-триазинів.

1,2,4-Триазины, що мають замісник у четвертому положенні гетероциклічного кільця, займають окреме місце завдяки специфічності їх добування, широкому практичному застосуванню в сільському господарстві та хімічних властивостей. Так, широке застосування в якості гербіцидів отримали 4-аміоттриазины. Тоді як 1,2,4-триазин-4-оксида, арилзаміщені триазин та інші. Серед 4-аміоттриазинів значною мірою представлені 4-аміно-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-они [17].

4-Заміщені 1,2,4-триазини є безбарвними або малозабарвленими твердими, кристалічними речовинами з достатньо високими температурами плавлення. 1,2,4-Триазин-4-оксиди, що мають фенільні замісники, мають також високі температури плавлення, а ті що, мають метильні та фенільні замісники, здатні плавитися при низьких температурах. Більшість таких сполук нерозчинні у воді та малорозчинні в органічних розчинниках. рКа 4-заміщених триазинів мало залежить від замісників, що розміщені в четвертому положенні кільця. Наприклад, рКа 4-метил-6-(2-нітробензол)-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-діону – 9,75, а 4-аміно-6-(2-нітробензол)-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-діону – 9,30. Отже, значної різниці у даних показниках не спостерігається [16,17].

У ІЧ-спектрах зазначених триазинів спостерігаються характерні смуги поглинання, характерні саме для 1,2,4-триазинів. Так, ІЧ-спектри 3-феніламіно-4-аміно-6-феніл-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону, мають наступні смуги поглинання (KBr): 3340, 3280, 3080, 3060, 2950, 1700, 1610, 1570, 1540, 1500, 1480, 1455, 1440, 1310, 1200, 1065, 1030, 900, 885, 850, 790, 750, 700, 695 та 660  $\text{cm}^{-1}$ . Відношення деяких смуг можуть бути валентні коливанням карбонівих та аміногруп [16-18].

В ІЧ-спектрах 4-аміно-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-онів валентні коливання аміногруп знаходяться в областях 3300 – 3350 та 3180 – 3280  $\text{cm}^{-1}$ , а карбонільних груп – 1670 – 1710  $\text{cm}^{-1}$ . Характерною прийнято вважати смугу поглинання при 1570 – 1580  $\text{cm}^{-1}$  має безпосереднє відношення до поглинання групи  $\text{C} = \text{N}$ . Скелетне коливання триазинового кільця розміщено в області 1120, 1030, 995  $\text{cm}^{-1}$ . Для замісника в третьому положенні кільця тіоксогрупи, характерні смуги поглинання тіонової групи, що знаходяться в області 1182 – 1240  $\text{cm}^{-1}$  [18].

Також варто відмітити, що досить інформативним методом дослідження структури триазинового кільця є електронні спектри поглинання 4-заміщених 1,2,4-триазинів, але їх практичне використання

ускладнене важкістю віднесення максимальних значень поглинання до певних структурних елементів молекули триазину [18-20].

У спектрах ПМР 4-метил-3-*R*-6-*R*-1,2,4-триазин-5(4Н)-онов сигнали протонів метильної групи в положенні 4 кільця знаходяться при 3,20-3,60 м. д. Хімічний зсув аміногрупи для 4-амінотріазінов - 5,03-6,33 м. д. або 4,85-4,95 м. д. (т). В області 10-11 м. д. Спостерігають сигнали протонів, що відносяться до Гідрогену, пов'язаного з атомом Нітрогену в положенні 2 кільця. Хімічні зсуви протонів замісників (алкільних та арильних) в положенні 3 і 6 триазинового кільця не відрізняються від уже описаних у літературі [19,20].

Для заміщених 1,2,4-триазин-4-оксидів зняті спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Так, для 3-аміно-5,6-диметил-1,2,4-триазин-4-оксиду: 154,4 (C<sub>(3)</sub>); 143,0 (C<sub>(5)</sub>); 148,7 (C<sub>(6)</sub>); для 1,2,4-діазааміносполуки-1,4-діоксиду: 148,1 м. д. (C<sub>(3)</sub>), 136,9 м. д. (C<sub>(5)</sub>), 132,7 м. д. (C<sub>(6)</sub>), а для 1,2,4-триазин-2,4-діоксиду - 133,1 м. д. (C<sub>(3)</sub>), 116,7 (C<sub>(5)</sub>), 149,0 м. д. (C<sub>(6)</sub>). У порівнянні з аналогічними заміщеними 1,2,4-триазинами хімічні зрушення на атомах Карбону відрізняються на -10,4 м. д. (C<sub>(3)</sub>), -15,8 м. д. (C<sub>(5)</sub>), +3,0 м. д. (C<sub>(6)</sub>) [19,20].

Для деяких 4-заміщених 1,2,4-триазинів описані мас-спектри. Типові мас-спектри наведені на рис. 1. Мас-спектр 3-феніламіно-4-аміно-6-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону має наступні піки фрагментації,  $m/z$  (%): 217 (M<sup>+</sup>, 82), 216 (71), 188 (6), 158 (14), 133 (16), 127 (28), 119 (47), 118 (60), 117 (35), 110 (20), 104 (13), 92 (47), 91 (56), 77 (100), 65 (45), 51 (45), 42 (47). Для мас-спектрів інших триазинів характерні піки іонів  $m/z$  (%): 4,6-діаміно-3-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону – 141 (M<sup>+</sup>, 88), 58 (40), 43 (100); 4 метил-3-метилтіо-6-аміно-1,2,4-триазин-5(4Н)-она – 172 (M<sup>+</sup>, 98), 139 (8), 127 (100), 101 (5), 88 (28), 73 (25), 69 (77); 4-аміно-3-етилтіо-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону - 288 (M<sup>+</sup>) [20].

#### 1.4. Перспективи використання похідних 1,2,4-триазинів та 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону

Як зазначалося у попередніх розділах роботи, заміщені 1,2,4-триазини вивчаються досить давно та мають різноманітні властивості. Використовуються у багатьох галузях. Серед таких галузей яскраво вираженим є їх застосування у якості фармацевтичних препаратів та пестицидів [21]. Серед пестицидів виділяють певні групи триазинів, що проявляють гербіцидну активність. В останні роки широко використовують триазинсульфамідні препарати з гербіцидною дією. У невеликих дозах, а саме 0,1 – 10 кг/га такі препарати здатні знищувати однорічні та багаторічні бур'яни що зашкоджують вирощування урожаю, переважно пасльонових та бобових культур [21,22].

Наприклад, гербіцидною активністю володіють 2,4-дизаміщені-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-діони і не є токсичними для рису та пшениці. Гербіцидну дію проти широколистяних та злакових бур'янів мають гексагідро-3-*оксо*-1,2,4-триазини, які здатні проявляти й фунгіцидні властивості [22].

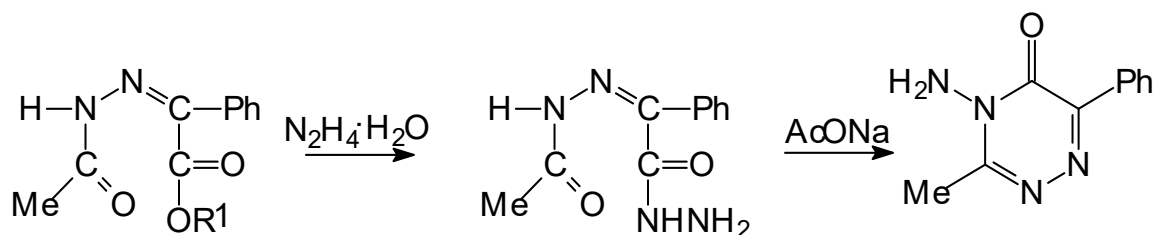
Застосування 1,4,5,6-тетрагідро-1,2,4-триазин-3(2Н)-ону в якості гербіциду в кількості 0,02 – 2 кг/га при подвійному внесенні в ґрунт (до і після сходів культур), є ефективним проти широколистяних та трав'янистих бур'янів [21].

Особливе місце як гербіциди займають 4-заміщені 1,2,4-триазини. Вони знайшли застосування в якості гербіцидів під торговою назвою Зенкор або Метрибузин (4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-он) та Голтікс або Метамітрон (4-аміно-3-метил-6-феніл-1,2,4-триазин-5(4Н)-он) [21,22].

Різнманітними методами добувають 4-аміно-3-метил-6-феніл-1,2,4-триазин-5(4Н)-он. Ацилгідрозини естерів  $\alpha$ -кетокислот широко застосовують для цього процесу так, дією ацетомідазин етилового естеру



фенілгліоксилової кислоти на гідразингідрат в розчинниках різноманітного середовища (спиртового, основного чи органічного) за нагрівання протягом декількох годин отримують Метамітрон. За потреби збільшення виходу продукту доводиться виділяти проміжні продукти реакції, а вже потім проводити циклізацію у спиртовому середовищі в присутності натрій ацетату [21-23].



На основі ацилгідразинів одержують і 4-аміно-3-метил-6-феніл-1,2,4-триазин-5(4H)-он [22].

Добування гербіцидної суміші відбувається на основі Метамітрону та S-(-п-метоксибензил)-N,N-діетилтіокарбонату в співвідношенні 1: (0,1 – 10) застосовують для масового знищення бур'янів в посівах бобових та амарантових. За рахунок того що, суміші 2-етил-6-метил-NNR'-бензену та Метамітрону чудово знищують бур'яни в посівах бобових, також використовують суміжні препарати похідних Метамітрону та Бензімідазолу. Вже відомі та описані препарати, що мають селективну дію на бур'яни в культурах амарантових, а саме – це суміші Фендіалу, Метамітрону і Етофумезату. Також, широко використовують суміжні препарати на основі триазолів та тетразолів, адже вони здатні проявляти синергетичну дію [22,23].

Синтез Зенкору або Метрибузину, який є вихідною речовиною подальших досліджень у даній роботі, буде розглянуто далі, він здатен утворювати стійкі комплекси з нуклеотидами за рахунок наявності цетру з'єднання. Міцність комплексів з металічними іонами вимірюються в ряді:  $\text{Cu} > \text{Co} > \text{Ni} > \text{Fe} > \text{Mo} > \text{Mn} > \text{Zn} > \text{Mg}$ , а константи комплексотворення

розраховані при зменшенні флуоресценції ( АТФ - метрибузин  $K = 2,6 \cdot 10^4$  ) [23].

Використовують Зенкор за потреби боротьби з бур'янами в посівах пасльонових та бобових, а саме для картоплі при нормі внесення в ґрунт 1 – 1,5 кг/га, для томатів 0,5 кг/га і для сої 0,4 – 1 кг/га. Як можна прослідкувати, для ефективного знищення шкідливих рослин потрібні не великі дози гербіциду, але особливо сильною буде дія при дворазовому внесенні препарату [23-24].

На сучасному ринку заявлені продукти, що мають у своєму складі похідні Зенкору та синергісти, які мають здатність інгібувати фотосинтез. Досить ефективні суміші Атразину та Зенкору [22-24].

Проти дводольних та однодольних бур'янів є ефективними похідні 4-діамінотріазинів, при умові внесення гербіцидів до сходів сільськогосподарських культур [24].

Препарати на основі конденсації триазинів по аміногрупі з кетонами та альдегідами знайшли своє застосування в якості гербіцидів. Так, 4-аміно-3-диалкіламіно-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-они досить ефективні при додаванні в 0,5 – 5 кг/га для захисту від бур'янів культур суходільного рису. В якості гербіциду суцільної дії рекомендують застосовувати 4-аміно-6-(1-метилциклопропіл)-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4Н)-он в кількості 3кг/га [23-25].

Свою активність в якості фунгіцидів та інсектицидів мають четвертинні амонійні солі 1,4,5,6-тетрагідро-1,2,4-триазинів. Для боротьби зі шкідниками сільського господарства знаходять застосування дизаміщені-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-3,5-діони. Естери 4-гідроксиметил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-діонів в концентраціях 0,01% ефективні в якості інсектицидів. 4-Трихлорметилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4Н)-он має фунгіцидну активність [24, 25].

Загалом, заміщені 1,2,4-триазини мають різноманітні властивості та їм притаманні різні види фармацевтичної активності. При алкілуванні по атому

Сульфур 1,2,5,6-тетрагідро-2-метил-5,6-діоксо-3-меркапто-1,2,4-триазину є антибактеріальним препаратом з досить широким спектром дії [25]. Антикоксидіозною дією володіють заміщені-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-діони та високою активністю володіють 2,4-дизаміщені-1,2,4-триазин-3,5-діони. Для деяких похідних аміно-1,2,4-триазину характерне застосування в якості анагетичних, антивірусних, антибактеріальних та протизапальних препаратів. Дані сполуки можна використовувати для лікування захворювань нервової системи навіть малярії. В якості інгібіторів знайшли своє застосування похідні 6-азаурацилу [26].

Об'єднуючи результати аналізу огляду літературних даних котрі зачіпають хімічні властивості, біологічну активність та синтез 1,2,4-триазинів, можемо робити висновки: чудову перспективу мають 4-заміщені 1,2,4-триазини в якості біологічної активності, що представлені декількома типами, а саме 4-алкіл-1,2,4-триазинами і 4-аміно-1,2,4-триазинами та їх похідними. За рахунок того, що методи добування 4-аміно-1,2,4-триазинів досить обмежені – конденсацією похідних гідразину з  $\alpha$ -кетокислотами призводить до потреби пошуку нових шляхів синтезу аналогічних триазинів [25-27].

У залежності від природи замісника в третьому положенні гетероцикла на основі 4-аміно-1,2,4-триазинів були добути біциклічні системи типу 1,2,4-триазоло[5,1-с]([2,3-с]; [3,2-с]; [4,3-б])-1,2,4-триазини, в новій літературі відомі досить мало [26].

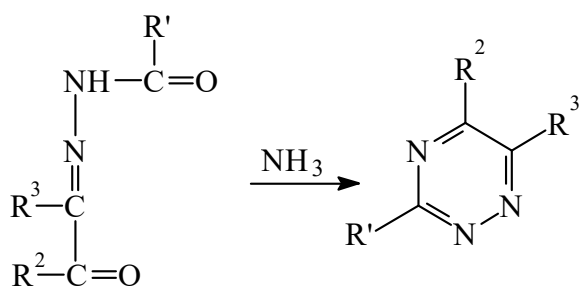
Окиснення 4-заміщених-3-тіоксо-1,2,4-триазинів мало вивчена, але 3-тіоксо-1,2,4-триазинів по атому Сульфур вивчені достатньо під дією неорганічних окисників, при чому достатньо низький вихід продуктів окиснення. Гарно вивчено взаємодію заміщених 3-гідразино-1,2,4-триазинів за участі різноманітних агентів, але в цей же час для біциклічних систем, 5,6-гідразино-1,2,4-триазинів аналогічні реакції вивчені недостатньо, незважаючи на можливу біологічну активність [27,28]. Протиріччя, яке виявлено між потребою пошуку нових методів синтезу та нових заміщених

1,2,4-триазину, а також 4-заміщених 1,2,4-триазину та мало вивчених реакцій заміщення по четвертому атому Нітрогену в гетероциклах і продуктах їх перетворення [29].

## РОЗДІЛ II. ВИХІДНІ РЕАГЕНТИ, МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

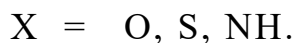
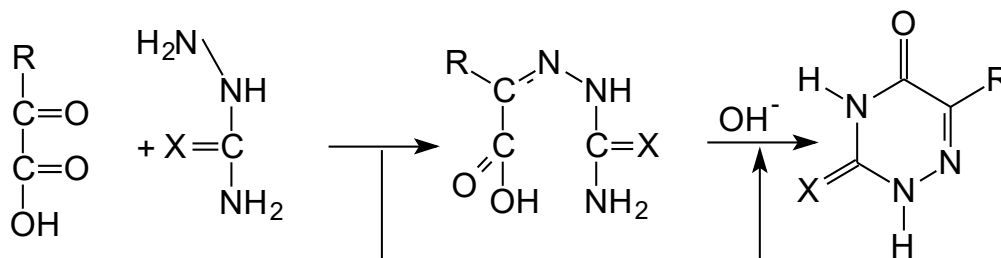
### 2.1 Методи добування похідних 1,2,4-триазину

Заміщені алкіл(арил)-1,2,4-триазини отримують методом конденсації моноацільгидразонів  $\alpha$ -дикарбонільних сполуки з амоніаком або ацетатом амонію [30]. Аналогічні триазини виділяють також в результаті дії похідних гідразину на тіоациламінозаміщені з'єднання в спиртовому середовищі в присутності натрій ацетату [31].



Галоген в положенні 5 кільця заміщається при дії метиліду диметиліоксосульфонія в середовищі тетрагідрофурану на похідні 5-хлор-1,2,4-триазинов [32].

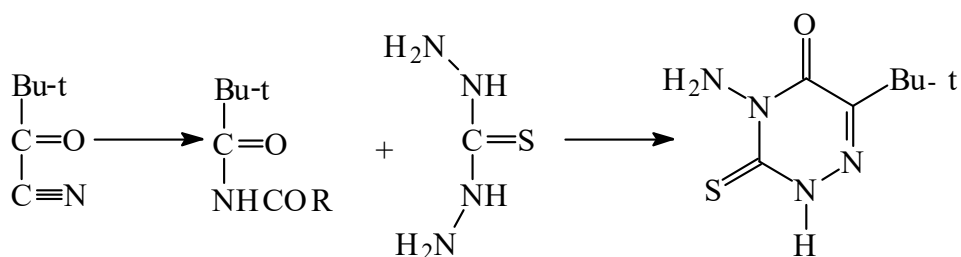
При конденсації семикарбозид (тіосемикарбозид) з  $\alpha$ -кетокислотами виділяють похідні 6-азаураціла [33-35].



При кип'ятінні у водному піридині 2-арил-[I]бензофуоро[2, 3-е] [1,2,4]триазин-3(2H)-онів отримують заміщені 1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-діони [36].

Похідні 1,2,4-триазин-3(2H), (4H)-діону (6-азаурацилу) можна добути із відповідних оксимів семикарбазонів (тіосемикарбазонів) за дії водного розчину лугу при нагріванні. Часто використовують не  $\alpha$ -кетокислоту, а її похідні, наприклад, естери, амід, естери  $\alpha$ -оксимів, азлактони, ізатин [37-40]. То що при конденсації карбгідразиду (тіокарбгідразиду, бігуанідину) з різними  $\alpha$ -кетокислотами отримують заміщені 3-аміно-6-азаурацили [41,42]. Замикання циклу легко (і з високими виходами) проходить у водному середовищі за кімнатної температури (або при нагріванні). Так, в якості вихідної сировини широко застосовують півалоїлціанід, який при ацилуванні ангідридами аліфатичних карбонових кислот в присутності сульфатної кислоти, дає  $\alpha$ -ациламід триметилпіровиноградної кислоти, який без виділення з реакційної суміші використовують для конденсації з тіосемикарбазидом для отримання похідних 6-азаурацилу [43].

Модифікація метода - гідроліз піволоїлціаніду в лужному середовищі до триметилпіровиноградної кислоти, а також регульований гідроліз до аміду кислоти [44-48]. Аналогічно відбуваються реакції [45-47].



4-Амінотриазини і їх похідні отримують й іншими методами. Наприклад, по реакції 4-етоксикарбонілпіразол-5-діазонієвої солі з заміщеними нітрилами [49]. Кватернізацією оксазолів 1,3-пропансульфоном з подальшою рециклізацією отриманих пропансульфонатів виділяють заміщені триазини [50].

Синтез 4-амінотриазинів здійснюють також сольволизом заміщених 4-аміно-1,2,4-триазинів у спиртовому середовищі в присутності газоподібного HCl [51]. Конденсацією 2,3-дігідронафто[2,1-b]фуран-2,3-діону з тіосемикарбозидом в киплячій оцтової кислоті отримують 3-тіосемікарбазон, який циклізується в водному розчині лугу з утворенням похідних 6-азаурацилу [52]. Взаємодію гідразину з 1,3-діарил-2,4-біс(гетероариламіно)-1,3-діазетидинами в середовищі хлористого метилена [53] з отримано замещений 4-амінотриазин.

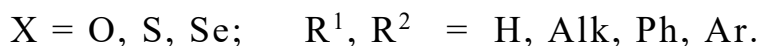
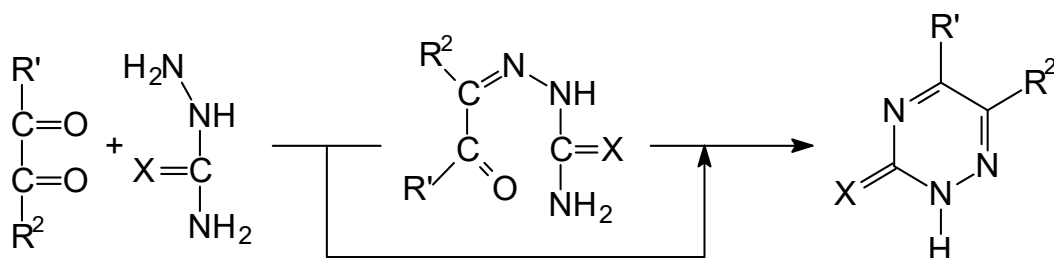
Заміщені 1,2,4-триазин-4-оксиди отримують як окисненням відповідних 1,2,4-триазинів різними окисниками, наприклад пероксидом водню, так і конденсацією оксимів гідразонів  $\alpha$ -кетокарбонільних з'єднань з гідрохлоридом ефіру імідокарбонової кислоти або ефірами ортокарбонових кислот, а також конденсацією монооксимів  $\alpha$ -дикарбонільних з'єднань з кетонами, альдегідами та гідрaziном [54, 58, 62].

Застосовують методи отримання похідних 6-азаурацила з ароматичних амінів шляхом нарощування ланцюга [55]. Аналогічні сполуки можна отримати, якщо в якості вихідних речовин є первинні аміни, п-амінобензолсульфокислоти, 8-амінохіноліни [56-59]. Описано отримання похідних 6-азаурацилу циклізацією азо-гідразинозоз'єднання при термообробці [60].

При взаємодії тіосемикарбозиду з 4-ацетамідо-2-гідроксиімінопропіофенолом у водному розчині метанолу в присутності залишків оцтової кислоти виходить тіосемокарбазон.

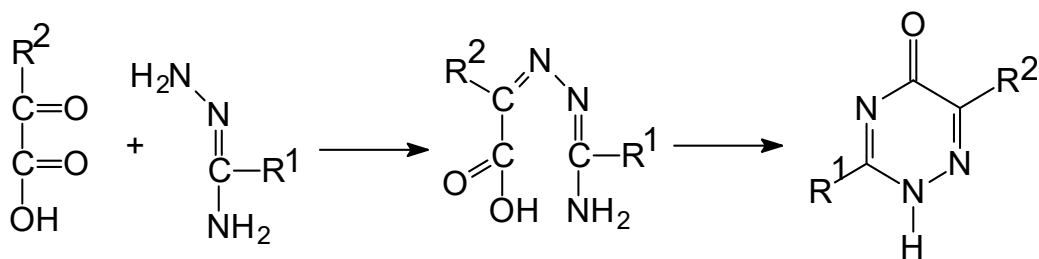
Кип'ятіння останнього в лужному середовищі в присутності хлорацетату натрію [61].

Конденсацією  $\alpha$ -дікарбонільних сполук з семикарбозидами (тіосемикарбазидами) отримують подібні триазини. Можна використовувати монооксими карбонільних сполуки при кип'ятінні в спирті з тіосемикарбозидом або семикарбазоном фенілглюксиму в кислому середовищі [62-64].



Заміщені 1,2,4-триазин-5(2H)-они отримують при взаємодії 1-R-ціклопентенів з семикарбозидами в спиртовому середовищі при 0-25 °C [65]. Кип'ятіння амідразонів з малоновим естером в спиртовому середовищі в присутності  $\text{NaHCO}_3$  приводить до утворення подібних триазинів [66].

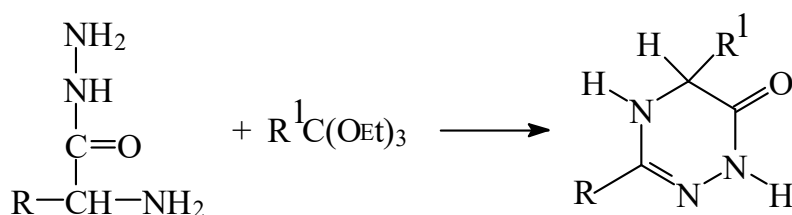
Синтез заміщених 1,2,4-триазин-5(2H)-онів (тіонів) здійснюють з використанням амідазонів і  $\alpha$ -кетокислот [67-70].





При взаємодії N<sup>1</sup>-ацетил-N<sup>2</sup>-бензилгідразину з похідними ізоціанатів в тетрагідрофурані з подальшою циклізацією проміжного продукту під дією натрію гідриду і сульфонілзаміщених сполук виділяють 1,2,4-триазин-3(2H)-они [71]. Реакцією 5-R-піримідин-4,6-діонів з солями діазонію, що мають замісник в положенні бенового кільця, синтезують похідні 1,2,4-триазин-5(2H)-онів [72].

Шляхом взаємодії 2-метил-3-тіосемикарбозида з метилоксоаллілхлоридом в тетрагідрофурані з подальшим поділом продуктів реакції на хроматографічній колонці з катіонітом - Амберліт 1R 120(H) отримують з високим виходом (до 98%) 5-гідрокси-6-азаурацил і його похідні [73]. Заміщені 1,2,4-триазин-6(1H)-они можна отримати реакцією гідразину з 2-ізоціанацетами, а також за дії калієвої солі етілізонітрилацетату на похідні діазеридинону при кімнатній температурі [74]. Хіральні 4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6(1H)-они одержують при взаємодії естерів □-амінокислот з нітрилами [75]. Кип'ятінням 2-аміноацилгідразину в диметилформаміді з естерами отримують аналогічні триазини [74,75].



Описано метод отримання заміщених 1,2,4-триазин-3,6-діонів через □-лактамі, який ацилюють фенілгідразином [76].

Алкіл(арил) заміщені 1,2,4-триазини синтезують конденсацією ароматичних кетонів з гідразидами заміщених

бензойних кислот [77]. Аналогічні 1,2,4-триазини отримують циклоконденсацією замещеного амиду фенілоцтової кислоти в спиртовому середовищі в струмі газоподібного HCl з похідними гідразину [78]. Описано, що в аеробних умовах взаємодія глюкози з аміногуанідом призводить до утворення похідних 2-аміно-триазинів [79].

При взаємодії фенілізоціанату з фенілгідразонітрилом *w*-бромацетової кислоти в присутності триетиламіну в діоксані виділяють похідні 1,2,4-триазин-3-іміно-5-тіонів [80]. Похідні 3-аміно-1,2,4-триазинів отримують конденсацією гідрохлориду аміногуанідину з зміщенням амідом фенілоцтової кислоти [81]. При дії NO в присутності кисню в ТГФ відбувається дезамінування 3-аміно-1,2,4-триазинів з утворенням 5-R-6-R-1,2,4-триазинів [82].

3-R-5,6-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазин з високими виходами отримують циклоконденсацією сумішшю гідразину і диметоксибензоїну [83].

Методи отримання триазинкарбонових кислот різні і залежать від положення карбоксильних груп в триазиновому кільці. Циклізацією заміщених гідразонів - похідних кетомалонової кислоти з *o*-фенілендіаміном отримують 6-карбоксіетил-3-тіоксо-5-іміно-2,4-дифеніл-1,2,4-триазин [84].

3,5-Діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонові кислоти та їх похідні синтезують нагріванням гідразону малеїндіаміду в присутності лугу, а при термічній обробці віділяють не вільні кислоти, а їх аміди. При кип'ятінні в піридині або ксилоені відбувається циклізація ціанацетилкарбетоксисечовини до похідних 1,2,4-триазин-6-карбонітрилу. [85-87]. Для отримання 6-ціано-1,2,4-триазин-

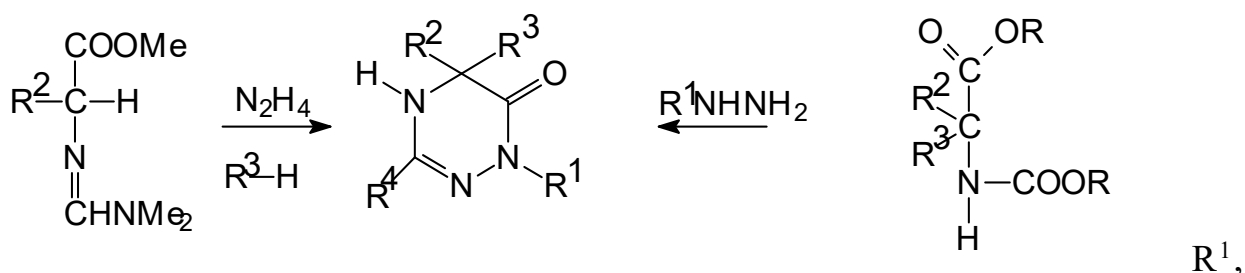
3(2H),5(4H)-діонів можна використовувати гідразони, наприклад, (етилпіридин-1-оксид-2-іл) гідразоноціанацетилкарбомат [88].

Заміщені 1,2,4-триазин-5-карбонові кислоти отримують шляхом розмикання циклу піримідо-[5,4-е]-1,2,4-триазину. Процес відбувається в лужному середовищі (рН = 11,2) при тривалому нагріванні [89]. Дикарбонові кислоти, які мають замісники в положеннях 1 і 2 триазинового кільця, можна отримати при взаємодії діетилового естеру біс(форміатної) кислоти з шиффовою основою тризаміщеного вініламіну. Реакція проходить протягом 1-1,5 год при кімнатній температурі в середовищі бензену [90]. Кип'ятіння у водному середовищі солянокислого ацетогідразид-гідразону з продуктом взаємодії гліоксалу і натрію гідросульфїту призводить до утворення 4-аміно-3-метил-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-сульфокислоти, яку виділяють додаванням лугу [91].

Реакція □(фенілтіокарбоніл)амінокарбоксилату з похідними гідразину приводить до утворення □-(4-семикарбазидо)карбоксилату або □-(4-семикарбазидо)карбоксилгідразину, циклізацією яких отримують 4,5-дигідро-1,2,4-триазин-3(2H),6(1H)-діони [92]. Заміщені 4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6(1H)-они виділяють при взаємодії □ (етоксибензоламіно)карбоксилату з гідрaziном або шиффовою основою з гідразингідратом. Аналогічний триазин утворюється при дії гідразину на естер ізоціанооцетової кислоти у водному середовищі (реакція відбувається з утворенням похідних гідразону). Описано отримання 4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6(1H)-онів взаємодією 1-(N-фенілгліцин) фенілгідразину з форміатною кислотою [93, 94].

Відомий синтез 1,2,3,6-тетрагідро-1,2,4-триазину за реакцією Дільса-Альдера при циклоприєднанні неактивованого 2-азо-1,3-дієну до електронозбідненого дієнофілу, наприклад, при

взаємодії діізопропілазидикарбоксилату в бензоні або тетрагідрофурані з заміщеними 2-азо-1,3-дієнами [95].



R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Alk; R<sup>4</sup> = H, Alk, Ar, OH, SH.

При взаємодії заміщених оксадіазолів з фенілгідрaziном в середовищі пропанолу-2 виділяють відповідні фенілгідразони. Циклізацією останніх у спиртовому середовищі в присутності натрію етилату отримують 4-R-6-R-2-феніл-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-3(2H)-они. Взаємодія С-ацетил-N-фенілнітриламіну з N-бензиліденбензиламіном призводить до утворення 2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазину [96].

4-Гідроксиметиламіно-3-алкілмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-они отримують при взаємодії 4-амінотриазина з формальдегідом у водному слабколужному середовищі (рН 8). Аналогічно відбувається реакція з кетонами. Реакції здійснюють в спиртовому середовищі при кип'ятінні або в бензоні в присутності каталізатора, найчастіше, сульфокислоти [97,101]. Гетероциклізація 5-ацил-1,2,4-триазину до похідного піразоло [4,3-с]1,2,4-триазину відбувається при дії на нього фенілгідразину в полярному розчиннику в присутності HCl [98].

У разі замещеного дігідроазоло[5,1-с]1,2,4-триазину відбувається гідроліз по 1,2,4-триазиновому циклу з утворенням відповідних азолілгідразонів нітроформальдегіду [99].

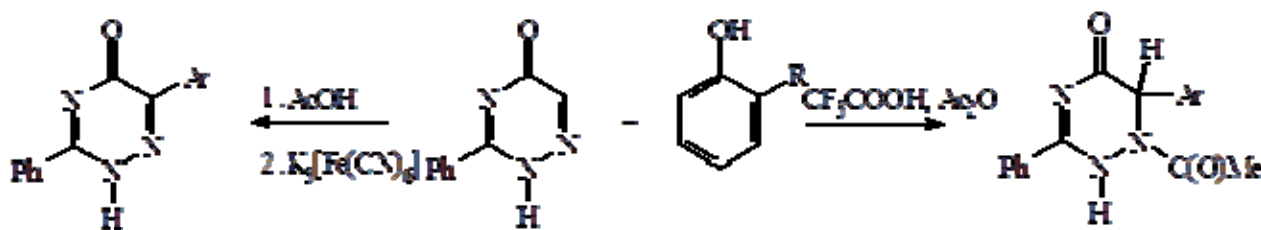
Дидегідробензен, отриманий *in situ* з антранілової кислоти діазотуванні ізоамілнітрином в ТГФ, при взаємодії з 3-R-5-R-1,2,4-

триазин-1-оксидами приводить до утворення 6-(2-гідроксифеніл)-3-R-5-R-1,2,4-триазину, в результаті 1,3-зсуву 1,3-диполярного проміжних аддуктів [100].

При взаємодії діазонієвої солі піразолу з активними метиленовими сполуками (бензилсульфонілацетоном, бензилсульфонілацетофеноном, фосфонієвими ілідами) отримані похідні піразоло[5,1-с]1,2,4-триазину. Азосполучення діазоазолів з похідними ціанооцтового, малонового, ацетооцтового естерів приводить до утворення похідних 4-аміно-3-карбетоксіімідазо[5,1-с]1,2,4-триазину. При взаємодії 1,2-діаміно-4,5-дифенілімідазолу з 3-арилпропанон-2-овими кислотами в ацетатній кислоті отримані 2-арилметил-6,7-дифенілімідазо[1,2-в]1,2,4-триазин-3-они. Деякі похідні 1,2,4-триазолу при дії етилового естеру ортоформіата утворюють похідні 1,2,4-триазоло[5,1-ф]1,2,4-триазину [101].

## **2.2. Методи синтезу похідних 4 заміщених 1,2,4-триазинів 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону**

1,2,4-Триазин та 1,2,4-триазин-4-оксиди утворюють стійкі аддукти як по зв'язку C<sub>(5)</sub>-N<sub>(4)</sub>, так і по зв'язку C<sub>(6)</sub>-N<sub>(1)</sub>. Так, 3-метокси-1,2,4-триазин в спиртовому середовищі з циклоалкіламінами утворює стійкі продукти ковалентного приєднання морфоліну і піперидину до 1,2,4-триазинового кільця [102]. Вони реагують з похідними фенолу тільки в разі активації їх зарядом. Функціоналізація 1,2,4-триазинів вдається лише при окисненні проміжних аддуктів, наприклад гексаціаноферратом(III) калій, без виділення аддуктів з реакційного середовища.



Ацилування сприяє стабілізації аддуктів, при цьому проходить і ацилування по атому Нітрогену в положення 1 триазинового кільця [100, 101]. Менш нуклеофільні сполуки (фенол, анізол, 2,6-діметилфенол) у реакцію вступають в більш жорстких умовах [103].

На відміну від моноциклічних 1,2,4-триазинів конденсовані 1,2,4-триазоло[5,1-с]1,2,4-триазин-7(4Н)-они при взаємодії з поліфенолами піддаються деструкції. 3,6-Дизамешенні 1,2,4-триазину піддаються нуклеофільному заміщенню по атому С-5 гетероциклу при дії індолу [104]. 1,2,4-Триазин-4-оксиди реагують з індолами в умовах кислотного каталізу з утворенням стійких проміжних *s*-аддуктів реакцій нуклеофільного заміщення Гідрогену в азинових N-оксидах, які при окисненні дають індолілопохідні 1,2,4-триазин-4 оксидів [105]. При нагріванні 6-феніл-1,2,4-триазин-4-оксидів з 1,3-диметилбарбітуровою кислотою в бутанолі отримують N-гідразинопохідні.

Заміна оксогрупи в положеннях 3 або 5 триазинового кільця на хлор добре проходить при кип'ятінні 3-R-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-онів або 5-R-6-R-1,2,4-триазин-3(2Н)-онів з  $\text{POCl}_3$  в присутності основного каталізатора (триетиламіну) [106]. Застосування в якості галогенуючого агента  $\text{POBr}_3$  призводить до заміни оксогрупи на бром. Наявність замісника в положенні 6 триазинового кільця незалежно від його природи не заважає заміщенню оксогрупи на хлор. Селективне заміщення оксогрупи на хлор відбувається під дією хлористого тіоніла на вихідний 1,2,4-триазин-3-он або 5-он. Реакцію проводять в диметилформаміді або взагалі без розчинника [105,106].

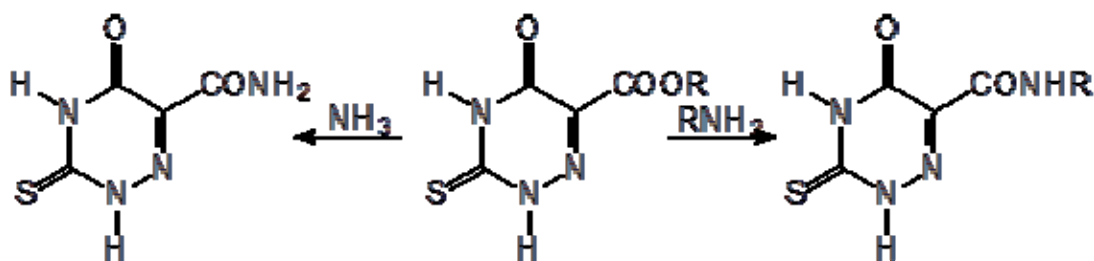
Якщо в триазиновому кільці присутні не одна, а дві чи більше оксогруп, то заміщення проходить селективно. Реакційна здатність

оксогрупи в положенні 5 гетероциклу буде вищою, ніж оксогрупи в положенні 3 кільця. Для збільшення виходу продукту використовують суміш  $\text{PCl}_5 + \text{POCl}_3$ . Якщо в якості вихідної речовини взято 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діон, то утворюється 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазин [101- 105].

При дії пентасульфиду фосфору в піридині на оксопохідні триазинів оксогрупа заміщається з високим виходом на тіоксогрупу [103,106,108].

Тіоксогрупа в положеннях 3, 5 триазинового кільця легко заміщується на аміно- або гідразиногрупу [26,103]. Утворення біциклічної системи спостерігається при дії сульфатної кислоти на 3-аллілмеркапто-1,2,4-триазин-5(4H)-ону [107]. Замикання циклу по атому Нітрогену в положення 2 кільця відбувається і при дії бромгідрину в лужному середовищі на 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тіон-5(4H)-он [105].

Якщо в положенні 6 триазинового кільця знаходиться карбоксильна група або її похідні, то при дії амоніаку отримують амід триазинкарбонових кислот.



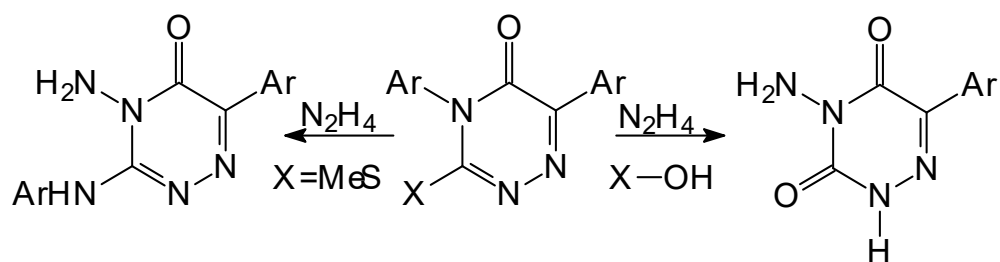
1,6-Дигідро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діони під дією амінів розмикають триазиновий цикл [26,101].

При дії гідразингідрату або інших похідних гідразину на 3-меркапто-(метилмеркапто)-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-они в органічному розчиннику (етиленгліколь, пропанол-2) при нагріванні на водяній бані відбувається заміщення сірковмісних груп з утворенням 3-гідразин-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онів. У таких же умовах відбувається заміщення метилмеркаптогрупи в положення 5 кільця [102,109].

При дії аліламіну в тетрагідрофурані на 3-метилсульфоніл-5-феніл-1,2,4-триазин відбувається заміщення метилсульфонової групи з утворенням

3-алліламінопохідного 1,2,4-триазину [107]. У разі 3-метилмеркапто-5-R-6-R-1,2,4-триазинів заміщення на гідразинову групу проводять при кип'ятінні триазину з гідразингідратом у спирті [26,110]. Описано введення залишку первинного аміну, що має складну будову, наприклад 4,4,3-трифторметилфеніл (піперазин) бутиламін в положення 6 триазинового кільця при взаємодії аміну з 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діоном [109,110].

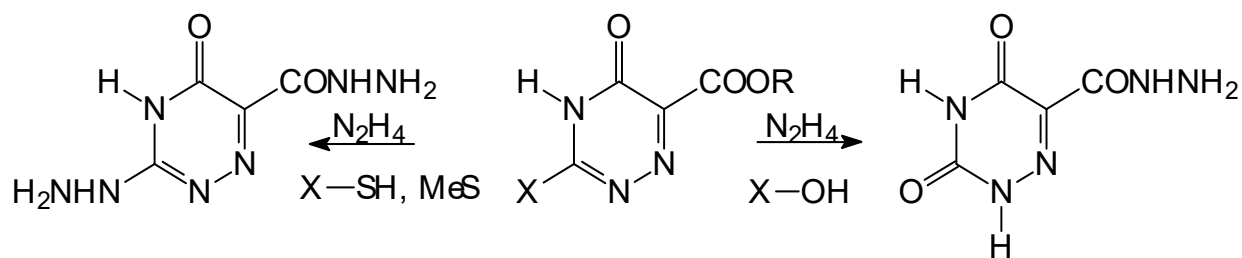
Наявність замісника в положенні 4 триазинового кільця істотно впливає на хід заміщення меркаптогрупи гідразином. У разі фенільного (арильного) замісника реакція проходить з перегрупуванням. При кип'ятінні у спирті 3-метилмеркапто-4,6-диарил-1,2,4-триазин-5(4H)-онів з 80% гідразингідратом виділяють 3-аріламіно-4-аміно-6-арил-1,2,4-триазин-5(4H)-они. Запропоновано механізм [108], який передбачає, що спочатку відбувається заміщення гідразином метилмеркаптогрупи. Далі, за рахунок нуклеофільної атаки другої молекули гідразину по електронодефіцитному положенню кільця, відбувається приєднання гідразину до карбонільної групи з подальшим утворенням (ариламінокарбгідразону гідразиду  $\alpha$ -кетокрбоненової кислоти) нециклічного інтермедіату. Інтермедіат циклізується з відщепленням гідразинової групи і утворенням 3-аріламіно-4-аміно-6-арил-1,2,4-триазин-5(4H)-ону.



5-Гідроксиламін-1,2,4-триазин одержують при дії гідроксиламіну на 5-аміно-1,2,4-триазин-4-оксид.

При наявності в положенні 6 гетероциклу карбоксильної або алкоксикарбонільної групи при дії 84% гідразингідрату в спирті виділяють гідразиди триазинкарбоненових кислот.



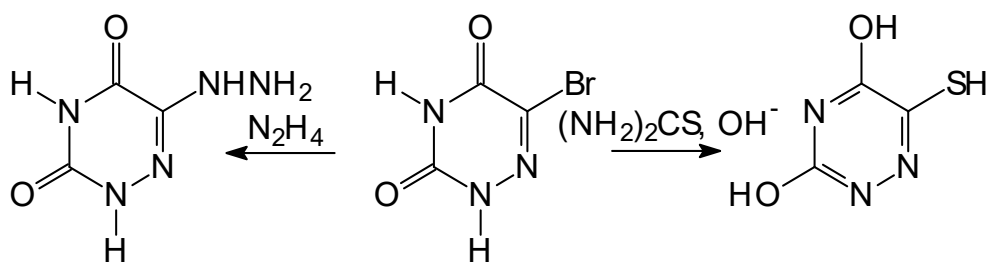


При наявності меркапто- або метилмеркаптогрупи в положеннях 3 або 5 кільця, відбувається одночасно заміщення на гідразин з утворенням, наприклад, 3-гідразин-5-гідрокси-1,2,4-триазин-6-карбонової кислоти [110].

При взаємодії кетенаміналей з 3-морфолін-1-етил-1,2,4-триазиній тетрафторборатів у спиртовому середовищі, отримуються біциклічні системи - похідні піроло[3,2-е]1,2,4-триазину тетрафторборатів [111]. Заміщені карбоксилати при дії на 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діони утворюють відповідні 1,3-триазино[3,2-б]1,2,4-триазини [112].

Високою реакційною здатністю характеризуються галогензаміщені 1,2,4-триазини [65,112]. Рухливість галогену в 1,2,4-триазилах можна пояснити електронодефіцитністю триазинового кільця, що обумовлено, зокрема, індуктивним ефектом, який створюється атомами азоту кільця. Легкість заміни галогену робить їх зручними групами для введення різних функціональних груп (метокси, диметиламіно-, аміно) [64,102, 113].

Заміщення бром за дії гідразину відбувається і при наявності замісників при атомах Нітрогену в положенні 2 і 4 кільця, причому вихід продукту значно вище [113]. При тривалому кип'ятінні 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діону в спирті з тіосечовиною утворюється проміжна сіль ізотіоуронію, наступний гідроліз якої приводить до 6-меркапто-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діону [114].

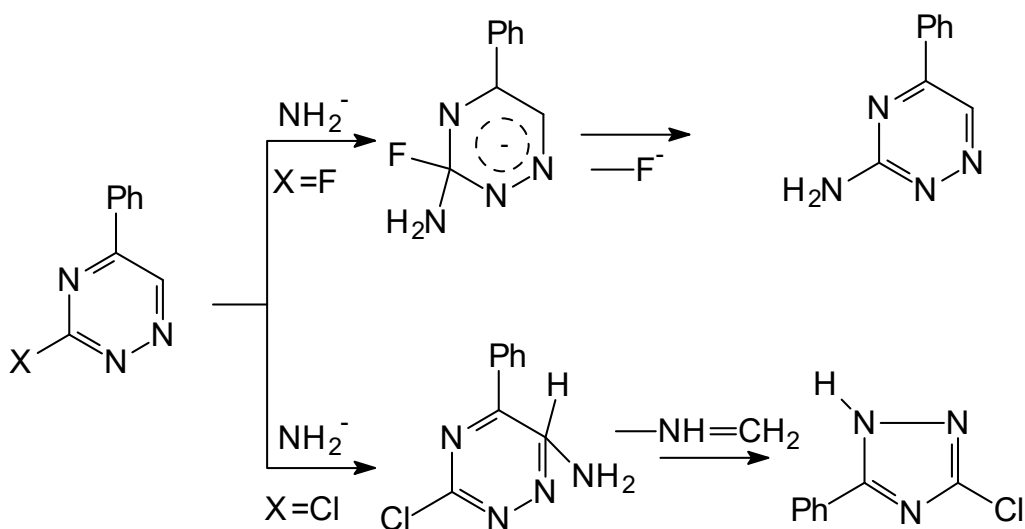


За рахунок рівноважних кільцево-ланцюгових перетворень знайдений новий тип стабілізації  $s^H$ -аддуктів при прямому амінуванні 1,2,4-триазин-4-оксидів в положення 3 кільця [106,114].

Аміногрупу в положення 6 кільця можна ввести і заміщенням бромом при дії амоніаку [115].

Вивчено амінування амідом калію в рідкому амоніаку 3-галоген-5-R-1,2,4-триазинів [116]. Залежно від природи галогену амінування веде до отримання різних продуктів і навіть механізм процесу істотно різний.

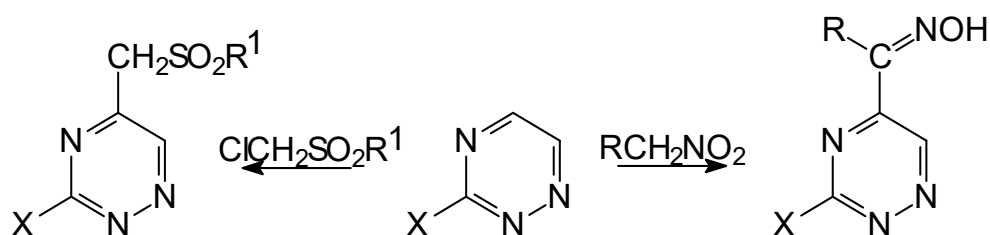
При дії аміду калію в рідкому амоніаку на 3-R-5-R-1,2,4-триазин поряд з 6-аміно-3,5-дифеніл-1,2,4-триазином були виділені 3,5-дифеніл-1,2,4-триазол і 2,6-дифеніл-4-аміно-1,3,5-триазин з непоганими виходами (42% і 22%) [117].



Заміщення Гідрогену в гетероциклах відбувається під дією карбаніонів, що містять арилсульфонільну групу і галоген, що пов'язані аніонним

центром. Заміщення таких легкорухливих груп як метокси-, метилмеркапто- в умовах експерименту не відбувається [119].

Взаємодія 3-R-1,2,4-триазинів з первинними нітроалканами в середовищі диметилсульфоксиду в присутності надлишку твердого їдкого калію призводить до отримання з чудовим виходом оксимів 5-ацил-3-заміщених-1,2,4-триазинів [51,120].

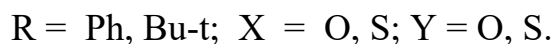
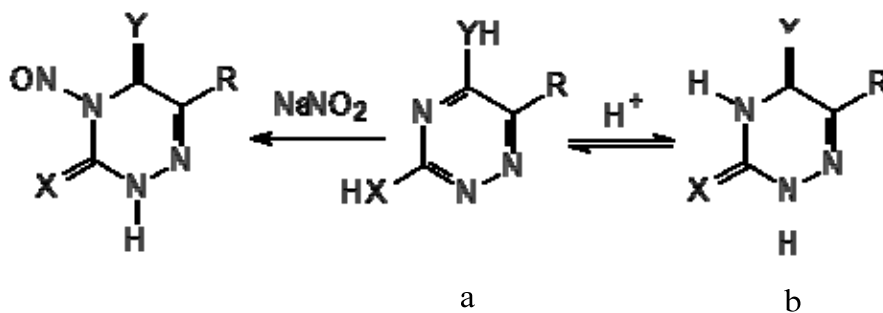


X OMe, SMe, H, Me; R H, Me, Et; R1 Ph, NMe<sub>2</sub>.

При кип'ятінні 4,5-дигідро-4-нітрозо-6-феніл-1,2,4-триазин-3(2H)-тіон-5-ону в крижаній оцтовій кислоті з ариламинами протягом 12-15 год отримують 4,5-дигідро-4-(арилазо)-3-тіоксо-5-оксо-6-феніл-1,2,4-триазин [120].

Описано заміщення аміногрупи на нітрозогрупу при дії азотистої кислоти на 4-аміно-1,2,4-триазин [121]. Щодо механізму процесу висловлюється припущення про дезамінування з подальшим нітруванням в положення 4 гетероциклу.

Інший метод - пряме нітрування 6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-тіонів(діон) нітритом натрію в солянокислому середовищі при 0° С з отриманням 4,5-дигідро-4-нітрозо-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тіон-5(4H)-онів [123]. Передумовою проведення реакцій нітрування по атому Нітрогену в положенні 4 триазинового кільця є та умова, що вихідні сполуки в нейтральному або кислому середовищах знаходяться в таутомерній формі (а) [121].



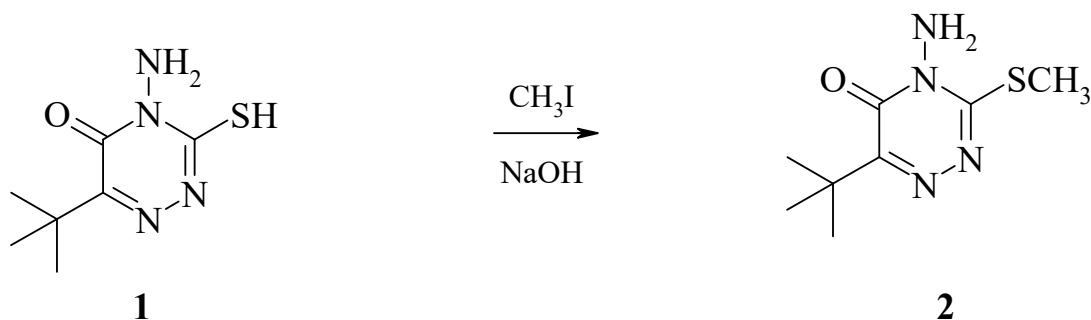
Нітрування в умовах експерименту проходить по атому Нітрогену в положення 4 триазинового кільця, що, ймовірно, пов'язано з локалізацією на ньому підвищеної електронної густини, в порівнянні з атомом Нітрогену в положенні 2 кільця. [120]. Розрахунки електронної густини показують, що для атомів  $N_{(4)}$ , заміщених 1,2,4-триазин-3,5-діон(тіонів) ця величина завжди вище, ніж для атома Нітрогену в положенні 2 гетероциклу. Наприклад, для 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-діону електронна густина на атомі Нітрогену в положенні 4 кільця  $N_{(4)}$  - 1,757, а на атомі  $N_{(2)}$  - 1,685. Заміна атома Оксигену на атом Сульфуру в положенні 3 кільця не змінює ситуації. Для 1,2,4-триазин-3(2H)-тіон-5(4H)-она електронна густина на атомі  $N_{(4)}$  кільця дорівнює 1,749, а на атомі  $N_{(2)}$  - 1,655 [121].

## РОЗДІЛ III РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

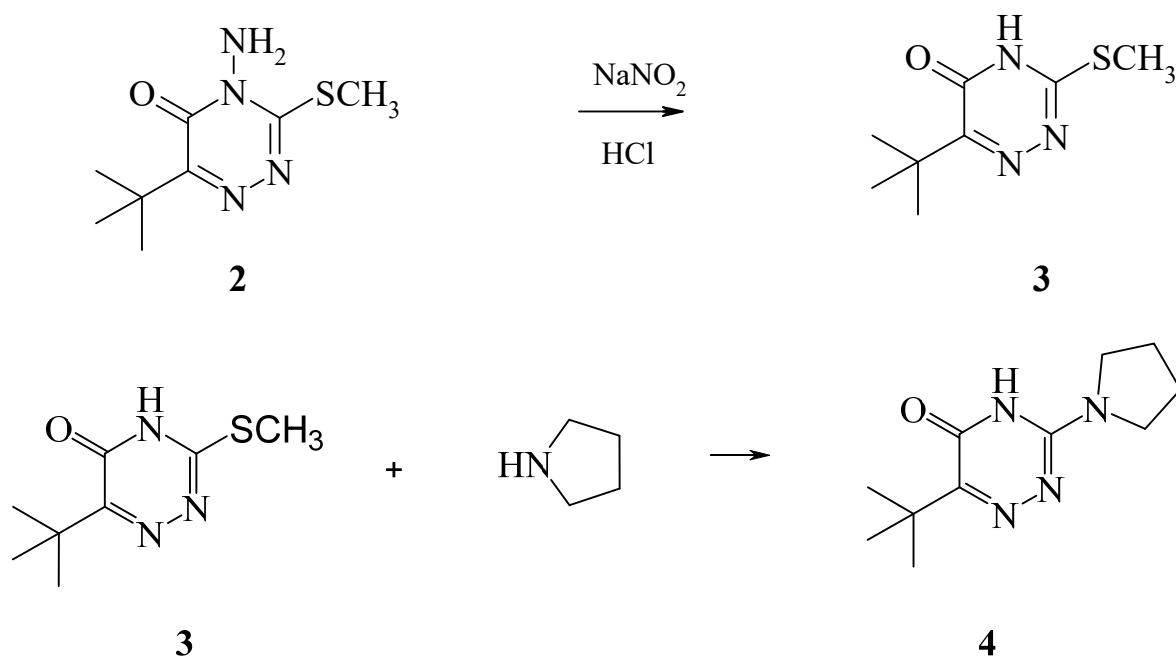
### 3.1. Синтез та характеристика нових похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону.

За рахунок проведеного дослідження та опрацювання наукової літератури, було проаналізовано шляхи синтезу вже відомих на даний момент похідних 4-заміщених 1,2,4-триазинів та виходячи з цього нами було зроблено припущення щодо методик добування нових похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону. Отже, нові речовини були синтезовані за наступними схемами:

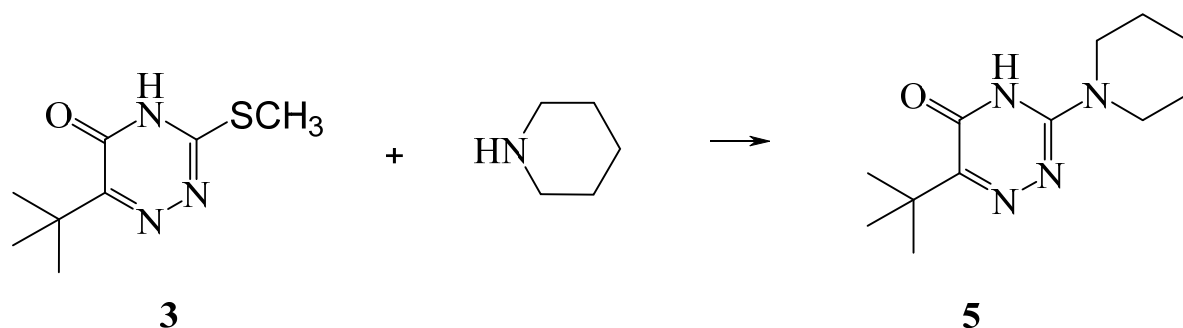
4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-он **2** був одержаний алкілуванням 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-тіо-1,2,4-триазин-(4H)5-ону **1** йодметаном в лужному середовищі за методикою [123].



Обробкою 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-(4H)5-ону **2** натрій нітритом у кислому середовищі при охолодженні за методикою [123] був одержаний 6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-он **3**.

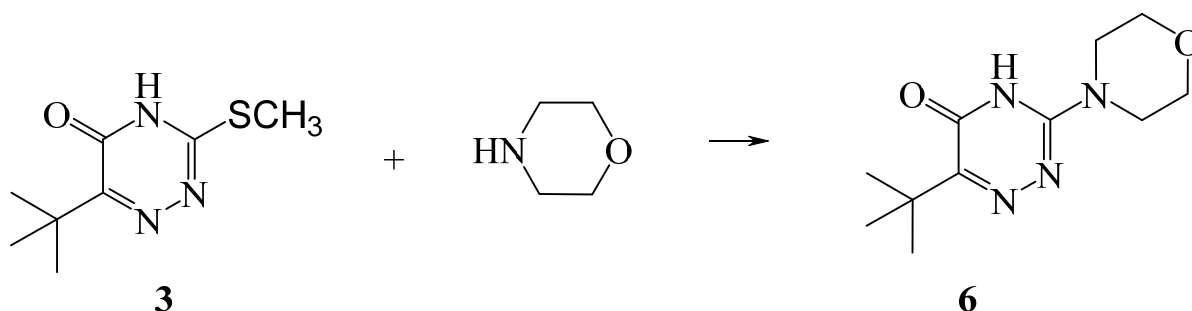


Суміш 6-*tert*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-он 1.99 г (0.01 моля) та 0.71 г (0.01 моля) піролідину нагрівали на масляній бані 1 годину при температурі 170-175°C. Нагрівання супроводжувалось виділенням метилмеркаптану. Після охолодження реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, відфільтровували та сушили. Вихід – 1.44 г (65%). Т. пл.=>255. Знайдено, %: N 25.4, C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, N 25.2. Одержана речовина отримала назву 6-*tert*-бутил-3-піролідин-1-іл-1,2,4-триазин-5(4H)-он та молекулярну масу – 222,148 г/моль. Ліпофільність (log P) – 0.939. Кількість атомів-донорів водневого зв'язку (Rod B) – 2. Hd – 1. HA – 4.

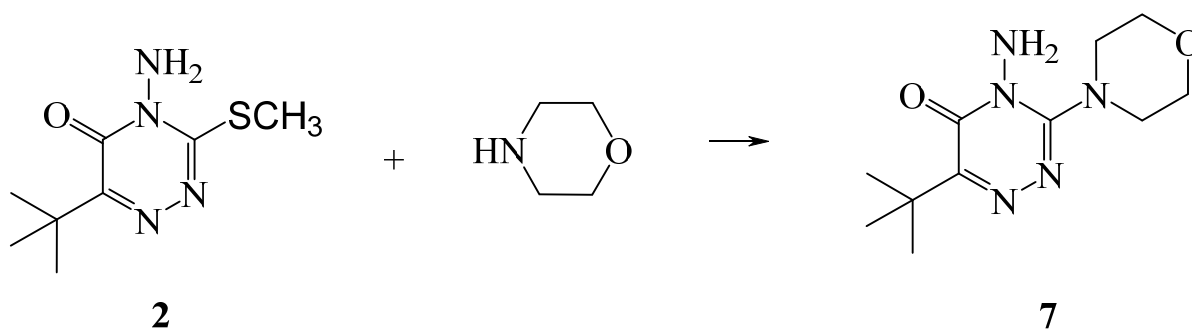


Суміш 6-*tert*-бутил-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону 1.99 г (0.01 моля) та 0.71 г (0.01 моля) піперидину нагрівали на масляній бані на протязі однієї години при температурі 170-175°C. Процес нагрівання

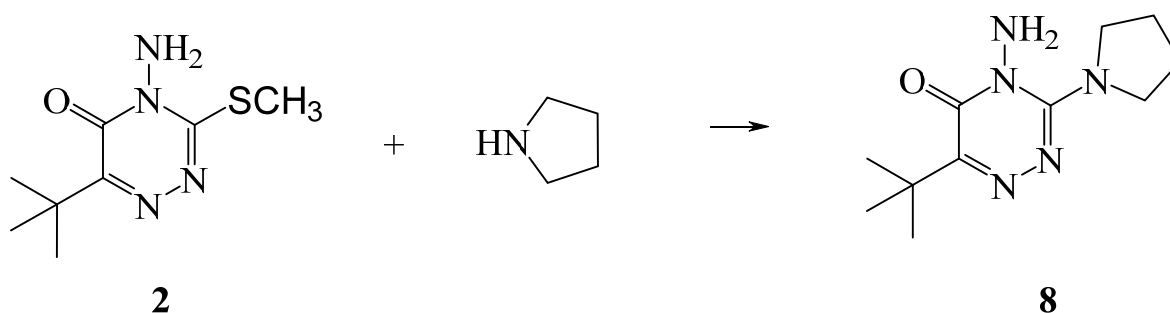
супроводжувалось виділенням речовини метилмеркаптану. Після охолодження реакційну суміш також розтирали з пропанолом-2, після чого відфільтровували та сушили. Вихід – 1.49 г (63%). Т. пл. => 255. Знайдено, %: N 23.4, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O. Вираховано, N 23.7. Речовину що було добуто, назвали 6-*трет*-бутил-3-морфоліно-1,2,4-триазин-5(4H)-он то її молекулярна маса становить 239,164 г/моль. Ліпофільність (log P) – 1.498. Кількість атомів-донорів водневого зв'язку (Rod B) – 2. Hd – 1. HA – 4.



Суміш 6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-он 1.99 г (0.01 моля) та 0.87 г (0.01 моля) морфоліну нагрівали на масляної бані 1 годину при температурі 170-175°C. Нагрівання відбувалося з виділенням метилмеркаптану. Після охолодження реакційну суміш розтирали з пропанолом-2, відфільтровували та сушили. Вихід 6-*трет*-бутил-3-морфоліно-1,2,4-триазин-5(4H)-ону – 1.64 г (69%). Т.пл.=>255. Знайдено, %: N 23.6, C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вираховано, N 23.5. Молекулярна маса – 238,143 г/моль. Ліпофільність (log P) – 0.116. Кількість атомів-донорів водневого зв'язку (Rod B) – 2. Hd – 1. HA – 5.



Суміш 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону 2.14 г (0.01 моля) та 0.87 г (0.01 моля) морфоліну на масляної бані 1 годину нагрівали за температури 170-175°C. Даний процес супроводжувався виділенням метилмеркаптану. Охолоджену реакційну суміш далі розтирали з пропанолом-2, після чого відфільтровували і сушили. Вихід 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-морфоліно-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону – 1.85 г (73%). Т. пл. =>255. Знайдено, %: N 27.9, C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вирахувано, N 27.7. Молекулярна маса речовини – 253,154 г/моль. Ліпофільність (log P) – 0.842. Кількість атомів-донорів водневого зв'язку (Rod B) – 2. Hd – 1. HA – 6.



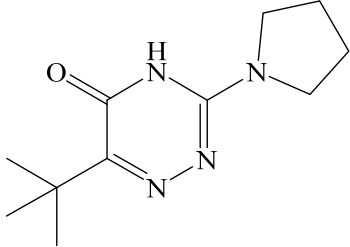
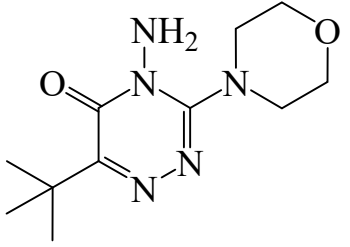
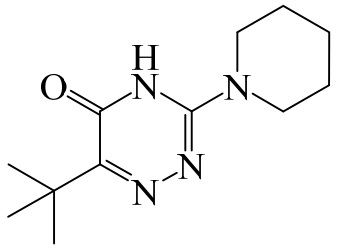
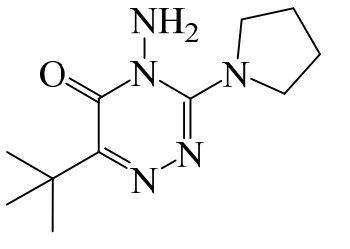
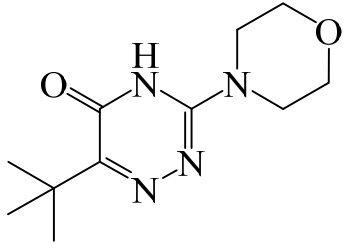
Суміш 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-он 2.14 г (0.01 моля) та 0.71 г (0.01 моля) піролідину нагрівали на масляній бані протягом однієї години при температурі 170-175° С. Описаний процес супроводжувався значним виділенням метилмеркаптану. Після того як суміш була охолоджена, добування нової сполуки продовжили розтиранням її з 2-пропанолом, а далі відфільтрували та просушили в кисні повітря [123]. Вихід 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-піролідин-1,2,4-триазин-1,2,4-5(4Н)-ону становив 1.96 г (68%) . Т. пл. =>250. Знайдено, %: N 27.5, C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O. Вирахувано, N 27.3. Молекулярна маса речовини – 237,159 г/моль. Ліпофільність (log P) – 1.665. Кількість атомів-донорів водневого зв'язку (Rod B) – 2. Hd – 1. HA – 5.

Виходячи із проведених реакцій синтезу нових речовин були одержано 5 нових сполук що, наведені в (табл.1).



Таблиця 1

Похідні 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону в реакціях з вторинними амінами

4		7	
5		8	
6			

Будова всіх синтезованих сполук **4** – **8** доведена за допомогою даних ПМР спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, сигнали протонів метильної групи для сполук **4** – **8** (CH<sub>3</sub>) зареєстровані в інтервалі 2.21 – 2.27 м.ч. Дев'ятипротоний синглет групи C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> зареєстровано при 1.33 – 1.35 м.ч. N-аміногрупа в сполуках **7** – **8** зареєстрована в області 5.71 – 5.75 м.ч. Дезамінування останньої при дії на сполуку **7** нітритом натрію в присутності хлороводневої кислоти в спектрах ПМР супроводжується зникненням двопротонного сигналу N-аміногрупи при 5.71 – 5.75 м.ч. та появою поширеного синглету NH-групи при 10.5 – 11.9 м.ч.

Транквілізуючу активність синтезованих сполук було вивчено на білих нелінійних мишах масою 18-25 г на моделях «відкрите поле», «дротяний тест» та коразолові судоми у порівнянні з референтними препаратами – діазепамом та гідазепамом. Досліджувані сполуки вводилися внутрішньочеревинно у еквімолярних дозах до ЕД<sub>50</sub> діазепама (2 мг/кг) у вигляді водно-спиртової емульсії, з використанням твін-80 у якості емульгатора. Тестування досліджуваних речовин проводили через 30 хв. після їх введення. Отримані дані порівнювали з контролем («відкрите поле», коразолові судоми) чи вихідними значеннями.

Встановлено, що діазепам виявляє достовірне пригнічення вертикальної (-90.4%), горизонтальної (-62.3%), дослідницької активності (-68.7%) та грумінгу (-98.6%) на моделі «відкритого поля». Достовірний м'язово-релаксуючий ефект, а також протисудомну активність (пригнічення тремору, стенотипічних рухів на 60%, клонічних судом на 100%, виражених клінічних судом на 70%). Досліджувані похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-онів **4** та **6** у меншому ступені знижували горизонтальну активність (27.5-44.6%), недостовірно впливали на вертикальну активність, не виявляли м'язово-релаксуючої активності. Однак сполука **6** C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> стимулювала дослідницьку активність (+75.0%) та достовірно знижувала тривалість грумінгу (-70.12%).

Одночасно досліджені похідні 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-онів виявили виражений протисудомний ефект (у відношенні гіперкінезії, стереотипічних рухів, тремору). Отримання данні вказують про те, що досліджені ефекти нових похідних, ймовірно не пов'язані з впливом на ГАМК<sub>A</sub>-рецептори. Найбільш перспективною є сполука **6** C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, що переважає діазепам за протисудомною активністю, та стимулює дослідницьку активність тварин на моделі «відкритого поля», що може стати основою для створення нового транквілізатору [123].

### 3.2. Гостра токсичність похідних 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону в реакціях з вторинними амінами.

За допомогою програми CUSAR Online нами було проведено прогнозування можливих значень токсичності нових сполук.

Таблиця 2

*Гостра токсичність похідних 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону*

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*
	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
<b>4</b>	201 800	150,800	513,100	66,170
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3
<b>5</b>	211,400	126 900	824,200	277 700
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
<b>6</b>	491 600	149 800	1495,000	557 800
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
<b>7</b>	347,400	151 800	1232,000	779 600
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
<b>8</b>	634,200	106,100	834,900	765,200
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4

\* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

При використанні комп'ютерного прогнозування токсичності (табл.2) встановлено, що в переважній більшості синтезовані сполуки належать до 4 класу токсичності. Але при різних шляхах введення в організм, можливі коливання показників, як в меншу, так і в більшу сторони, Що довбе видно з показників в таблиці.

### 3.3. Прогнозування фармакологічної активності похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону.

Процес прогнозування фармакологічних властивостей синтезованих нових похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону було здійснено за допомогою комп'ютерної онлайн програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS)

Таблиця 3.

*Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук похідних 4-аміно-6-трет-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4H)-ону*

Фармакологічна активність	Імовірність активності (у %)				
	4	5	6	7	8
Antidiabetic symptomatic	74,2	63,7	69,8	65,8	83,5
Antiarthritic	72,4				
Maillard reaction inhibitor			65,3		77,3
Alzheimer's disease treatment					70,3

Позначення речовин даної таблиці відповідає нумерації їх в (табл.1).

Результати роботи з програмою PASS дали досить цікаві результати, всі речовини проявляють достатньо високі значення активності, але у надзвичайно різних галузях. Так, наприклад, всі добути сполуки проявляють себе як антидіабетичні смпротоматики, сполука **5** – може бути використана як препарат проти артрити. Речовини **6** і **8** – як інгібітори реакції Мейера, а також сполука **8** може бути корисна при застосуванні в якості препеарату для лікування хвороби Альцгеймера.

## ВИСНОВКИ

1. На підставі опрацьованої наукової літератури проаналізовано способи синтезу заміщених у четвертому моложенні 1,2,4-триазинового кільця, а також похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону та визначено межі можливостей їх застосування;

2. Підібрано оптимальні методики синтезу вихідних речовин та нових похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону;

3. Синтезовано 5 невідомих науковій літературі похідних 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону та доведено їх структуру;

4. За допомогою програми CUSAR Online було визначено гостру токсичність одержаних сполук. Показано що синтезовані сполуки переважно належать до четвертого класу токсичності, а значить мають цілком прийнятні показники та можливості їх використання;

5. Проаналізована ймовірна фармакологічна активність за допомогою програми PASS синтезованих нових речовин;

6. Доведено, добуті сполуки мають науковий, а також практичний інтерес, що забезпечить подальший пошук біологічно активних речовин аналогічної будови;

Матеріали роботи можна використовувати при викладанні факультативних заняття з хімії та при поглибленому вивченні природничих дисциплін у навчальних закладах освіти медичного та фармацевтичного спрямування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sahu J.K., Ganguly S., Kaushik A. Triazoles: a valuable insight into recent developments and biological activities. *Chin J Nat Med.* 2013. № 11(5). P. 456-465.
2. Rykowski, A. 1,2,4-triazine in organic synthesis. Reactivity of 3-substituted 6-phenyl-1,2,4-triazines towards phenylacetonitrile anion in polar aprotic solvents. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011. V. 37, №. 11. P. 1418-1423.
3. Gubbins P. O. Triazole antifungal agents drug-drug interactions involving hepatic cytochrome P450. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011. № 7(11). P. 1411-1429.
4. Nassar, I. Synthesis and Antitumor Activity of New Substituted Mercapto-1,2,4- Triazine Derivatives, Their Thioglycosides, and Acyclic Thioglycoside Analogs. *J. Heterocycl. Chem.* 2013. V. 50. P. 129-134.
5. Tehrani M.B., Forumadi A., Shamsa H. et al. Spectrophotometric Determination of Trace Hg (II) Using 6-(Anthracen-2-yl)-2,3- dihydro-1,2,4-triazine-3-tione as a newly Synthesized Reagent. *RES J PHARM BIOL CHEM SCI.* 2012. V. 3, № 4. P. 65-72.
6. Montagnat O., Ban K., Duffy S., Khakham Y., Avery V., Hughes A. 3-Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2010. № 20. P.6024-6029.
7. Alekseyev V. V., Lagoda I. V., Yakimovich S. I., Yegorova M. B. 1,2,4-Triazine – products of reaction of thiocarbohydrazide and its alkyl(aryl)-substitued derivatives with 1,2-dicarbonyl compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2010. № 8. P. 1202.
8. Krauth F., Dahse H., Ruttinger H., Frohberg P. Synthesis and characterization of novel 1,2,4-triazine derivatives with antiproliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2010. № 18. P.1816-1821.

9. Huang P., Lee K. Synthesis and antibacterial evaluation of 6-azapyrimidines with  $\alpha$ -methylene-c-(4-substituted phenyl)-c-butyrolactone pharmacophores. *Med. Chem. Res.* 2011. № 20. P. 1081-1090.
10. Dalloul H. M., Al-Shorafa A.Z. On reactions of triazinones: Synthesis of new 5-arylidene-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ones. *Organic Communication.* 2009. № 1. P. 20-27.
11. Lee S. H., Clapham B., Koch G., Zimmermann J., Janda K. D. Simple and efficient procedure for synthesis of N'-arylamidines using trimethylaluminum. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2013. № 4. P. 1266-1268.
12. Shi B., Lewis W., Campbell I. B., Moody C. J. A concise route to pyridines from hydrazides by metal carbene N-H insertion, 1,2,4-triazine formation, and Diels-Alder reaction. *Org. Lett.* 2009. № 16. P. 3686-3688.
13. Gupta L., Sunduru N., Verma A., Srivastava S., Gupta S., Goyal N., Chauhan M.S., Donovan L. Synthesis and biological evaluation of new [1,2,4]triazino[5,6-b]indol-3-ylthio-1,3,5-triazines and [1,2,4]triazino[5,6-b]indol-3-ylthio-pyrimidines against. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010. № 45. P. 2359-2365.
14. Kulkarni R.A. The future of pest control and the pesticides industry. *Pure and Appl. Chem.* 1986. B. 58, N 6. P. 917-924.
15. Jones R.W., Palmer R.A. 3,5-Diamino-6-(2-bromophenyl)-1,2,4-triazine dimethanol solvate: An analogue of lamotrigine. *Acta crystallogr. C.* 1996. V.52, №10. P. 2627-2629.
16. Bayd. G., Lindley P., Mitchel J., Nicolaon C. Formation of 1,2,4-triazinium 1-imides from 4-aryl-1-azido-1,3-bis(dimethylamino)-2-azabutenylium salts: Heterocyclic N-imides lacking exocyclic stabilisation. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985. N 21. P. 1523-1524.
17. Hajjem B., Baccor B., Kallel A. Structure of 1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazin-6-one. *Acta crystallogr. C.* 1988. V. 44, N 8. P. 1440-1442.

18. Georges G., Vercauteren D.P., Evvard G. et al. Structural and electronic properties of anticonvulsant drugs in substituted 3-tertiary amino-6-arylpyridazines-1,2,4-triazines and pyrimidines. *J.Chem. Soc. Perkin. Trans. Pt. 2.* 1989. N 5. P. 449-455.
19. Jones R.W., Palmer R.A. A lamotrigine analogue: 3,5-diamino-6-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazine methanol solvate. *Acta crystallogr. C.* 1995. V. 51, N 3. P. 440-442.
20. De Logu A., Palchykovska L. G., Kostina V. G. et al. Novel N-aryl- and N-heteryl phenazine-1-carboxamides as potential agents for the treatment of infections sustained by drug-resistant and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. V. 33, N 3. P. 223-229.
21. Golovan A. V., Nesterova N. V., Zagorodnya S. D. et al. Inhibitors of Epstein-Barr virus reproduction – ribonucleosides of 3-substituted 1,2,4-triazino[5,6-b][1,4]benzothiazines. *Mikrobiol. Zhurn.* 2010. V. 72, N 2. P. 36-42.
22. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін. Протівірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот. *Фармац. журн.* 2008. № 6. С. 79–85.
23. Миронович Л. Н., Промоненков. В. К. 1,2,4-Триазин. *Итоги науки и техники. Серия Органическая химия. М.: ВИНТИ.* 1990. Т. 22. С. 269.
24. Мазь для корекції перебігу запальних процесів. пат. 90983 Україна, А61К 31/4196, А61К 9/06, А61Р 29/00. № а 2009 10356; заявл. 12.10.09; опубл. 10.06.10, Бюл. № 11
25. Pitha J., Vasickowa S. Stretching vibration of N-H Bond in Uracil, its Derivatives and analogues. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1965. V. 30, N5. P. 1792-1798.
26. Шкурко О.П., Гогин Л.Л., Барам С.Г., Панаев В.Б. Электронные эффекты несим-триазильных групп. *Химия гетероцикл. соед.* 1987. N 2. С. 257 – 262.



27. Mironovich, L.M. Reactions of 4-nitroso-1,2,4-triazine with derivatives of hydrazine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1996. V. 32, № 10. P. 1224-1226.
28. Мазитова А.К., Сухарева И.А., Агзамов Р.Р.. Химические превращения 3-меркаптопроизводных несимметричных триазинов. *Башкирский химический журнал.* 2017. Т. 24, № 2. С. 75–80.
29. Konno S., Sagi M., Agata M. et al. Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives - Introduction of Alkyl and Aryl Groups to the 5-position of 1,2,4-triazines. *Heterocycles.* 1986. V.24, N 1. P. 239.
30. Газиева Г.А., Полуобояров П.А., Нелюбина Ю.В.. Синтез имидазо[4,5-е][1,3]тиазоло[3,2-б][1,2,4]триазинов. *Химия гетероцикл. соединений.* 2012. № 9. С. 1483–1490.
31. Tehrani M.B., Forumadi A., Shamsa H.. Spectrophotometric Determination of Trace Hg (II) Using 6-(Anthracen-2-yl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazine-3-tione as a newly Synthesized Reagent. *RES J PHARM BIOL CHEM SCI.* 2012. V. 3, № 4. P. 65-72.
32. Stuskala J., Slouka J., Hejsek M. et al. Synthesis of 2-aryl [1]benzofuro [2,3-е][1,2,4]triazin-3(2H)-ones and their use for preparation of 1-aryl-5-(2-hydroxyphenyl)-6-azauracils. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1997. Vol. 62, №11. P. 1754-1762.
33. Кругленко В.П., Повстяной М.В., Ключев Н.А., Идзиковский В.А. Синтез замещенных имидазо-[1, 2-б]-1,2,4-триазоло-[4, 3-d]-1,2,4-триазепина и 4H-имидазо-[1, 2-б]-1,2,4-триазино-[4, 3-d]-1,2,4-триазепин-7-она. *Химия гетероцикл. соед.* 1997. №10. С. 1420–1421.
34. Кругленко В.П., Градец В.П., Повстяной М.В. Синтез 2-метил-1,2,4-триазоло-[4,3-d]-1,2,4-триазино-[2,3-a]-бензимидазоло и 2-метил-9-фенилимидазо-[1,2-b]-1,2,4-триазоло-[4,3-d]-1,2,4-триазин. *Химия гетероцикл. соед.* 2000. № 1. С.112.

35. 1,2,4-Triazin-5-ones .пат. 4346220 США, МКИ С07Д 253/06, А01 N 43/64. Du Pont de Nemours and Co. - № 526261; заявл. 22.11.74; опубл. 24.08.82; НКИ 544/182.
36. Dornow A., Menzel H., Marx P. Ueber 1,2,4-Triazine. Darstellung einiger neuer s-Triazolo-[3,2-c]-as-triazine. *Chem. Ber.* 1964. Bd. 97, H.8. S. 2173-2179.
37. Verfahren zur Herstellung von 4-Methyl-5-охо-3-thioхо-tetrahydro-1,2,4-triazinen пат. 3134230 ФРГ, МКИ С07Д 253/06. Bayer A.G. № P 3134230.7; заявл. 29.08.81; опубл. 10.03.83.
38. Липиньска Т., Брановска Д., Рыкова А. 1,2,4-триазины в органическом синтезе. *Химия гетероцикл. соед.* 1999. № 3. С. 381–389.
39. Chupakhin O., Rusinov V., Beresnev D., Neunhoeffer H. Reactions of 1,2,4-Triazin-5(2H)-ones with Phenols and Aromatic Amines. *J. Heterocyclic Chem.* 1997. Vol. 34, № 2. P.573-578.
40. Verfahren zur Herstellung von praktisch isomerenfrei 4-Amino-3-ethylthio-6-tert-butyl-1,2,4-triazin-5-on. пат. 3339858 ФРГ, МКИ С07Д 253/06, А01 N 43/64. Bayer A.G. -№ P3339858.5; заявл. 4.11.83.; опубл. 15.05.85.
41. Kurasawa Y., Kanoh M., Kamigaki X.. Facile synthesis and antifungal activity of 3-substituted 4-amino-8-ethoxycarbonylpyrazolo [5,1-c][1,2,4]-triazines and pyrazolo [1', 5':3,4] [1,2,4]triazino[5,6-b][1,5]benzodiazepines. *J.Heterocycl. Chem.* 1988. Vol. 25, N 3. P. 1015-1018.
42. Русинов В.Л., Чупахин О.Н. Превращение 1,2,4-триазинов под действием С-нуклеофилов. *Ж. орган. химии.* 1997. Т.33, № 3. С. 327–358.
43. Triazine derivatives and pharmaceutical compositions comprising the same. пат. 4618610 США, МКИ С07Д 253/06. № 603173; заявл. 23.04.84; опубл. 21.10.86; приор. 22.04.83; № 58-72013 (Япония).
44. Bonnand B., Conesse H., Noel J.P. et al. Synthese die cyclopropylmethyl-2-di (paramethoxyphenyl)-5, 6-охо-3-triazine-1,2,4 (14C-3)11. *J. Lab. Comp. and Radiopharmaceuticals.* 1985. Vol. 22, № 1. P. 95-100.

45. Konno S., Sagi M., Yuki Y., Yamanaka H. Studies on as-triazine derivatives. VI. Introduction of aryl groups to the 5-position of 1,2,4-triazines. *Heterocycles*. 1985. Vol. 23, № 11. P. 2807-2810.
46. Gante J., Neunhoeffler H., Schmidt A. Peptide analogue systems. 9. Synthesis of 1,2,4-triazines. 16. Bridged azapeptides u class of novel 1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3(2H)-ones I.. *J.Org. Chem.* 1994. Vol. 59, N 21. P. 6487-6489.
47. Миронович Л.М., Агеева Л.С., Пыхова О.О. Электрофильное замещение в 5-оксо-3-тиоксо-6-фенил2Н,4Н-1,2,4-триазине. *Известия Юго-Западного государственного университета*. 2013. Т. 46, № 1. С. 184–187.
48. Демченко А. М., Ковбаса П. М., Суховеев В. В., Бухтіарова Т. А., Ядловський О. Є. Синтез та властивості похідних (1,3,4)тіадіазоло(2,3-с)(1,2,4)триазину). *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 3. С. 33–37.
49. Миронович Л.М., Костина М.В. Синтез 7-амино-3-трет-бутил-8-*R*-1,4-дигидро-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов. *Журнал органической химии*. 2011. № 12. С.1878–1879.
50. Миронович Л.М., Щербинин Д.В. Диазотирование и формолиз 7-амино-3-трет-бутил-8-*R*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н)-она. *Журнал органической химии*. 2014. № 1. С. 1876–1878.
51. Safieh K.A., Abu Mahthieh A.M., El-Abadelah M.M., Ayoub M.T., Voelter W. Synthesis of 5-substituted 1,3-dimethylpyrazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazines. *Monatshefte fur Chemie-Chemical Monthly*. 2007. № 2. P. 157-160.
52. Wolinska E. Chiral oxazoline ligands containing a 1,2,4-triazine ring and their application in the Cu-catalyzed asymmetric Henry reaction. *Tetrahedron*. 2013. № 69. P. 7269-7278.
53. Nikonov I. L., Kopchuk D. S., Kovalev I. S., Zyryanov G. V., Khasanov A. F., Slepukhin P. A., Rusinov V.L., Chupakhin O. N. Benzynes-mediated rearrangement of 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines into 10-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)pyrido[1,2-*a*]indoles. *Tetrahedron Letters*. 2013. № 54. P.6427-6429.

54. Chen H., Grover S., Yu L., Walker G., Mutlib A. Bioactivation of Lamotrigine in vivo in rat and in vitro in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography, mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem. Res. Toxicol.* 2010. № 23. P. 159-170.
55. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, Anantiepilepticdrug, anditschlorideandnitratesalts. *Acta Crystallographica. Section C: Crystal Structure Communications.* 2009. № 9. P.460-464.
56. Способ получения высокочистого 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина: пат. 2335497 Рос. Федерация. № 2005111751/04; заявл. 18.09.2003; опубл. 10.10.2008, Бюл. № 28.
57. Chang C., Shiah I., Yeh C., Wang T., Chang H. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry.* 2006. № 4. P. 741-744.
58. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, an antiepileptic drug, and its chloride and nitrate salts. *Acta Crystallographica. Section C : Crystal Structure Communications.* 2009. № 9. P.460-464.
59. Nielsen K. A., Dahl M., Wolf P. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine. A pilot investigation. *Epilepsy and Behavior.* 2008. № 13. P.127-130.
60. Ahuja P., Siddiqui N. Anticonvulsant evaluation of clubbed indole-1,2,4-triazine derivatives: synthetic approach. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2014. № 80. P. 509-522.
61. Hassanen J.A., Ashour H. Kh., Zkaria SH. A. Synthesis, biological activity and mass spectra investigation of 1,2,4- triazino[2,1-a]1,2,4-triazine derivatives. *Der. Pharma Chemica.* 2012. № 4. P. 2091-2106.
62. El-Hady H. A., El-Sakka S. S. Syntheses and antitumor activity of some 1,2,4-triazine derivatives. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology.* 2014. № 4. P. 10854-10860.

63. Способ борьбы с сорными растениями, гербицидная композиция и синергист, повышающий активность гербицидов: пат. 2130260 Рос. Федерация. № 98101615/04; заявл. 12.01.1998; опубл. 20.05.1999.

64. Jacobsen C. S., Keur P., Iversen B. V., Rosenberg P., Barlebo H. C., Torp S. Variation of MCPA, metribuzine, methyltriazine-amine and glyphosate degradation, sorption, mineralization and leaching in different soil horizons. *Environmental Pollution*. 2008. V. 156, № 3. P. 794-802.

65. Skurlatov Yu. I., Zaitseva N. I., Shtamm E. V., Baikova I. S., Semenyak L. V. New-generation pesticides as a factor of chemical hazard to aquatic ecosystems. *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2015. № 3. P. 490-497.

66. Paul M. P., White Jr. M., Potter T. L., Lima I. M. Sugarcane and pinewood biochar effects on activity and aerobic soil dissipation of metribuzin and pendimethalin. *Original Research Article Industrial Crops and Products*. 2015. № 15. P. 737-744.

67. Owen W. J., Sullenberger M. T., Loso M. R., Meyer K. G., Slanec T. J. Synthesis and antifungal activity of 3-aryl-1,2,4-triazin-6-one derivatives. *Pest Manag Sci*. 2015. № 71. P. 83–90.

68. Badawy M., Nasr H., Rabea E. Toxicity and biochemical changes in the honey bee *Apis mellifera* exposed to four insecticides under laboratory conditions. *Apidologie*. 2015. № 2. P. 177-193.

69. Preti D., Baraldi P. G., Moorman A. R., Borea P. A. History and Perspectives of A2A Adenosine Receptor Antagonists as Potential Therapeutic Agents. *Medicinal Research Reviews*. 2015. № 4. P. 790-848.

70. Pugazhendhy S., Shrivastava P. K., Sinha S. K., Shrivastava S. K. Lamotrigine-dextran conjugates-synthesis, characterization, and biological evaluation. *Med. Chem. Res*. 2011. № 5. P. 595-600.

71. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, Anantiepilepticdrug, and its chloride and nitrate salts Acta Crystallographica. *Section C: Crystal Structure Communications*. 2009. №9. P.460-464.

72. Wang X., Wang B. H., Zhang X., Yu S., Huang X., Zhang J., Tian C., Lang S. Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015. Vol. 138. P. 1-7.

73. Chuan-Chia Chang, I-Shin Shiah, Chin-Bin Yeh, Tzong-Shi Wang, Hsin-An Chang Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. №4. P. 741-744.

74. Abd El-Moneim M., Hasanen J. A., El-Deen I. M., Abd El-Fattah W. Synthesis of fused 1,2,4-triazines as potential antimicrobial and antitumor agents. *Res. Chem. Intermed.* 2015. № 6. P. 3543-3561.

75. Hamama W. S., Gouda M. A., Badr M. H., Zoorob H. H. Synthesis, antioxidant, and antitumor evaluation of certain new N-substituted-2-amino-1,3,4-thiadiazoles. *Med. Chem. Res.* 2013. № 8. P. 3556-3565.

76. El-Sayed W. A., Nassar I. F., Abdel-Rahman A. A Synthesis and antitumor activity of new 1,2,4-triazine and [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazine derivatives and their thioglycoside and acyclic C-nucleoside analogs. *J. Heterocyclic Chem.* 2014. № 1. P. 135–143.

77. Novelli F., Sparatore F. Spiro[1,2,4-benzotriazine-3(4H),4'-(1'-substituted)piperidines] and related compounds as ligands for sigma receptors. *Il Farmaco*. 2002. № 57. P. 871-882.

78. Irannejad H., Nadri H., Naderi N., Rezaeian S. Anticonvulsant activity of 1,2,4-triazine derivatives with pyridyl side chain: synthesis, biological, and computational study. *Med. Chem. Res.* 2015. №6. P. 2505-2513.

79. Irannejad H., Naderi N., Emami S., Ghadikolaei R. Q., Foroumadi A. Microwave-assisted synthesis and anticonvulsant activity of

5,6-bisaryl-1,2,4-triazine-3-thiol derivatives. *Med. Chem. Res.* 2014. № 5. P. 2503-2514.

80. Gouda M. A. Synthesis and antioxidant evaluation of some new pyridopyrazolotriazine derivatives *J. Heterocyclic Chem.* 2014. № 1. P. 1-10.

81. Singh K., Raparia S., Surain P. Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of 4-(4-cyanobenzylideneamino)-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine: synthesis, characterization and biological studies. *Med. Chem. Res.* 2014. № 12. P. 101-113.

82. Singh K., Pandey O., Sengupta S. Synthesis, spectral characterization and biological activity of zinc(II) complexes with 3-substituted phenyl-4-amino-5-hydrazino-1,2,4-triazine. *Schiff bases Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2012. № 1. P. 1-6.

83. Refat M. S., El-Deen I. M., El-Garib M. S., Abd El-Fattah W. Spectroscopic and anticancer studies on new synthesized copper(II) and manganese(II) complexes with 1,2,4-triazines thiosemicarbazide. *Russian Journal of General Chemistry.* 2015. № 3. P. 692-707.

84. El-Sayed A. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4- b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents. *Eur J. Med. Chem.* 2009. № 11. P. 4385-439.

85. Adly O. M., Emara A.A. Spectroscopic and biological studies of new binuclear metal complexes of a tridentate ONS hydrazone ligand derived from 4-amino-6-methyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-one and 4,6-diacetylresorcinol. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2014. № 11. P. 91-101.

86. Patel L.M., Chikhaliya K.H., Desai P.S. Synthesis of substituted s-triazine derivatives and studies of their antimicrobial activities. *J. Indian Chem. Soc.* 2005. № 1. P. 83-85.

87. Astakhina V., Voievudskyi M., Kharchenko O., Novikov V., Komarovska E. Synthesis and biological activity of novel ethyl esters of 4-R-6,8-

dimethyl-1-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazine-7-carboxylic acids. *J. Heterocyclic Chem.* 2015. № 2 P. 171–178.

88. Русинов В.Л., Сапожникова И. М., Уломский Е.Н., Медведева Н.Р. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитротриазолотриазинах как модель потенциального взаимодействия с цистеинсодержащими белками. *Химия гетероциклических соединений.* 2015. № 3. С. 275-280.

89. Sztanke K., Markowski W., Swieboda R., Polak B. Lipophilicity of novel antitumour and analgesic active 8-aryl-2,6,7,8-tetrahydroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazine-3,4-dione derivatives determined by reversed-phase HPLC and computational methods. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010. №. 6. P. 2644-2649.

90. Irannejada H., Sharifzadeh M., Shafiee A., Aminia M., Khodagholib F., Ansaria N., Khoramian S. Synthesis and in vitro evaluation of novel 1,2,4-triazine derivatives as neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2010. № 12. P. 4224-4230.

91. Hallero J., Ekberg C., Foreman M., Lofstro E., Aneheim E. E. Stability of phenyl trifluoromethyl sulfone as diluent in a grouped actinide extraction process. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 2015. № 1. P. 287-291.

92. Denecke M. A. Actinide speciation using synchrotron-based methods. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 2015. № 2. P. 1339-1343.

93. Ning S., Wang X., Liu R., Wei Y., He L., Tang F. Evaluation of Me<sub>2</sub>-CA-BTP/SiO<sub>2</sub>-P adsorbent for the separation of minor actinides from simulated HLLW. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 2015. № 3. P. 2011-2017.

94. Banerjee A. G., Das N., Shengule S. A., Srivastava R. S., Shrivastava S. K. Synthesis, characterization, evaluation and molecular dynamics studies of 5, 6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one derivatives bearing 5-substituted



1,3,4-oxadiazole as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. of Medicinal Chemistry*. 2015. № 28. P. 81-95.

95. Dugar S., Hollinger F. P., Kuila B., Arora R., Sen S., Mahajan D. Synthesis and evaluation of pyrrolotriazine based molecules as PI3 kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015. № 16. P. 3142-3146.

96. Mojzych M., Ceruso M., Bielawska A., Bielawski K., Fornal E., Supuran C.T. New pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazine sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. № 13. P. 3674-3680.

97. Sztanke M., Rzymowska J., Sztanke K. Synthesis, structure elucidation and identification of antiproliferative activities of a novel class of thiophene bioisosteres bearing the privileged 7,8-dihydroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-4(6H)-one scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. № 13. P. 3448-3456.

98. Mojzych M., Dolashki A., Voelter W. Synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazine sulfonamides, novel Sildenafil analogs with tyrosinase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014. № 23. P. 6616-6624.

99. Gut J., Prystas M. Componenten der Nucleinsanzen und ihre analoge. Synthese einiger 5-substituierter 6-azauracil-derivate. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1959. №9. P.2986-2991.

100. Миронович Л.М., Лепина И.М., Лях Е.Г., Громова Я.Б. Синтез производных акридина в условиях микроволнового излучения. *Известия ЮЗГУ. Серия Физика и химия*. 2014. № 1. С. 38-41.

101. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР- и масс-спектрологии в органической химии. М.: МГУ, 1979. 240 с.

102. Joshi K.C., Chand P. A novel tetracyclic ring system. 10H-Tetrazolo[5',1':3,4][1,2,4]triazino[5,6-b]indole. *J. Heterocyclic Chem.* 2009. № 17. P. 1783-1784.

103. Диденко В.В., Леденёва И.В., Шестаков А.С., Шихалиев Х.С. Синтез и превращения новых пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. 2. Строение

продукта взаимодействия пиразол-3(5)-дiazониевой соли с бензоилацетоном. *Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация.* 2010. №1. С.7 – 10.

104. Montagnat O., Ban K., Duffy S., Khakham Y., Avery V., Hughes A. 3-Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2010. № 20. P.6024-6029.

105. Rykowski A. Synthesis of 1,2,4-triazin-3-yl trimethylammonium chlorides and 3-methansulfonyl-1,2,4-triazines. *Pol. J. Chem.* 1983. Vol. 57, N 4-6. P. 631-635.

106. Heravi M.M., Rabiee M., Bolurtchian S.M. A new synthesis of fused 1,2,4-triazinones: Thiasolo [3,2-b]-1,2,4-triazinone and 1,3-thiazino-[3,2-b][1,2,4]-triazinone. *Indian J. Heterocycl. Chem.* 2000. Vol.10, N 1. P.77-78.

107. Alekseyev V. V., Lagoda I. V., Yakimovich S. I., Yegorova M. B. 1,2,4-Triazine – products of reaction of thiocarbohydrazide and its alkyl(aryl)-substitued derivatives with 1,2-dicarbonyl compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2010. № 8. P. 1202.

108. Heravi M.M., Benstitiha Y.Sh., Shoar R.H. et al. Reaction of dimethylacetylene-dicarboxylate with triazinone. *Phosphorus.Sulfur Silicon Relat.Elem.* 2000. N 165. P.255-289.

109. Chupakhin O.N., Kozhevnikov V.N., Prokhorov A.M. et al. The amidine rearrangement in 5-amino-6-aryl-1,2,4-triazine-4-oxides initiated by hydroxylamine. *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41, N 38. P.7379-7382.

110. Gupta L., Sunduru N., Verma A., Srivastava S., Gupta S., Goyal N., Chauhan M.S., Donovan L. Synthesis and biological evaluation of new [1,2,4]triazino[5,6-b]indol-3-ylthio-1,3,5-triazines and [1,2,4]triazino[5,6-b]indol-3-ylthio-pyrimidines against. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010. № 45. P. 2359-2365.

111. Chupakhin O. N., Rusinov G. L., Itsikson N. A., Beresnev D. G., Fedorova O. V., Ovchinnikova I. G. New 1,2,4-triazine-containing podands:

synthesis and properties. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2004. № 10. P. 2308-2313.

112. Мазитова А. К., Сухарева И. А., Аминова Г. Ф., Галиева Д. Р. Исследование методов синтеза 1,2,4-аминотриазинов. *Башкирский химический журнал*. 2007. №2. С. 25-29.

113. Hashim S. F., Ibrahim N., Yaacob W.A. Synthesis, antibacterial activity and cytotoxicity of new fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine derivatives from new 5-aminopyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. № 64. P. 464-476.

114. Mojzych M. Subertová V., Bielawska A., Bielawski K., Bazgier V. Synthesis and kinase inhibitory activity of new sulfonamide derivatives of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. № 78. P.217-224.

115. Shawali A. S. A new convenient synthesis of 3-hetaryl-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines. *Journal of Advanced Research*. 2012. №3. P.185-188.

116. Wang M., Gao M., Zheng Q. H. Synthesis of carbon-11-labeled 4-(phenylamino)-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine derivatives as new potential PET tracers for imaging of  $\rho 38\alpha$  mitogen-activated protein kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014. № 24. P. 3700-3005.

117. Ogan M. D., Tran S. B., Rinehart J. K. Synthesis of [ $^{13}\text{C}$  4,  $^{15}\text{N}$  2]pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazinone. *Journal of Label Compounds Radiopharmaceutical*. 2006. № 49. P. 139-145.

118. Egorov I. N., Rusinov V. L., Slepukhin P. A., Chupakhin O. N. Synthesis and crystal structure of (S)-2-((S)-2-(N-Ts-Amino)-3-methylbutanoyl)-3-(1H-indol-3-yl)-6-phenyl-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-one. *J Chem. Crystallogr*. 2010. № 40. P. 387-390.

119. Ungoren S. H., Dilekoglu E., Chinese I. K. Synthesis of pyrazine-2,3-dicarbonitrile and 1,2,4-triazine-5(4H)-one derivatives from furan-2,3-diones. *Chemical Letters*. 2013. № 24. P. 1130-1133.

120. Branowska D., Olender E., Rykowski A. Palladium-catalyzed cross-coupling of 5-acyl and 5-formyl-1,2,4-triazines and their derivatives with heteroaromatic tin compounds. *Tetrahedron*. 2014. P. 1-6.

121. Joshi K.C., Chand P. A novel tetracyclic ring system. 10H-Tetrazolo[5',1':3,4][1,2,4]triazino[5,6-b]indole. *J. Heterocyclic Chem.* 2009. № 17. P. 1783-1784

122. Novodvorskyi Y.N., Tychenko O.O., Sukhoveev V.V., Komarov I.V. Synthesis and properties of derivative 4-amino-6-treat-butyl-3-methylthio-1,2,4-triazin-5(4H)-on in reactions with secondary amines. *Праці III Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні проблеми природничих наук: теорія, практика, освітні новації» (до 85-річчя природничо-географічного факультету)*: матеріали доповідей. Г.Г.Сенченко. Ніжин: НДУ імені Миколи Гоголя. 2018. С. 324.

123. Новодворський Е.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* : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України. (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.). у 2 т. А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 75.