

**Міністерство освіти і науки України**  
**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**  
**Факультет природничо-географічних і точних наук**  
**Кафедра хімії та фармації**

Освітньо-професійна програма:  
*Хімія, медична і фармацевтична хімія*  
Спеціальність: *102 Хімія*

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на здобуття освітнього ступеня магістр

**Синтез та властивості похідних**

**2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину**

студента **Близнюка Олега Михайловича**

Науковий керівник: кандидат хімічних наук,

Доцент **Москаленко Олег Вадимович**

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор **Демченко Анатолій Михайлович**

**Рецензенти:** доцент кафедри хімії, технологій та фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка канд.фарм.наук **Янченко В.О.;**

доцент кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, канд.хім.наук,

**Циганков С.А.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«17» грудня 2021 р. \_\_\_\_\_/В.В. Суховєєв/

## Зміст

Вступ.....	4
<b>РОЗДІЛ I. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ</b>	
1.1. Характеристика будови та реакційної здатності 1,3,5-триазину та його похідних .....	7
1.2. Одержання 1,3,5-триазину та похідних на його основі .....	10
1.3. Хімічні властивості 1,3,5-триазину та напрямки синтезу похідних на його основі .....	15
1.4. Фармакологічна активність похідних 1,3,5-триазину .....	19
1.5. Постановка задачі .....	26
<b>РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ</b>	
2.1. Матеріали .....	27
2.2. Хімічний аналіз .....	27
2.3. Характеристика об'єкту дослідження .....	28
2.4. Комп'ютерне моделювання противірусної активності.....	32
<b>РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ГІДРАЗИНО-4,6-ДІЕТИЛАМІНО-1,3,5-ТРИАЗИНУ</b>	
3.1. Синтез похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину.....	33
3.2. Коефіцієнти ліофільності одержаних сполук.....	40
3.3. Дослідження противірусної активності похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину .....	41
ВИСНОВКИ.....	43
ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ .....	44

### Умовні позначення

COVID-19	Коронавірусна хвороба 2019
MERS-CoV	Вірус близькосхідного респіраторного синдрому
SARS-CoV	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому
SARS-CoV-2	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому-2
ORF	Відкриті рамки зчитування
3CLpro	хімотрипсин-подібна протеаза
Mpro	Основна протеаза
PLpro	Папаїн-подібна протеаза
nsp	Неструктурні білки
ACE2	Ангіотензин-перетворюючий фермент 2
MD	Молекулярна динаміка
PDB	Банк даних білка
DMFA	Диметилформамід
DMSO	Диметилсульфоксид
THF	Тетрагідрофуран

## Вступ

**Актуальність дослідження.** Спалахи пандемій супроводжують людство протягом всієї історії його існування [1], тому боротьба з ними є актуальною проблемою сучасності. Наявний асортимент лікарських засобів не відповідає сучасним реаліям у зв'язку з високою резистентністю до існуючих штамів [2, 3].

На сьогодні пандемія, яка викликана SARS-CoV-2, є проблемою планетарного масштабу [4], оскільки відсутній імунітет щодо SARS-CoV-2 (COVID-19) [5]. Вакцинування населення, як один із способів боротьби з SARS-CoV-2, дозволяє запобігти поширенню інфекції, але не є панацеєю щодо COVID-19, оскільки мають місце мутації вірусу, які призводять до сезонних повторень вакцинацій. Окрім того, присутні ряд недоліків (великий список групи ризику, яким вона протипоказана; алергічні реакції; тромбоз тощо) [6, 7]. Тому, існує нагальна потреба для створення нових противірусних препаратів [8], оскільки селективні препарати не є ефективними, навіть якщо вони виявляють високу гарну інгібуючу активність щодо певної мішені [9, 10]. Отже, пошук нових хімічних субстанцій для розробки терапевтичних засобів, що виявляють противірусну активність, є актуальним завданням фармації.

**Мета роботи** – синтез та властивості похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину та молекулярний докінг на мішенях вірусу SARS-CoV-2.

### **Завдання дослідження:**

- здійснити огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи;
- синтезувати похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину та дослідити фізико-хімічні та спектральні властивості синтезованих сполук;
- провести молекулярний докінг на мішенях вірусу SARS-CoV-2 похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину;

– відібрати перспективні речовини для подальших біологічних досліджень.

**Об’єкт дослідження** – похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину.

**Предмет дослідження** – синтез та противірусна дія похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину.

**Методи дослідження** – хімічний синтез, молекулярне стикування *in silico*, статистичні розрахунки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Синтезовано нові похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину. Підтверджено їх будову методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом. Змодельовано *in silico* противірусну активність синтезованих сполук щодо вірусу SARS-CoV-2.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати підтверджують високу антивірусну активність синтезованих нових похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину щодо вірусу SARS-CoV-2 та свідчать про доцільність подальших досліджень у цьому напрямку з метою пошуку нових лікарських засобів щодо вірусу SARS-CoV-2.

**Особистий внесок дослідника.** Проведено огляд наукової літератури, виконано експериментальну частину роботи на базі відділу медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Молекулярний докінг проведено у рамках міжнародної програми E4C (Exscalate 4CoV), укладеної між Інститутом фармакології та токсикології НАМН України та Європейським науковим консорціумом. Ідея розробки належить науковому керівнику. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились сумісно з керівником.

Здобувач висловлює вдячність науковому консультанту професору, доктору фармацевтичних наук Демченку А. М., за надану консультаційну

допомогу щодо організації проведення синтезу та інтерпретації одержаних результатів.

**Апробація результатів досліджень.** Результати досліджень апробовано на Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції "Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії" (Харків, 26 листопада 2020 р.), V Міжнародній науково-практичній конференції "Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів" (Харків, 11-12 березня 2021 року), Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції присвяченій 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ "Сучасні аспекти створення лікарських засобів" (Харків, 16 квітня 2021 р.), VIII Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених "Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації" (Ніжин, 23 квітня 2021 р.), III науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю "Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації" (Харків, 12 травня 2021 р.).

**Публікації.** За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано 5 тез доповідей на міжнародних конференціях.

**Структура та об'єм магістерської роботи.** Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літературних джерел, матеріалів і методів досліджень, експериментальної синтетичної та біологічної частин, що включає виклад отриманих результатів та їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, до складу якого входить 99 найменувань.

Кваліфікаційна робота налічує 54 сторінок друкованого тексту, проілюстрована трьома таблицями.

## РОЗДІЛ І. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ (огляд літератури)

### 1.1. Характеристика будови та реакційної здатності 1,3,5-триазину та його похідних.

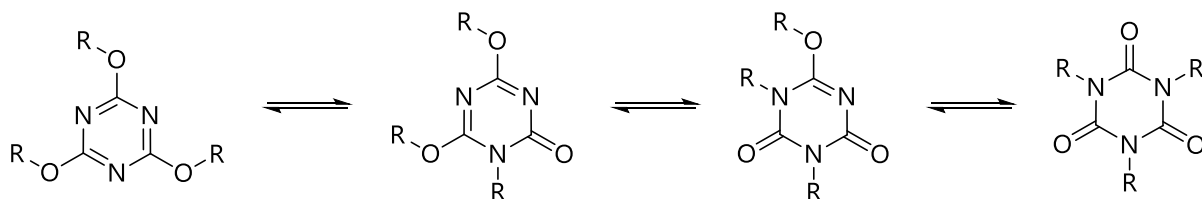
1,3,5-Триазин або s-триазин – органічна сполука, що містить шестичленне гетероциклічне ароматичне кільце, що складається з трьох атомів Карбону та трьох атомів Нітрогену. Атоми у триазинових кільцях аналогічні атомам у бензенових кільцях, що свідчить про ароматичність триазину. Похідні 1,3,5-триазину були широко вивчені як теоретично, так і експериментально. 1,3,5-Триазинове кільце відоме як важливий кон'югований гетероцикл, електронні властивості якого демонструють незначні відмінності від властивостей бензену через почергове заміщення груп С–Н атомами Нітрогену. Авторами [11–13] встановлено ІЧ та КР спектри, електронні спектри (методом повного активного простору (CASSCF)), а у роботах [13–15] реалізовано підходи щодо розрахунку силового поля 1,3,5-триазину. Аналіз одержаних даних показав: довжина зв'язку С–N = 1,338А, С–Н = 1,106А, кут зв'язку CNC = 113,9, NCN = 126,1, HCN = 116,9.

У роботі [16] описано розрахункове дослідження стабільності, енергії гомодесмотичної стабілізації, розподілу електронів та магнітного кільцевого струму 1,3,5-триазину. Авторами [17] розраховано теплоту утворення 1,3,5-триазину. Крім того, розрахунок енергії приєднання одного еквівалента Гідрогену свідчить, що 1,3,5-триазин має меншу резонансну енергію, ніж бензен, піридин, піразин та піримідин [18]. Застосовуючи напівемпіричні розрахунки для порівняльного дослідження структурних параметрів, авторами [19] проаналізовано 1,3,5-триазин та його аміно похідні. Показано, що введення аміногруп у положення 2- та 4 не спотворює кільце, але АМ1 виявило, що амінозамісники у 2- та 4-положеннях впливають на довжину зв'язку, але кут залишається незмінним.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  1,3,5-триазину досить прості [20]. Хімічні зсуви кільцевих протонів становлять від 1 до 2 ppm від протонів бензену внаслідок дії атомів

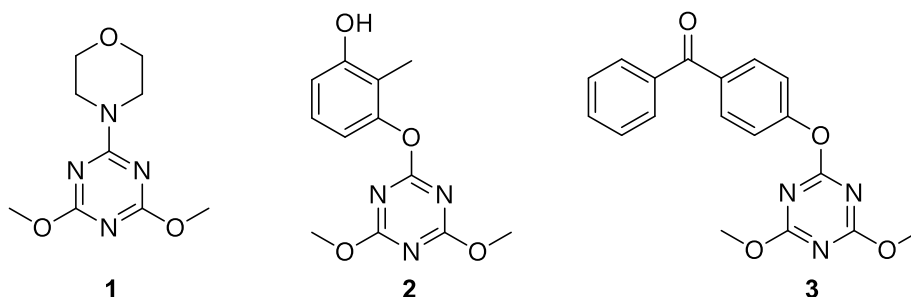
Нітрогену у кільці. Замісники, що є донорами електронів, приводять до незначних зсувів вгору [21–23]. ЯМР  $^{15}\text{N}$  спектроскопію використано для вивчення внутрішнього обертання та структурної інформації 1,3,5-триазину [24].

Авторами [25] методами ЯМР  $^1\text{H}$ , ІЧ, УФ та рентгенівського випромінювання досліджено таутомерію 1,3,5-триазину. Встановлено, що ціанурова кислота існує у формі триоксо:



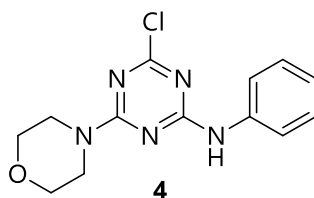
Загалом, похідні триазину, що містять атоми Оксигену або Сульфуру у положеннях 2, 4 та/або 3, існують у формі оксо/тіоксо замість форми  $\text{OH}/\text{SH}$ . На відміну від цього, меламін **8** існує переважно у формі триаміно. У газовій фазі переважає гідроксотаутомер 1,3,5-триазину. Розрахунки *ab initio* дозволили встановити, що гідроксильний таутомер за енергією на  $4,82 \text{ ккал моль}^{-1}$  нижчий, ніж карбонільний [26].

У дослідженні [27] описано кристалічну структуру похідних 2,4-диметокси-1,3,5-триазину. Показано, що у сполуці **1** морфоліновий фрагмент, щодо двох метокси-груп, набуває конформації стільця, а молекула диметокситриазину – метелика. У сполуці **2** диметокситриазиновий фрагмент набуває пропелерної конформації щодо метокси-груп, і молекули утворюють димери, які з'єднані водневим зв'язком  $\text{O}\dots\text{HN}$ . Кетон **3**, кристалізується з двома кристалографічно незалежними молекулами в асиметричному блоці, які набувають різних конформацій між фенілкетоновими та триазиновими фрагментами.

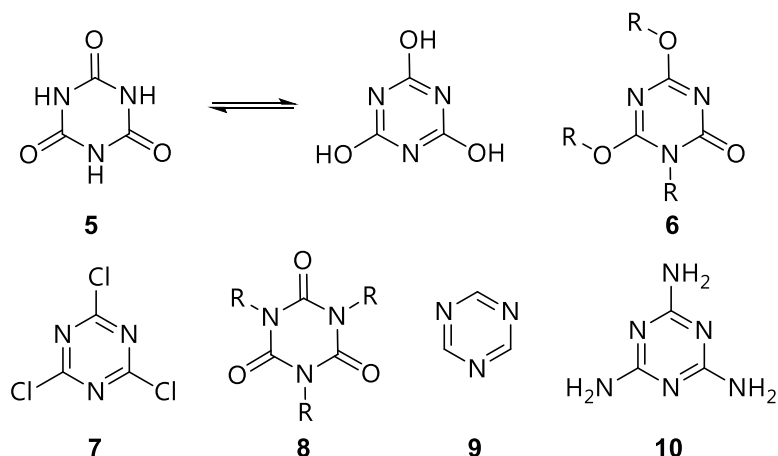




У кристалічній структурі аміну **4** є міжмолекулярні N...НО водневі зв'язки, які утворюють нескінченні ланцюги, а морфолінове кільце набуває конфігурації стільця [28].



1,3,5-Триазин утворює похідні, що знайшли широке застосування як фармацевтичні препарати та гербіциди. Серед них можна відмітити ціанурову кислоту (СУА; 2,4,6-тригідрокси-1,3,5-триазин **5**), ціанурати (2,4,6-триалкокси-1,3,5-триазини **6**), ціанурилхлорид (2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин **7**), ізоціанурати (1,3,5-триалкіл-1,3,5-триазин-2,4,6-тріони **8**). Гетероцикли нумеруються, починаючи з гетероатому, отже, 1,3,5-триазин **9** [29].

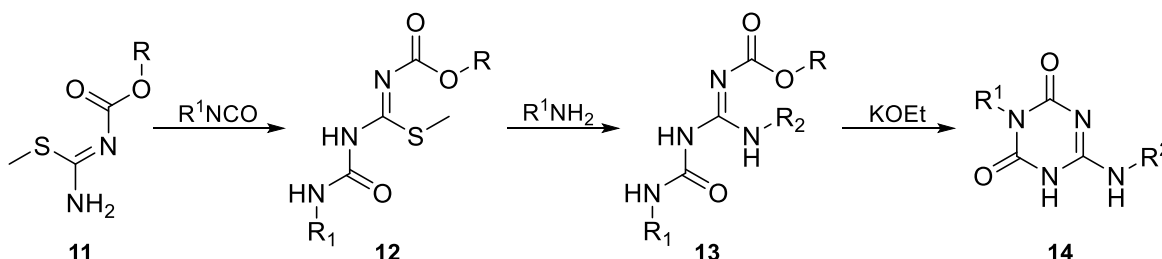


Найбільшого поширення серед похідних 1,3,5-триазину має 2,4,6-триаміно-1,3,5-триазин **10** – меламін або ціанурамід (СУА, 1,3,5-триазинетріол, s-триазинетріол, 1,3,5-триазин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон, s-триазинетріон, трикарбамід, ізоціанурова кислота) – стабільна, безбарвна тверда речовина.

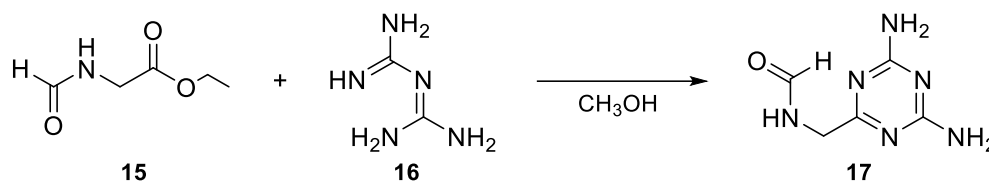
Більшість 1,3,5-триазину є твердими речовинами при кімнатній температурі. Ціанурова кислота **5**, тіоціанурова кислота та меламін плавляться при температурі вище 300 °С завдяки міцному міжмолекулярному водневому зв'язку. 1,3,5-триазини розпадаються на синільну кислоту при термічних ( $T > 600$  °С) та фотохімічних умовах.

## 1.2. Одержання 1,3,5-триазину та похідних на його основі.

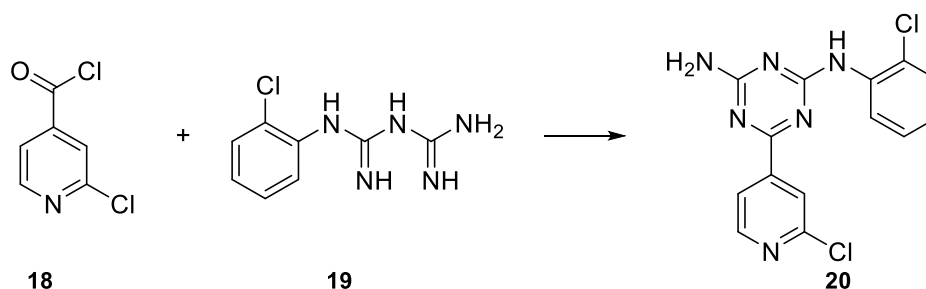
У результаті взаємодії зв'язаної із смолою S-метилізотіосечовини **11** з ізоціанатами утворюються іміносечовини **12**, які реагують з амінами, з утворенням відповідних гуанідинів **13**. Шляхом внутрішньомолекулярного циклізаційного розщеплення гуанідинів, каталізатор – калій етоксид, одержано 6-аміно-1,3,5-триазин-2,4-діони **14** з високим виходом та чистотою [30].



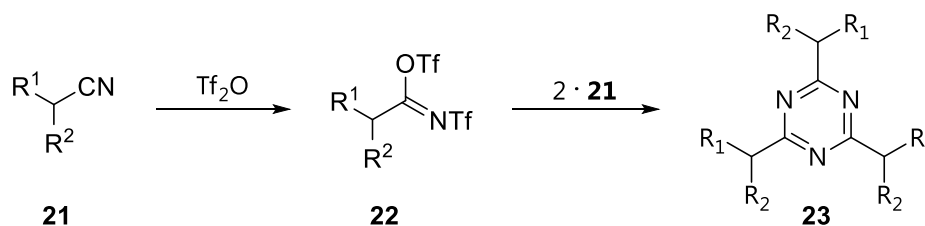
Конденсацією етилового естеру N-формилгліцину **15** з бігуанідом **16** у метанольному розчині одержано похідне триазину **17** [31].



Циклоконденсацією **18** з (3-хлорфеніл)бігуанідом **19** одержано N-2-(3-хлорфеніл)-6-(2-хлорпіридин-4-іл)-1,3,5-триазин-2,4-діамін **20** [32].

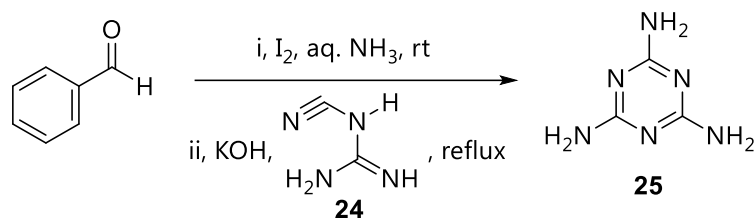


Авторами [33] встановлено, що діалкілціанаміди, арилнітрили та тіоціанати **21** циклотримеризуються за м'яких умов. Реакція включає утворення проміжних сполук **22**, які реагують з двома молекулами ціанаміду, з утворенням **23**.

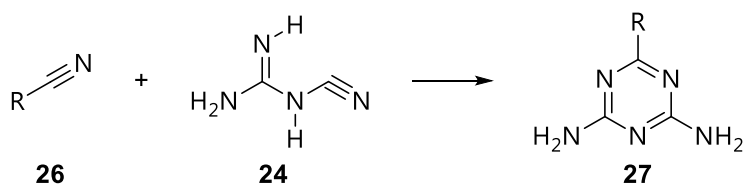


$R^1, R^2 = \text{CH}_3, -(\text{CH}_2)_5-, -(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2-, -(\text{CH}_2)_4-$

Найбільш зручний синтез 2,4-діаміотриазину – приєднання нітрильних сполук. Бензонітрил, як проміжну сполуку реакції бензальдегіду із сумішшю I<sub>2</sub> у водному розчині амоніаку *in situ*, обробляли **24**, з одержанням **25** [34].

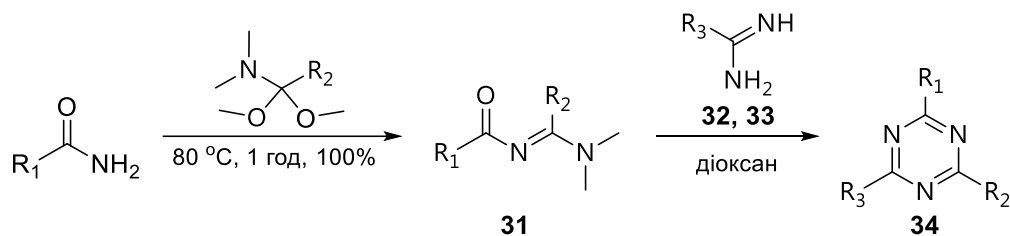


Сполуки **27-30** одержано конденсацією нітрилу **26** з диціандіамідом **24**. 6-(Гідроксиметил)-2,4-діаміно-1,3,5-триазин **30** одержано за Сімсом шляхом захисту гліколонітрилу бутилвініловим естером, з подальшим перетворенням у 2,4-діаміотриазин та зняттям захисту з карбоксильної групи [35].

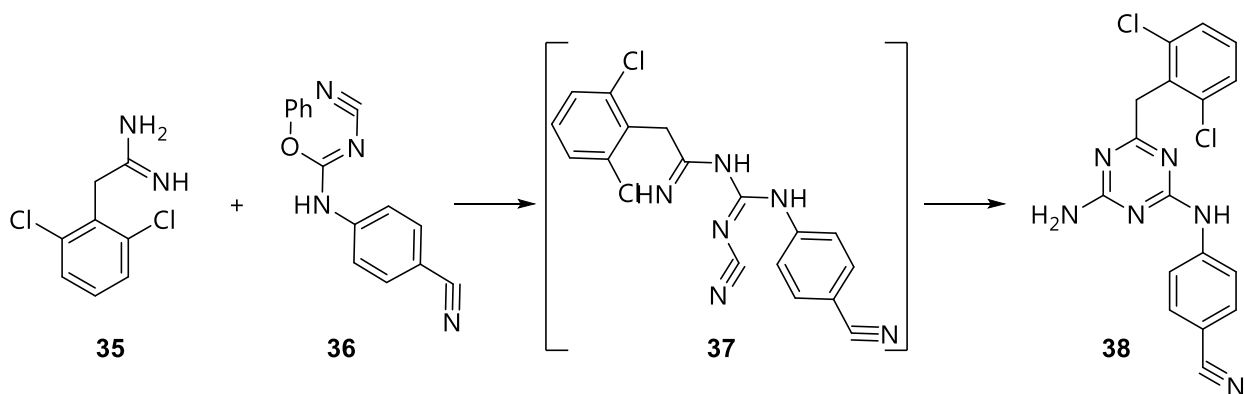


27: R = CH<sub>3</sub>; 28: R = *n*-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; 29: R = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>; 30: R = CH<sub>2</sub>OH.

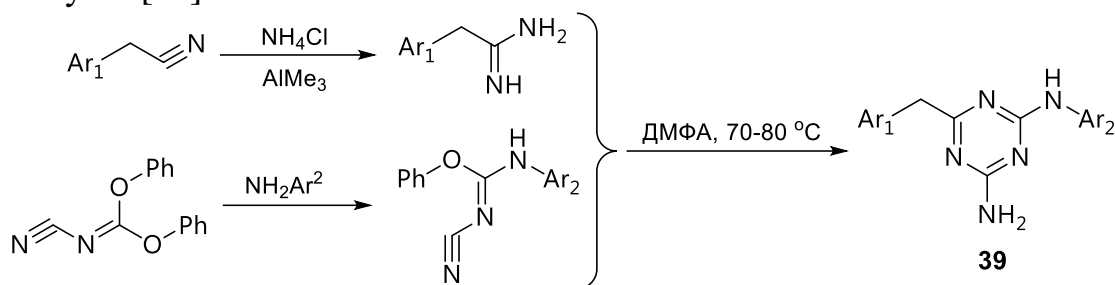
Циклізації ациламідів **31** з амідом **32** або гуанідом **33** в апротонних розчинниках одержано похідні 1,3,5-триазину **34** [36].



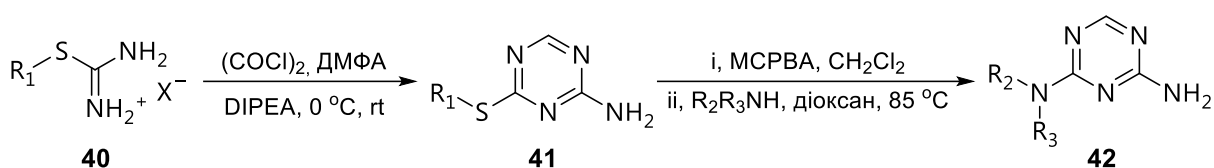
Реакція амідину **35** з N-ціано-О-фенілізосечовиною **36** призводить до утворення **38**, а не передбачуваного **37** [37].



Реакцію, якою отримано **38**, було трансформовано для синтезу аналогів триазину **39** [37].

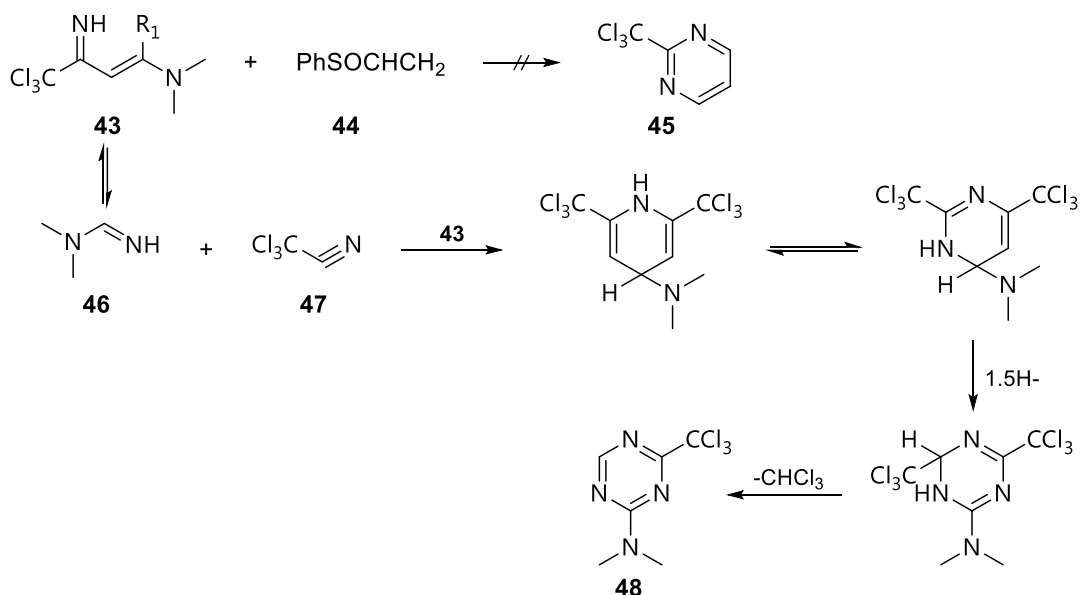


Авторами [38] запропоновано метод одержання 2,6-двозаміщених триазину **41** каталітичною циклізацією відповідних солей тіоуронію **40**.

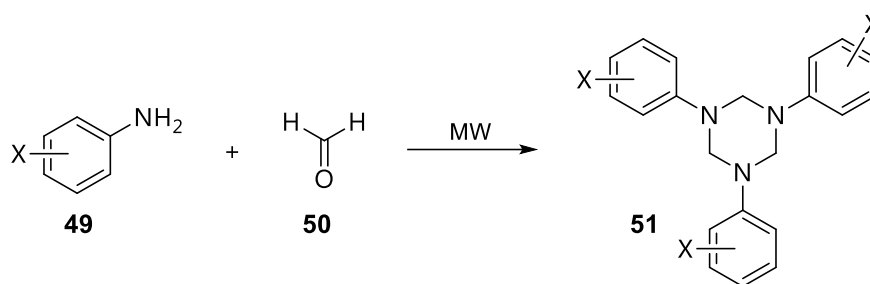


Даний метод дозволяє замінити **41** на інші реагенти, тому він є ефективним щодо синтезу 2,6-дизаміщених триазину **42** [38].

Спроба синтезу 2-(трихлорметил)піримідину **45** із **43** та фенілвінілсульфоксиду **44** не вдалася, і отримано 2-(трихлорметил)-4-(диметиламіно)-1,3,5-триазин **48**. Можливо ця сполука є продуктом часткової фрагментації **43** до N,N-диметилформамідину **46** та трихлорацетонітрилу **47** [39].

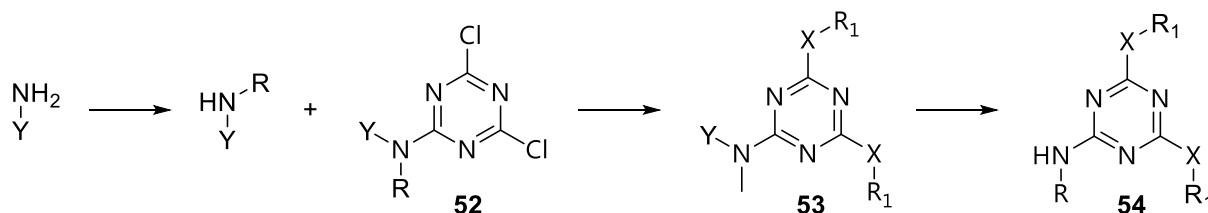


Авторами [40] описано синтез фторованих 1,3,5-триарилгексагідро-1,3,5-триазину **51** шляхом конденсації фторованих амінів **49** з формальдегідом **50** при мікрохвильовому опроміненні у воді [41].



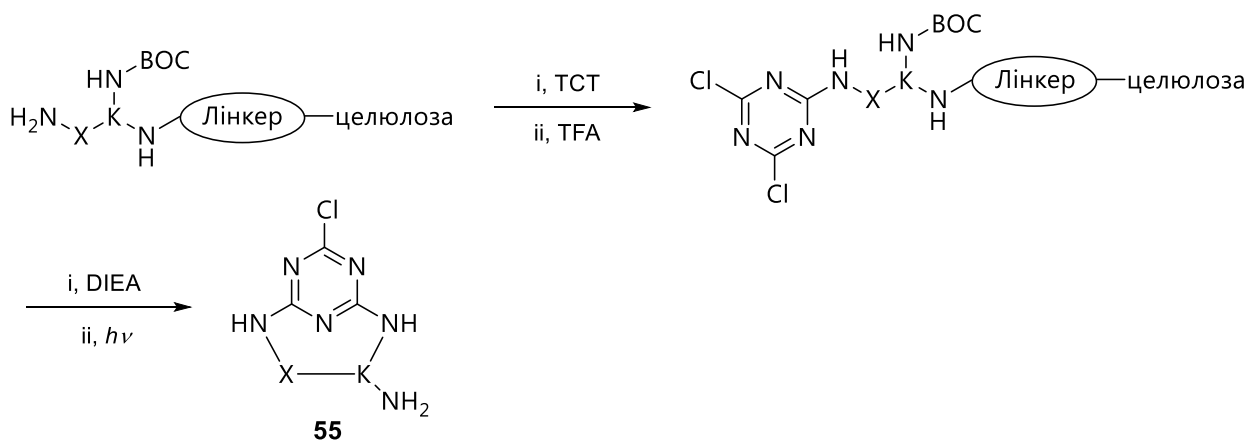
a: X = 3-F b: X = 4-F c: X = 2-F d: X = 2-CF<sub>3</sub> e: X = 3-CF<sub>3</sub> f: X = 2-CF<sub>3</sub>, 4-Cl

Реакцією *трис*-аміно- та аміноокси-1,3,5-триазину **52**, методом SPOT-синтезу на мембранах целюлози та поліпропілену, одержано **53**. Останні відщеплюють від твердої основи парами CF<sub>3</sub>COOH до **54**. Даний метод дозволяє одержати зв'язані із целюлозою **54**, які досліджено на зв'язування з антитілами проти фактора росту-R з метою виявлення імітацій епітопів [42].

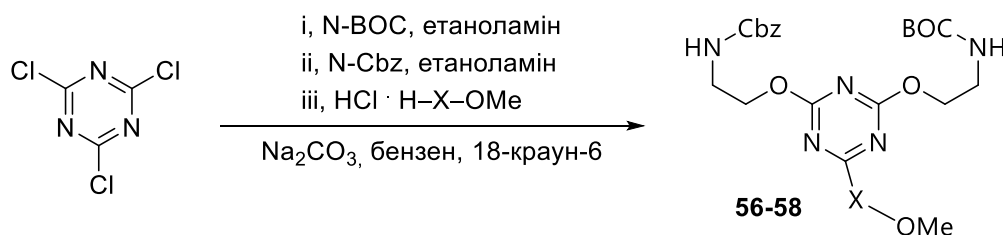


Y – мембрани целюлози та поліпропілену

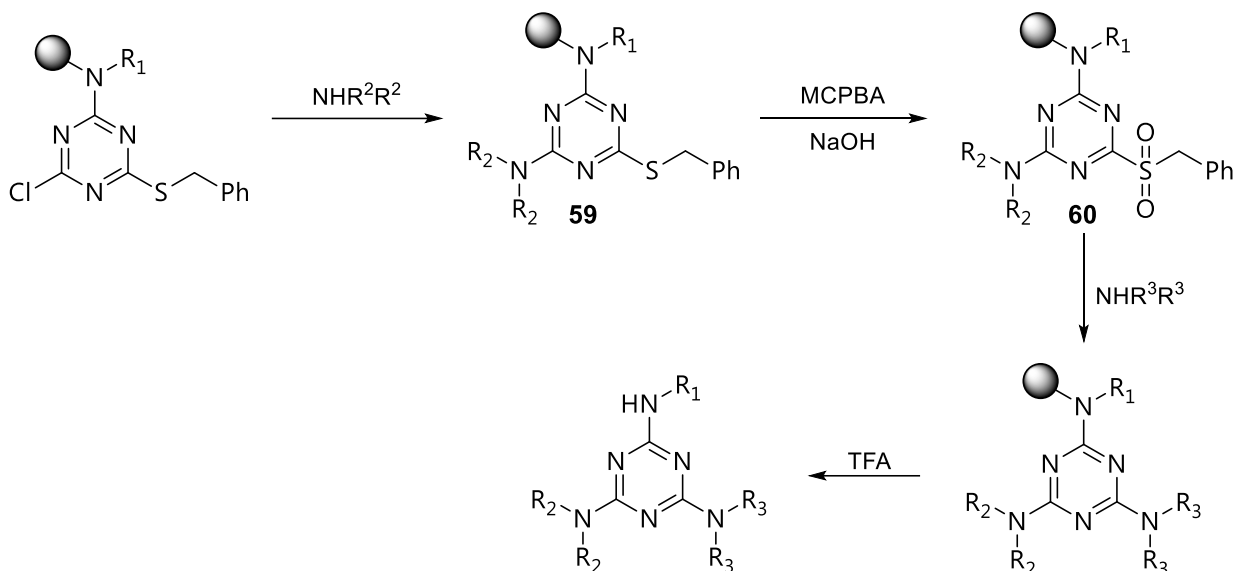
Авторами [42] розроблено синтез **55**, яка містить гетероароматичні одиниці.



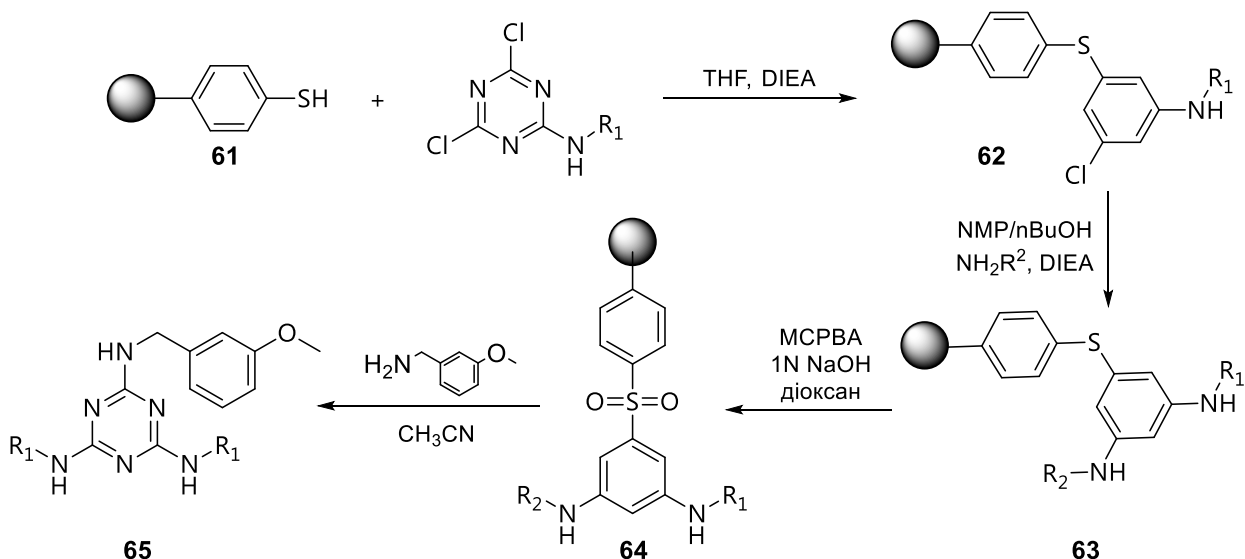
Синтез трифункціонально ортогонально захищених сполук на основі скелета триазину досліджено [43]. Чисті **56-58** одержано із виходом 31–35%.



Для вдосконалення [43], авторами [44] розроблено альтернативний напрямок синтезу шляхом окиснення/активації тіоетерів **59** до сульфонів **60**. Шляхом порівняння цих двох методів, сульфоновий напрямок було використано для вдосконалення методу синтезу високочистих сполук триазину.



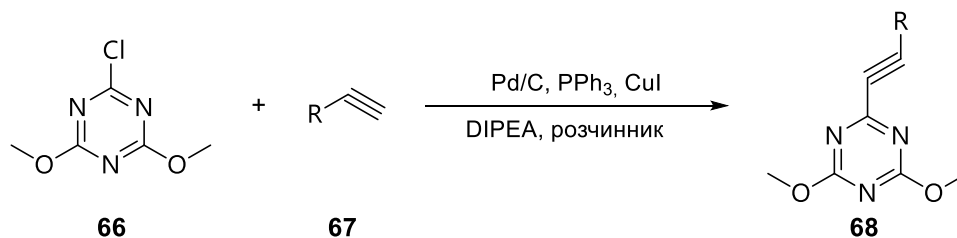
Авторами [45] розроблено метод синтезу високочистих тризаміщених триазину: тіофенольну смолу **61** використано для закріплення монозаміщених триазину з утворенням **62**. Другий атом хлору амінували при  $120^\circ \text{C}$  у присутності N,N-диізопропілетиламіну, з одержанням **63**.



$\text{R}^1, \text{R}^2 =$  алкіл, арил

Авторами [45] окиснено тіоестер *m*-хлорпербензойною кислотою до активного сульфону **64**. Нуклеофіл використано для витіснення активованого сульфонового носія та вивільнення тризаміщених триазину **65** [46].

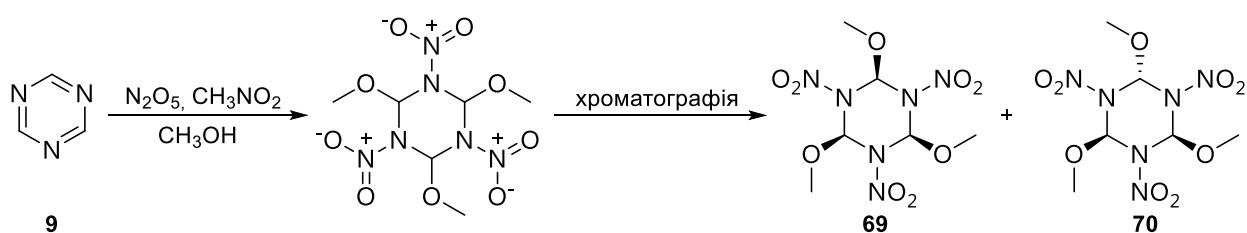
2-(1-Алкініл)-4,6-диметокси-1,3,5-триазин **68** одержано на (Pd/C)/PPh<sub>3</sub>/CuI каталізаторі взаємодією **67** і **66** у присутності діізопропілетиламіну [47].



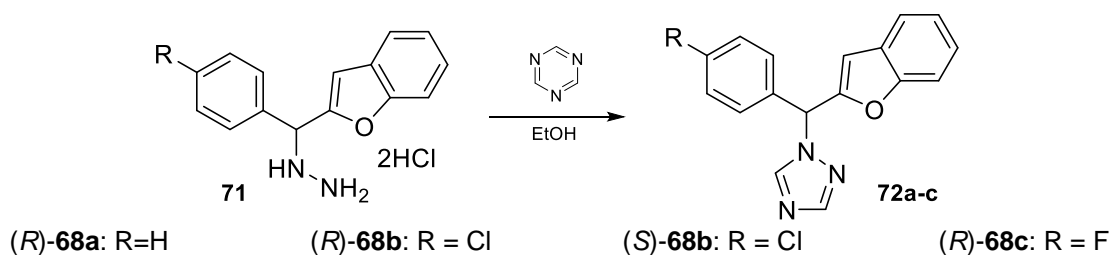
### 1.3. Хімічні властивості 1,3,5-триазину

#### та напрямки синтезу похідних на його основі.

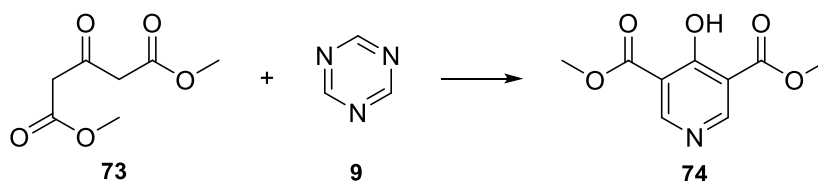
При реакції 1,3,5-триазину **9** з нітроген(V) оксидом у метанолі одержано два ізомери, *цис*-**69** та *транс*-2,4,6-триметокси-1,3,5-тринітрогексагідротриазин **70** в еквімолярному співвідношенні [48].



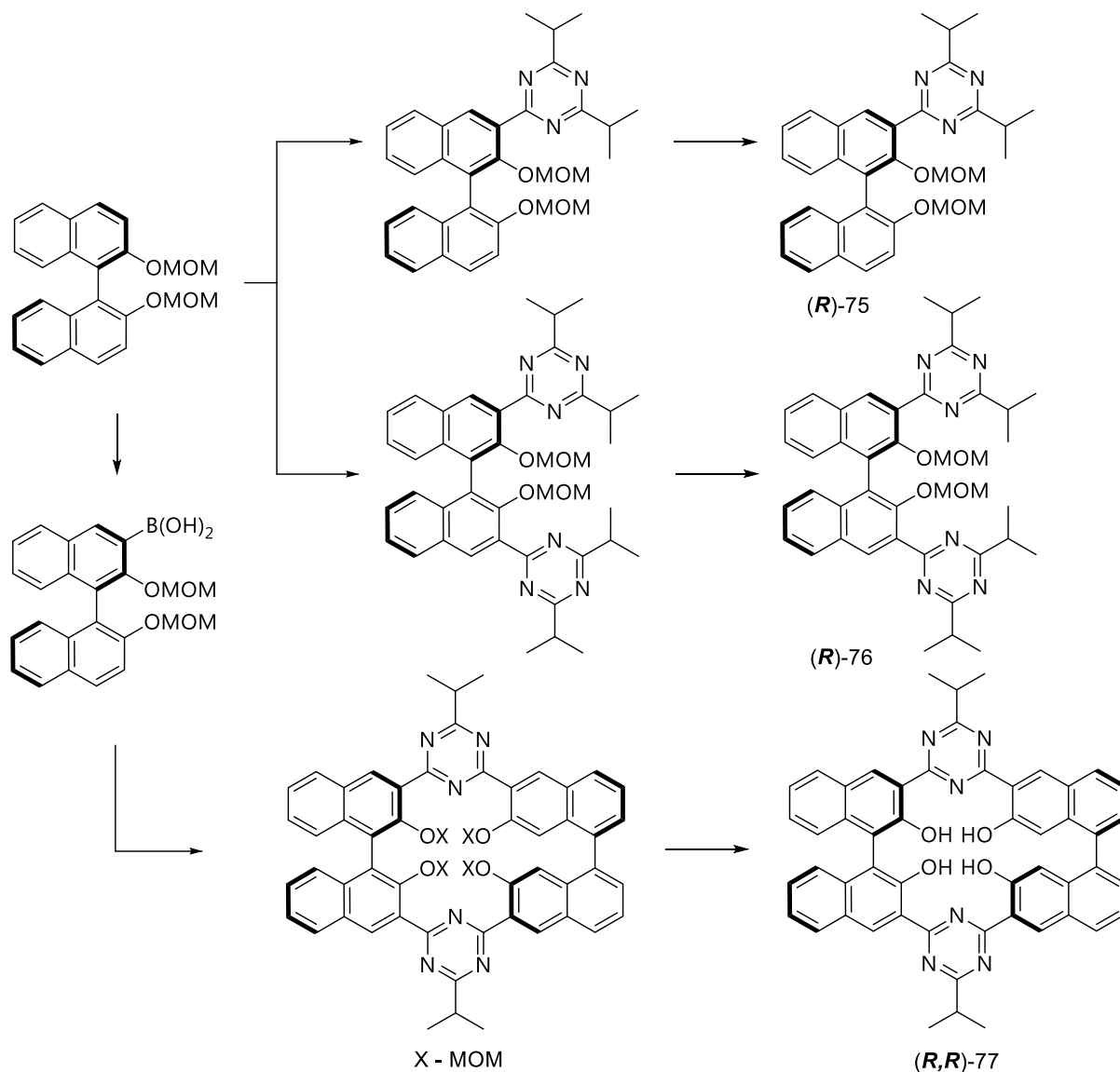
1,3,5-триазини стійкі до електрофільної атаки на атом карбону, але вступають у реакції нуклеофільного приєднання. S-триазин **9** є реагентом циклізації (*R*)-**71a-c** та (*S*)-**71b**, при кип'ятінні у EtOH, у триазоли **72a-c** [49].



Аналогічно [50] **9** використано для перетворення диметил-1,3-ацетонди-карбоксилату **73** у диметил-4-гідроксипіридин-3,5-дикарбоксилат **74**.

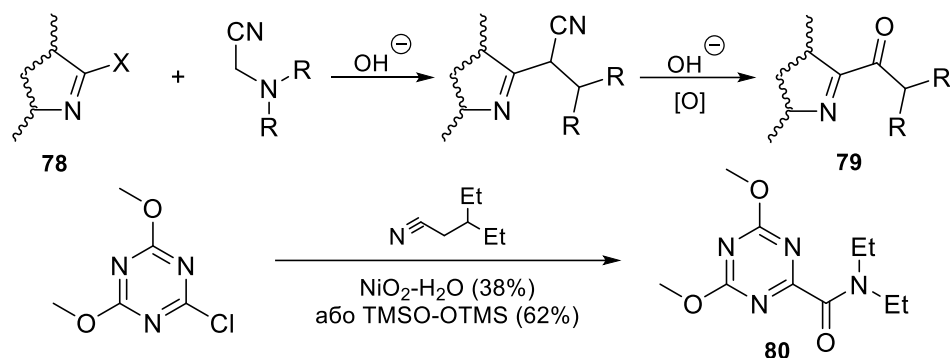


Нові заміщені 1,3,5-триазини (*R*)-3-[4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1,10-ди-2-нафтол (*R*)-(75), (*R*)-3,3'-біс[4,6-біс(диметиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]-1,10-ди-2-нафтол (*R*)-(76), і 2,4-біс(2,2'-дигідрокси1,10-бінафтален-3-іл)-6-(*n*-толіл)-1,3,5-триазин (*R,R*)-77), одержано спрямованою *орто*-літзацією та процесом поперечного зчеплення Suzuki [51].

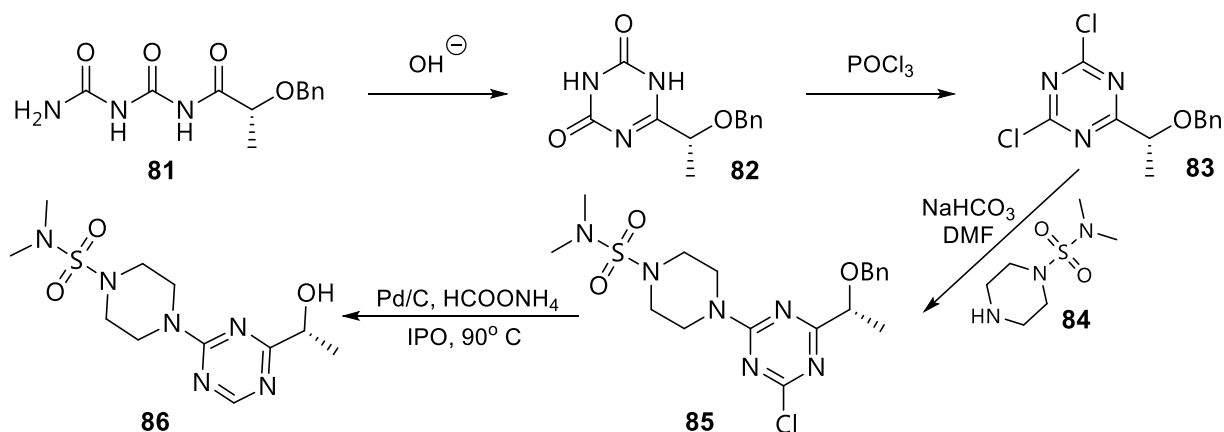


Діалкіламіно похідні ацетонітрилу 78, використано як альтернативу ціангідринного методу одержання гетероарильних амідів 79, шляхом приєднання і окиснення. Як окисник використано  $\text{NiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , який окиснює 2-(діетиламіно)-етанітрил до 80 як у лужних так і за нейтральних умов [52].

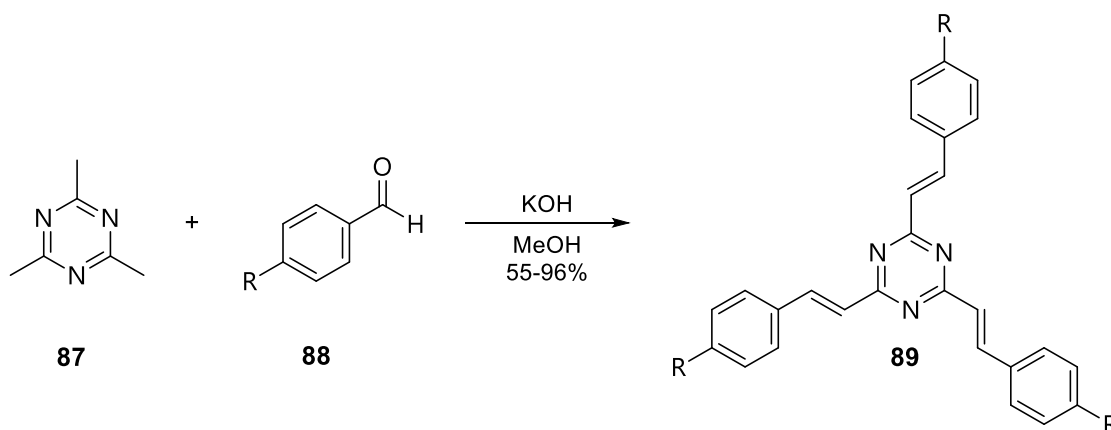




Лужною циклізацією **81** одержано триазиндіон **82**, який нагріванням з  $\text{POCl}_3$  утворює дихлортриазин **83**. Взаємодією останнього із **84** одержано **85**, каталітичним відновленням якого одержано (*R*)-**86** [53].



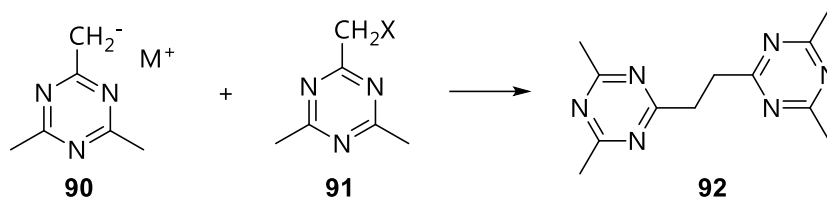
Висока реакційна здатність 2,4,6-триметил-1,3,5-триазину **87** в реакціях лужної конденсації з альдегідами добре відома. Авторами [54] одержано пара-заміщених похідних **89** шляхом обробки **87** ароматичними альдегідами **88**.



$\text{R} = \text{H}, \text{OCH}_3, \text{OC}_6\text{H}_{13}, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_3$

Час реакції, при кімнатній температурі, становить кілька діб. Причому через низьку нуклеофільність ароматичні альдегіди реагують дуже повільно **89** [54].

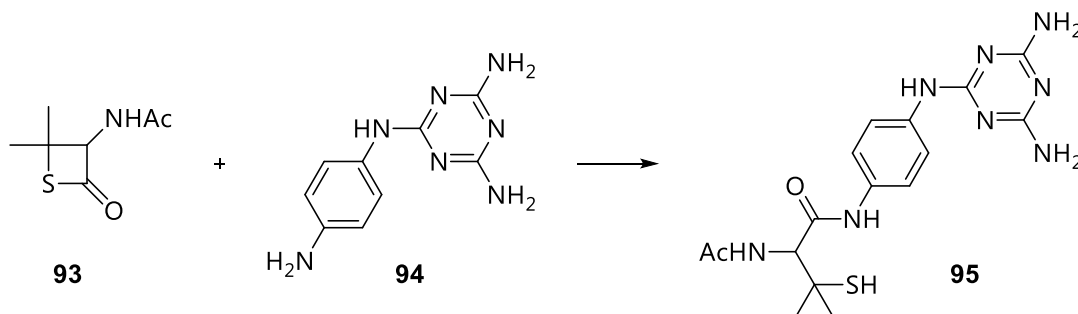
Реакції солей 2,4,6-триметил-1,3,5-триазину **127\_90** із 2-галометил-4,6-диметил-1,3,5-триaziном **128\_91** утворюють суміш похідних, в якій продукт **129\_92** утворюється за  $S_N^2$  механізмом [55].



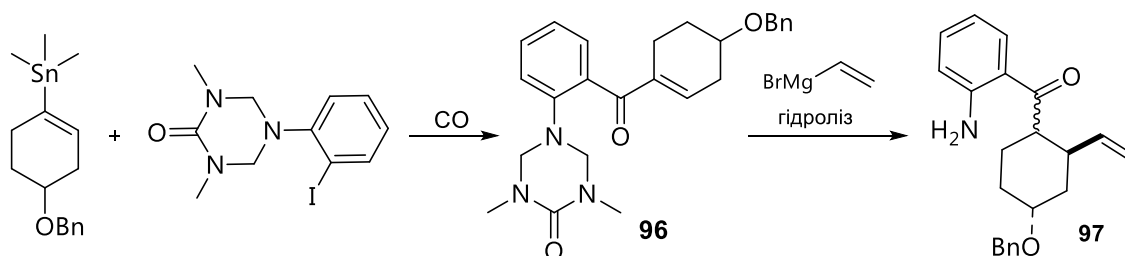
M = Li, Na, K; X = Cl, Br

У роботі [56] запропоновано енантіоселективну процедуру віцинального додавання гідроксильної групи та амінозаміщених гетероциклів до олефінів. Було встановлено, що амінопіримідин і аміни-триазин є чудовими реагентами для асиметричного аміногідроксилювання.

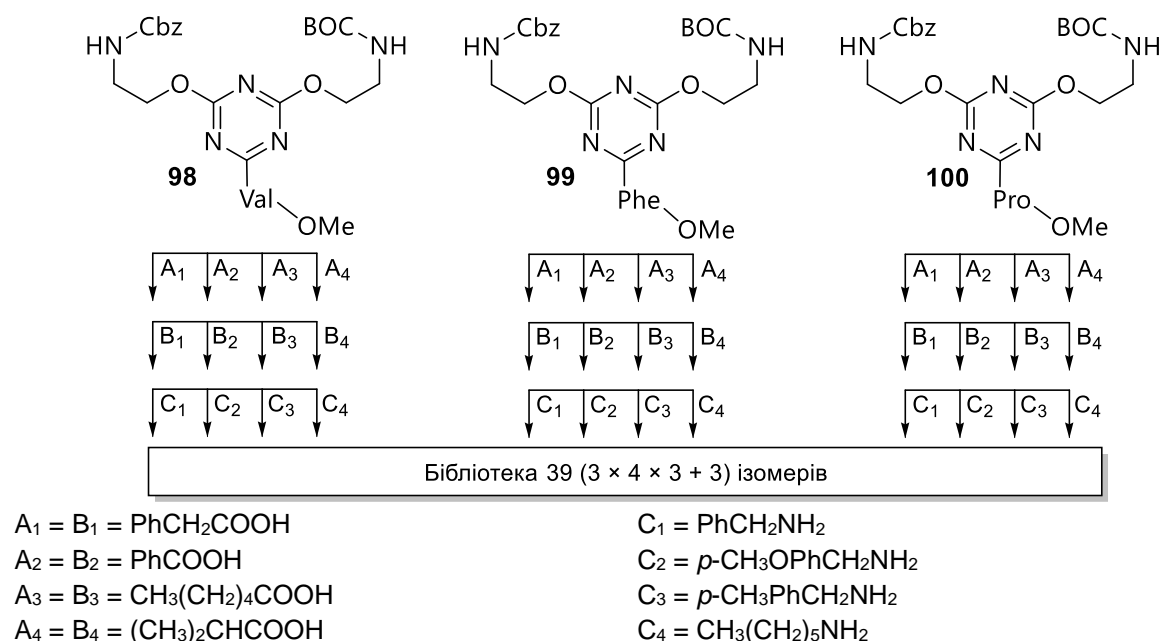
Реакція тітанону **93** з 2-(4-амінофеніламіно)-4,6-діаміно-1,3,5-триaziном **94** призводить до синтезу тіолу **95** [57].



Пергідро-1,3-диметил-1,3,5-триазин-2-он **96** використано як захисну групу при синтезі діастереомерних кетонів **97** реакцією з  $C_2H_5MgBr$  за умов Ліпшуца та послідовним гідролізом [58].



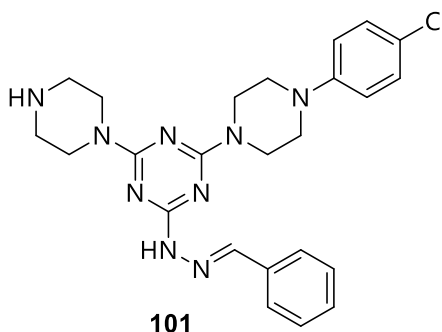
Авторами [59] розроблено методику одержання шаблонів CRAB **98-100** на основі каркасу триазину.



#### 1.4. Фармакологічна активність похідних 1,3,5-триазину

1,3,5-Триазини характеризуються простотою модифікації та структурною подібністю з пурином та піримідином, які вже довели свою активність у різних біологічних системах [60]. Крім того, триазиновий каркас має потрійну симетрію, а позиційна модифікація набагато гнучкіша, ніж у пуринів або піримідинів [61].

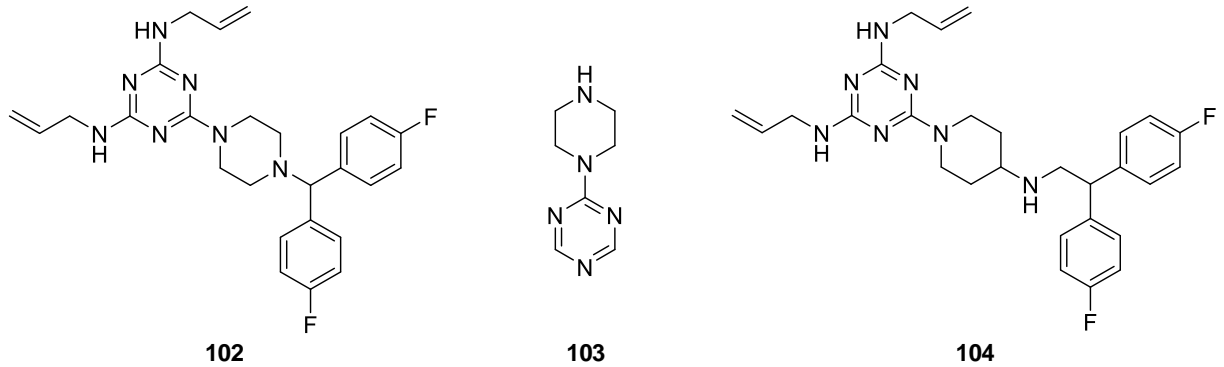
Профілі плазмових ліпопротеїнів відіграють провідну роль у розвитку атеросклерозу, що є причиною серцево-судинної смертності. Скринінгом та дослідженням SAR [62] виявлено новий клас інгібіторів білка переносу холестерилового ефіру (СЕТР) – 2,4,6-тризаміщені похідні 1,3,5-триазину **101**.



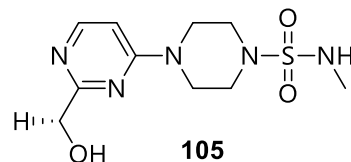
Аналіз SAR дозволив замінити гідразонову групу в **101** на інші ізостеричні замісники. Ці сполуки показали низьке інгібування РМ СЕТР *in vitro* і можуть

мати потенційне застосування при лікуванні серцево-судинних захворювань, спричинених низьким рівнем ліпопротеїдів високої щільності (HDL).

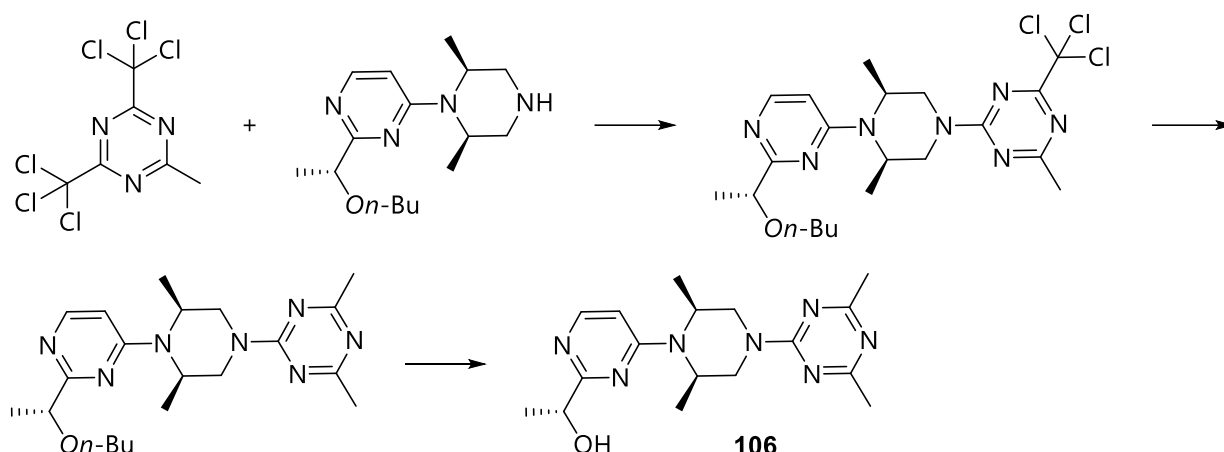
Авторами [63], шляхом скринінгу, було виявлено, що альмітрин **102**, триазинілпіперазин **103**, який використовують при дихальній недостатності, помірно сенсibiliзує високостійку клітинну лінію DC-3F/AD щодо актиноміцину D. Це дозволило синтезувати серію аналогів та виокремити сполуку **104**, яка проходить клінічні випробування.



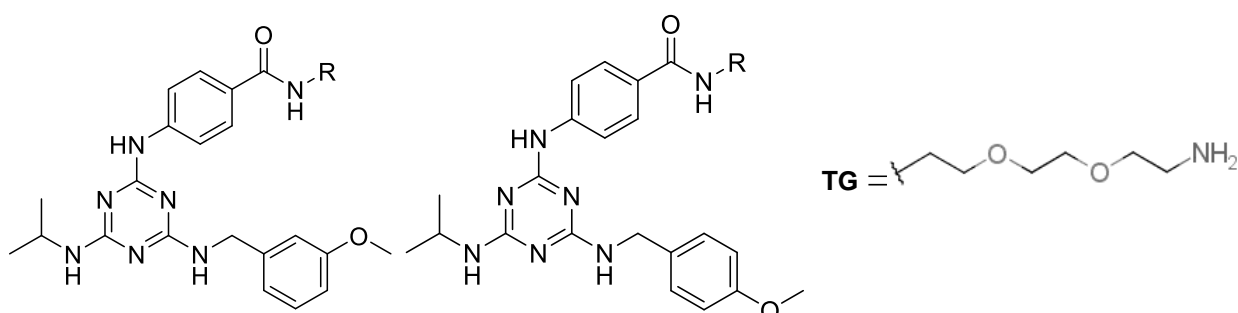
Авторами [64] оцінено інгібітор сорбітолдегідрогенази (SDI) **105** на нормальних та діабетичних щурах щодо впливу на швидкість нервової провідності (NCV).



Модифікацією **105**, синтезовано новий інгібітор сорбітолдегідрогенази **106**, який виявляє високу активність у ротовій порожнині (50 мкг) при нормалізації підвищеного рівня фруктози в сідничному нерві хронічно діабетичних щурів [64].



У дослідженні [65] вивчено вплив нових інгібіторів малих молекул для кількох допоміжних рибосомних білків або їх комплексів як мішеней, які важливі для раннього розвитку мозку перед гастрюляцією. Аналіз бібліотеки, що містила 1536 похідних триазину, дозволив виявити сполуку **107**, яка впливає на зміни фенотипу мозку та очей *Danio* при концентрації 50 мкМ.



R = TG; **107** (активний при 50  $\mu\text{M}$ )

R = TG; (активний при 100  $\mu\text{M}$ )

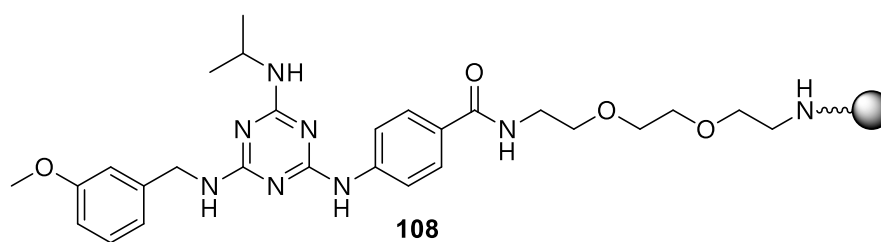
R = TG-BOC; (активний при 10  $\mu\text{M}$ )

R = TG-BOC; (активний при 100  $\mu\text{M}$ )

R = H; (активний при 2.5  $\mu\text{M}$ )

R = H; (активний при 100  $\mu\text{M}$ )

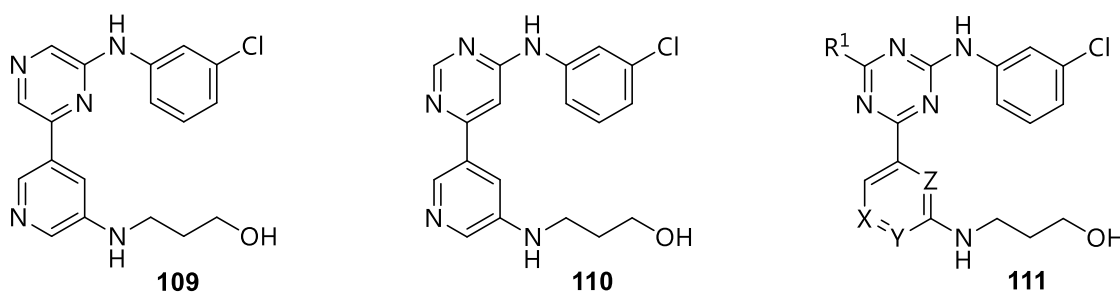
Для визначення цільових білків, автори [65] фіксували сполуку **107** на активованих агарозних кульках (гель Affi 10), щоб отримати структуру **108** (1-Affi), а інші активні ділянки гранул агарози було заблоковано етаноламіном.



Випадковий скринінг не дозволив визначити структур-лідерів для пошуку нових інгібіторів ДНК-гідрази бактеріального ферменту. Тому на основі даних

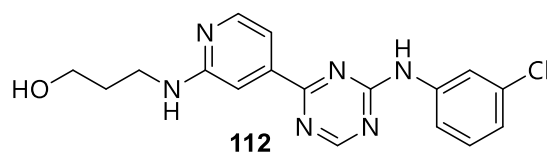
3D структури, інформації сайту зв'язування АТФ, було розроблено стратегію пошуку структур-лідерів нових інгібіторів ДНК-гірази, яка включає наступні методи: скринінг *in silico* потенційних інгібіторів; перевірка результатів скринінгу біофізичними методами; керований процес 3D оптимізації [66].

На підставі попередніх досліджень, авторами [67] ідентифіковано піразино-піридинову сполуку **109**, як потужний інгібітор судинного ендотеліального фактора росту, а піримідино-піридинова **110** як помірно потужний інгібітор циклінзалежної кінази (CDK). Запропонована комбінація CGP-60474 і **110** привели до відкриття **111** як нового класу потужних інгібіторів CDK [67].

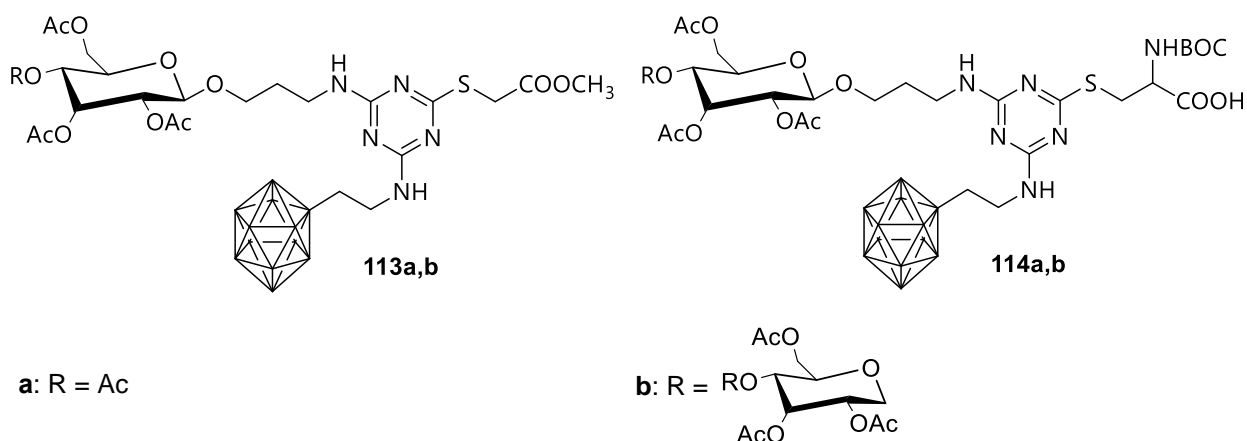


$R^1 = \text{H}, \text{NH}_2$ ;  $X = \text{CH}, \text{N}$ ;  $Y = \text{CH}, \text{N}$ ;  $Z = \text{CH}, \text{N}$ .

Каталізовані паладієм реакції утворення зв'язків С–С, зокрема реакція Negishi, було використано для синтезу аналогів триазин-гетероарилу. Серед них сполука **112** показала високу інгібуючу активність щодо CDK1 ( $\text{IC}_{50} = 0,021$  мкМ), CDK2 та CDK5, а також CDK4, CDK6 та CDK7.

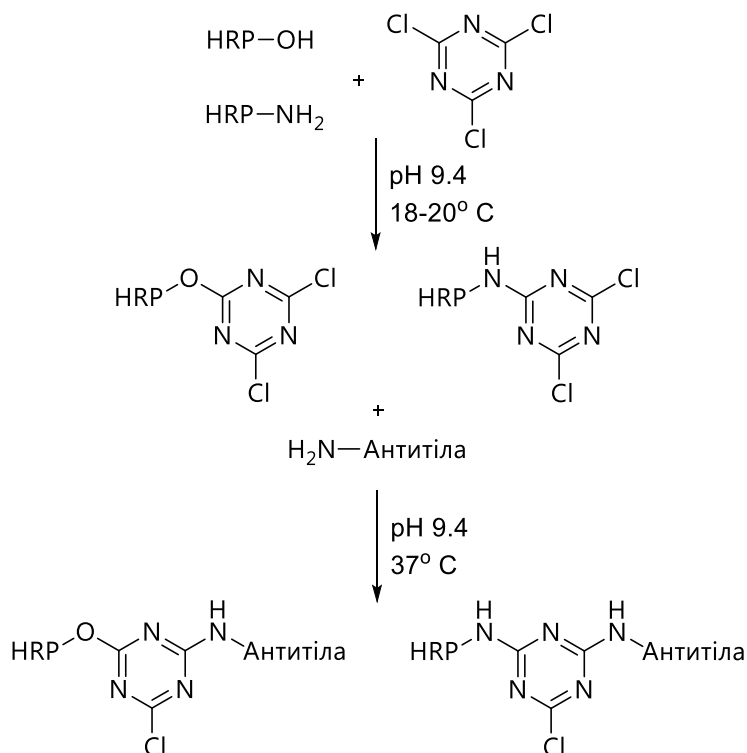


Ціанурхлорид використано як основу для синтезу потенційних агентів **113** і **114** для BNCT (Терапія поглинання борними нейтронами), що містять кластер карборану, цукровий фрагмент у вигляді гідрофільного хвоста та амінокислоту для кон'югації з біоактивними молекулами. Такі сполуки є перспективними для синтезу широкого спектру сполук, використовуючи комбінаторний підхід, що дозволяє вводити різні олігосахаридні структури, а також використовувати цей клас похідних для синтезу біологічно важливих пептидів [68].

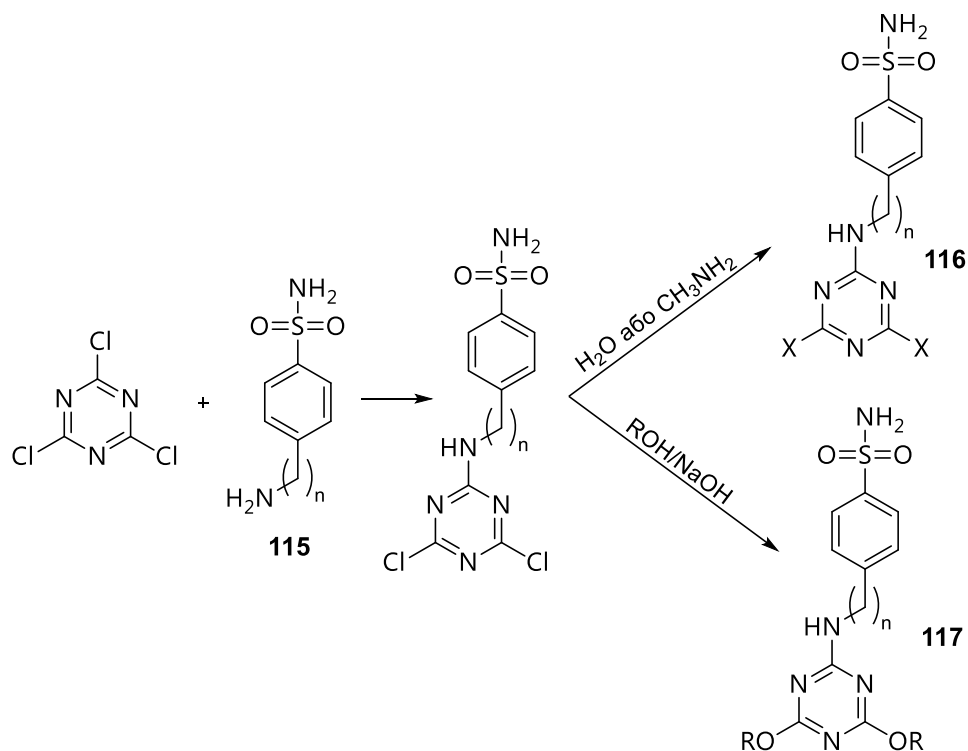


Інозинмонофосфатдегідрогеназа (IMPDH) - фермент у синтезі *de novo* для гуанозинових нуклеотидів. Авторами [69] виявлено серії нових похідних триазину як інгібіторів ферменту IMPDH II.

Пероксидаза хрону (HRP) - це рослинний глікогемопротейн, що міститься у відносно великих кількостях у коренях хрону. HRP є популярним ферментом для комерційного використання, а також для внутрішнього маркування антитіл та антигенів для розробки ІФА та імуногістохімічних методів фарбування. Авторами [70] описано ефективний метод мічення IgG за допомогою HRP, використовуючи 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин як місткову молекулу.



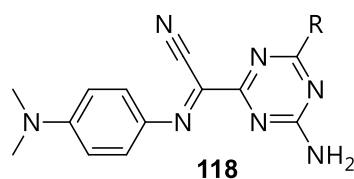
Інгібітори цинквмісного ферменту карбоангідрази (СА, ЕС 4.2.1.1) **116** і **117**, одержано взаємодією ціанурхлориду з амінобензолсульфонамідом **115**, із подальшою обробкою водою, MeNH<sub>2</sub> або ROH [71].



<b>115</b> a: n = 0	<b>116</b> a: n = 0; X = OH	a: n = 0; X = NHMe	<b>117</b> a: n = 0; R = OH	a: n = 0; R = Et
b: n = 1	b: n = 1; X = OH	b: n = 1; X = NHMe	b: n = 1; R = OH	b: n = 1; R = Et
c: n = 2	c: n = 2; X = OH	c: n = 2; X = NHMe	c: n = 2; R = OH	c: n = 2; R = Et

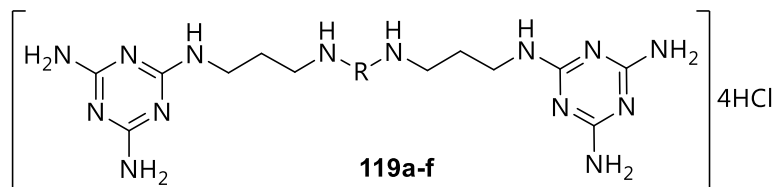
Похідні 1,3,5-триазину, що містять різні аміногрупи в положеннях 2, 4 або 6, такі як третамін, фуразил та діоксадет, відомі як протипухлинні препарати. Структурні модифікації, що полягають у заміщенні етиленімінової групи на діалкіламіно, алкокси, алкіларило або гідроксигрупу, призвели до відкриття нових хіміотерапевтичних засобів.

Авторами [72] синтезовано та досліджено на протипухлинну активність *in vitro* **118**, який виявляє активність щодо меланому MALME-3 М клітинна лінія 86 (GI50.3.3 10 M, TGI.1.1 10 M) і є кандидатом для подальших досліджень.

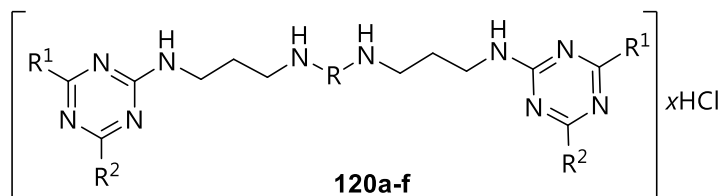
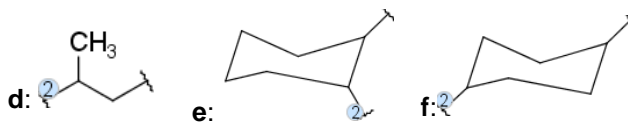




Транспортер Р2 - це транспортер нуклеозидів, який є унікальним для паразита *Trypanosoma brucei*, збудника африканського трипаномозу людини. Авторами [73] розроблено та синтезовано заміщені триазином поліаміни **119a-f**, **120a-h**, **121a-e** та **373\_122a-f** як ліки щодо *T. brucei spp.*



R = a:  $-(CH_2)_4-$  b:  $-(CH_2)_9-$  c:  $-(CH_2)_{12}-$



a: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NHMe; x = 4

b: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 5

c: R<sup>1</sup> = NHMe; R<sup>2</sup> = NHMe; x = 4

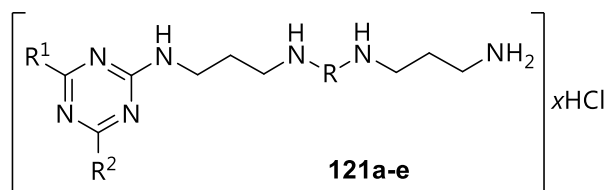
d: R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 5

e: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NHMe; x = 5

f: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 5

g: R<sup>1</sup> = NHMe; R<sup>2</sup> = NHMe; x = 5

h: R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 5



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>

R = (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>

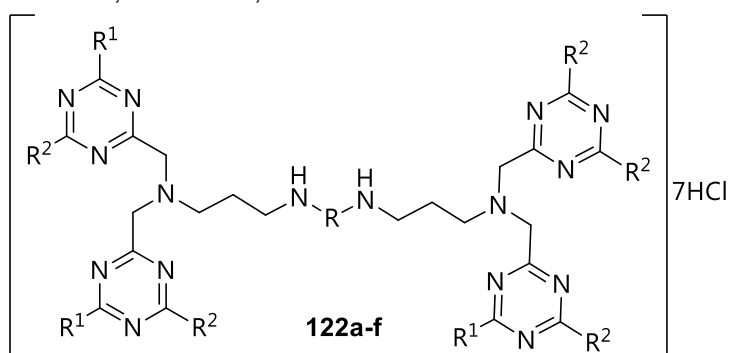
a: R<sup>1</sup> = NHMe; R<sup>2</sup> = NHMe; x = 5

b: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 4

c: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 4

d: R<sup>1</sup> = NHMe; R<sup>2</sup> = NHMe; x = 5

e: R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>; x = 5



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>

a: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>

b: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>

c: R<sup>1</sup> = NHMe; R<sup>2</sup> = NHMe

R = (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>

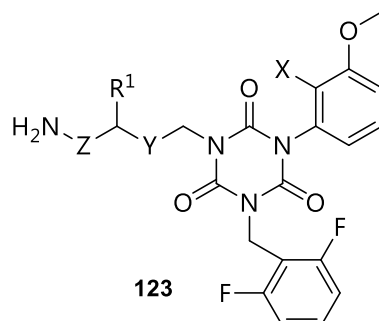
d: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>

e: R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = NMe<sub>2</sub>

f: R<sup>1</sup> = NHMe; R<sup>2</sup> = NHMe

Дослідження SAR щодо 1,3,5-триазин-2,4,6-трионів як антагоністів рецептора, що вивільняє гормон людського гонадотропіну, призвели до синтезу

серії 1,3,5-триазин-2,4,6-трионів **123**, як потужних антагоністів hGnRH. Аналіз SAR свідчить, що розгалужені первинні аміни, наприклад, заміщені 2-аміноетил- або 3-амінопропіл-, є ключовими, щодо зв'язування [74].



a: Y=Z=(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> X=H, F b: Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>; Z = (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> c: Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>; Z = (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>

### 1.5. Постановка задачі

Аналіз наукової літератури щодо синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,3,5-триазину свідчить, що актуальним напрямком пошуку фізіологічно активних речовин серед похідних s-триазину є модифікація замісників з'єднаних із ароматичною системою гетероциклу.

Оскільки похідні триазину виявляють широкий спектр фармакологічної активності, тому спрямований синтез нових похідних похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину має виключно практичний інтерес.

Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно вирішити ряд задач, а саме:

- синтезувати нові похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину;
- ідентифікувати одержані сполуки спектральними та фізико-хімічними методами;
- провести молекулярний докінг синтезованих похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину на мішенях вірусу SARS-CoV-2;
- зробити висновки, щодо подальших досліджень синтезованих сполук.

## РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### 2.1. Матеріали

Досліджувані сполуки, які є похідними 1,3,5-триазину, було синтезовано у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», а також на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Молекулярний докінг проведено у рамках міжнародної програми E4C (Exscalate 4CoV), укладеної між Інститутом фармакології та токсикології НАМН України та Європейським науковим консорціумом.

Для синтезу нових похідних *сим*-триазину та дослідження їх властивостей нами використані наступні хімічні реактиви та біологічні субстанції:

1. Спирт етиловий – за ТУ 6-09-402-87;
2. Диметилсульфоксид (ДМСО) ЧДА
3. Диметилформамід (ДМФА) – ЧДА;
4. Ціанурхлорид (Merck);
5. Етилацетат – ЧДА;
6. Ізопропанол – ХЧ;
7. Калій карбонат –ГОСТ10690-73;
8. Вода дистильована (H<sub>2</sub>O) – за ГОСТ 6709-72;
9. Кислота ацетатна – за ГОСТ 61-75;

### 2.2. Хімічний аналіз

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР одержано на Varian Gemini 300 MHz (Germany) у ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Як внутрішній стандарт використано тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви реєструвалися в одиницях на мільйон з використанням шкали δ. Для роботи зі спектрами ПМР використовували комп'ютерну програму – ADVASP analyzer.

Температури плавлення синтезованих сполук визначено на приладі Electrothermal IA 9200.

Структури, назви сполук та розрахунок елементного аналізу нових похідних 1,3,5-триазину визначено ChemAxon Marvin Sketch [75].

### 2.3. Характеристика об'єкту дослідження

Новий коронавірус (коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому 2, SARS-CoV-2) ідентифіковано як збудник тяжкої пневмонії, що швидко розвивається (Coronavirus disease 2019, COVID-19) [76]. SARS-CoV-2 – одноланцюговий РНК-вірус, що належить до родини бета-коронавірусів, до якої належать вірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) і вірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV).

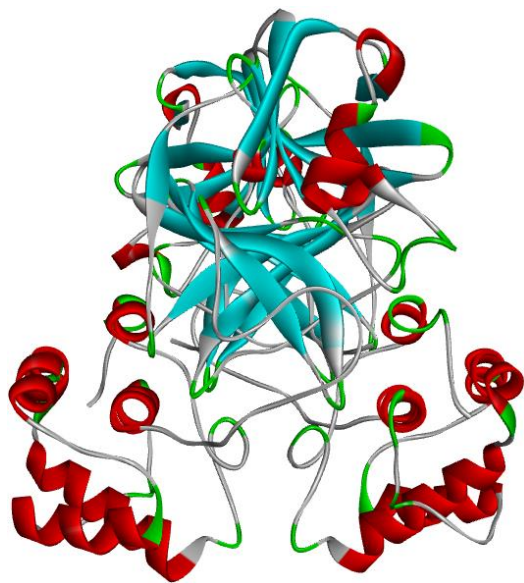


Рис. 2.1. 3D модель структури 3CLpro



Рис. 2.2. 3D модель структури PLpro

Геном коронавірусів містить щонайменше шість відкритих рамок зчитування (ORFs). Перші ORF (ORF1a/b) безпосередньо транлюють два поліпротеїни: pp1a і pp1ab. Ці поліпротеїни обробляються вірусно-кодованою хімотрипсиноподібною протеазою (3CLpro) (рис. 2.1) або основною протеазою (Mpro) і однією або двома папаїноподібними протеазами (PLpro) (рис. 2.2) у 16 неструктурних білків (nsps). Інші ORF біля 3'-кінця кодуєть щонайменше

чотири основні структурні білки: спайк (шип) (S), мембранний (M), оболонковий (E) і нуклеокапсидний (N) білки [77].

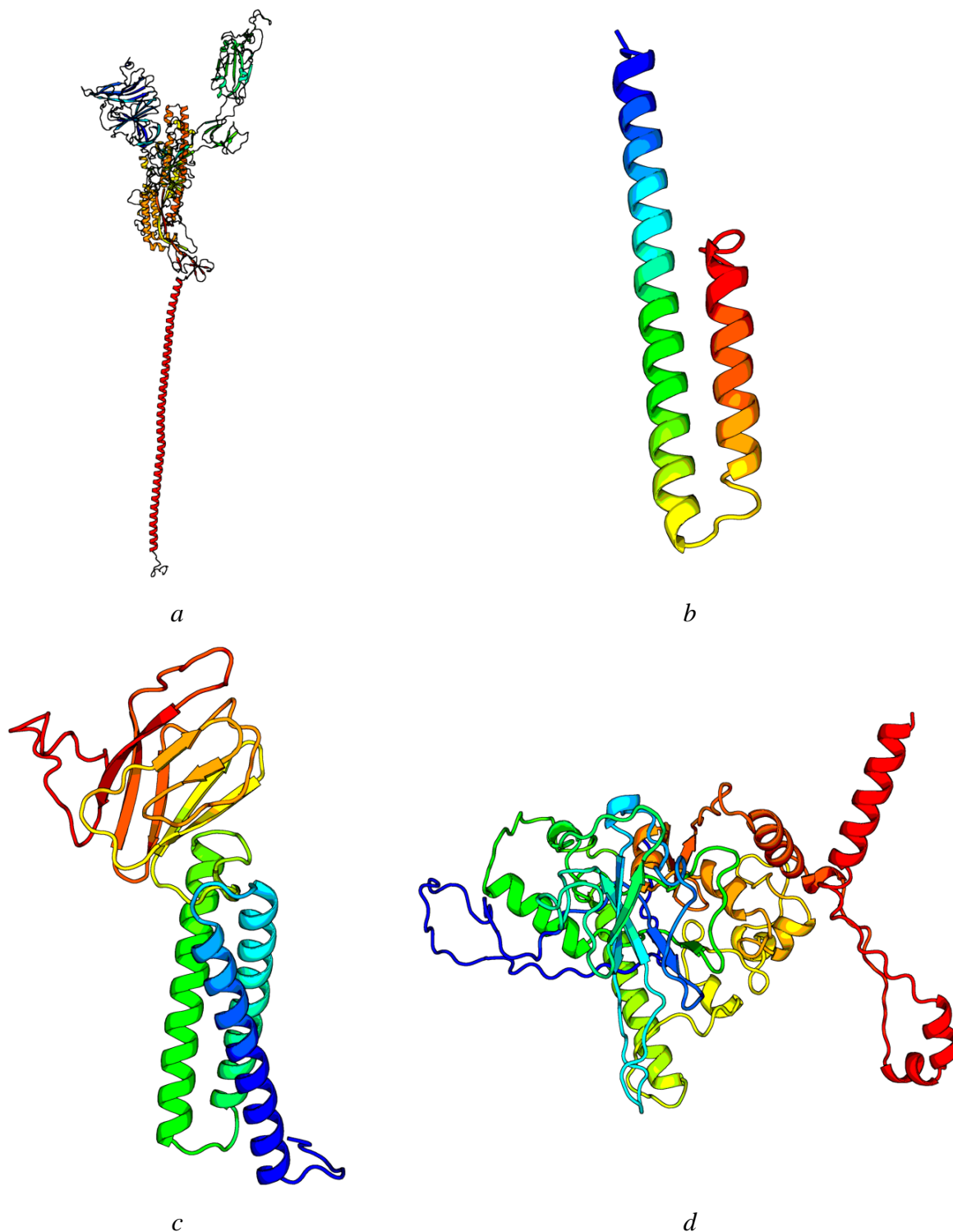


Рис. 2.3. Основні структурні білки: a – спайк (шип) (S), b – мембранний (M), c – оболонковий (E), d – нуклеокапсидний (N) білки

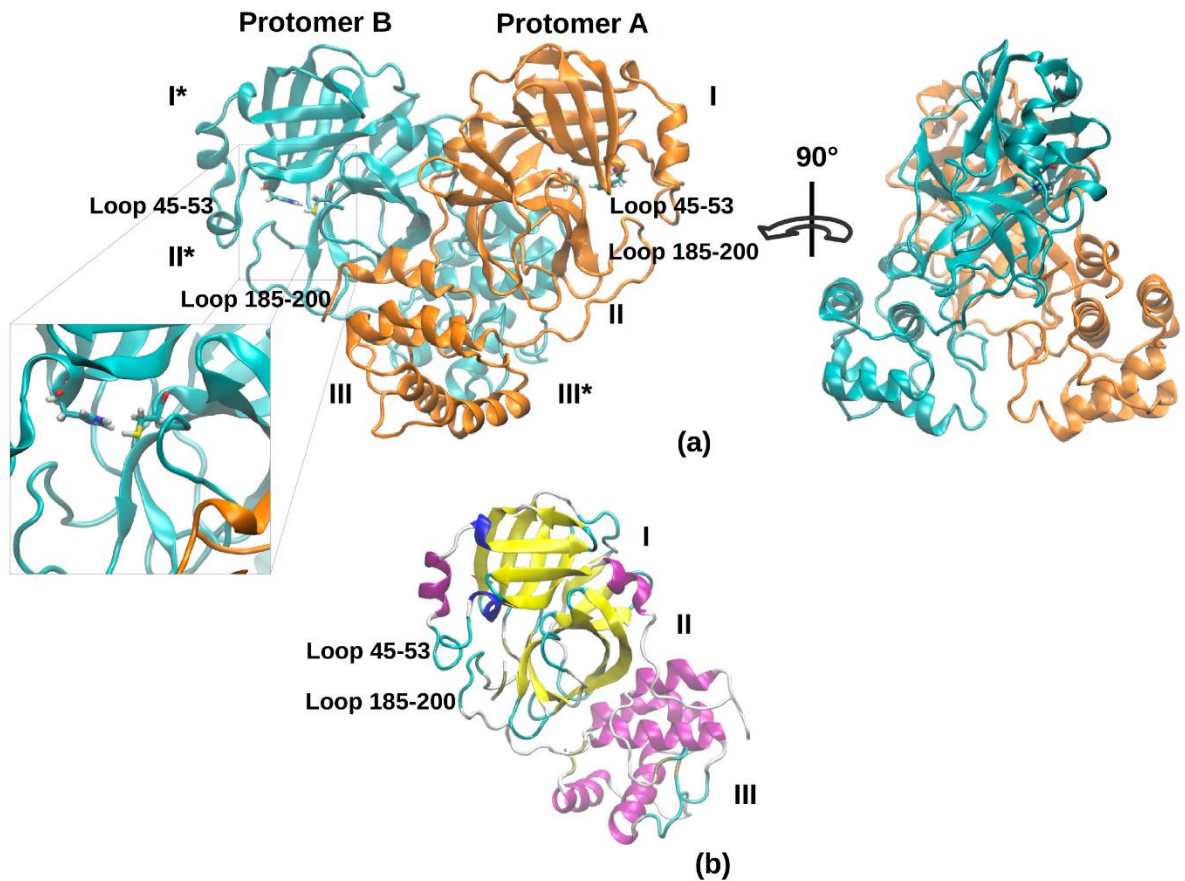
Оболонковий – відіграє провідну роль у морфогенезі і збиранні вірусів. Діє як віропорин та самоорганізовується в мембранах господаря, утворюючи пентамерні білково-ліпідні пори, які забезпечують перенесення іонів. Також відіграє роль індукції апоптозу. Активує запалення господаря NLRP3, що призводить до гіперпродукції IL-1beta.

Мембранний – компонент вірусної оболонки, який відіграє провідну роль у морфогенезі та складання вірусу шляхом взаємодії з іншими вірусними білками.

Нуклеокапсидний – упаковує РНК вірусного геному з позитивним ланцюгом у спіральний рибонуклеокапсид (РНП) і відіграє фундаментальну роль при складанні віріону за рахунок взаємодії з вірусним геномом та мембранним білком. Відіграє важливу роль у підвищенні ефективності транскрипції субгеномної вірусної РНК [78].

Спайковий білок S (остатки 13-685) утворює зовнішній шар коронавірусу, надаючи характерний короноподібний вигляд, і ініціює вторгнення в клітину-господаря шляхом зв'язування з ферментом ACE2. Цей процес вимагає праймування білку S за допомогою серинової протеази клітини-господаря TMPRSS2 [79]. Оскільки не існує людського гомолога 3CLpro, а враховуючи критичну роль, яку 3CLpro відіграє у реплікації вірусу [80], він являє собою дійсну мішень для розробки противірусної терапії [81, 82].

Активний 3CLpro є гомодимером, що містить два протомери. Кожен протомер утворений трьома доменами: шість антипаралельних  $\beta$ -бочок утворюють домени I і II (залишки 8–101 і 102–184 відповідно) і розміщують сайт зв'язування субстрату, а домен III (залишки 201–303) є глобулярним кластер з п'яти спіралей, що регулює димеризацію білка. 3CLpro має діаду Cys-His, розташовану в щілині між доменами I і II, в якій тіол цистеїну функціонує як нуклеофіль у протеолітичному процесі (рис. 2.4) [83].



**Рис. 2.4.** 3D модель структури 3CLpro у димерній (а) та мономерній (б) формах. У димерній формі (а) два протомери представлені двома різними кольорами; домени I, II і III в ланцюжку А, а відповідні домени I\*, II\* і III\* в ланцюгу В позначені римськими цифрами. У виділеному полі позначено каталітичну діаду (His-41 і Cys-145) і діапазон залишків, що визначають петлі зв'язування. У мономерній формі (б) елементи вторинної структури забарвлені у фіолетовий ( $\alpha$ -спіралі), жовтий ( $\beta$ -нитки) і блакитний (петлі).

У димері між двома протомерами існує ряд міжмолекулярних взаємодій. Зокрема, водневі зв'язки між N-кінцем протомеру та доменом II іншого протомеру, що допомагає формувати S1 кишеню сайту зв'язування субстрату; отже, димер є каталітично активною формою, тоді як мономер переважно неактивний [84, 85]. Димеризація включає інші специфічні міжмолекулярні взаємодії між двома протомерами, такі як сольовий міст між N-кінцем і доменом III іншого протомеру, а також специфічні електростатичні та гідрофобні взаємодії між двома різними доменами III.

Амінокислоти в субстратах від N-кінця до С-кінця пронумеровані як P1–P4

і P1'–P3'; сайт розщеплення знаходиться між P1 і P1', при цьому залишок Gln необхідний в положенні P1 субстратів. [86–88]. Загалом структура демонструє високий ступінь подібності з структурою SARS-CoV 3CLpro, як і очікувалося від 96% ідентичності послідовності.

#### 2.4. Комп'ютерне моделювання противірусної активності

Початкова структура мономерного 3CLpro та його димерної форми була взята з PDB (PDB ID: 6LU7). Обидві протеази були змодельовані в апо-формі і ковалентно зв'язаний ліганд у вихідній структурі PDB видаляли, а залишок цистеїну переводили у відновлений стан. Таутомерний та протонований стани для всіх залишків були встановлені у стан за замовчуванням при pH = 7.

Моделювання МД проводили за допомогою GROMACS ([www.gromacs.org](http://www.gromacs.org)) із силовим полем AMBER99 [89–91]. Усі змодельовані структури, як правило, центрувалися в триклінічному або додекаедровому боксі з мінімальною відстанню 1,0 нм між кожним атомом білка та коробкою для відновлення, а водна модель TIP3P використовувалася для сольватування системи [92]. Іонну силу відрегулювали, щоб переконатися, що всі моделювання були електрично нейтральними. Для димерного 3CLpro було виконано три незалежних моделювання з різними початковими швидкостями.

Відстань між двома залишками в каталітичній діаді та між двома залишками в двох петлях, що прилягають до кишені для зв'язування, була розрахована як мінімальна відстань між двома вибраними залишками за допомогою інструмента gmx mindist в GROMACS.

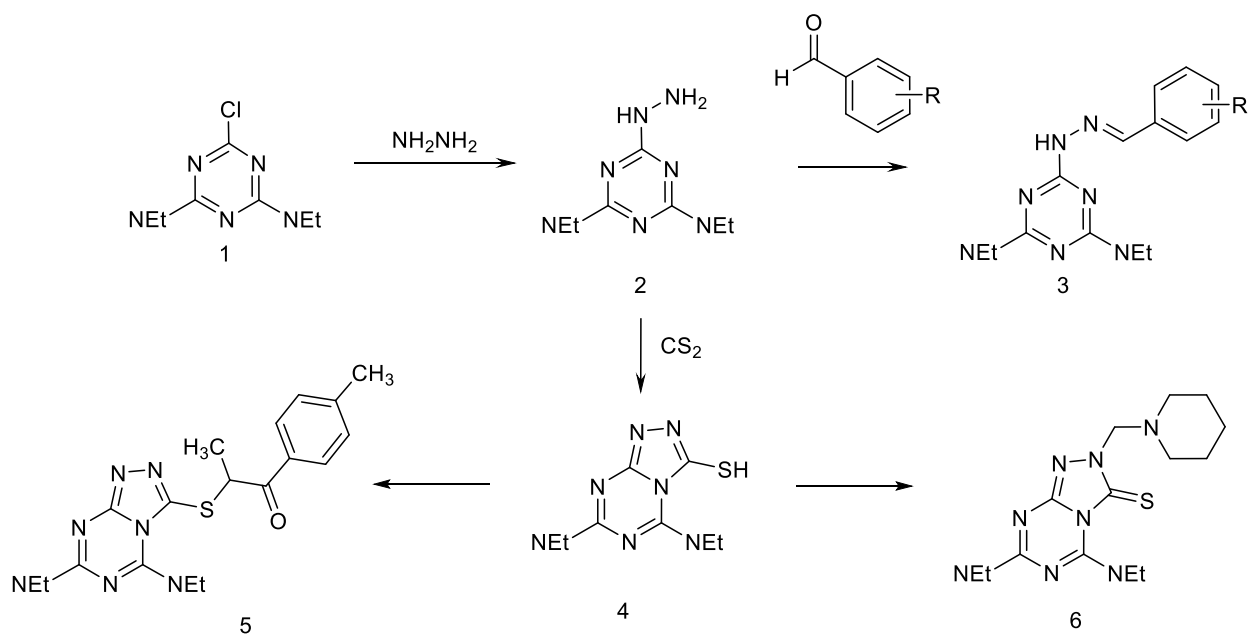
Виявлення та еволюція активного об'єму кишені під час молекулярно-динамічного моделювання здійснювалися за допомогою програмного забезпечення MDpocket (<http://fpocket.sourceforge.net>) [93]. Виявлення кишені було виконано автоматично MDpocket на основі визначення об'ємної щільності.



## РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-ГІДРАЗИНО-4,6-ДІЕТИЛАМІНО-1,3,5-ТРИАЗИНУ

### 3.1. Синтез похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину

Аналіз літературних джерел свідчить про різноманітну фармакологічну активність похідних 1,3,5-триазину. Тому з метою пошуку потенційних біологічно активних речовин нами синтезовано похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину здійснено за схемою:



де R = 3,4,5-OCH<sub>3</sub> (**3a**); 4-OCH<sub>3</sub> (**3b**); 3,4-OCH<sub>3</sub> (**3c**); 2,4-OCH<sub>3</sub> (**3d**); 3-OH, 4-OCH<sub>3</sub> (**3e**); 4-Cl (**3f**); 4-Br (**3g**).

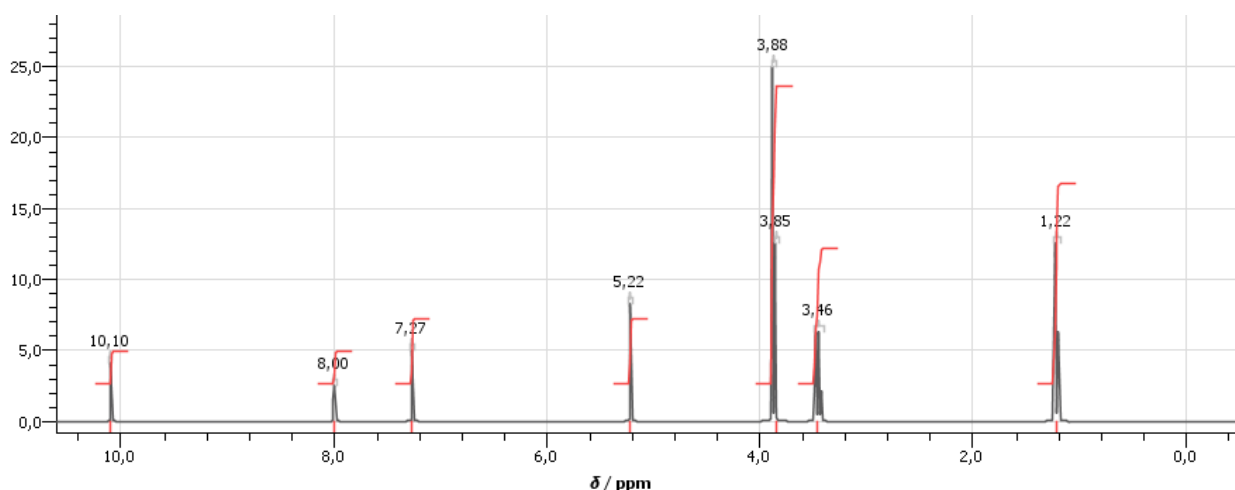
Кип'ятінням 2-хлор-4,6-діетил-1,3,5-триазину **1** з надлишком N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> × H<sub>2</sub>O одержано N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-діетил-6-гідразиніл-1,3,5-триазин-2,4-діамін **2**. N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-діетил-6-[[*(2E)*]-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін **3a-g** одержано взаємодією **2** із заміщеними бензальдегідами.

2-[[5,7-Біс(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-іл]сульфаніл}-1-(4-метилфеніл)пропан-1-он **5** одержано взаємодією **4** з 2-бром-1-*para*-толіл-пропан-1-оном.

Взаємодією **2** з CS<sub>2</sub> синтезовано 5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-тіол **4**. На його основі за стандартною процедурою одержано 2-

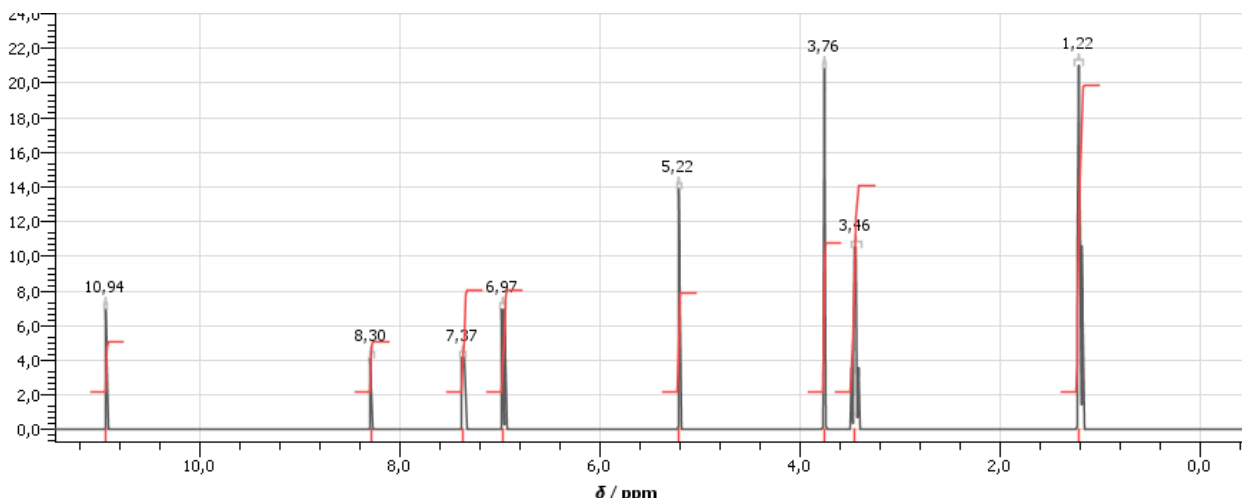
(5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-*n*-толіл-пропан-1-он **6**.

**Синтез N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-діетил-6-[(2E)-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діаміну 3а.** Суміш 1.97 г (0.01 моль) N,N<sup>1</sup>-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну та 1.96 г (0.01 моль) 3,4,5-триметоксибензальдегіду в 100 мл пропанолу-2 кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 2.10 г (56%). Вихід 2.10 г (56%).  $T_{пл} = 132-133\text{ }^\circ\text{C}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.09 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.28 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 6.90 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 6.99 (m, 2H, 2NH), 10.6 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, % N 26.1. Знайдено, % N 26.3.

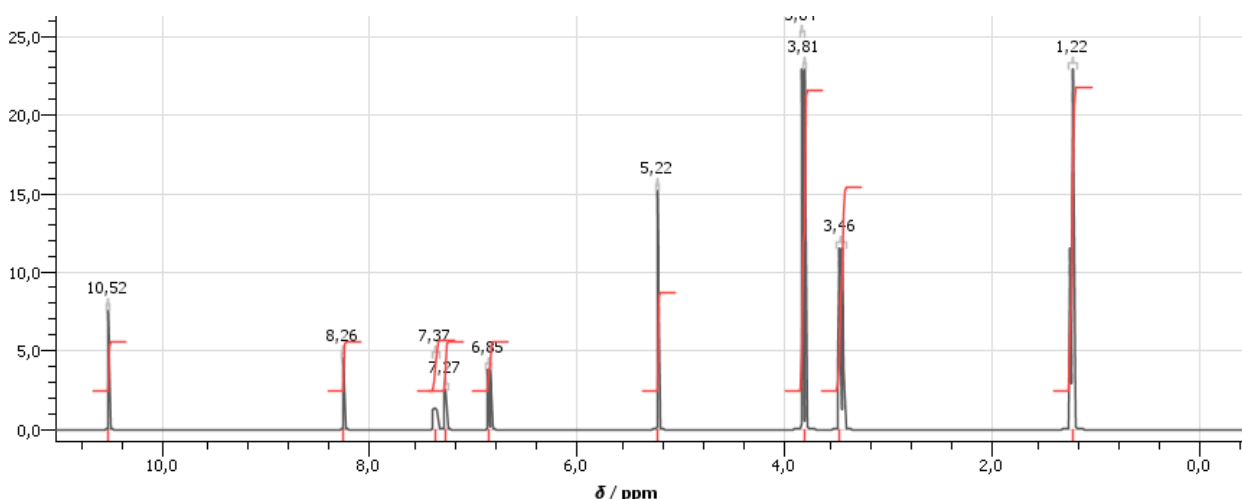


**Синтез N,N<sup>1</sup>-діетил-6-[N<sup>1</sup>-(4-метоксибензиліден)гідразино][1,3,5]триазин-2,4-діаміну 3б.** Суміш 1.97 г (0.01 моль) N,N<sup>1</sup>-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну та 1.36 г (0.01 моль) 4-метоксибензальдегіду в 100 мл пропанолу-2 кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 1.98 г (63%).  $T_{пл} = 211-212\text{ }^\circ\text{C}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.09 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.26 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.75 (m, 2H, 2NH), 6.97 та 7.53 (д-д, 4H,

$C_6H_4$ ), 10.3 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для  $C_{15}H_{21}N_7O$ , % N 31.1. Знайдено, % N 29.9.

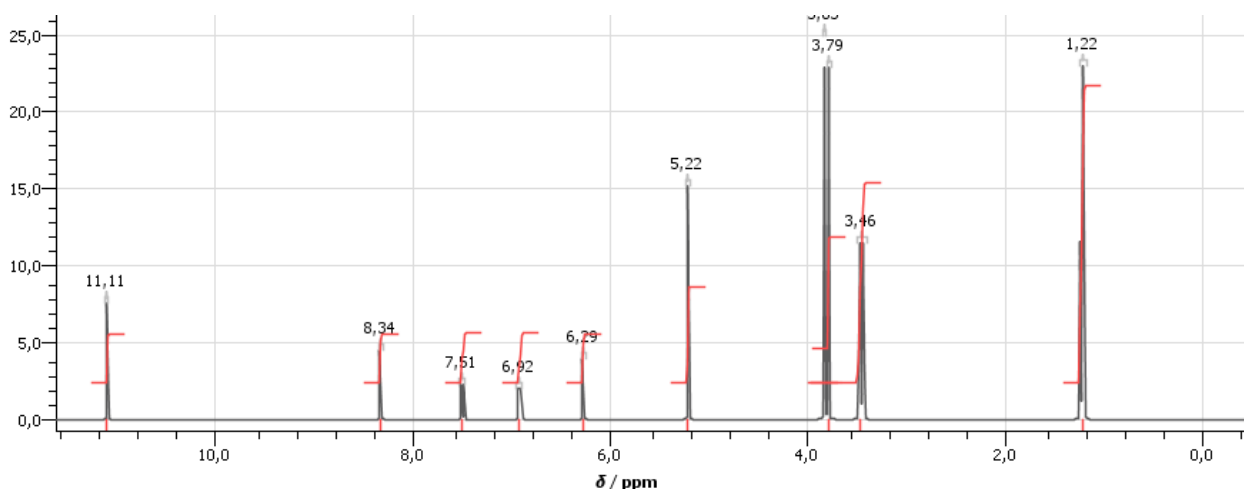


**Синтез N,N<sup>1</sup>-діетил-6-[N<sup>1</sup>-(3,4-диметоксибензиліден)гідразино][1,3,5]триазин-2,4-діаміну 3с.** Суміш 1.97 г (0.01 моль) N,N<sup>1</sup>-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну та 1.66 г (0.01 моль) 3,4-диметоксибензальдегіду в 100 мл пропанолу-2 кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 2.07 г (60%).  $T_{пл.} = 204-205 \text{ } ^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 1.05 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.23 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 6.77 (m, 2H, 2NH), 6.93 - 7.19 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 10.4 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для  $C_{16}H_{23}N_7O_2$ , % N 28.4. Знайдено, % N 28.6.

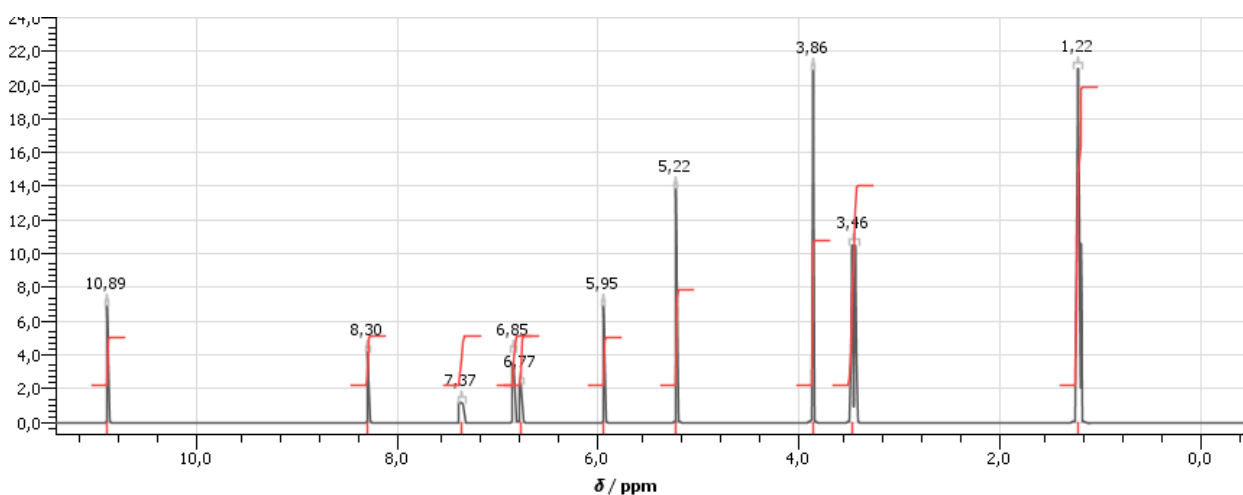


**Синтез N,N<sup>1</sup>-діетил-6-[N<sup>1</sup>-(2,4-диметоксибензиліден)-гідразино]-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну 3d.** Суміш 1.97 г (0.01 моль) N,N<sup>1</sup>-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну та 1.66 г (0.01 моль) 2,4-диметоксибензальдегіду в 100 мл

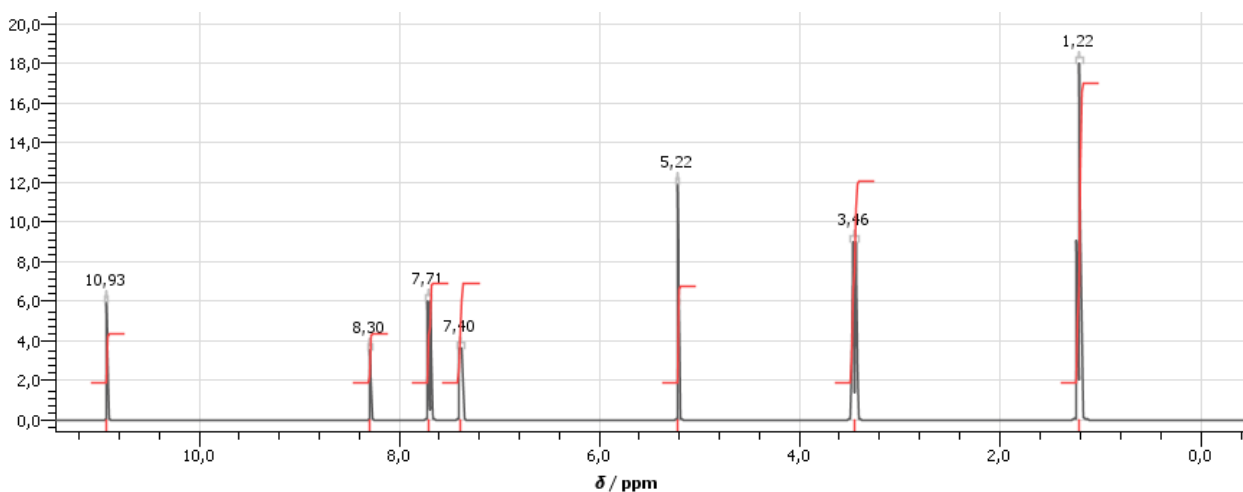
пропанолу-2 кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 1.90 г (55%).  $T_{пл} = 170-172$  °С.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.09 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.27 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (m, 2H, 2NH), 6.58 - 7.71 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.31 (с, 1H, CH), 10.4 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, % N 28.4. Знайдено, % N 28.3.



**Синтез 5-[(4,6-бісетиламіно-[1,3,5]триазин-2-їл)-гідразинометил]-2-метоксифенол 3е.** Суміш 1.97 г (0.01 моль)  $N,N^1$ -діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну та 1.52 г (0.01 моль) 3-гідрокси-4-метоксибензальдегіду в 100 мл пропанолу-2 кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 1.69 г (51%).  $T_{пл} = 187-188$  °С.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.08 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.26 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (m, 2H, 2NH), 6.78 - 7.68 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.28 (с, 1H, CH), 10.3 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, % N 29.6. Знайдено, % N 29.4.

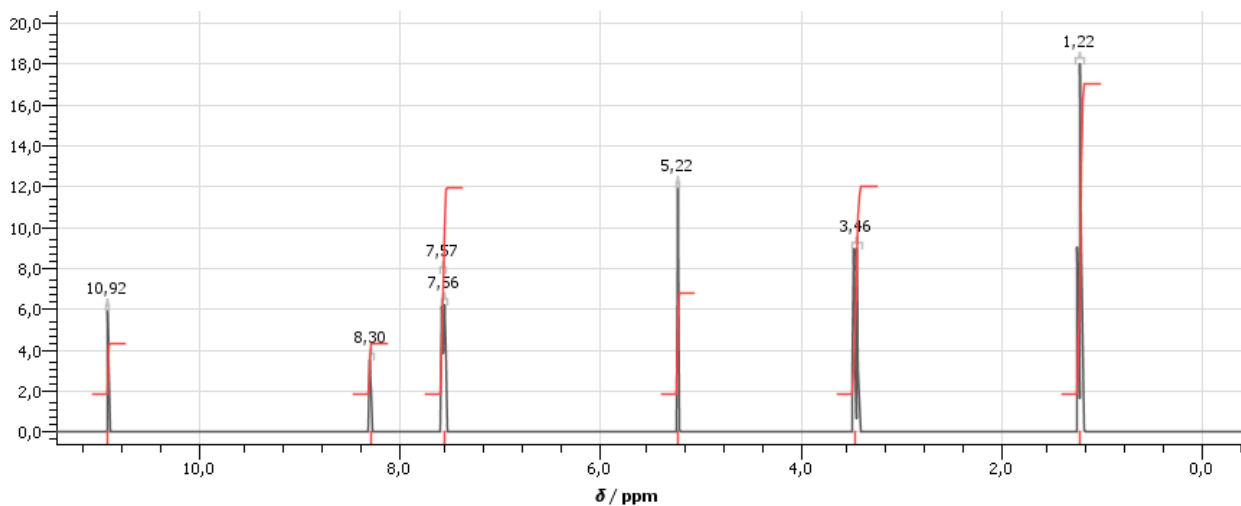


**Синтез 6-[N<sup>1</sup>-(4-[хлоробензиліден)-гідразино]-N,N<sup>1</sup>-діетил-[1,3,5]тріазин-2,4-діаміну 3f.** Суміш 1.97 г (0.01 моль) N,N<sup>1</sup>-діетил-6-гідразино-[1,3,5]тріазин-2,4-діаміну та 1.41 г (0.01 моль) 4-хлоробензальдегіду в 100 мл пропанолу-2 кип'ять зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 2.21 г (69%).  $T_{\text{пл}}$  = 152-153 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.09 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.28 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 6.92 (m, 2H, 2NH), 7.46 та 7.62 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.04 (с, 1H, CH), 10.5 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>7</sub>, % N 30.6. Знайдено, % N 30.7.

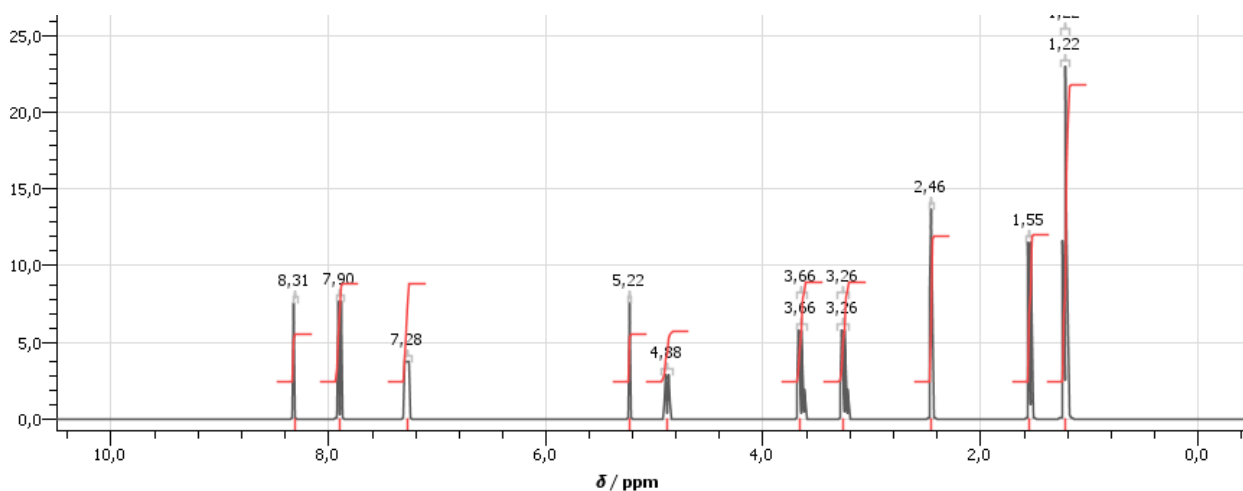


**Синтез 6-[N<sup>1</sup>-(4-[бромобензиліден)-гідразино]-N,N<sup>1</sup>-діетил-[1,3,5]тріазин-2,4-діаміну 3g.** Суміш 1.97 г (0.01 моль) N,N<sup>1</sup>-діетил-6-гідразино-[1,3,5]тріазин-2,4-діаміну та 1.85 г (0.01 моль) 4-бромобензальдегіду в 100 мл пропанолу-2 кип'ять зворотним холодильником при перемішуванні 4 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2,

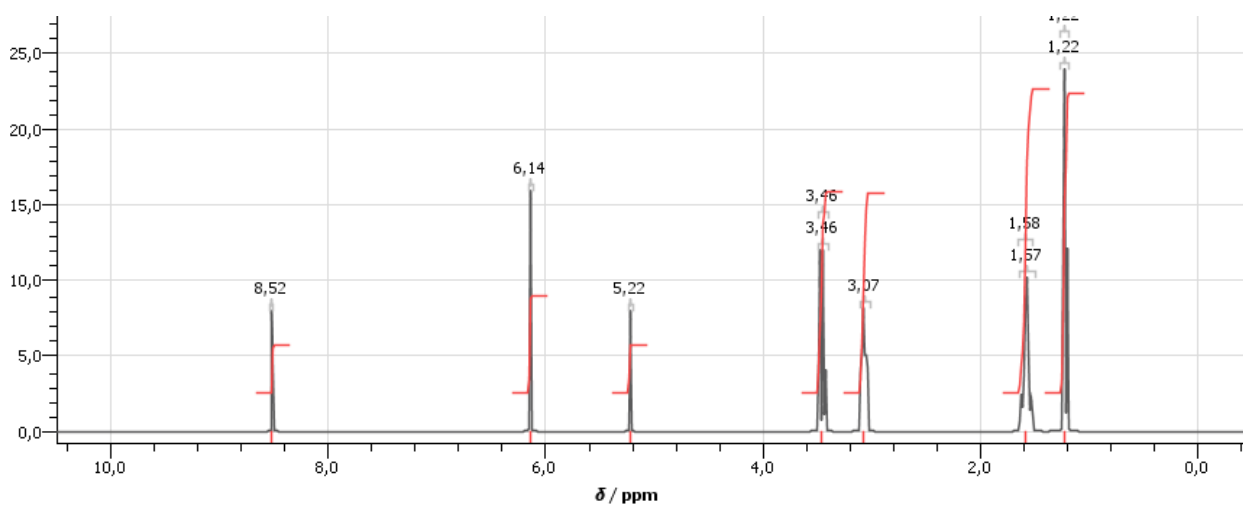
сушать. Очищення здійснено кристалізацією з бензену. Вихід 2.73 г (75%).  $T_{пл} = 168-169$  °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.09 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.28 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 6.91 (m, 2H, 2NH), 7.54 та 7.61 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.06 (с, 1H, CH), 10.6 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>7</sub>, % N 26.9. Знайдено, % N 26.7.



**Синтез 2-{[5,7-біс(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл]сульфаніл}-1-(4-метилфеніл)пропан-1-ону 5.** До суспензії 1.97 г (0.005 моль) 5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-тіолу **1** в 100 мл сухого ацетонітрилу при перемішуванні додають 0.82 г (0.006 моль) прокаленого поташу, та розчин 1.14 г (0.005 моль) 2-бром-1-пара-толіл-пропан-1-ону в 25 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш кип'ячать зі зворотним холодильником при перемішуванні 2 години. Після охолодження реакційну суміш виливали в 300 мл води зі льодом. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 1.22 г (63%).  $T_{пл} = 160-161$  °C.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.16 - 1.22 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.57 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.12 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 6.62 and 7.58 (m+m, 1H, NH), 7/15 and 7.67 (d-d, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.44 (m, 1H, NH). Аналіз: розрах. для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>OS, % N 25.4. Знайдено, % N 25.7.



**Синтез 2-(5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-1-*n*-толіл-пропан-1-ону **6**** До суміші 2.39 г (0.01 моль) 5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-тіолу **1** та 0.85 г (0.01 моль) піперидину в 100 мл пропанолу-2 додавали при перемішуванні 1 мл 40% розчину формальдегиду та кип'ять із зворотним холодильником при перемішуванні 3 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровують, промивають пропанолом-2, сушать. Очищення здійснено кристалізацією з етанолу. Вихід 2.25 г (67%).  $T_{\text{пл}}$  = 231-232 °С.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.15–1.56 (м, 12H,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3 + -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.73 (м, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), - 3.32 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.53 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.93 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 7.11–7.98 (м, 1H,  $\text{NH}$ ), 10.2–10.4 (м, 1H,  $\text{NH}$ ). Аналіз: розрах. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{S}$ , % N 33.3. Знайдено, % N 33.5.



Наведені результати синтезу свідчать, що нові похідні 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину **3a-g**, **5**, **6** за температурами плавлення та

елементним аналізом є хімічно чистими речовинами і відповідають заявленим структурам.

### 3.2. Коефіцієнти ліофільності одержаних сполук

Коефіцієнти ліофільності, біоконцентрації та число гідрофільно-ліпофільного балансу похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину обраховано ChemAxon (Табл. 3.1) [94, 95].

Таблиця 3.1

Коефіцієнти ліофільності, біоконцентрації та величина гідрофільно-ліпофільного балансу похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину

	LogP	HLB	logD	
			pH	logD
<b>3a</b>	2,46	16,48	1,50	-0,91
			5,00	1,1
			6,50	1,79
			7,40	1,91
<b>3b</b>	2,96	14,56	1,50	-0,73
			5,00	1,60
			6,50	2,31
			7,40	2,44
<b>3c</b>	2,71	15,56	1,50	-0,81
			5,00	1,35
			6,50	2,05
			7,40	2,18
<b>3d</b>	2,71	15,56	1,50	-0,44
			5,00	1,36
			6,50	2,00
			7,40	2,10
<b>3e</b>	2,68	16,12	1,50	-0,78
			5,00	1,32
			6,50	2,02
			7,40	2,14
<b>3f</b>	3,73	13,21	1,50	0,48
			5,00	2,38



			6,50	3,07
			7,40	3,20
<b>3g</b>	4,01	12,63	1,50	0,78
			5,00	2,66
			6,50	3,35
			7,40	3,47
<b>5</b>	2,76	6,48	1,50	1,23
			5,00	2,54
			6,50	2,75
			7,40	2,76
<b>6</b>	5,50	14,03	1,50	-0,98
			5,00	3,70
			6,50	4,84
			7,40	5,02

Встановлено, що LogP для синтезованих речовин знаходиться в проміжку від 2,46 до 5,5; показник LogD, залежно від рН середовища, не перевищує значення 5,02; величина HLB (гідрофільно-ліпофільного балансу) – знаходиться в межах 6,48–16,48.

Отримані результати свідчать, що сполуки **3a–g**, **5**, **6** здатні самостійно проникати у клітину та не виявляють здатності до біоконцентрації, що суттєво підвищує перспективність їх подальшого дослідження.

### **3.3. Дослідження противірусної активності похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину [96–99]**

Як мішені для молекулярного докінгу нами були обрані: NSP12 – репліказний поліпротеїн – багатофункціональний білок, який виявляє активність, необхідну для транскрипції негативно-ланцюгової РНК, лідерної РНК, субгеномних мРНК та дочірних віріон-РНК, а також протеїнази, яка відповідає за розщеплення поліпротеїну до функціональних продуктів; PLpro – папаїноподібна протеаза, яка має важливе значення для реплікації коронавірусу. Вона відіграє наступні функції: скоординована обробка вірусного поліпротеїну та позбавлення убіквітину від білків клітини-господаря; 3CLpro – 3-хімотрипсин-

подібна цистеїнова протеаза, яка контролює реплікацію коронавірусу і відіграє важливу роль для його життєвого циклу. Вона необхідна для перетворень поліпротеїнів, які транслюються з вірусної РНК.

В результаті молекулярного докінгу похідних 2-гідразино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину, встановлено, що вони здатні утворювати стійкі комплекси із білком 3CLpro вірусу SARS-CoV-2 (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

## Енергії зв'язування субстрат–ліганд

	Σ енергія зв'язування	3CLpro	PLpro	NSP12
<b>3a</b>	15,51	5,85	4,96	4,70
<b>3b</b>	13,32	5,00	4,02	4,30
<b>3c</b>	13,83	5,52	4,31	4,00
<b>3d</b>	13,39	5,11	4,23	4,05
<b>3e</b>	13,82	5,25	4,07	4,50
<b>3f</b>	14,20	5,40	4,60	4,20
<b>3g</b>	14,71	5,56	4,55	4,60
<b>5</b>	16,29	5,97	5,31	5,01
<b>6</b>	15,55	5,83	4,97	4,75

Отже, нами показано, що 2- $\{[5,7\text{-}b\text{is}(\text{етиламіно})\text{-}[1,2,4]\text{триазоло}[4,3\text{-}a][1,3,5]\text{триазин-3-іл}\}$ сульфаніл}-1-(4-метилфеніл)пропан-1-он **5** впливає на поліпротеїни, що транслюються вірусною РНК, шляхом порушення нормального функціонування 3CLpro, а також на скоординовану обробку вірусного поліпротеїну та процес позбавлення убіквітину від білків клітини-господаря, шляхом порушення нормального функціонування PLpro.

Аналіз даних свідчить, що досліджувана сполука 2- $\{[5,7\text{-}b\text{is}(\text{етиламіно})\text{-}[1,2,4]\text{триазоло}[4,3\text{-}a][1,3,5]\text{триазин-3-іл}\}$ сульфаніл}-1-(4-метилфеніл)пропан-1-он **5** може стати основою для створення нових противірусних препаратів щодо COVID-19, який спричинено вірусом SARS-CoV-2.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукової літератури щодо синтезу та дослідженню фізіологічної активності похідних 1,3,5-триазину свідчить, що вони здатні виявляти фармакологічну активність, а саме як: інгібітори білка переносу холестерилового ефіру, сорбітолдегідрогенази, ДНК-гідрази, судинного ендотеліального фактора росту, ферменту IMPDH II, як потужні антагоністи hGnRH, а також при лікуванні серцево-судинних захворювань, дихальній недостатності, африканського трипаносомозу людини, як протипухлинні, противірусні та антибактеріальні препарати тощо. Встановлено, що перспективним шляхом пошуку фізіологічно-активних речовин, серед похідних 2-гіdraзино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину є хімічна модифікація замісників у 1,3,5-триазиновому циклі.
2. Синтезовано невідомі в науковій літературі похідні 2-гіdraзино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину – N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-діетил-6-[(2E)-2-[(заміщеніфеніл)метиліден]гідразин-1-іл]-1,3,5-триазин-2,4-діамін **3a-g**, 2-{[5,7-*bis*(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-іл]сульфаніл}-1-(4-метилфеніл)пропан-1-он **5** та 2-(5,7-*bis*-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-1-*n*-толіл-пропан-1-он **6** та досліджено їх фізико-хімічні і спектральні властивості.
3. Проведено молекулярний докінг похідних 2-гіdraзино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину на мішенях вірусу SARS-CoV-2, а саме: білка вірусу NSP12, PLpro, та 3CLpro. Доведено, що нові похідні 2-гіdraзино-4,6-діетиламіно-1,3,5-триазину виявляють високу енергію зв'язування з білками SARS-CoV-2.
4. Встановлено, що досліджувана сполука 2-{[5,7-*bis*(етиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,3,5]триазин-3-іл]сульфаніл}-1-(4-метилфеніл)пропан-1-он **5** може стати основою для створення нових противірусних препаратів щодо COVID-19, який спричинено вірусом SARS-CoV-2.
5. Результати досліджень кваліфікаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі з хімічних дисциплін у закладах вищої освіти медичного та фармацевтичного спрямування.

## ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Palumbi S.R. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science*. 2001. Vol. 293. P. 1786-1790.
2. Wang M., Rakesha K.P., Leng J., Fang W.Y., Ravindar L., Gowda D.C., Qin H.L. Amino acids/peptides conjugated heterocycles: A tool for the recent development of novel therapeutic agents. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 76. P. 113-129.
3. Li C., Sridhara M.B., Rakesh K.P., Vivek H.K., Manukumar H.M., Shantharam C.S., Qin H.-L. Multi-targeted dihydrazones as potent biotherapeutics. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 389-395.
4. Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Китайской Народной Республики по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. 2020. В. 19. № 1. с. 98.
5. Wu, D., Wu, T., Liu, Q., et al. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 94. P. 44–48.
6. Prompetchara, E., Ketloy, C., Palaga, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2020. Vol. 38, № 1. P. 1–9.
7. Shang W., Yang Y., Rao Y., Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines*. 2020. Vol. 5. Is. 1. P. 1-3.
8. Livermore D.M. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66. P. 1941-1944.
9. Csermely P., Agoston V., Pongor S. The efficiency of multi-target drugs: the network approach might help drug design. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005. Vol. 26. P. 178-182.
10. Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARSCoV Immunological Studies. *Viruses*. 2020. Vol. 12. Is. 3. P. 254.
11. Bodenmuller, W., Ruoff, A. FTIR Investigation of the IR-Inactive Fundamental  $\nu_{14}$  of 1,3,5-Triazine via Combined Analysis of the Hot Band  $\nu_{12} + \nu_{14} - \nu_{14}$  and

- the Combination Band  $\nu_{12} + \nu_{14}$ . *Journal of Molecular Spectroscopy*. 1995. Vol. 173. № 1. P. 205–222.
12. Navarro, A., López González, J. J., Kearley, G. J., et al. Vibrational analysis of the inelastic neutron scattering spectrum of s-triazine and trichloro-s-triazine. *Chemical Physics*. 1995. Vol. 200. № 3. P. 395–403.
  13. Navarro, A., González, J. J. L., Gómez, M. F., et al. Vibrational spectra of s-triazine and its halogenated derivatives. Harmonic scaled ab initio force fields for s-triazine, trifluoro-s-triazine and trichloro-s-triazine. *Journal of Molecular Structure*. 1996. Vol. 376. № 1–3. P. 353–362.
  14. Magdó, I., Pongor, G., Fogarasi, G. The reliability of scaled quantum mechanical (SQM) force fields at the MINDO/3 level as studied on nitrogen- heteroaromatics. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1994. Vol. 303. P. 243–253.
  15. Navarro, A., López González, J. J., Fernández Gómez, M., et al. The force field of the triazinic ring C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. *Vibrational Spectroscopy*. 1997. Vol. 13, № 2. P. 187–194.
  16. Fabian, J., Lewars, E. Azabenzenes (azines) &#151; The nitrogen derivatives of benzene with one to six N atoms: Stability, homodesmotic stabilization energy, electron distribution, and magnetic ring current; a computational study. *Canadian Journal of Chemistry*. 2004. Vol. 82, № 1. P. 50–69.
  17. Cheng, M.F., Ho, H.O., Lam, C.S., Li, W.K. Heats of formation for the azine series: A Gaussian-3 study. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2002. Vol. 67, № 4. P. 257–264.
  18. Wiberg, K. B., Nakaji, D., Breneman, C. M. Azines. A theoretical study of  $\pi$ -electron delocalization. *Journal of the American Chemical Society*. 1989. Vol. 111, № 12. P. 4178–4190.
  19. Creuzet, S., Langlet, J. Theoretical determination of structural parameters for s-triazine and some derivatives. Comparison between ab initio and semi-empirical calculations. *Chemical Physics Letters*. 1993. Vol. 208, № 5–6. P. 511–516.

20. Brzozowski, Z., Saćzewski, F., Gdaniec, M. Synthesis, structural characterization and antitumor activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 35, № 12. P. 1053–1064.
21. Declerck, F., Degroote, R., Delannoy, J., et al. *Bulletin de la Societe de Chimie Biologique*. 1965. Vol. 74. P. 119.
22. Maeda, K., Kihara, N., Ishimura, N. Prototropic tautomerism of tri- and tetraphenyl-2,3(2,5)-dihydro-1,3,5-triazines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 1985. № 7. P. 887.
23. Díaz-Ortiz, A., Elguero, J., Foces-Foces, C., et al. Synthesis, structural determination and dynamic behavior of 2-chloro-4,6-bis(pyrazolylamino)-1,3,5-triazines. *Org. Biomol. Chem*. 2003. Vol. 1, № 24. P. 4451–4457.
24. Birkett, H. E., Cherryman, J. C., Chippendale, A. M., et al. Structural investigations of three triazines: solution-state NMR studies of internal rotation and structural information from solid-state NMR, plus a full structure determination from powder x-ray diffraction in one case. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2003. Vol. 41, № 5. P. 324–336.
25. Elguero, J., Marzin, C., Katritzky, A.R. et al. *The Tautomerism of Heterocycles*. Academic Press, New York. 1976.
26. Wang, Y., Pittman, C. U., Saebo, S. Investigation of the structure and properties of ammeline, melamine, and 2,4-diamino-1,3,5-triazine by ab initio calculations. *The Journal of Organic Chemistry*. 1993. Vol. 58, № 11. P. 3085–3090.
27. Fridman, N., Kapon, M., Kaftory, M. Derivatives of 2,4-dimethoxy-1,3,5-triazine. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. 2003. Vol. 59, № 12. P. o687–o689.
28. Li, Y., Ding, L., Zeng, T., et al. N<sup>-</sup>-(4-Chloro-6-morpholino-1,3,5-triazin-2-yl)aniline. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. 2005. Vol. 61. № 8. P. o2345–o2346.

29. Bartholomew, D. 1,3,5-Triazines: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995: / E. F. V. S. Alan R. Katritzky, Charles W. Rees Eds.; Elsevier, 1996. Vol. 6. P. 575.
30. Yu, Y., Ostresh, J. M., Houghten, R. A. Efficient solid-phase synthesis of 1,3,5-trisubstituted 1,3,5-triazine-2,4,6-triones. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2002. Vol. 4, № 5. P. 484–490.
31. Wang, Z., Huynh, H. K., Han, B., et al. 2,6-Diamino-5,8-diaza-7,9-dicarba-purine. *Organic Letters*. 2003. Vol. 5, № 12. P. 2067–2070.
32. Kuo, G. H., DeAngelis, A., Emanuel, S., et al. Synthesis and identification of [1,3,5]triazine-pyridine biheteroaryl as a novel series of potent cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, № 14. P. 4535–4546.
33. Herrera, A., Martínez-Alvarez, R., Ramiro, P., et al. A practical and easy synthesis of 2,4,6-trisubstituted-s-triazines. *Synthesis*. 2004. № 4. P. 503–505.
34. Shie, J. J., Fang, J. M. Direct conversion of aldehydes to amides, tetrazoles, and triazines in aqueous media by one-pot tandem reactions. *Journal of Organic Chemistry*. 2003. Vol. 68, № 3. P. 1158–1160.
35. Beijer, F. H., Sijbesma, R. P., Vekemans, J. A. J. M., et al. Hydrogen-bonded complexes of diaminopyridines and diaminotriazines: Opposite effect of acylation on complex stabilities. *Journal of Organic Chemistry*. 1996. Vol. 61, № 18. P. 6371–6380.
36. Chen, C., Dagnino, R., Mccarthy, J. R. A Convenient Synthetic Method for Trisubstituted s-Triazines. *Journal of Organic Chemistry*. 1995. Vol. 60, № 26. P. 8428–8430.
37. Ludovici, D. W., Kavash, R. W., Kukla, M. J., et al. Evolution of anti-HIV drug candidates. Part 2: Diaryl triazine (DATA) analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2001. Vol. 11, № 17. P. 2229–2234.
38. Masquelin, T., Delgado, Y., Baumlé, V. A facile preparation of a combinatorial library of 2,6-disubstituted triazines. *Tetrahedron Letters*. 1998. Vol. 39, № 32. P. 5725–5726.

39. Guzmán, A., Romero, M., Talamás, F. X., et al. 1,3-diaza-1,3-butadienes. Synthesis and conversion into pyrimidines by  $[4\pi + 2\pi]$  cycloaddition with electron deficient acetylenes. Synthetic utility of 2-(trichloromethyl)pyrimidines 1. *Journal of Organic Chemistry*. 1996. Vol. 61, № 7. P. 2470–2483.
40. Dandia, A., Arya, K., Sati, M., et al. Green chemical synthesis of fluorinated 1,3,5-triaryl-s-triazines in aqueous medium under microwaves as potential antifungal agents. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2004. Vol. 125, № 9. P. 1273–1277.
41. Samaritani, S., Peluso, P., Malanga, C., et al. Selective amination of cyanuric chloride in the presence of 18-crown-6. *European Journal of Organic Chemistry*. 2002. Vol. 2002, № 9. P. 1551–1555.
42. Scharn, D., Wenschuh, H., Reineke, U., et al. Spatially addressed synthesis of amino- and amino-oxy-substituted 1,3,5-triazine arrays on polymeric membranes. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2000. Vol. 2, № 4. P. 361–369.
43. Falorni, M., Giacomelli, G., Mameli, L., et al. New 1,3,5-triazine derivatives as templates for the homogeneous phase synthesis of chemical libraries. *Tetrahedron Letters*. 1998. Vol. 39, № 41. P. 7607–7610.
44. Bork, J. T., Lee, J. W., Khersonsky, S. M., et al. Novel orthogonal strategy toward solid-phase synthesis of 1,3,5-substituted triazines. *Organic Letters*. 2003. Vol. 5, № 2. P. 117–120.
45. Khersonsky, S. M., Chang, Y. T. Safety-catch approach to orthogonal synthesis of a triazine library. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2004. Vol. 6, № 4. P. 474–477.
46. Uttamchandani, M., Walsh, D. P., Khersonsky, S. M., et al. Microarrays of tagged combinatorial triazine libraries in the discovery of small-molecule ligands of human IgG. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2004. Vol. 6, № 6. P. 862–868.
47. Samaritani, S., Menicagli, R. Palladium on carbon catalyzed cross-coupling between alk-1-yne and 2-chloro-4,6-dialkoxy-1,3,5-triazines. *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58, № 7. P. 1381–1386.



48. Chafin, A., Merwin, L. The Nitration of 1,3,5-Triazine with Dinitrogen Pentoxide. *The Journal of Organic Chemistry*. 2000. Vol. 65, № 15. P. 4743–4744.
49. Messina, F., Botta, M., Corelli, F., et al. Chiral azole derivatives. Part 5: † †For Part 4, see Ref. 1. Synthesis of enantiomerically pure 1-[ $\alpha$ -(benzofuran-2-yl)aryl-methyl]-1*H*-1,2,4-triazoles, antifungal and antiaromatase agents. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2000. Vol. 11, № 24. P. 4895–4901.
50. Liang, X., Lohse, A., Bols, M. Chemoenzymatic Synthesis of Isogalactofagomine. *The Journal of Organic Chemistry*. 2000. Vol. 65, № 22. P. 7432–7437.
51. Guo, Q.-S., Liu, B., Lu, Y.-N., et al. Synthesis of 3 or 3,3'-substituted BINOL ligands and their application in the asymmetric addition of diethylzinc to aromatic aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2005. Vol. 16, № 22. P. 3667–3671.
52. Zhang, Z., Yin, Z., Kadow, J. F., et al. Dialkylaminoacetonitrile Derivatives as Amide Synthons. A One-Pot Preparation of Heteroaryl Amides via a Strategy of Sequential S N Ar Substitution and Oxidation. *The Journal of Organic Chemistry*. 2004. Vol. 69, № 4. P. 1360–1363.
53. Mylari, B. L., Withbroe, G. J., Beebe, D. A., et al. Design and synthesis of a novel family of triazine-based inhibitors of sorbitol dehydrogenase with oral activity: 1-{4-[3*R*,5*S*-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-[1,3,5]triazin-2-yl}-(*R*) ethanol. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 11, № 19. P. 4179–4188.
54. Meier, H., Holst, H. C., Oehlhof, A. Star-Shaped Compounds Having 1,3,5-Triazine Cores. *European Journal of Organic Chemistry*. 2003. Vol. 2003, № 21. P. 4173–4180.
55. Nyquist, H. L. R., Beeloo, E. A., Hurlbut, L. S., et al. Hydration with mercuric acetate and the reduction with 9-BBN-H of 2-(1-alkenyl)-4,6-dimethyl-s-triazines. *Journal of Organic Chemistry*. 2002. Vol. 67, № 10. P. 3202–3212.
56. Goossen, L. J., Liu, H., Dress, K. R., et al. Catalytic asymmetric aminohydroxylation with amino-substituted heterocycles as nitrogen sources. *Angewandte Chemie - International Edition*. 1999. Vol. 38, № 8. P. 1080–1083.

57. Soulère, L., Hoffmann, P., Bringaud, F., et al. Synthesis and uptake of nitric oxide-releasing drugs by the P2 nucleoside transporter in trypanosoma equiperdum. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2000. Vol. 10, № 12. P. 1347–1350.
58. Pearson, W. H., Mi, Y., Lee, I. Y., et al. Total synthesis of the Kopsia lapidilecta alkaloid ( $\pm$ )-lapidilectine B [1]. *Journal of the American Chemical Society*. 2001. Vol. 123, № 27. P. 6724–6725.
59. Falorni, M., Giacomelli, G., Mameli, L., et al. New 1,3,5-triazine derivatives as templates for the homogeneous phase synthesis of chemical libraries. *Tetrahedron Letters*. 1998. Vol. 39, № 41. P. 7607–7610.
60. Purine : веб-сайт, URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Purine> (дата звернення: 14.11.2021).
61. Pyrimidine : веб-сайт, URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Pyrimidine> (дата звернення: 14.11.2021).
62. Xia, Y., Mirzai, B., Chackalamannil, S., et al. Substituted 1,3,5-triazines as cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 1996. Vol. 6, № 7. P. 919–922.
63. Dhainaut, A., Regnier, G., Tizot, A., et al. New purines and purine analogs as modulators of multidrug resistance. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996. Vol. 39, № 20. P. 4099–4108.
64. Mylari, B. L., Oates, P. J., Zembrowski, W. J., et al. A sorbitol dehydrogenase inhibitor of exceptional in vivo potency with a long duration of action: 1-(R)-{4-[4-(4,6-dimethyl[1,3,5]triazin-2-yl)-2R, 6S-dimethylpiperazin-1-yl]pyrimidin-2-yl} ethanol. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. Vol. 45, № 20. P. 4398–4401.
65. Khersonsky, S. M., Jung, D. W., Kang, T. W., et al. Facilitated forward chemical genetics using a tagged triazine library and zebrafish embryo screening. *Journal of the American Chemical Society*. 2003. Vol. 125, № 39. P. 11804–11805.
66. Boehm, H.-J., Boehringer, M., Bur, D., et al. Novel Inhibitors of DNA Gyrase: 3D Structure Based Biased Needle Screening, Hit Validation by Biophysical Methods,

- and 3D Guided Optimization. A Promising Alternative to Random Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 43, № 14. P. 2664–2674.
67. Kuo, G. H., DeAngelis, A., Emanuel, S., et al. Synthesis and identification of [1,3,5]triazine-pyridine biheteroaryl as a novel series of potent cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, № 14. P. 4535–4546.
68. Ronchi, S., Prosperi, D., Compostella, F., et al. Synthesis of Novel Carborane-hybrids Based on a Triazine Scaffold for Boron Neutron Capture Therapy. *Synlett*. 2004. № 6. P. 1007–1010.
69. Pitts, W. J., Guo, J., Dhar, T. G. M., et al. Rapid synthesis of triazine inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2002. Vol. 12, № 16. P. 2137–2140.
70. Abuknesha, R. A., Luk, C. Y., Griffith, H. H. M., et al. Efficient labelling of antibodies with horseradish peroxidase using cyanuric chloride. *Journal of Immunological Methods*. 2005. Vol. 306, № 1–2. P. 211–217.
71. Garaj, V., Puccetti, L., Fasolis, G., et al. Carbonic anhydrase inhibitors: Novel sulfonamides incorporating 1,3,5-triazine moieties as inhibitors of the cytosolic and tumour-associated carbonic anhydrase isozymes I, II and IX. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, № 12. P. 3102–3108.
72. Sączewski, F., Bułakowska, A., Bednarski, P., et al. Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-1,3,5-triazine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 41, № 2. P. 219–225.
73. Klenke, B., Stewart, M., Barrett, M. P., et al. Synthesis and Biological Evaluation of s-Triazine Substituted Polyamines as Potential New Anti-Trypanosomal Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 44, № 21. P. 3440–3452.
74. Guo, Z., Wu, D., Zhu, Y.-F., et al. Structure–activity relationships of 1,3,5-triazine-2,4,6-triones as human gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, № 16. P. 3685–3690.

75. MarvinSketch. *ChemAxon* : веб-сайт, URL : <http://www.chemaxon.com> (дата звернення: 14.11.2021).
76. Tang, B., Bragazzi, N. L., Li, Q., et al. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). *Infectious Disease Modelling*. 2020. Vol. 5. P. 248–255.
77. Chen, Y., Liu, Q., Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, № 4. P. 418–423.
78. Genome-wide Structure and Function Modeling of SARS-CoV-2 Virus : веб-сайт, URL : <https://zhanggroup.org//COVID-19/index.html#download> (дата звернення: 14.11.2021).
79. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. Vol. 181, № 2. P. 271- 280.e8.
80. Wit, E. de, Doremalen, N. van, Falzarano, D., et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016. Vol. 14. № 8. P. 523–534.
81. Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., et al. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 59, № 14. P. 6595–6628.
82. Kumar, V., Tan, K.-P., Wang, Y.-M., et al. Identification, synthesis and evaluation of SARS-CoV and MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 24, № 13. P. 3035–3042.
83. Grottesi, A., Bešker, N., Emerson, A., et al. Computational Studies of SARS-CoV-2 3CLpro: Insights from MD Simulations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 15. P. 5346.
84. Fan, K., Wei, P., Feng, Q., et al. Biosynthesis, Purification, and Substrate Specificity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 3C-like Proteinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, № 3. P. 1637–1642.

85. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6489. P. 409–412.
86. Jin, Z., Du, X., Xu, Y., et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020. Vol. 582, № 7811. P. 289–293.
87. Dai, W., Zhang, B., Jiang, X.-M., et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6497. P. 1331–1335
88. Su, H., Yao, S., Zhao, W., et al. Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease in vitro. *bioRxiv*. 2020. 2020.04.13.038687
89. Hornak, V., Abel, R., Okur, A., et al. Comparison of multiple Amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2006. Vol. 65, № 3. P. 712–725
90. Ponder, J.W., Case, D.A. Force fields for protein simulations. In *Advances in Protein Chemistry*. 2003. Vol. 66, p. 27–85.
91. Wang, J., Cieplak, P., Kollman, P. A. How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules? *Journal of Computational Chemistry*. 2000. Vol. 21, № 12. P. 1049–1074
92. Mark, P., Nilsson, L. Structure and Dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E Water Models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2001. Vol. 105, № 43. P. 9954–9960
93. Schmidtke, P., Bidon-Chanal, A., Luque, F. J., et al. MDpocket: open-source cavity detection and characterization on molecular dynamics trajectories. *Bioinformatics*. 2011. Vol. 27, № 23. P. 3276–3285
94. Davies, J.T. A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent Gas/ Liquid and Liquid/Liquid Interface. *Proceedings of the International Congress of Surface Activity*. 1957. P. 426–438.

95. Griffin, W. C. Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. 1954. Vol. 5, № 4. P. 249–256.
96. Москаленко О.В., Циганков С.А., Близнюк О.М., Демченко А.М. Синтез та молекулярний докінг 2-[(5,7-діетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл)сульфаніл]-п-(4-сульфамоїлфеніл) ацетаміду на мішенях вірусу SARS-CoV-2 // Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : тези доповідей III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (12 травня 2021 р.). – Х. : Вид-во НФаУ. 2021. Р. 134–135.
97. Москаленко О.В., Циганков С.А., Близнюк О.М., Демченко А.М. Комп'ютерне моделювання біохімічних параметрів та синтез нових похідних на основі 6-хлор- $N^2, N^4$ -дітил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну // Сучасні аспекти створення лікарських засобів : тези допов. Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (16 квітня 2021 р.). Х. : НФаУ. 2021. С. 154.
98. Moskalenko O.V., Blyzniuk O.M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Synthesis and molecular docking of  $N, N^1$ -diethyl-6-[ $N^1$ -(alkoxybenzylidene)hydrazino]-[1,3,5]triazine-2,4-diamine derivatives // «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (11-12 березня 2021 року). Х. : НФаУ. 2021. С. 94.
99. Близнюк О.М., Москаленко О.В., Циганков С.А., Демченко А.М. Синтез та молекулярний докінг 2-(5,7-біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-*para*-толіл-пропан-1-он на мішенях вірусу SARS-CoV-2 // За матеріалами VIII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (Ніжин, 23 квітня 2021 р.) / заг. ред. В. В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2021. С. 10–13.1