

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 та фармацевтична хімія

Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістр

Синтез та противірусна активність

нових похідних 1,3,5-триазину

студента **Москаленка Олега Вадимовича**

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук,
професор **Демченко А. М.**

Рецензенти: доцент кафедри хімії, технологій та фармації
Національного університету «Чернігівський колегіум»
імені Т.Г.Шевченка канд.фарм.наук **Янченко В.О.;**
завідувач кафедри життєдіяльності і природокористування
відокремленого підрозділу Національного університету
біоресурсів і природокористування України «Ніжинський
агротехнічний інститут», к.б.н., доцент **Семеніхін А.В.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«14» грудня 2020 р. _____/В.В. Суховєєв/

Ніжин – 2020

Зміст

Умовні позначення.....	3
Вступ.....	4
РОЗДІЛ I. ПРАКТИЧНО-КОРИСНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА НАПРЯМИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ	
1.1. Загальна характеристика 1,3,5-триазину та його похідних	7
1.2. Способи одержання похідних <i>сим</i> -триазину	8
1.3. Хімічні властивості похідних 1,3,5-триазину	9
1.4. Похідні 1,3,5-триазину як біологічно активні субстанції	12
1.5. Похідні <i>сим</i> -триазину як протимікробні засоби	13
1.6. Заключення. Постановка задач.....	26
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
2.1. Матеріали	27
2.2. Хімічний аналіз	28
2.3. Хемометричні методи аналізу	28
2.4. Дослідження протівірусної активності похідних 1,3,5-триазину	30
2.5. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,3,5-триазину	31
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ПРОТІВІРУСНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ	
3.1. Синтез похідних 2-{[4,6- <i>біс</i> (етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}- N-(R-феніл)ацетамідів	33
3.2. Дослідження біологічних властивостей похідних 2-{[4,6- біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів	36
3.2.1. PASS-прогнозування біологічної активності нових похідних 1,3,5- триазину	36
3.2.2. Дослідження протівірусної активності похідних 2-{[4,6- <i>біс</i> (етил- аміно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів	38

3.2.3. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності похідних 2- {[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R- феніл)ацетамідів	39
ВИСНОВКИ.....	41
ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ	42

Умовні позначення

EC ₅₀	ефективна концентрація (мкг/мл), що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50% популяції після проходження певного часу дії
IC ₅₀	концентрація (мкг/мл), при якій інгібування клітин речовиною складає 50 %
SAR	співвідношення структура-активність – взаємозв'язок між хімічною структурою молекули та її біологічною активністю
SARS	Тяжкий гострий респіраторний синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome)
SARS-CoV-2	одноланцюговий РНК-вмісний штам виду SARS-CoV роду бетакоронавірусів (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
COVID-19	Коронавірусна хвороба 2019 (Coronavirus disease 2019)
SI	індекс селективності, є показником ефективності препарату. Виражається співвідношенням IC ₅₀ до EC ₅₀
ДМФА	Диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
ТГФ	Тетрагідрофуран

Вступ

Актуальність теми. Загально відомо, що спалахи пандемій супроводжували людство протягом всієї історії його існування [1]. Боротьба з епідеміями була і є актуальною проблемою внаслідок збільшення кількості мультирезистентних мікробних збудників. На сьогодні асортимент лікарських препаратів, доступних на ринку, не відповідає сучасним реаліям, у зв'язку з високою резистентністю до існуючих штамів мікроорганізмів. [2–6]. Слід відмітити той факт, що для бактеріальних інфекцій існує широке коло лікарських препаратів, які є не ефективними щодо вірусних захворювань [7–11].

Набуття стійкості до наявних антимікробних засобів [12] ускладнює використання ліків щодо мультирезистентних грампозитивних патогенів, метицилінорезистентних *S. aureus* (MRSA), стійких до пеніциліну *S. pneumoniae* (PRSP) та резистентних до ванкоміцину ентерококів (VRE) [13].

Пандемія, викликана SARS-CoV-2 (COVID-19), визнана ВООЗ надзвичайною ситуацією планетарного масштабу [14, 15]. Відсутність імунітету внаслідок сегментованої природи генома вірусу є найбільш небезпечним фактором, що призводить до утворення реасортантів, із сегментами різних штамів, що належать до одного роду [16].

Вакцинація, як засіб боротьби з пандемією, запобігає розповсюдженню інфекції, але для інфікованих SARS-CoV-2 цей метод не є ефективним. Це зумовлено, недостатнім масивом даних, щодо перебігу хвороби та має місце мутація вірусу, яка призводить до сезонного повторення вакцинації. А головне, вакцинація має ряд недоліків, зокрема великий список групи ризику, яким вона протипоказана [17–19].

Відмітимо, що вірус SARS-CoV-2 генетично більш ніж на 80% повторює свого пращура вірус SARS [20–23], розробка вакцини щодо якого не припинялася, однак досі не завершена.

Таким чином, існує нагальна потреба для створення саме нових противірусних терапевтичних засобів [24, 25]. Загальний клінічний досвід свідчить, що одноцільові препарати не є ефективними агентами, навіть якщо вони мають гарну інгібуючу активність щодо певної мішені [26–28].

Враховуючи швидкість поширення вірусу SARS-Cov-2 та кількість летальних випадків, а також низький терапевтичний ефект існуючих ліків, постає нагальна потреба створення нових противірусних засобів, у тому числі і щодо SARS-CoV-2. Отже, пошук нових хімічних субстанцій для розробки терапевтичних засобів, що виявляють противірусну активність, є актуальним завданням фармації [29, 30].

Мета роботи – синтез нових похідних 1,3,5-триазину та дослідження противірусної ефективності синтезованих сполук.

Завдання дослідження:

- провести аналіз наукової літератури стосовно синтезу та противірусної активності похідних 1,3,5-триазину;
- провести синтез та дослідження противірусної ефективності синтезованих сполук;
- проаналізувати одержані результати щодо противірусної ефективності синтезованих сполук;
- запропонувати підходи оптимізації знайденої структури-лідера для поліпшення противірусної активності.

Об’єкт дослідження – нові похідні 1,3,5-триазину.

Предмет дослідження – синтез та противірусна активність нових похідних 1,3,5-триазину.

Методи дослідження – хімічний синтез, мікробіологічне тестування *in vitro*, статистичні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів. Синтезовано нові похідні 2-[[4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл]-N-(R-феніл)ацетамідів.

Підтверджено їх будову за допомогою ЯМР-спектроскопії. Досліджено протівірусну активність синтезованих сполук щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009, а також антимікробну та протигрибкову активності

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати підтверджують високу антивірусну активність синтезованих похідних 1,3,5-триазину та свідчать про доцільність подальших досліджень у цьому напрямку з метою пошуку нових потенційних протівірусних засобів.

Особистий внесок дослідника. Магістром 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. Ідея розробки належить науковому керівнику. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились сумісно з керівником.

Апробація результатів досліджень. Результати досліджень апробовані двома публікаціями.

Публікації. За матеріалами магістерського дослідження опубліковано одну статтю та тези доповідей.

Структура та об'єм магістерської роботи. Магістерська 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 126 найменувань.

Магістерська робота налічує 57 сторінок друкованого тексту, проілюстрована трьома таблицями.

РОЗДІЛ І. ПРАКТИЧНО-КОРИСНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА НАПРЯМИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ

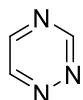
1.1. Загальна характеристика 1,3,5-триазину та його похідних

Триазини – шестичленні ароматичні гетероцикли, що містять у кільці три атоми Нітрогену. Трьом можливим варіантам розташування атомів Нітрогену в циклі відповідають 1,2,3- (1), 1,2,4- (2) і 1,3,5- (3) триазини [31, 32].



1,2,3-триазин (1)

віц-(віцинальні)-триазини



1,2,4-триазин (2)

асим-(несиметричні)-триазини



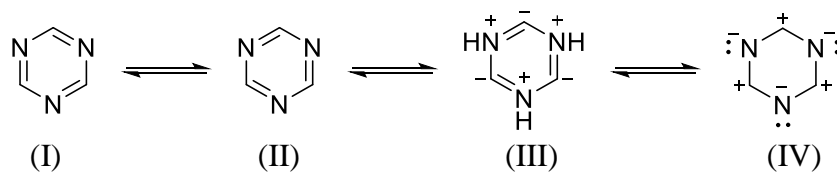
1,3,5-триазин (3)

сим-(симетричні)-триазини

Сим-триазин, або *s*-триазин, або 1,3,5-триазин – безбарвна кристалічна речовина ($T_{пл.} = 85$ і $T_{кип.} = 114$ °C) [33].

Ароматична структура *s*-триазину утворена за рахунок трьох π -електронів атомів Карбону і трьох π -електронів атомів Нітрогену. Наявність трьох орбіталей з неподіленими електронними парами у атомів Нітрогену послаблюють циклічну π -зв'язану систему, що зумовлює характер електронної структури *s*-триазину. Тому *s*-триазинове кільце легко розкривається під дією нуклеофільних реагентів. Розрахований кут C–N–C у *s*-триазині становить 113° , а не 120° , що відповідає sp^2 -гібридному стану атому Нітрогену. За рахунок цього неподілена пара електронів в меншій мірі зв'язана з ароматичною системою *s*-триазину [34].

Сим-триазин виявляє як основні, так і кислотні властивості. Це обумовлено не лише природою взаємодіє з реагентом, а й від відповідної резонансної структури [33]:



У резонансних структурах I і II *s*-триазин виявляє кислотні властивості, завдяки рухливості атому Гідрогену, оскільки він розміщений між двома

електронегативними атомами Нітрогену. У структурах III і IV 1,3,5-триазин виявляє основні властивості [34, 35].

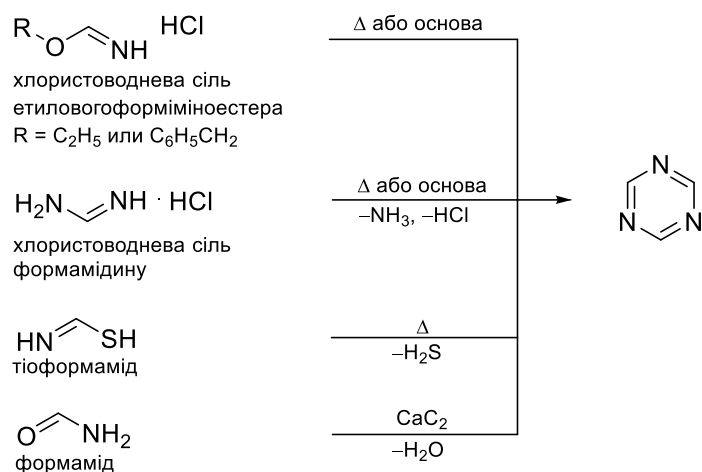
Аналіз резонансних структур пояснює не лише кислотність та основність 1,3,5-триазину, а і відсутність дипольного моменту в 1,3,5-триазині та зменшення ефективності проходження реакцій електрофільного заміщення по атомам Карбону (порушення ароматичності системи).

У хімічному відношенні властивості молекули 1,3,5-триазину залежать від того, наскільки система, виведена з ароматичного стану та здатна до реароматизації. Так, 1,3,5-триазин погано реагує з електрофільними агентами, при дії нуклеофільних реагентів розкриває цикл, і лише висока термічна стабільність нагадує про ароматичну природу 1,3,5-триазину (пари триазину навіть при 600 °C не розкладаються з виділенням HCN) [34–36].

На сьогодні похідні 1,3,5-триазину знайшли широке застосування як гербіциди (атразин [37], симазин [38], пропазин [39], прометрин [40]) та у виробництві смол (алілтриазинові, вінілтриазинові та меламіноформальдегідні смоли) [41].

1.2. Способи одержання похідних *сим*-триазину

Один із напрямків синтезу похідних 1,3,5-триазину є хімічна модифікація власне триазину, якій одержують обробкою етилового форміноестеру твердим NaOH, суспензованого в етері або у трибутиламіні. Інші методи синтезу 1,3,5-триазину є тією або іншою видозміною даного методу [34, 35]:



До інших способів одержання похідних 1,3,5-триазину можна віднести тримеризацію нітрилів (5). Залежно від природи замісника R у вихідному нітрилі умови реакції та каталізатори можуть сильно варіювати [33–35]

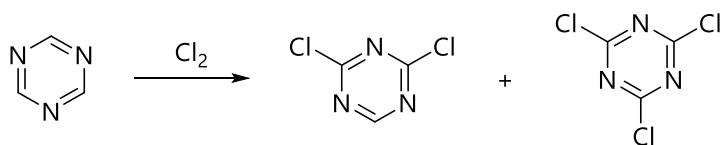


Наприклад, для тримеризації ароматичних і аліфатичних нітрилів достатньо високого тиску та нагрівання. Як каталізатор, використовують, металічний натрій, безводний HCl, хлорсульфову кислоту, трифенілметилнатрій тощо [33–35, 42].

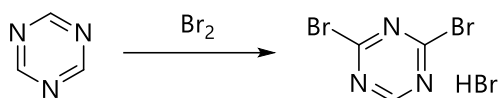
1.3. Хімічні властивості похідних 1,3,5-триазину

На сьогодні для 1,3,5-триазину не вдалося провести реакції електрофільного заміщення, наприклад сульфування та нітрування.

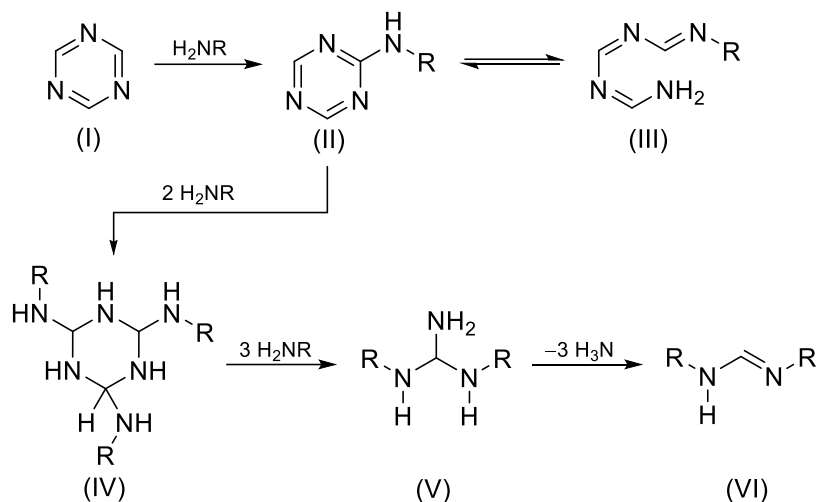
Дією хлору при 140–200 °C на 1,3,5-триазин одержано, з незначним виходом 2,4-дихлор-1,3,5-триазин та 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (25%) [33–35].



При взаємодії при 115-120 °C 1,3,5-триазину з бромом одержано 2,4-дибром-1,3,5-триазин гідробромід.

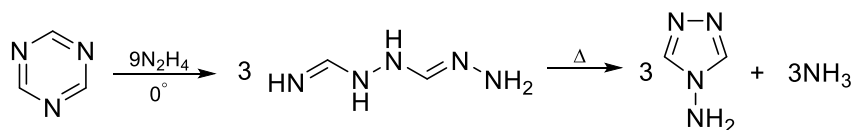


Для 1,3,5-триазину реакції прямого нуклеофільного заміщення, подібно до реакції Чичибабіна для піридину і піримідину, не спостерігаються. Однак, відомі і добре вивчені реакції взаємодії 1,3,5-триазину з багатьма нуклеофільними реагентами. Різні основи викликають розщеплення триазинового кільця. Найкраще вивчено реакції, де як основи використано амоніак, гідроксиламін, гідразин та їх органічні гомологи [43]. Наприклад:

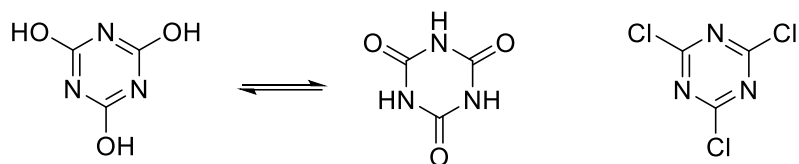


Згідно схеми, перша стадія реакції – атака нуклеофілу (основи) атому Карбону 1,3,5-триазину (I). Продукт (II) не виділено, але, можливо, він перебуває у таутомерній рівновазі з ізомером (III). Подальше приєднання двох молекул нуклеофільного реагенту до 1,3,5-триазину призводить до утворення нестійкої сполуки (IV). При подальшій взаємодії (IV) с трьома молекулами H_2NR відбувається розпад кільця на три нітрогенвмісних сполуки (V) і утворюють дизаміщений формамідин (VI)

У безводному гідразині при 0°C незаміщений 1,3,5-триазин перегрупується в 4-аміно-1,2,4-триазол [33–35]:



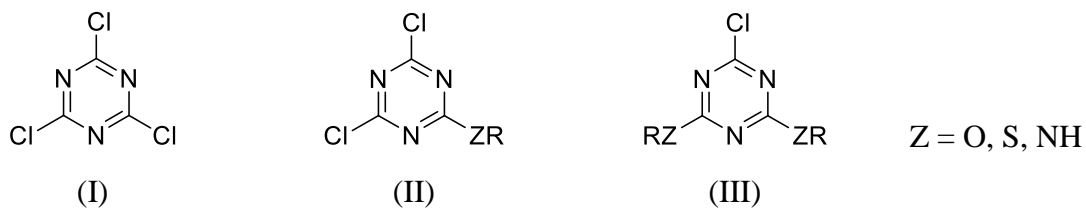
Властивості і реакції деяких похідних 1,3,5-триазину можна описати на прикладі ціанурової кислоти і хлористого ціануру. Слід зазначити, що ціанурова кислота може існувати у двох таутомерних формах [33–35]:



У вільному стані ціанурова кислота перебуває в оксоформі, про що свідчить кислий характер цієї сполуки. ІЧ-спектр свідчить про наявність карбонільної групи і відсутність спряжених зв'язків. Ймовірно, ароматична структура ціанурової кислоти з π - π -спряженням є менш вигідною, ніж структура з карбонільних зв'язками. Але при утворенні солей ціанурової кислоти відбувається перерозподіл електронної густини та її структура відповідає оксоформі: в ІЧ-спектрі її тринатрієвої солі зникає карбонільна смуга і з'являються смуги, характерні для симетричного триазинового кільця.

У молекулі хлористого ціануру відстань С–Сl майже рівна довжині зв'язку С–Сl у хлорбензені ($0,169 \div 0,003$ нм). Відстань С–Сl у хлористому ціанурі значно менша, ніж у хлоралкілах, оскільки змінюється sp^3 -валентний стан атому Карбону на sp^2 -валентний стан. Додаткове скорочення довжини С–Сl зумовлене взаємодією 1,3,5-триазинового кільця з неподіленими електронними парами атома Хлору. Подібно іншим ароматичним гетероциклам, атоми Хлору можуть вступати у реакції нуклеофільного заміщення. Зазначена реакція є предметом кінетичних і каталітичних досліджень та є прикладом, щодо каталітичного характеру реакції нуклеофільного заміщення. Каталіз кислотами нуклеофільного заміщення нітрогенвмісних гетероциклів пов'язаний із можливістю утворення, внаслідок основних властивостей атому Нітрогену, – N^+H -групи із $=N$ -групи. При цьому має значення спорідненість субстрату і нуклеофіла до протону, розчинність їх у розчиннику, природа і концентрація обох речовин [34, 35, 44, 45].

Хлористий ціанур (I) є слабкою основою внаслідок дезактивації неподілених електронних пар атома Нітрогена атомом Хлору:



Сполука (II) має велику основність, оскільки ZR має неподілену пару електронів як донор, збільшує електронну густину в кільці і сприяє великій рухливості неподіленої електронної пари атома Нітрогену. Нарешті, сполука (III) у результаті взаємодії з аніліном в ацетоні, показуючи чіткий аутокаталітичний ефект [35, 44, 45].

1.4. Похідні 1,3,5-триазину як біологічно активні субстанції

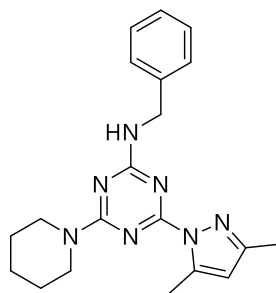
Розробка, синтез та скринінг нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, що виявляють терапевтичний ефект, є актуальною задачею сучасної органічної та фармакологічної хімії [46]. На сьогодні велика кількість досліджень зосереджена на впровадженні нових та безпечних терапевтичних засобів, що містять триазинове кільце. 1,3,5-Триази́н є перспективним гетероциклом для розробки біологічно активних молекул, що виявляють антибактеріальну [47], протимікробну [48–50], антипротозойну [51–53], протиракову [54–56], протималярійну [57–59], противірусну [60], знеболюючу [61], протипухлинну [62–65], протизапальну [66, 67], антипроліферативну [68, 69], протимікобактеріальну [70], протигрибкову [71], антидепресантну [72] дії, тощо.

Похідні 1,3,5-триазину можуть виявляти потенційну антимікробну активність як *in vitro*, так і *in vivo* щодо групи стійких до ліків грамположитивних, грамнегативних та грибкових штамів. Саме тому вони викликають інтерес для пошуку нових ефективних та економічно вигідних антибіотиків.

1.5. Похідні *сим*-триазину як протимікробні засоби

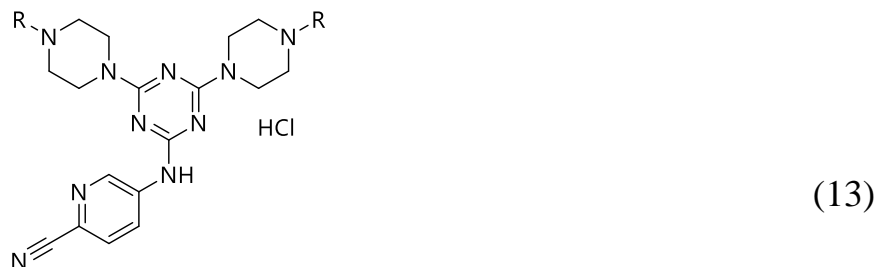
Похідні 1,3,5-триазину були широко вивчені завдяки їх широкому спектру фармацевтичної активності [73], такої як антиангіогенна [74], антигістамінна [75], протизапальна [76], противірусна [77] та протимікробна [78]. Це дозволяє послідовно вводити різні замісники у 1,3,5-триазинове кільце.

Авторами [79] синтезовано новий клас піразолвмісних похідних 1,3,5-триазину та оцінено *in vitro* їх протимікробну активність [80]. Сполука **12** виявила антибактеріальну активність щодо грамнегативних (*P. aeruginosa*) та грампозитивних (*M. luteus*) бактеріальних штамів. SAR показав, що присутність піперидину з бензиламіном у триазиновому кільці виявляється ключовим фактором для посилення антибактеріальної активності проти штамів *P. aeruginosa* та *M. luteus*. Поєднання 1,3,5-триазину з піразольним та піперидиновим кільцями є перспективним для розробки нових антибіотиків.



(12)

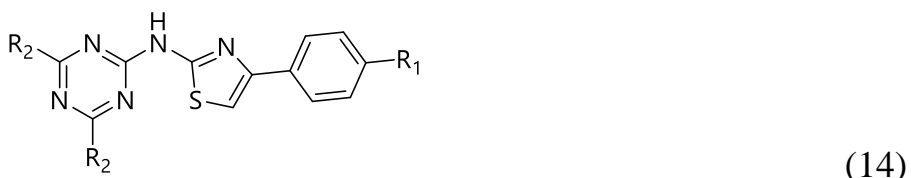
Авторами [81] було синтезовано похідні 2,4,6-тризаміщених 1,3,5-триазину **13**. Їми досліджено антимікробну активність зазначеної речовини щодо *S. Aureus*, а також протигрибкову дію. Показано, що сполука **13e** виявляє протигрибкову активність щодо *A. niger* та *C. albicans*, хоча вона має меншу активність, ніж еталонний ністатин. Отже, сполуки **13** можуть бути перспективними вихідними речовинами для пошуку фунгіцидних препаратів. Встановлено також вплив ароматичності та ліпофільності на антибактеріальну активність.



де, R = CH₃ (**13a**); R = ацетил (**13b**); R = бензоїл (**13c**); R = феніл (**13d**);

R = циклогексиламін (**13e**);

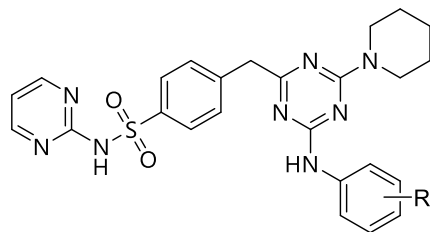
Для пошуку нових, безпечних біоактивних сполук авторами [82] досліджено протигрибкову активність похідних *сим*-триазину з фенілтіазольними замісниками **14** щодо *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans* та *Aspergillus niger*. Показано, що активність зазначених сполук залежить від концентрації та природи замісника.



де, R₁ = H, R₂ = *bis*(пропан-2-іл)аміно (**14a**); R₁ = Cl, R₂ = *bis*(пропан-2-іл)аміно (**14b**);

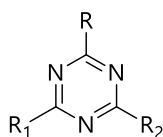
R₁ = H, R₂ = морфолін-4-іл (**14c**); R₁ = Cl, R₂ = морфолін-4-іл (**14d**); R₁ = NO₂, R₂ = морфолін-4-іл (**14e**); R₁ = Cl, R₂ = дифеніламіно (**14f**); R₁ = NO₂, R₂ = дифеніламіно (**14g**).

Авторами [83] синтезовано ряд похідних 4-(4-(ариламіно)-6-(піперидин-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іламіно)-*N*-(піримідин-2-іл)бензенсульфонамідів **15a-f** та протестовано *in vitro* їх антимікробну активність. Усі синтезовані сполуки виявляли антибактеріальну активність щодо штамів бактерій *E. coli* та *P. aeruginosa*. Дослідження SAR показали, що введення атома галогену (наприклад, -Cl) або нітрогрупи (-NO₂) у положення С-4 може посилити антибактеріальну активність. Похідні **15a-c**, що містять електронакцепторну групу в *мета*- або *пара*-положеннях бензенового кільця (наприклад **15e**) виявляють більшу активність щодо *E. coli* і *P. aeruginosa*, ніж відповідні похідні з донорними групами (сполука **15f**) [84, 85].



(15)

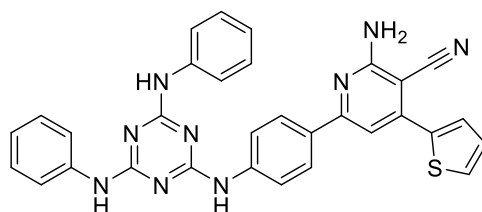
Авторами [86] було синтезовано 2-фторфеніл-4,6-дизаміщені-1,3,5-триазину та досліджено їх антибактеріальну і протигрибкову активності *in vitro* щодо групи репрезентативних бактеріальних та грибних штамів *Zacharie et al.*. Встановлено, що антибактеріальна активність сполук **16a**, **16b** та **16c** щодо *S. epidermidis* є вищою, ніж еталонний стрептоміцин сульфат. Сполуки **16a** та **16b** виявили протигрибкову активність щодо *C. albicans*, яка відповідає еталонному амфотерицину В.



де, $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $R_2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R_3 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (**16a**); $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $R_2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R_3 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (**16b**); $R_1 = \text{піперидин-3-іл-amino}$, $R_2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R_3 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (**16c**); $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $R_2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R_3 = \text{піридин-3-іл}$ (**16d**); $R_1 = \text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, $R_2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4$, $R_3 = 5\text{-флуорпіридин-3-іл}$ (**16e**);

(16a-e)

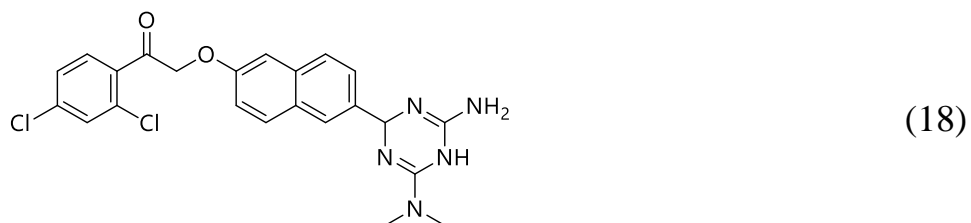
У роботі [87] описано протимікробну активність похідних 1,3,5-триазину щодо бактеріальних і грибкових патогенів. Сполука **17** виявила антибактеріальну дію щодо *Micrococcus flavus*, активність якої поступалася ампіциліну.



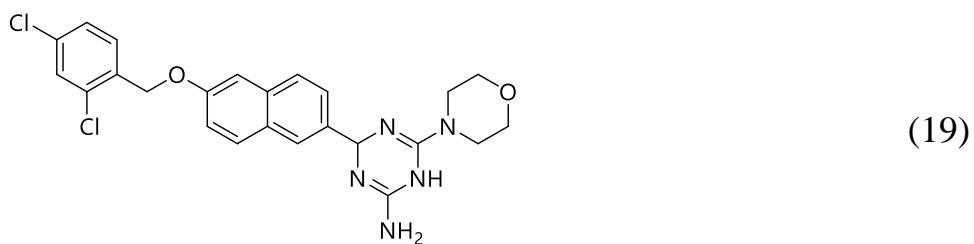
(17)

Авторами [88] проведено скринінг хімічної бібліотеки гібридів арилзаміщеного дигідротриазину. Встановлено, що вони виявляють антибактеріальну активність, а також мають низьку цитотоксичність щодо нормальних клітин печінки людини (IC_{50} 58,86 мкмоль/л). Було показано, що

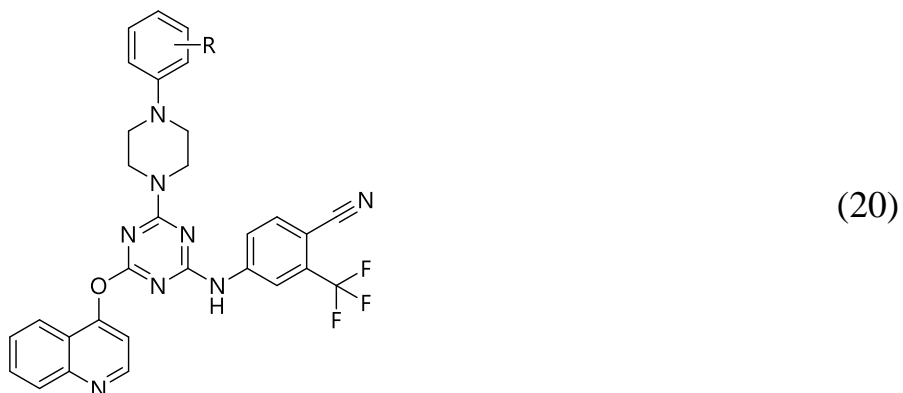
сполука **18** виявляє антибактеріальну активність щодо грампозитивного штаму бактерій QRSA CCARM 3505, активність якої у 8 раз вища, ніж моксифлоксацин і в 16 разів вища, ніж гатифлоксацин щодо QRSA CCARM 3505. Дослідженнями SAR було встановлено, що: а) дигідротриазинове кільце забезпечує високу антибактеріальну активність; б) довжина лінкера між двома бензеновими кільцями мало впливає на активність; в) введення електронноакцепторних замісників до ароматичної системи підвищувало їх антимікробну активність.



У роботі [89] досліджено антибактеріальну дію сполуки **19**. Показано, що вона виявила високу активність щодо чотирьох штамів, а саме: MRSA 3167, MRSA 3506, QRSA 3505 та QRSA3519, які є стійкими до лікарських засобів та є нетоксичним ($IC_{50} = 34,3$ мкмоль/л) щодо клітинної лінії НерG2. Дослідження SAR показали, що введення $-Cl$ -групи у положення С-2 та С-4 фенільного кільця сприяє підвищенню активності у наступній послідовності: $2,4-(Cl)_2 > 4-Cl \geq 3-Cl$. Ізостеричне заміщення морфоліновою або диметиламіновою групою в N -положенні дигідро-1,3,5-триазинового кільця, як правило, не впливає на антибактеріальну активність.

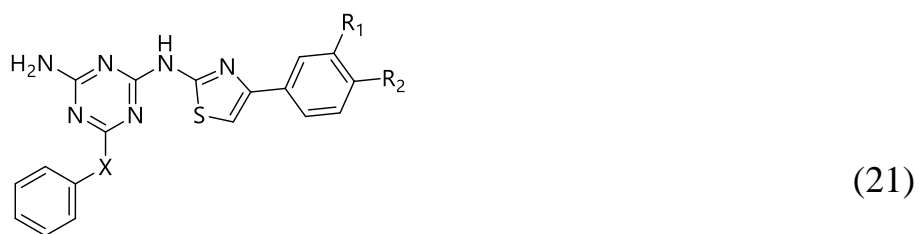


Похідні 2-(4-ціано-3-трифторметилфеніламіно)-4-(хінолін-4-ілокси)-6-(піперазиніл/піперидиніл)-1,3,5-триазину **20a-e** виявили антибактеріальну дію щодо *B. Cereus*, але їх активність поступається еталону (ципрофлоксацину).



Сполуки **20b-e** є ефективними протигрибковими засобами щодо *A. niger*, але поступаються за активністю кетоконазолу. Дослідження SAR показали, що введення електронакцепторних груп ($-Cl$, $-F$ and $-CF_3$) до фенольного кільця підвищує антимікробну активність, що підтверджено сполуками **20b-e**. Їх активність була вищою, ніж **20a**. Для сполук **20b-e**, введення $-OH$, $-OCH_3$ і $-CH_3$ груп зменшує антимікробну дію [90].

Попередній скринінг SAR похідних дихлорфенілтіазоліл-1,3,5-триазину показав, що вони виявляють високу антибактеріальну активність щодо *L. Casei* та *B. cereus*. Так, сполуки **21a-d** виявляють більш високу антибактеріальну дію щодо *L. casei*, ніж стрептоміцин [91], а сполуки **21c** та **21d** – щодо *B. cereus*.

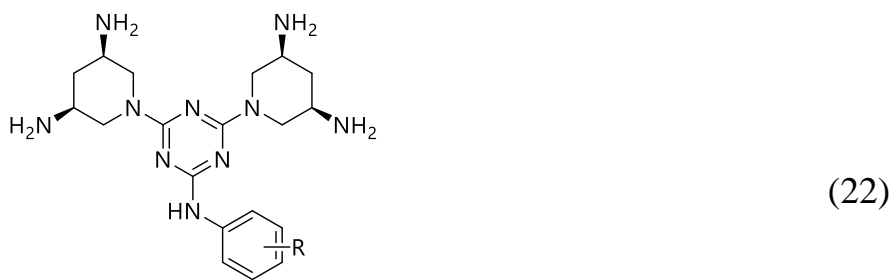


$X = NH$, $R_1 = H$, $R_2 = Cl$ (**21a**); $X = S$, $R_1 = H$, $R_2 = Cl$ (**21b**);

$X = NH$, $R_1 = Cl$, $R_2 = Cl$ (**21c**); $X = S$, $R_1 = Cl$, $R_2 = Cl$ (**21d**).

Дослідження SAR [92] показало, що введення електронакцепторних груп ($-Cl$), аміно ($-NH-$) та меркапто ($-S-$) лінкера є перспективним для пошуку сполук з високою антибактеріальною активністю. Так, похідні 3,5-діамінопіперидиніл-триазину виявляли незначну антибактеріальну активність щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC25922 та *E. coli* LMG194 (дикий тип). Аналіз даних SAR свідчить, що електрондонорні та електронакцепторні групи у

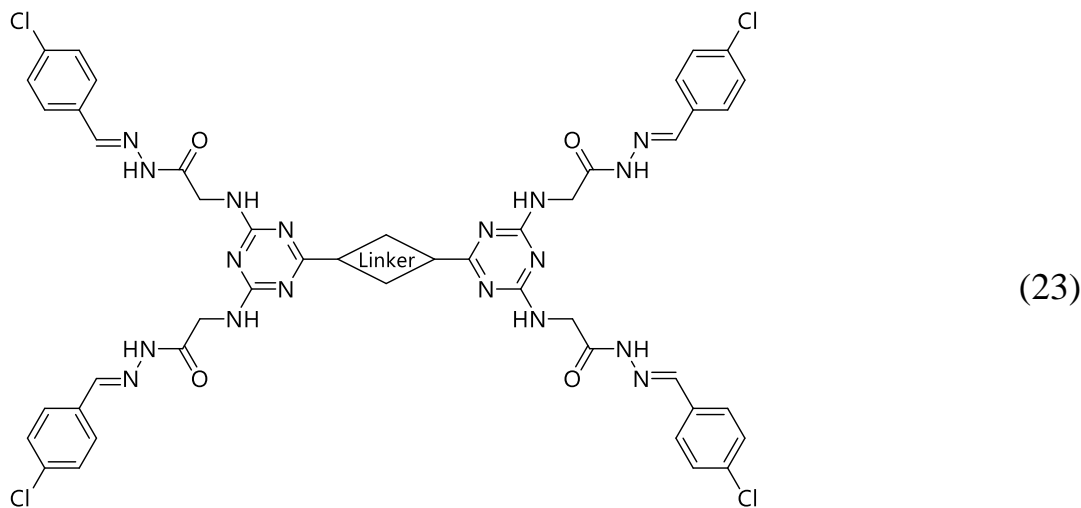
meta- і *para*-положеннях ароматичного кільця підвищують антибактеріальну активність похідних 1,3,5-триазину. Речовини, що містять електрондонорні групи, такі як $-\text{NO}_2$ (**22b**), $-\text{Br}$ (**22c**), $-\text{F}$ (**22d**) та $-\text{CF}_3$ (**22e**), виявляли більш високу антибактеріальну активність щодо *E. coli* LMG194, порівняно з незаміщеною сполукою **22a**. Похідні **22f** та **22g** є також перспективними антибактеріальними засобами.



R = H (**22a**); R = 4- NO_2 (**22b**); R = 4- Br (**22c**); R = 4- F (**22d**); R = 3- CF_3 (**22e**);

R = 4- OCH_3 (**22f**); R = 4- OH (**22g**).

Авторами [93] розроблено новий клас димерних похідних 1,3,5-триазину як потенційних антибактеріальних засобів *in vitro* щодо клінічних ізолятів MDR. Досліджувані сполуки **23a-c**, на відміну від еталону – ампіциліну тригідрату, виявили незначну антибактеріальну активність щодо штамів *E. coli* та *S. aureus*.

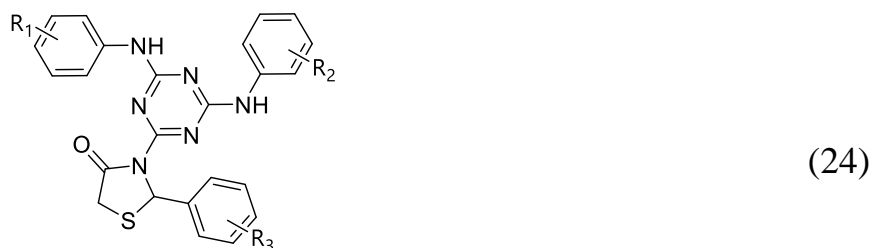


де, Linker = піперазин (**23a**), бензен-1,4-діамін (**23b**), [1,1'-дифеніл]-4,4'-діамін (**23c**)

Зазначені сполуки виявили високий індекс селективності антибактеріальної активності щодо *K. pneumoniae* і MRSA та є нетоксичними щодо клітинної лінії VERO за методом Мосмана. Згідно SAR, сполуки, що

містять електронакцепторні групи (-Cl, -Br і -F) виявляють сильну інгібуючу дію щодо *E. coli*, *S. aureus* і *C. albicans* [94].

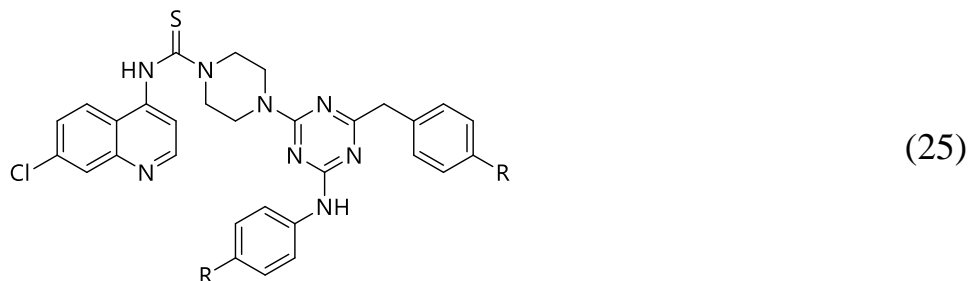
Заміщені тiazолідин-4-он-1,3,5-триазину **24** показали високу ефективність щодо грампозитивних *S. aureus*, *B. subtilis* і *B. cereus* та грам-негативних *E. coli* і *P. vulgaris* [95]. Згідно SAR, введення електронакцепторних груп (-NO₂, -Cl та -F) у ароматичне кільце може посилити антибактеріальну активність, тоді як електрондонорні групи (-OMe та -OH) призводять до зниження активності.



де, R₁,R₂,R₃ = 4-NO₂ (**24a**); R₁,R₂,R₃ = 2-NO₂ (**24b**).

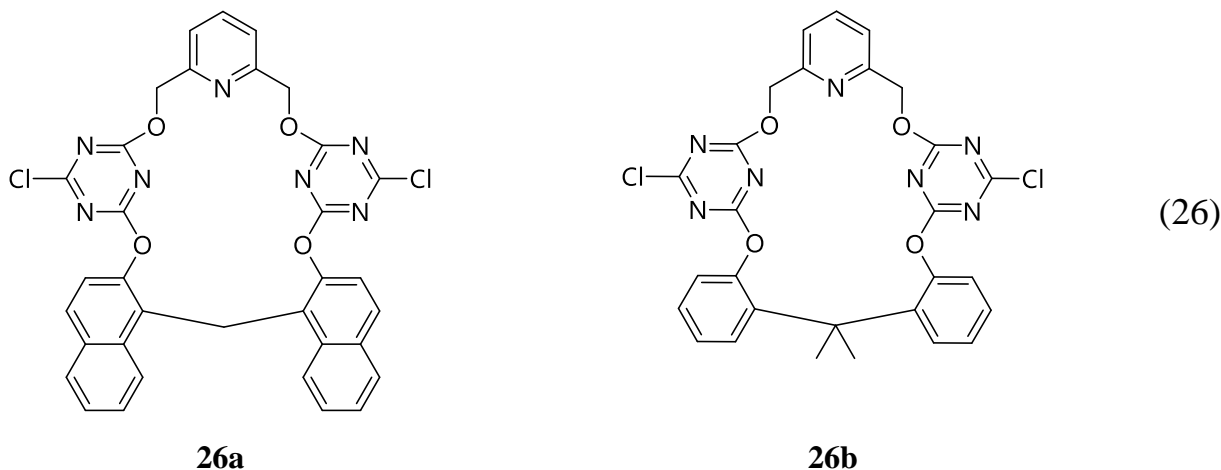
Сполуки **24a** та **24b** виявляли дещо вищу антибактеріальну активність щодо грамнегативних *E. coli* та *P. vulgaris*, ніж еталонний цефіксим.

Дослідження SAR 4-амінохінолінових кон'югованих гібридів 1,3,5-триазину **25a-d** щодо *S. aureus*, *B. subtilis*, *B. cereus* та *P. aeruginosa* показало, що введення електронакцепторних замісників (-Cl, -Br та -NO₂) у положення C-4 посилює антибактеріальну активність, тоді як електрондонорні замісники -CH₃ знижували активність. Сполука **25a** виявляє більш високі антибактеріальні властивості щодо *S. aureus* та *B. subtilis*, ніж левофлоксацин [96].

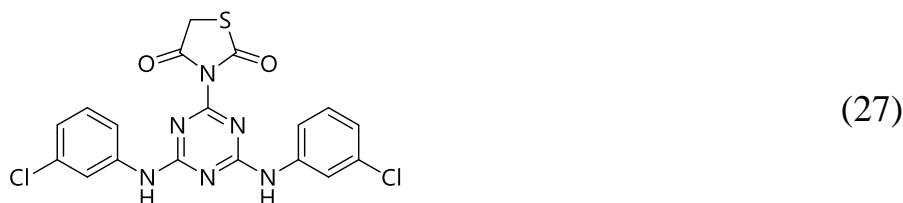


Авторами [97] одержано похідні 1,2,3-триазину, що виявляють антибактеріальну активність *in vitro* щодо *B. cereus*, *S. aureus* та *E. coli*. Серед

них, сполуки **26a** і **26b** показали гарну антибактеріальну активність щодо *E. coli*, але не активні щодо *S. aureus*.



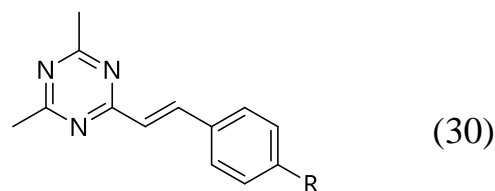
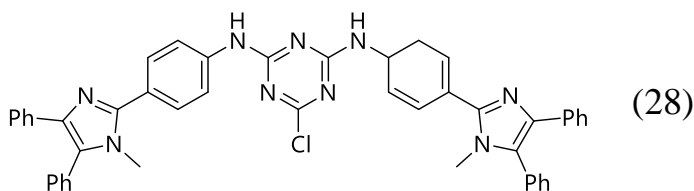
У 2015 р. авторами [98] синтезовано серію 1,3,5-триазин-тіазолідин-2,4-діонів та оцінено їх антибактеріальну активність *in vitro* щодо грампозитивних *B. subtilis* (NCIM-2063), *B. cereus* (NCIM-2156), *S. aureus* (NCIM-2079) та грамнегативних – *E. coli* (NCIM-2065), *P. vulgaris* (NCIM-2027) та *P. aeruginosa* (NCIM-2036) організмів. Деякі із синтезованих сполук виявили високу інгібуючу активність щодо штамів бактерій. Сполука **27** виявилась більш активним антибактеріальним препаратом щодо *P. vulgaris*, ніж цефіксим.



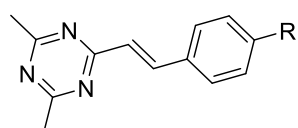
Аналіз SAR 1,3,5-триазин-тіазолідин-2,4-діонів показав, що введення електронакцепторної Cl-групи в ароматичне кільце підвищує антибактеріальну активність. Тому сполука **27** є перспективним матеріалом для синтезу та пошуку антибактеріальних засобів широкого спектру дії [98].

Авторами [99] досліджено на антибактеріальну активність *in vitro* серію заміщених аналогів 1,3,5-триазину (**28–31**) щодо шести штамів бактерій: трьох грампозитивних *B. subtilis*, *B. sphaericus* і *S. aureus* та трьох грамнегативних *C.*

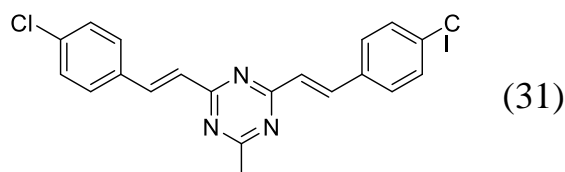
violaceum, *K. aerogenes* та *P. Aeruginosa*. Всі вони виявили меншу активність, ніж пеніцилін та стрептоміцин [100].



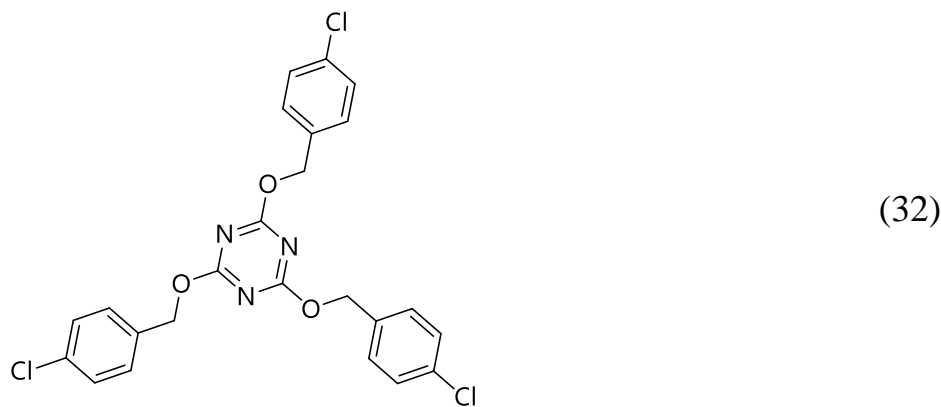
де, R = F.



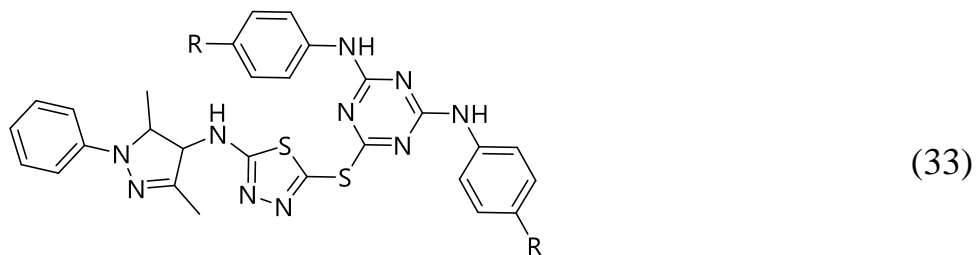
де, R = H



Сполуки **28-31** виявляли активність щодо *C. violaceum* та практично не активні щодо *K. aerogenes*. Аналіз SAR свідчить, що невелика структурна варіація заміщених 1,3,5-триазину може підвищити антибактеріальну активність, тому вони можуть бути перспективними вихідними сполуками для подальших модифікації [100].



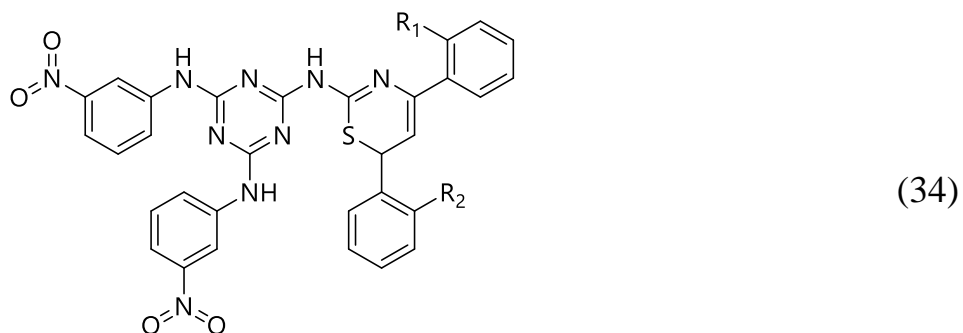
SAR показав, що 2,4,6-тризаміщені-1,3,5-триазину **32** були найбільш активними щодо грам-позитивних штамів бактерій *B. subtilis*, *B. sphaericus* та *S. aureus*; і менш активні щодо грам-негативних *C. violaceum*, *K. aerogenes* та *P. aeruginosa*, ніж цефіксим. Замісники в положенні C4 ароматичного кільця суттєво впливають на активність: введення групи -Cl у положення C-4 посилює антибактеріальну активність [101].



де, R = Cl (**33a**); R = Br (**33b**); R = F (**33c**).

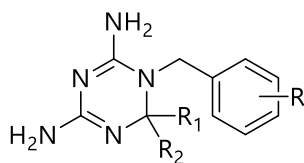
Сполуки **33a-c** показали антибактеріальну активність щодо *P. aeruginosa*. Аналіз SAR довів вплив природи замісників (Cl-, -Br і -F) у ароматичному кільці С-4 на антибактеріальну активність *in vitro*.

З метою пошуку нових антибактеріальних засобів синтезовано серію похідних 1,3-тіазин-1,3,5-триазину **34a-c** з різними замісниками у положеннях С-2 та С-4 в ароматичному кільці [102]. Оцінено їх антибактеріальну активність *in vitro*. Серед них сполука **34a** з групою R¹ = -ОН та R² = -NO₂ в *орто*-положеннях, показала перспективну антибактеріальну дію щодо *B. subtilis* та *E. coil*, яка за своєю активністю поступається левофлоксацину. Аналіз SAR дозволяє зробити висновок, щодо впливу замісників в *орто*- і *пара*-положеннях ароматичного кільця на антибактеріальну активність [102].



де, R₁ = ОН, R₂ = NO₂ (**34a**); R₁ = NO₂, R₂ = Cl (**34b**); R₁ = Н, R₂ = NO₂ (**34c**).

Авторами [103] синтезовано похідні N¹-бензил- або N¹-бензилокси-1,6-дигідро-1,3,5-триазин-2,4-діамін **35** та оцінено *in vitro* їх антибактеріальну активність щодо *E. coli*, *K. aerogenes*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. smegmatis*, *B. subtilis*, , а також два штами грибів *C. albicans* та *A. niger*.



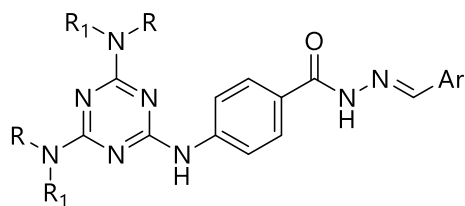
35

де, R = 4-Cl, R₁ = CH₃, R₂ = C₂H₅ (**35a**); R = 3,4-Cl, R₁ = R₂ = (-CH₂-)₄ (**35b**);

R = 4-Cl, R₁ = R₂ = (-CH₂-)₅ C₂H₅ (**35c**).

Усі сполуки показали антибактеріальну активність та можуть бути перспективними сполуками для подальшого пошуку антибактеріальних засобів.

У роботі [104] описано синтез похідних 1,2,3-триазину **37a-c** та досліджено їх активність щодо мультирезистентних штамів *K. pneumoniae* and MRSA1, які поступалися своєю активністю ампіциліну. Таким чином, сполука **37c** може бути перспективною сполукою для подальших досліджень.



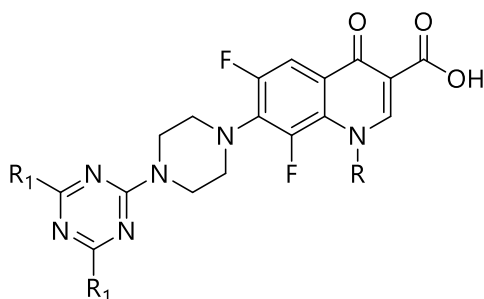
37

37a: R = (CH₂)₅; R₁ = H; Ar = Ph. **37b:** R = (CH₂)₅; R₁ = H; Ar = 2-піпероніл. **37c:**

R = H; R₁ = Ph; Ar = 2-фурил

У дослідженні [105] оцінено *in vitro* антибактеріальну активність похідних флуорхінолону-1,3,5-триазину **38a-e** щодо *K. pneumoniae*, метициліно-резистентної *S. aureus* та метициліно-резистентної та ванкоміцино-стійкої *S. aureus*. Встановлено, що деякі з них є перспективними щодо метицилін-резистентного *S. aureus* та поступалися активністю ципрофлоксацину. Аналіз SAR свідчить, що сполуки, з етильною групою (**38a-d**) у положенні N1, виявляли більшу активність, ніж сполуки, що містять 4-(трифлуорметил)бензильну групу в положенні N1 (**38e**). Активність сполуки **38a** (R¹ = *n*-пропіламін та етильна група при N-1) була в 2 рази вища щодо *K. pneumoniae* та (M-R, V-R) *S. aureus*, ніж норфлоксацин.

Авторами [106] синтезовано похідні триазину та проведено їх скринінг щодо метицилін-стійкої *S. aureus* (MRSA), мультирезистентного *P. aeruginosa* (MDRPA) та стійкого до ванкоміцину *E. faecium* (VREF).



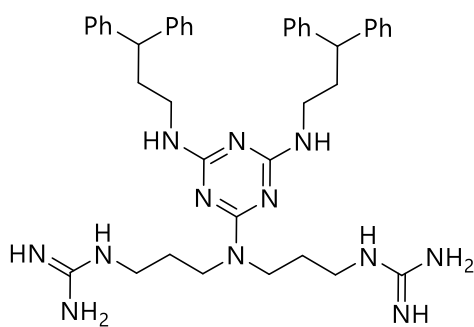
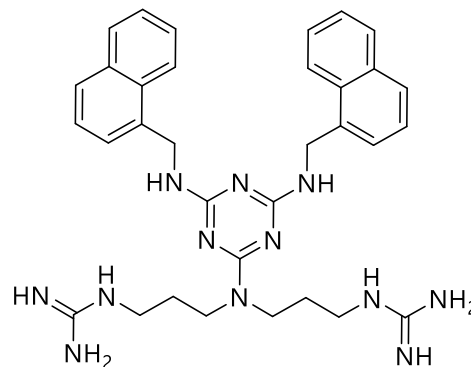
38

де, R = *n*-пропіламін, R₁ = C₂H₅ (**38a**); R = *n*-метилпіперазин, R₁ = C₂H₅ (**38b**);

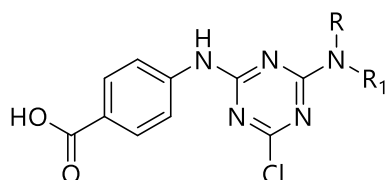
R = *iso*-пропіламін, R₁ = C₂H₅ (**38c**); R = морфолін, R₁ = C₂H₅ (**38d**);

R = піперидин, R₁ = CH₂-C₆H₄ -пара-CF₃(**38e**).

Сполуки **39a** і **39b** виявили кращу активність щодо двох штамів MRSA, ніж еталонний мелітин. Аналіз SAR показав, що збільшення гідрофобності сполук **39a** та **39b** може посилити антибактеріальну активність. Механістичні дослідження деполяризації мембрани цитоплазми дозволяють припустити, що **39a** та **39b** вбивають бактерії, націлюючись на бактеріальну мембрану.

**39a****39b**

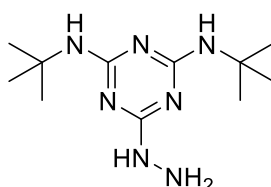
У роботі [107] описано дослідження похідних 1,3,5-триазину щодо *S. aureus* та *E. coli*. Встановлено, що сполуки **40a** та **40b** виявили грам-негативну та грам-позитивну антибактеріальну активність, яка еквівалентна дії ампіциліну. Крім того, сполуки **40a** та **40b** були протестовані на клінічні ізоляти штамів із багаторезистентною стійкістю (MRSA та *E. coli*). Їх активність перевищувала ампіцилін. Крім того, сполуки **40a** та **40b** були нетоксичними щодо клітинних ліній VERO.



40

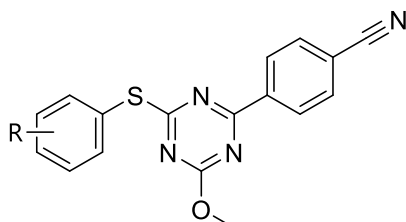
40a: R = H, R₁ = CH₂Ph; **40b:** R = R₁ = (CH₂)₅

Для пошуку нових антибактеріальних препаратів, авторами [108] одержано заміщені похідні меламіну **41**, та проведено скринінг *in vitro* антибактеріальної активності щодо штаму *S. aureus* (MRSA). Сполука **41** показала антибактеріальну активність щодо грам-позитивних штамів MRSA-MW2 та *E. faecium*.



41

Нагальна потреба у пошуку нових біологічних об'єктів для боротьби із стійкою до ліків мікробною флорою призвела до створення бібліотеки похідних 1,2,3-триазину **42a-d**. Усі синтезовані сполуки виявляли антимікробну активність щодо перевірених бактеріальних та грибкових патогенів [109].



42

де, R = 3-F (**42a**), R = 4-F (**42b**), R = 3-Cl (**42c**), R = 4-Cl (**42d**)

Серед них, сполуки **42a** і **42b**, із атомом флуору, як замісника в ароматичному кільці, виявляють активність щодо штамів *P. aeruginosa* MTCC 741 і *S. aureus* MTCC 96. Сполука **42c**, із атомом хлору як замісника, є активною щодо штаму *B. cereus* MTCC 430 та перевершує за своєю активністю ципрофлоксацин. Хлоровані **42c** та **42d** виявляли активність щодо штамів *S. albicans* MTCC 183 та *A. clavatus* MTCC 1323. Встановлено, що сполука **42a**, є активною щодо штаму *A. niger* MTCC 282, але поступається активністю протигрибковому препарату кетоконазолу.

1.6. Заключення. Постановка задачі

Аналіз наукової літератури щодо синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,3,5-триазину свідчить, що перспективним напрямком синтезу його похідних є хімічна модифікація замісників, що сполучені з триазиновим кільцем. Встановлено, що сполуки з 1,3,5-триазиновим циклом виявляють широкий спектр фізіологічної активності, зокрема є перспективними противірусними препаратами. Тому, спрямований синтез нових похідних 1,3,5-триазину має не лише науковий, а й практичний інтерес.

Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно вирішити наступні задачі, а саме:

- дослідити хемометричним методом (PASS-прогнозування) можливість використання нових похідні 1,3,5-триазину в якості біологічно активних речовин;
- синтезувати нові похідні 1,3,5-триазину, що містять ароматичний цикл;
- ідентифікувати одержані сполуки спектральними та фізико-хімічними методами;
- дослідити біологічну активність синтезованих сполук;
- зроби висновки, щодо подальшого використання одержаних речовин.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали

Досліджувані сполуки, які є похідними 1,3,5-триазину, були синтезовані у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.фарм.н., професора Демченка А.М., а також на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя під керівництвом д.х.н., професора Суховєєва. Як еталон для порівняння противірусної активності використано діючу речовину препарату «Рибавірин» (1-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигідроксі-5-(гідроксиметил)оксо-лан-2-іл]-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамід).

Для синтезу нових похідних *сим*-триазину та дослідження їх біологічних 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 (H₂O) – за ГОСТ 6709-72;
9. культури клітини MDCK
- 10.Кислота ацетатна – за ГОСТ 61-75;
- 11.Tris (Merck);
- 12.Ацетон (Merck);
- 13.SRB (сульфородамін Б) (Merck);
- 14.Колістин сульфат (Sigma Aldrich; Cat C4461)

15. Ванкоміцину гідрохлорид (Sigma Aldrich; Cat 861987)
16. *Staphylococcus aureus* ATCC 4330
17. *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606
18. *Pseudomonas aeruginosa* ПСС27853
19. *Escherichia coli* ATCC 25922
20. *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603
21. *Candida albicans* ATCC 90028
22. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* ATCC 208821

2.2. Хімічний аналіз

Спектри ^1H ЯМР одержано на Varian Gemini 300 MHz (Germany) у ДМСО- d_6 . 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 за допомогою програми ChemAxon Marvin Sketch [110].

2.3. Хемометричні методи аналізу

Поняття «хемометрика» введена в наукову літературу з 1974 року. Хемометрика, чи хемометрія, є інтегруючою науковою дисципліною, що вирішує в хімії наступні завдання [111]:

- створення та управління базами даних з хімії;
- прогнозування властивостей хімічних сполук і матеріалів;
- фармакофори та фармакофорний пошук;
- молекулярна подібність і пошук за молекулярною подібністю;

- здійснення віртуального скринінгу;
- проведення комп'ютерного синтезу;
- візуалізація та дослідження хімічного простору;
- молекулярний дизайн хімічних сполук із заданими властивостями.

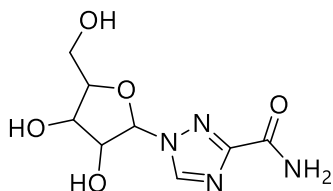
Методи розрахунків біологічної активності хімічних речовин є частиною проблематики QSAR. До пакетів прикладних програм, що орієнтовані на проблематику QSAR, належать: Avogadro, HYPERCHEM, DRAGON, ACDLabs, PASS, тощо.

Ймовірну біологічну активність нами досліджено шляхом моделювання фармакологічної активності похідних 1,3,5-триазину за допомогою веб-платформи PASS online. Застосування комп'ютерного прогнозування біологічної активності може бути виконано як для реальних, так і для віртуальних структур. PASS Online дозволяє прогнозувати понад 4000 видів біологічної активності, зокрема фармакологічної понад 600 видів. Середня точність прогнозу сягає 95% [112].

Основу прогнозу складає – список прогнозованих видів активності. Він містить оцінки ймовірної наявності активностей P_a і вірогідності відсутності активностей P_i . Вони набувають значень від нуля до одиниці. Інтерпретації ймовірностей P_a і P_i є еквівалентними. Чим більше значення P_a і чим менше значення P_i , тим більша імовірність певної активності. Якщо при аналізі активностей вибрати ті, для яких $P_a > 90\%$, то ймовірність хибних прогнозів буде мала; для $P_a > 80\%$ – імовірність хибних прогнозів буде вища, а у разі, коли $P_a = P_i$, ймовірності помилок будуть рівні. Цей поріг використовується для відсікання можливих видів активності при прогнозі. Залежно від поставлених задач можливий прогноз взаємопротилежних активностей, наприклад агоніст і антагоніст конкретного рецептора (стимулятор і блокатор, активатор та інгібітор). У такому разі програма PASS не дозволяє проводити диференціацію можливих «внутрішніх» активностей сполуки, а вказує лише на ймовірну наявність спорідненості по відношенню до певного рецептора [113].

2.4. Дослідження протівірусної активності похідних 1,3,5-триазину

Протівірусну активність щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009 було проведено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute – SRI, Birmingham, Alabama) [114] в рамках міжнародної програми з пошуку нових протівірусних засобів. Як еталонний препарат для визначення протівірусної активності нами використано діючу речовину препарату Рибавірин [115].



Для оцінювання протівірусної активності синтезованих сполук та еталонних препаратів було проведено тест *in vitro* з використанням культури клітини MDCK. Культуральне середовище вирощували в 96-лунковому мікропланшеті, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли, і кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу Flu A H1N1 в ДМСО, скорегованого до необхідної концентрації. Потім у кожну лунку додавали досліджувані сполуки, що розчинені в ДМСО, до кінцевої концентрації (від 0,1 до 10 мкг/мл). Після культивування протягом 48 год. спостерігали в мікроскопі стан культури клітин MDCK. Потім додавали 100 мкл 70% ацетону та кожну лунку витримували при -20°C протягом 1 год. Висушування здійснювали в сушильній шафі, а потім додавали 100 мкл 0,4 % (w/v) розчину SRB (сульфородаміну Б), розчиненого в 1% (v/v) оцтової кислоти. Після 30 хвилин фарбування розчин SRB, що не зв'язався з клітинами, чотири рази промивали 1% (v/v) оцтовою кислотою. Після висушування в кожну лунку додавали 100 мкл 10 mM розчину Tris (pH 10,5) для розчинення забарвленої речовини на дні лунки. Для оцінки протівірусної активності вимірювали

оптичну густину. Клітини, що оброблені тільки ДМСО та клітини, що оброблені ДМСО та вірусом Flu A H1N1, використовували для контролю.

2.5. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,3,5-триазину

Дослідження антимікробної та протигрибкової активності проведено в Квінслендському університеті (Австралія) [116]. Для експерименту було використано наступні штами мікроорганізмів: грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 43300), грамнегативні палички (*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ПСС27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), факультативно-анаеробні грамнегативні палички (*Klebsiella pneumonia* ATCC 700603) та гриби (*Candida albicans* ATCC 90028 і *Cryptococcus neoformans var. grubii* ATCC 208821 та Н99).

Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО у концентрації 10 мг/мл. Аліквоти розбавляли водою і розподіляли по 5 мкл у порожні 384-лункові планшети у копіях для кожного штаму клітин, що досліджувались. Після додавання до планшетів клітин, кінцева концентрація сполуки становила 32 мкг/мл, у випадку серійного аналізу концентрація сполук могла сягати від 32 до 0,25 мкг/мл, але максимальна концентрація ДМСО сягала 0,3%.

Бактерії культивували у відварі Мюллера-Хінтона (САННВ) при температурі 37 °С протягом 10 годин. Культуральну рідину із концентрацією клітин 5×10^5 CFU/мл (колоній утворених одиниць/мл) додавали до кожної лунки пластин, що містять синтезовані сполуки. Всі планшети інкубували при 37° С протягом 18 год. без струшування. Інгібування росту бактерій визначали шляхом вимірювання поглинання при 600 нм (OD_{600}) за допомогою Tecan M1000 Pro.

Штами дріжджів культивували протягом 3 днів на агарі екстракту дріжджі-пептон-декстроза (YPD) при 30° С. Суспензію дріжджів від 1×10^6 до 5

$\times 10^6$ CFU/мл (встановлено OD_{530}) готували з п'яти колоній. Ці суспензії розбавляли відваром на основі YNB (Yeast Nitrogen Base-дріжджівий агар нітрогеновмісний) до концентрації $2,5 \times 10^3$ CFU/мл. Потім у кожен лунку із сполукою додавали 45 мкл суспензії дріжджів. Пластини інкубували при температурі 35 °C протягом 24 годин без струшування. Інгібування росту *C. albicans* визначали, вимірюючи поглинання при 530 нм (OD_{530}), тоді як пригнічення росту *C. neoformans* – вимірюючи різницю в поглинанні між 600 і 570 нм ($OD_{600-570}$), після додавання резазурину (0,001 % кінцевої концентрації) та інкубації при 35 °C протягом додаткових 2 годин. Поглинання вимірювали за допомогою Biotek Synergy HTX.

Інгібування росту обчислювали як відсоток між необробленими клітинами (позитивний контроль росту) та клітинами у середовищах з досліджуваними речовинами (негативний контроль росту). Сполуки із $\geq 80\%$ пригнічення росту були обрані як активні речовини на початковому скринінгу, і мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) була визначена згідно рекомендацій EUCAST, використовуючи 80% пригнічення росту як поріг для повного гальмування.

Колістин сульфат (Sigma Aldrich; Cat C4461) та ванкоміцину гідрохлорид (Sigma Aldrich; Cat 861987) використовувались як позитивні стандарти інгібіторів бактерій для грамнегативних та грампозитивних бактерій, відповідно. Флуконазол (Sigma Aldrich; Cat F8929) використовували як позитивний інгібітор дріжджів для *C. albicans* та *C. neoformans*.

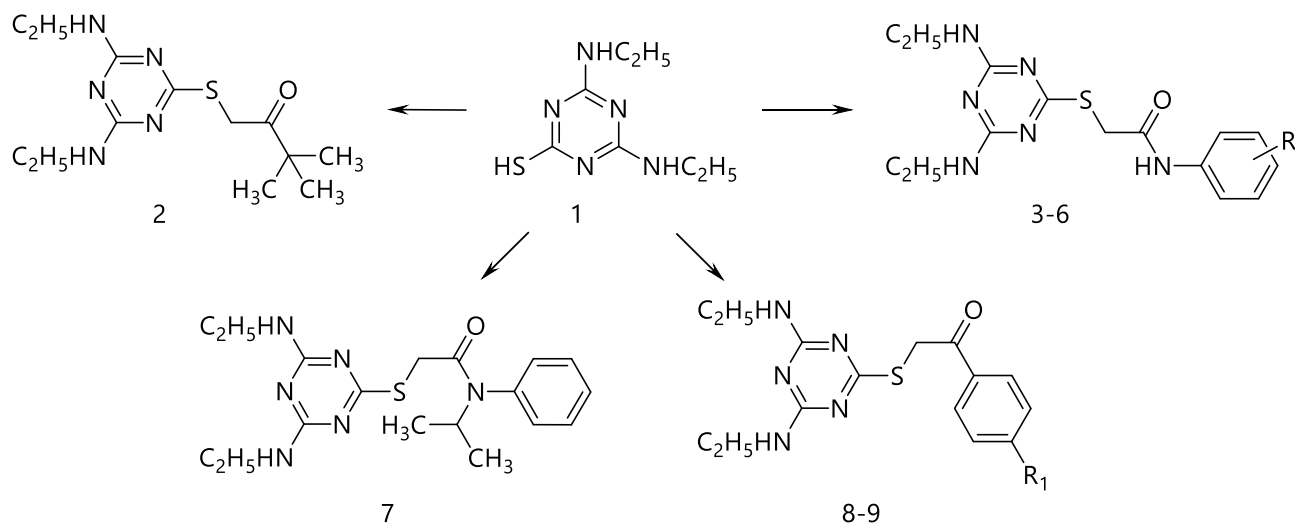
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИНУ

3.1. Синтез похідних 2-{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(*R*-феніл)ацетамідів

Авторами [117, 118] досліджено протизапальну, гепатопротекторну [119], протипухлинну [120, 121], антибактеріальну та антифунгальну активності [122] похідних ацетамідів. Отже показано, що вони можуть бути перспективними як біологічно активні субстанції для створення нових фармацевтичних засобів.

Тому з метою пошуку потенційних біологічно активних речовин нами синтезовані нові похідні ацетамідів, що містять у своєму складі 1,3,5-триазинове кільце [123, 124].

Сполуки **2–9**, що є похідними 2-{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(*R*-феніл)ацетамідів, синтезовано за наступною схемою [123–125]:



3: R = 2,3-Cl₂; **4:** R = 2,5-Cl₂; **5:** R = 2,4,6-Cl₃; **6:** R = 4-OPh. **8:** R₁ = H; **9:** R₁ = OCH₃.

Будову та хімічну чистоту синтезованих сполук **2–9** доведено елементним аналізом та спектроскопією ЯМР на ядрах Гідрогену.

Синтез 1-((4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-3,3-диметилбутан-2-он 2. 1.79 г (0.01 М) 1-Бром-3,3-диметилбутан-2-он розчинили з

1.99 г (0.01 М) 4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-тіолу **1** і 3.06 г (0.022 М) K_2CO_3 у 80 мл етилацетату. Суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 5 годин. Потім реакційну суміш упарюють до об'єму 20 мл і виливають у 200 мл води. Утворений осад фільтрують та перекристалізують з *ізо*-пропанолу. Вихід 1.64 г (55 %). $T_{пл} = 92-93$ °С. Обраховано для $C_{13}H_{23}N_5OS$, % N 23.5. Знайдено %: N 23.8. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.05 (m, 6H, 2(NHCH $_2$ CH $_3$)), 1.16 (s, 9H, C(CH $_3$) $_3$), 3.22 (m, 4H, 2(NHCH $_2$ CH $_3$)), 4.30 (s, 2H, COCH $_2$), 5.82 (s, 2H, NH $_2$), 7.06 - 7.27 (m, 2H, 2(NHCH $_2$ CH $_3$)).

Синтез 2-(4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,3-дихлорфеніл)ацетамід 3 одержано взаємодією 1.99 г (0.01 М) of 4,6-біс-етиламіно-1,3,5-триазин-2-тіолу, 2.39 г (0.01 М) 2-хлор-N-(2,3-дихлорфеніл)-ацетамідом і 3.06 г (0.022 М) K_2CO_3 . Вихід 3.09 г (77%). $T_{пл} = 172-173$ °С. Обраховано для $C_{15}H_{18}Cl_2N_6OS$. %: S 8.00; N 20.9. Знайдено, %: S 7.88; N 20.8. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.06 (m, 3H, NHCH $_2$ CH $_3$), 1.13 (m, 3H, NHCH $_2$ CH $_3$), 3.25 (m, 2H, NHCH $_2$ CH $_3$), 3.29 (m, 2H, NHCH $_2$ CH $_3$), 3.89 (s, 2H, COCH $_2$ S), 6.98 - 7.28 (m, 2H, 2NHCH $_2$ CH $_3$), 7.31 - 7.98 (m, 3H, C $_6$ H $_3$), 9.68 (s, 1H, NHCO).

Синтез 2-((4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,5-дихлорфеніл)ацетамід 4 одержано взаємодією 1.99 г (0.01 М) 4,6-біс-етиламіно-1,3,5-триазин-2-тіол **1** з 2.39 г (0.01 М) 2-хлор-N-(2,5-дихлорфеніл)ацетамідом і 3.06 г (0.022 М) K_2CO_3 . Вихід 3.41 г (85%). $T_{пл} = 164-166$ °С. Обраховано для $C_{15}H_{18}Cl_2N_6OS$. %: S 8.00; N 20.9. Знайдено, %: S 7.85; N 20.8. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.05 (m, 3H, NHCH $_2$ CH $_3$), 1.12 (m, 3H, NHCH $_2$ CH $_3$), 3.21 (m, 2H, NHCH $_2$ CH $_3$), 3.29 (m, 2H, NHCH $_2$ CH $_3$), 3.90 (s, 2H, COCH $_2$ S), 6.97 - 7.36 (m, 2H, 2NHCH $_2$ CH $_3$), 7.17 - 8.15 (m, 3H, C $_6$ H $_3$), 9.65 (s, 1H, NHCO).

Синтез 2-(4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,4,6-трихлорфеніл)ацетамід 5 одержано взаємодією 1,99 г (0,01 М) 4,6-біс-етиламіно-1,3,5-триазин-2-тіолу з 2,73 г (0,01 М) 2-хлор-N-(2,4,6-трихлорфеніл)ацетаміду

та 3,06 г (0,022 М) K_2CO_3 . Вихід 3,31 г (76%). $T_{пл.} = 181-183$ °С. Розраховано для $C_{15}H_{17}Cl_3N_6O_5$, %: S 7,36; N 19.6. Знайдено, %: S 7,48; N 19.6. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.05 (m, 3H, $NHCH_2CH_3$), 1.11 (m, 3H, $NHCH_2CH_3$), 3.22 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 3.28 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 3.89 (s, 2H, $COCH_2S$), 6.92 - 7.24 (m, 2H, $2NHCH_2CH_3$), 7.63 (s, 2H, C_6H_2), 9.81 (s, 1H, $NHCO$).

Синтез 2-(4,6-біс(етиламіно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(4¹-феноксифеніл)ацетамід 6 було проведено аналогічно до сполуки **2** з 1.99 г (0.01 М) 4,6-біс-етиламіно-[1,3,5]триазин-2-тіол **1**, 2.62 г (0.01 М) 2-хлор-N-(4¹-феноксифеніл)ацетаміду і 3.06 г (0.022 М) K_2CO_3 . Вихід 3.23 г (76%). $T_{пл.} = 134-135$ °С. Обраховано для $C_{21}H_{24}N_6O_2S$, %: S 7.56; N 19.8. Знайдено, %: S 7.42; N 19.9. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.00 (m, 3H, $NHCH_2CH_3$), 1.12 (m, 3H, $NHCH_2CH_3$), 3.23 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 3.29 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 3.82 (s, 2H, $COCH_2S$), 6.93-7.58 (m, 9H, $C_6H_5+C_6H_4$), 6.88-7.17 (m, 2H, $2NHCH_2CH_3$), 10.0 (s, 1H, $NHCO$).

Синтез 2-(4,6-біс(нтіламіно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-ізопропіл-N-фенілацетамід 7 було проведено аналогічно до сполуки **2** з 1.99 г (0.01 М) 4,6-біс-етиламіно-[1,3,5]триазин-2-тіолу **1**, 2.12 г (0.01 М) 2-хлор-N-ізопропіл-N-фенілацетаміду і 3.06 г (0.022 М) K_2CO_3 . Вихід 3.23 г (82%). $T_{пл.} = 173-174$ °С. Обраховано для $C_{18}H_{26}N_6OS$, %: S 8.60; N 22.4. Знайдено, %: S 8.42; N 22.3. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.01 (m, 3H, $NHCH_2CH_3$), 1.03 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$), 1.14 (m, 3H, $NHCH_2CH_3$), 3.09 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 3.47 (m, 2H, $NHCH_2CH_3$), 3.65 (s, 2H, $COCH_2S$), 4.30 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 7.25-7.50 (m, 5H, C_6H_5), 6.65-7.12 (m, 2H, $2NHCH_2CH_3$).

Синтез 2-(4,6-біс(етиламіно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-1-фенілетанон 8 було проведено аналогічно до сполуки **2** з 1.99 г (0.01 М) 4,6-бісетил-аміно-1,3,5-триазин-2-тіолу **1**, 1.99 г (0.01 М) α -бромацетофенону і 3.06 г (0.022 М) K_2CO_3 . Вихід 2.41 г (76%). $T_{пл.} = 115-117$ °С. Обраховано для $C_{15}H_{19}N_5OS$, %: S 10.1; N 22.1. Знайдено, %: S 10.0; N 22.0. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ

(ppm): 0.80 (m, 3H, NHCH₂CH₃), 1.07 (m, 3H, NHCH₂CH₃), 2.90 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 3.19 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 4.65 (s, 2H, COCH₂S), 7.52-8.01 (m, 5H, C₆H₅), 6.95-7.20 (m, 2H, 2NHCH₂CH₃).

Синтез 2-(4,6-біс(етиламіно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-1-феніл-1-(4¹-метоксифеніл)етанон 9 було проведено аналогічно до сполуки **2** з 1.99 г (0.01 М) 4,6-біс-етиламіно-[1,3,5]триазин-2-тіолу **1**, 2.13 г (0.01 М) α-бром-4-метоксіацетофенону і 3.06 г (0.022 М) K₂CO₃. Вихід 2.78 г (80%). *T*_{пл.} = 198–199 °С. Обраховано для C₁₆H₂₁N₅O₂S, %: S 9.21; N 20.1. Знайдено, %: S 9.47; N 20.4. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 0.87 (m, 3H, NHCH₂CH₃), 1.04 (m, 3H, NHCH₂CH₃), 3.05 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 3.17 (m, 2H, NHCH₂CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.71 (s, 2H, COCH₂S), 6.96–7.28 (m, 2H, 2NHCH₂CH₃), 7.07 і 8.04 (d-d, 4H, C₆H₄).

Наведені результати синтезу свідчать, що нові похідні 1,3,5-триазинів **2–9** за температурами плавлення та елементним аналізом є хімічно чистими речовинами і відповідають заявленим структурам.

3.2. Дослідження біологічних властивостей похідних 2-{{4,6-біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл}сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів

Аналіз наукової літератури щодо синтезу та біологічної активності похідних 1,3,5-триазинів (див. розділ 1) дозволив установити, що вони виявляють широкий спектр фармакологічних активностей. Тому, попередньо, нами проведено дослідження *in silico* імовірної фармакологічної активності синтезованих сполук.

3.2.1. PASS-прогнозування біологічної активності нових похідних 1,3,5-триазину

Хемометричні методи аналізу біологічної активності хімічних сполук, згідно моделей QSAR, дозволяють досліджувати властивості ще не

синтезованих органічних речовин. Так, програма PASS дає можливість розглянути SAR (залежність "структура–активність") [126].

Використовуючи програму PASS, нами встановлено, що сполуки 2–9 можуть виявляти ймовірну фармакологічну активність щодо Antiischemic cerebral, Skin irritation inactive, CYP2B6 substrate, а також бути антагоністами Neuropeptide Y2, Mucomembranous protector тощо. Результати хемометричного аналізу веб-платформою PASS online наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Вірогідна активність синтезованих сполук

		Antiischemic, cerebral	Neuropeptide Y2 antagonist	Skin irritation, inactive	Mucomembranous protector	CYP2B6 substrate
2	<i>Pa</i>	33,4	28,4	70,6	79,0	39,7
	<i>Pi</i>	25,5	8,8	0,5	2,1	5,4
3	<i>Pa</i>	71,8	68,6	57,0	62,1	47,0
	<i>Pi</i>	2,5	0,4	1,1	9,2	4,1
4	<i>Pa</i>	59,6	69,0	77,1	65,9	48,9
	<i>Pi</i>	5,7	0,3	0,5	7,5	3,8
5	<i>Pa</i>	54,5	63,3	75,5	66,0	68,7
	<i>Pi</i>	8,3	0,4	0,5	7,5	1,4
6	<i>Pa</i>	60,0	66,1	76,1	78,1	29,7
	<i>Pi</i>	5,5	0,4	0,5	2,4	8,9
7	<i>Pa</i>	35,2	41,4	82,9	68,1	49,7
	<i>Pi</i>	23,4	2,7	0,4	6,5	3,6
8	<i>Pa</i>	61,3	60,7	68,0	85,6	61,9
	<i>Pi</i>	4,9	0,5	0,5	0,8	2,3
9	<i>Pa</i>	54,8	60,3	61,5	79,7	63,0
	<i>Pi</i>	8,1	0,5	0,8	1,9	2,1

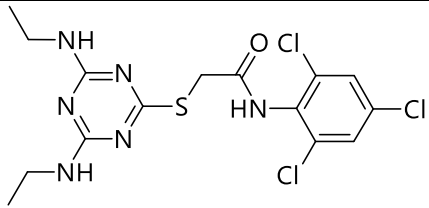
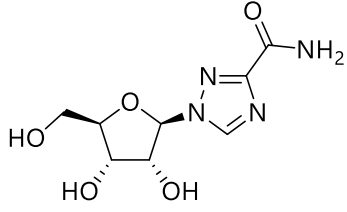
Аналіз результатів (табл. 3.1) свідчить, що синтезовані сполуки 2–9 можуть виявляти поліфункціональний терапевтичний ефект. Але протівірусна та антибактеріальна активності не завжди корелюють з результатами досліджень *in silico* ймовірної фармакологічної активності. Тому експериментальне дослідження саме цих видів активностей є актуальним з наукової і практичної точок зору.

3.2.2. Дослідження протівірусної активності похідних 2-[[4,6-біс(етил-аміно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл]-N-(R-феніл)ацетамідів

Аналіз *in vitro* на культурі клітин MDCK 2-(4,6-біс(етиаміно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,4,6-три-хлорфеніл)ацетамід виявляє протівірусну активність щодо вірусу грипу А H1N1 California/07/2009 (див. табл. 3.2). Результати дослідження вказує на те, що сполука **5** ефективна при концентрації, меншій ніж у 3 рази, ніж у 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідроксі-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду (діюча речовина препарату «Рибавірин»). Згідно індексу селективності досліджувана сполука (SI > 170) значно перевищує діючу речовину препарату «Рибавірин» (SI > 160) [125].

Таблиця 3.2

Протівірусна активність 2-(4,6-біс(етиламіно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,4,6-три-хлорфеніл)ацетаміду **5** щодо вірусу Flu A (H1N1) California/07/2009

	Сполука	Тип вірусу	EC ₅₀ , МКГ/МЛ	IC ₅₀ , МКГ/МЛ	SI
5		Flu A H1N1 California/07 /2009	0.6	>100	>170
Діюча речовина препарату «Рибавірин»		Flu A H1N1 California/07 /2009	2	>320	>160

Результати досліджень протівірусної активності свідчать що діюча речовина препарату «Рибавірин» виявляє меншу протівірусну активність щодо вірусу грипу А H1N1 California/07/2009 порівняно зі сполукою **5** (див. табл. 3.2).

Таким чином, синтезована сполука, 2-(4,6-біс(етиаміно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,4,6-три-хлорфеніл)ацетамід, виявляє високу протівірусну активність щодо штаму грипу А H1N1 California/07/2009. Одержані результати

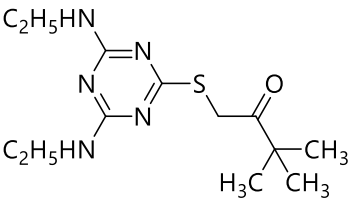
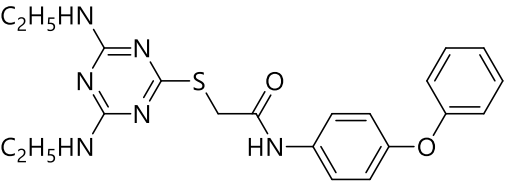
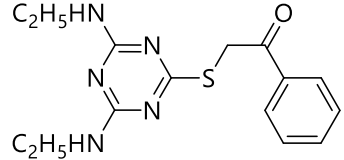
підтверджують доцільність подальших досліджень 2-(4,6-*бис*(етиаміно-1,3,5-триазин-2-іл)сульф-фаніл)-N-(2,4,6-три-хлорфеніл)ацетаміду з метою створення нових потенційних протівірусних засобів.

3.2.3. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності похідних 2-{{[4,6-*бис*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів

Вивчено антимікробну та протигрибкову активність похідних 2-{{[4,6-*бис*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів у концентрації 32 мкг/мл щодо *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans var. grubii*. Результати досліджень наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Антимікробна та протигрибкова активність похідних 2-{{[4,6-*бис*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів

		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans var. grubii</i>
2		8,6	-2,94	11,09	6,21	16,95	4,59	-47,57
6		10,79	6,43	12,51	15,98	8,1	1,34	-38,97
8		4,62	-10	2,2	21,27	6,04	6,23	-33,55

Згідно табл.3.3, синтезовані похідні 2-{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів мають значення інгібування нижче 50% і тому їх можна віднести до речовин, що виявляють невисоку антимікробну та фунгіцидну активності.

Таким чином, нами синтезовано нові похідні 2-{[4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл}-N-(R-феніл)ацетамідів з різною природою замісників у ароматичному кільці.

Одержаний ряд сполук дозволив встановити закономірності щодо впливу будови речовин на їх біологічні властивості.

Результати дослідження протівірусної активності свідчать, що 2-(4,6-*bis*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,4,6-три-хлорфеніл)ацетамід (сполука **5**) виявляє високу протівірусну активність щодо штаму грипу А Н1N1 California/07/2009, тоді як сполуки **2**, **6** та **8** – незначну антимікробну та протигрибкову активності.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукової літератури з синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,3,5-триазину свідчить, що вони можуть виявляти поліфункціональні властивості (протівірусну, антибактеріальну, протигрибкову активності тощо). Перспективним напрямком створення нових похідних *сим*-триазину є хімічна модифікація замісників, що сполучені з 1,3,5-триазиновим кільцем.
2. Синтезовано невідомі в науковій літературі похідні 2-[[4,6-*біс*(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл]сульфаніл]-N-(R-феніл)ацетамідів та досліджено їх фізико-хімічні і спектральні властивості.
3. Доведено, що нові похідні *сим*-триазинів виявляють високу протівірусну активність щодо штаму Flu A (H1N1) virus California/07/2009, але слабку антимікробну та протигрибкову дії щодо *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans var. grubii*.
4. Найвищу протівірусну активність виявляє 2-(4,6-*біс*(етиламіно-1,3,5-триазин-2-іл)сульфаніл)-N-(2,4,6-три-хлорфеніл)ацетамід, що містить атоми галогену в ароматичному заміснику. Ця речовина може мати перспективу як білдинг-блок для створення нових протівірусних засобів.
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. Inca S.Z., Selma S., Semra C., Kevser E. Synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione derivatives as potential calcium channel blockers. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 8582-8589.
3. 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.
4. Xu M., Wu P., Shen F., Ji J., Rakesh K. P. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: current development. *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 91. P. 103133.
5. 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.
6. Ravinda L., SBukhari.N.A., Rakesh K.P., Manukumar H.M., Vivek H.K., Mallesha N., Xie Z.Z., Qin H.-L. Aryl fluorosulfate analogues as potent antimicrobial agents: SAR, cytotoxicity and docking studies. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 107-118.
7. Suree N., Jung M.E., Clubb R.T. Recent advances towards new anti-infective agents that inhibit cell surface protein anchoring in *Staphylococcus aureus* and other gram-positive pathogens. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2007. Vol. 10. P. 991-1000.
8. Mohammed Y.H.E., Manukumar H.M., Rakesh K.P., Karthik C.S., Mallu P., Qin H.-L. Vision for medicine: *Staphylococcus aureus* biofilm war and unlocking key's for anti-biofilm drug development. *Microbial Pathogenesis*. 2018. Vol. 123. P. 339-347.

9. Zhang X., Manukumar H.M., Rakesh K.P., Karthik C.S., Nagendra Prasad H.S., Nanjunda Swamy S., Mallu P., Mohammed Y.H.E., Qin H.-L. Role of BP*C@AgNPs in Bap-dependent multicellular behavior of clinically important methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilm adherence: A key virulence study. *Microbial Pathogenesis*. 2018. Vol. 123. P. 275-284.
10. Zhang X., Manukumar H. M., Rakesh K.P., Qin H.-L. Master mechanisms of *Staphylococcus aureus*: consider its excellent protective mechanisms hindering vaccine development. *Microbiological Research*. 2018. Vol. 212-213. P. 59-66.
11. Rakesh K.P., Manukumar H. M., Srivastava S., Chen X., Long S., Karthik C.S., Mallu P., Qin H.-L. Combating a master manipulator: *Staphylococcus aureus* immunomodulatory molecules as targets for combinatorial drug discovery. *ACS Combi. Sci.* 2018. Vol. 20. P. 681-693.
12. Neu H.C. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992. Vol. 257. P.1064-1073.
13. Babu K.R., Eeshwaraiah B., Aravind D. et al., Synthesis of quinoline analogs: search for antimalarial agents, *Monatsh. Chem.* 2008. Vol. 139. P. 179-181.
14. 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.
15. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature (Gr. Brit.)*. 2020. Vol. 579. Is. 7798. P. 270-273.
16. Di Wu, Tiantian Wu, Qun Liu, Zhicong Yang. The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. *Int. J. Infec. Diseases*. 2020. In Press, Journal Pre-proof. 5 March, P. 1-11.
17. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 38. Is. 1. P. 1-9.

18. 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.
19. Bhattacharya M., Sharma A.R., Patra P., Ghosh P., Sharma G., Patra B.C., Lee S.S., Chakraborty C. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. *J. Med. Virol.* 2020. Early View. Vol. 28. P. 1-14.
20. Ceccarelli M., Berretta M., Rullo E. Venanzi, Nunnari G., Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur. Rev. Med. And Pharmacol. Sci.* 2020. Vol. 24. Is. 5. P. 5781-2783.
21. Львов Д. К., Альховский С. В., Колобухина Л. В., Бурцева Е. И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопр. вирусол.* 2020. В. 65, № 1. С. 6-15.
22. Xu J., Zhao S., Teng T., Abdalla A.E., Zhu W., Xie L., Wang Y., Guo X. Systematic Comparison of Two Animaltohuman Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020. Vol. 12. Is. 2. P. 244.
23. Li X., Zai J., Zhao Q., Nie Q., Li Y., Foley B.T., Chaillon A. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 2020. Early View. 27 Febr., с. 1-10.
24. Livermore D.M. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. Vol. 66. P. 1941-1944.
25. Tripathi A., Schofield M.M., Chlipala G.E., Schultz P.J., Yim I., Newmister S.A., Nusca T.D., Scaglione J.B., Hanna P.C., Tamayo-Castillo G., Sherman

- D.H. Baulamycins A and B, broad-spectrum antibiotics identified as inhibitors of siderophore biosynthesis in *Staphylococcus aureus* and *Bacillus anthracis*. *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 1579-1586.
26. 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.
27. Boran A.D.W., Iyengar R. Systems approaches to polypharmacology and drug discovery. *Curr. Opin. Discovery Devel.* 2010. Vol. 13. P. 297-309.
28. 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 SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses.* 2020. Vol. 12. Is. 3. P. 254.
29. Nussbaum F. von, Brands M., Hinzen B., Weigand S., Häbich D. Antibacterial natural products in medicinal chemistry-exodus or revival. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. Vol. 45. P. 5072-5129.
30. Fischbach M.A., Walsh C.T. Antibiotics for emerging pathogen. *Science.* 2009. Vol. 325. P. 1089-1093.
31. Triazine. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Triazine> (дата звернення: 14.11.2020).
32. 1,3,5-Triazine. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/1,3,5-Triazine> (дата звернення: 14.11.2020).
33. 1,3,5-Triazine. *PubChem* : веб-сайт, URL : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9262> (дата звернення: 14.11.2020).
34. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы. Под ред. П.Г. Сэммса. – Пер. с англ.. Под ред. Н.К. Кочеткова. М. : Химия, 1985. – с. 752 с.
35. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. – М. : Мир, 1996.
36. Berezin K.V. Theoretical interpretation of the vibrational spectra of methyl-substituted S-triazine. *J. Appl. Spectrosc.* 65, 331–335 (1998).

37. Atrazine. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Atrazine> (дата звернення: 14.11.2020).
38. Симазин. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D0%BC%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD> (дата звернення: 14.11.2020).
39. Пропазин. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD> (дата звернення: 14.11.2020).
40. Прометрын. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://de.wikipedia.org/wiki/Prometryn> (дата звернення: 14.11.2020).
41. Синтез карбамідоформальдегідних смол на основі форконденсату / С. А. Курта та ін. *Хім. пром-сть України*. 2001. № 6. С. 40-44.
42. Smolin E. M., Rapoport L. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1959. vol. 13. ed. A. Weissberger, New York,
43. Grundmann C., Kreutzberger A. Triazines. IX. 1,3,5-Triazine and its Formation from Hydrocyanic Acid. *J. Amer. Chem. Soc.* 1954. Vol. 76. P. 5646–5650.
44. Пожарский А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия. 1985.
45. Гетероциклические соединения. под. ред. Эльдерфилд Р. 1960. М. : Индательство иностранной литературы. 612 с.
46. Simpson M. G., Pittelkow M., Watson S. P., Sanders J. K. M. Dynamic combinatorial chemistry with hydrazones: libraries incorporating heterocyclic and steroidal motifs. *Org. Biomol. Chem.* 2010. Vol. 8. P. 1181–1187.
47. Shah D.R., Modh R.P., Chikhalia K.H. Privileged s-triazines: structure and pharmacological applications. *Future Med. Chem.* 2014. Vol. 6. P. 463-477.
48. Bondock S., Rabie R., Etman H.A., Fadda A.A. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. P. 2122-2129.

49. Cirrincione G., Almerico A.M., Barraja P., Diana P., Lauria A., Passannanti A., Musiu C., Pani A., Murtas P., Minnei C., Marongiu M.E., Colla P. La. Derivatives of the new ring system indolo[1,2-c]benzo[1,2,3]triazine with potent antitumor and antimicrobial activity. *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 2561-2568.
50. Poyser J.P., Telford B., Timms D., Block M.H., Hales Neil J. Triazine derivatives and their use as antibacterial agents. WO 1999/01442.
51. Baliani A., Bueno G.J., Stewart M.L., Yardlev V., Brun R., Barrett M.P., Gilbert I.H. Design and synthesis of a series of melamine-based nitro-heterocycles with activity against trypanosomatid parasites. *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 5570-5579.
52. Zhai L., Chen M., Blom J., Theander T.G., Christensen S.B., Khazarmi A. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999. Vol. 43. P. 793-803.
53. Lunardi F., Guzela M., Rodrigues A.T., Correa R., Eger-Mangrich I., Steindel M., Grizard E.C., Assreuy J., Calixto J.B., Santos A.R.S. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47. Is. 4. P. 1449-1451.
54. Menicagli R., Samaritani S., Signore G., Vaglini F., Via L.D. In vitro cytotoxic activities of 2-alkyl-4,6-diheteroalkyl-1,3,5-triazines: new molecules in anticancer research. *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 4649-4652.
55. El-Gendy Z., Morsy J.M., Allimony H.A., Abdel-Monem W.R., Abdel-Rahman R.M. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing a 1,2,4-triazine moiety as anticancer drugs: part IV. *Phosph. Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. P. 2055-2071.
56. Yaguchi S., Fukui Y., Koshimizu I. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006. Vol. 98. P. 545-556.

57. Melato S., Prospero D., Coghi P., Basilico N., Monti D. A combinatorial approach to 2,4,6-trisubstituted triazines with potent antimalarial activity: combining conventional synthesis and microwave-assistance. *Chem. Med. Chem.* 2008. Vol. 3. P. 873-876.
58. Ban K., Duffy S., Khakham Y. et al. 3-Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 6024-6029.
59. Kumar A., Srivastava K., Kumar S.R., Puri S.K., Chauhan P.M.S. Synthesis and bioevaluation of hybrid 4-aminoquinoline triazines as a new class of antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 6530-6533.
60. Xiong Y.Z., Chen F.E., Balzarini J., De Clercq E., Pannecouque C. Nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 11: structural modulations of diaryltriazi-nes with potent anti-HIV activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. P. 1230-1236.
61. Viswanatha G.L., Akinapally N., Shylaja H., Nandakumar K., Srinath R., Janardhanan S. Analgesic, anti-inflammatory and anti-arthritic activity of newlysynthesized bicyclothieno 1,2,3-triazines. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 10. P. 31-38.
62. Sztanke K., Markowski W., Świeboda 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. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 2644-2649.
63. Sztanke K., Pasternak K., Rzymowska J., Sztanke M., Kandefer-Szerszeń M. Synthesis, structure elucidation and identification of antitumoural properties of novel fused 1,2,4-triazine aryl derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. P. 1085-1094.

64. Kimura H., Katoh T., Kajimoto T., Node M., Hisaki M., Sugimoto Y., Majima T., Uehara Y., Yamori T. Modification of pyrimidine derivatives from antiviral agents to antitumor agents. *Anticancer Res.* 2006. Vol. 26. P. 91-97.
65. Jeong L.S., Zhao L.X., Choi W.J., Pal S., Park Y.H., Lee S.K., Chun M.W., Lee Y.B., Ahn C.H., Moon H.R. Synthesis and antitumor activity of fluorocyclopentenyl-pyrimidines. *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids.* 2007. Vol. 26. Is. 6. P. 713-716.
66. Ashour H.M., Shaaban O.G., Rizk O.H., El-Ashmawy I.M. Synthesis and biological evaluation of thieno[2',3':4,5]pyrimido[1,2-b][1,2,4]triazines and thieno [2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 62. P. 341-351.
67. Hynes J., Kanner S.B., Yang X., Tokarski J.S., Schieven G.L., Dyckman A.J., Lonial H., Zhang R., Sack J. S., Lin S. Design, Synthesis, and anti-inflammatory properties of orally active 4-(phenylamino)-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazinep38 α mitogen-activated protein kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 4-16.
68. Diana P., Barraja P., Lauria A. et al., Pyrrolo[2,1-c][1,2,4]triazines from 2-diazopyrroles: synthesis and antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2002. Vol. 37. P. 267-272.
69. Krauth F., Dahse H.M., Rüttinger H.H., Froberg P. Synthesis and characterization of novel 1,2,4-triazine derivatives with antiproliferative activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 1816-1821.
70. Patel D.G.R., Patel H., Patel P.M. Facile synthesis, characterization and properties of triazine based dendrimer. *Int. J. Chem. Sci.* 2014. Vol. 12. P. 353-365.
71. Hunt J.C.A., Briggs E., Clarke E.D., Whittingham W.G. Synthesis and SAR studies of novel antifungal 1,2,3-triazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 5222-5226.

72. Darias V., Abdala S., Martin-Herrera D., Vega S. Study of the antidepressant activity of 4-phenyl-2-thioxo-benzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives. *Arzneim. Forsch.* 1999. Vol. 49. Is. 12. P. 986-991.
73. Blotny G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. *Tetrahedron.* 2006. Vol. 62. P. 9507-9522.
74. Perspicace E., Jouan-Hureau V., Ragno R., Ballante F., Sartini S., Motta C. La et al., Design, synthesis and biological evaluation of new classes of thieno[3,2-d]pyrimidinone and thieno[1,2,3]triazine as inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2). *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 765-781.
75. Viswanatha G.L., Priyadarshini B.J., Krishnadas N., Janardhanan S., Rangappa S., Hanumanthappa S. Synthesis and antihistaminic activity of 3H-benzo[4,5]thieno [2,3-d][1,2,3]triazin-4-ones. *Saudi Pharm. Soc.* 2012. Vol. 20. P. 45-52.
76. Raffa D., Migliara O., Maggio B., Plescia F., Cascioferro S., Cusimano M.G., Tringali G., Cannizzaro C., Plescia F. Pyrazolobenzotriazinone derivatives as COX inhibitors: synthesis, biological activity, and molecular-modeling studies. *Arch. Pharm. Weinh.* 2010. Vol. 343. P. 631-638.
77. Migawa M.T., Drach J.C., Townsend L.B. Design, synthesis and antiviral activity of novel 4,5-disubstituted 7-(beta-D-ribofuranosyl)pyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazines and the novel 3-amino-5-methyl-1-(beta-D-ribofuranosyl)- and 3-amino-5-methyl-1-(2-deoxy-beta-D-ribofuranosyl)-1,5-dihydro-1,4,5,6,7,8-hexaazaacenaphthylene as analogues of triciribine. *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3840-3851.
78. Zhou C., Min J., Liu Z., Young Z., Deshazer H., Gao T., Chang Y.T., Kallenbach R. Synthesis and biological evaluation of novel 1,3,5-triazine derivatives as antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 1308-1311.

79. Sharma A., Ghabbour H., Khan S.T., de la Torre B.G., Albericio F., El-Faham A. Novel pyrazolyl-s-triazine derivatives, molecular structure and antimicrobial activity. *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1145. P. 244-253.
80. Bauer A.W., Kirby W.M., Sherris J.C., Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* 1966. Vol.45. P.493-496.
81. Gavade S.N., Markad V.L., Kodam K.M., Shingare M.S., Mane D.V. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4,6-triazine derivatives as antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 5075-5077.
82. Singh U.P., Bhat H.R., Gahtori P. Antifungal activity, SAR and physicochemical correlation of some thiazole-1,3,5-triazine derivatives. *J. Mycol. Med.* 2012. Vol. 22. P. 134-141.
83. Desai N.C., Makwana A.H., Senta R.D. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some novel 4-(4-(ary-lamino)-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-ylamino)-N-(pyrimidin-2-yl)ben-zenesulfonamides. *J. Saudi Chem. Soc.* 2016. Vol. 20. P. 686- 694.
84. Sharma D., Narasimhan B., Kumar P., Judge V., Narang R., De Clercq E., Balzarini J. Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 2347-2353.
85. Sharma P., Rane N., Gurram V.K. Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine-2,5-dione derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 4185-4190.
86. Saleh M., Abbott S., Perron V., Lauzon C., Penney C., Zacharie B. Synthesis and antimicrobial activity of 2-fluorophenyl-4,6-disubstituted[1,3,5]triazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 945-949.
87. Solankee A., Kapadia K., Ciric A., Sokovic M., Doytchinova I., Geronikaki A. Synthesis of some new s-triazine based chalcones and their derivatives as potent antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2000. Vol. 45. P. 510-518.

88. Zhang T.Y., Yu Z.K., Jin X.J., Li M.Y., Sun L.P., Zheng C.J., Piao H.R. Synthesis and evaluation of the antibacterial activities of aryl substituted dihydrotriazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. P. 1657-1662.
89. Zhang T.Y., Li C., Tian Y.S., Li J.J., Sun L.P., Zheng C.J., Piao H.R. Synthesis and biological evaluation of dihydrotriazine derivatives as potential antibacterial agents. *Chin. Chem. Lett.* 2017. Vol. 28. P. 1737-1742.
90. Patel R.V., Kumari P., Rajani D.P., Chikhali K.H. Synthesis and studies of novel 2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenylamino)-4-(quinoline-4-yloxy)-6-(piperazinyl/piperidinyl)-s-triazines as potential antimicrobial, antimycobacterial and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 4354-4365.
91. Gahtori P., Ghosh S. K., Singh B., Singh U. P., Bhat H. R., Uppal A. Synthesis, SAR and antibacterial activity of hybrid chloro, dichloro-phenylthiazolyl-triazines. *Saudi Pharma. J.* 2012. Vol. 20. P. 35-43.
92. Zhou Y., Sun Z., Froelich J.M., Hermann T., Wall D. Structure-activity relationships of novel antibacterial translation inhibitors: 3,5-Diaminopiperidinyl triazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 5451-5456.
93. Ramadan D.R., Elbardan A.A., Bekhit A.A., El-Faham A., Khattab S.N. Synthesis and characterization of novel dimeric s-triazine derivatives as potential antibacterial agents against mdr clinical isolates. *New. J. Chem.* 2018. Vol. 42. P. 10676-10688.
94. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.* 1983. Vol.65. P.55-63.
95. Kumar S., Bhat H.R., Kumawat M.K., Singh U.P. Design and one-pot synthesis of hybrid thiazolidin-4-one-1,3,5-triazines as potent antibacterial agent against human disease causing pathogens. *New J. Chem.* 2013. Vol. 37. P. 581-584.
96. Bhat H.R., Gupta S.K., Singh U.P. Discovery of potent, novel antibacterial hybrid conjugates from 4-aminoquinoline and 1,3,5-triazine: design, synthesis and antibacterial evaluation. *RSC Adv.* 2012. Vol. 2. P. 12690-12695.

97. Rajavelu K., Rajakumar P. Synthesis and photophysical, electrochemical, antibacterial, and DNA binding studies of triazinocalix[2]arenes. *J. Mater. Chem. B*. 2015. Vol. 3. P. 3340-3350.
98. Shrivastava J.K., Dubey P., Singh S., Bhat H.R., Kumawat M.K., Singh U.P. Discovery of novel 1,3,5-triazine-thiazolidine-2,4-diones as dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor targeting S1 pocket for the treatment of type 2 diabetes along with antibacterial activity. *RSC Adv*. 2015. Vol. 5. P. 14095-14102.
99. Srinivas K., Srinivas U., Bhanuprakash K., Harakishore K., Murthy U.S.N., Jayathirtha Rao V. Synthesis and antibacterial activity of various substituted triazines. *Eur. J. Med. Chem*. 2006. Vol. 41. P. 1240-1246.
100. Srinivas K., Srinivas U., Jayathirtha Rao V., Bhanuprakash K., Hara Kishoreca K., Murthy U.S.N. Synthesis and antibacterial activity of 2,4,6-tri substituted triazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2005. Vol. 15. P. 1121-1123.
101. Dubey V., Pathak M., Bhat H.R., Singh U.P. Design, Facile Synthesis, and Antibacterial activity of hybrid 1,3,4-thiadiazole-1,3,5-triazine derivatives tethered via –S– bridge. *Chem. Bio. Drug Des*. 2012. Vol. 80. P. 598-604.
102. Singh U.P., Pathak M., Dubey V., Bhat H. R., Gahtori P., Singh R. K. Design, Synthesis, antibacterial activity, and molecular docking studies of novel hybrid 1,3-thiazine-1,3,5-triazine derivatives as potential bacterial translation inhibitor. *Chem. Bio. Drug Des*. 2012. Vol. 80. P. 572-583.
103. Ma X., Tan S.T., Khoo C.L., Sim H.M., Chan L.W., Chui W.K. Synthesis and antimicrobial activity of N¹-benzyl or N¹-benzyloxy-1,6-dihydro-1,3,5-triazine-2, 4-diamines. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2011. Vol. 21. P. 5428-5431.
104. Haiba N. S., Khalil H. H., Moniem M. A., El-Wakil M. H., Bekhit A. A., Nabil Khattab S. Design, synthesis and molecular modeling studies of new series of triazine derivatives as antimicrobial agents against multi-drug resistant clinical isolates. *Bioorg. Chem*. 2019. Vol. 89. P. 103013.

105. Sunduru N., Gupta L., Chauhan K., Mishra N. N., Shukla P. K., Chauhan P. M.S. Synthesis and antibacterial evaluation of novel 8-fluoro Norfloxacin derivatives as potential probes for methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 1232-1244.
106. Gunasekaran P., Rajasekaran G., Han E. H., Chung Y. H., Choi Y. J., Yang Y. J., Lee J. E., Kim H. N., Lee K., Kim J. S., Lee H. J., Choi E. J., Kim E. K., Shin S.Y., Bang J.K. Cationic Amphipathic Triazines with Potent Anti-bacterial, Antiinflammatory and Anti-atopic Dermatitis Properties. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Is. 1. 1292.
107. Al-Zaydi K. M., Khalil H. H., El-Faham A., Khattab S. N. Synthesis characterization and evaluation of 1,3,5-triazine aminobenzoic acid derivatives for their antimicrobial activity. *Chem. Central. J.* 2017. Vol. 11. P. 39-50.
108. Tharmalingam N., Rajmuthiah R., Kim W., Fuchs B. B., Jeyamani E., Kelso M. J., Mylonakis E. Antibacterial properties of four novel hit compounds from a Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-*Caenorhabditis elegans* highthroughput screen. *Micro. Drug Resistance*. 2018. Vol. 24. P. 666-674.
109. Mewad N.S., Shah D.R., Lakum H.P., Chikhaliya K.H. Synthesis and biological evaluation of novel s-triazine based aryl/heteroaryl entities: Design, rationale and comparative study. *Journal of Association of Arab Universities for applied and Basic Science*. 2016. Vol. 20. P. 8-18.
110. MarvinSketch. *ChemAxon* : веб-сайт, URL : <http://www.chemaxon.com> (дата звернення: 14.11.2020).
111. Родионова О.Е., Померанцев А.Л. Хемометрика: достижения и перспективы. *Успехи химии*. 2006. Т. 75. № 4. С. 302-321.
112. Filimonov D. A., Poroikov V. V., in *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. / A. Varnek, A. Tropsha (Eds.). RSC Publishing. Cambridge. 2008. p. 182.

113. PASS Online. *PASS Online* : веб-сайт, URL : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline> (дата звернення: 14.11.2020).
114. Southern Research Institute : веб-сайт, URL : <https://southernresearch.org/> (дата звернення: 14.11.2020).
115. Ribavirin. *Вікіпедія* : веб-сайт, URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Ribavirin> (дата звернення: 14.11.2020).
116. The University of Queensland : веб-сайт, URL : <https://www.uq.edu.au> (дата звернення: 14.11.2020).
117. Синтез та біологічна активність потенційних протизапальних засобів в ряду піролінових похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазоло-3-ілтіо-ацетамідів : веб-сайт, URL : <http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/19292/1/65.pdf> (дата звернення: 14.11.2020).
118. Synthesis of potential antiexudative preparations for 2-((4-amino-5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-(4H)-3-yl)-sulfanyl)-N-acetamide series : веб-сайт, URL : http://journals.uran.ua/sr_pharm/article/view/171878 (дата звернення: 14.11.2020).
119. Гепатопротекторні властивості 2-гідрокси-N-нафтален-1-іл-2-(2-окси-1,2-дигідроіндол-3-іліден)ацетаміду при тетрахлорметановому гепатиті у щурів : веб-сайт, URL : http://elibumsa.pl.ua/bitstream/umsa/12309/1/Lutsenko_Gepatoprotekturni_vlastivosti_2019.pdf (дата звернення: 14.11.2020).
120. Synthesis and antitumor activities of new N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl)-acetamides : веб-сайт, URL : <http://dspace.nbu.gov.ua/bitstream/handle/123456789/154271/07-Ostapiuk.pdf?sequence=1> (дата звернення: 14.11.2020).
121. Рогозін В. В., Завертіленко С. П., Хавич О. О., Шарикіна Н. І. Протипухлинна активність похідного хіназоліну – 2-(3-аліл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-ілульфаніл)-N-(2,6-дихлорофеніл)-ацетаміду на гетеротрансплантатах недрібноклітинного раку легенів людини. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 4–5 (60). С. 38–41.

122. Karpina V. R., Kovalenko S. S., Kovalenko S. M., Zaremba O. V., Silin O. V., Langer T. The synthesis and biological assessment of [[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-3-yl]acetamides with an 1,2,4-oxadiazol cycle in positions 6, 7 and 8. *Žurnal organičnoї ta farmacevtičnoї himiї*. 2019. Vol. 17. Is. 1(65). С. 28–35
123. Коросько Я.В. Москаленко О.В. та ін. Хімічна модифікація діючої речовини з гербіциду Симазин // Збірник статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 21 квітня 2020 р.) / заг. ред. В.В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2020. – С. 64-66.
124. A. M. Demchenko, O. V. Moskalenko, V. V. Sukhoveev, O. I. Barchyna, Yu. A. Fedchenkova Synthesis and antiviral activity of 4,6-bis-ethylamino[1,3,5] triazine derivatives for Flu A (H1N1) virus California/07/2009. *Pharmacology and Drug Toxicolog.* 2020. №14(2). С. 106–113.
125. Patent US 4648898. Hayase Y., Morita K., Ide K., Takahashi T. Triazine derivatives and herbicides. march 10 1987.
126. Бражко О. А., Завгородній М. П., Карпун Є. О., Бражко О. О., Романенко Я. І., Богдан А. М. Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2019. №1(54). С. 36–42.