

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В РЯДУ 1,3,5-ТРИАЗИНА

А. П. ЕНГОЯН^{а,б}, В. А. ПИВАЗЯН^а, Э. А. КАЗАРЯН^а и Ж. А. АЗАРЯН^б

^а Национальный аграрный университет Армении
Армения, Ереван, 0009, Теряна 74

^б ГОУ ВПО Российско-Армянский университет
Армения, Ереван, 0051, О.Эмина 123

*E-mail: ayengoyan@mail.ru

На базе метил(4-хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)глицината, *N*-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамида, 2-амино-4-диметиламино-6-хлор-1,3,5-триазина и *N*¹-(4,6-бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамина осуществлен целенаправленный синтез новых производных 1,3,5-триазина. Синтезированные соединения представляют интерес как в плане поиска новых потенциально биологически активных соединений, так и в качестве исходных веществ для синтеза новых замещенных производных 1,3,5-триазина.

Библ. ссылок 70

Гетероциклические соединения, в состав которых входит симметричный 1,3,5-триазиновый (*сим*-триазиновый) фрагмент, представляют собой интересный класс соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В медицинской практике применяется целый ряд препаратов: респираторный стимулятор алмитрин (дуксил), противоопухолевые средства алтретамин (гексален), диоксадетитретамин, ингибитор фосфодиэстеразы ирсогладин, миелорелаксант изоциурионий бромид, трипаноцидные препараты меларсен-оксид и меларсомин, противомаларийное средство циклогуанил [1].

В сельском хозяйстве широко используются производные 1,3,5-триазина, главным образом, для борьбы с сорняками. К ним относятся хлор-, фторалкил-, метокси- и метилтиозамещенные триазины, а также производные триазинона. Особое место занимают гербициды ряда триазирилсульфонилмочевины, которые отличаются высокой эффективностью, очень низкими дозами применения и низкой токсичностью [2].

Производные *сим*-триазина находят также применение в других областях. Так, 1,3,5-триазин-2,4,6-триамин (меламин) реагирует с формальдегидом, образуя очень прочную термореактивную смолу. Бензогуанамин (2,4-диамино-6-фенил-1,3,5-триазин) используется для повышения термореактивных свойств алкильных, акриловых и формальдегидных смол. Триазины также полезны в качестве хромофорных групп в красителях, а хлор, присоединенный в соединениях триазина, хорошо претерпевает реакции нуклеофильного замещения с гидроксильными группами в целлюлозных волокнах.

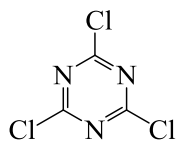
Некоторые соединения семейства триазинов используются в фармацевтической промышленности в качестве связывающего агента для синтеза пептида в твердой фазе, а также в растворе и в качестве боковой цепи антибиотиков. Они используются в качестве консервантов в нефтяных месторождениях как дезинфицирующее средство, промышленный дезодорант и биоцид при очистке воды. Они применяются как отбеливающие агенты, бемотризинол и этилгексилтриазин – в качестве поглотителей УФ излучения, а циклотриметилентринитрамин и тринитротриазин – в производстве взрывчатых веществ.

1,3,5-Триазин используется в качестве реагента в органическом синтезе, *симм*-триазин также используется как эквивалент цианистого водорода (HCN), поскольку с триазином, будучи твердым веществом (в отличие от газа HCN), чаще легче работать в лаборатории.

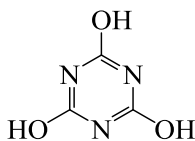
Учитывая широту спектра физиологического действия замещенных 1,3,5-триазинов, продолжают целенаправленные синтезы и исследования биологической активности их новых производных. В этом ряду выявлены новые соединения, обладающие антибактериальной и антимикробной [3-17], противотуберкулезной [18-20], противовоспалительной [21,22], противовирусной [23-26], противогрибковой [27-29], противораковой [30-42], анти-ВИЧ [43,44], антитрипаносомной [45,46], антималярийной [47-50] и антиоксидантной [51] активностями. Некоторые производные ингибируют фосфодиэстеразу [52] и MAO [53], являются модуляторами эстрогенных рецепторов [54] и блокаторами нейронных натриевых каналов [55].

Триазин является слабым основанием. Он имеет гораздо более слабую энергию резонанса, чем бензол, поэтому нуклеофильное замещение предпочтительнее электрофильного. Триазиновое кольцо можно использовать как строительный блок или линкер для биологически активных материалов, красителей, углеводов, модификаторов белков, дендримеров, генной терапии и синтеза полимеров.

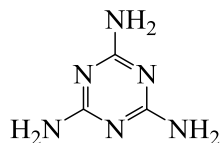
Для синтеза производных 1,3,5-триазина в качестве основного исходного продукта, чаще всего, применяется 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (цианурхлорид), а также гидрокси- и аминозамещенные продукты – циануровая кислота и меламин.



Цианурхлорид

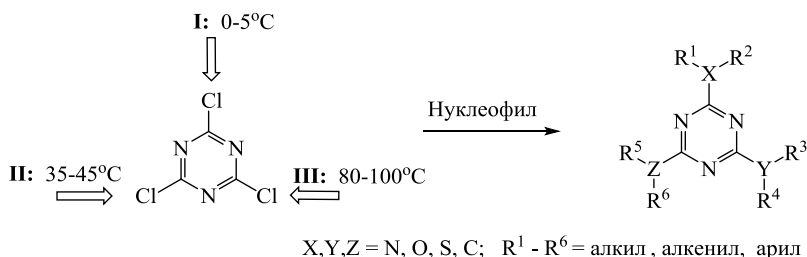


Циануровая кислота



Меламин

При контроле температуры возможны реакции селективного нуклеофильного замещения атомов хлора цианурхлорида. Первый атом хлора замещается легко уже при температуре 0-5°C, а второй атом хлора – при более высокой температуре (35-45°C). Замещение третьего атома хлора протекает намного труднее, для его осуществления необходимо нагревание до 80-100°C.

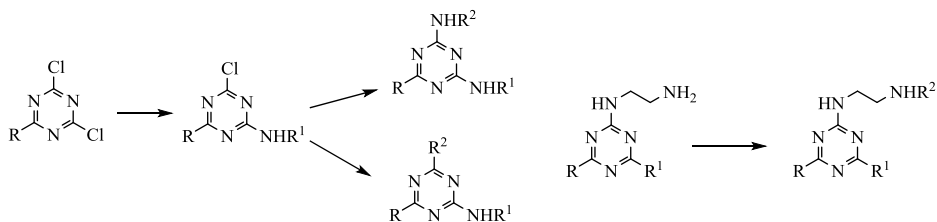


Такой подход синтеза производных 1,3,5-триазина применяется в большинстве исследований. Вместе с тем в работе [56] для замещения третьего атома хлора применен другой метод. С целью облегчения протекания реакций замещения в этом положении сначала реакцией с триметиламином в среде эфира получают триметиламмониевую соль, которая чрезвычайно легко подвергается цианметилированию или алкилированию.

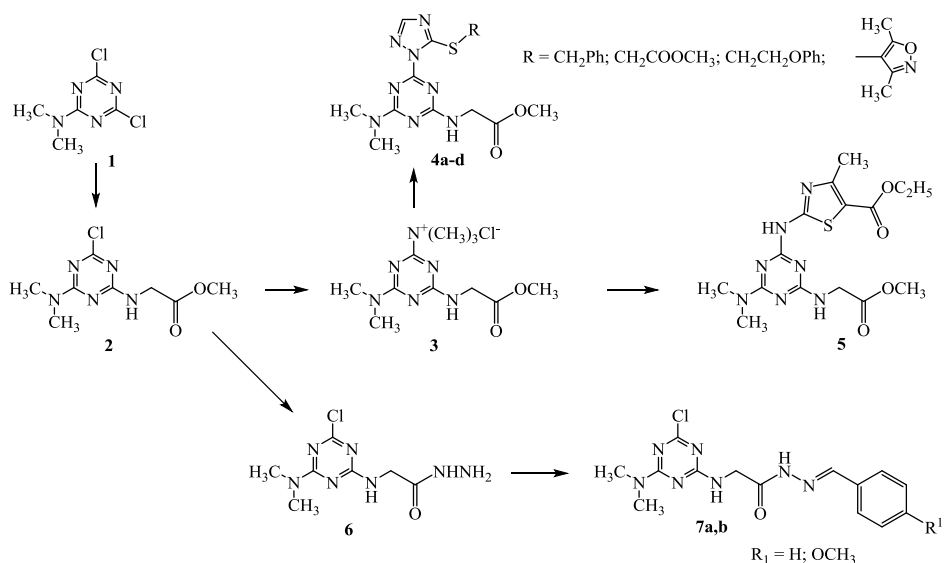
Помимо реакций замещения атомов хлора цианурхлорида можно отметить и другие интересные и оригинальные методы синтеза производных *симм*-триазина [57-67].

Вместе с тем, судя по литературным данным, мало изучены соединения с комбинацией 1,3,5-триазинового кольца с другими фармакофорными гетероциклами, в частности, с азолами (1,2,4-триазолом, тиазолом, имидазолом и изоксазолом), хотя на базе последних синтезированы и широко применяется в медицине и сельском хозяйстве целый арсенал препаратов [1,2].

Целью данной работы была разработка доступных и эффективных методов синтеза новых производных 1,3,5-триазина, а также соединений с сочетанием в молекуле 1,3,5-триазина с 1,2,4-триазольным, тиазольным, имидазольным и изоксазольным циклами и изучение их биологической активности. Проведенные исследования могут быть описаны следующей краткой обобщенной схемой:



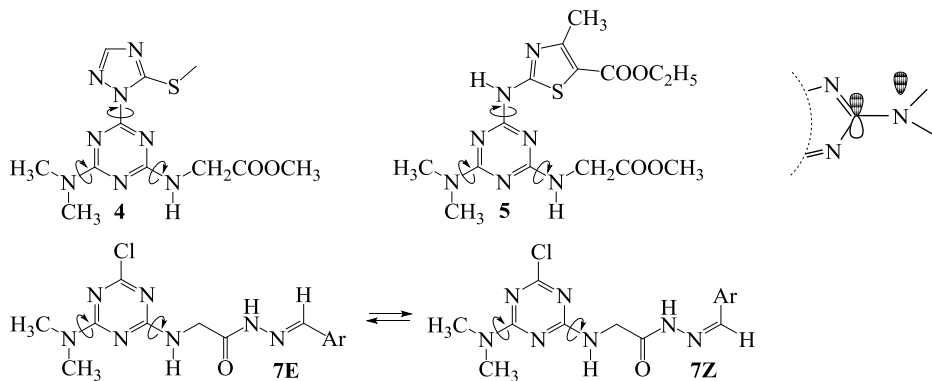
Реакцией исходного 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазина (**1**) с гидрохлоридом метилового эфира глицина в среде ацетона синтезирован соответствующий эфир (**2**). Для последующего замещения второго атома хлора был применен метод, разработанный в работе [56]. Сначала была получена триметиламмониевая соль 1,3,5-триазина (**3**) и далее осуществлены реакции с предварительно полученными калиевыми солями 5-S-замещенных производных 1,2,4-триазола и 2-аминотиазола, в результате которых синтезированы целевые продукты – ряд производных неконденсированных би- и тригетероциклических систем с сочетанием в молекулах 1,3,5-триазинового цикла и различных азолов (**4,5**). Ранее нами было доказано, что в случае соединений **4** замещение протекает по атому азота первого положения 1,2,4-триазольного цикла [68].



С целью синтеза арилиденгидразидов сначала взаимодействием эфира **2** с 63% гидразином синтезирован соответствующий гидразид **6**, который с ариальдегидами образует целевые продукты **7**.

Синтезированные соединения очень интересны с точки зрения протекающих в их молекулах динамических процессов. Так, в спектрах ЯМР всех соединений (**1-7**) для диметиламинного и аминоэфирного заместителей триазинового цикла наблюдаются по два набора резонанс-

ных поглощений, что связано с заторможенным внутренним вращением этих групп вокруг связей N–гетероцикл. Повышение порядка указанных связей обусловлено взаимодействием неподеленных электронных пар экзоциклических атомов азота с р-электронными орбиталями триазинового цикла. Аналогичные процессы конформационной изомерии в молекулах 2,4-алкил(диалкил)аминозамещенных производных 1,3,5-триазина описаны в работах [5,69,70].



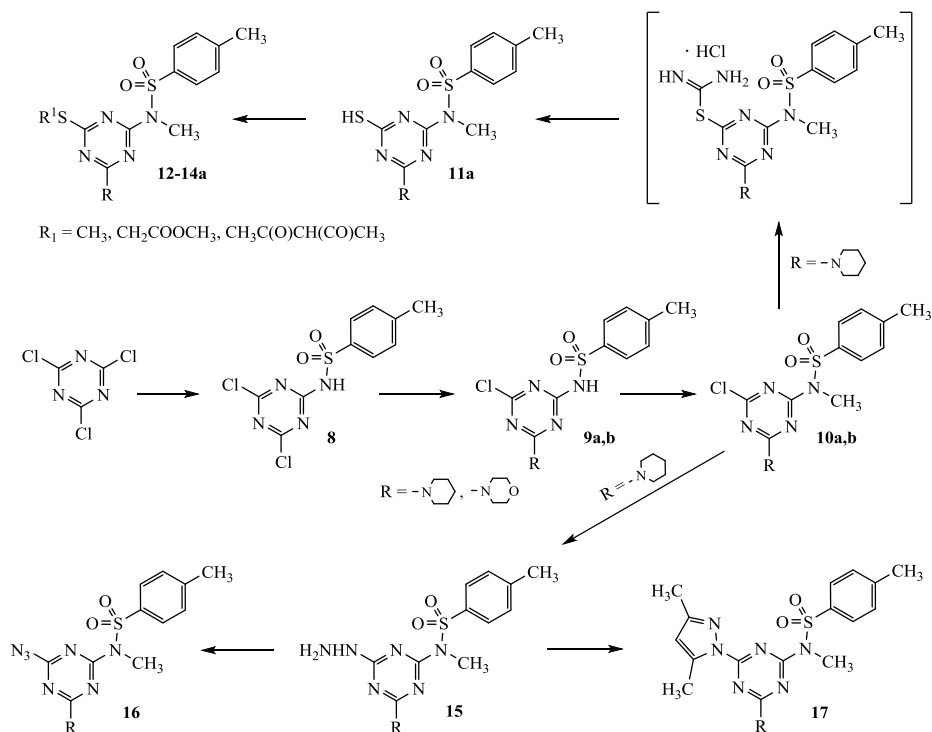
Скорость конформационных переходов, как и всех динамических обменных процессов, зависит от температуры. При низких температурах, когда скорость обмена мала по сравнению с временной шкалой ЯМР, в спектрах проявляются резонансные поглощения от каждого изомера. При нагревании скорость перехода между изомерами растет, при этом в спектрах ЯМР сигналы, соответствующие отдельным изомерам, уширяются и приближаются друг к другу. При дальнейшем повышении температуры, когда скорость обмена становится намного больше, по сравнению с временной шкалой ЯМР, наблюдается их слияние в один усредненный сигнал, который постепенно сужается. Из температурной зависимости химических сдвигов сигналов метод динамической ЯМР-спектроскопии позволяет определить скорость обменных процессов и их энергетические параметры (E_a , $\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$ и $\Delta S^\ddagger$) [71].

В случае соединений 7 к указанным динамическим процессам добавляется также *Z,E*-изомерия при двойной связи $C=N$. В этом случае преобладает стерически более выгодный *E*-изомер.

Введение в молекулу сильной фармакофорной группы – сульфамидного фрагмента, может влиять на биологические свойства вещества. С этой целью осуществлен целенаправленный синтез новых производных на базе 6-аминозамещенных 4-хлор-2-тозиламида-1,3,5-триазина.

Реакцией 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина с паратолуолсульфонамидом в диоксане синтезирован *N*-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (8), который при взаимодействии с пиперидином или морфолином образует соответствующие 6-аминопроизводные 9a,b. По-

следние с диметилсульфатом превращены в N-метилзамещенные продукты **10a,b**. С целью синтеза 4-тиозамещенных производных реакцией соединения **10a** с тиомочевинной получена промежуточная тиюруниевая соль, которая под действием щелочи переведена в *N*-(4-меркапто-6-пиперидин-1-ил-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (**11a**). Последний в ДМФА с различными алкилгалогенидами образует соответствующие алкилзамещенные продукты **12a-14a**.

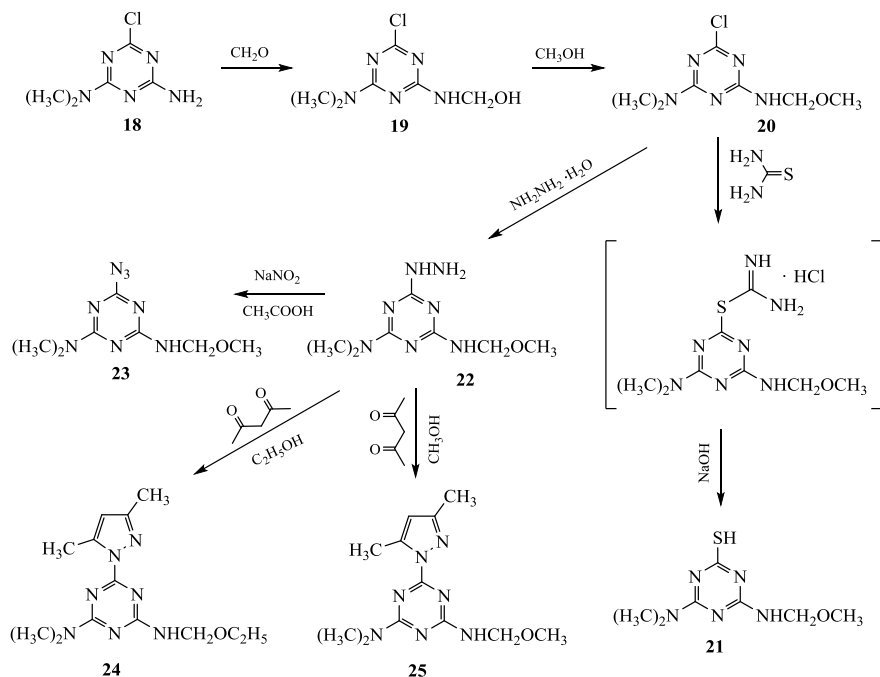


Взаимодействием 4-хлорпроизводного **10a** с гидразином синтезирован *N*-(4-гидразини-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (**15**). Реакцией последнего с NaN_3 в диоксане получен соответствующий азид (**16**), а с пропан-2,4-дионом – соответствующее 4-пиразолилпроизводное (**17**).

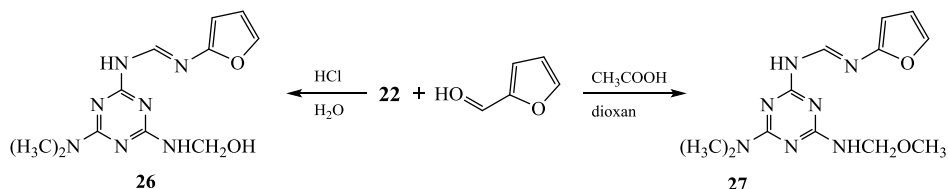
Осуществлены некоторые превращения на базе 2-хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазина. Сначала реакцией 2-амино-4-диметиламино-6-хлор-1,3,5-триазина (**18**) с формальдегидом синтезирован 2-хлор-4-(гидроксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**19**), который под действием метанола переведен в целевой 2-хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**20**). Последний с тиомочевинной образует промежуточную тиюруниевую соль, которая под действием гидроксида натрия превращается в

2-меркапто-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (21).

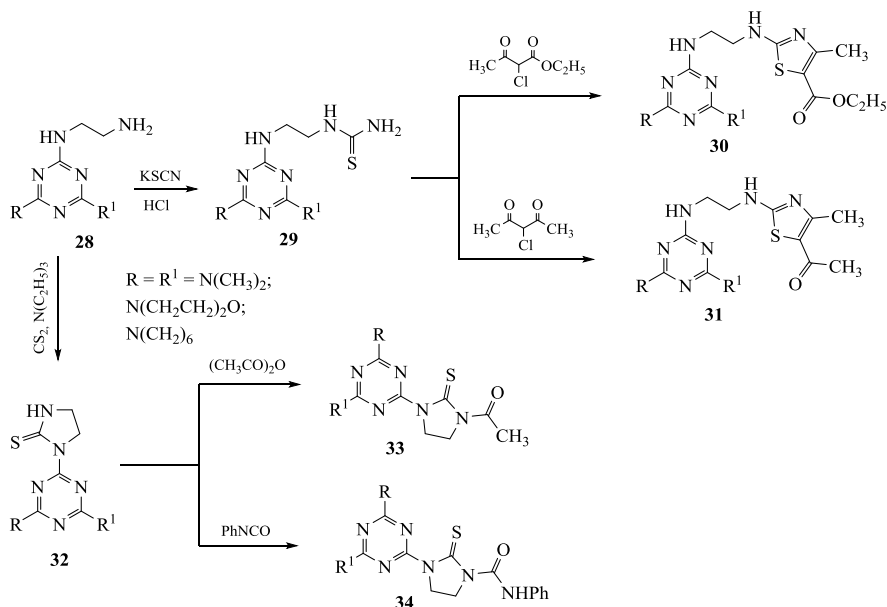
Взаимодействием соединения **20** с гидразингидратом синтезирован 2-гидразинил-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**22**), который с нитритом натрия и уксусной кислотой образует соответствующий азид (**23**). При гетероциклизации гидразинового фрагмента соединения **22** под действием бутан-2,4-диона в среде этанола отмечен интересный факт одновременной переэтерификации метокси группы на этокси группу, что приводит к образованию 2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-4-(этоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазина (**24**). Если же реакция проводится в среде метанола, то такая возможность уже исключается и получается целевое метоксиметиламинопроизводное (**25**).



Механизм взаимодействия гидразида **22** с фуран-2-карбальдегидом также зависит от условий реакции. Так, при прикапывании к реагентам соляной кислоты и дальнейшей обработке водой происходит одновременное замещение метокси группы на гидроксильную группу (**26**). Если же реакция проводится с уксусной кислотой в среде диоксана, то образуется целевой-*N*-(4-(диметиламино)-6-((метоксиметил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N'*-(фуран-2-ил) формимидамид (**27**).



Учитывая тот факт, что этандиаминная группа входит в состав некоторых лекарственных препаратов (супрастин, эуфиллин и ранитидин), осуществлен синтез производных 2-этан-1,2-диаминов симметричного триамина. Реакцией исходных 4,6-диаминозамещенных N^1 -(1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диаминов (**28**) с роданидом калия и соляной кислотой получены соответствующие производные тиомочевины (**29**). Их гетероциклизация с этил 2-хлор-3-оксобутиратом и 3-хлорпентан-2,4-дионом приводит к образованию этил 2-((2-((4,6-дизамещенный-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилатов (**30**) и 1-(2-((2-((4,6-дизамещенный-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-ил)этан-1-онов (**31**), соответственно.



С другой стороны, путем гетероциклизации исходного реагента (**28**) сероуглеродом и триэтиламин были получены соединения с комбинацией 1,3,5-триазинового и имидазольного циклов в молекуле (**32**). Реакция последних с уксусным ангидридом и фенилизотиоцианатом приводит к образованию 1-(3-(4,6-дизамещенным-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-онов (**33**) и 3-(4,6-дизамещенным-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамидом (**34**).

В спектрах ЯМР всех соединений, как и в случае соединений **1-7**, наблюдаются две группы сигналов протонов алкильных групп аминных заместителей в положениях 4 и 6, что также обусловлено процессом заторможенного внутреннего вращения этих групп вокруг связи N–гетероцикла. Помимо этого, в соединениях **33** и **34** аналогичный процесс заторможенного вращения имеет место и вокруг амидной связи, в результате чего наблюдаются два набора сигналов ЯМР для метильной группы ацильного заместителя и метиленовых групп имидазольного кольца.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты при 30°C на спектрометре ЯМР Varian "Mercury-300" (300 и 75 MHz, соответственно) в смеси растворителей $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ (3:1) с применением стандартной импульсной последовательности, в качестве внутреннего стандарта использовался ТМС. Для синглетных, уширенных синглетных, дублетных, триплетных, квадруплетных и мультиплетных сигналов ЯМР использовались сокращения: *c*, *ушс*, *д*, *т*, *к* и *м*. Ход реакций и чистота полученных соединений проверялась методом ТСХ на пластинах "SilufolUV-254", в качестве элюента использовалась смесь ацетон/гексан (2:1). Температуры плавления определялись капиллярным методом и не корректированы. Элементный анализ проводился на приборе "RAPID N Elementar Cube".

Метил (4-хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (2). К смеси 0.01 моля 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазина (**1**) и 0.01 моля гидрохлорида метилового эфира глицина в 30 мл ацетона при охлаждении (-5 – 0°C) прикапывают водный раствор 0.02 моля Na_2CO_3 . Нагревают 2 ч при 50 – 55°C , приливают холодную воду и фильтруют. Выход 81%, т.пл. 173 – 175°C . Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.07 и 3.11 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.67 и 3.70 (с,с, 3H, OCH_3); 3.94 и 4.00 (д,д, $J=6.1$, 2H, NCH_2); 7.51 и 7.94 (т,т, $J=6.1$, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.5, 35.7, 41.7, 42.0, 51.0, 164.3, 165.1, 168.0, 169.5. Найдено, %: N 28.40. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: N 28.51.

4-(Диметиламино)-6-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-N,N,N-триметил-1,3,5-триазиламмоний хлорид (3). К раствору 0.01 моля соединения **2** и 10–15 мл бензола при охлаждении прибавляют 0.015 моля $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ в бензоле. Оставляют при 20°C на ночь. Выпавший осадок фильтруют, промывают эфиром и хранят в эксикаторе. Выход 84%, т.пл. 138 – 140°C . Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 3.10 и 3.15 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.41 (с, 9H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3.68 и 3.72 (с,с, 3H, OCH_3); 3.96 и 4.03 (д,д, $J=6.1$, 2H, NCH_2); 7.68 и 8.02 (т,т, $J=6.1$, 1H, NH). Найдено, %: N 27.68. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: N 27.57.

Синтез соединений 4a-d

Сначала в ацетоне из 0.01 моля соответствующего S-замещенного триазола и 0.01 моля измельченного KOH получают его калиевую соль, затем при охлаждении по порциям прибавляют соединение 3. Оставляют на ночь, после чего нагревают при 45-50°C до полного выделения триметиламина. Смесь упаривают, обрабатывают водой и фильтруют продукт реакции.

Метил (4-(5-(бензилтио)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (4a). Выход 95%, т.пл. 155-156°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.13, 3.17, 3.22 и 3.24 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.69 и 3.70 (с,с, 3H, OCH_3); 4.00 и 4.12 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 4.39 и 4.40 (с,с, 2H, SCH_2); 7.18-7.45 (м, 5H, C_6H_5); 7.60 и 8.13 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.06 и 9.12 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 34.99, 35.03, 35.05, 35.63, 42.0, 42.1, 51.0, 126.6, 126.7, 127.7, 127.8, 128.5, 128.6, 137.0, 144.40, 144.42, 159.2, 161.7, 164.7, 165.7, 169.6. Найдено, %: N 27.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 27.98.

Метил 2-((1-(4-(диметиламино)-6-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)ацетат (4b). Выход 79%, т.пл. 138-139°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.13, 3.17, 3.20 и 3.22 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.70 и 3.73 (с,с, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 4.00 и 4.10 (д,д, $J=6.1$, 2H, NCH_2); 4.03 (с, 2H, SCH_2); 7.62 и 8.18 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.06 и 9.13 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 22.0, 28.7, 29.0, 31.3, 32.65, 32.68, 35.54, 35.67, 35.78, 35.80, 42.1, 51.05, 51.20, 51.77, 51.85, 144.7, 159.2, 160.8, 164.7, 165.0, 165.7, 168.1, 169.6. Найдено, %: N 29.47. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 29.30.

Метил (4-(диметиламино)-6-(5-((2-феноксипропил)тио)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (4c). Выход 82%, т.пл. 135-137°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 3.12, 3.18, 3.20 и 3.21 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.52 (т, $J=6.5$, SCH_2); 3.70 (с, 3H, OCH_3); 4.00 и 4.10 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 4.30 (т, $J=6.5$, OCH_2); 6.85-7.28 (м, 5H, C_6H_5); 7.60 и 8.18 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.08 и 9.15 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 29.0, 29.6, 29.7, 35.5, 35.7, 35.8, 41.9, 42.1, 51.0, 51.1, 66.0, 66.1, 114.1, 114.2, 120.2, 120.3, 128.8, 128.9, 144.57, 144.59, 144.65, 157.8, 157.9, 159.3, 161.5, 164.7, 165.0, 165.7, 165.9, 169.62, 169.65, 169.97. Найдено, %: N 26.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 26.03.

Метил (4-(диметиламино)-6-(5-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)тио)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)глицинат (4d). Выход 78%, т.пл. 213-215°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 2.23 и 2.24 (с,с, 3H, OCCCH_3 -изокс.); 2.50 (с, 3H, NCCCH_3 -изокс.); 3.12, 3.15, 3.20 и 3.22 (с,с,с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.69 и 3.70 (с,с, 3H, OCH_3); 3.98 и 4.08 (д,д, $J=6.0$, 2H, NCH_2); 7.62 и 8.23 (т,т, $J=6.0$, 1H, NH); 9.00 и 9.11 (с,с, 1H, CH-триазол). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta\text{с}$, м. д.: 9.7, 11.1, 35.54, 35.61, 35.67,

35.79, 41.9, 42.1, 51.0, 51.2, 101.2, 144.8, 145.0, 159.2, 160.1, 161.2, 164.6, 165.7, 165.9, 169.6, 172.5. Найдено, %: N 30.92. $C_{15}H_{19}N_9O_3S$. Вычислено, %: N 31.09.

Этил 2-((4-(диметиламино)-6-((2-метокси-2-оксоэтил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (5). К смеси 0.01 моля этил 2-амино-4-метилтиазол-5-карбоксилата, 0.01 моля соединения **3** в 10 мл ацетона при охлаждении (-5–0°C) по порциям добавляют сухой КОН. Нагревают 3 ч при температуре 40–45°C, фильтруют, ацетон упаривают, добавляют воду и выпавший осадок отфильтровывают. Выход 89%, т.пл. 270–273°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.27 и 1.28 (т,т, J=7.0, 3H, OCH_2CH_3); 2.50 (с, 3H, CH_3 -тиаз.); 3.10, 3.13, 3.20 и 3.22 (с,с,с,с, 6H, $N(CH_3)_2$); 3.63(с, 3H, OCH_3); 3.96 и 4.10 (д,д, J=6.0, 2H, NCH_2); 4.22 (к, J=7.0, 2H, OCH_2CH_3); 7.56 (уш.к, 1H, NH); 11.39 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 24.68. $C_{15}H_{21}N_7O_4S$. Вычислено, %: N 24.80.

2-((4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)ацетогидразид (6). Смесь 0.01 моля соединения **2** и 10 мл 63% N_2H_4 перемешивают при комнатной температуре два дня. Добавляют 10 мл воды и фильтруют соединение **6**. Выход 90%, т.пл. 185–187°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 3.12 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 3.82 (д, J=6.0, 2H, NCH_2); 4.18 (ушс, 2H, NH_2); 7.48 (ушс, 1H, NH); 8.80 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 39.81. $C_7H_{12}ClN_7O$. Вычислено, %: N 39.91.

Синтез соединений 7a,b

К смеси 0.01 моля соединения **6** и 10 мл воды по каплям прибавляют 0.01 моля 20% HCl, затем 0.01 моля соответствующего альдегида. Перемешивают при 20°C 4 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок фильтруют.

2-((4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-N'-(бензилиден)ацетогидразид (7a). Выход 95%, т.пл. 225–227°C. Спектр 1H ЯМР δ , м.д., Гц: 3.18 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 4.07, 4.19, 4.50 и 4.58 (д,д,д,д, J=6.0, 2H, NCH_2); 7.35–8.03 (м, 5H, C_6H_5); 8.03 и 8.24 (с,с, 1H, $CH=N$); 9.20 (шс, 1H, NH); 11.63 и 11.98 (ушс, 1H, NNH). Найдено, %: N 29.29. $C_{14}H_{16}ClN_7O$. Вычислено, %: N 29.38.

2-((4-Хлор-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-N'-(4-метоксибензилиден)ацетогидразид (7b). Выход 87%, т.пл. 211–212°C. Спектр 1H ЯМР δ , м.д., Гц: 3.11 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 3.78 и 3.80 (с,с, 3H, OCH_3); 4.08, 4.18, 4.50 и 4.55 (д,д,д,д, J=6.0, 2H, NCH_2); 6.95–7.96 (м, 4H, C_6H_4); 8.02 и 8.22 (с,с, 1H, $CH=N$); 9.00 (шс, 1H, NH); 11.58 и 11.90 (ушс, 1H, NNH). Найдено, %: N 26.88. $C_{15}H_{18}ClN_7O_2$. Вычислено, %: N 26.95.

***N*-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (8).** К смеси 0.01 *моля* размельченного КОН и безводного диоксана при перемешивании добавляют 0.01 *моля* паратолуолсульфамида (ПТСА), перемешивание продолжают еще 1 ч до полного солеобразования, после чего при охлаждении (0–5°C) по порциям прибавляют 0.01 *моля* цианурхлорида. Перемешивают еще 1 ч, добавляют 0.01 *моля* размельченного КОН и оставляют при комнатной температуре на 4 ч. Удаляют 2/3 части диоксана, приливают 20-30 *мл* воды до растворения осадка, фильтруют, нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты и образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 78%, т.пл. 200-203 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.44 (с, 3H, CH₃-толил); 7.30-7.88 (м, 4H, C₆H₄); 11.52 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 17.43. C₁₀H₈Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: N 17.55.

Синтез соединений 9a,b

К смеси 0.01 *моля* соединения **8** в диоксане при охлаждении прибавляют 0.01 *моля* пиперидина или морфолина, затем по каплям водный раствор 0.02 *моля* КОН. Нагревают 2 ч при температуре 50-60°C, фильтруют, нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты и вновь отфильтровывают.

***N*-(4-Хлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (9a).** Выход 93%, т.пл. 188-189°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.42-1.75 (м, 6H, (CH₂)₃-пипер.); 2.43 (с, 3H, CH₃-толил); 3.65-3.72 (м, 4H, N(CH₂)₂); 7.25-7.88 (м, 4H, C₆H₄); 11.67 (ушс, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 20.9, 23.8, 25.0, 25.1, 44.0, 44.2, 127..5, 128.6, 137.1, 142.7, 162.3, 162.8, 168.9. Найдено, %: N 19.19. C₁₅H₁₈ClN₅O₂S. Вычислено, %: N 19.04.

***N*-(4-Хлор-6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (9b).** Выход 92%, т.пл. 242-245°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 (с, 3H, CH₃-толил); 3.53-3.73 (м, 8H, морфолин); 7.27-7.87 (м, 4H, C₆H₄); 11.80 (шс, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 20.9, 43.4, 43.6, 65.51, 65.54, 127.6, 128.7, 136.8, 142.9, 162.4, 163.2, 169.0. Найдено, %: N 18.86. C₁₄H₁₆ClN₅O₃S. Вычислено, %: N 18.94.

Синтез соединений 10a,b

К смеси 0.01 *моля* размельченного КОН в ДМФА прибавляют 0.01 *моля* соединения **9** и перемешивают 2 ч до полного солеобразования, затем при охлаждении прибавляют 0.01 *моля* диметилсульфата и оставляют на ночь при комнатной температуре. Смесь нагревают 9 ч при температуре 70-80°C, нейтрализуют до pH 7, ДМФА удаляют, приливают 30 *мл* воды и отфильтровывают.

***N*-(4-Хлор-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (10а).** Выход 92%, т.пл. 105-108°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.44-1.72 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.55 (с, 3H, NCH_3); 3.65-3.72 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.30-7.83 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.9, 23.8, 25.0, 25.1, 32.7, 44.0, 44.2, 127.4, 128.7, 136.8, 143.2, 162.5, 163.3, 168.4. Найдено, %: N 18.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 18.34.

***N*-(4-Хлор-6-(морфолин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (10b).** Выход 70%, т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.52-3.74 (м, 8H, морфолин); 3.56 (с, 3H, NCH_3); 7.26-7.85 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.9, 32.7, 43.5, 43.7, 65.5, 65.6, 127.5, 128.6, 136.8, 143.0, 162.4, 163.2, 169.0. Найдено, %: N 18.37. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 18.24.

***N*-(4-Меркапто-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (11а).** К смеси 0.01 моля соединения 10а, 0.015 моля тиомочевины и 20 мл диоксана прибавляют 3 капли HCl и при перемешивании нагревают 3 ч при температуре 60-70°C. Смесь охлаждают, добавляют 0.02 моля NaOH, фильтруют, нейтрализуют 10% раствором соляной кислоты и образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 70%, т.пл. 110-111°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.4-1.7 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.45 (с, 3H, CH_3 толил); 3.44-3.70 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ -пипер.); 3.50 (с, 3H, NCH_3); 6.83 (ушс, 1H, SH); 7.25- 7.88 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: N 18.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 18.45.

Синтез соединений 12а-14а

Смесь 0.01 моля соединения 11а, 0.01 моля размельченного КОН и 10 мл ДМФА перемешивают до полного солеобразования, затем при охлаждении прибавляют 0.01 моля алкилгалогенида. Смесь нагревают 3 ч при температуре 70-80°C, ДМФА частично удаляют, приливают 50 мл воды и фильтруют осадок.

***N*-(4-(Метилтио)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (12а).** Выход 68%, т.пл. 118-120°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41-1.72 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.37 (с, 3H, SCH_3); 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.56 (с, 3H, NCH_3); 3.57-3.76 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.27-7.80 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.3, 20.9, 24.0, 25.0, 32.5, 43.6, 43.7, 126.9, 128.6, 137.6, 142.6, 161.2, 161.8, 179.7. Найдено, %: N 17.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: N 17.80.

Метил 2-((4-(*N*,4-диметилфенил)сульфонамидо)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)ацетат (13а). Выход 74%, т.пл. 120-123°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41-1.70 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$ -пипер.); 2.44 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.54 (с, 3H, NCH_3); 3.67 (с, 3H, OCH_3); 3.65-3.74 (м, 4H,

$N(CH_2)_2$; 3.73 (с, 2H, $SCCH_3$); 7.28-7.81 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 20.9, 23.9, 24.9, 25.0, 31.7, 32.5, 43.6, 43.8, 51.6, 126.9, 128.7, 137.4, 142.8, 161.0, 161.9, 168.2, 178.1. Найдено, %: N 15.42. $C_{19}H_{25}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: N 15.51.

***N*-(4-((2,4-Диоксопентан-3-ил)тио)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (14a).** Выход 70%, т.пл. 95-98°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.43-1.71 (м, 6H, $(CH_2)_3$ -пипер.); 2.24 (с, 3H, $COCH_3$); 2.43 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.52 (с, 3H, NCH_3); 3.61-3.69 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 7.26-7.70 (м, 4H, C_6H_4), 17.33 (с, 0.85H, OH-енол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 20.9, 23.7, 23.9, 25.0, 25.1, 32.7, 43.6, 43.7, 99.2, 126.8, 128.7, 137.3, 142.7, 161.5, 162.4, 178.5, 196.6. Найдено, %: N 14.77. $C_{21}H_{27}N_5O_4S_2$. Вычислено, %: N 14.66.

***N*-(4-Гидразинил-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (15).** Смесь 0.01 моля соединения **10a**, 5 мл 68% гидразина и 5 мл диоксана нагревают 5 ч при температуре 80°C, диоксан удаляют, приливают 20 мл воды и осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из 60% водного раствора спирта. Выход 90%, т.пл. 98-100°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (с добавкой CF_3COOD): 1.43-1.71 (м, 6H, $(CH_2)_3$ -пипер.); 2.42 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.52 (с, 3H, NCH_3); 3.60-3.78 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 7.30-7.82 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (с добавкой CF_3COOD): 21.0, 24.2, 25.3, 32.8, 43.9, 127.5, 128.8, 137.5, 142.9, 162.7, 163.6, 165.1. Найдено, %: N 25.82. $C_{16}H_{23}N_7O_2S$. Вычислено, %: N 25.98.

***N*-(4-Азидо-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (16).** Смесь 0.01 моля соединения **15**, 0.012 моля NaN_3 и 10 мл диоксана нагревают 3 ч при температуре 100°C, диоксан удаляют, приливают воду и отфильтровывают продукт реакции. Выход 78%, т.пл. 75-77°C. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 2135 (N_3). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., NCH_3 ; 3.58-3.75 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 7.30-7.85 (м, 4H, C_6H_4). Найдено, %: N 28.69. $C_{16}H_{20}N_8O_2S$. Вычислено, %: N 28.85.

***N*-(4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (17).** Выход 78%, густое масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.43-1.73 (м, 6H, $(CH_2)_3$ -пипер.); 2.28 и 2.59 (с,с, 6H, $(CH_3)_2$ -пираз); 2.42 (с, 3H, CH_3 -толил); 3.62 (с, 3H, NCH_3); 3.65-3.80 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 5.97 (с, 1H, CH-пираз); 7.25-8.01 (м, 4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.3, 15.3, 21.0, 24.0, 25.1, 25.2, 32.9, 44.1, 110.0, 127.8, 128.5, 137.1, 142.2, 142.8, 149.6, 162.0, 163.3, 164.3. Найдено, %: N 22.09. $C_{21}H_{27}N_7O_2S$. Вычислено, %: N 22.21.

2-Хлор-4-(гидроксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (19). Смесь 0.01 моля 2-амино-4-хлор-6-диметиламино-симм-триазина, 1.6 г формалина (40%) и 10 мл 5% Na_2CO_3 нагревают 3 ч при 70-75°C, осадок фильтруют и промывают водой. Выход 78%, т.пл. 175°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 3.10 и 3.11 (с,с, 1.8H, $N(CH_3)_2$); 3.12

и 3.16 (с,с, 4.2Н, N(CH₃)₂); 4.72 и 4.73 (д×д, J=6.9 и J=6.5, 0.6Н и 1.4Н, CH₂); 5.02 и 5.07 (т,т, 1Н, OH); 7.63 и 7.90 (т,т, J=6.5, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.7, 35.8, 64.00, 64.1, 164.5, 164.6, 165.0, 165.2, 168.1, 168.3. Найдено, %: N 34.20. C₆H₁₀ClN₅O. Вычислено, %: N 34.39.

2-Хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (20). Смесь 0.01 моля соединения **19**, 15 мл метанола и 0.15 мл серной кислоты нагревают 0.5 ч при 60-70°C, затем при комнатной температуре еще 3 ч. Нейтрализуют 10% раствором Na₂CO₃ до pH й из этанола. Выход 70%, т.пл. 165-166 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.13 и 3.15 (с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.25 (с, 3Н, OCH₃); 4.69 и 4.70 (д×д, J=6.7, 2Н, CH₂); 7.94 и 8.27 (ушт, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.65, 35.67, 54.8, 72.0, 165.5, 165.6, 165.8. Найдено, %: N 32.30. C₇H₁₂ClN₅O. Вычислено, %: N 32.18.

4-(Метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-тиол (21). Смесь 0.01 моля соединения **20**, 0.015 моля тиомочевины, 3 капли HCl и 20 мл диоксана нагревают 3 ч. Диоксан отгоняют, добавляют воду, затем 0.02 моля NaOH и нагревают 2 ч. Соль растворяется, раствор отфильтровывают от мути, нейтрализуют HCl до pH 7 и отфильтровывают. Выход 60%, т.пл. 185-187 °С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.16 и 3.17 (с,с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.27 (с, 3Н, OCH₃); 4.71 и 4.72 (д×д, J=6.7, 2Н, CH₂); 7.88 и 8.25 (ушт, 1Н, NH); 10.22 (ушс, 1Н, SH(NH)). Найдено, %: N 32.40. C₇H₁₃N₅OS. Вычислено, %: N 32.53.

2-Гидразинил-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (22). Смесь 0.01 моля соединения **20** и 15 мл 60% гидразин-гидрата перемешивают 6 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Добавляют 30 мл воды и фильтруют. Выход 80%, т.пл. 130-132°C. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.08 (с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.12 (с, 3Н, OCH₃); 3.60-4.40 (ошс, 2Н, NH₂); 4.73 (д, 2Н, J=6.7, CH₂); 6.90-7.55 (ошс, 2Н, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.4, 54.4, 72.1, 165.0, 165.4, 167.6. Найдено, %: N 45.81. C₇H₁₅N₇O. Вычислено, %: N 45.98.

2-Азидо-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (23). К смеси 0.01 моля соединения **22**, 0.025 моля NaNO₂ и 15 мл воды при охлаждении (-5-0°C) прикапывают 0.025 моля уксусной кислоты, затем перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Фильтруют и промывают водой. Выход 82%, т.пл. 134-135°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2134 (N₃). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д., Гц: 3.12 и 3.15 (с,с, 6Н, N(CH₃)₂); 3.12 (с, 3Н, OCH₃); 4.70 и 4.71 (д,д, J=6.8, 2Н, CH₂); 7.68 и 7.93 (ушт, J=6.8, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ_с, м. д.: 35.45, 35.49, 35.52, 35.56, 54.7, 72.0, 165.1, 166.3, 167.7. Найдено, %: N 49.82. C₇H₁₂N₈O. Вычислено, %: N 49.97.

2-(3,5-Диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-(этоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (24). Смесь 0.01 моля соединения **22**, 10 мл пентандиона в 20 мл этанола кипятят 5 ч. Растворитель отгоняют, оста-

ток обрабатывают водой и фильтруют продукт реакции. Перекристаллизовывают из бензола. Выход 74%, т.пл. 130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 1.18 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.23 (с, 3H, 5- CH_3 -пираз.); 2.63 (с, 3H, 3- CH_3 -пираз.); 3.22 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.53 (к, $J=7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.70 и 4.71 (д,д, $J=6.8$, 2H, CH_2); 5.94 (с, 1H, CH -пираз.); 7.60 и 8.23 (ушт, 1H, NH).

2-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (25). По аналогии с **24**, заменяя этанол на метанол. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 2.24 (с, 3H, 5- CH_3 -пираз.); 2.65 (с, 3H, 3- CH_3 -пираз.); 3.22 и 3.23 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.25 (с, 3H, OCH_3); 4.75 и 4.79 (д,д, $J=6.7$, 2H, CH_2); 5.95 (с, 1H, CH -пираз.); 7.65 и 8.27 (ушт, $J=6.7$, 1H, NH). Найдено, %: N 35.50. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$. Вычислено, %: N 35.35.

N-(4-(Диметиламино)-6-(гидроксиметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-N'-(фуран-2-ил)формимидамид (26). К 0.01 моля соединения **22** в 10 мл воды прибавляют эквимолярное количество 36% HCl. Полученный раствор фильтруют от мути и порциям прикапывают 0.01 моля фурфурола, оставляют при комнатной температуре на ночь и отфильтровывают. Выход 60%, т.разл. 245°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 3.18 и 3.22 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.85 (д, 2H, $J=6.2$, CH_2); 6.56 (д,д, $J_1=3.4$, $J_2=1.7$, 1H, CH -фуран); 7.48 (д, $J_1=3.4$, CH -фуран); 7.67 (д, $J_2=1.7$, CH -фуран); 8.22 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 9.56 (т, $J=6.2$, NH); 12.00 (ошс, 1H, OH); 12.59 (ушс, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 36.4, 36.5, 63.9, 112.1, 113.0, 137.2, 144.5, 149.2, 153.2, 154.3, 161.5.

N-(4-(Диметиламино)-6-(метоксиметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-N'-(фуран-2-ил)формимидамид (27). По аналогии с **26** синтез проводят в 10 мл диоксана и 0.01 моля CH_3COOH . Выход 98%, т.пл. 134-135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 3.16 и 3.20 (с,с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.84 (д, 2H, $J=6.2$, CH_2); 6.55 (д,д, $J_1=3.4$, $J_2=1.7$, 1H, CH -фуран); 7.48 (д, $J_1=3.4$, CH -фуран); 7.65 (д, $J_2=1.7$, CH -фуран); 8.24 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$); 9.48 (т, $J=6.2$, NH); 12.44 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 33.51. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$. Вычислено, %: N 33.66.

Синтез соединений 28a-с

К 10 мл этан-1,2-диамина при охлаждении (-5–0°C) порциями добавляют 0.01 моля 2,4-бис-диаминозамещенного 1,3,5-триазина. Смесь перемешивают при 125°C в течение 4 ч, затем этан-1,2-диамин упаривают при низком давлении. Остаток обрабатывают минимальным количеством холодной воды и отфильтровывают.

N^1 -(4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамин (28a). Выход 65%, т.пл. 136-140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 2.82 и 3.26 (м,м, 4H, CH_2CH_2); 3.07 (ушс, 12H, $2 \times \text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.75 (ушс, 2H, NH_2).

); 6.35 (т, J=5.0, 1H, NH). Найдено, %: N 43.71. C₉H₁₉N₇. Вычислено, %: N 43.52.

N¹-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамин(28b).

Выход 72%, т.пл. 154-156°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.82 и 3.28 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.60-3.85 (м, 16H, 2×морфол.); 3.73 (ушс, 2H, NH₂); 6.42 (т, J=5.0, 1H, NH). Найдено, %: N 31.85. C₁₃H₂₃N₇O₂. Вычислено, %: N 31.69.

N¹-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диамин

(28с). Выход 68%, т.пл. 110-112°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.45-1.60 и 1.63-1.80 (м,м, 16H, N(CH₂)₈); 2.85 и 3.30 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.57-3.70 (м, 10H, NH₂ и N(CH₂)₄); 6.35 (т, J=5.0, 1H, NH). Найдено, %: N 29.22. C₁₇H₃₁N₇. Вычислено, %: N 29.40.

Синтез соединений 29а-с

К раствору 0.015 моля роданида калия и 0.015 моля HCl в 15 мл этанола при нагревании порциями добавляют 0.01 моля соединения **28**, затем нагревание продолжают в течение 2 ч. Соль отфильтровывают, этанол упаривают из фильтрата, остаток обрабатывают минимальным количеством воды и отфильтровывают.

1-(2-((4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)тиомочевина (29а). Выход 74%, т.пл. 160-162°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.99 и 3.52 (т,т, J=5.7, NCH₂CH₂N); 3.07 (с, 12H, 2×N(CH₃)₂); 6.44 и 7.77 (ушт, J=5.7, 2×NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 35.35, 37.75, 39.14, 164.79, 165.20. Найдено, %: N 39.58. C₁₀H₂₀N₈S. Вычислено, %: N 39.40.

1-(2-((4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)тиомочевина (29b). Выход 77%, т.пл. 168-169°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 2.95 и 3.50 (т,т, J=5.7, NCH₂CH₂N); 3.60-3.85 (м, 16H, 2×морфол.); 6.40 (т, J=5.0, 1H, NH); 7.80 (ушс, 3H, NH и NH₂). Найдено, %: N 30.59. C₁₄H₂₄N₈O₂S. Вычислено, %: N 30.41.

1-(2-((4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)тиомочевина (29с). Выход 89%, т.пл. 115-117°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.45-1.57 и 1.63-1.80 (м,м, 16H, N(CH₂)₈); 2.98 и 3.50 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.63 (т, J=8.1, 8H, N(CH₂)₄); 6.35 (т, J=5.0, 1H, NH); 7.80 (ушс, 3H, NH и NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.40, 26.63, 27.38, 27.83, 37.92, 39.27, 45.83, 164.15, 165.55. Найдено, %: N 28.71. C₁₈H₂₄N₈S. Вычислено, %: N 28.54.

Синтез соединений 30,31а-с

Смесь 0.01 моля соединения **29**, 0.01 моля этил-2-хлор-3-оксобутаноата (или 3-хлорпентан-2,4-диола), 0.01 моля K₂CO₃ и 20 мл

этанола нагревают при 70–80°C в течение 5 ч. Этанол выпаривают, осадок обрабатывают водой и отфильтровывают. Очищают перекристаллизацией из этанола или его 50% водного раствора.

Этил 2-((2-((4,6-бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (30a). Выход 75%, т.пл. 173–175°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.30 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.42 (с, 3H, CH_3); 3.07 (ушс, 12H, $2\times\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.38 и 3.52 (м,м, $J_1=5.8$, $J_2=5.0$, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.18 (к, $J=7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6.23 и 8.08 (т,т, $J=5.0$, 2H, $2\times\text{NH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 14.08, 16.92, 35.32, 39.02, 44.79, 58.91, 159.04, 161.34, 164.95, 165.37, 169.71. Найдено, %: N 28.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 28.40.

Этил 2-((2-((4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (30b). Выход 70%, т.пл. 96–98°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.33 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.40 (с, 3H, CH_3); 3.38 и 3.52 (м,м, $J_1=5.8$, $J_2=5.0$, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.60–3.86 (м, 16H, $2\times\text{морфол.}$); 4.20 (к, $J=7.1$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.40 и 8.20 (ушт, $J=5.0$, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 23.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 23.41.

Этил 2-((2-((4,6-ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-карбоксилат (30с). Выход 88%, т.пл. 105–107°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.30 (т, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.50–1.62 и 1.67–1.82 (м,м, 16H, $(\text{CH}_2)_8\text{-азеп.}$); 2.40 (с, 3H, CCCH_3); 3.40–3.80 (м, 12H, CH_2CH_2 и $\text{N}(\text{CH}_2)_4$); 4.18 (к, $J=7.1$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.40 и 8.20 (ушт, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 22.18. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: N 22.29.

1-(2-((2-((4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-yl)этан-1-он (31a). Выход 78%, т.пл. 258–259°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 (с, 3H, COCH_3); 2.44 (с, 3H, CCCH_3); 3.07–3.22 (ушс, 12H, $2\times\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.43–3.70 (м, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 8.33 (ушс, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 30.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{OS}$. Вычислено, %: N 30.74.

1-(2-((2-((4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-yl)этан-1-он (31b). Выход 75%, т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.25 (с, 3H, COCH_3); 2.42 (с, 3H, CCCH_3); 3.40–3.70 (м, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.60–3.85 (м, 16H, $2\times\text{морфол.}$); 7.70 и 8.15 (ушс, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 25.16. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 24.98.

1-(2-((2-((4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-yl)этан-1-он (31с). Выход 91%, т.пл. 78–79°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.50–1.62 и 1.64–1.85 (м,м, 16H, $(\text{CH}_2)_8\text{-азеп.}$); 2.30 (с, 3H, COCH_3); 2.40 (с, 3H, CCCH_3); 3.40–3.80 (м, 12H, CH_2CH_2 и $\text{N}(\text{CH}_2)_4$); 7.75 и 8.30 (ушс, 2H, $2\times\text{NH}$). Найдено, %: N 23.88. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{OS}$. Вычислено, %: N 23.71.

Синтез соединений 32а-с

К суспензии 0.01 моля соединения **28** в 10 мл бензола при перемешивании по каплям добавляют 0.015 моля триэтиламина, затем 0.015 моля CS₂. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, затем нагревают при 50-60°C в течение 3 ч, отфильтровывают и осадок промывают водой.

1-(4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)имидазолидин-2-тион (32a). Выход 75%, т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.10-3.24 (ушс, 12H, 2×N(CH₃)₂); 3.50 и 4.22 (м,м, 4H, NCH₂CH₂N); 8.85 (ушс, 1H, NH). Найдено, %: N 36.80. C₁₀H₁₇N₇S. Вычислено, %: N 36.67.

1-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)имидазолидин-2-тион (32b). Выход 60%, т.пл. 230-232°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.52 и 4.20 (м,м, 4H, CH₂CH₂); 3.59-3.82 (м, 16H, 2×морфол.); 8.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 40.32, 43.24, 47.44, 65.89, 162.86, 164.36, 179.64. Найдено, %: N 27.74. C₁₄H₂₁N₇O₂S. Вычислено, %: N 27.90.

1-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)имидазолидин-2-тион (32с). Выход 62%, т.пл. 245-246°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.50-1.58 и 1.70-1.80 (м,м, 16H, (CH₂)₈-азеп.); 3.52 и 4.21 (т,т, J=8.8, 4H, CH₂CH₂); 3.67 и 3.73 (т,т, J=6.0, 8H, N(CH₂)₄-азеп.); 8.74 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.31, 26.49, 27.09, 27.60, 40.28, 46.03, 46.16, 47.60, 162.64, 164.17, 179.88. Найдено, %: N 26.28. C₁₈H₂₉N₇S. Вычислено, %: N 26.11.

Синтез соединений 33а-с

Смесь 0.01 моля соединения **32** и 10 мл уксусного ангидрида нагревают при 140°C в течение 5 ч. Ангидрид удаляют, а остаток промывают водой. Добавляют несколько капель NH₄OH и осадок отфильтровывают.

1-(3-(Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-он (33a). Выход 86%, т.пл. 140-142°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.45 и 2.77 (с,с, 3H, COCH₃); 3.13-3.14 (ушс, 12H, 2×NCH₃)₂); 3.71-4.16 (м, 4H, CH₂CH₂). Найдено, %: N 31.80. C₁₂H₁₉N₇OS. Вычислено, %: N 31.69.

1-(3-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-он(33b). Выход 96%, т.пл. 203-205°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.40 и 2.75 (с,с, 3H, COCH₃); 3.60-3.85 (м, 16H, 2×морфол.); 3.70-4.20 (м, 4H, NCH₂CH₂N). Найдено, %: N 25.11. C₁₆H₂₃N₇O₃S. Вычислено, %: N 24.92.

1-(3-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-он(33с). Выход 87%, т.пл. 134-136°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.48-1.60 и 1.70-1.80 (м,м, 16H, (CH₂)₈-азеп.); 2.40 и 2.72

(с,с, 3H, COCH₃); 3.65 и 3.71 (т,т, J=6.0, 8H, N(CH₂)₄-азеп.); 3.72-4.18 (м, 4H, NCH₂CH₂N). Найдено, %: N 25.11. C₁₆H₂₃N₇O₃S. Вычислено, %: N 24.92.

Синтез соединений 34а-с

К смеси соединения **32** (0.01 моля) в 10 мл толуола при охлаждении по каплям добавляют смесь фенилизоцианата (0.01 моля) и каталитического количества пиридина. Смесь кипятят 2 ч, затем бензол упаривают, осадок обрабатывают гексаном и отфильтровывают. Очищают перекристаллизацией из этанола или его 50% водного раствора.

3-(4,6-Бис(диметиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамид (34а). Выход 80%, т.пл. 197-199°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.16 (с, 12H, 2×NCH₃)₂); 4.10-4.20 (м, 4H, CH₂CH₂); 7.03-7.55 (м, 5H, C₆H₅); 12.68 (с, 1H, NH). Найдено, %: N 29.12. C₁₇H₂₂N₈OS. Вычислено, %: N 28.99.

3-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамид (34b). Выход 84%, т.пл. 213-214°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.58-3.90 (м, 16H, 2×морфол.); 4.18 (с, 4H, CH₂CH₂); 7.00-7.57 (м, 5H, C₆H₅); 12.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 43.25, 43.29, 43.34, 43.40, 43.46, 44.07, 65.80, 119.05, 123.01, 128.27, 137.37, 149.43, 163.18, 164.25, 175.89. Найдено, %: N 23.99. C₂₁H₂₆N₈O₃S. Вычислено, %: N 23.81.

3-(4,6-Ди(азепан-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамид (34с). Выход 88%, т.пл. 172-173°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., J_у: 1.51-1.61 и 1.72-1.82 (м, 16H, (CH₂)₈-азеп.); 3.70 и 3.73 (т,т, J=5.9, 8H, N(CH₂)₄-азеп.); 4.12-4.20 (м, 4H, CH₂CH₂); 7.03-7.55 (м, 5H, C₆H₅); 12.72 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 26.28, 26.33, 26.89, 27.56, 43.33, 44.13, 46.18, 119.05, 122.88, 128.22, 137.50, 149.60, 162.87, 164.09, 175.88. Найдено, %: N 22.49. C₂₅H₃₄N₈OS. Вычислено, %: N 22.65.

1,3,5-ՏՐԻԱԶԻՆԻ ՀԱՐՔՈՒՄ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Փ. ԵՆԳՈՅԱՆ, Վ. Ա. ՊԻՎԱԶՅԱՆ, Է. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ և Ժ. Ա. ԱԶԱՐՅԱՆ

Սինթիզ (4-քլոր-6-(գիմեթիլամինո)-1,3,5-տրիազին-2-իլ)գլիցինատի, N-(4,6-գիքլոր-1,3,5-տրիազին-2-իլ)-4-մեթիլֆենիլսուլֆոնամիդի, 2-ամինո-4-գիմեթիլամինո -6-քլոր-1,3,5-տրիազինի և N1-(4,6-բիս(գիմեթիլամինո)-1,3,5-տրիազին-2-իլ)էթան-1,2-դիամինի հիման վրա իրականացվել է 1,3,5-տրիազինի նոր ածանցյալների նպատակային սինթեզ: Սինթեզված միացությունները հետաքրքրություն են ներկայացնում և՛ նոր պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների որոնման, և՛ որպես նոր տեղակալված 1,3,5-տրիազինային ածանցյալների սինթեզի ելանյութեր:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES IN THE SERIES OF 1,3,5-TRIAZINE

A. P. YENGOYAN^{a,b*}, V. A. PIVAZYAN^a, E. A. KAZARYAN^a and Zh. A. AZARYAN^b

^aNational Agrarian University of Armenia

74 Teryan Str., Yerevan, 0009, Armenia

^bRussian-Armenian University

123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

*E-mail: ayengoyan@mail.ru

Based on methyl (4-chloro-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)glycinate, N-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylphenylsulfonamide, 2-amino-4-dimethylamino-6-chloro-1,3,5-triazine and *N*¹-(4,6-bis (dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl)ethane-1,2-diamine, a targeted synthesis of new 1,3,5-triazine derivatives was carried out. The synthesized compounds are of interest both in terms of searching for new potentially biologically active compounds and as starting materials for the synthesis of new substituted 1,3,5-triazine derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2019.
- [2] http://www.alanwood.net/pesticides/class_pesticides.html.
- [3] *El-Samahy F.A., Elsedik M., Aysha T., El-Bendary M.A* // Int. J. Pharm. Tech. Res., 2016, v. 9(6), p. 436.
- [4] *Cholera A.Y., Ladva K.D.* // Der Pharma Chemica, 2018, v. 10(4), p. 57.
- [5] *Al-Zaydi Kh.M., Khalil H.H., El-Faham A., Khattab Sh.N.* // Chem.Central J., 2017, v. 11, p. 39.
- [6] *Al-Rasheed H.H., AlAlshaikh M., Khaled J.M., Alharbi N.S., El-Faham A.* // J. Chemistry, Volume 2016, Article ID 3464758, 9 pages
- [7] *Patel D.H., Chikhalia K.H., Shah N.K., Patel D.P., Kaswala P.B., Buha V.M.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 2010, v. 25(1), p. 121.
- [8] *Murhekar M.M., Padghan P.D., Mhaske S.S., Khadsan R.E.* // Der Pharm. Chem., 2011, v. 3(6), p. 243.
- [9] *Zhou Ch., Min J., Liu Zh., Young A., Deshazer H., Gao T., Chang Y.-T., Kallenbach N.R.* // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, v. 18, p. 1308.
- [10] *Sharma A., Ghabbour H., KhanSh.T., Torre B.G., Albericio F., El-Faham* // J. Mol. Struct. 2017, p. 244.
- [11] *Jana S., Das A.* // Asian J. Chem., 2013, v. 25(1), p. 186.
- [12] *Patel D., Patel R., Kumari P., Patel N.* // Heterocycl. Commun., 2011, v. 17(1-2), p. 33.
- [13] *Ratha A., ThakorM.K.* // Acta Chim. Pharm. Indica, 2015, v. 5(2), p. 60.
- [14] *Srinivas K., Srinivas U., Rao V.J., Bhanuprakash K., Kishore K.H., Murty U.* // Biorg. Med. Chem. Lett., 2005, v. 15(4), p. 1121.
- [15] *McKay G.A., Reddy R., Arhin F., Belley A., Lehoux D., Moeck G.* // Biorg. Med. Chem. Lett., 2006, v. 16(5), p. 1286.
- [16] *Vembu S., Pazhamalai S., Gopalakrishnan M.* // Biorg. Med. Chem., 2015, v. 23(15), p. 4561.
- [17] *Shanmugam M., Narayanan K., Chidambaranathan V., Kabilan S.* // Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc., 2013, v. 105, p. 383.
- [18] *Sunduru N., Gupta L., Chaturvedi V., Dwivedi R., Sinha S., Chauhan P.M.S.* // J. Med. Chem., 2010, v. 45, p. 3335.

- [19] Avupati V.R., Yejella R.P., Parala V.R., Killari K.N., Papasani V.M.R., Cheepurupalli P. // *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, v. 23(21), p. 5968.
- [20] Shabadi C.V., Shelar B.A., Shelar A.R. // *Indian J. Chem.*, 1999, v. 38B, p. 508.
- [21] Barakat A., El-Senduny F.F., Almarhoon Z., Al-Rasheed H.H., Badria F.A., Al-Majid A.M., Ghabbour H.A., El-Faham A. // *J. Chem.* Volume 2019, Article ID 9403908, 10 pages.
- [22] Melman D., Le Tourneau G., Hays N.J., Melman A.M. // *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, v. 20 (2), p. 458.
- [23] Krecmerová M., Holý A., Piskala A., Masojídková M., Andrei G., Naesens L., Neyts J., Balzarini J., De Clercq E., Snoeck R. // *J. Med. Chem.*, 2007, v. 50(5), p. 1069.
- [24] Wen-li Gao, Jing-xiu Li // *Biomed.Res.* 2017, v. 28(2), p. 811.
- [25] Qingmin Wang, Gang Liu, Ruilian Shao, Runqiu Huang // *Heteroatom Chem.*, 2003, v. 14(6), p. 542.
- [26] Pandey V.K., Tusi Z., Tandon M. // *Indian J. Chem.*, 2003, v. 42B, p. 2583.
- [27] Sarmah K.N., Sarmah N.K., Kurmi K.B., Patel T.V. // *Advan. App. Sci. Res.*, 2012, v. 3(3), p. 1459.
- [28] Dongre R.P., Rathod Sh.D. // *Der Chemica Sinica*, 2016, v. 7(4), p. 36.
- [29] Ghaib A., Munager S., Vuritu P., Lafont O. // *II Farmaco*, 2002, v. 57(2), p. 109.
- [30] Kumar R., Gupta L., Pal P., Khan Sh., Singh N., Katiyar S.B., Meena S., Sarkar J., Sinha S., Kanaujiya J.K., Lochab S., Trivedi A.K., Chauhan, P.M.S. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, v. 45(6), p. 2265.
- [31] Brzozowski Z., Saczewski F., Gdaniec M. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, v. 35 (12), p. 1053.
- [32] Arya K., Dandia A. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 17, p. 3298.
- [33] Mingfang Z., Chenghui X., Jianwei M., Yan S. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, v. 15, p. 1815.
- [34] Sączewski F., Bułakowska A. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, v. 41, p. 611.
- [35] Zhixu Zhou, Yalu Zhang, Ning Yan, Yude Wang, Tiemin Sun // *Med. Chem.*, 2015, v. 5(8), p. 345.
- [36] Makowska A., Saczewski F., Bednarski P.J., Saczewski J., Balewski L. // *Molecules*, 2018, v. 23(7), p. 1616.
- [37] Guo Fan Jin, Hyun Seung Ban, Nakamura H., Jong-Dae Lee // *Molecules*, 2018, v. 23, p. 2194.
- [38] Makowska A., Saczewski F., Bednarski P.J., Saczewski J., Balewski L. // *Molecules*, 2018, v. 23(7), p. 1616.
- [39] Balaha M.F., El-Hamamsy M.H., Sh.El-Din N.A., El-Mahdy N.A. // *J. App. Pharm. Sci.*, 2016, v. 6(4), p. 28.
- [40] Maeda M., Ligo M., Tsuda H., Fujita H., Yonemura Y., Nakagawa K. // *Anticancer Drug Des.*, 2000, v. 15(3), p. 217.
- [41] Menicagli R., Samaritani S., Signore G., Vaglini F., Dalla V.L. // *J. Med. Chem.*, 2004, v. 47(19), p. 4649.
- [42] Beibei Liu, Tiemin Sun, Zhixu Zhou, Lei Du // *Med.Chem.*, 2015, v.5, p. 131.
- [43] Sakakibara N., Balboni G., Congiu C., Onnis V., Demizu Y., Misawa T., Kurihara M., Kato Y., Maruyama T., Toyama M., Okamoto M., Baba M. // *Antivir. Chem. Chemother.*, 2015, v. 24(2), p. 62.
- [44] Yuan-Zhen Xiong, Fen-Er Chen, Balzarini J., De Clercq E. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, v. 43, p. 1230.
- [45] Klenke B., Stewart M., Barrett M.P., Brun R., Gilbert I.H. // *Drugs J. Med. Chem.*, 2001, v. 44, p. 3440.
- [46] Mhairi L.S., Vanessa Y., Reto B., Michael P.B. // *J. Med. Chem.*, 2005, v. 48(17), p. 5570.
- [47] Jensen N.P., Ager A.L., Bliss R.A., Canfield C.J., Kotecka B.M., Rieckmann K.H., Terpinski J., Jacobus D.P. // *J. Med. Chem.*, 2001, v.44(23), p. 3925.

- [48] Raja S.K., Ashok K., Srivastava K., Puri S.K., Chauhan M.S. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, v. 18, p. 6530.
- [49] Sunduru N., Sharma M., Srivastava K., Rajakumar S., Puri S., Saxena J. // *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, v. 17(17), p. 6451.
- [50] Agarwal A., Srivastava K., Puri S., Chauhan P.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, v. 15(3), p. 531.
- [51] Михайличенко С.Н., Чеснюк А.А., Конюшкин Л.Д., Фирганг С.И., Котляров Н.С., Заплишний В.Н. // Патент Российской Федерации, 2189983, 2002.
- [52] Muller P.R., Dominique S., Christian M., Guillaume P. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, v. 43, p. 816.
- [53] KhattabSh.N., Khalil H.H., Bekhit A.A., Abd El-Rahman M.M., El-Faham A., Albericio F. // *Molecules*, 2015, v. 20(9), p. 15976.
- [54] Henke B.R., Consler Th.G., Ning G., Hale R.L., Hohman D.R., Jones S.A., Lu A.T., Moore L.B., Moore J.T., Orband-Miller L.A.R., Robinett G., Shearin J., Spearing P.K., Stewart E.L., Turnbull Ph.S., Weaver S.L., Williams Sh.P.G., Wisely B., Lambert M.H. // *J. Med. Chem.*, 2002, v. 45(25), p. 5492.
- [55] Ma X., Poon T-Y., Wong P.T.H., Chui W-K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, v. 19 (19), p. 5644.
- [56] Довлатян В.В., Элиазян К.А. // *Хим. ж. Армении*, 1971, т. 24(4), с. 354.
- [57] Shaw J.T. // *J. Org. Chem.*, 1962, v. 27, p. 3890.
- [58] Oudir S., Rigo A.B., Henichart J-P., Gautret Ph. // *Synthesis*, 2006, v. 17, p. 2845.
- [59] Shie J.J., Fang J.M. // *J. Org. Chem.*, 2007, v. 72, p. 3141.
- [60] Kotha S., Kashinath D., Lopus M., Panda D. // *Indian J. Chem.*, 2009, v. 48B, p. 1766.
- [61] Qingmin Wang, Gang Liu, Ruilian Shao, Runqiu Huang // *Heteroatom Chem.*, 2003, v. 14(6), p. 542.
- [62] Jain Sh., Bhambi D., Sharma R., Talesara G.L. // *Indian J. Pharm. Sci.*, 2007, v. 69(1), 28.
- [63] Yadav L.D.S., Rai V.K. // *Lett. Org. Chem.*, 2007, v. 4, p. 47.
- [64] Wedad M., Al-Adiwish. M.I.M., Tahir A., Ibrahim N., Yaacob W.A. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, v. 64, p. 464.
- [65] Dovlatyan V.V., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P. // *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, 44, №8, p. 991.
- [66] Dovlatyan V.V., Eliazyan K.A., Pivazyan V.A., Yengoyan A.P. // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2010, v. 46(8), p. 966.
- [67] Довлатян В.В. // *ХГС*, 1996, т. 32(4), с. 435.
- [68] Eliazyan K.A., Shahbazyan L.V. Pivazyan V.A., Ghazaryan E.A., Yengoyan A.P. // *Heteroatom Chem.*, 2009, v. 20(7), p. 405.
- [69] Енгоян А.П., Мамян С.С., Гомкян Т.А., Амбарцумян Э.Н., Ворсканян А.С., Довлатян В.В., Элиазян К.А., Пивазян В.А. // *ХГС*, 2005, т. 41(8), с. 1236.
- [70] Afonso C.A.M., Lourenco N.M.T. // *Molecules*, 2006, v. 11(1), p. 81.
- [71] Сергеев Н.М. *Спектроскопия ЯМР (для химиков-органиков)*, М., Изд. МГУ, 1981, с. 100.