

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.873+547.759.3
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-294-299>

Поступила в редакцию 15.12.2020
Received 15.12.2020

Д. В. Лопатик, З. И. Куваева, В. Э. Найдёнов, О. М. Бондарева, Л. Ю. Тычинская

Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

СИНТЕЗ S-АМИНОАЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗИНО[5,6-b]ИНДОЛА

Аннотация. Конденсированные производные индола группы 1,2,4-триазино[5,6-b]индола обладают высокой биологической активностью и представляют интерес для создания лекарственных средств, проявляющих антигипоксическое и антисурдитантное действия. При проведении по тионовой группе реакции S-аминоалкилирования синтезированы, выделены и охарактеризованы S-аминоалкилпроизводные 1,2,4-триазино[5,6-b]индола, которые подвергали гидробромированию для получения их в форме гидробромидов.

Ключевые слова: изатин, тиосемикарбазид, 2,3-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-b]индол-3-тион, аминоалкилирование, 3-(диметиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-b]индол, 3-(диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-b]индол, 3-(морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-b]индол, гидробромирование

Для цитирования. Синтез S-аминоалкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-b]индола / Д. В. Лопатик [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 3. – С. 294–299. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-294-299>

D. V. Lopatik, Z. I. Kuvaeva, V. E. Naidenov, O. M. Bondareva, L. Yu. Tychinskaya

Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. Minsk, Belarus

SYNTHESIS OF S-AMINOALKYL DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZINO[5,6-b]INDOLE

Abstract. Condensed indole derivatives of the 1,2,4-triazino[5,6-b]indole group show high biological activity and are of interest for the development of pharmaceuticals that have antihypoxic and antisuridant effects. By S-aminoalkylation reactions on a thione group, S-aminoalkyl derivatives of 1,2,4-triazino[5,6-b]indole-3-thione that were subject to hydrobromination in order to obtain the form of hydrobromides were synthesized, isolated and characterized.

Keywords: isatin, thiosemicarbazide, 2,3-dihydro-1,2,4-triazino[5,6-b]indole-3-thione, aminoalkylation, 3-(dimethylpaminoethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-b]indole, 3-(diethylaminoethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-b]indole, 3-(morpholino-ethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-b]indole, hydrobromination

For citation. Lopatik D. V., Kuvaeva Z. I., Naidenov V. E., Bondareva O. M., Tychinskaya L. Yu. Synthesis of S-aminoalkyl derivatives of 1,2,4-triazino[5,6-b]indole. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 3, pp. 294–299. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-3-294-299>

Введение. В последнее время проводятся интенсивные исследования в направлении разработок методов органического синтеза оригинальных соединений на основе конденсированных производных индола. Вещества, молекулы которых содержат индольное ядро, способны к реакциям конденсации с рядом соединений. При этом образуются гетероциклические производные индола, проявляющие высокую биологическую активность. Все это представляет научный и практический интерес, так как открываются возможности получения широкого ассортимента химических веществ, пригодных для использования при разработке новых перспективных лекарственных средств.

Сочетание триазинового цикла и индольного ядра в структуре молекул способствует проявлению различных видов биологической активности для соединений указанного состава. Известно, что эти соединения используются в качестве гербицидов [1], а также установлена их антибактериальная и антимикробная активность [2–4], противоопухолевое [5], гепатопротекторное [6] и противоотечное действия [7, 8].

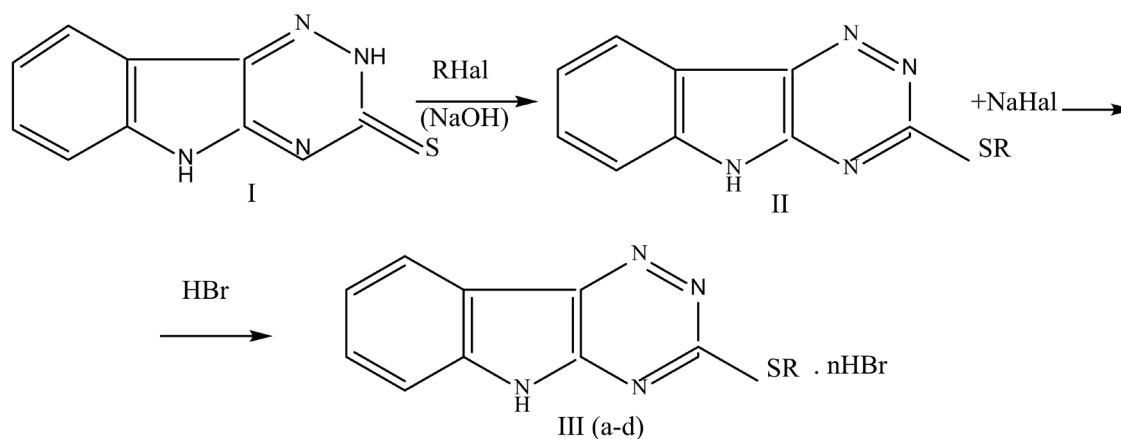
Для триазиноиндолов ценным свойством является проявление антигипоксической и актопротекторной активности [8–10]. Гипоксический фактор лежит в основе множества патологических процессов. Одна из важнейших проблем фармакологии и клинической практики – это поиск и применение лекарственных средств для повышения выживаемости людей в условиях острой гипоксии. В связи с этим получение соединений, проявляющих антигипоксическое действие, является актуальной задачей.

Ранее российскими исследователями было показано, что химические соединения группы 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола обладают высокой биологической активностью [6–13]. Для получения веществ этой группы в качестве исходного соединения используют 2,3-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тион, тионовая группа которого способна к реакциям алкилирования и аминоалкилирования при действии галоидных алкилов и аминоалкилов [7, 9, 10, 12].

Было установлено, что биологическая активность и токсичность *S*-алкилированных триазиноиндолов зависят от строения радикала замещающей группы при атоме серы [9]. Соединения, не содержащие в этом радикале аминогруппы, обладают низкой токсичностью и высокой активностью, но не растворимы в воде. Введение аминогруппы в боковую цепь приводит к улучшению растворимости в воде, но и к появлению токсичности. Для повышения стабильности и снижения токсичности эти соединения выделяют в форме гидрохлоридов [7, 12]. Для них характерно проявление фармакологической активности различного вида, например дигидрохлорид 3-(2-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола проявляет антигипоксическое и антисуртантное действия [12].

Так как в результате аминоалкилирования образующиеся *S*-производные являются основаниями, то они способны образовывать соли с галоидоводородными кислотами. На практике для расширения фармакологического действия ряда лекарственных средств их подвергают гидробромированию. Представляет интерес получить *S*-замещенные триазиноиндолы в форме гидробромидов, что должно привести к расширению спектра их биологической активности. В литературе отсутствуют сведения о бромиде *S*-аминоалкилированных триазиноиндолов.

Результаты и их обсуждение. Необходимым этапом в создании любого лекарственного средства является разработка оптимальных методов синтеза действующего вещества. Была поставлена цель – получение 3-аминоалкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола и гидробромидов на их основе. Процесс осуществляли согласно приводимой ниже химической схеме.



- IIIa R = $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $n=1$
 IIIb R = $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $n=1$
 IIIc R = $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $n=2$
 IIId R = $-(\text{CH}_2)_2\text{N}$ $, n=2$

Химическая схема получения гидробромидов 3-(2-диалкиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола
 Chemical scheme for obtaining hydrobromides of 3-(2-dialkylaminoethylthio)-1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole

Для выполнения поставленной цели осуществляли синтез исходного 2,3-дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона (**I**), включающий химическую реакцию изатина с тиосемикарбазидом и последующую циклизацию образовавшегося тиосемикарбазона [12]. Полученный тион **I** подвергали аминоалкилированию при действии на него в щелочной среде галоидсодержащих аминоалкилов, применяемых в виде гидрогалогидов. В ходе указанной реакции протекает дегидробромирование исходного алкилирующего агента и нейтрализация HBr , образующегося при алкилировании *S*-группы соединения **I**. В качестве алкилирующих соединений использовали гидробромид диметиламиноэтилбромида, гидрохлорид диэтиламиноэтилхлорида и гидрохлорид 2-морфолиноэтилхлорида. В результате были получены 3-тиоалкиламинопроизводные триазиноиндола (**II**), которые затем подвергали гидробромированию. Для получения производного, содержащего в качестве заместителя радикал морфолиноэтил, использовали более доступный и менее токсичный гидрохлорид 2-морфолиноэтилхлорид вместо гидробромида 2-морфолиноэтилбромида, применяемого в работе [12]. Реакцию гидробромирования полученных *S*-аминоалкилированных соединений **II** осуществляли с использованием концентрированной бромистоводородной кислоты.

Синтезированы и выделены гидробромиды **III(a–d)**. Эти вещества получены и охарактеризованы впервые. Соединения **IIIc** и **IIId** способны образовывать дигидробромиды. Это свидетельствует о проявлении ими более высокой основности за счет не только замещающих аминогрупп, но и трет-атомов азота сопряженного триазинового гетероцикла.

Все синтезированные соединения представляют собой твердые высокоплавкие вещества белого или желтого цвета. Они растворимы в ДМФА и ДМСО, умеренно растворимы в воде и этиловом спирте. Синтезированные гидробромиды *S*-аминоалкилированных **III(a–d)** расширяют ассортимент соединений группы производных триазино[5,6-*b*]индола, обладающих высокой биологической активностью и представляющих интерес для изучения с целью использования их в качестве потенциальных лекарственных средств.

ИК-спектры синтезированных гидробромидов аминоалкилированного 1,2,4-триазиноиндола **I** аналогичны ИК-спектрам этих соединений в форме оснований. Особенностью зарегистрированных ИК-спектров указанных соединений является наличие полос поглощения в областях 3200–2600 и 1620–1450 cm^{-1} , что является характерным для колебаний втор.- и трет.-аминогрупп, содержащихся в анализируемых веществах. Результаты элементного анализа всех полученных веществ хорошо коррелируют с теоретически вычисленными значениями их состава.

Экспериментальная часть. Для проведения экспериментальной работы использовали следующие исходные реагенты: изатин, 98 %, (Fluka); тиосемикарбазид, 98 % (Merck), соляная кислота, 36,2 %, (Россия); натрия гидроокись ч.д.а., 98 % (Россия); бромистоводородная кислота, 48,5 %, (Бельгия); диэтиламиноэтилхлорид гидрохлорид > 99,5 % (Бельгия); 4-(2-хлорэтил)морфолина гидрохлорид \leq 97 %, (Fluka); 2-диметиламиноэтанол, 99 % (Sigma-Aldrich). 2,3-Дигидро-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тион (**I**) синтезировали по методике [12], гидробромид диметиламиноэтилбромида – по методике [14].

Спектры ЯМР на ядрах ^1H записывали на ЯМР-спектрометре AVANCE-500 (Bruker, Германия) с рабочей частотой 500 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерированную воду ($\text{D}_2\text{O} + t\text{-BuOH}$), концентрация исследуемых образцов в растворах составляла 1–4 %. ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Protege-460 фирмы Nicolet (США). Спектральное разрешение 4 cm^{-1} . Температура плавления определена на столике Бюэтиуса.

Гидробромид 3-(2-диметиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIa). К раствору 5,0 г (0,025 моль) исходного **I** в 61 мл 1 М водного раствора натрия гидроксида прибавляли при перемешивании 6,3 г (0,027 моль) гидробромида диметиламиноэтилбромида. При перемешивании в течение часа образуется суспензия, которую оставляли на ночь в холодильнике. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до бесцветных промывных вод. Отфильтрованный осадок сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 и получали 3,6 г 3-(2-диметиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола, т. пл. 235–237 °С. Выход 53,0 %. Найдено, %: С 57,04; Н 5,54; N 25,77; S 11,83. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 57,14; Н 5,49; N 25,64; S 11,72.

Растворяли 2,73 г (0,01 моль) полученного продукта при нагревании и перемешивании в 25 мл 75 %-ного этилового спирта, добавляли по каплям 5 мл бромистоводородной кислоты и кипя-

тили 0,5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали в горячем виде через фильтр с активированным углем. При охлаждении образуется осадок, который отделяли, промывали дважды спиртом и этиловым эфиром и сушили на воздухе. Получили 2,7 гидробромида **IIIa** в виде пластинок светло-желтого цвета, т. пл. 233–243 °С. Выход 77 %. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 3,00 с (6H, 2Me), 3,34 т (2H, CH_2N , J 7,4 Гц), 3,47 т (2H, CH_2S , J 7,4 Гц), 6,79 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,0 Гц), 6,94 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,3 Гц), 7,21 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,6 Гц), 7,31 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,7 Гц).

Найдено, %: С 44,48; Н 4,56; N 19,97; S 9,175, Br 23,61. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}\text{HBr}$. Вычислено, %: С 44,06; Н 4,06; N 19,80; S 9,0; Br 23,59.

Гидробромид 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIb). К раствору 5,0 г (0,025 моль) исходного тиона **I** в 61 мл 1 М водного раствора натрия гидроксида прибавляли при перемешивании раствор 4,69 г (0,027 моль) гидрохлорида диэтиламиноэтилхлорида в 12,2 мл воды. Через 30 мин появляется осадок в виде мелких кристаллов желтого цвета. Перемешивали дополнительно 1 ч, осадок отфильтровывали, промывали на фильтре дважды водой. Продукт сушили в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 и получили 6,1 г 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола в виде мелкокристаллического порошка желтого цвета, т. пл. 227–230 °С. Выход 82 %. Найдено, %: С 59,76; Н 6,28; N 23,22.; S 10,74. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 59,80; Н 6,31; N 23,26; S 10,63.

Нагревали 3 г (0,01 моль) полученного 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола в 30 мл 75 %-ного этилового спирта при перемешивании и температуре 80–85 °С в течение 40 мин. В образовавшуюся суспензию вводили по каплям 10 мл бромистоводородной кислоты и кипятили 1 ч. Полученный раствор оставляли для кристаллизации в холодильнике. Выпавший осадок отделяли, промывали спиртом и сушили на воздухе. Получили 2,7 г порошкообразного вещества белого цвета, т. пл. 254–256 °С, представляющего собой гидробромид **IIIb**. Выход 71 %. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 1,37 т (6H, 2Me CH_2N , J 7,3 Гц), 3,33 к (4H, 2Me CH_2N , J 7,3 Гц), 3,39 т (2H, CH_2N , J 7,7 Гц), 3,48 т (2H, CH_2S , J 7,7 Гц), 7,12 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1 Гц), 7,19 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,5 Гц), 7,45 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,7 Гц), 7,72 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,8 Гц). Найдено, %: С 47,57; Н 5,30; N 18,11; S 8,39; Br 20,90. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}\cdot\text{HBr}$. Вычислено, %: С 47,12; Н 5,23; N 18,32; S 8,38; Br 20,94.

Дигидробромид 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIc). Нагревали 3 г (0,01 моль) полученного, как описано выше, 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола в 30 мл 88 %-ного этилового спирта при температуре 85 °С и перемешивании в течение 40 мин, добавляли 20 мл воды. В полученный раствор вводили в течение часа 60 мл бромистоводородной кислоты и нагревали 2 ч при перемешивании и температуре 85 °С. Раствор оставляли в холодильнике для кристаллизации, выпавший осадок отфильтровывали, промывали 90 %-ным спиртом, затем этиловым эфиром и сушили на воздухе. Получили 4,0 г продукта в виде чешуек светло-желтого цвета, т. пл. 257–260 °С, представляющего собой дигидробромид **IIIc**. Выход 88 %. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, D_2O), δ , м.д.: 1,37 т (6H, 2 Me CH_2N , 7,3 Гц), 3,34 к (4H, 2Me CH_2N , 7,3 Гц), 3,39 т (2H, CH_2N , J 7,7 Гц), 3,48 т (2H, CH_2S , J 7,7 Гц), 7,11 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1 Гц), 7,18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,5 Гц), 7,44 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,7 Гц), 7,71 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7,8 Гц). Найдено, %: С 39,53; Н 5,17; N 14,85; S, 7,01; Br 34,42. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}\cdot 2\text{HBr}$. Вычислено, %: С 38,87; Н 4,53; N 15,11; S 6,91; Br 34,56.

Дигидробромид моногидрат 3-(2-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола (IIIд). В колбу, снабженную мешалкой и капельной воронкой, помещали раствор 2,16 г (0,0107 моль) исходного тиона **I** в 27 мл 1,0 М водного раствора натрия гидроксида, вводили при перемешивании в течение 30 мин раствор 2,15 г (0,012 моль) гидрохлорида 2-морфолиноэтилхлорида в 8,8 мл воды. Образовавшуюся суспензию выдерживали при комнатной температуре и перемешивании в течение 3,5 сут, затем добавляли 35 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали трижды на фильтре 0,05 М водным раствором натрия гидроксида. Отфильтрованный осадок сушили в вакууме при комнатной температуре и получили 1,54 г порошкообразного вещества желтого цвета, т. пл. 243–245 °С, представляющего собой 3-(2-морфолиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол. Выход 45,5 %. Найдено, %: С 57,18; Н 5,46; N 22,34; S 10,63. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{SO}$. Вычислено, %: С 57,13; Н 5,40; N 22,34; S 10,61.

В раствор 1,15 мл бромистоводородной кислоты в смеси 2,44 мл изопропилового спирта с 1,6 мл воды вводили при перемешивании малыми порциями 1,25 г (4 ммоль) полученного 3-(2-морфо-

линоэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола. Реакционную смесь доводили до кипения и отфильтровывали в горячем виде. Фильтрат охлаждали до комнатной температуры и помещали на 1 ч в холодильник при температуре 2 °С. Выпавший осадок отделяли, промывали на фильтре изопропиловым спиртом и ацетоном. После сушки получили 1,65 г вещества лимонного цвета, представляющего собой дигидробромид **III**d в форме моногидрата, т. пл. 185–195 °С. Выход 83,3 %. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, D₂O), δ, м.д.: 7,63 л (1H_{аром.}, J 7,7 Гц), 7,44 т (1H_{аром.}, J 7,2 Гц), 7,17 (1H_{аром.}, J 7,5 Гц), 7,10 д (1H, J 8,1 Гц), 4,14–4,26 м (2H, CH₂O), 3,91 т (2H, CH₂S, J 12,3 Гц), 3,62–3,70 м (2H, CH₂O), 3,5–3,3,6 м (4H, CH₂O), 3,34 т (2H, CH₂CH₂N, J 12,3 Гц). Найдено, %: С 35,86; Н 4,37; N 13,84; S 6,16, Br 31,86. C₁₅H₁₇N₅OS 2HBr H₂O. Вычислено, %: С 36,33; Н 4,28; N 14,14; S 6,47; Br 32,27.

Заключение. Осуществлен синтез S-аминоалкилпроизводных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индол-3-тиона и гидробромидов, полученных 3-(2-диалкиламиноэтилтио)-1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола. Определены характеристики синтезированных соединений, относящихся к биологически активным веществам группы триазиноиндола, представители которой проявляют антигипоксическое и антисурдитантное действия.

Список использованных источников

- Mizutani, M. Novel herbicidal compounds, 3-dimethylamino-4-[1,2,4]-triazino[5,6-*b*]indoles / M. Mizutani, R. Yoshida, Y. Sanemitsu // *Agric. Biol. Chem.* – 1987. – Vol. 51, N 11. – P. 3177–3178. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.51.3177>
- Kgokong, J. L. 1,2,4-Triazino-[5,6-*b*]indole derivatives: effect of the trifluoromethyl group on in vitro antimalarial activity / J. L. Kgokong, P. P. Smith, G. M. Matsabisa // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – N 13. – P. 2935–2942. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.017>
- Arshad, M. Synthesis, characterization and antibacterial screening of some novel 1,2,4-triazine derivatives / M. Arshad, A. R. Bhat, K. K. Hoi, I. Choi, F. Athar // *Chin. Chem. Letters.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1559–1565. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.037>
- Abed Bakhotmah, D. A recent approach for the synthesis of 1,2,4-triazine systems bearing and/or containing phosphorus atoms as donor-acceptor interaction and their biocidal effects: An overview / D. Abed Bakhotmah // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 2020. – Vol. 195, N 6. – P. 437–453. <https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1722668>
- Nassa, I. F. Synthesis and antitumor activity of new substituted mercapto-1,2,4-triazine derivatives, their thioglycosides and acyclic thioglycoside analogs / I. F. Nassar // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2013. – Vol. 50, N 1. – P. 129–134. <https://doi.org/10.1002/jhet.1022>
- Оковитый, С. В. Новые производные триазино- и имидазоиндола с гепатопротекторной активностью / С. В. Оковитый // *Биомед. химия.* – 2004. – Т. 50, вып. 3. – С. 293–303.
- Томчин, А. Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. IV. Защитное действие производных 1,2,4-триазиноиндола при отеке лёгких / А. Б. Томчин, А. В. Кропотов // *Хим.-фарм. журн.* – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 22–26.
- Антигипоксическая и противоотечная активность новых конденсированных производных индола / В. В. Марышева [и др.] // *Экспер. и клинич. фармакология.* – 2002. – Т. 65, № 4. – С. 51–55.
- Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. II. Антигипоксическое действие производных 1,2,4-триазино[5,6-*b*]индола / А. Б. Томчин [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 1997. – Т. 31, № 3. – С. 19–27.
- Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность / В. С. Вележева [и др.] // *ЖОХ.* – 1998. – Т. 31, вып. 4. – С. 604–607.
- Марышева, В. В. Антигипоксанты аминотиолового ряда / В. В. Марышева // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 17–27.
- Производные тиомочевны и тиосемикарбазида. Строение, превращения и фармакологическая активность. 10. Синтез, фармакологические и фармакокинетические свойства нового антигипоксанта и антисурдитанта томпастина / А. Б. Томчин [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 14–23. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2008-42-5-14-23>
- Лукк, М. В. Антигипоксантные свойства аминотиоловых и триазинотиоловых антигипоксантов / М. В. Лукк, И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2008. – Т. 8, № 1–2. – С. 1-2255–1-2263.
- Синтезы органических препаратов. – М.: Ин. лит-ра, 1949. – Сб. 2. – С. 126–127.

References

- Mizutani M., Yoshida R., Sanemitsu Y. Novel herbicidal compounds, 3-dimethylamino-4-[1,2,4]-triazino[5,6-*b*]indoles. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1987, vol. 51, no. 11, pp. 3177–3178. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.51.3177>
- Kgokong J. L., Smith P. P., Matsabisa G. M. 1,2,4-Triazino-[5,6-*b*]indole derivatives: effect of the trifluoromethyl group on in vitro antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, no. 13, pp. 2935–2942. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.017>

3. Arshad M., Bhat A. R., Hoi K. K., Choi I., Athar F. Synthesis, characterization and antibacterial screening of some novel 1,2,4-triazine derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 2017, vol. 28, pp. 1559–1565. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.037>
4. Abed Bakhotmah D. A recent approach for the synthesis of 1,2,4-triazine systems bearing and/or containing phosphorus atoms as donor-acceptor interaction and their biocidal effects: An overview. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2020, vol. 195, no. 6, pp. 437–453. <https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1722668>
5. Nassa I. F. Synthesis and antitumor activity of new substituted mercapto-1,2,4-triazine derivatives, their thioglycosides and acyclic thioglycoside analogs. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2013, vol. 50, no. 1, pp. 129–134. <https://doi.org/10.1002/jhet.1022>
6. Okovity S. V. New derivatives of triazino- and imidazoindole with hepatoprotective activity. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2004, vol. 50, no. 3, pp. 293–303 (in Russian).
7. Tomchin A. B., Kropotov A. V. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. IV. Protective effect of 1,2,4-triazinoindole derivatives in pulmonary edema. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1998, vol. 32, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.1007/bf02464221>
8. Marysheva V. V., Torkunov P. A., Varlashova M. B., Zemplyanoi A. V., Shabanov P. D. Antihypoxic and antiedemic activity of new condensed indole derivatives. *Ekspiermental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2002, vol. 65, no. 4, pp. 51–55 (in Russian).
9. Tomchin A. B., Uryupov O. Yu., Zhukova T. I., Kuznetsova T. A., Kostycheva M. V., Smirnov A. V. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. II. Antihypoxic effect of 1,2,4-triazino [5,6-b] indole derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1997, vol. 31, no. 3, pp. 125–133. <https://doi.org/10.1007/bf02464663>
10. Velezheva V. S., Tomchin A. B., Melman A. I., Marysheva V. V. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. *Zhurnal organicheskoi khimii = Russian Journal of Organic Chemistry*, 1998, vol. 31, no. 4, pp. 604–607 (in Russian).
11. Marysheva V. V. Amino-thiol antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 17–27 (in Russian).
12. Tomchin A. B., Pastushenkov L. V., Pastushenkov A. L., Lin'kov V. I., Belicheva E. G., Ivanov V. E. Structure, transformations and pharmacological activity of thiourea and thiosemicarbazide derivatives. 10: synthesis, pharmacological and pharmacokinetic properties of the new antihypoxant and antisuridant drug tompasline. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2008, vol. 42, no. 5, pp. 14–23. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2008-42-5-14-23>
13. Lukk M. V., Zarubina I. V., Shabanov P. D. Antioxidant properties of amino-thiol and triazinoindol antihypoxants. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Psychopharmacology and biological narcology*, 2008, vol. 8, no. 1–2, pp. 1–2255–1–2263 (in Russian).
14. *Syntheses of organic preparations. Vol. 2.* Moscow, Inostrannaya literatura Publ., 1949, 126–127 (in Russian).

Информация об авторах

Лопатик Дина Владимировна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Куваева Зоя Ивановна – д-р, хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Найдёнов Владимир Эдгарович – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Бондарева Ольга Михайловна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Тычинская Людмила Юльевна – вед. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sed@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Dina V. Lopatik – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Zoya I. Kuvaeva – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Vladimir E. Naidenov – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Olga M. Bondareva – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Lyudmila Yu. Tychinskaya – Leading Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sed@ifoch.bas-net.by