

**ՀՀ ԳԱԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ**

ԱԶԱՐՅԱՆ ԺԵՐՄԵՆ ԱԼԵՔՍԱՆԴՐԻ

**ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԱԶԻՆՆԵՐԻ (1,3,5-ՏՐԻԱԶԻՆԻ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ)
ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսություն

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ 2021

**НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН РА**

АЗАРЯН ЖЕРМЕН АЛЕКСАНДРОВНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЗИНОВ
(1,3,5-ТРИАЗИНА И ПИРИМИДИНА) И ИХ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности

02.00.03 - «Органическая химия»

ЕРЕВАН 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում


Գիտական ղեկավար՝ քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Փ.Ենգոյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Գ.Գ.Թոքմաջյան
քիմ. գիտ. թեկնածու Շ.Շ.Դաշյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ «ԱՐԻԱԿ» կիրառական քիմիայի ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2021թ. սեպտեմբերի 10-ին, ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26): Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2021թ. հուլիսի 30-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար, ք.գ.թ., դոցենտ  Ն.Գ.Հոքոյան

Тема диссертации диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель: доктор хим. наук, профессор А.П.Енгоян

Официальные оппоненты: доктор хим. наук, профессор Г.Г.Токмаджян
кандидат хим. наук Ш.Ш.Дашян

Ведущая организация: Институт прикладной химии «АРИАК»

Защита диссертации состоится 10-ого сентября 2021 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 010 ВАК РА по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 30-ого июля 2021 г.

Ученый секретарь
специализированного совета, к.х.н., доцент  Н.Г.Обосян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из важнейших современных задач органической химии является синтез биологически активных соединений в плане разработки новых лекарственных препаратов и химических средств защиты растений. В связи с этим весьма актуальным является получение новых производных гетероциклических систем, которые являются составной частью природных соединений, участвующих в жизнедеятельности организмов. Среди них особое место занимают производные гетероциклических азинов, в частности, пиримидина и 1,3,5-триазина, которые входят в состав многих природных соединений и синтетических препаратов. Вместе с тем, при их длительном использовании возбудители болезней и вредные организмы приобретают резистентность к применяемым средствам, что вызывает необходимость систематического пополнения их арсенала новыми препаратами с различным механизмом действия. По этой причине целенаправленный синтез новых соединений на базе пиримидина и 1,3,5-триазина может привести к новым биологически активным производным, по отношению к которым указанная устойчивость еще не сформировалась. С этой точки зрения разработка эффективных и доступных методов синтеза новых биологически активных производных пиримидина и 1,3,5-триазина вписывается в русло актуальной задачи органической химии и может представлять практический интерес.

Цель работы. Разработка простых, доступных, эффективных и протекающих с высокими выходами методов синтеза новых замещенных пиримидинов и *сим*-триазинов, в том числе производных би- и трициклических гетеросистем, исследование биологических свойств синтезированных соединений в плане их дальнейшего практического применения, а также выявление определенных закономерностей между строением и биологической активностью соединений.

Научная новизна работы.

- Доказано, что в молекулах 4-оксопиримидина реакции замещения протекают по атому кислорода окси-таутомерной формы, а в 2-меркапто-пиримидинах осуществляются, в первую очередь при атоме серы с образованием ациклических продуктов замещения, а также неконденсированных би- и трициклических гетеросистем, содержащих различные фармакофорные азолы.

- Алкилирование 2-амино-6-метилпиримидин-4-тиола, который содержит четыре возможных реакционных центра, протекает исключительно по атому серы с образованием как ациклических, так и бициклических и трициклических продуктов. Установлено, что при гетероциклизации 4-тиоацетогидразида 2-амино-6-метилпиримидина сероуглеродом и гидроксидом калия в среде этанола образуется 1,3,4-оксадиазольный цикл, однако его реакция с пентан-2,4-дионом приводит к ациклическому продукту конденсации, который стабилизируется за счет образования внутримолекулярной водородной связи или димеризации.

- Установлено, что гетероциклизация 5-оксипиридазинил замещенного (пиримидин-2-илтио)пентан-2,4-диола осуществляется в его енольной форме с образованием трициклического продукта с сочетанием в молекуле оксипиридазина и конденсированного тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она.

- Показано, что замещение третьего атом хлора *сим*-триазинового цикла сильно затруднено, по этой причине для достижения высоких выходов реакций

алкилирование этого атома хлора намного эффективнее проводить через промежуточную стадию получения четвертичной аммониевой соли.

Практическая ценность работы.

Разработаны доступные, протекающие с высокими выходами и эффективные методы синтеза новых производных пиримидина и *сим*-триазина, а также би- и трициклических гетеросистем, с сочетанием в молекулах исследуемых азинов и фармакофорных азолов, которые сами представляют интерес в плане поиска новых стимуляторов роста сельскохозяйственных культур, а также могут быть использованы в качестве прекурсоров для получения новых биологически активных соединений.

В ряду синтезированных производных пиримидина и *сим*-триазина обнаружены соединения, оказывающие выраженное стимулирующее действие на рост растений. В результате *in silico* анализа фармакокинетических параметров производных пиримидина выявлены также соединения с высоким показателем всасываемости через желудочно-кишечный тракт и два соединения, проходящие через гематоэнцефалический барьер. Четыре соединения имели наилучший показатель по обобщенному свойству соединений-лидеров.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 статей и 6 тезисов международных конференций.

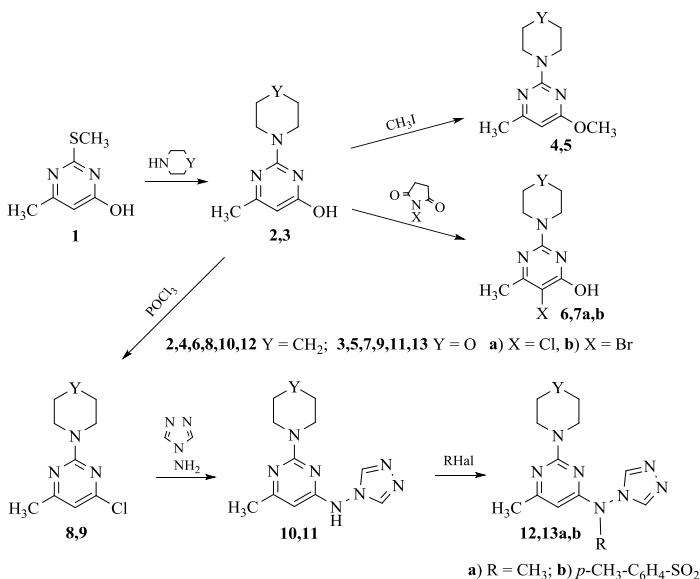
Апробация работы. Результаты диссертационного исследования представлены на следующих международных конференциях: Международная научно-практическая конференция «Theoretical and practical aspects of modern science» (Минск, 2018), Совместная китайско-итальянская международная конференция IV CISOC (Bologna, Italy 2019), XI International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2019» (Санкт-Петербург), XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Москва, 2020), Международная научно-практическая конференция «The new science: theoretical and practical view» (София, Болгария, 2020), XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (Москва, 2021).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

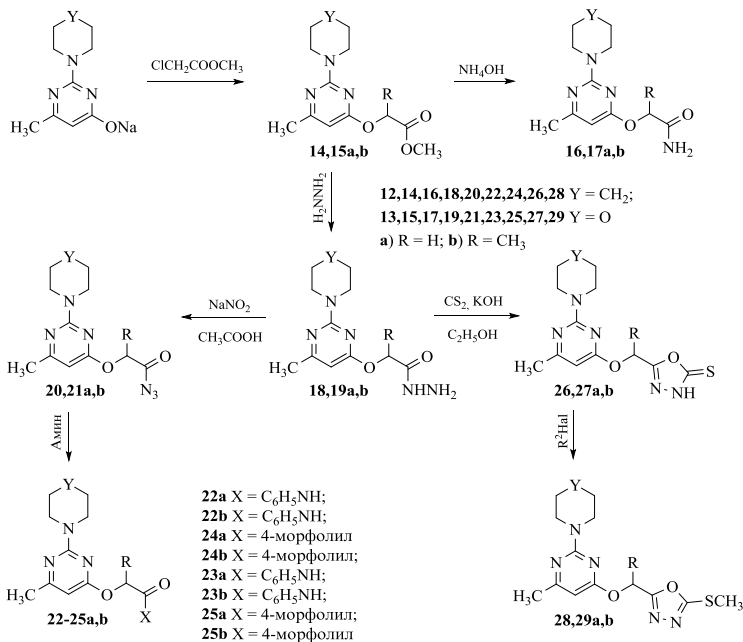
1.1. Синтез производных пиримидина

При синтезе 2-аминопроизводных пиримидина в качестве исходного реагента использовался 2-(метилтио)-6-метилпиримидин-4-ол (**1**). При его кипячении с избытком амина (пиперидина или морфолина) в бутаноле в течение 15 часов с высокими выходами образовывались 2-аминопроизводные 6-метилпиримидинола **2**, **3**. Были осуществлены некоторые преобразования на основе этих соединений.

Метилированием гидроксильной группы этих соединений были синтезированы метоксипроизводные **4**, **5**, а их галогенированием N-хлор(бром)сукцинимидом – соответствующие 5-хлор(бром) замещенные пиримидины **6**, **7(a,b)**. Хлорирование соединений **2** и **3** фосфорилтрихлоридом приводило к соответствующим 4-хлорпроизводным **8**, **9**. При взаимодействии последних с 4-амино-1,2,4-триазолом (их таутомерия) были получены соединения с комбинацией пиримидинового и 1,2,4-триазольного циклов в молекуле **10**, **11**. Их последующее алкилирование приводило к образованию соответствующих N-алкилзамещенных производных **12**, **13(a,b)**.

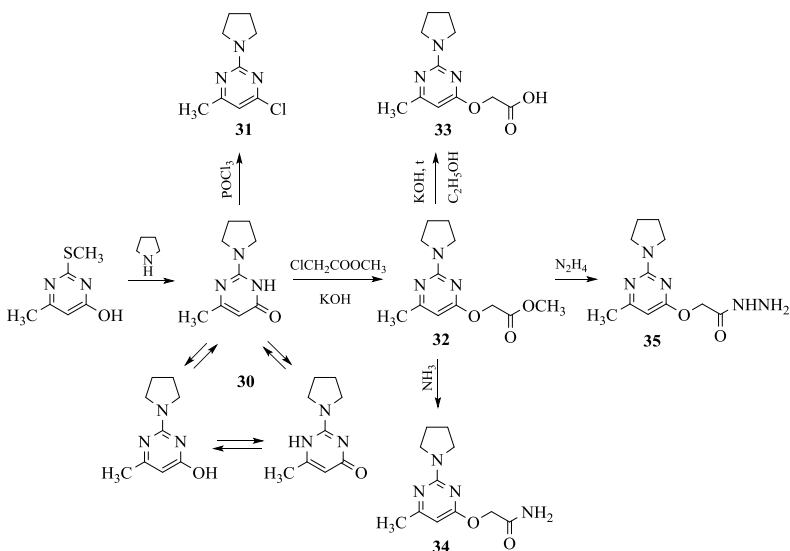


Синтез О-замещенных производных осуществлен на базе натриевых солей соединений **2, 3**. При взаимодействии последних с метил-2- хлорацетатом или метил-



2-хлорпропаноатом образовывались соответствующие 2-аминозамещенные метил-2-((6-метилпиримидин-4-ил)окси)ацетаты и пропаноаты **14**, **15(a,b)**. Реакция этих сложных эфиров с гидроксидом аммония или гидразином приводила к соответствующим амидам **16**, **17(a,b)** и гидразидам **18**, **19(a,b)**. Реакцией гидразидов **18**, **19(a,b)** с нитритом натрия в уксусной кислоте были синтезированы азиды **20**, **21(a,b)**, которые с анилином и морфолином образовывали соответствующие N-фенилпропанамиды и 1-морфолинопропан-1-оны **22-25(a,b)**. В результате гетероциклизации гидразидов **18**, **19(a,b)** сероуглеродом и KOH в этаноле были получены соединения с комбинацией пиримидина и 1,3,4-оксадиазольного цикла **26**, **27(a,b)**. Согласно данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C азольный цикл находится в тионной таутомерной форме, однако реакция алкилирования этих соединений протекала по экзоциклическому атому серы.

Реакцией 2-тиометил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с пирролидином был получен базовый 6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4(3H)-он (**30**). Взаимодействием последнего с хлорокисью фосфора синтезировано соответствующее 4-хлорпроизводное **31**. Соединение **30** может существовать в трех возможных таутомерных формах, в зависимости от положения подвижного атома водорода. В ИК

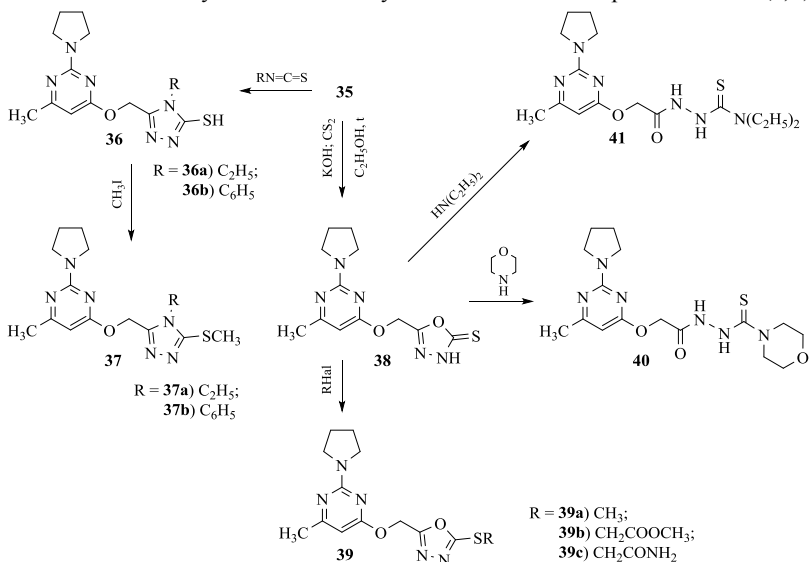


спектре этого соединения в кристаллической форме при 1646 см^{-1} наблюдается полоса поглощения, соответствующая карбонильной группе $\text{C}=\text{O}$. Однако в растворе реакция замещения протекает как по атому кислорода гидроксильной группы, так и по одному из атомов азота пиримидинового цикла. В ИК спектре метил 2-((6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)ацетата (**32**), полученного взаимодействием исходного соединения с метиловым эфиром хлоруксусной кислоты, в области валентных колебаний группы $\text{C}=\text{O}$ проявляется лишь одна полоса поглощения при 1754 см^{-1} , соответствующая эфирной карбонильной группе. Помимо этого в спектрах

ЯМР ^1H и ^{13}C ацетата **32** наблюдаются сигналы OCH_2 группы при 4.74 и 61.2 м.д., соответственно. Эти данные однозначно указывают на то, что реакция замещения осуществляется по атому кислорода OH группы.

Щелочным гидролизом ацетата **32** и его реакцией с аммиаком получены, соответственно, кислота **33** и амид **34**. С гидразин гидратом ацетат **32** образует 2-((6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)ацетогидразид (**35**), на базе которого осуществлены последующие превращения.

Так при нагревании соединения **35** с этил- или фенилизотиоцианатом в толуоле в присутствии каталитических количеств пиридина происходит гетероциклизация с образованием триазольного цикла **36(a,b)**. При метилировании этих соединений йодистым метилом получены соответствующие S-метильные производные **37(a,b)**.



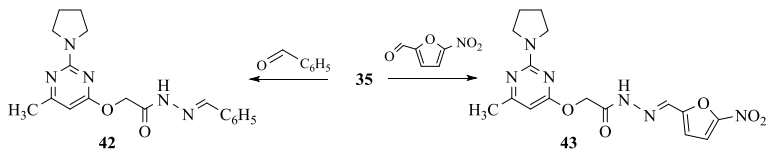
По данным спектров ЯМР соединения **36(a,b)** находятся в тиольной таутомерной форме, а их метилирование протекает по экзоциклическому атому серы.

С целью синтеза соединений с сочетанием пиримидинового и 1,3,4-оксадиазольного циклов **38** осуществлена гетероциклизация гидразида **35** под действием KOH и CS_2 в спиртовой среде. В этом соединении азольный цикл, в отличие от соединений **36(a,b)**, находится в тионной таутомерной форме, а алкилирование осуществляется по экзоциклическому атому серы.

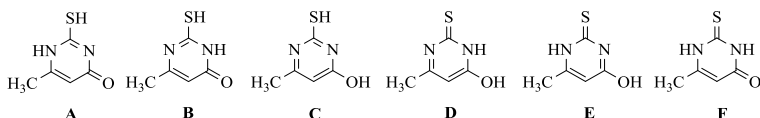
Для замены тионной группы 1,3,4-оксадиазольного цикла на аминный заместитель была осуществлена реакция соединения **38** с диэтиламино и морфолином. Однако вместо ожидаемого 2-аминозамещенного 1,3,4-оксадиазола происходит расщепление цикла с образованием ациклических производных **40** и **41**. В пользу этого свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H этих соединений сигналов, соответствующих двум NH группам.

В плане расширения поиска новых производных осуществлено взаимодействие гидразида **35** с бенальдегидом и 5-нитрофуран-2-карбальдегидом. В спектрах ЯМР

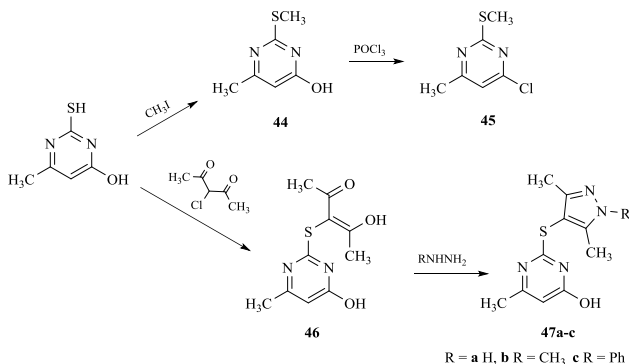
продуктов реакции **42** и **43** наблюдаются два набора сигналов, соответствующих *E* и *Z* изомерам, с преобладанием стерически более выгодной *E*-формы (*E/Z* ≈ 3:1).



Практической целью исследования являлся также синтез новых 2-тио-, 4-, 5-замещенных и бициклических производных на основе 2-меркапто-6-метилпиримидин-4-ола и предварительная оценка их биологических свойств. Исходное соединение, в зависимости от положения двух подвижных атомов водорода в молекуле, может существовать в шести таутомерных формах **A-F**, в результате чего алкилирование может приводить как к *N*-, так и к *S*-замещенным продуктам.



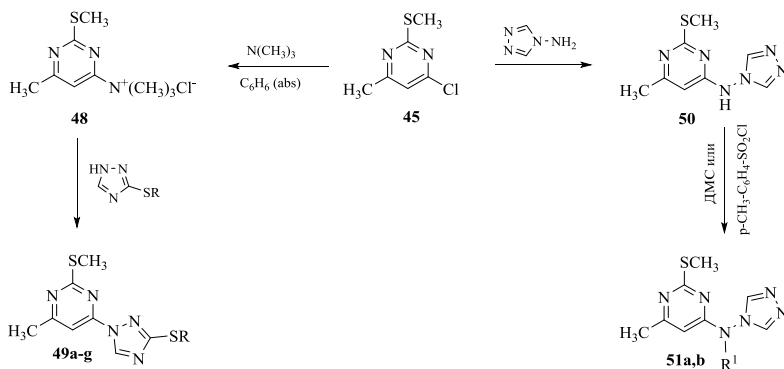
Метилирование соединения **44** и последующая реакция полученного продукта с оксихлоридом фосфора привели к образованию 4-хлор-6-метил-2-(метилтио)-пиримидина (**45**).



При алкилировании 2-меркапто-6-метилпиримидин-4-ола 3-хлорпентан-2,4-дионом, образовывалась, в основном, енольная форма 3-(((4-гидрокси-6-метилпиримидин-2-ил)тио)пентан-2,4-диола (**46**). Путем гетероциклизации **46** различными гидразинами были получены соединения с комбинацией пиримидинового и пиразольного циклов **47(a-c)** в молекулах.

Данные рентгеноструктурного анализа (РСА) также подтвердили, что алкилирование осуществлялось по атому серы, что приводило к образованию пиразолилтиопиримидинов. Согласно тем же рентгенографическим данным, в кристаллической форме реализуется 4-оксопиримидиновая структура молекулы.

Дальнейшие превращения проводились на основе 4-хлор-6-метил-2-(метилтио)-пиримидина (**45**). При его реакции с триметиламином в абсолютном бензоле образовывался хлорид *N,N,N*,6-тетраметил-2-(метилтио)пиримидин-4-аммония (**48**).



R = **a** CH₃, **b** CH₂C₆H₅, **c** CH₂COOC₂H₅, **d** CH₂CONH₂,
e CH₂CH₂OC₆H₄-CH₃-p, **f** 1,3,5-триметилпиразол,
g 3,5-диметилизоказол

R¹ = **a** CH₃, **b** p-CH₃-C₆H₄-SO₂

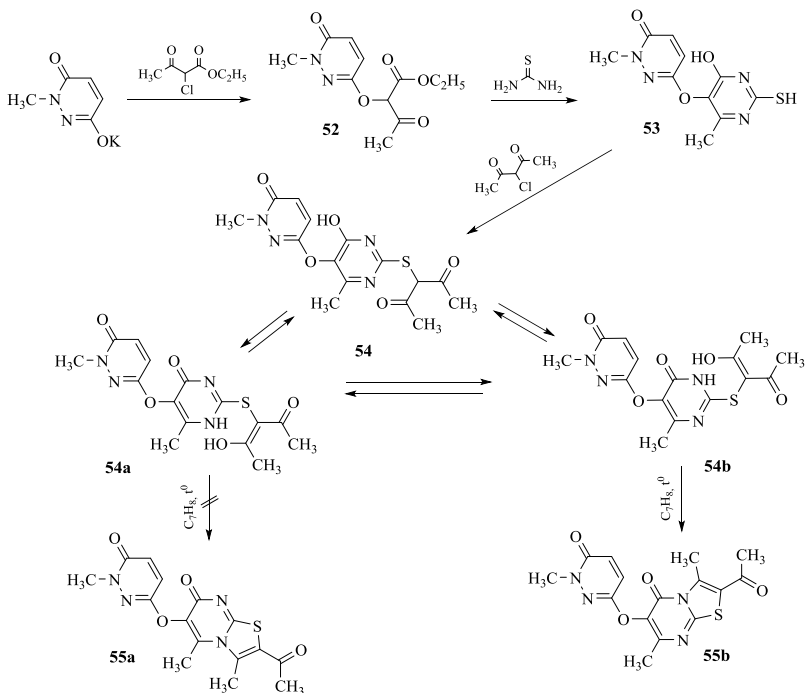
Взаимодействием последнего с 3-тиозамещенными 1,2,4-триазолами были синтезированы соответствующие 4-триазолилзамещенные 2-(метилтио)-4-метилпиримидины **49(a-g)**. Ранее было доказано, что замещение происходит по атому азота первого положения триазольного цикла.

Реакцией 4-хлор-6-метил-2-(метилтио)пиримидина (**45**) с 4-амино-1,2,4-триазолом синтезирован 6-метил-2-(метилтио)-N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)пиримидин-4-амин (**50**). Алкилирование последнего метилиодидом или *para*-толуолсульфохлоридом (ПТСХ) приводило к образованию N-замещенных продуктов **51(a,b)**.

Учитывая тот факт, что производные пиридазина проявляют широкий спектр биологической активности, была предпринята попытка синтезировать новые соединения с комбинацией пиримидинового и пиридазинового циклов в молекуле. Для этой цели сначала взаимодействием калиевой соли 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ола с этил 2-хлор-3-оксобутаноатом был получен этил-2-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-3-оксобутаноат (**52**), который затем реакцией с тиомочевинной образовывал целевой 6-((4-гидрокси-2-меркапто-6-метилпиримидин-5-ил)окси)-2-метилпиридазин-3(2H)-он (**53**).

Тиазоло[3,2-a]пиримидин представляет собой очень интересную конденсированную биheterоциклическую систему, поскольку в ряду его производных выявлены соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Для синтеза производных указанной гетеросистемы сначала взаимодействием соединения **53** с 3-хлорпентан-2,4-дионом был синтезирован 3-((4-гидрокси-6-метил-5-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)-пиримидин-2-ил)тио)пентан-2,4-дион (**54**), который далее был подвергнут гетероциклизации путем нагревания в толуоле. Согласно данным ЯМР ¹H, соединение **54** в основном состоит из енольной формы (80%), и процесс гетероциклизации может протекать в двух возможных структурах **54a** или **54b** с образованием конденсированных бициклических соединений **55a** или **55b**. Строение конечного продукта **55b** было доказано на основании его спектра ЯМР ¹H, в котором х.с. всех метильных групп (2.27, 2.57, 3.08 м.д.) практически совпадают с соответствующими величинами в спектре синтезированного ранее 2-ацетил-3,7-диметил-5H-тиазоло[3,2-a] пиримидин-5-она

(2,25, 2,57, 3,08 м.д.), строение которого было установлено методом рентгеноструктурного анализа.

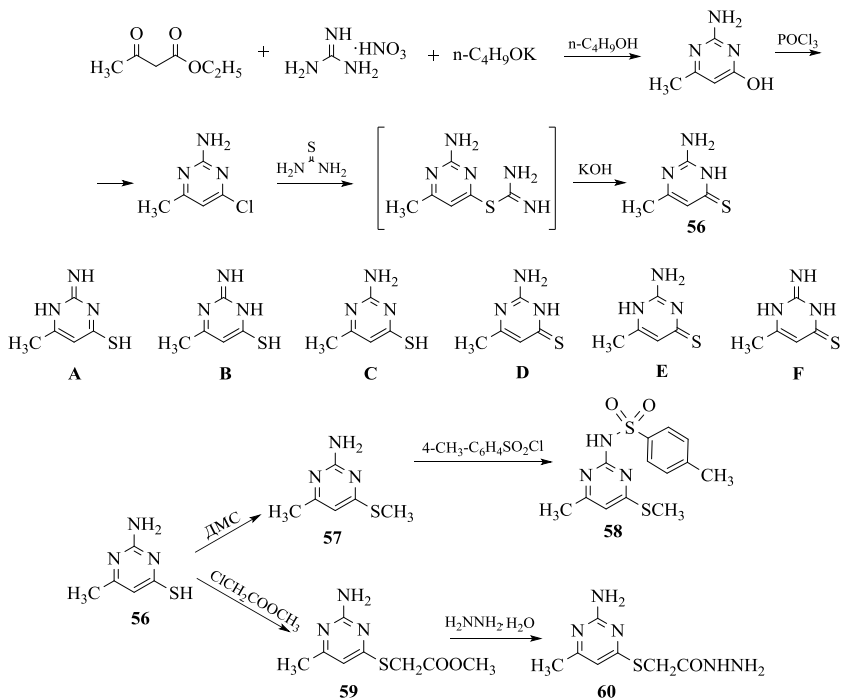


Учитывая высокую реакционную способность и физиологическую активность 2-аминопиримидинов осуществлен синтез и широкая функционализация 2-амино-6-метилпиримидин-4(3*H*)-тиона (**56**). С этой целью взаимодействием этилового эфира ацетоуксусной кислоты с нитратом гуанидина и калиевой солью *n*-бутанола в среде *n*-бутанола синтезирован 2-амино-6-метилпиримидин-4-ол, хлорированием которого хлорокисью фосфора получено соответствующее хлорпроизводное, которое реакцией с тиомочевинной в среде ацетона и последующей обработкой гидроксидом калия через промежуточную тиоурониевую соль переведено в целевой 2-амино-6-метилпиримидин-4(3*H*)-тион (**56**).

Соединение **56** легко алкилируется, однако поскольку это соединение может существовать в шести возможных таутомерных формах **A-F**, его алкилирование может протекать как по экзоциклическим атомам серы или азота, так и по атомам азота пиримидинового цикла. В спектре ЯМР ¹³C соединения **56** при 181.3 м.д. наблюдается сигнал, соответствующий атому углерода двойной связи C=S (структуры **D**, **E**, **F**). При его метилировании диметилсульфатом это поглощение исчезает и образуется 4-метилтиопроизводное **57**, что согласуется с данными ЯМР ¹H и ¹³C, в которых наблюдаются сигналы S-метильной группы при 2.43 и 11.3 м.д., соответственно. При этом в спектре ЯМР ¹H проявляется двухпротонное уширенное поглощение при 5.97 м.д., соответствующее протонам NH₂ группы. Из этих данных следует, что метил

производное **57** имеет структуру **C**. При его последующей реакции с тозилхлоридом образуется продукт N-замещения **58**.

При алкировании соединения **56** метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты также образуется S-замещенный продукт – метил 2-((2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио)ацетат (**59**). Осуществлен гидролиз полученного ацетата с помощью водного раствора гидразин гидрата в среде изопропилового спирта **60**.

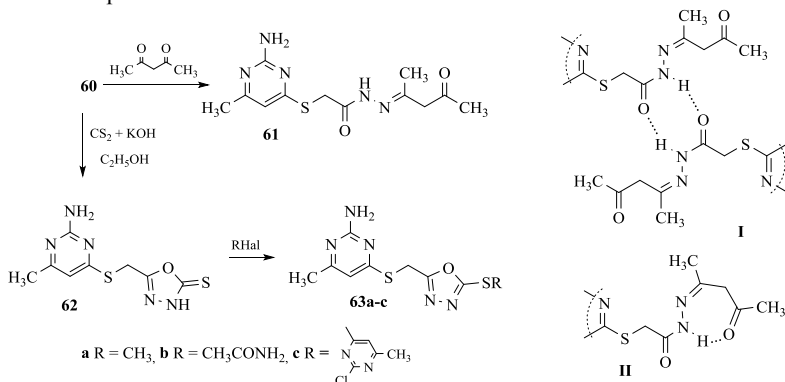


При реакции синтезированного гидразида **60** с ацетилацетоном ожидаемый процесс гетероциклизации не протекает, а образуется ациклический продукт конденсации **61**, что подтверждается данными ЯМР ¹H и ¹³C.

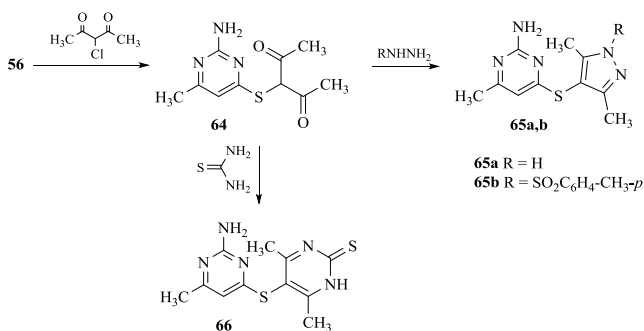
Молекула соединения **61** может находиться в виде *E*- и *Z*-изомеров, однако в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C наблюдается лишь один набор сигналов, соответствующих группам SCH₂, N=C-CH₃, N=C-CH₂ и COCH₃, и лишь протон группы NH проявляется в виде двух уширенных сигналов при 6.14 и 6.29 м.д. Такая спектральная картина, по-видимому, объясняется тем, что молекула имеет исключительно *Z*-конфигурацию, которая может стабилизироваться за счет образования димеров (**I**) или внутримолекулярной водородной связи (**II**).

При взаимодействии гидразида **60** с CS₂ в среде этанола в присутствии мольного количества KOH происходит процесс гетероциклизации с образованием 2-(((2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио)метил-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*))тиона (**62**). При алкировании соединений **62** замещение протекает при атоме серы оксадиазольного

цикла и образуются S-замещенные производные **63(a-c)**, что подтверждается данными спектров ЯМР.

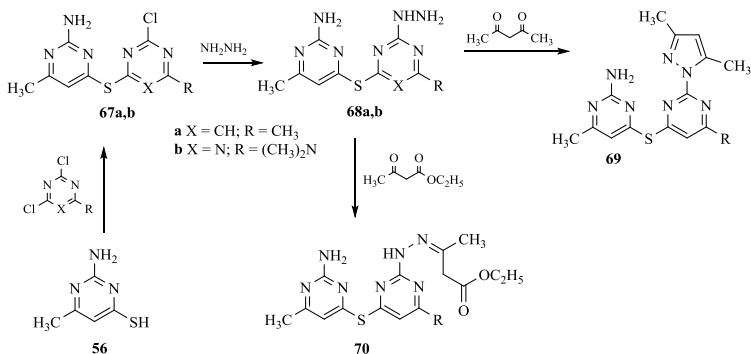


Взаимодействие исходного соединения **56** с 3-хлорпентан-2,4-дионом также протекает по атому серы, в результате чего образуется 3-((2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио)пентан-2,4-дион (**64**). Согласно данным спектров ЯМР ^1H это соединение существует, в основном, в енольной форме (17.30 м.д., 0.8H, OH) и при реакции с гидразин гидратом, пара-толуолсульфогидразидом и тиомочевинной гетероциклизуется, образуя гетероциклические системы с сочетанием в молекуле пиразольного кольца с пиримидином **65(a,b)** или двух пиримидиновых циклов **66**. В спектре ЯМР ^{13}C последнего наблюдается сигнал атома углерода двойной связи C=S при 196.9 м.д., что указывает на тионное строение образующегося пиримидинового цикла.



С целью синтеза соединения с двумя азиновыми циклами в молекуле осуществлено взаимодействие соединения **56** с 2,4-дихлор-6-метилпиримидином и 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазином, в результате чего получены соответствующие пиримидинилтио-**67(a)** или триазинилтиопиримидины **67(b)**. Ранее было доказано, что в первом случае реакция осуществляется за счет атома хлора четвертого положения пиримидинового цикла. Реакцией синтезированных пиримидинов **67(a,b)** с гидразин гидратом получены соответствующие гидразиды **68(a,b)**. В продолжение исследований изучены некоторые превращения полученного гидразинопиримидинилпиримидина **68(a)**. При взаимодействии последнего с ацетил-

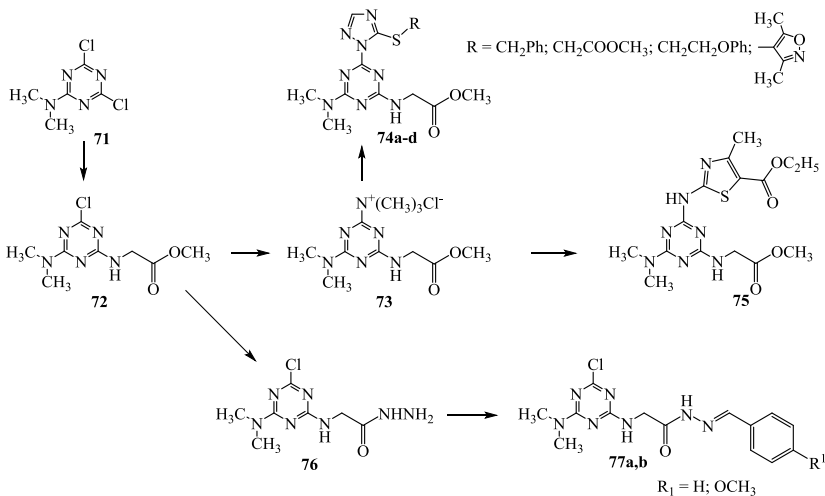
ацетоном в среде уксусной кислоты в присутствии каталитических количеств ДМФА образуется циклический продукт взаимодействия – пиразолилпиримидинилпиримидин **69**, а его реакция с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты приводит к образованию ациклического продукта конденсации **70**.



2.2. Синтез производных 1,3,5-триазина

Целью данной части диссертационной 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.

Реакцией исходного 2,4-дихлор-6-диметиламино-1,3,5-триазина (**71**) с гидрохлоридом метилового эфира глицина в среде ацетона синтезирован соответствующий эфир **72**. Для последующего замещения второго атома хлора был

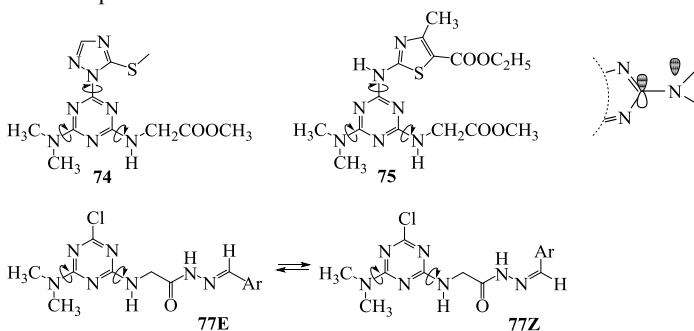


применен метод, разработанный В.В.Довлатьяном и сотр. Сначала была получена триметиламмониевая соль 1,3,5-триазина **73** и далее осуществлены реакции с

предварительно полученными калиевыми солями 5-S-замещенных производных 1,2,4-триазола и 2-аминотриазола, 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 **74**, **75**. Ранее было доказано, что в случае соединений **74** замещение протекает по атому азота первого положения 1,2,4-триазольного цикла.

С целью синтеза ариленгидразидов сначала взаимодействием эфира **72** с 63%-ным раствором гидразина синтезирован соответствующий гидразид **76**, который с ариальдегидами образует целевые продукты **77**.

Синтезированные соединения очень интересны с точки зрения протекающих в их молекулах динамических процессов. Так, в спектрах ЯМР всех соединений **71-77** для диметиламинного и аминоэфирного заместителей триазинового цикла наблюдаются по два набора резонансных 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. В случае соединений **77** к указанным динамическим процессам добавляется также *E, Z*-изомерия при двойной связи C=N. В этом случае преобладает стерически более выгодный *E*-изомер.

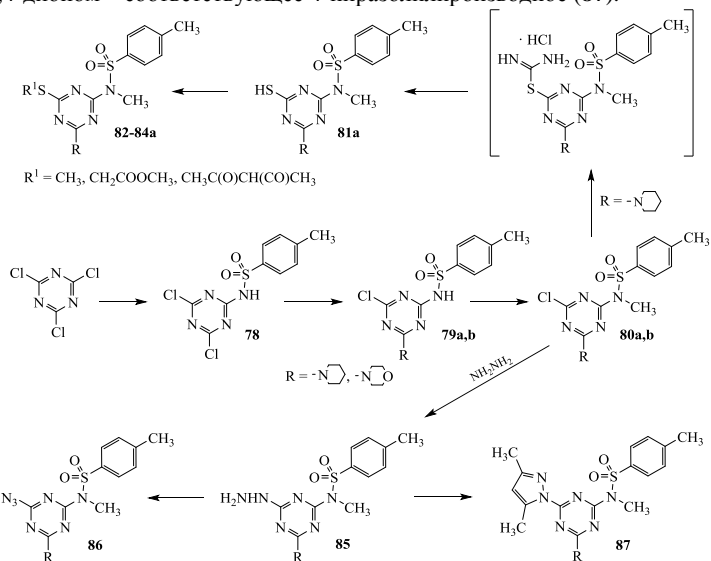


Введение в молекулу сильной фармакофорной группы – сульфамидного фрагмента может влиять на биологические свойства вещества. С этой целью осуществлен целенаправленный синтез новых производных на базе 6-аминозамещенных 4-хлор-2-гозиламидо-1,3,5-триазинов.

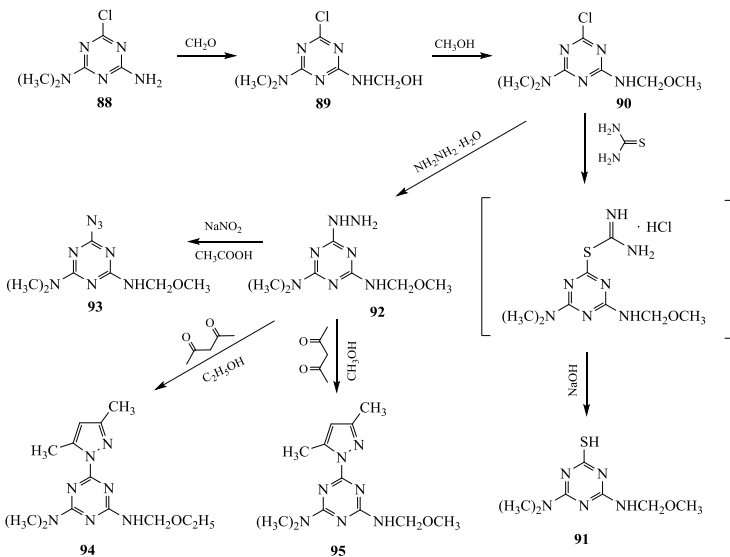
Реакцией 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина с паратолуолсульфонамидом в диоксане синтезирован *N*-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилфенилсульфонамид (**78**), который при взаимодействии с пиперидином или морфолином образует соответствующие 6-аминопроизводные **79(a,b)**. Последние с диметилсульфатом превращены в *N*-метилзамещенные продукты **80(a,b)**.

С целью синтеза 4-тиозамещенных производных реакцией соединения **80(a)** с тиомочевинной получена промежуточная тиоурониевая соль, которая под действием щелочи переведена в *N*-(4-меркапто-6-пиперидин-1-ил-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид **81(a)**. Последний в ДМФА с различными алкилгалогенидами образует соответствующие алкилзамещенные продукты **82a-84a**. Взаимодействием 4-хлорпроизводного **80(a)** с гидразином синтезирован *N*-(4-

гидразинил-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N*,4-диметилфенилсульфонамид (**85**). Реакцией последнего с NaN_3 в диоксане получен соответствующий азид **86**, а с пропан-2,4-дионом – соответствующее 4-пиразолилпроизводное (**87**).



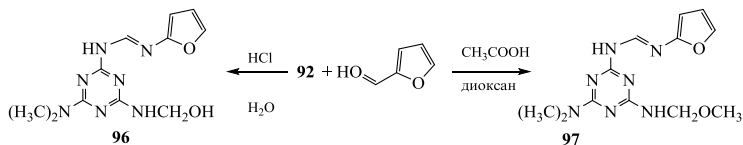
Осуществлены некоторые превращения на базе 2-хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазина. Сначала реакцией 2-амино-4-диметиламино-6-хлор-1,3,5-триазина (**88**) с формальдегидом синтезирован 2-хлор-4-(гидроксиметиламино)-



6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**89**), который под действием метанола переведен в целевой 2-хлор-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**90**). Последний с тиомочевинной образует промежуточную тиоурониевую соль, которая под действием гидроксида натрия превращается в 2-меркапто-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**91**).

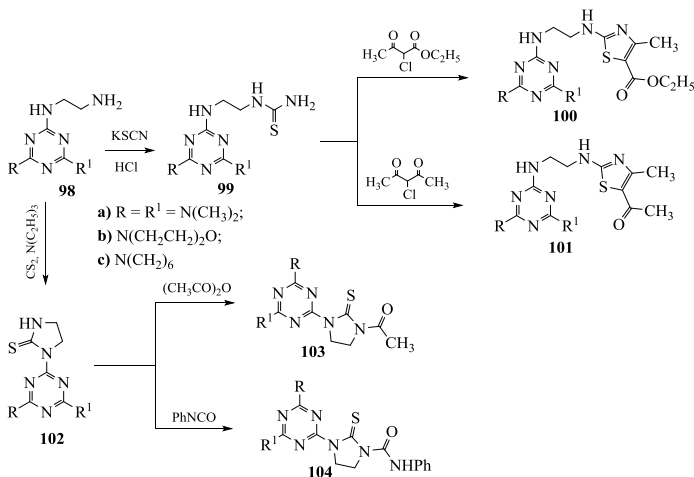
Взаимодействием соединения **90** с гидразин гидратом синтезирован 2-гидразинил-4-(метоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триазин (**92**), который с нитритом натрия и уксусной кислотой образует соответствующий азид **93**. При гетероциклизациигидразинового фрагмента соединения **92** под действием 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*-пирозол-1-ил)-4-(этоксиметиламино)-6-(диметиламино)-1,3,5-триази- на (**94**). Если же реакция проводится в среде метанола, то такая возможность уже исключается и получается целевое метоксиметиламинопроизводное **95**.

Механизм взаимодействия гидразида **92** 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 **96**. Если же реакция проводится с уксусной кислотой в среде диосана, то образуется целевой-*N*-(4-(диметиламино)-6-((метоксиметил)-амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-*N'*-(фуран-2-ил) формимидаид (**97**).

Учитывая тот факт, что этандиаминная группа входит в состав некоторых лекарственных препаратов (супрастин, эуфиллин и ранитидин), осуществлен синтез производных 2-этан-1,2-диаминов *сим*-триазина. Реакцией исходных 4,6-диаминоза-



мещенных N^1 -(1,3,5-триазин-2-ил)этан-1,2-диаминов **98** с роданидом калия и соляной кислотой получены соответствующие производные тиомочевины **99**. Их гетероциклизация с этил 2-хлор-3-оксобутаноатом 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 (**100**) и 1-(2-((2-((4,6-дизамещенный-1,3,5-триазин-2-ил)амино)этил)амино)-4-метилтиазол-5-ил)этан-1-онов (**101**), соответственно. С другой стороны, путем гетероциклизации исходного реагента **98** сероуглеродом и триэтиламиноом были получены соединения с комбинацией 1,3,5-триазинового и имидазольного циклов в молекуле **102**. Реакция последних с укусным ангидридом и фенилизотиоцианатом приводит к образованию 1-(3-(4,6-дизамещенным-1,3,5-триазин-2-ил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)этан-1-онов (**103**) и 3-(4,6-дизамещенным-1,3,5-триазин-2-ил)-N-фенил-2-тиоксоимидазолидин-1-карбоксамидов (**104**).

В спектрах ЯМР всех синтезированных соединений, содержащих в 4-ом и 6-ом положениях триазинового цикла ациклические или циклические аминные заместители, наблюдаются две группы сигналов, соответствующие аминным заместителям, что также обусловлено процессом заторможенного внутреннего вращения этих групп вокруг связи N-гетероцикл. Помимо этого в соединениях **103** и **104** 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.

Результаты биологических исследований

В ряду производных, полученных на базе 2-пиперидинил(морфолил, пирролидинил)-6-метил-пиримидин-4-олов наиболее активными оказались соединения с амидным, эфирным и азидным заместителями, а также 4-триазолиламино- и оксадиазолилметилоксипиримидины, при этом 2-морфолил-производные оказывали наиболее сильное стимулирующее действие на рост растений.

Среди производных, синтезированных на базе 2-тиометил-6-метилпиримидин-4-олов, самую высокую активность также проявили их 4-триазолиламино- **50**, **51** и 3-тиозамещенные 4-триазолилпиримидины.

В случае 2-аминопиримидинов максимальная ростостимулирующая активность была отмечена для производных би- и трициклических систем с сочетанием пиримидина с пиразольным, оксадиазольным и вторым азольным циклами.

Производные *сим*-триазина в эксперименте проявили более низкую стимулирующую активность по сравнению с пиримидиновыми производными, однако и среди них были выявлены моно- **83**, **92**, **93** и бициклические **75**, **94**, **95** соединения с довольно высоким стимулирующим действием.

По данным *in silico* анализа фармакокинетических параметров 39 производных пиримидина выявлены 35 соединений с высоким показателем всасываемости через желудочно-кишечный тракт и два соединения, проходящие через гематоэнцефалический барьер. Четыре соединения имели наилучший показатель по обобщенному свойству соединений лидеров.

ВЫВОДЫ

1. В молекулах 4-оксопиримидинов, содержащих циклическую аминную группу во втором положении гетероцикла, реакции замещения протекают, в основном, по

атому кислорода окси-таутомерной формы с образованием ациклических продуктов замещения, а также неконденсированных би- и трициклических гетеросистем, содержащих фармакофорные азолы.

2. Реакции замещения в 2-меркапто-6-метилпиримидин-4-оле осуществляются преимущественно при атоме серы с образованием соответствующих тиозамещенных продуктов. Бициклические производные образуются при замене гидроксильной группы на атом хлора 6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-ола и его последующим взаимодействием с 3-S-замещенными производными 1,2,4-триазола и 2-амино-1,2,4-триазолом с образованием соответствующих 4-(1,2,4-триазолил-1-ил)- и 4-(1,2,4-триазолил-4-ил)аминопроизводных.

3. Установлено, что гетероциклизация 5-оксипиридазинил замещенного (пиримидин-2-илтио)пентан-2,4-диола осуществляется в его енольной форме с образованием трициклического продукта с сочетанием в молекуле оксипиридазина и конденсированного тиазола[3,2-а]пиримидин-5-она.

4. Алкилирование 2-амино-6-метилпиримидин-4-тиола протекает преимущественно по атому серы с образованием как ациклических и бициклических пиразолилтио- и пиримидинил-тиозамещенных продуктов, так и трициклических пиразолил-пиримидинилтиопиримидинов. Установлено, что при гетероциклизации 4-тиоацетогидразида 2-амино-6-метилпиримидина сероуглеродом и гидроксидом калия в среде этанола образуется 1,3,4-оксадиазольный цикл, однако его реакция с пентан-2,4-дионом приводит к ациклическому продукту – 2-((2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)тио)-N'-(4-ксопентан-2-илиден)ацетогидразида, который стабилизируется как за счет образования внутримолекулярной водородной связи, так и димеризации.

5. Поскольку замещение третьего атома хлора *сим*-триазинового цикла затруднено, алкилирование осуществляется через промежуточную стадию получения четвертичной аммониевой соли. Вследствие этого синтеза тризамещенных производных, а также производные неконденсированных бициклических гетеросистем протекают с высокими выходами.

6. Изучена биологическая активность синтезированных соединений. Среди производных пиримидина и *сим*-триазина выявлены соединения, обладающие выраженным стимулирующим действием на рост растений.

- В ряду производных 2-пиперидинил(морфолил, пирролидинил)-6-метилпиримидин-4-олов и 2-тиометил-6-метилпиримидин-4-олов, наиболее активными оказались соединения с амидным, эфирным и азидным заместителями, а также 4-триазолиламино-, оксадиазолилметилокси-, и 3-тиозамещенные 4-триазолилпиримидины, выявлено, что 2-морфолилпроизводные оказывали наиболее сильное стимулирующее действие на рост растений.

- В случае 2-аминопиримидинов максимальная ростостимулирующая активность была отмечена для производных би- и трициклических систем с сочетанием пиримидина с пиразольным, оксадиазольным и вторым азиновым циклами. Производные *сим*-триазина проявили более низкую стимулирующую активность по сравнению с пиримидиновыми производными. Высокую стимулирующую активность проявили лишь 2-этанdiamинные производные *сим*-триазина.

7. В результате *in silico* анализа фармакокинетических параметров 39 производных пиримидина выявлены 35 соединений с высоким показателем

всасываемости через желудочно-кишечный тракт и два соединения, проходящие через гематоэнцефалический барьер. Четыре соединения имели наилучший показатель по обобщенному свойству соединений-лидеров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

1. A.P.Yengoyan, Zh.A.Azaryan, V.A.Pivazyan, E.A.Ghazaryan. Synthesis of biheterocyclic systems derivatives based on 4,6-diamino substituted N^1 -(1,3,5-triazin-2-yl)ethane-1,2-diamines. Вестник РАУ, сер. физ.-мат и ест. наук, 2018, №1, с.67-76.
2. V.A.Pivazyan, E.A. Ghazaryan, Zh.A.Azaryan, A.P.Yengoyan. Synthesis of novel 2-amino-substituted 6-methyl-pyrimidin-4-ol derivatives and their biological evaluation. Lett. Org. Chem., 2019, 16, №7, p.575-583.
3. В.А.Пивазян, Э.А.Казарян, Ж.А.Азарян, А.П.Енгоян. Синтез и биологические свойства новых производных 2-((6-метил-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)окси)-ацетогидразида. ЖОХ, 2019, 89, №10, с.1511-1519.
4. Ж.А.Азарян. Синтез новых потенциально биологически активных производных 2-диметиламино-4,6-дихлор-1,3,5-триазина. Вестник РАУ, сер. физ.-мат и ест. наук, 2019, №2, с.59-71.
5. A.P.Yengoyan, Zh.A.Azaryan, V.A.Pivazyan, E.A.Ghazaryan, R.A.Tamazyan, A.G. Ayvazyan. Synthesis and preliminary biological properties assessment of novel 2-S-, 4,5-substituted and bicyclic derivatives of 6-methylpyrimidine-4-ol. Lett. Org. Chem., 2020, 17, №2, p.149-156.
6. А.П.Енгоян, В.А.Пивазян, Э.А.Казарян, Ж.А.Азарян. Синтез новых производных в ряду 1,3,5-триазина. Хим. ж. Армении, 2021, №1-2, 131-153.
7. Ж.А.Азарян, А.П.Енгоян. Синтез новых стимуляторов роста растений на базе 2-аминозамещенных 6-метилпиримидин-4-олов. Международная научно-практическая конференция «Theoretical and practical aspects of modern science», 22 марта 2018, Минск, p.15-24.
8. Zh.A.Azaryan, A.P.Yengoyan. Synthesis and preliminary biological properties assessment of novel 2-S-, 4-, 5-substituted and bicyclic derivatives of 6-methylpyrimidine-4-ol. IV CISOC-Bologna, Italy, 16-18.04.2019, p. 81.
9. Zh.A.Azaryan, E.N.Hambardzumyan, A.S.Vorskanyan, A.P.Yengoyan. Synthesis of 2-amino-6-methylpyrimidin-4(3H)-thion derivatives and their plant growth stimulant activity, XI International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2019», Saint-Petersburg, September 9-13, p.223.
10. Ж.А.Азарян, А.П.Енгоян. Синтез новых потенциально биологически активных производных 1,3,5-триазина. XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов-2020, Москва-2020, с. 682.
11. Ж.А.Азарян, А.П.Енгоян. Синтез и биологические свойства новых производных 1,3,5-триазина. Международная научно-практическая конференция «The new science: theoretical and practical view» София, Болгария, 30.10.2020, p.15-20.
12. Л.С.Аракелян, Ж.А. Азарян, А.П.Енгоян, Л.С.Унунян *In silico* определение физико-химических и фармакокинетических параметров некоторых производных пиримидина. XXVIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», Москва-2021. https://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2021/data/22063/127295_uid556465_report.pdf

ԱԶԱՐՅԱՆ ԺԵՐՄԵՆ ԱԼԵՔՍԱՆԴՐԻ

ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԻԿ ԱԶԻՆՆԵՐԻ (1,3,5-ՏՐԻԱԶԻՆԻ ԵՎ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ) ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Ատենախոսության նպատակն է պիրիմիդինի և սիմ-տրիագինի, այդ թվում երկ- և եռցիկլիկ հետերոհամակարգերի նոր ածանցյալների սինթեզի պարզ, մատչելի և արդյունավետ մեթոդների մշակումը՝ դրանց հետագա գործնական օգտագործման ակնկալիքով:

Ապացուցվել է, որ 4-օքսոպիրիմիդինի մոլեկուլներում տեղակալման ռեակցիաներն ընթանում են օքսի-տաուտոմերային ձևի թթվածնի ատոմի մոտ, իսկ 2-մերկապտոպիրիմիդիններում՝ առաջին հերթին, ծծմբի ատոմի հաշվին, ինչի արդյունքում առաջանում են տեղակալման ացիկլիկ արգասիքներ, ինչպես նաև չկոնդենսված, տարբեր ֆարմակոֆոր ազդվեր պարունակող երկ- և եռցիկլիկ հետերոհամակարգեր:

Չորս հնարավոր ռեակցիոն կենտրոններ պարունակող 2-ամինո-6-մեթիլպիրիմիդին-4-թիոլների ակտիվումը հիմնականում ընթանում է ծծմբի ատոմի մոտ՝ առաջացնելով ինչպես ացիկլիկ, այնպես էլ երկ- և եռցիկլային արգասիքներ:

Պարզվել է, որ 2-ամինո-6-մեթիլպիրիմիդինի 4-թիոնացետոհիդրագիդի հետերոցիկլացումն ածխածնի դիտուլֆիդով և կալիումի հիդրօքսիդով էթանոլի միջավայրում իրականացնելիս զոյանում է 1,3,4-օքսադիագոլի օղակ. Սակայն դրա փոխազդեցությունը պենտան-2,4-դիոնի հետ հանգեցնում է ացիկլիկ արգասիքի, որը կայունանում է ներմոլեկուլային ջրածնային կապի առաջացման կամ դիմերացման պատճառով:

Պարզվել է, որ 5-հիդրօքսիպիրիդագինիլ տեղակալված (պիրիմիդին-2-իլթիո)պենտան-2,4-դիոնի հետերոցիկլացումն իրականանում է դրա ենուլային ձևի մասնակցությամբ ընթացող եռցիկլիկ արգասիքի ձևավորմամբ՝ մոլեկուլում օքսիպիրիդագինի և կոնդենսված թիագոլ [3,2-a] պիրիմիդին-5-ոնի համադրությամբ: Հաստատվել է, որ սիմ-տրիագինային օղակի երրորդ քլորի ատոմի տեղակալումը դժվար է ընթանում: Դա է պատճառը, որ բարձր ելք ապահովելու նպատակով ակտիվումն ավելի արդյունավետ է իրականացնել միջանկյալ չորրորդային ամոնիումային աղի ստացման փուլի միջոցով:

Պարզվել է, որ պիրիմիդինի և ակիլ(դիակիլ)ամինային տեղակալիչներ պարունակող բոլոր սինթեզված պիրիմիդինի և 1,3,5-տրիագինի ածանցյալների մոլեկուլներում տեղի է ունենում N-հետերոցիկլ կապի շուրջ ներքին պտույտի արգելակված գործընթաց, որի արդյունքում այդ միացությունները գոյություն

ունեն որպես կոնֆորմերների խառնուրդ, ինչը արտացոլված է ^1H և ^{13}C ՄՄՌ սպեկտրներում:

Պիրիմիդինի և սիմ-տրիազինի սինթեզված ածանցյալների շարքում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք ցուցաբերել են արտահայտված ածախթանիչ ազդեցություն բույսերի վրա:

Պարզվել է, որ 2-պիրիդինիլ (մորֆոլիլ, պիրոլիդինիլ)-6-մեթիլ-պիրիմիդին-4-ոլների և 2-թիոմեթիլ-6-մեթիլպիրիմիդին-4-ոլների հիման վրա սինթեզված ածանցյալների շարքում առավել ակտիվ են եղել ամիդային, էսթերային և ազիդային տեղակիչներով միացություններ, ինչպես նաև 4-տրիազոլիլամինո-, օքսադիազոլիլմեթիլոքսի- և 3-թիոտեղակալված 4-տրիազոլիլպիրիմիդինները:

2-Ամինոպիրիմիդինների դեպքում ածախթանիչ առավելագույն ակտիվությունը նկատվել է երկ- և եռցիկլիկ համակարգերի ածանցյալների համար՝ պիրիմիդինի, պիրազոլի, օքսադիազոլի և երկրորդ ազինային օղակների հետ համատեղ: Սիմ-տրիազինի ածանցյալները ցուցաբերել են ավելի ցածր ածախթանիչ ակտիվություն՝ քան պիրիմիդինի ածանցյալները, սակայն, դրանց մեջ ևս հայտնաբերվել են բավականին բարձր ածախթանիչ ազդեցությամբ մոնո- և բիցիկլիկ միացություններ: Պիրիմիդինի ածանցյալների 39 ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի *in silico* վերլուծությամբ հայտնաբերվել են ստամոքսաղիքային համակարգի միջոցով բարձր արագությամբ ներծծվող 35 միացություններ և հեմատոէնցեֆալիկ արգելիչով անցնող երկու միացություններ: Չորս միացություններ ունեցել են lead-միացության լավագույն ընդհանրացված հատկության ցուցանիշ:

Մշակվել են պիրիմիդինի և սիմ-տրիազինի, ինչպես նաև ազինների և ազոլների համադրությամբ երկ- և եռցիկլիկ հետերոհամակարգերի նոր ածանցյալների սինթեզի մատչելի, բարձր ելքերով ընթացող եղանակներ: Ստացված միացությունները հետաքրքրություն են ներկայացնում ոչ միայն որպես գյուղատնտեսական մշակաբույսերի աճի նոր խթանիչներ, այլ կարող են նաև օգտագործվել որպես ելանյութեր՝ կենսաբանորեն ակտիվ նոր միացություններ ստանալու նպատակով:

AZARYAN ZHERMEN ALEXANDER

**SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC AZINES (1,3,5-TRIAZINE AND PYRIMIDINE)
NEW DERIVATIVES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

SUMMARY

The aim of the dissertation is to develop simple, affordable, effective methods for the synthesis of pyrimidine and *sym*-triazine, including new derivatives of bi- and tricyclic heterosystems, with a view to their further practical application.

It has been proven that in 4-oxypyrimidine molecules, substitution reactions proceed at the oxygen atom of the oxy-tautomeric form, and in 2-mercapto-pyrimidines they occur, first of all, at the sulfur atom with the formation of acyclic substitution products, as well as non-condensed various pharmacophore azoles, containing bi- and tricyclic heterosystems.

Alkylation of 2-amino-6-methylpyrimidine-4-thiol, which contains four possible reaction centers, proceeds exclusively at the sulfur atom with the formation of both acyclic and bicyclic and tricyclic products. It was found that the heterocyclization of 4-thioacetohydrazide of 2-amino-6-methylpyrimidine with carbon disulfide and potassium hydroxide in ethanol forms a 1,3,4-oxadiazole ring, but its reaction with pentane-2,4-dione leads to an acyclic condensation product, which stabilizes due to the formation of an intramolecular hydrogen bond or dimerization.

It was found that the heterocyclization of 5-hydroxypyridazinyl substituted (pyrimidin-2-ylthio)pentane-2,4-dione is carried out in its enol form with the formation of a tricyclic product with a combination in the molecule of oxypyridazine and condensed thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5-one. It has been shown that the substitution of the third chlorine atom of the *sym*-triazine ring is very difficult, for the reason to achieve high yields reactions, the alkylation of this chlorine atom is much more efficient to carry out through the intermediate stage of obtaining a quaternary ammonium salt.

It was found that in the molecules of all synthesized pyrimidine and 1,3,5-triazine derivatives containing alkyl(dialkyl)amino substituents, a process of hindered internal rotation around the N – heterocycle bond takes place, as a result of which these compounds exist as a mixture of conformers, which reflected in the ^1H and ^{13}C NMR spectra.

In the series of synthesized pyrimidine and *sym*-triazine derivatives, the compounds with a pronounced plants growth stimulant effect were founded.

Among a number of derivatives synthesized on the basis of 2-piperidinyl (morpholyl, pyrrolidinyl)-6-methyl-pyrimidin-4-ols and 2-thiomethyl-6-methylpyrimidin-4-ols, the most active were compounds with amide, ester and azide substituents, as well as 4-triazolylamino, oxadiazolylmethoxy-, and 3-thio-substituted 4-triazolylpyrimidines, with 2-morpholyl derivatives having the strongest stimulating effect on plant growth.

In the case of 2-aminopyrimidines, the maximum growth-stimulating activity was observed for derivatives of bi- and tricyclic systems with a combination of pyrimidine with pyrazole, oxadiazole, and second azine rings. In the experiment, *sym*-triazine derivatives showed a lower stimulating activity compared to pyrimidine derivatives; however, among them, mono- and bicyclic compounds with a rather high stimulating effect were identified. As a result of *in silico* analysis of the pharmacokinetic parameters of 39 pyrimidine derivatives, 35 compounds with a high absorption rate through the gastrointestinal tract and two compounds passing through the blood-brain barrier were identified. Four compounds had the best score for the generalized property of lead compounds.

Thus, affordable, proceeding in high yields methods for the synthesis of new pyrimidine and *sym*-triazine derivatives, as well as bi- and tricyclic heterosystems, with a combination of the studied azines and pharmacophoric azoles in the molecules, which themselves are of interest in the search for new growth stimulators of the agricultural crops, have been developed. They can also be used as precursors to obtain new biologically active compounds.