

Трициклічна 1,2,4-триазинвмісна гетеросистема: спрямований синтез нових біологічно активних сполук

І. В. Алексєєва, Л. Г. Пальчиковська, Л. С. Усенко, В. Г. Костіна

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна
L.Palchykovska@imbg.org.ua

Циклізацією N2-заміщених 6-бром-3-оксо(аміно)-1,2,4-триазин-5(4H)-онів з орто-аміноіофенолом одержано і досліджено нову серію трициклічних гетероароматичних сполук. Підтверджено структуру біологічно активних трициклічних глікозидів, нещодавно синтезованих спрощеним методом силільної конденсації, та доведено доцільність і адекватність останнього для направленої глікозилювання триазинвмісних трициклічних основ.

Ключові слова: конденсований 1,2,4-триазин, трициклічні аналоги нуклеозидів.

Вступ. Представлена робота є продовженням наших досліджень із синтезу та біологічних властивостей низки похідних лінійної трициклічної гетероароматичної системи, яка містить біологічно активний 1,2,4-триазиновий фрагмент, для створення і виявлення сполук з корисними властивостями та встановлення структурних змін, що відбиваються на їхній біологічній дії.

Сполуки першої серії – трициклічні гетерооснови і їхні глікозидні похідні – продемонстрували досить перспективну противірусну активність, а саме – стосовно вірусу герпесу простого другого типу (ВПГ-2) і вірусу Епштейн–Барр (ВЕБ) [1, 2]. Глікозиди синтезували прямим рибозилуванням трициклічних гетерооснов за умов силільного методу [1].

Метою даної роботи є розширення спектра конденсованих триазинвмісних гетеросистем з використанням іншого синтетичного підходу, де триазиновий компонент представлено N2-алкіл-,

N2-тетрагідрофураніл- та N2-рибофуранозилпохідними 6-бром-3-оксо(аміно)-1,2,4-триазин-5-ону, тим самим заздалегідь забезпечуючи отримання сполук із передбаченою структурою.

Матеріали і методи. Базові сполуки для синтезу похідних конденсованого триазину – N2-заміщені 6-бром-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-діони (1а, г–е), а також 3R-6-бром-1,2,4-триазин-5(4H)-они (1б, в, ж) – отримано за описаними методиками [1, 3–6]. Триацетат N2-D-рибофуранозил-3-аміно-6-бром-1,2,4-триазин-5-ону (1ж) синтезовано за методом [7]. Використано реагенти та розчинники фірм «УкрОргСинтез» (Україна) та «Fluka» (Швейцарія). Очищення і абсолютування розчинників проведено за стандартної методики.

Перебіг реакцій та чистоту отриманих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на платівках «Merck» (Німеччина) у системі розчинників хлороформ:метанол (9:1) (А) або гексан:етилацетат (1:1) (Б). Для препаративної хроматографії використовували систему ізопропанол:толуол:гідроксид амонію (3:2:1) та градієнт

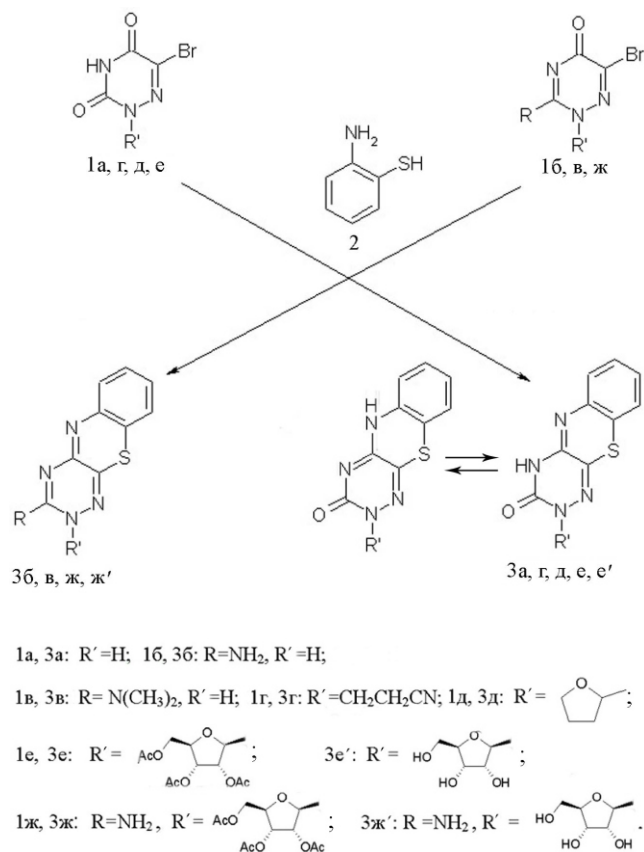


Схема синтезу N2- та C3-похідних конденсованого триазину

концентрації метанолу в хлороформі. Додатково глікозильовані похідні на ТШХ візуалізували за допомогою специфічної кольорової реакції з реактивом Діше (0,5 %-й розчин хлоргідрату цистеїну у 3N сірчаній кислоті). Спектри ¹H-ЯМР синтезованих сполук записано на спектрометрі «Mercury-400» («Varian», США) у DMSO-d₆ з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. УФ-спектри поглинання їхніх спиртових розчинів записували на спектрофотометрі «Shimadzu UV-3100» (Japan).

Температуру плавлення (Т. пл.) визначали на приладі Боетіуса.

Хімічний синтез. Похідні конденсованого триазину (рисунк, сполуки 3а–д, табл. 1) одержували за методикою, описаною в попередній роботі [1].

Синтез N2- -D-рибофуранозидів конденсованого триазину (3е', 3ж'). До суспензії 1,0 ммоль N2-(2',3',5'-триацетил)рибофуранозиду відповідно-

го 6-бромзаміщеного триазину в 5 мл розчинника (етанол + диметилформамід) додавали 1,5 мл піридину і 1,5 ммоль 2-амінобензтіолу, реакційну суміш нагрівали протягом декількох годин за $t = 100$ °C, контролюючи процес методом ТШХ. Після стандартної обробки маслоподібний продукт очищували на хроматографічній колонці з силікагелем. Отриманий триацетат глікозиду кристалізували з етанолу. Деацильовання глікозидних похідних здійснювали упродовж 20 год водно-спиртовим розчином аміаку за кімнатної температури.

Фізико-хімічні характеристики отриманих глікозидів наведено у табл. 2 та 3.

Синтез N2-(2',3',5'-триацетил- -D-рибофуранозил)-3-аміно-6-бром-1,2,4-триазин-5-ону (1ж). До суспензії 2 ммоль 3-аміно-6-бромтриазин-5(2H)-ону (16) та 2,2 ммоль тетраацетилрибози у 15 мл абсолютного ацетонітрилу додавали 0,4 мл (3,2 ммоль) триметилхлорсилану, 0,34 мл (1,6 ммоль) гексаметилдисилазану та 0,3 мл (3,2 ммоль) хлориду олова. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону за кімнатної температури впродовж 4 год. Осад видаляли, фільтрат випаровували до маслянистого залишку. Останній розчиняли у 70 мл хлороформу, промивали і після видалення хлороформу наносили на силікагельну колонку для хроматографічного розділення та очищення продуктів синтезу. Після переосадження з етилацетату отримують аналітично чистий ацильований N2-глікозид (його характеристики представлено в табл. 2).

Результати і обговорення. Конденсовані гетероциклічні системи, зокрема, на основі піримідинів, імідазолів, триазинів посідають значне місце в дослідженнях, присвячених розробкам хімічних методів отримання біологічно активних поліциклічних гетеросистем, хімічно споріднених з природними антибіотиками і алкалоїдами, яким притаманна протипухлинна і противірусна дія [8–10], а також важливих при конструюванні діагностичних флуоресцентних зондів [11–14].

У попередній роботі нами показано, що найефективнішим методом формування лінійної триазинвісної системи є ацильовання амінотіофенолів похідними 1,2,4-триазину. Отримані за цим мето-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих похідних конденсованого триазиу 3(a-d)

| Сполука | Вихід, % | Т. пл., °С | ¹ H-ЯМР, хім. зсув (), м. ч., DMSO-d ₆ | | | | УФС, макс (станол), нм |
|---------|-------------|------------|---------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | | | Протони триазинового кільця | | | Інші протони гетеросистеми | |
| | | | N ₂ H | N ₄ H | NH ₂ | | |
| 3a | 98 | 346–350 | 12,08с | 11,12с | – | 7,18–6,92 (м, 4H, Ph) | 208, 240, [269], 376 |
| 3б | 77 | 295–297 | – | – | 6,23с | 6,24–6,90 (м, 4H, Ph); 10,05 (с, 1H, NH) | 213, 242, [303], 388 |
| 3в | 79 | 250–253 | 11,98с | – | – | 7,18–7,09 (м, 4H, Ph); 3,19 (с, 6H, (CH ₃) ₂) | 219, 254, [303], 391 |
| 3г | 50 | 315–317 | – | 11,33с | – | 7,10–6,98 (м, 4H, Ph); 4,06 (д, 2H, CH ₂); 2,86 (м, 2H, CH ₂) | 209, 241, [269], 386 |
| 3д | 47 | 237–239 | – | 11,31с | – | 7,12–6,94 (м, 4H, Ph); 6,21 (дд, 1H, Fur); 3,92–3,70 (м, 2H, Fur); 221–1,90 (м, 4H, Fur) | 209, 241, [269], 385 |

Примітка. Тут і в табл. 2, 3: с – синглет; уш. с. – уширений синглет; м – мультиплет; д – дублет; дд – дублет дублетів; т – триплет; Ph – фенільний протон; Fur – фуранільний протон.

Таблиця 2

Порівняння фізико-хімічних характеристик триацетатів рибофуранозидів 1,2,4-триазиу та трициклічної гетеросистеми

| Сполука | Вихід, % | Т. пл., °С | ¹ H-ЯМР, хім. зсув (), м. ч., DMSO-d ₆ | | | | R _f * |
|---------|-------------|------------|---------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| | | | Протони триазинового кільця | | Протони вуглеводного фрагмента | | |
| | | | N ₄ H | NH ₂ | | | |
| 1e | 87 | 70–73 | 12,73с (1H) | – | 6,08 (д, 1H, H-1', J = 3,6 Гц); 5,50 (дд, 1H, H-2', J = 3,5; 3,6 Гц); 5,34 (т, 1H, H-3'); 4,31 (д, 1H, H-4'); 4,26 (м, 1H, H-5'); 4,08 (дд, 1H, H-5'); 2,10 (с, 3H, CH ₃ CO-2'); 2,07 (с, 6H, CH ₃ CO-3' та -5') | 0,31 | |
| 3e | 50 | 91–93 | 11,57с (1H) | – | 6,06 (д, 1H, H-1', J = 4,0 Гц); 5,46 (дд, 1H, H-2', J = 4,0; 8,0 Гц); 5,32 (м, 1H, H-3'); 4,29 (м, 1H, H-4'); 4,22 (м, 1H, H-5'); 4,06 (м, 1H, H-5'); 2,09 (дд, 9H, CH ₃ CO-2', -3' та -5') | 0,45 | |
| 1ж | 67 | 82–85 | – | 7,67 (2H) | 6,04 (д, 1H, H-1', J = 2,4 Гц); 5,56 (дд, 1H, H-2', J = 2,4; 2,0 Гц); 5,33 (т, 1H, H-3'); 4,32 (м, 1H, H-4'); 4,27 (м, 1H, H-5'); 4,08 (м, 1H, H-5'); 2,11 (с, 3H, CH ₃ CO-2'); 2,08 (с, 3H, CH ₃ CO-3'); 2,04 (с, 3H, CH ₃ CO-5') | 0,39 | |
| 3ж | 47 | 110–112 | – | 7,23 (2H) | 5,86 (д, 1H, H-1', J = 2,0 Гц); 5,47 (дд, 1H, H-2', J = 2,4; 2,0 Гц); 5,26 (т, 1H, H-3'); 4,28 (м, 1H, H-4'); 4,11 (т, 1H, H-5'); 4,07 (м, 1H, H-5'); 2,10 (с, 3H, CH ₃ CO-2'); 2,06 (с, 6H, CH ₃ CO-3' та -5') | 0,73 | |

Примітка. *Хроматографічна рухливість у системі ізопропанол:толуол:гідроксид амонію (3:2:1).

дом трициклічні гетерооснови використано для подальшого синтезу їхніх нуклеозидних аналогів. Будову сполук визначали за даними фізико-хімічного аналізу. Проте іноді аналітичних характеристик буває недостатньо для однозначної інтерпретації структурних перетворень гетеросистеми як, наприклад, у разі її глікозилування.

Тому в представленій роботі, окрім отримання нових сполук із замісниками у різних положеннях триазиу, для доведення структури раніше одержаних глікозидних похідних конденсованого триазиу нами здійснено зустрічний синтез із залученням відповідних азануклеозидів (1e, ж), що мають фіксоване положення цукрового залишку.

Таблиця 3
Порівняння характеристик N2-*D*-рибофуранозидів конденсованого 1,2,4-триазину, синтезованих різними методами

| Сполука | Т. пл., °C | ¹ H-ЯМР, хім. зсув (), м. ч., DMSO-d ₆ | УФС, макс (етанол), нм | R _f ** |
|---------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| IV | 236–238 | 11,36 (с, 1H, NH); 7,11–7,00 (м, 4H, Ph); 5,86 (д, 1H, H-1'); 4,98 (д, 1H, OH-2'); 4,78 (д, 1H, OH-3'); 4,40 (т, 1H, OH-5'); 4,15 (дд, 1H, H-2'); 3,97 (дд, 1H, H-3'); 3,77 (дд, 1H, H-4'); 3,50 (м, 1H, H -5'); 3,41 (м, 1H, H -5') | 240, [266]*, 384 | 0,64 |
| 3e' | 236–239 | 11,18 (уш. с, 1H, NH); 7,12–6,99 (м, 4H, Ph); 5,86 (д, 1H, H-1'); 4,98 (дд, 1H, OH-2'); 4,78 (т, 1H, OH-3'); 4,40 (м, 1H, OH-5'); 4,15 (дд, 1H, H-2'); 3,97 (дд, 1H, H-3'); 3,77 (дд, 1H, H-4'); 3,50 (м, 1H, H -5'); 3,41 (м, 1H, H -5') | 241, [267]*, 385 | 0,64 |
| VIII | 224–226 | 7,19 (уш. с, 2H, NH ₂); 7,10–6,88 (м, 4H, Ph); 5,46 (д, 1H, H-1'); 5,12 (дд, 1H, OH-2'); 4,87 (т, 1H, OH-3'); 4,77 (дд, 1H, OH-5'); 4,29 (м, 1H, H-2'); 3,96 (м, 1H, H-3'); 3,82 (м, 1H, H-4'); 3,53 (м, 1H, H -5'); 3,46 (м, 1H, H -5') | 251,5, [303]*, 383 | 0,54 |
| 3ж' | 226–228 | 7,13 (уш. с, 2H, NH ₂); 7,14–6,82 (м, 4H, Ph); 5,45 (д, 1H, H-1'); 5,11 (м, 1H, OH-2'); 4,86 (т, 1H, OH-3'); 4,76 (м, 1H, OH-5'); 4,27 (м, 1H, H-2'); 3,95 (м, 1H, H-3'); 3,80 (м, 1H, H-4'); 3,52 (м, 1H, H -5'); 3,44 (м, 1H, H -5') | 252, [303]*, 383 | 0,54 |

П р и м і т к а. *Прихований максимум; **хроматографічна рухливість у системі н-бутанол:оцтова кислота:вода (5:2:3).

Вибір сполук 1а, г, д, а також 3-амінозаміщених триазинів – 1б, в, ж – обумовлений наявністю в структурі триазинового гетероциклу двох віцинальних електрофільних центрів (атоми вуглецю в положеннях 5 і 6), зв'язаних з атомом кисню та галогену відповідно.

Процес утворення конденсованого триазину (як і для піримідинів) починається із заміщення атома бромом на арильний фрагмент, подальша внутрішньомолекулярна циклізація продукту арилювання – 6-фенілтіо-3,5-триазиндіону – призводить до утворення очікуваної лінійної системи [1, 8].

Враховуючи вираженіший ароматичний характер триазинових основ порівняно з піримідиновими [15], ми передбачали, що формування (синтез) конденсованої системи за участі N2-заміщених триазинів не потребує додаткової активації реакційних центрів і буде проходити із задовільним виходом. Це припущення виправдалося лише частково.

Формування гетеросистеми з використанням азануклеозидів (1е, ж) відбувалося з ускладненнями через жорсткіші умови реакції, ніж аелювання неглікозильованих триазинів (1а–д), з утворенням побічних продуктів.

Очищення ацильованих глікозидів і фуранільного похідного конденсованого триазину здійснювали методом колонкової хроматографії на силікагелі з наступною кристалізацією. Виходи становили 47–50 %. У такій спосіб отримано сполуки 3е, ж, що мали фіксоване положення цукрового залишку. Про це однозначно свідчать дані спектрів ЯМР, які корелюють з відповідними сигналами протонів у спектрах вихідних ацилглікозидів 1е, 1ж та трициклічних агліконів 1а, б (табл. 1, 2). Найхарактернішими є сигнали вуглеводного фрагмента (положення аномерного протона і синглетів протонів ацетильних груп загальною інтенсивністю 9H) та сигнали фенільного ядра в області 7,0–6,8 м. ч. для обох сполук. А також положення протона при циклічному атомі азоту триазину в області 11,57 м. ч. для сполуки 3е і наявність у глікозиду 3ж двопротонного синглету аміногрупи, що перебуває при 7,23 м. ч.

Важливу інформацію ми одержали також, аналізуючи електронні спектри поглинання синтезованих сполук. Максимуми кривих абсорбції, отриманих для глікозидних похідних, звільнених від захисних угруповань, наближені до спектрів відповідних трициклічних агліконів, підтверджуючи тим самим незначний вплив глікозидного за-

лишку на хромофорну систему конденсованого триазину.

Порівняння експериментально визначених фізико-хімічних параметрів і спектральних характеристик деацильованих глікозидів конденсованого триазину (3e', ж') з такими, отриманими незалежним методом синтезу (трициклічні глікозиди IV та III [1]), наведено в табл. 3. Варто підкреслити, що зіставлення спектрів ПМР виявило переконливий збіг положення і форм сигналів протонів вуглеводного фрагмента і аглікону (триазинового кільця), що засвідчує повну структурну ідентичність цих пар сполук.

Значення інших аналітичних характеристик сполук дозволяють стверджувати, що всі вони мають структуру N2-глікозидних похідних конденсованого триазину.

Висунуте в роботі [1] припущення щодо глікозилювання N5-положення триазинвмісної основи базувалося на квантово-хімічних розрахунках реакційноздатних нуклеофільних центрів вихідної гетеросистеми III і значної розбіжності даних ЯМР відносно хімічного зсуву аномерного протона в сполуках IV і VIII. До цього ж зазначимо, що прототропну таутомерію синтезованих триазинвмісних сполук поки ще не вивчено, проте враховувати наявність таутомерів необхідно. Дані квантово-хімічних розрахунків показали, що заряди атомів азоту у позиціях N2 і N5 трициклічної системи відрізняються, заряд на атомі азоту (N5) тіазинового кільця вищий за такий на атомі азоту (N2) триазинового циклу. Тому, за аналогією глікозилювання похідних інших конденсованих систем (гуаніну і алоксазину), логічно припустити, що N5-глікозид може бути кінетичним продуктом реакції, однак за наведених жорстких умов синтезу (~100 °C, активний каталізатор, тривалість у часі) переважно утворюється енергетично найвигідніший продукт термодинамічного контролю з глікозидним зв'язком у положенні N2.

Таким чином, повна структурна ідентичність зразків трициклічних нуклеозидів, отриманих двома синтетичними підходами, дає підстави стверджувати, що утворюється N2-рибозид як мажорний регіоізомер в умовах спрощеного метода силільної конденсації.

Попереднє дослідження синтезованих сполук (д. б. н. С. Л. Рибалко, Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України) виявило активне пригнічення вірусу гепатиту С на клітинній моделі ВГС деякими похідними конденсованого триазину на рівні клінічного препарату – рибавірину. Матеріали біологічних досліджень буде представлено в окремій публікації.

Висновки. Використання триазинових основ з фіксованим положенням N2-замісника, у тому числі залишку рибози для одержання нових біологічно активних похідних конденсованого триазину дозволяє уникнути проблеми невизначеності будови синтезованих сполук за умов функціоналізації триазинового фрагмента трициклічної основи альтернативним методом синтезу. Застосування цього підходу підтвердило адекватність використання спрощеного методу силільної конденсації для направленої глікозилювання трициклічних триазинвмісних основ.

I. V. Alexeeva, L. G. Palchikovska, L. S. Usenko, V. G. Kostina

Tricyclic 1,2,4-triazine bearing heterosystem: directed synthesis of new bioactive compounds

Summary

A new series of tricyclic heteroaromatic compounds was prepared by cyclization of the 2N-substituted-6-bromo-3-oxo(amino)-1,2,4-triazin-5(4H)-ones with 2-aminobenzothiol. The structure of bioactive tricyclic glycosides, obtained earlier by the simplified silylic method, is confirmed, as well as expedience and adequacy of this method for directed glycosylation of the triazine bearing tricyclic bases.

Keywords: condensed 1,2,4-triazine, tricyclic nucleoside analogues.

И. В. Алексеева, Л. И. Пальчиковская, Л. С. Усенко, В. Г. Костина

Трициклическая 1,2,4-триазинсодержащая гетеросистема: направленный синтез новых биологически активных соединений

Резюме

Циклизацей N2-замещенных 6-бром-3-оксо(амино)-1,2,4-триазин-5-онов с орто-аминотиофенолом синтезирована и исследована новая серия трициклических гетероароматических соединений. Подтверждена структура биологически активных трициклических гликозидов, полученных ранее упрощенным методом силильной конденсации, и доказана целесообразность и адекватность использования последнего для направленного гликозилирования триазинсодержащих трициклических оснований.

Ключевые слова: конденсированный 1,2,4-триазин, трициклические аналоги нуклеозидов.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева И. В., Пальчиковська Л. Г., Рибалко С. Л., Усенко Л. С., Кобко О. С., Попова Л. А., Дядюн С. Т., Швед А. Д. Нуклеозиди з трициклическим агліконом. Рибонуклеозиди конденсованого 1,2,4-триазину – синтез і протигерпетична активність // Біополімери і клітина.–2006.–**22**, № 6.–С. 468–474.
2. Zagrodnya S., Nesterova N., Alexeeva I., Palchikovskaya L., Baranova G., Kobko A., Golovan A. Studying of anti Epstein-Barr virus activity of new triazine bearing tricyclic bases and their N-glycosidic derivatives // Abstract of 19th Int. Conf. on Antiviral Research (Puerto Rico, May 7–11, 2006).–San Juan, 2006.–P. A69–A70.
3. Novacek A. N-Substitution of 5-bromo-6-azauracil and 5-bromouracil // Collect. Czech. Chem. Commun.–1971.–**36**.–P. 1964–1972.
4. Radel K. J., Atwood J. L., Paudler W. W. Bromination of some 1,2,4-triazine 2-oxides // J. Org. Chem.–1978.–**43**.–P. 2514–2517.
5. Heinisch L. Synthese substituierter s-Triazolo[3,4-f]as.Triazine // J. Prakt. Chemie.–1974.–**316**.–S. 667–678.
6. Алексеева И. В., Сидоров Г. В., Шаламай А. С., Тарнавский С. С., Мясоєдов Н. Ф., Коваль Н. М., Чернецкий В. П. Синтез тритиймеченных 6-азауридина и 6-азациитидина // Методы молекулярной биологии: Сб. науч. тр.–Киев: Наук. думка, 1986.–С. 52–58.
7. Алексеева И. В., Пальчиковська Л. Г., Усенко Л. С., Костіна В. Г. 5-Амінозаміщені триазинові нуклеозиди та їхні фуранідильні аналоги: синтез і первинний скринінг на клітинних моделях пухлин // Біополімери і клітина.–2005.–**21**, № 2.–С. 174–179.
8. Lin K. J., Jones R. J., Matteucci M. Tricyclic 2-deoxycytidine analogs: Syntheses and incorporation into oligodeoxynucleotides which have enhanced binding to complementary RNA // J. Amer. Chem. Soc.–1995.–**117**.–P. 3873–3874.
9. Sandin P., Wilhelmsson L. M., Lincoln P., Powers V. E. C., Braun T., Albinsson B. Fluorescent properties of DNA base analogue tC upon incorporation into DNA – negligible influence of neighbouring bases on fluorescence quantum yield // Nucl. Acids Res.–2005.–**33**.–P. 5019–5025.
10. Rist M. J., Marino J. P. Fluorescent nucleotide base analogs as probes of nucleic acid structure, dynamics and interactions // Curr. Org. Chem.–2002.–**6**.–P. 775–793.
11. Berry D. A., Jung K. Y., Wise D. S., Sercel A. D., Pearson W. H., Mackie H., Randolph J. B., Somers R. L. Pyrrolo-dC and pyrrolo-C: fluorescent analogs of cytidine and 2-deoxycytidine for the study of oligonucleotides // Tetrahedron Lett.–2004.–**45**.–P. 2457–2461.
12. Nelson R. G., Rosowsky A. Dicyclic and tricyclic diaminopyrimidine derivatives as potent inhibitors of *Cryptosporidium parvum* dihydrofolate reductase: structure-activity and structure-selectivity correlations // Antimicrob. Agents and Chemother.–2001.–**45**.–P. 3293–3303.
13. Da Settimo F., Primofiore G., Da Sattino A., La Motta C., Taliani S., Simorini F., Novellino E., Greco G., Lavecchia A., Boldrini E. [1,2,4]Triazino[4,3-a]benzimidazole acetic acid derivatives; a new class of selective aldose reductase inhibitors // J. Med. Chem.–2001.–**44**.–P. 4359–4369.
14. Berenyi E., Benko P., Pallos L. Condensed as.Triazines, III. Synthesis of a new heterocyclic system, the derivatives of as.-Triazino[6,5-c]quinoline // Acta Chim. (Budapest).–1976.–**90**.–P. 395–397.
15. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов – М.: Химия, 1985.–278 с.

УДК 547.863.73:542.953

Надійшла до редакції 08.07.08