

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ С ФРАГМЕНТАМИ 1,3,5-ТРИАЗИНА И ГИДРОХИНОЛИНА**

До Ван Куи, Фунг Тхи Чинь, Н.В. Столповская, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев

До Ван Куи, Фунг Тхи Чинь, Надежда Владимировна Столповская (ORCID 0000-0002-1819-6414)\*, Андрей Юрьевич Потапов (ORCID 0000-0001-8084-530X), Хидмет Сафарович Шихалиев (ORCID 0000-0002-6576-0305)

Кафедра органической химии, Воронежский государственный университет, Университетская пл., 1, Воронеж, Российская Федерация, 394018

E-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru, gusnv@yandex.ru\*

*Предложен метод синтеза гибридных молекул на платформе 1,3,5-триазина, содержащих фармакофорные фрагменты 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина, 4-арил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, индолина и пиперидина. Полученные соединения являются перспективными для изучения их биологического действия. Метод синтеза включает взаимодействие индолин-1-илимидогуанидина и пиперидин-1-илимидогуанидина с сероуглеродом с образованием 4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола и 4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола, соответственно. 4-Амино-6-*R*-1,3,5-триазин-2-тиолы имеют два нуклеофильных центра: амино- и меркаптогруппу, поэтому могут быть введены в последующие реакции с электрофильными реагентами, например, алкилгалогенидами. При их алкилировании *N*-хлорацетилпроизводными гидрохинолинов образуются гибридные гетероциклические матрицы: 2-((4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4-триметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-оны, 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4-триметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-оны, 2-((4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-арил-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-оны и 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(4-(4-арил-2,2,4-триметил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-оны. Структура полученных соединений охарактеризована методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием, а также <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии. Для соединений, имеющих в своей структуре фрагмент дигидрохинолина, характерным является синглет СН-протона пиридинового цикла гидрохинолинового фрагмента, который виден в области 5,56-5,61 м.д. В свою очередь в спектрах соединений с фрагментом тетрагидрохинолина присутствует характеристический сигнал СН<sub>2</sub>-группы гидропиридинового цикла хинолинового фрагмента в виде двух наборов мультиплетов при 0,99-1,09 и 1,61-1,71 м.д. Наличие в молекулах нескольких фармакофорных фрагментов обуславливает высокую вероятность проявления биологической активности. На примере 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4-триметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-онов продемонстрирована антикоагулянтная активность, обусловленная ингибирующим действием в отношении фактора свертываемости крови Ха. В ходе проведенных исследований получена серия новых гибридных молекул на платформе 1,3,5-триазина, содержащих дополнительно линейно связанные гидрохинолиновый и индолиновый (пиперидиновый) циклы. Проведен первичный скрининг антикоагулянтной активности, показана умеренная активность 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4-триметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-онов в отношении фактора свертываемости Ха.*

**Ключевые слова:** гибридные молекулы, 1,3,5-триазин, гидрохинолин, алкилирование, антикоагулянты

## SYNTHESIS OF NEW HYBRID MOLECULES WITH 1,3,5-TRIAZINE AND HYDROQUINOLINE MOIETIES

Do Van Quy, Phung Thi Chinh, N.V. Stolpovskaya, A.Yu. Potapov, Kh.S. Shikhaliev

Do Van Quy, Phung Thi Chinh, Nadezhda V. Stolpovskaya (ORCID 0000-0002-1819-6414)\*, Andrey Yu. Potapov (ORCID 0000-0001-8084-530X), Khidmet S. Shikhaliev (ORCID 0000-0002-6576-0305) Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Universitetskaya sq., 1, Voronezh, 394018, Russia  
E-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru, gusnv@yandex.ru\*

*The article describes a method for the synthesis of hybrid molecules based on the 1,3,5-triazine platform and containing additional pharmacophore fragments of 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline, 4-aryl-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, indoline or piperidine. The obtained compounds are promising for studying their biological action. The described synthesis method includes the interaction of indolin-1-ylimidoguanidine and piperidine-1-ylimidoguanidine with carbon disulfide to form 4-amino-6-(indolin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-thiol and 4-amino-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-thiol, respectively. 4-Amino-6-R-1,3,5-triazine-2-thiols have two nucleophilic centers: an amino and a mercapto group, so they can be introduced in subsequent reactions with electrophilic reagents such as alkyl halides. Alkylation of the latter with N-chloroacetyl derivatives of hydroquinolines gives hybrid heterocyclic matrices: 2-((4-amino-6-(indolin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)thio)-1-(2,2,4-trimethylquinolin-1(2H)-yl)ethan-1-ones, 2-((4-amino-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)thio)-1-(2,2,4-trimethylquinolin-1(2H)-yl)ethan-1-ones, 2-((4-amino-6-(indolin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)thio)-1-(4-(4-aryl-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)ethan-1-ones and 2-((4-amino-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)thio)-1-(4-(4-aryl-2,2,4-trimethyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)ethan-1-ones. The structure of the obtained compounds was characterized by high performance liquid chromatography with mass spectrometry, as well as by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. For the compounds with the dihydroquinoline fragment in their structure, the singlet of the CH proton of the pyridine cycle of the hydroquinoline fragment, which is visible in the 5.56-5.61 ppm region, is characteristic. In turn, in the spectra of compounds with the tetrahydroquinoline fragment, there is a characteristic signal of the CH<sub>2</sub> group of the dihydropyridine cycle of the quinoline fragment in the form of two sets of multiplets at 0.99-1.09 and 1.61-1.71 ppm. The presence of several pharmacophore fragments in the molecules determines the high probability of their biological activity. The anticoagulant activity of 2-((4-amino-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)thio)-1-(2,2,4-trimethylquinolin-1(2H)-yl)ethan-1-ones due to their inhibitory effect on blood coagulation factors Xa is described. A series of new hybrid molecules on the platform of 1,3,5-triazine containing additionally linearly linked hydroquinoline and indoline (piperidine) cycles was obtained in the course of this research. Initial screening of anticoagulant activity was performed and moderate activity of 2-((4-amino-6-(piperidin-1-yl)-1,3,5-triazine-2-yl)thio)-1-(2,2,4-trimethylquinolin-1(2H)-yl)ethane-1-ones against coagulation factor Xa was shown.*

**Key words:** hybrid molecules, 1,3,5-triazine, hydroquinoline, alkylation, anticoagulants

### Для цитирования:

До Ван Куи, Фунг Тхи Чинь, Столповская Н.В., Потапов А.Ю., Шихалиев Х.С. Синтез новых гибридных молекул с фрагментами 1,3,5-триазина и гидрохинолина. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 4. С. 17–26. DOI: 10.6060/ivkkt.20236604.6802.

### For citation:

Do Van Quy, Phung Thi Chinh, Stolpovskaya N.V., Potapov A.Yu., Shikhaliev Kh.S. Synthesis of new hybrid molecules with 1,3,5-triazine and hydroquinoline moieties. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2023. V. 66. N 4. P. 17–26. DOI: 10.6060/ivkkt.20236604.6802.

## ВВЕДЕНИЕ

При разработке новых биологически активных соединений активно используется концепция гибридизации, основанная на сочетании в одной молекуле нескольких фармакофорных циклов. Объединение в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов может привести к усилению биологического действия [1-4]. Циклы гидрохинолина и 1,3,5-триазина являются привилегированными каркасами для получения веществ с широким спектром биологической активности [2-26].

Производные хинолина встречаются среди большого числа соединений, обладающих антималярийным, противовирусным, нейропротекторным, противомикробным и антиоксидантным действием [6-16]. Особенно необходимо отметить антикоагулянтную активность соединений, содержащих гидрохинолиновый каркас [20-25]. Цикл 1,3,5-триазина входит в структуру соединений, обладающих противораковой, противовирусной, антимикробной, кардиопротекторной, противовоспалительной, противотуберкулезной, антималярийной, антиоксидантной и другими видами активности [10, 17-19].

На основе этих циклов внедрены в практику различные лекарственные препараты. Производные 1,3,5-триазина: алмитрин – стимулятор дыхания, ирсогладин – ингибитор фосфодиэстеразы, алтретамин – противоопухолевое средство. Производные гидрохинолина: моксифлоксацин, цiproфлоксацин и другие препараты фторхинолонового ряда – антибактериальные средства, цилостазол – сосудорасширяющее, антиагрегантное и антитромботическое средство, аргатробан – прямой ингибитор тромбина и т.д.

Кроме того, эти гетероциклы широко используются в качестве регуляторов роста растений [27-30].

Нужно сказать, что на данный момент имеются сведения об антималярийной [2, 18, 31-34], антипаразитарной [18], антибактериальной и противогрибковой [18, 35] активности гибридных молекул, сочетающих в своей структуре хинолиновый и 1,3,5-триазиновый циклы.

Таким образом, сочетание в молекуле структурных фрагментов 1,3,5-триазина, гидрохинолина и дополнительного фармакофорного гетероцикла является перспективным вариантом для получения новых соединений с потенциальной биологической активностью.

Цель данной работы заключалась в разработке двухстадийного метода синтеза гибридных 1,3,5-триазинов, заключающегося в проведении

последовательно циклизации индолин(пиперидин)-1-илимидогуанидинов с сероуглеродом и алкилировании полученных 1,3,5-триазин-2-тиолов N-хлорацетилпроизводными гидрированными хинолинов, а также в первичной оценке антикоагулянтного действия синтезированных соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реакцией индолин-1-илимидогуанидина и пиперидин-1-илимидогуанидина с сероуглеродом получены 4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол и 4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол, которые далее были введены в реакцию S-алкилирования N-хлорацетилпроизводными гидрохинолинов. В результате получена серия новых гибридных молекул, содержащих 1,3,5-триазинный, гидрохинолиновый, индолиниловый (пиперидиновый) фрагменты. Структура всех полученных соединений охарактеризована данными ВЭЖХ/МС-анализа, ЯМР-спектроскопии. На примере двух соединений продемонстрирована антикоагулянтная активность. Для исследования ингибирования тромбина, а также факторов свертывания Ха и ХаIa различными соединениями исследовали кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ.

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F254 (элюент – хлороформ, метанол, этилацетат, и их смеси), проявление хроматограмм – в УФ-свете. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP30. Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР записаны на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц, соответственно) при 20 °С в ДМСО- $d_6$  относительно  $\text{Me}_4\text{Si}$  в импульсном Фурье-режиме. В качестве стандарта использованы сигналы остаточных протонов ДМСО- $d_6$  –  $\delta_{\text{H}}$  2,50 м. д. ВЭЖХ/МС-анализ осуществляли на хроматографе Agilent Infinity 1260 с МС интерфейсом Agilent 6230 TOF LC/MS. Условия разделения: подвижная фаза – 0,1% муравьиная кислота в  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ , элюирование градиентное, колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4,6×50 мм, 2,7 мкм), термостат 23-28 °С, скорость потока 0,3-0,4 мл/мин, ионизация электрораспылением (капилляр-3,5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). Все соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, ВЕКТОН).

Антикоагулянтную активность исследовали в Центре коллективного пользования ЦГП ФХФ РАН «Современные методы экспериментальной биофизики». Для исследования ингибирования тромбина и факторов свертывания Ха и XIa различными соединениями исследовали кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Ха использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·2HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), для фактора XIa субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA·HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), для тромбина был использован субстрат Tos-Gly-Pro-Arg-NH-Ph [36].

**4-Амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол (IIa)**

К раствору 0,56 г (10 ммоль) KOH в 50 мл этанола добавили 2,03 г (10 ммоль) индолин-1-илимидогуанидина (Ia) и 0,84 г (11 ммоль) сероуглерода. Смесь кипятили 10 ч. Реакционную массу вылили в 150 мл воды и прилили 0,95 мл (10 ммоль) 33% HCl. Выпавший осадок отфильтровали, высушили и использовали в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. Выход 1,98 г (81%), порошок белого цвета, Т.пл. = 252-254 °С. Для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>S вычислено 246,0808 [M+H]<sup>+</sup>, найдено 246,0812 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 3,01-3,12 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 3,99-4,08 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 5,20 уш. с (3H, SH+NH<sub>2</sub>), 6,81-7,21 м (3H, CH<sub>аром.</sub>), 8,45 м (1H, CH<sub>аром.</sub>).

**4-Амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол (IIb)**

Получали аналогично из 1,69 г (10 ммоль) пиперидин-1-илимидогуанидина Ib. Выход 1,29 г (61%), порошок белого цвета, Т.пл. = 255-257 °С. Для C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>S вычислено 212,0965 [M+H]<sup>+</sup>, найдено 212,0971 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,43-1,51 м (4H, 2CH<sub>2</sub>пиперидин.), 1,57-1,65 м (2H, CH<sub>2</sub>пиперидин.), 3,63-3,79 м (4H, 2CH<sub>2</sub>пиперидин.), 5,25 уш. с (3H, SH+NH<sub>2</sub>).

**2-[(4-Амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-(2,2,4,6-тетраметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (IVa)**

К раствору 0,25 г (1 ммоль) 4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола (IIa) в 20 мл метанола прилили 0,35 мл метилата натрия в виде 3M раствора в метаноле (1,05 ммоль). Метанол отогнали на ротаторном испарителе. Образовавшуюся натриевую соль триазинтиола растворили в 10 мл ДМА и добавили 0,26 г (1 ммоль) N-хлорацетил-2,2,4,6-тетраметил-1,2-дигидрохинолина (IIIa). Ре-

акционную массу вылили в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси ИПС-диоксан. Выход 0,23 г (50%), порошок белого цвета, Т.пл. = 172-174 °С. Для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>OS вычислено 473,2119 [M+H]<sup>+</sup>, найдено 473,2122 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,37 с (6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>хинолин.), 1,93 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>хинолин.), 2,26 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>хинолин.), 2,98-3,02 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 3,62-3,67 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 4,16 с (2H, COCH<sub>2</sub>), 5,56 с (1H, CH<sub>хинолин.</sub>), 6,91-7,08 м (6H, CH<sub>аром.</sub>), 7,19 д (1H, CH<sub>аром.</sub>, J = 7,9), 7,88 уш. с (1H NH), 8,33 уш. с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО, δ, м.д.): 17,8, 20,9, 26,4, 26,7, 35,8, 47,8, 58,1, 66,7, 116,9, 122,8, 123,6, 124,1, 125,2, 127,3, 127,7, 128,4, 128,7, 133,0, 133,8, 134,6, 135,7, 142,5, 165,2, 170,8, 176,1, 178,2.

**2-[(4-Амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-(2,2,4,7-тетраметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (IVb)**

Получали аналогично из 0,26 г (1 ммоль) N-хлорацетил-2,2,4,7-тетраметил-1,2-дигидрохинолина (IIIb). Выход 0,35 г (73%), порошок белого цвета, Т.пл. = 170-172 °С. Для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>OS вычислено 473,2119 [M+H]<sup>+</sup>, найдено 473,2117 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1,37 с (6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>хинолин.), 1,94 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>хинолин.), 2,26 с (3H, 7-CH<sub>3</sub>хинолин.), 2,95-3,13 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 3,63-3,69 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 4,16 с (2H, COCH<sub>2</sub>), 5,57 с (1H, CH<sub>хинолин.</sub>), 6,91-7,21 м (7H, CH<sub>аром.</sub>), 7,91 уш. с (1H NH), 8,32 уш. с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (ДМСО, δ, м.д.): 17,8, 20,9, 26,4, 26,7, 35,8, 47,8, 58,1, 66,7, 122,8, 123,6, 124,1, 125,2, 127,3, 127,7, 128,4, 128,7, 133,0, 134,6, 135,7, 138,2, 142,5, 149,2, 165,2, 170,7, 176,1, 178,9.

**2-[(4-Амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-(2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (IVc)**

Получали аналогично из 0,36 г (1 ммоль) N-хлорацетил-2,2,4-тетраметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрогидрохинолина (IIIc). Выход 0,42 г (70%), порошок белого цвета, Т.пл. = 228 - 230 °С. Для C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>OS вычислено 571.2043 [M+H]<sup>+</sup>, найдено 571.2037 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ, м.д., J/Гц): 1.01-1.03 м (1H, CH<sub>2</sub>хинолин.), 1.06 с (3H, 2-CH<sub>3</sub>хинолин.), 1.26 с (3H, 2-CH<sub>3</sub>хинолин.), 1.55 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>хинолин.), 1.65-1.69 м (1H, CH<sub>2</sub>хинолин.), 2.95-3.13 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 3.51-3.54 м (2H, CH<sub>2</sub>индолин.), 3.99 с (2H, COCH<sub>2</sub>), 6.86-7.49 м (12H, CH<sub>аром.</sub>), 7.82 уш. с (1H NH), 8.33 уш. с (1H, NH). Из-за плохой растворимости спектр <sup>13</sup>C ЯМР зарегистрировать не удалось.

**2-[(4-Амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио]-1-(2,2,4,6-тетраметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (Va)**

Получали аналогично из 0,21 г (1 ммоль) 4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола (IIb) и 0,26 г (1 ммоль) 0,01 моль N-хлорацетил-

2,2,4,6-тетраметил-1,2-дигидрохинолина (**IIIa**). Выход 0,20 г (46%), порошок белого цвета, Т.пл. = 188-190 °С. Для  $C_{23}H_{30}N_6OS$  вычислено 439,2276  $[M+H]^+$ , найдено 439,2272  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,19-1,48 м (10H,  $2CH_2$ пиперидин., +  $C(CH_3)_2$ хинолин.), 1,49-1,54 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 1,93 с (3H, 4- $CH_3$ хинолин.), 2,26 с (3H, 6- $CH_3$ хинолин.), 3,25-3,42 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 3,48-3,64 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 4,05 с (2H,  $COCH_2$ ), 5,60 с (1H,  $CH$ хинолин.), 6,48 уш. с (1H NH), 6,64 уш. с (1H, NH), 6,91 д (1H,  $CH_{аром.}$ , J = 7,7), 6,97 д (1H,  $CH_{аром.}$ , J = 7,7), 7,06 с (1H,  $CH_{аром.}$ ).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 17,8, 20,9, 24,5 (x2), 25,8, 26,4 (x2), 35,7, 43,8, 58,1 (x2), 123,6, 124,2, 127,6, 128,2, 128,6, 133,7, 134,5, 135,7, 162,7, 165,5, 170,7, 177,9.

2-[(4-Амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тиол]-1-(6-метокси-2,2,4-триметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (**Vb**)

Получали аналогично из 0,21 г (1 ммоль) 4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола (**IIb**) и 0,28 г (1 ммоль) 0,01 моль N-хлорацетил-6-метокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (**IIIд**). Выход 0,30 г (66%), порошок белого цвета, Т.пл. = 182-184 °С. Для  $C_{23}H_{30}N_6O_2S$  вычислено 455,2225  $[M+H]^+$ , найдено 455,2227  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,24-1,48 м (10H,  $2CH_2$ пиперидин. +  $C(CH_3)_2$ хинолин.), 1,51-1,55 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 1,94 с (3H, 4- $CH_3$ хинолин.), 3,29-3,39 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 3,51-3,59 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 3,73 с (3H,  $OCH_3$ хинолин.), 4,04 с (2H,  $COCH_2$ ), 5,61 с (1H,  $CH$ хинолин.), 6,50 уш. с (1H NH), 6,63 уш. с (1H, NH), 6,73-6,78 м (2H,  $CH_{аром.}$ ), 6,99 д (1H,  $CH_{аром.}$ , J = 8,6).  $^{13}C$  ЯМР (ДМСО,  $\delta$ , м.д.): 17,8, 24,5 (x2), 25,7, 26,3 (x2), 35,7, 43,8, 55,7, 58,1 (x2), 109,5, 112,2, 125,0, 127,6, 129,2, 130,2, 136,6, 157,1, 165,5, 165,6, 170,2, 177,9.

2-[(4-Амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тиол]-1-(2,2,4-триметил-4-(4-хлорфенил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)этан-1-он (**Vc**)

Получали аналогично из 0,21 г (1 ммоль) 4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиола (**IIb**) и 0,36 г (1 ммоль) N-хлорацетил-2,2,4-тетраметил-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**IIIc**). Выход 0,36 г (67%), порошок белого цвета, Т.пл. = 220-222 °С. Для  $C_{28}H_{33}ClN_6OS$  вычислено 537,2199  $[M+H]^+$ , найдено 537,2202  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0,99-1,01 м (1H,  $CH_2$ хинолин.), 1,07 с (3H, 2- $CH_3$ хинолин.), 1,21-1,31 м (4H,  $2CH_2$ пиперидин.), 1,26 с (3H, 2- $CH_3$ хинолин.), 1,49-1,53 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 1,56 с (3H, 4- $CH_3$ хинолин.), 1,62-1,68 м (1H,  $CH_2$ хинолин.), 3,15-3,19 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 3,49-3,54 м (2H,  $CH_2$ пиперидин.), 3,85 с (2H,  $COCH_2$ ), 6,63 уш. с (1H NH), 6,84 уш. с (1H,

NH), 7,02-7,49 м (8H,  $CH_{аром.}$ ). Из-за плохой растворимости спектр  $^{13}C$  ЯМР зарегистрировать не удалось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Бигуанидины и их замещенные аналоги являются перспективными субстратами для формирования 2,4-диамино-1,3,5-триазинового цикла. К формированию кольца 1,3,5-триазина приводят реакции бигуанидинов с моноэлектрофилами, например, карбонильными соединениями [37,38], сложными эфирами [39-41], галогенангидридами [42] и другими производными карбоновых кислот. В реакции бигуанидов с сероуглеродом происходит формирование 4,6-диамино-1,3,5-триазин-2-тиолов. Использование N-арилбигуанидов приводит к образованию двух изомерных триазинов за счет участия в циклизации разных атомов азота бигуанидина [43]. Однако, при введении в реакцию N,N-дизамещенных бигуанидинов возможно образование только одного изомера.

Исходные 4-амино-6-(индолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол **IIa** и 4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-тиол **IIb** получали взаимодействием сероуглерода с соответствующими имидагуанидинами **Ia-b** (рис. 1). Выбор полиазанулеофилов **Ia-b** обусловлен наличием в их структуре фармакофорных фрагментов индолина или пиперидина.

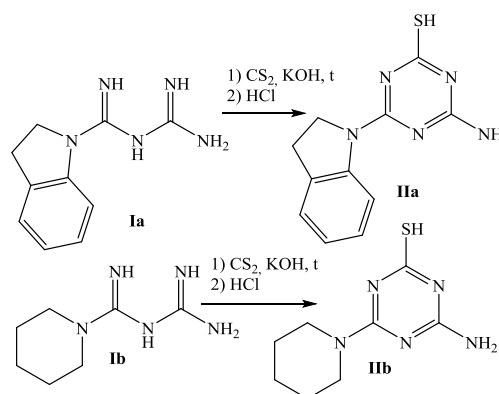


Рис. 1. Схема синтеза 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолов **II a-b**

Fig. 1. Scheme of the synthesis of 4-amino-6-R-1,3,5-triazine-2-thiols **II a-b**

Соединения **Ia-b** получали по известным методикам [44, 45]. Структура соединений **IIa-b** подтверждена данными  $^1H$  ЯМР-спектроскопии.

4-Амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолы **II a-b** имеют два нуклеофильных центра: амино- и меркаптогруппу, поэтому могут быть введены в последующие реакции с электрофильными реагентами,

например, алкилгалогенидами. Для получения гибридных молекул в качестве алкилирующих агентов были использованы N-хлорацетилпроизводные гидрохинолинов **IIIa-d**. Последние широко используются в синтезе разнообразных гетероциклических матриц, содержащих гидрохинолиновый заместитель [46, 47]. Соединения **IIIa-d** получали по известной методике [47].

Было установлено, что алкилирование 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолов **II a-b** N-хлорацетилпроизводными гидрохинолинов **IIIa-d** протекает только по более нуклеофильному атому серы, не затрагивая аминогруппу (рис. 2).

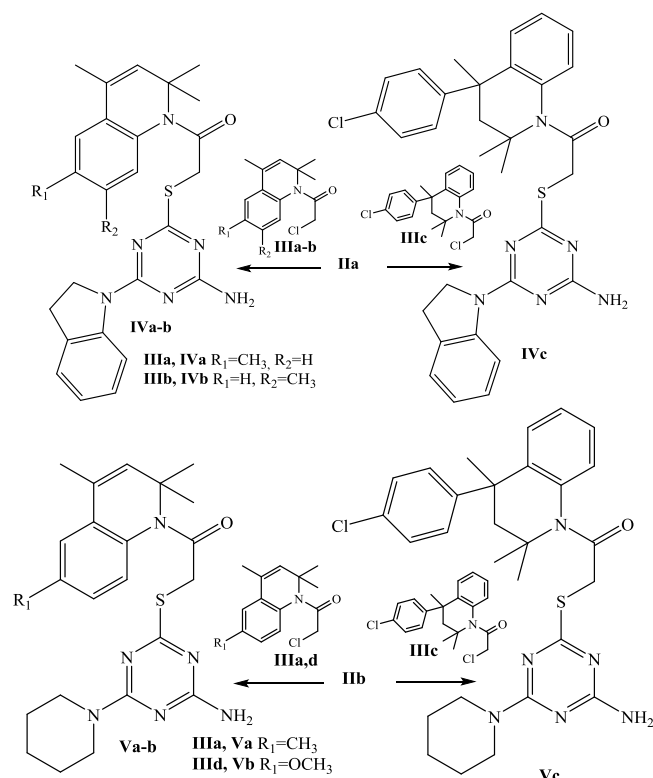


Рис. 2. Схема алкилирования 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолов **II a-b**

Fig. 2. Scheme of the alkylation reaction of 4-amino-6-R-1,3,5-triazine-2-thiols **II a-b**

Структура соединений **IV-V** подтверждена методами  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР присутствуют характеристические синглеты группы  $\text{SCH}_2$  в области 4,04-4,16 м.д., сигналы аминогруппы видны в виде двух уширенных синглетов в области 6,48-6,64 м.д. для соединений **Va-c** и при 7,88-8,43 м.д. для соединений **IVa-c**. Сигналы ароматических протонов хинолинового и индолинового циклов видны в области 6,73-7,49 м.д. В спектрах присутствуют так же сигналы протонов заместителей в гидрохинолиновом

фрагменте, а также мультиплеты  $\text{CH}_2$ -групп индолинового (пиперидинового) циклов в соответствующих областях. Для соединений **IVa-b** и **Va-b** характеристическим является синглет  $\text{CH}$ -протона пиридинового цикла гидрохинолинового фрагмента, который виден в области 5,56-5,61 м.д. В свою очередь в спектрах соединений **IVc** и **Vc** присутствует характеристический сигнал  $\text{CH}_2$ -группы гидропиридинового цикла хинолинового фрагмента в виде двух наборов мультиплетов при 0,99-1,09 и 1,61-1,71 м.д. Также в этом случае положение сигналов геминальных метильных групп значительно отличаются друг от друга, синглеты этих протонов видны при 1,06 и 1,28 м.д. Синглет метильной группы в 4-ом положении смещается в область более сильного поля и виден при 1,51 м.д., в то время, как в спектрах соединений **IVa-b** синглет этой метильной группы виден при 1,93-1,94 м.д.

Для соединений **Va-b** проведено исследование антикоагулянтной активности на панели факторов свертывания крови. Осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью определения относительной ингибирующей активности в отношении тромбина и факторов свертывания Ха и XIa. Как оказалось, соединения не проявляют ингибирующей активности в отношении тромбина и фактора XIa, однако умеренно ингибируют фактор Ха (таблица). То есть исследуемая матрица может быть перспективной для создания селективных ингибиторов фактора Ха за счет оптимизации ее структуры.

Таблица

Активность тромбина и факторов Ха и XIa в присутствии полученных соединений Va-b по отношению к активности в их отсутствие, %

Table. Activity of thrombin and factors Xa and XIa in the presence of obtained Va-b compounds versus activity in their absence, %

Соед.	Тромбин	Фактор Ха	Фактор XIa
<b>Va</b>	96±1,6	57±0,8	83±0,2
<b>Vb</b>	98±1,3	726±4,8	96±2,0

## ВЫВОДЫ

В ходе проведенных исследований получена серия новых гибридных молекул на платформе 1,3,5-триазина, содержащих дополнительно линейно связанные гидрохинолиновый и индолиновый (пиперидиновый) циклы. Проведен первичный скрининг антикоагулянтной активности, показана умеренная активность 2-((4-амино-6-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)тио)-1-(2,2,4-триметилхинолин-1(2H)-ил)этан-1-онов в отношении фактора свертываемости Ха.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2023-2025 годы, проект № FZGU-2023-0009.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования ЦТП ФХФ РАН «Современные методы экспериментальной биофизики» и к.б.н. Подоплеловой Н.А. за изучение антикоагулянтной активности синтезированных соединений (<http://www.ctppcp.ru/ru/pages/%D0%A6%D0%9A%D0%9F>).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The study received financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of State Contract with universities regarding scientific research in 2023–2025, project No. FZGU-2023-0009.

The authors are grateful to the Center for Collective Use for Thermal Physics of the Faculty of Chemical Physics of the RAN "Modern Methods of Experimental Biophysics" and Ph.D. Podoplelova N.A. for studying the anticoagulant activity of the synthesized compounds (<http://www.ctppcp.ru/ru/pages/%D0%A6%D0%9A%D0%9F>).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Accounts Chem. Res.* 2008. V. 41. N 1. P. 69-77. DOI: 10.1021/ar7000843.
2. Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Dua K. Hybrid molecules based on 1,3,5-triazine as potential therapeutics: A focused review. *Drug Develop. Res.* 2020. V. 81. N 7. P. 837-858. DOI: 10.1002/ddr.21704.
3. Desai N., Trivedi A., Pandit U., Dodiya A., Kameswara Rao V., Desai P. Hybrid bioactive heterocycles as potential antimicrobial agents: a review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2016. V. 16. N 18. P. 1500-1526. DOI: 10.2174/1389557516666160609075620.
4. Diab H.M., Salem M.E., Abdelhamid I.A., Elwahy A.H. Synthesis of novel star-shaped molecules based on a 1,3,5-triazine core linked to different heterocyclic systems as novel hybrid molecules. *RSC Adv.* 2020. V. 10. N 72. P. 44066-44078. DOI: 10.1039/D0RA09025E.
5. Guo H., Diao Q.P. 1,3,5-Triazine-azole Hybrids and their Anticancer Activity. *Curr. Top. Med. Chem.* 2020. V. 20. N 16. P. 1481-1492. DOI: 10.2174/1568026620666200310122741.
6. Modapa S., Tusi Z., Sridhar D., Kumar A., Siddiqi M.I., Srivastava K. Search for new pharmacophores for antimalarial activity. Part I: synthesis and antimalarial activity of new 2-methyl-6-ureido-4-quinolinamides. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. N 1. P. 203-221. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.021.
7. Shiraki H., Kozar M.P., Melendez V., Hudson T.H., Ohrt C., Magill A.J., Lin A.J. Antimalarial activity of novel 5-aryl-8-aminoquinoline derivatives. *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. N 1. P. 131-142. DOI: 10.1021/jm100911f.
8. Fakhfakh M.A., Fournet A., Prina E., Mouscadet J.F., Franck X., Hocquemiller R., Figadère B. Synthesis and biological evaluation of substituted quinolines: potential treatment of protozoal and retroviral co-infections. *Bioorg. Med. Chem.* 2003. V. 11. N 23. P. 5013-5023. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.09.007.
9. Massari S., Daelemans D., Manfroni G., Sabatini S., Tabarrini O., Pannecouque C., Cecchetti V. Studies on anti-HIV quinolones: new insights on the C-6 position. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. N 2. P. 667-674. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.056.
10. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev K., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V. New Chemicals Suppressing SARS-CoV-2 Replication in

## REFERENCES

1. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Accounts Chem. Res.* 2008. V. 41. N 1. P. 69-77. DOI: 10.1021/ar7000843.
2. Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Dua K. Hybrid molecules based on 1,3,5-triazine as potential therapeutics: A focused review. *Drug Develop. Res.* 2020. V. 81. N 7. P. 837-858. DOI: 10.1002/ddr.21704.
3. Desai N., Trivedi A., Pandit U., Dodiya A., Kameswara Rao V., Desai P. Hybrid bioactive heterocycles as potential antimicrobial agents: a review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2016. V. 16. N 18. P. 1500-1526. DOI: 10.2174/1389557516666160609075620.
4. Diab H.M., Salem M.E., Abdelhamid I.A., Elwahy A.H. Synthesis of novel star-shaped molecules based on a 1,3,5-triazine core linked to different heterocyclic systems as novel hybrid molecules. *RSC Adv.* 2020. V. 10. N 72. P. 44066-44078. DOI: 10.1039/D0RA09025E.
5. Guo H., Diao Q.P. 1,3,5-Triazine-azole Hybrids and their Anticancer Activity. *Curr. Top. Med. Chem.* 2020. V. 20. N 16. P. 1481-1492. DOI: 10.2174/1568026620666200310122741.
6. Modapa S., Tusi Z., Sridhar D., Kumar A., Siddiqi M.I., Srivastava K. Search for new pharmacophores for antimalarial activity. Part I: synthesis and antimalarial activity of new 2-methyl-6-ureido-4-quinolinamides. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. N 1. P. 203-221. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.021.
7. Shiraki H., Kozar M.P., Melendez V., Hudson T.H., Ohrt C., Magill A.J., Lin A.J. Antimalarial activity of novel 5-aryl-8-aminoquinoline derivatives. *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. N 1. P. 131-142. DOI: 10.1021/jm100911f.
8. Fakhfakh M.A., Fournet A., Prina E., Mouscadet J.F., Franck X., Hocquemiller R., Figadère B. Synthesis and biological evaluation of substituted quinolines: potential treatment of protozoal and retroviral co-infections. *Bioorg. Med. Chem.* 2003. V. 11. N 23. P. 5013-5023. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.09.007.
9. Massari S., Daelemans D., Manfroni G., Sabatini S., Tabarrini O., Pannecouque C., Cecchetti V. Studies on anti-HIV quinolones: new insights on the C-6 position. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. N 2. P. 667-674. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.11.056.
10. Sulimov A., Ilin I., Kutov D., Shikhaliev K., Shcherbakov D., Pyankov O., Stolpovskaya N., Medvedeva S., Sulimov V. New Chemicals Suppressing SARS-CoV-2 Replication in

- Cell Culture. *Molecules*. 2022. V. 27. N 17. P. 5732. DOI: 10.3390/molecules27175732.
11. **Fu H.G., Li Z.W., Hu X.X., Si S.Y., You X.F., Tang S., Wang Y.X., Song D.Q.** Synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives as a novel class of broad-spectrum antibacterial agents. *Molecules*. 2019. V. 24. N 3. P. 548. DOI: 10.3390/molecules24030548.
  12. **Malghani Z., Khan A.U., Faheem M., Danish M.Z., Nadeem H., Ansari S.F., Maqbool M.** Molecular docking, antioxidant, anticancer and antileishmanial effects of newly synthesized quinoline derivatives. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2020. V. 20. N 13. P. 1516-1529. DOI: 10.2174/1871520620666200516145117.
  13. **Kartsev V., Shikhaliev K.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin M.Y., Sokovic M.** Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 175. P. 201-214. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.046.
  14. **Kryl'skii E.D., Chupandina E.E., Popova T.N., Shikhaliev K.S., Medvedeva S.M., Verevkin A.N., Mittova V.O.** 1-Benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline exerts a neuroprotective effect and normalises redox homeostasis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion. *Metabolic Brain Disease*. 2022. V. 37. N 4. P. 1271-1282. DOI: 10.1007/s11011-022-00928-3.
  15. **Medvedeva S.M., Shikhaliev K.S.** Synthesis of 4,5-dihydro-1H-[1,2]dithiolo[3,4-c]quinoline-1-thione derivatives and their application as protein kinase inhibitors. *Molecules*. 2022. V. 27. N 13. P. 4033. DOI: 10.3390/molecules27134033.
  16. **Kryl'skii E.D., Sinitsyna D.A., Popova T.N., Shikhaliev K.S., Medvedeva S.M., Matasova L.V., Mittova V.O.** The new antioxidant 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline has a protective effect against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *J. Biomed. Res.* 2022. V. 36. N 6. P. 423-434. DOI: 10.7555/JBR.36.20220098.
  17. **Van Quy D., Van Hung N., Stolpovskaya N., Kruzhilin A., Olshannikova S.S., Holyavka M., Shikhaliev K.** An efficient synthesis of novel 4-aryl-2-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6(2H)-ones and their antibacterial activity. *Molbank*. 2022. V. 2022. N 3. P. M1417. DOI: 10.3390/M1417.
  18. **Singh S., Mandal M.K., Masih A., Saha A., Ghosh S.K., Bhat H.R., Singh U.P.** 1,3,5-Triazine: A versatile pharmacophore with diverse biological activities. *Archiv der Pharmazie*. 2021. V. 354. N 6. P. 2000363. DOI: 10.1002/ardp.202000363.
  19. **Lim F.P.L., Dolzhenko A.V.** 1,3,5-Triazine-based analogues of purine: From isosteres to privileged scaffolds in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 85. N 6. P. 371-390. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.112.
  20. **Tashchilova A., Podoplelova N., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Pantelev M., Sulimov V.** New blood coagulation factor XIIa inhibitors: molecular modeling, synthesis, and experimental confirmation. *Molecules*. 2022. V. 27. N 4. P. 1234. DOI: 10.3390/molecules27041234.
  21. **Новичихина Н.П., Ашрафова З.Э., Леденева И.В., Подоплелова Н.А., Пantelev M.A., Шихалиев Х.С.** Синтез и антикоагулянтная активность новых функционально замещенных 4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-онов. *Журн. орг. химии*. 2022. Т. 58. № 9. С. 965-974. DOI: 10.31857/S0514749222090051.
  22. **Potapov A.Yu., Paponov B.V., Podoplelova N.A., Pantelev M.A., Polikarchuk V.A., Ledenyova I.V., Stolpovskaya N.V., Kryl'skii D.V., Shikhaliev Kh.S.** Synthesis and study of new 2H-pyranoquinolin-2-one-based inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa. *Izv. Akad. Nauk. Ser.* Cell Culture. *Molecules*. 2022. V. 27. N 17. P. 5732. DOI: 10.3390/molecules27175732.
  11. **Fu H.G., Li Z.W., Hu X.X., Si S.Y., You X.F., Tang S., Wang Y.X., Song D.Q.** Synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives as a novel class of broad-spectrum antibacterial agents. *Molecules*. 2019. V. 24. N 3. P. 548. DOI: 10.3390/molecules24030548.
  12. **Malghani Z., Khan A.U., Faheem M., Danish M.Z., Nadeem H., Ansari S.F., Maqbool M.** Molecular docking, antioxidant, anticancer and antileishmanial effects of newly synthesized quinoline derivatives. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2020. V. 20. N 13. P. 1516-1529. DOI: 10.2174/1871520620666200516145117.
  13. **Kartsev V., Shikhaliev K.S., Geronikaki A., Medvedeva S.M., Ledenyova I.V., Krysin M.Y., Sokovic M.** Appendix A. dithioloquinolinethiones as new potential multitargeted antibacterial and antifungal agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 175. P. 201-214. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.046.
  14. **Kryl'skii E.D., Chupandina E.E., Popova T.N., Shikhaliev K.S., Medvedeva S.M., Verevkin A.N., Mittova V.O.** 1-Benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline exerts a neuroprotective effect and normalises redox homeostasis in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion. *Metabolic Brain Disease*. 2022. V. 37. N 4. P. 1271-1282. DOI: 10.1007/s11011-022-00928-3.
  15. **Medvedeva S.M., Shikhaliev K.S.** Synthesis of 4,5-dihydro-1H-[1,2]dithiolo[3,4-c]quinoline-1-thione derivatives and their application as protein kinase inhibitors. *Molecules*. 2022. V. 27. N 13. P. 4033. DOI: 10.3390/molecules27134033.
  16. **Kryl'skii E.D., Sinitsyna D.A., Popova T.N., Shikhaliev K.S., Medvedeva S.M., Matasova L.V., Mittova V.O.** The new antioxidant 1-benzoyl-6-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline has a protective effect against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *J. Biomed. Res.* 2022. V. 36. N 6. P. 423-434. DOI: 10.7555/JBR.36.20220098.
  17. **Van Quy D., Van Hung N., Stolpovskaya N., Kruzhilin A., Olshannikova S.S., Holyavka M., Shikhaliev K.** An efficient synthesis of novel 4-aryl-2-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6(2H)-ones and their antibacterial activity. *Molbank*. 2022. V. 2022. N 3. P. M1417. DOI: 10.3390/M1417.
  18. **Singh S., Mandal M.K., Masih A., Saha A., Ghosh S.K., Bhat H.R., Singh U.P.** 1,3,5-Triazine: A versatile pharmacophore with diverse biological activities. *Archiv der Pharmazie*. 2021. V. 354. N 6. P. 2000363. DOI: 10.1002/ardp.202000363.
  19. **Lim F.P.L., Dolzhenko A.V.** 1,3,5-Triazine-based analogues of purine: From isosteres to privileged scaffolds in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 85. N 6. P. 371-390. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.112.
  20. **Tashchilova A., Podoplelova N., Sulimov A., Kutov D., Ilin I., Pantelev M., Sulimov V.** New blood coagulation factor XIIa inhibitors: molecular modeling, synthesis, and experimental confirmation. *Molecules*. 2022. V. 27. N 4. P. 1234. DOI: 10.3390/molecules27041234.
  21. **Novichikhina N.P., Ashrafova Z.E., Ledenyova I.V., Podoplelova N.A., Pantelev M.A., Shikhaliev Kh.S.** Synthesis and anticoagulant activity of new functionally substituted 4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-2-ones. *Zhurn. Org. Khim.* 2022. V. 58. N 9. P. 965-974 (in Russian). DOI: 10.31857/S0514749222090051.
  22. **Potapov A.Yu., Paponov B.V., Podoplelova N.A., Pantelev M.A., Polikarchuk V.A., Ledenyova I.V., Stolpovskaya N.V., Kryl'skii D.V., Shikhaliev Kh.S.** Synthesis and study of new 2H-pyranoquinolin-2-one-based inhibitors of blood coagulation factors Xa and XIa. *Izv. Akad. Nauk. Ser.*



- наук. Сер. хим. 2021. Т. 70. № 3. С. 492-497. DOI: 10.1007/s11172-021-3114-6.
23. **Потапов А.Ю., Папонов Б.В., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А., Потапов М.А., Леденева И.В., Столповская Н.В., Шихалиев Х.С.** Синтез 2Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-2-онов, содержащих пиримидиноновый фрагмент и исследование их антикоагулянтной активности на примере ингибирования факторов свертываемости крови Ха и XIa. *Химия гетероцикл. соед.* 2021. Т. 57. № 5. С. 574-580. DOI: 10.1007/s10593-021-02945-z.
  24. **Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev K., Gantseva A., Gantseva E., Podoplelova N., Sulimov V.** Synthesis, docking, and in vitro anticoagulant activity assay of hybrid derivatives of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1H)-one as new inhibitors of factor Xa and factor XIa. *Molecules.* 2020. V. 25. N 8. P. 1889. DOI: 10.3390/molecules25081889.
  25. **Новичихина Н.П., Скопцова А.А., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Козадеров О.А., Леденева И.В., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А., Шихалиев Х.С.** Синтез и антикоагулянтная активность новых этилиденных и спиропроизводных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. *Журн. орг. химии.* 2020. Т. 56. № 9. С. 1376-1384. DOI: 10.1134/S1070428020090080.
  26. **Устинов И.И., Хлытин Н.В., Блохин И.В., Шумский А.Н., Шахкельян И.В., Атрошенко Ю.М., Кобраков К.И.** Взаимодействие гидридного  $\sigma$ -комплекса 5,7-динитро-8-оксихинолина с солями ароматических diazo-соединений. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 11. С. 85-95. DOI: 10.6060/ivkkt.20196211.5916.
  27. **Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Yu., Manakhe-  
lokhe G.M., Shikhaliev K.S.** Use of new compounds of the quinoline series as growth and yield stimulants of agricultural crop. *Periodico tche Quimica.* 2021. V. 18. N 38. P. 123-136. DOI 10.52571/PTQ.v18.n38.2021.9\_VOSTRIKOVA\_pgs\_123\_136.pdf.
  28. **Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Y., Potapov M.A., Shikhaliev K.S.** Use of new compounds of the quinoline series as effective stimulants of growth processes. *Periodico tche Quimica.* 2020. V. 17. N 35. P. 781-790. DOI: 10.52571/PTQ.v17.n35.2020.66\_VOSTRIKOVA\_pgs\_781\_790.pdf.
  29. **Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Novichikhina N.P., Shikhaliev K.S.** Synthesized organic compounds as growth stimulators for woody plants. *Periodico tche quimica.* 2020. V. 17. N 35. P. 327-337. DOI: 10.52571/PTQ.v17.n35.2020.29\_VOSTRIKOVA\_pgs\_327\_337.pdf.
  30. **Choi O., Kim J., Kim J.G., Jeong Y., Moon J.S., Park C.S., Hwang I.** Pyrroloquinoline quinone is a plant growth promotion factor produced by *Pseudomonas fluorescens* B16. *Plant physiol.* 2008. V. 146. N 2. P. 657. DOI: 10.1104/pp.107.112748.
  31. **Manohar S., Khan S.I., Rawat D.S.** Synthesis of 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole and 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole-1,3,5-triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents. *Chem. Biol. Drug Design.* 2011. V. 78. N 1. P. 124-136. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01115.x.
  32. **Bhat H.R., Singh U.P., Thakur A., Ghosh S.K., Gogoi K., Prakash A., Singh R.K.** Synthesis, antimalarial activity and molecular docking of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives. *Exper. Parasitol.* 2015. V. 157. P. 59-67. DOI: 10.1016/j.exppara.2015.06.016.
  33. **Bhat H.R., Ghosh S.K., Prakash A., Gogoi K., Singh U.P.** In vitro antimalarial activity and molecular docking analysis of 4-aminoquinoline-clubbed 1,3,5-triazine derivatives. *Lett. Khim.* 2021. V. 70. N 3. P. 492-497 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-021-3114-6.
  23. **Potapov A.Yu., Paponov B.V., Podoplelova N.A., Pantel-  
eev M.A., Potapov M.A., Ledenyova I.V., Stolpovskaya N.V., Shikhaliev Kh.S.** Synthesis of 2H-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones containing a pyrimidinone moiety and characterization of their anticoagulant activity via inhibition of blood coagulation factors Xa and XIa. *Khim. Geterocycl. Soed.* 2021. V. 57. N 5. P. 574-580 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-021-02945-z.
  24. **Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev K., Gantseva A., Gantseva E., Podoplelova N., Sulimov V.** Synthesis, docking, and in vitro anticoagulant activity assay of hybrid derivatives of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1H)-one as new inhibitors of factor Xa and factor XIa. *Molecules.* 2020. V. 25. N 8. P. 1889. DOI: 10.3390/molecules25081889.
  25. **Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S., Potapov A. Y.V., Kosheleva E.A., Kozaderov O.A., Ledenyova I.V., Podoplelova N.A., Panteleev M.A., Shikhaliev K.S.** Synthesis and anticoagulant activity of new ethylidene and spiro derivatives of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2020. V. 56. N 9. P. 1550-1556 (in Russian). DOI: 10.1134/S1070428020090080.
  26. **Ustinov I.I., Khlytin N.V., Blokhin I.V., Shumsky A.N., Shakhkel'dyan I.V., Atroshchenko Yu.M., Kobrakov K.I.** Interaction of hydride  $\sigma$ -complex of 5,7-dinitro-8-hydroxyquinoline with salts of aromatic diazo compounds. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2019. V. 62. N 11. P. 85-95 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196211.5916.
  27. **Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Yu., Manakhe-  
lokhe G.M., Shikhaliev K.S.** Use of new compounds of the quinoline series as growth and yield stimulants of agricultural crop. *Periodico tche Quimica.* 2021. V. 18. N 38. P. 123-136. DOI 10.52571/PTQ.v18.n38.2021.9\_VOSTRIKOVA\_pgs\_123\_136.pdf.
  28. **Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Potapov A.Y., Potapov M.A., Shikhaliev K.S.** Use of new compounds of the quinoline series as effective stimulants of growth processes. *Periodico tche Quimica.* 2020. V. 17. N 35. P. 781-790. DOI: 10.52571/PTQ.v17.n35.2020.66\_VOSTRIKOVA\_pgs\_781\_790.pdf.
  29. **Vostrikova T.V., Kalaev V.N., Medvedeva S.M., Novichikhina N.P., Shikhaliev K.S.** Synthesized organic compounds as growth stimulators for woody plants. *Periodico tche quimica.* 2020. V. 17. N 35. P. 327-337. DOI: 10.52571/PTQ.v17.n35.2020.29\_VOSTRIKOVA\_pgs\_327\_337.pdf.
  30. **Choi O., Kim J., Kim J.G., Jeong Y., Moon J.S., Park C.S., Hwang I.** Pyrroloquinoline quinone is a plant growth promotion factor produced by *Pseudomonas fluorescens* B16. *Plant Physiol.* 2008. V. 146. N 2. P. 657. DOI: 10.1104/pp.107.112748.
  31. **Manohar S., Khan S.I., Rawat D.S.** Synthesis of 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole and 4-aminoquinoline-1,2,3-triazole-1,3,5-triazine Hybrids as Potential Antimalarial Agents. *Chem. Biol. Drug Design.* 2011. V. 78. N 1. P. 124-136. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2011.01115.x.
  32. **Bhat H.R., Singh U.P., Thakur A., Ghosh S.K., Gogoi K., Prakash A., Singh R.K.** Synthesis, antimalarial activity and molecular docking of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives. *Exper. Parasitol.* 2015. V. 157. P. 59-67. DOI: 10.1016/j.exppara.2015.06.016.
  33. **Bhat H.R., Ghosh S.K., Prakash A., Gogoi K., Singh U.P.** In vitro antimalarial activity and molecular docking analysis of 4-aminoquinoline-clubbed 1,3,5-triazine derivatives. *Lett.*

- Appl. Microbiol.* 2012. V. 54. N 5. P. 483-486. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2012.03234.x.
34. **Bhat H.R., Singh U.P., Gahtori P., Ghosh S.K., Gogoi K., Prakash A., Singh R.K.** Synthesis, docking, in vitro and in vivo antimalarial activity of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives against wild and mutant malaria parasites. *Chem. Biology Drug Design.* 2015. V. 86. N 3. P. 265-271. DOI: 10.1111/cbdd.12490.
  35. **Patel R.V., Kumari P., Rajani D.P., Chikhalia K.H.** A new class of 2-(4-cyanophenylamino)-4-(6-bromo-4-quinolinylloxy)-6-piperazinyl(piperidinyl)-1,3,5-triazine analogues with antimicrobial/antimycobacterial activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2012. V. 27. N 3. P. 370-379. DOI: 10.3109/14756366.2011.592491.
  36. **Picozzi M., Landolfi R., De Cristofaro R.** Effects of protons on the thrombin-fibrinogen interaction. *Eur. J. Biochem.* 1994. V. 219. P. 1013-1021. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18584.x.
  37. **Xue Y.J., Li M.Y., Jin X.J., Zheng C.J., Piao H.R.** Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as potential antimicrobial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. V. 36. N 1. P. 296-307. DOI: 10.1080/14756366.2020.1850713.
  38. **Zhang T.Y., Yu Z.K., Jin X.J., Li M.Y., Sun L.P., Zheng C.J., Piao H.R.** Synthesis and evaluation of the antibacterial activities of aryl substituted dihydrotriazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. V. 28. N 9. P. 1657-1662. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.037.
  39. **Shapiro S.L., Isaacs E.S., Parrino V.A., Freedman L.** Guanamines. V. chloromethylguanamines. *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. N 1. P. 68-74. DOI: 10.1021/jo01060a015.
  40. **Tsitsa P., Antoniadou-Vyza E., Hamodrakas S.J., Eliopoulos E.E., Tsantili-Kakoulidou A., Lada-Hytiroglou E., Berghe D.V.** Synthesis, crystal structure and biological properties of a new series of lipophilic s-triazines, dihydrofolate reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 1993. V. 28. N 2. P. 149-158. DOI: 10.1016/0223-5234(93)90007-2.
  41. **Maarouf A.R., Farahat A.A., Selim K.B., Eisa H.M.** Synthesis and antiviral activity of benzimidazolyl- and triazolyl-1,3,5-triazines. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. N 6. P. 703-710. DOI: 10.1007/s00044-011-9574-8.
  42. **Vanderhoek R., Allen G., Settepani G.A.** Bis(dimethylamino)-s-triazinyl antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* 1973. V. 16. N 11. P. 1305-1311. DOI: 10.1021/jm00269a021.
  43. **Shah M.H., Deliwala C.V., Sheth U.K.** Synthesis and diuretic activity of 2-amino-4-aryl-amino-6-mercapto-s-triazines and related derivatives. *J. Med. Chem.* 1968. V. 11. N 6. P. 1167-1171. DOI: 10.1021/jm00312a015.
  44. **Shapiro S.L., Parrino V.A., Rogow E., Freedman L.** Hypoglycemic agents. II. 1-3 Arylbiguanides. *J. Am. Chem. Soc.* 1959. V. 81. N 14. P. 3725-3728. DOI: 10.1021/ja01523a059.
  45. **Makowska A., Sączewski F., Bednarski P.J., Sączewski J., Balewski Ł.** Hybrid molecules composed of 2,4-diamino-1,3,5-triazines and 2-imino-coumarins and coumarins. Synthesis and cytotoxic properties. *Molecules.* 2018. V. 23. N 7. P. 1616. DOI: 10.3390/molecules23071616.
  46. **Шихалиев Х.С., Пигарев В.В., Ермолова Г.И., Соловьев А.С.** Новые функциональные производные 2,2,4-триметилгидрохинолинов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2000. Т. 43. Вып. 3. С. 137-139.
  47. **Шихалиев Х.С., Медведева С.М., Пигарев В.В., Соловьев А.С., Шаталов Г.В.** Новые гетероциклические соединения на основе 8-R-4,4-диметил-2,3-дитиоло[5,4-с]хинолин-1-тионов. *Журн. общей химии.* 2000. Т. 70. № 3. С. 450-452.
  34. **Bhat H.R., Singh U.P., Gahtori P., Ghosh S.K., Gogoi K., Prakash A., Singh R.K.** Synthesis, docking, in vitro and in vivo antimalarial activity of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives against wild and mutant malaria parasites. *Chem. Biology Drug Design.* 2015. V. 86. N 3. P. 265-271. DOI: 10.1111/cbdd.12490.
  35. **Patel R.V., Kumari P., Rajani D.P., Chikhalia K.H.** A new class of 2-(4-cyanophenylamino)-4-(6-bromo-4-quinolinylloxy)-6-piperazinyl(piperidinyl)-1,3,5-triazine analogues with antimicrobial/antimycobacterial activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2012. V. 27. N 3. P. 370-379. DOI: 10.3109/14756366.2011.592491.
  36. **Picozzi M., Landolfi R., De Cristofaro R.** Effects of protons on the thrombin-fibrinogen interaction. *Eur. J. Biochem.* 1994. V. 219. P. 1013-1021. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18584.x.
  37. **Xue Y.J., Li M.Y., Jin X.J., Zheng C.J., Piao H.R.** Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as potential antimicrobial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. V. 36. N 1. P. 296-307. DOI: 10.1080/14756366.2020.1850713.
  38. **Zhang T.Y., Yu Z.K., Jin X.J., Li M.Y., Sun L.P., Zheng C.J., Piao H.R.** Synthesis and evaluation of the antibacterial activities of aryl substituted dihydrotriazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. V. 28. N 9. P. 1657-1662. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.037.
  39. **Shapiro S.L., Isaacs E.S., Parrino V.A., Freedman L.** Guanamines. V. chloromethylguanamines. *J. Org. Chem.* 1961. V. 26. N 1. P. 68-74. DOI: 10.1021/jo01060a015.
  40. **Tsitsa P., Antoniadou-Vyza E., Hamodrakas S.J., Eliopoulos E.E., Tsantili-Kakoulidou A., Lada-Hytiroglou E., Berghe D.V.** Synthesis, crystal structure and biological properties of a new series of lipophilic s-triazines, dihydrofolate reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 1993. V. 28. N 2. P. 149-158. DOI: 10.1016/0223-5234(93)90007-2.
  41. **Maarouf A.R., Farahat A.A., Selim K.B., Eisa H.M.** Synthesis and antiviral activity of benzimidazolyl- and triazolyl-1,3,5-triazines. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. N 6. P. 703-710. DOI: 10.1007/s00044-011-9574-8.
  42. **Vanderhoek R., Allen G., Settepani G.A.** Bis(dimethylamino)-s-triazinyl antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* 1973. V. 16. N 11. P. 1305-1311. DOI: 10.1021/jm00269a021.
  43. **Shah M.H., Deliwala C.V., Sheth U.K.** Synthesis and diuretic activity of 2-amino-4-aryl-amino-6-mercapto-s-triazines and related derivatives. *J. Med. Chem.* 1968. V. 11. N 6. P. 1167-1171. DOI: 10.1021/jm00312a015.
  44. **Shapiro S.L., Parrino V.A., Rogow E., Freedman L.** Hypoglycemic agents. II. 1-3 Arylbiguanides. *J. Am. Chem. Soc.* 1959. V. 81. N 14. P. 3725-3728. DOI: 10.1021/ja01523a059.
  45. **Makowska A., Sączewski F., Bednarski P.J., Sączewski J., Balewski Ł.** Hybrid molecules composed of 2,4-diamino-1,3,5-triazines and 2-imino-coumarins and coumarins. Synthesis and cytotoxic properties. *Molecules.* 2018. V. 23. N 7. P. 1616. DOI: 10.3390/molecules23071616.
  46. **Shikhaliev K.S., Pigarev V.V., Ermolova G.I., Soloveov A.S.** New functional derivatives of 2,2,4-trimethyl-hydroquinolines. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2000. V. 43. N 3. P. 137-139 (in Russian).
  47. **Shikhaliev K.S., Medvedeva S.M., Pigarev V.V., Solov'ev A.S., Shatalov G.V.** New heterocyclic compounds derived from 8-R-4,4-dimethyl-2,3-dithiolo-[5, 4-c]quinoline-1-thiones. *Zurn. Obshch. Khim.* 2000. V. 70. N 3. P. 450-452 (in Russian).

Поступила в редакцию (Received) 25.01.2023

Принята к опубликованию (Accepted) 30.01.2023