Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

|  |
| --- |
| **МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ**  **НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ** |

**На правах рукопису**

**ЯНЧЕНКО Віктор Олексійович**

УДК 547.792.9

**„Синтез та властивості похідних**

**4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу”**

**15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**дисертація на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник**: | доктор фармацевтичних наук,  професор кафедри хімії  Чернігівського державного педагогічного університету імені Т.Г.Шевченка  **Демченко Анатолій Михайлович.** |

**Харків 2005**

**Зміст**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Вступ | 4 |
| **РОЗДІЛ 1.** Синтез, властивості і застосування похідних 1.2.4-триазо­­лу | | 8 |
| **1.1** | 1.2.4-Триазоли, конденсовані з пятичленними гетеро­циклами. | 9 |
| **1.2** | 1.2.4-Триазоли, конденсовані з шестичленними гетеро­цик­лами. | 18 |
| **1.3** | 1.2.4-Триазоли, конденсовані з семичленними та макрогете­ро­циклами | 29 |
| РОЗДІЛ 2. **Синтез та властивості похідних 4-аміно-3-меркапто-1.2.4-**  **триазо­­лу** | | 34 |
| **2.1.** | Алкілування 4-аміно-5-R-4Н-триазоліл-3-тіолу N-заміщеними α-хлорацетамідами. | 34 |
| **2.2.** | Конденсація 4-аміно-5-R-4Н-триазоліл-3-тіолу з альдегід­дами. | 44 |
| **2.3.** | Тіокарбомоілювання 4-аміно-5-R-4Н-триазоліл-3-тіолів ізотіо­цианатами та тетраметилтіурамдісульфідом. | 47 |
| **2.4.** | Конденсація N1-арил-2-(5-алкіл(арил)-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів з альдегідами. | 50 |
| **2.5.** | Взаємодія S-заміщених 4-аміно-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолів з 2,5-діметокситетрагідрофураном. | 51 |
| **2.6.** | Взаємодія 4-аміно-5-R-4Н-триазоліл-3-тіолу з дегідро­аце­товою кислотою. | 53 |
|  | Експериментальна частина | 55 |
|  | Висновки | 61 |
| РОЗДІЛ 3**. Синтез та властивості конденсованих гетероциклічних похідних 4-аміно-4-Н-1.2.4-триазо­­л-3-тіолу.** | | 62 |
| **3.1.** | Синтез і властивості похідних 7Н-1,2,4-триазоло[3,4-b]­[1,3,4]­тіа­діазину. | 62 |
| **3.2.** | Синтез і властивості похідних 5Н-1,2,4-триазоло[3,4-b]  [1,3,4]­тіа­діазину. | 65 |
| **3.3.** | Синтез і властивості 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-b]­[1,3,4]­тіа­діазину | 78 |
| **3.4.** | Синтез і властивості похідних 6,7-дигідро-5Н-1,2,4-триазо­ло­[3,4-b]­[1,3,4]­тіа­діазину. | 81 |
| **3.5.** | Синтез похідних N1арил-2-(6,8-диметил[1,2,4]­триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацет­аміду | 94 |
|  | Експериментальна частина | 96 |
|  | Висновки | 103 |
| **РОЗДІЛ 4.** Біологічна активність синтезованих сполук. | | 104 |
| **4.1** | Анальгезуюча та протизапальна активності. | 104 |
| **4.2** | Антирадикальна активність. | 109 |
| **4.3** | Противірусна активність. | 115 |
| **4.4** | Антимікробна та протигрибкова активність. | 122 |
| **4.5.** | Визначення чутливості культур корозійно-небезпечних бактерій до похідних 4-аміно-5-R-4Н-триазоліл-3-тіолу | 123 |
|  | Висновки | 125 |
|  | Загальні висновки | 127 |
|  | Список використаних джерел | 128 |
|  | Додатки | 147 |

**ВСТУП**

**Актуальність теми** визначається важливою проблемою сучасної фармації – пошук нових лікарських препаратів із широким спектром дії.

Хімія триазоловмістних сполук за останній час інтенсивно розвива­лась і була добре вивчена. Знайдено і впроваджено у медичну практику багато лікарських засобів, одним із фрагментів молекули яких є 1,2,4-триазольне ядро. Так препарати фурозалон і фуракрил виявляють анти­­бактеріальну дію, небідразин – гіпотензивну. До триазоловмістних препа­ратів відноситься цілий ряд протигрибкових препаратів серед яких найбільш відомі діфлюкам та кетоназол. Однак хімічні властивості похідних 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолів до цього часу все ще залишаються недостатньо вивченими.

Природно, що розробка методів і синтез нових похідних 1,2,4-три-­ азолу та триазоловмістних гетероциклічних систем, які виявляли б яскраво вира­же­ну хіміотерапевтичну дію на фоні незначної токсичності і простоті синтезу є актуальним питанням сьогодення.

**Зв‘язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась у відповідності до проекту науково-дослідних робіт Інституту фармакології і токсикології АМН України “Синтез та вивчення нових неопіоїдних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів в ряду похідних азотистих гетероциклів та сірковмісних сполук” (№ держ­реєстрації 0100U000297).

**Мета і завдання дослідження.** Основна мета роботи полягала в розро­бці методів синтезу похідних 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолу та вивченні фармакологічних властивостей синтезованих сполук для вияву закономірностей “структура – біологічна активність”.

Для досягнення поставленої мети в роботі були поставлені такі зав­дання:

- вивчити поведінку 4-аміно-5-R-4Н-триазол-3-ілтіолів у реакціях із замішеними α-галогенкарбонільними та дикарбонільними сполуками;

- розробити препаративні методи синтезу конденсованих 1,2,4-триазо­­ло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів;

- визначити загальні закономірності хімічної поведінки N-аміногрупи 5-R-4Н-триазол-3-ілтіолів в реакціях з біфункціональними сполуками;

- вивчити хімічні, спектральні та фармакологічні властивості синтезованих сполук і встановити закономірності “структура – біологічна актив­ність”.

*Об’єкт дослідження* **–** синтетичні похідні 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолу.

*Предмет дослідження* **–** методи синтезу, фізико-хімічні та біоло­гічні властивості циклічних та ациклічних похідних 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолу і продуктів їх хімічних перетворень.

*Методи дослідження* **–** синтез сполук з використанням різноманітних хімічних реакцій (алкілування, ацилювання, конденсації, гетероциклізації, гідролізу та ін.); доведення структури та індивідуальності синтезованих сполук фізико-хімічними методами аналізу (ІЧ, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу та ін.); вивчення біологічних властивостей з використанням стандартних методик; аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вивчені умови одержання N1-арил-2-(5-алкіл-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів та показана можливість їх циклізації в 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіади­азини.

Встановлено можливість синтезу заміщених [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів циклоконденсацією похідних 4Н-триазол-3-ілтіолу з ацетилацетоном.

Досліджена будова продуктів конденсації 4-арилметиліденаміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіолів з біфункціональними сполуками.

Доведена можливість переходу подвійного зв’язку азометинової групи в 6-арил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинах з утворенням ізомерних 5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено препаративні методи синтезу конденсованих 1,2,4-триазо­ло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів та [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів.

Вивчені протизапальні, анальгетичні, протигрибкові, антимікробні, антиоксидантні та противірусні властивості синтезованих сполук.

Встановлені закономірності залежності “структура - активність”, які можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук.

Відпрацьовано препа­ративний метод синтезу арилізотіоціанатів на основі ароматичних амінів та тетраметилтіурамдисульфіду (ТМТД).

За результатами досліджень найбільш перспективну сполуку етил 2-(4-аміно-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіометил­карбоксамідо)-5,6-ди­гід­ро-4H-циклопента[b]тіофен-3-карбоксилат запропоновано для пог­либ­леного фармакологічного вивчення. На зазначену субстанцію розроблено проект АНД.

Отримані при виконанні дисертаційної роботи результати впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес ряду навчальних закладів України.

**Особистий внесок автора** є визначальним на всіх етапах роботи і по­ля­гає у визначенні мети й об’єктів дослідження, загальній постановці завдань і шляхів їх реалізації, планування і виконання синтетичної частини експериментальної роботи, в інтерпретації та узагальненні експеримент­тальних даних, формулюванні наукових висновків.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 4-ому міжнародному сим­позіумі з хімії та використанню фосфор-, сірка- та кремнійорганічних сполук «Петербургские встречи» (ISPM-IV)” (С.Петербург, 2002 р.), міжнародному симпозіумі присвяченому 100-річчю академіка А.В. Кір­санова (Київ, 2002 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії” (Харків, 2003р), міжнародній конференції "Кислород- и серосодержащие гетероциклы" (Москва, 2003), міжнародній конференції “Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки та освіти” (Запоріжжя, 2004 р).

# Публікації. Матеріали дисертаційної роботи викладені в 6 статтях та 4 тезах доповідей.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, 4 розділів, додатку, висновків, списку літературних джерел що включає 164 найменування. Робота проілюстрована 32 схемами, 28 малюнками і 28 таблицями.

У вступі до дисертації обґрунтована актуальність проблеми та сформульована мета роботи. У першому розділі детально проаналізовано література, що стосується методів синтезу та біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу із зверненням особливої уваги 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолам. У наступних трьох розділах та додатку розглянуті власні експериментальні дослідження.

**РОЗДІЛ 1**

**СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ І ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ**

**1.2.4-ТРИАЗОЛУ**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Серед похідних 1,2,4-триазолу знайдено і впроваджено в практичну діяльність ряд лікарських засобів [1]. Так, фурозалон і фуракрил (фуракрилін) є антибактеріальними препаратами, небідразин - гіпотензивний засіб, тіотриазолін - оригінальний гепатопротектор і кардіопротектор, флуконазол (дифлюкам) - протигрибковий препарат. Тому пошук нових сполук з потенційною біологічною активністю в даному ряду надзвичайно актуальний. Слід зазначити, по похідним N-аміноазолінтіолів та N-аміноазинтіолів було надруковано огляд в 1997 році [2] та по похідним 1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тіадиазолу в 2001 році [3]. У представленому огляді систематизовані методи синтезу і хімічні властивості по конденсованих похідних 1,2,4-триазолу.



**1.1.** **1,2,4-Триазоли, конденсовані з п’ятичленними гетероциклами**

Методи синтезу 1,2,4-триазолів, що конденсовані з п’ятичленними гетероцик­лами різноманітні. Найбільш поширеним вихідним реагентом для їх синтезу є біфункціональний 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазол **1.1**. Так, при обробці заміщеного 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу **1.1** сірковуглецем в спиртовому розчині лугу відбувається утворення 3-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-6-тіолів **1.2** [4-9]. Синтезовані сполуки проявляють антимікробну, антибактеріальну та протигрибкову активності.

Схема 1.1



Заміщені по шостому положенню похідні з 3-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-6-тіолу **1.3** були одержані взаємодією 4-аміно-3-меркапто-5-метил-1,2,4-триазолу **1.1** з заміщеними роданідами при нагріванні в ПФК [10]. Продукти характеризуються високими виходами 94% (R=H) і 89.6% (R=Ph) відповідно.

Схема 1.2



Взаємодією біфункціональних триазолів **1.1** з ізотіоціанатами [11] при кімнатній температурі в середовищі ДМФА одержані відповідні тіосечовини **1.4** з достатньо високими виходами. При подальшому кип'ятінні останніх впродовж 12 годин отримано ряд анілів триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину **1.5**. Показана можливість проведення реакції в одну стадію шляхом тривалого кип'ятіння еквімолярних кількостей сполук **1.1 і 1.4** без каталізатора [12-17] або в присутності дициклогексилсечовини [5].

Схема 1.3



При нагріванні на водяній бані еквімолярних кількостей 4-аміно-3-мер­капто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** і ціанооцтового естеру в середовищі ПФК було отримано 2-етоксикарбонілметил-5R-1,2,4-триазоло[3,4-b]1,3,4-тіадиазол **1.6** [18]**.**

Схема 1.4



Конденсацією 4-аміно-5-R-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу **1.1** з карбоновими кислотами в присутності хлорокису фосфору були синтезовані похідні [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолу **1.8** [5-7, 12, 14, 19-54]. Взаємо­дією триазолу **1.1** з мурашиною кислотою або з відповідними хлорангідридами кислот були одержані аміди **1.7** [7, 8, 51, 55], які при кип'ятінні в POCl3 з високими виходами циклізуються в біцикли **1.8.** Синтезовані сполуки проявляють антимікробну, антибактеріальну, антигельмінтну, протизапальну, анальгезуючу та протигрибкову активності.

Схема 1.5



Сплавленням 2-амінотіадиазолів **1.9** з ароматичними нітрилами [56] при температурі біля 180 °С були одержані відповідні N2-імі­но­(арил)метил-5-арил-1,3,4-тідиазол-2-аміни **1.10**. Окисненням останніх тетраацетатом свинцю в бензолі був синтезований ряд диарилзаміщених триазолотіадиазолів **1.11**.

Схема 1.6



Алкілуванням 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** заміщеними галогеналілами **1.12** в ДМФА в присутності поташу були синтезовані похідні **1.13**, які були піддані піролізу в глибокому вакуумі [57]. Показано, що при температурі 650 °С відбувається переміщення алільного радикалу в друге положення системи з утворенням тіолу **1.14**. Проте ця реакція характеризується низьким виходом. При підвищенні температури до 850°Спереміщення аллільного радикала супроводжується подальшою циклізацією по атому сірки з утворенням [1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу **1.15**. Кип'ятіння N-амінотриазолу **1.13** в оцтовій кислоті з еквімолярною кількістю 2,5-диметокситетрагідрофурану було отримано 5-метил-4-(пірол-1-іл)-3-аллілтіо-1,2,4-триазол **1.16** з виходом 87%. Показано, що піроліз останнього також приводить до отримання 2-метил[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу **1.15**.

Схема 1.7



Показано, що конденсація амінотіолів **1** з ароматичними альдегідами у присутності п-толуолсульфокислоти [58-60], винної кислоти [61, 62] або в мікрохвильовій печі [63] без розчинника приводить до утворення 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолів **1.17**. Синтезовані сполуки проявляють антибактеріальну гіпотензивну та інші види активності.

Схема 1.8



Алкілуванням біциклів **1.17** епіхлоргідрином здійснений синтез 3-метил-5-(2-oксиранілметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіади­азо­лів **1.18**.

Схема 1.9



Конденсацією останніх з 5-арил-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолами були синтезовані 1-(5-арил-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-3-(3-метил-6-R1-5,6-дигідро­[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-5-іл)-2-пропаноли **1.19** [60], що виявляють гіпотензивну активність.

Схема 1.10



Показано, що алкілування N-феніламінотриазолу **1.20** заміщеними фена­цилбромідами в присутності піридину приводить до відповідних 2-(4-аніліно-5R-4H-1,2,4-триазол-3-сульфаніл)-2-R-1-арилетанонів **1.21** [64]. Бромуванням останніх в оцтовій кислоті одержані α-галогенкетони **1.22**. Циклізацією остан­ніх в піридині синтезований ряд похідних триазолотіадиазину **1.23** з високими виходами.

Кип'ятінням 4-аміно-3-меркапто-5-феніл-1,2,4-триазолу **1.1** з хлорокисом фосфору синтезовано 3-хлор-5-феніл-1,2,4-триазол-4-амін **1.24** з виходом 63% [65].

Схема 1.11



Взаємодією останнього з ароматичними амінами були одержані анілзаміщені триазоли **1.25**, які при взаємодії з формальдегідом або з сірковуглецем утворюють відповідні триазолотриазоли **1.26** і **1.27,** аз оксалілхлоридом - триазолотриазини **1.28**. Показано, що при нагріванні триазолу **1.24** з триетиламіном відбувається димеризація з утворенням трициклічної системи **1.29**. Конденсацією **1.24** з малонодинітрилом в присутності триетиламіну був одержаний 6-аміно-7-ціано-3-феніл-1H-піразоло[5,1-з][1,2,4]триазол **1.30**.

Обробка бетаїну **1.31** соляною кислотою супроводжується рециклізацією пирімідинового кільця з утворенням 4-аміно-5-[2-(ароіламіно)феніл]-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу 1.**32** [66]. Взаємодією останніх з пентасульфідом фосфору синтезовані s-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазоли 1.**33.**

Схема 1.12



Ряд спіро-сполук **1.34** і **1.35** було одержано алкілуванням 4-аніліно-5R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу **20** гетероциклічними дигалогенідами [67].

Схема 1.13



Шестигодинним кип'ятінням в ДМФА четвертинних солей **1.36** [68] з ароматичними ізотіоціанатами у присутності триетиламіну були синтезовані мезоіонні сполуки **1.37**, обробка яких йодметаном в бензолі привела до відповідних йодидів 1-метил-7-арил-3,6-ди(метилтіо)-1,7-дигідро[1,2,4] триазоло[4,3-b][1,2,4]триазолію-4 **1.38**. Останні, а також сполуки **1.37** при нагріванні до температури плавлення або при тривалому кип'ятінні в бензолі зазнають диструкції триазольного циклу з утворенням N-арил-N-(1-метил-3-метилтіо-1H-1,2,4-триазол-5-іл)ціанаміду **1.39.**

Схема 1.14



Оригінальний метод отримання четвертинних солей триазолотіадиазолу **1.41** [69] грунтується на циклізації основ Шиффа **1.40** пентахлоридом фосфору в середовищі киплячого толуолу. Виходи продуктів досягали 55%.

Схема 1.15



Обробкою 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолів **1.1** 2,4-біс-арил-1,3,2,4-дитіадифосфотан-2,4-дитіоном (реагент Лавессона) у середовищі киплячого то­луолу були синтезовані 5-R-2-арил-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-d]­[1,3,4,2]тіадиазафосфоли **1.42** [70, 71].

Схема 1.16



Взаємодією амінотіолу **1.1** з бромціаном в середовищі водного етанолу синтезовано 3-R[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-6-аміни **1.43** з високими виходами [72]. Алкілуванням останніх заміщеними фенацилбромідами із задовільними виходами були одержані відповідні імідазо-s-триазолотіадиазоли **1.44** що проявляють антимікробну активність [73].

Схема 1.17



* 1. **1,2,4-Триазоли, конденсовані з шестичленними гетеро­цик­лами**

Алкілування 5-R-4-аміно-3-меркаптотриазолів **1.1** хлорацеталем приводить до утворення 3-R-4,7-дигідро[1,24]триазоло[3,4-b][1,3,4]­тіадиазинів **1.45**. Показано, що останні відновлюються боргідридом натрію до 3-R-4,5,6,7-тетрагідро[1,24]­триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів **1.46**, які можуть вступати в реакцію з ізоціанатами по четвертому положенню системи з утворенням сечовин **1.47** [51]. Нагрівання 5-етил-4-аміно-3-меркаптотриазолу **1.1** з параформом без розчинника приводить до утворення 3-етил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолу **1.48.**

Схема 1.18



При обробці 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** еквімолярною кількістю монохлороцтової кислоти в етанолі з надлишком ацетату натрію [20, 58, 74] синтезовані відповідні 3-R-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіадиазин-6-они **1.49,** які проявили бактеріостатичну активність.

Схема 1.19



Кип'ятінням амінотіолу **1.1** з пропіоловою кислотою були одержані похідні 2-R-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-5-ону **1.50** [75, 76]. Доведено, що спочатку йде утворення S-акрилового етеру з подальшою циклізацією карбоксильної групи по атому азоту другого положення системи з синхронним елімінуванням аміногрупи.

Схема 1.20



Алкілування амінотіолів **1.1** хлорацетонітрилом з подальшою циклізацією відповідних проміжних продуктів в концентрованій сірчаній кислоті синтезовані 3-арил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-6-аміни **1.51** [5].

Схема 1.21



Циклоконденсацією амінотіолів **1.1** з галогенкетонами було одержано ряд заміщених [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів **1.52** [4-6, 17, 21-26, 42, 43, 52, 77-93]. Синтезовані сполуки проявляють антимікробну, антибактеріальну, антигельмінтну, протизапальну, анальгезуючу та протигрибкову активності.

Схема 1.22



На наведеній нижче схемі представлено спосіб введення гетероциклічних замісників в сьоме положення s-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину **1.53** шляхом алкілування триазолу фенацилбромідом з наступним бромуванням та конденсацією з 5-R-4-аміно-3-меркаптотриазолом [94].

Схема 1.23

 Обробкою 3,6-дифеніл-7H[1,24]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину боргід­ридом натрію в абсолютному метанолі був одержаний 3,6-дифеніл-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин **1.54** з виходом 70% [19].

Схема 1.24



При обробці 5-R-4-аміно-3-меркаптотриазолу **1.1** заміщеними α-феноксифенацилбромідами [95] були синтезовані 3-R-6-феніл-7-фенокси-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазини **1.55**.

Схема 1.25



5,6-Дифенілзаміщені 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазини синте­зовані кип’ятінням N-аміномеркаптотриазолів з бензоїном у присутності KOH [6, 22].

Схема 1.26



При циклоконденсації 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** з 5-арил-2,3-фурандіоном були синтезовані відповідні 6-[2-(4-арил)-2-оксоетиліден]-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-7-они [96], які проявляють бактерицидну і протизапальну активності.

Схема 1.27



Тривалим кип’ятінням триазолів **1.1** з еквімолярною кількістю диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти [58] в метанолі в присутності каталітичної кількості оцтової кислоти із задовільним виходом одержані похідні метил 2-(3-R-6-оксо-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіадиазин-7-іліден)ацетату **1.59**.

Схема 1.28



Основи Шиффа **1.61**, отримані конденсацією амінотіонів **1.60** з ароматичними альдегідами при алкілуванні заміщеними фенацилбромідами спонтанно циклізуються в 3-метилсульфаніл-6-арил-7-(4-бензоїл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[5,4-b][1,3,4]тіадиазин-1-іній броміди **1.62**. Наявність двох хіральних центрів приводить до утворення суміші trans- та cis-стереоізомерів в співвідношенні 3:2 [ 97].

Схема 1.29



Обробкою суміші ізомерів карбонатом натрію в хлористому метилені одержані мезоіонні сполуки **1.63**, які при обробці борфторидом водню дають 1-метил-3-метилсульфоніл-5-(2-оксо-2-фенілетилсульфаніл)-4-(1-ариліден­аміно)-4H-1,2,4-триазол-1-ій борфториди **1.64**. Слід також відзначити, що при застосуванні як алкілуючого агента фенацилхлориду відбувається елімінування ариліденового фрагменту з циклізацією карбонільної групи кетону на N-аміногрупу **1.65.**

При конденсації 5-R-4-(1-арилметиліденаміно) -4H-1,2,4-триазол-3-тіолів **1.66** у присутності триетиламіну із заміщеними фенацилбромідами були отримані 3-алкіл-6-арил-7-(4-бензоіл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіадиази­ни **1.67** [19].

Схема 1.30



Конденсацією біфункціональних триазолів **1.1** з димедоном [5] було одержано ряд похідних трициклічної системи 7,7-диметил-3-R-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-9-ону **1.68**.

Схема 1.31



Встановлено, що при циклізації амінотіолу **1.1** з етил 2-хлорацетоацетатом залежно від умов утворюються різні продукти [79]. Так, при проведенні двокомпонентної реакції відбувається звичайна циклоконденсація з утворенням сполук **1.70** з тіадиазиновим циклом. У разі додавання триетиламіну на стадії утворення інтермедіата **1.69** відбувається розрив зв'язку С6-С7 з утворенням етил 2-(5-R-4-метилкарбоксамідо-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату **1.72**. Будова останнього була підтверджена зустрічним синтезом.

Схема 1.32



Реакцією 4-гідразино-5-феніл-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу **1.73** з бенз­альдегідом синтезували 3,7-дифеніл-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4,5]тіатриазин **1.74** [98].

Схема 1.33



Обробкою гетерилгідразину **1.73** бромціаном або карбоновими кислотами у присутності хлорокису фосфору були одержані 7-аміно- або 7- арилзаміщені триазолотіатриазини (**1.75** і **1.77**). При проведенні реакції з ізо(тіо)ціанатами були синтезовані відповідні 3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-з][1,2,3,5]тетразини **1.76**.

3,6-Диарил-7H[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазини **1.52** в дихлор­метані алкілуються метил трифторметансульфонатом з утворенням солей 1-метил-3,6-диарил-7H[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-4-ій трифторме­тансульфонату **1.78** [99], які під дією основи перегруповуються в 3,6-диарилзаміщені піразолотриазол-7-тіоли **1.79**.

Схема 1.34



При кип'ятінні етил-6-третбутил-3-R-7H-[1,24]триазоло[3,4-b][1,3,4]­тіадиазин-7-карбоксилату **1.80** в оцтовому ангідриді впродовж 2-х годин відбувається елімінування сірки з тіадіазинового циклу з утворенням етил-6-третбутил-3-R-1H-піразоло[5,1-з][1,2,4]триазол-7-карбоксилату [100, 101].

Схема 1.35



Взаємодією триазолів **1.1** з пара-бензохіноном [102] при співвідношенні реагентів 1:2 був виділений 3R-8H-бензо[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тідиазин-8-ону **1.82,** якийпри обробці оцтовим ангідридом над цинком, за короткий час відновлюється до диацильного похідного **1.84**. При проведенні реакції з орто-бензохіноном в середовищі хлороформ-етанол через 4 години були одержані відповідні 4-(4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо) -1,2-бензолдіоли **1.83**.

Схема 1.36



П'ятигодинним нагріванням триазолів **1.1** з 2-бром-3-гидрокси-1,4-дигідро-1,4-нафталіндіоном **1.85** [103] в ДМФА на водяній бані синтезовані 6,11-дигідро-5H-нафто[2,3-е][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-6,11-діони **1.86** (R1=H). Обробка останніх оцтовим ангідридом в піридині приводить до ацильних похідних **1.86** (де R1=Ac).

Схема 1.37



Кип'ятінням еквімолярних кількостей триазолу **1.1** з 4-бром-3-метилпіра­зол-5-оном **1.87** в спирті з додаванням піридину синтезовані з виходами 76-84% 3-заміщені s-триазоло[3,4-b]-8-метилпіразоло[3,4-е](5H)-[1,2,4]тіадиазини **1.88** [104].

Схема 1.38



Реакцією триазолів **1.1** з 2,3-дихлорхінаксоліном була синтезована тетрациклічна система 3-заміщеного 5H-[1,2,4]триазоло[3',4':2,3][1,3,4] тіадиазино[5,6-b]хінаксоліну [20, 74] з бактеріостатичною активністю.

Схема 1.39



Тригодинним кип'ятінням амінотіолу **1.1** з ізатином були одержані заміщені 3-меркапто-4[1'H-2'(3H')оксоіндол-3'-іліміно]-1,2,4-триазоли **1.91**, які в сульфатній кислоті циклізуються в 3-R-[1,2,4]триазоло[3',4':2,3][1,3,4]­тіадиазино[6,5-b]індоли **1.92** [105] і проявляють фунгіцидну активність.

Схема 1.40



7-Метил-3-метилтіо-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,2,4]триазин **1.94** от­ри­мано обробкою 4-аміно-3-метиламінометил-5-метилтіо-4Н-1,2,4-триазолу **1.93** надлишком етилортоформіату [106].

Схема 1.41



Конденсацією N-амінотриазолу з N-карбетоксиантраніловою кислотою **1.95** і подальшою циклізацією дизаміщеної сечовини під дією хлорокису фосфору синтезовані 3-R-6-H-[1,2,4]триазоло[4',3':4,5][1,3,4]тіадиазоло[2,3-b]хіназолін-6-они **1.96** [107].

Схема 1.42



**1.3.** **1,2,4-Триазоли, конденсовані з семичленними та макрогетеро­циклами**

Конденсацією 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** з α-бромхалконами [108] в спиртовому розчині лугу синтезовані системи з конденсованим тіадиазепіновим циклом **1.97**. При конденсації з ацетилацетоном одержано ряд сполук **1.97**, де R=R1=Me [109].

Схема 1.43



У випадку використання 1-(5-нітро-2-фурил)-2-бром-3-арил-2-пропен-1-ону було синтезовано ряд похідних 6-(5-нітро-2-фурил)-7-арилідено-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тіадиазину [110] з антибактеріальною активністю.

Ацетиленвмістні кетони [111-113] легко реагують з амінотіолом **1.1** з утворенням аддукту **1.98**, які при нагріванні в ДМФА циклізуються в 6-R2-8-R1[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазепіни **1.99**. При кип'ятінні триазолу **1.1** з вінілацетиленовими та диароїлацетиленовими кетонами в етанолі відразу йде утворення триазолотіадиазепінової системи **1.99**.

Схема 1.44



Кип'ятінням 5-R-4-[1-(2-хлор-5-нітрофеніл)метиліденаміно]-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів **1.100** протягом години в піридині [51, 114] були синтезовані 3-R-8-нітро-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]бензотіадиазепіни **1.101**, які прояв­ляють протигрибкову активність.

Схема 1.45



Циклоконденсацією N-аміномеркаптотриазолу **1.1** з 4-хлор-3-формілхінолін-2-о­ном **1.102** в метанолі були синтезовані з виходом 70-95% триазолотіадиазепіно­хінолінони **1.103** [115].

Схема 1.46



При кип'ятінні амінотіолів **1.1** із заміщеним 2-хлор-3-формілхіноліном були синтезовані похідні триазолотіадиазепінохіноліну **1.104**, які в лужному середовищі перегруповуються в 5-іміно-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]-1,3-тіазино[5,6-3,2] хіноліни **1.105** [116].

Схема 1.47



При обробці 4-аміно-3-(2-амінофеніл)-5-метилтіо-4Н-1,2,4-триазолу **1.108** надлишком карбондисульфіду або фенілізотіоціанату було отримано 3-метил­тіо-6-тіо(феніламіно)-5Н-бензо[e][1,2,4]триазоло[3,4-g][1,2,4]­триазе­пін **1.109.** В умовах реакції диазотування діамін **1.108** перетворюється в 3-метилтіо-бензо­[e][1,2,4]­триазоло­[3,4-с][1,2,3]триазин **1.110**, а при взаємодії з формальдегідом та диброммалонодинітрілом утворює 3-метил­тіо-6,7-дигідро-5Н-бензо[e][1,2,4]­триазоло[3,4-g][1,2,4]триазепін **1.111** [117].

Схема 1.48



Нові 20-22-членні макроцикли азокраунтіоетерів **1.114** з виходом 50-60% були одержані відновленням азометинових груп відповідних основ Шиффа [118], які в свою чергу синтезовані циклоконденсацією 1,ω-біс(4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіо)алканів **1.112** з 1, ω-біс(2-формілфенокси)алканами **1.113**.

Схема 1.49



Реакцією 5-арил-4-аміно-3-меркаптотриазолу **1.1** з 2-формілбензойною кислотою **1.106** і подальшою обробкою продукту конденсації сульфатною кислотою були одержані 3-арил-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]бензотіадиазоцин-11-они **1.107** [119].

Схема 1.50



Отже все вищезазначене зумовлює цілеспрямований синтез різноманітних похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-[1,2,4]триазолу з метою пошуку серед них терапевтичних засобів різноманітного фармакологічного напрямку.

**ВСТУП**

**Актуальність теми** визначається важливою проблемою сучасної фармації – пошук нових лікарських препаратів із широким спектром дії.

Хімія триазоловмістних сполук за останній час інтенсивно розвива­лась і була добре вивчена. Знайдено і впроваджено у медичну практику багато лікарських засобів, одним із фрагментів молекули яких є 1,2,4-триазольне ядро. Так препарати фурозалон і фуракрил виявляють анти­­бактеріальну дію, небідразин – гіпотензивну. До триазоловмістних препа­ратів відноситься цілий ряд протигрибкових препаратів серед яких найбільш відомі діфлюкам та кетоназол. Однак хімічні властивості похідних 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолів до цього часу все ще залишаються недостатньо вивченими.

Природно, що розробка методів і синтез нових похідних 1,2,4-три-­ азолу та триазоловмістних гетероциклічних систем, які виявляли б яскраво вира­же­ну хіміотерапевтичну дію на фоні незначної токсичності і простоті синтезу є актуальним питанням сьогодення.

**Зв‘язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалась у відповідності до проекту науково-дослідних робіт Інституту фармакології і токсикології АМН України “Синтез та вивчення нових неопіоїдних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів в ряду похідних азотистих гетероциклів та сірковмісних сполук” (№ держ­реєстрації 0100U000297).

**Мета і завдання дослідження.** Основна мета роботи полягала в розро­бці методів синтезу похідних 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолу та вивченні фармакологічних властивостей синтезованих сполук для вияву закономірностей “структура – біологічна активність”.

Для досягнення поставленої мети в роботі були поставлені такі зав­дання:

- вивчити поведінку 4-аміно-5-R-4Н-триазол-3-ілтіолів у реакціях із замішеними α-галогенкарбонільними та дикарбонільними сполуками;

- розробити препаративні методи синтезу конденсованих 1,2,4-триазо­­ло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів;

- визначити загальні закономірності хімічної поведінки N-аміногрупи 5-R-4Н-триазол-3-ілтіолів в реакціях з біфункціональними сполуками;

- вивчити хімічні, спектральні та фармакологічні властивості синтезованих сполук і встановити закономірності “структура – біологічна актив­ність”.

*Об’єкт дослідження* **–** синтетичні похідні 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолу.

*Предмет дослідження* **–** методи синтезу, фізико-хімічні та біоло­гічні властивості циклічних та ациклічних похідних 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолу і продуктів їх хімічних перетворень.

*Методи дослідження* **–** синтез сполук з використанням різноманітних хімічних реакцій (алкілування, ацилювання, конденсації, гетероциклізації, гідролізу та ін.); доведення структури та індивідуальності синтезованих сполук фізико-хімічними методами аналізу (ІЧ, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, рентгеноструктурного аналізу та ін.); вивчення біологічних властивостей з використанням стандартних методик; аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вивчені умови одержання N1-арил-2-(5-алкіл-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів та показана можливість їх циклізації в 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіади­азини.

Встановлено можливість синтезу заміщених [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів циклоконденсацією похідних 4Н-триазол-3-ілтіолу з ацетилацетоном.

Досліджена будова продуктів конденсації 4-арилметиліденаміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіолів з біфункціональними сполуками.

Доведена можливість переходу подвійного зв’язку азометинової групи в 6-арил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинах з утворенням ізомерних 5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено препаративні методи синтезу конденсованих 1,2,4-триазо­ло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів та [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів.

Вивчені протизапальні, анальгетичні, протигрибкові, антимікробні, антиоксидантні та противірусні властивості синтезованих сполук.

Встановлені закономірності залежності “структура - активність”, які можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук.

Відпрацьовано препа­ративний метод синтезу арилізотіоціанатів на основі ароматичних амінів та тетраметилтіурамдисульфіду (ТМТД).

За результатами досліджень найбільш перспективну сполуку етил 2-(4-аміно-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіометил­карбоксамідо)-5,6-ди­гід­ро-4H-циклопента[b]тіофен-3-карбоксилат запропоновано для пог­либ­леного фармакологічного вивчення. На зазначену субстанцію розроблено проект АНД.

Отримані при виконанні дисертаційної роботи результати впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес ряду навчальних закладів України.

**Особистий внесок автора** є визначальним на всіх етапах роботи і по­ля­гає у визначенні мети й об’єктів дослідження, загальній постановці завдань і шляхів їх реалізації, планування і виконання синтетичної частини експериментальної роботи, в інтерпретації та узагальненні експеримент­тальних даних, формулюванні наукових висновків.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на 4-ому міжнародному сим­позіумі з хімії та використанню фосфор-, сірка- та кремнійорганічних сполук «Петербургские встречи» (ISPM-IV)” (С.Петербург, 2002 р.), міжнародному симпозіумі присвяченому 100-річчю академіка А.В. Кір­санова (Київ, 2002 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії” (Харків, 2003р), міжнародній конференції "Кислород- и серосодержащие гетероциклы" (Москва, 2003), міжнародній конференції “Історія та перспективи розвитку фармацевтичної науки та освіти” (Запоріжжя, 2004 р).

# Публікації. Матеріали дисертаційної роботи викладені в 6 статтях та 4 тезах доповідей.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, 4 розділів, додатку, висновків, списку літературних джерел що включає 164 найменування. Робота проілюстрована 32 схемами, 28 малюнками і 28 таблицями.

У вступі до дисертації обґрунтована актуальність проблеми та сформульована мета роботи. У першому розділі детально проаналізовано література, що стосується методів синтезу та біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу із зверненням особливої уваги 4-аміно-5-арил(алкіл)-4Н-триазол-3-ілтіолам. У наступних трьох розділах та додатку розглянуті власні експериментальні дослідження.

**РОЗДІЛ 1**

**СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ І ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ**

**1.2.4-ТРИАЗОЛУ**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Серед похідних 1,2,4-триазолу знайдено і впроваджено в практичну діяльність ряд лікарських засобів [1]. Так, фурозалон і фуракрил (фуракрилін) є антибактеріальними препаратами, небідразин - гіпотензивний засіб, тіотриазолін - оригінальний гепатопротектор і кардіопротектор, флуконазол (дифлюкам) - протигрибковий препарат. Тому пошук нових сполук з потенційною біологічною активністю в даному ряду надзвичайно актуальний. Слід зазначити, по похідним N-аміноазолінтіолів та N-аміноазинтіолів було надруковано огляд в 1997 році [2] та по похідним 1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тіадиазолу в 2001 році [3]. У представленому огляді систематизовані методи синтезу і хімічні властивості по конденсованих похідних 1,2,4-триазолу.



**1.1.** **1,2,4-Триазоли, конденсовані з п’ятичленними гетероциклами**

Методи синтезу 1,2,4-триазолів, що конденсовані з п’ятичленними гетероцик­лами різноманітні. Найбільш поширеним вихідним реагентом для їх синтезу є біфункціональний 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазол **1.1**. Так, при обробці заміщеного 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу **1.1** сірковуглецем в спиртовому розчині лугу відбувається утворення 3-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-6-тіолів **1.2** [4-9]. Синтезовані сполуки проявляють антимікробну, антибактеріальну та протигрибкову активності.

Схема 1.1



Заміщені по шостому положенню похідні з 3-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-6-тіолу **1.3** були одержані взаємодією 4-аміно-3-меркапто-5-метил-1,2,4-триазолу **1.1** з заміщеними роданідами при нагріванні в ПФК [10]. Продукти характеризуються високими виходами 94% (R=H) і 89.6% (R=Ph) відповідно.

Схема 1.2



Взаємодією біфункціональних триазолів **1.1** з ізотіоціанатами [11] при кімнатній температурі в середовищі ДМФА одержані відповідні тіосечовини **1.4** з достатньо високими виходами. При подальшому кип'ятінні останніх впродовж 12 годин отримано ряд анілів триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину **1.5**. Показана можливість проведення реакції в одну стадію шляхом тривалого кип'ятіння еквімолярних кількостей сполук **1.1 і 1.4** без каталізатора [12-17] або в присутності дициклогексилсечовини [5].

Схема 1.3



При нагріванні на водяній бані еквімолярних кількостей 4-аміно-3-мер­капто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** і ціанооцтового естеру в середовищі ПФК було отримано 2-етоксикарбонілметил-5R-1,2,4-триазоло[3,4-b]1,3,4-тіадиазол **1.6** [18]**.**

Схема 1.4



Конденсацією 4-аміно-5-R-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу **1.1** з карбоновими кислотами в присутності хлорокису фосфору були синтезовані похідні [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолу **1.8** [5-7, 12, 14, 19-54]. Взаємо­дією триазолу **1.1** з мурашиною кислотою або з відповідними хлорангідридами кислот були одержані аміди **1.7** [7, 8, 51, 55], які при кип'ятінні в POCl3 з високими виходами циклізуються в біцикли **1.8.** Синтезовані сполуки проявляють антимікробну, антибактеріальну, антигельмінтну, протизапальну, анальгезуючу та протигрибкову активності.

Схема 1.5



Сплавленням 2-амінотіадиазолів **1.9** з ароматичними нітрилами [56] при температурі біля 180 °С були одержані відповідні N2-імі­но­(арил)метил-5-арил-1,3,4-тідиазол-2-аміни **1.10**. Окисненням останніх тетраацетатом свинцю в бензолі був синтезований ряд диарилзаміщених триазолотіадиазолів **1.11**.

Схема 1.6



Алкілуванням 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** заміщеними галогеналілами **1.12** в ДМФА в присутності поташу були синтезовані похідні **1.13**, які були піддані піролізу в глибокому вакуумі [57]. Показано, що при температурі 650 °С відбувається переміщення алільного радикалу в друге положення системи з утворенням тіолу **1.14**. Проте ця реакція характеризується низьким виходом. При підвищенні температури до 850°Спереміщення аллільного радикала супроводжується подальшою циклізацією по атому сірки з утворенням [1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу **1.15**. Кип'ятіння N-амінотриазолу **1.13** в оцтовій кислоті з еквімолярною кількістю 2,5-диметокситетрагідрофурану було отримано 5-метил-4-(пірол-1-іл)-3-аллілтіо-1,2,4-триазол **1.16** з виходом 87%. Показано, що піроліз останнього також приводить до отримання 2-метил[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу **1.15**.

Схема 1.7



Показано, що конденсація амінотіолів **1** з ароматичними альдегідами у присутності п-толуолсульфокислоти [58-60], винної кислоти [61, 62] або в мікрохвильовій печі [63] без розчинника приводить до утворення 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолів **1.17**. Синтезовані сполуки проявляють антибактеріальну гіпотензивну та інші види активності.

Схема 1.8



Алкілуванням біциклів **1.17** епіхлоргідрином здійснений синтез 3-метил-5-(2-oксиранілметил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіади­азо­лів **1.18**.

Схема 1.9



Конденсацією останніх з 5-арил-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолами були синтезовані 1-(5-арил-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-3-(3-метил-6-R1-5,6-дигідро­[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-5-іл)-2-пропаноли **1.19** [60], що виявляють гіпотензивну активність.

Схема 1.10



Показано, що алкілування N-феніламінотриазолу **1.20** заміщеними фена­цилбромідами в присутності піридину приводить до відповідних 2-(4-аніліно-5R-4H-1,2,4-триазол-3-сульфаніл)-2-R-1-арилетанонів **1.21** [64]. Бромуванням останніх в оцтовій кислоті одержані α-галогенкетони **1.22**. Циклізацією остан­ніх в піридині синтезований ряд похідних триазолотіадиазину **1.23** з високими виходами.

Кип'ятінням 4-аміно-3-меркапто-5-феніл-1,2,4-триазолу **1.1** з хлорокисом фосфору синтезовано 3-хлор-5-феніл-1,2,4-триазол-4-амін **1.24** з виходом 63% [65].

Схема 1.11



Взаємодією останнього з ароматичними амінами були одержані анілзаміщені триазоли **1.25**, які при взаємодії з формальдегідом або з сірковуглецем утворюють відповідні триазолотриазоли **1.26** і **1.27,** аз оксалілхлоридом - триазолотриазини **1.28**. Показано, що при нагріванні триазолу **1.24** з триетиламіном відбувається димеризація з утворенням трициклічної системи **1.29**. Конденсацією **1.24** з малонодинітрилом в присутності триетиламіну був одержаний 6-аміно-7-ціано-3-феніл-1H-піразоло[5,1-з][1,2,4]триазол **1.30**.

Обробка бетаїну **1.31** соляною кислотою супроводжується рециклізацією пирімідинового кільця з утворенням 4-аміно-5-[2-(ароіламіно)феніл]-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу 1.**32** [66]. Взаємодією останніх з пентасульфідом фосфору синтезовані s-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазоли 1.**33.**

Схема 1.12



Ряд спіро-сполук **1.34** і **1.35** було одержано алкілуванням 4-аніліно-5R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу **20** гетероциклічними дигалогенідами [67].

Схема 1.13



Шестигодинним кип'ятінням в ДМФА четвертинних солей **1.36** [68] з ароматичними ізотіоціанатами у присутності триетиламіну були синтезовані мезоіонні сполуки **1.37**, обробка яких йодметаном в бензолі привела до відповідних йодидів 1-метил-7-арил-3,6-ди(метилтіо)-1,7-дигідро[1,2,4] триазоло[4,3-b][1,2,4]триазолію-4 **1.38**. Останні, а також сполуки **1.37** при нагріванні до температури плавлення або при тривалому кип'ятінні в бензолі зазнають диструкції триазольного циклу з утворенням N-арил-N-(1-метил-3-метилтіо-1H-1,2,4-триазол-5-іл)ціанаміду **1.39.**

Схема 1.14



Оригінальний метод отримання четвертинних солей триазолотіадиазолу **1.41** [69] грунтується на циклізації основ Шиффа **1.40** пентахлоридом фосфору в середовищі киплячого толуолу. Виходи продуктів досягали 55%.

Схема 1.15



Обробкою 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолів **1.1** 2,4-біс-арил-1,3,2,4-дитіадифосфотан-2,4-дитіоном (реагент Лавессона) у середовищі киплячого то­луолу були синтезовані 5-R-2-арил-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-d]­[1,3,4,2]тіадиазафосфоли **1.42** [70, 71].

Схема 1.16



Взаємодією амінотіолу **1.1** з бромціаном в середовищі водного етанолу синтезовано 3-R[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазол-6-аміни **1.43** з високими виходами [72]. Алкілуванням останніх заміщеними фенацилбромідами із задовільними виходами були одержані відповідні імідазо-s-триазолотіадиазоли **1.44** що проявляють антимікробну активність [73].

Схема 1.17



* 1. **1,2,4-Триазоли, конденсовані з шестичленними гетеро­цик­лами**

Алкілування 5-R-4-аміно-3-меркаптотриазолів **1.1** хлорацеталем приводить до утворення 3-R-4,7-дигідро[1,24]триазоло[3,4-b][1,3,4]­тіадиазинів **1.45**. Показано, що останні відновлюються боргідридом натрію до 3-R-4,5,6,7-тетрагідро[1,24]­триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів **1.46**, які можуть вступати в реакцію з ізоціанатами по четвертому положенню системи з утворенням сечовин **1.47** [51]. Нагрівання 5-етил-4-аміно-3-меркаптотриазолу **1.1** з параформом без розчинника приводить до утворення 3-етил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазолу **1.48.**

Схема 1.18



При обробці 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** еквімолярною кількістю монохлороцтової кислоти в етанолі з надлишком ацетату натрію [20, 58, 74] синтезовані відповідні 3-R-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіадиазин-6-они **1.49,** які проявили бактеріостатичну активність.

Схема 1.19



Кип'ятінням амінотіолу **1.1** з пропіоловою кислотою були одержані похідні 2-R-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіазин-5-ону **1.50** [75, 76]. Доведено, що спочатку йде утворення S-акрилового етеру з подальшою циклізацією карбоксильної групи по атому азоту другого положення системи з синхронним елімінуванням аміногрупи.

Схема 1.20



Алкілування амінотіолів **1.1** хлорацетонітрилом з подальшою циклізацією відповідних проміжних продуктів в концентрованій сірчаній кислоті синтезовані 3-арил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-6-аміни **1.51** [5].

Схема 1.21



Циклоконденсацією амінотіолів **1.1** з галогенкетонами було одержано ряд заміщених [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів **1.52** [4-6, 17, 21-26, 42, 43, 52, 77-93]. Синтезовані сполуки проявляють антимікробну, антибактеріальну, антигельмінтну, протизапальну, анальгезуючу та протигрибкову активності.

Схема 1.22



На наведеній нижче схемі представлено спосіб введення гетероциклічних замісників в сьоме положення s-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину **1.53** шляхом алкілування триазолу фенацилбромідом з наступним бромуванням та конденсацією з 5-R-4-аміно-3-меркаптотриазолом [94].

Схема 1.23

 Обробкою 3,6-дифеніл-7H[1,24]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазину боргід­ридом натрію в абсолютному метанолі був одержаний 3,6-дифеніл-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин **1.54** з виходом 70% [19].

Схема 1.24



При обробці 5-R-4-аміно-3-меркаптотриазолу **1.1** заміщеними α-феноксифенацилбромідами [95] були синтезовані 3-R-6-феніл-7-фенокси-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазини **1.55**.

Схема 1.25



5,6-Дифенілзаміщені 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазини синте­зовані кип’ятінням N-аміномеркаптотриазолів з бензоїном у присутності KOH [6, 22].

Схема 1.26



При циклоконденсації 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** з 5-арил-2,3-фурандіоном були синтезовані відповідні 6-[2-(4-арил)-2-оксоетиліден]-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-7-они [96], які проявляють бактерицидну і протизапальну активності.

Схема 1.27



Тривалим кип’ятінням триазолів **1.1** з еквімолярною кількістю диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти [58] в метанолі в присутності каталітичної кількості оцтової кислоти із задовільним виходом одержані похідні метил 2-(3-R-6-оксо-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіадиазин-7-іліден)ацетату **1.59**.

Схема 1.28



Основи Шиффа **1.61**, отримані конденсацією амінотіонів **1.60** з ароматичними альдегідами при алкілуванні заміщеними фенацилбромідами спонтанно циклізуються в 3-метилсульфаніл-6-арил-7-(4-бензоїл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[5,4-b][1,3,4]тіадиазин-1-іній броміди **1.62**. Наявність двох хіральних центрів приводить до утворення суміші trans- та cis-стереоізомерів в співвідношенні 3:2 [ 97].

Схема 1.29



Обробкою суміші ізомерів карбонатом натрію в хлористому метилені одержані мезоіонні сполуки **1.63**, які при обробці борфторидом водню дають 1-метил-3-метилсульфоніл-5-(2-оксо-2-фенілетилсульфаніл)-4-(1-ариліден­аміно)-4H-1,2,4-триазол-1-ій борфториди **1.64**. Слід також відзначити, що при застосуванні як алкілуючого агента фенацилхлориду відбувається елімінування ариліденового фрагменту з циклізацією карбонільної групи кетону на N-аміногрупу **1.65.**

При конденсації 5-R-4-(1-арилметиліденаміно) -4H-1,2,4-триазол-3-тіолів **1.66** у присутності триетиламіну із заміщеними фенацилбромідами були отримані 3-алкіл-6-арил-7-(4-бензоіл)-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4]тіадиази­ни **1.67** [19].

Схема 1.30



Конденсацією біфункціональних триазолів **1.1** з димедоном [5] було одержано ряд похідних трициклічної системи 7,7-диметил-3-R-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-9-ону **1.68**.

Схема 1.31



Встановлено, що при циклізації амінотіолу **1.1** з етил 2-хлорацетоацетатом залежно від умов утворюються різні продукти [79]. Так, при проведенні двокомпонентної реакції відбувається звичайна циклоконденсація з утворенням сполук **1.70** з тіадиазиновим циклом. У разі додавання триетиламіну на стадії утворення інтермедіата **1.69** відбувається розрив зв'язку С6-С7 з утворенням етил 2-(5-R-4-метилкарбоксамідо-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату **1.72**. Будова останнього була підтверджена зустрічним синтезом.

Схема 1.32



Реакцією 4-гідразино-5-феніл-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу **1.73** з бенз­альдегідом синтезували 3,7-дифеніл-6,7-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]­[1,3,4,5]тіатриазин **1.74** [98].

Схема 1.33



Обробкою гетерилгідразину **1.73** бромціаном або карбоновими кислотами у присутності хлорокису фосфору були одержані 7-аміно- або 7- арилзаміщені триазолотіатриазини (**1.75** і **1.77**). При проведенні реакції з ізо(тіо)ціанатами були синтезовані відповідні 3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-з][1,2,3,5]тетразини **1.76**.

3,6-Диарил-7H[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазини **1.52** в дихлор­метані алкілуються метил трифторметансульфонатом з утворенням солей 1-метил-3,6-диарил-7H[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-4-ій трифторме­тансульфонату **1.78** [99], які під дією основи перегруповуються в 3,6-диарилзаміщені піразолотриазол-7-тіоли **1.79**.

Схема 1.34



При кип'ятінні етил-6-третбутил-3-R-7H-[1,24]триазоло[3,4-b][1,3,4]­тіадиазин-7-карбоксилату **1.80** в оцтовому ангідриді впродовж 2-х годин відбувається елімінування сірки з тіадіазинового циклу з утворенням етил-6-третбутил-3-R-1H-піразоло[5,1-з][1,2,4]триазол-7-карбоксилату [100, 101].

Схема 1.35



Взаємодією триазолів **1.1** з пара-бензохіноном [102] при співвідношенні реагентів 1:2 був виділений 3R-8H-бензо[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тідиазин-8-ону **1.82,** якийпри обробці оцтовим ангідридом над цинком, за короткий час відновлюється до диацильного похідного **1.84**. При проведенні реакції з орто-бензохіноном в середовищі хлороформ-етанол через 4 години були одержані відповідні 4-(4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо) -1,2-бензолдіоли **1.83**.

Схема 1.36



П'ятигодинним нагріванням триазолів **1.1** з 2-бром-3-гидрокси-1,4-дигідро-1,4-нафталіндіоном **1.85** [103] в ДМФА на водяній бані синтезовані 6,11-дигідро-5H-нафто[2,3-е][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазин-6,11-діони **1.86** (R1=H). Обробка останніх оцтовим ангідридом в піридині приводить до ацильних похідних **1.86** (де R1=Ac).

Схема 1.37



Кип'ятінням еквімолярних кількостей триазолу **1.1** з 4-бром-3-метилпіра­зол-5-оном **1.87** в спирті з додаванням піридину синтезовані з виходами 76-84% 3-заміщені s-триазоло[3,4-b]-8-метилпіразоло[3,4-е](5H)-[1,2,4]тіадиазини **1.88** [104].

Схема 1.38



Реакцією триазолів **1.1** з 2,3-дихлорхінаксоліном була синтезована тетрациклічна система 3-заміщеного 5H-[1,2,4]триазоло[3',4':2,3][1,3,4] тіадиазино[5,6-b]хінаксоліну [20, 74] з бактеріостатичною активністю.

Схема 1.39



Тригодинним кип'ятінням амінотіолу **1.1** з ізатином були одержані заміщені 3-меркапто-4[1'H-2'(3H')оксоіндол-3'-іліміно]-1,2,4-триазоли **1.91**, які в сульфатній кислоті циклізуються в 3-R-[1,2,4]триазоло[3',4':2,3][1,3,4]­тіадиазино[6,5-b]індоли **1.92** [105] і проявляють фунгіцидну активність.

Схема 1.40



7-Метил-3-метилтіо-7,8-дигідро[1,2,4]триазоло[3,4-f][1,2,4]триазин **1.94** от­ри­мано обробкою 4-аміно-3-метиламінометил-5-метилтіо-4Н-1,2,4-триазолу **1.93** надлишком етилортоформіату [106].

Схема 1.41



Конденсацією N-амінотриазолу з N-карбетоксиантраніловою кислотою **1.95** і подальшою циклізацією дизаміщеної сечовини під дією хлорокису фосфору синтезовані 3-R-6-H-[1,2,4]триазоло[4',3':4,5][1,3,4]тіадиазоло[2,3-b]хіназолін-6-они **1.96** [107].

Схема 1.42



**1.3.** **1,2,4-Триазоли, конденсовані з семичленними та макрогетеро­циклами**

Конденсацією 4-аміно-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолу **1.1** з α-бромхалконами [108] в спиртовому розчині лугу синтезовані системи з конденсованим тіадиазепіновим циклом **1.97**. При конденсації з ацетилацетоном одержано ряд сполук **1.97**, де R=R1=Me [109].

Схема 1.43



У випадку використання 1-(5-нітро-2-фурил)-2-бром-3-арил-2-пропен-1-ону було синтезовано ряд похідних 6-(5-нітро-2-фурил)-7-арилідено-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тіадиазину [110] з антибактеріальною активністю.

Ацетиленвмістні кетони [111-113] легко реагують з амінотіолом **1.1** з утворенням аддукту **1.98**, які при нагріванні в ДМФА циклізуються в 6-R2-8-R1[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазепіни **1.99**. При кип'ятінні триазолу **1.1** з вінілацетиленовими та диароїлацетиленовими кетонами в етанолі відразу йде утворення триазолотіадиазепінової системи **1.99**.

Схема 1.44



Кип'ятінням 5-R-4-[1-(2-хлор-5-нітрофеніл)метиліденаміно]-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів **1.100** протягом години в піридині [51, 114] були синтезовані 3-R-8-нітро-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]бензотіадиазепіни **1.101**, які прояв­ляють протигрибкову активність.

Схема 1.45



Циклоконденсацією N-аміномеркаптотриазолу **1.1** з 4-хлор-3-формілхінолін-2-о­ном **1.102** в метанолі були синтезовані з виходом 70-95% триазолотіадиазепіно­хінолінони **1.103** [115].

Схема 1.46



При кип'ятінні амінотіолів **1.1** із заміщеним 2-хлор-3-формілхіноліном були синтезовані похідні триазолотіадиазепінохіноліну **1.104**, які в лужному середовищі перегруповуються в 5-іміно-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]-1,3-тіазино[5,6-3,2] хіноліни **1.105** [116].

Схема 1.47



При обробці 4-аміно-3-(2-амінофеніл)-5-метилтіо-4Н-1,2,4-триазолу **1.108** надлишком карбондисульфіду або фенілізотіоціанату було отримано 3-метил­тіо-6-тіо(феніламіно)-5Н-бензо[e][1,2,4]триазоло[3,4-g][1,2,4]­триазе­пін **1.109.** В умовах реакції диазотування діамін **1.108** перетворюється в 3-метилтіо-бензо­[e][1,2,4]­триазоло­[3,4-с][1,2,3]триазин **1.110**, а при взаємодії з формальдегідом та диброммалонодинітрілом утворює 3-метил­тіо-6,7-дигідро-5Н-бензо[e][1,2,4]­триазоло[3,4-g][1,2,4]триазепін **1.111** [117].

Схема 1.48



Нові 20-22-членні макроцикли азокраунтіоетерів **1.114** з виходом 50-60% були одержані відновленням азометинових груп відповідних основ Шиффа [118], які в свою чергу синтезовані циклоконденсацією 1,ω-біс(4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіо)алканів **1.112** з 1, ω-біс(2-формілфенокси)алканами **1.113**.

Схема 1.49



Реакцією 5-арил-4-аміно-3-меркаптотриазолу **1.1** з 2-формілбензойною кислотою **1.106** і подальшою обробкою продукту конденсації сульфатною кислотою були одержані 3-арил-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]бензотіадиазоцин-11-они **1.107** [119].

Схема 1.50



Отже все вищезазначене зумовлює цілеспрямований синтез різноманітних похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-[1,2,4]триазолу з метою пошуку серед них терапевтичних засобів різноманітного фармакологічного напрямку.

**З А Г А Л Ь Н І В И С Н О В К И**

1. З метою створення нових біологічно активних речовин розроблені методи синтезу N-арил-2-(4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)­ацетаміду та побудови на їх основі 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіа­диазинової системи.
2. Розроблено препаративні методи синтезу конденсованих 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадиазинів.
3. Досліджена будова продуктів конденсації 4-арилметиліденаміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіолів з біфункціональними сполуками.
4. Експериментально доведена можливість переходу подвійного зв’яз­ку азометинової групи в 6-арил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіа­диазинах з утворенням ізомерних 5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]­тіадиазинів.
5. Розроблено методи синтезу заміщених [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів циклоконденсацією похідних 4Н-триазоліл-3-тіолу з ацетилацетоном.
6. Вивчені протизапальні, анальгетичні, протигрибкові, антимікробні, антиоксидантні та противірусні властивості синтезованих сполук.
7. Сполуку етил 2-(4-аміно-5-трифторметил-4H-1,2,4-триазоліл-3-тіометил­карбоксамідо)-5,6-дигідро-4H-циклопента[b]тіофен-3-кар­боксилат запропоновано для поглибленого фармакологічного вивчення. На зазначену субстанцію розроблено проект АНД.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. M. Negwer Organic chemical drugs and their synonyms. 7-th revised.-1994. Berlin. Acad. Verlag. P.4284.
2. Дябло О.В., Пожарский А.Ф. Синтез и свойства N-аминоазолинтиолов и N-аминоазинтиолов // ХГС.-1997. - №9. - С.1155-1181.
3. Zi-Yi Zhang, Xiao-Wen Sun. S-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiasole derivatives // Heterocycles.-**48**,№3-P.561-584.
4. Habib N.S., Soliman R., Ashour F.A., El-Taiebi M. Synthesis and antimicrobial testing of 4-H-1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiasoles, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiasines derivatives of 1H-benzimidazole / Phar­masie.-1997.-**52**.-P.844-847.
5. Eweis N.F., Bahajaj A.A. Synthesis and biological activity of some 7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine and s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivati­ves // J.Heterocyclic Cem.-1987.-**24**-P.1173-1182.
6. Hosur M.C., Talawar M.B., Laddi U.V., Bennur R.S., Bennur S.C. Synthesis and antibacterial activity of bridgeheat nitrogen Heterocycles: reaction of 3-N-methyl/ethyl/(α-methyl)ethylmorpholino/piperidino-4-amino-5-mercapto-4(H)-1,2,4-triazoles // Indian J. Chem. -1995.-**34B**-P.707-712.
7. Holla B.S., Poojary K.N., Roa B.S., Shivananda M.K. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents // Eur. J. of Med. Chem.-2002.-**37**-P.511-517.
8. Bano Q., Tiwari N., Giri S., Nizamuddin. Synthesis and fungicidal activities of 3-aryloxymethyl-6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadi­azol­es // In­dian J., Chem.-1992.-**31B**-P.714-718.
9. El-Sharaf G.A. Synthesis of some benzofuran derivatives of s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tri­azol­e, s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadi­azol­e and thiadiazine systems // Indian J. Chem.-1992.-**31B**-P.167-171.
10. Шукуров С.Ш., Куканиев М.А. Новый синтез 3-R-6-(R-тио)-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазолов //Изв. Акад. Наук.-1993.-С.231-232.
11. Molina P., Tarraga A. Anovel preparation of s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadi­azol­e derivatives // Synthesis.-1983.-P.411-413.
12. Ammar Y.A., Ghorab M.M., El-Sharief A.M., Mohamed S.I. Naproxen in heterocyclic chemistry: novel syntheses of triazoles, triasolothidiazines, triasolothidiazoles, and triasolothidiazepine bearing an asymmetric carbon atom and radiostability of the biologically active compounds // Heteroatom Chem.-2002.-**13**,№3-P.199-205.
13. El-Sharief A.M., Ghorab M.M., El-Gaby S.A., Mohamed S.I., Ammar Y.A. Aminoacids in the syntheses of heterocyclic systems: syntheses and radiostability of novel biologically active triazoles containing the sulfonamide moiety // Heteroatom Chem.-2002.-**13**,№4-P.316-323.
14. Holla B.S., Akberali P. Studies on arylfuran heterocycles. Part I. Synthesis of 6-(5-aryl-2-furyl)1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // J. Indian Cem. Soc.-1991.-68-P.314-343.
15. Ziyi Z., Xin C. Studies on condensed heterocyclic compound. II. Synthesis and antibacterial activity of 3-(4’-pyridyl)-6-aroylamino/arylamino-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadi­azol­es // Chin. J. Chem.-1992.-**10**-P.59-64. Цит. по: С.А., 1992.-**117**.-90216m.
16. Zi-Yi Z., Lan Z., Ming L., Zheng-Ming L., Ren-An L.Studies on condensed heterocyclic compound. II. Synthesis of 3-aryl-6-(2,6-dichloro­phenoxyacetylamino)-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadi­azol­es // Geadeng Xuexiao Huaxue Xuebao.-1995.-**16**-P.740-743.-Цит. по: С.А., 1995.-**123**.-143739s.
17. Gogoi P.C., Kataky J.C.S. Synthesis of some 1,2,4-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazines/ s-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadi­azol­es // Indian J. Heterocycl. Chem.-1991.-**1**-P.61-64.-Цит. по: С.А., 1992.-**116**.-106182q.
18. Куканиев М.А., Шукуров С.Ш. Реакция циануксусногоэфира с 4-амино-3-меркапто-5R-1,2,4-триазолами // ХГС.-1994.-**№1**-С.137.
19. Ibrahim Y.A., Elwahy A.M., El-Fiky E.M. Stereospecific synthesis of 6,7 dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiasines // Heteroatom Chem., 1994.-**5**,№4-P.321-325.
20. Hou N., Xu L.J. Synthesis and bacteriostatic activity of new thiosemicarbazone derivatives – aminomercaptotriazole Schiff bases // Yaoxue Xuebao.-1992.-**27**,№10.-P.738-742.- Цит. по: C.A., 1993.-**118**.-124452y.
21. Mohan J., Kumar V. Bridgeheat nitrogen heterocyclic systems: synthesis and antibacterial activity of s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, and s-triazolo[3’,4’,:2,3]thiadiazino[5,6-b]quinoxaline // Indian J. Chem. -1998.-**37B**-P.183-186.
22. Eisa H.M. Synthesis of s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // Monsoura J. Pharm.-1990.-**6**-P.1-9.-Цит. по: C.A., 1991.-**114**.-228874w.
23. Eisa H.M. Synthesis of 1,3,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and 1,3,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // Sulfur Lett.-1990.-**10**-P.239-246.-Цит. по: C.A., 1990.-**113**.-78350k.
24. Mohan J., Anjaneyulu G.S.R., Verma P. Heterosyclic systems containing bridgeheat nitrogen atom: synthesis and antimicrobial activitias of p-bis-(s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-3yl-)phenylene and p-bis-(s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)phenylene // Curr. Sci.-1989.-58-P.228-230.-Цит. по: C.A., 1990.-**112**.-198236d.
25. Mohan J., Kataria S. Heterosyclic systems containing bridgeheat nitrogen atom: synthesis and bioactivity of 3-(1-adamantyl)-6-(p-chlorophenyl)-7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine and 3,6-di(1-adamantyl)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole // Indian J. Heterocyclic Cem.-1995.-**5**-P.143-144.-Цит. по: C.A., 1996.-**124**.-260956s.
26. Bayoumy B.E., El-Feky S.A., El-Mobayed M. Synthesis of some newer oxadiazolo-, oxadiazolino-, thiadiazolo- and triazolothiadiazinophtalazinone derivatives // Egypt J. Chem.-1990.-**33**-P.267-275.-Цит. по: C.A., 1993.-**118**.-169038j.
27. Deshmukh A.A., Mody M.K., Ramalingam T., Sattur P.B. Synthesis & pharmacology of 2-aryl/alkyl-5-aryl/alkyl/diaralkyl-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]­thiadiazoles // Indian J. Chem. -1984.-**23B**-P.793-795.
28. Kalluraya B., Sreenivasa S. Synthesis and pharmacological properties of some quinoline derivatives // Farmaco.-1998.-**53**- P.399-404.
29. . El-Khawass S.M., Khalil M.A., Hazzaa A.A.B. Bassiouny H.A., Loutfy N.F. Synthesis of some 1,2,4- triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazolesas potential anthel­min­tics // Farmaco.-1989.-**44**- P.703-709.
30. Zhang Zi-Yi, Zou Ning. Synthesis of 6-aryl substituted 3-(5’-phenyl-2H-tetra­zole-2’-methylene)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // Chin. J. Chem.-1995.-13-P.448-453.
31. Udupi R.H., Suresh G.V., Ramachandra S.S., Bhat A.R. Synthesis and biolodgical evaluation of 3-substituted 4-[2’-(4”-isobutyl­phenyl)­propionamido]-5-mercapto-1,2,4-triazoles and thier derivatives // J. Indian Chem. Soc.-2000.-**77**.-P.302-304.-Цит. по: C.A., 2000.-**133**.-266795w.
32. Haijian S., Zhongya W., Haoxin S. Synthesis and biolodgical activities of deri­vatives of 3- aryl/aryloxymethyl-6-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // Yaoxue Huaxue.-1999.-34-P.151-152.- Цит. по: C.A., 1999.-**131**.-58788c.
33. Invidiata F.P., Lampronti I., Simoni D. 1,2,4-Triazoles. Improved synthesis of 5-substituted 4-amino-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles and a facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // J. Heterocycl. Cem.-1997.-**34**-P.1255-1258.
34. Kidwai M., Kumar P. Microwava-induced syntheses of 6-(substituted aryl)-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylsulfanyl)methyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]­thia­diazoles // J. Chem. Res., Synop.-1995.-**5**-P.254-255.-Цит. по: C.A., 1996.-**125**.-58407d.
35. El-Emam A. A.; Moustafa, M. A.; Bayomi, S. M.; El-Ashmawy, M. B. Triazoles and fused triazoles II: synthesis of certain substituted s-triazoles, s-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines // J. Chin. Chem. Soc.-1989.-**36**-P.353-356.-Цит. по: С.А., 1990.-**112**.-178795g.
36. Husain M.I., Kumar V. Synthesis and studies of 3-[(2-benzothiazolyl/ benzimidazolyl/ benzoxazolylthyo)methyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadi­azol­-6-ylsubstituted phenyl as possible anthelmintics // Indian J., Chem.-1992.-**31B**-P.673-676.
37. Holla B.S., D’souza A., Kalluraya B. Synthesis of some 2,5-diaryloxymethyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // J. Indian Chem. Soc.-1991.-**68**-P.250-251.-Цит. по: С.А., 1991.-**115**.-256073y.
38. Ziyi Z., Xin C. Synthesis and antibacterial activity of 3,6-disubstituted s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines // Chin. Chem. Lett.-1991.-2-P.277-278.-Цит. по: С.А., 1991.-**115**.-114432r.
39. Patel H.V., Fernandes P.S., Vyas K.A. A novel synthesis a few substituted s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines and evaluation of their antibacterial activity // Indian J., Chem.-1990.-**29B**-P.135-141.
40. Holla B.S., Udupa K.V. Synthesis, spectralstudies and biological activities of some N-brindged heterocycles derived from 3-arylaminomethyl-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles // Farmaco.-1992.-**47**- P.305-318.-Цит. по: С.А., 1992.-**117**.-90215k.
41. Srivastava V., Sen S., Shekhar R. New bridgehead nitrogen heterocycles of furanes as potent antimicrobial agents // Indian J., Chem.-1994.-**33B**-P.344-349.
42. Bayoumy B.E., El-Bahie S., Youssif S. Bridgehead head nitrogen compounds. Synthesis and biological activity of some novel oxadiazolo-, triazolothiadiazolo and triazolothiadiazolothienopyrimidine derivatives // Pol. J. Chem.-1991.-**65-**P.1297-1302. .-Цит. по: С.А., 1992.-**116**.-151733f.
43. Mohan J., Anjaneyulu G.S.R., Yamini K.V.S. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom: Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles, s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines and s-triazolo­[3’,4’,:2,3][1,3,4]thiadiazino[5,6-b]quinoxaline // J. Indian Chem. Soc.-1991.-**68**-P.474-476.-Цит. по: С.А., 1992.-**116**.-151730c.
44. El-Barbary A.A., Fahmy M., El-Badawi M., El-Brembaly K., El-Brolosi N.R. Studies on 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones // Rev. Roum. Chim.-1991.-36-P.619-627.-Цит. по: С.А., 1992.-**116**.-214467v.
45. Zhang Z., Zhao L., Ming L., Zhengming L., Renan L. Studies on condensed heterocyclic compounds IV. Synthesis and biolodgical activities of 3-(3’-pyridyl)-6-alkyl/aryl-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // Yingyong Huahue.-1993.-**10**-P.56-60.-Цит. по: С.А., 1994.-**120**.-244875b.
46. Zhang Z., Ming L., Zhao L., Zhengming L., Renan L. Studies on condensed heterocyclic compounds (VIII). Synthesis and biolodgical activities of 3-(α-naphtylmethylene)-6-alkyl/aryl-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // Geodeng Xuexiao Huahue Xuebao.-1993.-**14**-P.512-516.-Цит. по: С.А., 1994.-**120**.-106875a.
47. Gad L.M., Goda F.E. Synthesis of certain new pyridine derivatives of expected pharmacological activity // Mansoura J. Pharm. Sci.-1996.-12-P.110-117.-Цит. по: С.А., 1996.-**125**.-114552m.
48. Dubey A.K., Sangwan N.K. Synthesis of 3,3’,-(1,4/1,3/1,2-phenylene)bis[6-substituted phenyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles] and related compounds as potential pesticides // Indian J. Heterocycl. Chem.-1994.-**3**-P.277-280.-Цит. по: С.А., 1995.-**122**.-105769y.
49. Zhang Z., Zhao L., Ming L., Zhengming L., Renan L. Studies on condensed heterocyclic compounds. Part (VII). Synthesis of 3-alkyl-6-aryloxymethilene-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // Yingyong Huahue.-1994.-**14**-P.74-80.-Цит. по: С.А., 1994.-**121**.-9267s.
50. Zhang Z., Wang Z., Zeng G. Studies on condensed heterocyclic compounds // Huaxue Tongbao.-1994.-**6**-P.42-44.-Цит. по: С.А., 1995.-**122**.-81246x.
51. George T., Tahilramani R., Dabholkar D.A. Synthesis of condensed s-triazole heterocycles // Indian J., Chem.-1969.-**7B**-P.959-963.
52. Овсепян Т.Р., Аветисян А.Х., Терджапян С.М., Казариан Э.В., Тер-Захарян Ю.З., Пароникян Г.М., Акопян Л.Г. Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе 4-амино-5-меркапто-3-замещенных 1,2,4-триазолов // Арм. хим. журн.-1990.-**43**,№6-С.399-405.
53. Dong H., Wei K., Wang Q., Quan B. Synthesis of [5-methil-1-(4-methylphenyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-6-aryl/heteryl-substituted-s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadi­azol­es // Synthetic communications.-2001-**31**-P.81-88.
54. Wang Z., Shi H., Shi H. Synthesis of chiral fused heterocyclic compounds containing 1,2,4-triazole ring // J.Heterocyclic Chem.-2001.-38-P.355-357.
55. Mohsen I.M., El-Gendi A.A., Abdou N.A., El-Falaha B. Synthesis and antimicrobial activity of certain 2,4,6-trimethilbenzenesulfonamide derivatives // Alexandria J. Pharm. Sci.,-1994.-**8**-P.141-144.- Цит. по: C.A., 1995.-**122**.-239607c.
56. Prasad V.S.R., Reddy K.K. Synthesis of 2,6-diaril-[5,1-b]-1,3,4-thiadiasoles // Indian J. Chem.-1991.-**30B**-P435-436.
57. Cartwright D.D.J., Clark B.A.J., McNab H. Gas-phase pyrolysis of 4-amino-3-allilthio-1,2,4-triazoles: new route to [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles // J. Chem. Soc., Perkin Trans I.-2001.-P.424-428.
58. Godoi P.C., Kataky J.C.S. Synthesis of some fused heterocyclic systhem from 4-amino-3-(2,4-dichlorophenyl)-5-mercapto-1,2,4-s-triazole // Heterocycles.-1990.-**31**-P.2147-2152.
59. Sudan S., Gupta R., Kachroo P.L. Brindgehead nitrogen heterocycles: synthesis and biological activities of the s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole // J. Indian Chem. Soc.,-1996.-**73**-P.625-626.
60. Gupta R., Sudan S., Mengi V. Kachroo P.L. Heterocyclyc systems containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and antihypertemsive activity of some 1[6-(4-alkoxyphenyl)-3-methyl-5,6-dihydro-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-3-(5-aryl-s-triazol-3-ylthio)propan-2-ols // Indian J. Chem. -1996.-**35B**-P.621-623.
61. Zong –Yi W., Tian-Pa Y., Ling-Feng Y. Synthesis and antibacterial activity of 3,6-diaryl-5,6-dihydro-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole // Youji Huaxue.-1999.-19-P.288-292.- Цит. по: C.A., 1999.-**131**.-199657w.
62. Zhongyi W., Tianpa Y., Yu X., Haijian S., Haoxin S. Synthesis and biological activities of 2-substituted 5-(3-pyridyl)-2,3-dihydro-1,2,4-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles // Molecules.-1996.-1-P.68-71.- Цит. по: C.A., 1997.-**127**.-50593g.
63. Satya P., Gupta R. A simple and fast reaction of 3-substituted-4-amino-5-mercapto-s-triazoles with substituted aldehydes with out solvent under microwave irradiation: an environment cofriendly synthesis // Indian J. Chem. Technol. -1998.-**5**,№4-P.263-266.
64. Chande M.S., Joshi V.R. Synthesis of 4-anilino-5-mercspto-3- substituted-phenoxymethyl/thyophenoxymethyl-1,2,4-triazoles and fused ring s-triazolo­[3,4-b]­[1,3,4]thiadiazolidines // Indian J. Chem. -1995.-**34B**-P.54-56.
65. El-Saraf G.A., El-Sayed A.M. Synthetic studies on the reactions of hydrazine and aroylhydrazide with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thione // Synth. Commun.-1996.-**20**-P.3827-3839.
66. Molina, P., Arques A., Alias M. A., Llamas Sais A.L., Foces-Foces M., C. Ring-opening reactiona of mesoionic [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. Preparation of triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles by a translocative rearran­gement // Liebigs Ann. Chem.-1989.-**11**-P.1055-1059.
67. Chande M.S., Bhandari J.D., Joshi V.R. Investigation on the reaction of 4-anilino-5-mercspto-3-s-triazoles with pyrazolines and barbituric acids // Indian J. Chem. -1993.-**32B**-P.1218-1228.
68. Molina P., Lorenzo A., Claramunt R.M., Elguero J. Preparation and reactivity of mesoionic 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadi­azol­e derivatives // Tetrahedron.-1986.-**42**-P.2121-2128.
69. Molina P., Alagarin M., Peres de Vega M.J. Iminophosphorane-mediated Syntheses of cationic and mesoionic derivatives of 1,2,4-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]-thiadi­azol­e // Liebigs Ann. Chem.-1986.-**9**-P.1540-1547.
70. Liang-Nian H., Ru-Yu C. Organophosphorus heterocycles. XIII. Simpleroutes to phospholane from 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole and 3-mercapto-1,3,4-triazole // Heterocycl. Commun.-1997.-**3**-P.461-463.-Цит. по: С.А., 1998.-**128**.-61559x.
71. Liang-Nian H., Ren-Xi Z., Ru-Yu C., Kai L., You J. Synthesis of biologically acti­ve phosphorus heterocicles via cyclization reactions of Lawesson’s reagent // Heteroat. Chem.-1999-**10**-P.105-111.
72. Sasaki T., Eikoh I. Synthesis of bridgeheaded nitrogen systems. S-triazolo­[4,3-b]-as-triazine, s-Triazolo[4,3-d]-as-triazine and s- triazolo[3,4-b]-[1,3,4]­thiadi­azol­e ring systems // J. Heterocycl Chem.,-1981.-**18**-P.1353-1356.
73. Mohan J., Kataria S. Novel bridgeheaded heterocyclic nitrogen systems:Synthesis and antimicrobial activity of imdazo[1,2-d]s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]­thiadi­azol­es // Indian J., Chem.-1998.-**37B**-P.713-714.
74. Mohan J., Anjaneyulu G.S.R., Sudhir S.R., Arora D.R. Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Reactions of p-bis(5-mercapto-4-amino-s-triazol-3-yl)phenylene with chloroacetaldegide dietil acetal, benzoin, chloroacetic acid, carbon disulfide, and 2,3-dichloroquinoxa­li­ne // J. Indian Chem. Soc.-1989.-**66**-P.330-331.- Цит. по: C.A., 1990.-**112**.-55794y.
75. Heindel N.D., Reid J.R. 7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones by de­ami­nation cyclizacion of s-acrylates of 4-amino-3(3H)-1,2,4-triazolethiones // J. Org. Chem.-1980.-45-P.2479-2482.
76. Heravi M.M., Montazeri N., Rahi­mi­zadeh M., Bakavoli M., Ghassemzadah M. Sulfuric acid: a mild catalyst for the regioselective synthesis of 2-substituted [1,2,4] triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones // Monatsh. Chem.-2001.-132-P.1225-1228.
77. Eweiss N.F., Bahajaj A.A., Elsherbini E.A. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives // J. Hete­ro­cyclic Chem., .-1986.- **23**.-P.1451-1558.
78. Ergenc N., Ulusoy N., Capan G., Sanis G.O., Kiraz M. Synthesis and antimicrobial properties of new 4-(alkylidene/arylidene)-amino-5-(2-furanyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-tiones and 6-aryl-3-(2-furanyl)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiasines // Arch. Pharm.,-1996.-**239**- P.427-430.
79. Vainilavicius P., Smicius R., Jakubkiene V., Tumkevicius S. Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinil0)-methil-4-amino-1,2,4-triazolo-triazole and its reactions with polyfunctional electrophiles //Monatsh. Cem.-2001.-**132**-P.825-831.
80. Bhalakrishna K., Suresh S.N. Studies on thiophene hethrocycles. II. Synthesis and biological activity of some 6-(5-aryl-2-thienyl)-7H-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines // Indian J. Heterocycl. Chem.-1997.-**6**-P.287-290.-Цит. по: С.А., 1997.-**127**.-149123r.
81. Mohan J., Verma P. Bridgehead nitroden heterocyclic systems. Synthesis and antimicrobial activity of s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines, s-thiazolo[3,2-b]-s-triazoles and isomeric s-thiazolo[2,3-b]-s-triazoles // J. Indian Chem. Soc.-1992.-**69**-P.268-269.-Цит. по: С.А., 1993.-**128**.-124459f.
82. El-Emam A.A., Abdelal A.M., Moustafa M.A., El-Ashmawy M.B. Triazoles and fused triazoles V: Synthesis of 3-(1-adamantyl)-6-substituted-1,2,4- triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 3-(1-adamantyl)-6-aryl-7H-1,2,4- triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines as potential chemotherapeutic agents. // Zhonghua Yaoxue Zazhi.-1993.-**45**-P.101-107.-Цит. по: С.А., 1993.-**119**.-249918g.
83. Khawass E., El-Saueda M. Synthesis and evaluation for antibacterial and antifungal activities of new triazolothiadiazole and triazolothiadiazine derivatives // Alixandria J. Pharm. Sci.-1990.-**4**-P.49-51. Цит. по: С.А., 1991.-**114**.-81769e.
84. Пат. 5.498.720, США, МКИ C07D401/04. Antiinflammatory triazoles / Lie An Rong. Заявлено 26.08.1993; Опубл. 12.05.1996.- Цит. по: C.A., 1996.-**125**.-10824k.
85. Turan-Zitouni G., Kaplancikli Z.A., Erol K., Kilic F.S. Synthesis and analgesic activity of some triasoles and triazolothiadiazines //Farmaco.-1999.-54-P.218-223. Цит. по: C.A., 1999.-**131**.-144579s.
86. Пат. JP 2000 143,664, Япония, МКИ C07D487/04. Preparation of triazoles / Suzuki T., Kimura K., Watanabe R. Заявлено 08.09.1998; Опубл. 26.05.2000.- Цит. по: C.A., 1998.-**128**.-128019s.
87. Dhindsa G.S. Synthesis & mass spectral studies of some 3-alkyl-6-aryl-7-carbethoxy/carboxy-methyl-s-triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazines // Indian J. Chem.-1986.-**35B**-P.283-287.
88. Chande M.S., Karnik B.M. Synthesis and carbon-13 NMR study of 3-aryloxymethyl-6-aryl-(7H)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazines //J. Indian Chem. Soc.-1990.-**67**-P.782-783.
89. Srinivasa R.K., Sastry C.V. Synthesis and anthelmintic activity of 6-isothiocyanatophenyl-7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazines // Indian J. Pharm. Sci.-1993.-**55**-P.108-110. Цит. по: C.A., 1994.-**120**.-244989s.
90. Kalluraya B., D’Souza A., Holla B.S. Studies on nitrothiophene heterocycles. Part I. Synthesis and biological activity of some 7H,6-(5-nitro-2-thienil)-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines // Indian J. Heterocycl. Chem.-1993.-**2**-P.245-248. Цит. по: C.A., 1994.-**120**.-323515n.
91. Kalluraya B., Chimbalkar R. Synthesis and biological activity of some 3-sub­stituted 7-H-6-(6-bromo-3-coumarinyl)-s- triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines // Orient. J. Chem.-1995.-**11**-P.242-245. Цит. по: C.A., 1996.-**125**.-167924b.
92. Jia G., Li Z. Synthesis of some new 4-amino-5-(N-methyl-arylsulfon­amido)­methyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives // Heteroat. Chem.-1996-**7**-P.263-267.
93. Rao G.R., Rao K.S. Synthesis and anthelmintic activity of 5(6)-[3-aryl-7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazin-3-yl]-benzimidazole-2-carbamates // Indian Drugs.-1990.-26-P.220-222.
94. Hui X.P., Sun X.W., Chu C.H., Zhang Z.Y. Synthesis of 3-(R-Phenyl)-6-phe­nyl-7-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)[1,2,4]triazo­lo­[3,4-b][1,3,4]thiadiazines // Chem. Pap.-2000.-54-P.235-238.
95. Chande M.S., Karnik B.M., Inamdar A.N., Ganguly N. Design, synthesis and biological screening of new s-triazolothiadiazine derivatives. // J. Indian Chem. Soc.-1990.-**67**-P.220-222.
96. Янборисов Т.Н., Касымова Н.Н., Андрейчиков Ю.С., Рудакова И.П., Новоселова Г.Н., Колла В.Е. Реакция 5-арил-2,3-фурандионов с 4-амино-3-R-4H-1,2,4-триазолов и антимикробная активность продуктов реакции // Хим.-Фарм. Журн.-1995.-29,№8-С.29-31.
97. Molina P., Alajarin M., de Vega J.P. Synthesis of 6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiasines by a C-C ring cyclization under mild conditions // J.Chem. Soc. Percin Trans. I.,- 1987.- P.1853-1860.
98. El-Barbary A.A., El-Borai M., Fahmy M., El-Naggar H.H. Some reactions of 4-amino(hydrazino)-3-mercapto-5-aryl-1,2,4-triazole // Delta J. Sci.-1988.-12-P.102-111. Цит. по: C.A., 1990.-**112**.-158160t.
99. Molina P., Arques A., Cartagena I., Valcarcel M.V. Reaction of 4-thioxo-1,3-benzothiazines with thiocarbohydrazinne: synthesis and reactivity of 1,3,4-triazolo[3,2-c]quinazoline derivatives // J. Heterocyclic Chem. – 1986.- 23.- P. 43-48.
100. Пат. JP 02, 101,077, Япония, МКИ C07D487/04. Preparation of Pyrazolo­[3,2-c]-1,2,4-triazoles as intermediates for magenta couplers / Ohashi M., Mizukura N. Заявлено 11.10.1988; Опубл. 12.04.1990.- Цит. по: C.A., 1990.-**113**.-115317c.
101. Пат. 5.055.586, США, МКИ C07D487/04. Desulfurixation of triazolo­thia­diazines / Kim C.K., Lamicela W.N., AllenD.L. Заявлено 24.05.1990; Опубл. 08.10.1991.- Цит. по: C.A., 1992.-**116**.-106329t.
102. Rani B.R., Rahman M.F., Bhalerao U.T. A facile one-pot synthesis of 3-substituted 1,2,4-triazolo[4,3-b]-[4,1,2]benzothiadiazine-8-ones // Org. Prep. Proced.-1991.-23-P.157-162.
103. Rao M.S., Rao V.R., Rao T.V.P. Photogalogenation of lawsone and prepa­ration of 3-substituted-5-H-naphto[2,3-e]-s-triazo­lo­[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-6,11-dione // Org. Prep. Proced.-1986.-18-P.104-108.
104. Chande M.S., Karnik B.M. Synthesis of New 3-substituted s-triazolo[3,4-b]-8-methylpyrazolo[3’,4’,-e](5H)-[1,3,4]thiadiazines // J. Indian Chem. Soc.-1990.-**67**-P.864-865.
105. Khan M.H., Tewari S., Begum K., Nizamuddin. Synthesis of some 3’-(5- substituted-3-mercapto-1,2,4-triazol-4-yl)spiro[indole-3,2’-thiazolidine]-2,4’-diones and 3-(5-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]indolo­[3,2-e]­[1,3,4]thiadiazines as fungicides // Indian J. Chem.,-1998.-**37B**-P.1075-1077.
106. Лабанаускас Л., Бучинс­кай­те В., Бучите Д., Брукштус А. Синтез новой гетероциклической системы: 7-метил-3-метилтио-7,8-дигидро[1,2,4]­триазоло[3,4-f][1,2,4]-триазина // ХГС., -2004.- №1.- С.130-131.
107. El-Sammii Z.K., El-Feky S.A.H., Moustafa M.A.A. Synthesis and anti­in­flam­matory activity of some quinazolinone derivatives fused with triazole and thiadiazole ring // Zhonghua Yaoxue Zazhi.-1993-**45**-P.379-383.-Цит. по: С.А., 1994.-**121**.-35463x.
108. Holla B.S., Shridhara K., Kalluraya B. Reactions of 4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles with chalcone dibromides and α-bromochalcones // Indian J. Chem.-1997.-30B-P.672-675.
109. Tiwari N., Singh K., Nizamuddin. Synthesis of 1,2,4-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]-thiadiazepines and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]-thiadiazocines // Indian J. Hete­rocycl. Chem.-1993.-2-P.195-198. Цит. по: C.A., 1993.-**119**.-160252n.
110. Holla B.S., Kalluraya B. Sridhar K.R., Drace E., Thomas L.M., Bhandary K.K., Le­vine M.J. Synthesis, structural characterization, crystallographic analysis and antibac­terial properties of some (nitrofuryl)triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines. // Eur. J. Med. Chem.-1994.-29-301-308.
111. Колос Н.Н. Орлов В.Д. Слободина Е.К. Юрьева Е.Ю. Коршунов С.П. Зыонг ван Туэ. Конденсированые системы на основе 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола // ХГС., -1992.- №2.- С.267-173.
112. Kalluraya B., D’Sousa A., Holla B.S. Reactions of 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles with acetilenic ketones and α-bromochalcones // Indian J. Chem.-1994.-33B-P.1017-1022.
113. Глотова Т.Е., Нахманович А.С., Романен­ко Л.С., Сигалов М.В. Синтез производных 1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазепинов и 4-ами­но-3-ацилвинилтио-1,2,4-триазолов реакцией ацилацетиленов с 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолом. //ХГС.-1991-№7-С.990-994.
114. Khan M.H., Giri S. Synthesis and antifungal activity of some 3-aryl-8-nitro-1,2,4-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]-benzothiadiazepines // Indian J. Chem.-1995.-34B-P.1007-1009.
115. Jayashree A., Darbarwar M. One-pot synthesis of novel 10-aryl[1,2,4]triazo­lo[3’,4’:2,3][1,3,4]thiadiazepino[6,7-c]quinolin-6(5H0-ones // Org. Prep. Pro­ced.-1993.-25-P.659-663.-Цит. по: C.A., 1994.-**120**.-245023j.
116. Prabhuswamy B., Ambekar S.Y. Synthesis of linearly fused tetracyclic hetero­cycles trough a novel base catalyzed intramolecular rearrangement involving scission of N-N bond // Synth. Commun.-1999.-29-P.3487-3497.
117. Moustafa H.M., Synthesis and reactions of new fused heterocycles derived from 3-(o-aminophenyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole // Synth. Commun.-2001.-31-P.97-109.
118. Elwahy A.H.M., Abbas A.A., ibrahim Y.A. Synthesis of new dibenzonitrogen-oxigen-sulfur makrocycles containing two triazole rings // J. Chem. Res., Synop., -1996-4-P.182-183.- Цит. по: C.A., 1996.-**125**.-58478c.
119. Saczewski F., Foks H. Reactions of 1,2,4-triazole-3-thione derivatives with 2-chloroimidazoline and epichlorohydrin // Acta Pol. Pharm.,-1988-**45.**-P.465-469.
120. Синтезы гетероциклических соединений. - Ереван, 1964, Вып. 6. - С. 42.
121. El-Tamaty H., Abdel-Fattah., El-Deen I.M. Synthesis and biological activity of some 4-benzyl-1(2H)-phthalazinone derivatives // Indian J. Chem.,-1996.-**35B**-P.1067-1072.
122. George T., Mehta D.V., Tahilramani R., David J., Talwalker P.K. Synthesis of some – s-triazoles with potential analgesic and antiinflammatory activities // J. Med. Chem., 1971.-**14**-P.335-338.
123. El-Din N.S., El-Fatatry H.M., Shohayeb M., El-Hamamsy M. Synthesis of some heterocuclic azomethine derivatives of antimicrobial interest // Alexandria J. Pharm. Sci.,-1998.-**12**-P.12-15.- Цит. по: C.A., 1998.-**129**.-67740y.
124. Dogar H.N., Buyuktimkin S., Rollas S., Yemni E., Covikbas A. Synthesis and structure elucidation of some 4-substituted benzylidene amino-5-[3(5)-methyl-5(3)-phenyl-1H-1-pyrasolyl]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives with their antimicrobial activities //Farmaco. 1997.-52.-P.565-568. .- Цит. по: C.A., 1998.-**128**.-192600b.
125. Holla B.S., Gonsalves R. Synthesis of biologically activity bis-[4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole-3-yl]alkanes and their derivatives // Boll. Chim. Farm.-1998.-**137,**№11-P.467-472.- Цит. по: C.A., 1999.-**131**.-73606k.
126. Tai-Xing W., Zhong-Jie L., Jin-Cai Z. Facile method for the synthesis of Schiff bases 4-amino-5-hydrocarbon-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones // Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao.-1998.-19.-P.1617-1619.- Цит. по: C.A., 1999.-**130**.-110241g.
127. Лыу Ван Бой. Тиокарбамоилирование аминосодержащих соединений. Сообщение 4. Реакции тетраметилтиурамдисульфида с алифатическими аминами //Изв. РАН, Сер. хим. -1999.- №12.- С. 2319-2322.
128. Лыу Ван Бой. Тиокарбамоилирование аминосодержащих соединений. Сообщение 5. механизм реакции тетраметилтиурамдисульфида с алифатическими аминами //Изв. РАН, Сер. хим. -2000.- №2.- С. 334-342.
129. Лыу Ван Бой, Фроля В. Тиокарбамоилирование аминосодержащих соединений. Сообщение 6. Реакции тетраметилтиурамдисульфида с гидразонами ароматических альдегидов //Изв. РАН, Сер. хим.2000.- №2.- С. 343-246.
130. Лыу Ван Бой, Ал-Эбайсат Х. Тиокарбамоилирование аминосодержащих соединений. Сообщение 3. 5-(N’,N’-Диметил­тиоуреидо)салициловая кислота. Синтез и реакции //Изв. РАН, Сер. хим. -1999.- №12.- С. 2315-2318.
131. Лыу Ван Бой, Задорожный А., Барба Н. Тиокарбамоилирование аминосодержащих соединений. Сообщение 2. Реакция тетраметилтиурам­дисульфида с 5-амино-2-меркаптобензооксазолом //Изв. РАН, Сер. хим. -1999.- №4.- С. 771-774.
132. Русу Г. Г, Коваль Д., Гуцу Я. Е., БарбаН. А. О рециклизации 5-(2-ами­нофенил)-1,3,4-оксадиазолтиона-2 в произ­водные хиназолина. // ХГС.-1995-№7-С.1001-1005.
133. Sucheta K., Prashant A., Rao R. N. Synthesis of some new 1,5-benzothiazepine derivatives // Indian J.Chem., - 1995.-34B.- P. 893-894.
134. Al-Saleh B., Al-Awadi N., Al-Kandari H., Abdel-Khalik M. M., Elnagdi M.H. Studies with 2H-pyranones: Synthesis of new 3-substituted-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones // J.Chem. Res., Synop., - 2000.- 16-17.- P. 201-214. - Цит. по: C.A., 2000.-**132**.- 308217w.
135. Strakov A.Ya., Krasnova A.A., Petrova M.B., Babich E.P., Gurkovskii A.I., Vorona M. Reactions of dehydroacetic acid with some N-nucleophiles // Latv. Kim. Z., -1995.- **1-2.-** P.127-131.. - Цит. по: C.A., 1997.-**126**.- 47060e.
136. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки// Фармакология и токсиклология. – 1978. - №4 – С.497.
137. Трахтенберг И.М., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблемы нормы в токсикологии.- М.: Медицина, 1991. –С.204.
138. Wood R.L. Animal models in analgesic testing. In: Analgesics: Neurochemi­cal, Behavioral and Clinical perspec- tives. Kuhar M.,Pasternak J. (Eds). Raven Press. New York.-1941.-Vol 42.-p 74.
139. Тринус Ф.П., Мохарт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства.-К.: Здоров’я 1975.-С.239.
140. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания паталогических процессов.- М. Медицина. 1970. - 390с.
141. Барабой В.А. Перекисное окисление липидов и радиация. – К. :Наук. думка, 1991.-253 с.
142. Бєленічев І. Ф., Коваленко С. І., Карпенко О. В., Мазур І. А., Остроконь Г. В. Вплив α(β)-[S-(хіназоліл)]тіоалкілкарбоно­вих кислот та їх солей на картину судом, викликаних тіосемикабазидом //. – Ліки. – 2002. – № 5–6. – С. 75–80.
143. Коваленко С. І., Бєленічев І. Ф., Карпенко О. В., Мазур І. А., Остроконь Г. В. Дослідження анти радикальних властивостей S-карбоксалкільних похідних 4-тіохіназоліну в дослідах in vitro у системі утворення оксиду азоту // Ліки. – 2003. – № 1–2. – С. 68–72.
144. Гірін С. В. Сумісна дія ксенобіотиків на стан антиоксидантної системи організму // Укр. біохім. журн. – 1999. – № 1, 71. – С. 103–108.
145. Гаділія О. П., Андрійчук Т. Р., Меркулов С. П., Остапченко Л. І., Кучеренко М. Є. Вплив препаратів „Аммівіт” та „Церулоплазмін” на вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та показники антиоксидантної системи за дії радіації // Укр. біохім. журн. – 2002. – № 1, 74. – С. 97–100.
146. De Clercq et all.// J.Infect.Diseases., 1980.-141.-N5.-P.563-574.
147. Бобкова Т.С., Злочевская И.В., Чекунова Л.Н. К проблеме поиска новых биоцидов // Микроорганизмы и низшие растения – разрушители материалов и изделий. – М.: Наука, 1979. – 256 с.
148. Бочаров Б.В. Защита от биоповреждений с помощью биоцидов // Актуальные вопросы биоповреждений. – М.: Наука, 1983. – С. 174-202.
149. Герасименко А.А. Защита машин от биоповреждений. - М.: Машиностроение, 1984. – 112 с.
150. Ильичев В.Д., Бочаров Б.В., Горленко М.В. Экологические основы защиты от биоповреждений. – М.: Наука, 1985. – 261 с.
151. Защита от коррозии, старения и биоповреждений машин, оборудования и сооружений: Справочник в 2 т. / Под ред. А.А.Герасименко. - М.: Машиностроение, 1987. – Т.2. - 784 с.
152. Duehl K.H. Future aspects of biocide use // Polym.Paint Colour J. – 1992. –Vol.182, № 4311. – Р. 402404-405411.
153. Погребова И.С., Пуриш Л.М., Козлова И.А. Ингибиторы анаэробной микробно-индуцированной коррозии железа // Матеріали ІІІ Міжнар. конф.-виставки “Проблеми корозії та протикороз. захисту матеріалів” (Корозія-98) – Львів: Фізико-механ. ін-т ім. Г.В.Карпенка НАН України. - 1998. – С. 345-346.
154. Погребова И.С., Пуриш Л.М., Козлова И.А., Туовинен О.Х. Электрохимические аспекты ингибирования процесса коррозии стали в присутствии сульфатредуцирующих бактерий // Вопросы химии и химической технологии. – 1999. - № 1. – С. 268-270.
155. Козлова И.А., Коптева Ж.П., Пуриш Л.М. и др. Микробная коррозия и защита подземных металлических сооружений // Практика противокоррозионной защиты. – 1999. - № 3 (13). – С. 21-27.
156. Герасименко А.А. Защита машин от биоповреждений. - М.: Машиностроение, 1984. – 112 с.
157. Погребова И., Козлова И., Пуриш Л., Янцевич К. Электрохимические и микробиологические аспекты ингибирования процессов коррозии металлов в водных агрессивных средах // Спецвипуск журн. Фізико-хімічна механіка матеріалів: Проблеми корозії та протикорозійного захисту конструкційних матеріалів (Корозія-2000). - 2000. – Т.2. – С. 479-481.
158. Белоглазов С.М., Мямина А.А. Коррозия сталей в водно-солевых средах, содержащих сульфатредуцирующие бактерии // Практика противокоррозионной защиты. – 1999. - № 2 (12). – С. 38-43.
159. Агаев Н.М. Закономерности создания биоцидов, предотвращающих развитие сульфатредуцирующих бактерий и образование биогенного сероводорода // Спецвипуск журн. Фізико-хімічна механіка матеріалів: Проблеми корозії та протикорозійного захисту конструкційних матеріалів (Корозія-2000). – 2000. – Т.2. – С. 572-576.
160. Turner S.J., Machin T.M., Briner P.H. Biocidal phenyl sulphinyl or sulphonyl compounds // Shell Internationale Research Mastachoppli B.V. – 1990. – № 88. – P. 9.
161. Коптева Ж.П., Занина В.В. Микробные повреждения изоляционных покрытий // Мікробіол. журн. – 1999. – Т.61, № 2. – С. 80-92.
162. Романенко В.И., Кузнецов С.И. Экология микроорганизмов пресных водоёмов. – Л.: Наука, 1974. – 193 с.
163. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. - М.: Высш. шк., 1969. – 479 с.
164. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1973. – 343 с.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>