

Синтез 6-заміщених 3-феніл-[1,2,4]триазоло- [3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів — перспективних сполук для біологічного скринінгу

В.С. Матійчук*, Н.Т. Походило, І.І. Крупа, М.Д. Обушак

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Кирила і Мефодія, 6, Львів, 79005, Україна

Резюме. Циклізацією 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з низкою карбонових кислот у середовищі POCl₃ з високими виходами одержали нові похідні 3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів із фармакофорними фрагментами.

Ключові слова: [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол, похідні 1,2,4-триазолу, похідні 1,3,4-тіадіазолу, 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, гетероциклізація.

Багато похідних 1,2,4-триазолу виявляють біологічну активність — фунгіцидну [1], проти-запальну [2, 3], антимікробну [4, 5], протиракову [6–8], анальгетичну [9]. На основі сполук цього класу створено лікарські препарати [10–12].

Відомо також, що конденсована система [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу є фармакофором [13–22]. В останні роки біологічна активність сполук цього класу стимулювала дослідження їх властивостей і методів синтезу [23–28]. Як видно з цитованих вище робіт, найзручнішим способом конструювання [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольної системи є циклізація карбонових кислот із похідними 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу **1**.

Для використання цієї реакції у створенні комбінаторних бібліотек сполук для скринінгу на біологічну активність важливо з'ясувати межі її застосування та розробити загальну препаративну методику синтезу.

У цій роботі ми дослідили взаємодію реагенту **1** із кислотами різних типів (**2a–k**) у середовищі POCl₃. Кислоти добирали таким чином, щоб цільові продукти містили фармакофорні

фрагменти, зокрема сульфамідні угруповання. З'ясовано, що в усіх випадках реакція відбувається із замиканням тіадіазольного циклу з утворенням [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3a–k**. Реакцію проводили до припинення виділення хлороводню (див. табл. 1).

4-Аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол **1** синтезували за методикою [29] з етилбензоату **4** (схема 1).

За довшого нагрівання реакційна суміш може осмолюватися. Зазначимо, якщо після закінчення реакції проводити гідроліз надлишку POCl₃ (вилити реакційну суміш на подрібнений лід), а потім нейтралізувати розчин лугом,

Таблиця 1
Тривалість реакції кислот **3a–k** із триазолом **1**

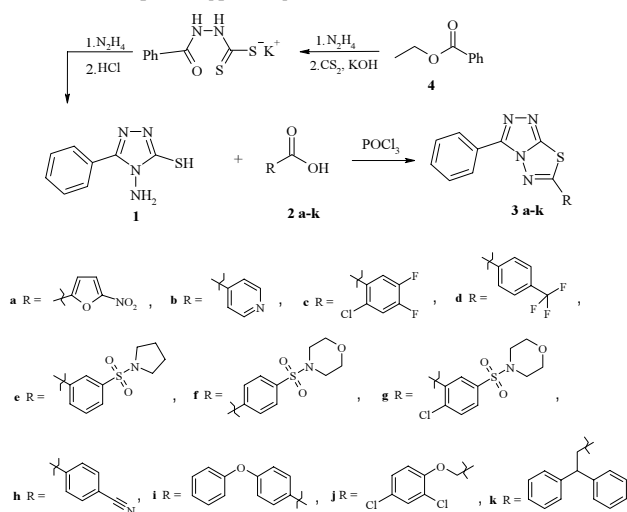
Продукт реакції	Тривалість реакції, год
3a	4
3b	8
3c	10
3d	5
3e	12
3f	12
3g	14
3h	15
3i	12
3j	8
3k	16

*Corresponding author.

Tel./fax: +38032-2728062

E-mail address: matichyk@mail.lviv.ua

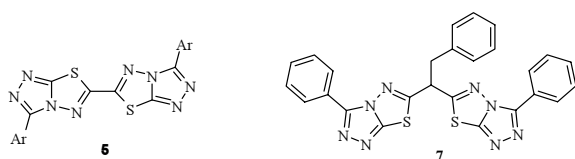
Схема 1

Синтез 6-*R*-3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3a-k**

то це ускладнює виділення та очистку продуктів **3a-k**. Подібних труднощів можна уникнути за умови проведення гідролізу реакційної суміші розчином NaOH при ефективно охолодженні. Корисно також застосовувати в реакції хлорангідриди кислот **2a-k**.

Запропонована нами методика дає змогу одержати сполуку **3j** із застосуванням у реакції кислоти **2j**, на відміну від даних роботи [30], у якій при взаємодії 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти **2j** із 4-аміно-5-арил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами одержали продукти **5**.

У реакції триазолу **1** із бензилмалоновою кислотою **6** утворюється сполука **7**.



Отже, взаємодією 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу **1** із карбоновими кислотами різної будови (**2a-k**) одержано нові заміщені 3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тіадіазоли, що розширює область застосування цієї реакції, зокрема для пошуку біологічно активних сполук.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Mercury (400 Мгц), розчинник ДМСО- d_6 + CCl_4 . Хімічні зсуви наведено відносно сигналу розчинника (ДМСО, 2,50 м.ч.).

Синтез 6-*R*-3-феніл-[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолів, **3a-k.** Змішували 0,96 г (5 ммоль) 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-

3-тіолу **1**, 5 ммоль відповідної кислоти та 7 мл POCl_3 . Суміш кип'ятили до припинення виділення HCl і ще 1 год додатково (табл. 1). Охолоджували до кімнатної температури, виливали на 100 г подрібненого льоду. При ефективному зовнішньому охолодженні доливали розчин KOH до pH 8. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі теплою водою (до 500 мл), висушували на повітрі й перекристалізували.

6-(5-Нітро-2-фурил)-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3a**).** Вихід 62 %, $T_{\text{пл}}$ 267 °C (ДМФА-вода). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 7,52-7,61 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 7,79-7,84 (2H, м, фурил); 8,30 (2H, д, $J=8,6$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 49,60; H 2,18; N 22,18; S 10,09. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 49,84; H 2,25; N 22,35; S 10,24.

6-(4-Піридил)-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3b**).** Вихід 41 %, $T_{\text{пл}}$ 227 °C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 7,49-7,59 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 7,95 (2H, д, $J=4,7$, H_{Py} -3,5); 8,33 (2H, д, $J=8,6$, H_{Ph} -2,6); 8,83 (2H, д, $J=5,4$, H_{Py} -2,6). Знайдено, %: C 60,06; H 3,14; N 25,19; S 11,36. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$. Обчислено, %: C 60,20; H 3,25; N 25,07; S 11,48.

6-(2-Хлор-4,5-дифторофеніл)-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3c**).** Вихід 61 %, $T_{\text{пл}}$ 137 °C (ДМФА-вода). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 7,46-7,58 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 7,75 (1H, д,д, $J_1=9,3$, $J_2=7,0$, H_{Ar} -3); 8,17 (1H, д,д, $J_1=10,1$, $J_2=8,2$, H_{Ar} -6); 8,30 (2H, д, $J=7,0$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 51,50; H 1,95; N 16,00; S 9,32. $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{N}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 51,66; H 2,02; N 16,06; S 9,19.

6-[4-(Трифторометил)феніл]-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3d**).** Вихід 66 %, $T_{\text{пл}}$ 225 °C (*i*-PrOH-ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 7,48-7,60 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 7,89 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -3,5); 8,25 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -2,6); 8,30 (2H, д, $J=8,6$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 55,41; H 2,57; N 16,35; S 9,10. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 55,49; H 2,62; N 16,18; S 9,26.

6-[3-(Піролідин-1-сульфоніл)феніл]-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3e**).** Вихід 56 %, $T_{\text{пл}}$ 206 °C (*i*-PrOH-ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J , Гц): 1,76-1,82 (4H, м, CH_2); 3,27 (4H, т, $J=6,2$, CH_2N); 7,49-7,61 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 7,86 (1H, т, $^3J=7,8$, H_{Ar} -5); 8,06 (1H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -4); 8,26-8,35 (4H, м, H_{Ar} -2,6+ H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 55,21; H 4,11; N 17,14; S 15,64. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: C 55,46; H 4,16; N 17,02; S 15,58.

6-[4-(Морфолін-4-сульфоніл)феніл]-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3f). Вихід 67 %, $T_{\text{пл}}$ 273 °C (*i*-PrOH-ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 3,03 (4H, ш.с, CH_2); 3,70 (4H, ш.с, CH_2O); 7,48-7,61 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 7,96 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -3,5); 8,26 (1H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -2,6); 8,34 (2H, д, $J=7,0$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 53,04; H 3,98; N 16,24; S 15,06. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Обчислено, %: C 53,38; H 4,01; N 16,38; S 15,00.

6-[2-Хлор-5-(морфолін-4-сульфоніл)-феніл]-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3g). Вихід 60 %, $T_{\text{пл}}$ 223 °C (вода-етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 3,00 (4H, ш.с, CH_2); 3,65 (4H, ш.с, CH_2O); 7,55-7,68 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 8,01 (1H, д, $J=8,6$, H_{Ar}); 8,06 (1H, д, $J=8,6$, H_{Ar}); 8,26 (2H, д, $J=7,0$, H_{Ph} -2,6); 8,30 (1H, с, H_{Ar} -6). Знайдено, %: C 49,48; H 3,40; N 15,04; S 13,66. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}_2$. Обчислено, %: C 49,40; H 3,49; N 15,16; S 13,88.

4-(3-Феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іл)бензонітрил (3h). Вихід 48 %, $T_{\text{пл}}$ 254 °C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 7,48-7,62 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 8,00 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -2,6), 8,24 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ar} -3,5); 8,33 (2H, д, $J=8,6$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 63,41; H 2,89; N 23,01; S 10,69. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$. Обчислено, %: C 63,35; H 2,99; N 23,09; S 10,57.

6-(4-Феноксифеніл)-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3i). Вихід 52 %, $T_{\text{пл}}$ 208 °C (етанол-ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 7,09 (2H, д, $J=8,6$, H_{PhO} -2,6), 7,12 (2H, д, $J=8,6$, H_{ArO} -3,5), 7,21 (1H, т, $J=7,8$, H_{PhO} -4), 7,42 (2H, т, $J=7,8$, H_{PhO} -3,5), 7,46-7,58 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 8,00 (2H, д, $J=8,6$, H_{Ar} -2,6); 8,33 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 68,16; H 3,72; N 15,23; S 8,76. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 68,09; H 3,81; N 15,12; S 8,66.

6-[(2,4-Дихлорофенокси)метил]-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3j). Вихід 64 %, $T_{\text{пл}}$ 198 °C (*i*-PrOH-ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 5,64 (2H, с, CH_2); 7,30 (1H, д,д, $J_1=2,3$, $J_2=8,5$, H_{Ar} -5); 7,35 (1H, д, $J=8,5$, H_{Ar} -6); 7,42 (1H, д, $J=2,3$, H_{Ar} -3); 7,46-7,56 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 8,25 (2H, д, $J=7,0$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 50,63; H 2,76; N 14,83; S 8,61. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 50,94; H 2,67; N 14,85; S 8,50.

6-(2,2-Дифенілетил)-3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3k). Вихід 47 %, $T_{\text{пл}}$ 149 °C (*i*-PrOH-ДМФА-вода). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 3,92 (2H, д, $J=7,8$, CH_2); 4,56 (1H, т, $J=7,8$, CH); 7,17-7,21 (2H, м, H_{PhCH} -4); 7,30 (4H, т, $J=7,8$, H_{PhCH} -3,5), 7,39 (4H, д, $J=7,8$, H_{PhCH} -2,6); 7,44-7,52 (3H, м, H_{Ph} -3,4,5); 8,15 (2H, д, $J=7,8$, H_{Ph} -2,6). Знайдено, %: C 72,35; H 4,65; N 14,71; S 8,18. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 72,22; H 4,74; N 14,65; S 8,38.

3-Феніл-6-{2-феніл-1-(3-феніл[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іл)етил}[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (6). Суміш 0,96 г (5 ммоль) аміномеркаптотриазолу **1**, 0,49 г (2,5 ммоль) бензилмалонової кислоти **6** і 7 мл POCl_3 кип'ятили протягом 5 год. Обробку реакційної суміші й виділення продукту проводили за описаною вище методикою одержання сполук **3a-k**. Вихід 0,86 г (68 %), $T_{\text{пл}}$ 221 °C (ДМФА-*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (*J*, Гц): 3,77 (2H, д, $J=7,0$, CH_2); 5,82 (1H, т, $J=7,0$, CH); 7,17-7,62 (11H, м, H_{Ph}); 8,20-8,32 (4H, м, H_{Ph}). Знайдено, %: C 61,56; H 3,50; N 21,99; S 12,60. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{S}_2$. Обчислено, %: C 61,64; H 3,58; N 22,12; S 12,66.

Надійшла в редакцію 18.12.2006 р.

Synthesis of 6-substituted 3-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles as perspective compounds for drug design

V.S. Matiychuk, N.T. Pokhodylo, I.I. Krupa, M.D. Obushak

Ivan Franko National University of Lviv
6 Kyryla and Mefodiya Str., Lviv, 79005, Ukraine

Summary. New 3-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives containing pharmacophores have been synthesized in good yield by the reaction of 4-amino-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol with a series of carboxylic acids in phosphorus oxychloride. 6-*R*-3-Phenyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole was obtained ($R = 2\text{-Cl-4,5-F}_2\text{C}_6\text{H}_2$; 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$; 4- NCC_6H_4 ; 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_2$; $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2$; 5-nitro-furan-2-yl; pyridin-4-yl; 3-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl; 3-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl; 4-phenoxyphenyl); 3-phenyl-6-[2-phenyl-1-(3-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)ethyl][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole were prepared starting from 4-amino-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol and the benzylmalonic acid.

Keywords: [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole, 1,2,4-triazole derivatives, 1,3,4-thiadiazole derivatives, 4-amino-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol, heterocyclization.

Перелік літератури

1. Rollas S., Kalyoncuoglu N., Sur-Altiner D., Yegenoglu Y. 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities // *Pharmazie*. — 1993. — Vol. 48, No. 4. — P. 308-309.
2. Wade P.C., Vogt B.R., Kissick T.P., Simpkins L.M., Palmer D.M., Millonig R.C. 1-Acyltriazoles as antiinflammatory agents // *J. Med. Chem.* — 1982. — Vol. 25. — P. 331-333.
3. Modzelewska-Banachiewicz B., Kalabun J. Synthesis and biological action of 5-oxo-1,2,4-triazine derivatives // *Pharmazie*. — 1999. — Vol. 54, No. 7. — P. 503-505.
4. Malbec F., Milcent R., Vicart P., Bure A.M. Synthesis of new derivatives of 4-amino-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-one a potential antibacterial agents // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21, No. 6. — P. 1769-1774.
5. Gülerman N., Rollas S., Kiraz M., Ekinci A.C., Vidin A. Evaluation of antimycobacterial and anticonvulsant activities of new 1-(4-fluorobenzoyl)-4-substituted-thiosemicarbazide and 5-(4-fluorophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives // *Farmaco*. — 1997. — Vol. 52, No. 11. — P. 691-695.
6. Al-Soud Y.A., Al-Masoudi N.A., Ferwanah A.E.-R.S. Synthesis and properties of new substituted 1,2,4-triazoles: potential antitumor agents // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11, No. 8. — P. 1701-1708.
7. Holla B.S., Veerendra B., Shivananda M.K., Poojary B. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles // *Eur. J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 38, No. 7. — P. 759-767.
8. Bekircan O., Kükük M., Kahveci B., Kolayl S. Convenient synthesis of fused heterocyclic 1,3,5-triazines from some N-acyl imidates and heterocyclic amines as anticancer and antioxidant agents // *Arch. Pharm.* — 2005. — Vol. 338, No. 8. — P. 365-37.
9. Turan-Zitouni G., Sivaci M., Kiliç F.S., Erol K. Synthesis of some triazolyl-antipyrene derivatives and investigation of analgesic activity // *Eur. J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 36, No. 7-8. — P. 685-689.
10. Clemons M., Coleman R.E., Verma S. Aromatase inhibitors in the adjuvant setting: Bringing the Gold to a standard? // *Cancer Treat. Rev.* — 2004. — Vol. 30, No. 4. — P. 325-332.
11. Johnston G.A.R. Medicinal chemistry and molecular pharmacology of GABA-C receptors // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 2. — P. 903-913.
12. Bekircan O., Bektas H. Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives // *Molecules*. — 2006. — Vol. 11. — P. 469-477.
13. Zhang L.-X., Zhang A.-J., Chen X.-X., Lei X.-X., Nan X.-Y., Chen D.-Y., Zhang Z.-Y. Synthesis and biological activity of 3-(2-furanyl)-6-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // *Molecules*. — 2002. — Vol. 7. — P. 681-689.
14. Zhang Q., Pan J., Zheng R.-L., Wang Q. Redifferentiation of human hepatoma cell induced by 6-(p-chlorophenyl)-3-[1-(p-chlorophenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-s-triazolo[3,4-b]-U,4-thiadiazole (TDZ) // *Pharmazie*. — 2005. — Vol. 60, No. 5. — P. 378-382.
15. Spalińska K., Foks H., Kedzia A., Wierzbowska M., Kwapisz E., Gebeska A., Zilkóhwska-Klinkosz M. Synthesis and antibacterial activity of substituted thiosemicarbazides and of 1,3,4-thiadiazole or 1,2,4-triazole derivatives // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* — 2006. — Vol. 181, No. 3. — P. 609-625.
16. Demirbas N., Demirbas A., Karaoglu S.A., Çelik E. Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines // *Arkivoc*. — 2005. — Part (i). — P. 75-91.
17. Xu P.F., Zhang Z.H., Hui X.P., Zhang Z.Y., Zheng R.L. Synthesis of triazoles, oxadiazoles and condensed heterocyclic compounds containing cinchopheny and studies on biological activity of representative compounds // *J. Chin. Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 51, No. 2. — P. 315-319.
18. Bhat K.S., Prasad D.J., Poojary B., Holla B.S. Synthesis of some new 1,2,4-triazolo[3,4-b]-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* — 2004. — Vol. 179, No. 8. — P. 1595-1603.
19. Invidiata F.P., Furno G., Simoni D., Lampronti I., Musiu C., Milia C., Scintu F., La Colla P. 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles: synthesis and evaluation for antimicrobial and antiviral activity. III. // *Farmaco*. — 1997. — Vol. 52, No. 4. — P. 259-261.
20. Holla B.S., Shivananda M.K., Akberali P.M. Studies on arylfuran derivatives. Part VI. Synthesis, characterization and antibacterial activities of some 6-(5-aryl-2-furyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 6-(5-nitro-2-furyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // *Farmaco*. — 1996. — Vol. 51, No. 12. — P. 785-792.
21. Holla B.S., Poojary K.N., Rao B.S., Shivananda M.K. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37, No. 6. — P. 511-517.
22. Zhang L.-X., Zhang A.-J., Chen X.-X., Lei X.-X., Nan X.-Y., Chen D.-Y., Zhang Z.-Y. Synthesis and biological activity of 3-(2-furanyl)-6-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles // *Molecules*. — 2002. — Vol. 7. — P. 681-689.
23. Li D., Long D., Fu H. Synthesis of 1,3-bis[(3-aryl)-s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]thiadiazole-6-yl]benzenes // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* — 2006. — Vol. 181, No. 3. — P. 519-526.
24. Bhat K.S., Prasad D.J., Poojary B., Holla B.S. Synthesis of some new 1,2,4-triazolo[3,4-b]-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* — 2004. — Vol. 179, No. 8. — P. 1595-1603.
25. Dong H.-S., Wang B. Synthesis of some novel 3,6-bis(1,2,3-triazolyl)-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives // *J. Chin. Chem. Soc.* — 2005. — Vol. 52, No. 1. — P. 103-108.
26. Li D., Long D., Fu H. Synthesis of 1,4-bis[(3-Aryl)-s-triazolo(3,4-b)-(1,3,4)thiadiazole-6-yl]benzenes // *Synth. Commun.* — 2005. — Vol. 35, No. 19. — P. 2495-2500.
27. Abdelhamid A.O., Elghandour A.H., Hussein A.M., Zaki Y.H. Reactions of hydrazonoyl halides 41: synthesis of 1,2,4-triazoles, 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles, and triazolo[4,3-a]pyrimidines // *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.* — 2005. — Vol. 180, No. 9. — P. 2097-2109.
28. Farghalya A.-R., De Clercq E., El-Kashef H. Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines // *Arkivoc*. — 2006. — Part (x). — P. 137-151.
29. Синтезы гетероциклических соединений / Под ред. А.Л. Мнджояна. — Ереван, 1960. — Вып. 5. — С. 9.
30. Zhang Z.-Y., Sun X.-W., Chu C.-H., Zhao L. Studies on condensed heterocyclic compounds. XVI. Synthesis of 3-alkyl-6-(2,4-dichlorophenoxy)methyl)-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and 6,6'-bis(3-aryl-s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles) // *J. Chin. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 44, No. 5. — P. 535-538.