

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.792

**3,6-ДИАРИЛ-7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТИАДИАЗИНЫ**

**М. А. ИРАДЯН, Н. С. ИРАДЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

Научно-технологический центр органической  
и фармацевтической химии НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: NANRAIFOK 54@ mail. ru

Поступило 8 VIII 2012

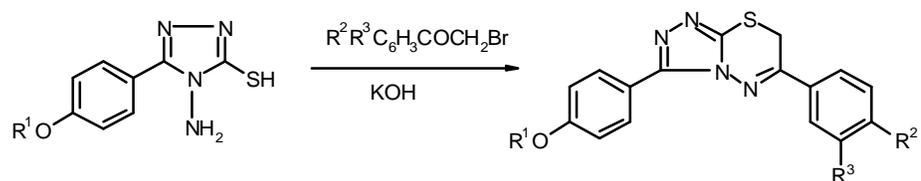
Взаимодействием 4-амино-5-(4-алкоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиолов с замещенными фенацилбромидами в присутствии эквимольного количества гидроксида калия синтезированы 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-В][1,3,4]тиадиазины. Изучены масс-спектры и антибактериальные свойства этих соединений.

Библ. ссылок 13.

Азолотиадиазины представляют интерес с точки зрения их анти-бактериальных, противовирусных, противоопухолевых свойств. С этой целью синтезированы производные имидазо- [1-3], пиразоло- [4-6], триазо-лотиадиазина [7-9].

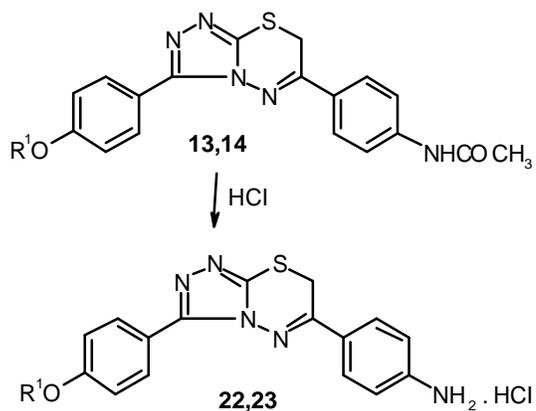
Ранее нами был получен ряд триазолотиадиазинов, содержащих в положении 6 алкильный, а в положении 3 – замещенный фенильный радикалы, и были исследованы антибактериальные и противоопухолевые свойства. Среди них были выявлены соединения, которые проявляют близкую к норсульфазолу активность, но уступают фуразолидону по антибактериальным свойствам. Установлено также тормозящее действие некоторых триазолотиадиазинов на рост саркомы 45 и 37 в пределах 35-47% [10].

В представленной работе описаны 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло-[3,4-В][1,3,4]тиадиазины (**3-23**), полученные взаимодействием 4-амино-5-(4-алкоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиолов (**1,2**) с замещенными фенацилбромидами в присутствии эквимольного количества гидроксида калия.



**1-23**  $R^1 = \text{CH}_3$  (**1,3,5,7,9,11,13,16,18,20,22**);  $\text{C}_2\text{H}_5$  (**2,4,6,8,10,12,14,15, 17,19,21,23**).  $R^2 = \text{H}$  (**3,4,11,12**);  $\text{F}$  (**5,6**);  $\text{Cl}$  (**7,8**);  $\text{Br}$  (**9,10**),  $\text{CH}_3\text{CONH}$  (**13,14**);  $\text{CH}_3\text{O}$  (**15**);  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  (**16-19**);  $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$  (**20,21**);  $\text{NH}_2$  (**22,23**).  $R^3 = \text{H}$  (**3 - 10,13,14,22,23**);  $\text{Cl}$  (**16,17**);  $\text{Br}$  (**15**);  $\text{NO}_2$  (**11,12,18 - 21**).

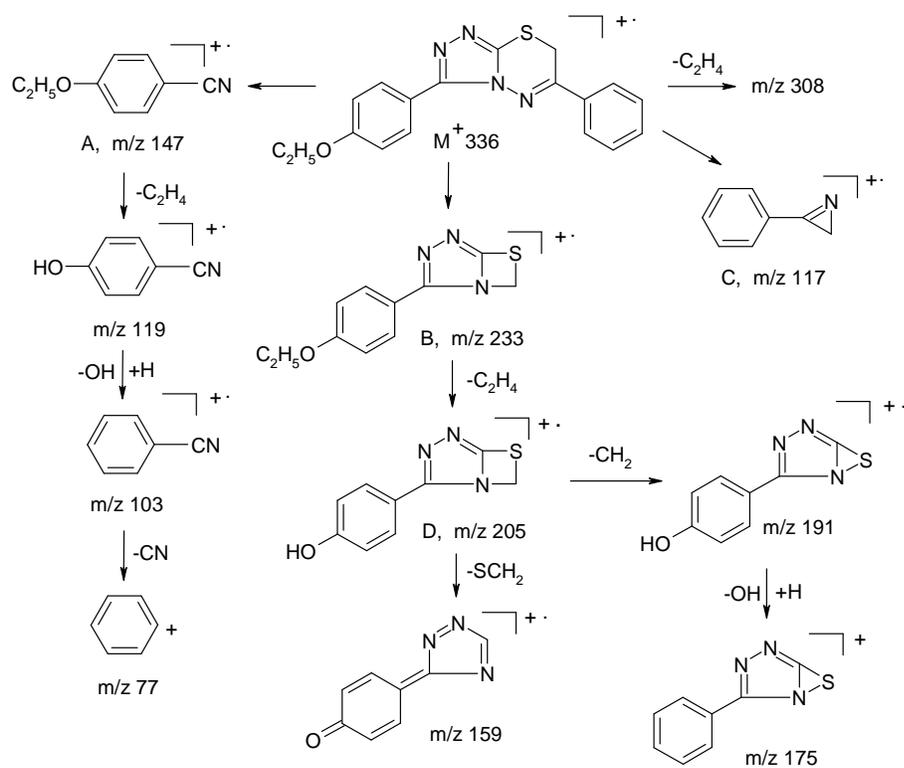
Взаимодействием ацетильных производных **13, 14** с 17% соляной кислотой получены моногидрохлориды аминопроизводных **22,23**.



$R^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах триадиазинов присутствуют сигналы  $\text{SCH}_2$ - группы, протонов бензольных колец и алкоксигрупп. Исследованы также масс-спектры триазолотиадиазинов **4,6**.

Схема распада соединения **4**.



Как видно из схемы, распад соединения **4** ( $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2=R^3=H$ ) в основном соответствует распаду 6-алкил-3-фенил-7H-[1,2,4]-триазоло-[3,4-b][1,3,4]тиадиазин, подробно описанному в работе [10]. В масс-спектре **4** присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  336, два ключевых пика **A**, **B**, полученные элиминированием от  $M^+$  4-этоксифенил-циана (ион **A**,  $m/z$  147) и фенилциана с локализацией заряда на гетероциклическом остатке (ион **B**,  $m/z$  233), ион **C** с массовым числом 117, ион **D** ( $m/z$  205) и пики, полученные распадом ионов **A** и **D**. На схеме своим строением обращает внимание перегруппировочный ион с  $m/z$  159, полученный отрывом  $SCH_2$  от иона **D**.

В масс-спектре фторпроизводного **6** присутствуют пик молекулярного иона и пики фрагментов **A**, **B**, **D** в соответствии с вышеприведенной схемой.

Антибактериальная активность соединений изучена по методике [11] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел в 1 мл среды. В экспериментах использованы грамположительные стафилококки (*St. aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. coli* 0-55). Исследования показали, что соединение **23** ( $R^1=C_2H_5$ ,  $R^2=NH_2$ ,  $R^3=H$ ) проявляет умеренную антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне с диаметром 15-16 мм. При замене этоксигруппы на метокси (**22**) соединение оказывает слабое бакте-

риостатическое действие ( $d= 9-11$  мм) Примерно такую же активность ( $d= 11-13$  мм) проявляют 4-этоксифенильные производные, содержащие в структуре фтор(6), хлор(8), бром(10) и 3-хлор-4-этоксифенильный(17) заместители. Остальные соединения полностью лишены антибактериальной активности. В качестве контроля использован препарат фуразолидон [12], для которого  $d= 24-25$  мм.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе "Varian Mercury-300 VX" в ДМСО- $d_6$ , внутренний эталон – ТМС; масс-спектры сняты на спектрометре "МХ-1321 А" с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 60 эВ. Температура плавления определена на микронагревательном столике "Боэтиус" в  $^{\circ}\text{C}$ . ТСХ соединений **3-23** проведена на пластинках "Silufol UV- 254" в системе растворителей этилацетат – метанол–вода, 10:2:1.

**4-Амино-5-(4-метоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол (1)** с т. пл. 231-232 $^{\circ}\text{C}$  и **4-амино-5-(4-этоксифенил)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тиол (2)** с т. пл. 210-211 $^{\circ}\text{C}$  получены по методике, описанной в работе [13].

**Общая методика синтеза замещенных 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадиазинов (3-23).** Растворяют 0.22 г (0.004 моля) гидроксида калия в 25 мл этанола, добавляют 0.004 моля триазола **1** или **2**, затем 0.004 моля замещенного фенацилбромида. Смесь кипятят 6-7 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают. В случае, когда нет осадка, этанол отгоняют, вещество осаждают водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают.

**6-(4''-Метоксифенил)-3-фенил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадиазин (3).** Выход 60%, т. пл. 208-209 $^{\circ}\text{C}$  (из этанола),  $R_f$  0.64. Найдено, %: N 17.21; S 10.03.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 17.38; S 9.96. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.87 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.49-7.58 (м, 3H); 7.97-8.04 (м, 4H).

**3-Фенил-6-(4''-этоксифенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гиадиазин (4).** Выход 61%, т. пл. 190-191 $^{\circ}\text{C}$  (из толуола),  $R_f$  0.69. Найдено, %: N 16.51; S 9.28.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено %: N 16.65; S 9.53. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G_{\text{ц}}$ : 1.45 (т, 3H,  $\text{J}=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (к, 2H,  $\text{J}=7.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.98 (м, 2H); 7.48 -7.58 (м, 3H); 7.99-8.04 (м, 2H). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$  отн, %): 336(100)  $\text{M}^+$ , 321 (7), 308(6), 307(7), 297(6), 296(8), 276(7), 275(12), 233(8), 205(5), 204(4), 191(5), 177(7), 176 (7), 175(14), 172(6), 159(7), 152(6), 149(6), 147(22), 134(6), 130(7), 119(37), 118(10), 117(5), 103(35), 77(22), 58(12).

**6-(4''-Метоксифенил)-3-(4'-фторфенил)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-гиадиазин (5).** Выход 65%, т. пл. 248-249 $^{\circ}\text{C}$  (из ДМФА),  $R_f$  0.67. Найдено, %: N 16.22; S 9.64.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 16.46; S 9.42. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.88 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.02 (м, 2H); 7.97 (м, 2H); 7.25 (м, 2H); 8.08 (м, 2H).

**3-(4'-Фторфенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (6).** Выход 62 %, т. пл. 223-224°C (из ДМФА), Rf 0.68. Найдено, %: N 15.98; S 8.78.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 15.81; S 9.05. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (к, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.25 (м, 2H); 8.08 (м, 2H). Масс-спектр, m/z (I отн, %): 354(100)  $\text{M}^+$ , 326(6), 316(10), 289(9), 277(23), 233(5), 232(5), 205(4), 178(6), 175(13), 162(4), 159(3), 148(12), 147(33), 135(7), 131(11), 121(41), 120(12), 119(43), 102(3), 100(5), 86(5), 58(13).

**6-(4''-Метоксифенил)-3-(4'-хлорфенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (7).** Выход 63%, т. пл. 213-214°C (из толуола), Rf 0.67. Найдено, %: N 15,61; S 9.08.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 15.70; S 8.99. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.88 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.02 (м, 2H); 7.52 (м, 2H); 7.96 (м, 2H); 8.02 (м, 2H).

**3-(4'-Хлорфенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (8).** Выход 59%, т. пл. 217-218°C (из толуола), Rf 0.69. Найдено, %: N 15.28; S 8.56.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 15.11; S 8.65. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (кв, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.51 (м, 2H); 8.02 (м, 2H).

**3-(4'-Бромфенил)-6-(4''-метоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (9).** Выход 70 %, т. пл. 226-227°C (из толуола), Rf 0.67. Найдено, %: N 13.87; S 7.83.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 13.96; S 7.98. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.88 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.30 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.02 (м, 2H); 7.67 (м, 2H); 7.96 (м, 4H).

**3-(4'-Бромфенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (10).** Выход 72 %, т. пл. 237-238°C (из толуола), Rf 0.73. Найдено, %: N 13.34; S 7.56.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: N 13.49; S 7.72. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.45 (т, 3H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (кв, 2H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.29 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.66 (м, 2H); 7.95 (м, 2H).

**6-(4''-Метоксифенил)-3-(3'-нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (11).** Выход 68%, т. пл. 245-246°C (из ДМФА), Rf 0.65. Найдено, %: N 18.82; S 8.69.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 19.06; S 8.72. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 3.88 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.43 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.81 (д.д., 1H,  $J_1=8.2$ ,  $J_2=7.9$ ); 7.97 (м, 2H); 8.39 (д.д., 1H,  $J_1=8.2$ ,  $J_2=2.2$ ,  $J_3=0.9$ ); 8.43 (д.д., 1H,  $J_1=7.9$ ,  $J_2=1.6$ ,  $J_3=0.9$ ); 8.84 (д.д., 1H,  $J_1=2.2$ ,  $J_2=1.6$ ).

**3-(3'-Нитрофенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (12).** Выход 70%, т. пл. > 280°C (из ДМФА), Rf 0.70. Найдено, %: N 18.48; S 8.63.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: N 18.36; S 8.41. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G\gamma$ : 1.45 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.13 (к, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.42 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.01 (м, 2H), 7.96 (м, 2H); 7.81 (д.д., 1H,  $J_1=8.2$ ,  $J_2=7.8$ ); 8.39 (д.д.д., 1H,  $J_1=8.2$ ,  $J_2=2.2$ ,  $J_3=1.0$ ); 8.43 (д.д.д., 1H,  $J_1=7.8$ ,  $J_2=1.7$ ,  $J_3=1.0$ ); 8.85 (д.д., 1H,  $J_1=2.2$ ,  $J_2=1.7$ ).

**3-(4'-Ацетиламинофенил)-6-(4''-метоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (13)**. Выход 66%, т. пл. 259-260°C (из смеси ДМФА-вода), Rf 0.70. Найдено, %: N 18.37; S 8.39.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 18.46; S 8.45. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.09 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.24 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 10.04 (ш, 1H, NH); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 8.00 (м, 2H); 7.75 (м, 2H); 7.93 (м, 2H).

**3-(4'-Ацетиламинофенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (14)**. Выход 64 %, т. пл. 269-270°C (из ДМФА), Rf 0.58. Найдено, %: N 18.05; S 7.91.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 17.80; S 8.15. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G\gamma$ : 1.45 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.09 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (кв, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.24 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 10.02 (ш, 1H, NH); протоны бензольных колец – 7.00 (м, 2H); 7.99 (м, 2H); 7.75 (м, 2H); 7.93 (м, 2H).

**3-(3'-Бром-4'-метоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (15)**. Выход 61 %, т. пл. 227-228°C (из ДМФА), Rf 0,68. Найдено, %: N 12.32; S 7.45.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 12.58; S 7.20. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G\gamma$ : 1.45 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.98 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.12 (к, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.26 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.00 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.17 (д, 1H,  $J=8.7$ ); 8.00 (д.д., 1H,  $J_1=8.7$ ,  $J_2=2.2$ ); 8.20 (д, 1H,  $J=2.2$ ).

**6-(4''-Метоксифенил)-3-(3'-хлор-4'-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (16)**. Выход 60%, т. пл. 223-224°C (из ДМФА), Rf 0.69. Найдено, %: N 14.12; S 8.14.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 13.98; S 8.00. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G\gamma$ : 1.50 (т, 3H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.88 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.22 (к, 2H,  $J=6.9$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.26 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.17 (д, 1H,  $J=8.8$ ); 7.93 (д.д., 1H,  $J_1=8.8$ ,  $J_2=2.3$ ); 7.97 (м, 2H); 8.04 (д, 1H,  $J=2.3$ ).

**3-(3'-Хлор-4'-этоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (17)**. Выход 59 %, т. пл. 205-207°C (из толуола), Rf 0.73. Найдено, %: N 13.71; S 7.89.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: N 13.51; S 7.73. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G\gamma$ : 1.45 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.50 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (к, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.22 (к, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.26 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); протоны бензольных колец – 7.00 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.16 (д, 1H,  $J=8.7$ ); 7.93 (д.д., 1H,  $J_1=8.7$ ,  $J_2=2.3$ ); 8.04 (д, 1H,  $J=2.3$ ).

**6-(4''-Метоксифенил)-3-(4'-этокси-3'-нитрофенил)-7H-[1,2,4]триазоло-[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (18)**. Выход 67%, т. пл. 231-232°C (из ДМСО), Rf 0.68. Найдено, %: N 17.27; S 7.74.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: N 17.02; S 7.79. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $G\gamma$ : 1.49 (т, 3H,  $J=7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.88 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.32 (с, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4.33 (к, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); протоны бен-

зольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.96 (м, 2H); 7.42 (д, 1H, J=9.0); 8.26 (д.д., 1H, J<sub>1</sub>=9.0, J<sub>2</sub>=2.4); 8.47 (д, 1H, J=2.4).

**3-(4'-Этоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (19).** Выход 65 %, т. пл. 219-220 °С (из ДМСО), Rf 0.66. Найдено, %: N 16.40; S 7.33. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 16.46; S 7.54. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.49 (т, 3H, J=6.9, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.12 (к, 2H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>); 4.32 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.33 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.41 (д, 1H, J=9.0); 8.25 (д.д., 1H, J<sub>1</sub>=9.0, J<sub>2</sub>=2.4); 8.47 (д, 1H, J=2.4).

**3-(4'-Бутоксифенил)-6-(4''-метоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (20).** Выход 63 %, т. пл. 229-230 °С (из толуола), Rf 0.63. Найдено, %: N 15.70; S 7.52. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 15.94; S 7.30. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.54 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.83 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4.25 (т, 2H, J=6.3, OCH<sub>2</sub>); 4.32 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); протоны бензольных колец – 7.03 (м, 2H); 7.97 (м, 2H); 7.42 (д, 1H, J=8.9); 8.25 (д.д., 1H, J<sub>1</sub>=8.9, J<sub>2</sub>=2.3); 8.48 (д, 1H, J=2.3).

**3-(4'-Бутоксифенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (21).** Выход 58 %, т. пл. 200-202 °С (из толуола), Rf 0.74. Найдено, %: N 15.55; S 7.12. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: N 15.44; S 7.07. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.01 (т, 3H, J=7.4, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.45 (т, 3H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.54 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.83 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.12 (кв, 2H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.25 (т, 2H, J=6.3, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.32 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); протоны бензольных колец – 6.99 (м, 2H); 7.95 (м, 2H); 7.41 (д, 1H, J=9.0); 8.25 (д.д., 1H, J<sub>1</sub>=9.0, J<sub>2</sub>=2.3); 8.48 (д, 1H, J=2.3).

**Общая методика синтеза гидрохлоридов 3-(4'-аминофенил)-6-(4''-алкоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазин (22,23).** Смесь 0.001 моля **13**, **14** и 25 мл 17% соляной кислоты кипятят 3 ч и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают.

**Гидрохлорид 3-(4'-аминофенил)-6-(4''-метоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазина (22).** Выход 83 %, т. пл. 273-274 °С (кипятят в этаноле), Rf 0.67. Найдено, %: N 18.61; S 8.43. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS.HCl. Вычислено, %: N 18.73; S 8.58. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4.22 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4.42 (ш, 2H, NH<sub>2</sub>); протоны бензольных колец – 6.91 (м, 2H); 7.92 (м, 2H); 7.04 (м, 2H); 8.04 (м, 2H).

**Гидрохлорид 3-(4'-аминофенил)-6-(4''-этоксифенил)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]гиадиазина (23).** Выход 81 %, т. пл. 253-254 °С (из воды), Rf 0.66. Найдено, %: N 17.85; S 8.12. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS.HCl. Вычислено, %: N 18.06; S 8.27. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.45 (т, 3H, J=7.0, CH<sub>3</sub>); 4.14 (к, 2H, J=7.0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.31 (с, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5.91 (ш, 2H, NH<sub>2</sub>); протоны бензольных колец – 7.04(м, 2H); 8.04 (м, 2H); 7.17 (м, 2H); 7.94 (м, 2H).

### 3,6-ԴԻԱՐԻԼ-7H-[1,2,4]ՏՐԻԱԶՈԼՈ[3,4-b][1,3,4]ԹԻԱԴԻԱԶԻՆՆԵՐ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Մինթեզված են 3,6-դիարիլ-7H-[1,2,4]տրիազոլո[3,4-b][1,3,4]թիադիազիններ 4-ամին-5-(4-ալկոքսիֆենիլ)-4H-[1,2,4]տրիազոլ-3-թիոլների փոխազդեցությամբ տեղակալված ֆենացիլբրոմիդների հետ էկվիմոլյար քանակով կալիումի հիդրոքսիդի ներկայությամբ: Ուսումնասիրված են միացությունների մասս-սպեկտրները և հակաբակտերիալ հատկությունները:

### 3,6-DIARYL-7H-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-b][1,3,4]THIADIAZINES

M. A. IRADYAN, N. S. IRADYAN, R. V. PARONIKYAN and G. M. STEPANYAN

The Scientific Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: nanraifok 54 @ mail. ru

3,6-Diaryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines have been synthesized by the interaction of 4-amino-5-(4-alkoxyphenyl)-4H-[1,2,4]triazole-3-thiols with substituted fenacylbromides in the presence of potassium hydroxide. Mass-spectra and antibacterial properties of the resulted compounds have been studied.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Martinez A., Esteban A.I., Herrero A., Ochoa C., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clercq E.* // Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, v. 7, 18, p. 1617.
- [2] *Колодина А.А., Гапоненко Н.И., Лесин А.В.* // ХГС, 2007, 19, с. 1415.
- [3] US Pat. 7189854 (2007).
- [4] *Vicentini C.V., Veronese A.C., Poli T., Guarneri M., Giori P., Ferretti V.* // J. of Heterocyclic Chemistry, 1989, v. 26, 13, p. 797.
- [5] *Xinyong Liu, Renzhang Yan, Niangen Chen, Wenfang Xu, Maria Molina M.T., Vega S.* // Molecules, 2006, v. 11, 111, p. 827.
- [6] *Ren-Zhang Yan, Xin-Yong Liu, Wen-Fang Xu, Pannecouque C., Witvrouw M., De Clercq E.* // Arch. Pharm. Res., 2006, v. 29, 111, p. 957.
- [7] *Hollaa B.S., Raob B.S., Sarojinic B.K., Akberalib P.M., Kumarid N.S.* // European Journal of Medisinal Chemistry, 2006, v. 41, 15, p. 657.
- [8] *Reddy G.J., Rao K. S., Jayaveera, K. N., Sailaja S., Reddanna P., Reddy D. B.* // Indian Journal of Chemistry, Section B, 2006, v. 45, 19, p. 2143.
- [9] *Suresh Kumar G.V., Rajendra Prasad Y., Mallikarjuna B.P., Chandrashekar S.M.* // European Journal of Medisinal Chemistry, 2010, v. 45, 111, p. 5120.
- [10] *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Пароникян Р.В., Степанян Г.М.* // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, 18, с. 11.
- [11] *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [12] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007, с. 854.
- [13] *Reid J., Heindel N.D.* // J. of Heterocyclic Chemistry, 1976, v. 13, 14, p. 925.