

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-([9-ОКСОАКРИДИН-10(9Н)-ИЛ]МЕТИЛ)-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-АМИНА

© 2015 Т. Н. Кудрявцева¹, П. И. Сысоев², С. В. Попков³,
Г. В. Назаров⁴, Л. Г. Климова⁵

¹ канд. хим. наук, ст. научный сотрудник кафедры химии,
руководитель НИЛ органического синтеза

e-mail: labOS.kgu@mail.ru

² аспирант кафедры химии

e-mail: domall@mail.ru

⁴ профессор кафедры химии

Курский государственный университет

³ завкафедрой химии и технологии органического синтеза

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева

⁵ канд. мед. наук,

доцент кафедры микробиологии

Курский государственный медицинский университет

Предложен удобный способ синтеза 5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина, основанный на гетероциклизации акридонуксусной кислоты (АУК) с тиосемикарбазидом в присутствии полифосфорной кислоты (ПФК). Исследованы условия протекания реакции ацилирования синтезированного соединения. Методами ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии установлено строение полученных соединений.

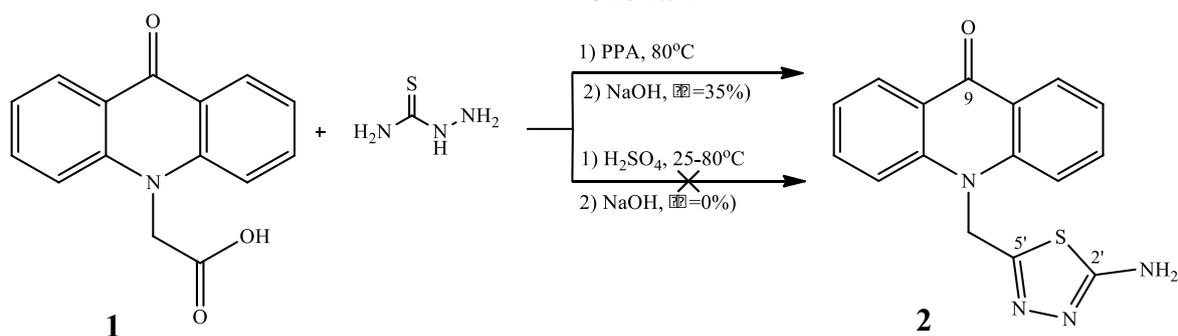
Ключевые слова: акридонуксусная кислота, тиосемикарбазид, циклизация, 1,3,4-тиадиазол-2-амины, антибактериальная активность.

Азотосодержащие гетероциклические молекулы составляет наибольшую часть химических структур, которые входят в состав многих природных и синтетических соединений, проявляющих биологические свойства. Производные акридонов и тиадиазолов являются важными строительными блоками в синтезе новых молекул, проявляющих биологическую активность. Соединения, содержащие акридоновый фрагмент, представляют значительный интерес из-за их противовирусной, антибактериальной и противоопухолевой активности [Parikh et. al. 2012]. Известно, что производные 1,3,4-тиадиазолов, обладают следующими биологическими свойствами: антибактериальными, противоопухолевыми, противогрибковыми, противовоспалительными, противотуберкулезными, противовирусными, мочегонными и многими другими [Гагиева и др. 2012; Jadhav et. al 2008; Chubb et. al 1959].

Наличие разнообразной биологической активности в рядах производных акридонов и 1,3,4-тиадиазолов подвигло нас рассмотреть пути сочетания двух этих фрагментов в одной молекуле и исследовать антимикробную активность полученных соединений. В продолжение наших исследований в этой области [Кудрявцева и др. 2015; Маркович и др. 2013] исследованы пути синтеза 5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и соответствующих карбамидных и амидных производных.

При постановке данного исследования нами было уделено внимание разработке эффективного способа синтеза 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **2** на основе доступных исходных реагентов. Для этого была использована акридонуксусная кислота **1** и тиосемикарбазид. Первоначально синтез соединения **2** проводили в концентрированной серной кислоте при температуре 80 °С в течение 6 ч., однако продукт циклизации в реакционной смеси не был обнаружен. Варьирование температуры и времени протекания реакции также не привело к получению целевого продукта. Замена серной кислоты на полифосфорную позволило получить соединение **2** с выходом 35% при аналогичных условиях. Дальнейшее повышение температуры не приводило к увеличению выхода целевого соединения, при этом анализ реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии показал, что при нагревании реакционной массы выше 80 °С начинается термическая деструкция акридонуксусной кислоты. Таким образом, было установлено, что оптимальным условием синтеза 5-(9-оксоакридин-10(9H)-илметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **2** является использование ПФК, нагретой до 80 °С:

Схема 1



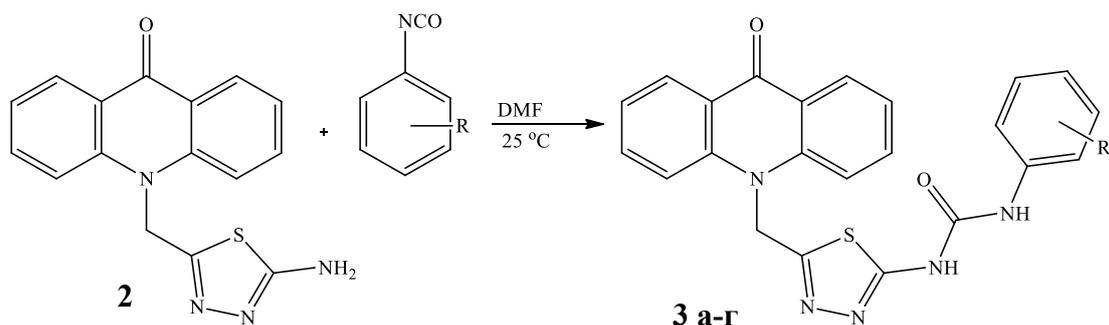
Соединение **2** представляет собой кристаллическое высокоплавкое вещество оранжевого цвета, нерастворимое в воде, большинстве органических растворителей кроме ДМФА и ДМСО.

В ИК-спектре соединения **2** наблюдается интенсивное поглощение в области 1627 см⁻¹, что характерно для колебаний 1,3,4-тиадиазольного цикла [Sharba et. al 2005; Преч и др. 2006; Нахманович и др. 1990].

В ЯМР ¹H спектрах сигнал протонов аминогруппы наблюдается в виде синглета с хим. сдвигом 7.22 м.д. Стоит также отметить, что сигнал протонов СН₂-группы соединения **2** сдвинут в более слабое поле 5.97 м.д., чем в исходной акридонуксусной кислоте (5.36 м.д.), что указывает на акцепторное влияние 1,3,4-тиадиазольного цикла на акридоновый фрагмент. В ЯМР ¹³C спектре соединения **2** обнаружены два сигнала в области с хим. сдвигом 153.6 м.д. и 169.6 м.д., характерные для атомов углерода С^{5'} и С^{2'} в 1,3,4-тиадиазольном ядре соответственно.

Соединение **2** было использовано для получения ряда N-арил-N'-([5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-мочевин **3 а-г** по схеме 2:

Схема 2



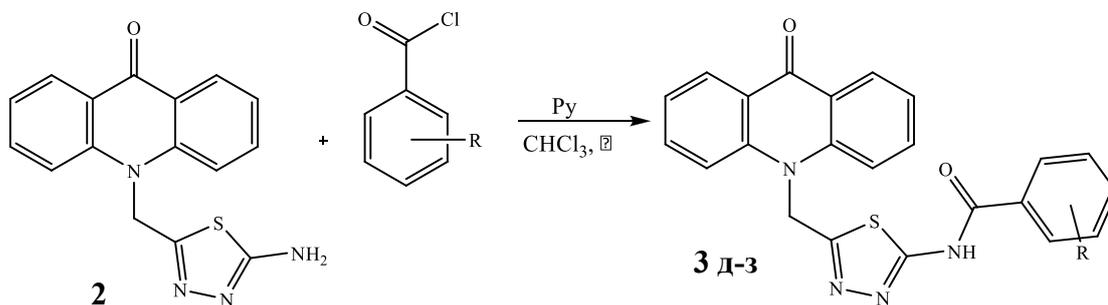
R=3-Cl (**а**); R=4-Cl (**б**); R=4-NO₂ (**в**); R=4-CH₃ (**г**).

Первоначально взаимодействие тиadiaзоламина **2** с арилизоцианатами проводили в безводном ацетонитриле при комнатной температуре, однако в этих условиях наблюдалось образование большого количества побочных продуктов реакции, идентифицировать которые не удалось. Замена ацетонитрила на N,N'-диметилформамид (ДМФА) способствовала значительному снижению образования побочных продуктов реакции и увеличению выхода целевых соединений **3 а-г** до 69–73%.

В ИК-спектрах соединений **3 а-г** в области 1699–1714 см⁻¹, присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для карбонильной группы карбамида, полоса поглощения, соответствующая NH связи, наблюдается при 3351–3381 см⁻¹. Во всех случаях в ЯМР ¹H спектрах сигналы NH группы регистрируются в виде уширенных синглетов. Так, одна NH группа проявляется с хим. сдвигом 8.84–9.70 м.д., а вторая аминогруппа регистрируется в слабом поле 10.97–11.37 м.д.

Так же нами был синтезирован ряд N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамидов (**3 д-з**).

Схема 3



R=2-F (**д**); R= 2-Cl (**е**); R= 4-Cl (**ж**); R=4-CH₃ (**з**).

На примере получения соединения **3 е** было исследовано влияние различных растворителей на выход продукта реакции. В таблице 1 приведены условия и выходы продукта реакции **3 е**.

Было установлено, что оптимальным растворителем для проведения реакции ацилирования является хлороформ. Данное явление можно объяснить его относительно низкой диэлектрической проницаемостью ($\epsilon = 4,71$ Ф/м), чем у ацетонитрила ($\epsilon = 36,02$ Ф/м). Поэтому в дальнейшем синтез ациламидов **3 д-з** осуществляли в среде кипящего хлороформа, с использованием пиридина в эквимольном соотношении. Выход соединений **3 д-з** составил 77–83%.

Таблица 1

Условия синтеза и выход 4-хлор-N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамида **3 е**

Растворитель	ϵ , Ф/м	Условия	Выход, %
CH ₃ CN	36,02	пиридин, 25°C, 1ч	15
CH ₃ CN	36,02	пиридин, 0°C, 1ч	27
ДМФА	46,68	пиридин, 25°C, 1ч	20
ТГФ	7,58	пиридин, 25°C, 1ч	30
CH ₂ Cl ₂	8,93	пиридин, 25°C, 1ч	46
CHCl ₃	4,71	пиридин, 25°C, 1ч	71
CHCl ₃	4,71	пиридин, 62°C, 1ч	80

Соединения **3 д-з** представляют собой желто-оранжевые кристаллические вещества, плохо растворимые в большинстве растворителей, кроме ДМФА и ДМСО.

В ИК-спектрах **3 д-з** наблюдаются характерные полосы поглощения 1608–1610 см⁻¹ (C=O), 1668–1693 см⁻¹ (C_{амид}=O), 3396–3441 см⁻¹ (NH).

В ЯМР ¹H спектрах соединений **3 д-з** в слабом поле с хим. сдвигом 13.16–13.26 м.д. регистрируется уширенный синглет характерный для NH группы. В ЯМР ¹³C спектрах появился сигнал, характерный для карбонильного атома углерода амидной группы с химическим сдвигом 162.7–165.4 м.д.

Для соединений **2, 3 ж** была исследована антимикробная активность *in vitro* в отношении тест-штаммов микроорганизмов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *Candida albicans* по известной методике [Государственная фармакопея 1990] при использовании в качестве эталона лактата этакридина (риванола), применяемого в медицине как антибактериальное средство. Испытания растворов соединений в ДМСО с концентрацией 0.5% и 1.0% проводили в чашках Петри с агаровой средой, предварительно засеянной тест-штаммами микроорганизмов с микробной нагрузкой 10⁶ микробных клеток в 1 мл, измеряя диаметр зон ингибирования через 24 ч. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты испытаний синтезированных соединений на противомикробную активность в условиях *in vitro*

Соединение	С, %	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
		(ATCC 25922)	(ATCC 27853)	(ATCC 4636)	(ATCC 25923)	(ATCC 6633)	(NCTC 2625)
Зона задержки роста/мм							
1	2	3	4	5	6	7	8
2	1	11,50±0,58	9,50±0,48	10,50±0,38	9,00±0,51	7,00±0,32	7,50±0,28
	2	12,50±0,45	8,00±0,27	12,50±0,46	9,50±0,41	8,00±0,38	8,00±0,32
3 ж	0.5	11,5±0,39	9,0±0,36	12,5±0,43	14,5±0,32	14,5±0,39	14,0±0,35
Риванол (этакридина лактат)	1	12,75±0,47	12,00±1,14	12,50±0,83	17,00±1,02	14,50±0,94	13,50±0,56
	0,5	11,00±0,46	11,60±0,56	11,00±0,83	14,83±1,09	10,02±0,88	10,33±0,93

Изучение результатов антимикробной активности для исследуемых соединений показало, что ацилирование аминогруппы (соединение **3 ж**) сопровождается увеличением антимикробной активности по отношению ко всем типам бактерий в сравнении с соединением **2**, в котором присутствует свободная первичная аминогруппа.

Таким образом, в синтезированном нами ряду новых 10-азолилметилакридионов, содержащих структурные фрагменты 1,3,4-тиадиазола, выявлены соединения, обладающие антибактериальной активностью, соизмеримой с активностью этакридина лактата. Это позволяет считать указанный ряд соединений весьма перспективным для поиска новых потенциальных антибактериальных препаратов, что требует дальнейших углубленных исследований.

Экспериментальная часть

Синтез 5-(**9-оксоакридин-10(9H)-ил**)-метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2)

К 1,0 г (3,9 моль) акридонуксусной кислоты (**1**) добавляют 5,0 г полифосфорной

кислоты, нагревают на масляной бане до 50 °С и затем добавляют 0,5 г (5,4 ммоль) тиосемикарбазида. Смесь выдерживают при температуре 80 °С в течение 6 ч, охлаждают, выливают в холодную воду и подщелачивают 20%-ным раствором NaOH до pH=9–10 при охлаждении на водяной бане. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и 10%-ным раствором NaOH и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0,42 г (35%) 5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**2**) с т.пл. 277–279 °С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365 (NH), 1629 (S-C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 8.38 (д, 2H, H^{1,8}, J=8.0); 7.92 (д, 2H, H^{4,5}, J=8.6); 7.85 (д.д, 2H, H^{3,6}, J=8.7, 6.9); 7.38 (д.д, 2H, H^{2,7}, J=8.1, 7.4); 7.22 (с, 2H, NH₂); 5.97 (с, 2H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 45.2 (C¹); 116.6 (C^{4,5}); 122.2 (C^{2,7}); 122.3 (C^{8a,9a}); 127.2 (C^{1,8}); 134.7 (C^{3,6}); 142.1 (C^{4a,10a}); 153.6 (C⁵); 169.6 (C²); 177.0 (C⁹).

Получение соединений 3 а-г (общая методика). К 10 мл N,N'-диметилформамида (ДМФА) добавляют 1,0 г (3,2 ммоль) 5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**2**), затем по каплям добавляют (3,5 ммоль) арилизоцианата в 5 мл N,N'-диметилформамида. Смесь выдерживают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель упаривают на РПИ в вакууме масляного насоса, к остатку приливают 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой 50 мл и сушат при комнатной температуре.

N-(3-Хлорфенил)-N'-(5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина (3 а). Выход 69%, желтые кристаллы, т.пл. 295-297 °С. ИК спектр, ν /см⁻¹: 3435—3372 (NH), 1707 (C=O), 1610 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 11.17 (с, 1H, NH); 9.18 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H^{1,8}, J=8.0); 7.93 (д, 2H, H^{4,5}, J=8.9); 7.86 (д.д, 2H, H^{3,6}, J=8.9, 7.6); 7.65 (м, 1H, Ar); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, J=8.0, 7.6); 7.31 (м, 1H, Ar); 7.22 (с, 1H, Ar); 7.08 (с, 1H, Ar); 6.15 (с, 2H, C¹).

N-(4-Хлорфенил)-N'-(5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина (3 б). Выход 73%, желтые кристаллы, т.пл. 305-307 °С. ИК спектр, ν /см⁻¹: 3381—3322 (NH), 1714 (C=O), 1611 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 11.11 (с, 1H, NH); 9.11 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H^{1,8}, J=7.9); 7.93 (д, 2H, H^{4,5}, J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H^{3,6}, J=8.7, 7.0); 7.48 (д, 2H, Ar, J=8.8); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, J=7.9, 7.0); 7.34 (д, 2H, Ar, J=8.8); 6.15 (с, 2H, C¹).

N-(4-Нитрофенил)-N'-(5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина (3 в). Выход 70%, желтые кристаллы, т.пл. 293-295 °С. ИК спектр, ν /см⁻¹: 3351—3307 (NH), 1703 (C=O), 1608 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 11.33 (с, 1H, NH); 9.68 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H^{1,8}, J=7.9); 8.18 (д, 2H, Ar, J=8.9); 7.93 (д, 2H, H^{4,5}, J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H^{3,6}, J=8.7, 6.9); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, J=7.9, 6.9); 7.72 (д, 2H, Ar, J=8.9); 6.14 (с, 2H, C¹).

N-(4-толил)-N'-(5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-мочевина (3 г). Выход 70%, желтые кристаллы, т.пл. 312-314 °С. ИК спектр, ν /см⁻¹: 3352—3302 (NH), 1699 (C=O), 1610 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., J/Гц): 10.97 (с, 1H, NH); 8.84 (с, 1H, NH); 8.39 (д, 2H, H^{1,8}, J=8.0); 7.95 (д, 2H, H^{4,5}, J=8.7); 7.86 (д.д, 2H, H^{3,6}, J=8.7, 7.0); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, J=8.0, 7.0); 7.31 (д, 2H, Ar, J=7.8); 7.10 (д, 2H, Ar, J=7.8); 6.15 (с, 2H, C¹); 2.24 (с, 3H, CH₃).

Получение соединений 3 д-з (общая методика). К суспензии 1,0 г (3,2 ммоль) 5-([9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**2**) в 20 мл хлороформа добавляют 0,3 мл (3,5 ммоль) пиридина, затем по каплям прибавляют (3,2 ммоль) замещенного бензоилхлорида и кипятят при перемешивании в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА, отфильтровывают, промывают этанолом (50 мл) и водой (50 мл) и сушат при комнатной температуре.

N-(2-фторфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида (3 д). Выход 80%, желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 280–282 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3396—3342 (NH), 1668 (C=O), 1629 (C=N), 1610 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.16 (с, 1H, NH); 8.41 (д, 2H, H^{1,8}, $J=7.9$); 7.94 (д, 2H, H^{4,5}, $J=8.7$); 7.86 (д.д, 2H, H^{3,6}, $J=8.7$, 7.0); 7.71 (т, 1H, Ar, $J=7.1$); 7.64 (м, 1H, Ar); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, $J=8.1$, 7.1); 7.38 (м, 1H, Ar); 7.34 (м, 1H, Ar); 6.24 (с, 2H, C¹). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 45.0 (C¹); 116.5 (C^{4,5}); 116.7 (Ar); 116.9 (Ar); 122.2 (C^{2,7}); 122.4 (C^{8a,9a}); 125.1 (Ar); 127.3 (C^{1,8}); 130.8 (Ar); 134.5 (Ar); 134.9 (C^{3,6}); 142.1 (C^{4a,10a}); 159.5 (C⁵); 160.5 (C²); 162.7 (Ar); 163.4 (C=O); 177.1 (C⁹).

N-(2-Хлорфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида (3е). Выход 77%, желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 292—294 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3441—3402 (NH), 1693 (C=O), 1635 (C=N), 1608 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.26 (с, 1H, NH); 8.40 (д, 2H, H^{1,8}, $J=7.9$); 7.95 (д, 2H, H^{4,5}, $J=8.7$); 7.87 (д.д, 2H, H^{3,6}, $J=8.6$, 7.0); 7.62 (м, 1H, Ar); 7.57 (м, 1H, Ar); 7.54 (м, 1H, Ar); 7.46 (м, 1H, Ar); 7.41 (д.д, 2H, H^{2,7}, $J=8.1$, 7.4); 6.24 (с, 2H, C¹). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 45.0 (C¹); 116.5 (C^{4,5}); 122.2 (C^{2,7}); 122.4 (C^{8a,9a}); 127.3 (C^{1,8}); 127.7 (Ar); 130.0 (Ar); 130.3 (Ar); 130.7 (Ar); 132.7 (Ar); 134.1 (Ar); 134.9 (C^{3,6}); 142.1 (C^{4a,10a}); 159.3 (C⁵); 160.6 (C²); 165.4 (C=O); 177.1 (C⁹).

N-(4-Хлорфенил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида (3 ж). Выход 80%, желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 303-305 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3435—3412 (NH), 1670 (C=O), 1635 (C=N), 1608 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.19 (с, 1H, NH); 8.40 (д, 2H, H^{1,8}, $J=8.0$); 8.07 (д, 2H, Ar, $J=8.7$); 7.94 (д, 2H, H^{4,5}, $J=8.7$); 7.85 (д.д, 2H, H^{3,6}, $J=8.6$, 7.0); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, $J=8.1$, 7.4); 7.62 (д, 2H, Ar, $J=8.5$); 6.23 (с, 2H, C¹). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 45.0 (C¹); 116.5 (C^{4,5}); 122.2 (C^{2,7}); 122.4 (C^{8a,9a}); 127.3 (C^{1,8}); 129.2 (Ar); 130.8 (Ar); 134.8 (Ar); 134.9 (C^{3,6}); 138.4 (Ar); 142.1 (C^{4a,10a}); 160.3 (C⁵); 162.5 (C²); 163.6 (C=O); 177.1 (C⁹).

N-(4-Толил)-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида (3 з). Выход 83%, желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 312-314 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3435—3412 (NH), 1670 (C=O), 1635 (C=N), 1608 (C⁹=O). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 13.00 (с, 1H, NH); 8.40 (д, 2H, H^{1,8}, $J=7.6$); 7.97 (д, 2H, Ar, $J=8.0$); 7.94 (д, 2H, H^{4,5}, $J=8.7$); 7.86 (д.д, 2H, H^{3,6}, $J=8.6$, 7.0); 7.40 (д.д, 2H, H^{2,7}, $J=8.1$, 7.6); 7.35 (д, 2H, Ar, $J=7.8$); 6.22 (с, 2H, C¹); 2.38 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д.): 21.5 (CH₃); 45.0 (C¹); 116.5 (C^{4,5}); 122.3 (C^{2,7}); 122.4 (C^{8a,9a}); 127.3 (C^{1,8}); 128.8 (Ar); 129.6 (Ar); 134.9 (C^{3,6}); 142.1 (C^{4a,10a}); 160.2 (C⁵); 160.6 (C²); 165.4 (C=O); 177.1 (C⁹).

Определение антимикробной активности проводили по известной методике [Государственная фармакопея 1990]. Использовали тест-штаммы *E. coli* (ATCC 25922), *Ps. aeruginosa* (ATCC 27853), *Pr. vulgaris* (ATCC 4636), *S. aureus* (ATCC 25923), *B. subtilis* (ATCC 6633), *Candida albicans* (NCTC 2625).

Библиографический список

Газиева Г.А., Кравченко А.Н. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений // Успехи химии. 2012. Т. 81. № 6. С. 494–523.

Государственная фармакопея СССР. Изд. XI. Вып. 2. М.: Медицина, 1990. 398 с.

Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Назаров Г.В., Климова Л.Г. Синтез и антимикробная активность некоторых производных акридона, содержащих 1,3,4-тиадиазольный и 1,2,4-триазольный фрагменты // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015. № 2. С. 445–450.

Маркович Ю.Д., Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Сергеева Н.Н., Климова Л.Г.

Кудрявцева Т. Н., Сысоев П. И., Попков С. В., Назаров Г. В., Климова Л. Г.
Синтез и антимикробная активность производных
5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина

Синтез и исследование биологической активности арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты // Ученые записки КГУ. 2013. №3(27). URL: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-003.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).

Нахманович А.С., Глотова Т.Е., Комарова Т.Н., Сигалов М.В., Романенко Л.С. Синтез производных 1,3,4-тиадиазола реакцией тиосемикарбазида, его 1- и 4-замещенных с некоторыми 1-бром-2-ацетиленами // Химия гетероцикл. соединений. 1990. Вып. 26. № 10. С. 1421–1423.

Преч Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / пер. с англ. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2006. 438 с.

Chubb F.L., Nissenbaum J. Some hypoglycemic thiadiazoles // Can. J. Chem. 1959. Vol. 37. № 6. P. 1121-1123.

Jadhav V.B., Kulkarni M.V., Rasal V.P., Biradar S.S., Vinay M.D. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. № 8. P. 1721–1729.

Parikh P.K., Marvaniya H.M., Sen D.J. Chemistry of bioactive tricyclic fused heterocyclic ring having one heteroatom // Int. J. Drug Dev. Res. 2011. Vol. 3. № 2. С. 44–50.

Sharba A.H.K, Al-Bayati R.H, Aouad M., Rezki N. Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene // Molecules. 2005. Vol. 10. № 9. P. 1161–1168.