



О. М. Антипенко, І. М. Васильєва, С. І. Коваленко

Протимікробна та протигрибкова активність 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів і продуктів їх структурної модифікації

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: заміщені 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліни, функціональні та анельовані похідні, протимікробні препарати, протигрибкові препарати.

Практично будь-яка молекула антибіотика може бути інактивована у клітці мікроорганізму шляхом певного механізму резистентності. У зв'язку з цим ефективність кожного антибіотика починає зменшуватись, що зумовлює необхідність синтезу все нових антимікробних препаратів.

Мета роботи – вивчити раніше синтезовані заміщені 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліни та продукти їх структурної модифікації на протимікробну та протигрибкову активність.

Матеріали та методи. Дослідження біологічної активності здійснювали диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера-Хінтона на таких штаммах мікроорганізмів: грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus aeruginosa*, *E. faecalis* ATCC 29212), грамнегативні палички (*Pseudomonas aeruginosa* ПСС27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), факультативно-анаеробні грамнегативні палички (*Klebsiella pneumonia*) та гриби (*Candida albicans* ATCC 885653).

Результати. Дослідження показали, що протигрибкова активність є характерною тільки для *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-тіонів. Ріст грампозитивних коків *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis* ефективніше затримували 5-(*N,N*-діалкіламіноетилтіо)-тетразоло[1,5-*c*]хіназолини (4.4–4.6). 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовини (2.1–2.31) виявилися більш селективними щодо *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» засвідчив, що введення галогенів до анілінового фрагмента молекули призводить до посилення активності. Так, сполука 2.3 з флуором затримувала ріст *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumonia* на 31 мм і 21 мм відповідно. Структури з хлором (2.4) та бромом (2.5) затримували зони росту *Pseudomonas aeruginosa* на 20 мм і 23 мм відповідно. А наявність у молекулі як трифторметильної групи у фенілу-реїдному залишку, так і хлору в аніліновому фрагменті сполуки 2.27 призвела до отримання затримки зони росту (25 мм). Серед сполук, що досліджували, тільки 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілітіо)етан-1-он (4.13) та 1-етил-3-(5-флуоро-2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл)сечовина (2.3) негативно впливали на ріст *Klebsiella pneumonia* (діаметр затримки росту – 11 і 21 мм відповідно).

Висновки. Мікробіологічний скринінг 62 нових заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів, 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовин, *N*- та *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів), дав змогу виявити «сполуки-лідери» з антимікробною дією, які перевищують активність часто застосовуваних протимікробних і протигрибкових засобів.

Противомикробная и противогрибковая активность 2-(1*H*-тетразоло-5-ил)анилинов и продуктов их структурной модификации

А. Н. Антипенко, И. М. Васильева, С. И. Коваленко

Практически любая молекула антибиотика может инактивироваться в микробной клетке за счёт определённого механизма резистентности. В связи с этим эффективность каждого антибиотика начинает уменьшаться, что обуславливает необходимость синтеза всё новых антимикробных препаратов.

Цель работы – изучить ранее синтезированные замещённые 2-(1*H*-тетразоло-5-ил)анилины и продукты их структурной модификации на противомикробную и противогрибковую активности.

Материалы и методы. Исследование биологической активности проводили диско-диффузионным методом на среде Мюллера-Хинтона на следующих штаммах микроорганизмов: грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus aeruginosa*, *E. faecalis* ATCC 29212), грамотрицательные палочки (*Pseudomonas aeruginosa* ПСС27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки (*Klebsiella pneumonia*) и грибы (*Candida albicans* ATCC 885653).

Результаты. Проведённые исследования показали, что противогрибковая активность характерна только для *S*-замещённых тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-тіонів. Рост грамположительных коков *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* более эффективно задерживали 5-(*N,N*-діалкіламіноетилтіо)-тетразоло[1,5-*c*]хіназолины (4.4–4.6). 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовини (2.1–2.31) оказались более селективными по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*. Анализ взаимосвязи «структура-активность» показал, что введение галогенов в анилиновый фрагмент молекулы приводит к усилению активности. Так, соединение 2.3 с фтором задерживало рост *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia* на 31 мм и 21 мм соответственно. Структуры с хлором (2.4) и бромом (2.5) задерживали рост *Pseudomonas aeruginosa*

на 20 мм и 23 мм соответственно. А наличие в молекуле как трифторметильной группы в фенилуреидном остатке, так и хлора в анилиновом фрагменте соединения 2.27 привело наибольшей задержке зоны роста (25 мм). Среди исследованных соединений только 1-(4-метоксифенил)-2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)этан-1-он (4.13) и 1-этил-3-(5-фтор-2-(1H-тетразоло-5-ил)фенил)мочевина (2.3) отрицательно влияли на рост *Klebsiella pneumonia* (диаметр задержки роста 11 и 21 мм соответственно).

Выводы. Микробиологический скрининг 62 синтезированных соединений среди новых замещённых 2-(1H-тетразоло-5-ил)анилинов, 1-(2-(1H-тетразоло-5-ил)-R₁-фенил)-3-R₂-фенил(этил)мочевин, N- и S-замещённых тетразола[1,5-с]хиназолин-(6H)-5-онов(тионов) позволил выявить «соединения-лидеры» с противомикробной активностью, которые превосходят по активности часто используемые противомикробные и противогрибковые средства.

Ключевые слова: замещённые 2-(1H-тетразоло-5-ил)анилины, функциональные и аннелированные производные, противомикробные препараты, противогрибковые препараты.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 62–67

Antimicrobial and antifungal activity of 2-(1H-tetrazolo-5-yl)anilines and products of their structural modifications

O. M. Antypenko, I. M. Vasileva, S. I. Kovalenko

Virtually any molecule of antibiotic can be inactivated in the microbial cell by particular resistance mechanism. In this regard, each antibiotic effectiveness starts to decrease, which necessitates the synthesis of new antimicrobial agents.

Aim. To examine the previously synthesized substituted 2-(1H-tetrazolo-5-yl)anilines and products of their structural modification for antimicrobial and antifungal activity.

Materials and methods. The study of biological activity was conducted by disco-diffusion method on Mueller-Hinton agar on these strains of microorganisms: Gram-positive cocci (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus aeruginosa*, *E. faecalis* ATCC 29212), Gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* PSS27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), facultative anaerobic gram-negative bacteria (*Klebsiella pneumonia*) and fungi (*Candida albicans* ATCC 885653).

Results. The studies showed, that the antifungal activity was characteristic only for S-substituted of tetrazolo[1,5-c]quinazoline-(6H)-5-thiones. The growth of gram-positive cocci *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, more effectively detained 5-(N,N-dialkylaminoethylthio)-tetrazolo[1,5-c]quinazolines (4.4-4.6). 1-(2-(1H-tetrazolo-5-yl)-R1-phenyl)-3-R2-phenyl(ethyl)ureas (2.1-2.31) were more selective against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. Analysis of «structure-activity relationship» showed, that the introduction of halogen to the aniline fragment leads to increase of activity. Thus, the compound 2.3 with fluorine stopped the growth of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* for 31 mm and 21 mm, respectively. Structures with chlorine (2.4) and bromine (2.5) stopped the growth of *Pseudomonas aeruginosa* at 20 mm and 23 mm, respectively. And the presence of trifluoromethyl group in the phenylureide fragment and chlorine in aniline fragment of compound 2.27 led to the highest growth delay zone 25 mm. Among the investigated compounds only 1-(4-methoxyphenyl)-2-(tetrazolo[1,5-c]quinazoline-5-ylthio)-ethanone (4.13) and 1-ethyl-3-(5-fluoro-2-(1H-tetrazolo-5-yl)phenyl)urea (2.3) adversely affect the growth of *Klebsiella pneumonia* (diameter growth 11 and 21 mm, respectively).

Conclusions. Pharmacological screening of 62 synthesized compounds among 2-(1H-tetrazolo-5-yl)anilines, 1-(2-(1H-tetrazolo-5-yl)-R1-phenyl)-3-R2-phenyl(ethyl)ureas, N- and S-substituted tetrazolo[1,5-c]quinazoline-(6H)-5-ones(thiones) allowed to revealed «leader-compounds» with antimicrobial activity which are superior to commonly used antimicrobial antifungal drugs.

Key words: Substituted 2-(1H-tetrazolo-5-yl)anilines, Functional And Annulled Derivatives, Antimicrobial Agents, Antifungal Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 2 (21): 62–67

Тетразол стає все популярнішим функціональним фармакофором із широким спектром біологічної дії [1–4]. Зокрема, аналіз фахових літературних джерел свідчить про вивчення протимікробної дії серед тетраоловмісних сполук. Так, Yavuz і співавтори обговорили протимікробну активність фенілгідрозон-1H-тетразоло-5-іл-ацетонітрилів [5], Wujec – 3-[(тетразоло-5-іл)метил]-4-R-1,2,4-триазол-5-тіонів [6], а Dişli зі співавторами – похідних 2-аміно-5-(1H-тетразоло-5-ілтіо)-4,6-диметоксипіримідинів [7]. У роботах Rajasekaran та Salake показано [8,9], що протигрибкова активність є характерною для похідних 1-[2-(1H-тетразоло-5-іл)етил]-1H-бензо[d][1,2,3]триазолів і заміщених феніл(2H-тетразоло-5-іл)метиламіну. Відомі антибактеріальні властивості для 9-хлор(бром)-5-морфолін-4-іл(піперидин-1-іл)тетразоло[1,5-с]хіназолінів щодо *Pseudomonas aeruginosa* ССМ 3955, *Bacillus subtilis* ATCC 6663 та *Staphylococcus aureus* ССМ 3953 [10,11]. Отже, дослідження протигрибкової та протимікробної активності серед невідомих заміщених 2-(1H-тетразоло-

5-іл)анілінів і продуктів їх структурної модифікації є актуальним завданням для сучасної медичної, фармацевтичної хімії та медицини загалом.

Мета роботи

Вивчення протимікробної та протигрибкової активності у раніше синтезованих заміщених 2-(1H-тетразоло-5-іл)анілінів і продуктів їх структурної модифікації, встановлення залежності «структура–активність» і виявлення «сполук-лідерів» для наступного дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Вивчення антимікробної та протигрибкової активності здійснювали в бактеріологічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні диско-дифузійним методом (ДДМ) [12] на середовищі Мюллера-Хінтона на таких штаммах мікроорганізмів: грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus aeruginosa*, *E. faecalis* ATCC 29212), грамнегативні палички (*Pseudomonas aeruginosa* ПСС27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), факультативно-анаеробні грамнегативні палички (*Klebsiella pneumonia*) та гриби (*Candida*

albicans ATCC 885653). При визначенні чутливості використали стандартний інокулюм, що відповідає 0,5 за стандартом МакФарланда, тобто містить майже $1,5 \times 10^8$ КУО/см³. Стандартний інокулюм наносять піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1–2 см³, рівномірно розподіляють по поверхні похитуванням, надлишок інокулюма видаляють піпеткою. На поверхню агару наносять стандартні стерилізовані паперові диски (6 мм діаметром), які імпрегновано розчином сполук, що синтезували, у ДМСО (100 мкг/диск). Тривалість інкубації чашок із бактеріями – 24 год при температурі 35°C, з грибами – 48–72 год при 28–30°C. Діаметр зон затримки росту вимірюють із точністю до 1 мм. Диск із ДМСО не викликав затримки росту відзначених мікроорганізмів. Для порівняної активності вказаних сполук використали відомі лікарські засоби (флюконазол, клотримазол, ітраконазол, ністатин, гентаміцин, амікацин, цефтриаксон, ампіцилін, цефтазидим), котрі досліджувались за описаною вище методикою.

Результати та їх обговорення

Об'єктами для мікробіологічних досліджень є ряд заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів (1.1-1.10), 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовин (2.1-2.31), *N*- (3.1-3.7) і *S*- (4.1-4.14) заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів), що синтезовані за відомими методиками [13–15] на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (рис. 1). 62 сполуки протестовані в бактеріологічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні.

Результати досліджень засвідчили (табл. 1), що протигрибкова активність є характерною тільки для *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-тіонів (4.3–4.6, 4.13). Так, найкращі результати показали 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)етанон (4.13) та 5-(3-хлоропропілтіо)тетразоло[1,5-*c*]хіназолін (4.3), які затримували ріст *Candida albicans* на 22 мм і проявляли активність на рівні ністатину (21 мм). Тоді як 5-(*N,N*-діалкіламіноетилтіо)-тетразоло[1,5-*c*]хіназоліни (4.4–4.6) менш ефективні (діаметр зони росту 10–16 мм) і поступаються за дією ністатину. Важливо, що активність останніх визначається будовою діалкіламіноетильного фрагмента положення 5.

Ріст грампозитивних коків *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*, що викликають переважно інфекції шкіри, сечових шляхів і бактеріємії, ефективніше затримували 5-(*N,N*-діалкіламіноетилтіо)-тетразоло[1,5-*c*]хіназоліни (4.4–4.6). Встановлено, що подовження та розгалуження алкільного ланцюга від *N,N*-диметил- (4.4) до *N,N*-ізопропіламінів (4.6) призводить до зменшення зон росту з 14 мм до 11 мм щодо *Staphylococcus aureus*, а у випадку *Enterococcus faecalis* – до збільшення зони від 15 мм до 18 мм. Сполуки 4.4–4.6 перевищували зони росту гентаміцину (9 мм) та ампіциліну (17 мм). Цікаво, що цей вид активності також характерний для 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)етан-1-ону (4.13), який затримував ріст *Staphylococcus aureus* на 30 мм, перевищуючи дію гентаміцину, ампіциліну, амікацину та цефтазидиму (табл. 1). Але, на жаль, ці сполуки (4.4–4.6, 4.13) виявились неактивними щодо *Enterococcus aeruginosa*.

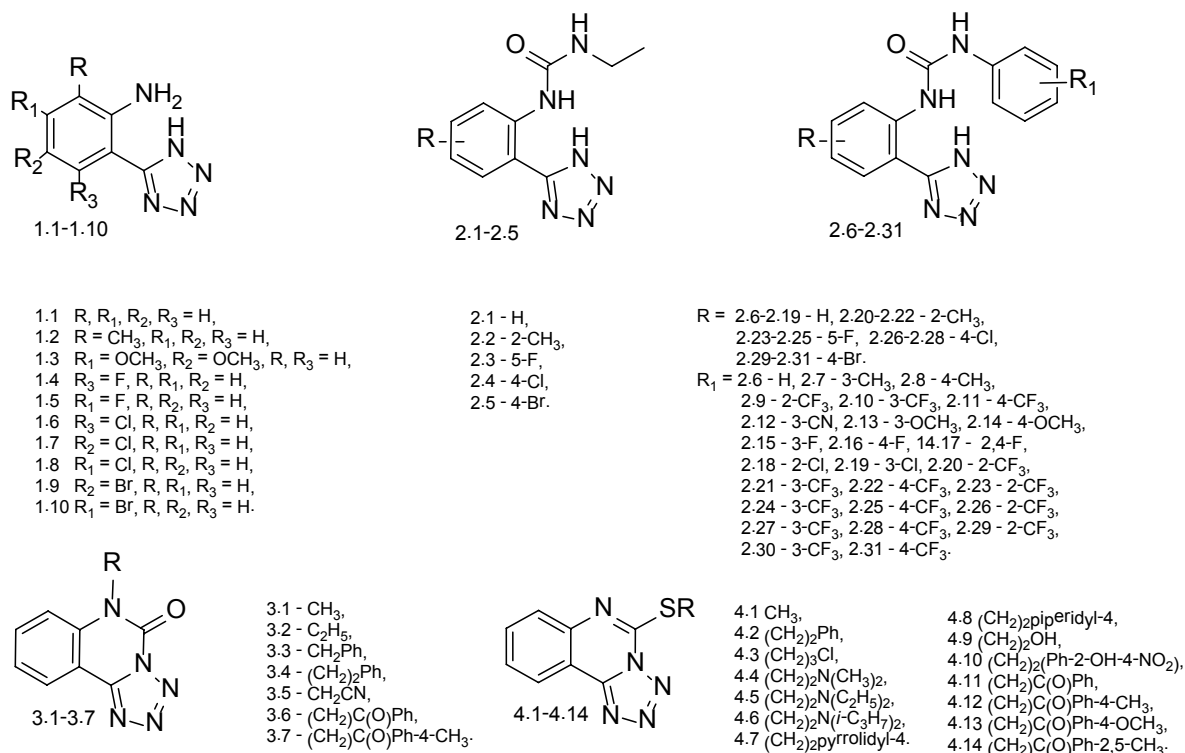


Рис. 1. Принципова будова 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів і продуктів їх структурної модифікації.

Таблиця 1

Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів і грибів, мм

Сполука	Конц., мкг/диск	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>C. albicans</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4.3	100	6*	6	6	6	6	6	22
4.4	100	15	14	6	15	6	6	15
4.5	100	15	12	6	16	6	6	16
4.6	100	6	11	6	18	6	6	10
4.10	100	6	7	6	6	6	6	6
4.13	100	21	30	6	6	16	11	22
2.3	100	31	6	7	6	6	21	6
2.4	100	6	6	6	6	20	6	6
2.5	100	6	6	6	6	23	6	6
2.11	100	6	14	6	6	6	6	6
2.22	100	6	13	6	10	6	6	6
2.24	100	6	16	6	14	7	6	6
2.25	100	6	12	6	10	6	6	6
2.26	100	6	6	6	6	15	6	6
2.27	100	6	25	6	15	6	6	6
2.28	100	6	6	6	6	10	6	6
Флюконазол	10	#	-	-	-	-	-	35
Клотримазол	10	-	-	-	-	-	-	30
Ітраконазол	10	-	-	-	-	-	-	20
Ністатин	100	-	-	-	-	-	-	21
Гентаміцин	10	19	22	7	9	28	-	-
Амікацин	30	21	22	-	-	27	-	-
Цефтриаксон	30	33	33	-	-	25	25	-
Цефтазидим	30	29	21	-	-	25	-	-
Цефметазол	30	28	24	-	-	-	-	-
Ампіцилін	10	26	22	16	17	-	-	-

Примітки: * – 6 мм – діаметр паперового диска; # – сполука не досліджувалась.

1-(2-(1H-тетразоло-5-іл)-R₁-феніл)-3-R₂-феніл(етил) – сечовини (2.1–2.31) виявилися більш селективними щодо *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*. Встановлено, що сполуки 2.11, 2.22, 2.24, 2.25, 2.27 затримували ріст *Staphylococcus aureus* у діапазоні 12–25 мм. Аналіз взаємозв'язку «структура-активність» показав, що введення галогенів до анілінового фрагмента молекули призводить до посилення активності. Так, сполука 2.3 з атомом флуору затримувала ріст *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumonia* на 31 мм і 21 мм відповідно. Структури з хлором (2.4) та бромом (2.5) затримували зони росту *Pseudomonas aeruginosa* на 20 мм і 23 мм відповідно. Наявність у молекулі як трифторметильної групи у фенілуридному залишку, так і хлору в аніліновому фрагменті також зберігає протимікробну дію, а саме: 1-(4-хлоро-2-(1H-тетразол-5-іл)феніл)-3-(3-(трифторометил)феніл)сечовина (2.27) – найактивніша і за ефективністю затримки зони росту (25 мм) поступалася лише цефтриаксону (33 мм).

Грамотрибні палички *Pseudomonas aeruginosa* є збудниками госпітальних інфекцій (пневмонії, інфекції сечових шляхів, бактеріємії, ранової інфекції та сепсису). Серед досліджуваних сполук, які проявили проти-мікробні властивості щодо *Pseudomonas aeruginosa*, виявили сполуку 4.13, котра затримувала ріст зазначеного мікроорганізму на 16 мм, тоді як сполуки 2.4 та 2.5 конкурували з препаратами порівняння, затримуючи ріст мікроорганізму на 20–23 мм.

Щодо впливу досліджуваних сполук на *Escherichia coli*, то речовини 4.4, 4.5 та 4.13 показали значні діаметри затримки росту – 15 мм, 15 мм та 21 мм відповідно (табл. 1). Остання (4.13) затримувала ріст мікроорганізму на рівні амікацину (21 мм) та виявилась ефективнішою за гентаміцин (19 мм). Найкращий результат виявила сполука 2.3, а саме: 1-етил-3-(5-флуоро-2-(1H-тетразол-5-іл)феніл)сечовина, яка затримувала ріст мікроорганізму на 31 мм і конкурувала з активністю цефтриаксону.

Синтезовані сполуки також тестували на факультативно-анаеробні грамнегативні палички – *Klebsiella pneumoniae*, що викликають пневмонію, цистит, пієлонефрит, септичний артрит, сепсис та бактеріємію. Серед досліджених сполук тільки 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)етан-1-он (4.13) та 1-етил-3-(5-флуоро-2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл)сечовина (2.3) негативно впливали на ріст цього мікроорганізму (діаметр затримки росту 11 та 21 мм відповідно).

Мікробіологічні дослідження показали, що найбільш виражена протимікробна активність характерна для *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіонів та 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовин, а протигрибкова – тільки для *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіонів. Виявлено ряд активних сполук (4.3, 4.13 та 2.27) з високою протимікробною та протигрибковою активністю, які надалі будуть досліджені на дозозалежність (МІК) та активність щодо резистентніших штамів.

Висновки

1. Вивчена протимікробна та протигрибкова активність заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів і продуктів їх структурної модифікації. Встановлено, що найбільш виражена протимікробна активність характерна для *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіонів та 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовин, а протигрибкова – тільки для *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіонів.

2. Аналіз взаємозв'язку «структура-активність» у ряду *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіонів показав, що їх антибактеріальна дія визначається довжиною та будовою замісника положення 5, тоді як для 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*₁-феніл)-3-*R*₂-феніл(етил)сечовин позитивним у прояві протимікробної активності є наявність галогенів як в аніліновому, так і фенілурейдному фрагментах молекули.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

- Ostrovskii V.A. Tetrazoles / V.A. Ostrovskii, G.I. Koldobskii, R.E. Trifonov. – N.Y. : Elsevier Ltd., 2008. – P. 259–423.
- Moderhack D. Ring Transformations in Tetrazole Chemistry / D. Moderhack // J. Prakt. Chem. – 1998. – Vol. 340. – P. 687–709.
- Medicinal Chemistry of Tetrazoles / H. Singh, A.S. Chawla, V.K. Kapoor, et al. // Progress in Medicinal Chemistry. – 1980. – Vol. 17. – P. 151–183.
- Myznikov L.V. Drugs in the tetrazole series / L.V. Myznikov, A. Hrabalek, G.I. Koldobskii // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – Vol. 43(1). – P. 1–9.
- Synthesis and antimicrobial activity studies of some novel substituted phenylhydrazono-1*H*-tetrazol-5-yl-acetonitriles / S. Yavuz, Ö. Aydın, S. Çete et al. // Medicinal Chemistry Research. – 2009. – Vol. 19(2). – P. 120–126.
- Reaction of Hydrazide of (Tetrazol-5-yl)acetic Acid with Isothiocyanates and Antimicrobial Investigations of Newly-Obtained Compounds / M. Wujec, U. Kosikowska, P. Paneth, A. Malm // Heterocycles. – 2007. – Vol. 71(12). – P. 2617.
- Dişli A. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Pyrimidine Derivatives Incorporating 1*H*-Tetrazol-5-ylthio Moiety / A. Dişli, S. Mercan, S. Yavuz // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. – Vol. 50(6). – P. 1446–1450.
- Antibacterial, antifungal and anticonvulsant evaluation of novel newly synthesized 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazoles / A. Rajasekaran, S. Murugesan, K. AnandaRajagopal // Arch Pharm Res. – 2006. – Vol. 29. №7. – P. 535–540.
- Design, synthesis, and evaluations of antifungal activity of novel phenyl(2*H*-tetrazol-5-yl)methanamine derivatives / A.B. Salake, A.S. Chothe, S.S. Nilewar et al. // Journal of Chemical Biology. – 2013. – Vol. 7(1). – P. 29–35.
- Induction of cytotoxicity and ssDNA breaks by 9-bromo-5-morpholino-tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline in tumor cells cultured in vitro / S. Jantova, L. Cipak, D. Slaménová et al. // Toxicol In Vitro. – 2003. – Vol. 17. – P. 457–463.
- Jantova S. In vitro antibacterial activity of ten series of substituted quinazolines / S. Jantova, Š. Stankovský, K. Špirková // Biologia, Bratislava. – 2004. – Vol. 59. – P. 741–752.
- Наказ МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. №167.
- Design and evaluation of novel antimicrobial and anticancer agents among tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline-5-thione S-Derivatives / L.M. Antypenko, S.I. Kovalenko, O.M. Antypenko et al. // Sci. Pharm. – 2013. – Vol. 81. – P. 15–42.
- Antypenko O.M. Search for compounds with hypoglycemic activity in the series of 1-(2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)-*R*₁-Phenyl)-3-*R*₂-phenyl(ethyl)ureas and *R*¹-Tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones / O.M. Antypenko, S.I. Kovalenko, G.O. Zhernova // Sci. Pharm. – 2016. – Vol. 84. – P. 233–254.
- Antypenko O.M. (2016). Synthesis and hydrolytic cleavage of tetrazolo[1,5-*c*]quinazolines / O.M. Antypenko, S.I. Kovalenko, O.V. Karpenko // Synthetic Communications. – 2016. – Vol. 46(6). – P. 551–555.

References

- Ostrovskii, V. A., Koldobskii, G. I., & Trifonov, R. E. (2008). *Tetrazoles*. New York: Elsevier Ltd.
- Moderhack, D. (1998). Ring Transformations in Tetrazole Chemistry. *J. Prakt. Chem.*, 340, 687–709. doi: 10.1002/prac.19983400802.
- Singh, H., Chawla, A. S., Kapoor, V. K., Paul, D., & Malhotra, R. K. (1980). Medicinal Chemistry of Tetrazoles. *Progress in Medicinal Chemistry*, 17, 151–183. doi: 10.1016/S0079-6468(08)70159-0.
- Myznikov, L. V., Hrabalek, A., & Koldobskii, G. I. (2007). Drugs in the tetrazole series. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 43(1), 1–9. doi: 10.1007/s10593-007-0001-5.
- Yavuz, S., Aydın, Ö., Çete, S., Dişli, A., & Yıldırım, Y. (2009). Synthesis and antimicrobial activity studies of some novel substituted phenylhydrazono-1*H*-tetrazol-5-yl-acetonitriles. *Medicinal Chemistry Research.*, 19(2), 120–126. doi: 10.1007/s00044-009-9177-9.
- Wujec, M., Kosikowska, U., Paneth, P., & Malm, A. (2007). Reaction of Hydrazide of (Tetrazol-5-yl)acetic Acid with Isothiocyanates and Antimicrobial Investigations of Newly-Obtained Compounds. *Heterocycles.*, 71(12), 2617. doi: 10.3987/COM-07-11129.
- Dişli, A., Mercan, S., & Yavuz, S. (2013). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Pyrimidine Derivatives Incorporating 1*H*-Tetrazol-5-ylthio Moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry.*, 50(6), 1446–1450. doi: 10.1002/

- jhet.1585.
- Rajasekaran, A., Murugesan, S., & AnandaRajagopal, K. (2006). Antibacterial, antifungal and anticonvulsant evaluation of novel newly synthesized 1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-1H-benzo[d][1,2,3]triazoles. *Arch Pharm Res.*, 29(7), 535–540.
 - Salake, A. B., Chothe, A. S., Nilewar, S. S., Khilare, M., Meshram, R. S., Pandey, A. A., & Kathiravan, M. K. (2013). Design, synthesis, and evaluations of antifungal activity of novel phenyl(2H-tetrazol-5-yl)methanamine derivatives. *Journal of Chemical Biology.*, 7(1), 29–35. doi: 10.1007/s12154-013-0103-8.
 - Jantova, S., Cipak, L., Slamenová, D., Horváth, V., & Rauko, P. (2003). Induction of cytotoxicity and ssDNA breaks by 9-bromo-5-morpholino-tetrazolo[1,5-c]quinazoline in tumor cells cultured in vitro. *Toxicol In Vitro.*, 17, 457–463. doi: 10.1016/S0887-2333(03)00066-3.
 - Jantova, S., Stankovský, Š., & Špirková, K. (2004). In vitro antibacterial activity of ten series of substituted quinazolines. *Biologia, Bratislava*, 59, 741–752.
 - (2007) Nakaz Ministerstva okhorony Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ» vid 5 kvitnia 2007 roku №167 [Order Ministry of Ukraine On Approval of guidelines Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics for April 5, 2007 №167] [in Ukrainian].
 - Antypenko, L. M., Kovalenko, S. I., Antypenko, O. M., Katsev, A. M., & Achkasova, O. M. (2013). Design and evaluation of novel antimicrobial and anticancer agents among tetrazolo[1,5-c]quinazoline-5-thione S-Derivatives. *Sci. Pharm.* 81, 15–42. doi: 10.3797/scipharm.1208-13.
 - Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., & Zhernova, G. O. (2016). Search for compounds with hypoglycemic activity in the series of 1-(2-(1H-Tetrazol-5-yl)-R₁-Phenyl)-3-R₂-phenyl(ethyl) ureas and R¹-Tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones. *Sci. Pharm.* 84, 233–254. doi: 10.3797/scipharm.1507-14.
 - Antypenko, O. M., Kovalenko, S. I., & Karpenko, O. V. (2016). Synthesis and hydrolytic cleavage of tetrazolo[1,5-c]quinazolines. *Synthetic Communications*, 46(6), 551–555. doi: 10.1080/00397911.2016.1156131.

Відомості про авторів:

Антипенко О. М., аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: antypenkoan@gmail.com.

Васильєва І. М., фельдшер-лаборант першої категорії за спеціальністю «Бактеріологія» бактеріологічної лабораторії КЗ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Антипенко А. Н., аспирант каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: antypenkoan@gmail.com.

Васильева И. М., фельдшер-лаборант первой категории по специальности «Бактериология» бактериологической лаборатории КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Antypenko O. M., PhD Student, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: antypenkoan@gmail.com.

Vasileva I. M., Laboratory Assistant, Municipal Institution «Zaporizhzhia Regional Hospital», Zaporizhzhia Regional Council.

Kovalenko S. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 06.05.2016 р.