

УДК 535.372:657.547

DOI <https://doi.org/10.32782/2663-5941/2022.6/30>**Дістанов В.Б.**

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»

Миرونенко Л.С.

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»

Породнов А.О.

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»

Фалалєєва Т.В.

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»

РОЗРОБКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ І ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ФОРМАЗАНІВ

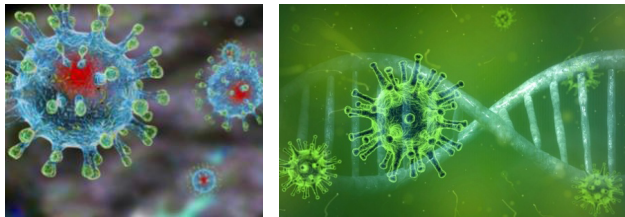
Дана робота присвячена розробці нових похідних формазанів, які знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки. Біологічне і промислове застосування формазанів починається від використання їх в якості аналітичних реагентів та барвників, і закінчується, насамперед цікавим для нас, застосуванням у фармакології. Адже різні формазани проявляють різні біологічні активності – антиоксидантні, противірусні, протимікробні, обезболюючі, протизапальні, протисудомні, анти-ВІЛ, протитуберкульозні, антигельмінтні та інші властивості. Це робить клас формазанів перспективним для синтезу та дослідження. Для хіміків формазани були цікаві у свій час як прекурсорів для отримання поліазотистих гетероциклів. Пізніше були відкриті окисно-відновні системи «формазан-тетразолієва сіль», які зараз застосовуються в біохімії. Була розроблена велика кількість методів синтезу формазанів, багато з яких є не тільки лабораторними методиками, а і промисловими методами, більшість з яких – отримання арил- і гетерилформазанів. Окрім цього, формазани широко використовуються у якості барвників, адже їх колір може бути від червоного до глибоко пурпурно-чорного кольору. Також використовуються як ліганди в реакціях комплексоутворення і в якості аналітичних реагентів, де їх глибоке забарвлення робить їх гарними індикаторами окисно-відновних реакцій. Похідні формазану використовуються в якості носіїв іонних цезій-селективних електродів і у спектрофотометричному визначенні літію. Вірусні інфекції – одна з головних загроз для людства. Поширення небезпечних вірусних інфекцій (як наприклад, COVID-19) породжує необхідність пошуку та розробки нових противірусних препаратів, які не повинні бути токсичними для людини. Створення даних препаратів потребує проведення багатьох досліджень. Більш того, варіація вірусів є основною складністю на шляху до розробки вакцин та противірусних препаратів. Використання формазанів в якості прекурсорів дозволяє отримувати нові похідні з іншими властивостями. Одними з таких похідних являються тетразолієві солі. Біологічне і промислове використання солей тетразолію в залежності від будови є різноманітним. Даний клас речовин застосовується як індикатори життєдіяльності організмів, у дослідженні окисно-відновних процесів, для скринінгу дії медичних препаратів на шкідливі мікроорганізми та інші. Ключову роль у цьому відіграє система «формазан – тетразолієва сіль». Перспективним є дослідження даного класу речовин у якості противірусних та протимікробних препаратів. При отриманні тетразолієвих солей, важливою перевагою є легкість та дешевизна отримання вихідної речовини для синтезу – формазанів. В процесі роботи нами синтезовані нові похідні формазанів, які за своїми властивостями не поступаються закордонним аналогам, а в деяких випадках і перебільшують ці показники. Враховуючи, що синтезовані формазани перспективні для багатьох застосувань, ми розробили технологічну схему їх отримання для впровадження в виробництво. Технологічна схема не передбачає будь-яких ускладнень і дозволяє використовувати стандартну апаратуру, яка виробляється в Україні. Важливою перевагою в синтезі формазанів є достатньо легкі та дешеві способи їх отримання, доступність вихідних речовин і швидкість процесів синтезу.

Ключові слова: Гідрозони, формазани, тетразолієві солі, антимікробні і противірусні препарати, програма PASS, спектри поглинання, азосполучення, діазотування, технологічна схема.

Постановка проблеми. З давніх часів вірусні інфекції переслідували людство, які приводили до значних втрат населення багатьох регіонів. Засоби якими в ті часи боролись з хворобами зараз не мають сенсу. Будь які віруси звикають до препаратів і намагаються до них пристосуватись. При цьому вони отримують нові властивості і стають більш агресивними. Для боротьби з ними завжди потрібні більш ефективні речовини. Розробка нових препаратів досить складна задача, оскільки вірус при звичається до клітин хазяїна для реплікації. Окрім цього основною проблемою, яка стає на заваді, це варіація вірусу.

На даний час актуальним є пошук нових біологічно активних речовин, які можуть бути більш ефективними противірусними і антибактеріальними препаратами.

Особливо ця проблема стає більш актуальною в сучасний час. Поява і розповсюдження коронавірусу SARS-CoV-2 та його модифікацій вже нанесла світу непоправні наслідки, які будуть ще збільшуватися.



Для боротьби з відомими вірусами і тими, які ще не досліджувались треба бути готовими. І це основне питання, яке потрібно вирішувати дослідникам.

Будь який клас органічних речовин має біологічну активність в різних напрямках. Одним з таких напрямків є синтез формазанів і похідних на їх основі.

Багато досліджень присвячено дії формазанів на грампозитивні (*B. subtilis*, *M. luteus*, *B. sphaericus*, *S. aureus*) та грамнегативні (*C. violaceum*, *K. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. Paratyphia*) організми у порівнянні зі стандартними антибактеріальними агентами, як пеніцилін та стрептоміцин при однакових умовах порівняння [1–4].

При розробці нових препаратів треба також враховувати мутагенність та привикання вірусів до антибіотиків.

Окремо стоїть проблема лікування людини після хірургічного втручання, після опікових травм тощо. Відомі бактерії, які перешкоджають загоюванню поранених місць та заважають скорішого одужання людини.

Як показали наші попередні дослідження [3], а також дослідження закордонних вчених [1, 2], деякі формазани є перспективними для боротьби з наступними культурами: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*.

Першим мікробіологом, який побачив бактерії за допомогою мікроскопу, був Антоні ван Левенгук.



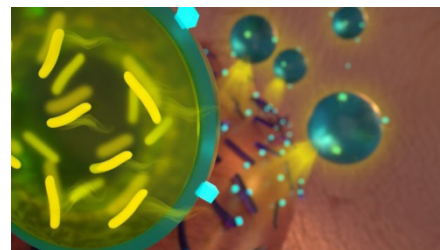
Зараз фотографування бактерій виконується за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Як виглядають ці бактерії?

Нижче наведені фотографії бактерій, проти котрих ми намагаємось розробити противірусні препарати.



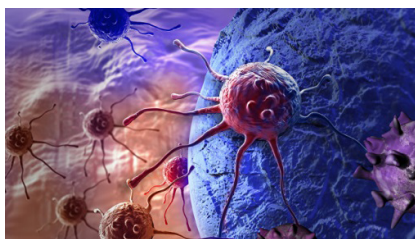
Кишкова паличка *E. coli*



Стафілокок *S. aureus*



Синьогнійна паличка *P. Aeruginosa*

Непатогенна бактерія *B. subtilis*Диплоїдний грибок *C. albicans*, яку виростили на агарі

Приймаючи до уваги літературні дані [1, 5, 6] та наші попередні дослідження [7-9], які свідчать, що і формазани, і солі тетразолію мають широкий спектр біологічної активності можна стверджувати, що тетразолієві солі є цікавим об'єктом для дослідження.

Біологічне і промислове використання солей тетразолію в залежності від будови є різноманітним. Даний клас речовин застосовується як індикатори життєдіяльності організмів, у дослідженні окисно-відновних процесів, для скринінгу дії медичних препаратів на шкідливі мікроорганізми та іншого. Ключову роль у цьому відіграє система «формазан – тетразолієва сіль». Перспективним є дослідження даного класу речовин у якості протівірусних та протимікробних препаратів.

При отриманні тетразолієвих солей, важливою перевагою є легкість та дешевизна отримання вихідної речовини для синтезу – формазанів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Як витікає з літературних даних існує декілька методів їх отримання. Більш розповсюджений спосіб їх синтезу оснований на реакції діазонієвих сполук з гідразонами альдегідів. На реалізацію цього методу впливають різні чинники – наявність замісників, які завдяки своїй структури приводять до утворення внутрішньомолекулярних зв'язків, або за рахунок просторової дії являються інгібіторами реакції. Такі чинники можуть суттєво знизити вихід кінцевого продукту. В цьому випадку потрібні більш жорсткі умови проведення процесу.

Електронна природа замісників будь-якої частини молекули суттєво впливає на властивості

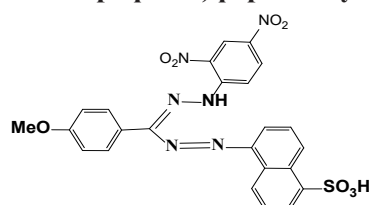
синтезованих речовин. Враховуючи ці фактори, був синтезований ряд гідразонів, з використанням яких отримані відповідні формазани.

Так як з літературних джерел відомо [10–12], що формазани мають широкий спектр біологічної активності була визначена можлива біологічна активність синтезованих речовин за допомогою програми PASS [13].

В таблиці 1 наведені дані розрахунку ймовірної біологічної активності одного з синтезованих формазанів.

Таблиця 1

Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-метоксифеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазану



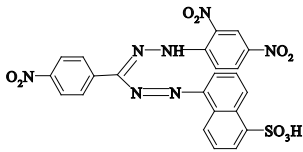
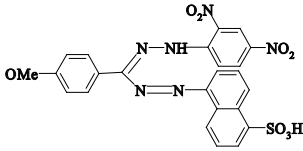
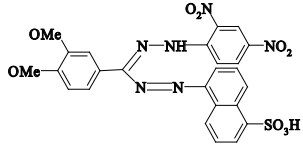
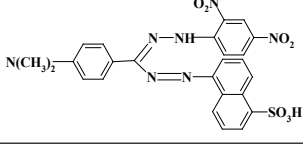
P_a	P_i	Активність
0,796	0,005	Інгібітор гліцерил-етермонооксигенази
0,776	0,004	Інгібітор дегідрогенази амінобутиральдегіда
0,773	0,005	Інгібітор дегідрогенази гамма-гуанідинобутиральдегіда
0,717	0,004	Інгібітор алкоголь <i>o</i> -ацетилтрансферази
0,674	0,008	Подразнення очей, неактивний
0,583	0,001	Інгібітор редуکتаси азобензену
0,534	0,004	Інгібітор 1,2-альфа-L-фукозидаси
0,524	0,007	Інгібітор гліцин-тРНК лігази
0,508	0,003	Протигеморагічний
0,542	0,051	Інгібітор бензоат-КоА лігази
0,533	0,042	Лікування передпухлинних станів
0,495	0,013	Протитуберкульозний
0,464	0,019	Подразнення шкіри, неактивний
0,445	0,005	Протівірусний (грип А)
0,456	0,016	Протипротозойний (Амеба)
0,439	0,004	Інгібітор малеата ізомерази
0,472	0,044	Інгібітор супероксиддисмутази
0,433	0,031	Антимікобактеріальний
0,335	0,070	Протипротозойний (трипаносоми)
0,350	0,159	Протівірусний (пікорнавірус)

Як можна побачити, запропоновані сполуки можуть мати біологічну активність в різних напрямках, в тому числі протівірусну і антибактеріальну активність.

В таблиці 2 наведені дані з досліджень антимікробної дії синтезованих сполук.

Для вирішення питання, в якій мірі наші дослідження відповідають за ефективністю своєї

Бактеріостатичний ефект синтезованих формазанів

Формазан	Зона затримки мікробної діяльності, мм				
	Культура				
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
	19	21	22	17	22
	21	22	23	18	21
	24	23	25	21	23
	23	23	24	21	22

біологічної активності у порівнянні з антибактеріальними речовинами в Світі, проведений аналіз закордонних розробок в цьому напрямку, який наведений в таблиці 3.

В результаті порівняння вітчизняних та закордонних досліджень, можна зробити наступний висновок: синтезовані формагани проявляють гарну антимікробну дію у порівнянні як зі стандартною дозою препарату ципрофлоксацину, так і з результатами інших досліджень, а деякі взагалі перевищують його показники.

Формулювання цілей статті. Незважаючи на те, що відомі і розроблені нами формагани показують гарні результати, постає питання необхідності підвищення біологічної активності похідних в цьому класі органічних сполук. Для вирішення цієї проблеми треба проводити пошук шляхів синтезу інших угруповань, які, можливо, приведуть до створення нових речовин з підвищеними характеристиками. Одним з таких напрямків є отримання тетразолієвих солей формагану. Система «формаган – сіль тетразолію» проявляє специфічні властивості. Легкість відновлення безбарвних або слабо забарвлених солей тетразолію в інтенсивно забарвлені формагани дозволяє широко використовувати цю реакцію в медицині, біології, біохімії, цитохімії та гістохімії.

Таке поєднання формаганів з їх тетразолієвими солями розкриває нові можливості використання таких похідних.

Якщо брати до уваги, що технологія отримання як формаганів, так і інших похідних на їх основі не є складною, вони являються перспективними для промислового впровадження.

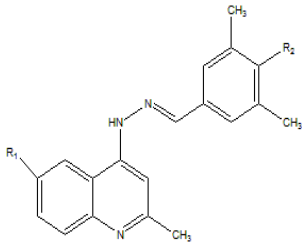
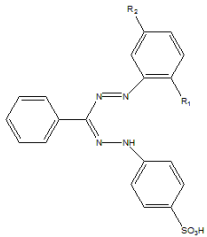
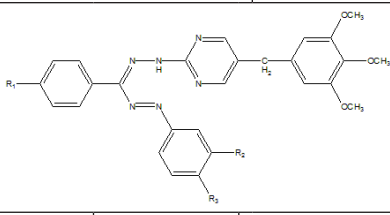
Метою даної роботи є розробка технології отримання формаганів і тетразолієвих солей на їх основі, дослідження фізико-хімічних властивостей і біологічної активності синтезованих похідних.

Виклад основного матеріалу дослідження. Основним способом отримання солей тетразолію є окислення формаганів. При цьому важливим є підбір правильного окисника та середовища, в якому буде проходити реакція. Для цього можна використовувати дуже широкий спектр окислювачів, включаючи оксиди азоту, азотну кислоту, солі ртуті, оксид хрому, діоксид свинцю, галогени, алкілнітри, тетраацетат свинцю, перекис водню та атмосферний кисень. Спектр сполук, що можуть бути використані для окислення формаганів, досить широкий. Тим не менше, жоден з цих окислювачів не може розглядатися як універсальний реагент для отримання солей тетразолію.

Реакція окислення формаганів є основним способом отримання 2,5-ди-, 2,3-ди- та 2,3,5-тризаміщених солей тетразолію.

Таблиця 3

Бактеріостатичний ефект формазанів, синтезованих закордонними дослідниками

			Зона затримки мікробної діяльності, мм				
			Культура				
			E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	B. subtilis
R ₁	R ₂						
Cl	OC ₂ H ₅	22	19	21	24	25	
Br	OC ₂ H ₅	19	24	24	19	24	
Cl	OC ₃ H ₇	24	18	25	25	21	
Br	OC ₃ H ₇	20	22	21	21	23	
Cl	OC ₄ H ₉	20	24	22	25	25	
Br	OC ₄ H ₉	18	19	20	20	21	
			Зона затримки мікробної діяльності, мм				
			Культура				
			E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	B. subtilis
R ₁	R ₂						
COOH	H	12		20		24	
OH	NO ₂	15		22		25	
			Зона затримки мікробної діяльності, мм				
			Культура				
			E. coli	P. aeruginosa	S. aureus	C. albicans	B. subtilis
R ₁	R ₂	R ₃					
H	H	NO ₂	20	12	15	22	
NO ₂	H	Br	19	21	22	25	
NO ₂	H	NO ₂	21	20	21	25	
NO ₂	F	Cl	20	18	21	15	

Важливим етапом є вибір окисника для отримання солі тетразолію. Хоча у якості окисників і використовується майже увесь набір відомих окисників.

Важливо підкреслити, що немає універсального окисника для всіх типів формазанів. Вибір окисника може бути пов'язаний з природою замісника в формазані або з проблемою подальшого виділення солі тетразолію з реакційного середовища.

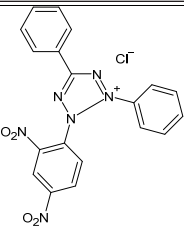
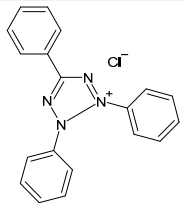
Для отримання солей тетразолію на основі синтезованих нами раніше формазанів в якості

окислювачів використовувались пероксид водню, перманганат калію, тетраацетат свинцю тощо.

Будова отриманих сполук підтверджується даними елементного аналізу на нітроген за методом Дюма-Прегдтля (таблиця 4) та електронними спектрами поглинання, які виміряні на спектрофотометрі «Specord M-40» (рис. 1, 2).

Як видно з представлених рисунків, довгохвильова полоса поглинання знаходиться в області 315–320 нм. В той же час максимум поглинання вихідних формазанів знаходиться в області 410–415 нм. Це свідчить ще одним

Характеристики синтезованих солей тетразолію

Сполука	Вихід, %	T _{пл} , °C	Елементний аналіз				
			Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %	
			N	Cl		N	Cl
	70	25–260	14.99 15.03	8.25 8.28	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₆ O ₄	15.07	8.35
	75	250	16.56 16.60	10.54 10.58	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄	16.73	10.59

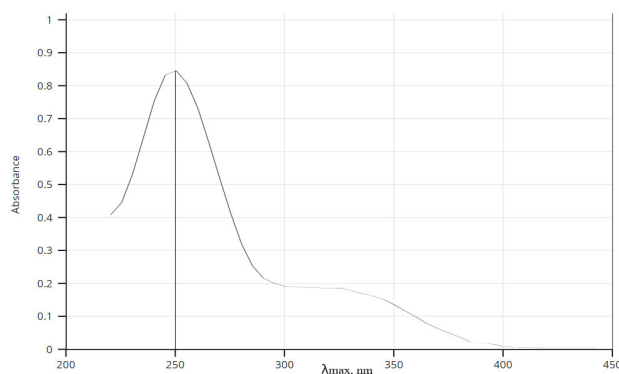


Рис. 1. Спектр поглинання 2,3,5-трифенілтетразолію хлориду в етанолі

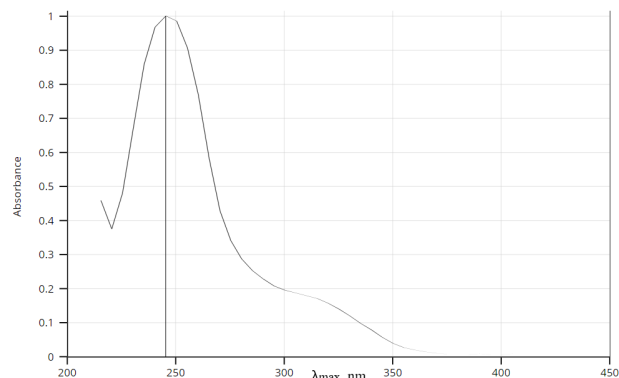


Рис. 2. Спектр поглинання 2,5-дифеніл-3-(2,4-динітрофеніл)-тетразолію хлориду в етанолі

підтвердженням структури отриманих солей тетразолію.

Враховуючи, що застосування солей тетразолію в якості індикаторів передбачає використовувати у вигляді водних або спиртових розчинів, ми визначили просторову будову синтезованих сполук.

В зв'язку з цим були проведені квантово-хімічні розрахунки з визначення просторової будови отриманих солей тетразолію, які наведені на рисунках 3 і 4. Просторова будова синтезованих сполук зроблена за допомогою програми Chem 3D 16.0, яка дає можливість конструювати молекулу за її структурною формулою в будь-якому ракурсі.

Як показали квантово-хімічні розрахунки, нітрогрупа в орто- положенні до формазанового циклу виводить фенольне кільце з площини молекули на 15–20 градусів.

Розчинність цієї сполуки суттєво збільшилась.

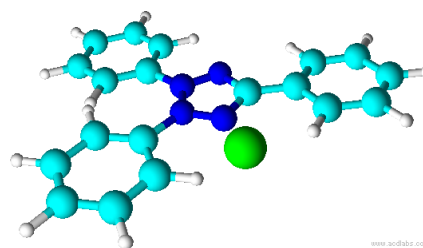


Рис. 3. Просторова будова молекули 2,3,5-трифенілтетразолію хлориду

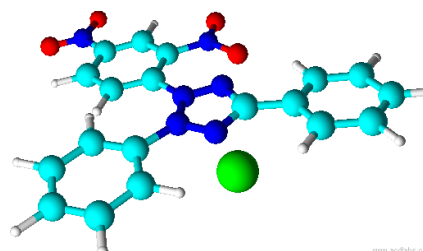
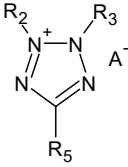
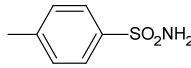
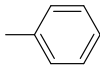
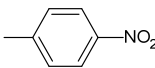
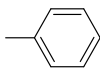
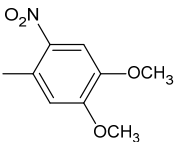
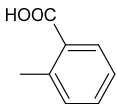
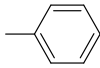
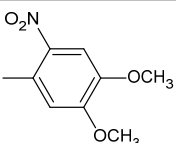

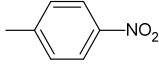
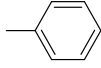


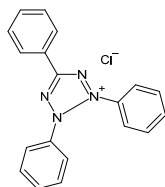
Рис. 4. Просторова будова молекули 2,5-дифеніл-3-(2,4-динітрофеніл)тетразолію хлориду

Біологічна активність солей тетразолію за даними закордонних досліджень

№					Біологічна активність
	R ₂	R ₃	R ₅	A	
1			-C ₁₁ H ₂₃	Cl	Антибактеріальна активність проти <i>Streptococcus plantarum</i>
2				Br	Антивірусна активність проти хвороби Ньюкасла (пташина псевдочума)
3				Br	
4				Cl	Антималарійна активність проти <i>P. falciparum</i>

Таблиця 6

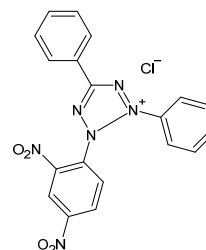
Розрахована біологічна активність 2,3,5-трифенілтетразолію хлориду



P _a	P _i	Активність
1	2	3
0,989	0,003	Антигіпертензивна
0,875	0,002	Інгібітор 2-нітропропан діоксигенази
0,684	0,002	Інгібітор проколаген-лізин 5-діоксигенази
0,659	0,077	Інгібітор аспулвіон диметилалілтрансферази
0,634	0,030	Інгібітор фактора комплементу D
0,624	0,057	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитол фосфоліпази D
0,610	0,045	5-O-(4-кумарол)-D-гуінат 3'-монооксигенази інгібітор
0,575	0,035	Інгібітор фіоредоксину
0,574	0,135	Лікування фобічних розладів
0,561	0,067	Інгібітор глутамілєндопептидази II
0,561	0,048	Інгібітор фталат-4,5-діоксигенази
0,552	0,093	Антагоніст нікотинного α ₆ , β ₃ , β ₄ , α ₅ -рецептора
0,548	0,111	Інгібітор тестостерон 17β-дегідрогенази (НАДФ+)

Таблиця 7

Розрахована біологічна активність 2,5-дифеніл-3-(2,4-динітрофеніл) тетразолію хлориду



P _a	P _i	Активність
1	2	3
0,951	0,004	Антигіпертензивна
0,724	0,004	Інгібітор 2-нітропропан діоксигенази
0,667	0,054	Інгібітор акроциліндропепсину
0,667	0,054	Інгібітор химозину
0,667	0,054	Інгібітор сахаропепсину
0,634	0,094	Інгібітор убівінол-цитохром-с редуктази
0,588	0,052	Інгібітор фузарінін-С орнітінестерази
0,563	0,028	Інгібітор L-глутаматоксидази
0,548	0,044	Інгібітор фосфоліпід-транслокаційної АТФази
0,524	0,101	Інгібітор поліпоропепсину
0,523	0,040	Інгібітор (R)-6-гідроксинікотиноксидази
0,512	0,019	UGT2B12 субстрат
0,495	0,055	Лікування передпухлинних станів

Продовження табл. 6

1	2	3
0,547	0,094	Інгібітор акроциліндропепсину
0,547	0,094	Інгібітор хімоцину
0,547	0,094	Інгібітор сахаропепсину
0,540	0,072	Стимулятор функції нирок
0,528	0,067	Інгібітор омπτину
0,523	0,052	Інгібітор фосфоліпід-транслокаційної АТФази
0,520	0,063	Інгібітор НАДФН пероксидази
0,515	0,045	Інгібітор птерин деамінази
0,513	0,039	Інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0,512	0,052	Інгібітор фактора В згортання крові Лімулус
0,510	0,049	Інгібітор хлоридпероксидази
0,508	0,086	Інгібітор таурин дегідрогенази
0,508	0,011	Інгібітор таурин-2-оксоглутарат трансамінази
0,504	0,089	Інгібітор фузарінін-С орнізинестерази
0,504	0,089	Інгібітор псевдолізіну
0,501	0,127	СУР2J субстрат
0,501	0,076	Антагоніст нікотинового α_2 , β_2 -рецептора
0,498	0,084	Інгібітор цукрової фосфатази
0,492	0,054	Інгібітор дегідро-L-гулонатдекарбоксилази
0,488	0,051	Інгібітор (R)-6-гідроксінікотин оксидази
0,484	0,060	Інгібітор веномбіну АВ

Продовження табл. 7

1	2	3
0,490	0,036	Інгібітор алькогіль-О-ацетилтрансферази
0,486	0,016	ГСТ Ф субстрат
0,480	0,030	Інгібітор бісфосфогліцератфосфатази
0,461	0,035	Інгібітор пластоквінол-пластоціанінредуктази
0,453	0,022	Інгібітор гіпонітріредуктази
0,452	0,014	ГСТ Ф1-1 субстрат
0,444	0,073	ГСТ А субстрат
0,430	0,004	Інгібітор проколаген-лізин 5-діоксигенази
0,416	0,005	Інгібітор мукорпепсину
0,414	0,054	Інгібітор S-формілглутат-іон гідролази
0,413	0,039	Інгібітор CDK9/циклін T1
0,404	0,057	Інгібітор спермідіндегідрогенази

Як відомо з закордонних даних [5, 6], тетразолієві солі мають неабияку антибактеріальну, проти-вірусну і іншу біологічну активність (таблиця 5).

Враховуючі цю інформацію ми визначили можливу біологічну активність синтезованих сполук.

В таблицях 6, 7 наведені дані розрахунку ймовірної біологічної активності синтезованих солей тетразолію.

Аналізуючи вище наведені таблиці розрахунку біологічної активності, запропоновані нами сполуки можуть мати різноманітну актив-

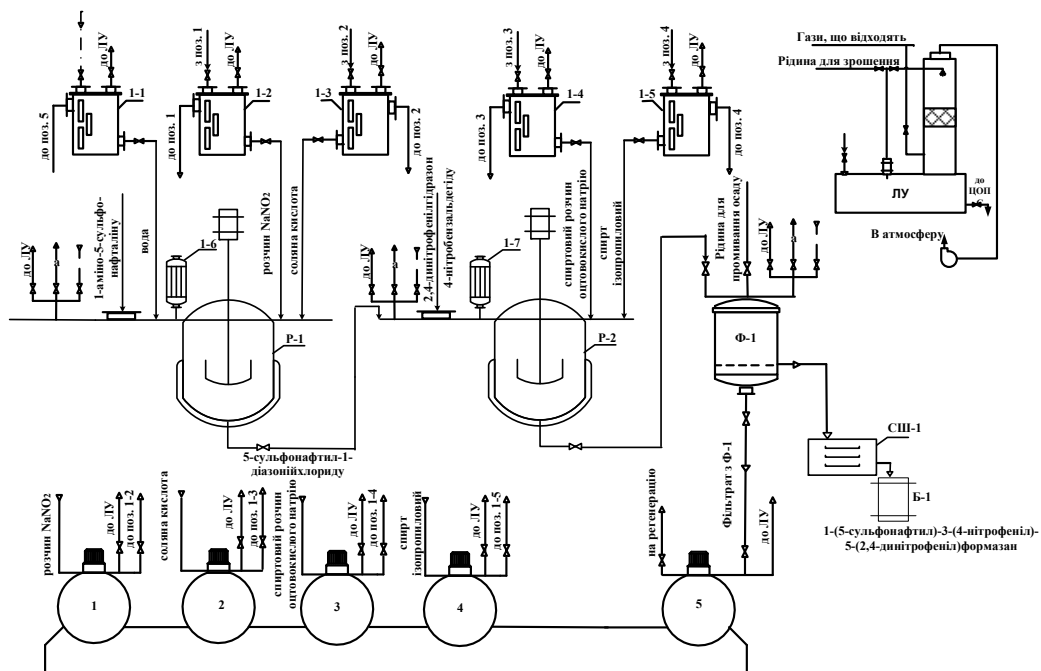


Рис. 5. Технологічна схема отримання 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазау: 1, 2, 3, 4 – сховища відповідно розчину нітриту натрію; соляної кислоти; розчину оцтовокислого натрію; спирту ізопропілового; 5 – збірник фільтрату; поз. 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 – мірні ємності; поз. 1-6, 1-7 – теплообмінники; Р-1 – реактор для отримання 5-сульфонафтил-1-діазонійхлориду; Р-2 – реактор для отримання 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазау; Ф-1 – вакуумний фільтр; СШ-1 полицкова сушарка; Б-1 тара для сухого продукту; ЛУ – локальна установка для уловлювання газів, що відходять

ність, в тому числі, протівірусну, протитуберкульозну тощо.

Синтезовані похідні солей тетразолію розглядаються нами як потенційні біологічно активні речовини. Окрім того, літературні дані підтверджують антибактеріальну та протівірусну активність отриманих солей тетразолію.

Враховуючи те, що синтезовані формазани мають неабияку біологічну активність, перспективні при застосуванні в медицині, мають значну вірогідність знайти застосування в якості барвників різної спрямованості, в синтезі стабільних радикалів для вирішення багатьох

теоретичних та практичних задач, нами запропонована принципова схема промислового отримання формазанів.

Висновки. Проведені нами дослідження фізико-хімічних і біологічних показників показують перспективність розробки формазанів і солей тетразолію на їх основі. Також з вищенаведеного видно, що можлива технологічна схема отримання формазанів передбачає використання типового стандартного обладнання і не є складною в апаратурному оформленні. Для створення технологічної схеми отримання тетразолієвих солей потрібно додати тільки два апарати.

Список літератури:

1. Shawali A. S., Samy N. A. Functionalized formazans: A review on recent progress in their pharmacological activities. *J. of Adv. Res.* 2015. № 6(3). P. 241–254.
2. Babu A. N., Nadendla R. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Substituted Phenyl-3-substituted Phenyl-4-[(3,4,5-trimethoxy)-5-benzyl]-4-amino-pyrimidine formazans. *Asian J. Chem.* 2011. № 23(1). P. 278–280.
3. Немченко Н. В., Пунько В. С., Калашнікова Т. О., Мироненко Л. С., Дістанов В. Б. Синтез та дослідження похідних формазанів – потенційних біологічно активних речовин. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції. Харків: НФаУ, 2018. Т. 2. С. 209–210.
4. Немченко Н. В., Дістанов В. Б., Мироненко Л. С. Синтез и исследование формазанов с антибактериальной активностью. *Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений*: тезисы докладов III Всероссийской молодежной конференции. Уфа: БГУ, 2018. С. 118.
5. Vinay S. M., Sunita D., Chowdhary B. L. Synthesis of Some Newer Formazans and Tetrazolium Salts as Antiviral Agents. *Pharmazie*, 1978. № 33. Issue 12. P. 790–792.
6. Cui X., Vlahakis J. Z., Crandall I. E., Szarek W. A. Anti-Plasmodium activity of tetrazolium salts. *Bioorgan. & Medic. Chemistry*. 2008. № 16. Issue 4. P. 1927–1947.
7. Дістанов В. Б., Немченко Н. В., Фалалєєва Т. В., Мироненко Л. С. Синтез нових похідних формазанів – потенційних біологічно активних речовин. *Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів – 2018*: тези доповідей IV Всеукраїнської науково-практичної конференції. Рубіжне: Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля, 2018. С. 26–30.
8. Дістанов В. Б., Голубенко Є. А., Породнов А. О., Мироненко Л. С., Фалалєєва Т. В. Вивчення властивостей гідразонів, в якості вихідних продуктів отримання протівірусних препаратів. *Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я (MicroCAD-2019)*: тези доповідей XXVII міжнародної науково-практичної конференції. Харків, 2019. Ч. 2. С. 247.
9. Голубенко Є. А., Пунько В. С., Івченко П. П., Мироненко Л. С., Калашнікова Т. О., Дістанов В. Б. Арилгідразони – прекурсори для синтезу формазанів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Х. : НФУ, 2019. Т. 2. С. 67–68.
10. Бузыкин Б. И., Липунова Г. Н., Сысоева Л. П., Русинова Л. И. Химия формазанов. М. : «Наука», 1992. 375 с.
11. Mahmoud H. K., Asghar B. H., Harras M. F., Farghaly T. A. Nano-sized Formazan analogues: Synthesis, structure elucidation, antimicrobial activity and Docking study for COVID-19. *Bioorganic Chemistry*. 2020. № 105:104354.
12. Nagham M. A., Dhuha R. K. New Formazan Compounds (Synthesis, Identification, Physical Properties). *J. of Chem. and Pharm. Sciences*. 2017. № 10. Issue 3. P. 1461–1472.
13. PASS Online. Way2Drug – Predictive Services, 2022. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php> (дата звернення: 19.09.2022).

Distanov V.B., Myronenko L.S., Porodnov A.O., Falalieieva T.V. DEVELOPMENT OF ANTIBACTERIAL AND ANTIVIRAL DRUGS BASED ON FORMASAN DERIVATIVES

This work is devoted to the development of new formazan derivatives, which have found wide application in various fields of science and technology. The biological and industrial usage of formazans begins with their application as analytical reagents and dyes, and ends, primarily interesting for us, with their use in pharmacology. After all, different formazans exhibit different biological activities – antioxidant, antiviral, antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory, anticonvulsant, anti-HIV, anti-tuberculosis, anthelmintic and other properties. This makes the formazan class promising for synthesis and research. For chemists, formazans were interesting at one time as precursors for obtaining polynitrogenous heterocycles. Later, redox systems «formazan-tetrazolium salt» were discovered, which are now used in biochemistry. A large number of formazan's synthesis methods have been developed, many of which are not only laboratory techniques, but also industrial methods, most of which -- are obtaining aryl- and heterylformazans. In addition, formazans are widely used as dyes, because their color can vary in the range from red to deep purple-black. They are also used as ligands in complexation reactions and as analytical reagents, where their deep color makes them good indicators of redox reactions. Formazan derivatives are used as carriers of ion cesium-selective electrodes and in spectrophotometric identification of lithium. Viral infections are one of the main danger for humanity. The spread of dangerous viral infections (like, for example, COVID-19) gives rise to the need to find and develop new antiviral drugs that should not be toxic to humans. Creation of these drugs requires many studies. Moreover, the variation of viruses is a major difficulty in the development of vaccines and antiviral drugs. Usage of formazans as precursors allows to obtain new derivatives with another properties. Tetrazolium salts are one of such derivatives. Biological and industrial employment of tetrazolium salts, depending on their structure, is diverse. This class of substances is used as indicators of organism's vital activity, in study of redox processes, for screening of medical preparations effect on harmful microorganisms, etc. «Formazan – tetrazolium salt» system plays a key role in this. Study of this class of substances as antiviral and antimicrobial drugs is promising. When obtaining tetrazolium salts, an important advantage is the ease and cheapness of obtaining the original substance for synthesis -- formazans. In the course of our work, we have synthesized new formazan derivatives, which in terms of their properties are not inferior to foreign analogues, and in some cases even surpass these indicators. Taking into account that synthesized formazans are promising for many applications, we have developed a technological scheme of their obtaining to introduce them into production. The technological scheme does not involve any complications and allows the usage of standard equipment manufactured in Ukraine. An important advantage in the synthesis of formazans is relatively easy and cheap methods of their obtaining, the availability of original substances and speed of synthesis processes.

Key words: Hydrazones, formazans, tetrazolium salts, antimicrobial and antiviral drugs, the PASS program, absorption spectra, azocoupling, diazotisation, technological scheme.