

ХИМИЯ ИЛИМДЕРИ
ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ
CHEMICAL SCIENCES

Зоидова М.Т., Рахмонов Р.О., Саматова А.А.

**2-БРОМО- И 2,5-ДИБРОМО-6-П-БРОМФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-Ь]-
[1,3,4]ТИАДИАЗОЛДУН АНТИМИКРОБДУК АКТИВДҮҮЛҮГҮ**

Зоидова М.Т., Рахмонов Р.О., Саматова А.А.

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМО-
И 2,5-ДИБРОМО-6-П-БРОМФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-b]-[1,3,4] ТИАДИАЗОЛОВ**

M.T. Zoidova, R.O. Rakhmonov, A.A. Samatova

**ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF THE 2-BROMO-
and 2,5-DIBROMO-6-p-BROMPHENYLIMIDAZO [2,1-b]-[1,3,4] TIADIAZOLES**

УДК: 502/504

Бул макалада 2-бромо- жана 2,5-дибромо-6-р-бромофенилимидазонун [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазолдун туундуларына карата суу менен эритмелеринин антифунгалдык жана бактерияга каршы потенциалын баалаган изилдөөлөрдүн жыйынтыктары келтирилген. Төмөнкү сынамык маданияттар: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231). Конденсацияланган гетеробициклдик системалар физиологиялык активдүүлүктүн кеңири спектрине ээ болгондуктан медициналык химия тармагында чоң мааниге ээ болду. Азот жана күкүрт атомдорун камтыган гетероциклдик системалар, анын ичинде имидазо [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадизолдун туундулары, антигельминттик, микробго каршы, кургак учукка каршы, антитумунг жана антитумор сыяктуу бир катар биологиялык активдүүлүктөрү менен өзгөчө жагымдуу иш-аракет [1-5]. Изилдөө үчүн төмөнкү кошулмалар алынган: (2-бромо-6-п-бромофенилимидазо [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (1), 2,5-дибромо-6-п-бромо-фенилимидаза - [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (2), 2-этиламин-6-р-бромофенил-имидазо [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (3), 2-этиламин-6-р-бромофенилимидазо [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (4), 2-диэтиламин-6-р-бромофенилимидазо [2,1-Ь] - [1,3,4] -Tiadiazole (5), 2-диэтиламин-5-бромо-6-р-бромофенилимидаза [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (6), 2-бутиламин-6-р-бромофенилимидаза [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (7), 2-бутиламин-5-бромо-6-р-бромофенилимидазо [2,1-Ь] - [1,3,4] тиадиазол (8). Бардык изилденген кошулмалардын ичинен 6 жана

8 кошулмалары Ампициллин жана Амфотерицин референттик препараты менен ушул концентрациядагы *Escherichia coli* жана *Staphylococcus aureus* бактериялык штамдарына каршы эң жогорку активдүүлүктү көрсөтүштү.

Негизги сөздөр: бромфенилимидазо, тиадиазол, антибактериалдык активдүүлүк, грамоң бактериялар, грамотерс бактериялар.

В статье представлены результаты исследований по оценке противогрибкового и антибактериального потенциала *in vitro* водных растворов производных 2-бромо- и 2,5-дибромо-6-п-бромфенилимидазо[2,1-Ь]-[1,3,4] тиадиазолов по отношению следующих тест культур: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231). Конденсированные гетеробициклические системы приобрели большое значение в области медицинской химии из-за обладания широкого спектра физиологической активности. Гетероциклические системы, содержащие атомы азота и серы, в том числе производные имидазо [2,1-Ь]-[1,3,4] тиадизолов особенно привлекательны тем, что обладают рядом биологической активности, такими как антигельминтные, антимикробные, противотуберкулёзные, противогрибковые и противоопухолевые активности [1-5]. Для исследования взяты следующие соединения: (2-бромо-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-Ь]-[1,3,4] тиадиазол (1), 2,5-дибромо-6-п-бром-фенилимидазо-[2,1-Ь]-[1,3,4] тиадиазол (2), 2-этиламин-6-п-бромфенил-имидазо-[2,1-Ь]-[1,3,4]-тиадиазол (3), 2-этиламин-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-Ь]-[1,3,4]-тиадиазол (4), 2-диэтиламин-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-Ь]-

[1,3,4]-тиадиазол (5), 2-диэтиламин-5-бромо-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазол (6), 2-бутиламин-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазол (7), 2-бутиламин-5-бромо-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазол (8). Для проведения антибактериального скрининга данных соединений использован диско-диффузионный метод (Hole-diffusionmethod). Среди всех исследуемых соединений соединения 6 и 8 показали наиболее высокую активность с эталонным лекарственным средством Ампицилин и Амфотерицин В против бактериальных штаммов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* в данной концентрации.

Ключевые слова: бромфенилимидазо, тиадиазол, антибактериальная активность, грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии.

The article presents the results of studies evaluating the antifungal and antibacterial potential in vitro of aqueous solutions of 2-bromo- and 2,5-dibromo-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole derivatives in relation to the following test cultures: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231). Condensed heterobicyclic systems have gained great importance in the field of medical chemistry due to the possession of a wide range of physiological activity. Heterocyclic systems containing nitrogen and sulfur atoms, including imidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazoles derivatives, are particularly attractive in that they have a number of biological activities, such as anthelmintic, antimicrobial, anti-tuberculosis, antifungal and antitumor activity [1-5]. For the study, the following compounds were taken: (2-bromo-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (1), 2,5-dibromo-6-p-bromophenylimidazo - [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (2), 2-ethylamine-6-p-bromophenyl-imidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (3), 2-ethylamine-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (4), 2-diethylamine-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (5), 2-diethylamine-5-bromo-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (6), 2-butylamine-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (7), 2-butylamine-5-bromo-6-p-bromophenylimidazo [2,1-b] - [1,3,4] thiazazole (8). For antibacterial screening of compounds eny used disc-diffusion method (Hole-diffusionmethod). Among all compounds tested compounds 6 and 8 showed the most activity vyisokuyu the reference drug ampicillin and Amfoteritsin V protiv bakterialnyh shtammov *Escherichiacoli* *Staphylococcus aureus* and a given concentration.

Key words: bromphenylimidazo, thiazazole, anti-bacterial activity, gram-positive bacteria, gram-negative bacteria.

Цель: Изучение антимикробных действий производных поликонденсированного цикла 2-бромо- и 2,5-дибромо-6-п-бромфенил-имидазо[2,1-б]-[1,3,4] тиадиазолов по отношению грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus*, грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* и диплоидного грибка *Candida albicans*.

Материалы и методы Антибактериальная активность производных поликонденсированного цикла 2-бромо- и 2,5-дибромо-6-п-бромфенилимидазо[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазолов проведены диско-диффузионным методом (Hole-diffusionmethod). Структуры полученных гетероциклов установили методами ИК-, масс- и ЯМР-спектроскопией

Результаты: Все синтезированные соединения проявляли значительный противомикробный эффект. Только при действии пяти гетероциклов (3,4,5,6,8) грибковый штамм *Candida albicans* (ATCC 10231) был восприимчив в диапазоне от 10 до 18 мм. В случае бактериальных штаммов *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 11229), оказались восприимчивы только к соединениям (6,8) в диапазоне от 9 до 22 мм. В качестве стандартных антибиотиков для сравнения результатов использовали ампицилин натрия и амфотерицина В.

Заключение: Результаты биологического скрининга показали, что большая часть синтезированных соединений проявляет значительную активность против всех бактериальных пятен. Интересно, что почти все исследуемые соединения 2, 3, 4, 6, 7 и 8 показали сравнимую активность с эталонным лекарственным средством ампицилин натрия и амфотерицин В против бактериальных штаммов *Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* при данной концентрации. А среди них обладающей наибольшей активности обладало соединение 6.

Введение. В современном мире неумолимое развитие технологий и технологий меняет не только образ жизни людей, но и их химическое обеспечение. С появлением продуктов ГМО в повседневных пищевых потребностях особое внимание следует уделять восприимчивости микроорганизмов к высокочастотному распространению приобретенной резистентности [6].

Грибок *Candida albicans*, обитающий на поверхности слизистых оболочек человека, имеет различные взаимоотношения с другими микроорганизмами (представителями нормобиотиков и условно-патогенных микроорганизмов).

В статье представлены результаты исследований по оценке противогрибкового и антибактериального потенциала in vitro водных производных раствора 2-бром и 2,5-дибром-6-п-бромфенилимидазо [2,1-а, б] -

[1,3,4] тиadiaзол Следующие тестовые культуры связаны с: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231).

Гетеровалентные лиганды состоят из двух разных фармакофоров, которые объединяют разные молекулярные мишени или две разные области одной и той же молекулярной мишени, а также наличие гетероатомов, таких как азот и сера, которые обладают высокой бактерицидностью. Учитывая важность имидазо [2,1-а, b]-[1,3] тиadiaзола в качестве предпочтительного инструмента для производства новых противогрибковых, антибактериальных агентов, мы решили исследовать синтез и биологическую оценку молекулярных конъюгатов, которые представляют собой конденсированные бициклические системы связано с положением 6-н-бромфенильных фрагментов. Мы видели, что большая группа бактерий и грибов влияет на высокий антибактериальный эффект большинства гибридных соединений. Бициклическая структура имидазо [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзола также интересна, поскольку она или ее солевые растворы ингибируют рост грамположительных и грамотрицательных бактерий даже в низких концентрациях [7].

Целью данного исследования была оценка антимикробной активности новых производных 2-бром- и 2,5-дибром-6-н-бромфенилимидазо [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзолов. Для достижения этой цели был выбран метод диско-диффузии (DDM).

Материалы и методы. Исследованные соединения были испытаны в лаборатории химии гетероциклических соединений в Институте химии им. В.И. Никитина Е.А. и прошла биологический скрининг в городском техническом физико-химическом институте.

В этих предыдущих исследованиях мы идентифицировали определенные структуры и производные 2-бром и 2,5-дибром-6-н-бромфенилимидазо [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзолов в синтезе определенных структур и производных. Аппарат принят гетероциклическими приборами с ИК, КИВ и ЯМР спектроскопией [8-13].

Антибактериальные процедуры проводятся в соответствии с литературой [14-18]. Мы разработали второй закон термодинамики в двухфазных концентрациях (10 и 20 мг / мл) (2-бром-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзол (1) и 2,5-дибром-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзол (2), 2-этиламин-6-н-бромфенилимидазо- [2 1-а, б] - [1,3,4] -тиadiaзол (3) и

2-этиламин-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, б] - [1,3,4] тиadiaзол (4), 2-диэтиламин-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзол (5) и 2-диэтиламин -5-бром-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзол (6), 2-бутиламин-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзол (7) и 2-бутиламин-5-бром-6-н-бромфенилимидазо- [2,1-а, b] - [1,3,4] тиadiaзол (8) стерильные Для получения чистой мутной воды с водой использовали среду Мюллера-Хинтона (содержащую 30% говядины) для культивирования тестируемых соединений, которые нужно высевать в культуру. Используют Ischinfusion, 1,75% гидролизат казеина, 1,7% агара и 0,15% крахмала (объем) тем временем в среду перед pH = 7 при с и 25° С Инкубированный фильтрованный бульон объемом 25 мл, активный при 37° С в термостате в течение 24 часов со средой между р = 5-7. Каждый стерильный бумажный диск пропитывали конкретным раствором в известной концентрации, который находился на поверхности инокулированных грамположительных (*Staphylococcus aureus*) или грамотрицательных (*Escherichia coli*) и диплоидных грибов *Candida albicans*. После инкубации (24 часа при 35 °С) зону ингибирования проверяли. Кроме того, стерильная вода тестируется с использованием того же метода для оценки ее антибактериальной активности. Открывающий диск представлял собой чашечную дрель, которую инокулировали испытуемым илом. 10 μ Каждый тест на растворитель использовался, чтобы гарантировать, что его влагонепроницаемая зона была нулевой, и только тогда минометы были протестированы против специфических тестируемых бактерий и грибов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*).

Отверстия диаметром 6 мм помещают на 8 мм пластину МНА и заполняют 150 мл прослеживаемыми дисками из сплава в течение 24 часов при 378°С. Антимикробную активность оценивали путем измерения диаметра зон задержки роста вокруг отверстия, Анализ повторяли три раза и записывали средний диаметр. Ампициллин натрий и амфотерицин также используются по сравнению со стандартными антибиотиками.

Результаты и их обсуждение. Во многих опубликованных на национальном и международном уровнях научных работах для оценки антибактериальной активности синтезированных гетероциклических соединений различных функциональных групп использовались методы диффузии и диффузии [19-26].

Основываясь на наших наблюдениях, основной проблемой для многих исследователей является получение прозрачного раствора, который можно использовать для определения антибактериальной активности в отношении определенных патогенных бактерий человека. По этой причине биологический отбор многих производных 2-бром и 2,5-дибром-6-бромфенилимидазо [2,1-a, b] - [1,3,4] тиадиазолов и антибактериальная активность были проблематичными.

В ходе исследования мы проверили и определили некоторые моменты следующим образом:

- Выбор соединений во многом зависел от опыта сравнения ранее известных гетероциклов с различными функциональными группами с известной антибактериальной активностью.

- Поскольку все исследованные соединения нерастворимы в воде, соли легко растворимы в воде в этаноле, бутаноле, ДМФА и ДМСО, поэтому их гидрохлоридная вода также растворима в соли.

- Возможность выполнить эти подключения проверяется без разрушения жесткого диска. Кроме того, бромид калия должен быть смешан с перфорированными дисками для обеспечения лучшей адсорбции тестируемых соединений. Выбор бромида калия зависит от того простого факта, что дополнительный материал к определенному антибактериальному агенту не должен подавляться против определенного типа бактерий

и не является питательным для тестируемых бактерий [27]. Результаты биоанализа показали, что большая часть синтезированных соединений проявляет значительную активность против всех бактериальных пятен.

Закключение. Было обнаружено, что соединение 1 является бактериостатическим и ингибирует рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Для нуклеофильного соединения 1 с диэтиламиноном присутствие другого гетероцикла в случае 2 положительно влияет на бактерицидную активность соединения 7 с более чем 1 соединением только 4,6,7,8 показали более высокую антибактериальную активность, которая была связана со всеми бактериями. Среди них 2-диэтиламин-5-бром-6-парабромфенилимидазо [2,1-b] [1,3,4] тиадиазол (6) 4, он обладает более высокой микробной активностью, чем соединения 7, 2 и 8 (табл. 1). Интересно, что среди всех соединений соединения 6 и 8 показали активность при этой концентрации, которая была сравнима с бактериальными штаммами *Escherichiacoli* и *Staphylococcus aureus* по сравнению с эталонными лекарственными средствами ампициллин и амфотерицин В. Было показано, что соединения 2,5, 6, 7 и 8 обладают превосходной активностью в отношении *Staphylococcusaureus* даже при низких концентрациях.

1-таблица

Антибактериальный тест (Holemethod)

	Концентрация образца (мг/мл)	Объем образца (мл)	CA Inhibition zone diameter (mm)	EC Inhibition zone diameter (mm)	SA Inhibition zone diameter (mm)
Ампициллинатрия	10	5	14		
Ампициллинатрия	1	5		19	
Amphotericin B	5	20			15
1	50	20	—	9	9
2	50	20	—	9	10
3	50	20	12	—	—
4	50	20	17	—	—
5	50	20	12	7	8
6	50	20	18	22	8
7	50	20	7	—	13
8	50	20	10	15	13

Литература:

- Cole D.C. Discovery of N1-(6-chloroimidazo [2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)tryptamine as a potent, selective, andorally active 5-HT₆ receptor agonist// D.C. Cole, J.R. Stock, W.J. Lennox, R.C. Bernotas, J.W. Ellingboe, S. Boikess, J. Coupet, D.L. Smith, L.Leung, G. Zhang, X. Feng, M.F. Kelly, R. Galante, P. Huang, A.D. Lee, K. Marquis, S. R. Lipson, C.E. Beyer, L.E. Schechter. - Journal of Medical Chemistry. 50 (2007). pp. 5535- 5538.
- Güzeldemirci N.U. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety// N.U. Güzeldemirci, Ö. Küçükbaşmacı. - European Journal of Medicinal Chemistry. 45 (2010). pp. 63-68.
- Malik J.K. Synthesis, characterization and evaluation for antifungal activity of substituted diarylimidazo [2,1,b]-benzothiazole // K. Malik, H. Soni, A.K. Singhai. - Journal of Pharmacy Research 7 (2013). pp. 39-46.
- Gürsoy E. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo [2,1-b]thiazole derivatives.// E. Gürsoy, N.U. Güzeldemirci, - European Journal of Medicinal Chemistry. 42 (2007) pp.320-326.
- A. Andreani. Imidazo [2,1-b]thiazoleguanylhydrazones as RSK2 inhibitors// A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L.
- Varoli, D. Lannigan, J. Smith, D. Scudiero, S. Kondapaka, R.H. Shoemaker. - European Journal of Medicinal Chemistry 46 (2011). - PP. 4311-4323.
- Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. // Н.А. Семина, С.В. Сидеренко - 2004, Том 6. - №4. - С. 307-308.
- Lata, K.Kushwaha. /Biological activities of imidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole derivatives: A reviewheterocyclic Letters // Lata, K. Kushwaha, A. Gupta, Dh. Meena and Anjali Verma - 2015 Vol. 5, No.3, pp. 489-509. - PP. 2231-3087.
- Рахмонов Р.О. Синтезиспектральнаяхарактеристика 2-фенилтио-5-бром-6-фенилимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола// Рахмонов Р.О., Куканиев М.А., Ходжибаев Ю.Х., Саидов Д.К., Зоидова М.Т. / Доклады Академии Наук Республики Таджикистан. 2012. Т. 55.№7. С. 573-576.
- Ходжибаев Ю. Синтези ИК-спектральная характеристика 2-бром 2,5-дибром-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола. // Ходжибаев Ю., Рахмонов Р.О., Зоидова М.Т., Куканиев М.А., Атоликшоева С.Д., АбдиразоковА.А. ДокладыАНРТ. 2012. - Т. 55.-№10.-С.817-820.
- Ходжибаев Ю., Рахмонов Р.О., Зоидова М.Т., Куканиев М.А., Де Анджелис Ф. Синтезнацилирование 2-бутиламин-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола. // Известия АН РТ. Отделение физико-математических, химических, геологических и технических наук. 2013. - №3(152). - С. 59-63.
- Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Саидов Д.К., Зоидова М.Т., Атоликшоева С.Д. Синтез 2-R-5-R 2-6-R¹-имидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола. / Успехи синтеза и комплексобразования. Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): Тезисы докладов. / Российский Университет Дружбы Народов. - 2014. - С. 268.
- Худойбердизода С.У., Саидов Д.К., Рахмонов Р.О., Зоидова М.Т., Амонзода М.М. Синтез и спектральная характеристика некоторых 5-замещенных производных новых модифицированных пара-х-фенилимидазо-[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазола. // Вестник Таджикского Национального университета. / Серия естественных наук. - 2016. - №1-2(196). - С. 167-174.
- Рахмонов Р.О., Лангариева Д.С., Кобилзода А.М., Косимзода М.Ф., Зоидова М.Т., Саидов Д.К., Атоликшоева С.Д., Амонзода М.М. Синтезимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов на основе винилацетилбромида и диэтилового эфира α -бром-малоновой кислоты. // Вестник Таджикского Национального университета. Серия естественных наук. 2017. №1-1. - С. 190-195.
- Hassan H., El-Koussi N., Farghaly Z. Synthesis and antibacterial activity of pyridine bearing thiazoline and thiazolidine moieties. Chem. Pharm, Bull, 1998; 46(5): 863-866.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1997. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2006a, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - 9th Edition M2-A9.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2006b. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 16th Informational Supplement M100- S16, Vol. 26 No. 3.
- Hassan H., El-Koussi N., Farghaly Z. Synthesis and antibacterial activity of pyridine bearing thiazoline and thiazolidine moieties. Chem. Pharm, Bull, 1998; 46(5): 863-866.
- Basoglu S., Ulker S., Alpaz-Karaoglu S., Demirbas N. Microwave-assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties and investigation of their biological activities. Med. Chem. Res, 2014; 23, 3128-3143.
- Azab M., Youssef M., El-Bordany E. Synthesis and Antibacterial Evaluation of Novel Heterocyclic Compounds Containing a Sulfonamido Moiety. Molecules, 2013; 18(1): 832-844. 19.
- Popiołek L., Kosikowska U., Mazur L., Dobosz M., Malm A. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. Med. Chem.

-
- Res, 2013; 22(7): 3134–3147.
22. Salih N. Synthesis of New Heterocyclic Compounds Derived from Anthrone and Evaluation of Their Biological Activity. *UmSalama Sci. J*, 2008; 5(4): 627- 637.
23. Jassim I, Mahmoud M, Majeed I. Synthesis of new heterocyclic rings including four, five and seven member rings with study their biological activity. *Kerbala J. Pharm. Sci*, 2011; 2: 134156.
24. Al-Smaisim R., Rauf A., Salman A. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some New 2-Mercapto Benzothiazole Heterocyclic Derivatives. *Med. J. Babylon*, 2010; 7(3-4): 422-430.
25. Ibraheem K., Al-Hadithi M. and Al-Hity W. Synthesis, Characterization, and Biological activity of some Oxazepine and Oxazinane Derivatives from Reaction of Schiff bases with Some Cycloanhydride. *J. Al-Anbar Univ. Pure Sci*, 2007; 1(2): 47-61.
26. Hammud K., Neema R. R., SuhailaG. A. and Issam Sh. H. Direct Solid Disc as a Novel antibacterial testing method. *International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry.* // Vol. 4(4), Oct - Dec, 2015. - PP. 2277-4688.
27. Nisar M., Khan I., Ahmad B., Ali I., Ahmad W., Choudhary M.I. Antifungal and antibacterial activities of *Taxuswallichiana*Zucc//*Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* pp 1475-6366.
-