

УДК 547.732:547.853.3:547.789.1

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА ДІЯ 3-ФЕНІЛ-6-(2-АМІНО-1,3-ТІАЗОЛ-4-ІЛ)-5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2,4(1H,3H)-ДІОНІВ

С.В.Власов, С.М.Коваленко, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: тіофен; піримідин; тiazол

Синтезовані нові похідні 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону, встановлено, що сполуки, модифіковані по аміногрупі тiazолу фторарильним або бензильним замісником, активні до штамів S. aureus та P. aeruginosa.

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTION OF 3-PHENYL-6-(2-AMINO-1,3-THIAZOL-4-YL)-5-METHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONES

S.V.Vlasov, S.M.Kovalenko, V.P.Chernykh

Novel derivatives of 3-phenyl-6-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione have been synthesized, and it has been found that compounds containing the thiazole amino-group modified with flouroaromatic or benzylic substituents are active against some strains of S. aureus and P. aeruginosa.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ 3-ФЕНИЛ-6-(2-АМИНО-1,3-ТИАЗОЛ-4-ИЛ)-5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНОВ

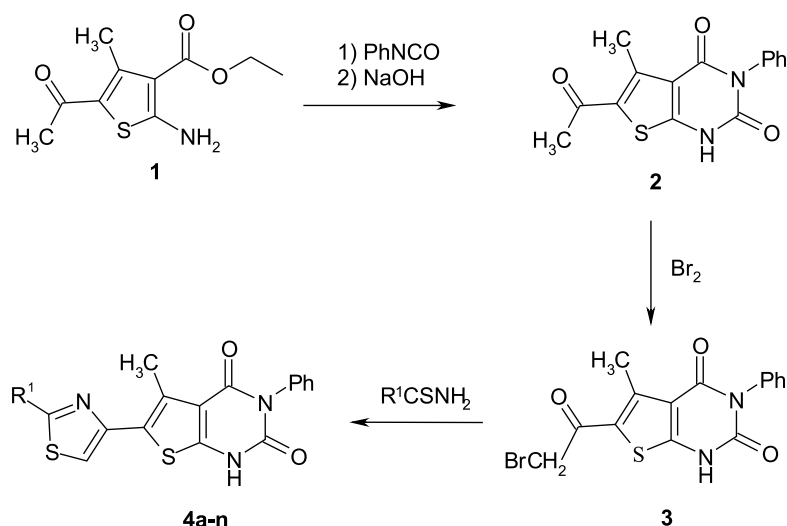
С.В.Власов, С.М.Коваленко, В.П.Черных

Синтезированы новые производные 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діона, установлено, что соединения, модифицированные по аминогруппе тiazола фторарильным или бензильным заместителем, активны к штаммам S. aureus и P. aeruginosa.

Серед сполук, що містять 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4-діоновий фрагмент, модифікований у положення 6 тiazолом, запатентовано 3-етил-1,5-диметил-6-(2-метил(1,3-тіазол-4-іл)-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон та 1,5-диметил-6-(2-метил(1,3-тіазол-4-іл))-3-метилпропіл-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діон, які отримували за реакцією Сузукі між відповідно заміщеними у положення 1 та 3 5-диметил-6-бромо-1,3-дигідрометилтієно[2,3-d]піримідин-2,4-діонами та 1,3-тіазол-2-борною чи 2-метил-1,3-тіазол-4-борною кислотами [1]. Також авторами патенту [1] описано синтез 5-метил-6-(2-метил(1,3-тіазол-4-іл)-3-метилпропіл)-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону на основі отриманого бромованням у хлороформі 6-(2-бромоацетил)-5-метил-3-(2-метилпропіл)-1,3-дигідротієно[2,3-d]піримідин-2,4-діону. На жаль, автори патенту не наводять жодних фізико-хімічних характеристик одержаних ними сполук. Але судячи з того, що подібні сполуки запатентовані у якості антагоністів A_{2A} аденозинових рецепторів, які можуть бути застосовані для лікування порушень центральної нервової системи, хвороби Альцгеймера та наркоманії, цікавим для цілей пошуку нових лікарських засобів може бути синтез подібних до них

похідних 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів.

У роботі нами запропоновано модифікацію положення 6 похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідинів шляхом введення 2-аміно-1,3-тіазольного замісника. Дані перетворення проведено на основі одержаного нами вперше 3-феніл-6-ацетил-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **2**. Сполуку **2** одержували шляхом взаємодії етил 5-аміно-1-ацетил-3-метилтіофен-4-карбоксилату **1** з фенілізоціанатом із подальшою циклізацією несиметричної сечовини у розчині луку подібно до процедур, описаних раніше [1-6]. Спроби провести бромовання сполуки **2** молекулярним бромом у хлороформі не дали позитивних результатів через низьку розчинність вихідної речовини. Лише застосування у якості розчинника для реакції бромовання оцтової кислоти **2** при нагріванні до 60-70°C дозволило отримати 3-феніл-6-(α -бромацетил)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон **3**. Для спектра отриманого 3-феніл-6-(α -бромацетил)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **3** у $CDCl_3$ характерним є сигнал метиленової групи (CH_2Br) при 4,21 м.ч., що підтверджує утворення монобромпродукту у реакції бромовання сполуки **2**. Виходячи зі сполуки **3**, шляхом реакції



Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані LC/MS 5-метил-6-(2-R¹аміно-1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів **4a-4n**

Сполука	R ¹	Мол. формула М.м.	Т. пл.	Вихід, %	N%
					розрах. знайд.
4a*	NH ₂	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₂ 356,43	> 300	63	15,72 15,88
4b*	NHBn	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ 446,55	> 300	92	12,55 12,58
4c	NHPh	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ 432,53	> 300	80	12,95 13,02
4d	NH(p-FPh)	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S ₂ 450,52	> 300	82	12,44 12,40
4e	NH(m-CH ₃ Ph)	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₂ S ₂ 446,55	297-299	69	12,55 12,60
4f	NH(o-EtPh)	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ 460,58	248-250	54	12,16 12,22
4g	NH(m-OCH ₃ Ph)	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂ 462,55	> 300	90	12,11 12,14
4h	NH(2,4-diCH ₃ Ph)	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂ 460,58	247-248	84	12,16 12,18
4i	NH(m-FPh)	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S ₂ 450,52	> 300	77	12,44 12,50
4j	NH(p-OEtPh)	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂ 476,58	> 300	85	11,76 11,82
4k	NH(Pyridyl-2)	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂ 433,51	> 300	58	16,15 16,28
4l	NH(4-Me-Pyridyl-2)	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂ 447,54	> 300	65	15,65 15,72
4m	NH(5-Cl-Pyridyl-2)	C ₂₁ H ₁₄ ClN ₅ O ₂ S ₂ 467,96	> 300	92	14,97 15,04
4n	NH(5-Br-Pyridyl-2)	C ₂₁ H ₁₄ BrN ₅ O ₂ S ₂ 512,41	> 300	94	15,59 15,61

* LC/MS: **4a** m/z [MH]⁺ = 357; **4b** m/z [MH]⁺ = 447

Таблиця 2

Дані ^1H ЯМР-спектрів похідних 5-метил-6-(2- R^1 аміно-1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3- d]піримідин-2,4(1 H ,3 H)-діонів **4a-4n**

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.ч.			
	NH	тіофен CH_3 (3H, с.)	аліфатичні протони	ароматичні протони
4a*	в обміні	2,55	-	6,63 (1H, с., CH(тіазол)); 7,18 (2H, с., NH_2); 7,22 (2H, д., 2H+6H); 7,44 (3H, м., 3H+4H+5H);
4b*	8,29 (1H, т.);	2,55	4,43 (2H, д., CH_2)	6,69 (1H, с., CH(тіазол)); 7,35 (10H, м., Ar-H);
4c	10,36 (1H, уш. с.); 12,24 (1H, уш. с.)	2,58	-	6,99 (2H, м., CH(тіазол)+4'H); 7,35 (8H, м., Ph-H+3'H+5'H); 7,22 (2H, д., 2'H+6'H);
4d	10,37 (1H, уш. с.); 12,23 (1H, уш. с.)	2,55	-	6,93 (1H, с., CH(тіазол)); 7,35 (9H, м., Ar-H);
4e	10,26 (1H, уш. с.); 12,27 (1H, уш. с.)	2,63	2,33 (3H, с., CH_3)	6,82 (1H, д., Ar-H); 6,98 (1H, с., CH(тіазол)); 7,22 (1H, т., 4-H); 7,29 (2H, д., 2-H+6-H); 7,47 (5H, м., Ar-H);
4f	9,44 (1H, уш. с.); 12,25 (1H, уш. с.)	2,52	1,09 (3H, т., OCH_2CH_3); 2,67 (2H, кв., OCH_2CH_3);	6,82 (1H, с., CH(тіазол)); 7,35 (8H, м., Ar-H); 7,82 (1H, д., Ar-H);
4g	10,39 (1H, уш. с.); 12,35 (1H, уш. с.)	2,62	3,81 (3H, с., OCH_3)	6,57 (1H, д., 4'-H); 7,01 (1H, с., CH(тіазол)); 7,00 (1H, д., 6'-H); 7,23 (1H, т., 4-H); 7,30 (2H, д., 2-H+6-H); 7,41 (1H, м., 5'-H); 7,48 (2H, т., 3-H+5H); 7,64 (1H, м., 2'-H);
4h	9,34 (1H, уш. с.); 12,23 (1H, уш. с.)	2,56	2,18 (6H, д., 2CH_3)	6,8 - 7,7 (9H, м., CH(тіазол)+Ar-H);
4i	10,59 (1H, уш. с.); 12,27 (1H, уш. с.)	2,63	-	6,73 (1H, д., Ar-H); 7,01 (1H, с., CH(тіазол)); 7,2-7,5 (7H, м., Ar-H); 7,47 (1H, д., Ar-H);
4j	10,12 (1H, уш. с.); 12,23 (1H, уш. с.)	2,57	1,25 (3H, т., OCH_2CH_3); 3,97 (2H, кв., OCH_2CH_3);	6,83 (3H, м., CH(тіазол)+ 3'-H+5'H); 7,4 (7H, м., Ar-H);
4k	11,44 (1H, уш. с.); 12,33 (1H, уш. с.)	2,60	-	6,90 (1H, т., 5H(піридил)); 7,06 (2H, м., 3H(піридил) + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,43 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,69 (1H, т., 4H(піридил)); 8,28 (1H, д., 6H(піридил));
4l	11,38 (1H, уш. с.); 12,29 (1H, уш. с.)	2,60	2,24 (3H, с., CH_3)	6,75 (1H, т., 5H(піридил)); 6,87 (1H, с., 3H(піридил); 7,02 (1H, с., + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,43 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,17 (1H, д., 6H(піридил));
4m	11,53 (1H, уш. с.); 12,29 (1H, уш. с.)	2,62	-	7,02 (2H, м., 3H(піридил) + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,38 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,73 (1H, д., 4H(піридил)); 8,29 (1H, с., 6H(піридил));
4n	11,58 (1H, уш. с.); 12,29 (1H, уш. с.)	2,61	-	7,05 (2H, м., 3H(піридил) + CH(тіазол)); 7,24 (2H, д., 2H+6H); 7,41 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,89 (1H, д., 4H(піридил)); 8,40 (1H, с., 6H(піридил))

Ганча за участю заміщених тіосечовин було здійснено синтез 3-феніл-6-(2- R^1 аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3- d]піримідин-2,4(1 H ,3 H)-діонів **4** (схема).

Дані синтезованих сполук **4** наведені у табл. 1.

У спектрах ^1H ЯМР-спектрів похідних 5-метил-6-арилтієно[2,3- d]піримідин-2,4(1 H ,3 H)-діонів **4a-4n** (табл. 2) наявні сигнали ароматичних протонів фенольного замісника у положенні 3 тієнопіримідинової системи у діапазоні 7,22-7,44 м.ч. та сигнал протону у положенні 5 тіазолу, який для 2-амінозаміщених тіазолів **4a-4n** знаходиться при 6,63-7,06 м.ч. Сполука **4a** із первинною аміногру-

пою має у спектрі ^1H ЯМР характерний уширений сигнал протонів NH_2 при 7,18 м.ч., для решти сполук сигнал вторинного NH спостерігається в діапазоні 8,29-11,58 м.ч., його положення залежить від електроноакцепторного впливу арильного замісника при атомі нітрогену.

З метою більш переконливого доведення будови синтезованих продуктів **4** для деяких із них були виміряні спектри LC/MS **4a** та **4b**. Дані спектрів LC/MS чітко свідчать про відповідність молекулярної маси зразків запропонованій для них структурі.

Для ІЧ-спектрів сполук **4a-4n** (табл. 3) характерними є, як правило, два характеристичні мак-

симуми коливань ν N-H в діапазоні 3455-3214 cm^{-1} . Смуги ν C=O спостерігаються при 1817-1633 cm^{-1} .

Для кінцевих сполук **4a-4n** було проведено скринінг на антимікробну активність методом дифузії в агар; результати наведені в табл. 4.

В результаті дослідження антимікробної активності було встановлено, що більшість сполук проявила незначну активність по відношенню до багатьох з тестованих штамів мікроорганізмів. Такими, що показали найбільшу активність, виявились сполуки **4b** (R = Bn) та **4i** (R = *m*-FPh), які є активними по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*. Сполука з **4d** (R=*n*-FPh) виявила подібну активність до *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, проте є слабо активною по відношенню до *Bacillus subtilis*. Переважна більшість тестованих сполук (**4a-4f** та **4k-4n**) не впливає на ріст грибів *Candida albicans*.

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температури плавлення ($^{\circ}\text{C}$) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Спектри ^{13}C ЯМР записували на приладі Varian Gemini (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас аналіз проведено на приладі PE SCIEX API 150EX.

Вихідний **етил 5-аміно-1-ацетил-3-метилтіофен-4-карбоксилат 1** отримували за реакцією Гевальда [7, 8].

6-Ацетил-5-метил-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон 2

До 7 г етил 5-аміно-1-ацетил-3-метилтіофен-4-карбоксилату **1** додавали 3,8 мл фенілізоціанату та кип'ятили суміш у піридині (30 мл) протягом 6 год. Після охолодження суміш розводили водою та залишали при перемішуванні на 5 год. Сечовину, яка утворилась, відфільтровували та висушували. До 8 г одержаної сечовини додавали 5,1 г натрію гідроксиду у 50 мл води. Одержану суміш кип'ятили протягом 4 год до утворення прозорого розчину. Після охолодження розчин відфільтровували від осаду, а фільтрат підкислювали 15 мл концентрованої хлоридної кислоти.

Т. пл. – 292-294 $^{\circ}\text{C}$. Вихід – 78%.

^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6): 2,51 (3*H*, с., CH_3); 2,69 (3*H*, с., CH_3); 7,26 (2*H*, д., 2*H*+6*H*); 7,45 (3*H*, м., 3*H*+4*H*+5*H*); 12,61 (1*H*, с., NH);

Знайдено, %: N 9,39. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: N 9,33. М. 300,34.

6-(α -Бромацетил)-5-метил-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон 3

До суспензії 5 г 6-ацетил-5-метил-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону **2** у 100 мл оц-

Таблиця 3

Дані ІЧ-спектрів похідних 5-метил-6-(2-*R*'аміно-1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів **4a-4n**

Сполука	Хвильове число, ν , cm^{-1}			
	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N ν C=C
4a*	3455 3320 3281	3172 3135 3060 3007 2954	1713 1669 1633	1561 1533 1515 1493 1478
4b*	3314 3246	3143 3059 3037 3008 2922	1717 1664	1577 1554 1524 1492 1480
4c	3352 3240	3196 3138 3099	1714 1666	1603 1567 1556 1525 1504
4d	3351 3246 3214	3159 3135 3089 3011	1715 1666	1573 1526 1510 1478 1415
4e	3350 3248	3106 2919	1714 1667	1611 1527 1492 1417
4f	-	3125 3067 2965 2930	1713 1660	1587 1525 1490 1454 1421
4g	3343 3255	3101 2838	1717 1661	1612 1548 1525 1497 1454
4h	3362 3253	3128 3068 2919	1717 1658	1594 1529 1418
4i	3353 3248 3205	3136 3098	1714 1668	1617 1527 1489 1451
4j	3346 3248	3196 3066 2977 2927	1714 1666	1510 1478 1417 1351
4k	3342 3248	3183 3116 3061	1712 1663	1547 1525 1482 1453 1416
4l	3333 3249	3179 3113 2976 2919	1713 1664	1618 1527 1488 1421
4m	3338 3243	3170 3101 3029 2961	1713 1666	1599 1526 1478 1421
4n	3341 3242	3095 2917	1817 1713 1665	1595 1525 1477 1422

тової кислоти при нагріванні до 60-70 $^{\circ}\text{C}$ додавали розчин 1 мл бромю. Після додавання розчину бромю суміш залишали при перемішуванні при кімнатній температурі до утворення прозорого безбарвного розчину, а потім ще на 30 хв. Після охолодження розчин розводили водою, а осад, який утворився, відфільтровували.

Т. пл. – 225-226 $^{\circ}\text{C}$. Вихід – 82%.

^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3): 2,87 (3*H*, с., CH_3); 4,21 (2*H*, с., CH_2); 7,23 (2*H*, д., 2*H*+6*H*); 7,55 (3*H*, м., 3*H*+4*H*+5*H*); 10,73 (1*H*, с., NH);

Знайдено, %: N 7,55. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: N 7,39. М. 379,23.

Таблиця 4

Антимікробні властивості досліджуваних сполук у концентрації 100 мг/мл*

Сполука	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Esherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillis subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
4a*	++	+	+	+	++	–
4b*	++	+	++	+	++	–
4c	++	+	+	+	+	–
4d	++	+	++	+	+	–
4e	+	+	+	+	++	–
4f	+	–	–	–	–	–
4g	+	+	+	+	++	+
4h	+	+	+	+	++	+
4i	++	+	++	+	++	+
4j	+	+	+	–	+	+
4k	+	+	+	–	+	–
4l	+	+	+	–	+	–
4m	+	+	–	–	+	–
4n	+	–	–	–	–	–

* – – діаметр зони затримки росту до 10 мм; + – діаметр зони затримки росту – 10-15 мм; ++ – діаметр зони затримки росту – 15-25 мм; +++ – діаметр зони затримки росту – більше 25 мм.

Загальна методика синтезу 5-метил-6-(1,3-тіазол-4-іл)-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів 10a-10e

До киплячого розчину 0,01 Моль 6-(α -бром-ацетил)-5-метил-3-фенілтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діону **3** у крижаній оцтовій кислоті додавали 0,01 Моль сухої тіосечовини та кип'ятили суміш зі зворотним холодильником протягом 3-5 год. Після охолодження суміш розводили водою та відфільтровували. Вільну основу виділяли шляхом кип'ятіння бромоводневої солі у воді при підруженні 30% водним розчином амоніаку.

Вивчення антимікробної активності

У відповідності до рекомендацій ВООЗ [9, 10] для оцінки активності тестованих сполук використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillis subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 653/885. Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалось за

стандартом McFarland. До роботи брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона (Дагестанський НДІ поживних середовищ). Сполуки вводили методом дифузії в агар (лунками) у вигляді розчину у ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0,3 мл.

Висновки

На основі взаємодії фенілізоціанату з етил 5-ацетил-2-аміно-4-метил-3-тіофенкарбоксилату вперше синтезовано 3-феніл-6-ацетил-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон, який було пробромовано та отримано α -бромпохідну, з якої за реакцією Ганча з тіосечовинами здійснено синтез нових 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів. У результаті скринінгу антимікробної активності кінцевих сполук встановлено, що найбільш активними серед них є 2-амінотіазольні похідні, модифіковані по аміногрупі бензильним радикалом або фторованим фенільним радикалом.

Література

1. Пат. US 2007/208040 (2007). – Заявл.: 02.03.2007; опубл.: 06.09.2007. [Електронний ресурс] Режим доступу: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007208040A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070906&DB=EPODOC&locale=en_EP
2. Sauter F. // Monatshefte fuer Chemie. – 1970. – Vol. 101. – P. 535-543.
3. Pathak U.S., Gandhi N.V., Singh S. et al. // Ind. J. Chem. – 1992. – Vol. 31B. – P. 223-229.
4. Власов С.В., Коваленко С.М., Федосов А.І., Черних В.П. // ЖОФХ. – 2011. – Т. 9, №3 (35). – С. 51-55.

5. Briel D., Rybak A., Kronbach C., Unverferth K. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, №1. – P. 69-77.
6. Russo F., Romeo G., Santagati N.A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 29, №3. – P. 569-578.
7. Moeinpour F., Dorostkar N., Vafaei M. // *Synth. Commun.* – 2012. – Vol. 42, №16. – P. 2367-2374.
8. Mobinikhaledi A., Kalhor M., Taheri L. // *Asian J. Chem.* – 2010. – Vol. 22, №9. – P. 7399-7404.
9. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670. – К., 2001.
10. Методичні рекомендації «Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів». – К., 2004. – 38 с.

Надійшла до редакції 30.10.2012 р.

Подяка

Автори вдячні завідувачу лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ «ІМІ ім. І.І.Мечникова НАМНУ», кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Осолодченко Тетяні Павлівні за проведення вивчення антимікробної активності синтезованих сполук.