

УДК 547.781.4 + 547.824 + 615.31

СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА БАКТЕРИЦИДНОЇ АКТИВНОСТІ 4-(4-ХЛОРО-1Н-ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)-2-ОКСО- 1,2-ДИГІДРОПІРИДИН-3-КАРБОНІТРИЛІВ

О.Я.Мельник, В.О.Чорноус*, Н.Д.Яковичук*, Н.В.Мельниченко**, М.В.Вовк**

Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

* Буковинський державний медичний університет

** Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 5-форміл-4-хлороімідазоли; ацетофенони; етилу ціаноацетат; ацетат амонію; 4-(4-хлороімідазол-5-іл)піридин-3-карбонітрили; циклоконденсація; антимікробна та протигрибкова активність

Запропоновано синтетичний підхід до отримання ряду нових 4-імідазолілзаміщених похідних нітрилів піридин-3-карбонових кислот і вивчені їх антимікробні та протигрибкові властивості. Встановлено, що 4-(4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили отримують із виходами 41-51% чотирикомпонентною циклоконденсацією 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів із ацетофенонами та етилу ціаноацетатом у присутності 10-кратного надлишку ацетату амонію при 15-30 годинному кип'ятінні в етанолі. Детальний моніторинг перебігу реакції методом хроматомас-спектрометрії показав, що реакція супроводжується побічним процесом утворення відповідних халконів, не схильних циклізуватися у цільові продукти. Структура синтезованих сполук доведена комплексом фізико-хімічних методів: ІЧ-, ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопією та хроматомас-спектрометрією. Серед них найдоказовішими є спектри ЯМР ^{13}C з характерними сигналами піридонової системи в діапазонах: C^3 (90-92 м.ч.), C^5 (115-116 м.ч.), C^4 (127-129 м.ч.), C^6 (144-146 м.ч.) та C^2 (159-161 м.ч.). Результати досліджень бактерицидної активності низки синтезованих сполук переконливо підтвердили їх високу антимікробну та протигрибкову дію. Вони пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 7,8-125 мкг/мл.

THE SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE BACTERICIDAL ACTIVITY OF 4-(4-CHLORO-1H-IMIDAZOL-5-YL)-2-OXO-1,2-DIHYDROPYRIDIN-3-CARBONITRILES

O. Ya. Mel'nyk, V. O. Chornous, N. D. Yakovychuk, N. V. Mel'nichenko, M. V. Vovk

Key words: 5-formyl-4-chloroimidazoles; acetophenones; ethyl cyanoacetate; ammonium acetate; 4-(4-chloroimidazol-5-yl)pyridin-3-carbonitriles; cyclocondensation; antimicrobial and fungicidal activity

The synthetic approach to preparation of some new 4-imidazolyl substituted derivatives of pyridine-3-carboxylic acid nitriles has been proposed, and their antimicrobial and antifungal properties have been studied in the article. It has been found that 4-(4-chloro-1H-imidazol-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitriles are prepared with 41-51% yields by four component cyclocondensation of 4-chloroimidazol-5-carbaldehydes with acetophenones and ethyl cyanoacetate in the presence of the 10-fold excess of ammonium acetate when boiling in ethanol for 15-30 h. A detailed monitoring of the reaction by liquid chromatography-mass spectrometry has shown that the reaction is accompanied with the by-process forming the corresponding chalcones that do not tend to undergo cyclization to the target products. The structure of the compounds synthesized has been proven by the complex of physical and chemical methods: IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and liquid chromatography-mass spectrometry. The most evidential among them are ^{13}C NMR spectra with characteristic signals for the pyridone system in such ranges as C^3 (90-92 ppm), C^5 (115-116 ppm), C^4 (127-129 ppm), C^6 (144-146 ppm) and C^2 (159-161 ppm). The results of the bactericidal activity study of a number of the compounds synthesized have convincingly confirmed their high antimicrobial and antifungal action. They inhibit the growth of microorganism vegetative forms in the concentrations of 7.8-125 mg/ml.

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ 4-(4-ХЛОРО-1Н-ИМИДАЗОЛ-5-ИЛ)-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ

О.Я.Мельник, В.А.Чорноус, Н.Д.Яковичук, Н.В.Мельниченко, М.В.Вовк

Ключевые слова: 5-формил-4-хлоримидазолы; ацетофеноны; этилцианоацетат; ацетат аммония; 4-(4-хлоримидазол-5-ил)пиридин-3-карбонитрилы; циклоконденсация; противомикробная и противогрибковая активность

Предложен синтетический подход к получению ряда новых 4-имидазолілзамещенных производных нитрилов пиридин-3-карбоновых кислот и изучены их противомикробные и противогрибковые свойства. Установлено, что 4-(4-хлоро-1Н-имидазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрилы получают с выходами 41-51% четырехкомпонентной циклоконденсацией 4-хлоримидазол-5-карбальдегидов из ацетофенонами и этилцианоацетатом в присутствии 10-кратного избытка ацетата аммония при 15-30 часовом кипячении в этаноле. Подробный мониторинг хода реакции методом хроматомасс-спектрометрии показал, что реакция сопровождается побочным процессом образования соответствующих халконов, которые не склонны подвергаться циклизации в целевые продукты. Структура синтезированных соединений доказана комплексом физико-химических методов: ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопией и хроматомасс-спектрометрией. Среди них наиболее доказательными являются спектры ЯМР ^{13}C с характерными сигналами пиридоновой системы в диапазонах: C^3 (90-92 м.д.), C^5 (115-116 м.д.), C^4 (127-129 м.д.), C^6 (144-146 м.д.) и C^2 (159-161 м.д.). Результаты исследований бактерицидной активности ряда синтезированных соединений убедительно подтвердили их высокое противомикробное и противогрибковое действие. Они подавляют развитие вегетативных форм микроорганизмов в концентрациях 7,8-125 мкг/мл.

Серед різноманітних похідних піридину, які відзначаються різнобічними біологічними властивостями, особлива роль належить 4,6-дизаміщеним 3-ціано-2-піридонам [1]. Сполуки цього типу характеризуються широким діапазоном хемотерапевтичної дії: антифібролітичної [2], протипухлинної [3, 4], протималарійної [5], кардіотонічної [6], бактерицидної [6, 7]. Не менш важливим є використання 3-ціано-2-піридонових скафолдів для дизайну на їх основі потенційно біоактивних конденсованих [8-11] та гібридних [12, 13] структур. Розроблені на теперішній час синтетичні підходи до 3-ціано-2-піридонів зазвичай стосуються їх 4,6-діарилзаміщених похідних і базується на багатокомпонентній конденсації ароматичних альдегідів, ацетофенонів, етилу ціаноацетату та ацетату амонію або ціаноацетаміду [3, 5, 14-18]. Їх 4-гетерильні аналоги обмежені прикладами сполук із фурильним [4], тінільним [4, 15], пірольним [19] та піразольним [7, 8] замісниками. З урахуванням нещодавно виявленого впливу природи альдегіду на перебіг такого типу циклоконденсацій [5], а також замісника в положенні 4 піридонових систем на деякі види біоактивності [4] доцільним видавався синтез їх нових представників із фармакофорним 4-хлороімідазольним фрагментом [20] як цікавих об'єктів для біомедичного скринінгу. Саме тому в ролі альдегідної складової в досліджуваній мультикомпонентній реакції були випробувані 5-форміл-4-хлороімідазоли **1a-g** [21, 22].

Встановлено, що альдегіди **1a-g** реагують із ацетофенонами **2a-f** і етилу ціаноацетатом у співвідношенні 1:1.2:1.2 в присутності 10-кратного надлишку ацетату амонію при довготривалому (впродовж 15-30 год) кип'ятінні в етанолі з утворенням 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридин-3-карбонітрилів **3a-h** із виходами 41-51%.

Відомо [15, 16], що подібного типу реакції, як правило, реалізуються через первинне утворення продуктів конденсації альдегіду із етилу ціаноацетатом або ацетофеноном, кожен із яких під дією іншої метиленактивної компоненти у присутності ацетату амонію циклізується до однієї і тієї ж цільової сполуки. Детальний моніторинг перебігу реакції альдегіду **1a** із ацетофеноном **2a**, етилу ціаноацетатом і ацетатом амонію методом хроматомас-спектрометрії показав, що через 8 год нагрівання в реакційній суміші поряд із вихідними реагентами і продуктом реакції **3a** міститься халкон **4a**, який після закінчення процесу був виділений із виходом 23%. Отриманий результат є свідченням того, що формування піридонового циклу найвірогідніше здійснюється через стадію проміжних акриламідів **A**, взаємодія яких із ацетофенонами **2a-f** за Міхаелем і подальша внутрішньомолекулярна циклоконденсація приводить до цільових сполук **3a-h** (табл. 1).

Найбільш достовірно, що 4-хлороімідазольний замісник за рахунок просторових параметрів (наявність у положенні 1 арильних фрагментів, а в положенні 4 атомів хлору) знижує електрофільність первинних продуктів конденсації **A** та **4**, хоча для проміжних сполук **A** внаслідок впливу акцепторних ціано- і карбамоїльної груп вона залишається достатньою для подальшого приєднання в умовах реакції ацетофенону.

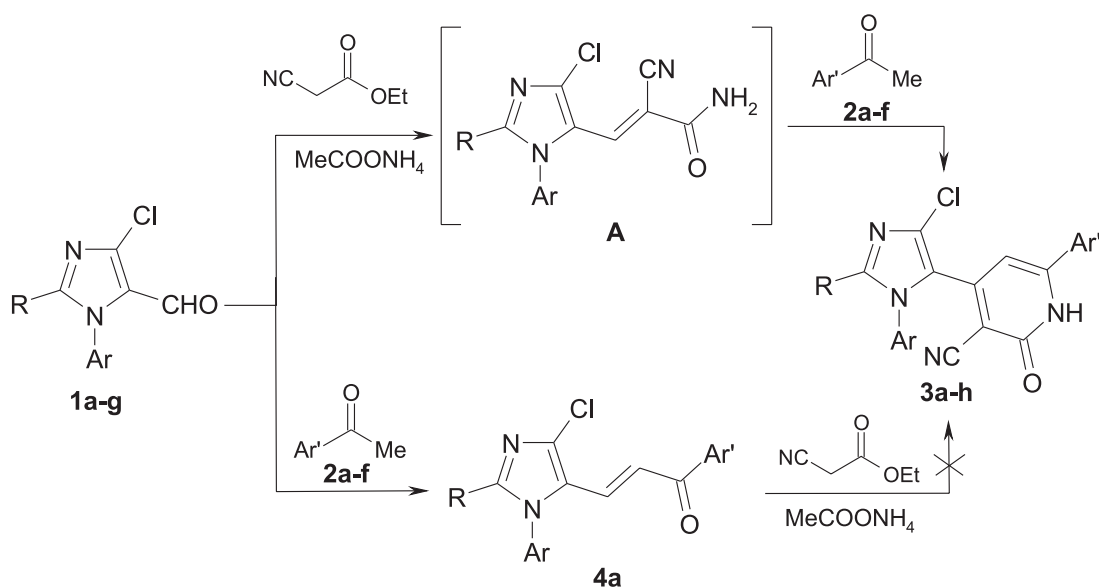
Формування в дослідженій конденсації поліфункціонального піридинового циклу підтверджено комплексом спектральних даних (табл. 2, 3). Зокрема, в ІЧ-спектрах містяться смуги поглинання груп C=O (1646-1655 см⁻¹), C≡N (2225-2234 см⁻¹) та N-H (3386-3395 см⁻¹). Спектри ЯМР ¹H характеризуються синглетами протонів H⁵ при 6.40-6.66 м.ч. та N-H при 12.53-13.07 м.ч. У спектрах ЯМР ¹³C наявні сигнали піридонової системи в діапазонах: C³(90-92 м.ч.), C⁵(115-116 м.ч.), C⁴(127-129 м.ч.), C⁶(144-146 м.ч.) та C²(159-161 м.ч.).

Результати досліджень антимікробної та протигрибкової активності (табл. 4) переконливо підтвердили, що сполуки **3a,c,d,f-h** виявляють високу бактерицидну дію на тест культури бакте-

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **3a-h**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				C	H	N		C	H	N
3a	44	250-253	408	62.24	2.81	13.51	C ₂₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O	61.93	2.97	13.76
3b	51	259-261	455	60.49	3.04	12.51	C ₂₃ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O	60.74	3.10	12.32
3c	41	>270	403	65.36	3.84	14.07	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	65.60	3.75	13.91
3d	48	260-263	422	62.92	3.54	13.09	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	62.72	3.35	13.30
3e	43	254-256	437	71.71	4.06	12.61	C ₂₆ H ₁₇ ClN ₄ O	71.48	3.92	12.82
3f	46	>270	408	62.20	3.14	13.87	C ₂₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O	61.93	2.97	13.76
3g	42	259-261	426	59.14	2.83	12.92	C ₂₁ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O	59.31	2.61	13.17
3h	47	251-254	456	57.90	2.97	13.53	C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O ₂	58.04	2.88	12.31



- 1, R=H, Ar=4-ClC₆H₄(a), 2-MeC₆H₄(b), 3-MeC₆H₄(c), 4-MeC₆H₄(d), 1-C₁₀H₇(e); R=Cl, Ar=Ph(f), 4-FC₆H₄(g);
 2, Ar'=Ph(a), 4-ClC₆H₄(b), 4-MeC₆H₄(c), 4-CF₃C₆H₄(d), 4-HOC₆H₄(e), 4-CH₃OC₆H₄(f);
 3, R=H, Ar=4-ClC₆H₄, Ar'=Ph(a); Ar=2-MeC₆H₄, Ar'=4-CF₃C₆H₄(b); Ar=3-MeC₆H₄, Ar'=4-HOC₆H₄(c); Ar=4-MeC₆H₄, Ar'=4-CF₃C₆H₄(d); Ar=1-C₁₀H₇, Ar'=4-MeC₆H₄(e); R=Cl, Ar=Ar'=Ph(f); Ar=4-FC₆H₄, Ar'=Ph(g), 4-CH₃OC₆H₄(h).

Схема

рій *S. aureus* 25923, *E. faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* P. *aeruginosa* 27853 та грибів *C. albicans* 815. Вони пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 7,8-125 мкг/мл, що співрозмірно, а у деяких випадках навіть вище за бактерицидний ефект використаного в ролі тест-об'єкту антибіотика Лораксону. При цьому сполуки **3a,c,d**, які не містять атомів хлору в положенні 2 імідазольного замісника, виявились найактивнішими по відношенню до штамів *B. subtilis*. Їхня мінімальна бактериостатична концентрація знаходилась у діапазоні 7,8-31,3 мкг/мл. Скринінг протигрибкових властивостей досліджених сполук по відношенню до *C. albicans* 815 показав, що всі вони є активними у концентраціях 15,6-

62,5 мкг/мл, хоча їх виражена фунгіцидна дія проявляється у двічі вищих концентраціях. Таким чином, отримані біологічні характеристики 4-імідазолівмісних 2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів дозволяють стверджувати про перспективність їх подальших поглиблених досліджень з метою пошуку нових ефективних бактерицидних препаратів.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі Bruker Vertex 70 в табл. КВr. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C в розчинах DMSO-d₆ зареєстровані на спектрометрі Varian VXR-400 (399.97 і 125.74 МГц відповідно), внутрішній стандарт –

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР ¹H спектри сполук **3a-h**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
	C=C	C≡N	N-H	
3a	1652	2229	3394	6.57 с (1H, H ⁵ піридин), 7.42-7.63 м (9H _{аром.}), 8.33 с (H ² _{імідазол}), 12.98 с (1H, NH)
3b	1649	2233	3390	2.06 с (3H, CH ₃), 6.64 с (1H, H ⁵ піридин), 7.39-7.87 м (8H _{аром.}), 8.21 с (H ² _{імідазол}), 13.07 с (1H, NH)
3c	1655	2230	3393	2.31 с (3H, CH ₃), 6.43 с (1H, H ⁵ піридин), 6.82 г (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.10-7.49 м (7H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 10.28 ш. с (1H, OH), 12.67 ш. с (1H, NH)
3d	1651	2227	3395	2.35 с (3H, CH ₃), 6.66 с (1H, H ⁵ піридин), 7.23-7.28 м (4H _{аром.}), 7.55-7.65 м (4H _{аром.}), 8.27 с (1H, H ² _{імідазол}), 13.03 с (1H, NH)
3e	1646	2234	3390	2.21 с (3H, CH ₃), 6.40 с (1H, H ⁵ піридин), 7.19-8.09 м (11H _{аром.}), 8.28 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.53 с (1H, NH)
3f	1650	2225	3388	6.50 с (1H, H ⁵ піридин), 7.44-7.57 м (10H _{аром.}), 12.97 с (1H, NH)
3g	1648	2229	3391	6.57 с (1H, H ⁵ піридин), 7.22-7.53 м (9H _{аром.}), 12.93 с (1H, NH)
3h	1653	2232	3386	3.81 с (3H, CH ₃ O), 6.45 с (1H, H ⁵ піридин), 7.02 г (2H _{аром.}), 7.49-7.58 м (7H _{аром.}), 12.82 ш.с (1H, NH)

Таблиця 3

Спектри ЯМР ^{13}C сполук **3a-h**

Сполука	δ , м.ч.										Ar, Ar'
	C^3 піридин	$\text{C}\equiv\text{N}$	C^5 піридин	C^4 піридин	C^5 імідазол	C^4 імідазол	C^2 імідазол	C^6 піридин	C^2 піридин		
3a	90.88	115.26	116.03	127.55	130.75	131.49	139.19	144.01	159.82		121.83, 125.73, 126.86, 128.31, 129.02, 129.73, 133.43, 133.95
3b	92.17	115.41	115.63	128.17	130.18	131.05	139.68	145.78	159.63		20.74, 122.68, 122.85, 123.47 (CF_3 , $J_{\text{C-F}}$ 253.20 Гц), 124.84, 125.72, 126.90, 128.32, 130.79, 132.26, 134.66
3c	90.21	115.59	115.73	129.32	130.23	132.12	138.74	145.33	160.35		20.55, 122.17, 123.45, 124.59, 125.57, 125.89, 126.81, 129.32, 130.65, 135.11, 161.49
3d	91.25	115.13	116.31	128.35	130.33	132.65	138.89	144.72	160.13		121.83, 124.83, 128.96, 129.42, 129.77, 130.07, 136.27, 138.65
3e	92.44	115.41	115.53	128.47	130.39	131.26	140.39	145.29	160.53		120.83, 124.19, 125.32, 126.59, 126.97, 127.21, 128.63, 129.31, 129.50, 131.88, 132.04, 133.42, 134.51, 141.67
3f	90.30	115.06	116.20	128.36	130.28	133.30	135.47	145.30	161.27		124.27, 125.89, 127.27, 127.77, 128.99, 129.71, 131.36, 133.62
3g	90.47	115.04	115.49	129.88	131.05	133.31	136.53	144.88	160.31		121.43, 122.57, 125.36, 127.30, 128.93, 130.20, 131.53, 162.44 г ($J_{\text{C-F}}$ 282.5 Гц)
3h	92.18	115.34	115.88	129.07	130.49	133.21	135.43	146.70	161.86		58.44, 123.52, 124.14, 125.43, 127.69, 128.25, 129.69, 133.68, 160.51

ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/V-G 119562.

4-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-6-арил-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили (3a-h). Суміш 2 ммоль 4-хлоро-5-формілімідазолу **1a-g**, 2,4 ммоль ацетофенону **2a-f**, 0,27 г (2,4 ммоль) етилу ціаноацетату та 1,54 г (20 ммоль) ацетату амонію в 25 мл етанолу кип'ятили впродовж 15 год (сполуки **1a, f, g**), 18 год (сполука **1b**), 20 год (сполука **1c**), 26 год (сполука **1e**) та 30 год (сполука **1d**). Утворений осад (сполуки **3a, d-h**) відфільтровували, промивали етанолом і висушували

ли на повітрі. Фільтрат після відділення сполуки **3a** упарювали, до залишку додавали 7 мл етилацетату, осад відфільтровували і кристалізували з етанолу. Отримували сполуку **4a**. Вихід – 23%. Т. пл. – 227-229°C [23].

Для сполук **3b, c** реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 10 мл ацетонітрилу, утворений осад відфільтровували і висушували на повітрі.

Експериментальна біологічна частина

Антимікробну та протигрибкову активність визначали мікрометодом дворазових серійних роз-

Таблиця 4

Антимікробна та протигрибкова активність сполук **3a,c,d, f-h**

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів											
	S. aureus 25923		E. faecalis 6783		E. coli 25922		B. subtilis		P. aeruginosa 27853		C. albicans 815	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)											
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБсК	МФсК	МФцК
3a	62.5	125	62.5	125	62.5	125	15.6	31.3	31.3	62.5	31.3	62.5
3c	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	31.3	62.5	62.5	125	15.6	31.3
3d	62.5	125	62.5	125	62.5	125	7.8	15.6	62.5	125	31.3	62.5
3f	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
3g	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125
3h	62.5	125	125	250	62.5	125	125	250	125	250	31.3	62.5
Лораксон	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	125	250	-	-

ведень в одноразових полістиролових 96-лункових планшетах із використанням 8-канального титратора [24]. Як тест-культури мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерій *S. aureus* 25923, *E. faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* *P. aeruginosa* 27853 та грибів *C. albicans* 815, які часто викликають інвазивні процеси в організмі людини. Чисті культури бактерій інкубували впродовж 24 год у м'ясо-пептонному бульоні при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$, отримували суспензію бактеріальних клітин до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Виділену чисту культуру *C. albicans* 815 культивували на поживному агарі Сабуро при $30 \pm 1^\circ\text{C}$ до 7 діб, отримували суспензію грибкових клітин у бульйоні Сабуро до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Концентрацію доводили відповідно до 0.5 стандарту McFarlang за візуальним контролем.

Із досліджуваних сполук готували дворазові серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7,8 мкг/мл).

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук стосовно бактерій оцінювали через 24 год інкубації, а щодо грибів *C. albicans* 815 – через 48-72 год. Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) і мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФСК) оцінювали за найменшим розведенням сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

Висновки

1. Циклоконденсацією 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів із ацетофенонами, етилу ціаноацетатом та ацетатом амонію синтезовані нові 4-(4-хлороімідазол-5-іл)заміщені похідні 2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів.

2. Біотестування низки синтезованих сполук виявило їх високу антимікробну та протигрибкову активність.

Література

1. Mekillor A., Boulton A. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Eds A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon, Oxford, 1984, Vol. 2, pp.67-98.
2. Ismail M. M. F., Noaman E. *Medicinal Chemistry Research*, 2005, Vol. 14, No.7, pp.382-403.
3. Abadi A. H., Abouel-Ella D. A., Lehmann J., Tinsley H. N., Gary B. D., Piazza G. A., Abdel Fattah M. A. O. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, Vol. 45, pp.90-97.
4. Cheney I. W., Yan S., Appley T., Walker H., Vo T., Yao N., Hamatake R., Hong Z., Wu J. Z. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, Vol. 17, pp.1679-1683.
5. Bekhit A. A., Hymete A., Damtew A., Mohamed A. M. I., Bekhit A. E. A. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 27, pp.69-77.
6. Bekhit A. A., Baraca A. M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, Vol. 40, pp.69-77.
7. Abd El Salam H. A., Shaker N. O., Wl-Telbani E. H., Nawwar G. A. M. *Journal of Chemical Reserch*, 2009, Vol. 6, pp.400-404.
8. El-Emary T. I., Bakhite E. A. *Pharmazie*, 1999, Vol. 54, No.2, pp.106-111.
9. Al-Issa S. A. R. *Molecules*, 2012, Vol. 17, pp.10902-10915.
10. Atmekur K., Emmadi N. R., Balasubramanian S. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2013, Vol. 50, pp.513-518.
11. Chavva K., Pillalamarri S., Banda V., Gautham S., Gaddamedi J., Yedla P., Kumar C. G., Banda N. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2013, Vol. 23, pp.5893-5895.
12. Abdou J. M., Rateb N. M., Eldead H. A. *Heterocyclic Communications*, 2012, Vol. 18, pp.135-141.
13. Raju K., Chandra S. A., Sathaiah G., Ravi K. A., Narsaiah B., Shanthan R. P., Srujana R., Srigiridhar K. *Letters in Organic Chemistry*, 2014, Vol. 11, No.4, pp.293-302.
14. Rong L., Han H., Jiang H., Shi D., Tu. *Synthetic Communications*, 2008, Vol. 38, pp.217-224.
15. Zayed S. M. A. D., Attia A. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1983, Vol. 20, pp.129-131.
16. Michael M. A., Becher J., Winkelmann I. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1983, Vol. 20, pp.1651-1656.
17. El-Sayed H. A., Ouf N. H., Moustafa A. H. *Research of Chemical Intermediates*, 2014, Vol. 40, pp.407-412.
18. Nalage S. V., Nikum A. P., Kalyankar M. B., Patil V. S., Patil U. D., Desale K. R., Patil S. L., Bhosale S. V. *Letters in Organic Chemistry*, 2010, Vol. 7, pp.406-410.
19. Rostom S. A. F., Bekhit A. A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, Vol. 92, pp.712-722.
20. Chornous V. O., Grozav A. M., Vovk M. V. *Khimiya i biologicheskaya aktivnost azolov*. Eds. V. Brovarets, V. Zyabrev. LAP Lambert Acad. Publ., 2014, pp.75-101.
21. Chornous V. A., Bratenko M. K., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2009, Vol. 45, pp.1210-1213.
22. Chornous V. A., Grozav A. M., Rusanov E. B., Nesterenko A. M., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, Vol. 47, pp.702-709.
23. Chornous V. O., Melnyk O. Ya, Kutsyk R. V., Vovk M. V. *Naukovyy Visnyk Chernivets'kogo universytetu, Khimiya*, 2014, Vol. 683, pp.90-96.
24. Labinskaya A. S., Blinkova L. P., Eshhina A. S. *Obschchaya i sanitarnaya microbiologiya s tekhnikoj mikrobiologicheskikh issledovanij*. Moscow, Meditsina, 2010.

Надійшла до редакції 22.09.2015 р.