

УДК 547.587.51:547.853.3:547.876:615.28

СИНТЕЗ 2Н,6Н-ПІРИМІДО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-ОНІВ З КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, І.О.Журавель, В.В.Казмірчук*, В.П.Черних, Ю.Л.Волянський*

Національний фармацевтичний університет

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

* Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

Ключові слова: кумарин; піримідин; 1,2,4-тіадіазин; антимікробна активність

Нові похідні 2Н,6Н-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів з кумариною ланкою були одержані в результаті взаємодії 3-(α -бромацетил)кумаринів з 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназоліноном, 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-оном та похідними 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоної кислоти. Деякі з одержаних сполук виявили мікоцидну активність по відношенню до грибів роду *C. albicans*.

SYNTHESIS OF 2H,6H-PYRIMIDO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZIN-6-ONES WITH A COUMARIN UNIT AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

S.M.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, I.O.Zuravel, V.V.Kazmirchuk, V.P.Chernykh, Yu.L.Volyansky
The novel derivatives of 2H,6H-pyrimido[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazin-6-ones with a coumarin unit have been obtained as the result of interaction of 3-(α -bromoacetyl)coumarins with 3-amino-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinazolinone, 3-amino-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-one and 3-amino-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives. Some of these compounds exhibited the antifungal activity against *C. albicans*.

СИНТЕЗ 2Н,6Н-ПІРИМІДО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-ОНОВ С КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ И ИХ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, И.А.Журавель, В.В.Казмирчук, В.П.Черных, Ю.Л.Волянський

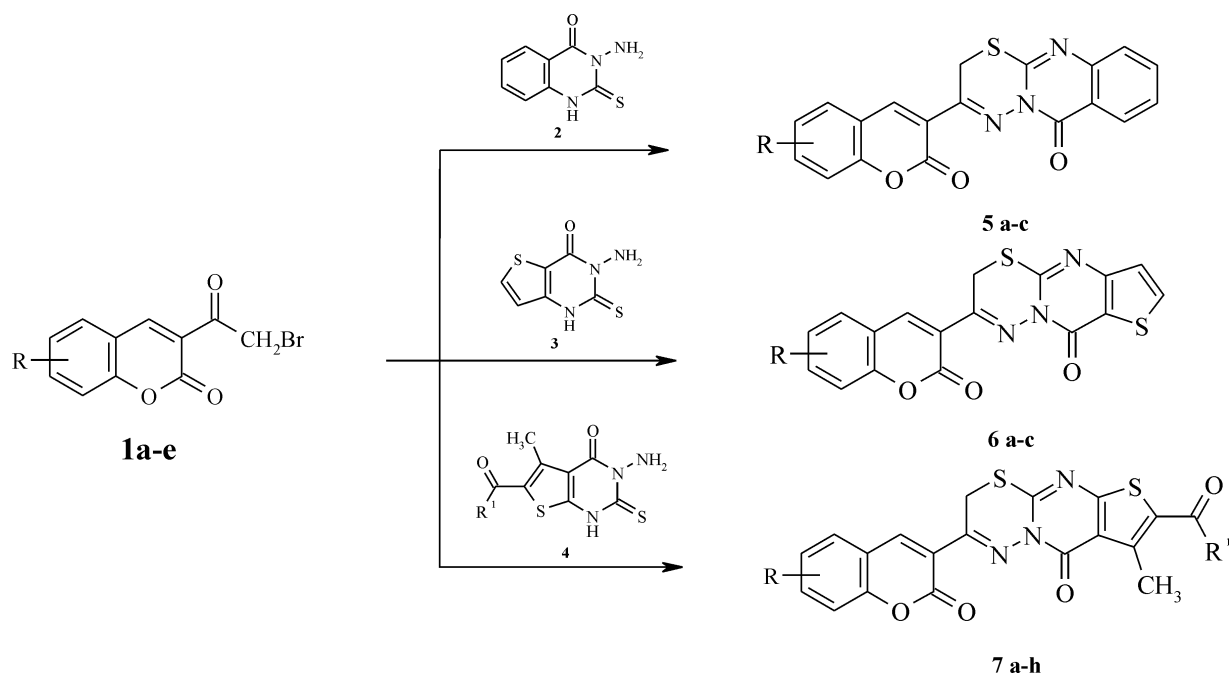
Новые производные 2Н,6Н-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів с кумариновим фрагментом были получены в результате взаимодействия 3-(α -бромацетил)кумаринів с 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназоліноном, 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-оном и производными 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбоновой кислоты. Некоторые из полученных соединений проявили микоцидную активність по отношению к грибам рода кандиды *C. albicans*.

Проблема резистентності мікроорганізмів до похідних налідиксової кислоти та фторхінолонів стає дедалі все більш актуальною при лікуванні бактеріальних інфекцій [1, 2, 3, 4, 5]. Відомо, що механізм антимікробної дії фторхінолонів пов'язаний з їх здатністю зв'язуватися із субодиноцею А ДНК-гірази бактеріальної клітини. Тому похідні кумарину, які є інгібіторами субодиноци В ДНК-гірази привертають до себе все більшу увагу як можливі альтернативні засоби для лікування інфекцій у випадках резистентності мікроорганізмів до фторхінолонових хімотерапевтичних препаратів.

У результаті поглиблених досліджень щодо встановлення зв'язку між структурою та активністю кумаринових антибіотиків було показано, що за-

міщення ациламіногрупи у положенні 3 кумарину для похідних новобіоцину, хлоробіоцину та кумерміцину А на естерну або карбоксамідну групу також приводить до одержання ряду активних антимікробних засобів із кумариновим фрагментом [6]. Авторами також була обгрунтована можливість використання у якості антимікробних засобів похідних кумарину, які не мають замісника у положенні 4 [7].

Продукти конденсації 2-меркаптохіназолін-4(3Н)-онів з малейновим ангідридом також відомі як трихомонацидні препарати [8], а продукти їх конденсації з ацетилендикарбоксилатом виявили протигрибкову та бактерицидну активність у попередньому тесті *in vitro* [9]. Для похідних 2Н,6Н-тієно



Схема

[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-ону нами раніше була встановлена протигрибкова активність [10].

Проте, незважаючи на значний потенціал антимікробної активності похідних кумарину та структур з 2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-оновим фрагментом, сполуки, які об'єднують у своїй структурі цей фрагмент та кумариновий цикл на момент планування роботи описані не були.

У зв'язку з цим нами було заплановано та проведено синтез 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-[1,3,4]тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-6-онів **5**, 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів **6** та похідних 7-метил-6-оксо-3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти **7** при взаємодії 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназолінону **2**, 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону **3** та похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **4** з 3-(α -бромацетил)кумаринами **1**.

Синтез кінцевих продуктів **5**, **6** та **7** здійснювали в одну стадію шляхом взаємодії **2**, **3**, **4a-4c** з 3-(α -бромацетил)кумаринами **1** при нагріванні в ДМФА (схема). Цей метод дозволив легко одержати цільові сполуки з високими виходами (табл. 1).

Структури сполук **5-7** (табл. 1) були підтверджені даними ^1H , ^{13}C ЯМР та ІЧ-спектроскопії.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук **5-7** спостерігаються сигнали протонів ароматичного фрагменту 8,57-6,82 м.д. (як кумаринового, так і решти протонів ароматичних ядер молекули), а також синглетний сигнал протонів у 6-му положенні тіадіазинової системи 4,26-4,22 м.д (табл. 2).

Антимікробну і протигрибкову активність похідних **5-7** вивчали *in vitro* методом двократних

серійних розведень у рідкому та твердому поживному середовищах [11, 12]. Як мікробіологічну модель використовували набір клінічних і референс-штамів мікроорганізмів *in vitro*: *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885-653 (табл. 3).

У якості препаратів порівняння використовували Норфлораксацин — антимікробний засіб з ряду фторхінолонів та Кетоконазол — сучасний протигрибковий препарат.

Одержані результати свідчать про те, що усі сполуки **5-7** проявляють помірну активність до грампозитивних та грамнегативних штамів мікроорганізмів у концентраціях (МБстК) від 15,6 до 62,5 мкг/мл, у той час як деякі з них виявили високу активність по відношенню до *C. albicans* (7,8-15,6 мкг/мл). Найбільшу активність до *C. albicans* виявили сполуки **5a** та **6a** (7,8 мкг/мл), які не мають замісників ані в кумариновому, ані в 2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-оновому ядрах (табл. 3).

Експериментальна частина

Хімічна 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 MHz) в DMSO-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС.

3-(α -Бромацетил)кумарини **1a-e** [13], 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназолінон **2** [14,15], 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-он **3** [15] та похідні 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-

Таблиця 1

Характеристики та ІЧ-спектри сполук 5, 38 та 39

Сполука	R	R ¹	Молекулярна формула, М.м.	Т.пл., °C	Вихід, %	N% розр. знайд.	ν C-H _{alk} ν C-H _{ar}	ν C=O ν C=N ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 a	H	-	C ₁₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ S 361,3	>300	69	$\frac{11,63}{11,65}$	3079 3031 2934 2883	1716 1609 1547
5 b	6-Cl	-	C ₁₉ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S 395,8	265-67	78	$\frac{10,62}{10,63}$	3098 3050 2911 2832	1720 1691 1606 1546
5 c	8-OMe	-	C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ S 391,4	296-97	67	$\frac{10,74}{10,72}$	3076 3040 2978 2944 2897 2845	1703 1694 1608 1577 1546
6 a	H	-	C ₁₇ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ 367,4	291-92	75	$\frac{11,44}{11,45}$	3085 3042 2930 2890	1696 1623 1608 1567
6 b	6-Cl	-	C ₁₇ H ₈ ClN ₃ O ₃ S ₂ 401,8	>300	63	$\frac{10,46}{10,48}$	3068 3033 2941 2884	1714 1617 1602 1560 1533
6 c	8-OMe	-	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂ 397,4	>300	79	$\frac{10,57}{10,58}$	3083 3041 2978 2944 2896 2845	1702 1637 1612 1575 1530
7 a	H	OEt	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₅ S ₂ 453,5	286-87	82	$\frac{9,27}{9,27}$	3033 2983 2928	1726 1698 1620 1609 1567
7 b	6-Cl	OEt	C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂ 487,9	279-80	87	$\frac{8,61}{8,63}$	2986 2932	1718 1695 1620 1603 1561
7 c	8-OMe	OEt	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂ 483,5	296-98	78	$\frac{8,69}{8,70}$	3054 3010 2988 2932	1718 1692 1612 1595 1574
7 d	6-C ₆ H ₁₃ 7-OH	OEt	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₆ S ₂ 553,6	272-73	64	$\frac{7,59}{7,61}$	3036 2928 2955	1720 1678 1616 1571
7 e	H	OMe	C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂ 439,4	>300	81	$\frac{9,56}{9,58}$	3030 3009 2989 2942	1719 1698 1621 1609 1567
7 f	6-Cl	OMe	C ₂₀ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂ 473,9	>300	73	$\frac{8,87}{8,89}$	3033 2953 2934	1726 1622 1603 1565

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7 g	8-OEt	OMe	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂ 483,5	>300	85	$\frac{8,69}{8,71}$	3093 2992 2932 2893	1716 1601 1573 1539
7 h	H	NH(2,4-CH ₃ Ph)	C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂ 528,6	>300	92	$\frac{10,60}{10,71}$	3093 2992 2932 2893	1716 1607 1573 1539

Таблиця 2

ЯМР-спектри сполук 5, 6 та 7

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.				
	CH ₃ (3H, с.)	CH ₂ (2H, с.)	H _{Ar}	H _{Alk}	інші протони
5 a	-	4,23	8,57 (1H, с., 4-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 7,85 (3H, м., 7-H+5-H+7'-H); 7,44 (4H, м., 6-H+8-H+6'-H+8'-H)	-	-
5 b*	-	4,22	8,51 (1H, с., 4-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 8,06 (1H, д., 5-H); 7,8 (2H, м., 7-H+7'-H); 7,44 (3H, м., 8-H+6'-H+8'-H)	-	-
5 c	-	4,25	8,52 (1H, с., 4-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 7,83 (1H, т., 7'-H); 7,45 (5H, м., 5-H+6-H+ +7-H+6'-H+8'-H)	3,93 (3H, с., OCH ₃)	-
6 a**	-	4,23	8,56 (1H, с., H-4); 8,24 (1H, д., 5'-H); 7,92 (1H, д., 5-H); 7,74 (1H, т., 7-H); 7,50 (2H, м., 8-H+6-H); 7,24 (1H, д., 4'-H)	-	-
6 b	-	4,23	8,51 (1H, с., 4-H); 8,24 (1H, д., 5'-H); 8,09 (1H, д., 5-H); 7,78 (1H, т., 7-H); 7,56 (1H, д., 8-H); 7,24 (1H, д., 4'-H)	-	-
6 c	-	4,23	8,51 (1H, с., 4-H); 8,24 (1H, д., 5'-H); 7,0 (4H, м., 5-H+6-H+ 7-H+4'-H)	3,94 (3H, с., OCH ₃)	-
7 a	2,82	4,22	8,54 (1H, с., 4-H); 7,90 (1H, д., 5-H); 7,70 (1H, т., 7-H); 7,44 (1H, д., 6-H); 7,41 (1H, т., 8-H)	1,39 (3H, т. COOCH ₂ CH ₃); 4,35 (2H, кв., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 b	2,85	4,26	8,52 (1H, с., 4-H); 8,12 (1H, с., 5-H); 7,77 (1H, д., 7-H); 7,54 (1H, д., 6-H)	1,32 (3H, т. COOCH ₂ CH ₃); 4,33 (2H, к. COOCH ₂ CH ₃)	-
7 c	2,79	4,23	8,50 (1H, с., 4-H); 7,47 (1H, д., 5-H); 7,43 (1H, д., 7-H); 7,37 (1H, т., 6-H)	1,34 (3H, т. COOCH ₂ CH ₃); 3,95 (3H, с. OCH ₃); 4,35 (2H, кв. COOCH ₂ CH ₃)	-
7 d	2,82	4,23	8,43 (1H, с., 4-H); 7,60 (1H, с., 5-H); 6,82 (1H, с., 8-H)	0,85(3H, к., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,25 (6H кв., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,32 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 1,55 (2H, кв., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 2,55 (2H, кв., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 4,35 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 e	2,81	4,24	8,53 (1H, с., 4-H); 7,91 (1H, д., 5H); 7,72 (1H, т., 7-H); 7,47 (1H, д., 6-H); 7,42 (1H, т., 8-H)	3,81 (3H, с., OCH ₃)	-
7 f	2,79	4,23	8,49 (1H, с., 4-H); 8,01 (1H, д., 5-H); 7,72 (1H, д.д., 7-H); 7,48 (1H, д., 8-H)	3,84 (3H, с., OCH ₃)	-
7 g	2,79	4,25	8,49 (1H, с., 4-H); 7,35 (3H, м., 5-H+6-H+7-H)	1,39 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 3,83 (3H, с., OCH ₃); 4,25 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 h	2,79	4,23	8,55 (1H, с., 4-H); 7,94 (1H, д., 5-H); 7,74 (1H, т., 7H); 7,51 (1H, д., 6-H); 7,44 (1H, т., 8-H); 6,99 (1H, д., 5'-H); 7,07 (1H, с., 3'-H); 7,23 (1H, д., 5'-H)	2,18 (6H, д., 2,4-CH ₃ Ph)	9,53 (1H, с., CONHAr)

* - ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): 24,3, 118,7, 120,3, 120,9, 124,5, 126,5, 127,0, 127,5, 129,1, 129,2, 133,5, 135,6, 143,1, 145,8, 150,5, 153,0, 155,3, 157,0, 158,7; **- ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO- d₆): 24,1, 116,7, 118,8, 120,5, 123,0, 124,8, 125,5, 130,4, 134,1, 137,2, 144,7, 152,4, 154,3, 154,33, 154,4, 155,8, 159,1.

Таблиця 3

Антимікробна і протигрибкова активність похідних 5-7

Код	Staphylococcus aureus ATCC 25923		Escherichia coli ATCC 25922		Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853		Proteus vulgaris ATCC 4636		Candida albicans ATCC 885-635	
	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК
5 а	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	125,0	7,8	15,6
5 б	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	31,25
5 с	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25
6 а	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125,0	7,8	15,6
6 б	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25
6 с	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25
7 а	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25
7 б	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5	15,6	31,25
7 с	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5
7 д	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	15,6
7 е	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25
7 ф	62,5	125,0	31,25	31,25	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25
7 г	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	15,6
7 г	62,5	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	125,0	125,0
Норфлоксацин	-	0,25	-	0,125	-	0,062	-	0,062	-	-
Кетоконазол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,062

тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 4а-с [10, 16] були одержані за методиками, описаними раніше.

Загальна методика синтезу похідних 5-7

До розчину 0,1 ммоль відповідного похідного 2, 3 або 4 у 10 мл ДМФА додавали 0,12 Моль 3-(α -бромацетил)кумарину 1 та суміш нагрівали протягом 2-3 год при 130°C. Потім розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували та ретельно промивали 2-пропанолом.

Мікробіологічне дослідження

Чутливість бактерій до синтезованих речовин визначали в м'ясо-пептонному бульйоні Хоттінгера (135 мг% амінного азоту, рН 7,2-7,4). Для культивування грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро.

Спочатку готували розчини досліджуваних речовини в ДМФА в концентрації 1 мг/мл. Поживне середовище розливали по 2 мл в 10 стерильних пробірок. Далі в першу з пробірок кожного ряду вносили 2 мл розчину досліджуваної речовини, старанно перемішували і 2 мл переносили в наступну пробірку. Процес здійснювали в стерильних умовах з повним рядом пробірок. Із останньої пробірки 2 мл рідини виливали. В кожному ряду одну пробірку з 2 мл поживного середовища залишали як контроль. Таким чином одержували послідовні розведення аналізованих речовин у рідкому середовищі в концентраціях від 400 до 0,02 мкг/мл. Далі до пробірок вносили тест-культури в кількості $2 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл і пробірки інкубували протягом 18-24 год при температурі

37°C. Мікробне навантаження для *Candida albicans* становило $5 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл, пробірки з цією культурою інкубували протягом 48 год при температурі 30°C.

Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБстК) визначали за відсутністю видимого росту мікроорганізмів у рідкому поживному середовищі. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) визначали шляхом висіву мікроорганізмів із пробірок на тверде поживне середовище.

Всі досліди супроводжували відповідним контролем (контроль середовища, культури мікроорганізмів) і повторювали трикратно.

Висновки

Розроблено препаративну методику синтезу похідних 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-[1,3,4]тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-6-онів, 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів та похідних 7-метил-6-оксо-3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності дозволило встановити, що для одержаних сполук більш характерною є протигрибкова активність по відношенню до грибів роду *C. Albicans*. Найбільш активними серед одержаних сполук є похідні 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-[1,3,4]тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-6-онів, 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів, які не містять замісників ані в кумариновому, ані в 2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-оновому ядрах.

Література

1. Piddock L.J.V., Johnson M., Ricci V., Hill S.L. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42, №11. — P. 2956-60.
2. Threlfall E.J., Graham A., Cheasty T. et al. // *J. Clin. Pathol.* — 1997. — Vol. 50. — P. 1027-1035.
3. Sethi S., Sharma D., Mehta S.D. et al. // *Ind. J. Med. Res.* — 2006. — Vol. 123. — P. 707-710.
4. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, №8. — P. 2540-2545.
5. Horii T., Muramatsu H., Iinuma Y. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — Vol. 56. — P. 643-647.
6. Laurin P., Ferroud D., Klich M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №14. — P. 2079-2084.
7. Ferroud D., Collard J., Klich M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №194. — P. 2881-2886.
8. Liu K.C., Hu M.K., Shih B.J., Lin Y.O. // *Zhonghua Yaoxue Zazhi.* — 1990. — Vol. 42, №2. — P. 153-157.
9. Liu K.C., Hu M.K., Lin Y.O. // *Zhonghua Yaoxue Zazhi.* — 1990. — Vol. 42, №1. — P. 83-89.
10. Коваленко С.М., Власов С.В., Федосов А.І. та ін. // *Вісник фармації.* — 2008. — №1. — С. 3-7.
11. *Методы общей бактериологии / Под ред. Ф.Герхардта.* — М.: Мир, 1983. — 263 с.
12. Навашин С.М., Фомина И.П. *Рациональная антибиотикотерапия.* — М.: Медицина, 1982 — 496 с.
13. Koelch C.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72. — P. 2993-2995.
14. Britsun V.N., Esipenko A.N., Kudryavtsev A.A., Lozinskii M.O. // *Russ. J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 41, №9. — P. 1333-1336.
15. Perdicaro A., Granata G., Marrazzo A., Santagati A. // *Synth. Commun.* — 2008. — Vol. 38, №5. — P. 723-737.
16. Коваленко С.Н., Власов С.В., Федосов А.И., Черных В.П. // *ЖОрФХ.* — 2007. — Т. 5, №3. — С. 34-40.

Надійшла до редакції 14.04.2010 р.