

Д.Я. Гаврилюк<sup>1</sup>, Б.С. Зіменковський<sup>1</sup>, С.І. Коваленко<sup>2</sup>, Р.Б. Лесик<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ, АНТИМІКРОБНА Й ПРОТИПАРАЗИТАРНА АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДОНУ З 4-ОКСОХІНАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** синтез, 4-тіазолідони, 4-оксохіназоліни, реакція Кньюенагеля, біологічна активність.

**Ключевые слова:** синтез, 4-тиазолидоны, 4-оксохиноазолины, реакция Кневенагеля, биологическая активность.

**Key words:** synthesis, 4-thiazolidones, 4-oxoquinazoline, Knoevenagel reaction, biological activity.

На основі реакції гетероциклізації здійснено синтез *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(4-оксо-хіназолін-3(4*H*)-іл)-ацетамідів, що використано в реакції Кньюенагеля з ароматичними альдегідами, ізатином і 5-бромізатином. Структуру синтезованих похідних 4-тіазолідону підтверджено методами ПМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії. Здійснено прескринінг антимікробної та протипаразитарної активностей отриманих сполук.

На основе реакции гетероциклизации проведен синтез *N*-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-2-(4-оксо-хиноазолин-3(4*H*)-ил)-ацетамидов, которые использованы в реакции Кневенагеля с ароматическими альдегидами, изатином и 5-бромизатином. Структура синтезированных производных 4-тиазолидона подтверждена методами ПМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Проведен прескрининг противомикробной и противопаразитарной активностей полученных веществ.

The synthesis of *N*-(4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl)-2-(4-oxo-quinazolin-3(4*H*)-yl)-acetamides have been performed based on the heterocyclization reaction. The synthesized compounds were utilized in Knoevenagel condensation with aromatic aldehydes, isatin and 5-bromoisatin. Structures of synthesized compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR and LC-MS spectra. Antimicrobial and antiparasitic activities screening was carried out.

Широкий спектр біологічної активності похідних 4-тіазолідонів дозволяє розглядати тіазолідиновий фрагмент як «привілейований» каркас для пошуку нових високоактивних сполук [1,2]. Традиційною для гетерилзаміщених 4-тіазолідонів є антимікробна активність, яку пов'язують з афінитетом до відомих біомішеней. Так, серед 5-гетериліден(алкіліден)-2-тіоксо-4-тіазолідонів ідентифіковано інгібітори UDP-галактопіразнозмутазу I [3], летального фактору LF II [4], пептиддеформілази PDF III [5], MurD-лігази IV [6], діамінопімелат-амінотрансферази V [7]. Перспективним, на нашу думку, є синтез нових похідних 4-тіазолідону з хіназоліновим фрагментом у молекулах, адже серед зазначених похідних виявлено потенційні антимікробні агенти VI, VII.

Слід зазначити, що протипаразитарна активність похідних 4-тіазолідону мало висвітлена в спеціальній літературі, що засвідчує новизну зазначених досліджень.

### МЕТА РОБОТИ

Синтез нових 4-тіазолідонів з 2-*R*-4-оксохіназоліновим фрагментами в 3 положенні базового гетероциклу для фармакологічного скринінгу на антимікробну та протипаразитарну активності.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тіокарбоніл-біс-тіогліколева кислота [10] та гідразиди (2-*R*-4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл)оцтової кислоти [11,12] синтезовані за методами, описаними раніше. Скринінгове дослідження протимікробної активності синтезованих сполук проведено на кафедрі мікробіології Івано-Франківського національного медичного університету, методом дифузії в агар [13]. Розчини досліджуваних сполук (0,1%) в етанолі й 12,5% водному DMSO вносили в лунки

агару на чашці Петрі. Проводили оцінку діаметру затримки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми використано колекційні штами оксацилін-чутливого (S) *Staphylococcus aureus*, а також антибіотикорезистентні клінічні ізоляти (R) *Staphylococcus haemolyticus* і *Staphylococcus cohnii*.

Прескринінг антипаразитарної активності синтезованих сполук проводили в Національному музеї природничої історії (Франція) під керівництвом професора Philippe Grellier. Активність синтезованих речовин у концентраціях 10 мкг/мл та 1 мкг/мл вивчали на штамі *Trypanosoma brucei brucei* TBB. Розчини досліджуваних речовин вносили в 96-лункову планшкетку з НМ19 культуральним середовищем і додавали штаму TBB в концентрації 10<sup>5</sup> клітин/мл. Проводили оцінку відсотків інгібування росту.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для формування 2-тіоксо-4-тіазолідонного циклу обрано метод Гольмберга, що базується на використанні тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти в «однореакторному» (англ. «one-pot reaction») процесі з різноманітними амінами чи гідразидами та поєднує реакції амінолізу й гетероциклізації [1,2]. При кип'ятінні гідразидів (2-*R*-4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл)оцтової кислоти з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою в спиртово-водному середовищі протягом 3 годин із задовільними виходами одержано цільові 3-хіназолінзаміщені похідні роданіну 1a-b (схема 1). Сполуки 1a-b є метиленактивними гетероциклами, що дозволило провести їх хімічну модифікацію в умовах реакції Кньюенагеля з ароматичними альдегідами, ізатином і 5-бромізатином й отримати серію 5-іліденпохідних 2a-d, 3a-d (схема 1).

Структуру синтезованих сполук підтверджено методами

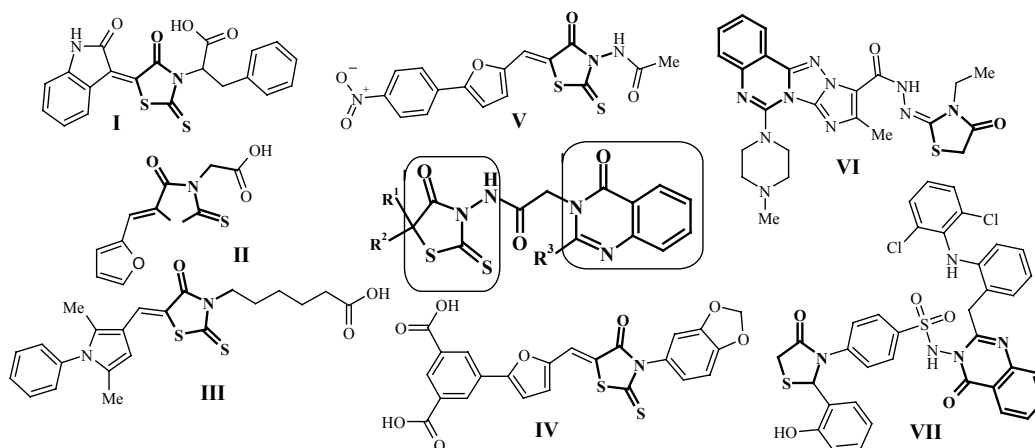


Рис. 1. Обґрунтування синтезу потенційних антимікробних агентів з 4-тіазолідоновим та 2-*R*-4-оксохіназоліновим фрагментами.

ПМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії. Так, у спектрах ПМР 2-(2-*R*-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамідів (1а-б) та їх 5-іліденохідних (2, 3) хіназоліновий фрагмент утворює субспектр з 2 дублетів і 2 триплетів у ділянці ~7,20–7,50 м. ч., що, в основному, накладається з сигналами протонів іліденового залишку (2, 3) й синглету при ~8,30–8,40 м.ч. (1а, 2б, 3б).

Необхідно зазначити, що метиліденовий протон 5-ариліденохідних (2) резонує як синглет при 7,76–7,88 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію 5-ариліденового фрагменту [14]. Метиленова група в положенні 5 тіазолідинового циклу (1) у спектрі ПМР утворює 2 дублети при ~4,35 і ~4,45 м.ч. ( $J=18,6$  Гц), тоді як протони групи  $\text{CH}_2\text{CO}$  утворюють широкий синглет при ~4,90 м.ч. Водночас, протони  $\text{CH}_2\text{CO}$  групи 5-ілідензамішених сполук (3) зміщені у бік слабкого магнітного поля і проявляються у вигляді 2 дублетів при ~5,10 і ~5,15 м.ч. ( $J=16,8$  Гц) чи широкого синглету. Сигнал протону амідної групи резонує широким синглетом в ділянці слабкого магнітного поля (~11,50–11,70 м.ч.).

Результати досліджень на протимікробну активність показали (табл. 1), що синтезовані сполуки проявляють незначну активність на антибіотикорезистентних штаммах *Staphylococcus haemolyticus* та *Staphylococcus cohnii*, за винятком 5-іліденохідних 2б і 3б, що проявили суттєвий бактеріостатичний ефект на антибіотикорезистентному штамі *Staphylococcus haemolyticus*. Так, діаметр затримки росту мікроорганізму при внесенні сполуки 2б становив 10,4 мм, а сполуки 3б – 13,25 мм. Слід зазначити, що сполуки 1, 2, 3 характеризуються дещо вищою активністю (діапазон діаметрів затримки росту 4,88–6,83 мм) відносно оксацилінчутливого штаму *Staphylococcus aureus*.

Отримані відсотки інгібування росту клітин штаму *Trypanosoma brucei brucei* ТВВ свідчать про низьку активність *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-*R*-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)ацетамідів (1) та їх 5-іліденохідних (2, 3) (табл. 2).

Найвищі показники інгібування зазначеного штаму мали сполуки 2д у концентрації 10 мкг/мл (20,29%) і 3с в концентрації 1 мкг/мл (21,88%). Водночас, для решти сполук показники активності не перевищували 15%, а сполука 3б характеризується ріст-стимулюючою дією.

Таблиця 1

**Антимікробна активність синтезованих сполук (діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм)**

Сполука	<i>S. aureus</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. cohnii</i>
Оксацилін	S	R	R	R
Метицилін-резистентність	MecA <sup>-</sup>	MecA <sup>+</sup>	MecA <sup>-</sup>	MecA <sup>+</sup>
β-лактамаза	β-Lac <sup>-</sup>	β-Lac <sup>-</sup>	β-Lac <sup>+</sup>	β-Lac <sup>-</sup>
<b>1a</b>	5,95	4,15	4,65	4,25
<b>2a</b>	5,85	4,00	4,33	4,00
<b>2b</b>	5,90	10,40	4,63	4,36
<b>2c</b>	5,10	7,03	4,25	4,20
<b>3a</b>	4,88	4,18	4,43	4,17
<b>3b</b>	6,83	13,25	4,20	4,20

Примітки: MecA<sup>+</sup> – метицилінрезистентність штамів зумовлена наявністю гену MecA; β-Lac<sup>+</sup> – штами, що продукують β-лактамазу.

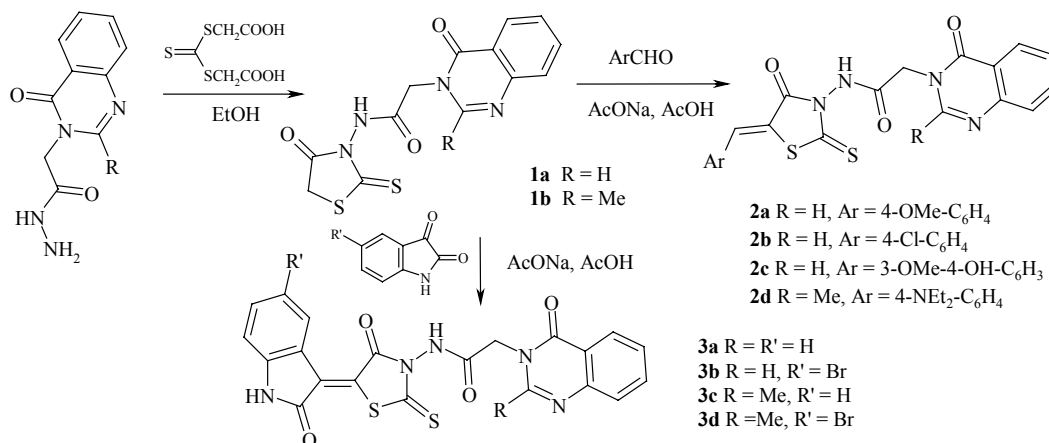
Таблиця 2

**Протипаразитарна активність синтезованих сполук**

Сполука	Відсотки інгібування		Сполука	Відсотки інгібування	
	10 мкг/мл	1 мкг/мл		10 мкг/мл	1 мкг/мл
<b>1a</b>	11,96	13,55	<b>2d</b>	20,29	5,36
<b>1b</b>	10,41	-0,44	<b>3a</b>	4,32	9,23
<b>2a</b>	5,86	-0,75	<b>3b</b>	-12,48	-7,42
<b>2b</b>	3,34	14,71	<b>3c</b>	10,41	21,88
<b>2c</b>	8,89	-5,79	<b>3d</b>	14,34	7,09

Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR-300», розчинник – DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримували на приладі «Agilent 1100». Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуванням (±0,3%).

Загальна методика синтезу *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-*R*-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)ацетамідів (1а-б). Суміш 0,05 моль відповідного гідразиду (2-*R*-4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл)оцтової кислоти й тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти в 30 мл етанолу нагрівають протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником.



Після завершення реакції охолоджену суміш виливають у 5% розчин NaHCO<sub>3</sub>. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують із суміші оцтова кислота – вода (1:1).

*N*-(4-Оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (1a). Вихід – 78%.  $T_{\text{топл.}} > 220^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,36д, 4,45 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J*=18,6 Гц тіазолідин), 4,94шс (2H, CH<sub>2</sub>CO), 7,55 т, 7,68 д, 7,84 т, 8,13 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,33 с (1H, CH), 11,52 с (1H, NH).

*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-Метил-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)ацетамід (1b). Вихід – 69%.  $T_{\text{топл.}} - 202-204^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,52с (3H, CH<sub>3</sub>), 4,31 шс (2H, CH<sub>2</sub>, тіазолідин), 4,72 шс (2H, CH<sub>2</sub>CO), 7,47 т, 7,59д, 7,79 т, 8,07 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 11,56 с (1H, NH). LC-MS: *m/z* 349, 350, 351 (M<sup>+</sup>+1; M<sup>+</sup>+2; M<sup>+</sup>+3).

Загальна методика синтезу *N*-(5-іліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-*R*-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамідів (2a-d, 3a-d). Суміш 0,005 моль 2-(4-оксо-хінахолін-3(4*H*)-іл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду (1a-b), 0,005 моль безводного ацетату натрію та 0,0055 моль відповідного альдегіду чи ізатину в 10 мл ацетатної кислоти нагрівають протягом 3 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:2).

*N*-[(5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (2a). Вихід – 72%.  $T_{\text{топл.}} > 250^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,83 с (1H, OCH<sub>3</sub>), 4,99шс (2H, CH<sub>2</sub>CO), 7,13 д, 7,78 д (4H, *J*=8,8 Гц, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,55 т, 7,64д, 7,84 т, 8,14 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,86 с (1H, CH), 8,36 с (1H, CH, хіназол), 11,71 с (1H, NH).

*N*-[(5-(4-хлорфенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (2b). Вихід – 78%.  $T_{\text{топл.}} > 250^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 5,08 шс (2H, CH<sub>2</sub>CO), 7,55 т, 7,58 д 7,64–7,68 м, 7,85 т, 8,13 д (8H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,88 с (1H, CH), 8,36с (1H, CH, хіназол), 11,72 с (1H, NH).

*N*-[(5-(3-метокси-4-гідроксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (2c). Вихід – 82%.  $T_{\text{топл.}} - 251-253^{\circ}\text{C}$ .

*N*-[(5-(4-диметиламінофенілметиліден)-4-оксо-2-

тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(2-метил-4-оксо-хінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (2d). Вихід – 85%.  $T_{\text{топл.}} - 282-284^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,58 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,04 с (6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 5,08 д, 5,13 д (2H, *J*= 16,8 Гц, CH<sub>2</sub>CO), 6,83 д, 7,48–7,52 м, 7,60 д, 7,81 т, 8,11 д (8H, 4-NMe<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,76 с (1H, CH), 11,76 с (1H, NH).

*N*-[(5-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (3a). Вихід – 81%.  $T_{\text{топл.}} 290-291^{\circ}\text{C}$ .

*N*-[(5-(5-бромо-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (3b). Вихід – 85%.  $T_{\text{топл.}} - 301-303^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 5,02 шс (2H, CH<sub>2</sub>CO), 6,94д, 7,57–7,62 м, 7,68 д, 7,85 т, 7,93 с, 8,16 с (7H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8,40 с (1H, CH, хіназол), 11,76 с (1H, NH), 11,95 шс (1H, NH).

*N*-[(5-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(2-метил-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (3c). Вихід 89%.  $T_{\text{топл.}} - 260-262^{\circ}\text{C}$ . ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,53с (3H, CH<sub>3</sub>), 5,09д, 5,17д (2H, *J*= 16,8 Гц, CH<sub>2</sub>CO), 6,95д, 7,11т, 7,40т, 7,51т, 7,58–7,63м, 7,83т, 8,08д (8H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 11,33с (1H, NH), 11,96шс (1H, NH).

*N*-[(5-(5-бромо-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)]-2-(2-метил-4-оксохінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамід (3d). Вихід – 78%.  $T_{\text{топл.}} - 269-271^{\circ}\text{C}$ . LC-MS: *m/z* 558, 559, 560 (M<sup>+</sup>+2; M<sup>+</sup>+3; M<sup>+</sup>+4).

## ВИСНОВКИ

Запропоновано метод синтезу *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(4-оксо-хінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетамідів, що ґрунтується на гетероциклізації тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти й гідрозидів (4-оксо-хіназолін-3(4*H*)-іл)-оцтової кислоти.

Синтезовані *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(4-оксо-хінахолін-3(4*H*)-іл)-ацетаміди є метиленактивними сполуками, що дозволило отримати серію 5-іліденпохідних в умовах реакції Кньовенагеля для фармакологічного скринінгу на антимікробну та протипаразитарну активності.

Автори висловлюють подяку професору Філіпу Грейльє (Philippe Grellier) і співробітникам наукової групи «Адаптація найпростіших до їх середовища» Національного музею природничої історії за проведенне *in vitro* тестування протипаразитарної активності



синтезованих сполук, а також д. мед. н. Р.В. Куцику за тестування протимікробної активності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Зіменковський Б.С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / *Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик* – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
2. *Lesyk R.* 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / *R. Lesyk, B. Zimenkovsky* // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8, №16. – P. 1547–1578.
3. *Carlson E.E.* Chemical probes of udp-galactopyranose mutase / *E.E. Carlson, J.F. May, L.L. Kiessling* // *Chemistry & Biology* – 2006. – Vol. 13. – P. 825–837.
4. *Schepetkin I.A.* Novel small-molecule inhidinors of anthrax lethal factor identified by high-throughput screening / *Igor A. Schepetkin, Andrei I. Khlebnikov, Liliya N. Kirpotina [et al.]* // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 5232–5244.
5. *Howard M.H.* A novel class of inhibitors of peptide deformylase discovered through high-throughput screening and virtual ligand screening / *Michael H. Howard, Teodorica Cenizal, Steven Gutteridge* // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 6669–6672.
6. *Perdih A.* Discovery of novel benzene 1,3-dicarboxylic acid inhibitors of bacterial MurD and MurE ligases by structure-based virtual screening approach / *A. Perdih, A. Kovač, G. Wolber [et al.]* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2668–2673.
7. *Chenguang Fan* Exploration of inhibitors for diaminopimelate aminotransferase / *Chenguang Fan, Matthew D. Clay, Michael K. Deyholos [et al.]* // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – P. 2141–2151.
8. *Magda N. Nasr.* Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of novel imidazo[2',1':5,1]-1,2,4-triazolo[4,3-c]-quinazoline derivatives of 5-thioxo-1,2,4-triazole, 4-oxothiazolidine, and their open-chain counterparts / *Magda N. Nasr, Magdy M. Gineinah, Eman R. El-Bendary* // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 336. – P. 560–566.
9. Synthesis and microbial studies of (4-oxothiazolidinyl)sulfonamides with quinazolin-4(3H)ones moiety / *Navin B. Patel, Virendra N. Patel, Hemant R. Patel* // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* – 2010. – Vol. 67, №3. – P. 267–275.
10. *Roman O.* Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives / *O. Roman, R. Lesyk* // *Far-macia* – 2007. – Vol. 6 – P. 640–648.
11. *Мазур І.А.* Синтез і властивості (3,4-дигідрокіназолон-4-іл-3)- $\alpha,\beta$ -карбонових кислот та їх похідних / *І.А. Мазур, Р.С. Сняк, С.І. Коваленко [та ін.]* // *Український хімічний журнал.* – 1995. – Т. 61, № 7–8. – С. 58–61.
12. *Коваленко С.І.* Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна активність гідразидів та ліденгідразидів (3,4-дигідрокіназолон-4-іл-3)- $\alpha$ -карбонових кислот / *С.І. Коваленко* // *Фармац. журн.* – 1998. – №3. – С. 50–53.
13. *Зіменковський Б.С.* Синтез и противомикробная активность амидов 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты / *Зіменковський Б.С., Ключинская Т.И., Кузык Р.В. [и др.]* // *Химико-фармацевтический журнал* – 2006. – №6. – С. 13–16.
14. *Попов-Пергал К.* Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / *К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал* // *ЖОХ.* – 1994. – Т. 61, №9. – С. 2112–2116.

#### Відомості про авторів:

Гаврилюк Д.Я., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.  
 Зіменковський Б.С., д. фарм. н., ректор ЛНМУ ім. Данила Галицького, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії.  
 Коваленко С.І., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.  
 Лесик Р.Б., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, декан фармацевтичного факультету ЛНМУ ім. Данила Галицького.

#### Адреса для листування:

Коваленко Сергій Іванович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ.  
 Тел.: (061) 224 69 25.  
 E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com