

Нові похідні 3-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл) пропанкарбонової кислоти: синтез та антифунгальна активність

В.Г. Костіна¹, І.В. Алексєєва¹, Н.А. Лисенко¹, С.М. Григор'єва²,
Д.П. Єгоров², С.Л. Рибалко², А.Д. Швед¹

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

² Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
імені Л.В. Громашевського Академії медичних наук України»
вул. Амосова, 4, Київ, 03038, Україна

Резюме. Синтезовано серію нових арил- і піридиніламідів 3-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)-пропанкарбонової кислоти (ПКК). Конденсацією ПКК у присутності поліфосфорної кислоти з відповідними о-аміно-, о-меркапто- й о-гідроксіанілінами одержано низку гібридних сполук — 2-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)етил-бензімідазол, -тіазол, -оксазол. Для 10 ариламідів ПКК встановлено антифунгальну активність у межах концентрацій 25,0-12,5 мкг/мл. ПКК-ариламиди 7, 8 і 15 показали фунгіцидну дію на обох штамах *Candida albicans* при навантаженні інокуляту в 1×10^7 клітин/мл. Здобуті дані свідчать про перспективність зазначених сполук для більш глибоких подальших досліджень.

Ключові слова: похідні 3-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)-пропанкарбонової кислоти, синтез, антифунгальна активність, *Candida albicans*.

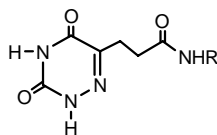
У попередніх роботах [1-3] встановлено здатність амідів триазиніл-6-карбонових кислот проявляти інгібіторні властивості щодо бактерій, міцеліальних і дріжджоподібних грибів, зокрема роду *Candida albicans* — збудників мікотоксичних інфекцій різної локалізації в людини. Вивчення спектра антифунгальної активності вказаних карбоксамідів на ферментативних та клітинних системах скринінгу дало змогу скорегувати напрями подальшої оптимізації їхньої структури й раціонального синтезу. Раніше для отримання амідів 1,2,4-триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти (ПКК) ми застосовували спрощений метод ацилювання амінів, який полягає в попередньому одер-

жанні хлорангідриду ПКК під дією хлористого тіонілу в діоксані з подальшим його введенням в реакцію з аміном [4]. Однак через недостатню стійкість інтермедіату, особливо у випадках використання стерично ускладнених гетариламідів, утворення карбоксамідів проходило з низькими виходами або не відбувалося взагалі.

У зв'язку з цим для синтезу нової серії заміщених карбоксамідів ПКК було застосовано так званий фосфазометод [5, 6]. На прикладі α -нафтиламиду ПКК нами показано, що одержання очікуваного продукту через проміжну фосфазосполуку проходить із майже вдвічі вищим виходом (79 %) ніж через проміжний хлорангідрид (44 %). Ці дані підтвердили наш вибір і визначили мету роботи — використовуючи фосфазометод, створити серію нових карбоксамідів ПКК і споріднених сполук й оцінити їхні антифунгальні властивості у відно-

* Corresponding author.
Tel.: +38057-7004538
E-mail address: shved@imbg.org.ua

Фізико-хімічні характеристики ариламідів ПКК, синтезованих за фосфазометодом



№	Замісник R	Вихід, %	T _{пл} , °C (розчинник)	M г/моль	Хім. зсув протонів амідів і триазинового ядра, δ, м.ч.
1	Нафтіл	79,3	270-272 (етанол)	310,3	9,97 11,85; 12,01
2	4-(5-Ме-бензотіазоліл-2)феніл	47,0	>350 (ДМСО-Н ₂ O)	325,44	10,16; 11,86; 12,01
3	3,5-Дихлорфеніл	43,0	259-262 (етанол-Н ₂ O)	329,09	10,17; 11,85; 12,03
4	2,5-Дихлорфеніл	15,9	284-287 (етанол-Н ₂ O)	329,09	9,96; 11,84; 12,01
5	2,3-Дихлорфеніл	13,0	242-244 (етанол-Н ₂ O)	329,09	9,49; 11,85; 12,03
6	4-Хлорфеніл	44,5	273-276 (Н ₂ O-етанол)	293,64	9,97; 11,83; 11,99
7	3-Фторфеніл	26,6	246-247 (Н ₂ O-етанол)	278,24	10,02; 11,82; 11,98
8	Піридин-3-іл	30,1	293-294 (етанол-Н ₂ O)	261,24	10,07; 11,84; 11,95
9	Піридин-2-іл	15,0	321-322 (етанол-Н ₂ O)	261,24	10,42; 11,81; 11,97
10	2-Нітрофеніл	10,6	223-225 (етанол-Н ₂ O)	306,26	10,37; 11,86; 12,03

шенні дріжджоподібних грибів *Candida albicans*.

Матеріали і методи. У роботі використано реагенти та розчинники фірм «Хімлаборреактив» (Україна) і Sigma (США). Очищення й абсолютування розчинників проведено за стандартними методами. 3-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазиніл)-6-пропанкарбонову кислоту (ПКК) та її ефір синтезовано за методом, наведеним у [2, 4]. Перебіг реакцій і чистоту синтезованих сполук контролювали тонкошаровою хроматографією (ТШХ) на платівках Merck (Німеччина) в системі розчинників: (А) хлороформ-метанол (9:1), (В) ізопропанол-аміак-вода (7:1:2). Спектри ¹H ЯМР синтезованих речовин реєстрували на спектрометрі «Mercury-400» (Varian, США) у DMSO-d₆ із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. Мас-спектри гібридних сполук записано на спектрометрі «Agilent 1100» (HPLC APC MS) із детекцією позитивних іонів. Температуру плавлення сполук визначали на приладі Боетіуса (Німеччина).

Експериментальна частина.

Нафтиламід 3-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропан-карбонової кислоти (1). До 157,1 мг (1,1 ммол) α-нафтиламіну в 1,5 мл піридину при розмішуванні (на магнітній мішалці) за кімнатної температури додавали 43,6 мкл (0,498 ммол) PCl₃. Через 30 хв до утвореної суспензії вносили 131,1 мг (0,71 ммол) ПКК, суміш гріли при 80 °C упро-

довж 3,5 год, контролюючи процес ТШХ. Реакційну масу випаровували, послідовно додаючи толуол й етанол. Залишок розбавляли водою, сформований осад відфільтровували, промивали розведеною HCl і знову водою до рН 7. Кристалізували з етанолу, попередньо звільнивши від осаду, що не розчинився в гарячому етанолі. Загальний вихід карбоксаміду 1 174,8 мг (79 %). R_f=0,43 (система А). T_{пл} 270-272 °C. Літ. [4] T_{пл} 272-275 °C. C₁₆H₁₄N₄O₃ (310,306). LCMS m/z [M+H⁺] 311,1.

Аміди 3-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропан-карбонової кислоти (2-10) одержано аналогічним способом за дотримання мольного співвідношення реагентів ПКК-PCl₃-амін (1,0:0,7:1,5).

Синтез моно(III)- та ді-N-аміноацил(IV)-похідних о-фенілендіаміну взаємодією ПКК з о-фенілендіаміном. Суміш, яка містила 118,8 мг (1,1 ммол) о-фенілендіаміну (ФДА), 5 мл абсолютного піридину і 44 мкл (0,5 ммол) PCl₃, перемішували за кімнатної температури впродовж 1 год. Потім до неї додали 185 мг (1 ммол) ПКК та продовжили перемішування при 80 °C до закінчення реакції (ТШХ-контроль у системі В). Розчинник відганяли на роторі, додаючи толуол та етанол. Залишок розбавляли водою і відфільтровували осад діацилпохідної IV (R_f=0,76; система В). Після промивання й висушування його кристалізували із суміші етанол-вода.

Вихід продукту IV — 17,1 %. T_{пл} 282-287 °C.

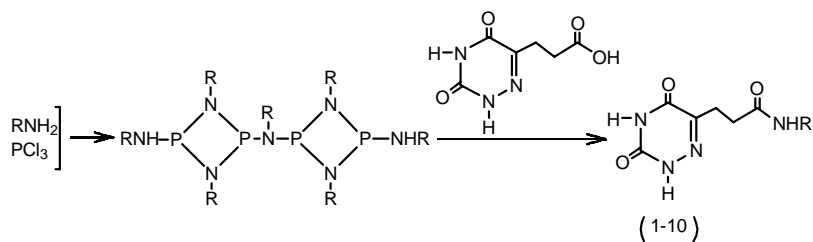


Рис. 1. Схема синтезу ариламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти.

^1H -ЯМР, : 11,995 (м, 2H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 11,834 (м, 2H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 9,283 (т, 2H, $\text{NH}_{\text{амід}}$); 7,544 (м, 2H, $J=4,8$; 4,4 Hz; H-Ar); 7,088 (т, 2H, $J=4,8$; 5,2 Hz; H-Ar); 2,81 (дд, 4H, $J=7,2$; 7,6 Hz; 2CH_2); 2,66 (дд, 4H, $J=7,6$; 7,8 Hz, 2CH_2).

Аналогічно провели реакцію з *n*-ФДА.

Вихід основного продукту реакції — діацилпохідної *n*-ФДА становив 12 %. ($R_f=0,64$; система В). $T_{\text{пл}}$ 360 °C (ДМСО+етанол). ^1H -ЯМР, δ : 12,068 (с, 2H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 11,09 (с, 2H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 9,91 (с, 2H, $\text{NH}_{\text{амід}}$); 7,476 (м, 4H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 2,38 (м, 4H, 2CH_2); 2,10 (м, 2H, 2CH_2).

В аналогічній реакції вихід діацильної похідної *m*-ФДА становив 31,4 %. $T_{\text{пл}}$ 329-333 °C (ДМСО-етанол). $R_f=0,38$ у системі В. ^1H -ЯМР, δ : 11,997 (с, 2H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 11,805 (с, 2H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 9,844 (с, 2H, $\text{NH}_{\text{амід}}$); 7,855 (с, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7,254 (дд, 2H, $J=8,4$, Hz, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7,098 (т, 1H, $J=8,0$; 8,4 Hz, H-Ф); 2,773 (т, 4H, $J=6,4$; 7,2 Hz, 2CH_2); 2,619 (т, 4H, $J=7,2$; 6,4 Hz, 2CH_2).

2-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)етил-бензімідазол (V). До суміші 44,2 мг (0,407 ммол) *o*-фенілендіаміну і 81,2 мг (0,407 ммол) метилового ефіру ПКК додавали 3 мл поліфосфорної кислоти (РРА). Густу суспензію нагрівали впродовж 4-х год при 120-125 °C, контролюючи хід реакції ТШХ. Утворену склоподібну масу розчиняли у воді і нейтралізували розчином 25% аміаку до $\text{pH}=7-8$. Осад відділяли, промивали ретельно гарячою водою, ацетонітрилом та висушували. Вихід продукту циклізації V становив 37,7 мг (36 %). $T_{\text{пл}}$ 331-333 °C після кристалізації з ДМФА- H_2O . $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (257,25). LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 258,1. $R_f=0,28$ (система А). ^1H -ЯМР, δ : 12,234 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{benzimidazole}}$); 12,051 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 11,934 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 7,117 (т, 2H, $J=4,4$ Hz, H-Ph); 7,097 (т, 2H, $J=4,4$ Hz, H-Ph); 3,127 (т, 2H, $J=4,0$ Hz, CH_2); 2,998 (т, 2H, $J=4,0$ Hz, CH_2).

2-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)етил-бензотіазол (VI) одержано

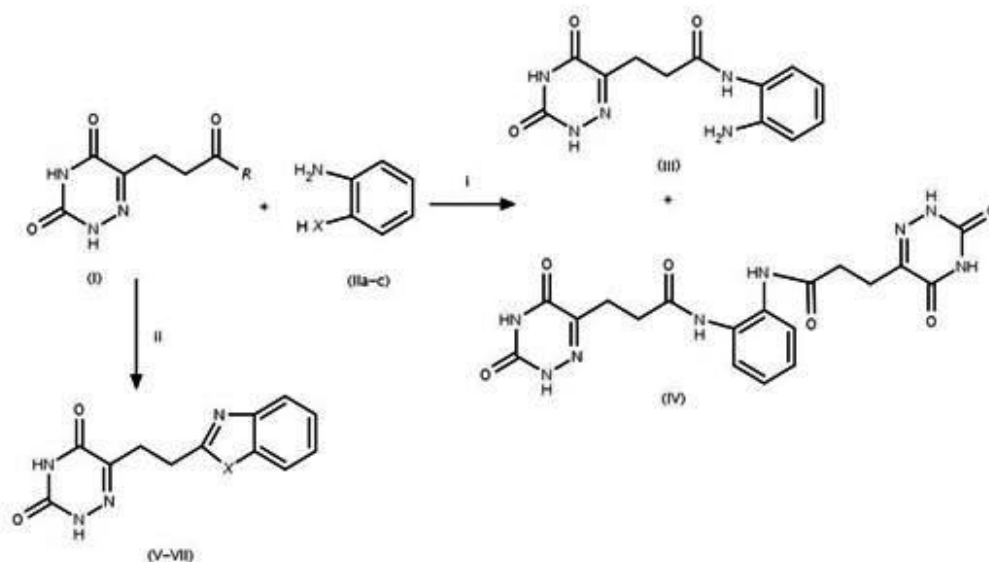
аналогічно з 185 мг (1,0 ммол) ПКК і 117,7 мкл (1,1 ммол) *o*-амінотіофену при нагріванні (130 °C) протягом 7 год. Вихід продукту VI — 23,8 %. $R_f=0,62$ (система А). $T_{\text{пл}}$ 334-340 °C (бутанол-ДМФА, 1:1). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (274,2). LC-MS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 275,1. ^1H -ЯМР, δ : 12,120 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 11,988 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 8,057 (д, 1H, $J=8,0$ Hz, H-Ph); 7,938 (д, 1H, $J=8,0$ Hz, H-Ph); 7,488 (т, 1H, $J=7,6$; 8,0 Hz, H-Ph); 7,409 (т, 1H, $J=7,6$; 8,0 Hz, H-Ph); 3,410 (т, 2H, $J=7,6$; 7,2 Hz, CH_2); 3,027 (т, 2H, $J=7,6$; 6,8 Hz, CH_2).

2-(3,5-діоксо-1,2,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-іл)етил-бензоксазол (VII) одержано як вказувалося вище з 185 мг (1,0 ммол) ПКК і 120 мг (1,1 ммол) *o*-амінофену. Одержано 37,8 % продукту VII. $R_f=0,63$ (система А). $T_{\text{пл}}$ 319-321 °C (етанол+ДМФА). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (258,14). LC-MS m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 259,0. ^1H -ЯМР, δ : 12,020 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 11,902 (с, 1H, $\text{NH}_{\text{triazine}}$); 7,619-7,542 (м, 2H, H-Ph); 7,303 (м, 2H, H-Ph); 3,233 (т, 2H, $J=6,0$; 7,6 Hz, CH_2); 3,066 (т, 2H, $J=6,0$; 7,6 Hz, CH_2).

Результати й обговорення. Розроблений нами спрощений варіант синтезу амідів ПКК [1] через проміжний хлорангідрид кислоти, який без виділення вступав у взаємодію з аміном, часом не давав достатнього виходу карбоксамідів. Синтез за цих умов ускладнювався високою лабільністю утвореного інтермедіату. Тому ми звернули увагу на фосфазометод, який був запропонований для одержання алкіламідів деяких гетероциклів [5].

Як видно зі схеми (рис. 1), за реакцією трьоххлористого фосфору з арил- і гетариламінами спочатку одержують димерні фосфазосполуки, які при взаємодії з кислотою перетворюються у відповідні ацилфосфіт та ариламін з наступним ацилюванням останнього й утворенням очікуваного карбоксаміду.

Нам вдалося за цим методом не тільки покращити вихід раніше синтезованих сполук 1,



де R=OH (I), OCH₃ (Ia), X = NH (IIa, V); S (IIb, VI); O (IIc, VII)

Рис. 2. Схема реакцій ПКК з *o*-заміщеними анілінами. Реагенти й умови синтезу: *i* — PCl₃, Py, 80 °C, 3,5 год; *ii* — PPA, 130 °C, 4-7 год.

2 і 10, а й одержати оригінальні сполуки 3-9. Зазначеним методом також одержано нові похідні ПКК — продукти взаємодії кислоти з *ortho*-, *para*- і *meta*-фенілендіаминами. Проте слід відмітити, що застосування в реакції як складових реагентів фенілендіамінів призвело до утворення складної суміші моно- та діацильованих ПКК фенілендіамінів, незалежно від обраного співвідношення реагентів (схема 2, сполуки III, IV). Виділити з реакційної маси вдалося тільки діациллохідні ПКК, що мали слабку розчинність. Їх було охарактеризовано фізико-хімічними методами.

Водночас при застосуванні поліфосфорної кислоти [7] у реакції ПКК або її ефіру з *o*-ФДА (схема 2), а також з *o*-амінотіофенолом і з *o*-амінофенолом з успіхом проходить гетероциклізація з утворенням нових композицій 1,2,4-триазину із біс-циклічними структурами (сполуки V, VI, VII). Їх біологічне дослідження тільки розпочато.

Синтезовані похідні ПКК — кристалічні, високоплавкі речовини. Вони розчиняються в лугах, а також у різних органічних розчинниках — слабо в спиртах, добре — у діоксані, ДМФ, ДМСО.

Як видно з таблиці 1, спектральні характеристики ариламідів ПКК схожі між собою. Ураховуючи, що амідні протони сполук 1-7 і 10

знаходяться під впливом замісників фенільного ядра, спостерігається суттєве зміщення їхніх сигналів (1 м.ч.) відносно сигналу незаміщеного феніламиду ПКК [2].

Водночас сигнали NH-протонів триазинового кільця всіх ариламідів практично збігаються: вони відділені від ариламідного фрагмента (його π-електронної системи) етиленовим ланцюжком і не зазнають впливу електронних ефектів замісників. Спектральні характеристики біциклічних похідних ПКК (V, VI, VII) мають схожі риси — положення сигналів триазинових NH-протонів у них практично збігаються, як і в діацильованих похідних *o*- і *n*-фенілендіамінів. Проте зсуви амідних протонів в останніх відрізняються на 0,6 м.ч. Найбільше дезекрановані амідні протони у похідної *n*-ФДА, очевидно, внаслідок симетричного розподілу зарядів у молекулі.

Біологічне дослідження ариламідів ПКК.

Протимікробну активність синтезованих сполук досліджували методом двократних серійних розведень у рідкому середовищі, згідно з рекомендаціями Державної фармакопеї України [8].

Для культивування штабів *Candida albicans* використовували середовище Сабуро з різним мікробним навантаженням (10 млн кл/мл і 1 млн кл/мл). Мінімальну інгібувальну кон-

Антикандидозна активність ариламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти *in vitro*

Найменування зразків препарату	МІК мкг/мл Розчинник ДМСО	Навантаження інокуляту мікробних клітин <i>Candida albicans</i> (час інкубації – 72 год.)		МІК мкг/мл Розчинник ДМФА	Навантаження інокуляту мікробних клітин <i>Candida albicans</i> (час інкубації – 24 год.)
	Штам <i>Candida albicans</i> ATC 10231			Штам <i>C. albicans</i> 885/653	
		10 млн клітин	1 млн клітин		1 млн клітин
1. Гідразид ПКК [4]	12,5	+++	+++	17,5	+++
2. ПКК m-CF ₃ -Ph-амід [1]	Нд			17,5	+++
3. ПКК m-F-Ph-амід [1]	Нд			16,0	+++
5. ПКК m-Br-Ph-амід [1]	Нд			16,0	+/-
6. ПКК 3,4-di-ОСН ₃ Ph амід [4]	Нд			15,0	-
7. ПКК Нафтиламід [4]	25,0	-	-	15,0	-
8. ПКК Морфоліламід [2]	12,5	-	-	17,0	-
9. ПКК Бензтіазоліл-Ph-амід	Нд			15,0	-
10. ПКК p-F-Ph-амід [1]	Нд			16,0	-
11. ПКК p-Cl-Ph амід	12,5	+/-	-	Нд	
12. ПКК 2,3-диCl-Ph-амід	12,5	+/-	-	Нд	
13. ПКК 3,5-диCl-Ph-амід	12,5	+/-	-	Нд	
14. ПКК 2,5-диCl-Ph-амід	12,5	+/-	-	Нд	
15. ПКК феніламід [2]	12,5	-	-	17,5	-
Контроль розчинника ДМФА		+++	+++		
Контроль розчинника ДМСО (2 %)					+++
Контроль росту культури		+++	+++		+++

Примітки: «-» — відсутність росту, «+/-» — пригнічення росту культури, «+++» — повноцінний ріст культури, «нд» — не досліджувалися через погану розчинність.

центрацію (МІК) вираховували після інкубації матеріалу протягом 24-72 годин. Як тест-культури використано штам *Candida albicans* ATC 10231, отриманий із музею Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, й еталонний штам *Candida albicans* 885/653 (Лондон), виділений від дітей з інфекційною патологією. До визначення протикандидозної активності було залучено понад 30 амідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти. Речовини розчиняли в ДМСО (димексид) і ДМФА (диметилформамід). Димексид — універсальний розчинник, до якого є чутливими мікози різної етіології, тому в ек-

периментах *in vitro* його концентрація має бути не більша за 1 %. Натомість ДМФА не впливає на життєдіяльність і ріст дріжджоподібних грибів *Candida albicans*.

Результати тестування амідів ПКК надано в мінімальних інгібувальних концентраціях (МІК) на 1 мл поживного середовища в таблиці 2.

Як видно з отриманих даних, зразки металалідфеніламідів ПКК (2, 3, 5), як і її гідразид (1), не виявили антикандидозної дії на обох еталонних штаммах. Дихлорзаміщені в різних позиціях феніламіди (12-14), а також параклорфеніламід (11) фунгіостатично впливають

на ріст штаму *Candida albicans* АТС 10231 у навантаженні інокуляту в 10 млн клітин і фунгіцидно з навантаженням інокуляту в 1 млн клітин (МІК -12,5 мкг/мл). Незаміщені феніламід, нафтиламід і морфоліламід ПКК (**15**, **7**, **8**) виявляють фунгіцидну активність на обох штаммах: *Candida albicans* АТС 10231 при навантаженні інокуляту в 10 та 1 млн кл/мл (МІК -25, 12,5 і 12,5 мкг/мл, відповідно) і *Candida albicans* 885/653 при навантаженні інокуляту 1 млн клітин (МІК -15; 17,0 і 17,5 мкг/мл). Таким чином, активні сполуки показали протикандидозну активність у діапазоні концентрацій 12,5-25,0 мкг/мл. Зазначимо, що міні-

мальна фунгіцидна концентрація відомого антифунгального препарату азольного ряду — дифлюкану (флуконазолу) відносно збудника кандидозів *C. albicans* становила 32 мкг/мл за умов мікробного навантаження — 25×10^3 кл/мл [9]. Порівнюючи цей показник і значення МІК для амідів ПКК, які отримано при значно більшому мікробному навантаженні, можна вважати досліджені сполуки ефективними антикандидозними агентами, які є перспективними для дослідження на тваринних моделях і розроблення їх лікарської форми.

Надійшла в редакцію 23.03.2012 р.

Novel derivatives of 3-[3,5-dioxy-1,2,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazinyl-6]-propionic acid: synthesis and antifungal effect

V.G. Kostina¹, I.V. Alexeeva¹, N.A. Lysenko¹, S.M. Grigorjeva², D.P. Egorov², S.L. Rybalko², A.D. Shved¹

¹ Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Zabolotnogo Str., Kyiv, 03680, Ukraine

² SI «L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of AMS Ukraine»
5, Amosova Str., Kyiv, 03038, Ukraine

Summary. Series of novel aryl- and pyridinylamides of 3-[3,5-dioxy-1,2,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazinyl-6]-propionic acid (TPA) was synthesized. A series of hybrid compounds of 2-[3,5-dioxy-1,2,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazinyl-6]-ethylbenzimidazol-, -thiazol-, -oxazol- was produced via condensation of TPA in presence of polyphosphoric acid with appropriate *o*-amino-, *o*-mercapto- and *o*-hydroxy-aminobenzenes. Anticandidosis activity was found for 10 TPA arylamides within the range between 25.0 and 12.5 mkg/ml. Three arylamides, **7**, **8** & **15**, displayed fungicide effect for two *Candida albicans* strains upon inoculate loading of 1×10^7 cells per 1.0 ml. The results obtained suggest the prospects of the compounds involved for further studies.

Keywords: arylamides of 3-[3,5-dioxy-1,2,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazinyl-6]-propionic acid, synthesis, antifungal activity, *Candida albicans*.

Перелік літератури

1. Алексеева И.В., Пальчиковська Л.Г., Костіна В.Г., Платонов М.О., Павленко Л.В., Лисенко Н.А., Швед А.Д. Поиск новых сполук з антифунгальною дією серед ариламідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти // *Biopolym. Cell.* — 2007. — 23, № 5. — С. 441-448.
2. Алексеева И.В., Пальчиковская Л.И., Харченко С.Н., Башта Е.В., Платонов М.О., Костина В.Г., Усенко Л.С., Лисенко Н.А., Малько В.А. Новые производные 6-азарацила — амиды аз-триазинкарбоновых кислот: синтез и их антимикробная активность // *Biopolym. Cell.* — 2002. — 18, № 3. — С. 237-242.
3. Башта Е.В., Платонов М.О. Фунгістатична активність сполук азапіримідинового ряду по відношенню до мікофлори колосу озимої пшениці // Бюл. Інституту сільськогосподарської мікробіології (ІСГМ). — 2000. — № 7. — С. 90-91.
4. Костіна В.Г., Лисенко Н.А., Алексеева И.В. Синтез амидов 3-(3,5-диоксо-1,2,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазинил-6)пропанкарбонової кислоти // *Укр. хим. журн.* — 2003. — 69, № 2. — С. 112-116.
5. Чернецкий В.П., Власика Н.Я. Аномальне нуклеозиди и родственные соединения XVI. Феназинилпептиды // *Химия гетероцикл. соединений.* — 1970. — № 7. — Р. 989-990.
6. Grimmel H.W., Guenther A., Morgan J.F. Phosphazo compounds and their use in preparing amides // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1946. — 68, № 4. — Р. 539-542.
7. Hein D.W., Alheim R.J., Leavitt J.J. The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkylsubstituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — 79. — Р. 427.
8. Державна фармакопея України — Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» 1-е вид. — Харків: РІЕГ, 2001. — 556 с.
9. Васильева Н.В., Выборнова И.В., Елинов Н.П. Чувствительность *Candida species* к дифлюкану и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro* // *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии.* — 2001. — 2002. — I, № 1. — С. 31.