

УДК: 615.31 + 615.281.9:282

**Ю.М. Максимов, Н.О. Вринчану**

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології АМН України»,  
вул. Єжена Потье, 14, Київ, 03680, Україна*

### **ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НОВИХ СИНТЕТИЧНИХ СПОЛУК**

*У роботі розглядаються дані літератури про дію різних хімічних речовин на мікроорганізми. Підкреслюється, що одним із перспективних шляхів пошуку нових високоєфективних антимікробних препаратів є скринінг речовин синтетичної природи, які раніше самостійно або у складі лікарських засобів такого фармакологічного напрямлення у клінічній практиці не використовувались. У цьому плані великий інтерес викликають похідні аміноадамтану.*

*Ключові слова: хімічні речовини, антибактеріальна та протигрибкова дія.*

Наявна в даний час номенклатура антимікробних препаратів вимагає постійного оновлення, що обумовлено, у першу чергу, зростаючою резистентністю збудників інфекційних захворювань до хіміотерапевтичних засобів. Зараз немає жодного антибіотика, до якого б не виявлялися стійкі штами мікроорганізмів.

Пошук нових антимікробних сполук і препаратів ведеться серед відомих класів речовин із метою одержання більш активних шляхом хімічної модифікації молекул сучасних засобів, комбінації антибіотиків, які широко використовуються у клінічній практиці, серед речовин природного походження. Перспективи розробки і впровадження нових препаратів в аспекті вищезазначених шляхів відображені в роботі [16].

Мета цього огляду – представити сучасний стан проблеми пошуку антимікробних сполук синтетичного походження серед хімічних структур, які в якості діючої речовини не використовуються у сучасних хіміотерапевтичних засобах.

Синтез нових сполук має певні переваги відносно інших підходів до пошуку антимікробних засобів. Це менш витратний шлях, він не потребує ідентифікації діючих речовин у разі встановлення такого виду активності, у протилежність сполукам біологічного походження (рослини, гриби, бактерії тощо), дозволяє отримати значну кількість похідних та ін. Разом із тим на самому початку досліджень він має емпіричний характер, і тільки після вивчення залежності активності від хімічної структури можливий цілеспрямований синтез сполук антимікробної дії.

Нині пошук таких речовин ведеться серед різних хімічних класів у різних країнах, у тому числі і в Україні.

Так, є перспективними представники гетероароматичних поліциклічних речовин, наприклад, сполуки GSQ 2287, – 10547, – 11203 пригнічують життєдіяльність грампозитивних коків, в тому числі і полірезистентних [29, 34]. Вважають, що їх механізм антимікробної дії обумовлений порушенням реплікації ДНК.

Наявність антимікробної активності встановлена у похідних пропіонаміду, зокрема N-гідроокси-3-бутил-3-(2-S-(t-бутоксикарбоніл)–піролідин-1-ілкарбоніл) пропіонамід (VRC-3375), який в умовах *in vitro* та *in vivo* активний щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій [21], можливо, за рахунок значного зниження активності деформілази.

Антимікробна дія виявлена у фенотіазинів [28, 33], ацилполіамінів [18]. Встановлено, що амінобензimidазоли (VRT-125854, VRT-752586) мають широкий спектр активності, в тому числі щодо збудників нозокоміальних інфекцій. Ці речовини вважають першими представниками інгібіторів топоізомерази II бактерій [35].

© **Ю.М. Максимов, Н.О. Вринчану**, 2010

Виражені антибактеріальні властивості виявлені у нового похідного N-форміл-гідроксид-аміну – сполуки ВВ-3497 [23]. Вона пригнічує ріст грампозитивних коків, включаючи метицилінрезистентні *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилінрезистентні *Enterococcus faecalis*, а також грамнегативні бактерії. Мінімальна пригнічуюча концентрація (МПК) цієї сполуки складає від 0,125 мкг/мл для *E.coli* до 32 мкг/мл для *E. faecalis*. Як і у випадку похідних пропіонаміду, її механізм дії пов'язується із пригніченням деформілази бактерій.

За рівнем та спектром антимікробної активності перспективними є поліфторалкіл-N-арилкарбамати [14], 5-(4-метилбензил)-2-бензиліден-гідразоно-3-фурфуріл-4-тіазолідинон [15], аміді N-5-бромантранилової кислоти [6], заміщені аміді та гідразиди дикарбонових кислот [9]. Останні інгібують ріст та розмноження не тільки бактерій та грибів, але й паразитів.

Встановлена антибактеріальна дія (на грампозитивні та грамнегативні бактерії) у анабазиновій, піперидиновій солі N-піперидилдитіокарбамінової кислоти, похідних морфолілдитіокарбамінової кислоти [1], МПК котрих становить 2 – 4 мкг/мл, а також у 3-(4-морфолілбутил)-6-(3-етил-4-метиланіліно) урацилу [41].

Похідні хіноксаліну вже давно використовуються як антибактеріальні засоби (хіноксидин, диоксидин) із широким спектром дії. Нині такі властивості виявлені і у похідних нафтохінону, зокрема у сполуки 2-бензенсульфініл-(1, 4)-нафтохінону [22].

Встановлено, що бензиліденроданіни є новою групою інгібіторів UDP – MurNac/1-Алалігази, які селективно впливають на процес формування бактеріальної стінки MRSA [37]. Деякі 5-бензиліден-2-4-тіазолідиніони також виявляють високу активність щодо *E.fecalis*, *Streptococcus pneumoniae* тощо, причому гетероатом у положенні 1 п'ятичленного кільця є необхідним для реалізації антибактеріального ефекту [30].

Проводиться пошук нових сполук з антимікробною активністю серед похідних 4-тіазолідону. В умовах *in vitro* 33 з 134 сполук цього класу пригнічують ріст та розмноження клінічних ізолятів *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* та ін. [10]. Виділені хімічні фрагменти, які критично впливають на реалізацію антибактеріального ефекту [8].

Знайдені хімічні сполуки, які інгібують ферменти біосинтезу ЛПС мікробних клітин, наприклад, синтетази 8-фосфат-3-дезоксид-Д-манно-2-октулосонієвої кислоти. Показано, що інгібітори цієї синтетази порушують ріст, в першу чергу, грамнегативних бактерій [25].

Скринінгові експерименти довели, що похідні фенилазетедину ефективні проти *E.coli*, але не діють на *Paeruginosa* та *Bacillus subtilis* [39].

Досліджувались антимікробні властивості 6-ацил-3-тіазолінометил-2 (3Н) – бензоксазолонів щодо грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*. Серед цього класу сполук знайдені речовини, які пригнічують ріст досліджуваних бактерій, а деякі з них проявляли антифунгальну активність при концентрації 2,5 – 12,5 мкг/мл [26]. Доречно підкреслити, що 2 (3Н) – бензоксазоли та їх 3-метил, 3-етил, 3-гідроксietил похідні мають широкий спектр біологічної активності (протизапальну, протисудомну, анальгетичну, антипіретичну).

Досліджується біологічна активність піразолів та піридазинів, в тому числі й антимікробна дія [12]. Зокрема показано, що в ряду 4 - арилазо-3-піразолкарбонових кислот та їх ефірів є сполуки, які пригнічують ріст та розмноження *S.aureus*, *E.coli* М 17 - МПК 3,9 - 500 мкг/мл та 7,8 - 500 мкг/мл, відповідно.

Значна увага в аспекті пошуку антимікробних речовин приділяється похідним адамантану, оскільки вони проявляють широкий спектр біологічної активності (анальгетичну, протизапальну, імуномодулюючу, психотропну, антивірусну та ін.). Так, антигрибкова дія зареєстрована у 1-(2-хлор-3,4-диметоксибензиліден) аміноадмантану [20], N-1-адмантилмалеїміду, адмантилпірімідинів [40]. Антибактеріальна активність притаманна адмантанфталімідам, зокрема, 4-(адмантан-1-ілметоксикарбоніл)-N-(2-аланіл) фталіміду – МПК щодо *S.aureus* становить 0,02 – 0,05 мкг/мл [38]; антимікробну дію виявляє N-гераніл-N'-(2-адмантил)етан-1,2-діамін [32].

Наші дослідження серед багатьох похідних аміноадамтану дозволили встановити виражені протимікробні властивості у речовини 4-адамантил-1-(1-амінобутил) бензолу [3–5]. Вона проявляє антифунгальні (МПК 0,6–2,5 мкг/мл) та антибактеріальні (МПК 2,5–10 мкг/мл) властивості, в тому числі щодо клінічних ізолятів. Показана доцільність розробки на основі цієї сполуки препарату для місцевого використання. Досі в світовій медичній практиці антимікробні засоби з похідними адамантану в якості діючої речовини відсутні.

Зараз в клінічній практиці застосовується ряд препаратів, створених на основі ПАР – поверхнево-активних речовин (етоній, декамін, декаметоксин тощо), які призводять до загибелі клітини грампозитивних бактерій, а також грибів. Антимікробні властивості цього класу хімічних речовин ще далеко не вичерпані, однак відомо, що вони проявляють досить значні токсичні ефекти. Тому продовжується пошук потенційних засобів серед четвертинних амонієвих сполук – представників катіонних детергентів, які б поряд із високою специфічною дією були менш токсичними. В цьому плані увагу привертають алкілкарбоксиметиламоній стильбенів, четвертинні амонієві сполуки з довголанцюговими та оксиетильними радикалами, які мають певну антимікробну активність, особливо щодо грампозитивних бактерій [13]. На основі ПАР створено ряд сучасних дезінфікуючих засобів (дезоформ, дескотон форте, лізоформін 3000 та ін.), але нові препарати, придатні для лікування людей з інфекційною патологією, в медичну практику ще не впроваджені.

Враховуючи ситуацію з розповсюдженням туберкульозу, особливу увагу привертають дослідження нових хімічних речовин на наявність антимікобактерійної дії. Така активність виявлена у  $\beta$ -N-(4-метоксибензоіл) та  $\beta$ -N-(3-нітробензоіл) гідразидів ароілпіровиноградних кислот [7], триазенових похідних N-карбаматів. МПК останніх стосовно *M. tuberculosis* та *M. lufu* становить 3,6 мкг/мл та 25 мкг/мл, відповідно [2]. Вказана активність притаманна похідним 9-арил-, 9-арилсульфонил- та 9-бензил-6-(2-фурил) пуринам, зокрема 2-хлор-6-(2-фурил)-9-(4-метоксифенілметил)-9Н-пурину [17], МПК котрого дорівнює 39 мкг/мл, похідним гомопіперазинів (сполука SQ-778) та бензилпіперазинів (сполука SQ-786) [19].

В Японії на основі похідного нітро-дигідро-імідазооксазолу розробляється препарат ОРС - 67683 - інгібітор біосинтезу міколевої кислоти з виразною активністю відносно *M. tuberculosis*, в тому числі й до полірезистентних штамів [36]. Його МПК щодо цього збудника дорівнює 0,006–0,024 мкг/мл. В концентрації 0,1 мкг/мл препарат проявляє таку ж активність, що і рифампіцин в концентрації 3 мкг/мл. Можна вважати, що впровадження такого засобу в клінічну практику дозволить значно підвищити ефективність лікування туберкульозу.

Представлені вище дані свідчать, що зараз ведеться інтенсивний пошук нових сполук з антимікробною активністю серед різноманітних хімічних класів. Отримані результати дозволяють стверджувати, що такий шлях пошуків у цілому перспективний і може привести до розробки принципово нових синтетичних препаратів. Однак на сьогодні ще жодна сполука самостійно або в складі комбінованого антимікробного засобу в клінічну практику не впроваджена. В найближчий час, на нашу думку, можлива поява препарату на основі похідного адамантану з широким спектром активності (антибактеріальна, антифунгальна) та протитуберкульозного засобу на основі похідного нітро-дигідро-імідазооксазолу [36].

Необхідно підкреслити, що незважаючи на нагальну потребу у нових антимікробних засобах, обумовлену появою резистентних штамів мікроорганізмів до сучасних хіміотерапевтичних препаратів, розробка лікарських форм та впровадження їх в клінічну практику вкрай недостатні. Це стосується не тільки синтетичних сполук, а й речовин біологічного та напівсинтетичного походження.

В останні роки кількість впроваджених в медичну практику антимікробних засобів не тільки не підвищується, а навіть зменшується. Так, згідно з даними IDSA (США), з 506 препаратів, які знаходяться на стадії розробки у цій країні, тільки 5 є антибіотиками. За останні 6 років тільки 10 таких засобів були схвалені до використання, з них тільки 2 препарати є оригінальними. У 2002 р. серед 9 впроваджених засобів не було жодного антибіотика [31].

Таким чином, не дивлячись на значну потребу, фармацевтичні фірми знизили розробку нових антимікробних засобів. Така ситуація цілком зрозуміла, оскільки антибіотики мають невисоку рентабельність внаслідок швидкого терапевтичного ефекту (використовуються лише декілька діб), а розробка та впровадження в практику потребує значних коштів та великого проміжку часу (до 10 років і більше). Ця проблема потребує державного втручання та цілеспрямованого фінансування наукових досліджень, направлених на пошук нових антимікробних засобів, в тому числі і в Україні. Доречно нагадати, що в США щорічно витрачається 7-9 млрд дол. на пошук нових хімічних речовин із різними видами фармакологічної активності [11].

За останні 10 років в нашій країні в лікувальну практику не впроваджено жодного препарату на основі сполук синтетичного походження з високим рівнем специфічної дії.

У 2001 р. ЄС розробив «Загальну стратегію проти антимікробної резистентності» («Community strategy against antimicrobial resistance» [27]). В рамках цієї стратегії у 2002 р. стартувала «6 Каркасна програма» («6<sup>th</sup> Framework programme») із загальним бюджетом 17,5 біліонів € [24]. Згідно з цією програмою, перспективними шляхами пошуку нових антимікробних речовин є подальший скринінг природних продуктів та модифікація «старих» хімічних структур.

З нашого погляду, більш оптимальний шлях – скринінг речовин синтетичної природи, які раніше самостійно або в складі препаратів як антимікробні не використовувалися.

**Ю.Н. Максимов, Н.А. Врынчану**

Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины»,  
ул. Эжена Потье, 14, Киев, 03680, Украина

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

### **Резюме**

В работе рассматриваются данные литературы о действии различных химических веществ на микроорганизмы. Подчеркивается, что одним из перспективных путей поиска новых высокоэффективных антимикробных препаратов есть скрининг веществ синтетической природы, которые раньше самостоятельно или в составе лекарственных средств такой фармакологической направленности в клинической практике не использовались.

Ключевые слова: *химические вещества, антибактериальное и противогрибковое действие.*

**Yu.N. Maksimov, N.A. Vrynchanu**

State Institution Institute of Pharmacology and Toxicology

## **PROSPECTS OF ANTIMICROBIAL DRUGS DEVELOPMENT ON THE BASIS OF NEW SYNTHETIC SUBSTANCES**

### **S u m m a r y**

The literature data concerning different chemical substances effects on microorganisms is considered in this paper. Synthetic substances screening is one of the promising ways of searching for new highly effective antimicrobial drugs. Previously those synthetic substances were not used in the clinical practice separately or in combinations as pharmacological products.

The paper is presented in Ukrainian.

**Key words:** Chemical substances, antibacterial and antifungal activity.

**The authors' address:** N.A. Vrynchanu, [Maksimov Yu.N.] SI Institute of Pharmacology and Toxicology; 14 Eugene Potie St., Kyiv, 03057, Ukraine.

1. Бейкенова Г.Г., Абдулина Г.А., Газалиев А.М., Фазимов С.Д. Синтез и антимикробная активность дитиокарбаматов анабазина, пиперидина и морфина // Хим.-фарм. журнал. – 2004. – **38**, № 1. – С. 19–20.
2. Великородов А.В., Ирляпова Н.Г., Даудова А.Д. Синтез и антимикробная активность триазеновых производных N-арилкарбаматов // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – **39**, № 3. – С. 21–22.
3. Врынчану Н.А., Покас Е.В., Максимов Ю.Н. Антифунгальное действие 4-адамантил-1-(1-аминобутил) бензола в отношении клинических штаммов грибов // Журн. инфекц. патологии. – 2003. – **10**, № 4. – С. 33–34.
4. Врынчану Н.О., Максимов Ю.М. Генералізована інфекція. Антимікробна активність нового похідного аміноадамтану // Медицина сьогодні і завтра. – 2004. – № 4. – С. 48–50.
5. Даниленко Г.І. Шапіро А.В., Максимов Ю.М. та ін. Вивчення антимікробної дії сполуки 4-адамантил-1-(1-аминобутил) бензол // Ліки. – 2002. – № 1 – 2. – С. 37–39.
6. Долженко-Подгезерцева А.В., Новикова В.В., Коркодинова Л., Одегова Т.Ф. Синтез и противомикробная активность амидов N-ацил-5-бромантраиловой кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – **39**, № 1. – С. 17–18.
7. Зверева О.В., Милютин А.В., Бобровская О.В., Одегова Г.Ф. Синтез и антимикробная активность β-бензоилгидразидов 4-акрил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутиновых (ароилпировиноградных) кислот // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – **39**, № 3. – С. 21–22.
8. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспектива. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 105 с.
9. Козьминна В.О. Синтез и биологическая активность замещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – **40**, № 1. – С. 9–17.
10. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Куцік Р.В., Атаманюк Д.В., Семенців Г.М. Синтез та вивчення антимікробної активності похідних азолідону з 2-(2-хлорбензилокси)-5-нітрофенільним фрагментом в молекулах // Фармац. журнал. – 2003. – № 2. – С. 52–56.
11. Мазур И., Беленичев И. К вопросу создания препаратов нейропротекторного действия // Вісник фармакол. та фармац. – 2006. – № 4. – С. 28–31.
12. Пименова Е.В., Воронина Э.В. Противомикробная активность пиразолов и пиридазинов – продуктов взаимодействия 4-арил-3-арилгидразоно-2, 4-диоксобутановых кислот и их эфиров с гидразинами // Хим.-фарм. журнал. – 2001. – **35**, № 11. – С. 18–25.
13. Проданчук М. Г., Мудрий І.В., Калашиников А.А. Поверхнево-активні речовини: токсиколого-гігієнічні та мікробіологічні аспекти. – Київ: «Медицина України», 2006. – 223 с.
14. Студнев Ю.Н., Фроловский В.А., Кинаш О.Ф., Столяров В.П. Синтез и бактерицидная активность полифторалкилкарбаматов // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – **40**, № 2. – С. 17–19.
15. Цялковский В.М., Куцік Р.В., Матійчук В.С. и др. Синтез и антимикробная активность 5-(R'-бензил)-2-(R'-бензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинонов // Хим.-фарм. журнал. – 2005. – **39**, № 5. – С. 20–22.
16. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов // Инф. и антимикроб. терапия. – 2002. – **4**, № 2. – С. 24–30.
17. Bakkestuen A., Gundersen L.L., Utenova B. Synthesis, biological activity and SAR of antimicrobial 9-aryl-, 9-arylsulfonyl-, and 9-benzyl-6-(2-furyl) purines // J. Med. Chem. – 2005. – **48**, N 7. – P. 2710–2723.
18. Balakrishna R., Wood S., Nguyen T. et al. Structural correlates of antibacterial and membrane-permeabilizing activities in acylpolyamines // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2006. – **50**, N 3. – P. 852–861.
19. Bogatcheva E., Hanrahan C., Niconenko B. et al. Identification of new diamine scaffolds with activity against mycobacterium tuberculosis // J. Med. Chem. – 2006. – **49**, N 11. – P. 3045–3048.
20. Calis U., Yarim M., Koksall M., Ozalp M. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some new adamantane derivatives // Arzneimittelforschung. – 2002. – **52**, N 10. – P. 778–781.
21. Chen D., Hackbarth G., Ni J. et al. Peptide deformylase inhibitors as antibacterial agents: identification of VRC 3375, a praline-3-alkylsuccinyl hydroxamate derivative, by using and integrated combinatorial and medicinal chemistry approach // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2004. – **48**, N 1. – P. 250–261.
22. Ciacometti A., Cirioni O., Kamysz W. et al. In vitro activity of the histanin derivative P-113 against multidrug-resistant pathogens responsible for pneumonia in immunocompromised patients // Antimicrob. Agents and Chemotherapy. – 2005. – **49**, N 3. – P. 1249–1252.

23. *Clements O., Beckett P., Brown A. et al.* Antibiotic activity and characterization of BB-3497, a novel peptide deformylase inhibitor // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 2001. – **45**, N 2. – P. 563–570.
24. *Cornaglia G., Lonnoth A., Struelens M.* Report from the European Conference on the role of research in combating antibiotic resistance // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – **10**, N 5. – P. 473–497.
25. *Coutrot Ph. et al.* Investigation of new potent. KDO-9-phosphate synthetase inhibitors // *Biorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – **9**, N 7. – P. 949–952.
26. *Errol D.D., Aytimir M.D., Yul N.* Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2(3H) – benzoxazolone derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 1995. – **30**. – P. 521–524.
27. *European commission.* Communication from the Commission on a community strategy against antimicrobial resistance. – Brussels: Commission of the European communities, 2001. Available at:<http://www.europa.eu.int>.
28. *Ford J., Prozialek W., Hait W.* Structural features determining activity of phenothiazines and related drugs for inhibition of cell growth and reversal of multidrug resistance // *Molecular pharmacology.* – 1989. – **35**, N 1. – P. 105–115.
29. *Gross M., Burli R., Jones P. et al.* Pharmacology of novel heteroaromatic polycycle antibacterials // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 2003. – **47**, N 11. – P. 3448–3457.
30. *Heerdiny D.A. et al.* New benzylidenethiazolidinediones as antibacterial agents // *Bioorganic. Med.Chem. Lett.* – 2003. – N 13. – P. 3771–3773.
31. <http://www.antibiotic.ru>.
32. *Jia L., Noker P., Coward L., Gorman G. et al.* Interspecies pharmacokinetics and in vitro metabolism of SQ 109 // *British J. pharm.* – 2006. – **147**, N 5. – P. 476–485.
33. *Kaatz G., Moudga V., Seo S., Kristiansen J.* Phenothiazines and thioxanthenes inhibit multidrug efflux pump activity in *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 2003. – **47**, N 2. – P. 719–726.
34. *Kopka M., Yoon C.,Goodsell D. et al.* The molecular origin of DNA-drug specificity in netropsin and distamycin // *PNAS.* – 1985. – **82**, N 5. – P. 1376–1380.
35. *Mani N., Gross C., Parsons J. et al.* In vitro characterization of the antibacterial spectrum of novel bacterial type. Topoisomerase inhibitors of the aminobenzimidazole class // *Antimicrob. Agents and Chemotherapy.* – 2006. – **50**, N 4. – P. 1228–1237.
36. *Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige et al.* OPC-67683, a nitro-dihydroimidazoazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // *Plos. Med.* 3 (11):e 466 DOI:10.1371 / J. pmed. 0030466.
37. *Mui Mui Sim et al.* Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuraneate / l-alanine ligase // *Biorganic. Med. Chem. Lett.* – 2002. N 12. – P. 697–699.
38. *Olson S., Aster S., Brown K.* Adamantyl triazoles as selective inhibitors of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type // *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* – 2005. – N 15. – P. 4359–4362.
39. *Sharma Pratibna, Indapurkar Priti, Mandeoi Anupam.* Antibacterial screening of N-arylamino-3-chloro-4-(4-dimethylamino) phenyl-azetidin-2-ones // *Indian. J. Pharm. Sci.* – 1998. – **60**, N 3. – P. 128–131.
40. *Wang J., Wang S., Lee C. et al.* In vitro antitumor and antimicrobial activities of N-substituents of mabeimide by adamantane and diamantine // *J. Chemother.* – 1997. – **43**, N 3. – P. 182–189.
41. *Zhi C., Long Z., Manikowski A. et al.* Synthesis and antibacterial activity of 3-substituted-6-(3-ethyl-4-methylanilino) uracils // *J. Med. Chem.* – 2005. – **48**, N 48. – P.7063–7074.

Отримано 17.01.2008