



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **162754** (13) **U**
(51) МПК (2026.01)

C07C 39/205 (2006.01)

C07C 243/22 (2006.01)

C07C 251/86 (2006.01)

A01P 1/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2025 01006**

(22) Дата подання заявки: **07.03.2025**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **23.04.2026**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **22.04.2026, Бюл.№ 16**

(72) Винахідник(и):
**Тарнавський Сергій Степанович (UA),
Лукашов Сергій Степанович (UA),
Ярмолюк Сергій Миколайович (UA),
Бджола Володимир Григорович (UA),
Демченко Анатолій Михайлович (UA),
Матюшок Віктор Іванович (UA)**

(73) Володілець (володільці):
**ІНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ І
ГЕНЕТИКИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ,
вул. Заболотного, 150, м. Київ, 03143 (UA),
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-
СЕРВІСНА ФІРМА "ОТАВА",
вул. Борщагівська, 117/125, кв. 79, м. Київ,
03056 (UA)**

(74) Представник:
Солдаткіна Ірина Арнольдівна

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ N-(АРИЛ АБО АРАЛКІЛ)-ПІРОЛ-2,5-ДІОНУ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ
ПРОТИГРИБКОВІ ВЛАСТИВОСТІ ЩОДО CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS ТА CANDIDA ALBICANS**

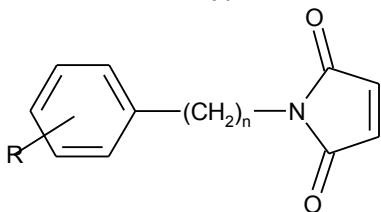
(57) Реферат:

Спосіб одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону, які проявляють протигрибкові властивості щодо *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans*, у якому кип'ятять еквімолярні кількості фуран-2,5-діону та відповідного аміну в розчині оцтової кислоти 8 годин. Реакційну суміш охолоджують, додають водний розчин бікарбонату натрію, осад, що утворився. Відфільтровують, сушать.

UA 162754 U

UA 162754 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до способу одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону, що проявляють протигрибкові властивості щодо *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans*



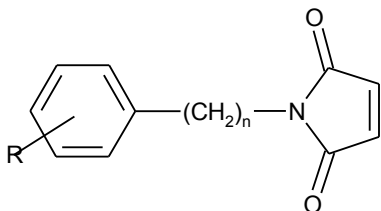
де R = -NO₂, CH₃, OCF₃, COOCH₃, COOCH₂CH₂CH₃, -OCH₂O-, N-морфоліно; n = 0, 1 і можуть бути використані як фармацевтичні агенти для лікування мікозів, викликаних цими патогенами.

Найпоширенішим препаратом, що застосовується для терапії захворювань, викликаних *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans* на сьогоднішній день є амфотерицин В [1]. Цей препарат являє собою полієновий протигрибковий засіб, який використовується для лікування важких грибкових інфекцій. До інших сполук, які застосовуються в боротьбі з *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans* належать триазолі [2-3], ехінокандини [4] та похідні піримідинів, такі як флуцитозин [1]. Однак, оскільки проблема резистентності до антигрибкових препаратів набуває все більшої актуальності, розробка нових нетоксичних препаратів, що мають протигрибкові властивості є надзвичайно актуальною [5-6].

На сьогодні невідомі способи одержання біологічно активних сполук з протигрибковою активністю щодо *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans* серед похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону [7].

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб одержання нових біологічно активних похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону, які б мали протигрибкову активність щодо *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans*.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону, які проявляють протигрибкові властивості щодо *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans*:



де R = -NO₂, CH₃, OCF₃, COOCH₃, COOCH₂CH₂CH₃, -OCH₂O-, N-морфоліно; n = 0, 1

у якому кип'ятять еквімолярні кількості фуран-2,5-діону та відповідного ароматичного аміну в розчині оцтової кислоти 8 годин, реакційну суміш охолоджують, додають водний розчин бікарбонату натрію, осад, що утворився, відфільтровують, сушать.

Як нові біологічно активні сполуки запропоновано N-(2-нітро-4-метилфеніл)пірол-2,5-діон, N-(4-морфолінофеніл)пірол-2,5-діон, 4-трифторо-метоксифеніл)пірол-2,5-діон, N-(2-карбометоксифеніл)пірол-2,5-діон, N-(4-карбометоксифеніл)пірол-2,5-діон, N-(4-карбопропоксибензил)пірол-2,5-діон та N-(3,4-метилендіоксибензил)пірол-2,5-діон, ефективність яких підтверджено експериментально. В табл. 1 наведено дані антигрибкової активності заявлених сполук відносно до найбільш активних фунгіцидів проти грибкових штамів *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans*: амфотерицину В, флуконазолу, кетаконазолу та каспофунгіну, які були проведені за Програмою антимікробного скринінгу (The Community for Open Antimicrobial Drug Discovery, CO-ADD) та в Інституті молекулярної біонауки Університету Квінсленда, Австралія (Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, Brisbane, Queensland 4072, Australia).

Ефективність зазначених сполук виражали показником МІК, який визначали в досліді in vitro при дії сполук, що заявляються. Проведені дослідження виявили високу активність заявлених сполук до *Candida albicans* та *Cryptococcus neoformans* (результати наведені в табл. 1).

Відповідно до табл. 1, сполука 3, що одержана у способі, що запропонований перевищує ефективність за показником МІК щодо *Candida albicans* та *Cryptococcus neoformans* порівняно з Амфотерицином В у 1,5 та 3 рази, відповідно, а порівняно з Флуконазолом - у 1,25 та 16 разів

щодо, відповідно, *Candida albicans* та *Cryptococcus neoformans*, а порівняно з Кетоконазолом - у 1,25 та 4 рази щодо, відповідно, *Candida albicans* та *Cryptococcus neoformans*.

Таблиця 1

Мінімальна інгібувальна концентрація (мкг/мл) похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону 1-7 відносно до *Candida albicans* та *Cryptococcus neoformans* та препаратів порівняння

№	Шифр сполуки	МІК щодо <i>C. albicans</i> (мкг/мл)	МІК щодо <i>C. neoformans</i> (мкг/мл)
1	1	32	2
2	2	32	4
3	3	1	0,5
4	4	4	8
5	5	4	≤0,25
6	6	8	1
7	7	4	0,5
8	Амфотерицин В	1,56	1,56
9	Флуконазол	-	8
10	Кетоконазол	-	2
11	Каспофунгін	-	8

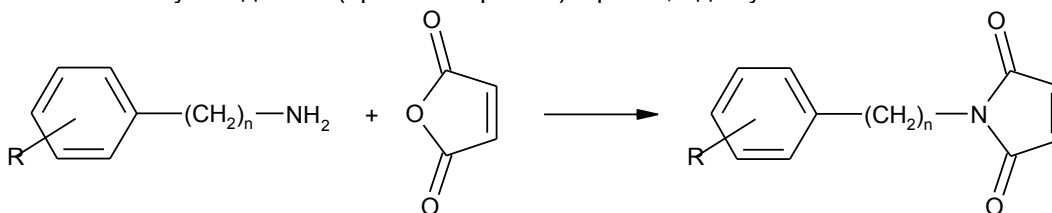
5 Відповідно до табл. 1, сполука 5, перевищує ефективність за показником МІК щодо *Cryptococcus neoformans* порівняно з Амфотерицином В у 6,3 рази, а порівняно з Флуконазолом та Каспофунгіном - у 32 рази, а порівняно з Кетоконазолом - у 8 разів.

10 Відповідно до табл. 1, сполука 6, перевищує ефективність за показником МІК щодо *Cryptococcus neoformans* порівняно з Амфотерицином В у 1,5 рази, а порівняно з Флуконазолом та Каспофунгіном - у 8 разів, а порівняно з Кетоконазолом - у 2 рази.

Відповідно до табл. 1, сполука 7, перевищує ефективність за показником МІК щодо *Cryptococcus neoformans* порівняно з Амфотерицином В у 3 рази, а порівняно з Флуконазолом та Каспофунгіном - у 16 разів, а порівняно з Кетоконазолом - у 4 рази.

15 Запропонований спосіб одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону при якому еквімолярні кількості фуран-2,5-діону та відповідного аміну кип'ятять в розчині оцтової кислоти 8 годин. Реакційну суміш охолоджують, додають водний розчин бікарбонату натрію, осад, що утворився, відфільтровують, сушать.

Схема синтезу похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону:



20 де R=NO₂, CH₃, OCF₃, COOCH₃, COOCH₂CH₂CH₃, -OCH₂O-, N-морфоліно; n=0, 1

Приклади конкретного виконання.

Структуру синтезованих речовин встановлювали за допомогою мас-спектроскопії та спектрів ¹H-ЯМР, записаних у ДМСО-D₆ на приладі "Varian Mercury VRX-400" з робочою частотою 400 МГц і внутрішнім стандартом - ТМС.

25 Приклад 1.

30 Синтез N-(2-нітро-4-іетилфеніл)пірол-2,5-діону (1). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,52 г (0,01 моль) 2-нітро-4-метиланаліну. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 83 %; оранжеві кристали; Тпл. 142-143 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,22 (s, 2H). LC-MS m/z 233,2 [M]⁺.

Приклад 2.

35 Синтез N-(4-морфолінофеніл)пірол-2,5-діону (2). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,78 г (0,01 моль) 4-морфоліноаналіну. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та

охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 81 %; світло-коричневі кристали; Тпл. 211-212 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,15 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,02 (d, J=8,1 Hz, 2H). LC-MS m/z 259,3 [M]⁺.

5 Приклад 3.

Синтез N-(4-трифторометоксифеніл)пірол-2,5-діону (3). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,77 г (0,01 моль) 4-трифторметоксіаналіну. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 88 %; білі кристали; Тпл. 68-69 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО), δ 7,55 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H). LC-MS m/z 258,2 [M]⁺.

Приклад 4.

15 Синтез метил 2-(2,5-діоксопірол-1-іл)бензоату (4). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,51 г (0,01 моль) метилового естеру антранілової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 74 %; білі кристали; Тпл. 111-112 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 7,22 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). LC-MS m/z 232,3 [M]⁺.

Приклад 5.

25 Синтез метил 4-[(2,5-діоксопірол-1-іл)метил]бензоату (5). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,65 г (0,01 моль) 4-карбоксиметилбензиламіну. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з води. Вихід 76 %; світло-жовті кристали; Тпл. 135-136 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО), δ 7,91 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). LC-MS m/z 246,2 [M]⁺.

Приклад 6.

30 Синтез пропіл 4-[(2,5-діоксопірол-1-іл)метил]бензоату (6). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,93 г (0,01 моль) 4-карбоксиметилбензиламіну. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з води. Вихід 73 %; світло-жовті кристали; Тпл. 137-138 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО), δ 7,91 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,20 (t, J=7,2 Hz, 2H), 1,69 (q, J=7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS m/z 274,3 [M]⁺.

Приклад 7.

40 Синтез 1-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)пірол-2,5-діону (7). До розчину 0,97 г (0,01 моль) фуран-2,5-діону в 20 мл оцтової кислоти при перемішуванні додавали розчин 1,51 г (0,01 моль) 3,4-метилендіоксибензиламіну. Реакційну суміш кип'ятили з зворотнім холодильником протягом 8 годин та охолоджували до 20 °С. Додавали 150 мл 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Очищали кристалізацією з пропанолу-2. Вихід 77 %; світло-коричневі кристали; Тпл. 52,8-53,9 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО), δ 7,06 (s, 2H), 6,84 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,49 (s, 2H). LC-MS m/z 232,2 [M]⁺.

Приклад 8.

Дослідження протигрибкової активності.

50 Сполуки розводили в ДМСО до кінцевої концентрації 32 мкг/мл. Після цього сполуки послідовно розводили, зменшуючи концентрацію вдвічі загалом до 8 разів. Тестування здійснювали у 384-лункових мікропланшетах. Кожну концентрацію сполуки тестували у двох повторях. Кінцева концентрація ДМСО в зразках не перевищувала 0,5 %.

У дослідженні використовували еталонний штам CLSI *Candida albicans* (ATCC 90028) і штам H99 *Cryptococcus neoformans* (ATCC 208821). Гриби культивували в дріжджовому екстракті пептон декстрази (YPD) протягом 3 днів при температурі 30 °С. Для створення суспензії дріжджів було відібрано п'ять колоній, їх щільність була відрегульована до діапазону від 1×10⁶ до 5×10⁶ КУО/мл спираючись на вимірювання оптичної густини при 530 нм (OD530). Після цього суспензію розводили і додавали в кожен лунку, що містили досліджувані сполуки. В результаті кінцева щільність суспензії клітин грибів складала 2,5×10³ КУО/мл, а загальним об'єм - 50 мкл на лунку. Закриті планшети інкубували при температурі 35 °С протягом 36 годин без

струшування. Для оцінки інгібування росту *C. albicans*, вимірювали поглинання при 630 нм (OD₆₃₀), тоді як для *C. neoformans* вимірювали різницю в поглинанні між 600 і 570 нм (OD₆₀₀-570). Вимірювання проводили після додавання резазурину в кінцевій концентрації 0,001 % та інкубації зразків при 35 °C протягом 2 годин. Щоб визначити відсоток пригнічення росту для кожної лунки, негативний контроль (лише середовище) і позитивний контроль (гриби без інгібіторів) поміщали в один планшет. Розрахунок проводили на основі порівняння із цими контролями. Мінімальна інгібувальна концентрація (MIK) була визначена як найнижча концентрація, при якій спостерігалось повне пригнічення росту. Значення MIK для відповідних сполук та стандартних речовин наведено в таблиці 1.

Визначення цитотоксичності

Визначення цитотоксичності (або виживання клітин) проводилось на клітинній лінії HEK293. Для цього клітини висівали в 384-лункові плати зі сполуками. Кінцева щільність клітин в одній лунці становила 5000 клітин/лунку в об'ємі 50 мкл. Кількість клітин визначали вручну за допомогою гемоцитометра Нойбауера. Клітини вирощували в поживному середовищі ДМЕМ з 10 % ембріональної сироватки великої рогатої худоби протягом 20 год. при температурі 37 °C в термостаті з подачею CO₂ (5 %).

Цитотоксичність визначали за показниками флуоресценції (довжина хвилі збудження: 560/10 нм, хвилі випромінювання - 590/10 нм (F560/590)) після додавання резазурину (фінальна концентрація 2,3 мкг/мл) та після інкубації протягом 3 год. при температурі 37 °C в термостаті з подачею CO₂ (5 %). Вимірювання проводили на платковому рідері Tecan M1000 Promonochromator з використанням автоматичного розрахунку підсилення. CC₅₀ (концентрація сполуки при 50 % цитотоксичності) розраховувалось графічно.

Побудова кривої здійснювалось протоколом Pipeline Pilot's "dose-response component". Максимальний відсоток цитотоксичності визначається як D_{Max}. Значення зі знаком > вказує на відсутність активності (низьке значення D_{Max}) або зразки зі значеннями CC₅₀ вище максимальної тестованої концентрації (вище значення D_{Max}). Цитотоксичними вважали сполуки зі значенням CC₅₀ ≤ 32 мкг/мл або CC₅₀ ≤ 10 мкг/мл у будь-якому з повторів (n=2 на різних плашках). Крім цього, сполуки позначали як частково цитотоксичні якщо значення D_{Max} ≥ 50 % навіть зі значенням CC₅₀ > максимально тестованої концентрації.

У результаті проведення цих досліджень виявилось, що запропоновані сполуки не проявили цитотоксичний ефект (див. Таблиця 2).

Дослідження гемолізу

Цільну кров людини тричі промивали трьома об'ємами 0,9 % розчину NaCl та ресуспендували для отримання концентрації 0,5×10⁸ клітин/мл. Кількість клітин визначалась в гемоцитометрі Нойбауера. Промиті клітини додавали до 384-лункових плашок з сполуками. Кінцевий об'єм проби мав становити 50 мкл. Через 10 хв перемішування на шейкері для плашок, зразки інкубували протягом 1 год. при температурі 37 °C. Після інкубації плашки центрифугували при 1000 g 10 хв. Після цього 25 мкл супернатанту перенесли в 384-лункові полістиренові плашки.

Кількісні показники гемолізу визначали шляхом вимірювання абсорбції супернатанту при λ=405 нм (OD₄₀₅). Абсорбцію визначали за допомогою платкового рідера Tecan M1000 Promonochromator. Концентрацію сполуки, що призводила до 10 % та 50 % гемолізу (HC₁₀ та HC₅₀) визначали графічно. Крім цього, максимальний відсоток гемолізу визначали як D_{Max}, вказуючи на будь-які сполуки з частковим гемолізом.

Побудова кривої здійснювалось протоколом Pipeline Pilot's "dose-response component". Сполуки вважали гемолітичними якщо HC₁₀ ≤ 32 мкг/мл або HC₁₀ ≤ 10 μM у будь-якому з повторів (n=2 на різних плашках). Якщо значення D_{Max} було ≥ 50 % навіть зі значенням HC₁₀ > максимально тестованої концентрації сполуки вважали частково гемолітичними.

Дані дослідження гемолізу представлені в таблиці 2. Досліджувані сполуки не призводять до гемолізу.

Таблиця 2

Дані дослідження гемолітичних та цитотоксичних властивостей,
похідних N-(арил, та аралкіл)-пірол-2,5-діону

Номер сполуки	НС ₁₀ , мкг/мл	СС ₅₀ , мкг/мл
1	>32	>32
2	>32	>32
3	>32	>32
4	>32	>32
5	>32	>32
6	>32	>32
7	>32	>32

Приготування стандартів антибіотиків, цитотоксичних та гемолітичних агентів.

Контроль якості.

- 5 Як позитивний контроль інгібування росту *C. neoformans* використовували амфотерицин В, флуконазол, кетаконазол та каспофунгін. Як позитивний стандарт цитотоксичності застосовували тамоксифен. Мелітин був використаний як позитивний гемолітичний стандарт. Кожний стандартний антибіотик використовували в чотирьох концентраціях - дві з яких були вищі, а дві - нижче значень MIC та IC₅₀. Тамоксифен та мелітин використовували у 8
- 10 концентраціях з двократним серійним розведенням з найвищою концентрацією - 50 мкг/мл. Контроль якості визначали за фактором Z', розрахованого на основі негативних (лише середовище) та позитивних контролів (культура бактерій чи грибів без інгібітору) та стандартів. Плашки із величиною фактора $Z' \geq 0,4$ та стандартів, активних при найвищих концентраціях та неактивних при найнижчих концентраціях були використані для подальшого аналізу.

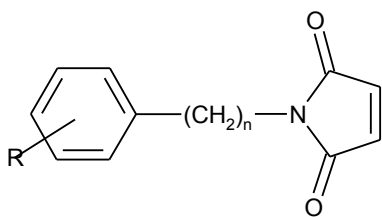
- 15 Таким чином, запропоновано спосіб одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону кип'ятінням еквімолярних кількостей фуран-2,5-діону та відповідного аміну в розчині оцтової кислоти 8 годин. Результатом винаходу є суттєве спрощення процесу одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону, значне підвищення їх доступності. Відповідно до
- 20 таблиць 1, 2 одержані нові похідні N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону проявляють протигрибкову дію проти штаму *Candida albicans* ATCC 90028 та штаму *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821 на рівні відомих препаратів (амфотерицину В, флуконазолу, кетаконазолу та каспофунгину), а деякі з цих сполук навіть перевищують їх у 1,25-16 разів; не токсичні та не шкідливі для клітин крові. Запропоновані сполуки можуть бути використані при створенні нового препарату для лікування кандидозів та криптококозів.

- 25 Джерела інформації:

1. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa / [Molloy, S. F., Kanyama, C., Heyderman, R. S., et al.]. // New Eng. J. of Med. - 2018. - Vol. 378. - P. 1004-1017.
2. Novel triazole antifungal agents / [Hoffman, H. L., Ernst, E. J., Klepser, M. E.]. // Exp. Opin. on Invest. Drugs. - 2000. - Vol. 9. - P. 593-605.
- 30 3. In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans* / [Miller, J. L., Schell, W. A., Wills, E. A. et al.]. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48. - P. 384-387.
4. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* I [Ernst, E. J., Klepser, M. E., Pfaller, M. A.]. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2000. - Vol. 44. - P. 1108-1111.
- 35 5. Evolutionary emergence of drug resistance in *Candida* opportunistic pathogens / [Ksiezopolska, E., Gabaldon, T.]. // Genes. - 2018. - Vol. 9. - P. 461-485.
6. A titanic drug resistance threat in *Cryptococcus neoformans* / [Zafar, H., Altamirano, S., Ballou, E. R., Nielsen, K.]. // Current Opin. in Microbiol. - 2019. - Vol. 52. - P. 158-164.
- 40 7. Benzannulation with Et₃N as 1,3-Diene Variants / [Lipeng, L., Wenjia, W., Yuping Zh. et al.]. // Org. Lett. - 2023. - Vol. 25. - № 43. - P. 7775-7779.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 45 Спосіб одержання похідних N-(арил або аралкіл)-пірол-2,5-діону, які проявляють протигрибкові властивості щодо *Cryptococcus neoformans* та *Candida albicans*:



де R=NO₂, CH₃, OCF₃, COOCH₃, COOCH₂CH₂CH₃, -OCH₂O-, N-морфоліно; n=0, 1,
 при якому кип'ятять еквімолярні кількості фуран-2,5-діону та відповідного аміну в розчині
 оцтової кислоти 8 год, реакційну суміш охолоджують, додають водний розчин бікарбонату
 5 натрію, осад, що утворився, відфільтровують, сушать.