

УДК 547.78+547.789

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-4-2>

Іванна ДАНИЛЮК

кандидат хімічних наук, науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0002-6482-5963

Наталія КОВАЛЕНКО

кандидат хімічних наук, завідувач лабораторії кафедри хімії, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0003-2782-2787

Валентина ТОЛМАЧОВА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри хімії, Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Олена КОВТУН

Український державний університет імені Михайла Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-2253-8472

Ніна ЯКОВИЧУК

кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, Буковинський державний медичний університет, площа Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

ORCID: 0000-0003-1332-9510

Аліна ГРОЗАВ

кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, площа Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58000

ORCID: 0000-0001-9821-0695

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Михайло ВОВК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Данилюк, І., Коваленко, Н., Толмачова, В., Ковтун, О., Яковичук, Н., Грозав, А., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. (2023). Вивчення протибактеріальної

та протигрибкової активності деяких 4-тіометилфункціоналізованих тіазолів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 12–19, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-4-2>

ВИВЧЕННЯ ПРОТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ 4-ТІОМЕТИЛФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТІАЗОЛІВ

Тіазольне ядро є ключовим елементом структури таких фармакологічно важливих типів сполук як антибіотики (Penicillin, Ceftriaxone, Ampicillin, Cefotaxime, Amoxicillin) та протимікробні препарати (Muxothiazole, Sulfathiazole, Ethaboxam, Abafungin, Ravisonazole). Поширеність тіазольного циклу в згаданих вище препаратах є вагомим підґрунтям для цілеспрямованого пошуку, скринінгу, розроблення та впровадження на його основі лікарських засобів із антимікробною дією. Саме тому, подане дослідження присвячене вивченню протибактеріальної та протигрибкової дії раніше синтезованих нових похідних 1,3-тіазолу, екзофункціоналізованих по положенню 4 арил- та гетарилтіозамісниками.

Отримані результати проведеного біоскринінгу показали, що 4-тіометилфункціоналізовані 1,3-тіазоли характеризуються помірною бактерицидною та фунгіцидною активностями, які оцінювали за величинами зон пригнічення росту тест-культур, а також за величинами мінімальної бактериостатичної концентрації (МБсК) та мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) методом серійних розведень. З'ясовано, що найкращою антимікробною дією відзначається 3-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)-2-(4-((5-нітро-1H-бензо[d]імідазол-2-ілтіо)метил)тіазол-2-іл)акрилонітрил **8** з МБсК 31.25 мкг/мл щодо бактерії *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. При визначенні мінімальної фунгістатичної концентрації методом серійних розведень встановлено, що сполуки **4, 7, 10, 13, 14, 16, 21** виявилися більш селективними щодо грибка *Candida krusei* ATCC 6258 з МФсК 15.625-31.25 мкг/мл.

Ключові слова: 4-тіометилфункціоналізовані 1,3-тіазоли, тіоестери, протибактеріальна активність, протигрибкова активність, біоскринінг.

Ivanna DANYLIUK

Ph.D., Research Fellow at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kukharia str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0002-6482-5963

Nataliia KOVALENKO

Ph.D., Head of the laboratory of the Department of Chemistry, Dragomanov Ukrainian State University, 9 Pyrohova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0003-2782-2787

Valentina TOLMACHOVA

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Chemistry, Dragomanov Ukrainian State University, 9 Pyrohova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Olena KOVTUN

Associate Professor of the Department of Chemistry, Dragomanov Ukrainian State University, 9 Pyrohova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-2253-8472

Nina YAKOVYCHUK

Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0000-0003-1332-9510

Alina GROZAV

Ph.D., Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0000-0001-9821-0695

Lesya SALIYEVA

Ph.D., Senior Lecturer of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLYVKA

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kukharia str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Danyliuk, I., Kovalenko, N., Tolmachova, V., Kovtun, O., Yakovychuk, N., Grozav, A., Saliyeva, L., Slyvka, N., Vovk, M. (2023). Vyvchennia protybakterialnoi ta protyhrybkovoi aktyvnosti deiakykh 4-tiometylfunktsionalizovanykh tiazoliv [Investigation of antibacterial and antifungal activity of some 4-thiomethyl functionalized thiazoles]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 12–19, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2023-4-2>

INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF SOME 4-THIOMETHYL FUNCTIONALIZED THIAZOLES

The thiazole nucleus is a key element of the structure of such pharmacologically important types compounds as antibiotics (Penicillin, Ceftriaxone, Ampicillin, Cefotaxime, Amoxicillin) and antimicrobial drugs (Myxothiazole, Sulfathiazole, Ethaboxam, Abafungin, Ravuconazole). The prevalence of the thiazole cycle in the above-mentioned drugs is a strong basis for the purposeful search, screening, development and introduction of drugs with antimicrobial action based on it. That is why the present work is dedicated to the study of the antibacterial and antifungal activity of previously synthesized new 1,3-thiazole derivatives exofunctionalized at position 4 with aryl and heteroarylthio substituents.

The obtained results of the bioscreening showed that 4-thiomethyl-functionalized 1,3-thiazoles are characterized by moderate bactericidal and fungicidal activities, which were evaluated by the values of the zones of growth inhibition of test cultures, as well as by the values of the minimum bacteriostatic concentration (MBsK) and minimum fungicidal concentration (MfsK) by the method of serial dilutions. It was found that 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(4-((5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-ylthio)methyl)thiazol-2-yl)acrylonitrile **8** with a MBsK of 31.25 µg/ml against *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 bacteria. When determining the minimum fungistatic concentration by the method of serial dilutions, it was found that compounds 4,7,10,13,14,16,21 were more selective against *Candida krusei* ATCC 6258 with an MfsK of 15.625-31.25 µg/ml.

Key words: 4-thiomethyl-functionalized 1,3-thiazoles, thioesters, antibacterial activity, antifungal activity, bioscreening.

Інфекційні захворювання, які викликані мікробами, а саме бактеріями, грибами та вірусами, лікують за допомогою низки протимікробних препаратів. Однак, антибіотико-резистентність, несприятливі побічні ефекти, триваліший період лікування і неправильні терапевтичні результати, змушують розробляти більш ефективні протимікробні агенти, які в перспективі можуть використовуватись як ліки. Тому не втрачає актуальності постійний пошук нових протимікробних засобів. Однією із поширених стратегій досягнення в цьому напрямку позитивних результатів ґрунтується

на синтетичному конструюванні малих молекул для тестування їх як потенційних кандидатів у протимікробні препарати (Lagu, Yejella, Bhandare, Shaik, 2020). Серед них на особливу увагу заслуговують нітрогеномісні гетероцикли, які належать до найбільш значущих компонентів різноманітних фармацевтичних препаратів та є структурними мотивами близько 59% всіх низькомолекулярних лікарських препаратів (Vitaku, Smith, Njardarson, 2014). Зокрема, тiazоли, що поєднують у своїй структурі сульфур та нітроген у 5-членному ядрі, є важливими елементами цього роду сполук. Похідні тiaz-

золу завжди викликали зацікавленість дослідників завдяки своїм різноманітним хімічним, фізичним та фармакологічним властивостям. Зокрема, тіазольне ядро є ключовим компонентом природних пеніциліноподібних препаратів, відомих як антибіотики, вираженими представниками яких є Penicillin **1**, Ceftriaxone **2**, Ampicillin **3**, Cefotaxime **4**, Amoxicillin **5** та таких протимікробних засобів як Muxothiazole **6**, Sulfathiazole **7**, Ethaboxam **8**, Abafungin **9**, Ravuconazole **10** (рис. 1) (Mohanty, Behera, Behura, Shubhadarshinee, Mohapatra, Barick, Jali, 2022). Поширеність тіазольного циклу в згаданих вище препаратах є вагомим підґрунтям для цілеспрямованого пошуку, скринінгу, розроблення та впровадження на його основі лікарських засобів із антимікробною дією.

Зважаючи на викладене вище, видавалось доцільним провести оцінку протибактеріальної та протигрибкової дії раніше синтезованих нами нових похідних 1,3-тіазолу, екзофункціоналізованих по положенню 4 арил- та гетарилтіозамісниками (Danyliuk, Kovalenko, Tolmachova, Kovtun, Saliyeva, Slyvka, Holota, Kutrov, Tsapko, Vovk, 2023).

Ключовою для отримання цільових сполук для біологічних досліджень стала реакція Ганча 1,3-дібromoацетону **1** із похідними тіоамідів **2**, яка дозволила отримати бромометилзаміщені тіазоли **3**, які були використані як ефективні алкілюючі реагенти для низки тіофенолів та гетерилтіолів (схема 1). В результаті із високими виходами була синтезована мала бібліотека 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів **4** (схема 1, рис. 2).

Скринінг протибактеріальної та протигрибкової активності проведено мікрометодом серійних розведень відповідно до процедур Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних засобів (EUCAST) (Janowska, Andrzejczuk, Gawryś Wujec, 2023). Мінімальні бактериостатичні (фунгістатичні) та бактерицидні (фунгіцидні) концентрації 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів **1-22** в ДМСО визначали щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 10702, *Escherichia coli* ATCC 25928, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Shigella sonnei* ATCC 25931) та грибів (*Candida albicans*

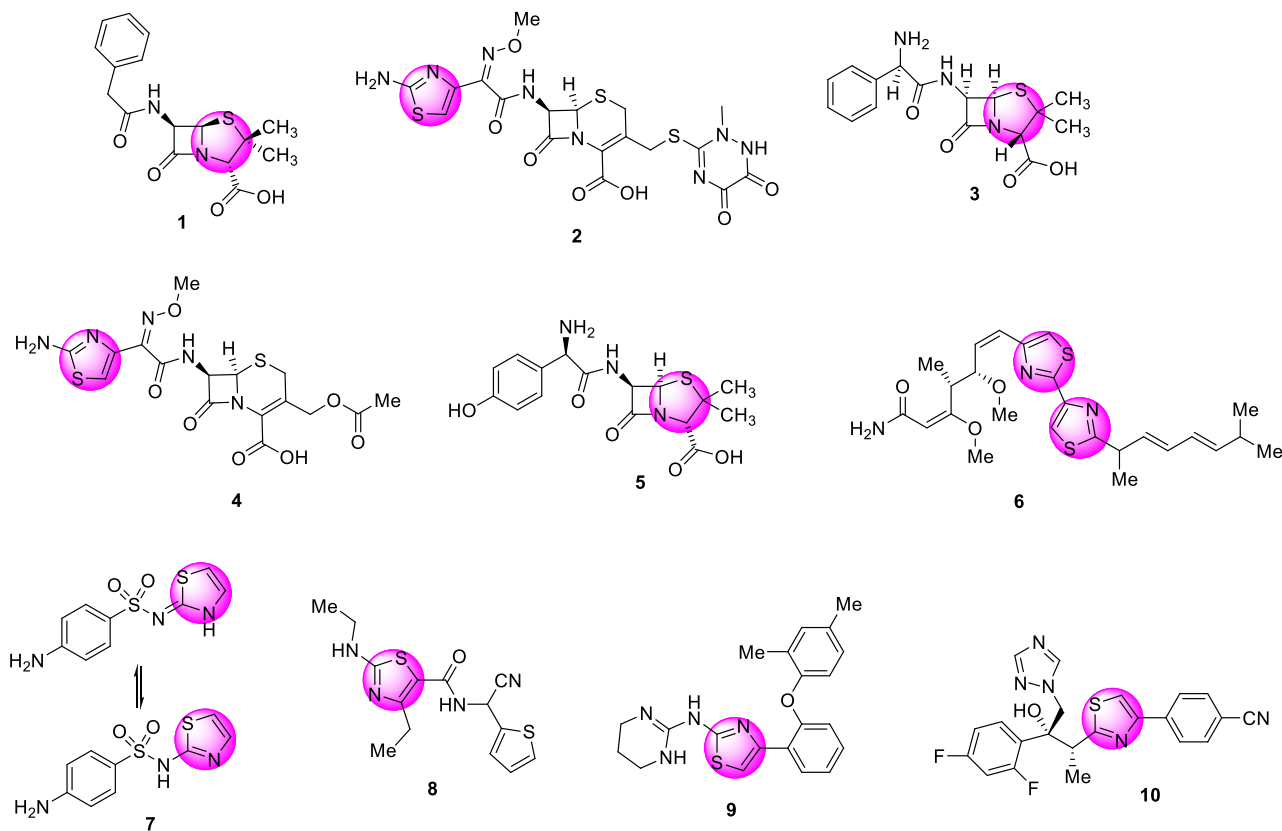


Рис. 1. Фармацевтичні препарати на основі тіазольного ядра

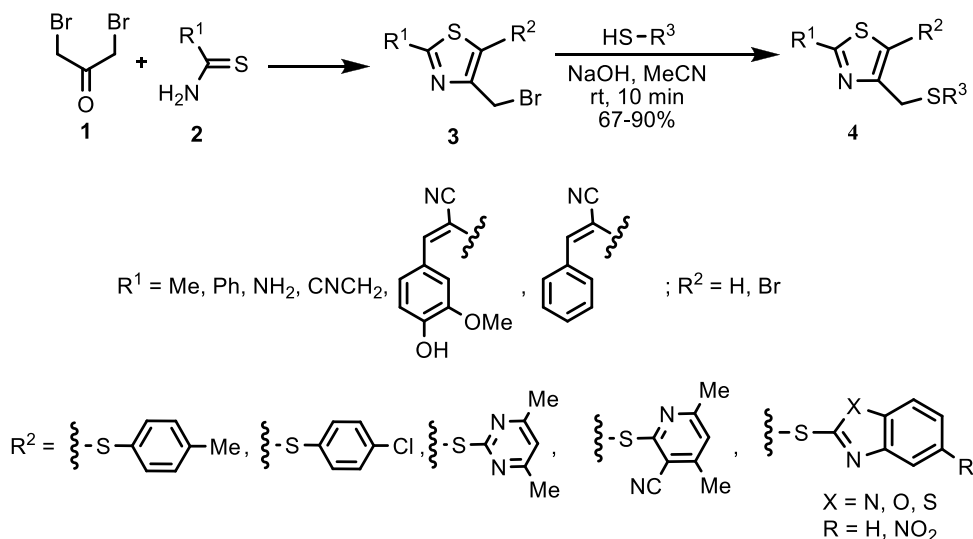


Схема 1. Синтез похідних 1,3-тіазолу, екзофункціоналізованих арил- та гетарилтіозамісниками

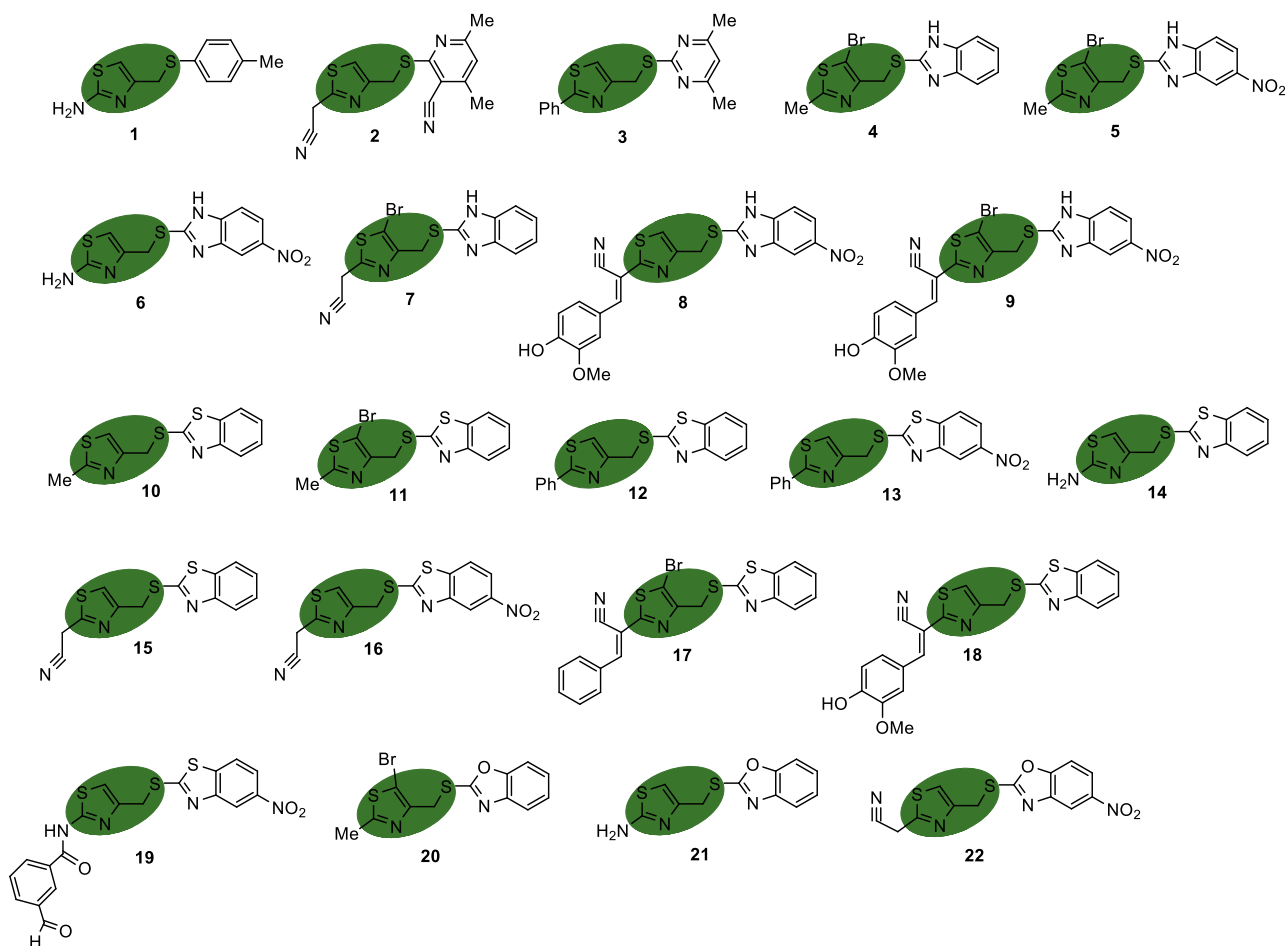


Рис. 2. Бібліотека 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів

ATCC 885-653, *Candida krusei* ATCC 6258, *Aspergillus niger* K9, *Aspergillus amstelodami* K12). За негативний контроль було взято ДМСО, який використовувався як розчинник, за пози-

тивний контроль у випадку протибактеріальної активності – антибактеріальний засіб Декасан (Nazarchuk, 2016), а у випадку протигрибкової активності – Клотримазол (Crowley, Gallagher,

2014), засіб з фунгіцидною активністю. Отримані результати біоскринінгу похідних 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів **1-22** (рис. 1) свідчать, що вони виявляють помірну протибактеріальну активність (мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) становила 31,25-500 мкг/мл) (табл. 1) та помірну протигрибкову дію (МІК становила 15,625-125 мкг/мл) (табл. 2).

Антистафілококова активність відносно штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 проявляється в діапазоні концентрацій 62,5-500 мкг/мл. Найкращі результати зафіксовані при тестуванні 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів **7-9**, які містять бензімідазольний та ціанометильний(метиліденовий) фрагменти (МБсК=62,5 мкг/мл). Мінімальні бактериостатичні та бактерицидні концентрації по відношенню до штамів *Bacillus cereus* 10702, *Escherichia coli* ATCC 25928, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Shigella sonnei* ATCC 25931 знаходяться в діапазоні 62,5-125 мкг/мл. Серед досліджуваної серії найнижча інгібуюча

концентрація (МБсК=31,25 мкг/мл) зафіксована на штамі *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 при дослідженні сполуки **8**, яка містить нітробензімідазольний фрагмент.

Противірибкова активність 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів **1-22** проявляється в діапазоні концентрацій 15,625-125 мкг/мл. Мінімальні фунгістатичні та фунгіцидні концентрації по відношенню до штамів *Candida albicans* ATCC 885-653 та *Aspergillus amstelodami* K12 знаходяться в діапазоні 62,5-125 мкг/мл і не мають визначеної специфічності. Мінімальна фунгістатична концентрація досліджуваних сполук по відношенню до штаму *Aspergillus niger* K9 становить 31,25-125 мкг/мл. Найнижча концентрація зафіксована при тестуванні сполуки **15**, яка містить бензотіазольний та ціанометильний фрагменти (МБсК=МБцК=31,25 мкг/мл). Найкращі результати протигрибкової активності виявлені при тестуванні відносно штаму *Candida krusei* ATCC 6258 (МБсК=15,625-62,5 мкг/мл). Сполуки **10** та **21**, які міс-

Таблиця 1

Противірибальна активність 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів 1-22

Сполука	<i>S. aureus</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>B. cereus</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>Sh. sonnei</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	500	500	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
2	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
3	125	125	125	250	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
4	125	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	125	125	125	125
5	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
6	125	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
7	62,5	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	125	125	125	125
8	62,5	125	31,25	62,5	125	125	62,5	125	125	125	125	125
9	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125	125	125	125
10	250	250	62,5	125	125	125	125	125	125	125	125	125
11	125	125	125	250	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
12	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
13	250	250	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
14	250	250	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
15	250	250	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
16	125	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	125	125	125	125
17	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
18	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
19	125	125	125	250	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
20	125	125	125	250	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125
21	125	125	62,5	125	125	125	125	125	125	125	125	125
22	125	125	125	250	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
ДМСО*	+		+		+		+		+		+	
Контроль*	0,48	0,97	3,9	7,81	0,97	1,95	1,95	3,9	7,81	15,625	7,81	15,625

* виявлено розмноження бактерій

** як контрольні препарати використовували Декасан (розчин декаметоксину 0,2 мг/мл) виробництва «Юрія- Фарм»

Протигрибкова активність 4-тіометилфункціоналізованих 1,3-тіазолів 1-22

Сполука	<i>C. albicans</i>		<i>C. krusei</i>		<i>Asp. niger</i>		<i>Asp. amtel.</i>	
	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
1	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	125
2	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
3	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
4	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
6	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	125
7	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
8	62,5	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	125
9	62,5	62,5	31,25	62,5	125	125	62,5	125
10	62,5	62,5	15,625	15,625	62,5	125	62,5	125
11	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
12	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
13	62,5	62,5	31,25	62,5	125	125	62,5	125
14	125	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
15	125	125	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	125
16	62,5	125	31,25	31,25	62,5	125	62,5	125
17	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
18	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
19	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
20	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
21	62,5	62,5	15,625	15,625	62,5	125	62,5	125
22	125	125	62,5	62,5	62,5	125	125	125
ДМСО*	+		+		+		+	
Контроль*	0,97	1,95	0,24	1,95	0,48	0,48	1,95	1,95

* виявлено розмноження бактерій

** як контрольні препарати використовували клотримазол (розчин клотримазолу 10 мг/мл) виробництва ПАТ НДЦ «Боризагівський ХФЗ».

тять бензтіазольне та бензоксазольне ядра відповідно зупиняють ріст даного грибка при концентрації 15,625 мкг/мл. Слід також звернути

увагу, що дана концентрація є не тільки фунгіцидною, а й фунгіцидною, що приводить до загибелі даного грибка.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Lagu, S.B., Yejella, R.P., Bhandare, R.R., Shaik, A.B. Design, synthesis, and antibacterial and antifungal activities of novel trifluoromethyl and trifluoromethoxy substituted chalcone derivatives. *Pharmaceuticals*. 2020. 13(11). P. 375-391.
2. Vitaku, E., Smith, D.T., Njardarson, J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* 2014. 57. P. 10257-10274.
3. Mohanty, P., Behera, S., Behura, R., Shubhadarshinee, L., Mohapatra, P., Barick, A.K., Jali, B.R. Antibacterial activity of thiazole and its derivatives: A review. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2022. 12(2). P. 2171-2195.
4. Danyliuk, I., Kovalenko, N., Tolmachova, V., Kovtun, O., Saliyeva, L., Slyvka, N., Holota, S., Kutrov, G., Tsapko, M., Vovk, M. Synthesis and antioxidant activity evaluation of some new 4-thiomethyl functionalized 1,3-thiazoles. *Curr. Chem. Lett.* 2023. 12(4). P. 667-676.
5. Janowska, S., Andrzejczuk, S., Gawryś, P., Wujec, M. Synthesis and Antimicrobial Activity of New Mannich Bases with Piperazine Moiety. *Molecules*. 2023. 28(14). P. 5562-14776.
6. Nazarchuk, O. A. Antiseptics: modern strategy of struggle with causing agents of the infection complications. *Klin Khir.* 2016. 9. P. 59-61.
7. Crowley, P.D., Gallagher, H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.* 2014. 117(3). P. 611-617.

REFERENCES:

1. Lagu, S.B., Yejella, R.P., Bhandare, R.R., Shaik, A.B. (2020). Design, synthesis, and antibacterial and antifungal activities of novel trifluoromethyl and trifluoromethoxy substituted chalcone derivatives. *Pharmaceuticals*, 13(11), 375-391.
2. Vitaku, E., Smith, D.T., Njardarson, J.T. (2014). Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.*, 57, 10257-10274.
3. Mohanty, P., Behera, S., Behura, R., Shubhadarshinee, L., Mohapatra, P., Barick, A.K., Jali, B.R. (2022). Antibacterial activity of thiazole and its derivatives: A review. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, 12(2), 2171-2195.
4. Danyliuk, I., Kovalenko, N., Tolmachova, V., Kovtun, O., Saliyeva, L., Slyvka, N., Holota, S., Kutrov, G., Tsapko, M., Vovk, M. (2023). Synthesis and antioxidant activity evaluation of some new 4-thiomethyl functionalized 1,3-thiazoles. *Curr. Chem. Lett.*, 12(4), 667-676.
5. Janowska, S., Andrzejczuk, S., Gawryś, P., Wujec, M. (2023). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Mannich Bases with Piperazine Moiety. *Molecules.*, 28(14), 5562–14776.
6. Nazarchuk, O.A. (2016). Antiseptics: modern strategy of struggle with causing agents of the infection complications. *Klin Khir.*, 9, 59-61.
7. Crowley, P.D., Gallagher, H.C. (2014). Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.* 117(3), 611–617.