

УДК: 547.792 +546.47+ 579.01

5-(2'-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-2-(2'-ПИРИДИЛ)-7,8-БЕНЗО-6,5-ДИГИДРО-1,3,6-ТРИАЗАИНДОЛИЗИНЫ И КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА НА ИХ ОСНОВЕ: СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

Гусев А.Н.¹, Шульгин В.Ф.¹, Постникова О.Н.², Криворутченко Ю.Л.²

¹*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина*

²*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Украина*

E-mail: galex0330@rambler.ru

Синтезированы 5-(2'-гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-бензо-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин-ы, а также координационные соединения цинка на их основе. Строение соединений установлено методами ИК- и ПМР-спектроскопии. Изучена антифунгальная активность полученных соединений.

Ключевые слова: дигидро-1,3,6-триазаиндолизин, координационные соединения, цинк, мирамистин, фунгицидная активность.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является борьба с грибковыми заболеваниями. Среди перспективных фунгицидных препаратов особое место занимают 1,2,4-триазолы и конденсированные системы на их основе, обладающие широким спектром биологической активности [1–6]. Активный поиск новых биологически активных триазолов продолжается и сейчас. Недавно была установлена высокая биологическая активность азометиновых производных 1,2,4-триазола [7] и их координационных соединений [8, 9]. В настоящем сообщении описаны результаты исследования фунгицидной активности продуктов конденсации 2-(5-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил)фениламинов с салициловым альдегидом и координационных соединений цинка на их основе в виде индивидуальных соединений и в комбинации с мирамистином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез исследуемых соединений проводили на воздухе в очищенном 96%-ном этаноле. Для синтеза использовали салициловый альдегид и дигидрат ацетата цинка квалификации «х.ч.». Синтез 2-(5-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил)фениламинов (**1**) выполнен по ранее описанной методике [10]. ИК-спектры записаны в диапазоне 4000–400 см⁻¹ на Фурье-спектрофотометре *Nicolet Nexus 470* с использованием стандартной методики прессования образца с KBr. ЯМР-спектры получены на спектрометре *Bruker VXR-400* (400 МГц), внутренний стандарт Me₄Si, растворитель – ДМСО-d₆. В биоиспытаниях использовали музейный штамм грибов *Candida*

albicans ССМ 885 (типовой). Плотность исходной суспензии грибов - 5×10^5 КОЕ в мл. Смеси грибов и изучаемых веществ инкубировали при 37 °С в течение 48 часов. Результат оценивали по появлению мутности в пробирках, что свидетельствовало о росте грибов и по высеву бактериологической петлей на агаризованную среду Сабуро содержимого пробирок, в которых визуальнo не регистрировался рост.

Синтез 5-(2'-гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-бензо-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин (соединения **2,а-е**).

3-(Пиридил-2-ил)-5-(2'-аминофенил)-1Н-1,2,4-триазол (4 ммоль) растворяют в 20 мл горячего 96%-ного этанола при перемешивании на магнитной мешалке. К полученному раствору добавляют 512 мг (4,2 ммоль) салицилового альдегида. Реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке при нагревании в течение часа. Раствор охлаждают, выпавший белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат на воздухе, а затем в вакууме.

5-(2'-Гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-бензо-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин (соединение **2,а**): Выход – 78 %; Т.пл. 237 °С (EtOH); Найдено (%): С 70,22; Н 4,28. Для $C_{20}H_{15}N_5O$ вычислено (%): С 70,38; Н 4,40. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 10,1 с, (ушир) (ОН), 8,65 д, (1 $H_{аром}$), 8,12 д, (1 $H_{аром}$), 7,90 д-тр, (1 $H_{аром}$), 7,80 д (1 $H_{аром}$), 7,40 мульт, (2 $H_{аром}$), 7,20 мульт, (2 $H_{аром}$ + (C²-H)), 6,95 мульт, (2 $H_{аром}$ + N-H), 6,85 тр, (1 $H_{аром}$), 6,80 т, (1 $H_{аром}$). ИК-спектр, $\bar{\nu}$, см⁻¹: 3380, 3270, 3056, 1629, 1292, 750.

5-(2'-Гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-(3-метилбензо)-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин (соединение **2,б**). Выход – 69 %; Т.пл. 209 °С (EtOH). Найдено (%): С 71,09; Н 4,66. Для $C_{21}H_{17}N_5O$ вычислено (%): С 70,98; Н 4,79. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 10,03 с, (ОН), 8,61 д, (1 $H_{аром}$), 8,08 д, (1 $H_{аром}$), 7,90 д-тр, (1 $H_{аром}$), 7,64 с (1 $H_{аром}$), 7,43 д-тр, (1 $H_{аром}$), 7,25-7,15 мульт, ($H_{аром}$ + (C²-H)), 7,12-6,95 мульт, ($H_{аром}$ + N-H), 6,91 д, (1 $H_{аром}$), 6,86 д, (1 $H_{аром}$), 6,81 д, (1 $H_{аром}$), 6,73 т, (1 $H_{аром}$), 2,27 с (3H). ИК-спектр, $\bar{\nu}$, см⁻¹: 3386, 1630, 1516, 1350, 1290, 750.

5-(2'-Гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-(3-фторбензо)-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин (соединение **2,с**). Выход – 74 %; Т.пл. 241 °С (EtOH). Найдено (%): С 67,02; Н 3,79. Для $C_{20}H_{14}FN_5O$ вычислено (%): С 66,85; Н 3,90. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 10,05 с, (ушир) (ОН), 8,61 д, (1 $H_{аром}$), 8,07 д, (1 $H_{аром}$), 7,89 д-тр, (1 $H_{аром}$), 7,54 д-д, (1 $H_{аром}$), 7,42 мульт, (1 $H_{аром}$), 7,34 с (1 $H_{аром}$), 7,20-7,05 мульт, (2 $H_{аром}$ + (C²-H)), 6,95-6,82 мульт, (2 $H_{аром}$ + N-H), 6,75 тр, (1 $H_{аром}$). ИК-спектр, $\bar{\nu}$, см⁻¹: 3280, 1638, 1522, 1356, 1284, 746.

5-(2'-Гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-(3-хлорбензо)-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин (соединение **2,д**). Выход – 84 %; Т.пл. 235 °С (EtOH). Найдено (%): С 63,72; Н 3,68. Для $C_{20}H_{14}ClN_5O$ вычислено (%): С 63,91; Н 3,73. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 10,02 с (ушир) (ОН), 8,60 д, (1 $H_{аром}$), 8,08 д, (1 $H_{аром}$), 7,89 д-тр, (1 $H_{аром}$), 7,72 д (1 $H_{аром}$), 7,59 с (1 $H_{аром}$), 7,42 мульт, (1 $H_{аром}$), 7,28 мульт, (1 $H_{аром}$), 7,25-7,15 мульт, ($H_{аром}$ + (C²-H)), 6,96 д (N-H), 6,87 д, (2 $H_{аром}$), 6,75 т, (1 $H_{аром}$). ИК-спектр, $\bar{\nu}$, см⁻¹: 3266, 1626, 1522, 1354, 1282, 752.

5-(2'-Гидроксифенил)-2-(2'-пиридил)-7,8-(3-бромбензо)-6,5-дигидро-1,3,6-триазаиндолизин (соединение **2,е**). Выход – 79 %; Т.пл. 237 °С (EtOH). Найдено (%): С 57,25; Н 3,24, Для $C_{20}H_{14}BrN_5O$ вычислено (%): С 57,14; Н 3,33. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 10,05 с, (ушир) (ОН), 8,60 д, ($1H_{аром}$), 8,07 д, ($1H_{аром}$), 7,90-7,82 д-тр, ($2H_{аром}$), 7,61 с ($1H_{аром}$), 7,40-7,30 мульт, ($2H_{аром}$), 7,20-7,10 мульт, ($H_{аром} + (C^2-H)$), 6,97 д (N-H), 6,87 д, ($1H_{аром}$), 6,82 д, ($1H_{аром}$), 6,75 т, ($1H_{аром}$). ИК-спектр, $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 3268, 1626, 1520, 1354, 1284, 752.

Синтез координационных соединений

К суспензии 2 ммоль соответствующего соединения 2 в 10 мл 96%-ного этанола добавляют 438 мг (2 ммоль) дигидрата ацетата цинка. Полученную реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке при нагревании в течение двух часов. Выпавший осадок оставляют на ночь под маточным раствором, отфильтровывают, промывают спиртом и высушивают на воздухе.

$[Zn_2L_2] \cdot 0,5EtOH$ (H_2L - 3-(пиридин-2-ил)-5-(2-салицилидениминофенил)-1Н-1,2,4-триазол) (соединение **3,а**). Найдено, %: Zn 15,62; N 16,36. Для $C_{41}H_{29}N_{10}O_{2,5}Zn_2$ вычислено, %: Zn 15,59; N 16,66. ИК-спектр, $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 1610 - $\nu(C=N_{Шифф})$, 1593, 1533, 1457, 1444, 1330, 1147, 752.

$[Zn_2L_2^1] \cdot 2EtOH$ (H_2L^1 - 3-(пиридин-2-ил)-5-(2-салицилиденимино-4-метилфенил)-1Н-1,2,4-триазол) (соединение **3,б**). Найдено, %: Zn 14,22; N 15,14. Для $C_{46}H_{42}N_{10}O_4Zn_2$ вычислено, %: Zn 14,10; N 15,07. ИК-спектр, $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 1608 - $\nu(C=N_{Шифф})$, 1534, 1462, 1444, 1378, 1324, 1146, 754.

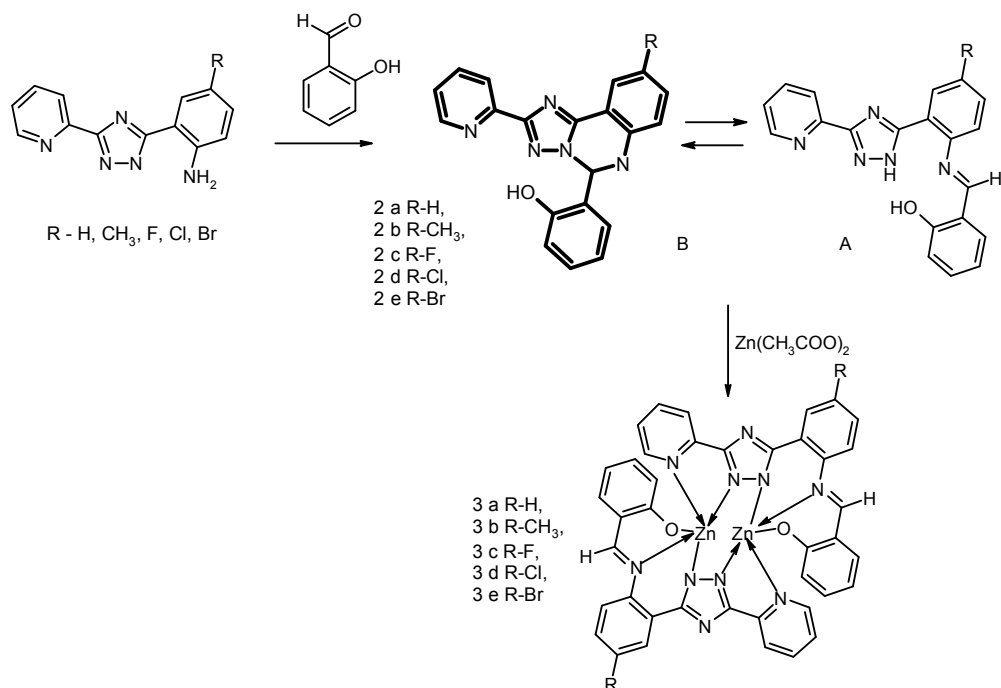
$[Zn_2L_2^2] \cdot EtOH$ (H_2L^2 - 3-(пиридин-2-ил)-5-(2-салицилиденимино-4-фтор-фенил)-1Н-1,2,4-триазол) (соединение **3,с**). Найдено, %: Zn 14,89; N 15,74. Для $C_{42}H_{30}F_2N_{10}O_3Zn_2$ вычислено, %: Zn 14,70; N 15,71. ИК-спектр, $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 1610 - $\nu(C=N_{Шифф})$, 1534, 1462, 1444, 1324, 1170, 1150, 758.

$[Zn_2L_2^3] \cdot EtOH$ (H_2L^3 - 3-(пиридин-2-ил)-5-(2-салицилиденимино-4-хлор-фенил)-1Н-1,2,4-триазол) (соединение **3,д**). Найдено, %: Zn 14,09; N 15,26. Для $C_{42}H_{30}Cl_2N_{10}O_3Zn_2$ вычислено, %: Zn 14,18; N 15,15. ИК-спектр, $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 1610 - $\nu(C=N_{Шифф})$, 1532, 1448, 1368, 1326, 1172, 1148, 756.

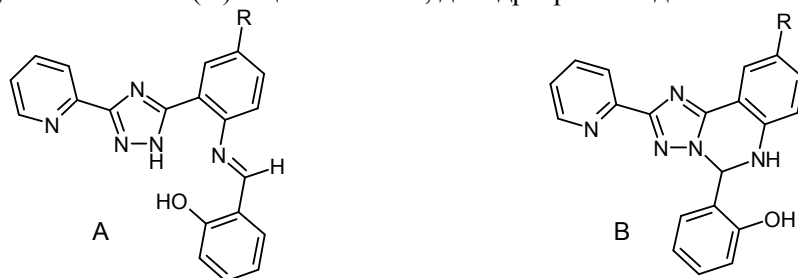
$[Zn_2L_2^4] \cdot EtOH$ (H_2L^4 - 3-(пиридин-2-ил)-5-(2-салицилиденимино-4-бром-фенил)-1Н-1,2,4-триазол) (соединение **3,е**). Найдено, %: Zn 13,15; N 14,01; С 49,79; Н 2,88. Для $C_{42}H_{30}Br_2N_{10}O_3Zn_2$ вычислено, %: Zn 12,93; N 13,82; С 49,75; Н 2,96. ИК-спектр, $\bar{\nu}$, cm^{-1} : 1610 - $\nu(C=N_{Шифф})$, 1532, 1446, 1366, 1326, 1174, 1148, 756.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез исследуемых соединений был осуществлен взаимодействием салицилового альдегида с 2-(5-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил)фениламинами (соединения **2,а-е**) в 96%-ом этаноле и последующей реакцией с ацетатом цинка (соединения **3,а-е**) (схема):



Продукты конденсации салицилового альдегида с 2-(5-(2-пиридил)-1,2,4-триазол-3-ил)фениламинами могут существовать в двух изомерных формах: линейной, азометиновой (A) и циклической, дигидротриазаиндолизиновой (B).



Результаты исследования соединений **2,a-e** методами ЯМР- и ИК-спектроскопии свидетельствуют о циклической форме соединений. В пользу последней говорит синглетный сигнал протона группы С-Н дигидротриазинового кольца и отсутствие сигнала водорода азометинового фрагмента в спектре ПМР. Реакция соединений **2,a-e** с ацетатом цинка в спиртовом растворе приводит к разрыву триазаиндолизинного цикла и образованию биядерных комплексов с азометиновой формой лиганда. Состав и строение координационных соединений установлены методами элементного и термогравиметрического анализа, а также ИК- и ЯМР-спектрами. Строение комплекса **3,a** было объективно установлено прямым рентгеноструктурным анализом [11].

Антифунгальная активность соединений **2,a-e** и **3,a-e** изучена на музейном штамме грибов *Candida albicans* ССМ 885. Результаты исследований представлены

в Табл. 1. Видимый рост грибов отсутствовал в пробирках, где они инкубировались в присутствии соединений **2,а-с**, а также **3,а** и **3,с**. Минимальная игибирующая концентрация (МИК) для данных соединений составила 500 мкг/мл. Во всех опытах с использованием остальных соединений за время инкубации наблюдался рост грибов. После посева содержимого пробирок, в которых отсутствовал видимый рост микробов, на агаризованную среду Сабуро и инкубации посевов при 37 °С в течение 48 часов, рост грибов отсутствовал в пробах, содержащих соединения **2,а-с**. Эти вещества, растворенные в ДМСО, оказывали фунгицидное действие при МИК 500 мкг/мл. Пробы, содержащие соединения **3,а** и **3,с**, дали рост грибов на агаризованной среде Сабуро. Таким образом, было установлено, что комплексы триазолов обладают умеренным фунгистатическим действием при МИК 500 мкг/мл.

Таблица 1.

Влияние соединений **2,а-е** и **3,а-е** на рост дрожжеподобных грибов *Candida albicans*

Соединение	Концентрации (мкг/мл)		
	500	250	125
ДМСО*	ФС ^а	-	-
2, а	ФЦ ^б	-	-
3, а	ФС	-	-
2, b	ФЦ	-	-
3, b	-	-	-
2, с	ФЦ	-	-
3, с	ФС	-	-
2, d	-	-	-
3, d	-	-	-
2, e	-	-	-
3, e	-	-	-

* - контроль растворителя

а – фунгистатическое действие, б – фунгицидное действие.

Были поставлены эксперименты по оценке действия триазолов в присутствии субфунгицидных концентраций (менее 30 мкг/мл) катионного детергента мирамистина. Результаты исследования комбинированного действия производных триазола с мирамистином приведены в Табл. 2. Варианты сочетаний производных триазола с мирамистином, не указанные в Табл. 2, не угнетали рост дрожжеподобных грибов. В результате проведенных испытаний было установлено, что соединения **2,а-е** проявляют фунгицидную активность при собственной концентрации 500 мкг/мл и содержании мирамистина в смеси от 2,5 до 22,7 мкг/мл. Фунгистатическое действие при МИК 228-250 мкг/мл и концентрации детергента 11,4 мкг/мл было зарегистрировано для триазолов **2,b-е**. Соединение **2,с** оказывал фунгистатическое действие при МИК 250 мкг/мл и концентрации мирамистина 6,3 мкг/мл. Для цинковых комплексов было установлено, что фунгицидное действие

Таблица 2

Влияние соединений 2,а-е и 3,а-е на рост дрожжеподобных грибов
Candida albicans в присутствии мирамистина

№	Концентрация в смесях (мкг/мл)		Рост грибов после инкубации				
			в пробирке 48 ч	в агаре после высева из пробирок			
	триазол	мирамистин		24 ч	48 ч	72 ч	96 ч
2,а	455	22,7	-	- ^а	-	-	-
	500	12,5	-	-	-	-	-
3,а	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	-	-	-
	114	5,7	-	+ ^б	+	+	+
	500	12,5	-	-	-	-	-
2,б	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	+	+	+
	500	12,5	-	-	+	+	+
3,б	455	22,7	-	-	-	-	-
	500	12,5	-	+	+	+	+
	500	6,25	-	+	+	+	+
	500	2,5	-	+	+	+	+
2,с	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	+	+	+
	500	12,5	-	-	-	-	-
	250	6,3	-	-	+	+	+
3,с	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	+	+	+	+
	500	12,5	-	-	+	+	+
2,д	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	+	+	+
	500	12,5	-	-	-	-	-
3,д	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	+	+	+
	500	12,5	-	-	+	+	+
	500	6,25	-	-	+	+	+
2,е	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	+	+	+
	500	12,5	-	-	-	-	-
3,е	455	22,7	-	-	-	-	-
	228	11,4	-	-	+	+	+
	500	12,5	-	+	+	+	+
	500	6,25	-	+	+	+	+
	500	2,5	-	+	+	+	+

проявляется при концентрациях 455-500 мкг/мл и содержании мирамистина 22,7 мкг/мл. При меньшей концентрации мирамистина в ряде случаев была зарегистрирована фунгистатичная активность. Интересно отметить, что для соединения **3,а** фунгицидное действие было отмечено и при концентрации 228 мкг/мл и содержании мирамистина 11,4 мкг/мл. Таким образом, было установлено, что добавление мирамистина к исследуемым соединениям усиливает антигрибковый эффект. Данный эффект не может быть связан с активностью самого мирамистина в виду его низких концентраций. Полученные результаты интересны с точки зрения создания новых антифунгальных препаратов

а – отсутствие видимых признаков роста грибов, б – наличие видимых признаков роста грибов

ВЫВОД

В результате проведенного исследования изучена антифунгальная активность продуктов конденсации салицилового альдегида и координационных соединений цинка на их основе. Установлено, что триазолы и цинковые комплексы проявляют умеренную фунгистатическую активность. Комбинация исследуемых соединений с препаратом мирамистин приводит к усилению антифунгального действия по отношению к *Candida albicans*.

Список литературы

1. Kane J.M. ChemInform Abstract: 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as Anticonvulsant Agents / J.M. Kane, B.M. Baron, M.W. Dudley [et al.] // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33, № 10. – P. 2772–2777.
2. Chu Yong. Synthesis of Novel Antifungal Triazole Compounds / Yong Chu, Ming Xia Xui, Ding Lu // Chin. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 15, № 9. – P. 1011–1014.
3. Nowaczyk A. Triazole derivatives with antifungal activity: a pharmacophore model study / A. Nowaczyk, B. Modzelewska – Banachiewicz // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 795–798.
4. Eto H. New Antifungal 1,2,4-Triazoles with Difluoro(heteroaryl)methyl Moiety / Hiromichi Eto, Yasushi Kaneko, Takao Sakamoto // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – Vol. 48, No. 7. – P. 982–990
5. Kokil G. R. Synthesis and In Vitro Evaluation of Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives as Antifungal Agents / Ganesh R. Kokil, Prarthana V. Rewatkar, Sandeep Gosain [et al.] // Letters in Drug Design & Discover. – 2010. – Vol. 7. – P. 46–49.
6. Eto H. New Antifungal 1,2,4-Triazoles with Difluoro(substituted sulfonyl)methyl Moiety / Hiromichi Eto, Yasushi Kaneko, Sunao Takeda [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, № 2. – P. 173–182.
7. Bagihalli G.B. New Antifungal 1,2,4-Triazoles with Difluoro(substituted sulfonyl)methyl Moiety / G.B. Bagihalli, S.A. Patil, P.S. Badami // Iran. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 259–270
8. Badwaik V.B. Synthesis, Characterization, and Biological Studies of Some Schiff Base Complexes. / V.B. Badwaik, A.S. Aswar // Russ. Journal of Coord. Chem. – 2007. Vol. 33, № 10. – P. 755–760.
9. Yadawe M.S. Synthesis, characterization and biological studies of cobalt(II) and nickel(II) complexes with new Schiff bases / Mallikarjun S. Yadawe, Sangamesh A. Patil // Trans. Met. Chem. – 1997. – Vol. 22. – P. 220–224.
10. Гусев А.Н. Синтез и молекулярное строение комплекса цинка и 3-(пиридин-2-ил)-5-(2-салицилидениминофенил)-1H-1,2,4-триазола А.Н.Гусев, И.Л. Еременко., М.А. Кискин [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия "Биология и химия". – 2009. – Т. 22(61). – С. 154–156
11. Pat. 4.198.513 USA. 1,2,4-Triazoles. Baldwin J. et al. Assignee: Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ). 05/894.450. Filed. April 7. 1978, Published April 15. 1980.

Гусев О.М. 5-(2'-гидроксифеніл)-2-(2'-піридил)-7,8-бензо-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізину координаційні сполуки цинку на їх основі: синтез та фунгіцидна активність / О.М. Гусев, В.Ф. Шульгін, О.М. Постникова, Ю.Л. Криворутченко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 352-359.

Синтезовані 5-(2'-гидроксифеніл)-2-(2'-піридил)-7,8-бензо-6,5-дигідро-1,3,6-триазаіндолізину, а також координаційні сполуки цинку на їх основі. Будову речовин досліджено методами ІЧ- і ПМР-спектроскопії. Досліджено антифунгальну активність отриманих сполук.

Ключові слова: дигідро-1,3,6-триазаіндолізину, координаційні сполуки, цинк, мірамистін, фунгіцидна активність.

Gusev A.N. 5-(2'-Hydroxyphenyl)-2-(2'-pyridyl)-7,8-benzo-6,5-dihydro-1,3,6-triazaindolizines and coordination compounds based on it: synthesis and antifungal activity / A.N. Gusev, V.F. Shul'gin, O.N. Postnikova, Y.L. Krivorutchenko // Scientific Notes of Taurida V.Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No. 2. – P. 352-359.

5-(2'-Hydroxyphenyl)-2-(2'-pyridyle)-7,8-benzo-6,5-dihydro-1,3,6-triazaindolizines and zinc coordination compounds based on it were obtained. The structure was determined by IR and NMR spectroscopy methods. Antifungal activity was investigated.

Keywords: dihydro-1,3,6-triazaindolizines, coordination compounds, zinc, miramistin, antifungal activity.

Поступила в редакцію 22.05.2011 г.