

2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти та їх протимікробна активність

Ю.І. Горак¹, В.С. Матійчук¹, М.Д. Обушак^{1*}, Р.В. Куцик²,
Р.З. Литвин¹, Л.М. Куровець²

¹ Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Кирила і Мефодія, 6, Львів, 79005, Україна

² Івано-Франківський державний медичний університет
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна

Резюме. Реакцією 5-арил-2-ацетилфуранів з ізатином та його заміщеними в умовах реакції Пфїтцингера з високими виходами одержано низку нових 2-(5-арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонових кислот і досліджено їх протимікробну активність. Знайдено сполуки, що виявили високу активність відносно антибіотикорезистентних штамів.

Ключові слова: арилфурани, 5-арил-2-ацетилфурани, ізатин, похідні 4-хінолінкарбонової кислоти, реакція Пфїтцингера, протимікробна активність.

Розвиток хімії арилфуранових сполук значною мірою обумовлений ефективністю досліджень їх біологічної активності. Деякі сполуки цього типу (нітрафудан, дандролен, клоданолен, азимілід тощо) вже використовують як лікарські засоби [1, 2]. В останні роки опубліковано і запатентовано багато розробок, що стосуються різних видів біологічної активності арилфуранових сполук, наприклад [3-12].

З іншого боку, похідні 4-хінолінкарбонової (цинхонінової) кислоти також використовують в медицині. Існує більше двадцяти торговельних марок лікарських засобів цього класу [1, 2].

У зв'язку з цим ми дослідили можливість одержання за реакцією Пфїтцингера [13-16] 4-хінолінкарбонових кислот, які б містили у другому положенні 5-арил-2-фурильні фрагменти. 5-Арил-2-ацетилфурани (**1**, R²=CH₃), які одержують арилюванням ацетилфурану арен-

діазонієвими солями, є доступними реагентами для конструювання молекул з арилфурильним фрагментом [17-19]. У цій роботі ми розширили коло реагентів **1**, використавши в реакції арилювання, крім ацетилфурану, 1-(5-арил-2-фурил)пропан-1-он та 1-(5-арил-2-фурил)бутан-1-он. З'ясовано, що названі кетони добре реагують з ізатином і його похідними (5-заміщені ізатини) **2** в умовах реакції Пфїтцингера. У результаті рециклізації утворюється піридиновий цикл і з високими виходами одержано 2-(5-арил-2-фурил)-3-алкіл-4-хінолінкарбонові кислоти **3** (схема 1).

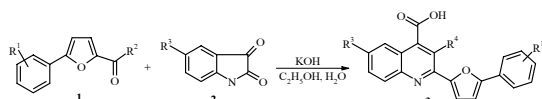
На схемі 2 наведено сполуки, синтезовані описаним способом. У дужках вказано кількість цинхонінових кислот **3**, одержаних із використанням відповідних ізатинів.

Синтезовані сполуки **3.1-3.159** (схема 2) досліджували на антимікробну активність. У результаті первинного скринінгу було відібрано кислоти **3.1-3.42** (табл. 1), які виявили достатньо високу активність. У табл. 2 наведено спектри ЯМР ¹H сполук цього ряду.

Дослідження антимікробної активності ве-

* Corresponding author.
Tel.: +38032-2600396
E-mail address: obushak@in.lviv.ua

Схема 1
Синтез 2-(5-арил-2-фурил)-3- R^4 -6- R^3 -4-
хінолінкарбонових кислот



$R^1=H, 4-Me, 4\text{-втор-Bu}, 4\text{-}i\text{-Pr}, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-CF_3, 3-CF_3, 2-COOMe, 3-F-4-Cl, 2,3-Cl_2, 2,4-Cl_2, 2,5-Cl_2, 3,4-Cl_2, 3,5-Cl_2, 3-Cl-4-Me, 2-Cl-5-CF_3, 4-Cl-3-CF_3, 3,5-(CF_3)_2, 2-Br-4-Me.$
 $R^2=CH_3, C_2H_5, C_3H_7, R^3=H, CH_3, CH_3CH_2, CH_3(CH_2)_3, i-Pr, F, Cl, Br. R^4=H, CH_3, C_2H_5.$

ли з використанням методу дифузії в агар [20]. Для відібраних сполук (**3.1-3.42**) проводили тестування методом двократних серійних розведень в агарі [21]. У табл. 3 наведено результати дослідження сполук, які виявили найвищу активність у порівнянні з еталонами — хлоргексидином і повідон-йодидом.

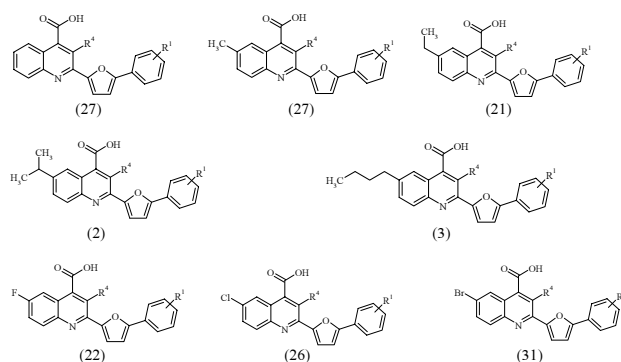
Групування штамів під час аналізу проводили з урахуванням їх видової належності і наявності тих чи інших детермінант антибіотикорезистентності. Було вибрано 3 поліантибіотикорезистентні клінічні ізоляти стафілококів із підтвердженими механізмами медикamentозної стійкості: 2 штами *S. aureus* (з однаковими профілями антибіотикорезистентності $OXA^R CIP^R GEN^R ERY^R CLI^R TET^R$; детермінанти антибіотикорезистентності $MecA^+ NorA^+ MsrA^+ TetK^+$) і штама *S. haemolyticus* ($OXA^R CIP^R GEN^R ERY^R CLI^R TET^R$; детермінанти антибіотикорезистентності $MecA^+ NorA^+ MsrA^+ TetK^+$).

Про рівень протимікробної активності сполук **3** судили за величинами діаметрів зон затримки росту тест-штамів (табл. 3). Контрольні досліди виконано з чистим розчинником — сумішшю ДМСО/етанол 1:1.

Ураховуючи макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній під час дослідження під лупою, для кожного штаму встановлювали мінімальні бактеріостатичні концентрації — МБсК (після культивування протягом 1 доби), і мінімальні бактерицидні концентрації — МБцК (через 3 доби) (табл. 4). Про протимікробну активність сполук судили за величинами МБсК₅₀ і МБцК₅₀, активних відносно 50 % тест-штамів відповідного фенотипу.

Отже, серед 2-(5-арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонових кислот знайдено сполуки, які ви-

Схема 2
6-Заміщені 2-(5-арил-2-фурил)-3- R^4 -4-
хінолінкарбонові кислоти



являють високу антимікробну активність. Результати досліджень дають надію сподіватися, що ці речовини або їх аналоги виявлятимуть здатність елімінувати детермінанти антибіотикорезистентності (або пригнічувати їх функціональну активність).

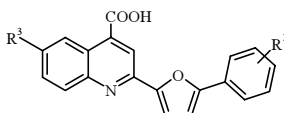
Крім того, на основі кислот **3** можна синтезувати амідні та інші класи сполук завдяки трансформаціям і циклізаціям за участі карбоксильної групи в положенні 4.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР 1H записували на приладі «Varian Mercury» (400 Мгц); розчинник ДМСО- d_6 + CCl_4 , внутрішній стандарт ТМС.

Синтез 2-(5-арил-2-фурил)-3- R^4 -6- R^3 -4-хінолінкарбонових кислот (3). До розчину 2-ацилфурану **1** (0,045 моль) у 100 мл етилового спирту та 20 мл води додавали 0,045 моля заміщеного ізатину **2** та 7,5 г гідроксиду калію. Суміш кип'ятили протягом 5-7 годин, після чого додавали 120 мл води, підкисляли крижаною оцтовою кислотою до рН 5-6. Осад, що утворився, відфільтровували й перекристалізовували із суміші спирт/диметилформамід. Результати елементного аналізу (С, Н, N) для сполук **3.1-3.42** узгоджуються з обчисленими значеннями.

Визначення протимікробної активності сполук 3. Вносили в ямки агару на чашці Петрі 20 мкл розчину речовини **3** (табл. 3) (концентрація 1000 мкг/мл) в етанолі. Рівень протимікробної активності сполук визначали за величинами діаметрів зон затримки росту тест-штамів. У контрольній ямці, в яку вносили розчинник — етанол або 12,5 % ДМСО, ріст тест-культур не пригнічувався.

Виходи та температури топлення 6-заміщених 2-(5-арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонових кислот



Номер сполуки	R ¹	R ³	T _{топл} , °C	Вихід, %	Номер сполуки	R ¹	R ³	T _{топл} , °C	Вихід, %
3.1	4-F	H	269-270	68	3.22	4- <i>i</i> -Pr	CH ₃ CH ₂	287-288	64
3.2	2-Cl	H	>300	75	3.23	2-Cl-5-CF ₃	CH ₃ CH ₂	277-278	81
3.3	3-Cl	H	282-283	76	3.24	4-F	F	>300	59
3.4	2,5-Cl ₂	H	279-280	64	3.25	2-COOH	F	>300	50
3.5	3,5-Cl ₂	H	>300	60	3.26	4-OMe	F	>300	49
3.6	2,4-Cl ₂	H	290-291	67	3.27	4-CH ₂ CH ₃	Cl	>300	55
3.7	4-OMe	H	291-292	65	3.28	4-OMe	Cl	>300	55
3.8	3-Cl-4-CH ₃	H	>300	71	3.29	<i>n</i> -Bu	Cl	272-273	60
3.9	2-COOH	H	>300	63	3.30	4- <i>втор</i> -Bu	Cl	>300	63
3.10	2-CF ₃	H	255-256	58	3.31	<i>i</i> -Pr	Cl	289-290	45
3.11	2-F	CH ₃	>300	55	3.32	2,3-Cl ₂	Cl	>300	50
3.12	2-Cl	CH ₃	>300	63	3.33	3-Cl-4-CH ₃	Cl	>300	52
3.13	3-Cl	CH ₃	234-235	68	3.34	3-F	Br	>300	57
3.14	3-Br	CH ₃	243-244	64	3.35	4- <i>изо</i> -Pr	Br	>300	59
3.15	2,5-Cl ₂	CH ₃	296-297	70	3.36	4-Bu	Br	285-286	63
3.16	3-Cl-4-CH ₃	CH ₃	>300	66	3.37	4-CH ₂ CH ₃	Br	>300	55
3.17	2-COOH	CH ₃	>300	60	3.38	3-CF ₃	Br	>300	56
3.18	4-OMe	CH ₃	>300	72	3.39	2,4-Cl ₂	Br	>300	70
3.19	2,3-Cl ₂	CH ₃	>300	73	3.40	4-CH ₃	Br	>300	76
3.20	4- <i>втор</i> -Bu	CH ₃	259-260	75	3.41	4-OMe	Br	>300	75
3.21	4-OMe	CH ₃ CH ₂	299-300	73	3.42	4- <i>втор</i> -Bu	Br	287-288	72

Наважку 2 мг сполуки **3** розчиняли в 1 мл ДМСО і змішували з 19 мл розплавленого поживного агару. Заливали 10 мл приготованого середовища в чашки Петрі, а решту використовували для виготовлення двократних серійних розведень. У такий же спосіб отримували ряд чашок із агаром, що містив спадаючі концентрації досліджуваної сполуки — 100, 50,

25, 12,5 і 6,25 мкг/мл. За допомогою спеціального штампа-реплікатора на кожену чашку висівали по 25 штамів досліджуваних мікроорганізмів. Ріст мікроорганізмів оцінювали двічі після інкубації чашок у термостаті за 37 °C протягом 1 і 2 діб.

Надійшла в редакцію 06.05.2008 р.

Дані спектрів ЯМР ^1H сполук 3

Номер сполуки	R ¹	R ³	Хімічні зміщення у спектрах ЯМР ^1H , δ , м.ч.
3.1	4-F	H	6,97 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,19 (2H, д, 2,6-H _{феніл}); 7,39 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,58 (1H, т, 6-H _{хінолін}); 7,73 (1H, т, 7-H _{хінолін}); 7,89 (2H, д,д, 3,5-H _{феніл}); 8,06 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,38 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,77 (1H, д, 5-H _{хінолін}); 13,50 (1H, ш.с, COOH).
3.2	2-Cl	H	7,38 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,42 (1H, т, 4-H _{феніл}); 7,54 (1H, т, 6-H _{хінолін}); 7,59-7,63 (2H, м, 4-H _{фуран} + 6-H _{феніл}); 7,68 (1H, т, 5-H _{феніл}); 7,84 (1H, т, 7-H _{хінолін}); 8,08-8,12 (2H, м, 8-H _{хінолін} + 3-H _{феніл}); 8,40 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,63 (1H, д, 5-H _{хінолін}); 14,07 (1H, ш.с, COOH).
3.3	3-Cl	H	7,10 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,30 (1H, д,д, 4-H _{феніл}); 7,42 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,45 (1H, т, 5-H _{феніл}); 7,58 (1H, т, 6-H _{хінолін}); 7,74 (1H, т, 7-H _{хінолін}); 7,80 (1H, д, 6-H _{феніл}); 7,85 (1H, с, 2-H _{феніл}); 8,08 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,39 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,76 (1H, д, 5-H _{хінолін}).
3.4	2,5-Cl ₂	H	7,32 (1H, д,д, 4-H _{феніл}); 7,40 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,47 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,51 (1H, д, 3-H _{феніл}); 7,60 (1H, т, 6-H _{хінолін}); 7,75 (1H, т, 7-H _{хінолін}); 8,06 (1H, д, 6-H _{феніл}); 8,10 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,42 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,78 (1H, д, 5-H _{хінолін}); 13,52 (1H, ш.с, COOH).
3.8	3-Cl-4-Me	H	2,44 (3H, с, CH ₃); 7,02 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,35 (1H, д, 6-H _{феніл}); 7,41 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,57 (1H, т, 6-H _{хінолін}); 7,68 (1H, д, 5-H _{феніл}); 7,74 (1H, т, 7-H _{хінолін}); 7,82 (1H, с, 2-H _{феніл}); 8,06 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,39 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,76 (1H, д, 5-H _{хінолін}); 13,50 (1H, ш.с, COOH).
3.9	2-COOH	H	7,02 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,49-7,53 (2H, м, 3-H _{фуран} + 4-H _{феніл}); 7,62-7,70 (3H, м, 5,6-H _{феніл} + 6-H _{хінолін}); 7,82-7,86 (2H, м, 7-H _{хінолін} + 3-H _{феніл}); 8,09 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,29 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,61 (1H, д, 5-H _{хінолін}); 13,39 (1H, ш.с, COOH _{феніл}); 13,94 (1H, ш.с, COOH _{хінолін}).
3.11	2-F	Me	2,53 (3H, с, CH ₃); 7,09 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,35-7,45 (3H, м, 3,4,6-H _{феніл}); 7,48 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,67 (1H, д, 7-H _{хінолін}); 8,00 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,05 (1H, т, 5-H _{феніл}); 8,36 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,39 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 14,00 (1H, ш.с, COOH).
3.12	2-Cl	Me	2,59 (3H, с, CH ₃); 7,25-7,34 (2H, м, 4-H _{фуран} + 5-H _{феніл}); 7,40 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,44-7,52 (2H, м, 3,4-H _{феніл}); 7,58 (1H, д, 7-H _{хінолін}); 7,97 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,09 (1H, д, 6-H _{феніл}); 8,38 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,54 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 13,43 (1H, ш.с, COOH).
3.13	3-Cl	Me	2,60 (3H, с, CH ₃); 7,08 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,29 (1H, д,д, 4-H _{феніл}); 7,38 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,44 (1H, т, 5-H _{феніл}); 7,58 (1H, д, 7-H _{хінолін}); 7,79 (1H, д, 6-H _{феніл}); 7,84 (1H, с, 2-H _{феніл}); 7,97 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,36 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,53 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 13,45 (1H, ш.с, COOH).
3.15	2,5-Cl ₂	Me	2,60 (3H, с, CH ₃); 7,25 (1H, д,д, 4-H _{феніл}); 7,38 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,42 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,50 (1H, д, 7-H _{хінолін}); 7,59 (1H, д, 3-H _{феніл}); 7,99 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,04 (1H, д, 6-H _{феніл}); 8,38 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,54 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 13,42 (1H, ш.с, COOH).
3.16	3-Cl-4-Me	Me	2,41 (3H, с, CH ₃); 2,59 (3H, с, CH ₃); 7,00 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,36 (2H, д+д, 3-H _{фуран} + 5-H _{феніл}); 7,57 (1H, д, 7-H _{хінолін}); 7,68 (1H, д, 6-H _{феніл}); 7,81 (1H, с, 2-H _{феніл}); 7,97 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,42 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,51 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 13,43 (1H, ш.с, COOH).
3.17	2-COOH	Me	2,53 (3H, с, CH ₃); 7,01 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,48 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,51 (1H, д, 4-H _{феніл}); 7,61-7,68 (3H, м, 7-H _{хінолін} + 5,6-H _{феніл}); 7,81 (1H, д, 3-H _{феніл}); 7,98 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,24 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,38 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 13,43 (1H, ш.с, COOH _{хінолін}); 13,74 (1H, ш.с, COOH _{феніл}).
3.21	4-F	F	7,07 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,29-7,42 (3H, м, 3,4,6-H _{феніл}); 7,51 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,70 (1H, т, 7-H _{хінолін}); 8,04 (1H, т, 5-H _{феніл}); 8,14 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,46 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,48 (1H, д, 5-H _{хінолін}); 14,00 (1H, ш.с, COOH).
3.22	2-COOH	F	7,01 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,52 (2H, д+т, 3-H _{фуран} + 4-H _{феніл}); 7,63 (1H, т, 5-H _{феніл}); 7,70 (1H, д, 6-H _{феніл}); 7,81 (2H, д+д, 7-H _{хінолін} + 3-H _{феніл}); 8,16 (1H, д,д, 8-H _{хінолін}); 8,39 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 8,45 (1H, д,д, 5-H _{хінолін}); 13,30 (1H, ш.с, COOH _{хінолін}); 13,98 (1H, ш.с, COOH _{феніл}).
3.28	2,4-Cl ₂	Br	7,32 (1H, д,д, 5-H _{феніл}); 7,39 (1H, д, 3-H _{фуран}); 7,48 (1H, д, 4-H _{фуран}); 7,51 (1H, д, 7-H _{хінолін}); 7,83 (1H, д,д, 6-H _{феніл}); 8,00 (1H, д, 8-H _{хінолін}); 8,04 (1H, д, 3-H _{феніл}); 8,47 (1H, с, 3-H _{хінолін}); 9,02 (1H, с, 5-H _{хінолін}); 13,72 (1H, ш.с, COOH).

Протимікробна активність сполук **3** відносно клінічних поліантибіотикорезистентних штамів стафілококів

Номер сполуки	R ¹	R ³	Діаметр зони пригнічення росту, мм		
			<i>S. aureus</i> МесА ⁺	<i>S. aureus</i> ICA-5	<i>S. haemolyticus</i> 5-03
Хлоргексидин 0,05 %			13,40±0,10	13,83±0,23	12,30±0,64
Повідон-йодид			9,28±0,15	7,88±0,21	7,55±0,30
ДМСО/етанол			4,05±0,07	4,10±0,07	0
3.19	2,3-Cl ₂	CH ₃	17,75±0,20	[7,57±0,98]	[6,55±0,04]
3.20	втор-Bu	CH ₃	18,50±0,41	9,67±0,93	[9,15±0,12]
3.22	4- <i>i</i> -Pr	Et	13,50±0,76	[6,25±0,20]	[8,00±0,16]
3.27	4-Et	Cl	15,17±0,44	[7,50±0,41]	[6,75±0,20]
3.30	втор-Bu	Cl	9,40±0,06	[8,65±0,29]	9,35±0,12
3.32	2,3-Cl ₂	Cl	14,60±0,33	[8,37±0,95]	[9,60±0,33]
3.33	3-Cl, 4-CH ₃	Cl	18,20±0,16	[7,13±0,97]	[8,15±0,29]
3.34	3-F	Br	10,50±0,40	[8,17±1,59]	[8,65±0,29]
3.35	4- <i>i</i> -Pr	Br	11,33±0,67	[8,97±0,91]	[9,50±0,41]
3.36	4-Bu	Br	15,60±0,49	[8,97±0,91]	[10,00±1,53]
3.37	4-Et	Br	11,60±0,33	[8,80±1,71]	[9,85±0,12]

Примітка: у квадратних дужках вказано діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

Таблиця 4

Активність сполук відносно МесА⁺ — штамів *S. aureus* із різним рівнем резистентності до еритроміцину

Номер сполуки	R ¹	R ³	МБсК ₅₀		МБцК ₅₀	
			<i>S. aureus</i> МесА ⁺		<i>S. aureus</i> МесА ⁺	
			ERY ^S	ERY ^R	ERY ^S	ERY ^R
3.19	2,3-Cl ₂	CH ₃	50	25	25	12,5
3.20	втор-Bu	CH ₃	400	400	50	50
3.22	4- <i>i</i> -Pr	Et	>800	>800	25	25
3.27	4-Et	Cl	100	200	50	50
3.30	втор-Bu	Cl	>200	>200	6,25	6,25
3.32	2,3-Cl ₂	Cl	100	100	12,5	12,5
3.33	3-Cl, 4-CH ₃	Cl	50	50	12,5	25
3.34	3-F	Br	100	100	50	50
3.35	4- <i>i</i> -Pr	Br	>200	>200	12,5	12,5
3.36	4-Bu	Br	50	>200	12,5	12,5
3.37	4-Et	Br	50	50	25	25

2-(5-Aryl-2-furyl)quinolin-4-carboxylic acids and their antimicrobial activity

Yu.I. Horak¹, V.S. Matiychuk¹, M.D. Obushak¹, R.V. Kutsyk², R.Z. Lytvyn¹, L.M. Kurovets²¹ Ivan Franko National University of Lviv
6 Kyryla and Mefodiya Str., Lviv, 79005, Ukraine² Ivano-Frankivsk State Medical University
2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

Summary. 2-(5-Aryl-2-furyl)-4-quinolincarboxylic acids were obtained in the reaction of 5-aryl-2-acetylfurans with isatin derivatives under the conditions of Pfitzinger reaction and resulted in excellent yield. Their antimicrobial activity has been tested in vitro. Some compounds were found to be effective against antibiotic-resistant bacteria.

Keywords: arylfurans, 5-aryl-2-acetylfurans, isatin, quinoline-4-carboxylic acid derivatives, Pfitzinger reaction, antimicrobial activity.

Перелік літератури

1. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. — М.: Новая Волна. — 2000. — Т. 1. — 540 с.; Т. 2. — 608 с.
2. *Negwer M., Scharnow H.-G.* Organic-chemical drugs and their synonyms. — Wiley, 2001. — 4698 p.
3. *Pfefferkorn J.A., Green M.L., Nugent R.A., Gross R.J., Mitchell M.A., Finzel B.C., Harris M.S., Wells P.A., Shelly J.A., Anstadt R.A., Kilkuskie R.E., Kopta L.A., Schwende F.J.* Inhibitors of HCV NS5B polymerase. Part 1: Evaluation of the southern region of (2Z)-2-(benzoylamino)-3-(5-phenyl-2-furyl)acrylic acid // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, No. 10. — P. 2481-2486.
4. *Hosoya T., Aoyama H., Ikemoto T., Kihara Y., Hiramatsu T., Endo M., Suzuki M.* Dantrolene analogues revisited: general synthesis and specific functions capable of discriminating two kinds of Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — No. 11. — P. 663-673.
5. *Weiqin Jiang, Zhihua Sui, Macielag M.J. et al.* Furoyl and benzofuroyl pyrroloquinolones as potent and selective PDE5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction // *J. Med. Chem.* — 2003. — No. 46. — P. 441-444.
6. *Huang Q.-Q., Huang M., Nan F.-J., Ye Q.-Z.* Metalloform-selective inhibition: Synthesis and structure-activity analysis of Mn(II)-form-selective inhibitors of *Escherichia coli* methionine aminopeptidase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, No. 24. — P. 5386-5391.
7. *Ye Q.-Z., Xie S.-X., Huang M., Huang W.-J., Lu J.-P., Ma Z.-Q.* Metalloform-selective inhibitors of *Escherichia coli* methionine aminopeptidase and X-ray structure of a Mn(II)-form enzyme complexed with an inhibitor // *J. Am. Chem. Soc.* — 2004. — Vol. 126, No. 43. — P. 13940-13941.
8. *Kort M.E., Drizin I., Gregg R.J., Scania M.J.C. et al.* Discovery and biological evaluation of 5-aryl-2-furfuramides, potent and selective blockers of the Na_v1.8 sodium channel with efficacy in models of neuropathic and inflammatory pain // *J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 51, No. 3. — P. 407-416.
9. *Lee S., Yi K.-Y., Hwang S.-K., Lee B.-H., Yoo S.-E., Lee K.* (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as cardioprotectives through the inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1 // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, No. 8. — P. 2882-2891.
10. Пат. 23769 Україна. 2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти, які виявляють протимікробну активність / М.Д. Обушак, Р.В. Куцик, В.С. Матійчук, Ю.І. Горак; Опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.
11. Пат. 23767 Україна. Спосіб одержання заміщених 2-(5-арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонових кислот / Ю.І. Горак, В.С. Матійчук, Р.З. Литвин, М.Д. Обушак, Ю.О. Тесленко; Опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.
12. Пат. 5091426 США, 5-Phenyl-2-furan ketones and use as antiepileptic agents / Pelosi S.S., Jr; Опубл. 25.02.1992; — 14 с.
13. *da Silva J.F.M., Garden S.J., Pinto A.C.* The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999 // *J. Braz. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 12, No. 3. — P. 273-324.
14. *Швехгеймер М.-Г.А.* Реакция Пфитцингера (обзор) // *Химия гетероцикл. соед.* — 2004. — № 3. — С. 323-365.
15. *Lackey K., Sternbach D.D.* Synthesis of substituted quinoline-4-carboxylic acids // *Synthesis.* — 1993. — P. 993-997.
16. *Giardina A.M., Sarau H.M., Farina C., Medhust A.D., Grugni M., Raveglia L.F., Shmidt D.B., Rigolio R., Luttmann M., Vecchiotti V., Hay D.W.P.* Discovery of a novel class of selective non-peptide antagonists for the human neurokinin-3 receptor. 1. Identification of the 4-quinolinecarboxamide framework // *J. Med. Chem.* — 1997. — Vol. 40, No. 12. — P. 1794-1807.
17. Горак Ю., Матійчук В., Литвин Р., Яремчишин Р., Обушак М. Арилювання 2-ацетилфурану і синтез 2-ариламіно 4-(5-арил-2-фурил) тiazолів // *Вісник Львівського університету. Сер. хім.* — 2005. — Вип. 45. — С. 212-216.
18. *Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Лытвын Р.З.* Арилирование 2-ацетилфурана и синтез 3-*R*-6-[5-арил-2-фурил]-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазинов // *ЖОрХ.* — 2008. — 44. (у друці)
19. *Олейник А., Возякова Т., Модникова Г., Новицкий К.* Амино- и оксаминопроизводные арилфуранов // *Химия гетероцикл. соед.* — 1972. — № 11. — С. 1448-1452.
20. *Цялковский В.М., Куцук Р.В., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Клюфинская Т.И.* Синтез и антимикробная активность 5(*R*¹-бензил)-2-(*R*-бензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинонов // *Хим.-фарм. журн.* — 2005. — Т. 39, № 5. — С. 87-89.
21. *Куцик Р.В.* Протистафілококова активність екстрактів гринделії розчепреної *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dun // *Фармацевт. журн.* — 2005. — № 1. — С. 81-88.