

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 547.853.1

© Коллектив авторов, 2023

А.В. Шумадалова, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев,  
Ю.И. Виноградова, А.К. Булгаков, А.А. Булгакова

### СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОГИДРАЗИДА О-ТИЕТАНИЛТИОУРАЦИЛА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа

*Цель.* Синтез новых диацетилгидразинов на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила как перспективное направление создания инновационных биологически активных веществ, обладающих противомикробной активностью.

*Материал и методы.* Диацетилгидразины на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила получали взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с производными карбоновых кислот. Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса и инфракрасных спектров, тонкослойной хроматографии, элементного анализа и определением температуры плавления. Противомикробная активность была исследована методами «диффузии в агар» и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне.

*Результаты.* Подобраны условия протекания реакций для достижения максимального выхода целевых продуктов, установлена структура синтезированных соединений, найдены некоторые закономерности «структура – активность» с целью дальнейшей модификации радикала для достижения необходимой фармакологической активности.

*Выводы.* Синтезированы новые производные ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила, исследована их противомикробная активность.

**Ключевые слова:** 2-тиоурацил, тиетан, ацилирование, противомикробная активность.

A.V. Shumadalova, S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev,  
Yu.I. Vinogradova, A.K. Bulgakov, A.A. Bulgakova

### SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW O-THIETANYLTHIOURACIL ACETONHYDRAZIDE DERIVATIVES

*Objective.* Synthesis of new diacylhydrazines based on thietane-containing 2-thiouracil derivatives as a promising direction for the creation of innovative biologically active substances with antimicrobial activity.

*Material and methods.* Diacylhydrazines based on thietane-containing 2-thiouracil derivatives were obtained by the interaction of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-yloxy)pyrimidine-2-ylthio]acetohydrazide with carboxylic acids derivatives. The structure and individuality of the synthesized compounds are confirmed by data from nuclear magnetic resonance and infrared spectra, thin-layer chromatography, elemental analysis, and determination of the melting point. Antimicrobial activity was investigated by agar diffusion and tenfold broth dilution methods.

*Results.* The conditions of the reactions were selected to achieve the maximum yield of the target products, the structure of the synthesized compounds was established, and some structure-activity patterns were found for further modification of the radical in order to achieve the necessary pharmacological activity.

*Conclusions.* New O-thietanylthiouracil acetohydrazide derivatives have been synthesized and their antimicrobial activity has been investigated.

**Key words:** 2-thiouracil, thietane, acylation, antimicrobial activity.

Согласно литературным данным, в последние годы увеличивается смертность от инфекционных заболеваний в связи с ростом числа резистентных штаммов микроорганизмов [1,2]. Создание новых противомикробных препаратов, активных в отношении полирезистентных штаммов, но имеющих низкую токсичность для человека, является одной из главных задач современной фармации. В последние годы ведется поиск новых соединений, отличных от существующих противомикробных лекарственных средств. Особый интерес представляют гетероциклические структуры, в частности пиримидины [3]. Ранее нами были синтезированы и исследованы серосодержащие производные пиримидинов [4,5]. Многие препараты для лечения бактериальных инфекций содержат в своей структуре гидразидный фрагмент [6]. В

результате ранее проведенных исследований среди гидразоно- и гидразидопроизводных тиетанилпиримидина найдены соединения с высокой противомикробной активностью [7,8].

Целью данной работы является синтез новых диацетилгидразинов на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила – перспективное направление создания инновационных биологически активных веществ, обладающих противомикробной активностью.

#### Материал и методы

В результате реакции этил-2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетата с гидразингидратом нами был получен 2-[6-метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразид, который в дальнейшем использовали для получения целевых продуктов как соединение 1.

Индивидуальность и строение синтезированных соединений подтверждены данными ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и инфракрасных (ИК) спектров, тонкослойной хроматографии (ТСХ), элементного анализа и определением температуры плавления.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе «Bruker AMX-300» (300 МГц); спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  – на «Bruker Avance III 500» (Германия) (125,5 МГц), растворители –  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ . ИК-спектры записаны на спектрометре «Инфралюм ФТ-02» в дисках KBr. Температура плавления измерена в капилляре на приборе ПТП(М), ТСХ проводили на пластинах «Sorbfil» с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Hekatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям для синтезированных соединений.

*Получение N'-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетил}ацетогидразида (соединение 2)*

К раствору 0,3 г (0,001 моль) соединения 1 в 8 мл 1,4-диоксана добавляли 0,21 г (0,002 моль) уксусного ангидрида, перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Перекристаллизация из EtOH. Выход 90%. Т. пл. 154-155°C.

*Получение N'-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетил}пропионгидразида (соединение 3)*

Получали аналогично соединению 2 при взаимодействии с пропионовым ангидридом. Перекристаллизация из i-PrOH. Выход 87%. Т. пл. 143-144°C.

*Получение 4-(2-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетил}гидразинил)-4-оксобутановая кислоты (соединение 4)*

К раствору 0,2 г (0,0007 моль) соединения 1 в 5 мл 1,4-диоксана добавили 0,35 г (0,0035 моль) янтарного ангидрида. Перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель отгоняли. Остаток промывали ацетоном. Перекристаллизация из i-PrOH. Выход 56%. Т. пл. 153-154°C.

*Получение 4-(2-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетил}гидразинил)-4-оксобутен-2-овой кислоты (соединение 5)*

Получали аналогично соединению 2 при взаимодействии с малеиновым ангидридом. Перекристаллизация из i-PrOH. Выход 82%. Т. пл. 128-129°C.

*Получение N'-{2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетил}бензогидразида (соединение 6)*

К раствору 0,2 г (0,0007 моль) соединения 1 в 5 мл 1,4-диоксана добавили 0,08 г (0,00077 моль) триэтиламина, нагревали до растворения ацетогидразида, затем добавили 0,11 г (0,00077 моль) бензоилхлорида. Кипятили в течение 2 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Промывали водой. Перекристаллизация из EtOH. Выход 79%. Т. пл. 177-178°C.

Прогноз токсичности синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>), позволяющего прогнозировать токсичность по AMES, пероральную острую токсичность для крыс (LD50), пероральную хроническую токсичность для крыс (LOAEL), гепатотоксичность.

Противомикробную активность исследовали на кафедре микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России под руководством д.м.н., профессора Булгакова А.К. Применяли методы «диффузии в агар» (как предварительный скрининг-метод) и десятикратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) [9] с использованием депонированных штаммов микроорганизмов в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича Минздрава России: *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter diversus*, *Serratia abosit* и низших грибов – *Candida albicans*. Для определения активности готовили раствор, содержащий 50 мг исследуемого соединения в одном миллилитре ДМСО с последующим разведением мясо-пептонным бульоном (МПБ) до рабочей концентрации 10 мг/мл. В ряд пробирок с последовательными десятикратно убывающими концентрациями соединения в МПБ вносили тестовые культуры микроорганизмов. При этом микробная нагрузка составила  $2,0 \times 10^6$  КОЕ/мл. Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 ч. О противомикробной активности химических соединений судили по отсутствию роста культур (отсутствие роста оценивали визуально). Препараты сравнения – цефтриаксон («Красфарма», Россия) и пимафуцин (Хаупт Фарма Вюльфинг ГмбХ, Германия).

**Результаты и обсуждение**

Диацилгидразины на основе тиетансодержащих производных 2-тиоурацила получали взаимодействием 2-[6-метил-4-(тиетан-

3-илокси)пиримидин-2-илтио]ацетогидразида с производными карбоновых кислот (рис. 1).

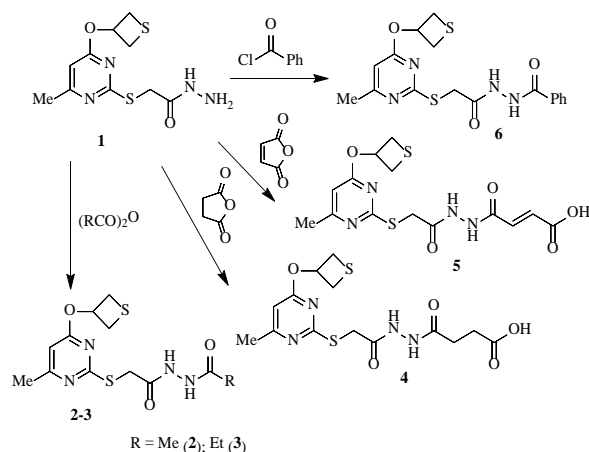


Рис. 1. Синтез новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила

Синтез с малеиновым, янтарным, пропионовым, уксусным ангидридами проводили в 1,4-диоксане при комнатной темпера-

туре с бензоилхлоридом при кипячении в 1,4-диоксане с добавлением 1,1-кратного избытка триэтиламина.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных N,N'-диацетогидразинов регистрируются сигналы протонов О-тиетанового цикла, метильной группы, протона в пятом положении кольца пиримидина, протонов гидразидного фрагмента (табл. 1). Сигналы протонов остатка НН-НН в спектре соединения 2 регистрируются в виде двух дублетов в области 9,00-10,41 м.д. интенсивностью каждый в один протон, соединения 5 – в виде одного уширенного синглета интенсивностью в два протона при 10,55 м.д., соединения 6 – в виде двух уширенных синглетов в области 9,30-10,78 м.д. интенсивностью каждый в один протон.

Спектр бензогидразида 6 содержит сигналы протонов фрагмента бензола в виде двух триплетов при 7,42 м.д. (J 7,9 Гц), 7,52 м.д. (J 7,4 Гц), дублета при 7,87 м.д. (J 7,2 Гц).

Таблица 1

Данные спектров ЯМР $^1\text{H}$ новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила (300 МГц, $\delta\text{H}$ , м.д.)							Растворитель
№ соединения	Сигналы соответствующих протонов, м.д.						Растворитель
	$^6\text{C}-\text{CH}_3$ , 3H, c	$\text{S}(\text{CH}_2)_2$ , 4H, м	$\text{OCH}$ , 1H, м	$^5\text{C}-\text{H}$ , 1H, c	$\text{SCH}_2\text{CO}$ , 2H, c	Прочие протоны	
2	2,50	3,39-3,41 3,51-3,54	5,80- 5,86	6,29	3,78	2,03 c (3H, $\text{COCH}_3$ ); 9,00 д (1H, NH J 6,4 Гц); 10,41 д (1H, CONH, J 5,3 Гц)	$\text{CDCl}_3$
5	2,31	3,39-3,41 3,51-3,54	5,81- 5,88	6,51	3,94	6,31 д (1H, $\text{CH}^{\text{A}}$ , J 12,2 Гц), 6,37 д (1H, $\text{CH}^{\text{B}}$ , J 12,2 Гц); 10,55 уш. c (2H, CONH и NH), протоны COOH и NHCO в обмене	$\text{DMSO}-d_6$
6	2,57	3,39-3,43 3,52-3,55	5,83- 5,89	6,32	3,84	7,42 т ( $2\text{H}^{3,5}_{\text{аром}}$ ; J 7,9 Гц), 7,52 т ( $1\text{H}^4_{\text{аром}}$ , J 7,4 Гц), 7,87 д ( $2\text{H}^{2,6}_{\text{аром}}$ , J 7,2 Гц); 9,30 уш. c (1H, NHCOAr); 10,78 уш. c (1H, CONH)	$\text{CDCl}_3$

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 5, 6, снятые в  $\text{DMSO}-d_6$  и  $\text{CDCl}_3$  соответственно, содержат сигналы всех атомов углерода остатка О-тиетанилтиоурацила. В спектре соединения 5 проявляются сигналы углеродов остатка малеиновой кислоты при 127,34 м.д., 132,46 м.д., 162,32 м.д., 166,72 м.д. В спектре соединения 6 сигналы атомов углеродов ароматического кольца регистрируются при

127,14 м.д., 128,74 м.д., 131,36 м.д., 132,32 м.д. (табл. 2). ИК-спектры подтверждают структуру синтезированных соединений: полосы поглощения валентных колебаний  $\text{C}=\text{O}$  наблюдаются в области 1678-1546  $\text{cm}^{-1}$ , полосы  $\text{N}-\text{H}$  гидразидного фрагмента – в области 3274-2967  $\text{cm}^{-1}$ , полосы поглощения связей  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  пиримидина – в области 1560-1736  $\text{cm}^{-1}$ .

Таблица 2

№ соединений	Данные спектров ЯМР $^{13}\text{C}$ новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила (125,5 МГц, $\delta\text{C}$ , м.д.)										Растворитель
	$\text{C}^6$	$^6\text{C}-\text{CH}_3$	$^5\text{CH}$	$^4\text{C}$	$\text{OC}^3$	$\text{SC}^{2,4}_{\text{тиет}}$	$^2\text{C}$	$2-\text{SCH}_2\text{CO}$	$2-\text{SCH}_2\text{CO}$	Прочие	
5	168,61	23,08	102,04	166,99	69,75	34,42	168,85	32,36	165,92	162,32 ( $\text{NHC}=\text{O}$ ); 127,34 ( $\text{HC}=\text{C}$ ); 132,46 ( $\text{HC}=\text{C}$ ); 166,72 ( $\text{COOH}$ )	$\text{DMSO}-d_6$
6	168,87	23,78	103,46	167,64	70,07	35,28	165,48	32,61	169,52	162,91 ( $\text{COCap}$ ); 131,36 ( $\text{C}^1_{\text{аром}}$ ); 132,32 ( $\text{C}^4_{\text{Наром}}$ ); 128,74 ( $\text{C}^{2,6}_{\text{Наром}}$ ); 127,14 ( $\text{C}^{3,5}_{\text{Наром}}$ )	$\text{CDCl}_3$

ИК-спектр соединения 6 содержит полосы поглощения, обусловленные ароматической группой, в области 1550-1542 см<sup>-1</sup> (табл. 3).

Данные элементного анализа представлены в табл. 4.

Согласно прогнозу токсичности синтезированных соединений, составленному с помощью веб-сервиса pkCSM, полученные ве-

щества не обладают токсичностью и мутагенными свойствами.

В случае потенциального использования синтезированных веществ в качестве лекарственных препаратов, несмотря на прогнозируемое отсутствие токсического и мутагенного эффектов, будут проведены дополнительные исследования.

Таблица 3

Данные ИК-спектров новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила

№ соединения	Валентные колебания, ν, см <sup>-1</sup>
2	3224 cр (N-H), 3062 сл (C-H), 1616 с («амид I»), 1577 cр (C=N, C=C), 1546 cр («амид II»), 1175 (ν <sub>ас</sub> ), 1053 (ν <sub>с</sub> ) cр (C-O-C)
3	3193 cр (N-H), 3034 сл (C-H), 1605 с («амид I»), 1584 cр (C=N, C=C), 1547 cр («амид II»), 1159 (ν <sub>ас</sub> ), 1050 (ν <sub>с</sub> ) cр (C-O-C)
4	3274 cр (N-H), 3162 cр (N-H), 2984 (O-H), 2945 (C-H), 1736, 1653с (C=N, C=C), 1583 с («амид I»), 1544 cр («амид II»), 1167 (ν <sub>ас</sub> ), 1047 (ν <sub>с</sub> ) cр (C-O-C)
5	3193 cр (N-H), 3140 cр (N-H), 2989 (O-H), 2501 сл (C-H), 1720 (C=C), 1678 cр («амид I»), 1639 cр («амид II»), 1586, 1560 с (C=N, C=C), 1178 (ν <sub>ас</sub> ), 1053 (ν <sub>с</sub> ) cр (C-O-C)
6	3294 cр (N-H), 3160 cр (N-H), 2945 сл (C-H), 1605 с («амид I»), 1580 с (C=N, C=C), 1546 cр («амид II»), 1460 с (C-N, δC-H), 1167 (ν <sub>ас</sub> ), 1050 (ν <sub>с</sub> ) cр (C-O-C)

Таблица 4

Данные элементного анализа новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила

№ соединений	Формула	Найдено, %				Вычислено, %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
2	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	43,89	4,91	17,06	19,53	43,89	4,91	17,06	19,52
3	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	45,62	5,30	16,36	18,73	45,60	5,30	16,36	18,72
4	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	43,49	4,70	14,52	16,59	43,51	4,70	14,50	16,59
5	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	43,72	4,23	14,56	16,67	43,74	4,20	14,57	16,68
6	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	52,29	4,68	14,32	16,42	52,29	4,65	14,35	16,42

Методом десятикратных серийных разведений в мясopептoннoм бульoне (МПБ) yстановлено, что наибольшей противомикробной активностью обладают соединения 1 и 5, которые оказывают действие, сопоставимое с препаратом сравнения (цефтриаксон) в отношении *E. coli*, *K. pneumonia*, *C. diversus*, *Ent. aerogenes*, *Serratia abosit* (табл. 5).

Соединение 6, в состав которого входит фрагмент бензойной кислоты, обладает активностью в 10 раз большей по сравнению с гидразидом 1 в отношении *St. aureus*, *P. vulgaris*. Увеличение длины углеводородного радикала на CH<sub>2</sub>-группу (соединение 3) увеличивает активность в отношении *E.coli*, *Ps. aeruginosa*,

уменьшает активность в отношении *P. vulgaris*, *St. aureus*, *Serratia abosit*, *Ent. aerogenes*, *C. diversus*.

По противогрибковой активности все исследуемые соединения уступают пимафуцину (минимальная подавляющая концентрация (МПК) 0,01 мкг/мл). Ацетогидразид 1 и соединение 5, содержащее фрагмент 4-оксобутен-2-овой кислоты, по активности в 10 раз превосходят соединения с фрагментами уксусной, пропионовой, 4-оксобутановой, бензойной кислот. Необходимо дальнейшее исследование закономерностей «структура – активность» с целью модификации радикала для достижения необходимой фармакологической активности.

Таблица 5

Противомикробная активность новых производных ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл								
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. diversus</i>	<i>Ent. aerogenes</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Serratia abosit</i>	<i>C. albicans</i>
1	50	0,5	5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
2	5	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05	5	0,05	0,5
3	50	0,05	5	5	0,5	0,5	0,05	5	0,5
4	50	0,05	5	0,5	0,5	0,5	0,05	0,5	0,5
5	5	0,5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,5	0,05	0,05
6	5	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05	5	0,05	0,5
Цефтриаксон	0,5	0,5	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Пимафуцин	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01

## Выводы

1. Синтезированы новые производные ацетогидразида О-тиетанилтиоурацила, исследована их противомикробная активность.

2. Согласно прогнозу токсичности, приведенному с помощью веб-сервиса pkCSM, синтезированные соединения не обладают токсичностью и мутагенными свойствами.

3. Установлено, что все полученные соединения обладают противомикробной активностью. По сравнению с остальными соединениями более выраженным действием в отношении использованных штаммов микроорганизмов обладают 2-[6-Метил-4-(тиетан-3-илокси) пиримидин-2-илтио]ацетогидразид и продукт его взаимодействия с ангидридом малеиновой кислоты.

4. Полученные результаты могут использоваться для дальнейшего изучения производных О-тиетанилтиоурацила с целью достижения необходимой их фармакологической активности.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030)*

#### Сведения об авторах статьи:

**Шумадалова Алина Викторовна** – к.фарм.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shumadalova@yandex.ru

**Мещерякова Светлана Алексеевна** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanama@mail.ru

**Катаев Валерий Алексеевич** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармазии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: centreles@mail.ru

**Виноградова Юлия Игоревна** – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: juglans8@yandex.ru

**Булгаков Айдар Казбекович** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Булгакова Айгуль Айдаровна** – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric Antibiotic use. / C. Rhee [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3, №4. – P. 1-15.
2. Чотчаев, Р. М. Антибиотикорезистентность и методы её преодоления / Р. М. Чотчаев // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 78-3. – С. 74-79.
3. Оценка противомикробной активности производного пиримидина в отношении *Streptococcus pyogenes* / А.А. Цибизова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 4. – С. 34-37.
4. Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / Мещерякова С.А. [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – №9. – С. 28-31.
5. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives / S. Zhao [et al.] // Drug Development Research. – 2022. – Vol. 83, № 3. – P. 578-585. – DOI 10.1002/ddr.21886.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2020. – 1216 с.
7. Synthesis and biological activity of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-ylthio)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide derivatives / S. Meshcheryakova [et al.] // ADMET & DMPK. – 2021– Vol. 9, №2. – P. 167-176.
8. Синтез, строение, противомикробная и противогрибковая активности диацилгидразинов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда / С. А. Мещерякова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 20-25.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А.Н. Миронов [и др.]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

#### REFERENCES

1. C. Rhee et al. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric Antibiotic use. JAMA Netw Open. 2020;3(4):1-15. (in Engl.). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899
2. Chotchaev R. M. Antibiotikorezistentnost' i metody eyo preodoleniya (Antibiotic resistance and methods to overcome it). Tendencii razvitiya nauki i obrazovaniya. 2021; (78-3):74-79. (in Russ). doi: 10.18411/trnio-10-2021-102
3. Tsibizova A. A. et al. Evaluation of the antimicrobial activity of pyrimidine compound against *Streptococcus Pyogenes*. Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya. 2023;86(4):34-37. (in Russ). doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-4-34-37
4. Meshcheryakova S.A., Kataev V.A., Fattahova I.Ya. et al. Synthesis and antibacterial activity of acetanilides and acetylhydrazones of thietanypyrimidine-2,4(1H,3H)dione series. Russian Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015; (9):28-31. (in Russ)
5. Zhao S., Wu J., Meshcheryakova S. et al. Innovative antimicrobial substances based on uracil S-derivatives Drug Development Research. 2022;83 (3): 578-585. (in Engl.). doi: 10.1002/ddr.21886.
6. Mashkovskij M.D. Lekarstvennye sredstva (Medicines). Moskva: Novaya volna, 2020; 1216. (in Russ)
7. Meshcheryakova S., Shumadalova A., Beylerli O., Gareev I. Synthesis and biological activity of 2-[6-methyl-4-(thietan-3-ylthio)pyrimidin-2-ylthio]acetohydrazide derivatives. ADMET & DMPK. 2021; 9(2):167–176. (in Engl.). doi: 10.5599/admet.941
8. Meshcheryakova S.A., Kataev V. A., Munasipova D. A. et al. Synthesis, structure, antimicrobial and antifungal activities of diacylhydrazines of thietanypyrimidine-2,4(1H,3H)-dione series. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2017; 20(1):20-25. (in Russ)
9. A.N. Mironov, N.D. Bunatyan, A.N. Vasil'ev et al] Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya (Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one). Moskva: Grif i K, 2012: 944. (in Russ)