



Импортозамещение в области химических и биологических технологий

УДК 547.854.7: 615.451.232: 543.054.2/.9

DOI: 10.25514/CHS.2026.1.26101

Анализ перспектив синтеза и применения новых противомикробных субстанций на основе тиетанилированного урацила**А. С. Мельников¹✉, С. А. Мещерякова¹, А. К. Булгаков¹, Д. А. Мунасипова¹**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия, e-mail: melnikus@yandex.ru

поступила в редакцию: 17.01.2026 г.; после доработки: 20.02.2026 г.; принята в печать: 25.02.2026 г.

Аннотация – Обобщены данные синтеза новых гидразонпроизводных N^1 -(2-оксопропил)- N^3 -(1-оксотетанил, 1,1-диоксотетанил)-6-метилурацила, и скрининг их противомикробной активности. Оксопропил- и гидразонпроизводные синтезировали по разработанным нами методикам, которые получены на основе реакции алкилирования исходных N^3 -тиетанилированных модификаций 6-метилурацила с 1,5 кратным избытком 1-хлорпропан-2-она. Реакции осуществляли в среде ацетона или ацетонитрила, в зависимости от степени окисления атома серы, в тиетановом фрагменте. Для синтезированных соединений, предварительно проводили скрининг биологической активности *in silico*. Кроме того, проведен анализ биологической доступности и проанализирован экономический аспект синтеза в расчёте на один грамм вещества в сравнении с запатентованным препаратом цефтриаксон. Анализ противомикробной активности *in vitro*, осуществляли по стандартным методикам микробиологических исследований. Выявлены новые соединения, которые проявляют противомикробную активность широкого спектра, показатели минимальной ингибирующей концентрации которой превышают значения для цефтриаксона.

Ключевые слова: синтез органических веществ, урацил, тиетан, цефтриаксон, противомикробная активность, применение новых субстанций.

Import substitution in the field of chemical and biological technologies

UDC 547.854.7: 615.451.232: 543.054.2/.9

DOI: 10.25514/CHS.2026.1.26101

Analysis of the prospects for the synthesis and application of new antimicrobial substances based on thietanylated uracil**Alexander S. Melnikov¹✉, Svetlana A. Meshcheryakova¹,
Aidar K. Bulgakov¹, and Diana A. Munasipova¹**

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, e-mail: melnikus@yandex.ru

Received: January 17, 2026; Revised: February 20, 2026; Accepted: February 25, 2026

Abstract – Data on the synthesis of new hydrazone derivatives of N^1 -(2-oxopropyl)- N^3 -(1-oxothietanyl, 1,1-dioxothietanyl)-6-methyluracil and screening for their antimicrobial activity are

generalized. Oxopropyl- and hydrazone derivatives were synthesized using our own methods and obtained via the alkylation of the starting N^3 -thietanylated modifications of 6-methyluracil with a 1.5-fold excess of 1-chloropropan-2-one. The reactions were carried out in acetone or acetonitrile, depending on the oxidation state of the sulfur atom in the thietane fragment. The synthesized substances were preliminarily screened for biological activity *in silico*. In addition, a bioavailability analysis was implemented, and the cost of synthesis per gram was compared with the patented drug ceftriaxone. *In vitro* antimicrobial activity was analyzed using standard microbiological testing methods. New substances exhibiting broad-spectrum antimicrobial activity, with minimum inhibitory concentrations exceeding those of ceftriaxone, were identified.

Keywords: synthesis of organic substances, uracil, thietane, ceftriaxone, antimicrobial activity, use of new substances.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных направлений изучения органических веществ, является синтез новых гибридных биологически активных субстанций [1, 2].

Синтетически модифицированные соединения, включающие гидразоновые и гетероциклические фармакофорные фрагменты [2, 3], широко известны в качестве: антибактериальных, антиоксидантных [4, 5], противогрибковых [6], противовирусных [7], иммуностимулирующих, иммуномодулирующих [8], противоопухолевых субстанций [9]. Имеют высокие показатели в тестах купирования патологических процессов в организме человека при болезни Альцгеймера [10], и гепатите С [11]. При этом данным соединениям характерна низкая токсичность, незначительные негативные побочные эффекты, лучшие фармакокинетические характеристики [2, 3, 4, 9, 10, 11].

Заметим, что значительный рост количества новых штаммов патогенной микробиоты резистентной к противомикробным препаратам, можно выделить как одну из важнейших проблем в микробиологии, здравоохранении, медицине, биоорганической и медицинской химии [12, 13]. Известно, что заражение резистентными штаммами микроорганизмов ведет, более чем в 50% случаев, к летальному исходу [14, 15].

Кроме того, высокий токсический индекс некоторых современных антибиотиков, формирует ограниченность их применения [16, 17]. В связи с этим поиск новых, гибридных по химической структуре, атоксичных противомикробных соединений является важным направлением исследований в органической, фармацевтической и медицинской химии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Новые оксопропилпроизводные тиетанилированного метилурацила синтезировали, согласно разработанным нами методикам [18]. Гидразонпроизводные получали конденсацией с гидразин гидратом в мольном соотношении 1:4, 2,4-динитрофенилгидразином, изониазидом мольном соотношении 1:1,5 (выбор гидразинов осуществляли на основе проявления противомикробной активности [19, 20]) Методика синтеза и спектральные

характеристики полученных соединений подробно описаны нами в предыдущих работах [2, 18]. Реакции проводили в асептических условиях.

Синтез осуществляли, предварительно оценив противомикробную активность синтезируемых соединений *in silico*, используя базу данных PASS онлайн платформы Way2Drug (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича», Россия). Активность считали приемлемой при вероятности активности (P_a) $>0,3$ и вероятности инактивности (P_i) $<0,055$.

Общая схема синтеза гидразон и оксопропилпроизводных, представлена на рисунке 1.

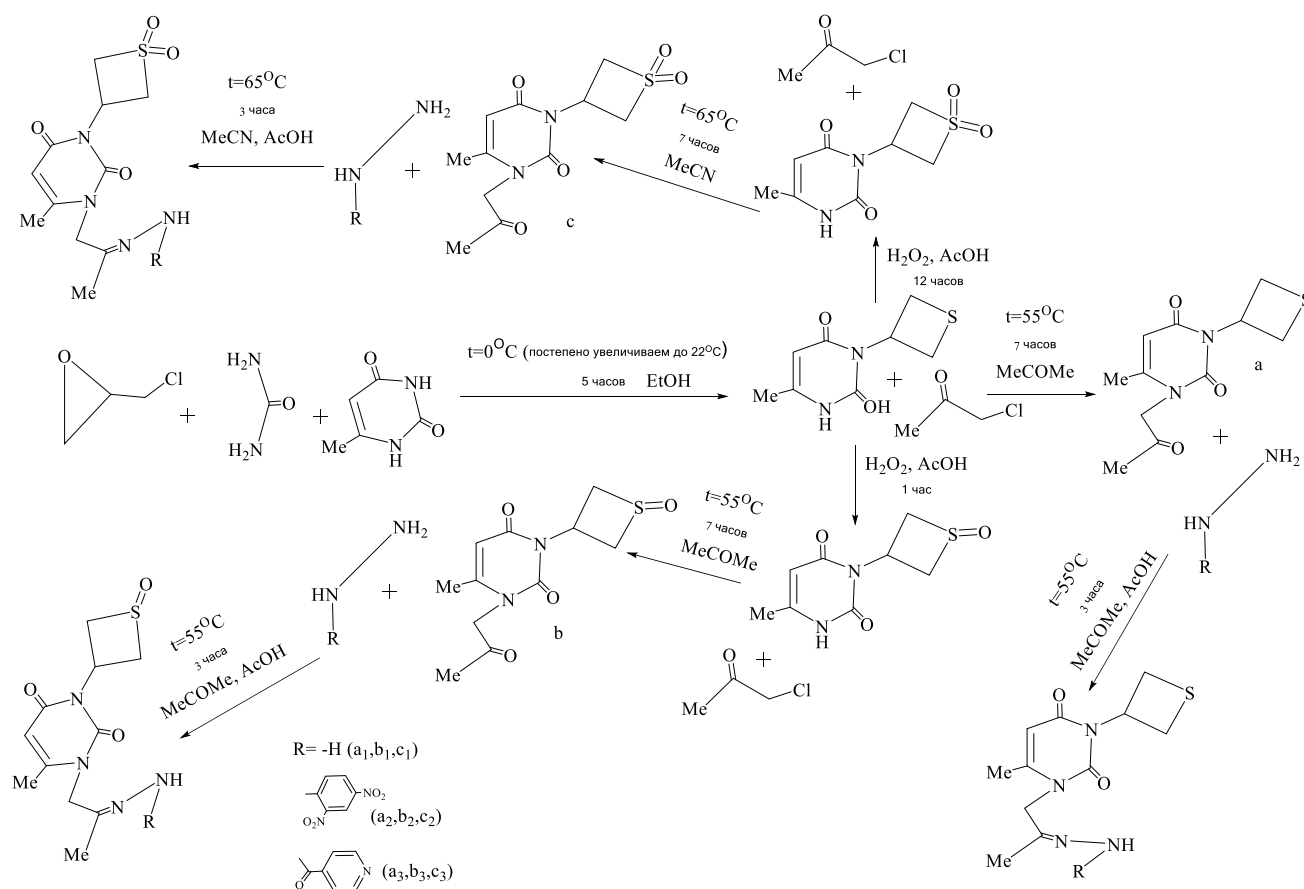


Рис.1. Общая схема синтеза гидразон и оксопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила (все реагенты коммерчески доступны).

Fig. 1. General scheme for the synthesis of hydrazone and oxopropyl derivatives of thietanylated 6-methyluracil (all reagents are commercially available).

Для анализа экономической составляющей перспектив синтеза новых противомикробных субстанций были выделены важнейшие элементы схемы синтеза цефтриаксона натрия, согласно патенту [21].

Общая схема синтеза цефтриаксона натрия представлена на рисунке 2.

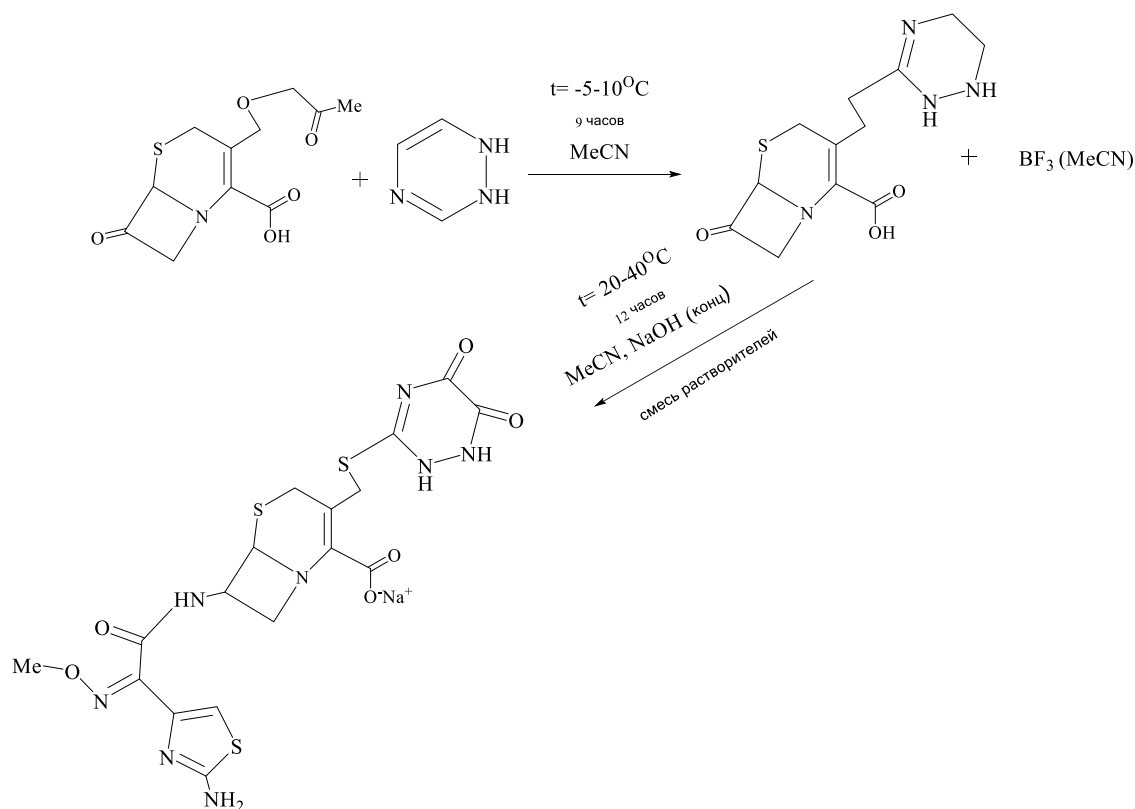


Рис. 2. Общая схема синтеза (6R, 7R)-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксиимино) ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1; 2; 5,6-тетрагидрохизол-2-метил-5,6-диоксо-1; 2,4-триазин-3-ил]сульфо]метил]-5-сульфо-1-азабицикло [4.2.0] динатриевая соль окт-2-ен-2-карбоновой кислоты – цефтриаксона натрия (все реагенты коммерчески доступные).

Fig. 2. General scheme of synthesis of (6R, 7R)-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метоксиимино) ацетил]амино]-8-оксо-3-[[1; 2; 5,6-тетрагидрохизол-2-метил-5,6-диоксо-1; 2,4-триазин-3-ил]сульфо]метил]-5-сульфо-1-азабицикло [4.2.0] динатриевая соль окт-2-ен-2-карбоновой кислоты – натрия цефтриаксона (all reagents are commercially available).

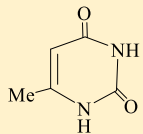
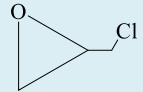
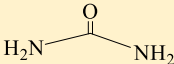
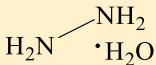
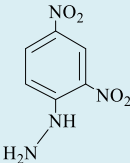
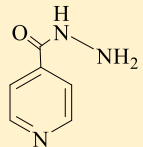
Физико-химические характеристики реагентов для синтеза новых производных тиетанилированного 6-метилурацила и цефтриаксона натрия представлены в таблице 1.

Экономический эффект определяли по средней цене за 1 г реагента по данным Топ-3 сайтов продажи химических реактивов (<https://chem-ex.ru/>, <https://chimmed.ru/>, <https://www.krezol.ru/>) в поисковой системе Яндекс (Яндекс, Россия). Дополнительно определяли общую сумму затрат на получение 1 г целевого вещества и проводили перерасчет на примерную рыночную стоимость, исходя из актуальной, на момент расчета, средней цены на 1 г цефтриаксона по данным Топ-3 сайтов продажи фармацевтических препаратов (<https://zdravcity.ru/>, <https://uteka.ru/>, <https://apteka.ru/>) в поисковой системе Яндекс (Яндекс, Россия).

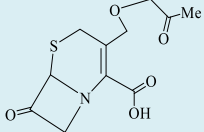
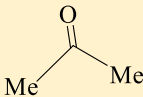
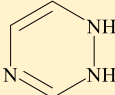
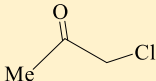
Биодоступность оценивали *in vitro*, согласно методике оценки метаболизма вещества [23], используя модельные среды желудочного (pH=2) и кишечного (pH=7,7) сока. Значение pH в модельных средах определяли с помощью лабораторного pH-метра Kelilong pH-98110 (Fujian Kelilong Electronics Co., Ltd., КНР).

Таблица 1. Базовые физико-химические свойства реагентов для синтеза гидразон и оксопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила и цефтриаксона натрия

Table 1. Basic physicochemical properties of reagents for the synthesis of hydrazone and oxopropyl derivatives of thietanylated 6-methyluracil and sodium ceftriaxone

№ п/п	*#Название реагента (производитель)	² *Структурная формула	³ *Температура кипения, °С	⁴ *Содержание воды на 1 л, %	⁵ *Плотность, г/мл, 20°С
1.	6-метилурацил 97% (ООО «Экотек», Россия)		273,19±0,115	0,063 [0,050–0,080]	1,220 (1,200–1,270)
2.	Эпихлоргидрин 99% (Acros Organics, Бельгия)		69,48±0,132	0,071 [0,060–0,090]	1,160 (1,050–1,380)
3.	Мочевина чда (ООО ТД «ХИММЕД», Россия)		173,66±0,211	0,072 [0,060–0,090]	1,330 (1,170–1,410)
4.	Этанол абсолютизированный чда (neoFroxx GmbH, Германия)	EtOH	78,41±0,118	0,090 [0,070–0,110]	0,780 (0,340–0,870)
5.	Гидразин гидрат 100% (64% гидразина) (Acros Organics, Бельгия)		119,72±0,109	0,110 [0,090–0,130]	1,050 (1,020–1,370)
6.	2,4-динитрофенилгидразин (Pharmaffiliates Analytics & Synthetics Private Ltd., Индия)		378,43±0,223	0,083 [0,070–0,100]	1,340 (1,270–1,430)
7.	Изониазид чистый (HiMedia Laboratories Private Ltd., Индия)		250,94±0,178	0,064 [0,050–0,080]	1,250 (1,220–1,300)

Продолжение таблицы 1.

8.	7-АСА 95-102% (7-аминоцефалоспоровая кислота) (Acros Organics, Бельгия)		571,46±3,754	0,051 [0,030–0,070]	1,640 (1,470–1,920)
9.	Ацетон хч фарм. (Merck KGaA, Германия)		56,21±0,104	0,026 [0,025–0,028]	0,730 (0,700–0,920)
10.	Ацетонитрил (Panreac, Испания)	Me—C≡N	81,65±0,125	0,025 [0,023–0,027]	0,700 (0,480–0,920)
11.	1,4,5-триазин (Henan Tianfu Chemical Co., Ltd, Кунтай)		114,12±0,069	0,074 [0,060–0,090]	1,310 (1,160–1,470)
12.	Гидроксид натрия гранулы очищенный (HiMedia Laboratories Private Ltd., Индия)	NaOH	1403 (дана согласно справочным данным)	0,001 [0,000–0,002]	2,140 (2,100–2,170)
13.	Пероксид водорода 35% чда (neoFroxx GmbH, Германия)	H ₂ O ₂	150,14±1,106	не обезвоживали	1,420 (1,400–1,470)
14.	Ледяная уксусная кислота (Panreac, Испания)	MeCOOH	117,41±1,240	не обезвоживали	1,040 (1,020–1,050)
15.	1-хлорпропан-2-он (хлорацетон) стабилизир., 96% (Acros Organics, Бельгия)		115,96±2,168	0,021 [0,017–0,025]	1,180 (1,170–1,210)

Примечание: *дано согласно документации поставщика, ^{2*}дана, согласно системе ИЮПАК, ^{3*}определено методом Вайсбергера в модификации Сиволобова, значения представлены в виде MD±σ [22], ^{4*}рассчитано после обезвоживания (прокаленный CaCl₂) и последующей фильтрации (данные представлены в виде MD [95% CI]), Me– группа (–CH₃) Et – этильная группа (–C₂H₅), ^{5*}для жидких веществ определено ареометром АНТ-2 990-1070 (АО «ГосНИИХиманалит», Россия), для кристаллических пикнометрическим методом (значения даны в виде М (Q1-Q3)).

Изучение противомикробной активности новых оксопропил и гидразонопропил производных осуществляли *in vitro* методом десятидозной диффузии в агар (рН 7.2-7.4) [24]. Тест-микроорганизмами послужили штаммы бактерий, депонированные в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России из коллекции кафедры микробиологии и вирусологии Башкирского государственного медицинского университета: *Escherichia coli* (цистит, пиелонефрит, простатит), *Enterobacter cloacae* (некротический энтероколит, менингит), *Klebsiella aerogenes* (уретрит, риносклерома), *Proteus vulgaris* (гастрит, колиэнтерит), *Klebsiella pneumoniae* (пневмония, абсцесс печени), *Pseudomonas aeruginosa* (сепсис), *Staphylococcus aureus* (сепсис, гангрена, ангина, гайморит), *Streptococcus pyogenes* (скарлатина, гломерулонефрит). Исследуемые потенциально активные соединения взвешивали 200 мг и растворяли в 1 мл диметилсульфоксида (DMSO). Растворы двукратно разбавляли мясопептонным бульоном до конечной концентрации 0.4 мг/мл.

Тест-микроорганизмы использовались в виде суспензии вегетативных клеток, соответствующей стандарту мутности 0.5 по McFarland [25], в объеме $2.0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл.

Для уменьшения колебаний во времени внесения исследуемых веществ и контроля, чашки Петри с культурами микроорганизмов, после внесения веществ, выдерживали в течение 1-2 часов при комнатной температуре. Затем, инкубировали в течение 20 ч при 37°C, рост контролировали визуально. Зоны угнетения измеряли с точностью до 0.1 мм оптическим измерителем зон ингибирования Haloes Caliper IUL (*IUL Instruments, Испания*).

Самая низкая концентрация (максимальное разведение), необходимая для остановки роста бактерий, рассматривалась как минимальная ингибирующая концентрация (МИК).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионной программы StatTech v. 4.7.2 (*ООО "Статтех", Россия*). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Критерии Краскела-Уоллиса и Данна с поправкой Холма (p) использовали для оценки достоверности и репрезентативности характеристик. Для средних показателей рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% CI) по методу Клоппера-Пирсона, с использованием онлайн-сервиса Learnabout Electronics (*Eric Coates MA BSc, Соединённое Королевство*). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования проведена оценка противомикробной активности, синтезированных соединений и цефтриаксона *in silico*, дополнительно определена биодоступность. Синтезированные соединения были разделены на две группы по внедренному фрагменту: группа А – оксопропилпроизводные тиетанилированного 6-метилурацила, группа В –

гидразонопропилпроизводные тиетанилированного 6-метилурацила; цефтриаксон (АО «Биохимик», Россия) рассматривали как контрольный образец.

Отметим, что исследуемые вещества и контрольный образец имеют некоторые различия в механизмах действия. Исследуемые соединения содержат урациловый фрагмент и гидразоновую систему, которые ингибируют ферментативные системы дыхательной цепи и энергообмена микроорганизмов. Кроме того, подобного рода соединения способны интеркалироваться с дезоксирибонуклеиновой кислотой, что приводит к невозможности размножения патогенной микробиоты [27]. Цефтриаксон, в свою очередь, как антибиотик высокоустойчивый к большинству β -лактамаз микроорганизмов, подавляет синтез клеточной стенки [28]. Подобный механизм действия цефтриаксона является причиной частого возникновения резистентности микроорганизмов к его воздействию [28], что позволяет нам проводить сравнение антибактериальной активности синтезированных нами соединений и цефтриаксона, не учитывая различия в механизмах действия. Результаты оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2. Данные оценки противомикробной активности *in silico* и биодоступности новых гидразон и оксопропилпроизводных метилурацила в сравнении с цефтриаксоном.

Table 2. *In silico* evaluation of antimicrobial activity and bioavailability of new hydrazone, oxopropyl derivatives of methyluracil in comparison with ceftriaxone.

Исследуемые субстанции		*P _a	*P _i	*Растворимость, мг/л [95 % CI]	
				Модель желудочного сока pH=2	Модель кишечного сока pH=7,7
Группа А	a	0,006	0,005	34,41 [31,50–37,32]	59,37 [56,49–62,25]
	b	0,011	0,005	28,36 [25,48–31,24]	55,10 [52,32–57,88]
	c	0,019	0,005	45,17 [42,29–48,05]	14,22 [10,12–18,32]
Группа В	a ₁	0,006	0,005	21,47 [21,32–21,62]	50,44 [50,31–50,57]
	b ₁	0,012	0,005	22,14 [22,02–22,26]	44,71 [44,60–44,82]
	c ₁	0,016	0,005	36,17 [36,05–36,29]	13,25 [13,12–13,38]
	a ₂ [#]	0,602	0,005	20,48 [20,34–20,62]	53,05 [52,93–53,17]
	b ₂ [#]	0,554	0,008	18,12 [18,01–18,23]	48,04 [47,89–48,19]
	c ₂ [#]	0,597	0,005	31,39 [31,15–31,64]	60,92 [60,79–61,05]
	a ₃	0,383	0,054	14,77 [14,61–14,93]	55,61 [55,45–55,77]
	b ₃ [#]	0,638	0,008	21,59 [21,32–21,86]	59,59 [59,45–59,73]
c ₃	0,410	0,037	16,22 [16,04–16,42]	49,35 [49,24–49,46]	
Цефтриаксон (контроль)		0,309	0,031	19,21 [19,07–19,35]	52,17 [52,03–52,31]

Примечание: *вертикальные различия статистически достоверны ($p < 0,05$), # – обозначает наиболее активные вещества, темно-синяя маркировка – обозначает данные биодоступности, полученные нами в предыдущем исследовании [29], красная маркировка – впервые полученные данные о биодоступности; сиреневая маркировка – показывает максимальную потенциальную активность.

Данные таблицы 2 демонстрируют, что наибольшая вероятность активности характерна для гидразонпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила, содержащих 2,4-динитрогидразоновый фрагмент. Отметим, что потенциальная активность превышает контрольный образец на 194,8 [194,07–195,53] % (a_2), 183,4 [182,67–184,13] % (b_2), 193,2 [192,46–193,94] % (c_2). Следует учитывать, что вероятность активности, выявленная *in silico*, в ряде случаев может отличаться от реальных биологических эффектов, однако, данный метод позволяет выявить спектр потенциально активных паттернов для углубленного изучения. Наиболее активной субстанцией является гидразонопроизводное, содержащее изониазидный фрагмент, потенциальная активность которого превышает контрольный образец на 200,06 [199,32–200,80] %.

Полученные в модельных средах данные биодоступности требуют дополнительных исследований *in vivo*, однако позволяют сделать вывод о близости показателей фармакокинетического профиля исследуемых соединений с контрольным препаратом.

Для оценки экономической составляющей синтеза все соединения разделили на четыре группы: группа А – оксопропилпроизводные тиетанилированного 6-метилурацила (общая группа, поскольку средняя цена отличается только наличием пероксида водорода, необходимого на окисление тиетанового цикла), группа В – гидразонопропилпроизводные тиетанилированного 6-метилурацила (дополнительно разделена на три группы по добавленному реагенту: 1 – гидразин гидрат, 2 – 2,4-динитрофенилгидразин, 3 – изониазид), цефтриаксон (АО «Биохимик», Россия) аналогично рассматривали как контрольный образец.

Результаты оценки экономической перспективы синтеза новых противомикробных субстанций приведены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение характеристик средней стоимости синтеза 1 г вещества и цены за 1 грамм синтезированного вещества для цефтриаксона и новых производных 6- метилурацила

Table 3. Comparison of reagent price characteristics and the price per 1 gram of synthesized substance for ceftriaxone and new derivatives of 6-methyluracil

Исследуемые субстанции		*Общая средняя стоимость реагентов для получения 1 г, руб./г [95 % CI]	*Средний процент выгоды в сравнении с контролем, % [95 % CI]	*Средняя стоимость розничной продажи 1 г вещества в перерасчете на контроль, руб./г [95 % CI]
Группа А		523,44 [430,18–616,70]	144 [138,16–149,84]	0,65 [0,56–0,74]
Группа В	1	537,69 [476,72–598,66]	148 [142,16–153,84]	0,67 [0,58–0,76]
	2	556,19 [503,05–609,33]	153 [147,16–158,84]	0,69 [0,60–0,78]
	3	559,57 [507,47–611,67]	154 [148,16–159,84]	0,69 [0,60–0,78]
Цефтриаксон (контроль)		36250,00 [35037,30–37372,70]	-	45 [40,95–49,05]

Примечание: *вертикальные различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Сравнение характеристик относительной стоимости за 1 г показало, что полученные нами противомикробные субстанции экономически значительно более выгодные. Подчеркнем, что наши расчеты не учитывают факторы масштабирования производства, издержки на дополнительную очистку и изготовление лекарственной формы, ресурс оборудования и прочие показатели, которые могут изменить конечную стоимость и средний процент выгоды.

Далее изучена противомикробная активность широкого спектра для новых соединений, обладающих наибольшей активностью (по прогнозу *in silico*), высокой биодоступностью и значительной экономической выгодой в сравнении с цефтриаксоном. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Противомикробная активность впервые синтезированных производных N³-(тиетанил, 1-оксотииетанил, 1,1-диоксотииетанил)-6-метилурацила в сравнении с цефтриаксоном

Table 4. Antimicrobial activity of newly synthesized N³-(thietanyl, 1-oxothietanyl, 1,1-dioxothietanyl)-6-methyluracil derivatives in comparison with ceftriaxone

Исследуемые микроорганизмы	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл				
	Исследуемые субстанции				
	a ₂ *	b ₂ *	c ₂ *	b ₃ *	d*
<i>Escherichia coli</i>	3,12	1,6	3,12	0,8	3,12
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,8	3,12	0,8	0,8	3,12
<i>Klebsiella aerogenes</i>	3,12	3,12	3,12	0,8	3,12
<i>Proteus vulgaris</i>	0,8	0,8	3,12	0,8	3,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,12	1,6	0,8	0,8	0,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,6	3,12	3,12	1,6	0,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,12	1,6	1,6	0,8	3,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,6	1,6	3,12	0,8	3,12

Примечание: *вертикальные и горизонтальные различия статистически достоверны (p < 0,05, p₁ < 0,05); красная маркировка – обозначает наиболее активную субстанцию; a₂ – 1-(2-(2-(2,4-динитрофенил(гидразоно)пропил)-6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил), b₂ – 1-(2-(2-(2,4-динитрофенил(гидразоно)пропил)-6-метил-3-(1-оксотииетан-3-ил)урацил), c₂ – 1-(2-(2-(2,4-динитрофенил(гидразоно)пропил)-6-метил-3-(1,1-диоксотииетан-3-ил)урацил), b₃ – N³-(1-(6-метил-3-(1-оксотииетан-3-ил)-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)пропан-2-илиден)изоникотиногидразид, d – цефтриаксон.

Результаты анализа *in vitro* четко демонстрируют противомикробную активность субстанции, содержащей изониазидный фармакофорный фрагмент. Так в сравнении с контролем соединения b₃ имеет более низкие показатели МИК (в среднем на 25% [24,29–25,71] кроме синегнойной палочки), что свидетельствует о наличии значительной противомикробной активности.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [20, 30] в области противомикробной активности гетероциклических соединений полусинтетического типа, однако нами был проведен комплексный анализ *in silico* и *in vitro* и доказана экономическая

выгода, что открывает более широкий спектр перспектив для дальнейшего исследования подобного рода субстанций.

Ограничения исследования

Внедрение синтезированных противомикробных субстанций в процесс промышленного производства и общественного применения требует дальнейших углубленных клинических исследований и анализа технологических характеристик синтеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении отметим, что синтезированные противомикробные субстанции имеют высокий потенциал как соединения отечественного производства, применяемые в качестве антибиотиков широкого спектра, с высокой биодоступностью и экономически более выгодные, чем современные запатентованные препараты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы:

1. Van Quy Do.L., Van Hung L., Stolpovskaya N., Kruzhilin A., Olshannikova S., Holyavka M. et al. (2022) An Efficient Synthesis of Novel 4-Aryl-2-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6(2H)-ones and Their Antibacterial Activity. *MolBank*, 2022(3), 1417 <https://doi.org/10.3390/M1417>.
2. Мельников А. С., Мещерякова С. А., Катаев В. А., Хузин Д. Р. (2020) Синтез новых гидразонов на основе 6-метил-1-(2-оксопропил)-3- (тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, проявляющих биологическую активность. *Медицинский вестник Башкортостана*, 15(6 (90)), 62–65.
3. Мельников А.С., Мещерякова С.А., Виноградова Ю.И., Назмиева К.А., Валиуллина З.А. (2024) Антиагрегационная и дезагрегационная активность новых серосодержащих производных урацила. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 26(2), 104–109. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-2-104-109>.
4. Fan Y. L., Ke X., Liu M. (2018) Coumarin-triazole Hybrids and Their Biological Activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(4), 791–802. <https://doi.org/10.1002/jhet.3112>.
5. Мещерякова С.А., Катаев В.А., Фаттахова И.Я., Николаева К.В, Булгаков А.К. (2015) Синтез и противомикробная активность ацетанилидов и ацетилгидразонов тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионового ряда. *Химико-фармацевтический журнал*, 15(49 (9)), 28–31.
6. Петрова И. В., Катаев В. А., Мещерякова С. А., Николаева К.В., Мунасипова Д.А., Фархутдинов Р.Р.(2013) Биологические свойства новых производных урацила. *Медицинский вестник Башкортостана*, 8(6), 163–165.
7. Tratat C., Petrou A., Fesatidou M., Haroun M., Athina G., Venugopala K. et al. (2023) 5-Membered Heterocyclic Compounds as Antiviral Agents. *Curr Top Med Chem*, 23(7), 520–538. <https://doi.org/10.2174/1568026623666230325153927>.

8. Dejana N. N., Elshabrawy H. A., Bezerra Filho C. M., de Sousa D. P. (2021) Anticoronavirus and Immunomodulatory Phenolic Compounds: Opportunities and Pharmacotherapeutic Perspectives. *Biomolecules*, 11(8), 1254. <https://doi.org/10.3390/biom11081254>.
9. Ferreira P. MP., Sousa R. WR., Ferreira J. RO., Militão G. CG., Bezerra D. P. (2021) Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms. *Pharmacol Res*, 168:105582. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105582>.
10. Prati F, De Simone A, Armirotti A, Summa M, Pizzirani D, Scarpelli R et al. (2015) 3,4-Dihydro-1,3,5-triazin-2(1H)-ones as the First Dual BACE-1/GSK-3 β Fragment Hits against Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci*, 6(10), 1665–1682. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00121>.
11. LeCher J. C., Costa V. V., Rust L. N., Bassit L. C., Patel D., Rezaei S. et al. (2025) Combating yellow fever virus with 7-deaza-7-fluoro-2'-C-methyladenosine. *Antimicrob Agents Chemother*, 69(5), e0188924. <https://doi.org/10.1128/aac.01889-24>.
12. Griebhammer A., de la Cuesta-Zuluaga J., Müller P., Gekeler C., Homolak J., Chang H. et al. (2025) Non-antibiotics disrupt colonization resistance against enteropathogens. *Nature*, 644(8076), 497–505. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09217-2>.
13. Hu Y., Zhang Z. Y., Wang F., Zhuang K., Xu X., Liu D. S. et al. (2025) Effects of amoxicillin dosage on cure rate, gut microbiota, and antibiotic resistance in vonoprazan and amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Microbe*, 6(3), 100975. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.100975>.
14. Ahmad N., Ali S., Abbas M., Fazal H., Saqib S., Ali A. et al. (2023) Antimicrobial efficacy of *Mentha piperata*-derived biogenic zinc oxide nanoparticles against UTI-resistant pathogens. *Sci Rep*, 13(1), 14972. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41502-w>.
15. Zubair M, Albalawi Y. (2025) The role of biogenic aluminium oxide nanoparticles (Al₂O₃ NPs) synthesised from *Solanum virginianum* L in combating microbial vaginal pathogens. *Sci Rep*, 15(1), 35446. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19268-0>.
16. Paul N. P., Galván A. E., Yoshinaga-Sakurai K., Rosen B. P., Yoshinaga M. (2023) Arsenic in medicine: past, present and future. *Biomaterials*, 36(2), 283–301. <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00371-y>.
17. Eckmann C., Aghdassi S. JS., Brinkmann A., Pletz M., Rademacher J. (2024) Perioperative Antibiotic Prophylaxis—Indications and Modalities for the Prevention of Postoperative Wound Infection. *Dtsch Arztebl Int*, 121(7), 233–242. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0037>.
18. Мельников А. С., Виноградова Ю. И., Мещерякова С. А. (2021) Синтез и анализ биологической активности новых гидразонопроизводных на основе 6-метилурацила, содержащих оксопиримидиновый цикл. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*, 3, 93–99.
19. Керемов А.Ф. (2023). Новые фенилгидразоны на основе 2,4-динитрофенилгидразина. *Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки*, 38(2), 109–116. <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2023-38-2-109-116>.
20. Овчаренко Л. П., Компанцева Е. В., Ушакова В. А., Кузнецова Л. С. (2006). Обоснование состава и антимикробная активность гранул, содержащих изониазид и этамбутола гидрохлорид. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 1(17), 55–59.
21. China Union Chempharma (Suzhou) Co Ltd (2012) Preparation method of ceftriaxone sodium. *Patent CN102702233A, Declared 18.05.2012. Published 03.10.2012.* (In Chinese).
22. Weissberger Ed. A. (1954) Technique of organic chemistry. Vol. 1. Physical methods of organic chemistry. *New York*, 3.
23. Школьников М.Н., Воронова Е.В. (2022) Оценка биодоступности флавоноидов с помощью теста «Растворение». *Вестник КрасГАУ*, 6(183), 194–203.
24. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. 1.2.4. Методы биологического анализа. ОФС. ОФС.1.2.4.0010.18. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie->

[14/1/1-2/1-2-4/opredelenie-antimikrobnoy-aktivnosti-antibiotikov-metodom-diffuzii-v-agar/](https://docs.cntd.ru/document/1200083430?marker=7D20K3)

(дата обращения 19.12.2025).

25. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Группа Р20. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro**. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. <https://docs.cntd.ru/document/1200083430?marker=7D20K3> (дата обращения 19.12.2025).
26. Баврина А. П. (2021). Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Медицинский альманах*, 1(66), 64–73.
27. Sykuła A, Łodyga-Chruścińska E, Garrriba E, Kręgiel D, Dzeikala A, Klewicka E et al. (2022) From the Physicochemical Characteristic of Novel Hesperetin Hydrazone to Its In Vitro Antimicrobial Aspects. *Molecules*, 27(3), 845. <https://doi.org/10.3390/molecules27030845>.
28. Shimuta K, Ohama Y, Ito S, Hoshina S, Takahashi H, Igawa G et al. (2025) Emergence of Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Through Horizontal Gene Transfer Among *Neisseria* Species. *J Infect Dis.*, 232(1), 152–161. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf008>.
29. Мельников А. С., Мещерякова С. А. (2025) Анализ условий синтеза новых N^1 -оксопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила. *Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки*, 40(2), 75–84. <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2025-40-2-75-84>.
30. Самотруева М. А., Старикова А. А., Башкина О. А., Цибизова А. А., Борисов А. В., Мережкина Д. В. и др. (2023) Биохимические основы антимикробной активности производных хиназолинона в свете представлений об особенностях химической структуры и способах связывания с молекулами-мишенями. *Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах*, 510(1), 3–27, <https://doi.org/10.31857/S2686953522600672>.

References:

1. Van Quy, Do.L, Van Hung, L., Stolpovskaya, N., Kruzhilin, A, Olshannikova, S., Holyavka, M... & Shikhaliev Kh. S. (2022) An Efficient Synthesis of Novel 4-Aryl-2-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6(2H)-ones and Their Antibacterial Activity. *MolBank*, 2022(3), 1417 <https://doi.org/10.3390/M1417>.
2. Mel'nikov, A. S., Meshcheryakova, S. A., Katayev, V. A., & Khuzin, D. R. (2020) Synthesis of new hydrazones based on 6-methyl-1-(2-oxopropyl)-3-(thietan-3-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione, exhibiting biological activity. *Bashkortostan Medical Journal*, 15(6 (90)), 62–65. (in Russ.).
3. Mel'nikov, A.S., Meshcheryakova, S.A., Vinogradova, YU.I., Nazmiyeva, K.A., & Valiullina, Z.A. (2024) Anti-aggregation and disaggregation activity of new sulfur-containing uracil derivatives. *Medical & Pharmaceutical Journal «Pulse»*, 26(2), 104–109. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-2-104-109> (in Russ.).
4. Fan, Y. L., Ke, X., & Liu, M. (2018) Coumarin-triazole Hybrids and Their Biological Activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(4), 791–802. <https://doi.org/10.1002/jhet.3112>.
5. Meshcheryakova, S.A., Katayev, V.A., Fattakhova, I.YA., Nikolayeva, K.V., & Bulgakov, A.K. (2015) Synthesis and antimicrobial activity of acetanilides and acetylhydrazones of the thietanylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione series. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 15(49 (9)), 28–31. (in Russ.).
6. Petrova, I. V., Katayev, V. A., Meshcheryakova, S. A., Nikolayeva, K.V., Munasipova, D.A., & Farkhutdinov, R.R. (2013) Biological properties of new uracil derivatives. *Bashkortostan Medical Journal*, 8(6), 163–165. (in Russ.).

7. Tratat, C., Petrou, A., Fesatidou M., Haroun, M., Athina, G., Venugopala, K. & Chemali, J. (2023) 5-Membered Heterocyclic Compounds as Antiviral Agents. *Curr Top Med Chem*, 23(7), 520–538. <https://doi.org/10.2174/1568026623666230325153927>.
8. DeJani, N. N., Elshabrawy, H. A., Bezerra, Filho C. M., & de Sousa, D. P. (2021) Anticoronavirus and Immunomodulatory Phenolic Compounds: Opportunities and Pharmacotherapeutic Perspectives. *Biomolecules*, 11(8), 1254. <https://doi.org/10.3390/biom11081254>.
9. Ferreira, P. MP., Sousa, R. WR., Ferreira, J. RO., Militão, G. CG., & Bezerra, D. P. (2021) Chloroquine and hydroxychloroquine in antitumor therapies based on autophagy-related mechanisms. *Pharmacol Res*, 168:105582. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105582>.
10. Prati, F., De Simone, A., Armirotti, A., Summa, M., Pizzirani, D., Scarpelli, R., ... & Bolognesi, M. L. (2015) 3,4-Dihydro-1,3,5-triazin-2(1H)-ones as the First Dual BACE-1/GSK-3 β Fragment Hits against Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci*, 6(10), 1665–1682. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00121>.
11. LeCher, J. C., Costa, V. V., Rust, L. N., Bassit, L. C., Patel, D., Rezaei, S...& Schinazi, R F. (2025) Combating yellow fever virus with 7-deaza-7-fluoro-2'-C-methyladenosine. *Antimicrob Agents Chemother*, 69(5), e0188924. <https://doi.org/10.1128/aac.01889-24>.
12. Griebhammer, A., de la Cuesta-Zuluaga, J., Müller, P., Gekeler, C., Homolak, J., Chang, H... & Maier, L. (2025) Non-antibiotics disrupt colonization resistance against enteropathogens. *Nature*, 644(8076), 497–505. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09217-2>.
13. Hu, Y., Zhang, Z. Y., Wang, F., Zhuang, K., Xu, X., Liu, D. S...& Lu, NH (2025) Effects of amoxicillin dosage on cure rate, gut microbiota, and antibiotic resistome in vonoprazan and amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Microbe*, 6(3), 100975. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.100975>.
14. Ahmad, N., Ali S., Abbas, M., Fazal, H., Saqib, S., Ali, A...& Sohail (2023) Antimicrobial efficacy of Mentha piperata-derived biogenic zinc oxide nanoparticles against UTI-resistant pathogens. *Sci Rep*, 13(1), 14972. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-41502-w>.
15. Zubair ,M, & Albalawi, Y. (2025) The role of biogenic aluminium oxide nanoparticles (Al₂O₃ NP_s) synthesised from Solanum virginianum L in combating microbial vaginal pathogens. *Sci Rep*, 15(1), 35446. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19268-0>.
16. Paul,N. P., Galván, A. E., Yoshinaga-Sakurai, K., Rosen, B. P., & Yoshinaga, M. (2023) Arsenic in medicine: past, present and future. *Biometals*, 36(2), 283–301. <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00371-y>.
17. Eckmann, C., Aghdassi, S. JS., Brinkmann, A., Pletz, M., & Rademacher, J. (2024) Perioperative Antibiotic Prophylaxis—Indications and Modalities for the Prevention of Postoperative Wound Infection. *Dtsch Arztebl Int*, 121(7), 233–242. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0037>.
18. Mel'nikov, A. S., Vinogradova, YU. I., & Meshcheryakova, S. A. (2021) Synthesis and analysis of biological activity of new hydrazone derivatives based on 6-methyluracil containing an oxothietane ring. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 3, 93–99. (in Russ.).
19. Keremov, A.F. (2023). Novel phenylhydrazones based on 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Vestnik Dagestanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya I: Yestestvennyye nauki*, 38(2), 109–116. <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2023-38-2-109-116> (in Russ.).
20. Ovcharenko, L. P., Kompantseva, E. V., Ushakova, V. A., & Kuznetsova, L. S. (2006). Justification of the composition and antimicrobial activity of granules containing isoniazid and ethambutol hydrochloride. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 1(17), 55–59. (in Russ.).
21. China Union Chempharma (Suzhou) Co Ltd (2012) Preparation method of ceftriaxone sodium. Patent CN102702233A, Declared 18.05.2012. Published 03.10.2012. (In Chinese).

22. Weissberger, Ed. A. (1954) Technique of organic chemistry. Vol. 1. Physical methods of organic chemistry. *New York*, 3.
23. Shkol'nikova, M.N., & Voronova, E.V. (2022) Evaluation of flavonoid bioavailability using the «Dissolution» test. *Vestnik KrasGAU*, 6(183), 194–203. (in Russ.).
24. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii XIV. 1.2.4. Metody biologicheskogo analiza. OFS. OFS.1.2.4.0010.18. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-2/1-2-4/opredelenie-antimikrobnoy-aktivnosti-antibiotikov-metodom-diffuzii-v-agar/> (date of access 19.12.2025). (in Russ.).
25. GOST R ISO 20776-1-2010 Gruppya R20. Klinicheskiye laboratornyye issledovaniya i diagnosticheskiye test-sistemy in vitro*. Issledovaniye chuvstvitel'nosti infektsionnykh agentov i otsenka funktsional'nykh kharakteristik izdeliy dlya issledovaniya chuvstvitel'nosti k antimikrobnym sredstvam. <https://docs.cntd.ru/document/1200083430?marker=7D20K3> (date of access 19.12.2025). (in Russ.).
26. Bavrina, A. P. (2021). Modern rules for the application of parametric and nonparametric criteria in the statistical analysis of biomedical data. *Meditinskiy al'manakh*, 1(66), 64–73.
27. Sykuła, A, Łodyga-Chruścińska, E, Garribba, E, Kręgiel, D, Dzeikala, A, Klewicka, E ...& Piekarska-Radzik, L. (2022) From the Physicochemical Characteristic of Novel Hesperetin Hydrazone to Its In Vitro Antimicrobial Aspects. *Molecules*, 27(3), 845. <https://doi.org/10.3390/molecules27030845>.
28. Shimuta, K, Ohama, Y, Ito, S, Hoshina, S, Takahashi, H, Igawa, G ...& Ohnishi, M. (2025) Emergence of Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Through Horizontal Gene Transfer Among *Neisseria* Species. *J Infect Dis.*, 232(1), 152–161. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf008>.
29. Mel'nikov, A. S., & Meshcheryakova, S. A. (2025) Analysis of the conditions for the synthesis of new *N*¹-oxopropyl derivatives of thietanylated 6-methyluracil. *Vestnik Dagestanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 1: Yestestvennyye nauki*, 40(2), 75–84. <https://doi.org/10.21779/2542-0321-2025-40-2-75-84> (in Russ.).
30. Samotrueva, M. A., Starikova, A. A., Bashkina, O. A., Tsibizova, A. A., Borisov, A. V., Merezhkina, D. V...& Ozerov, A.A. (2023) Biochemical basis of antimicrobial activity of quinazolinone derivatives in light of concepts of chemical structure features and methods of binding to target molecules. *Reports of the Russian Academy of Sciences. Chemistry, Materials Science*, 510(1), 3–27, <https://doi.org/10.31857/S2686953522600672> (in Russ.).