

С. В. Власов<sup>1</sup>, С. М. Коваленко<sup>2</sup>, Т. П. Осолодченко<sup>3</sup>, В. С. Власов<sup>1</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Україна  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: sergiy.vlasov@gmail.com<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна<sup>3</sup> Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України, Україна

## Дослідження антимікробних властивостей похідних 6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів методом серійних розведень

**Мета.** Поглиблене дослідження антимікробної активності похідних 6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів методом серійних розведень.

**Результати та обговорення.** Для 6-гетерилтієно[2,3-*d*]піримідинів, а саме похідних 6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів, відібраних за результатами попереднього скринінгу антимікробної активності методом дифузії в агар, проведено поглиблені дослідження антимікробної активності методом двократних серійних розведень. Встановлено значення мінімальних бактериостатичних та мінімальних бактерицидних концентрацій.

**Експериментальна частина.** Синтез напівпродуктів та кінцевих речовин здійснювали за розробленими раніше методиками. Антимікробну активність вивчали методом двократних серійних розведень.

**Висновки.** Найбільшу активність виявили похідні 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону із вільним положенням 3 тієно[2,3-*d*]піримідинової системи, які демонструють бактерицидні властивості в концентрації 125 мкг/мл проти тест-штамів *S. aureus*, *E. coli* та *B. subtilis*.

**Ключові слова:** тіофен; піримідин; антибактеріальні засоби

S. V. Vlasov<sup>1</sup>, S. M. Kovalenko<sup>2</sup>, T. P. Osolodchenko<sup>3</sup>, V. S. Vlasov<sup>1</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy, Ukraine<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine<sup>3</sup> Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine, Ukraine

### The study of the antimicrobial activity of the derivatives of 6-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)- and 6-(2-aminothiazol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones by the double dilution method

**Aim.** To study profoundly the antimicrobial activity of the derivatives of 6-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)- and 6-(2-aminothiazol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones by the double dilution method.

**Results and discussion.** For the derivatives of 6-heterylthieno[2,3-*d*]pyrimidines, namely the derivatives of 6-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)- and 6-(2-aminothiazol-4-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones selected after the prescreening by the agar well diffusion method, the further antimicrobial activity study using the double dilution method was performed. The minimal bacteriostatic and bactericidal concentrations were determined.

**Experimental part.** The synthesis of the target molecules was performed according to the methods previously developed. The antimicrobial activity was studied using the double-dilution method.

**Conclusions.** The derivatives of 5-methyl-6-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one with the free position 3 of the thieno[2,3-*d*]pyrimidine system showed the highest bactericidal activity in the concentration of 125 µg/mL against the test-strains of *S. aureus*, *E. coli* and *B. subtilis*.

**Key words:** thiophene; pyrimidine; antibacterials

С. В. Власов<sup>1</sup>, С. Н. Коваленко<sup>2</sup>, Т. П. Осолодченко<sup>3</sup>, В. С. Власов<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина<sup>2</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина<sup>3</sup> Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины, Украина

### Исследование противомикробных свойств производных 6-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)- и 6-(2-аминотиазол-4-ил)тиено[2,3-*d*]пириимидин-4-онов методом серийных разведений

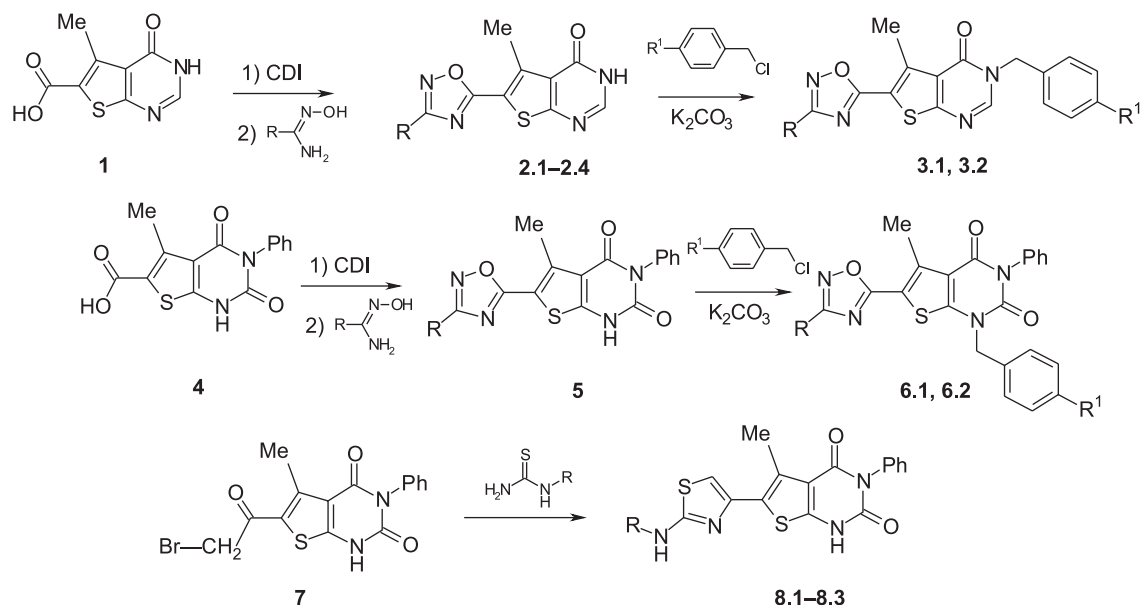
**Цель.** Углубленное исследование противомикробной активности производных 6-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)- и 6-(2-аминотиазол-4-ил)тиено[2,3-*d*]пириимидин-4-онов методом серийных разведений.

**Результаты и обсуждение.** Для 6-гетерилтиено[2,3-*d*]пириимидинов, а именно производных 6-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)- и 6-(2-аминотиазол-4-ил)тиено[2,3-*d*]пириимидин-4-онов, отобранных по результатам предварительного скрининга противомикробной активности методом диффузии в агар, проведены углубленные исследования противомикробной активности методом двукратных серийных разведений. Установлены величины минимальных бактериостатических и минимальных бактерицидных концентраций.

**Экспериментальная часть.** Синтез полупродуктов и конечных веществ осуществляли по разработанным ранее методикам. Противомикробную активность изучали методом двукратных серийных разведений.

**Выводы.** Наибольшую активность проявили производные 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тиено[2,3-*d*]пириимидин-4(3*H*)-она со свободным положением 3 тиено[2,3-*d*]пириимидиновой системы, которые демонстрируют бактерицидные свойства в концентрации 125 мкг/мл против тест-штаммов *S. aureus*, *E. coli* и *B. subtilis*.

**Ключевые слова:** тиофен; пириимидин; антибактериальные средства



Схема

Раніше нами було розроблено ефективні методи синтезу похідних 6-гетерилтієно[2,3-*d*]піримідинів [1–3], які у деяких випадках стали альтернативою методикам із застосуванням каплінгових взаємодій [4].

Синтез представників для подальшого поглибленого скринінгу здійснювали у відповідності до схеми за відомими методиками (схема) [1–3].

Характеристики одержаних сполук відповідають характеристикам зразків, описаних раніше (табл. 1) [1–3].

Для досліджуваних сполук було зареєстровано  $^1\text{H}$  ЯМР спектри, які підтверджують ідентичність сполук заявленій структурі (табл. 2).

Для досліджень зі встановлення мінімальної бактеріостатичної концентрації ( $\text{МБ}_{\text{ст}}\text{К}$ ) і мінімальної бактерицидної концентрації ( $\text{МБ}_{\text{ц}}\text{К}$ ) при вивченні антибактеріальної і протигрибкової активності синтезованих сполук користувались методом двократних серійних розведень у рідкому та твердому поживному середовищах для таких штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Candida albicans* ATCC 885-653. Результати випробувань на антимікробну активність досліджуваних сполук наведено в табл. 3.

В результаті встановлено, що найнижчі показники бактеріостатичних та бактерицидних

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики досліджуваних похідних 6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів

Сполука	R	R <sup>1</sup>	Молекулярна формула, Т. пл., °С	Вихід, %	N, %
					розрах. / знайд.
<b>2.1</b>	Ph	–	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , > 300	68	18,05 / 18,15
<b>2.2</b>	4-MePh	–	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , > 300	75	17,27 / 17,33
<b>2.3</b>	4-FPh	–	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ , > 300	71	17,06 / 17,32
<b>2.4</b>	4-MeOPh	–	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , > 300	85	16,46 / 16,43
<b>3.1</b>	Ph	4-Me	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 245–247	81	13,52 / 13,61
<b>3.2</b>	Ph	4-F	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ , 253–254	85	13,39 / 13,49
<b>5</b>	Ph	–	$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , > 300	87	13,92 / 14,04
<b>6.1</b>	Ph	H	$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ , 244–246	75	11,37 / 11,33
<b>6.2</b>	Ph	4-F	$\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ , 259–261	77	10,97 / 11,08
<b>8.1</b>	Bn	–	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , >300	92	12,55 / 12,58
<b>8.2</b>	4-FPh	–	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , >300	82	12,44 / 12,40
<b>8.3</b>	3-FPh	–	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , >300	77	12,44 / 12,50

концентрацій показали сполуки **2.2** і **2.3**, які у той же час відрізняються найбільшим серед тестованих сполук спектром антимікробної активності. Вони пригнічували ріст *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Інші ж сполуки виявили менший спектр антимікробної дії. В аналогічних лідерах концентраціях ріст *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 інгібували речовини **2.4**, **3.1** та **8.2**. Сполука **5** проявила вузький спектр антимікробної дії та пригнічувала ріст лише штаму *B. subtilis*. Цікавим також є те, що всі зазначені сполуки, а саме **2.2**, **2.3**, **2.4**, **3.1**, **5** та **8.2** проявили себе як бактерицидні в концентрації 125 мкг/мл. В той же час для інших тестованих сполук МБ<sub>СТ</sub>К = 250 мкг/мл і вище.

### Експериментальна частина

Вихідні сполуки **1**, **4**, **7** для синтезу отримували за відомими методиками [2, 3, 5]. Синтез на-

півпродуктів та кінцевих речовин здійснювали за розробленими методиками [1–3].

### Дослідження антимікробної активності.

Дослідження антимікробної активності проведено згідно з рекомендаціями [6, 7]. Для досліджень антимікробної і протигрибкової активності синтезованих сполук користувались методом двократних серійних розведень.

Встановлення мінімальної бактериостатичної концентрації і мінімальної бактерицидної концентрації здійснювали шляхом додавання до 1 мл поживного бульйону досліджуваної речовини із розрахунку 1000,0 мкг/мл; 500,0 мкг/мл; 250,0 мкг/мл; 100,0 мкг/мл і т. п. Далі вносили 0,1 мл мікробної суспензії (10<sup>8</sup> колонієутворюючих одиниць/мл) відповідного мікроорганізму. Інкубували в термостаті впродовж 24 годин. Фіксували концентрацію в останній пробірці, де ріст мікроорганізмів був відсутній. Ця концентрація відповідала МБ<sub>СТ</sub>К речовини. З пробірок, де не реєстрували ріст мікро-

Таблиця 2

Дані <sup>1</sup>H ЯМР спектрів досліджуваних зразків  
6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.			
	NH	5-Me (3H, c)	Аліфатичні протони	Ароматичні протони
<b>2.1</b>	12,52 (1H, уш. c)	2,89	–	7,45–7,61 (3H, м, Ar-3H,4H,5H), 7,95–8,08 (2H, м, Ar-2H,6H), 8,18 (1H, c, CH <sub>pyrimidine</sub> )
<b>2.2</b>	12,62 (1H, уш. c)	2,85	2,30 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	7,29 (2H, д, J = 9,2 Гц, Ar-3H,5H), 7,87 (2H, д, J = 9,2 Гц, Ar-2H,6H), 8,19 (1H, c, CH <sub>pyrimidine</sub> )
<b>2.3.</b>	12,35 (1H, уш. c)	2,93	–	7,39 (2H, т, J = 9,8 Гц, Ar-3H,5H), 7,99–8,12 (2H, м, Ar-2H,6H), 8,24 (1H, c, CH <sub>pyrimidine</sub> )
<b>2.4</b>	12,67 (1H, уш. c)	2,89	3,81 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )	7,09 (2H, д, J = 6,7 Гц, Ar-3H,5H), 7,92 (2H, д, J = 6,7 Гц, Ar-2H,6H), 8,21 (1H, c, CH <sub>pyrimidine</sub> )
<b>3.1</b>	–	2,81	2,23 (3H, c, CH <sub>3</sub> ) 5,13 (2H, c, CH <sub>2</sub> )	7,11 (2H, д, J = 6,9 Гц, Ar-3'H,5'H), 7,27 (2H, д, J = 6,7 Гц, Ar-2'H,6'H), 7,55–7,63 (3H, м, Ar-3H,4H,5H), 7,99–8,09 (2H, м, Ar-2H,6H), 8,82 (1H, c, CH <sub>pyrimidine</sub> )
<b>3.2</b>	–	2,95	5,15 (2H, c, CH <sub>2</sub> )	7,18 (2H, т, J = 9,7 Гц, Ar-3'H,5'H), 7,44 (2H, м, Ar-2'H,6'H), 7,55–7,63 (3H, м, Ar-3H,4H,5H), 7,99–8,09 (2H, м, Ar-2H,6H), 8,82 (1H, c, CH <sub>pyrimidine</sub> )
<b>5</b>	в обміні	2,86	–	7,19–7,25 (2H, м, Ar-2H,6H), 7,41–7,48 (3H, м, Ar-3H,4H,5H), 7,56–7,63 (3H, м, Ar-3'H,4'H,5'H), 8,04–8,11 (2H, м, Ar-2'H,6'H)
<b>6.1</b>	–	2,83	5,26 (2H, c, NCH <sub>2</sub> )	7,25–7,70 (13H, м, Ar-2H,6H,3H,4H,5H, 3'H,4'H,5'H,2''H,6''H,3''H, 4''H,5''H), 8,02 (2H, д, J = 8,2 Гц, Ar-2'H,6'H)
<b>6.2</b>	–	2,84	5,24 (2H, c, NCH <sub>2</sub> )	7,22 (2H, т, J = 9,9 Гц, Ar-2''H,6''H), 7,31–7,65 (10H, м, Ar-2H,3H,4H,5H,6H, 3'H,4'H,5'H,3''H,5''H), 8,02 (2H, д, J = 8,2 Гц, Ar-2'H,6'H)
<b>8.1</b>	8,29 (1H, т, J = 5,2 Гц, NHCH <sub>2</sub> ); 12,26 (1H, уш. c)	2,55	4,45 (2H, д, J = 5,28 Гц, CH <sub>2</sub> )	6,69 (1H, c, CH <sub>thiazole</sub> ), 7,14 – 7,52 (10H, м, Ar-H)
<b>8.2</b>	10,37 (1H, уш. c); 12,27 (1H, уш. c)	2,59	–	6,93 (1H, c, CH <sub>thiazole</sub> ), 6,73–7,81 (9H, м, Ar-H)
<b>8.3</b>	10,59 (1H, уш. c); 12,27 (1H, уш. c)	2,60	–	6,73 (1H, т, J = 8,5 Гц, Ar-H), 7,03 (1H, c, CH <sub>thiazole</sub> ), 7,18 – 7,55 (7H, м, Ar-H), 7,82 (1H, д, J = 11,9 Гц, Ar-H)

Таблиця 3

Продовження табл. 3

Результати випробувань на антимікробну активність методом двократних серійних розведень досліджуваних зразків 6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів

Сполука	Штам, концентрації
1	2
2.1	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл
2.2	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл
2.3.	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл
2.4	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл
3.1	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл

організмів, робили посіви на поживний агар. Відсутність росту на агарі з пробірки певної концентрації відповідала МБ<sub>Ц</sub>К речовини.

### Висновки

Найбільшу активність та ширину спектра антимікробної дії серед тестованих 6-(1,2,4-оксадіазол-3-іл)- та 6-(2-амінотіазол-4-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів при вивченні методом двократних се-

1	2
3.2	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл
5	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл
6.1	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл
6.2	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл
8.1	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 250 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 500 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = > 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = > 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 1000 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = > 1000 мкг/мл
8.2	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 125 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл
8.3	<i>S. aureus</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>E. coli</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>P. aeruginosa</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>P. vulgaris</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл; <i>B. subtilis</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 125 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 250 мкг/мл; <i>C. albicans</i> : МБ <sub>СТ</sub> К = 500 мкг/мл, МБ <sub>Ц</sub> К = 1000 мкг/мл

Примітка: \* МБСТК – мінімальна бактериостатична концентрація;  
\*\* МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація.

рійних розведень проявили похідні 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону із вільним положенням 3 тієно[2,3-*d*]піримідинової системи, які проявили себе як бактерицидні сполуки в концентрації 125 мкг/мл проти штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esheria coli* ATCC 25922 та *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Перелік використаних джерел інформації**

1. Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів та їх антимікробна активність / С. В. Власов, С. М. Коваленко, А. І. Федосов, В. П. Черних // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2011. – Т. 9, № 3 (35). – С. 51–55.
2. Синтез похідних 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону із положенням 6, модифікованим 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазолом, та їх біологічна активність / С. В. Власов, О. В. Заремба, С. М. Коваленко та ін. // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2011. – Т. 9, № 4 (36). – С. 24–30.
3. Власов, С. В. Синтез та антимікробна дія 3-феніл-6-(2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)-5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів / С. В. Власов, С. М. Коваленко, В. П. Черних // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2013. – Т. 11, № 2 (42). – С. 41–46.
4. Пат. 2007/0208040 US, МПК А 61 К 31/519 (2006.01), С 07 D498/02 (2006.01). A2a Adenosine receptor anatanagonists / Elzein E., Kalla R., Zablocki J., Li X., Perry T., Kobayashi T., Parkhill E. – № 11/681,378 ; заявл. 02.03.2007 ; опубл. 06.09.2007. – 33 p.
5. Grinev, A. N. Transformations of 5-methyl-6-carbethoxy-3,4-dihydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine for synthesis of 4-methoxy-, 4-alkylamino-, and other derivatives of thieno[2,3-*d*]pyrimidine / A. N. Grinev, N. V. Kaplina // Chem. Heterocycl. Compd. – 1985. – Vol. 21, Issue 7. – P. 767–770. <https://doi.org/10.1007/bf00519143>
6. Coyle, M. B. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology / M. B. Coyle. – Washington : American Society of Microbiology, 2005. – 236 p.
7. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; Twenty-Second Informational Supplement. Document M100-S22 // CLSI, Wayne, PA. – 2012. – Vol. 32, Issue 3.

**References**

1. Vlasov, S. V., Kovalenko, S. M., Fedosov, A. I., Chernykh, V. P. (2011). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 9 (35), 51–55.
2. Vlasov, S. V., Zarembo, O. V., Kovalenko, S. M., Fedosov, A. I., Chernykh, V. P. (2011). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 9 (36), 24–30.
3. Vlasov, S. V., Kovalenko, S. M., Chernykh, V. P. (2013). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 11 (42), 41–46.
4. Elzein, E., Kalla, R., Zablocki, J., Li, X., Perry, T., Kobayashi, T., Parkhill E. (2007). *Pat. 2007/0208040 US, Int. Cl. A 61 K31/519, C 07 D498/02. A2a Adenosine receptor anatanagonists*.
5. Grinev, A. N., Kaplina, N. V. (1985). Transformations of 5-methyl-6-carbethoxy-3,4-dihydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine for synthesis of 4-methoxy-, 4-alkylamino-, and other derivatives of thieno[2,3-*d*]pyrimidine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 21 (7), 767–770. <https://doi.org/10.1007/bf00519143>
6. Coyle, M. B. (2005). *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing*. American Society for Microbiology. Washington: American Society for Microbiology, 236.
7. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. Document M100-S22 (2012). *CLSI, Wayne, PA, 32(3)*.

Надійшла до редакції 24.07.2019 р.