

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ N-АЛКІЛ(ДИМЕТИЛАЛКОКСІАЦЕТИЛАМОНІЙХЛОРИД)-N'-[4-(ГІДРОКСИМЕТИЛ)-1H-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ]СЕЧОВИН

М.К.Братенко, М.М.Барус, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк*

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: bratenko@gmail.com

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: N-диметиламіноалкіл-N'-[4(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини; естери хлорооцтової кислоти; N-алкіл(диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини; антимікробна активність

Отримана низка раніше невідомих четвертинних амонійних солей на основі поліфункціональних піразолів, у структурі яких наявні високополярні амонійна, уреїдна та гідроксиметильна групи. Синтез цілових сполук здійснено шляхом кватернізації N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин естерами хлорооцтової кислоти, які містять ліпофільні спиртові залишки різної довжини. Будова одержаних речовин строго доведена результатами вимірів елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР¹H-спектрів. При мікробіологічному дослідженні синтезованих сполук для кожної з них виявлено широкий спектр антимікробної активності. При цьому більш висока чутливість до інгібувальної дії препаратів характерна для грампозитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Культура дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* є менш чутливою. Значно нижчу активність проявили четвертинні амонійні солі по відношенню до грамнегативних бактерій ентерильної групи: *E. coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas saeruginosa*. Аналіз залежності «структура-активність» для досліджуваного ряду сполук дозволяє зробити висновок, що на антимікробну активність найсильніше впливає довжина алкоксиацетильного фрагмента біля амонійного центру. В той же час біологічний ефект практично не залежить від відстані між уреїдним та амідним атомами азоту екзоциклічного фрагмента. Дослідження міри виснаження антимікробної дії найбільш активних препаратів при 10-ти разовому доданні посівних доз тест-культур *St. aureus* показало їх кумулятивно високу бактеріцидну здатність.

SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-ALKYL-(DIMETHYLAMINOALKOXY-ACETAMMONIUMCHLORIDE)-N'-[4-(HYDROXYMETHYL)-1H-PYRAZOL-3-YL]UREAS

M.K.Bratenko, M.M.Barus, I.P.Burdenyuk, M.V.Vovk

Key words: N-dimethylaminoalkyl-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas; chloroacetic acid esters; N-alkyl (dimethylalkoxyacetammonium chloride)-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas; antimicrobial activity

A number of the quaternary ammonium salts previously unknown with polyfunctional pyrazole base have been obtained. The structure of these pyrazoles contains highly polar ammonium, ureide and hydroxymethyl groups. The compounds under study were synthesized by quaternization of N-dimethylaminoalkyl-N'-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas by chloroacetic acid esters containing the lipophilic alcohol residue of various length. The structure of the substances obtained has been strictly confirmed by the data of elemental analysis, as well as by IR- and NMR¹H-spectral measurements. A wide range of the antimicrobial action for each substance synthesized has been found in their microbiological study. Gram-positive microorganisms, in particular coccid bacteria group, revealed the highest sensitivity to the inhibiting action of the substances. The culture of yeast-like fungi of *Candida* genus was less sensitive. Quaternary ammonium salts had less expressed action on gram-negative bacteria of enteritis group, e.g. *E. coli*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas saeruginosa*. Analysis of the structure-activity relationship of a number of compounds makes clear that the length of the alkoxyacetyl fragment near the ammonium centre has the greatest effect on the antimicrobial action. At the same time there is virtually no dependence of the biological effect from the distance between ureide and amide nitrogen atoms in the exocyclic fragment. The study of the antimicrobial action depletion of the most active substances by tenfold addition of inoculation doses of test cultures of *St. aureus* has shown their cumulatively high bactericidal action.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ N-АЛКИЛ(ДИМЕТИЛАЛКОКСИАЦЕТИЛАМОНИЙХЛОРИД)-N'-[4-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-1H-ПИРАЗОЛ-3-ИЛ]МОЧЕВИН

М.К.Братенко, М.М.Барус, І.П.Бурденюк, М.В.Вовк

Ключевые слова: N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевини; ефіри хлоруксусної кислоти; N-алкіл(диметилалкокси-ацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевини; антимікробна активність

Получен ряд ранее неизвестных четвертинных аммониевых солей на основе полифункциональных пиразолов, в структуре которых присутствуют высокополярные аммонийная, уреидная и гидроксиметильная группы. Синтез целевых соединений выполнен путём кватернизации N-диметиламиноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]мочевин ефірами хлоруксусної кислоти, которые содержат липофильные спиртовые остатки разной длины. Строение полученных веществ строго подтверждено результатами измерений элементного анализа, ИК- и ЯМР¹H-спектров. При микробиологическом исследовании синтезированных соединений для каждого из них обнаружен широкий спектр антимікробной активности. При этом наиболее высокая чувствительность к ингибирующему дей-

ствію препаратів характерна для грамположительных мікроорганізмів, особливо для коккової групи бактерій. Культура дрожжеподібних грибів роду *Candida albicans* була менше чутливою. Значительно менше низку активність проявили четвертинні аммонійні соли по отношению к грамотрицательным бактериям энтерильної групи: *E. coli*, *Proteus vulgaris* u *Pseudomona saeruginosa*. Анализ зависимости «структура-активность» для исследованного ряда соединений позволяет сделать вывод, что на антимикробную активність наиболее сильно влияет длина алкоксиацетильного фрагмента у аммонійного центра. В то же время биологический эффект практически не зависит от расстояния между уреїдным и аммонійным атомами азота экзоциклического фрагмента. Исследования меры истощения антимикробного действия наиболее активных препаратов при 10-ти кратном прибавлении посевных доз тест-культур *St. aureus* показало их кумулятивно высокую бактерицидную способность.

Масштабне застосування в медичній практиці антибіотиків та антимікробних препаратів стало причиною появи та широкого розповсюдження стійких до дії антисептиків штамів патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, які є типовими збудниками гнійно-запальних інфекцій [1-3]. Антибіотикорезистентні штами відзначаються підвищеною вірулентністю, а викликані ними захворювання характеризуються важким перебігом і погано піддаються лікуванню [4]. Ці факти наочно свідчать про те, що успіх організації та проведення ефективних заходів боротьби з інфекціями, спричиненими резистентними мікроорганізмами, залежить не тільки від раціональних методів хіміотерапії, але й від постійного пошуку нових антисептичних лікарських засобів.

З урахуванням того, що серед сполук, які містять структурні фрагменти четвертинних амонійних солей, виявлені ефективні антисептичні препарати (етоній, декаметоксин, рокал) [5], один із сучасних варіантів дизайну бактерицидних сполук передбачає спрямовану модифікацію названими фрагментами фармакоформних гетероциклічних ядер. Важливо, що четвертинні амонійні соли з довгим ліпофільним вуглеводневим ланцюгом завдяки своєму біфільному характеру можуть взаємодіяти з мембранами клітин і тим самим впливати на їх функції.

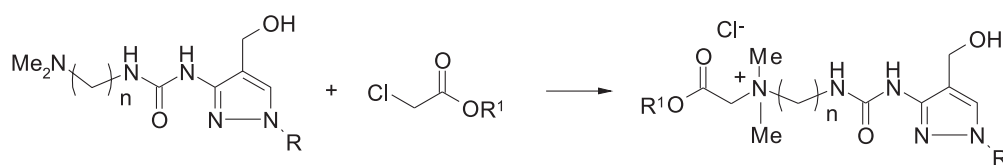
Раніше [6] нами була показана перспективність такого підходу на прикладі синтезу четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразоліл)метиламінів із вираженою мембраностабілізуючою та бактерицидною дією. Предметом поданого дослідження є синтез раніше невідомих поліфункціональних піразоловмісних систем, в яких четвертинні амонійні замісники, що містять гідрофобні вугле-

водневі ланки, зв'язані з гетероциклічним ядром через уреїдний фрагмент, та їх біоскринінг на виявлення антимікробних властивостей.

Базовими об'єктами для подальшої кватернізації були обрані нещодавно [7] синтезовані нами N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовини **1a-g**, наявність у структурі яких гідроксиметильного та уреїдного угруповань може істотно впливати для надання їм комплексу біологічної активності [8-11]. Як алкілюючі реагенти використовували естери хлорооцтової кислоти **2a-g** із ліпофільними спиртовими залишками, кількість атомів вуглецю в яких складала від 7 до 14. Встановлено, що 5 год нагрівання реагентів в киплячому ацетонітрилі приводить до утворення із виходами 56-61% N-алкіл (диметилалкоксиацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин **3a-и** – нових катіоногенних функціональних похідних піразолу.

Амонійні соли **3a-и** – безбарвні, водорозчинні, гігроскопічні на повітрі (в силу чого не вдається точно визначити температури плавлення) речовини, склад та будова яких узгоджуються з результатами вимірів елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР ¹H-спектрів (табл. 1, 2). Їх ІЧ-спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп C=O естерного (1720-1730 см⁻¹) та уреїдного (1685-1695 см⁻¹) фрагментів, а також груп N-H (3265-3280 см⁻¹) і O-H (3455-3475 см⁻¹). У спектрах ЯМР ¹H поряд із мультиплетами метиленових протонів естерного залишку та N-алкільного замісника містяться два синглети N,N-диметильних (3.18-3.27 та 3.24-3.29 м.ч.) і один синглет гідроксиметильних (4.30-4.40 м.ч.) груп.

Аналіз мікробіологічного дослідження синтезованих сполук (табл. 3) показав наявність у кож-



- 1a-g** **2a-g** **3a-и**
- 1**, R=Me, n=2(a), 3(б); R=Ph, n=2(в), 3(г); **2**, R¹=C₇H₁₅(a), C₁₀H₂₁(б), C₁₂H₂₅(в), C₁₄H₂₉(г);
3, n=2; R=Me, R¹=C₁₀H₂₁(a), C₁₂H₂₅(б); R=Ph, R¹=C₇H₁₅(в), C₁₂H₂₅(г); n=3, R=Me,
R¹=C₁₀H₂₁(д), C₁₂H₂₅(е); R=Ph, R¹=C₇H₁₅(е), C₁₀H₂₁(ж), C₁₂H₂₅(з), C₁₄H₂₉(и).

Схема

Таблиця 1

Виходи та результати елементного аналізу синтезованих сполук **За-и**

Сполука	R	R ¹	n	Вихід, %	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
					C	H	N		C	H	N
За	Me	C ₁₀ H ₂₁	2	68	55.29	9.00	14.90	C ₂₂ H ₄₂ ClN ₅ O ₄	55.44	8.82	14.70
Зб	Me	C ₁₂ H ₂₅	2	64	57.33	8.91	14.08	C ₂₄ H ₄₆ ClN ₅ O ₄	57.12	9.12	13.88
Зв	Ph	C ₇ H ₁₅	2	59	58.31	7.56	14.29	C ₂₄ H ₃₈ ClN ₅ O ₄	58.05	7.66	14.11
Зг	Ph	C ₁₂ H ₂₅	2	64	61.65	8.65	12.18	C ₂₉ H ₄₈ ClN ₅ O ₄	61.46	8.48	12.36
Зд	Me	C ₁₀ H ₂₁	3	69	56.05	9.08	14.08	C ₂₃ H ₄₄ ClN ₅ O ₄	56.31	8.98	14.28
Зе	Me	C ₁₂ H ₂₅	3	56	57.68	9.41	13.70	C ₂₅ H ₄₈ ClN ₅ O ₄	57.89	9.26	13.51
Зє	Ph	C ₇ H ₁₅	3	70	5.17	8.00	13.91	C ₂₅ H ₄₀ ClN ₅ O ₄	58.81	7.84	13.72
Зж	Ph	C ₁₀ H ₂₁	3	61	60.74	8.17	12.53	C ₂₈ H ₄₆ ClN ₅ O ₄	60.85	8.33	12.68
Зз	Ph	C ₁₂ H ₂₅	3	71	61.84	8.72	12.26	C ₃₀ H ₅₀ ClN ₅ O ₄	62.04	8.62	12.06
Зи	Ph	C ₁₄ H ₂₉	3	57	62.94	9.02	11.29	C ₃₂ H ₅₄ ClN ₅ O ₄	63.12	8.88	11.51

ної з них широкого спектра антимікробної активності. При цьому більш висока чутливість до інгібувальної дії препаратів характерна для грампозитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Зокрема, мінімальні концентрації сполук, які інгібували ріст тест-культур *St. Aure-*

зитивних мікроорганізмів, особливо для кокової групи бактерій. Зокрема, мінімальні концентрації сполук, які інгібували ріст тест-культур *St. Aure-*

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР¹H-спектри сполук **За-и**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J, Гц)
	C=O	N-H	O-H	
За	1690 1730	3280	3460	0.83 т (3H, CH ₃ , J=6.8), 1.11-1.57 м (16H, CH ₂), 3.21 с (3H, CH ₃), 3.29 с (3H, CH ₃), 3.38-4.08 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.35 с (2H, CH ₂ OH), 4.63 ш.с. (1H, OH), 7.44 с (1H, NH), 7.63 ш.с. (1H, NH), 8.63 с (1H, H ⁵)
Зб	1695 1730	3275	3455	0.84 т (3H, CH ₃ , J=7.0), 1.13-1.55 м (18H, CH ₂), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.28 с (3H, CH ₃), 3.30-4.07 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.31 с (2H, CH ₂ OH), 4.62 ш.с. (1H, OH), 7.42 с (1H, NH), 7.59 ш.с. (1H, NH), 8.53 с (1H, H ⁵)
Зв	1685 1725	3265	3460	0.80 т (3H, CH ₃ , J=6.8), 1.09-1.56 м (10H, CH ₂), 3.27 с (3H, CH ₃), 3.31 с (3H, CH ₃), 3.36-4.32 м (8H, CH ₂), 4.30 с (2H, CH ₂ OH), 4.87 с (1H, OH), 7.25-7.74 м (6H, 5Наром+NH), 8.32 с (1H, H ⁵), 8.72 с (1H, NH)
Зг	1690 1730	3270	3455	0.84 т (3H, CH ₃ , J=6.8), 1.06-1.58 м (20H, CH ₂), 3.23 с (3H, CH ₃), 3.28 с (3H, CH ₃), 3.39-4.28 м (8H, CH ₂), 4.35 с (2H, CH ₂ OH), 4.82 с (1H, OH), 7.21-7.64 м (6H, 5Наром+NH), 8.39 с (1H, H ⁵), 8.64 с (1H, NH)
Зд	1685 1730	3280	3460	0.82 т (3H, CH ₃ , J=7.0), 1.07-1.52 м (16H, CH ₂), 3.19 с (3H, CH ₃), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.37-4.22 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.37 с (1H, CH ₂ OH), 4.81 с (1H, OH), 7.55 с (1H, NH), 7.63 ш.с. (1H, NH), 8.45 с (1H, H ⁵)
Зе	1685 1730	3280	3470	0.85 т (3H, CH ₃ , J=6.8), 1.11-1.49 м (18H, CH ₂), 3.21 с (3H, CH ₃), 3.26 с (3H, CH ₃), 3.32-4.17 м (11H, CH ₂ , CH ₃), 4.40 с (1H, CH ₂ OH), 4.87 с (1H, OH), 7.49 с (1H, NH), 7.69 ш.с. (1H, NH), 8.45 с (1H, H ⁵)
Зє	1690 1730	3270	3465	0.83 т (3H, CH ₃ , J=7.0), 1.17-1.92 м (10H, CH ₂), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.25 с (3H, CH ₃), 3.36-4.12 м (10H, CH ₂), 4.36 с (1H, CH ₂ OH), 4.81 с (1H, OH), 7.22-7.74 м (6H, 5Наром+NH), 8.36 с (1H, H ⁵), 8.68 с (1H, NH)
Зж	1685 1720	3275	3475	0.84 т (3H, CH ₃ , J=6.8), 1.14-1.94 м (16H, CH ₂), 3.22 с (3H, CH ₃), 3.24 с (3H, CH ₃), 3.35-4.12 м (10H, CH ₂), 4.38 с (1H, CH ₂ OH), 4.89 с (1H, OH), 7.25-7.76 м (6H, 5Наром+NH), 8.36 с (1H, H ⁵), 8.72 с (1H, NH)
Зз	1675 1725	3265	3470	0.87 т (3H, CH ₃ , J=7.0), 1.12-1.88 м (20H, CH ₂), 3.23 с (3H, CH ₃), 3.27 с (3H, CH ₃), 3.37-4.08 м (10H, CH ₂), 4.38 с (1H, CH ₂ OH), 4.73 с (1H, OH), 7.21-7.64 м (6H, 5Наром+NH), 8.30 с (1H, H ⁵), 8.67 с (1H, NH)
Зи	1680 1730	3270	3465	0.87 т (3H, CH ₃ , J=6.8), 1.14-1.62 м (24H, CH ₂), 3.18 с (3H, CH ₃), 3.24 с (3H, CH ₃), 3.35-4.11 м (10H, CH ₂), 4.36 с (1H, CH ₂ OH), 4.82 с (1H, OH), 7.28-7.72 м (6H, 5Наром+NH), 8.42 с (1H, H ⁵), 8.63 с (1H, NH)

Таблиця 3

Антимікробна активність сполук **За-и**

Сполука	Тест-культури досліджуваних мікроорганізмів													
	Інгібуючі ріст мікроорганізмів концентрації препаратів (ммоль/л)													
	St. aureus		S. β -haemolyticus		E. coli		Proteus vulgaris		Pseudomonas aeruginosa		B. anthracoides		Candida albicans	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
3а	0.131	0.263	0.066	0.131	0.525	1.050	0.525	2.100	0.525	2.100	0.263	0.525	0.263	0.525
3б	0.496	0.992	0.248	0.496	0.992	1.983	1.983	1.983	1.983	1.983	0.496	0.992	0.248	0.496
3в	0.126	0.252	0.063	0.126	0.504	1.008	0.504	1.008	0.504	1.008	0.252	0.504	0.252	0.504
3г	0.221	0.442	0.110	0.221	0.883	1.766	1.766	1.766	1.766	1.766	0.442	0.883	0.442	0.883
3д	0.255	0.510	0.128	0.255	1.020	2.040	2.040	2.040	1.020	2.040	0.510	1.020	0.255	0.510
3е	0.241	0.482	0.121	0.241	0.482	0.965	0.965	1.930	0.482	0.965	0.241	0.482	0.121	0.241
3є	0.490	0.980	0.245	0.490	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	0.490	0.980	0.245	0.490
3ж	0.028	0.057	0.007	0.014	0.113	0.226	0.226	0.453	0.226	0.905	0.113	0.226	0.057	0.113
3з	0.054	0.108	0.013	0.027	0.108	0.215	0.215	0.862	0.215	0.862	0.215	0.431	0.215	0.431
3и	1.644	1.644	0.822	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	0.822	1.644	0.822	1.644

us та *S. β -haemolyticus*, знаходились в межах 0,007-1,644 ммоль/л. В той же час культура дріжджоподібних грибів роду *Candida* була менш чутливою до дії досліджуваних похідних піразолу, мінімальні фунгістатичні концентрації яких становили 0,057-0,822 ммоль/л. Варто відзначити і чутливість вегетативної форми спороутворюючого тест-мікроорганізму – *B. anthracoides*, для якої бактеріостатична дія препаратів сягала 0,822 ммоль/л. Значно нижчу активність проявили досліджувані четвертинні амонійні солі відносно грамнегативних бактерій ентерильної групи: *E. coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Мінімальні концентрації сполук, які пригнічували ріст цих мікроорганізмів, становили 0,215-1,983 ммоль/л.

Аналіз залежності «структура-активність» для дослідженого ряду сполук дозволяє зробити висновки про те, що рівень їх антимікробної дії визначається довжиною алкоксіацетильного фрагмента біля амонійного центра, відстанню між уреїд-

ним та амонійним атомами азоту та природою замісника в положенні 1 піразольного циклу. Зокрема, найвища активність для всіх типів мікроорганізмів серед сполук, які відрізняються тільки довжиною алкоксіацетильної групи **3є, ж, з, и**, виявлена для амонійної солі **3ж**, в якій така група містить 10 атомів вуглецю. Наочно це продемонстровано на рисунку, на якому задля кращої наочності на осі ординат відкладена обернена величина МБсК. Що стосується природи замісника в положенні 1 піразольного ядра, то вищу активність в парах **3д, 3ж** та **3е, 3з** показують сполуки з фенільним замісником **3ж, з**. В той же час менш яскраво виявляється залежність антимікробної активності від довжини метиленового містка між атомами нітрогену. В одних випадках (пари **3б, 3е** та **3з, 3г**) активність сполук із трьома метиленовими групами вища за активність аналогів із двома метиленовими групами, а в інших (пари **3а, 3д** та **3г, 3е**), навпаки, нижча.

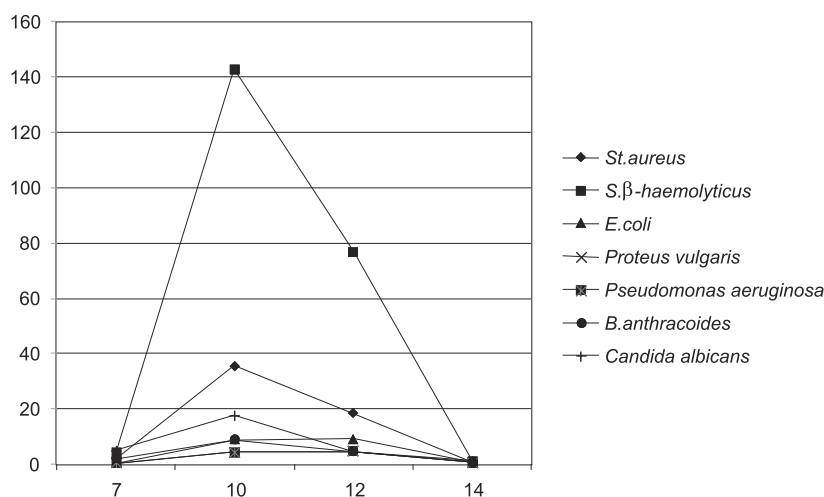


Рис. Залежність антимікробної активності (1/МБсК) від довжини алкоксіацетильного фрагмента (кількості атомів вуглецю).

Найвірогідніше, що механізм дії синтезованих амонійних солей пов'язаний із відносно легким проникненням ліпофільного алкоксильного фрагмента в структуру клітинної мембрани, що зумовлює нагромадження катіонних центрів на її поверхні. Це, в свою чергу, призводить до порушення просторової будови білкових молекул і, відповідно, цілісності мембрани (поява «пор»). Таке припущення знаходить підтвердження в кореляції між гемолізом та антимікробною активністю амонійних солей [12].

Позитивним у характеристиці різних класів антимікробних препаратів є здатність їх розчинів багаторазово згубно діяти на мікроорганізми, нейтралізуючи протидію захисних факторів бактерій. Дослідження міри виснаження антимікробної активності препаратів **Зж** та **Зз** при 10-ти разовому додаванні посівних доз тест-культур *St. aureus* показали їх кумулятивно високу бактерицидну активність.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в табл. КВг. Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на спектрофотометрі Varian-Gemini (300 МГц) в розчині $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

Синтез N-алкіл-(диметилалкоксіацетиламонійхлорид)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин (За-и). До розчину 5 ммоль сечовини (**1а-г**) в 10 мл ацетонітрилу додавали 25 ммоль естеру хлорооцтової кислоти (**2а-г**) і нагрівали при кип'ятінні впродовж 5 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали діетиловим етером (2×10 мл), гексаном (15 мл) і сушили у вакуум-ексикаторі над P_2O_5 .

Дослідження антимікробної активності. В залежності від видів тест-культур мікроорганізмів застосовували методику двократних послідовних серійних розведень сполук у рідких поживних середовищах [13]. Для більшості невимогливих грампозитивних та грамнегативних бактерій викори-

стовували 1%-ний м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) (рН 7.2-7.3); для *S. β -haemolyticus* – 1%-ний цукровий МПБ, а для дріжджоподібних грибів роду *Candida* – рідке середовище Сабуро (рН-6.8).

Результати дослідів враховували через 18-24 год термостатування при 37°C. Останнє розведення препаратів, при якому не спостерігався видимий ріст культури, приймали за мінімальну бактериостатичну (МБсК) або фунгістатичну (МФсК) концентрацію. Мінімальною бактерицидною (МБцК) або ж фунгіцидною (МФцК) концентраціями препаратів були їх найбільші розведення, при висіві з яких на відповідні тверді поживні середовища через 20-24 год (2-7 діб) перебування в термостаті був відсутній ріст мікроорганізмів.

Визначення виснажуваності бактеріальної активності препаратів. Виснажуваність бактеріальної активності препаратів при повторному контакті з інфекційним матеріалом, досліджуваним за методикою [14]. Для цього до 10 мл розчину досліджуваного препарату певної концентрації додавали 0,1 мл завису добової агарової культури *St. aureus* – з інтервалом 10 хв; через хвилину після кожного додавання робили висів 0,1 мл суміші препарату з мікробною суспензією в 10,0 мл цукрового м'ясо-пептонного бульйону з нейтралізатором. Посіви інкубували в термостаті при температурі 37°C протягом семи діб. Активність препарату оцінювали за максимальною кількістю додавань мікробного завису, що не дали росту мікроорганізмів у поживному середовищі.

Висновки

1. Алкілуванням N-диметиламіноалкіл-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин естерами хлорооцтової кислоти з ліпофільними спиртовими залишками були синтезовані нові катіоногенні похідні – N-алкіл(диметилалкоксіацетиламоній)-N'-[4-(гідроксиметил)-1H-піразол-3-іл]сечовин.

2. Для отриманих сполук виявлена виражена антимікробна активність і з'ясовано вплив на неї структурних параметрів.

Література

1. Saltanov A. H., Hayzey M. K., Mariyevskiy V. F. *Ukrayinskyi medychnyi chasopys – Ukrainian medical journal*, 2011, 4(84), pp.124-128.
2. Saltanov A. H. G., Maruyevskiy V. F., Polishchuk O. I., Pokas O. V. *Khirusuriya Ukrainy – Ukraine Surgery*, 2009, 1(29), pp.30-35.
3. *Europien Centre for Disease Prevention and Control (2007) The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007 (www.Rivm.nl/earss) (mages/ EARSS % 20 2007_FINAL_ tom 61-55933.palf)*.
4. Saltanov A. H., Mariyevskiy V. F. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and clinical medicine*, 2010, 3(48), pp.137-142.
5. Mashkovskii M. D. *Lekarstvennye sredstva – Drugs, Moscow, Novaya Volna, 2000, Vol. 2, p.295*.
6. Kushnir O. V., Karavan V. V., Burdenyuk I. P., Melnychenko N. V., Vovk M. V., *Ukrayinskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2011, Vol. 77, No.2, pp.120-126.
7. Bratenko M. K., Barus M. M., Rotar D. V., Vovk M. V., *Khimiya heterotsiklicheskih soyedinenii – Chemistry heterocyclic compounds*, 2014, No.7, pp.985-989.
8. Jamieson C., Maclean J. K. F., Brown C. I. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, pp.805-816.
9. *Pat. WO 200537797, 2005, http:// espacenet.com*
10. *Pat. US 20099197666, 2009, http:// espacenet.com*
11. *Pat. US 2001041642, 2001, http:// espacenet.com*
12. Meshchysheva I. F. *Mekhanizm deystviya chetvertichnykh ammoniyevykh soyedineniy (etoniya, tioniyaya, dodetspniya i ikh proizvodnykh) na obmen veschestv v norme i patolohiyi. Dis. dokt. biol. nauk. – Chernovtsy, 1991. – 254 s.*
13. Vedmina E. A., Furer N. M. *Laboratorynye issledovaniya antibiotikov – Laboratory studies antibiotics, Moscow, Medicine, 1964, Vol. 4, pp.622-625*.
14. Cantor A., Shelanski M., *Soc. Cosmet. Chem*, 1957, Vol. 7, pp.419.