

УДК 547.771 + 547.233 + 615.31

# СИНТЕЗ, МЕМБРАНОСТАБІЛІЗУЮЧА ТА БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ N,N-ДИМЕТИЛ-N-(ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)МЕТИЛАМІНІВ

В.О.Чорноус, О.І.Панімарчук, М.К.Братенко, І.П.Бурденюк, І.Ф.Мешишен, М.В.Вовк\*

Буковинський державний медичний університет, 58000, м. Чернівці, Театральна площа, 2. E-mail: chva@chv.ukrpack.net

\* Інститут органічної хімії НАН України

*Ключові слова:* солі N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламонію; мембраностабілізуюча дія; бактерицидна активність

**На основі доступних піразол-4-карбальдегідів розроблені зручні підходи до синтезу четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламінів, серед яких знайдені речовини з високою мембраностабілізуючою та бактерицидною активністю.**

## SYNTHESIS, MEMBRANE-STABILIZING AND BACTERICIDAL ACTIVITY OF N,N-DIMETHYL-N-(PYRAZOL-4-YL)METHYLAMINES QUATERNARY SALTS

V.A.Chornous, O.I.Panimarchuk, M.K.Bratenko, I.P.Burdenyuk, I.F.Meshchysen, M.V.Vovk  
Based on pyrazol-4-carbaldehydes available the convenient approaches to the synthesis of methyl-N-(pyrazol-4-yl)methylamines quaternary salts have been developed. The substances with a high membrane-stabilizing and bactericidal activity have been revealed among compounds synthesized.

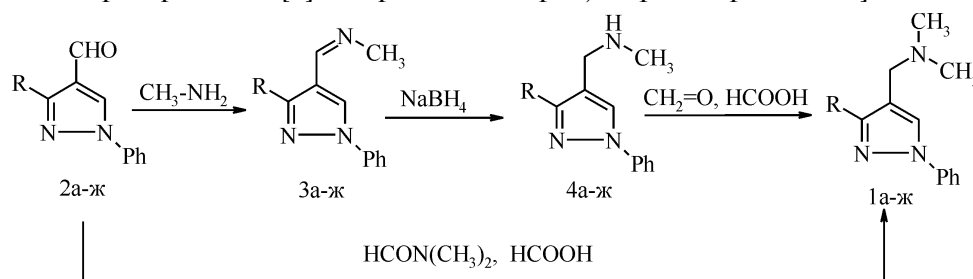
## СИНТЕЗ, МЕМБРАНОСТАБИЛІЗУЮЩА І БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ N,N-ДИМЕТИЛ-N-(ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)МЕТИЛАМИНОВ

В.А.Чорноус, О.И.Панимарчук, М.К.Братенко, И.П.Бурденюк, И.Ф.Мешишен, М.В.Вовк  
На основе доступных пиразол-4-карбальдегидов разработаны удобные подходы к синтезу четвертичных солей N,N-диметил-N-(пиразол-4-ил)метиламинов, среди которых найдены вещества с высокой мембраностабилизирующей и бактерицидной активностью.

З часу відкриття анальгетичної активності амідопірину та його сучасного представника анальгіну похідні піразолу, які містять аміногрупу, безпосередньо пов'язану з положенням 4 гетероциклу, або відмежовані від нього метиленою ланкою, постійно привертають значну увагу дослідників. Значна потенційна біоактивність таких сполук була підтверджена нещодавніми публікаціями. Зокрема, серед 4-метиламінопіразолів виявлені речовини з високою протираковою [1] та протиза-

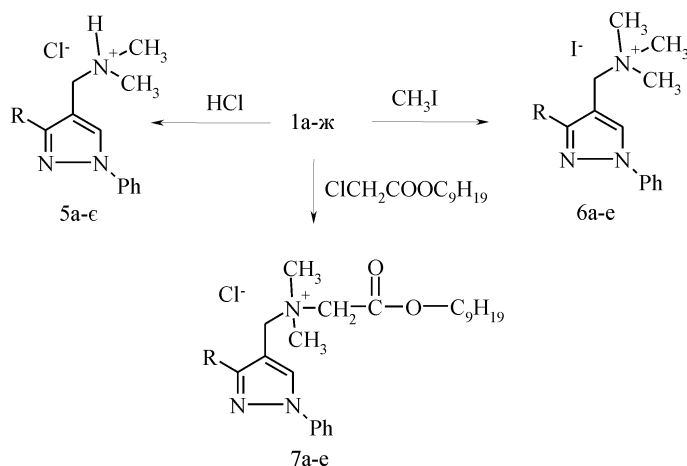
пальною [2] активністю. Саме тому з врахуванням вираженої антисептичної дії препаратів, які структурно відносяться до четвертинних амонійних сполук (етоній, декаметоксин, роккал тощо) [3], синтез 4-метиламонійзаміщених похідних піразолу видається доволі привабливим для пошуку нових фармакологічно перспективних сполук.

Для отримання базових структур з метою спрямованої кватернізації N,N-диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламінів типу 1 як



1,2, R = Ph (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е), тієніл-2 (є), піридил-4 (ж).

Схема 1



- 5, Ph (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub>O C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (г), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(д), тієніл-2 (е), піридил -4 (є);  
 6, Ph (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), тієніл-2 (д), піридил-4 (є);  
 7, Ph (а), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), тієніл-2 (е).

Схема 2

вихідні сполуки були використані описані нами раніше [4] і на теперішній час препаративно доступні 3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-карбальдегіди 2а-ж. Запропоновано два варіанти синтезу цільових амінів 1а-ж. Перший ґрунтується на алкілуванні отриманих відновленням N-метилімінів 3а-ж [5] N-метил-N-піразолілметиламінів 4а-ж формальдегідом у мурашиній кислоті. Другий варіант передбачає пряму модифікацію альдегідної групи в третинну аміногрупу при дії диметилформаміду та мурашиної кислоти за видозміненою реакцією Лейкарта-Валлаха [6] (схема 1).

Обробкою бензольного розчину амінів 1а-ж хлороводнем майже з кількісними виходами були отримані гідрохлориди 5а-є. У свою чергу, при алкілуванні сполук 1 йодистим метилом та ноніловим естером хлороцтової кислоти легко утворюються відповідні четвертинні амонійні солі 6а-є та 7а-є — безбарвні або світло-жовті речовини, добре розчинні у воді (схема 2).

Склад як проміжних 1а-ж, так і цільових 5а-є, 6а-є, 7а-є сполук (табл. 1) підтверджений даними елементного аналізу, а їх структура — результатами вимірів ПМР-спектрів (табл. 2). Зокрема, аміни 1а-ж характеризуються типовими синглетами протонів метиленових груп в інтервалі 3.36-3.60 м.ч. і C<sup>5</sup>-H протонів в інтервалі 8.34-8.47 м.ч. У продуктах кватернізації третинної аміногрупи спостерігається низькопольне зміщення вказаних протонів на 1.0-1.2 м.ч. і 0.5-0.7 м.ч. відповідно.

Відомо, що четвертинні амонійні солі (ЧАС) з довгим гідрофобним вуглеводневим ланцюгом завдяки своїй біфільній природі схильні взаємодіяти з мембранами клітин і таким чином впливати на їх функції. Так, при низьких концентраціях ЧАС з довжиною вуглеводневого ланцюга 12-16 одиниць спостерігається ефект збільшення резистент-

ності клітин до зміни осмотичного тиску, що пояснюється зв'язуванням ЧАС з певними гідрофобними ділянками білкової частини мембрани. При збільшенні концентрації ЧАС після насичення ділянок з високою спорідненістю відбувається корпоративне зв'язування інших ділянок, що супроводжується конформаційною зміною білка і зменшенням проникності мембрани через її дезорганізацію [6].

Дослідження мембраностабілізуючої та гемолітичної дії синтезованих сполук, проведене за методикою [7], показало, що величина стабілізації залежить як від довжини вуглеводневого радикалу, так і від характеру замісника в положенні 3 піразольного фрагменту (табл. 3). Наприклад, гідрохлориди N,N-диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламонію 5а-є (рис. 1) та метилйодиди 6а-є (рис. 2) практично не впливають на осмотичну резистентність еритроцитів. Введення в молекулу фрагменту нонілового естеру оцтової кислоти (загальна кількість атомів у ланцюгу 12) при низьких концентраціях (1-5 мкмоль/л) знижує гемоліз еритроцитів до 47% порівняно з контролем (рис. 3). При зростанні концентрації до 15 мкмоль/л спостерігається різке збільшення гемолізу еритроцитів, яке при концентрації 20 мкмоль/л досягає 150% порівняно з контролем. Найбільша величина гемолізу спостерігається для сполуки, яка містить піразольний цикл із ліпофільним 4-фторфенільним замісником, в той час як найкращу мембраностабілізуючу активність виявляє сполука з фенільним замісником в положенні 3 піразольного циклу. Наявність у структурі 4-нітрофенільного замісника значно знижує як мембраностабілізуючу (61,3%), так і гемолітичну (107,3%) активність.

У сучасній медицині, зокрема у хірургії, як антисептики найчастіше використовуються по-

Таблиця 1

Температури плавлення, виходи та дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %		Т.пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	метод а	метод б		С	Н	N		С	Н	N
1а	54	67	59-60	78,26	7,03	15,11	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	77,95	6,90	15,15
1б	59	74	52-53	73,57	6,28	14,39	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub>	73,20	6,14	14,23
1в	53	71	95-96	69,48	5,79	13,60	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub>	69,34	5,82	13,48
1г	62	85	51-52	78,51	7,07	14,23	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	78,32	7,26	14,42
1д	58	69	59-60	74,57	7,03	13,58	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	74,24	6,89	13,67
1е	49	67	121-122	67,35	6,72	17,17	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	67,07	5,63	17,38
1є	65	79	63-64	68,06	6,26	14,99	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	67,81	6,05	14,83
1ж	66	83	74-75	73,07	6,61	20,02	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>	73,35	6,52	20,13
5а	-	89	218-219	69,04	6,52	13,56	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub>	68,89	6,42	13,39
5б	-	90	247-248	62,33	5,58	11,90	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	62,08	5,50	12,07
5в	-	93	250-252	69,85	6,57	13,06	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub>	69,61	6,76	12,82
5г	-	93	234-235	66,63	6,41	12,49	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O	66,37	6,45	12,22
5д	-	92	252-254	60,61	5,09	15,77	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	60,25	5,34	15,61
5е	-	88	200-201	59,81	5,61	13,35	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> S	60,08	5,67	13,14
5є	-	89	252-253	58,45	5,62	16,12	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	58,13	5,74	15,95
6а	-	76	202-203	54,20	5,48	10,23	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> I	54,43	5,29	10,02
6б	-	74	221-222	50,54	4,54	9,03	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> I	50,29	4,66	9,26
6в	-	80	213-214	53,79	5,27	9,58	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> OI	53,46	5,38	9,35
6г	-	78	245-246	48,96	4,70	12,34	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> I	49,15	4,56	12,08
6д	-	77	195-196	48,27	4,53	10,05	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> SI	48,01	4,74	9,88
6е	-	83	189-190	51,20	5,19	13,09	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> I	51,44	5,04	13,33
7а	-	67	134-135	70,26	8,01	8,22	C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	69,93	8,09	8,44
7б	-	65	148-149	67,77	7,49	8,10	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	67,49	7,62	8,14
7в	-	70	150-151	65,18	7,55	8,03	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	65,41	7,38	7,89
7г	-	69	155-156	68,01	8,19	8,20	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	68,23	8,02	7,96
7д	-	68	128-130	64,42	7,33	10,11	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	64,13	7,24	10,32
7е	-	67	130-131	64,59	7,44	8,07	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	64,33	7,60	8,34

Таблиця 2

ПМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч. (DMCO-d <sub>6</sub> )
1	2
1а	2,39 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,27-7,47 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,89 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,38 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1б	2,27 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,46 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,87 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,95 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,41 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1в	2,25 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,7,47 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,88 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,98 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,42 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1г	2,23с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,36 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,23-7,46 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,78д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,85 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,37 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1д	2,24 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,35 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,81 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6,96 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,26 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,46 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,86 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,33 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1е	2,26 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,33 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,48 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,92 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,27 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,49 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1є	2,21 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,09-7,58 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,84 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,39 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
1ж	2,25 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,41 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,30 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,49 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,92 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,47 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 8,59 д (2H <sub>аром.</sub> )
5а	2,65 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,37с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,33-7,54 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,68 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,84 д (2H <sub>аром.</sub> ), 9,04 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,49 с (1H, N <sup>+</sup> H)
5б	2,66 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,34 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,52 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,72д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,83д (2H <sub>аром.</sub> ), 9,02 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,44 с (1H, N <sup>+</sup> H)

Продовження табл. 2

1	2
5в	2,39 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 2,64 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,36 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,29-7,57 м (8H <sub>аром.</sub> ), 7,84 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,99 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,42 с (1H, N <sup>+</sup> H)
5г	2,64 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,83 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4,34 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,02 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,32 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,53-7,62 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,83 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,96 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,35 с (1H, N <sup>+</sup> H)
5е	2,74 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,44 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,15-7,58 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,82 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,97 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,33 с (1H, N <sup>+</sup> H)
5є	2,75 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,42 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,57 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,40 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,94 д (2H <sub>аром.</sub> ), 9,16 с (1H, C <sup>5</sup> -H), 11,59 с (1H, N <sup>+</sup> H)
6а	2,94 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 4,75 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,34-7,57 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,72 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,89 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
6б	2,94 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 4,73 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,37-7,58 м (5H <sub>аром.</sub> ), 7,75 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,88 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
6в	2,93 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 3,84 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4,71 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,04 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,36 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,53 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,63 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,89 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,84 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
6г	2,97 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 4,81 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,40 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,55 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,93 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,06 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,34 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,95 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
6д	2,95 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 4,70 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,18-7,54 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,80 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,97 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
6е	2,98 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 4,78 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,39 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,54 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,75 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,94 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,67 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,92 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
7а	0,89 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,23 м (12H, CH <sub>2</sub> ), 1,52 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,10 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,05 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,35 с (CH <sub>2</sub> ), 4,93 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,32-7,60 м (6H <sub>аром.</sub> ), 7,77 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,89 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,93 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
7б	0,87 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,26 м (12H, CH <sub>2</sub> ), 1,57 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,06 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,03 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,38 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,94 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,27 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,36 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,53 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,71 м (2H <sub>аром.</sub> ), 7,91 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,94 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
7в	0,87 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,25 м (12H, CH <sub>2</sub> ), 1,55 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,07 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,01 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,37 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,95 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,37 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,52 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,71 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,93 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,95 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
7г	0,87 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,25 м (12H, CH <sub>2</sub> ), 1,54 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,06 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 3,83 с (3H, CH <sub>3</sub> O), 4,01 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,38 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,95 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,02 д (2H <sub>аром.</sub> ), 7,35 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,52-7,60 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,93 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,92 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
7д	0,87 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,25 м (12H, CH <sub>2</sub> ), 1,55 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,06 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,02 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,40 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,00 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,40 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,54 т (2H <sub>аром.</sub> ), 7,94-8,04 м (4H <sub>аром.</sub> ), 8,33 д (2H <sub>аром.</sub> ), 9,00 с (1H, C <sup>5</sup> -H)
7е	0,86 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 1,27 м (12H, CH <sub>2</sub> ), 1,59 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,16 с (6H, CH <sub>3</sub> ), 4,11 т (2H, CH <sub>2</sub> ), 4,57 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 5,00 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,17 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,36 т (1H <sub>аром.</sub> ), 7,52-7,68 м (4H <sub>аром.</sub> ), 7,92 д (2H <sub>аром.</sub> ), 8,96 с (1H, C <sup>5</sup> -H)

Таблиця 3

Мембраностабілізуюча та гемолітична дія синтезованих сполук\*

Сполука	Концентрація, мкмоль/л									
	20	15	10	5	2	1,5	1	0,5	0,2	
Відносний ступінь гемолізу, %	5а	88,0	90,1	92,9	93,9	97,7	95,0	95,1	96,3	97,9
	5б	88,6	91,4	93,5	96,8	97,2	95,9	97,3	98,1	99,7
	5в	81,8	82,9	90,0	92,8	93,2	93,6	96,4	97,5	99,8
	5г	65,9	66,8	70,7	84,9	92,9	96,8	97,6	98,3	98,7
	5д	74,3	93,2	95,4	96,9	97,0	98,5	99,6	99,9	100,0
	5е	88,9	89,4	95,5	95,8	96,3	97,7	98,3	98,2	99,9
	5є	88,9	91,1	92,7	94,8	96,6	97,2	97,6	97,8	98,9
	6а	97,2	98,3	98,4	98,6	98,7	98,8	99,0	99,3	99,4
	6б	118,0	104,7	105,5	108,8	101,7	101,0	102,7	101,3	101,3
	6в	95,8	96,7	96,6	96,8	97,2	97,6	98,4	98,5	99,5
	6г	110,4	115,7	116,0	115,9	110,4	106,6	115,1	115,2	114,5
	6д	82,4	92,5	92,4	91,1	91,4	91,4	94,9	95,3	99,2
	6е	120,0	102,4	98,8	97,2	96,8	96,8	98,0	98,8	99,0
	6а	106,0	92,9	87,0	54,8	46,8	50,0	57,8	73,1	91,6
	6б	150,0	138,0	99,0	65,1	70,5	79,9	84,8	90,6	93,3
6в	108,6	102,5	96,0	74,3	52,8	71,5	83,4	85,7	98,8	
6г	141,0	130,0	96,0	69,1	76,1	84,0	87,3	93,3	94,4	
6д	107,3	107,1	83,9	61,3	64,3	66,0	69,0	78,1	94,2	
6е	109,5	105,4	94,2	77,5	60,3	64,7	71,4	86,4	96,3	

\* За 100%-ий контроль взято 0,45%-ий гіпотонічний розчин натрію хлориду, який викликає 50%-ний гемоліз еритроцитів [7].

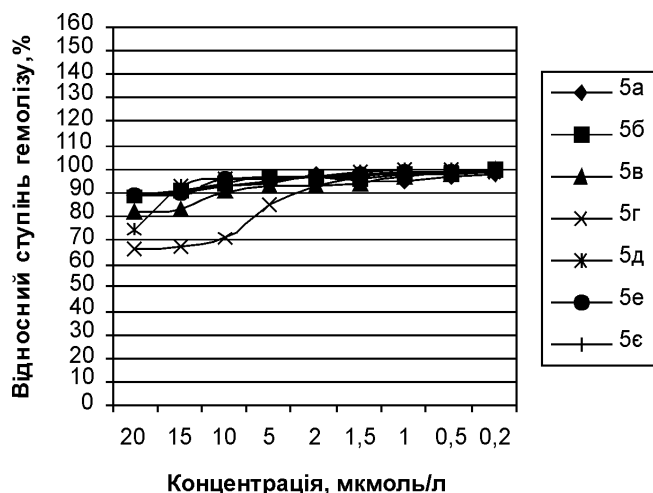


Рис. 1. Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук 5а-є.

верхнево-активні речовини (ПАР). Встановлено, що іоногенні катіонні ПАР мають більшу антимікробну активність, оскільки в природних умовах мікробні клітини характеризуються загальним негативним зарядом. Бактерицидна дія катіонних ПАР є результатом їх взаємодії з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичної мембрани і порушення осмотичної рівноваги мікробної клітини, що приводить до її загибелі [8]. Враховуючи цей факт нами проведено вивчення антимікробної активності синтезованих сполук за методом [9] з використанням в якості тест-мікроорганізмів культур стандартних штамів *S.aureus* ATCC 25923, *E.coli* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC-885-653.

Аналіз отриманих результатів показує, що досліджувані препарати володіють достатньо вираженою антимікробною активністю і широким спектром дії (табл. 4) на тест-культури грамположитивних, грамнегативних бактерій та грибів. За бактерицидною дією препаратів 7 а-е наближаються до широко вживаного препарату етонію — біс-четвертинного аліфатичного аналога синтезованих

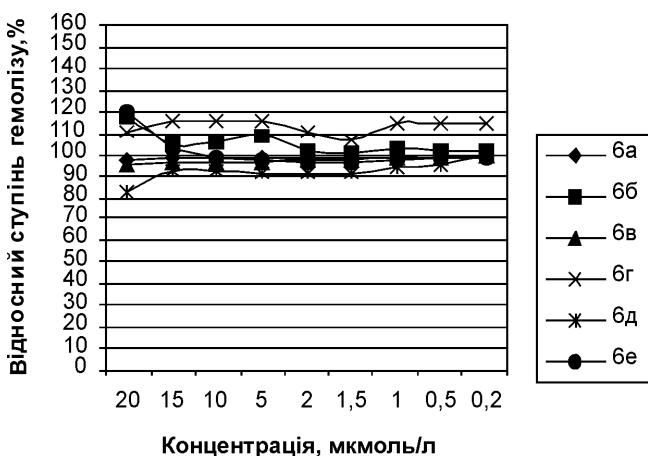


Рис. 2. Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук 6а-є.

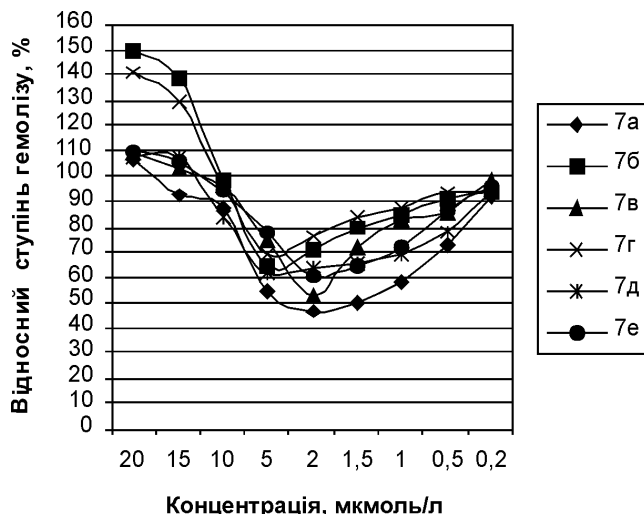


Рис. 3. Мембраностабілізуюча та гемолітична дія сполук 7а-є.

сполук, що робить перспективним їх подальше вивчення.

#### Експериментальна частина

##### **N,N-Диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламіни Іа-ж.**

**Метод а.** 0,01 Моль альдегіду (Іа-ж) розчиняють при нагріванні у 20 мл 20%-ного метанольного розчину метиламіну і залишають на ніч. До отриманої реакційної суміші додають 0,005 Моль (0,2 г)  $\text{NaBH}_4$  у 20 мл етанолу і залишають на 24 год. Розчинник випарюють, залишок екстрагують бензолом, промивають водою, сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють. Отриманий залишок нагрівають з 10 мл 40% розчину формальдегіду і 10 мл мурашиної кислоти протягом 6 год, охолоджують, виливають у воду, нейтралізують карбонатом натрію, екстрагують бензолом, висушують над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють, залишок кристалізують із етанолу.

**Метод б.** 0,01 Моль альдегіду (Іа-ж) розчиняють у 5 мл ДМФА, додають 5 мл мурашиної кислоти і кип'ятять протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують, виливають у воду, нейтралізують карбонатом натрію, екстрагують бензолом (2x30 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють, залишок кристалізують із етанолу.

**Гідрохлориди N,N-диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламінів Va-є.** Через розчин 0,005 Моль аміну (Іа,в-ж) в 20 мл сухого бензолу пропускають струмінь сухого хлороводню до насичення. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають бензолом, гексаном і висушують на повітрі.

##### **N,N,N-Триметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метиламонійїодиди VIa-є.**

До розчину 0,005 Моль аміну (Іа,в,г-є) у 10 мл ацетону додають 0,005 Моль (0,71 г) метилїодиду і залишають на 4 доби при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають діетиловим етером і висушують на повітрі.

Таблиця 4

Бактерицидна активність синтезованих сполук (мкмоль/л)

Сполука	S. aureus ATCC 25923		E. coli ATCC 25922		C. albicans ATCC 885-653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБсК
5а	312	625	1250	2500	156	312
5б	156	312	1250	2500	312	625
5в	625	1250	2500	5000	312	625
5г	312	1250	2500	5000	312	625
5д	625	1250	1250	5000	312	625
5е	1250	2500	2500	5000	312	625
5є	312	625	1250	2500	312	625
6а	312	1250	2500	5000	2500	5000
6б	312	625	1250	5000	2500	5000
6в	312	625	1250	5000	2500	5000
6г	312	625	1250	2500	2500	5000
6д	1250	5000	2500	5000	1250	5000
6е	1250	5000	2500	5000	2500	5000
7а	7,8	125	250	500	15,6	62,5
7б	39	78	312	1250	15,6	312
7в	15,6	62,5	125	250	15,6	31,2
7г	31	125	125	250	7,8	15,6
7д	15,6	62,5	250	500	7,8	15,6
7е	7,8	62,5	125	250	7,8	15,6
Етоній	7,8	31,2	125	250	7,8	31,2

**N,N-Диметил-N-[3-арил(гетерил)-1-фенілпіразол-4-іл]метил-2-(нонілокси)-2-оксоетанамоній-хлориди VIа-е.**

До розчину 0,005 Моль аміну (IIа-в, д-є) в 10 мл бензолу додають 0,005 Моль (1,1 г) нонілового естеру хлороцтової кислоти кип'яють на протязі 4 год і залишають на 2 доби при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають діетиловим етером і висушують на повітрі.

**Висновки**

1. Розроблено метод синтезу раніше невідомих четвертинних солей N,N-диметил-N-(піразол-4-іл)метиламінів, який базується на простих синтетичних перетвореннях доступних піразол-4-карбальдегідів.

2. В ряду отриманих сполук виявлені речовини з високою мембраностабілізуючою та бактерицидною дією.

**Література**

1. Fancelli D., Moll J., Varasi M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №24. — P. 7247-7251.
2. Pat. US WO200498528 (2003) // *C.A.* — 2004. — Vol. 141. — 424182 r.
3. Машковский М.Д. *Лекарственные средства. В 2-х т. — 14-е изд., испр. и доп. — М.: ООО Изд-во Новая волна, 2000. — Т. 2. — С. 391-392.*
4. Братенко М.К., Чернюк И.Н., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 1997. — Т. 33, Вып.9. — С. 1368-1370.
5. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Черноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, Вып. 1. — С. 99-103.
6. Hassner A., Stumer C. *Organic Syntheses Based on Name Reaction and Unnamed Reaction.* — Pergamon., 1994. — P. 233.
7. Мецишен І.Ф. *Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додециония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии. Дис. :докт. биол. наук . — Черновцы, 1991. — 254 с.*
8. *Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.*
9. Пасечников П., Никитин О.Д. // *Мистецтво лікування.* — 2005. — №6 (22). — С. 14-16.

Надійшла до редакції 20.03.2007 р.