

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 1,4-БИСАММОНИЕВЫХ
СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ НАРЯДУ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ
АММОНИЕВОЙ ГРУППОЙ 2-БУТИНИЛЕНОВУЮ И 2,3-
ДИБРОМ-2-БУТЕНИЛЕНОВУЮ ОБЩУЮ ГРУППУ

А.Х.ГЮЛЬНАЗАРЯՆ՝, Т.А.СААКՅԱՆ՝, Г.Т.САՐԴՏՅԱՆ՝,
ԺՋ.Վ.ԳՐԻԳՐՅԱՆ՝, Ն.Օ.ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ՝, Դ.Մ.ՏԵՓԱՆՅԱՆ՝,
Ր.Վ.ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ՝

¹Институт органической химии Научно-технологического центра
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения

²Институт тонкой органической химии Научно-технологического центра
органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
e-mail: ara.gyulnazaryan@gmail.com

Поступила в редакцию 29 октября 2013г.

Синтезированы 1,4-бисаммониевые соли, содержащие наряду с гетероциклической аммониевой группой 2-бутилиленовую и 2,3-дибром-2-бутилиленовую общую группу. Установлено, что полученные соединения проявляют антибактериальную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, которая находится в зависимости от строения изучаемых солей.

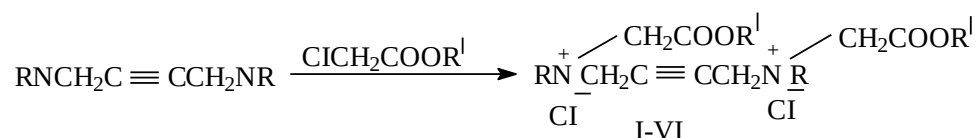
Ключевые слова: бисаммониевые соли, антибактериальная активность, грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы.

Инфекционные заболевания остаются одной из самых острых медицинских и социальных проблем. Одним из путей решения которых является применение эффективных дезинфектантов. Наблюдаемая высокая резистентность микроорганизмов в

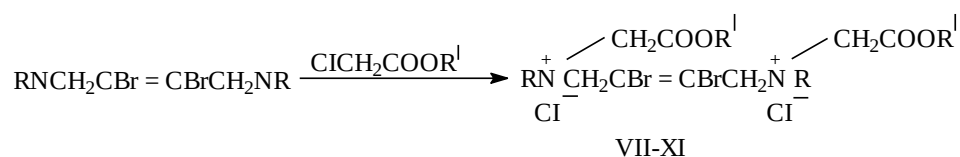
отношении применяемых средств осложняет задачу и требует изыскания новых бактерицидных соединений. Синтетические средства борьбы с указанными возбудителями заболеваний продолжают совершенствоваться и остаются одними из наиболее эффективных. Требования, предъявляемые к искомым препаратам (высокая бактерицидная активность, широкий спектр действия, низкая токсичность, растворимость и т.д.) сужает круг соединений, которые могут быть использованы в качестве дезинфицирующих средств.

Выраженная антимикробная активность ненасыщенных четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) общеизвестна и, тем самым, предопределяет обоснованность синтеза и изучения их бактерицидных свойств, что позволит расширить масштабы их практического применения [1-5].

В работе приведены данные о синтезе и антибактериальной активности 1,4-бисаммониевых солей (I-XI), содержащих наряду с гетероциклической аммониевой группой общую 2-бутиниленовую или 2,3-дибром-2-бутениленовую группу.



R= O(CH₂)₄N, R^I= C₉H₁₉ (I), R= O(CH₂)₄N, R^I= C₁₀H₂₁ (II), R= O(CH₂)₄N, R^I= C₁₁H₂₃ (III),
R=(CH₂)₅N, R^I= C₉H₁₉ (IV), R=(CH₂)₅N, R^I= C₁₀H₂₁ (V), R=(CH₂)₅N, R^I= C₁₁H₂₃ (VI).



R= O(CH₂)₄N, R^I= C₉H₁₉ (VII), R=O(CH₂)₄N, R^I= C₁₀H₂₁ (VIII), R= O(CH₂)₄N, R^I= C₁₁H₂₃ (IX), R=(CH₂)₅N, R^I= C₉H₁₉ (X), R=(CH₂)₅N, R^I= C₁₀H₂₁ (XI), R=(CH₂)₅N, R^I= C₁₁H₂₃ (XII).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian Mercury-300 с рабочей частотой 300.077 в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта–ТМС. Анализ методом ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системе н-бутанол-этанол-вода-уксусная кислота (10 : 7 : 6 : 4) по объему. Проявитель – пары йода.

Синтез солей I-XI.

Соли I-XI получены взаимодействием 1,4-гетероциклических бисаминов, содержащих 2-бутилиленовую или 2,3-дибром-2-бутилиленовую общую группу [6] с двукратным мольным количеством соответствующих алкиловых эфиров хлоруксусной кислоты, при комнатной температуре. После недельного стояния в этих условиях соли несколько раз промывались абс. эфиром и сушились в эксикаторе над хлоридом кальция. Выхода количественные.

Строение синтезированных солей подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии и элементного анализа. Чистота проверена ТСХ.

Физико-химические характеристики солей I-XI приведены в табл. 1, а данные ЯМР ^1H спектроскопии – в табл. 2.

Синтезированные соли вязкие, медообразные вещества, устойчивы при хранении, растворимы в воде, метаноле, этаноле.

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений I-XI изучали методами “диффузии в агаре” и “двукратных серийных разведений на мясопептидном бульоне” (рН – 7.2-7.4) при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [7,8].

В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh.dysenteriae* Flexneri 6858, *E.Coli* 0-55). При диффузионном методе соединения испытывали в приготовленном 0,9% водном растворе хорида натрия в разведении 1:20.

На чашки Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили исследуемые вещества в объеме 0.1 мл (по 5 мг чистого вещества). Учет результатов проводили по

диаметру (d , мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения вещества после суточного выращивания в термостате при 37°C. Опыты повторялись не менее трех раз. Статистическую обработку проводили по методу Стьюарт-Фишера.

При методе “серийных разведений” на каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 7-8 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ, начиная с концентрации 1000 мкг/мл. Пробирки засеивали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-и часовой культуры микроорганизмов. Результаты опытов учитывали визуально, по наличию и интенсивности роста после суточной инкубации в термостате при 37°C, определяя минимальную подавляющую концентрацию (МПК) веществ. Для определения бактерицидного действия веществ из содержимого каждой пробирки делали высев на агаровую среду с последующей инкубацией в термостате при 37°C.

В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали известный лекарственный препарат “фуразолидон” [9], с учетом количества активного вещества в таблетке препарата.

Изучение антибактериальной активности исследуемых соединений методом “диффузии в агаре” показали, что наличие гидрофобной алкилкарбалкоксиметильной группы приводит к обнаружению антибактериальной активности, в то время как при отсутствии последних (аналогичные соли, содержащие у аммонийного азота аллильную группу, не приведенные в химической части статьи) полностью лишены активности.

При изучении противомикробной активности солей, содержащих алкилкарбалкоксиметильную группу была обнаружена некая зависимость биологической активности от их строения изучаемых солей. Было установлено, что соли содержащие в качестве гетероциклического фрагмента морфолиниевую, а в качестве общего неопределенного радикала 2,3-дибром-2-бутениленовую группу (VIII, IX), кроме соли (VII), содержащей нонилкарбметоксиметильный радикал, проявляют слабую активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10-14 мм (табл. 3). В случае соли (VII) проявляется выраженная

активность ($d = 20-22$ мм). В случае аналогичных солей с общей 2-бутиниленовой общей группой (II,III) соединения проявляют умеренную противомикробную активность, особенно в отношении грамположительных микробов ($d=14-22$ мм).

Замена гетероциклической амино группы (морфолина на пиперидин) приводит к заметному повышению антибактериальной активности как в случае солей с общей 2-бутиниленовой, так и 2,3-дибром-2-бутениленовой группой. Так, соли (X,XI), содержащие 2,3-дибром-2-бутениленовый радикал проявляют выраженную противомикробную активность ($d=14-25$ мм), а в случае солей с 2-бутиниленовой группой (IV-VI) – высокую активность ($d=18-34$ мм). Следует отметить, что испытуемые соединения по активности значительно уступают контрольному препарату фуразолидону ($d = 24-25$ мм), за исключением соединений (IV-VI), которые по действию на штамм *Staphylococcus aureus* 209 р превосходят его.

Наиболее активные вещества были изучены методом “двукратных серийных разведений”, в отношении - *Staphylococcus aureus* 209 р и *Sh.dysenteriae* Flexneri 6858. Исследования показали, что соединения (III и VII) подавляют рост микроорганизмов в концентрациях 62,5-125 мкг/мл, а для соединений с пиперидиниевой группой (IV-VI,X,XI) в пределах 7,8-62,5 мкг/мл (табл. 3). При этом соединения (IV-VI) проявляют антибактериальную активность в более низких концентрациях (7,8-15,6 мкг / мл), чем фуразолидон (31,2 мкг/мл).

Как видно из приведенных в таблице 3 данных минимальная бактерицидная концентрация (МБК) составляет 62,5-250 мкг/мл.

Таким образом, полученные данные и выявленные некоторые зависимости между химическим строением и активностью исследуемых соединений позволяют продолжать поиск новых эффективных бактерицидных средств среди неопределенных аммониевых солей, сочетающих гетеро-циклическую амино группу с гидрофобными алкилкарбалкоксиметильными группами.

Физико-химические характеристики солей I-XI

Таблица 1

№ соли	R _f	Найд., %	Брутто формула	Выч., %	М*	
		Cl ⁻		Cl ⁻	Найд.	Выч.
I	0.55	10,60	C ₃₄ H ₆₂ N ₂ O ₆ Cl ₂	10,67	670	665.7
II	0.43	10,19	C ₃₆ H ₆₆ N ₂ O ₆ Cl ₂	10,23	697	693.8
III	0.47	9,93	C ₃₈ H ₇₀ N ₂ O ₆ Cl ₂	9,84	715	721.5
IV	0.51	10,77	C ₃₆ H ₆₆ N ₂ O ₄ Cl ₂	10,73	659	662
V	0.66	10,33	C ₃₈ H ₇₀ N ₂ O ₄ Cl ₂	10,29	687	690
VI	0.61	9,82	C ₄₀ H ₇₄ N ₂ O ₄ Cl ₂	9,89	723	718
VII	0.53	8,66	C ₃₄ H ₆₂ N ₂ O ₆ Br ₂ Cl ₂	8,60	820	825.5
VIII	0.49	8,28	C ₃₆ H ₆₆ N ₂ O ₆ Br ₂ Cl ₂	8,57	857	853.6
IX	0.59	8,10	C ₃₈ H ₇₀ N ₂ O ₆ Br ₂ Cl ₂	8,05	877	881.7
X	0.61	8,32	C ₃₈ H ₇₀ N ₂ O ₄ Br ₂ Cl ₂	8,36	853	849.7
XI	0.50	8,19	C ₄₀ H ₇₄ N ₂ O ₄ Br ₂ Cl ₂	8,09	873	877.7

*) Определено титрометрически

ЯМР ¹H спектры солей I-XI

Таблица 2

№соли	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д., J Гц
I	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,22-1,38 м [24H, (CH ₂) ₆ CH ₃], 1.66 м (4H, CH ₂ C ₇ H ₁₅), 2,55м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 3,44 т (4H, N-CH ₂ , J=1,7), 3.64 м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₈ H ₁₇ , J= 6.8), 4.70 с (4H, CH ₂ COO).
II	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,39 м [28H, (CH ₂) ₇ CH ₃], 1.68 м (4H, CH ₂ C ₈ H ₁₇), 2,53м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 3,45 т (4H, N-CH ₂ , J=1,7), 3.66 м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₉ H ₁₉ , J= 6.8), 4.71 с (4H, CH ₂ COO).
III	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,39 м [28H, (CH ₂) ₈ CH ₃], 1.68 м (4H, CH ₂ C ₉ H ₁₉), 2,53м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 3,45 т (4H, N-CH ₂ , J=1,7), 3.66 м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₁₀ H ₂₁ , J= 6.8), 4.71 с (4H, CH ₂ COO).

IV	0.89т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,37 м [24H, (CH ₂) ₆ CH ₃], 1.43 м (4H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ цикла), 1,56 м (8H, NCH ₂ CH ₂ цикла), 1.66 м (4H,CH ₂ C ₇ H ₁₅), 2,45м (8H, NCH ₂ цикла), 3,45 т (4H, N-CH ₂ , J=1,7), 4.21 т (4H, OCH ₂ C ₈ H ₁₇ , J= 6.8), 4.68 с (4H, CH ₂ COO).
V	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,37 м [28H, (CH ₂) ₇ CH ₃], 1.42 м (4H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ цикла), 1,58 м (8H, NCH ₂ CH ₂ цикла), 1.64 м (4H,CH ₂ C ₈ H ₁₉), 2,43 м (8H, NCH ₂ цикла), 3,46 т (4H, N-CH ₂ , J=1,7), 4.22 т (4H, OCH ₂ C ₉ H ₁₉ , J= 6.8), 4.67 с (4H, CH ₂ COO).
VI	0.88т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,26-1,39 м [32H, (CH ₂) ₈ CH ₃], 1.45 м (4H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ цикла), 1,53 м (8H, NCH ₂ CH ₂ цикла), 1.64 м (4H,CH ₂ C ₉ H ₁₉), 2,44м (8H, NCH ₂ цикла), 3,47 т (4H, N-CH ₂ , J=1,7), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₁₀ H ₂₁ , J= 6.8), 4.69 с (4H, CH ₂ COO)
VII	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,22-1,38 м [24H, (CH ₂) ₆ CH ₃], 1.66 м (4H,CH ₂ C ₇ H ₁₅), 2,55м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 3,44 т (4H, N-CH ₂ CBr=, J=1,7), 3.64 м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₈ H ₁₇ , J= 6.8), 4.70 с (4H, CH ₂ COO).
VIII	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,39 м [28H, (CH ₂) ₇ CH ₃], 1.68 м (4H,CH ₂ C ₈ H ₁₇), 2,53м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 3,45 т (4H, N-CH ₂ CBr=, J=1,7), 3.66 м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₉ H ₁₉ , J= 6.8), 4.71 с (4H, CH ₂ COO).
IX	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,39 м [28H, (CH ₂) ₈ CH ₃], 1.68 м (4H,CH ₂ C ₉ H ₁₉), 2,53м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 3,45 т (4H, N-CH ₂ CBr=, J=1,7), 3.66 м (8H, NCH ₂ CH ₂ O), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₁₀ H ₂₁ , J= 6.8), 4.71 с (4H, CH ₂ COO).
X	0.87 т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,24-1,37 м [28H, (CH ₂) ₇ CH ₃], 1.42 м (4H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ цикла), 1,58 м (8H, NCH ₂ CH ₂ цикла), 1.64 м (4H,CH ₂ C ₈ H ₁₉), 2,43 м (8H, NCH ₂ цикла), 3,46 т (4H, N-CH ₂ CBr=, J=1,7), 4.22 т (4H, OCH ₂ C ₉ H ₁₉ , J= 6.8), 4.67 с (4H, CH ₂ COO).
XI	0.88т (6H, CH ₂ CH ₃ , J =6.7), 1,26-1,39 м [32H, (CH ₂) ₈ CH ₃], 1.45 м (4H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ цикла), 1,53 м (8H, NCH ₂ CH ₂ цикла), 1.64 м (4H,CH ₂ C ₉ H ₁₉), 2,44м (8H, NCH ₂ цикла), 3,47 т (4H, N-CH ₂ CBr=, J=1,7), 4.20 т (4H, OCH ₂ C ₁₀ H ₂₁ , J= 6.8), 4.69 с (4H, CH ₂ COO).

Антибактериальная активность аммониевых солей I-XI

Таблица 3

№ Сое дине ния	Диаметр зоны угнетения (мм)				МПК и МБК (мкг / мл)			
	Staphylococcus aureus		Sh.dyse nteriae Flexneri 6858	E.Coli. 0-55	Staphylococcus aureus 209 p		Sh.dysenteriae Flexneri 6858	
	209 p	1			МПК	МБК	МПК	МБК
I	9,8±0	9,3±0,6	14,±0,5	10,0±0	-	-	-	-
II	18,0±1,0	15,6±0,8	14,6±0,6	14,0±0	-	-	-	-
III	22,0±1,0	19,0±1,0	16,3±0,6	14,0±0	62,5	62,5	125	250
IV	34,0±2,0	26,0±2,0	22,6±2,5	19,0±2,0	15,6	31,2	31,2	62,5
V	32,6±1,5	23,0±1,0	18,0±1,0	17,0±1,0	7,8	15,6	62,5	62,5
VI	28,0±1,0	20,3±0,6	16,3±0,6	18,0±0	7,8	7,8	62,5	62,5
VII	22,0±2,0	17,5±0,5	15,3±1,0	13,0±1,0	62,5	62,5	125	250
VIII	14,0±0	11,3±0,6	11,0±0	10,3±0,6	-	-	-	-
IX	14,3±0,6	10,0±0	11,0±0	10,3±0,6	-	-	-	-
X	25,3±0,6	21,6±0,6	18,3±0,6	14,0±1,0	15,6	31,2	62,5	125
XI	24,0±1,0	19,0±1,0	17,6±1,5	14,6±0,6	31,2	31,2	62,5	62,5
Фура золи дон	25,0±1,0	24,0±1,0	24,6±0,6	24,3±0,6	31,2	31,2	31,2	31,2

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Ж.Геворкян, Дж.В.Григорян, А.А.Сафарян, В.М.Самвелян, Е.Г.Джанполадян, А.Т.Бабаян. *Хим.-фарм.журн.*, **26**(2), 41-43 (1992).
2. Т.Л.Разина, С.Т.Кочарян, Т.Х.Марухян, А.А.Гаплойн, А.Т.Бабаян. *Хим.-фарм.журн.*, **17**(8), 916-922 (1983).
3. А.Ж.Геворкян, Н.Р.Оганесян, Дж.В.Григорян, В.М.Самвелян, Е.Г.Джанполадян, А.Т.Бабаян. *Арм.хим. Хим.-фарм.журн.*, **45**(2), 41-43 (1992).
4. Дж.В.Григорян, Н.Р.Оганесян, А.А.Черкезян, Г.Т.Саргсян, А.Х.Гюльназарян, Р.В.Пароникян, Г.М.Степанян. Ученые записки Арм.пед.университета им. Х.Абовяна, Естеств. науки, № 2(17), с. 22-28, (2012).
5. М.О. Manukjan, К.С. Barsegjan, Л.Е. Nersesjan, Р.В. Paronikjan. *International young scientists conference "Respectives for development of molecular and cellular biology-3"*, Yerevan, 2012, PROCEEDING, p. 150-153, (2012).
6. А.Х.Гюльназарян, Т.А.Саакян, М.О.Манукян . *Сб.трудов “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”* Изд. НТЦ ОФХ НАН РА, 2012 г. с. 111-119.
7. Г.Н. Першин . *«Методы экспериментальной химиотерапии»*, М., Медицина, 1971, с. 507-522.
8. *“Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ”*, под редакцией Р.У.Хабилова, М., Медицина, 2005, с. 264-270.
9. И.Д.Машковский, *“Лекарственные средства”*, М., Новая волна, 2007, с. 854 .

Ա Ս Փ Ո Փ ՈՒ Մ
**ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ԱՍՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԽՄԲԻ ՀԵՏ ՄԵԿՏԵՂ 2-
 ԲՈՒՏԻՆԻԼԵՆԱՅԻՆ ԵՎ 2,3-ԴԻԲՐՈՄ-2-ԲՈՒՏԵՆԻԼԵՆԱՅԻՆ
 ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 1,4-ԲԻՍԱՍՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ
 ԱՂԵՐԻ ՀԱԿԱԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**
***Ա.Խ.ԳՅՈՒԼՆԱԶԱՐՅԱՆ, Տ.Ա.ՄԱՀԱԿՅԱՆ, Գ.Տ.ՄԱՐԳՍՅԱՆ,
 Զ.Վ.ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ն.Հ.ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Գ.Մ.ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
 Ռ.Վ.ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ***

Ուսումնասիրվել է հետերոցիկլիկ ամոնիումային խմբի (պիպերիդինիումային, մորֆոլինիումային) հետ մեկտեղ ընդհանուր 2-բուտինիլենային և 2,3-դիբրոմ-2-բուտենիլենային խումբ պարունակող մի շարք նոր սինթեզված ամոնիումային աղերի հակաբակտերիալ ակտիվությունը գրամդրական ստաֆիլոկոկի (209 p, 1) և գրամբացասկան ցուպիկների (Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E.Coli 0-55) նկատմամբ: Ցույց է տրվել, որ ուսումնասիրված միացությունները ցուցաբերում են միջին և բարձր հակաբակտերիալ ակտիվություն:

SUMMARY
**ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 1,4-BISAMMONIUM
 SALTS, CONTAINING SIDE BY SIDE WITH HETEROCYCLIC
 AMMONIUM GROUP COMMON 2-BUTINYLENIC AND 2,3-
 DIBROMO-2-BUTENYLENIC GROUP**
***A.KH.GJULNAZARYAN, T.A.SAHAKYAN, G.T.SARGSYAN,
 J.V.GRIGORYAN, N.H.MARGARYAN, G.M.STEPANYAN,
 R.G.PARONIKYAN***

Antibacterial activity of some 1,4-bisammonium salts, containing with heterocyclic ammonium groups (piperidinium, morpholinium) common 2-butylenic and 2,3-dibromo-2-butenylenic groups relatively grampositive staphylococce (209 p, 1) and gramnegative bacillus (Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E.Coli 0-55) has been investigated. It has been shown that the investigated compounds posses the middle and high antibacterial activity