

## СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ) ФЕНОКСИ]-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛУ

**Ключові слова:** діалкіламінопропаноли, четвертинні солі, антимікробна активність

Період найбільш активного дослідження антимікробних засобів тривав кілька десятиліть, з часу відкриття Флемінгом пеніциліну у 1928 р. і до 1970-х рр. було розроблено переважну більшість антибіотиків, які в теперішній час застосовують для лікування хворих із гнійно-запальними процесами. У 1980-ті рр. увага фармацевтичних компаній до розроблення та впровадження нових препаратів зменшується. Так, у період з 1983 по 1987 рр. в медичну практику було впроваджено 16 нових антимікробних препаратів, з 1987 по 2002 рр. – тільки 7. Починаючи з 1985 р., програми провідних фармацевтичних компаній світу щодо створення нових антимікробних препаратів було скорочено майже на 50%, що призвело до значного зменшення кількості впроваджених у клініку антибіотиків. Так, у XXI ст. для клінічного застосування було запропоновано тільки 2 принципово нових класів антибіотиків: оксазолідинони (2000 р.) та ліпопептиди (2003 р.) [1].

Більшість фармацевтичних компаній основні зусилля зосередили на вивченні сполук, одержаних хімічною модифікацією відомих антибіотиків. На сьогодні етап клінічних досліджень проходять з класу хінолонів – 11 нових сполук, аміноглікозидів – 1, макролідів – 2, оксазолідинонів – 7, тетрациклінів – 2, бета-лактамів – 3, глікопептидів – 2, ліпопептидів – 2 сполуки. Варто зазначити, що за рахунок хімічної модифікації можуть змінюватися деякі фармакологічні властивості та спектр активності субстанції, проте механізми дії нової сполуки та її попередника залишаються схожими [2]. Саме відсутність суттєвих змін у механізмах дії відомих лікарських засобів є основним обмеженням для цього напряму розроблення нових антибіотиків через високу ймовірність виникнення перехресної стійкості патогенів до них [3]. Альтернативою є стратегія, що позбавлена таких недоліків – це пошук сполук з антимікробними властивостями та новими мішенями дії. Серед нових класів сполук привертають увагу плевромутиліни [2], амінобензімідазоли [4], піролідиндіони [5], біс-імідазолініліндоли [6], лантибіотики [7], похідні біс-індолу [8], що є активними відносно грампозитивних та грамнегативних патогенів, та інші речовини природного та синтетичного походження, у яких виявляють протимікробну активність.

Перспективними для створення нових лікарських засобів антимікробної дії є також арилаліфатичні аміноспирти. Раніше нами було визначено, що арилзаміщені аміноспирти та їх четвертинні солі виявляють значну антимікробну активність [9–12]. Виходячи з цих обставин, було б доцільно продовжити пошук нових сполук з виразними антибактеріальними та антифунгальними властивостями серед вищезазначених похідних, що і стало метою роботи.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були четвертинні солі 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу (сполуки I–XIV). Синтез вихідного 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-2,3-епоксипропану здійснено відповідно

до методики [9]. Для підтвердження структури одержаних сполук використовували методи елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

Антимікробну активність сполук оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), для її визначення використовували методи серійних мікро- та макророзведень у рідких живильних середовищах [13, 14]. Для досліджень використовували тест-штами грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) бактерій та грибів (*Candida albicans* NCTC 885/653). У живильні середовища, що містили сполуки у діапазоні концентрацій (0,075–40 мкг/мл), вносили суспензії мікроорганізмів до досягнення кінцевої щільності  $1-2 \cdot 10^5$  КУО/мл (бактерії) або  $1-2 \cdot 10^4$  грибних елементів/мл (дріжджоподібні гриби). Для вирощування бактерій використовували рідкі середовища Мюллера–Хінтон та Сабуро. Культури інкубували в термостаті упродовж 18–24 год за температури 35–37 °С (бактерії) або 24–48 год за 30–32 °С (гриби). Всі дослідження здійснено не менш ніж у трьох повторях.

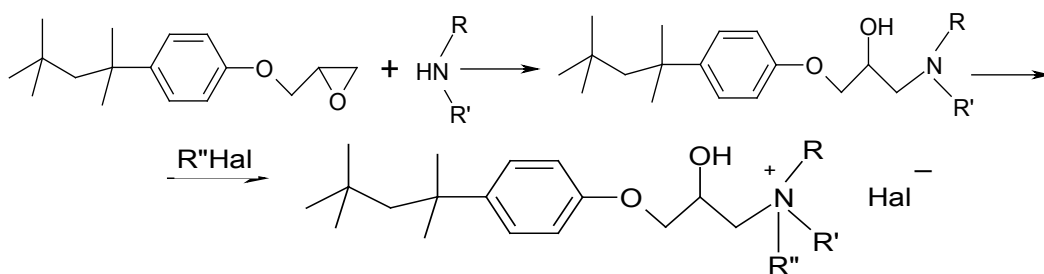
Значення МІК визначали за максимальним розведенням досліджуваної сполуки, що повністю пригнічує ріст мікроорганізмів порівняно з контролем.

## Результати дослідження та обговорення

### Синтетична та фізико-хімічна частина дослідження

Четвертинні солі 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу одержували шляхом взаємодії 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-2,3-епоксипропану з 50%-м надлишком вторинних амінів під час нагрівання в ізопропанолі. Одержані аміноспирти без виділення обробляли 5%-м надлишком галоїдних алкілів ( $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ) в ацетоні чи ацетонітрилі, реакційну суміш гріли упродовж 10 год, в результаті чого одержували четвертинні солі 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу.

### Схема. Синтез сполук I–XIV



(I - XIV)

- де  $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Cl}^-$  (I)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ ,  $\text{I}^-$  (II)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_6$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ ,  $\text{I}^-$  (III)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_6$ ,  $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{I}^-$  (IV)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{I}^-$  (V)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Cl}^-$  (VI)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_4$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Cl}^-$  (VII)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ ,  $\text{I}^-$  (VIII)  
 $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}' =$  цикло  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{Cl}^-$  (IX)  
 $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}' =$  цикло  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ ,  $\text{I}^-$  (X)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)_6$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Cl}^-$  (XI)  
 $\text{R}, \text{R}' = (\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Cl}^-$  (XII)  
 $\text{R}, \text{R}' = 2$ -метил бензімідазол,  $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Cl}^-$  (XIII)  
 $\text{R}, \text{R}' = 2$ -метил бензімідазол,  $\text{R}'' = \text{CH}_3$ ,  $\text{I}^-$  (XIV)

Одержані сполуки являють собою білі або злегка жовтуваті речовини, мало розчинні у воді, добре – в етиловому спирті, ДМСО.

Дані елементного аналізу відповідають обчисленим. Виходи та температуру плавлення синтезованих сполук наведено в табл. 1.

Спектри ПМР знято на приладі VARIAN VXP з частотою 299,945 МГц у розчині ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС.

У ПМР-спектрах спостерігають характерні сигнали 1,1,3,3-тетраметилбутилу (0,67 с, 1,30 с, 1,69 с), 3,30–4,40 м. д. амінопропанольного фрагмента, мультиплет  $CH_2$ -групи (4,37–4,61 м. д.), дублет дублетів  $CH_2$ -групи бензильних фрагментів (4,65–5,17 м. д.), дублети ОН-групи (5,87–6,31 м. д.), групи ароматичних протонів (6,81–7,62 м. д.).

ІЧ-спектри було знято на приладі UR-20 в таблетках КВг. ІЧ-спектри (КВг, плівка,  $cm^{-1}$ ) синтезованих сполук мають характерні сигнали поглинання гідроксильної групи 3 500–3 200  $cm^{-1}$ , 2 975–2 840  $cm^{-1}$  ( $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 1 150–1 100  $cm^{-1}$  коливання простого етерного зв'язку.

1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилморфоліній)-2-пропанол хлорид (I).

Суміш 2,62 г (0,01 моль 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-2,3-епоксипропану, 1,30 г (0,015 моль) морфоліну в 5 мл ізопропанолу кип'ятили 6–8 год. Надлишок аміну та спирту випаровували у вакуумі, залишок розчиняли у 10 мл ацетону, додавали 1,32 г (0,0105 моль) хлористого бензилу, кип'ятили упродовж 10 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 5 мл сухого діетилового етеру, витримували 4–6 год за температури +5–+8 °С. Осад фільтрували, промивали діетиловим етером, перекристалізували із суміші ацетон–діетиловий етер 1:1. Вихід 2,76 г (58%).  $T_{пл}$  113–115 °С.

Сполуки II–XIV одержано аналогічно.

Результати досліджень фізико-хімічних властивостей наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Фізико-хімічні властивості сполук (I–XIV)**

Сполука	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	Вихід, %	Обчислено, %					Знайдено, %				
				C	H	N	Cl	I	C	H	N	Cl	I
I	$C_{28}H_{42}ClNO_3$	113–115	58	70,63	8,89	2,94	7,44	–	70,65	8,91	2,89	7,43	–
II	$C_{24}H_{42}INO_3$	125–127	61	55,48	8,14	2,69	–	24,42	55,43	8,12	2,66	–	24,43
III	$C_{24}H_{42}INO_2$	122–123	64	57,25	8,40	2,78	–	25,20	57,21	8,39	2,79	–	25,21
IV	$C_{25}H_{44}INO_2$	118–120	70	58,02	8,56	2,70	–	24,70	58,00	8,60	2,70	–	24,72
V	$C_{23}H_{40}INO_2$	117–119	62	56,43	8,23	2,86	–	25,92	56,40	8,21	2,87	–	25,91
VI	$C_{26}H_{40}ClNO_2$	108–110	45	71,94	9,28	3,22	8,16	–	72,00	9,24	3,20	8,17	–
VII	$C_{24}H_{42}ClNO_2$	95–97	63	73,09	9,20	3,04	7,70	–	73,05	9,19	3,08	7,72	–
VIII	$C_{24}H_{44}INO_2$	162–163	59	57,03	8,77	2,76	–	25,10	5,70	8,75	2,74	–	25,10
IX	$C_{30}H_{46}ClNO_2$	238–241	49	73,81	9,49	2,86	73,26	–	23,80	9,50	2,83	7,25	–
X	$C_{25}H_{44}INO_2$	114–116	51	58,02	8,56	2,70	–	24,70	57,99	8,61	2,71	–	24,73
XI	$C_{30}H_{46}ClNO_2$	208–210	77	73,81	9,49	2,86	7,26	–	73,80	9,52	2,84	7,20	–
XII	$C_{30}H_{46}ClNO_2$	169–172	74	73,81	9,49	2,86	7,26	–	73,80	9,47	2,81	7,23	–
XIII	$C_{32}H_{41}ClN_2O_2$	151–154	59	73,75	7,93	5,37	6,80	–	73,72	7,91	5,36	6,80	–
XIV	$C_{26}H_{37}IN_2O_2$	193–195	60	58,21	6,95	5,21	–	23,65	58,20	6,96	5,21	23,61	–

Примітка. «–» – Елемент не виявлено.

Т а б л и ц я 2

## Антимікробна активність четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3 – тетраметилбутил) фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу

Сполуки	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
I	2,5	> 20,0	> 20,0	10,0
II	10,0	> 20,0	> 20,0	2,5
III	5,0	>20,0	> 20,0	> 20,0
IV	10,0	> 20,0	> 20,0	3,1
V	6,25	12,5	> 20,0	0,9
VI	2,5	11,25	> 20,0	15,0
VII	2,5	11,25	> 20,0	> 20,0
VIII	2,5	7,5	12,5	0,3
IX	1,25	30,0	> 20,0	0,9
X	1,25	7,5	12,5	0,9
XI	1,25	15,0	30,0	1,0
XII	3,75	15,0	> 20,0	2,5
XIII	6,25	> 20,0	> 20,0	15,0
XIV	0,63	> 20,0	> 20,0	7,5
Препарати порівняння				
Лінезолід [13]	1,0–4,0	Не діє	Не діє	Не діє
Цефіксим [13]	8,0–32,0	0,25–1,0	Не діє	Не діє
Флуконазол [15]	Не діє	Не діє	Не діє	1,0

Одержані дані свідчать, що активність стосовно грампозитивних бактерій (*S. aureus*) виявляють усі досліджені сполуки. Ступінь інгібуючої дії знаходиться в діапазоні концентрацій (0,63–10 мкг/мл), а найвиразнішою вона є у 8 сполук – I, VI–XI та XIV. За вираженістю антистафілококового ефекту ці сполуки не поступаються препарату порівняння лінезоліду і мають переваги перед цефіксимом.

Відносно грамнегативних бактерій активність виявили сполуки V–VIII та X–XII. Інгібуючий ефект відносно *E. coli* виявлено у всіх наведених сполук, антисиньогнійна активність – у сполук VIII, X та XI. За ступенем вираженості дії сполуки поступаються препарату порівняння цефіксиму, за широтою спектра антимікробної активності переважають лінезолід (останній виявляє активність тільки відносно грампозитивних бактерій).

Дослідження антифунгальних властивостей засвідчують, що ріст *C. albicans* інгібують майже всі сполуки (окрім III та VII), МІК знаходиться у межах 0,3–15,0 мкг/мл. Найбільш активні сполуки (II, IV, V та VIII–XII) практично не поступаються антифунгальному засобу флуконазолу.

Дослідження антибактеріальних та антифунгальних властивостей вперше синтезованих четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3 – тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу свідчать, що сполуки виявляють як мононаправлену (антибактеріальну або протигрибкову), так і полівалентну (антибактеріальну та протигрибкову) дію. Ступінь вираженості інгібуючого ефекту та широта спектра дії вперше синтезованих сполук свідчать про перспективність створення на їх основі нових антимікробних препаратів.

## Висновки

1. Вперше здійснено синтез четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу.
  2. Експериментальними дослідженнями встановлено, що вперше синтезовані сполуки виявляють як мононаправлену дію (сполука III), так і широкий спектр антимікробної активності (сполуки I, II, IV–XIV), пригнічуючи ріст та розмноження бактерій та грибів.
  3. До дії сполук VIII, X та XI виявила чутливість синьогнійна паличка.
- Перспективою дослідження є подальше вивчення властивостей найактивніших сполук VI, VII, X та XI з метою оцінки перспективності створення на їх основі нових ефективних антимікробних препаратів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Устойчивость к противомикробным препаратам: если сегодня не принять меры, завтра мы останемся без лекарств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.labelinpharm.ru/1599.html/>
2. De Souza Mendes C. U., De Souza Antunes A. M. Pipeline of Known Chemical Classes of Antibiotics // *Antibiotics*. – 2013. – N 2. – P. 500–534.
3. Mishra N. N., McKinnell J., Yeaman M. R. et al. In Vitro Cross-Resistance to Daptomycin and Host Defense Cationic Antimicrobial Peptides in Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55, N 9. – P. 4012–4018.
4. Mani N., Gross C. H., Parsons J. D. et al. In Vitro Characterization of the Antibacterial Spectrum of Novel Bacterial Type II Topoisomerase Inhibitors of the Aminobenzimidazole Class // *Ibid.* – 2006. – V. 50, N 4. – P. 1228–1237.
5. Freiberg C., Pohlmann J., Nell P. G. et al. Novel Bacterial Acetyl Coenzyme A Carboxylase Inhibitors with Antibiotic Efficacy *In Vivo* // *Ibid.* – 2006. – V. 50, N 8. – P. 2707–2712.
6. Panchall R. G., Ulrich R. L., Lane D. et al. Novel Broad-Spectrum Bis-(Imidazolinyndole) Derivatives with Potent Antibacterial Activities against Antibiotic-Resistant Strains // *Ibid.* – 2009. – V. 53, N 10. – P. 4283–4291.
7. Jabés D., Brunati C., Candiani G. et al. Efficacy of the New Lantibiotic NAI-107 in Experimental Infections Induced by Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens // *Ibid.* – 2011. – V. 55, N 4. – P. 1671–1676.
8. Butler M. M., Williams J. D., Peet N. P. et al. Comparative *In Vitro* Activity Profiles of Novel Bis-Indole Antibacterials against Gram-Positive and Gram-Negative Clinical Isolates // *Ibid.* – 2010. – V. 54, N 9. – P. 3974–3977.
9. Короткий Ю. В., Врынчану Н. А., Максимов Ю. Н., Лозинский М. О. Синтез, антимікробная активность 1-(4-(1-адамантил)фенокси)-3-амино-2-пропанола // *Хим.-фармац. журн.* – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 10–13.
10. Короткий Ю. В., Врынчану Н. А., Максимов Ю. Н., Лозинский М. О. Синтез, антимікробная и противогрибковая активность четвертичных солей адамантансодержащих алкоксидиалкіламинопропанолов // Там же. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 21–23.
11. Патент на винахід № 104048. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлорид / Короткий Ю. В., Врынчану Н. О., Дудікова Д. М., Міщенко О. В., Смертенко О. А. – Заявл. 19. 03. 2012; Опубл. 25. 12. 2013, Бюл. № 24.
12. Патент на винахід № 104910. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-триметил аміно)-2-пропанолу йодид / Короткий Ю. В., Врынчану Н. О., Врынчану Н. В., Смертенко О. А. – Заявл. 25. 10. 2013; Опубл. 25. 03. 2014, Бюл. № 5.
13. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания МУК 4.2.1890-04 // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерап.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.
14. Document E.DEF 7.2: Method for the determination of broth dilution of antifungal agents for fermentative yeasts. – 2012 [Electronic resource]. – Access: [http://www.eucast.org/antifungal\\_susceptibility\\_testing\\_afst/methods\\_of\\_antifungal\\_susceptibility\\_testing/susceptibility\\_testing\\_of\\_yeasts/](http://www.eucast.org/antifungal_susceptibility_testing_afst/methods_of_antifungal_susceptibility_testing/susceptibility_testing_of_yeasts/)
15. Buchta V., Pour M., Kubanov P. In Vitro Activities of 3-(Halogenated Phenyl)-5-Acyloxymethyl-2,5-Dihydrofuran-2-ones against Common and Emerging Yeasts and Molds // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – V. 48, N 3. – P. 873–878.

Надійшла до редакції 18. 12. 2014.

Ю. В. Короткий<sup>1</sup>, Н. А. Вринчану<sup>2</sup>, М. Л. Дронова<sup>2</sup>, З. С. Суворова<sup>2</sup>, О. А. Смертенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии НАН Украины, г. Киев

<sup>2</sup> ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

## СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛ БУТИЛ)ФЕНОКСИ]-3-ДИАЛКИЛАМИНО-2-ПРОПАНОЛА

**Ключевые слова:** диалкиламинопропанола, четвертичные соли, антимикробная активность

### А Н Н О Т А Ц И Я

Распространение резистентных штаммов патогенов и снижение эффективности антибиотикотерапии обуславливают необходимость поиска новых соединений с антимикробными свойствами.

Целью нашей работы был синтез и изучение антимикробных свойств новых производных арилалифатических аминоспиртов.

Объектом исследования были четвертичные соли 1-[4-(1,1,3,3-тетраметил-бутил)фенокси]-3-диалкиламино-2-пропанола (соединения I–XIV).

Синтез соединений осуществляли методом взаимодействия эпоксидов предшественника с избыточным количеством соответствующих аминов при нагревании в изопропанол с последующей обработкой избытком галоидных алкилов. С целью подтверждения структуры использовали методы элементного анализа, ИК- и ПМР-спектроскопии. Антимикробную активность относительно тест-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Candida albicans* NCTC 885/653 определяли методом серийных разведений в жидких питательных средах и оценивали с помощью показателя минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

Исследования антибактериальных и антифунгальных свойств впервые синтезированных четвертичных солей 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-диалкиламино-2-пропанола показали, что соединения обладают как мононаправленным, так и поливалентным действием. Выраженность антимикробного действия и широта спектра впервые синтезированных арилалифатических аминоспиртов свидетельствуют о перспективности создания на их основе новых противомикробных препаратов.

Y. V. Korotkii<sup>1</sup>, N. A. Vrynchanu<sup>2</sup>, M. L. Dronova<sup>2</sup>, Z. S. Suvorova<sup>2</sup>, O. A. Smertenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Organic chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine», Kyiv

SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF  
1-[4-(1,1,3,3-TETRAMETHYLBUTYL)PHENOXY]-3-DIALKYLAMINO-2-PROPANOL  
QUATERNARY SALTS

**Key words:** dialkylaminopropanol, quaternary salts, antimicrobial action

ABSTRACT

The emergence and spread of resistant strains of pathogens as well as reduction of the efficacy of current antimicrobial agents requires the development of novel antimicrobial compounds.

The aim of the present study was synthesis and evaluation of antimicrobial activity of new arylaliphatic aminopropanols.

The objects of the present study were 1-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]-3-dialkylamino-2-propanol quaternary salts (compounds I–XIV).

Compounds synthesis was carried out by heating of precursor epoxide and excessive amount of appropriate amines in isopropanole, followed by treatment with excess of alkyl halides. Methods of elemental analysis, IR- and PMR-spectroscopy were used for confirmation of chemical structure. Antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Candida albicans* NCTC 885/653 was determined by a broth dilution method and evaluated via minimum inhibitory concentration (MIC).

Our investigation of antibacterial and antifungal activity of 1-[4-(1,1,3,3-tetra methylbutyl)phenoxy]-3-dialkylamino-2-propanol quaternary salts showed that compounds possess narrow spectrum, as well as broad spectrum action. Significant antimicrobial activity of the novel aryl aliphatic aminoalcohols indicates their potential usage as a component of new antimicrobial drugs.

*Електронна адреса для листування з авторами: ml\_dronova@mail.ru*