

# РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2486903

**СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДЕЗИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ  
АЛКИЛ, АРИЛ-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-  
ГИДРОКСИБЕНЗИЛ)ФОСФОНИЙ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ,  
ОБЛАДАЮЩЕЕ АКТИВНЫМИ БАКТЕРИЦИДНЫМ,  
ФУНГИЦИДНЫМ И АНТИОКСИДАНТНЫМ СВОЙСТВАМИ,  
А ТАКЖЕ ТЕРМОСТОЙКОСТЬЮ, СТОЙКОСТЬЮ К  
ВОЗДЕЙСТВИЮ ПАВ И НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) Федеральный Университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU), Галкина Ирина Васильевна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012102449

Приоритет изобретения 24 января 2012 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 июля 2013 г.

Срок действия патента истекает 24 января 2032 г.

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Б.П. Симонов*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B.P. Simonov', is written over a white background.



Автор(ы): *Галкина Ирина Васильевна (RU), Андрияшин  
Виталий Владимирович (RU), Бахтиярова Юлия Валерьевна  
(RU), Шулаева Марина Петровна (RU), Егорова Светлана  
Николаевна (RU), Поздеев Оскар Кимович (RU), Галкин  
Владимир Иванович (RU)*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 486 903** (13) **C1**

(51) МПК  
A61K 31/66 (2006.01)  
A61P 31/10 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012102449/15, 24.01.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.01.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.01.2012

(45) Опубликовано: 10.07.2013 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 2004/0138301, А, 15.07.2004. RU  
2423371, С1, 10.07.2011. RU 2413513, С2,  
10.03.2011.

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАО  
ВПО "Казанский (Приволжский)  
Федеральный Университет", патентно-  
лицензионный отдел Управления научно-  
инновационной деятельности

(72) Автор(ы):

Галкина Ирина Васильевна (RU),  
Андряшин Виталий Владимирович (RU),  
Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU),  
Шулаева Марина Петровна (RU),  
Егорова Светлана Николаевна (RU),  
Поздеев Оскар Кимович (RU),  
Галкин Владимир Иванович (RU)

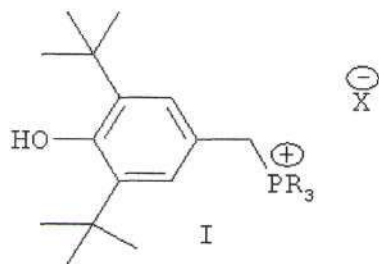
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Казанский (Приволжский) Федеральный  
Университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU),  
Галкина Ирина Васильевна (RU)

**(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДЕЗИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ АЛКИЛ,АРИЛ-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ)ФОСФОНИЙ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ, ОБЛАДАЮЩЕЕ АКТИВНЫМИ БАКТЕРИЦИДНЫМ, ФУНГИЦИДНЫМ И АНТИОКСИДАНТНЫМ СВОЙСТВАМИ, А ТАКЖЕ ТЕРМОСТОЙКОСТЬЮ, СТОЙКОСТЬЮ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ПАВ И НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ**

**(57) Формула изобретения**

Средство для лечения и дезинфекции на основе соли трибутил-, трифенил- и метилдифенил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)фосфония (1-5) общей формулы I



где R=Bu, X=Br (1); R=Bu, X=NO<sub>3</sub> (2); R=Ph, X=Br (3); R=Ph, X=NO<sub>3</sub> (4); R=Me, Ph, Ph, X=Br (5),

обладающее одновременной бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью при низких концентрациях, термостойкостью, стойкостью к воздействию ПАВ и низкой токсичностью.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК  
A61K 31/66 (2006.01)  
A61P 31/10 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012102449/15, 24.01.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.01.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.01.2012

(45) Опубликовано: 10.07.2013 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 2004/0138301, А, 15.07.2004. RU  
2423371, С1, 10.07.2011. RU 2413513, С2,  
10.03.2011.

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАО  
ВПО "Казанский (Приволжский)  
Федеральный Университет", патентно-  
лицензионный отдел Управления научно-  
инновационной деятельности

(72) Автор(ы):

Галкина Ирина Васильевна (RU),  
Андряшин Виталий Владимирович (RU),  
Бахтиярова Юлия Валерьевна (RU),  
Шулаева Марина Петровна (RU),  
Егорова Светлана Николаевна (RU),  
Поздеев Оскар Кимович (RU),  
Галкин Владимир Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

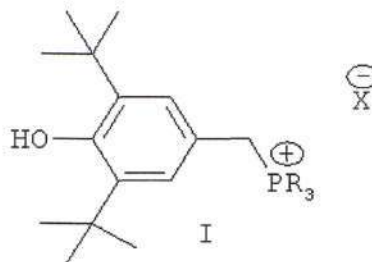
Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Казанский (Приволжский) Федеральный  
Университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU),  
Галкина Ирина Васильевна (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДЕЗИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ АЛКИЛ,АРИЛ-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ)ФОСФОНИЙ БРОМИДОВ И НИТРАТОВ, ОБЛАДАЮЩЕЕ АКТИВНЫМИ БАКТЕРИЦИДНЫМ, ФУНГИЦИДНЫМ И АНТИОКСИДАНТНЫМ СВОЙСТВАМИ, А ТАКЖЕ ТЕРМОСТОЙКОСТЬЮ, СТОЙКОСТЬЮ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ПАВ И НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

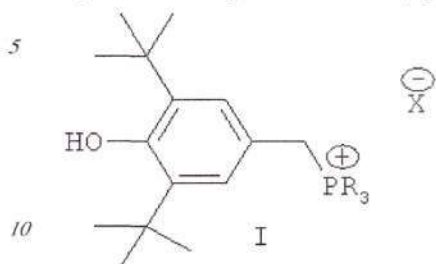
(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины и касается средства для лечения и дезинфекции на основе алкил, арил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)фосфоний бромидов и нитратов общей формулы I, обладающего одновременной бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью при низких концентрациях, высокой термостойкостью и низкой токсичностью, которое может найти

применение в медицине и ветеринарии. 7 ил., 1 табл., 7 пр.



Изобретение относится к области фосфорорганической химии, в частности химическим соединениям, а именно трибутил-, трифенил- и метилдифенил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксibenзил)фосфоний бромидам и нитратам (1-5) общей формулы I



где R=Bu, X=Br (1); R=Bu, X=NO<sub>3</sub> (2); R=Ph, X=Br (3); R=Ph, X=NO<sub>3</sub> (4); R=Me, Ph, Ph, X=Br (5),

15 обладающим одновременной высокой бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью при низких концентрациях, термостойкостью, которые могут найти применение в области медицины, ветеринарии и сельского хозяйства в качестве отечественных лекарственных препаратов при лечении различных

20 инфекционных заболеваний, кроме этого заявленные соединения могут найти применение в качестве дезинфицирующих средств.

Известно, что четвертичные фосфониевые соли, как показано нами, обладают высокой антибактериальной и антимикотической активностью [Галкина И.В., Мельникова Н.Б., Тудрий Е.В., Галкин В.И., Жильцова О.Е., Жукова О.В., Егорова

25 С.Н. Взаимодействие солей фосфония с липидными компонентами мембран. Фармация. 2009. - №4. - С.35-38, Галкина И.В., Егорова С.Н. Биологическая активность четвертичных солей фосфония и перспективы их медицинского применения. Медицинский альманах. Раздел «Фармация». 2009. - №3(8). - С.142-145], в частности, данные соединения способны проявлять высокую бактерицидную и

30 фунгицидную активность. С другой стороны, производные 2,6-ди-трет.-бутилфенола (1-5) также обладают и антиоксидантными свойствами, то есть способностью блокировать радикальные процессы в живой клетке. Заявителем поставлена общая задача - выявить возможность совмещения полезных свойства

35 данных соединений, посредством синтеза четвертичных фосфониевых солей (1-5) формулы I, включающих фрагмент пространственно затрудненного фенола, отвечающего за антиоксидантные свойства [В.В.Ершов, Г.А.Никифоров, А.А.Володькин. «Пространственно-затрудненные фенолы». М.: Химия, 1972. 352 с.; Эмануэль Н.М. «Кинетика экспериментальных опухолевых процессов». М.: Наука,

40 1977; Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 16. М.: Новая волна, 2010. С.721].

Задачей заявленного технического решения является создание эффективного препарата нового поколения, проявляющего одновременно антибактериальные,

45 антимикотические и антиоксидантные лечебные свойства, для применения в медицине, ветеринарии и обладающего при этом характерным комплексом свойств, перечисленных далее:

- широким спектром антибактериального и одновременно антимикотического действия на патогенную микрофлору человека и животных: *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi B*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida Albicans*;
- 50 - высокой проникающей способностью через мембрану патогенной клетки и, как следствие, низкими лечебными дозами;
- антиоксидантным действием, способностью подавлять радикальные процессы в

клетке;

- относительно низкой токсичностью - ЛД<sub>50</sub> 150 мг/кг - III класс токсичности по Измерову;

- высокой стойкостью к термическому разложению при температурах до 188°C (1), 192°C (2), 225°C (3) 119°C (4) и 242°C (5).

- Техническим результатом заявленного технического решения является создание новой отечественной субстанции, одновременно обладающей высокой антибактериальной, антимикотической и антиоксидантной активностью при низких (0,01% р-ры) лечебных дозах, стойкой к термическому разложению при высоких температурах до 188°C (1), 192°C (2), 225°C (3) 119°C (4) и 242°C (5).

Заявитель считает необходимым отметить важность того, что используемые соли четвертичного фосфония (1-5) являются устойчивыми амфифильными, межфазными катализаторами, работающими как в водной, так и жировой фазе и, как следствие, являются хорошими проникающими агентами через биомембраны.

Известные антибактериальные природные, синтетические и полусинтетические антибиотики по химической структуре делятся на производные пенициллина, цефалоспорины, рифампицина, тетрациклина и т.д. Известны многочисленные синтетические препараты данной группы: сульфаниламиды, нитрофураны и др. [Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 16-ое. - М.: Новая волна. 2010].

Недостатками всех известных отечественных и зарубежных антибактериальных препаратов являются:

- низкая эффективность вследствие узкого спектра действия при смешанных инфекциях, с выделением различных микробных ассоциаций, как это имеет место при перфоративных процессах в брюшной полости или заболеваниях дыхательного тракта, мочевыводящих путей, особенно после инструментального обследования;

- быстрое развитие устойчивости к лекарственным препаратам;

- быстрое развитие грибковой микрофлоры вплоть до генерализованных микозов;

- высокие лечебные дозы;

- отсутствие антиоксидантных свойств;

- отсутствие препаратов, сочетающих антибактериальное, антимикотическое и антиоксидантное действие.

Известны аналоги заявляемых соединений по назначению - соли аммония - действующее вещество многих отечественных и зарубежных (Франция, Германия, Нидерланды) антибактериальных, антисептических препаратов - бензалконий хлорид (Benzalkonium chloride), представляющее собой хлорид алкилдиметил(фенилметил)аммония [Янгсон Р.М. Медицинский энциклопедический словарь (Collins). М.: АСТ Астрель, 2006, 1375 с.].

Недостатком данного препарата является его низкая термическая устойчивость до 100°C, как и всех солей аммония, которые при нагревании распадаются на исходные амины и теряют свою терапевтическую активность. В связи с этим затруднена и стерилизация данных препаратов. Кроме того, все препараты, содержащие бензалконий хлорид, разрушаются мылом, о чем указано в инструкции по их применению [Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. - М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007, - с.681]. Кроме этого, необходимо отметить, что данные соли аммония не обладают антиоксидантной активностью в силу своего строения.

Известны структурные аналоги соединений I бромные соли (нитраты впервые предложены заявителем).

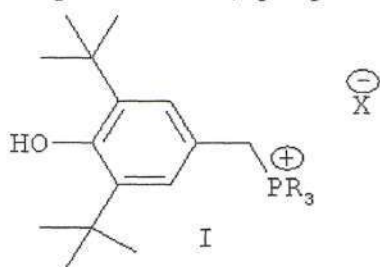
Структурные аналоги с противоионом бромом (а в нашем случае - противоионы бром и нитрогруппа) были получены в работе американских авторов [Starnes W.H., Lauff J.J. Reactions of a Quinone Methide with Tri-n-butylphosphphine. J. Org. Chem. Vol.35, N6, 1970. - P.1978-1986.], следует отметить, что в известных работах вообще не изучались антибактериальные, антимикотические и антиоксидантные свойства этих соединений, а в выявленных заявителем из уровня техники патентов других американских ученых аналогичные соединения изучались только в качестве препаратов против ожирения (при этом следует отметить, что эксперимент получился отрицательным) [US Patent 2004/0138301 A1. B.S.Hansen, T.K.Hansen, S.Tullin, U.Colding-Jordensen. Chemical uncouplers for the treatment of obesity].

Анализ выявленных патентов показал, что авторам описанных выше патентов не удалось получить чистых соединений и спектрально подтвердить их индивидуальность, также не удалось измерить и температуру плавления.

Авторам заявленного технического решения, в отличие от авторов приведенных выше патентов, удалось усовершенствовать методику синтеза американских коллег, за счет нахождения и применения оригинального для заявленного технического решения растворителя, а именно заявитель заменил растворитель диэтиловый эфир на более полярный растворитель ацетонитрил. В результате чего заявителю удалось не только выделить спектрально чистые соединения, но и измерить их температуры плавления, изучить их всеми современными физико-химическими методами исследования, а также вырастить индивидуальные кристаллы и установить структуру соединений формулы I с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА), что не представлялось возможным сделать ранее, при использовании существенно менее полярного диэтилового эфира.

Основываясь на анализе выявленного (известного) уровня техники заявителю не удалось подобрать наиболее близкий аналог (прототип) заявленного технического решения как по составу, так и по назначению.

Сущность заявленного технического решения - средство для лечения и дезинфекции на основе соли трибутил-, трифенил- и метилдифенил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил) фосфония (1-5) общей формулы I



где R=Bu, X=Br (1); R=Bu, X=NO<sub>3</sub> (2); R=Ph, X=Br (3); R=Ph, X=NO<sub>3</sub> (4); R=Me, Ph, Ph, X=Br (5),

обладающее одновременно бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью при низких концентрациях, термостойкостью, стойкостью к воздействию ПАВ, низкой токсичностью.

Заявленное техническое решение поясняется следующими материалами;

На Фиг.1 и 2 представлены результаты рентгеноструктурного анализа (РСА).

На Фиг.3 представлен спектр ЯМР <sup>31</sup>P (1) в CH<sub>2</sub>OD, 400 MHz.

На Фиг.4 представлен спектр ЯМР <sup>31</sup>P δ 33.4 м.д. CH<sub>3</sub>OD, 400 MHz.

На Фиг.5 представлен спектр ЯМР <sup>31</sup>P δ 23.4 м.д. CH<sub>3</sub>OD, 400 MHz.

На Фиг.6 представлен спектр ЯМР <sup>31</sup>P δ 23.4 м.д. CH<sub>3</sub>OD, 400 MHz.

На Фиг.7 представлен спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$   $\delta$  23.21 м.д.  $\text{CH}_3\text{OD}$ , 400 МНz.

В таблице представлена фунгицидная и бактерицидная активность солей фосфония формулы I.

Заявитель считает необходимым отметить следующее, в наших недавних работах показана высокая антибактериальная и антимикотическая активность четвертичных солей фосфония [Патент РФ №2423372 (2011) Галкина И.В., Тудрий Е.В., Бахтиярова Ю.В., Шакуров М.Ш. и др. 2-(Карбокси-н-алкил)этилтрифенилфосфоний бромиды, обладающие бактерицидной и фунгицидной активностью; Патент РФ №2423131 (2011) Галкина И.В., Тудрий Е.В., Бахтиярова Ю.В., Шакуров Ф.Ш., Шамилов Н.М. и др. Средство для лечения заболеваний в ветеринарии на основе соли фосфония; Патент РФ №2413513 (2011) Галкина И.В., Егорова С.Н., Юсупова Л.М., Мавлиханов Р.Ф. и др. Антигельминтная композиция на основе соли четвертичного фосфония и замещенного динитробензофуросана].

Исследованный заявителем уровень техники на дату подачи заявочных материалов не выявил наличие в уровне техники близких аналогов как по физиологическому действию, так и по достигаемому заявленным техническим решением техническому(им) результату(ам).

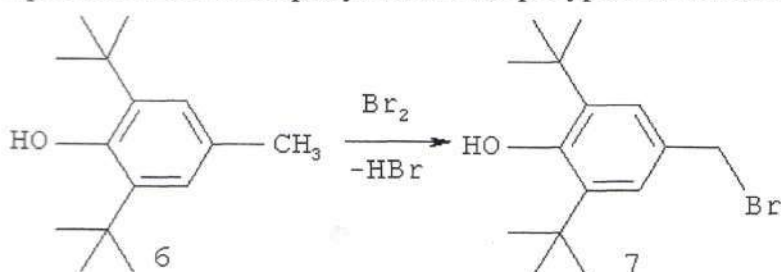
Активные фармацевтические субстанции (1-5) на основе соли четвертичного фосфония используются в заявленном техническом решении по новому для них назначению - в качестве препаратов широкого спектра действия с одновременным проявлением антибактериальной, антимикотической и антиоксидантной активности, что не является очевидным для специалиста в анализируемой области техники, и следовательно заявленное техническое решение по мнению заявителя соответствует критерию «изобретательский уровень», предъявляемому к изобретениям.

Задачей заявленного технического решения является синтез новых стабильных фосфониевых солей - общей формулы I, обладающих бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью, расширяющих ассортимент известных средств указанного назначения.

Техническим результатом являются новые стабильные препараты - алкил,арил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил) фосфоний бромиды и нитраты формулы (I), обладающие бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью при низких концентрациях, стойкие к воздействию ПАВ.

Заявляемые соединения (1-5) формулы I получены в две (1, 3 и 5) стадии и в три стадии (2 и 4).

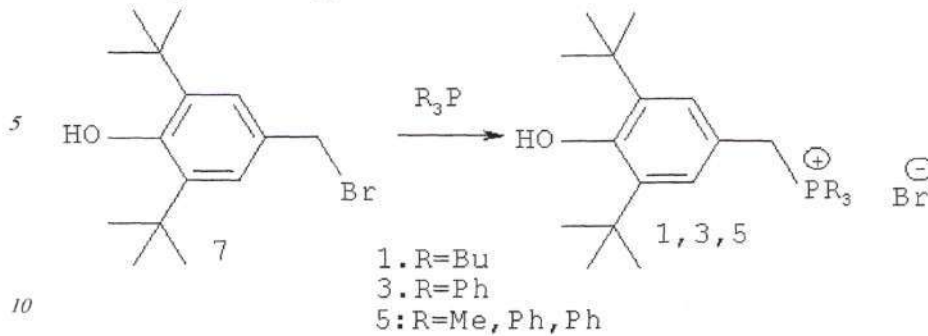
Первой общей стадией синтеза (1-5) явилось бромирование 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенола (6) в четыреххлористом углероде, приводящее к количественному выходу 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксibenзилбромид (7) в виде желтого кристаллического продукта с температурой плавления 55-56°C.



Второй стадией синтеза (1, 3 и 5) была кватернизация третичных фосфинов, а именно трибутил-(1), трифенил-(3) и метилдифенилфосфина (5) синтезированным

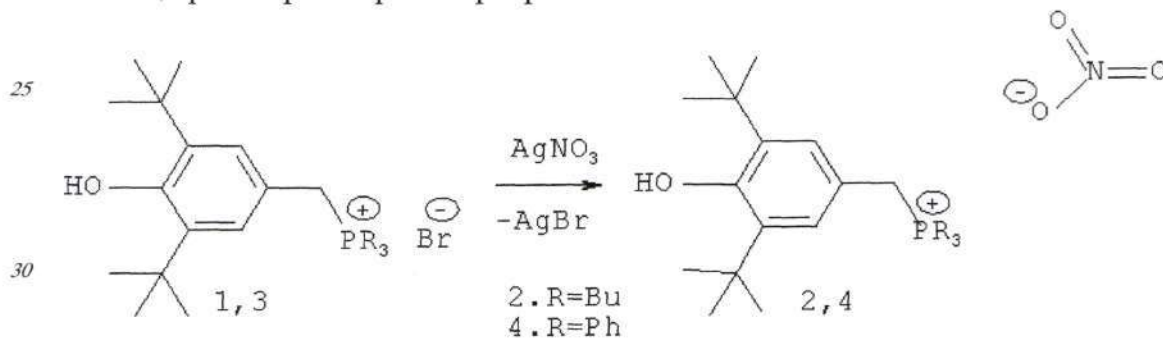


бензилбромидом (7).



15 Реакция кватернизации проводилась в ацетонитриле, после отгонки большей части (2/3) растворителя, продукт осаждался эфиром. Все полученные фосфониевые соли представляют собой бесцветные кристаллические продукты с высокими температурами плавления, в ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектрах которых фиксируется лишь один сигнал ядра фосфора в районе 23-33 м.д. поля в соответствии с заместителями у фосфора (см. фиг.3-7).

20 Третья стадия синтеза (2 и 4). С целью повышения растворимости синтезированных четвертичных фосфониевых бромсодержащих солей в смеси растворителей этиловый спирт/вода было решено перевести соли 1 и 3 из бромидов в нитраты (2 и 4) при помощи раствора нитрата серебра.

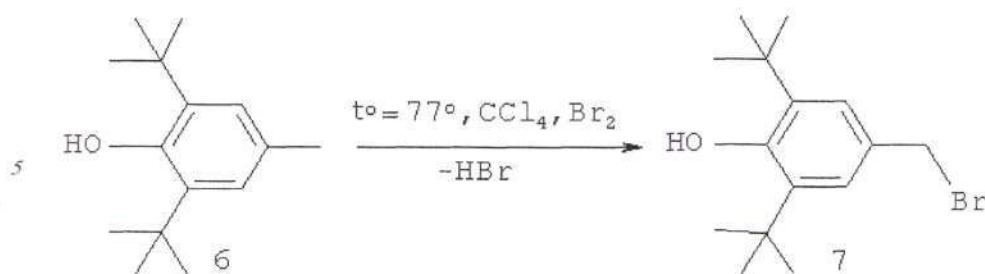


35 Исходный 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенол 6 (торговые марки «ионол», «агидол-1», «алкофен») является дешевым многотоннажным широко известным препаратом, применяется в качестве антиоксиданта в производстве пищевых продуктов (пищевая добавка E-321), смазочных масел, пластмасс (производится технический «ионол» ГОСТ 10894-76). Благодаря возможности нейтрализовывать свободные радикалы и прерывать цепные реакции с участием свободных радикалов, 5%-ый линимент

40 Дибунола широко применялся в качестве наружного противоожогового и противовоспалительного средства. Дибунол также успешно применялся для лечения некоторых видов рака, лучевых и трофических поражений кожи и слизистых оболочек [В.В.Ершов, Г.А.Никифоров, А.А.Володькин. «Пространственно-затрудненные фенолы». М.: Химия, 1972. 352 с.; Эмануэль Н.М. «Кинетика экспериментальных опухолевых процессов». М.: Наука, 1977; Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 16. М.: Новая волна, 2010. С.721]. Фосфины, а также бром - относительно дешевые доступные коммерческие препараты.

Способ иллюстрируется следующими примерами, но не исчерпывается ими.

50 Пример 1. Способ получения 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксibenзилбромидом (7):



10 К раствору 2.20 г (0.01 моль) 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенола в 20 мл четыреххлористого углерода прибавляют по каплям раствор 1.60 г (0.01 моль) брома в 20 мл четыреххлористого углерода с такой скоростью, чтобы он обесцвечивался по мере прибавления. После окончания реакции смесь кипятят с обратным

15 маслообразный продукт кристаллизуется при замораживании. Выход 2.75 г (92%).

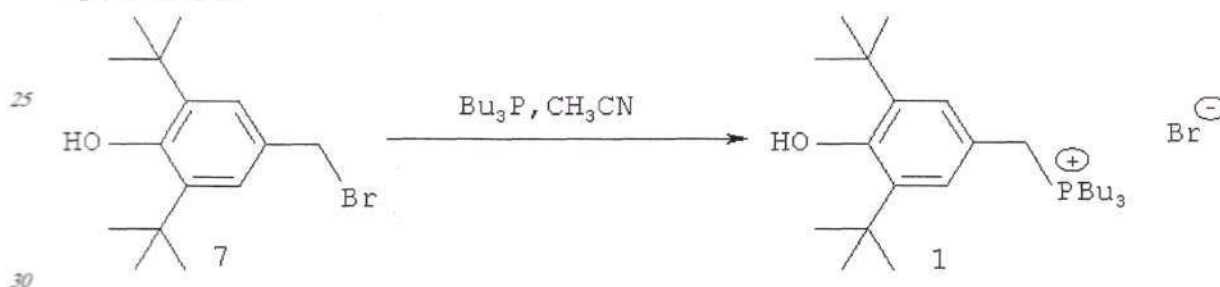
Элементный анализ  $C_{15}H_{23}BrO$

Найдено, %: С 60,54; Н 8.01.

Вычислено, %: С 60.21; Н 7.75.

20  $T_{пл.} = 54-56^{\circ}C$ .

Пример 2. Синтез трибутил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний бромида (1):



К раствору 0.299 г (0.001 моль) 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил бромида в 5 мл ацетонитрила добавляют раствор 0.202 г (0.001 моль) метилдифенилфосфина в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь оставляют на 10 минут. Растворитель удаляют в

35 вакууме на 2/3, после чего продукт высаждают эфиром. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством эфира. Выход 0.476 г (95%).

Элементный анализ  $C_{27}H_{50}OPBr$

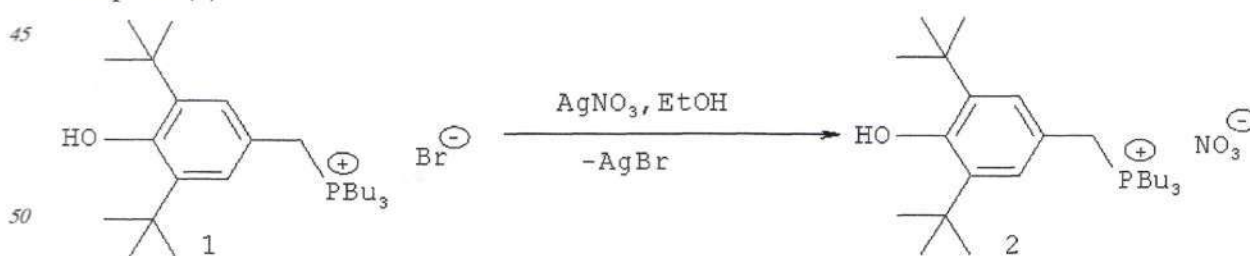
Найдено, %: С 64.82; Н 10.19; Р 6.17.

Вычислено, %: С 64.66; Н 10.05; Р 6.18.

40  $T_{пл.} = 188^{\circ}C$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $CH_3OD$   $\delta$  м.д. 33.29

Пример 3. Синтез трибутил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний нитрата (2):



К 0.501 г (0.001 моль) трибутил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний

бромид (1) в 10 мл абсолютного этилового спирта добавляют раствор 0.170 г (0.001 моль) нитрата серебра в 10 мл 50% этилового спирта. Выпавший осадок бромида серебра отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме, после чего, кристаллический остаток трибутил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний нитрата промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 0.467 г (97%).

Элементный анализ  $C_{27}H_{50}O_4NP$

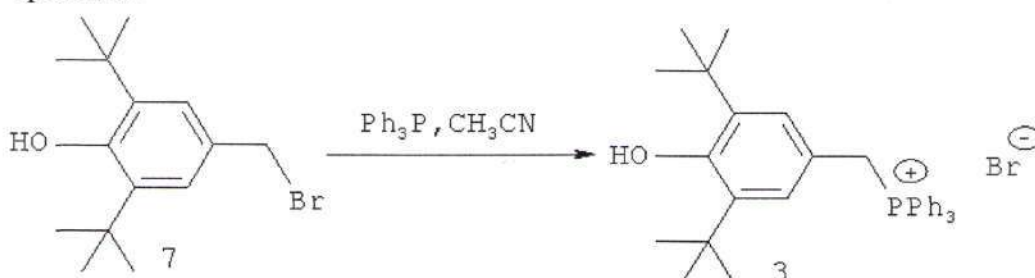
Найдено, %: С 67.14; Н 10.50; Р 6.38.

Вычислено, %: С 67.05; Н 10.42; Р 6.40.

$T_{пл.} = 192^{\circ}C$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $CH_3OD$   $\delta$  м.д. 33.24

Пример 4. Синтез трифенил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний бромида:



К 0.299 г (0.001 моль) 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил бромида (7) в 5 мл ацетонитрила добавляют раствор 0.262 г (0.001 моль) трифенилфосфина в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь оставляют на 10 минут. Растворитель удаляют в вакууме на 2/3, после чего продукт осаждают эфиром. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством эфира. Выход 0.533 г (95%).

Элементный анализ  $C_{33}H_{38}OBrP$

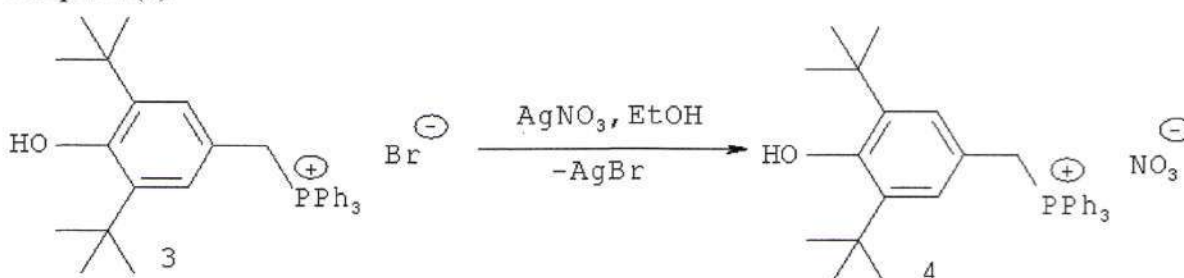
Найдено, %: С 70.70; Н 7.00; Р 5.62.

Вычислено, %: С 70.58; Н 6.82; Р 5.52.

$T_{пл.} = 225^{\circ}C$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^{31}P$ ,  $CH_3OD$   $\delta$  м.д. 23.47

Пример 5. Синтез трифенил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил)-фосфоний нитрата (4):



К 0.561 г (0.001 моль) трифенил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил) фосфоний бромида (3) в 10 мл абсолютного этилового спирта добавляют раствор 0.170 г (0.001 моль) нитрата серебра в 10 мл 50% этилового спирта. Выпавший осадок бромида серебра отфильтровывают. Фильтрат упаривают в вакууме, после чего кристаллический остаток трифенил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний нитрата (4) промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 0.516 г (95%).

Элементный анализ  $C_{33}H_{38}ON_4P$

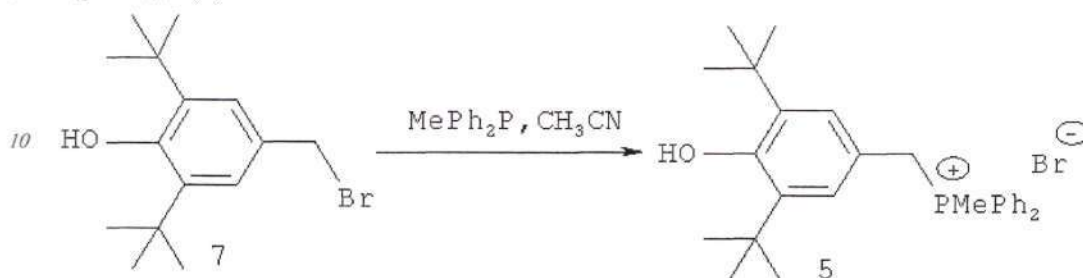
Найдено, %: С 72.94; Н 7.10; Р 5.87.

Вычислено, %: С 72.91; Н 7.05; Р 5.70.

$T_{пл.} = 189^{\circ}\text{C}$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\text{CH}_3\text{OD}$   $\delta$  м.д. 23.42

Пример 6. Синтез метилдифенил-(3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил)фосфоний бромида (5):



К 0.299 г (0.001 моль) 3,5-ди-трет.-бутил-4-гидроксибензил бромида (7) в 5 мл ацетонитрила добавляют раствор 0.200 г (0.001 моль) метилдифенилфосфина в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь оставляют на 10 минут. Растворитель удаляют в вакууме на 2/3, после чего продукт осаждают эфиром. Выпавший осадок (5)

отфильтровывают и промывают небольшим количеством эфира. Выход 0.489 г (98%).

Элементный анализ  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{OBrP}$

Найдено, %: С 67.40; Н 7.29; Р 6.17.

Вычислено, %: С 67.33; Н 7.26; Р 6.20.

$T_{пл.} = 242^{\circ}\text{C}$  (разл.).

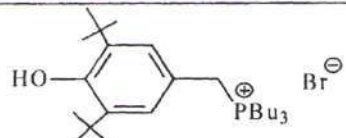
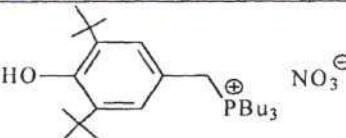
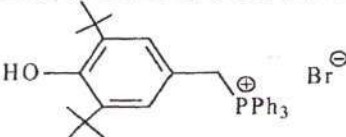
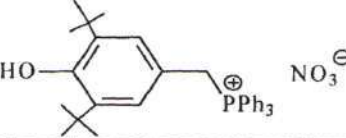
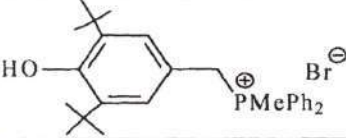
Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $\text{CH}_3\text{OD}$   $\delta$  м.д. 23.21

Пример 7. Исследование биологической активности

Фунгицидную и бактерицидную активность соединений 1-5 общей формулы I, исследовали на тест-культурах патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека. В работе использовали музейные штаммы кафедры микробиологии Казанской государственной медицинской академии: *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi B*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. - М.: Медицина, 1971. - 245 с.]. Для оценки активности непосредственно перед исследованием готовили 0.01% растворы исследуемых соединений 1-5 в спирте. Суточные культуры музейных штаммов стандартизовали до оптической плотности 0.5 по МакФарланду ( $1.5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Чашки Петри с питательной средой Сабуро (для *Candida albicans*) и Мюллера-Хинтона для всех остальных микроорганизмов засеивали стандартизованными взвесями тест-культур, используя тампон. Через 5 минут на поверхность агара бактериологической петлей наносили каплю исследуемого вещества. В одну чашку помещали 5 химических соединений, в центр чашки наносили растворитель (для контроля возможного антибактериального эффекта) или стандартное лекарственное вещество сравнения. Через 24-48 часов при инкубации  $37^{\circ}\text{C}$  оценивали величину зоны задержки роста микроорганизмов. Результаты представлены в таблице.

Фунгицидная и бактерицидная активность солей фосфония формулы I

## Фунгицидная и бактерицидная активность солей фосфония формулы I

№	Соединение	<i>E. coli</i>	<i>Salmonell</i> <i>a p.B</i>	<i>Ps.</i> <i>aeruginos</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Candida</i> <i>albicans</i>
1.		9	-	-	45	35
2.		15	-	8	45	48
3.		18	16	16	43	46
4.		17	-	7	32	25
5.		15	-	8	45	48
Контроли		Величина зоны задержки роста, d (мм)				
Ампициллин/ сульбактам (10/10 мкг)		16	16	15	-	-
Пенициллин (10 ЕД)		-	-	-	23	-
Хлоргексидин (0.05%)		19	18	15	22	16

Преимуществами предлагаемых соединений (1-5) является то, что они обладают высокой бактерицидной и одновременно высокой фунгицидной активностью, а также антиоксидантной активностью, данный эффект проявляется при низких концентрациях на фоне низкой токсичности предлагаемых соединений. Кроме того, они являются термически стойкими (по данным метода термогравиметрии и сканирующей калориметрии) до 188°C (1), 192°C (2), 225°C (3) 119°C (4) и 242°C (5) и не разрушаются под действием мыльного раствора, что делает их перспективными лекарственными и дезинфицирующими средствами в медицине и ветеринарии.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «новизна», предъявляемому к изобретениям, так как из исследованного уровня техники не выявлены технические решения, характеризующиеся указанными признаками, приводящими к реализации заявленных технических результатов заявленного технического решения, которыми является усовершенствованный синтез новых и старых стабильных, не подвергающихся гидролизу, фосфониевых соединений - алкил,арил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензил) фосфоний бромидов и нитратов формулы (I), обладающих как бактерицидной, фунгицидной, антиоксидантной активностью, при этом стойких к воздействию ПАВ, при том, что указанные эффекты

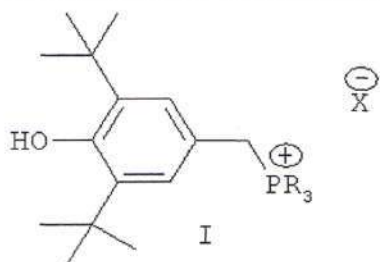
проявляется при низких концентрациях и на фоне низкой токсичности предлагаемых соединений. Кроме того, они являются термически стойкими соединениями, что приводит к значительному расширению ассортимента средств указанного назначения.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «изобретательский уровень», предъявляемому к изобретениям, так как не является очевидным для специалистов в данной области техники вследствие того, что заявленное техническое решение обеспечивает практическую реализацию объективно существующих в науке и технике противоречий, не разрешимых посредством обычного проектирования, а именно из исследованного уровня техники известно, что аммониевые соли в отличие от фосфониевых разлагаются при температуре 100°C, а полученные соли фосфония по заявленному техническому решению являются устойчивыми даже при температуре от 188°C до 242°C (в зависимости от заместителей по данным метода термогравиметрии и сканирующей калориметрии) и не разрушаются под действием мыльного раствора, что делает их перспективными лекарственными и дезинфицирующими средствами, таким образом, можно сделать вывод о том, что полученные результаты не являются очевидными для специалиста в данной области техники.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «промышленная применимость», предъявляемому к изобретениям, т.к. может быть реализовано на любом специализированном предприятии с использованием стандартного оборудования, известных материалов и технологий.

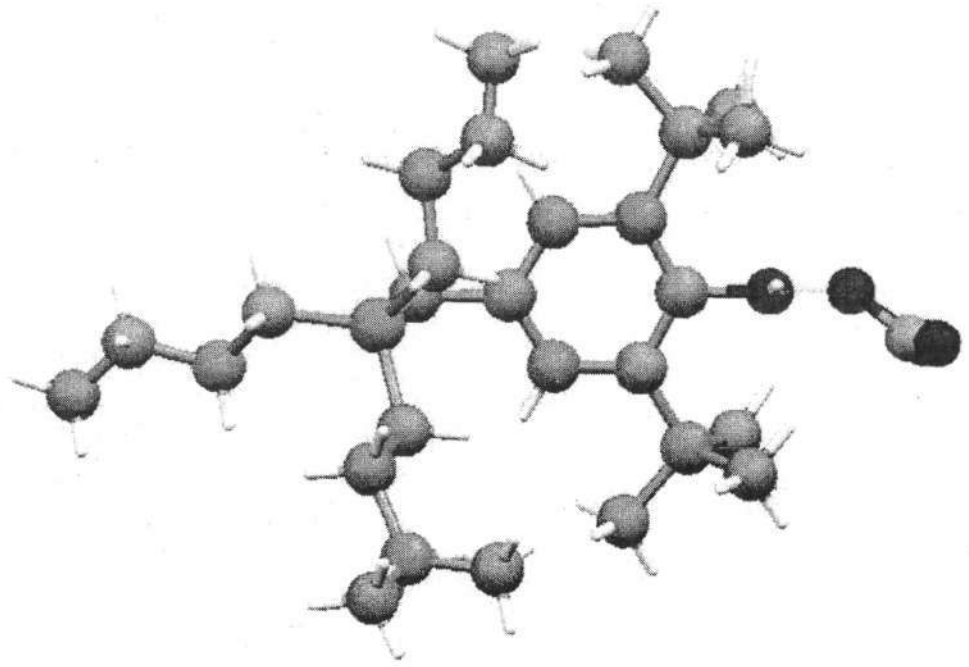
#### Формула изобретения

Средство для лечения и дезинфекции на основе соли трибутил-, трифенил- и метилдифенил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)фосфония (1-5) общей формулы I

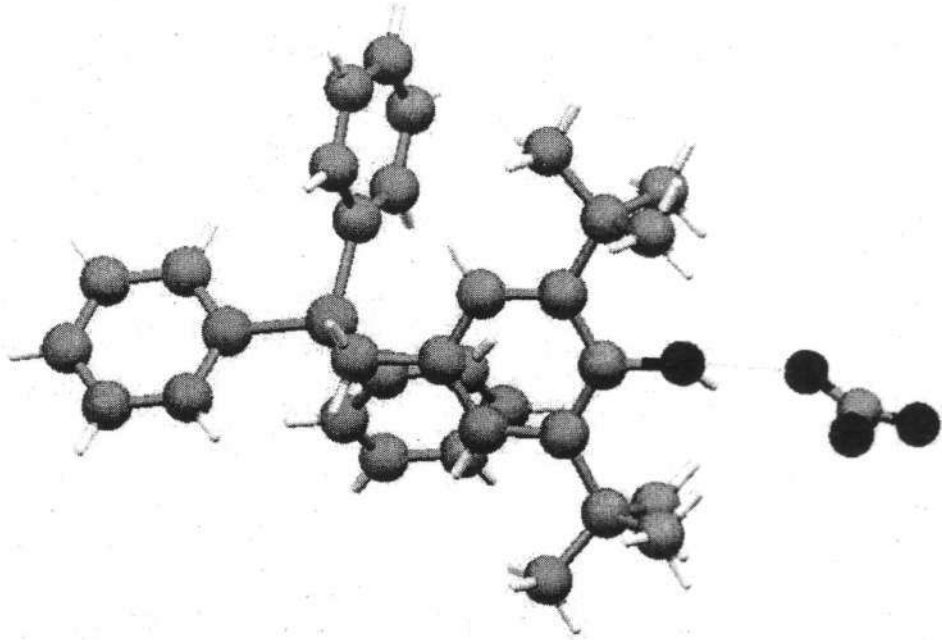


где R=Bu, X=Br (1); R-Bu, X=NO<sub>3</sub> (2); R=Ph, X=Br (3); R=Ph, X=NO<sub>3</sub> (4); R=Me, Ph, Ph, X=Br (5),

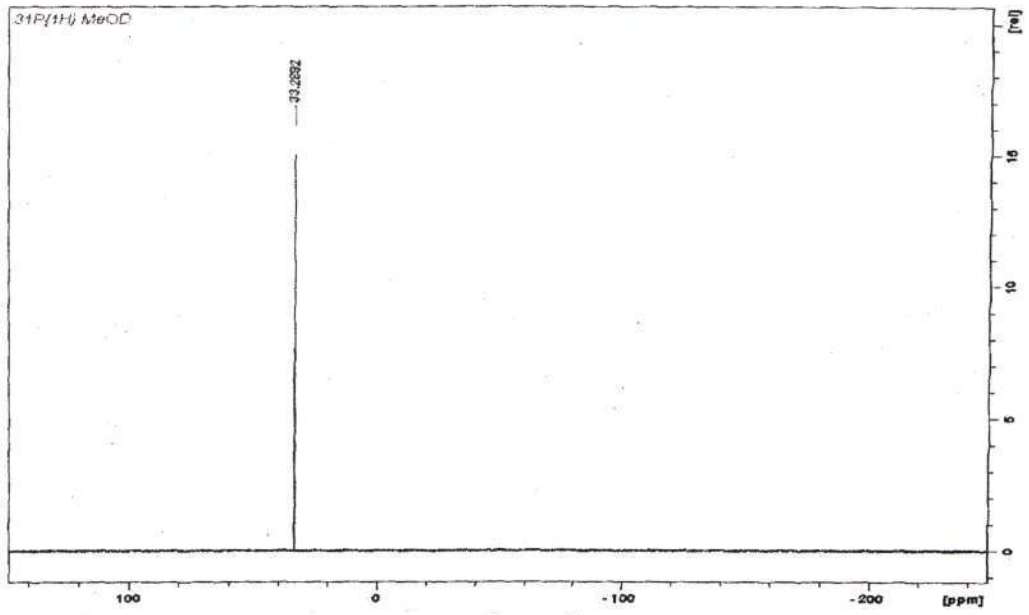
обладающее одновременной бактерицидной, фунгицидной и антиоксидантной активностью при низких концентрациях, термостойкостью, стойкостью к воздействию ПАВ и низкой токсичностью.



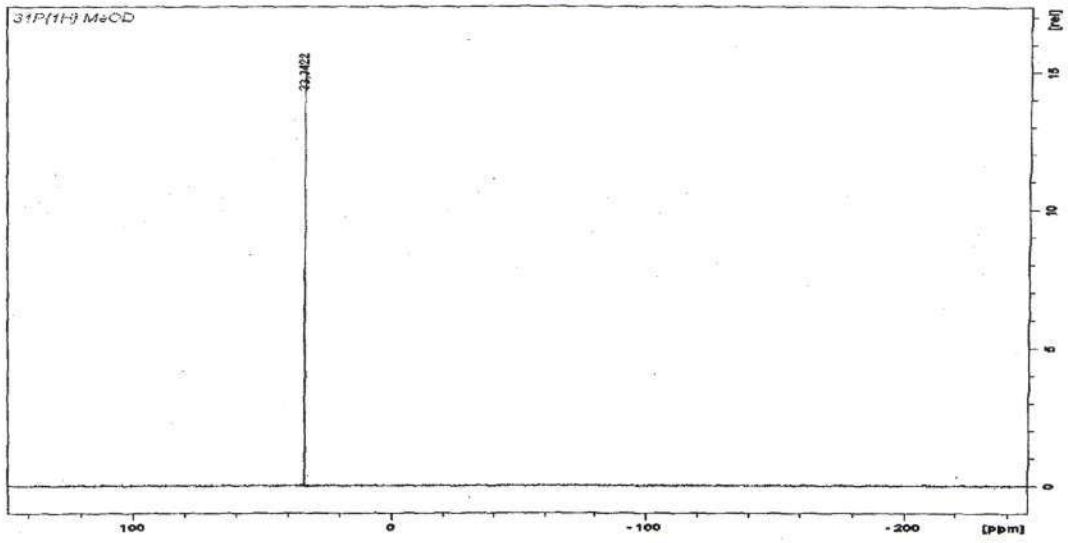
Фиг. 1



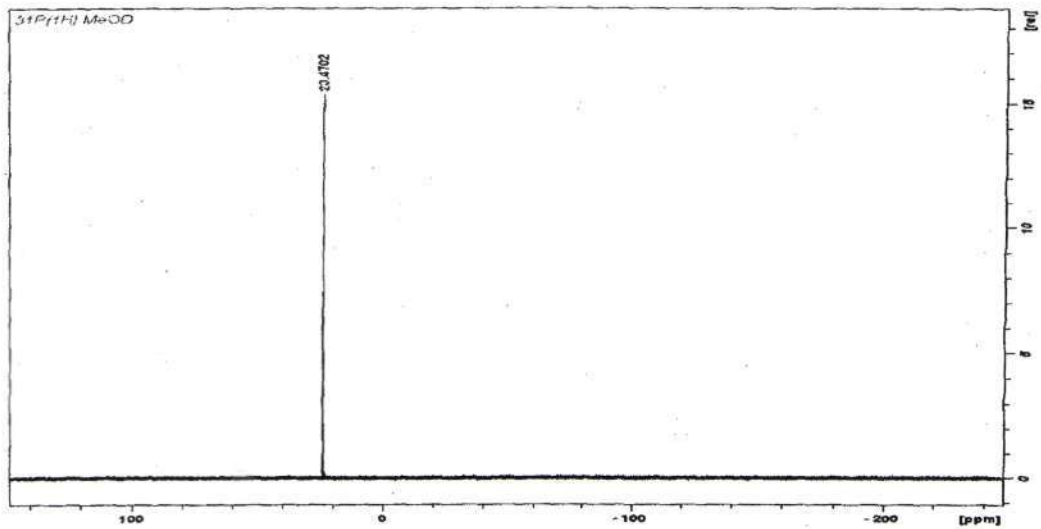
Фиг. 2



Фиг. 3

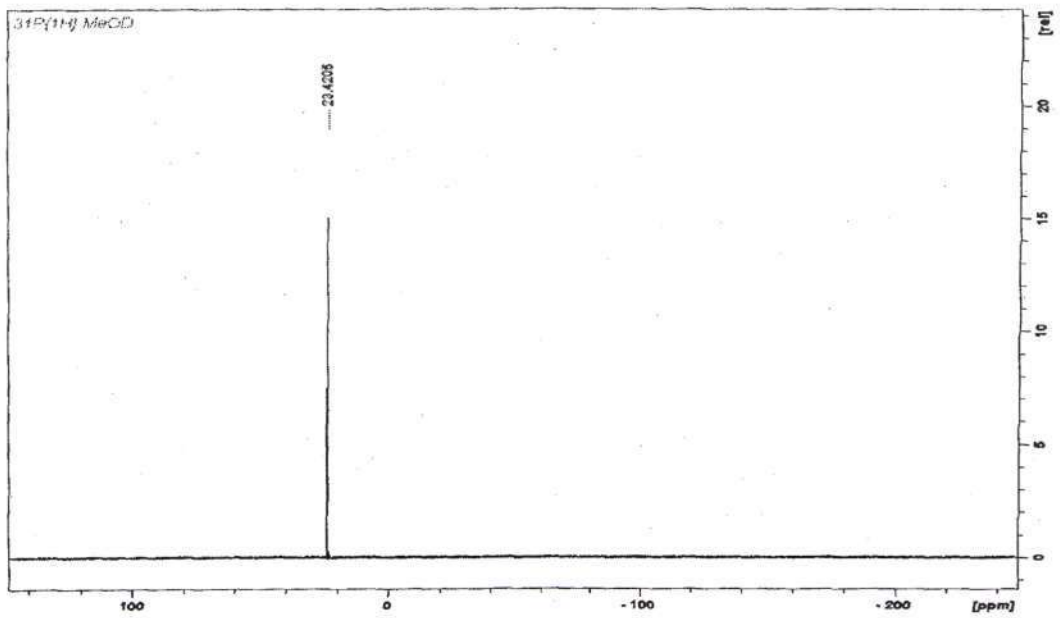


Фиг.4

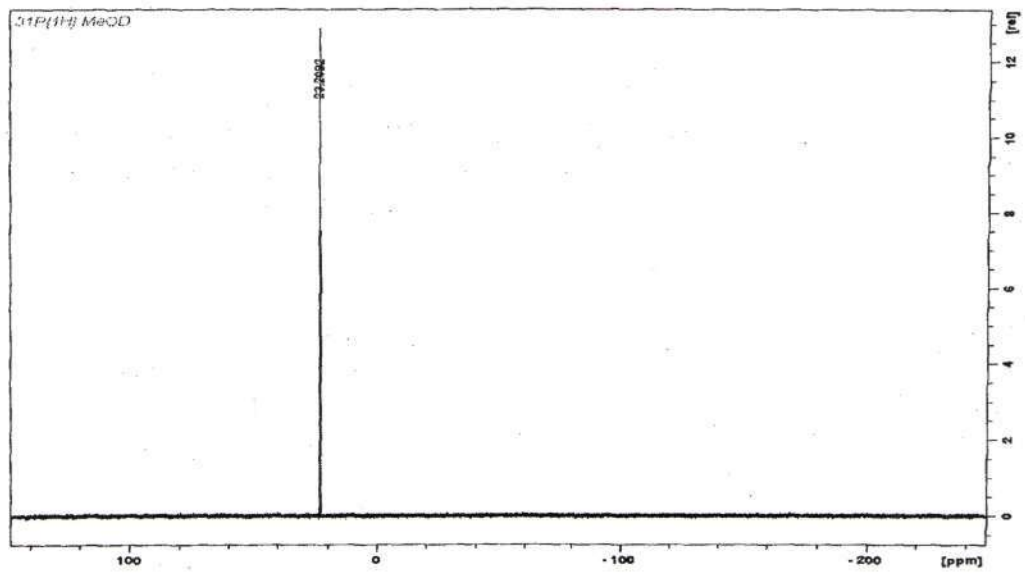


Фиг.5





Фиг.6



Фиг.7