

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045098

(13) B1

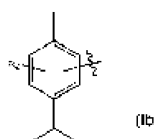
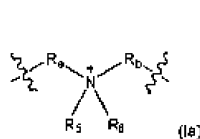
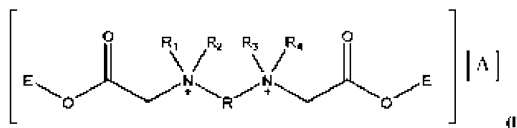
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента 2023.10.27
 (21) Номер заявки 202192557
 (22) Дата подачи заявки 2020.04.16
 (51) Int. Cl. A61P 31/04 (2006.01)
 A61P 31/10 (2006.01)
 A61P 31/12 (2006.01)
 A61P 31/20 (2006.01)
 A61P 31/22 (2006.01)
 C07C 229/16 (2006.01)
 A61K 31/225 (2006.01)

(54) ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АМИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФРАГМЕНТЫ ИЗОПРОПИЛМЕТИЛФЕНОЛЬНОГО СЛОЖНОГО ЭФИРА, В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СРЕДСТВ

- (31) 1905390.9 (56) WO-A1-2018132066
 (32) 2019.04.16
 (33) GB
 (43) 2022.03.22
 (86) PCT/IB2020/053607
 (87) WO 2020/212901 2020.10.22
 (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
 РЕА ДЖЕНЕТИКС ПТЕ. ЛТД. (SG)
 (72) Изобретатель:
 Бабикиан Хейг, Джиараванон
 Бенджамин (SG)
 (74) Представитель:
 Нилова М.И. (RU)

- (57) Предложены соединения, имеющие следующую формулу: (I) где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2, или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу: (Ia), где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₁₀алкила и H; E имеет следующую формулу (Ib), где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой положение 2 или 3; и где R_E представляет собой H или галогенид.



B1

045098

045098

B1

Изобретение относится к соединениям, которые можно применять для лечения вирусных инфекций, бактериальных инфекций и грибковых инфекций.

Уровень техники

Herpesviridae является большим семейством ДНК-вирусов, которые вызывают ряд заболеваний у человека и у животных. Наиболее распространенными представителями Herpesviridae, вызывающими заболевания у людей, являются вирус варицелла-зостер, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 типа и вирус простого герпеса 2 типа.

Вирус варицелла-зостер представляет собой широко распространенный вирус, который вызывает ветряную оспу у детей и опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) у взрослых.

Вирус Эпштейна-Барр представляет собой вирус, который часто вызывает инфекционный мононуклеоз (железистую лихорадку), помимо этого он также ассоциирован с раковыми заболеваниями, такими как лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта и рак желудка.

Цитомегаловирус является еще одним членом семейства вирусов Herpesviridae.

Цитомегаловирус человека (ЦМВЧ, или ЦМВ, или герпесвирус человека типа 5 (ГВЧ-5)) представляет собой вирус, который ассоциирован со слюнными железами и в большинстве случаев остается незамеченным у здоровых субъектов, однако может представлять угрозу для жизни субъектов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты с ВИЧ, реципиенты органов при трансплантации и новорожденные.

Вирус простого герпеса 1 типа и вирус простого герпеса 2 типа оба представляют собой вирусы, вызывающие вирусное заболевание - герпетическую лихорадку. Оба вируса могут вызывать инфекции ротовой полости и генитальные инфекции, хотя ВПГ-1 чаще связан с инфекциями ротовой полости (например, герпес ротовой полости), в то время как ВПГ-2 чаще ассоциирован с генитальными инфекциями (например, генитальный герпес).

Вирусы простого герпеса вызывают инфекции, которые поражают примерно от 60 до 95% взрослых по всему миру (Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, Friedlander SF (April 2009). "Herpes simplex". *Pediatr Rev.*30 (4)).

Герпес ротовой полости главным образом ассоциирован с областью лица и/или рта и может приводить к появлению маленьких волдырей, которые формируют герпес губ (губная простуда). Герпес ротовой полости может также включать и другие симптомы, такие как воспаление горла, лихорадка, боль в мышцах, увеличение лимфатических узлов, головная боль и чувство общего недомогания, в особенности при первом случае после инфицирования пациента.

Генитальный герпес главным образом ассоциирован с гениталиями и может приводить к появлению небольшой сыпи в районе гениталий, внутренней поверхности бедра, ягодиц и/или ануса. Другие типичные симптомы на фоне данного вируса включают боль, зуд, жжение, выделения, лихорадку, головную боль, боль в мышцах, увеличение лимфатических узлов и чувство общего недомогания.

Герпес ротовой полости можно лечить противовирусными препаратами, способными сокращать длительность проявления симптомов, но не полностью убивать соответствующий вирус. После устранения симптомов герпеса ротовой полости вирус герпеса (например, ВПГ-1 или ВПГ-2) обычно сохраняется в неактивном состоянии в ветвях лицевого нерва и может периодически активироваться вновь с появлением герпеса на губах в тех же самых участках рта или лица, что и очаг первичной инфекции. У некоторых людей вирус сохраняется в организме бессимптомно, и, несмотря на это, его передача вполне возможна даже в отсутствие симптомов.

Генитальный герпес также можно лечить противовирусными препаратами, способными сокращать длительность проявления симптомов. Однако, в отличие от герпеса ротовой полости, отсутствуют какие-либо одобренные препараты, которые полностью уничтожают вирус в теле человека.

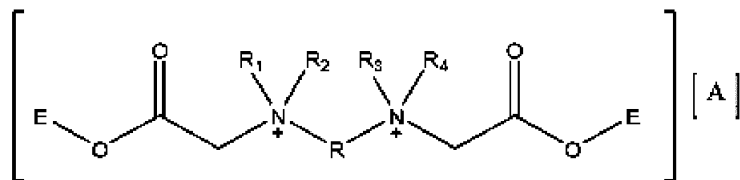
Вирус папилломы человека (ВПЧ) вызывает папилломавирусные инфекции человека, которые обычно не сопровождаются симптомами и разрешаются сами по себе. Однако, в некоторых случаях, инфекции сохраняются и приводят к появлению бородавок или предраковых поражений. Предраковые поражения могут повышать риск ряда типов рака, которые включают рак шейки матки, влагалища, полового члена, ануса, рта и горла (Ljubojevic, Suzana; Skerlev, Mihael (2014). "HPV-associated diseases". *Clinics in Dermatology.* 32 (2): 227-234). ВПЧ является самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем, в мире, и большинство людей заражаются в какой-либо момент их жизни (Milner, Danny A. (2015). *Diagnostic Pathology: Infectious diseases.* Elsevier Health Sciences. p.40).

Бактериальные и грибковые инфекции широко распространены по всему миру. Были разработаны различные препараты для лечения таких инфекций, они могут быть мишень-специфическими или широкого спектра действия против видов и штаммов бактерий и грибов. Антибиотикорезистентность, и особенно в последнее время противогрибковая резистентность, преобладает все больше и превращается в неуклонно нарастающую проблему по всему миру. С учетом вышесказанного, существует общемировая необходимость в новых лекарственных препаратах, способных помочь в лечении бактериальных и грибковых инфекций.

Принимая во внимание общую распространенность вируса герпеса (в особенности вируса простого герпеса) и вируса папилломы человека, а также ряда заболеваний, ассоциированных с данными вируса-

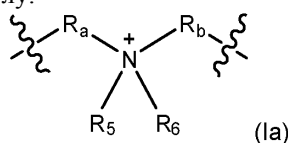
ми, существует необходимость в терапии, нацеленной на данные вирусы, и которая способна лечить заболевания, ассоциированные с данными вирусами.

Раскрыты соединения, которые продемонстрировали антибактериальное, противогрибковое и противовирусное действие, примеры таких соединений раскрыты в WO 2018132066. Существует постоянная потребность в соединениях, обладающих антибактериальным, противовирусным и противогрибковым действием. В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее следующую формулу:



(I)

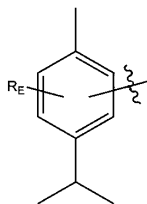
где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, А представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2; или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



(Ia)

где каждый из R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и А представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 каждый независимо выбран из C_{1-10} алкила и H; и

Е имеет следующую формулу



(Ib)

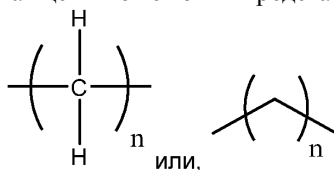
где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого Е в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой положение 2 или 3; и где R_E представляет собой H или галогенид.

R может, например, представлять собой линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 18 атомов углерода, например, от 8 до 16 атомов углерода, например, от 8 до 14 атомов углерода, например, от 9 до 15 атомов углерода, например, 10 атомов углерода. Предпочтительно R представляет собой линейную насыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, например, 10 атомов углерода. В данном документе алкилен означает двухвалентный радикал на основе алкана, поэтому имеет две точки присоединения к остальной части молекулы.

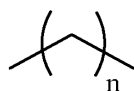
R может представлять собой, например, четвертичный амин в соответствии с формулой (Ia), в которой каждый из R_a и R_b представляет собой линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 18 атомов углерода, например, от 8 до 16 атомов углерода, например, от 8 до 14 атомов углерода, например, от 9 до 15 атомов углерода, например, 10 атомов углерода. Каждый из R_a и R_b может представлять собой линейную или разветвленную насыщенную алкиленовую цепь, имеющую различное число атомов углерода или одинаковое число атомов углерода.

Предпочтительно каждый из R_a и R_b представляет собой линейную насыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, например, 10 атомов углерода.

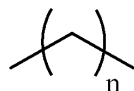
Насыщенная линейная алкиленовая цепь может быть представлена следующей формулой:



где n представляет собой число повторяющихся звеньев, т.е. представляет собой число атомов углерода в линейной алкиленовой цепи. Таким образом, в случае, если R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, R предпочтительно представляет собой

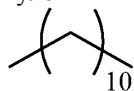


где n принимает значения от 8 до 16, например, 10. В случае, если R представляет собой четвертичный амин, имеющий формулу (Ia), представленную выше, то R_a и R_b предпочтительно представляют собой



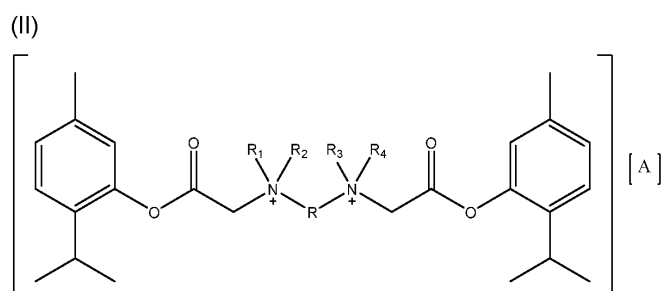
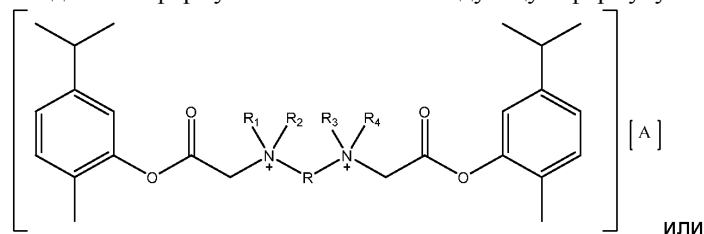
где n принимает значения от 8 до 16, например, 10.

В случае если, например, R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую 10 атомов углерода, R может быть представлен следующей формулой



A может, например, содержать галоидные ионы, такие как хлорид-ионы (Cl^-), бромид-ионы (Br^-), иодид-ионы (I^-) и/или фторид-ионы (F^-). A может, например, содержать ионы других органических и неорганических кислот, такие как сульфат (SO_4^{2-}), карбонат (CO_3^{2-}), гидрокарбонат (HCO_3^-), гидросульфат (HSO_4^-), ацетат-ионы (CH_3COO^-), и/или формиат-ионы ($HCOO^-$). В случае, если R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, то A предпочтительно содержит два галоидных иона, например, два хлорид-иона, и таким образом имеет суммарный заряд -2 . В случае если R представляет собой четвертичный амин, имеющий формулу (Ia) в соответствии с приведенным выше определением, то A предпочтительно содержит два хлорид-иона и один бромид-ион, и таким образом имеет суммарный заряд -3 . R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 каждый независимо может быть выбран из C_{1-4} алкила и H , например, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 каждый может представлять собой метил. R_E может представлять собой хлорид, бромид, йодид или фторид. В случае, если кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом E в положении 2 по отношению к метильной группе, R_E может быть связан с ароматическим кольцом в положении 3, 5 или 6 по отношению к метильной группе. В случае, если кислород сложного эфира связан с ароматической группой E в положении 3 по отношению к метильной группе, R_E может быть связан с ароматическим кольцом в положении 2, 5 или 6 по отношению к метильной группе.

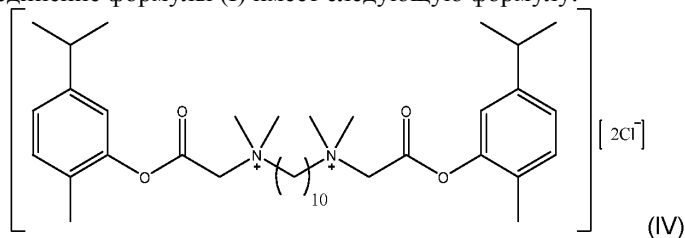
Предпочтительно соединение формулы I выше имеет следующую формулу:



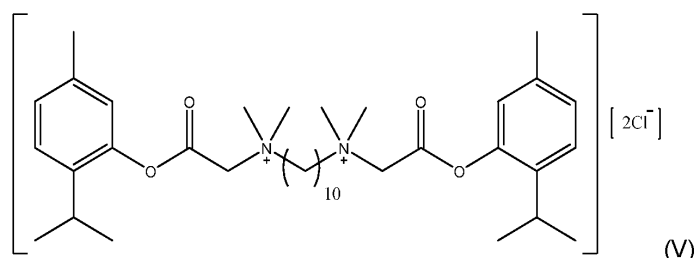
(II)

в которой R, R_1, R_2, R_3, R_4 и A соответствуют определениям, приведенным выше для формулы (I).

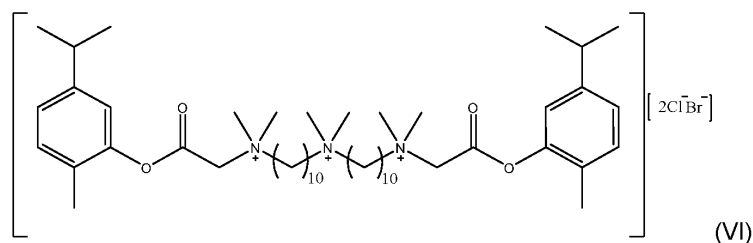
Предпочтительно соединение формулы (I) имеет следующую формулу:



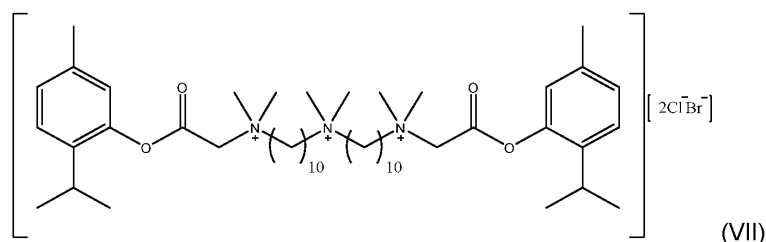
или



или

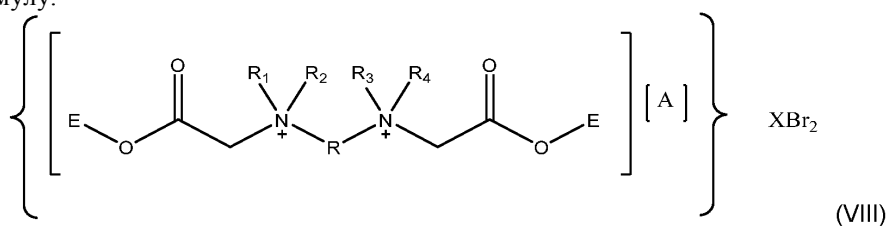


или

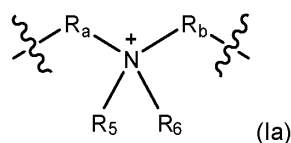


В формуле IV и V подразумевается, что R представляет собой линейную насыщенную алкиленовую цепь, содержащую 10 атомов углерода, и А представляет собой два хлорид-иона. В формуле VI и VII подразумевается, что R представляет собой четвертичный амин, в котором каждый из R_a и R_b представляет собой насыщенную линейную алкиленовую цепь, содержащую 10 атомов углерода, и А представляет собой два хлорид-иона и один бромид-ион. Подразумевается, что в формуле IV и V, каждый R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой метил. Подразумевается, что в формулах VI и VII каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляет собой метил.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение, имеющее следующую формулу:

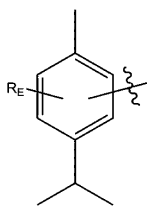


где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и А представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2; или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



где каждый из R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и А представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₁₀алкила и H;

Е имеет следующую формулу



(1b)

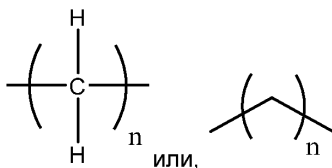
где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой 2 или 3; где R_E представляет собой H или галогенид, и где X представляет собой 2, 3, 4 или 6.

R может, например, представлять собой линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 18 атомов углерода, например, от 8 до 16 атомов углерода, например, от 8 до 14 атомов углерода, например, от 9 до 15 атомов углерода, например, 10 атомов углерода. Предпочтительно R представляет собой линейную насыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, например, 10 атомов углерода.

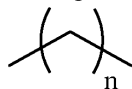
R может представлять собой, например, четвертичный амин в соответствии с формулой (1a), в которой каждый R_a и R_b представляет собой линейную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 18 атомов углерода, например, от 8 до 16 атомов углерода, например, от 8 до 14 атомов углерода, например, от 9 до 15 атомов углерода, например, 10 атомов углерода, каждый R_a и R_b может представлять собой линейную или разветвленную насыщенную алкиленовую цепь, причем указанные цепи содержат разное число атомов углерода или одинаковое число атомов углерода.

Предпочтительно каждый из R_a и R_b представляет собой линейную насыщенную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, например, 10 атомов углерода.

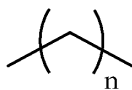
Насыщенная линейная алкиленовая цепь может быть представлена следующей формулой:



где n представляет собой число повторяющихся звеньев, т.е. представляет собой число атомов углерода в линейной алкиленовой цепи. Таким образом, в случае, если R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, то R предпочтительно представляет собой

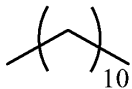


где n принимает значения от 8 до 16, например, 10. В случае, если R представляет собой четвертичный амин, имеющий формулу (1a), представленную выше, то R_a и R_b предпочтительно представляют собой



где n принимает значения от 8 до 16, например, 10.

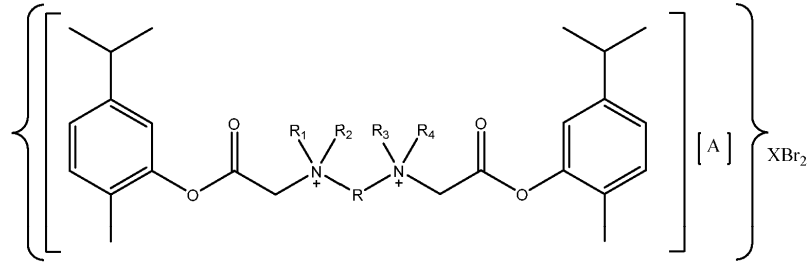
В случае если, например, R представляет собой алкилен, содержащий 10 атомов углерода, R может быть представлен следующей формулой



A может, например, содержать галогидные ионы, такие как хлорид-ионы (Cl⁻), бромид-ионы (Br⁻), иодид-ионы (I⁻) и/или фторид-ионы (F⁻). A может, например, содержать ионы других органических и неорганических кислот, таких как сульфат (SO₄²⁻), карбонат (CO₃²⁻), гидрокарбонат (HCO₃⁻), гидросульфат (HSO₄⁻), ацетат-ионы (CH₃COO⁻) и/или формиат-ионы (HCOO⁻). В случае, если R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, то A предпочтительно содержит два галогидных иона, например, два хлорид-иона, и таким образом имеет суммарный заряд -2. В случае если R представляет собой четвертичный амин, имеющий формулу (1a) в соответствии с приведенным выше определением, то A предпочтительно содержит два хлорид-иона и один бромид-ион, и таким образом имеет суммарный заряд -3. каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо может быть выбран из C₁₋₄-алкила и H, например, каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ может представлять собой метил. R_E может представлять собой хлорид, бромид, йодид или фторид. В случае, если кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом E в положении 2 по отношению к метильной группе, R_E может быть связан с ароматическим кольцом в положении 3, 5 или 6 по отношению к метильной группе. В случае, если кислород сложного

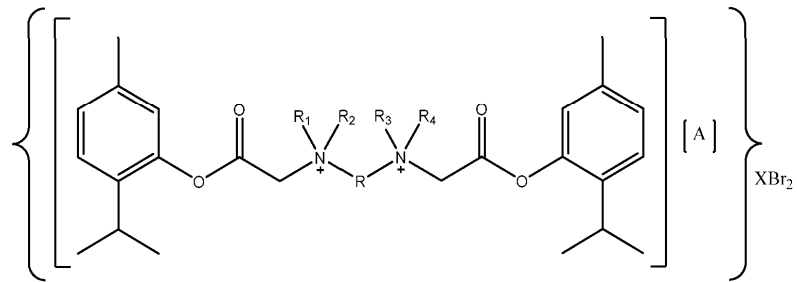
эфира связан с ароматической группой E в положении 3 по отношению к метильной группе, R_E может быть связан с ароматическим кольцом в положении 2, 5 или 6 по отношению к метильной группе.

Предпочтительно соединение формулы (VIII) выше имеет следующую формулу:



(IX)

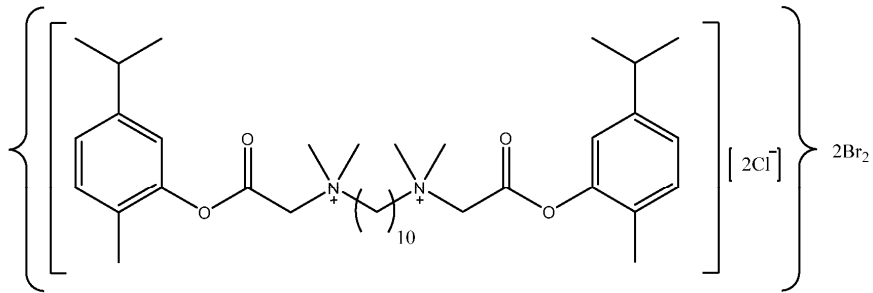
или



(X)

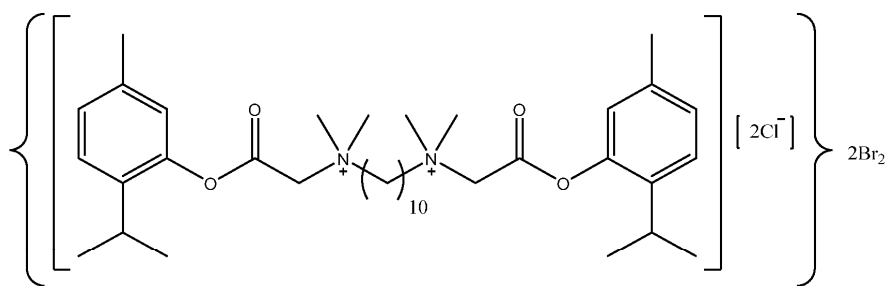
где R, R₁, R₂, R₃, R₄, X и A соответствуют определениям, приведенным выше, для формулы (IX).

Предпочтительно соединение формулы (VIII) имеет следующую формулу:



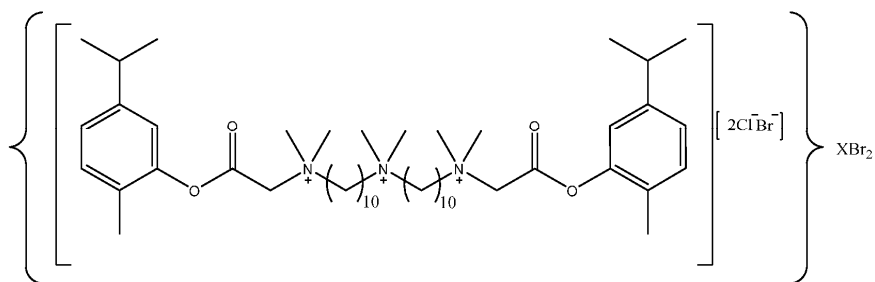
(XI)

или



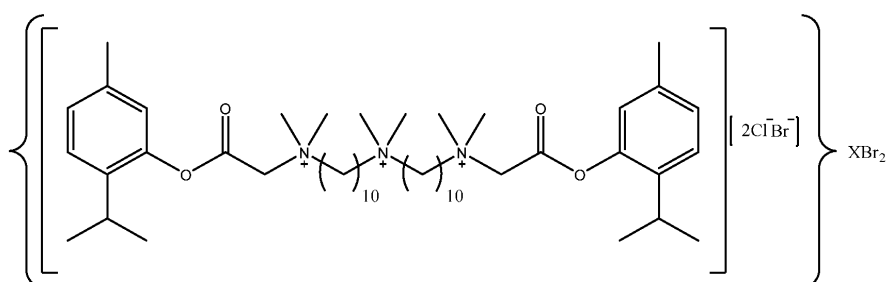
(XII)

или



(XIII)

или



(XIV)

где X составляет 3 или 6.

В формуле (XI) и (XII) подразумевается, что R представляет собой линейную насыщенную алкиленовую цепь, содержащую 10 атомов углерода; и A представляет собой два хлорид-иона.

В формуле (XIII) и (XIV) подразумевается, что R представляет собой четвертичный амин, в котором каждый из R_a и R_b представляет собой насыщенную линейную алкиленовую цепь, содержащую 10 атомов углерода, и A представляет собой два хлорид-иона и один бромид-ион. Подразумевается, что в формулах (XI) и (XII) каждый R₁, R₂, R₃ и R₄ представляет собой метил. Следует понимать, что в формулах (XIII) и (XIV) каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляет собой метил.

Заявитель обнаружил, что указанные выше соединения, представленные формулами I-XIV, проявляют неожиданную антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность. Без привязки к конкретной теории, выдвинута гипотеза, что данные антибактериальная и противогрибковая активности могут быть обусловлены комбинацией групп ароматических тимолов и карвакрола, групп четвертичного амина и длинноцепочечных алкильных групп. Кроме того, образование комплексов соединений согласно формуле I-IV с бромом могут дополнительно усиливать их антибактериальные и противогрибковые свойства.

Заявитель обнаружил, что соединения, представленные формулами I-XIV, проявляют повышенную антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность по сравнению с аналогичными соединениями, в которых кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждой группы E в различных положениях. В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция для применения у людей и/или ветеринарная фармацевтическая композиция), содержащая соединение в соответствии с формулами (I)-(XIV) выше.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме, подходящей для одного или более путей введения: перорального, ректального, парентерального, трансдермального, внутривенного, внутриартериального, внутрикостной инфузии, внутричерепного, интрачереповентрикулярного, интратекального, внутримышечного, подкожного, интравагинального, внутрибрюшинного, эпидурального, внутричерепного, внутрикостной инфузии, интравитреального, трансмукозального, буккального или назального введения.

Фармацевтическая композиция может содержать соединение в соответствии с формулами (I)-(XIV), фармацевтически приемлемый носитель, такой как водный раствор, нетоксичные вспомогательные ве-

щества, включая соли и консерванты, буферы и тому подобное.

Примеры подходящих водных и неводных фармацевтических носителей, разбавителей, растворителей или основ включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и вводимые путем инъекции органические сложные эфиры, такие как этилолеат.

Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают антиадгезивы, связующие вещества, вещества покрытия, красители, разрыхлители, ароматические добавки, глиданты, скользкие вещества, консерванты, сорбенты и подсластители.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут содержать добавки, такие как, но не ограничиваясь ими, консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, поверхностно-активные вещества и диспергирующие агенты. Антибактериальные и противогрибковые агенты могут быть добавлены для предотвращения роста микробов и включают, например, м-крезол, бензиловый спирт, парабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тому подобные. В случае добавления консерванта предпочтительными являются бензиловый спирт, фенол и/или м-крезол; однако, выбор консерванта никаким образом не ограничен данными примерами. Кроме того, может быть желательно добавление изотонических агентов, таких как сахара, натрия хлорид и тому подобных.

Фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения, может быть представлена, например, в форме таблетки, пилюли, форме с покрытием с сахаром, порошка, капсулы, жидкости, геля, сиропа, взвеси, суспензии, крахмальной капсулы (cachet) и тому подобное. Композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, например, липосомы, лактозу, трегалозу, сахарозу, маннитол, ксилитол, кристаллическую целлюлозу, хитозан, кальция карбонат, тальк, оксид титана, диоксид кремния и тому подобное.

Фармацевтическая композиция может быть получена, например, путем объединения соединений согласно настоящему изобретению с твердым вспомогательным веществом, тонкого измельчения смеси (при необходимости) и помещения в капсулу, например, в мягкую герметичную капсулу, состоящую из желатиновой капсулы, желатина и покрытия (например, глицерина или сорбитола) или из композиции капсулы, подходящей для вегетарианцев. В случае мягкой капсулы композиция может быть растворена или суспендирована в подходящей жидкости, такой как жирное масло, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль, вместе со стабилизатором или без него.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение или фармацевтическая композиция в соответствии с приведенным выше определением для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение или фармацевтическая композиция в соответствии с приведенным выше определением для применения в лечении инфекций, вызванных вирусом герпеса, вирусом папилломы человека, бактериальных инфекций и/или грибковых инфекций.

Вирус герпеса может представлять собой один или более из вируса простого герпеса, вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, цитомегаловируса человека, розеолювируса, герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, герпесвирусов животных, таких как вирус псевдобешенства и герпесвируса 1 крупного рогатого скота.

Предпочтительно вирус герпеса представляет собой вирус простого герпеса (например, вирус простого герпеса 1 типа или вирус простого герпеса 2 типа) или цитомегаловирус.

Бактериальные инфекции могут включать инфекции, вызванные грамположительными и/или грамотрицательными бактериями.

Бактериальные инфекции могут быть вызваны, например, бактериями *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и/или *Salmonella enterica*.

Грибковые инфекции могут представлять собой поверхностный микоз, микоз кожи, подкожный микоз и/или системный микоз.

Грибковые инфекции могут быть вызваны, например, *Candida albicans*.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения или фармацевтической композиции в соответствии с приведенным выше определением в получении лекарственного средства для лечения инфекций вируса герпеса, вируса папилломы человека, бактериальных инфекций и/или грибковых инфекций.

Вирус герпеса может представлять собой один или более из вируса простого герпеса, вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, цитомегаловируса человека, розеолювируса, герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, герпесвирусов животных, таких как вирус псевдобешенства и герпесвируса 1 крупного рогатого скота.

Предпочтительно вирус герпеса представляет собой вирус простого герпеса (например, вирус простого герпеса 1 типа или вирус простого герпеса 2 типа) или цитомегаловирус.

Бактериальные инфекции могут включать инфекции, вызванные грамположительными и/или грамотрицательными бактериями.

Бактериальные инфекции могут быть вызваны, например, бактериями *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и/или *Salmonella enterica*.

Грибковые инфекции могут представлять собой поверхностный микоз, микоз кожи, подкожный микоз и/или системный микоз.

Грибковые инфекции могут быть вызваны, например, *Candida albicans*.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения инфекций, вызванных вирусом герпеса, вирусом папилломы человека, бактериальных инфекций и/или грибковых инфекций, включающий этап введения субъекту соединения или фармацевтической композиции, определенных выше.

Вирус герпеса может представлять собой один или более из вируса простого герпеса, вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, цитомегаловируса человека, розеолювируса, герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, герпесвирусов животных, таких как вирус псевдобешенства и герпесвируса 1 крупного рогатого скота.

Предпочтительно вирус герпеса представляет собой вирус простого герпеса (например, вирус простого герпеса 1 типа или вирус простого герпеса 2 типа) или цитомегаловирус.

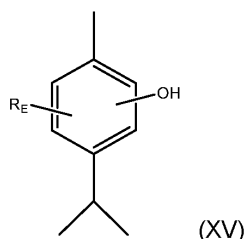
Бактериальные инфекции могут включать инфекции, вызванные грамположительными и/или грамотрицательными бактериями.

Бактериальные инфекции могут быть вызваны, например, бактериями *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и/или *Salmonella enterica*.

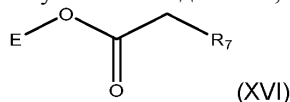
Грибковые инфекции могут представлять собой поверхностный микоз, микоз кожи, подкожный микоз и/или системный микоз.

Грибковые инфекции могут быть вызваны, например, *Candida albicans*.

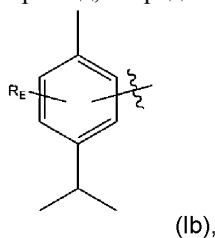
В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения в соответствии с формулой (I), включающий следующие этапы: i) осуществление реакции соединения, имеющего формулу (XV)



где спиртовая группа связана с бензольным кольцом в положении 2 или 3, и где R_E представляет собой H или галогенид, с R_7CH_2COCl с получением соединения, имеющего формулу (XVI):

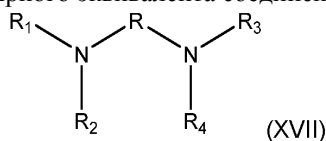


где R_7 представляет собой хлорид или бромид, E представляет собой

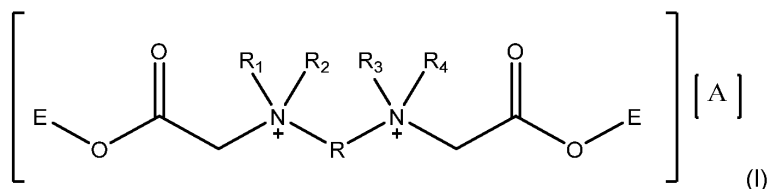


где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом E в положении 2 или 3, и R_E представляет собой H или галогенид; и

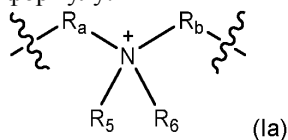
ii) осуществление реакции 1 молярного эквивалента соединения, имеющего формулу (XVII)



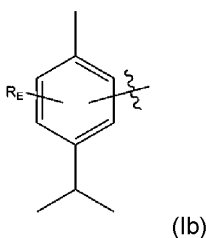
с 2 молярными эквивалентами соединения, имеющего формулу (XVI), с получением соединения, имеющего формулу



где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2; или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; E имеет следующую формулу

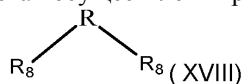


где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой положение 2 или 3, и R_E представляет собой H или галогенид;

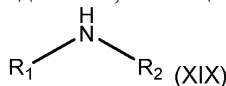
каждый R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-10} алкила и H.

Реакции этапа II можно осуществлять в ацетонитриле в качестве растворителя.

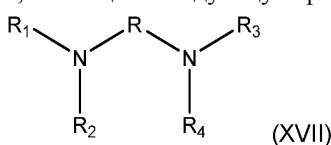
В случае, если R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, способ может включать дополнительный этап осуществления реакции соединения, имеющего формулу



с двумя молярными эквивалентами соединения, имеющего формулу



с получением третичного диамина, имеющего следующую формулу

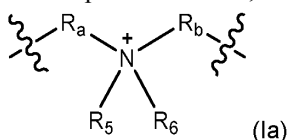


где R_3 и R_4 являются такими же, как R_1 и R_2 , и

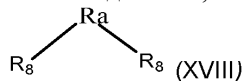
каждый R_1 и R_2 независимо выбран из C_{1-10} алкила и H;

где R_E представляет собой галогенид, например, бромид или хлорид; и R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода.

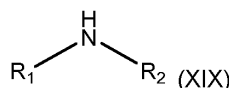
В случае, если R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



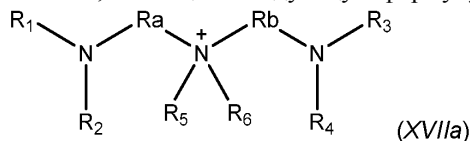
где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и каждый R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-10} алкила и H, способ может включать дополнительный этап осуществления реакции 2 молярных эквивалентов соединения, имеющего формулу



с тремя молярными эквивалентами



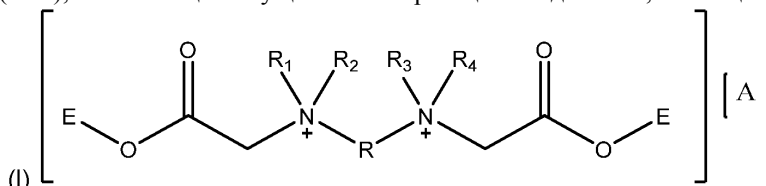
с получением четвертичного амина, имеющего следующую формулу



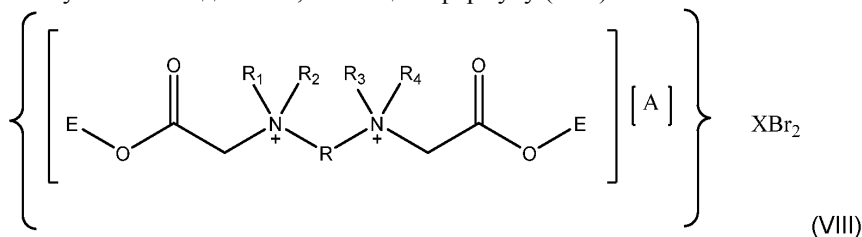
где R_a представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, R_b представляет собой галогенид, например, бром или хлор, R_a и R_b являются одинаковыми и каждый представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 являются одинаковыми и выбраны из C_{1-10} алкила и H. Обе реакции на этапе i могут быть осуществлены при температуре -10°C .

Способ может дополнительно включать один или более этапов разделения и/или экстракции, например, этап разделения может включать колоночную хроматографию, жидкостную хроматографию низкого давления, высокоэффективную жидкостную хроматографию и тому подобное. Этап очистки может включать стандартные процессы очистки, известные в данной области техники, например, фильтрацию, выпаривание, жидкофазную экстракцию, кристаллизацию, адсорбцию, перекристаллизацию, хроматографию, дистилляцию и тому подобное.

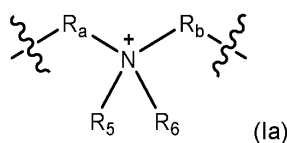
В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения соединения в соответствии с формулой (VIII), включающий осуществление реакции соединения, имеющего формулу (I)



с бромом с получением соединения, имеющего формулу (VIII)

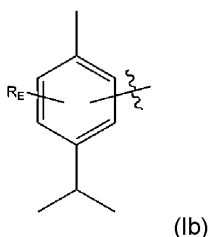


где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2, или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; каждый R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-10} алкилила и H;

E и имеет следующую формулу



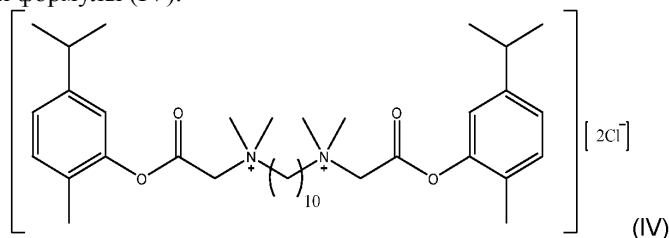
где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой 2 или 3; R_E представляет собой H или галогенид;

и где X равен 2, 4, 3 или 6.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры.

Пример 1

Синтез соединения формулы (IV).



На первом этапе осуществляют реакцию 1,10-дибромдекана с 2 молярными эквивалентами диметиламина с получением 1,10-бис(диметиламино)декана. Реакцию проводят при 4-5°C в подходящем растворителе, таком как бензол, диэтиловый эфир или диметиламин, после чего следует этап экстракции кислотой с последующей обработкой щелочью и экстракцией диэтиловым эфиром. Экстрагированные фракции сушат над сульфатом магния и затем очищают с помощью вакуумной дистилляции. На втором этапе осуществляют реакцию карвакрола (2-метил-5-(1-метилэтил)фенол) с хлорацетилхлоридом. Реакцию проводят при -10°C в течение 1 часа и затем осуществляют перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь затем промывают кислотой с последующей обработкой натрия бикарбонатом, а затем водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и растворитель удаляют под вакуумом.

На третьем этапе осуществляют реакцию 2 молярных эквивалентов соединения, полученного на втором этапе, с одним молярным эквивалентом 1,10-бис(диметиламино)декана с получением соединения формулы (IV). Реакцию на третьем этапе проводят с использованием соответствующего растворителя, такого как ацетонитрил, и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Следует понимать, что в способ также могут быть включены дополнительные этапы очистки и разделения, например, между любыми из указанных выше этапов, а также по завершении способа для очистки конечного соединения, имеющего формулу (IV). Этапы разделения могут включать этапы выполнения колоночной хроматографии, жидкостной хроматографии низкого давления, высокоэффективной жидкостной хроматографии и тому подобное. Этап очистки может включать стандартные процессы очистки, известные в данной области техники, например, фильтрацию, выпаривание, жидкофазную экстракцию, кристаллизацию, адсорбцию, перекристаллизацию, хроматографию, дистилляцию и тому подобное.

Соединение формулы (IV) имеет следующие систематическое название, формулу и молекулярную массу:

Систематическое название: N1,N10-бис(2-(5-изопропил-2-метилфенокси)-2-оксоэтил)-
N1,N1,N10,N10-тетраметилдекан-1,10-диаминийдихлорид

Формула: $C_{38}H_{62}N_2O_4^{+2} 2Cl^-$

Молекулярная масса: 681,81

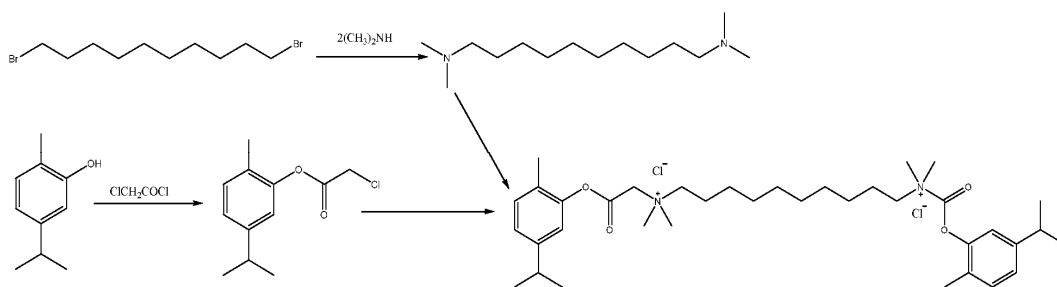
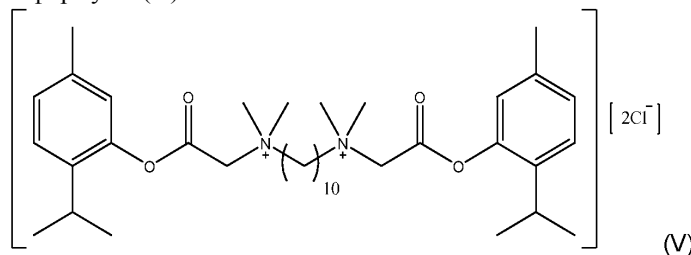


Схема 1

Пример 2

Синтез соединения формулы (V)



На первом этапе осуществляют реакцию 1,10-дибромдекана с 2 молярными эквивалентами диметиламина с получением 1,10-бис(диметиламино)декана. Реакцию проводят при 4-5°C в бензоле в подходящем растворителе, таком как бензол, диэтиловый эфир или диметиламин, после чего следует этап экс-

тракции кислотой с последующей обработкой щелочью и экстракцией диэтиловым эфиром. Экстрагированные фракции сушат над сульфатом магния и затем очищают с помощью вакуумной дистилляции.

На втором этапе осуществляют реакцию тимола (2-изопропил-5-метилфенола) с хлорацетилхлоридом. Реакцию проводят при -10°C в течение 1 часа и затем осуществляют перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь затем промывают кислотой с последующей обработкой натрия бикарбонатом, а затем водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель под вакуумом.

На третьем этапе осуществляют реакцию 2 молярных эквивалентов соединения, полученного на втором этапе, с одним молярным эквивалентом 1,10-бис(диметиламино)декана с получением соединения формулы (V). Реакцию на третьем этапе проводят с использованием соответствующего растворителя, такого как ацетонитрил, и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Следует понимать, что в способ также могут быть включены дополнительные этапы очистки и разделения, например, между любыми из указанных выше этапов, а также по завершении способа для очистки конечного соединения, имеющего формулу (V). Этапы разделения могут включать этапы выполнения колоночной хроматографии, жидкостной хроматографии низкого давления, высокоэффективной жидкостной хроматографии и тому подобное. Этап очистки может включать стандартные процессы очистки, известные в данной области техники, например, фильтрацию, выпаривание, жидкофазную экстракцию, кристаллизацию, адсорбцию, перекристаллизацию, хроматографию, дистилляцию и тому подобное.

Систематическое название: N1,N10-бис(2-(2-изопропил-5-метилфенокси)-2-оксоэтил)-

N1,N1,N10,N10-тетраметилдекан-1,10-диаминийдихлорид

Формула: $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_4^{+2} 2\text{Cl}^-$

Молекулярная масса: 681,81

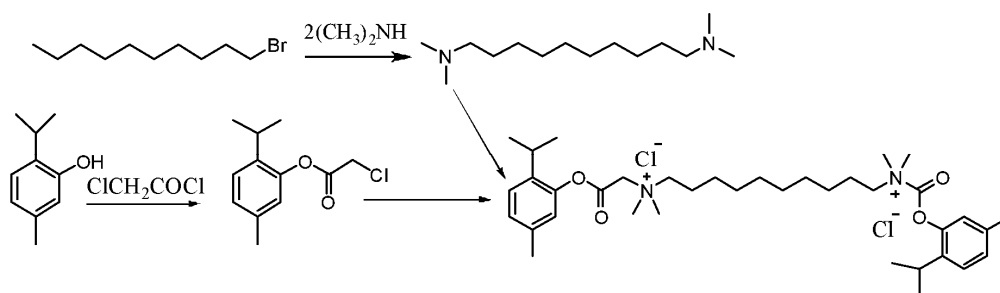
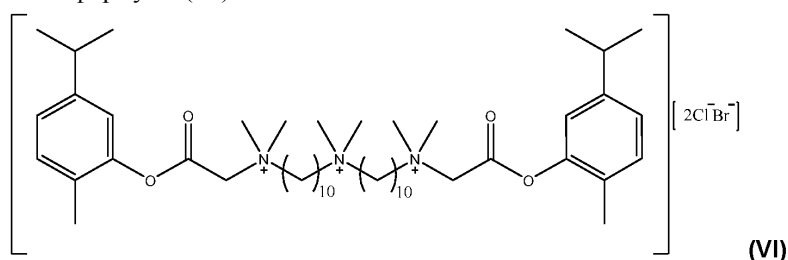


Схема 2

Пример 3

Синтез соединения формулы (VI)



На первом этапе осуществляют реакцию 2 молярных эквивалентов 1,10-дибромдекана с 3 молярными эквивалентами диметиламина. Реакцию проводят при $4-5^{\circ}\text{C}$ в подходящем растворителе, таком как бензол или диэтиловый эфир, после чего следует этап экстракции кислотой с последующей обработкой щелочью и экстракцией диэтиловым эфиром. Экстрагированные фракции сушат над сульфатом магния и затем очищают с помощью вакуумной дистилляции.

На втором этапе осуществляют реакцию карвакрола (2-метил-5-(1-метилэтил)фенола) с хлорацетилхлоридом. Реакцию проводят при -10°C в течение 1 часа и затем осуществляют перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь затем промывают кислотой с последующей обработкой натрия бикарбонатом, а затем водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель под вакуумом.

На третьем этапе осуществляют реакцию одного молярного эквивалента соединения, полученного на этапе 1, с 2 молярными эквивалентами соединения, полученного на этапе 2, с получением соединения формулы (V). Реакцию на третьем этапе проводят с использованием соответствующего растворителя, такого как ацетонитрил, и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч.

Следует понимать, что в способ также могут быть включены дополнительные этапы очистки и разделения, например, между любыми из указанных выше этапов, а также по завершении способа для очистки конечного соединения, имеющего формулу (VI). Этапы разделения могут включать этапы выполне-

ния колоночной хроматографии, жидкостной хроматографии низкого давления, высокоэффективной жидкостной хроматографии и тому подобное. Этап очистки может включать стандартные процессы очистки, известные в данной области техники, например, фильтрацию, выпаривание, жидкофазную экстракцию, кристаллизацию, адсорбцию, перекристаллизацию, хроматографию, дистилляцию и тому подобное.

Систематическое название: N1-(2-(5-изопропил-2-метилфенокси)-2-оксоэтил)-N10-(10-

((2-(5-изопропил-2-метилфенокси)-2-оксоэтил)

диметиламмоний)децил)-N1,N1,N10,N10-тетраметилдекан-1,10-

диаминийбромид-дихлорид

Формула: $C_{50}H_{88}N_3O_4^{+3} Br_2Cl^-$

Молекулярная масса: 946,06

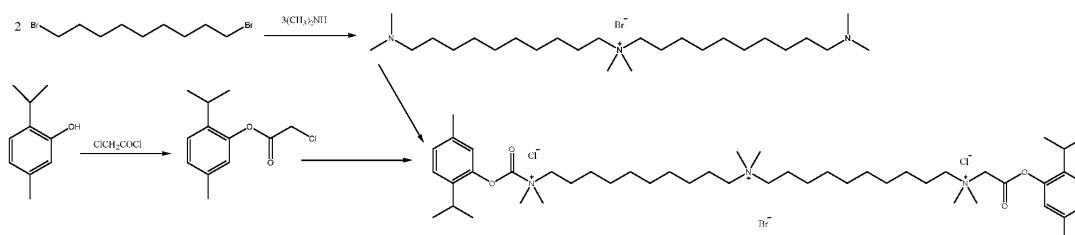
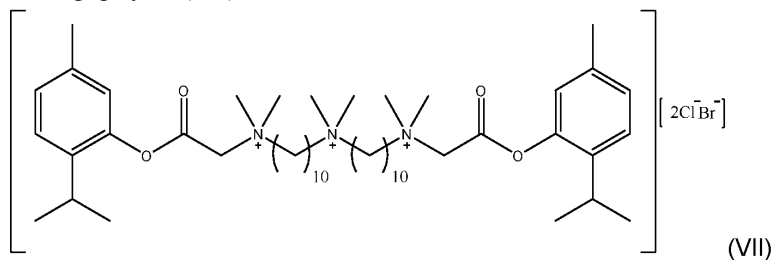


Схема 3

Пример 4

Синтез соединения формулы (VII)



(VII)

На первом этапе осуществляют реакцию 2 молярных эквивалентов 1,10-дибромдекана с 3 молярными эквивалентами диметиламина. Реакцию проводят при 4-5°C в подходящем растворителе, таком как бензол или диэтиловый эфир, после чего следует этап экстракции кислотой с последующей обработкой щелочью и экстракцией диэтиловым эфиром. Экстрагированные фракции сушат над сульфатом магния и затем очищают с помощью вакуумной дистилляции.

На втором этапе осуществляют реакцию тимола (2-изопропил-5-метилфенола) с хлорацетилхлоридом. Реакцию проводят при -10°C в течение 1 часа и затем осуществляют перемешивание при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь затем промывают кислотой с последующей обработкой натрия бикарбонатом, а затем водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель под вакуумом.

На третьем этапе осуществляют реакцию одного молярного эквивалента соединения, полученного на этапе 1, с 2 молярными эквивалентами соединения, полученного на этапе 2, с получением соединения формулы (VII). Реакцию на третьем этапе проводят с использованием соответствующего растворителя, такого как ацетонитрил, и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч.

Следует понимать, что в способ также могут быть включены дополнительные этапы очистки и разделения, например, между любыми из указанных выше этапов, а также по завершении способа для очистки конечного соединения, имеющего формулу (VII). Этапы разделения могут включать этапы выполнения колоночной хроматографии, жидкостной хроматографии низкого давления, высокоэффективной жидкостной хроматографии и тому подобное. Этап очистки может включать стандартные процессы очистки, известные в данной области техники, например, фильтрацию, выпаривание, жидкофазную экстракцию, кристаллизацию, адсорбцию, перекристаллизацию, хроматографию, дистилляцию и тому подобное.

Систематическое название: N1-(2-(2-изопропил-5-метилфенокси)-2-оксоэтил)-N10-(10-

((2-(2-изопропил-5-метилфенокси)-2-оксоэтил)

диметиламмоний)децил)-N1,N1,N10,N10-тетраметилдекан-1,10-

диаминийбромид-дихлорид

Формула: $C_{50}H_{88}N_3O_4^{+3} Br_2Cl^-$

Молекулярная масса: 946,06

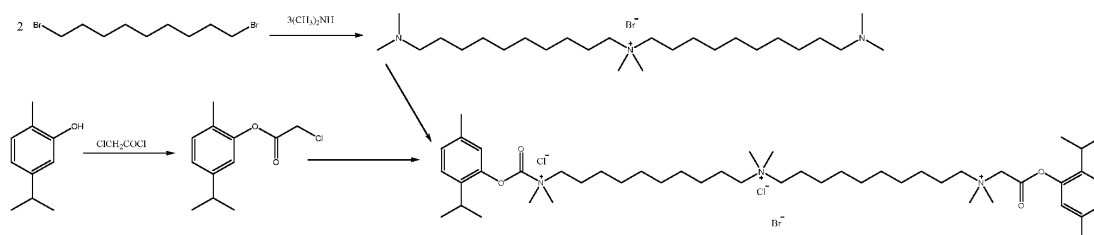


Схема 4

Следует понимать, что для синтеза комплексов с бромом, определенных формулами XI- XIV, соединения формул IV-VII обрабатывают бромом с образованием комплексов формул XI-XIV. Следует понимать, что в этот способ также могут быть включены дополнительные этапы очистки и разделения.

Пример 5

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) методом микроразведения в бульоне

Оборудование:

Стандарт МакФарланда 0,5,
Круглодонные пробирки типа,
Фалькон объемом 5 мл,
Одноразовые петли (1 мкл и 10 мкл),
Наконечники для пипеток (0,5-1000 мкл),
Планшет для культивирования тканей, 96-луночный,
Многоканальные микропипетки (5-50 мкл), (30-300 мкл),
Одноразовые чашки Петри,
Одноразовые резервуары для реагентов.

Среды:

Стерильный физиологический раствор, ТСБ (TSB, триптический соевый бульон), ТСА (TSA, триптический соевый агар), стерильный 0,02% раствор резазурина.

Штаммы бактерий:

Staphylococcus aureus ATCC-6538,
Escherichia coli ATCC-8739.

Методика.

Стандартизация инокулята.

Из чистой культуры, инкубированной в течение ночи, отбирали материал по меньшей мере из 3-4 колоний и полностью суспендировали в пробирках с 2 мл физиологического раствора. Суспензии перемешивали.

Инокуляты стандартизировали в соответствии со шкалой 0,5 МакФарланда (коэффициент разведения 1:10, стерильный физиологический раствор) для получения конечной концентрации $1,5 \times 10^4$ КОЕ/мл. Инокуляты перемешивали. Суспензию использовали для инокуляции в течение 15 мин.

Инокуляция и инкубирование.

Каждый образец растворяли в соответствующем растворителе (вода/96% этанол) до концентрации 5000 мкг/мл. Используя метод серийных разведений, концентрацию исходного раствора довели до 625 мкг/мл для грамотрицательных бактерий и 78 мкг/мл для грамположительных бактерий. Для грибов рабочая концентрация составляла 1250 мкг/мл.

Тесты проводили в 96-луночных планшетах, в каждую лунку которых помещали по 100 мкл стерильного ТСБ

В первую лунку добавляли 100 мкл исходной концентрации образца. Серийные разведения осуществляли путем переноса 100 мкл из каждой предыдущей лунки в последующую (коэффициент разведения 1:1). В каждую лунку добавляли по 20 мкл инокулята. Каждая лунка имела конечный объем 120 мкл.

Рост микроорганизмов, стерильность среды и растворителя контролировали одновременно. Планшеты инкубировали при $37 \pm 1^\circ\text{C}$, в течение 24 ч для бактерий и при $34 \pm 1^\circ\text{C}$, в течение 48 ч для дрожжей. Ингибирование роста бактерий выявляли путем добавления стерильного раствора резазурина (20 мкл, 0,02% мас./об.) и повторной инкубации в течение 3 ч. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), которая определяется как наименьшая концентрация образца, способная ингибировать рост микроорганизмов, определяли по стойкости синей окраски в лунках. Изменение цвета с синего на красный (обусловленное уменьшением количества красителя) указывало на рост бактерий. Для оценки МИК отбирали лунки, в которых не наблюдалось видимого роста, что определяли по отсутствию роста микроорганизмов на планшетах, содержащих ТСБ.

Результаты этих экспериментов приведены в следующих таблицах.

Staphylococcus aureus ATCC 6538, $4,5 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 1

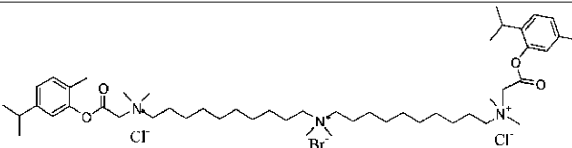
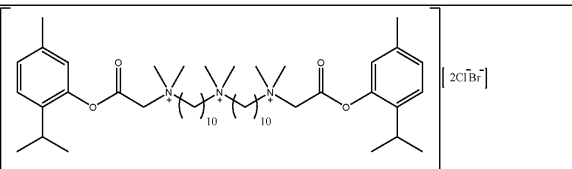
Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 1	1,95
Формула VII	0,98

Escherichia coli ATCC-8739, $6,5 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 2

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 1	7,8
Формула VII	3,9

Таблица 3

Соединение	Структура
Соединение сравнения 1	
Формула VII	

Пример 6

Определение МИК методом микроразведений в бульоне.

Оборудование:

Стандарт МакФарланда 0,5,

Круглодонные пробирки типа Фалькон объемом 5 мл,

Одноразовые петли (1 мкл и 10 мкл),

Наконечники для пипеток (0,5-1000 мкл),

Планшет для культивирования тканей, 96-луночный,

Многоканальные микропипетки (5-50 мкл), (30-300 мкл),

Одноразовые чашки Петри,

Одноразовые резервуары для реагентов.

Среды:

Стерильный физиологический раствор, ТСБ (TSB, триптический соевый бульон), ТСА (TSA, триптический соевый агар), стерильный 0,02% раствор резазурина.

Штаммы бактерий:

Staphylococcus aureus ATCC-6538, *Escherichia coli* ATCC-8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Candida albicans* ATCC-10231, *Candida albicans* NCTC-885-653, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC-9763, *Salmonella enterica* серовар Typhimurium ATCC 14028, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC-2601.

Методика.

Стандартизация инокулята.

Из чистой культуры, инкубированной в течение ночи, отбирали материал по меньшей мере из 3-4 колоний. Материал полностью суспендировали в 2 мл физиологического раствора в пробирках и перемешивали.

Инокуляты стандартизировали в соответствии со шкалой 0,5 МакФарланда (коэффициент разведения 1:10, стерильный физиологический раствор) для получения конечной концентрации $1,5 \times 10^4$ КОЕ/мл. Инокуляты перемешивали. Суспензию использовали для инокуляции в течение 15 мин.

Инокуляция и инкубирование.

Каждый образец растворяли в соответствующем растворителе (вода/96% этанол) до концентрации 5000 мкг/мл. Используя метод серийных разведений, концентрацию исходного раствора доводили до 625 мкг/мл для грамотрицательных бактерий и 78 мкг/мл для грамположительных бактерий. Для грибов рабочая концентрация составляла 1250 мкг/мл.

Тесты проводили в 96-луночных планшетах, в каждую лунку которых помещали по 100 мкл стерильного ТСБ.

В первую лунку добавляли 100 мкл исходной концентрации. Серийные разведения осуществляли путем переноса 100 мкл из каждой предыдущей лунки в последующую (коэффициент разведения 1:1). В каждую лунку добавляли 20 мкл инокулята. Каждая лунка имела конечный объем 120 мкл. Рост микроорганизмов, стерильность среды и растворителя контролировали одновременно. Планшеты инкубировали при $37 \pm 1^\circ\text{C}$, в течение 24 ч для бактерий и при $34 \pm 1^\circ\text{C}$, в течение 48 ч для дрожжей. Ингибирование роста бактерий выявляли путем добавления стерильного раствора резазурина (20 мкл, 0,02 % мас./об.) и повторной инкубации в течение 3 ч.

МИК, которая определяется как наименьшая концентрация образца, способная ингибировать рост микроорганизмов, определяли по стойкости синей окраски в лунках. Изменение цвета с синего на красный (обусловленное уменьшением количества красителя) указывало на рост бактерий. Для оценки МИК отбирали лунки, в которых не наблюдалось видимого роста, что определяли по отсутствию роста микроорганизмов на планшетах, содержащих ТСБ.

Результаты этих экспериментов приведены в следующих таблицах.

Escherichia coli ATCC-8739 $1,7 \times 10^4$ КОЕ/мл.

Таблица 4

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула V	3,9
Формула IV	3,9
Ванкомицин	78

Salmonella enterica, серовар Typhimurium ATCC 14028 $1,3 \times 10^4$ КОЕ/мл

Таблица 5

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула IV	3,9
Ванкомицин	78

Escherichia coli ATCC-8739, $6,6 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 6

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула V	3,9

Pseudomonas aeruginosa ATCC-9027, $1,9 \times 10^4$ КОЕ/мл

Таблица 7

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула V	3,9

Escherichia coli ATCC-8739, $4,1 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 8

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	3,9
Формула V	1,95
Формула IV	1,95

Pseudomonas aeruginosa ATCC-9027, $4,7 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 9

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	1,95
Формула IV	0,98

Таблица 10

	МИК / мкг/мл		
	Сравнительное соединение 2	Формула V	Формула IV
Ш ATCC 10231	15,6	3,9-7,8	3,9-7,8

Таблица 11

	Сравнительное соединение 2	Формула V
<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653	15,6	3,9-7,8

Staphylococcus aureus ATCC 6538, $4,5 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 12

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	1,95
Формула V	0,98

Escherichia coli ATCC-8739, $6,5 \times 10^3$ КОЕ/мл

Таблица 13

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула V	3,9
Соединение сравнения 3	7,8
Формула XI	3,9

Salmonella enterica, серовар Typhimurium ATCC 14028 (условия log 4)

Таблица 14

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула IV	3,9

Escherichia coli ATCC-8739 (условия log 4)

Таблица 15

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула V	3,9
Формула IV	3,9

Pseudomonas aeruginosa ATCC-9027 (условия log 4)

Таблица 16

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 3	7,8
Формула XI	3,9

Были исследованы средние значения МИК для различных изомеров (мкг/мл) против различных грибковых штаммов, которые представляли собой клинические изоляты, устойчивые или чувствительные к флуконазолу и вориконазолу (резистентность показана для более чем 20 поколений грибов, культивируемых в присутствии флуконазола или вориконазола).

Значения МИК для вориконазола и флуконазола в отношении всех исследованных штаммов составляли 255 мкг/мл и 511 мкг/мл соответственно.

Candida albicans ATCC-10231, устойчивый к вориконазолу (20 поколений)

Таблица 17

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	7,8
Формула V	3,9

Candida albicans ATCC-10231, устойчивый к флуконазолу (20 г)

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	15,6
Формула V	7,8

Candida albicans NTCT- 885-653, устойчивый к вориконазолу (20 поколений)

Таблица 18

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	1,95
Формула V	0,98

Saccharomyces cerevisiae ATCC-9763, устойчивый к вориконазолу (20 поколений)

Таблица 19

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	3,9
Формула IV	0,98

Saccharomyces cerevisiae ATCC-2601, устойчивый к вориконазолу (20 поколений)

Таблица 20

Соединение	МИК / мкг/мл
Соединение сравнения 2	1,95
Формула IV	0,98
Формула V	0,98

Пример 7

Противовирусная активность.

Клетки MRC5 высевали в 96-луночные планшеты при плотности 20000 клеток/лунку и культивировали при 37°C при 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день в лунки добавляли среду, содержащую серийно разведенные соединения, и вирус. Полученные культуры инкубировали при 37°C и менее 5% CO₂. Через четыре дня после инфицирования пополняли среду. Через семь дней после инфицирования интенсивность флуоресценции определяли с использованием Acumen Cellista. Противовирусную активность соединений рассчитывали на основании ингибирования экспрессии GFP при каждой концентрации, нормированному по клеточному контролю. Цитотоксичность соединений оценивали в тех же условиях, но без инфицирования вирусом, параллельно.

Жизнеспособность клеток измеряли с использованием набора для подсчета клеток ССК8 в соответствии с руководством производителя.

Противовирусную активность и цитотоксичность соединений выражали как % ингибирования и % жизнеспособности, соответственно, и рассчитывали по приведенным ниже формулам:

Ингибирование (%) = $100 - (\text{необработанные данные CPD} - \text{среднее значение CC}) / (\text{среднее значение VC} - \text{среднее значение CC}) \times 100$,

Жизнеспособность (%) = $(\text{необработанные данные CPD} - \text{среднее значение MC}) / (\text{среднее значение CC} - \text{среднее значение MC}) \times 100$.

Необработанные данные CPD указывают значения в лунках, обработанных соединением; среднее значение VC, среднее значение CC и среднее значение MC указывают средние значения лунок с вирусным контролем, клеточным контролем и контролем среды, соответственно.

Значения EC50 и CC50 рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Таблица 21

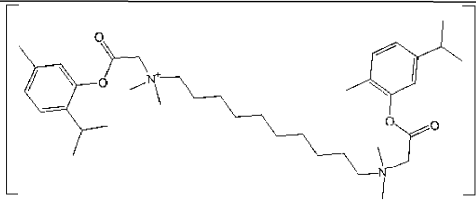
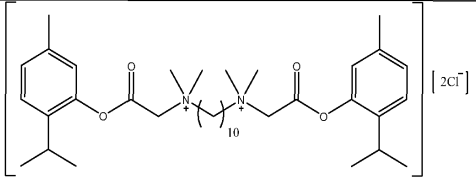
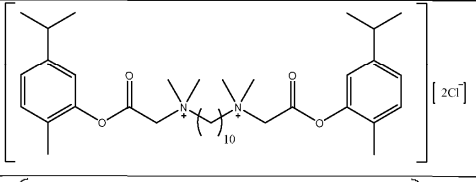
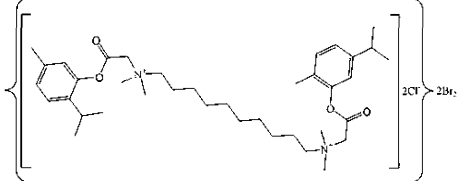
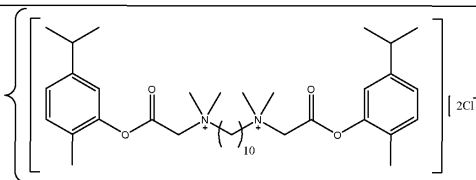
Вирус	Линия клеток	Продолжительность обработки соединением	Реагент для обнаружения
US3-6-EGFP-HCMV-AD169	MRC5	7/Флюорометрия	GFP, ССК8

Результаты экспериментов приведены ниже в табл. 22.

Таблица 22

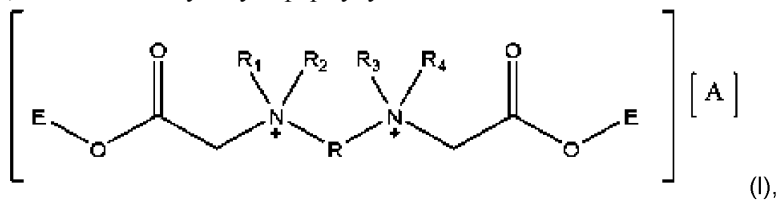
Соединение	EC ₅₀ (мкг/мл)	CC ₅₀ (мкг/мл)	SI (CC ₅₀ /EC ₅₀)
Соединение сравнения 2	41,47	>120,00	>2,89
Формула IV	32,75	>120,00	>3,66
Соединение сравнения 3	18,94	23,45	1,24
Формула XI	15,76	32,92	2,09

Таблица 23

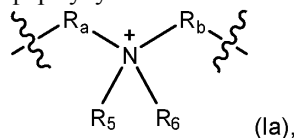
Соединение	Структура
Соединение сравнения 2	
Формула V	
Формула IV	
Соединение сравнения 3	
Формула XI	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее следующую формулу:

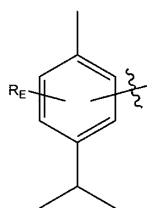


где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2, или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; каждый R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-10} алкила и H;

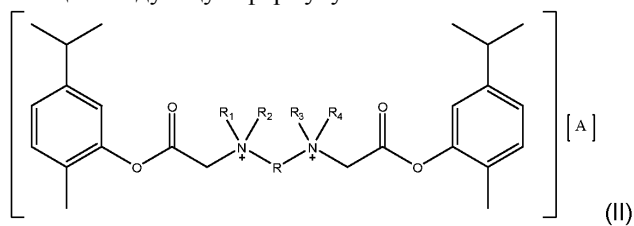
E имеет следующую формулу



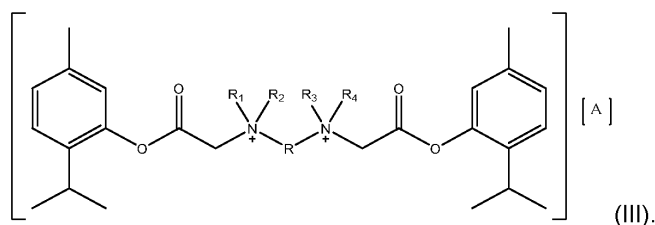
(Ib)

где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой положение 2 или 3; и где R_E представляет собой H или галогенид.

2. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу:



или



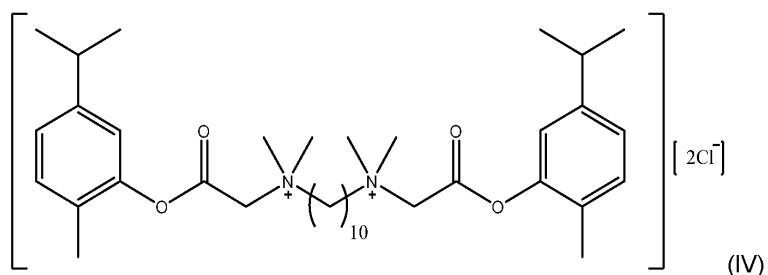
3. Соединение по п.1, в котором R представляет собой насыщенную линейную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, предпочтительно 10 атомов углерода.

4. Соединение по п.1, в котором каждый из R_a и R_b представляет собой насыщенную линейную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, предпочтительно 10 атомов углерода.

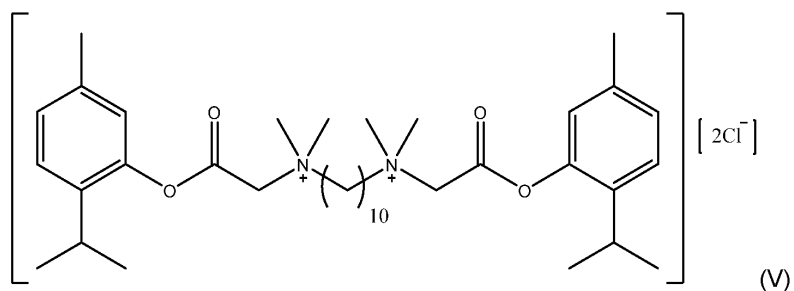
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором указанные один или более анионов выбраны из хлорид-анионов и бромид-анионов.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ представляет собой метил.

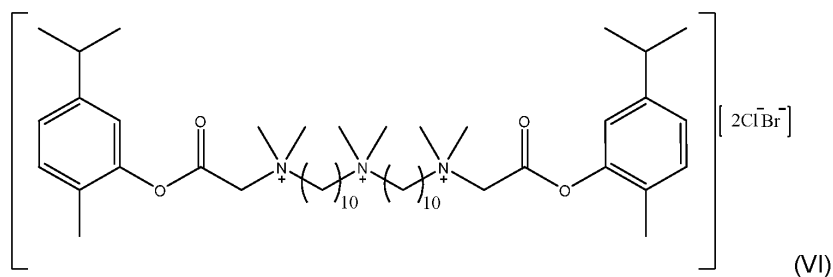
7. Соединение по п.1, имеющее следующие формулы:



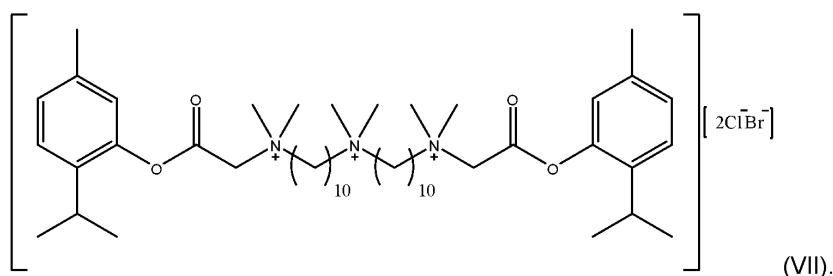
или



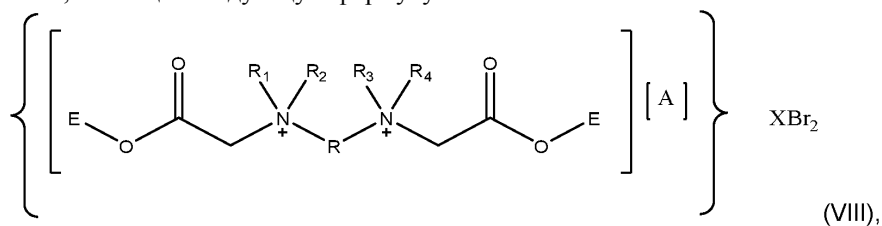
или



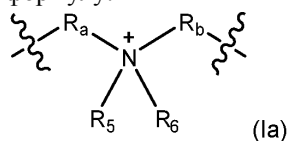
или



8. Соединение, имеющее следующую формулу:

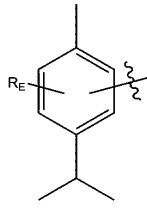


где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2, или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₁₀алкилила и H;

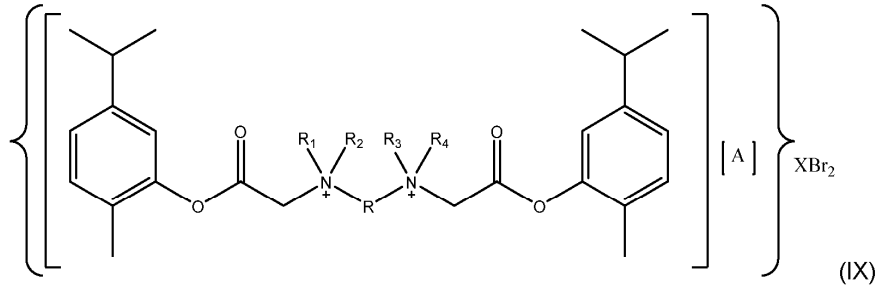
E имеет следующую формулу



(1b)

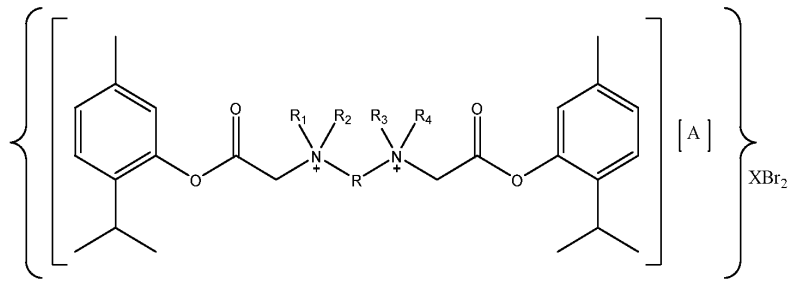
где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой 2 или 3; где R_E представляет собой H или галогенид, и где X представляет собой 2, 3, 4 или 6.

9. Соединение по п.8, имеющее следующую формулу:



(IX)

или



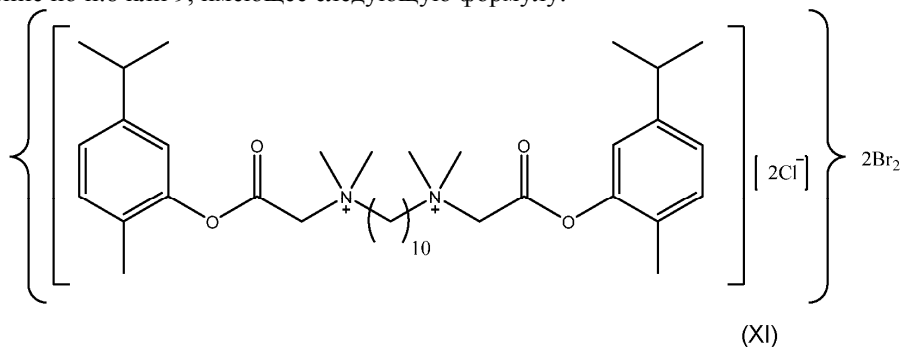
(X).

10. Соединение по п.8 или 9, в котором R представляет собой насыщенную линейную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, предпочтительно 10 атомов углерода.

11. Соединение по п.8 или 9, в котором каждый R_a и R_b представляет собой насыщенную линейную алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 16 атомов углерода, предпочтительно 10 атомов углерода.

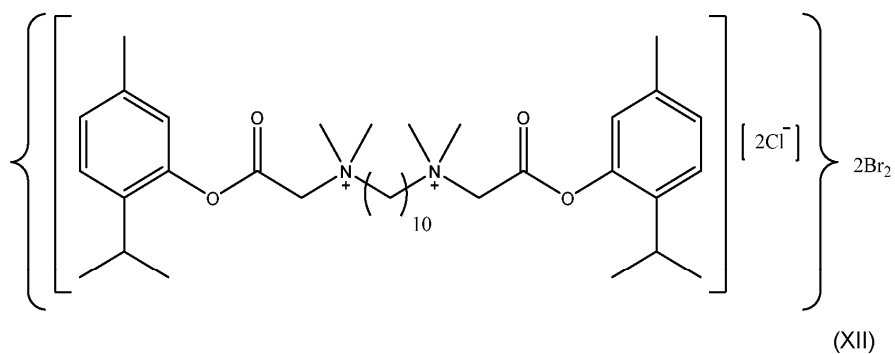
12. Соединение по любому из пп.8-11, в котором указанные один или более анионов выбраны из хлорид-анионов и бромид-анионов.

13. Соединение по п.8 или 9, имеющее следующую формулу:

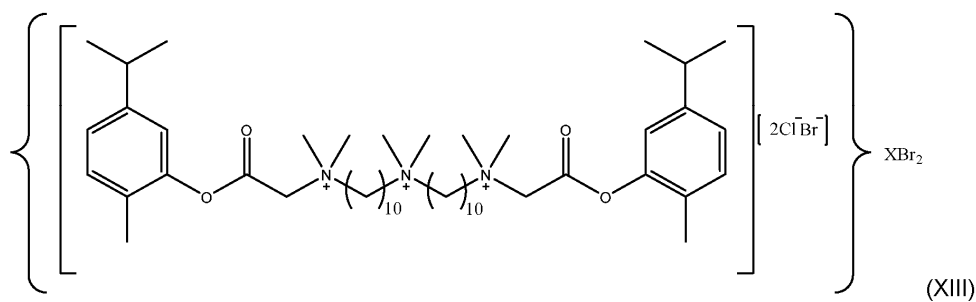


(XI)

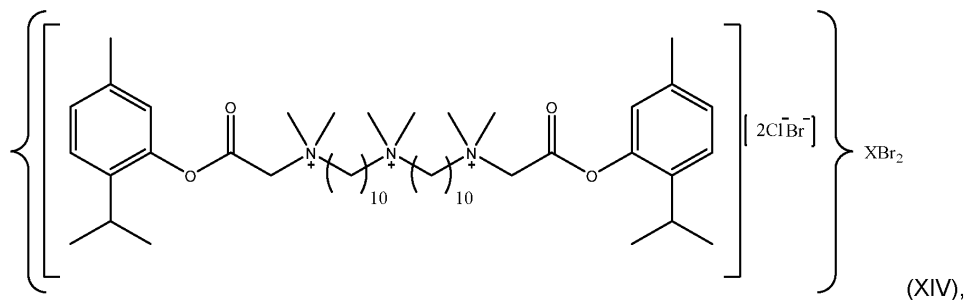
или



или



или



где X составляет 3 или 6.

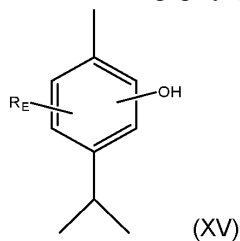
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения грибковых инфекций и/или бактериальных инфекций.

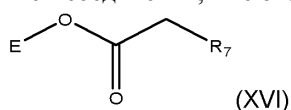
16. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения вируса герпеса и/или вируса папилломы человека.

17. Способ получения соединения по п.1, включающий:

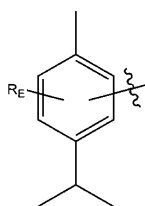
i) осуществление реакции соединения, имеющего формулу (XV)



где спиртовая группа связана с бензольным кольцом в положении 2 или 3, и R_E представляет собой H или галогенид, с R_7CH_2COCl с получением соединения, имеющего формулу (XVI):



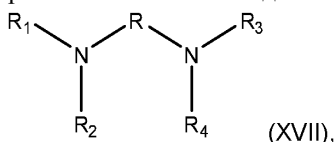
где R_7 представляет собой хлор или бром, E представляет собой



(Ib)

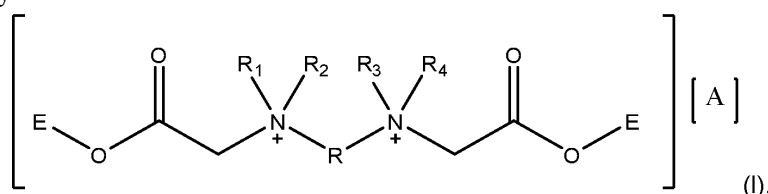
где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом E в положении 2 или 3, и где R_E представляет собой H или галогенид; и

ii) осуществление реакции 1 молярного эквивалента соединения, имеющего формулу (XVII)



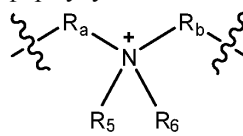
(XVII),

с 2 молярными эквивалентами соединения, имеющего формулу (XVI), с получением соединения, имеющего формулу



(I),

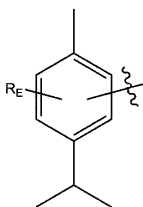
где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2; или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



(Ia),

где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3;

E имеет следующую формулу

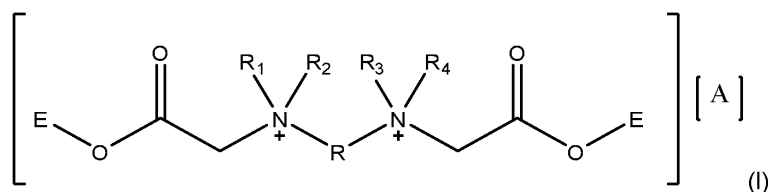


(Ib)

где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой положение 2 или 3; и где R_E представляет собой H или галогенид; каждый R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из C₁₋₁₀алкила и H.

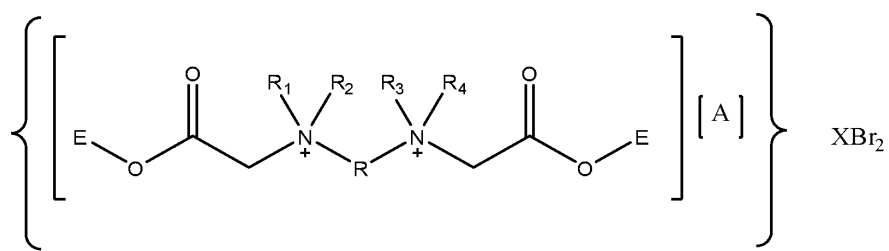
18. Способ по п.17, в котором реакции на этапе II проводят в ацетонитриле в качестве растворителя.

19. Способ получения соединения по п.8, включающий осуществление реакции соединения, имеющего формулу (I)

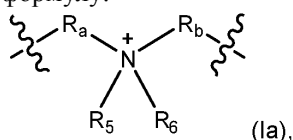


(I)

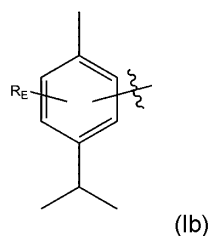
с бромом с получением соединения, имеющего формулу (VIII)



где R представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -2, или R представляет собой четвертичный амин, имеющий следующую формулу:



где каждый R_a и R_b представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 8 до 20 атомов углерода, и A представляет собой один или более анионов, имеющих суммарный заряд -3; каждый R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из C_{1-10} алкила и H; E имеет следующую формулу



где кислород сложного эфира связан с ароматическим кольцом каждого E в одном и том же положении, причем указанное положение представляет собой 2 или 3; где R_E представляет собой H или галогенид, и где X представляет собой 2, 3, 4 или 6.

