

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 99999A

(51) C07K 7/56

A61K 38/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 99999 (22) Заявено на 13.09.1995 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 32847 (32) 16.03.1993 (33) US</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 4 30.04.1996 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): MERCK SHARP & DOHME CORP. , . , 07065 RAHWAY , 126 EAST LINCOLN AVENUE NEW JERSEY (US) ; (72) Изобретател(и): BALKOVEC , JAMES M . , N.PLAINFIELD,NJ (US) ; BOUFFARD , FRANCES A . , SCOTCH PLAINS,NJ (US) ; BLACK , REGINA M . , CRANFORD,NJ (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Красимира Дамянова Цоцова , 1113 София , ул."Ген. Щерю Атанасов" 5</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ US94/0 / 2580 , 10.03.1994 (87) № и дата на PCT публикация: 94/216 / 77 , 29.09.1994</p>
--	--

(54) АЗАЦИКЛОХЕКСАПЕПТИДИ

(57) Съединенията проявяват превъзходни антибиотични свойства. Те имат обща формула в която заместителите имат посочените в описанието значения. Изобретението се отнася и до методи за получаване на посочените съединения.

14 претенции , 0

BG 99999A

130995

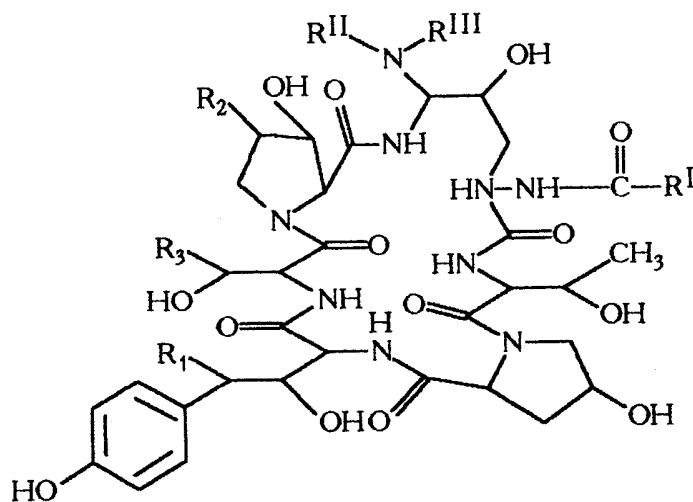
99999/80

A-437/95-PC

АЗАЦИКЛОХЕКСАПЕПТИДИ

Настоящото изобретение се отнася до азациклохексапептиди и до метод за тяхното получаване.

Азациклохексапептидите съгласно настоящото изобретение, съединения с формула I (Послед.идент.№ 1-15) се характеризират с това, че имат циклохексапептиден пръстен при 5-ия въглероден атом на 4-хидроксиорнитиновия компонент (тук по-надолу означаван "C-5-орн") и могат да се представят със следната формула



(I)

В която

R_1 е H или OH,

R_2 е H, CH_3 или OH,

R_3 е H, CH_3 , CH_2CN , $CH_2CH_2NH_2$ или CH_2CONH_2 ,

R^I е C_9-C_{21} - алкил, C_9-C_{21} - алкенил, C_1-C_{10} -

алкоксифенил или C_1-C_{10} - алкоксинафтил,

R^{II} е H, C_1-C_4 - алкил, C_3-C_4 - алкенил, $(CH_2)_{2-4}OH$,

$(CH_2)_{2-4}R^{IV}R^V$, $CO(CH_2)_{1-4}NH_2$,

R^{III} е H, C_1-C_4 - алкил, C_3-C_4 - алкенил, $(CH_2)_{2-4}OH$,

$(CH_2)_{2-4}NR^{IV}R^V$ или

R^{II} и R^{III} взети заедно означават $-(CH_2)_4$, $-(CH_2)_5$,
 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ - или $(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2$ -

R^{IV} е H или C_1-C_4 - алкил,

R^V е H или C_1-C_4 - алкил и

техни присъединителни с киселина соли.

Когато се използва означението "алкил", "алкенил" или "алкокси", то включва радикали с разклонена или права верига.

Съединенията съгласно настоящото изобретение общо се получават като смес от стереоизомерни форми, в която обикновено доминира едната форма. Условиата могат да се нагласят така, че обикновен специалист в областта да получи главно единия желан изомер. Съединенията с предпочитана стереоизомерна форма, означена тук като "нормална" форма, могат да се видят в примерите с пунктирана линия под равнината при "C-5-орн" позиция. Означението "епи" се използва за тези съединения, при които групата при "C-5-орн" позиция е над равнината.

Фармацевтичноприемливите соли подходящи като

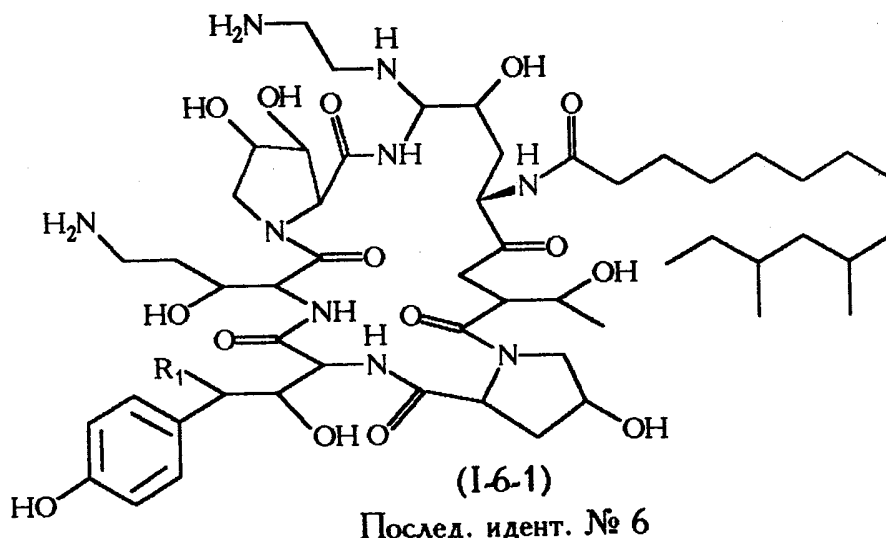
присъединителни с киселина соли са тези получени с киселини като солна, бромоводородна, фосфорна, сярна, малеинова, лимонена, оцетна, винена, янтарна, оксалова, ябълчна, глютаминова и подобни и включват и други киселини свързани с фармацевтичноприемливите соли изброени в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977).

Съответните ядра за азапроизводните съгласно настоящото изобретение (Съединение с формула I) и идентифицираната последователност за тези съединения може да се види в следващата таблица. Тъй като пептидните ядра могат да бъдат същите без оглед на заместителя R^I , R^{II} или R^{III} и тъй като идентификационният номер на последователността се определя за ядрените варианти, амините и солите имат същите идентификационни последователности.

Аза съед.	R_1	R_2	R_3	Послед. идент. №
I-1	H	H	CH_2CONH_2	1
I-2	H	H	CH_2CN	2
I-3	H	H	$CH_2CH_2NH_2$	3
I-4	OH	H	CH_2CONH_2	4
I-5	OH	H	CH_2CN	5
I-6	OH	H	$CH_2CH_2NH_2$	6
I-7	OH	CH_3	CH_2CONH_2	7
I-8	OH	CH_3	CH_2CN	8
I-9	OH	CH_3	$CH_2CH_2NH_2$	9
I-10	OH	CH_3	CH_3	10
I-11	OH	CH_3	H	11

I-12	ОН	ОН	CH ₂ CONH ₂	12
I-13	ОН	ОН	CH ₂ CN	13
I-14	ОН	ОН	CH ₂ CH ₂ NH ₂	14
I-15	Н	CH ₃	CH ₃	15

Едно от съединенията, което е особено изявено за контрол на микотични инфекции е съединението идентифицирно като съединение I-6, където R^{II} е Н, R^{III} е CH₂CH₂NH₂ и R^I е 9,11-диметилтридецил (DMTD) и което конкретно може да се назове съединение I-6-1 (Послед.идент. №6).



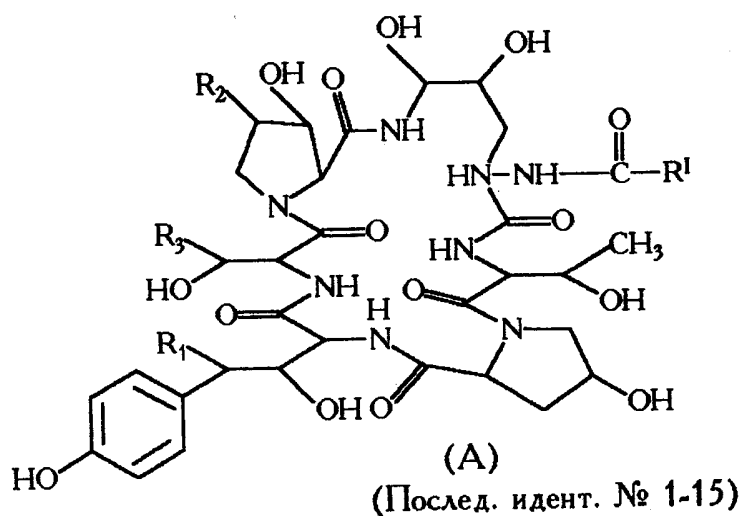
В горното означение I-6-1 се отнася до първото съединение, в което подреждането на ядрата е I-6. Тъй като при всички съединения от настоящото изобретение заместителят при "С-5-орн" е азот, заместителите при този азот могат да варират и всички съединения, които имат същите R₁, R₂ и R₃ могат да бъдат Послед.идент.№6.

Съединенията са разтворими в нисши алкохоли и полярни апротни разтворители като диметилформаид (ДМФ),

диметилсулфоксид (ДМСО) и пиридин. Те са неразтворими в разтворители като диетилов етер и ацетонитрил.

Съединенията съгласно настоящото изобретение са полезни като антибиотици, по-специално като противогъбно средство или като антипротозойно средство. Противогъбните средства са полезни за контрол както на филаментозни fungi, така и за дрожди. Те по-специално са приспособими за прилагане за лечение на микотични инфекции у млекопитаещи, по-специално такива причинени от *Candida species* като *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. pseudotropicalis*, *Cryptococcus* видове като *C. neoformans* и *Aspergillus* видове като *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*. Те също така са полезни за лечение и/или предпазване от *Pneumocystis carinii* pneumonia, към когото имунокомпромисните пациенти са особено чувствителни както е описано тук по-долу.

Съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се получат от циклопептиди с формула



посредством редица взаимодействия, при които кислородният

атом при "С-5-орн" (което може да се означае още като хемиаминална позиция) в крайна сметка се замества с азот. Изходните продукти могат да бъдат природни продукти или модифицирани природни продукти както са описани по-долу. Когато R_1 е водород вместо хидроксил, азасъединенията могат да се получат посредством алтернативна серия реакции. Методът приложим за получаване на съединенията, където R_1 е или Н или ОН е описан най-напред.

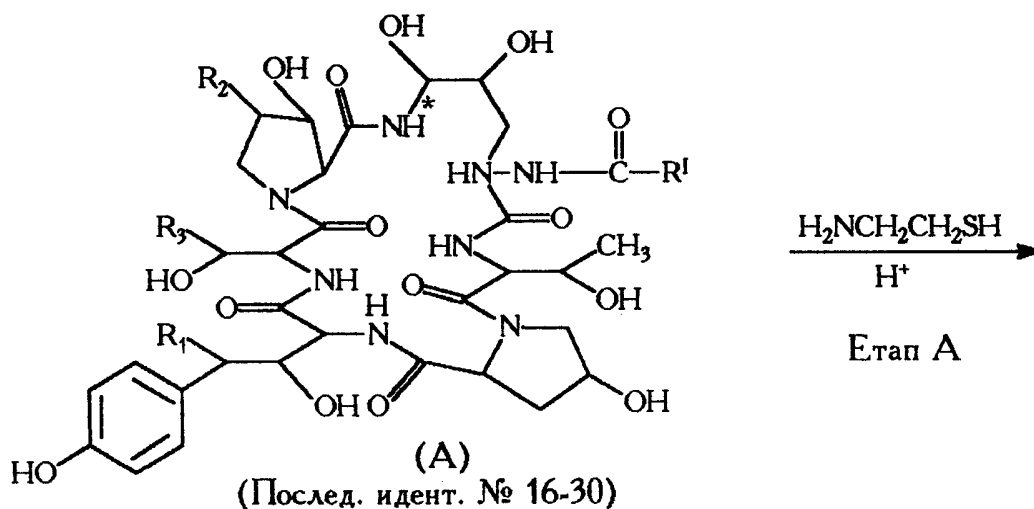
Идентифицираните последователности на изходните продукти се виждат от следващата таблица:

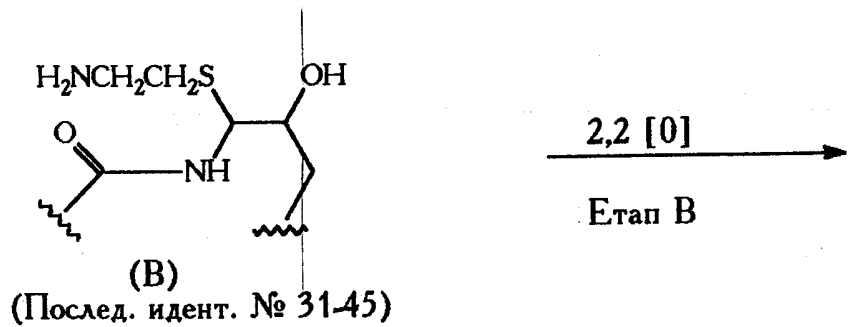
Съединение	R_1	R_2	R_3	Идент. послед. на изходния продукт
A-1	H	H	CH_2CONH_2	16
A-2	H	H	CH_2CN	17
A-3	H	H	$CH_2CH_2NH_2$	18
A-4	ОН	H	CH_2CONH_2	19
A-5	ОН	H	CH_2CN	20
A-6	ОН	H	$CH_2CH_2NH_2$	21
A-7	ОН	CH_3	CH_2CONH_2	22
A-8	ОН	CH_3	CH_2CN	23
A-9	ОН	CH_3	$CH_2CH_2NH_2$	24
A-10	ОН	CH_3	CH_3	25
A-11	ОН	CH_3	H	26
A-12	ОН	ОН	CH_2CONH_2	27
A-13	ОН	ОН	CH_2CN	28
A-14	ОН	ОН	$CH_2CH_2NH_2$	29
A-15	H	CH_3	CH_3	30

Съединенията А-4 и А-7 са идентифицирани в литературата като (J. Antibiotics 45, 1855-60 Dec.1992) пнеумокандин В₀ и пнеумокандин А₀, когато R^I = DMTD.

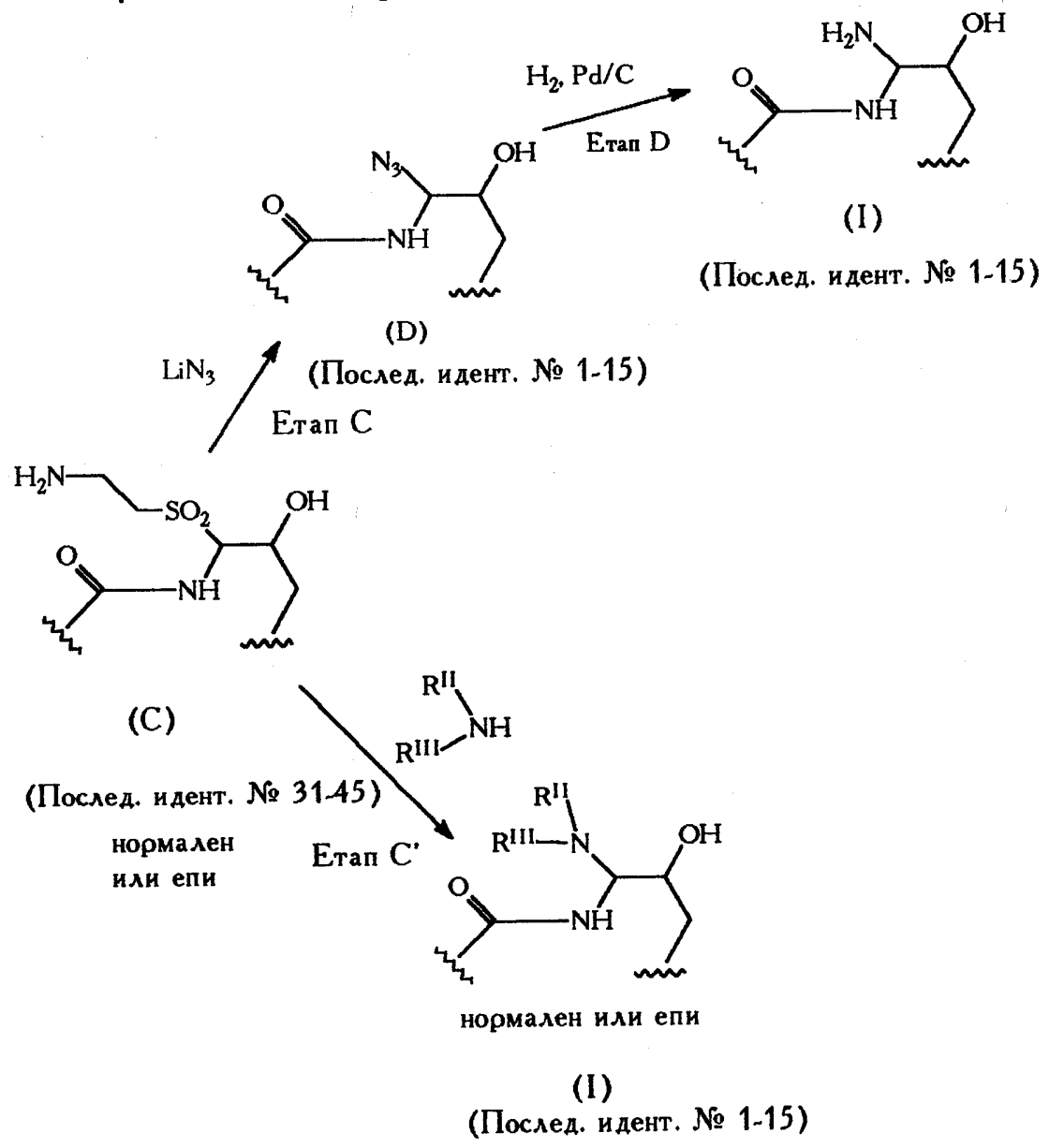
Когато в съединение А-1 R¹ и R² представляват един от двата варианта и R₃ е -H, CH₃ или -CH₂CONH₂ (Послед.идент. №16, 19, 22, 25-27 и 30), те могат директно да се използват в първия метод. Когато R₃ е -CH₂CN или -CH₂CH₂NH₂, групата -CH₂CONH₂ може първо да се превърне в -CH₂CN или -CH₂CH₂NH₂ както е описано по-долу и всички модифицирани съединения (Послед.идент.№17-18, 20-21, 23-24, 28-29) да се използват при първия метод, или алтернативно, съединението, в което R₃ е -CH₂CONH₂ може да се използва за получаване на съединение с N при хемиаминалната позиция и групата -CH₂CONH₂ в получения краен продукт се превръща в групата -CH₂CN или -CH₂CH₂NH₂.

Първо, когато R₁, R₂ и R₃ в изходния продукт са същите както и в крайния продукт, може да се използва следната последователност:





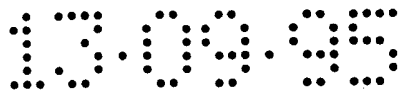
* Позицията на "С-5-орн" или хемиаминалната позиция



В етап А, изходният продукт съединение А (Послед.идент.№ 16-30), алкилтиолът или арилатиолът и киселината взаимодействуват в апротен разтворител при безводни условия за време достатъчно да се осъществи взаимодействието като се получава съединение В (Послед.идент.№ 31-45), представени в следващата таблица. Намерено е, че за този етап е полезен амиоетилтиолът.

Съединение	R ₁	R ₂	R ₃	Идент.послед. на серния междинен продукт
В-1	H	H	CH ₂ CONH ₂	31
В-2	H	H	CH ₂ CN	32
В-3	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	33
В-4	ОН	H	CH ₂ CONH ₂	34
В-5	ОН	H	CH ₂ CN	35
В-6	ОН	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	36
В-7	ОН	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	37
В-8	ОН	CH ₃	CH ₂ CN	38
В-9	ОН	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	39
В-10	ОН	CH ₃	CH ₃	40
В-11	ОН	CH ₃	H	41
В-12	ОН	ОН	CH ₂ CONH ₂	42
В-13	ОН	ОН	CH ₂ CN	43
В-14	ОН	ОН	CH ₂ CH ₂ NH ₂	44
В-15	H	CH ₃	CH ₃	45

За етап А подходящи киселини са силни органични киселини и минерални киселини. Примери за силни органични



киселини са камфорсулфоновата киселина, р-толуенсулфо-
новата киселина и метансулфоновата киселина. Минералните
киселини са солна киселина и бромоводородна киселина.
Камфорсулфоновата киселина е за предпочитане.

Подходящи разтворители са диметилформамид,
диметилсулфоксид, 1-метил-2-пиролидинон и
хексаметилфосфорен триамид. Предпочитат се
диметилформамид или диметилсулфоксид.

Взаимодействието най-общо се провежда при стайна
температура в продължение на 1 до около 10 дни.

При провеждането на взаимодействието,
циклохексапептидът, тиолът и киселината се разбъркват
заедно в подходящ разтворител докато взаимодействието
завърши. След това реакционната смес се разрежда с вода и
се провежда флаш хроматография на смола като се използва
10 до 40% ацетонитрил/вода съдържаща 0,1% трифлуороцетна
киселина като елуент. Фракциите съдържащи чистия продукт
могат да се концентрират и лиофилизират и лиофилизираният
продукт да се пречисти посредством високоефективна течна
хроматография (HPLC).

Подходящи колони за HPLC са търговски достъпните
колони, продавани под наименование на търговска марка или
търговско наименование като "ZORBAX" (DuPont), "Delta Pak"
(Waters), Bio-Rad (Bio-Rad), "LICHROPREP" RP18(E.Merck).
Специфичните колони са посочени в примерите за получаване.

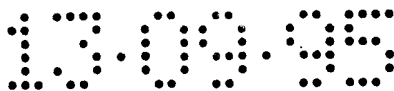
В етап В, съединение С (Послед.идент.№ 31-45),
сулфонът се получава чрез окисление на съединение В.
Подходящи окисляващи средства или окислителни са "OXONE",
($\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ 2:1:1, Aldrich Chemicals)

метахлоропероксибензоена киселина и пероксиоцетна киселина. Идентифицираната последователност на съединение С е същата както на съединение В, тъй като атомът свързан с хемиаминалния въглероден атом е още сяра.

Идентифицираната последователност на сулфоните е както следва:

Съединение	R ₁	R ₂	R ₃	Идент. послед. на сулфоновия продукт
С-1	H	H	CH ₂ CONH ₂	31
С-2	H	H	CH ₂ CN	32
С-3	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	33
С-4	ОН	H	CH ₂ CONH ₂	34
С-5	ОН	H	CH ₂ CN	35
С-6	ОН	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	36
С-7	ОН	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	37
С-8	ОН	CH ₃	CH ₂ CN	38
С-9	ОН	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	39
С-10	ОН	CH ₃	CH ₃	40
С-11	ОН	CH ₃	H	41
С-12	ОН	ОН	CH ₂ CONH ₂	42
С-13	ОН	ОН	CH ₂ CN	43
С-14	ОН	ОН	CH ₂ CH ₂ NH ₂	44
С-15	H	CH ₃	CH ₃	45

Окисляването на триетера (съединение В) до сулфон (съединение С) се провежда с около две моларни количества окислител. Когато се използва едно моларно количество



окислител, продуктът е сулфоксид, който след това може да се превърне в сулфон. Сулфоксидът може да се използва като междинно съединение за получаване на азасъединения, но сулфонът е за предпочитане. Използва се слаб излишък над двете моларни количества окисляващо средство.

Взаимодействието се извършва в безводна среда, за предпочитане смес от ацетонитрил и вода. Предпочитат се равни количества, макар че могат да се използват съотношения 1:9 до 9:1.

При провеждането на взаимодействието окислителят се прибавя към разтвор на съединение В (Послед. идент. № 31-45) в 1:1 ацетонитрил/вода и сместа се оставя да стои при стайна температура за време достатъчно да завърши взаимодействието като се получава съединение С, най-общо от около 30 минути до един час.

След завършване на взаимодействието, съединението се извлича от реакционната смес чрез разреждане с вода и хроматографиране. Подходяща е флаш колонна хроматография с обърната фаза (С18) при този етап на пречистване. Предпочитан елуент е 30-45% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) в 5 процентен степенен градиент. Подходящите фракции се лиофилизират, за да се извлече междинният сулфон, съединение С (Послед.идент.№ 31-45). Тези междинни съединения проявяват лабилност, така че изолирането трябва да се проведе колкото се може по-бързо.

Съединение С може да се превърне в съединение, което има азотен атом свързан с "С-5-ори". Както се вижда от технологичната схема, взаимодействието на съединение С с алкалометалния азид води до получаване на азид на това

място (съединение D), докато взаимодействието с амин (амоняк или амин) води до получаване на аминогрупа при "С-5-орн" мястото, (съединение С). Съединение D е важно междинно съединение за повечето от съединенията съгласно настоящото изобретение. Макар че съединение D има азот при "С-5-орн", тъй като то не е краен продукт, за съединение D отделно е идентифицирана последователността.

Послед.идент.№ за съединение D могат да се намерят на следващата таблица:

Съединение	R ₁	R ₂	R ₃	Идент.послед. на азида
D-1	H	H	CH ₂ CONH ₂	46
D-2	H	H	CH ₂ CN	47
D-3	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	48
D-4	OH	H	CH ₂ CONH ₂	49
D-5	OH	H	CH ₂ CN	50
D-6	OH	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	51
D-7	OH	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	52
D-8	OH	CH ₃	CH ₂ CN	53
D-9	OH	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	54
D-10	OH	CH ₃	CH ₃	55
D-11	OH	CH ₃	H	56
D-12	OH	OH	CH ₂ CONH ₂	57
D-13	OH	OH	CH ₂ CN	58
D-14	OH	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂	59
D-15	H	CH ₃	CH ₃	60

Азидът може да се получи чрез прибавяне на алкалометален азид при разбъркване при стайна температура към разтвор на сулфон (съединение С, Послед.идент.№ 31-45) в подходящ разтворител за време достатъчно да завърши взаимодействието с образуване на азида, определено посредством HPLC анализ. Реакционната смес след това може да се разрежи с водна киселина като трифлуороцетна киселина и след това да се хроматографира, за да се отдели желаният азид (съединение D) от реакционната смес. Колонна флаш хроматография с обърнатата фаза (C18) като се използва 10-25% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) в 5 процентен степенен градиент е подходяща за тази процедура.

Азидът, (съединение D) след това може да се редуцира до съединение, което има три свободни аминогрупи, което е сред крайните продукти (съединение I, послед.идент.1-15) съгласно настоящото изобретение. Взаимодействието може да се проведе чрез смесване на азида (съединение I) с Pd/C в разтворител като ледена оцетна киселина и хидрогениране при налягане от бутилка в продължение на 10 до 20 часа. След това продуктът може да се отдели като първо се отстранява катализаторът чрез филтриране и лиофилизиране на филтратата като се получава амин (Послед.идент.№ 1-15) като аминът е първичен амин.

Така полученият амин може да се превърне в заместен амин както е описано по-долу.

Съединение I, в което $-NR^{II}R^{III}$ означава $-NH(CH_2)_2NH_2$ или общо $-NH(CH_2)_{2-4}NR^{IV}R^V$ може да се получи от сулфона по метод, при който диаминат

$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NR}^{\text{IV}}\text{R}^{\text{V}}$ взаимодействува със сулфона (съединение С, послед.идент.№ 31-45).

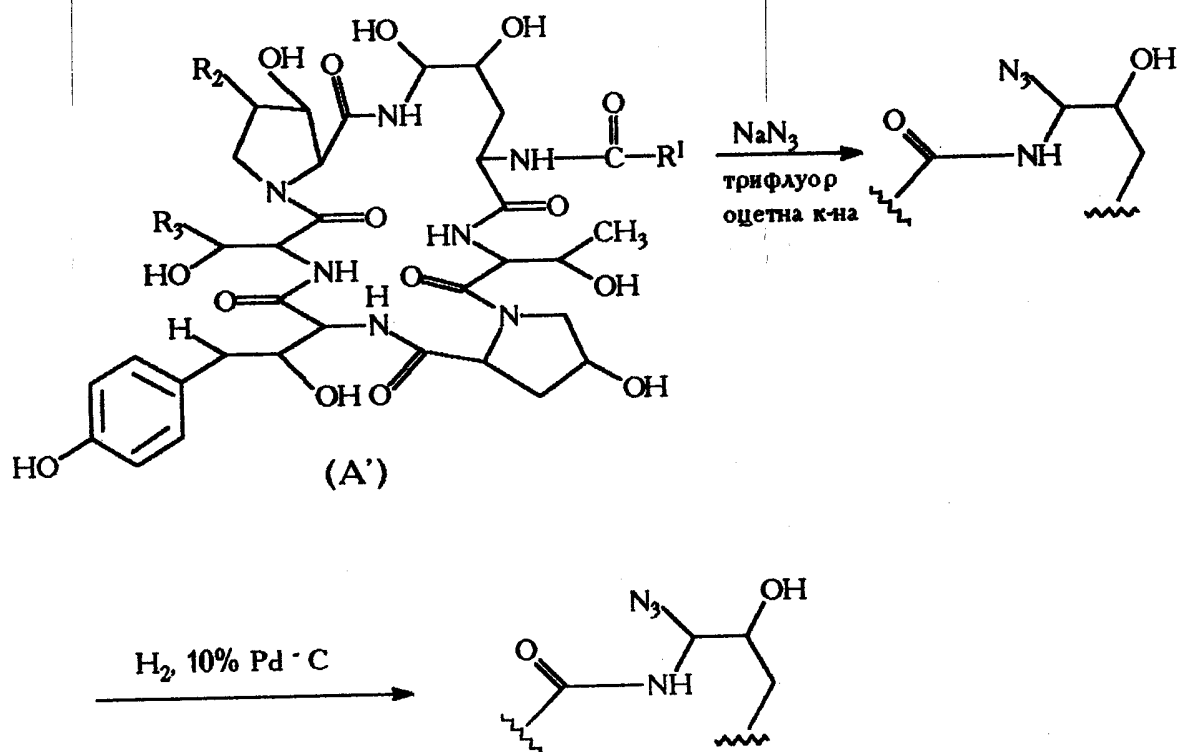
Взаимодействието се провежда в апротен разтворител като тези назовани по-горе и стайна температура. Използва се около десеткратен излишък от амина. Взаимодействието може да се проведе за време от повече от един час до няколко часа.

При провеждане на взаимодействието подходящият амин се прибавя към разтвор на сулфона в безводен апротен разтворител и реакционната смес се разбърква при стайна температура до получаване на съединение I (Послед.идент.№ 1-15), при които заместителят при "С-5-орн" е $-\text{NR}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}$. Желаното съединение може след това да се отдели чрез разреждане с водна трифлуорооцетна киселина и след това хроматографиране. Подходяща е флаш колонна хроматография с обърнатата фаза (С18) при елуиране с 10 до 25% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуорооцетна киселина) в 5 процентен степенен градиент. Подходящите фракции могат да се лиофилизират, за да се извлече продуктът като сол на трифлуорооцетната киселина.

Трифлуорооцетатната сол може да се превърне в друга сол чрез разтваряне във вода и пропускане през Bio-Rad AG2-X8(Cl^-) полипреп колона и извличане на продукта като хидрохлоридна сол.

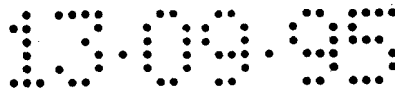
Когато R_1 във формула I е водород, съединение I' (Послед.идент.№ 1-3,15), азотът може да се вкара директно в хемиаминалната позиция чрез взаимодействие за образуване на азид, който след това се редуцира до амин, който в даден случай може да се алкилира или ацилира, за да се получи

крайният продукт. Взаимодействието може да се проследи на следващата реакционна схема.



Макар че R₁ е водород в някои природни циклохексапептиди, R₁ обикновено е хидроксил. Така за някои от съединенията, съединение A' в реакционната схема се получава в първия етап от съответното съединение, в което R₁ е OH.

Получаването на редуцираното съединение може да се извърши чрез разбъркване на съответното хидроксилно съединение в LiClO₄-диетилов етер при стайна температура, като се прибави трифлуороцетна киселина, след това триетилсилан и като се подложи сместа на бързо разбъркване в продължение на 4 до 10 часа или докато изходното хидрокси съединение повече не се открива с аналитична



HPLC. Реакционната смес след това се излива в дестилирана вода като се получава редуциран продукт като утайка, която след това се обработва по общоприетите начини. Така полученият редуциран продукт може да се използва с или без пречистване за получаване на азида.

Продуктите, в които R_1 е H, могат да се получат чрез прибавяне на модифицирания циклохексапептид към получен разтвор на NH_3 . NH_3 може да се получи от натриев азид и трифлуороцетна киселина. Взаимодействието се осъществява при стайна температура като се получава азид, който може да се отдели по общоприети процедури и да се пречисти чрез HPLC.

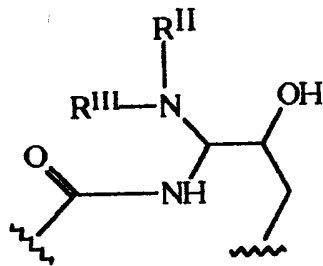
Пречистеният азид може да се редуцира до амин чрез хидрогениране с паладий/въглен по подобен начин на описания по-горе.

Амините получени както е описано по-горе и притежаващи първична аминогрупа $-NH_2$ могат след това да се алкилират по обичайните начини като се получава заместена аминогрупа. Накратко, алкилирането може да се извърши чрез взаимодействие на подходящо заместен алкилхалид с амин (съединение I, $NR^{II}R^{III} = NH_2$, Послед.идент.№ 1-15) в апротен разтворител, в присъствие на основа като се получава монозаместен амин (съединение I, $NR^{II}R^{III} = NHR^{II}$, където R^{II} е C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_4 -алкенил, $(CH_2)_{2-4}OH$ и $(CH_2)_{2-4}NR^{IV}R^V$). Последната може да се отдели от реакционната смес по общоприетите процедури.

Амините получени както е описано по-горе и имащи първична аминогрупа $-NH_2$ могат да се ацилират по общоприетите начини като се получава ацилирана

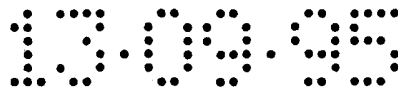
аминогрупа. Въпросната ацилна група е $\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$. Тъй като тя е първична аминогрупа, аминът в ацилиращата киселина се защитава например с бензилоксикарбонилна група преди да се проведе ацилирането. Активираният естер като пентафлуорофенилов естер се предпочита. Ацилирането може да се извърши в апротен разтворител, в присъствие на основа като диизопропилетиламин при стайна температура за един до няколко часа като се получава ацилиран продукт. Продуктът може да се изолира чрез разреждане на реакционната смес с метанол и пречистване с HPLC. Защитната група може да се отстрани чрез обичайна хидрогенолиза (съединение I, $-\text{NR}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}} = -\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}_2$).

Аминът, в който аминогрупата при хеминална позиция е напълно заместена, т.е., когато или R^{II} или R^{III} е



водород, за предпочитане се получава чрез взаимодействие на сулфон (съединение В Послед.идент.№ 31-45) с подходящо заместен амин $\text{R}^{\text{II}}\text{R}^{\text{III}}\text{NH}$. Взаимодействието може да се извърши чрез прибавяне на амина към разбъркван разтвор на сулфона за време достатъчно, за да се извърши реакцията. Продуктът може да се извлече чрез пречистване посредством препаративна HPLC и лиофилизиране на подходящите компоненти.

Изобретението включва също така и

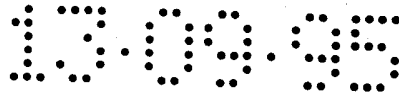


присъединителни с киселина соли. При нормалния начин на изолиране съединенията се получават като присъединителна с киселина сол. Обикновено това е като сол с трифлуороцетната киселина. Така получената сол може да се разтвори във вода и да се пропусне през йонообменна колона пренасяйки желания анион. Елуатът съдържащ желаната сол може да се концентрира, за да се извлече солта като твърд продукт.

Съединенията съгласно настоящото изобретение са активни спрямо fungi и по-специално срещу *Candida* видовете. Противогъбичните им свойства могат да се илюстрират при определяне на минималната фунгицидна концентрация (МФК) срещу *Candida* организми при опит с разрежена микробна хранителна среда проведен в Yeast Nitrogen Base (DIFCO) среда с 1% декстроза (YNBD) .

За такъв опит, съединенията се солубилизират в 100% диметилсулфоксид при начална концентрация от 5 mg/ml. След разтваряне, лекарствената биомаса се довежда до концентрация 512 µg/ml чрез разреждане с вода, така че крайната концентрация на диметилсулфоксида да бъде около 10%. След това разтворът се пропуска през многоканална пипета в първата колонка на микротитърна плочка с 96-ямки (всяка ямка съдържаща 0,075 ml YNBD), като се получава концентрация на лекарството от 256 µg/ml. Съединенията от първата колона се разреждат двукратно напречно на редиците, като се получава крайна концентрация на лекарството започваща от 256 µg/ml до 0,12 µg/ml.

Приготвят се четиричасови хранителни култури на организмите, които ще се изпитват като се използва спектрофотометър при 600 nm спрямо еднакъв 0,5 стандарт на



- 20 -

McFarland. Тази суспензия се разрежда 1: 100 в YNBD, за да се получи клетъчна концентрация от 1-5 образуващи колония единици (CFU/ml). Аликвотни части от суспензията (0,075 ml) се инокулират във всяка ямка от микротитърната плочка като се получава краен клетъчен инокулум от $5-25 \times 10^3$ CFU/ml и крайна концентрация на лекарството в порядъка от 128µg/ml до 0,06µg/ml. Всеки опит включва една редица несъдържащи лекарството контролни ямки и една редица несъдържащи клетки контролни ямки.

След 24 часа инкубация, микротитърните плочки се разклащат внимателно на клатачна машина, за да се ресуспендират клетките. Инокулатор MIC-2000 се използва за прехвърляне на 1,5 микролитрова проба от всяка ямка на 96-ямковата микротитърна плочка в еднорезервоарна плочка за инокулация съдържаща декстрозен агар по Sabouraud(SDA). Инокулираните SDA плочки се инкубират в продължение на 24 часа при 35°C. Резултатите са както следва:

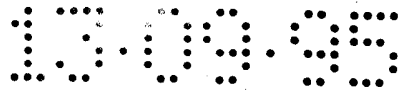
СЪЕДИНЕНИЕ †

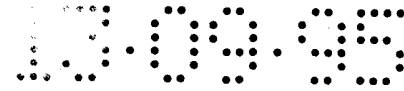
ОРГАНИЗЪМ

R1	R2	R3	RII , RIII	C. albicans		C.		
				MY 1055	MY 1028	MY 1750	parapsilosis MY 1010	tropicalis MY 1012
1) H	H	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H; CH ₂ CH ₂ NH ₂	0.250	0.125	0.125	0.125	0.125
2) H	H	-CH ₂ CONH ₂	H; CH ₂ CH ₂ NH ₂	1.000	0.500	1.000	1.000	0.500
3) H	H	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H; H	0.125	<0.060	0.125	<0.060	0.060
4) OH	H	-CH ₂ CH ₂ NH ₂	H; CH ₂ CH ₂ NH ₂	<0.060	0.125	<0.060	<0.060	<0.060

* R^I = DMFD;

† като присъединителна с киселина сол





Съединенията показват също *in vivo* ефективност спрямо фунги, която може да бъде демонстрирана със същите съединения от опита *in vivo*.

Растежна SDA култура на *Candida albicans* MY 1055 от една нощ се суспендира в стерилен физиологичен разтвор и клетъчната концентрация се определя чрез изброяване на хемацитометър и клетъчната суспензия се довежда до $3,75 \times 10^5$ клетки/мл. След това по 0,2 милилитра от тази суспензия се вкарва венозно в опашната вена на мишки, крайният инокулум да бъде $7,5 \times 10^4$ клетки/мишка.

След това опитът се извършва, като се прилагат водни разтвори на съединение I в различни концентрации интраперитонеално (I.P.), два пъти дневно (b.i.d.), в продължение на четири последователни дни на 18 до 20 грамови женски DBA/2 мишки, които предварително са инфектирани с *Candida albicans* по начина описан по-горе. На контролни мишки заразени с *Candida albicans* се прилага интраперитонеално дестилирана вода. След седем дни, мишките се умъртвяват с газ въглероден диоксид, отделят се двата бъбрека асептично и се преместват в стерилна полиетиленова торбичка съдържаща 5 милилитра физиологичен разтвор. Бъбреците се хомогенизират в торбичките, серийно се разреждат със стерилен физиологичен разтвор и повърхността на SDA плочките се напръсква с аликвотни части. Плочките се инкубират при 35°C в продължение на 48 часа и дрождевите колонии се изброяват за определяне на единиците образувачи колонията (CFU) на грам бъбреци. Съединенията (1) и (2), (3) и (4) дават >99 процента намаляване на извличими *Candida* CFU при 0,09 и

0,375 mg/kg интраперитонеално два пъти дневно в продължение на четири последователни дни.

Съединенията от настоящото изобретение са полезни също за инхибиране или облекчаване на инфекции причинени от *Pneumocystis carinii* при пациенти с увредена имунна система. Ефективността на съединенията от настоящото изобретение за терапевтични или антиинфекциозни цели може да бъде демонстрирана в опити с имуносупресирани плъхове.

В такова изследване е определена ефективността на съединение I-6-1 ($R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $R^I = \text{DMTD}$, $R^{II} = \text{H}$, $R^{III} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$). Плъхове порода Sprague - Dawley (с тегло приблизително 250 грама) се подлагат на имуносупресия с дексазон в питейната вода (2,0 mg/L) и се държат на нископротеинова диета в продължение на седем седмици, за да се индуцира развитието на *Pneumocystis pneumonia* от латентна инфекция. Преди третиране с лекарственото средство, два плъха се умъртвяват, за да се потвърди наличие на *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP), и двата плъха е намерено, че имат инфекцията. Пет плъха (тежачи приблизително 150 грама) се инжектират два пъти дневно в продължение на четири дни подкожно със съединение I-6-1 в 0,25 ml носител (дестилирана вода). Прави се и контролна проба с носител. Всички животни продължават да получават дексазон в питейната вода и нископротеинова диета по време на периода на третирането. След завършване на третирането, всички животни се умъртвяват, белите дробове се отделят и обработват, а степента на заболяването се определя чрез микроскопичен анализ на оцветени препарати. Резултатите от това изследване показват, че

съединение I-6-1 намалява *P. carinii* cysts у 5 плъха с най-малко 90 процента, когато дозата е 0,075 mg/kg , като всички плъхове преживяват.

Изтъкнатите свойства са използвани по-ефективно, когато съединението се приготви в нов фармацевтично приемлив състав с фармацевтично приемлив носител по общите фармацевтични техники на смесване.

Новите състави съдържат терапевтично противогъбно количество или антипневмоцистно количество от активното съединение. Общо, съставът съдържа най-малко 1 тегловен % съединение I. Концентрираните състави подходящи за разреждане преди употреба могат да съдържат 90 тегловни % или повече. Съставите представляват състави за орално, локално, парентерално (включително интраперитонеално, подкожно, мускулно и венозно), назално, прилагане чрез супозитории или инсуфлация. Съставите могат да се приготвят чрез хомогенно смесване на съединение I с компонентите, които са подходящи за желаната среда.

Съставите приготвени за орално прилагане могат да бъдат течни форми или твърди форми. За течните форми, терапевтичното средство може да се смеси с течни носители като вода, гликоли, масла, алкохоли и подобни, а за твърдите форми като капсули и таблетки, с твърди носители като нишестета, захари, каолин, етилцелулоза, калциев и натриев карбонат, калциев фосфат, талк, лактоза, най-общо със смазващи вещества като калциев стеарат, заедно със свързващи, дезинтегриращи средства и подобни. Заради лекотата на тяхното прилагане, таблетите и капсулите представляват най-предпочитаната орална дозирана форма.

Особено предимство е съставите да се приготвят във форма на дозирани единици (както е посочено по-долу) за лесно прилагане и еднаквост на дозирането. Съставите във форма на единична доза представляват аспект на настоящото изобретение.

Съставите могат да се приготвят за инжектиране и такива форми могат да бъдат суспензии, разтвори или емулсии в маслен или воден носител като 0,85%-ен натриев хлорид или 5%-на декстроза във вода и могат да съдържат средства за приготвяне на формите като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Буферизиращи средства както и добавки като физиологичен разтвор или глюкоза също могат да се добавят, за да стане разтворът изотоничен. Съединението може също така да се солубилизира в алкохол/пропиленгликол или полиетиленгликол за венозно прилагане чрез изкапване. Съставите могат също така да се приготвят във форма на дозирана единица в ампули или в многодозни контейнери, за предпочитане с добавка на консервант. Алтернативно, активните компоненти могат да бъдат в прахообразна форма за приготвяне с подходящ носител преди прилагане.

Терминът "във форма на дозирана единица" както е използван в описанието и претенциите се отнася до физически разделени единици, всяка единица съдържаща предварително определено количество активен компонент изчислено да води до желаня терапевтичен ефект, заедно с фармацевтичен носител. Примери за такива дозирани единици са таблетки, капсули, пилули, прахчета, нишестени капсули и подобни. Дозираните единици съгласно настоящото

изобретение могат да съдържат общо от 100 до 200 милиграма от едно от съединенията.

Когато съединението се използва като противогъбично средство, може да се използва всякакъв метод за прилагането му. За третиране на микотични инфекции, се използва обикновено орално или интравенозно прилагане.

Когато съединението ще се използва за контрол на инфекции *Pneumocystis*, желателно е директно да се третира белият дроб или бронхите. За тези случаи се предпочитат инхалациите. За прилагане чрез инхалации, съединенията съгласно настоящото изобретение удобно се доставят под формата аерозолен спрей в опаковки под налягане или небулизатори. Предпочитана система за прилагане чрез инхалация е самоопределящ дозата на инхалация (MDI) аерозол, който може да се приготви като суспензия или разтвор на съединение I в подходящи пропеланти като флуоровъглероди или въглеводороди.

Макар че съединенията съгласно настоящото изобретение могат да се прилагат като таблетки, капсули, състави за локално приложение, прахове за инхалиране, супозитории и подобни, разтворимостта на съединенията от настоящото изобретение във вода и водни среди ги прави приемливи за употреба в инжекционни форми, а също и за течни състави подходящи за аерозолни спрейове.

Следващите примери илюстрират изобретението, но те не са ограничаващи.

Примери 1-3 илюстрират получаването на продуктите по първия метод, именно като се преминава през сулфона. Методът може да се използва за получаване на което и да е

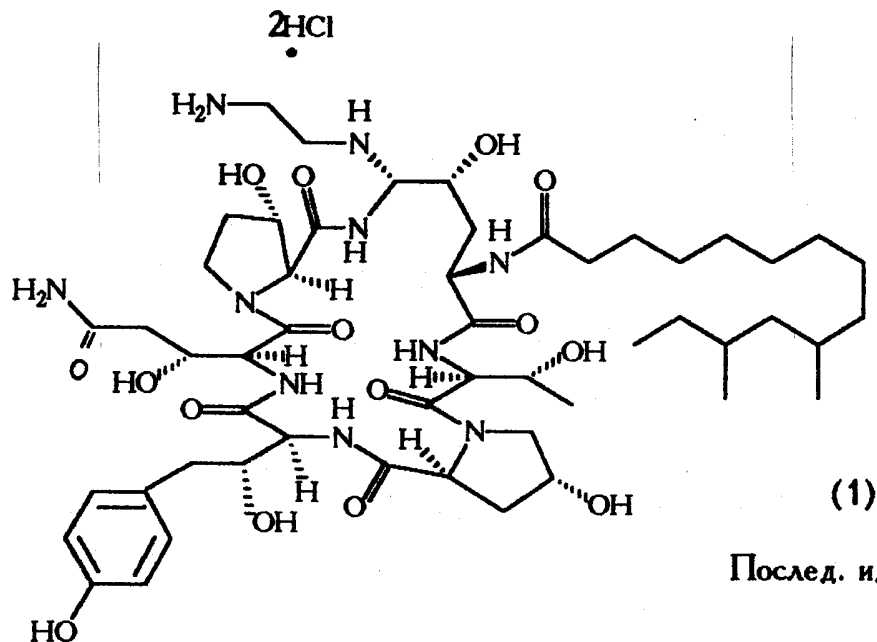
съединение, но трябва да се използва за получаване на продукта, когато R_1 е OH , с добър добив.

Примери 4 и следващите илюстрират получаването на продуктите чрез директно заместване на кислород с азот в хемиаминалната позиция "5-ори". Този метод се предпочита, когато R_1 е H и R^{II} и R^{III} е H .

Пример 3 илюстрира използването като изходен продукт съединение, в което R_3 вече е бил редуциран до $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ от природния продукт, където R_3 е CH_2CONH_2 . Подобно, за съединенията, в които R_3 е $-\text{CH}_2\text{CN}$ може да се използва вече частично модифицирано съединение.

Примери 9 и 10 илюстрират превръщането на хемиаминалния кислород в азот и след това превръщане на CH_2CN или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

ПРИМЕР 1



Част А. Получаване на междинното съединение 1-[4-хидрокси-5-(ени)-аминоетилтио-N²-(10,12-диметил-1-оксотетрадецил)орнитин]-5-(3-хидроксиглутамин)-6-(3-хидроксипролин)ехинокандин В (Послед.идент.№ 34)

Разтвор на 500 mg (0,47 mmol) пнеумокандин В₀ (Послед.идент.№ 19), 5,34 g (47 mmol) 2-аминоетантиол хидрохлорид и 109 mg (0,47 mmol) (1S)-(+)-10-камфорсулфонова киселина в 40 ml безводен диметилформамид се разбърква при 25°C в продължение на 6 дни. Реакционната смес се разрежда с 40 ml вода и се провежда флаш хроматография върху колона "LICHROPREP" RP18 (40-63 μm, 15,0 g) приготвена с 10% ацетонитрил/вода. Колоната се елуира с 10 до 40% ацетонитрил/вода, като се събират две фракции при всеки 10 процентен градиент. От двете фракции елуирани с 40% ацетонитрил/вода се получава 185 mg



продукт, който се пречиства чрез HPLC "ZORBAX" C8 (21,2 x 250 mm), при елуиране с 40-45% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина), при което се получава 128 mg 1-[4-хидрокси-5-(епис)-аминоетилен-N²-(10,12-диметил-1-оксотетрадецил)орнитин]-5-(3-хидроксиглутамин)-6-(3-хидроксипролин)ехинокандин В трифлуороацетат като бяло аморфно твърдо вещество.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 1,34 (d, J=6,3 Hz, 3H), 2,89 (m, 2H), 4,72 (d, J=4,9 Hz, 1H).

FAB-MS (Li), m/e 1131 (MH+Li)⁺.

Част В. Получаване на междинен сулфон
(Послед.идент. № 34)

Към разбъркван разтвор от тиосъединението (444 mg, 0,358 mmol) получено в част А, в 15 mL 1:1 ацетонитрил/вода се прибавя "OXONE" (324 mg еквивалентни на 1,06 mmol калиев хидрогенперсулфат). След около 45 минути разтворът се разрежда с равно количество вода и бързо се хроматографира като се използва колона за флаш хроматография с обърната фаза (C18) и се елуира с 35-43% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) при 2% степенни градиенти. Продуктът съдържащ фракциите се лиофилизира като се получава 357 mg (86% добив) от еписулфона.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 3,48 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 5,17 (dd, 1H), 6,76 (d, 2H), 7,16 (d, 2H).

Част С. Получаване на продукт с формула (1),
Съединение I-4 (Послед.Идент. №4)

Към разбъркван разтвор от 1,2 g (0,945 mmol) еписул-

сулфон (получен както е описано в част В) в 20 mL безводен диметилформаид се прибавя етилендиамин (568 mg, 9,45 mmol). След 1 час, HPLC анализът (RP-C18, 40% CH₃CN/H₂O (0,1% трифлуороцетна киселина)) на реакционната смес показва пълно превръщане в два полярни продукта в съотношение 37:63. След флаш хроматография на колона с обрнатата фаза (C18) и елуиране с 10-40% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) при 5%-ен степенен градиент се провежда лиофилизация на подходящите фракции като се получава 200 mg (21% добив) нормален продукт като (бис)-трифлуорацетатна сол.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2,72 (dd, J=15,4 и 3,8 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,04 (dd, J=8,7 и 3,2 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=8,5 и 4,2 Hz, 1H), 5,18 (широк s, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J=10,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J=8,7 Hz, 1H).

FAB-MS (Li), m/z 1113,5 (MLi)⁺.

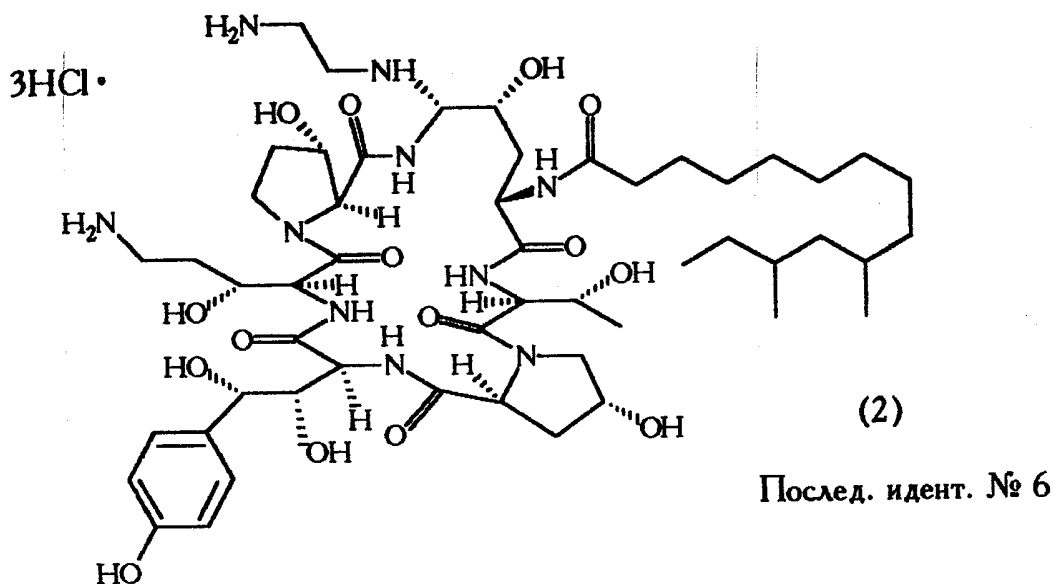
(Бис)-трифлуорацетатната сол получена по-горе се разтваря във вода и разтворът се пропуска през Bio-Rad AG2-X8 (C1⁻) полиреп колона като се промива с още вода. Продуктът съдържащ елуата се лиофилизира като се получават горните съединения като (бис)-хидрохлорид.

След лиофилизиране на фракциите съдържащи главния продукт се получава епи-продукт.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 3,02 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,10 (dd, 1H), 6,76 (d, 2H), 7,14 (d, 2H).

FAB-MS (Li), m/z 1113,9 (MLi)⁺.

ПРИМЕР 2



Част А. Получаване на междинен сулфон

(Послед.идент. №36)

Изходното съединение А-6 $R^I = 9,11$ -диметилтридецил (Послед.идент. №21) се получава както е описано за такова съединение в раздела озаглавен Получаване на изходните продукти.

Съединение А-6 се превръща в епи-тиосъединението В-6 (Послед.идент. № 36) по подобен начин на описания в част А на пример 1.

Към разбъркван разтвор на 285 mg (0,241 mmol) съединение В-6 в 14 mL 1:1 ацетонитрил/вода се прибавя "OXONE" (162 mg еквивалентни на 0,530 mmol калиев хидрогенперсулфат). След период от 45 минути разтворът се разрежда с равно количество вода и се хроматографира. След флаш хроматография на колона с обърната фаза (C18) и елуиране с 30-45% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) при 5%-ен степенен градиент се провежда

лиофилизация на съдържащите продукта фракции като се получава 212 mg епи-сулфон (съединение С-6, Послед.идент.№ 36). Добив . 84%.

¹НЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 3,08 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,68 (m), 5,05 (m), 6,77 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 2H).

FAB-MS (Li), m/z 1039,9.

Част В. Получаване на продукт с формула (2)
(Съединение I-6, R^{II}=H, R^{III}=2-аминоетил). Послед.идент.№6

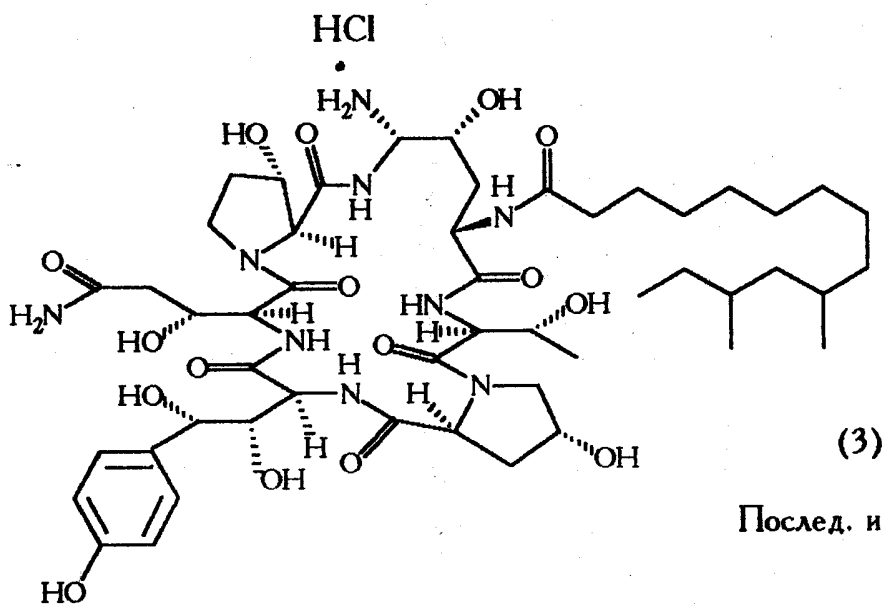
Към разбъркван разтвор на съединение С-6 (получено както е описано в част А, 418 mg, 0,305 mmol) в 10 mL безводен диметилформаид се прибавя етилендиамин (183 mg, 3,05 mmol). След период от 1 час, HPLC анализът (RP-C18, 35% CH₃CN/H₂O (0,1% трифлуороцетна киселина)) на реакционнта смес показва пълно превръщане в два полярни продукта в съотношение 36:46. Реакционната смес се разрежда с водна трифлуороцетна киселина (190 mL H₂O, 0,4 mL CF₃COOH) и се хроматографира. След флаш хроматография на колона с обърната фаза (C18) и елуиране с 10-25% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) при 5%-ен степенен градиент се провежда лиофилизация на съдържащите продукта фракции като се получава 111 mg от продукта като (трис)-трифлуорацетатна сол. Добив 25%.

¹НЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (d, J=6,2 Hz), 2,44 (dd, J=7,0 и 13,2 Hz, 1H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,06 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,97 (dd, J=11,2 и 3,2 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,00 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,75 Hz (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2H).

FAB-MS (Li), m/z 1099,9 (MLi)⁺, 1033,9.

(Трис)-трифлуорацетатната сол получена по-горе се разтваря във вода и разтворът се пропуска през Bio-Rad AG2-X8 (Cl⁻) полипреп колона като се промива с още вода. Продуктът съдържащ елуата се лиофилизира като се получават 93 mg горното съединение като (трис)-хидрохлорид.

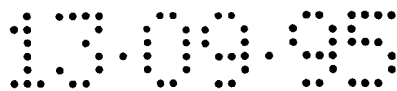
ПРИМЕР 3



Послед. идент. № 4

Част А. Получаване на аزيد (Послед.идент.№40)

Към разбъркван разтвор от 297 mg, 0,257 mmol) еписулфон (пример 1, част В) в 10 милилитра безводен диметилформаид се прибавя литиев азид (126 mg, 257 mmol). След период от около 1 час, HPLC анализът (RP-C18, 40% CH₃CN/H₂O (0,1% трифлуороцетна киселина)) на реакционната смес показва пълно превръщане до един, по-малко полярния, продукт. След флаш хроматография на колона с обърната фаза (C18) и елуиране с 30-65% ацетонитрил/вода (0,1% трифлуороцетна киселина) при 5%-ен степенен градиент се провежда лиофилизация на съдържащите продукта фракции като се получава суров азид. След препаративна HPLC (RP-



C18, 40-45% CH₃CN/H₂O (0,1% трифлуороцетна киселина) с един 5%-ен степенен градиент) се получава азидът, съединение D-4, (Послед.идент.№49).

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (d, J=6,1 Hz, 3H), 2,50 (dd, J=15,6 и 9,9 Hz, 1H), 2,84 (dd, J=15,6 и 3,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, J=11,2 и 3,1 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,98 (dd, J=8,5 и 3,5 Hz, 1H), 5,10 (dd, J=8,3 и 4,2 Hz, 1H), 5,26 (dd, J=8,5 и 2,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J=9,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,83 (d, J=8,7 Hz, 1H), 9,00 (d, J=8,5 Hz, 1H).

FAB-MS (Li), m/z 1096,9 (MH+Li)⁺.

ИЧ (нуйол, cm⁻¹) 2110.

Част В. Получаване на амин (Послед.идент.№ 4)

Смес от азида D-4, получен в част А, (137 mg, 0,126 mmol) и 10% Pd/C (137 mg) в ледена оцетна киселина (10 mL) се хидрогенира под налягане от бутилка за период от 14 часа. Катализаторът се отстранява чрез филтриране и филтратът се лиофилизира като се получава суров продукт амин. След пречистване посредством HPLC (RP-C18, 35-41% CH₃CN/H₂O (0,1% трифлуороцетна киселина) с един 3%-ен степенен градиент) и след това лиофилизиране на подходящите фракции се получава азасъединение, съединение I-1, R^{II}, R^{III} = H (Послед.идент.№ 1) като сол на трифлуороцетната киселина. Добив 48%.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (d, J= 6,1 Hz, 3H), 2,49 (dd, J=15,6 и 9,8 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=15,6 и 3,4 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=11,1 и 3,1 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,47 (dd, J=11,7 и 5,5 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 5,14 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,42

прибавя трифлуороцетна киселина (2,50 mL) и след това триетилсилан (5,00 mL). Хетерогенната смес се разбърква бързо в продължение на 6 часа, след което време се открива малко или не се открива никакъв изходен пнеумокандин В₀ посредством аналитична HPLC (C18 "ZORBAX", 45% разтворител А/55% разтворител В/0,1% трифлуороцетна киселина, 1,5 ml/min). Сместа се излива в 200 mL дестилирана вода, филтрира се и се суши на въздуха. Влажният твърд продукт се разбърква с диетиллов етер, филтрира се и се суши на въздуха, като се получава 5,6 g суров моноредуциран пнеумокандин В₀, (съединение А-1, Послед.идент.№ 16).

Суровият изолат получен по-горе се прибавя като твърдо вещество към предварително приготвен разтвор на HN₃, получен при разтваряне на NaN₃ (3,06 g, 47,0 mmol) в 100 mL трифлуороцетна киселина при охлаждане. След разбъркване при стайна температура в продължение на 30 минути, реакционната смес се излива в 350 mL дестилирана вода и се разбърква в продължение на 15 минути. Утайката се филтрира, разтваря се в метанол и разтворителят се отстранява под вакуум. Останалата вода се отстранява ацеотропно с 100% етанол. Крайният твърд продукт се подлага на въздействие на висок вакуум за отстраняване на летливите компоненти. Сместа се пречиства на две еднакви порции чрез препаративна HPLC (C18 "DELTAРАК", 60 ml/min, 48 mL фракции) като се използва елуиране със степенен градиент от 70% А/30% В до 50% А/50% В. Подходящите фракции се обединяват (определени чрез УВ наблюдение при $\lambda=220$ и 277 nm). Онечистените фракции се обединяват и се подлагат на повторна обработка по подобен начин на описания по-горе. По

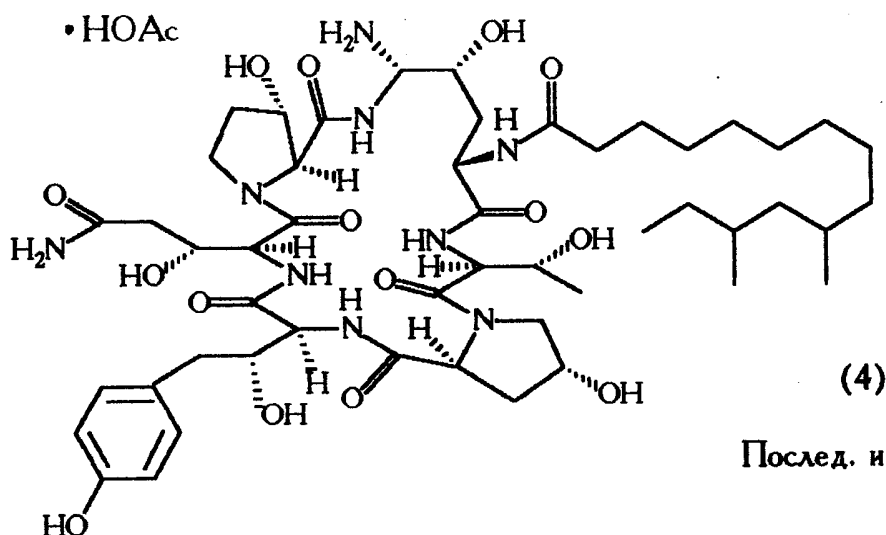
(d, J=8,3Hz, 1H), 8,89 (d, J=8,8 Hz, 1H).

FAB-MS(Li), m/z 1071,0 (MLi)⁺.

Трифлуорацетатът се разтваря във вода и разтворът се пропуска през Bio-Rad AG2-X8 (Cl⁻) полипреп колона, промива се с още вода. Елуатът съдържащ продукта се лиофилизира като се получава 66 mg съединение 1-4, R^{II}, R^{III} = H (Послед.идент.№ 1) като хидрохлорид.

В следващите примери разтворител А = 95% вода/ 5% ацетонитрил/0,1% трифлуороцетна киселина и разтворител В = 95% ацетонитрил/5% вода/0,1% трифлуороцетна киселина. Когато е използван изразът "под вакуум" или "ротоизпаряване", това означава отстраняване на разтворителя на ротационен изпарител.

ПРИМЕР 4



Послед. идент. № 1

А. Получаване на междинен азид, съединение D-1 (Послед.идент.№ 46)

Пнеумокандин В₀ (Съединение А-4, Послед.идент.№ 19) (5,00 g, 4,69 mmol) се разтваря в 2M LiClO₄ - диетилов етер при стайна температура. Към разбърквания разтвор се

този начин се получава общо 1,78 г (35% добив) от азида D-1 (Послед.идент.№ 46).

^1H НЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7,02 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 2,74 (dd, 1H), 1,13 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1081 ($\text{MH}+\text{Li}$) $^+$.

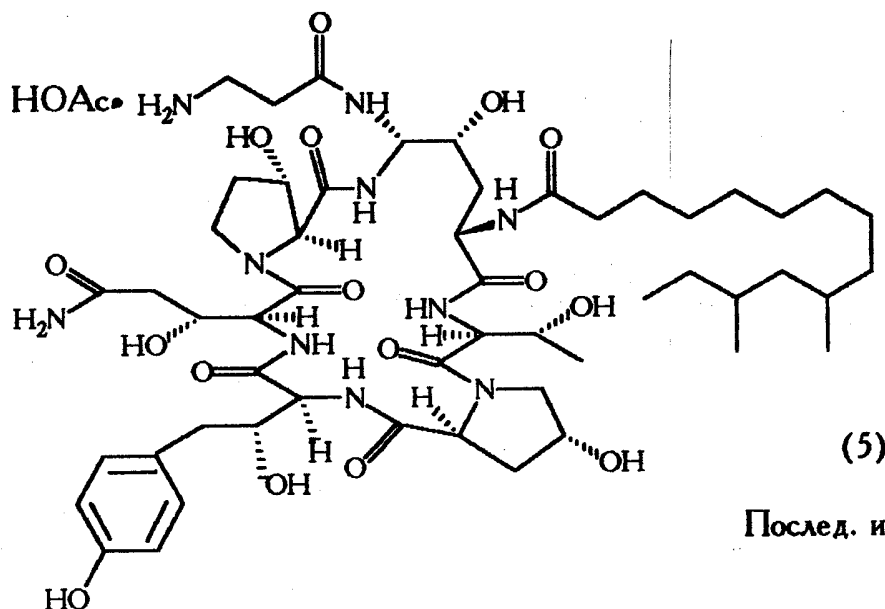
В. Получаване на амин с формула (4), съединение I-1 (R^{II} , R^{III} = H (Послед.идент.№ 1)

Пречистеният азид, съединение D-1, получен по-горе (1,50 g) се разтваря в 40 mL метанол. Прибавя се 33% водна оцетна киселина (15 mL) и след това 0,20 g 10% Pd/C, след което реакционният съд се продухва с N_2 . Атмосферата вътре в колбата се променя с H_2 и сместа се разбърква бързо под атмосфера от H_2 в продължение на 3 часа. Суспензията се филтрира през 0,2 μm фрита и бистрият разтвор се концентрира до сухо под вакуум. Остатъкът се разтваря в приблизително 20 mL дестилирана вода, замразява се и се лиофилизира като се получава 1,47 g (95%) от желанния амин (Послед.идент.№ 1) като бяло твърдо вещество.

^1H НЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7,02 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,15 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1055 ($\text{MH}+\text{Li}$) $^+$.

ПРИМЕР 5



Послед. идент. № 1

**А. Получаване на междинното съединение
бензилоксикарбонил (Послед.идент.№ 1)**

Аминът с формула (4) от пример 4 (200 mg, 0,180 mmol) и пентафлуорофенил N-бензилоксикарбонил-3-аминопропаноат се разтваря в 1 mL диметилформамид. Прибавя се диизопропиламин (0,035 mL, 0,198 mmol) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Реакционната смес се разрежда с 2 mL метанол и се пречиства посредством препаративна HPLC (C18 "DELТАРАК", степенен градиент: 70% А/30% В до 48% А/52% В, 48 mL фракции). Подходящите фракции определени чрез УВ абсорбция (220, 277 nm) се обединяват, замразяват и лиофилизират като се получава 100 mg (44%) от желаното междинно съединение.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7,32 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,64 (bd, 1H), 1,18 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1259 (MLi) $^+$.

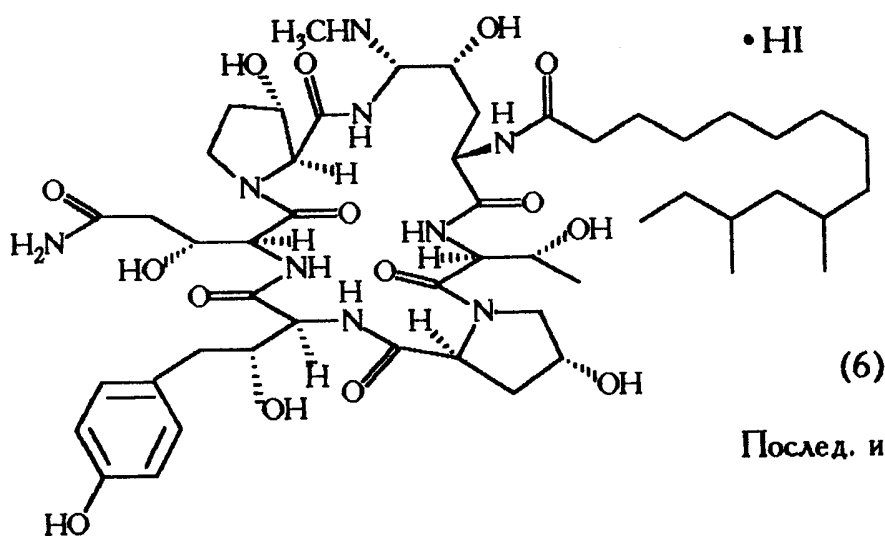
В. Получаване на 3-аминопропанол, съединение с формула (5), съединение I-1 $R^{II} = H$, $R^{III} = CO(CH_2)_2NH_2$ (Послед.идент.№ 1)

Бензилкарбонилът от част А (94 mg, 0,075 mmol) се разтваря в смес от 3 mL метанол, 1 mL вода и 0,2 mL оцетна киселина. Прибавя се 20% Pd-C (48 mg) и съдът се продухва с N_2 газ. След това съдът се продухва с H_2 и сместа се разбърква енергично под 1 атм H_2 в продължение на 2 часа. След отстраняване на летливите компоненти под вакуум се получава твърд продукт. Твърдият продукт се разтваря в около 4 mL 50% воден ацетонитрил, замразява се и се лиофилизира като се получава 80 mg (91%) желаното съединение с формула (5) като бяло твърдо вещество.

1H НЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7,01 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 3,12 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,17 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1125 (MLI) $^+$.

ПРИМЕР 6



130995

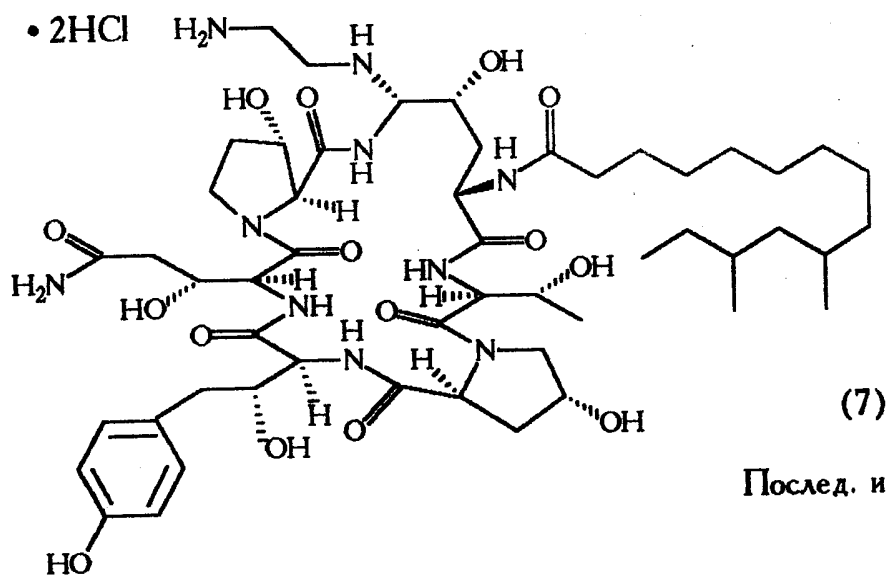
- 39 -

Получаване на N-метиламиносъединение с формула (6), съединение I-1 ($R^{II}=H$, $R^{III}=CH_3$) (Послед.идент.№ 1)

Аминът с формула (5) от пример 5 (45,6 мг, 0,135 ммол) се разтваря в 0,5 mL сух диметилформаид. Прибавя се йодометан (0,021 mL, 0,338 ммол) и след това диизопропилетиламин (0,0824 mL, 0,473 ммол). След разбъркване при стайна температура в продължение на 24 часа, летливите компоненти се отстраняват под вакуум и суровият продукт се анализира чрез маспектрометрия.

FAB-MS (Li), m/z 1068 (MLI)⁺.

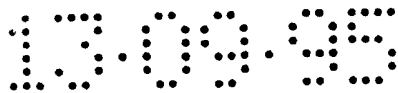
ПРИМЕР 7



Послед. идент. № 1

А. Получаване на междинния нитрил (N-цианометил), съединение I-1, $R^{II} = H$, $R^{III} = CH_2CN$ (Послед.идент.№ 1)

Аминът получен както е описано в пример 4 (500 мг, 0,451 ммол) се разтваря в 3 mL сух диметилформаид. Прибавя се бромацетонитрил, който е пречистен чрез прекарване през слой магнезиев сулфат-натриев бикарбонат, (0,063 mL, 0,902 ммол) и след това диизопропилетиламин



(0,157 mL, 0,902 mmol). Бистрата реакционна смес се разбърква в продължение на 12 часа и след това се разрежда с малко количество вода. Разтворът се пречиства чрез препаративна HPLC (C18 "DELТАРАК", степенен градиент: 70% A/30% B до 47% A/53% B, 48 mL фракции). Подходящите фракции, определени чрез УВ абсорбция при 220 и 277 nm, се обединяват, замразяват и лиофилизират като се получава 338 mg (62%) желаното междинно цианометилно съединение като водонеразтворим твърд продукт.

^1H НМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7,01 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,12 (dd, 1H), 5,01 (dd, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,76 (dd, 1H), 1,15 (d, 3H).

FAV-MS (Li), m/z 1094 ($\text{MH}+\text{Li}$) $^+$.

В. Получаване на N-аминоетил, съединение с формула (7), съединение I-1, $\text{R}^{\text{II}} = \text{H}$, $\text{R}^{\text{III}} = (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (Послед.идент.№ 1)

Нитрилът (цианометил) получен по-горе (300 mg, 0,249 mmol) се разтваря в 5,0 mL метанол. След това се прибавя никел(II)хлорид хексахидрат (237 mg, 0,997 mmol). Към разтвора се прибавя натриев борохидрид (189 mg, 4,99 mmol) на три порции. Незабавно се образува черна утайка и сместа се разбърква в продължение на 15 минути при стайна температура. Хетерогенната смес се разрежда с около 20-40 mL вода и се прибавя приблизително 10-15 mL 2N HCl. Разбъркването продължава 45 минути докато черната утайка се разтвори и разтворът остане синьо-зелен. Пречистването се извършва чрез препаративна HPLC (C18 "DELТАРАК", степенен градиент: 70% A/30% B до 55% A/45% B, 48 mL фракции). Подходящите фракции, определени чрез УВ абсорбция при 220

13.09.95

- 41 -

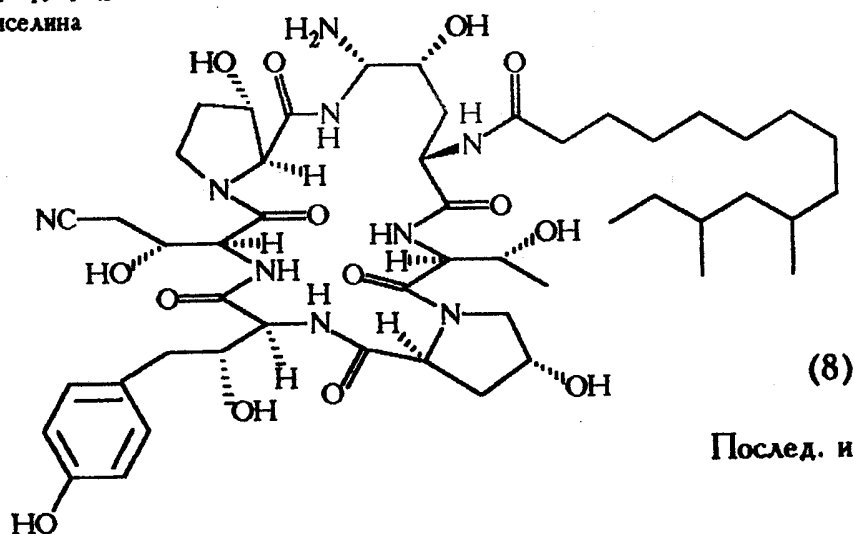
и 277 nm се обединяват, замразяват и лиофилизират като се получава 180 mg (55%) желаният продукт. Този продукт се разтваря в 30 mL вода и се пропуска през йонообменна колона (Cl⁻ форма), като се промива с дестилирана вода. Разтворът се замразява и се лиофилизира като се получава 149 mg (94% добив) желаното аминокетилно съединение с формула (7) (Послед.идент.№ 1) като бяло твърдо вещество.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD): δ 7,01 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,11 (dd, 1H), 5,07 (dd, 1H), 1,14 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1098 (MH+Li)⁺.

ПРИМЕР 8

• Трифлуороцетна
киселина



Послед. идент. № 2

А. Получаване на междинен азид (Послед.идент.№ 47)

Пнеумокандин В₀ нитрил (Послед.идент.№ 20) (2,00 g, 1,91 mmol) се разтваря в 24 mL 2M LiClO₄ - диетилов етер. Към сместа се прибавя триетилсилан (2,00 mL) и след това трифлуороцетна киселина (1,00 mL) и сместа се разбърква бързо в продължение на 6 часа при стайна температура. Сместа се излива в 300 mL вода разбърква се в продължение

на 15 минути и се филтрира. Филтърната утайка се разтваря в малко количество метанол и разтворителят се отстранява под вакуум. Останалата вода се отделя азеотропно с 100% етанол и остатъкът се подлага на висок вакуум за отстраняване на летливите компоненти като се получава продуктът (Послед.идент.№ 17) моноредуциран при бензиловия въглероден атом.

Суровото твърдо вещество получено по-горе и натриев азид (1,26 g, 19,4 mmol) се преместват в облодънна колба снабдена с пръчка за разбъркване и охлаждаща баня. Бавно се прибавя трифлуороцетна киселина (50 mL), охлаждащата баня се отстранява и сместа се разбърква в продължение на 2 часа. Излива се в 300 mL вода и се филтрира. Твърдият продукт се разтваря в метанол и се подлага на висок вакуум за отстраняване на летливите компоненти. Суровият продукт се пречиства посредством препаративна HPLC (C18 "DELTAPEAK", степенен градиент: 55% A/45% B до 45% A/55% B, 56 mL фракции). Подходящите фракции, определени чрез УВ абсорбция при 220 и 277 nm се обединяват, замразяват и лиофилизират като се получава 0,59 g (29%) желания междинен азид (Послед.идент.№ 47).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD): δ 7,00 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,34 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 1,17 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1036 ($\text{M}-\text{N}_2+\text{Li}$) $^+$.

В. Получаване на съединение с формула (8)

(Послед.идент.№ 48)

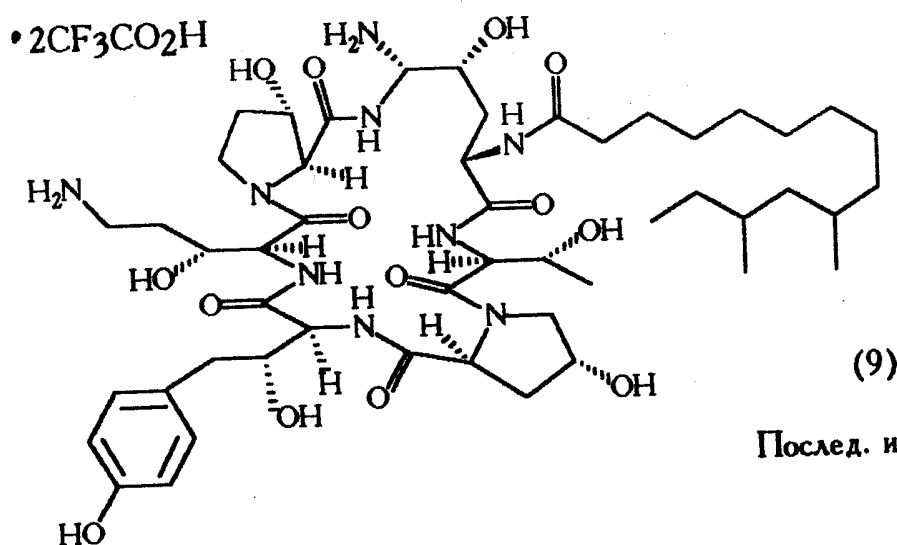
Пречистеният азид от част А (0,15 g, 0,142 mmol) се разтваря в смес от 4 mL метанол, 1 mL вода и 0,5 mL оцетна

киселина. Към разтвора се прибавя 10% Pd-C (50 mg).
 Реакционната смес се продухва с N₂, след това с H₂. Сместа се разбърква бързо при стайна температура в продължение на 5 часа под 1 атмосфера налягане на H₂. След филтриране през 0,2 μm фрита и отстраняване на летливите компоненти се получава 0,124 g (80%) желаното съединение с формула (8), съединение I-2, R^{II}, R^{III} = H, R^I = 9,11-диметилтридецил.
 (Послед.идент.№ 2) като бяло твърдо вещество.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD): δ 7,00 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,01 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 1,18 (d, 3H).

FAВ-MS (LI), m/z 1037 (MH+LI)⁺.

ПРИМЕР 9



Получаване на амин с формула (9) (Послед.идент.№ 3)

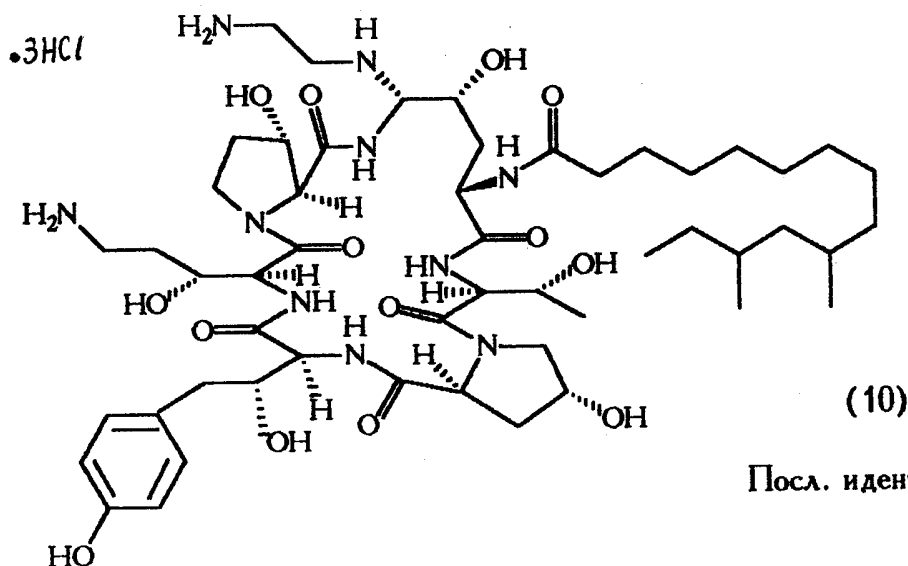
Пречистеният азид-нитрил от пример 8, част А (44 mg, 0,0416 mmol) се разтваря в 1,5 mL метанол и след това CoCl₂·6H₂O (59 mg, 0,25 mmol). След това внимателно, на части се прибавя NaBH₄ (8 x 12 mg, 2,50 mmol). Черната, хетерогенна реакционна смес се разбърква в продължение на

30 минути при стайна температура. Реакцията се прекъсва чрез прибавяне на около 1,5 mL 2N HCl и достатъчно оцетна киселина за разтваряне на утайката. Слабооцветеният разтвор се разрежда с 3 mL вода и се пречиства чрез препаративна HPLC (C18 "ZORBAX", степенен градиент: 70% А/30% В до 60% А/40% В, 15 ml/min, 15 mL фракции). Подходящите фракции, определени чрез УВ абсорбция при 220 и 277 nm се обединяват, замразяват и лиофилизират като се получава 38 mg (72%) желаният продукт с формула (9) като бяло твърдо вещество.

^1H НЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 6,99 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 5,11 (d, 1H), 5,0 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,17 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1041 ($\text{MH}+\text{Li}$) $^+$.

ПРИМЕР 10



А. Получаване на междинното съединение бис-нитрил (съединение I-2, $\text{R}^{\text{II}} = \text{H}$, $\text{R}^{\text{III}} = \text{CH}_2\text{CN}$, $\text{R}^{\text{I}} = 9,11\text{-диметилтридецил}$)(Послед.идент.№ 2)

Нитрил-аминът от пример 8, част В (500 mg, 0,459 mmol) се разтваря в 3 mL сух диметилформамид. Прибавя се бромацетонитрил, който е пречистен предварително чрез пропускане през слой магнезиев сулфат-натриев бикарбонат, (0,064 mL, 0,917 mmol) и след това динизопропиламин (0,155 mL, 0,917 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 18 часа. Разрежда се с вода и се пречиства чрез препаративна HPLC (C18 "DELTA PAK", 60 ml/min, степенен градиент: 70% А/30% В до 50% А/50% В, 48 mL фракции). Подходящите фракции, определени чрез УВ абсорбция при 220 и 277 nm се обединяват, замразяват и лиофилизират като се получава 198 mg (36%) желаното съединение I-2, R^{II} = H, R^{III} = CH₂CN.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD): δ 7,00 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 5,08 (dd, 1H), 5,01 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,79 (dd, 1H), 1,18 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1076 (MH+Li)⁺.

В. Получаване на съединение с формула (10)

(Послед.идент.№ 3)

Бис-нитрилът от част А (184 mg, 0,155 mmol) се разтваря в 3 mL метанол. NiCl₂·6H₂O (148 mg, 0,621 mmol) се разтваря в метанол и се прибавя NaBH₄ (117 mg, 3,1 mmol) на три порции. След 5 минути се прибавя CoCl₂·6H₂O 148 mg, 0,621 mmol) и се разбърква 1 минута. Прибавят се още 117 mg NaBH₄ и разбъркването продължава 15 минути. Прибавя се друга порция 60 mg NaBH₄, за да се доведе процесът докрай. Сместа се разрежда с вода, подкислява се с 2N HCl и се разбърква докато черната утайка се разтвори. Пречистването чрез препаративна HPLC (C18 "ZORBAX", 15ml/min, степенен

градиент: 70% А/30% В до 55% А/45% В, 22,5 mL фракции) дава след лиофилизация твърд продукт. Твърдият продукт се разтваря във вода и се пропуска през йонообменна колона (Cl⁻ форма), замразява се и се лиофилизира като се получава 81,1 mg (44%) желаният продукт с формула (10) (съединение I-3, Послед.идент.№ 3) като бяло твърдо вещество.

¹HЯМР (400 MHz, CD₃OD): δ 7,00 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 3-3,3 (m, 6H), 1,18 (d, 3H).

FAB-MS (Li), m/z 1084 (MH+Li)⁺.

ПРИМЕРИ 11-14

Работи се по подобен начин на описания в пример 4, съответните циклопептиди природни продукти или модифицирани природни продукти получени както е описано по-долу при получаване на изходните продукти, се разтварят отделно в LiClO₄-диетилов етер и към разтвора се прибавя при разбъркване трифлуороцетна киселина и триетилсилан в продължение на 5 до 10 часа. Сместа след това се излива във вода, филтрира се и твърдият продукт се разбърква с диетилов етер, след това се филтрира и се суши на въздуха като се получава циклопептид, при който R₁ е редуциран до H.

Моноредуцираното съединение се прибавя към предварително приготвен разтвор на HN₃ от NaN₃ и трифлуороцетна киселина) при охлаждане и разбъркване при стайна температура в продължение на 30 минути до 1 час и след това се излива във вода като се получава азиден продукт, който се извлича по описания по-горе начин.

Азидът се хидрогенира както е описано по-горе като се използва Pd/C като катализатор и продуктът се извлича от филтратата след отделяне на катализатора.

Продуктите получени по този начин са:

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	NR ^{II}	R ^{III}	R ^I	Посл. идент.№
11	H	H	CH ₂ CONH ₂	H	H	C ₆ H ₄ OC ₈ H ₁₇	12
12	H	H	CH ₂ CN	H	H	C ₆ H ₄ OC ₈ H ₁₇	13
13	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	C ₆ H ₄ OC ₈ H ₁₇	14
14	H	CH ₃	CH ₃	H	H	C ₆ H ₄ OC ₈ H ₁₇	15

ПРИМЕРИ 15-17

Работи се по подобен начин на описания в пример 7 като съединения от примери 11, 13 и 14 се разтварят в диметилформаид и към разтвора се прибавя пречистен бромацетонитрил и диизопропилетиламин и сместа се разбърква от 12-18 часа като се получава нитрилът (N-цианометил). Последният се пречиства чрез препаративна HPLC.

Нитрилът се разтваря в метанол и се редуцира химически като се използва никел(II)хлорид и натриев борохидрид като се получава аминокетил заместител както следва:

Пр.	R ₁	R ₂	R ₃	NR ^{II}	R ^{III}	R ^I	Посл. идент.№
15	H	H	CH ₂ CONH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	C ₁₀ H ₆ OC ₈ H ₁₇	12
16	H	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	C ₁₀ H ₆ OC ₈ H ₁₇	14
17	H	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	C ₁₀ H ₆ OC ₈ H ₁₇	15

ПРИМЕРИ 18-21

Работи се по подобен начин на описания в примери 1, 2 и 3, като се получават съединения със заместителите описани по-долу:

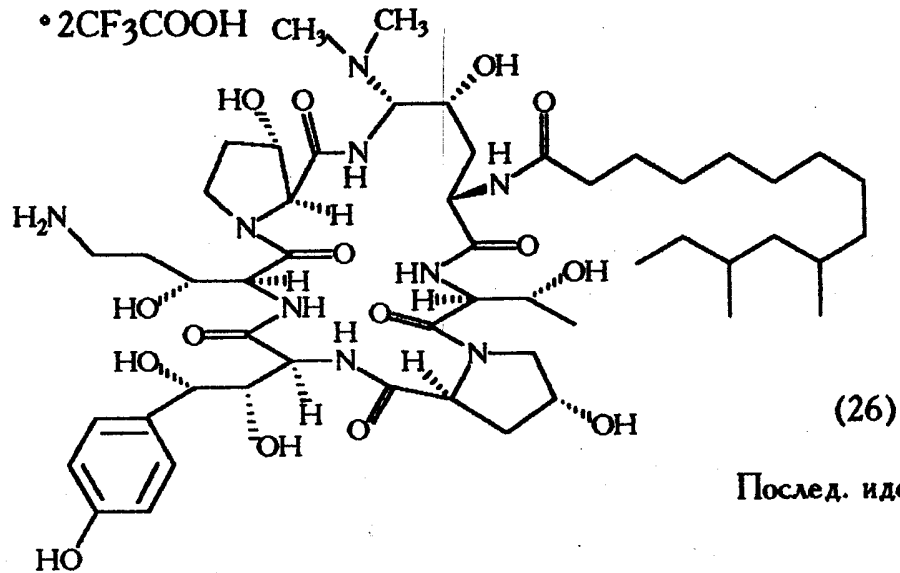
Пр.	R ₁	R ₂	R ₃	NR ^{II}	R ^{III}	R ^I	Посл. идент. №
18	ОН	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	DMTD	7
19	ОН	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	DMTD	8
20	ОН	ОН	CH ₂ CONH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	DMTD	9
21	ОН	ОН	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	DMTD	14

ПРИМЕРИ 22-25

Работи се по подобен начин на описания в пример 1, като се получават следните съединения:

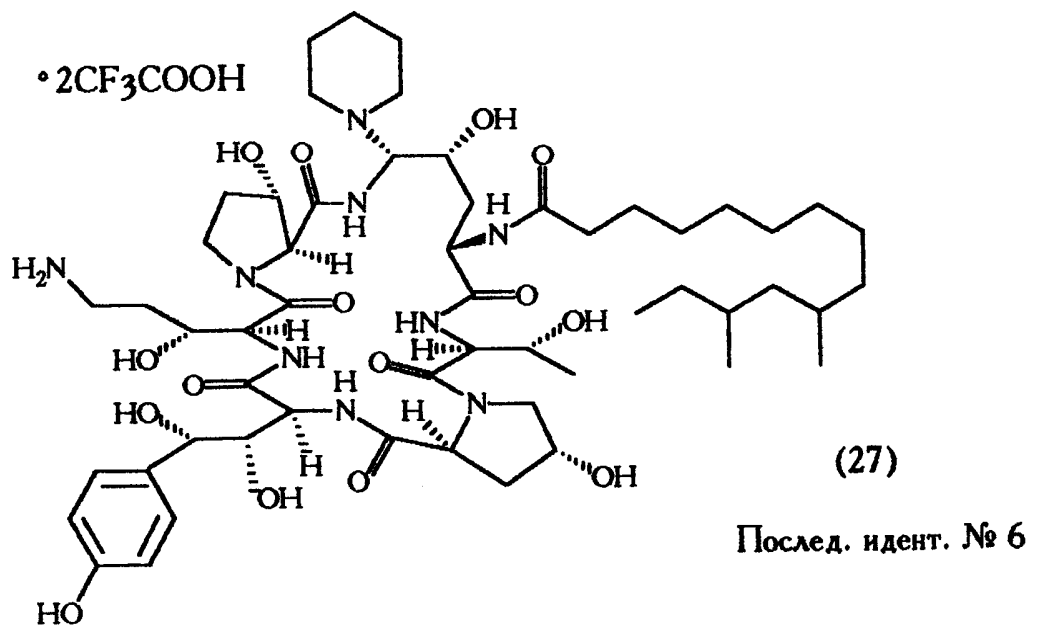
Пр.	R ₁	R ₂	R ₃	NR ^{II}	R ^{III}	R ^I	Посл. идент. №
22	ОН	CH ₃	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	C ₆ H ₄ OC ₈ H ₁₇	10
23	ОН	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	C ₆ H ₄ OC ₈ H ₁₇	11
24	ОН	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃ NH ₂	DMTD	6
25	ОН	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	DMTD	6

ПРИМЕР 26



Горното съединение се получава по подобен начин на описания в пример 2, част В, като вместо етилендиамин се използва диметиламин, като се получава съединение с МТ = 1334,43.

ПРИМЕР 27



Горното съединение се получава по подобен начин на описания в пример 26, като вместо диметиламин се използва пиперидин като се получава съединение с $MT = 1374$.

ПРИМЕР 28

1000 пресовани таблетки всяка съдържаща 500 mg от съединението с формула (2), [съединение I-6, ($R^{II}=H$, $R^{III}=2$ -аминоетил) Послед.идент.№ 6], се получават от следните компоненти:

Съединение	Грамове
Съед. от пример 2	500
Нишесте	750
Двуосновен калциев фосфат, воден	5000
Калциев стеарат	2,5

Фино разпрашените компоненти се размесват добре и се гранулират с 10% нишестена паста. Гранулатът се суши и се пресова на таблетки.

ПРИМЕР 29

1000 твърди желатинови капсули, всяка съдържаща 500 mg от същото съединение се получава от следните компоненти:

Съединение	Грамове
Съед. от пример 2	500
Нишесте	250
Лактоза	750
Талк	250
Калциев стеарат	10

От компонентите се приготвя еднородна смес, която се използва за пълнене на твърди желатинови капсули на две части.

ПРИМЕР 30

Получава се аерозолен състав като се използват следните компоненти:

	За опаковка
Съединение от пример 2	24 mg
Lecthin NF течен концентрат	1,2 mg
Трихлорофлуорометан, NF	4,026 g
Дихлородифлуорометан, NF	12,15 g

ПРИМЕР 31

Приготвя се 250 милилитра инжекционен разтвор по обичайните процедури като се използват следните компоненти:

Декстроза	12,5 g
Вода	250 ml
Съединение от пример 4	400 mg

Компонентите се смесват и се стерилизират за използване.

Получаване на изходните продукти

A-4, когато R^I е 9,11-диметилтридецил, може да се получи чрез култивиране на *Zalerion arboricola* ATCC 206868 в хранителна среда с манитол като основен източник на въглерод както е описано в патент на САЩ № 5 021 341, юни 4, 1991.

A-7, когато R^I е 9,11-диметилтридецил, може да се получи чрез култивиране на *Zalerion arboricola* ATCC 20868 в хранителна среда както е описано в патент на САЩ № 4 931 352, юни 5, 1990.

A-10, когато R^I е линоленл се получава чрез култивиране на *Aspergillus nidulans* NRRL 11440 в хранителна

среда както е описано в патент на САЩ 4 288 549, септември 1981.

A-11, когато R^I е 11-метилтридецил се получава чрез култивиране на *Aspergillus sydowi* в хранителна среда както е описано в J. Antibiotics XL (№ 3), с. 28 (1987).

A-12 се получава чрез култивиране на *Zalerion agbolicola* ATCC 20958 в хранителна среда както е описано в заявка сер.№ 07/630,457, подадена декември 19,1990.

Съединенията, където R_1 е водород могат да се получат както е описано в пример 4, част А.

Съединенията, където R_3 е CH_2CN като А-2, А-5 и А-8 могат да се получат чрез взаимодействие на съединение с карбоксамидна група на съответното място с излишък от цианурхлорид в апротен разтворител. При тази реакция може да се използва молекулно сито. След завършване на взаимодействието, ситото, ако е използвано, се отстранява и филтратът се концентрира като се получава нитрилът, подробно описано в заявка сер.№ 936,434, септември 3, 1992.

Съединенията, където R_3 е $CH_2CH_2NH_2$ като А-3, А-6 и А-9 могат да се получат или чрез химична или чрез каталитична редукция на нитрила. Тя обикновено се провежда като се използва голям моларен излишък от натриев борохидрид с кобалтов хлорид както подробно е описано в заявка сер.№ 936,558, септември 3, 1992.

Исходните продукти, в които R^I е група различна от тази в природния продукт, могат да се получат чрез деацилиране на липофилната група на природния продукт чрез подлагане на природния продукт в хранителна среда на деацилиращ ензим, докато се осъществи пълно деацилиране,

130945

- 53 -

като ензимът първо се получава чрез култивиране на микроорганизъм от семейство Pseudomonadaceae или Actinoplanaceae както е описано в Experientia 34, 1670 (1978) или патент на САЩ № 4 293 482, извличане на деацилвания циклопептид и след това ацилиране на деацилвания циклопептид чрез смесването му с подходящ активен естер R¹COX до получаване на съединение А с желаната ацилна група.

Изброяване на последователностите

(I) Обща информация

(i) Заявители: Balkovec, James M.
Black, Regina M.
Bouffard, Frances Alleen

(ii) Заглавие на изобретението: АЗАЦИКЛОПЕПТИДИ

(iii) Брой секвенции: 60

(iv) Адрес за кореспонденция:

(A) Адрес: Elliott Korsen
(B) Улица: P.O. Box 2000, 126 East Lincoln Ave
(C) Град: Rahway
(D) Щат: New Jearsey
(E) Държава: USA
(F) Код: 07065

(v) Компютър

(A) Floppy disk
(B) Macintosh centris 650
(C) Операционна система 7,1
(D) Software: Microsoft Word 5,1 а

(vi) Текущи данни:

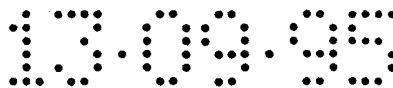
(A) Номер на заявката
(B) Дата на подаване:
(C) Класификация:

(vii) Приоритетни данни: няма

(A) Номер на заявка:
(B) Дата на подаване:

(viii) Информация за пълномощник/агент

(A) Име: Elliott Korsen
(B) Регистрационен номер: 32 705



(C) Номер на документално рефериране: 18955p

(ix) Информация за телекомуникация:

(A) Телефон: 908-594-5493

(B) Телефакс: 908-594-4720

(C) Телекс:

(2) Информация за Послед.идент. № 1

(i) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 1

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 2

(i) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 2

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 3

(i) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 3

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 4

(i) Характеристика на секвенциите:

130995

- 55 -

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

- (ii) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 4
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 5
 - (i) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (ii) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 5
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 6
 - (i) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (ii) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 6
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 7
 - (i) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (ii) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

130995

- 56 -

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 7
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 8
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 8
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 9
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

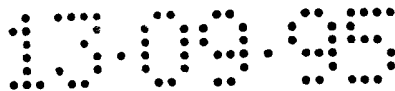
(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 9
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 10
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 10
Хаа Ser Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 11
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава



(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 11

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 12

(I) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 12

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 13

(I) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 13

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 14

(I) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

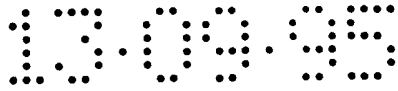
(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент. № 14

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5



(2) Информация за Послед.идент. № 15

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид**

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 15

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 16

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид**

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 16

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 17

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид**

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 17

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 18

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

130905

- 59 -

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 18

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 19

(i) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 19

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 20

(i) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 20

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 21

(i) Характеристика на секвенциите:

(A) Дължина: 6

(B) Тип: Аминокиселина

(C) Усукване: не се наблюдава

(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

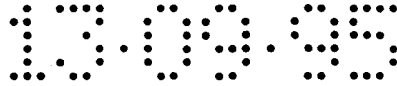
(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 21

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа

1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 22

(i) Характеристика на секвенциите:



- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 22
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 23

- (I) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 23
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 24

- (I) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 24
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 25

- (I) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид



(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 25
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 26
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 26
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 27
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 27
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 28
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 28
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 29
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина

- (C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

- (ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 29
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 30
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла
(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 30
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 31
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

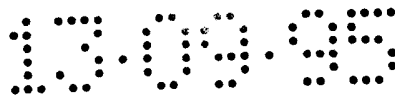
- (ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 31
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 32
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

- (ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 32
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5



- 63 -

(2) Информация за Послед.идент. № 33

(I) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 33

Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 34

(I) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 34

Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

(2) Информация за Послед.идент. № 35

(I) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 35

Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа

1

5

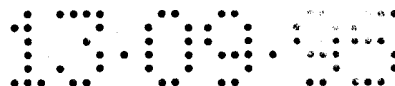
(2) Информация за Послед.идент. № 36

(I) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид



(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 36
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 37
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 37
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 38
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

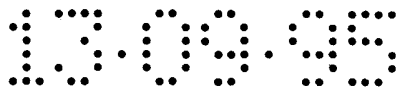
(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 38
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 39
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 39
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 40
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина



- 65 -

- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 40
Хаа Ser Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 41

- (i) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 41
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 42

- (i) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 42
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 43

- (i) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 43
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 44**(i) Характеристика на секвенциите:**

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид**

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 44

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 45**(i) Характеристика на секвенциите:**

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид**

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 45

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 46**(i) Характеристика на секвенциите:**

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

- (A) Описание: Пептид**

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 46

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 47**(i) Характеристика на секвенциите:**

- (A) Дължина: 6**
- (B) Тип: Аминокиселина**
- (C) Усукване: не се наблюдава**
- (D) Топология: кръгла**

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 47

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 48

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 48

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 49

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 49

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 50

(i) Характеристика на секвенциите:

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:

(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 50

Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 51

(i) Характеристика на секвенциите:

130905

- 68 -

- (A) Дължина: 6
- (B) Тип: Аминокиселина
- (C) Усукване: не се наблюдава
- (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 51
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 52
 - (I) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 52
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

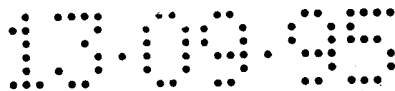
- (2) Информация за Послед.идент. № 53
 - (I) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид

- (XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 53
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

- (2) Информация за Послед.идент. № 54
 - (I) Характеристика на секвенциите:
 - (A) Дължина: 6
 - (B) Тип: Аминокиселина
 - (C) Усукване: не се наблюдава
 - (D) Топология: кръгла

- (II) Молекулен тип:
 - (A) Описание: Пептид



(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 54
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 55
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 55
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 56
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 56
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 57
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(ii) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(xi) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 57
Хаа Thг Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 58
(i) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина

- (C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 58
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 59

- (I) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 59
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

(2) Информация за Послед.идент. № 60

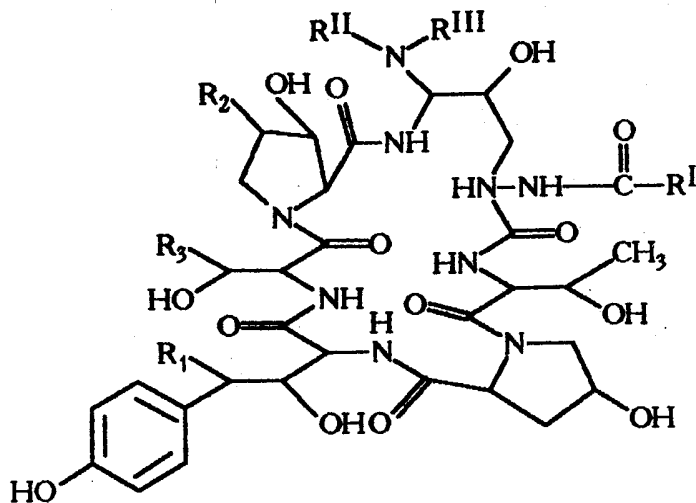
- (I) Характеристика на секвенциите:
(A) Дължина: 6
(B) Тип: Аминокиселина
(C) Усукване: не се наблюдава
(D) Топология: кръгла

(II) Молекулен тип:
(A) Описание: Пептид

(XI) Описание на секвенциите: Послед.идент.№ 60
Хаа Thr Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

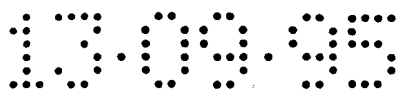
1. Съединение с обща формула



(I)

В КОЯТО

 R_1 е Н или ОН, R_2 е Н, CH_3 или ОН, R_3 е Н, CH_3 , CH_2CN , $CH_2CH_2NH_2$ или CH_2CONH_2 , R^I е C_9-C_{21} - алкил, C_9-C_{21} - алкенил, C_1-C_{10} -алкоксифенил или C_1-C_{10} - алкоксинафтил, R^{II} е Н, C_1-C_4 - алкил, C_3-C_4 - алкенил, $(CH_2)_{2-4}OH$, $(CH_2)_{2-4}R^{IV}R^V$, $CO(CH_2)_{1-4}NH_2$, R^{III} е Н, C_1-C_4 - алкил, C_3-C_4 - алкенил, $(CH_2)_{2-4}OH$, $(CH_2)_{2-4}NR^{IV}R^V$ или R^{II} и R^{III} взети заедно означават $-(CH_2)_4$, $-(CH_2)_5$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ или $(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, R^{IV} е Н или C_1-C_4 - алкил, R^V е Н или C_1-C_4 - алкил и



техни присъединителни с киселина соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е OH , R_2 е H , R_3 е CH_2CONH_2 , R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} е H и R^{III} е $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е OH , R_2 е H , R_3 е CH_2CONH_2 , R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} е H и R^{III} е $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

3. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е OH , R_2 е H , R_3 е $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} е H и R^{III} е $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

4. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е OH , R_2 е H , R_3 е CH_2CONH_2 , R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} и R^{III} са H .

5. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е H , R_2 е H , R_3 е CH_2CONH_2 , R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} и R^{III} са H .

6. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е H , R_2 е H , R_3 е CH_2CONH_2 , R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} е H и R^{III} е $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

7. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е H , R_2 е H , R_3 е CH_2CONH_2 , R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} е H и R^{III} е $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

8. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е H , R_2 е H , R_3 е $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} и R^{III} са H .

9. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R_1 е H , R_2 е H , R_3 е $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^I е 9,10-диметилтридецил, R^{II} е H и R^{III} е $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

10. Антимикробен състав характеризиращ се с това,

че съдържа съединение съгласно претенция 1 в смес с фармацевтичноприемлив носител.

11. Антимикробен състав характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 21 в смес с фармацевтичноприемлив носител.

12. Метод за контрол на микотични инфекции, характеризиращ се с това, че върху нуждаещ се млекопитаещ субект се прилага антимикотично количество от съединение съгласно претенция 1.

13. Метод за контрол на pneumocystis pneumonia у пациенти с увредена имунна система характеризиращ се с това, че се прилага терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

14. Съединение с формула

