



(51) МПК  
*C07K 7/64* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61K 36/06* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)  
*C12N 1/14* (2006.01)  
*C12P 21/02* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010141977/04, 13.03.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.03.2008 JP 2008-065202

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2012 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 20.05.2013 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2219185 C2, 20.12.2003. NEILANDS J.B. A Crystalline Organo-iron Pigment from a Rust Fungus (*Ustilago sphaerogena*). J. AM. CHEM. SOC., v.74, №19, 1952, p.4846-4847. VAN DER HELM D. ET AL. Crystal structure of ferrichrome and a comparison with the structure of ferrichrome A. J. AM. CHEM. SOC., v.102, № 12, 1980, p.4224-4231. PRAMANIK (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.10.2010

(86) Заявка РСТ:  
JP 2009/054876 (13.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/113661 (17.09.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
 ООО "Юридическая фирма Городиский и  
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

НАКАМУРА Икуко (JP),  
 ЙОСИКАВА Кодзи (JP),  
 ОХСУМИ Кейсуке (JP),  
 КАНАСАКИ Рюити (JP),  
 ТАКАСЕ Сигехиро (JP)

(73) Патентообладатель(и):

АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

**(54) ЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО СОЛЬ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению и его фармацевтически приемлемой соли, предназначенному для использования в качестве противогрибкового средства, в

частности терапевтического средства против глубокого микоза. Собирают грибок *Acromonium persicinum* и циклические соединения выделяют из жидкости его культуры. 5 н. и 5 з.п. ф-лы, 16 табл., 5 пр., 6 ил.

(56) (продолжение):

A. ET AL. Albomycin is an effective antibiotic, as exemplified with *Yersinia enterocolitica* and *Streptococcus*

pneumoniae. INT. J. MED. MICROBIOL., v.297, №6, 11 September 2007, p.459-469. SAROOKHANI MOHAMMAD REZA ET AL. Isolation of Acremonium species producing cephalosporine C(CPC) from forest soil in Gilan province, Iran. AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, 2007, v.6, №22, p.2506-2510. SHARMAN ET AL. Structural elucidation of XR586, a peptaibol - like antibiotic from Acremonium persicinum, BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, 1996, v.320, №3, p.723-728.

R U 2 4 8 2 1 3 0 C 2

R U 2 4 8 2 1 3 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07K 7/64* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61K 36/06* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)  
*C12N 1/14* (2006.01)  
*C12P 21/02* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010141977/04, 13.03.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**13.03.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**14.03.2008 JP 2008-065202**

(43) Application published: **20.04.2012 Bull. 11**

(45) Date of publication: **20.05.2013 Bull. 14**

(85) Commencement of national phase: **14.10.2010**

(86) PCT application:  
**JP 2009/054876 (13.03.2009)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/113661 (17.09.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**NAKAMURA Ikuko (JP),  
JOSIKAVA Kodzi (JP),  
OKhSUMI Kejsuke (JP),  
KANASAKI Rjuiti (JP),  
TAKASE Sigekhiro (JP)**

(73) Proprietor(s):

**ASTELLAS FARMA INK. (JP)**

(54) **CYCLIC COMPOUND AND SALT THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a compound and a pharmaceutically acceptable salt thereof to be used as an antifungal agent, particularly, a therapeutic agent for deep fungal disease. The fungus

*Acremonium persicinum* is collected, and a cyclic compound is recovered from its cultural fluid.

EFFECT: what is presented is the compound applicable as an antifungal agent.

10 cl, 16 tbl, 5 ex

RU 2 482 130 C2

RU 2 482 130 C2

**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к циклическому соединению, пригодному для использования в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, такой как фармацевтическая композиция для лечения микозов, в частности глубоких микозов.

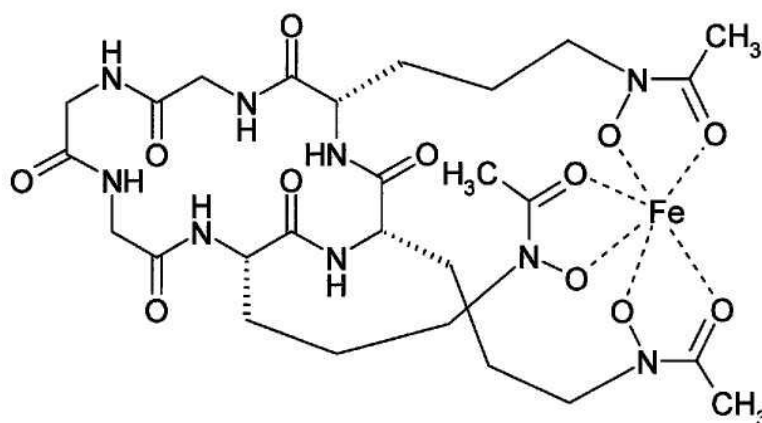
**Уровень техники**

Когда антибиотик вводят в течение продолжительного периода времени, патогенные бактерии, на которые он нацелен, удаляются, но повышается уровень грибов, резистентных к антибиотикам. Считается, что такая ситуация вызывает глубокие микозы (явление, при котором оставшиеся грибки значительно увеличиваются в количестве, обозначается как так называемое микробное замещение). Альтернативно, пациент старшего возраста, пациент после операции или пациент, которому вводят противоопухолевое лекарственное средство или иммуносупрессант, подвержен грибковой инфекции из-за подавления биологического иммунитета. Считается, что уровень грибов, увеличивающийся у такого пациента, вызывает глубокие микозы.

Терапевтические средства против глубоких микозов включают противогрибковые лекарственные средства, например 1) лекарственное средство флуцитозин, содержащее основание нуклеиновой кислоты, действие которого основано на ингибировании синтеза ДНК в грибах, и 2) полиеновый макролид амфотерицин В, имидазольное производное миконазол и триазольное производное флуконазол, действие которых основано на ингибировании синтеза клеточной мембраны у грибов.

Феррихром, циклический гексапептид, содержащий три орнитина, имеющий следующую химическую структуру, является известным соединением (непатентная литература 1), но эта ссылка не описывает того, что феррихром имеет противогрибковую активность.

[Схема 1]



[непатентная литература 1] Journal of American Chemical Society, 1980, vol. 102, pp. 4224-4231.

**Описание изобретения****Задачи, которые должны решаться с помощью изобретения**

Задача настоящего изобретения состоит в обеспечении соединения, пригодного для использования в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, такой как фармацевтическая композиция для лечения микозов, в частности глубоких микозов.

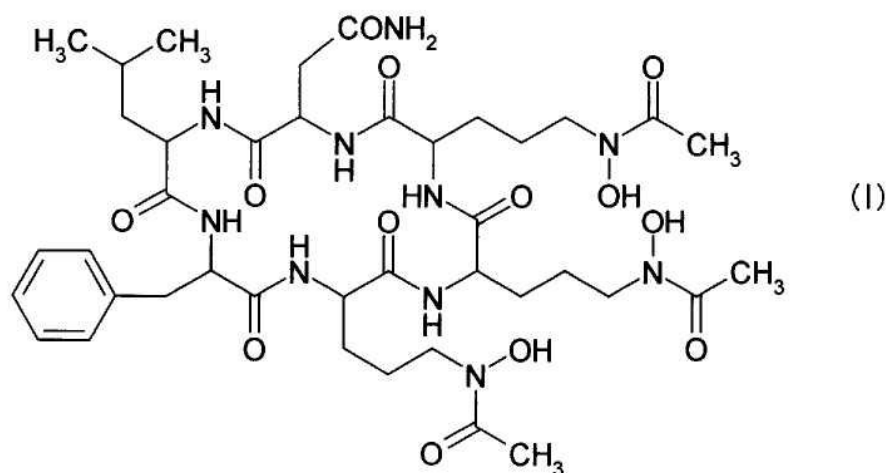
**Средства для решения задач**

Авторы настоящего изобретения осуществили интенсивное исследование на

противогрибковых соединениях, производимых встречающимися в природе микроорганизмами, и в результате обнаружили, что штамм *Acremonium persicinum*, обозначаемый как MF-347833, производит соединения, имеющие сильную противогрибковую активность. Кроме того, авторы настоящего изобретения сосредоточили свое внимание на культуральном бульоне штамма и осуществили выделение циклических соединений, имеющих сильную противогрибковую активность, из культурального бульона, что и составило настоящее изобретение.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, и к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль и наполнитель.

[Схема 2]



Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения микозов, содержащей соединение формулы (I) или его соль, то есть к средству для лечения микозов, содержащему соединение формулы (I) или его соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения микозов и к способу лечения микозов, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

#### **Воздействие изобретения**

Соединение формулы (I) или его соль может применяться в качестве средства для предотвращения и/или лечения микозов, в частности глубоких микозов и т.п.

#### **Краткое описание чертежей**

[Фигура 1]

На фигуре 1 представлен график, показывающий спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения А (растворитель для измерения:  $d_6$ -ДМСО).

[Фигура 2]

На фигуре 2 представлен график, показывающий спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения А (растворитель для измерения:  $d_6$ -ДМСО).

[Фигура 3]

На фигуре 3 представлен график, показывающий спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения В (растворитель для измерения:  $d_6$ -ДМСО).

[Фигура 4]

На фигуре 4 представлен график, показывающий  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр соединения В (растворитель для измерения:  $d_6$ -ДМСО).

[Фигура 5]

На фигуре 5 представлен график, показывающий спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения D (растворитель для измерения:  $d_6$ -ДМСО).

[Фигура 6]

На фигуре 6 представлен график, показывающий спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения D (растворитель для измерения:  $d_6$ -ДМСО).

#### **Наилучший способ осуществления изобретения**

Настоящее изобретение далее излагается подробно.

Соединение по настоящему изобретению иногда образует соль с основанием. В качестве такой соли могут быть рассмотрены, например, соли с неорганическим основанием, такие как соли натрия, калия, магния, кальция или подобные, или соли с органическим основанием, таким как метиламин, этиламин, этаноламин, лизин, орнитин или подобные. Соли, как используется в настоящем документе, включают так называемые комплексные соли и хелатное соединение. Металл, который образует такую соль, может представлять собой двухвалентный или трехвалентный металл, такой как железо, алюминий, галлий или подобные.

Далее, свободная форма соединения формулы (I), соль алюминия и соединения формулы (I), соль железа и соединения формулы (I) и соль галлия и соединения формулы (I) иногда упоминаются как соединение A, соединение B, соединение C и соединение D соответственно.

Соединение формулы (I) существует в виде нескольких геометрических изомеров. Соединение формулы (I) иногда показывается в настоящем описании только как один изомер, но настоящее изобретение включает изомеры, иные, чем один изомер, и дополнительно включает выделенные изомеры и их смеси.

Соединение формулы (I) иногда содержит один или несколько асимметричных атомов углерода и может существовать в форме нескольких оптических изомеров на основе асимметричных атомов углерода. Настоящее изобретение включает выделенные оптические изомеры и их смеси.

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I). Фармацевтически приемлемое пролекарство означает соединение, имеющее группу, которая может преобразовываться в группу оксима или другую подобную посредством сольволиза или при физиологических условиях.

Настоящее изобретение включает различные гидраты, сольваты и кристаллические формы соединения формулы (I) или его соли и дополнительно включает различные соединения, меченные с помощью радиоактивного изотопа или нерадиоактивного изотопа.

Микологические характеристики микроорганизма, который производит соединение формула (I) или его соль, будут представлены ниже.

(1) Происхождение производящего штамма

Штамм грибов MF-347833 рода *Acromonium* выделяют из опавших листьев, собранных в национальном парке Endau Rompin, Johore, Малайзия. Этот штамм имеется в International Patent Organism Depository National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Адрес: AIST Tsukuba Central 6, 1-1, Higashi 1-chome Tukuba-shi, Ibaraki-ken 305-8566 Japan) как FERM BP-10916 (дата внесения: 10 октября 2007 года).

(2) Морфологические характеристики производящего штамма

Морфологические характеристики штамма определяют на основе наблюдения его формы в среде картофельного агара с декстрозой. Рост штамма на среде картофельного агара с декстрозой (Difco 2010) является быстрым. Колонии вырастают до диаметра 39-41 мм при 25°C через 2 недели и формируются конидии. Поверхности

колоний являются шерстистыми, а их края являются волнистыми. Каждая колония имеет радиальные бороздки от центра к краям, но сложно отличать эти полосы бороздок от поверхности. Колонии являются белыми (1A1), но желтовато-белыми (4A2) в их центре. Бороздки, которые расходятся от центра к краям, можно идентифицировать с обратной стороны. Колонии, как правило, имеют цвет слоновой кости (4A3), но являются горчично-коричневыми (5E6) в центре. Колонии достигают приблизительно 24 мм в диаметре при 30°C через две недели, и рост не наблюдается при 5°C и при 37°C.

Штамм быстро растет на среде агара с кукурузной мукой (Difco 0386), и колонии распространяются до диаметра 39-40 мм при 25°C через 2 недели. Поверхность каждой колонии напоминает войлок. Их края являются волнистыми, и колонии не имеют бороздок. Поверхность является белой (1A1), и обратная сторона является также белой (1A1). Колонии достигают диаметра 14 мм при 30°C через 2 недели и не имеют бороздок. Не наблюдается роста при 5°C и при 37°C.

Вегетативные гифы составляют 1,8-2,7 мкм в ширину, и хламидоспоры отсутствуют. Конидиофоры являются прозрачными, неразветвленными и возникают только из отдельной вегетативной гифы или из плектонематогенных гиф. Множество бугорков на конидиофорах и их основания являются пластинчатыми. Конидиальная онтогенез является фиалидной, и длина от основания каждого конидиофора до апекса фиалид составляет 33-40 мкм. Конидии являются прозрачными, эллипсоидальными, с размерами 3,7-4,5×2,8-3,2 мкм (в среднем: 4×3 мкм), агрегируются в массу на апексе фиалид, но никогда не образуют цепочек. Поверхность конидий выглядит гладкой при наблюдении с помощью оптического микроскопа (×400), но с помощью электронного микроскопа (×9000) может наблюдаться шершавая выпукло-вогнутая структура.

Морфологические характеристики указывают на возможность того, что штамм принадлежит к роду *Acremonium*. Сравнение осуществляют на основе *Cephalosporium-artige Schimmelpilze* (Hyphomycetes)/Walter Gams (1971), и в результате, морфологические характеристики штамма совпадают с характеристиками *Acremonium persicinum* в секции *Gliomastix*. Кроме того, в результате поиска гомологии по отношению к 28S рДНК и 18S рДНК штамма эти рДНК включаются в монофилетическую группу *Acremonium persicinum* в секции *Gliomastix*. Вывод из морфологических характеристик согласуется с выводом из генетических характеристик. Штамм идентифицируют как *Acremonium persicinum* и обозначают как штамм *Acremonium persicinum* MF-347833.

### (3) Культуральные характеристики

Культуральные характеристики штамма определяют на коммерчески доступных средах и в средах, приготовленных в соответствии с композициями, описанными в ссылках. Покупают соответственно в качестве среды картофельный агар с декстрозой, среду декстрозного агара Сабуро, среду агара Эмерсона YpSs, в качестве среды агара с кукурузной мукой и среды агара с овсяной мукой, Difco 2010, Difco 0109, Difco 0739, Difco 0386 и Difco 0552. Среда агара с экстрактом солода, среда агара на основе раствора Чапека и среда агара MY20 приготавливаются в соответствии с композициями, описанными в каталоге JCM (Nakase, T. 6th ed., pp.617, Japan Collection of Microorganisms, the Institute of Physical and Chemical Research, Saitama, 1995).

Штамм грибов MF-347833 инокулируют в каждую среду агара и наблюдают после культивирования при 25°C в течение 14 дней. Цвета определяют в соответствии с *Methuen Handbook of Colour* (Kornerup, A. и J.H. Wanscher, 3rd ed., pp.252, Methuen, London, 1987). Температуры роста определяют на среде картофельного агара с

декстрозой (Difco 2010).

[Таблица 1] Культуральные характеристики штамма <i>Ascremonium persicinum</i> MF-347833	
Среды	Культуральные характеристики
5 Агар с экстрактом солода	Рост: быстро. 30-31 мм в диаметре. Поверхность: круговая, волнистая по краям, шерстистая, белая (1A1). Обратная сторона: от бледно-желтой до бледно-оранжевой (5A3).
10 Картофельный агар с декстрозой (Difco 2010)	Рост: быстро. 39-41 мм в диаметре. Поверхность: круговая, волнистая по краям, шерстистая, от белой (1A1) до желтовато-белой (4A2). Обратная сторона: имеет бороздки, цвета слоновой кости (4A3). Горчично-коричневая в центре (5E6).
15 Агар из раствора Чапека	Рост: быстро. 57-59 мм в диаметре. Поверхность: круговая, вся по краям. Напоминает войлок, несколько красновато-серая в центре, в целом белая (1A1). Обратная сторона: бледно-оранжевая (5A2).
20 Декстрозный агар Сабуро (Difco 0109)	Рост: быстро. 32-33 мм в диаметре. Поверхность: круговая, волнистая по краям. Образует пластинки. Шерстистая, белая (1A1). Обратная сторона: имеет бороздки, желтовато-белая (4A2).
25 Агар Эмерсона YpSs (Difco 0739)	Рост: быстро. 36-38 мм в диаметре. Поверхность: круговая, волнистая по краям. Напоминает войлок, в целом белая (1A1). Обратная сторона: бледно-оранжевая (5A2).
30 Агар с кукурузной мукой (Difco 0386)	Рост: быстро. 39-40 мм в диаметре. Поверхность: круговая, волнистая по краям. Напоминает войлок, в целом белая (1A1). Обратная сторона: белая (1A1).
35 Агар MY20	Рост: быстро. 34-35 мм в диаметре. Поверхность: Круговая, вся по краям. Шерстистая, в целом белая (1A1). Обратная сторона: бледно-желтая (4A4).
40 Агар с овсяной мукой (Difco 0552)	Рост: быстро. 50-51 мм в диаметре. Поверхность: круговая, вся по краям. Шерстистая, желтовато-белая (4A2) в центре, в целом белая (1A1). Обратная сторона: бледно-желтая (4A4).

30 Штамм иногда демонстрирует искусственные или встречающиеся в природе вариации. Штамм грибка *Ascremonium persicinum* MF-347833, используемый в настоящем изобретении, включает не только исходно выделенный штамм, но также искусственные вариации, вызываемые ультрафиолетовым излучением, рентгеновскими лучами, химическими агентами или чем-либо подобным, и вариации, встречающиеся в природе.

(Способ получения)

40 Соединение по настоящему изобретению может быть получено посредством культивирования микроорганизма, который принадлежит к роду *Ascremonium* и имеет активность продуцирования соединения по настоящему изобретению. Микроорганизм может культивироваться в соответствии с общими способами культивирования микроорганизмов.

45 Среда, которая должна использоваться, не ограничивается как-либо, постольку поскольку она содержит источники питания, которые могут использоваться штаммом грибка *Ascremonium persicinum* MF-347833. Может использоваться синтетическая среда, полусинтетическая среда или природная среда. Относительно композиции среды, в качестве источника углерода может использоваться L-арабиноза, D-ксилоза, D-глюкоза, D-фруктоза, сахароза, инозитол, L-рамноза, раффиноза, D-маннитол, манноза, мелибиоза, лактоза, D-галактоза, мальтоза, трегалоза, салицин, ксантин, хитин, крахмал, глюкоза, декстрин, глицерин, растительное масло или подобные. В качестве источника азота могут использоваться мясной экстракт, пептон, глютенная мука, хлопковая мука, порошок соевых бобов, порошок арахиса, рыбная мука,

кукурузный экстракт, сухие дрожжи, экстракт дрожжей, хлорид аммония, сульфат аммония, нитрат аммония, мочева кислота или другие органические или неорганические источники азота. Если это желательно, сульфат, нитрат, карбонат, фосфат или подобные натрия, калия, магния, кальция, цинка, железа, кобальта или подобного могут добавляться как соли металлов. Кроме того, может добавляться, если это желательно, соединение для ускорения размножения или противовспенивающий агент, такой как метионин, цистеин, цистин, тиосульфат, метилолеат, лярдовое масло, силиконовое масло, поверхностно-активные вещества или другие подобные.

Относительно условий культивирования, как правило, предпочтительно культивировать штамм при аэробных условиях, при температуре от 8,9 до 31,2°C, предпочтительно приблизительно 26,0-27,6°C. Период культивирования может выбираться соответствующим образом в соответствии с композицией среды или условиями температуры, но, как правило, составляет примерно 1-30 дней, предпочтительно примерно 2-7 дней.

Соединение по настоящему изобретению может очищаться и выделяться из культуры в соответствии с обычными способами очистки и выделения физиологически активного вещества из культуры обычного микроорганизма. Более конкретно, культуру экстрагируют с помощью соответствующего органического растворителя, и желаемое вещество очищают и выделяют из полученного экстракта. То есть выделение и очистку осуществляют, используя противогрибковую активность в качестве показателя, с помощью способов, которые используют различия в растворимости по отношению к соответствующему растворителю, или подобное, и применяются при получении обычного физиологически активного вещества. Эти способы могут использоваться соответствующим образом, по отдельности, в желаемом их сочетании или поочередно. В качестве других способов очистки сама культура или супернатант, полученный посредством удаления грибка из культуры посредством центрифугирования или фильтрования, может подвергаться воздействию способов, которые используют различия в растворимости по отношению к соответствующему растворителю, различия в скорости преципитации из раствора, различия в средстве адсорбции по отношению к различным адсорбентам, различия в распределении между двумя жидкими фазами или подобное. Например, культуральная жидкость может приводиться в контакт с соответствующим носителем, и адсорбированное соединение может элюироваться с помощью соответствующего растворителя из носителя для очистки соединения. Эти способы могут использоваться соответствующим образом, сами по себе, в желаемом их сочетании или поочередно.

Соль соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению может быть получена посредством взаимодействия соединения формулы (I) с неорганической солью, такой как  $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ,  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $Ga_2(SO_4)_3 \cdot nH_2O$  или подобной при условиях от комнатной температуры до повышенной температуры, в растворителе, который не влияет на реакцию. Примеры растворителя не ограничиваются как-либо, но включают водный раствор, содержащий спирты, такие как метанол. Температура реакции предпочтительно составляет 10-50°C.

Циклическое соединение (I) или его соль в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены посредством культивирования микроорганизма, способного производить соединение или соль, в питательной среде, и выделения желаемого соединения из полученной культуры в соответствии с обычным способом. Микроорганизм, используемый в способе получения, не ограничивается как-либо,

постольку поскольку он принадлежит к роду *Ascremonium* и может продуцировать соединение.

5 Фармацевтическая композиция, содержащая одно, или два, или более соединений формулы (I) или его солей в качестве активного ингредиента, может быть получена в соответствии с обычно используемыми способами, используя наполнители, как правило, используемые в данной области, такие как фармацевтические наполнители, фармацевтические носители или подобные.

10 Примеры введения включают пероральное введение с помощью таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, жидкостей и тому подобного, и парентеральное введение посредством инъекций (например, внутрисуставное, внутривенное, внутримышечное, или подобное), суппозиторий, офтальмологических растворов, офтальмологических мазей, трансдермальных жидкостей, мазей, трансдермальных наклеек, трансмукозальных жидкостей, трансмукозальных пластырей, агентов для ингаляции и 15 тому подобного.

Для твердого препарата для перорального введения могут использоваться таблетки, порошки, гранулы или подобное. Такой твердый препарат может быть получен посредством смешивания одного, или двух, или более активных ингредиентов с по меньшей мере одним инертным наполнителем, таким как лактоза, маннит, 20 глюкоза, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, поливинилпироллидон, магний алюминат метасиликат и/или подобное. Композиция может содержать инертные добавки, например смазывающие вещества, такие как стеарат магния, разрыхлители, такие как натрий карбоксиметил крахмал или подобное, стабилизаторы, или вспомогательные агенты для растворения, в соответствии с обычными способами. Таблетки или пилюли могут покрываться 25 сахарным покрытием или пленкой из вещества для желудочного или энтерального поглощения, если это желательно.

30 Жидкая композиция для перорального введения включает фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сироп, эликсир или подобное и содержит обычно используемые инертные растворители, такие как дистиллированная вода или этанол. В дополнение к инертным растворителям жидкая композиция может содержать вспомогательные агенты (такие как солюбилизаторы, увлажняющие 35 агенты или суспендирующие агенты), подсластители, ароматизаторы, ароматические агенты или консерванты.

Инъекции для парентерального введения включают стерильные, водные или неводные жидкости, суспензии и эмульсии. Водный растворитель включает, например, 40 дистиллированную воду для инъекций и физиологический солевой раствор. Неводный растворитель включает, например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, спирты, такие как этанол, полисорбат 80 (наименование в Фармакопее) и тому подобное, такие композиции могут дополнительно содержать изотонические агенты, консерванты, увлажняющие 45 агенты, эмульсифицирующие агенты, дисперсанты, стабилизаторы или вспомогательные агенты для растворения. Эти композиции могут стерилизоваться, например, посредством фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, смешивания с гермицидом или облучения.

50 Альтернативно, они могут использоваться посредством сначала получения из них стерильных твердых композиций и растворения или суспендирования их в стерильной воде или другом стерильном растворителе, используемом для инъекций, перед их использованием.

Препараты для наружного применения включают мази, пластыри, кремы, желе, примочки, спреи, лосьоны, офтальмологические растворы, офтальмологические мази и тому подобное. Такие препараты содержат обычно используемые основы для мазей, основы для лосьонов, водные или неводные жидкости, суспензии, эмульсии или  
5 подобное. Примеры основ для мази или лосьона представляют собой полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, медицинский вазелин, осветленный пчелиный воск, полиоксиэтиленированное гидрированное касторовое масло, глицерил моностеарат, стеариловый спирт, цетиловый спирт, лауромакрогол, сорбитан  
10 сесквиолеат и тому подобное.

Трансмукозальные средства, такие как средства для ингаляции и трансназальные средства, могут использоваться в твердой, жидкой или полутвердой формах и могут быть получены с помощью обычных способов. Например, могут добавляться  
15 известные наполнители, регуляторы pH, консерванты, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, стабилизаторы, загустители или подобное, если это желательно. Для введения могут использоваться соответствующие устройства для ингаляции или инсуффляции. Например, используя известные устройства (такие как ингаляционные устройства для отмериваемого введения) или распылители, соединение  
20 можно вводить само по себе или можно вводить в порошкообразной форме, в виде приготовленной смеси или как раствор или суспензия с фармацевтически приемлемым носителем. Ингаляционное устройство для сухого порошка или подобное может представлять собой устройство для одного введения или для множества введений, и может использоваться сухой порошок или капсула, содержащая порошок.  
25 Альтернативно, соединение может вводиться в форме спрея аэрозоля под давлением или подобного, с использованием соответствующего агента для эжектирования, например, соответствующего газа, такого как хлорфторалкан, гидрофторалкан, диоксид углерода или подобное.

В случае перорального введения обычная дозировка составляет примерно 0,01-100 мг/кг, предпочтительно 0,1-10 мг/кг в день, которые вводятся одной порцией или  
30 двумя-четырьмя порциями. В случае внутривенного введения обычная дозировка составляет примерно 0,01-100 мг/кг в день, которые вводятся один или несколько раз в день. Дозу определяют соответствующим образом, принимая во внимание в каждом  
35 случае, например, симптомы, возраст, пол или подобное, для каждого пациента, которому она должна вводиться.

Соединение формулы (I) или его соль может использоваться вместе с различными средствами для лечения или предотвращения заболеваний, против которых соединение  
40 формулы (I) или его соль считается эффективным. Введение может осуществляться одновременно или последовательно, без интервала или с соответствующим интервалом. Одновременное введение может осуществляться в форме единого препарата или в форме отдельных препаратов.

### **Примеры**

Способ получения соединения формулы (I) или его соли далее иллюстрируется  
45 следующими Примерами, но настоящее изобретение не ограничивается соединениями, описанными ниже. Кроме того, способ получения соединения формулы (I) или его соли не ограничивается конкретными способами, описанными в следующих далее рабочих примерах, и соединение формулы (I) или его соль могут быть получены  
50 посредством объединения этих способов или с помощью обычного способа, известного специалистам в данной области.

Сокращения, показанные в таблице 2, будут использоваться в следующих далее

примерах, примерах получения и таблицах.

[Таблица 2]	
Сокращения	Полные наименования
AlK(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·12H <sub>2</sub> O	Алюминий-калий сульфат додекагидрат
CHCl <sub>3</sub>	Хлороформ
FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Хлорид гексагидрат железа(III)
Ga <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O	Сульфат гидрат галлия(III)
KCl	Хлорид калия
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Дигидрофосфат калия
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	Магний сульфат гептагидрат
NaNO <sub>3</sub>	Нитрат натрия
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Сульфат аммония
TFA	Трифторуксусная кислота
HR ESI MS	МС высокого разрешения с ионизацией электрораспылением

### Пример 1

(Получение соединения А при культивировании)

Среду для посева 1 (см. таблицу 3, 30 мл) выливают в колбу Эрленмейера (размер: 100 мл) и стерилизуют с помощью обработки в автоклаве (121°C, 30 минут). Петлю для посева штамма грибов MF-347833 асептически инокулируют из культуры на скошенном агаре в среду для посева 1 и культивируют при 25°C в течение 4 дней, встряхивая при этом на роторном шейкере (220 об./мин). Затем продуцирующую среду 1 (см. таблицу 4, 100 мл) выливают в колбу Эрленмейера (размер: 500 мл) и стерилизуют с помощью обработки в автоклаве (121°C, 30 минут). Культуру для посева (2 мл) асептически инокулируют в эту колбу и культивируют при 25°C в течение 7 дней, встряхивая при этом на роторном шейкере (220 об./мин). Культивирование отслеживают с помощью ВЭЖХ (Аналитическая ВЭЖХ 1; относительно условий, см. таблицу 5).

[Таблица 3] Среда для посева 1	
Компоненты среды	Содержание (%)
Кукурузный крахмал	2
Глицерол	1
Сахароза	1
Среды Pharma	1
Глютенная мука	1
Tween 80	0,2

[Таблица 4] Продуцирующая среда 1	
Компоненты среды	Содержание (%)
Глюкоза	0,5
Растворимый крахмал (Nacalai Tesque)	1,5
Экстракт дрожжей (Wako Pure Chemical Industries)	0,5
KCl	0,02
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0,02
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,1
NaNO <sub>3</sub>	0,2

[Таблица 5] Условия при аналитической ВЭЖХ 1	
Колонка	Mightysil RP-18 GP 150-4,6 (5 мкм), Kanto Chemical
Подвижная фаза	MeCN:вода=28:72(об./об.) (содержит 0,5% NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны для детектирования	210 нм
Время удерживания	Приблизительно 4,2 мин

#### (Выделение и очистка соединения А)

К культуре (2,6 л), полученной с помощью указанного выше способа культивирования, добавляют равный объем ацетона. Эту смесь перемешивают в течение 1 часа и фильтруют с получением экстракта культуры. Полученную жидкость экстракта культуры смешивают с двукратным объемом воды и наносят на колонку Diaion SP 850 (размер: 400 мл; Mitsubishi Chemical). Элюирование осуществляют с использованием смешанного растворителя [ацетон:вода=30:70 (об./об.), 1,9 л].

Полученный элюат смешивают с водой (2,1 л). Все вместе наносят на колонку Daisogel SP-120-ODS-B (размер: 350 мл, 15/30 мкм; DAISO) и элюируют с помощью смешанного растворителя [MeCN:вода=25:75 (об./об.), 340 мл].

К этому элюату добавляют воду (350 мл) и наносят на картридж OASIS HLB (размер: 6 г; Waters), и элюируют с помощью MeOH (150 мл). Полученный элюат концентрируют при пониженном давлении и к концентрату добавляют ацетон с получением преципитата. Этот преципитат сушат с получением желтого порошка (100 мг).

Часть (15 мг) этого желтого порошка растворяют в малом количестве MeOH и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ 1 (относительно условий см. таблицу 6). Собирают пик при времени элюирования, равном приблизительно 22 мин. Собранную фракцию смешивают с равным объемом воды и наносят на картридж OASIS HLB (размер: 500 мг). Через картридж пропускают воду (50 мл) и осуществляют элюирование с использованием MeOH (50 мл). Этот элюат концентрируют при пониженном давлении и к концентрату добавляют ацетон с получением преципитата. Этот преципитат сушат с получением соединения А (13 мг) в виде белого порошка.

[Таблица 6] Условия препаративной ВЭЖХ1	
Колонка	Колонка Symmetry 7 мкм C18, 19×300 мм, Waters
Подвижная фаза	MeCN:вода=27:73(об./об.) (содержит 0,05% TFA)
Скорость потока	7 мл/мин

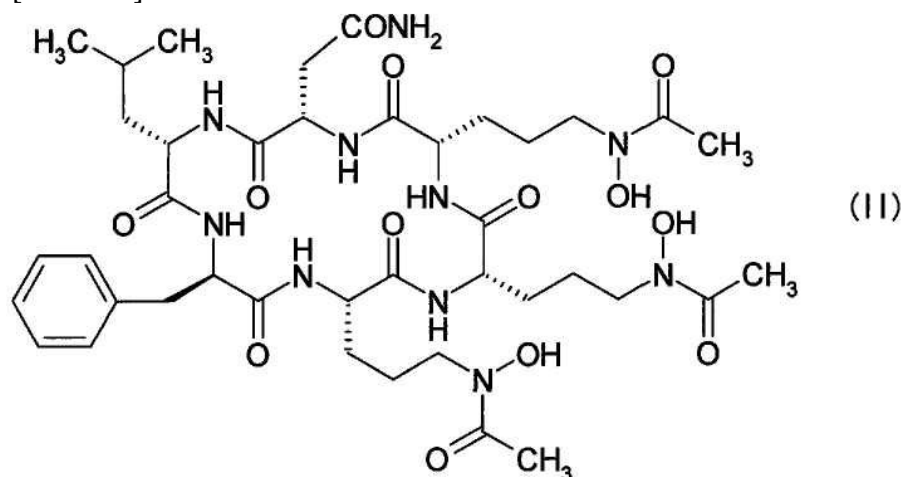
#### (Физико-химические свойства соединения А)

Соединение А, очищенное и выделенное с помощью указанного выше способа, показывает физико-химические свойства, показанные в таблице 7.

[Таблица 7] Физико-химические свойства соединения А	
Цвет и форма	Белый порошок
Оптическое вращение	$[\alpha]_D^{25} -57^\circ$ (с 0,01, MeOH)
Молекулярная формула	C <sub>40</sub> H <sub>62</sub> N <sub>10</sub> O <sub>13</sub>
HR ESI-MS	Найдено 891,4592 (M+H) <sup>+</sup> , рассчитано 891,4576
ИК (KBr) см <sup>-1</sup>	3300, 2950, 1680, 1650, 1640, 1540, 1460, 1420, 1240, 1210, 1160, 1040, 970
Спектр <sup>1</sup> H-ЯМР	Показан на фигуре 1
Спектр <sup>13</sup> C-ЯМР	Показан на фигуре 2

Из физико-химических свойств делается вывод, что соединение А имеет химическую структуру следующей далее формулы (II). Кроме того, конфигурации составляющих аминокислот, как вывод, представляют собой D-Phe, L-Leu и L-Asn в соответствии с модифицированным способом Marfey. Относительно части орнитина, авторы сравнивают соединение А с встречающимся в природе аналогом феррихромом (непатентная литература 1) и считают, что он представляет собой L-орнитин, поскольку анализ аминокислот показывает, что все три аминокислоты являются идентичными.

[Схема 3]



### Пример 2

(Получение соединений В и С при культивировании)

Среду для посева 2 (см. таблицу 8, 30 мл) выливают в колбу Эрленмейера (размер: 100 мл) и стерилизуют с помощью обработки в автоклаве (121°C, 30 минут). Петлю для посева штамма грибка MF-347833 асептически инокулируют из культуры на скошенном агаре в среду для посева и культивируют при 25°C в течение 4 дней, встряхивая при этом на роторном шейкере (220 об./мин).

Такую же среду для посева (160 мл) выливают в колбу Эрленмейера (размер: 500 мл) и стерилизуют с помощью обработки в автоклаве (121°C, 30 минут). Культуру для посева (3,2 мл) асептически инокулируют в эту среду для посева и культивируют при 25°C в течение 3 дней, встряхивая при этом на роторном шейкере (220 об./мин).

Затем полученную ранее продуцирующую среду 2 (см. таблицу 9, 20 л) выливают в баночный ферментер (размер: 30 л) и стерилизуют (121°C, 30 минут). Культуру для посева (480 мл) асептически инокулируют в баночный ферментер и культивируют при 25°C в течение 7 дней при аэрировании, при 20 л/мин и при перемешивании при 200 об./мин. Культивирование отслеживают с помощью ВЭЖХ (аналитическая ВЭЖХ2; относительно условий, см. таблицу 11).

Когда используют продуцирующую среду 3 вместо продуцирующей среды 2, указанное выше продуцирование при культивировании должно осуществляться при таких же условиях культивирования.

[Таблица 8]	
Среда для посева 2	
Компоненты среды	Содержание (%)
Кукурузный крахмал	2
Глицерин	1
Сахароза	1
Среда Pharma	1
Глютенная мука	1

Tween 80	0,2
----------	-----

[Таблица 9] Продукцирующая среда 2	
Компоненты среды	Содержание (%)
Глюкоза	0,5
Растворимый крахмал (Nacalai Tesque)	1,5
Экстракт дрожжей (Wako Pure Chemical Industries)	0,5
Adekanol LG-109 (ADEKA)	0,05
Silicone KM-70 (Shin-Etsu Chemical)	0,05
KCl	0,02
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0,02
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,1
NaNO <sub>3</sub>	0,2

[Таблица 10] Продукцирующая среда 3	
Компоненты среды	Содержание(%)
Сахароза	4
Сухие дрожжи (Asahi Food and Healthcare)	1,5
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,5
Карбонат кальция	0,5

[Таблица 11] Условия при препаративной ВЭЖХ2	
Колонка	Mightysil RP-18 GP 150-4,6 (5 мкм), Kanto Chemical
Подвижная фаза	MeCN:H <sub>2</sub> O=28:72 (об./об.) (содержит 0,5% NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )
Скорость потока	1 мл/мин
Длина волны для детектирования	210 нм
Время удерживания	Соединение В (примерно 8,7 мин), Соединение С (примерно 10 мин)

#### (Выделение и очистка соединений В и С)

К культуре (продукцирующая среда 2: 90 л), полученной с помощью указанного выше способа культивирования, добавляют равный объем ацетона. Эту смесь перемешивают в течение 1 часа и фильтруют с получением экстракта культуры. Полученную жидкость экстракта культуры смешивают с равным объемом воды и наносят на колонку Diaion SP 850 (10 л; Mitsubishi Chemical). Элюирование осуществляют с использованием смешанного растворителя [ацетон:вода=40:60 (об./об.), 40 л].

К полученному элюату добавляют равный объем воды. Все вместе наносят на колонку Daisogel SP-120-ODS-B (15/30 мкм, размер: 2 л; DAISO) и элюируют с помощью смешанного растворителя [MeCN:вода=25:75 (об./об.), 7 л].

К этому элюату добавляют равный объем воды. Все вместе снова наносят на колонку Daisogel SP-120-ODS-B (размер: 2 л) и элюируют с помощью смешанного растворителя [MeCN:вода=27,5:72,5 (содержит 0,05% TFA) (об./об.)].

К этому элюату добавляют равный объем воды. Все вместе снова наносят на колонку Daisogel SP-120-ODS-B (размер: 180 мл) и элюируют с помощью MeOH. Полученный элюат концентрируют при пониженном давлении.

Полученный остаток растворяют в малом количестве MeOH и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ2 (относительно условий см. таблицу 12).

Фракцию со временем элюирования приблизительно 24-25 минут смешивают с

равным объемом воды и наносят на картридж OASIS HLB (размер: 6 г; Waters). Через картридж пропускают воду (100 мл) и элюирование осуществляют с использованием MeOH (100 мл). Этот элюат концентрируют при пониженном давлении, замещают водой и лиофилизируют с получением соединения С (130 мг) в виде порошка. Этот порошок кристаллизуют с использованием растворителей (MeOH, этилацетат и н-гексан) с получением соединения С в виде оранжевых кристаллов.

Указанную выше процедуру повторяют, за исключением того, что используют другую фракцию со временем элюирования приблизительно 19-21 мин, с получением порошка. Этот порошок растворяют в  $\text{CHCl}_3$  и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Spherical 60N, нейтральный, 40-100 мкм, Kanto Chemical;  $\text{CHCl}_3$ :MeOH=10:1). Полученный элюат концентрируют при пониженном давлении, замещают водой и лиофилизируют с получением соединения В (150 мг) в виде белого порошка. Этот белый порошок (109 мг) кристаллизуют с использованием растворителей (MeOH, этилацетат и н-гексан) с получением соединения В (90,1 мг) в виде бесцветных кристаллов.

[Таблица 12] Условия при препаративной ВЭЖХ2	
Колонка	Колонка Mightysil RP-18 GP, 250×20 мм, внутренний диаметр, Kanto Chemical
Подвижная фаза	MeCN:вода=30:70 (об./об.)(содержит 0,05% TFA)
Скорость потока	10 мл/мин

#### (Физико-химические свойства соединения В)

Соединение В, очищенное и выделенное с помощью указанного выше способа, демонстрирует физико-химические свойства, показанные в таблице 13, и таким образом, авторы предполагают, что оно должно представлять собой соединение, в котором отношение соединения к алюминию составляет 1:1.

[Таблица 13] Физико-химические свойства соединения В	
Цвет и форма	Бесцветные кристаллы
Оптическое вращение	$[\alpha]_D^{25} +210^\circ$ (с 0,01, MeOH)
Молекулярная формула	$\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{AlN}_{10}\text{O}_{13}$
HR ESI-MS	Найдено 915,4191 (M+H) <sup>+</sup> , рассчитано 915,4157
ИК(KBr) $\text{cm}^{-1}$	3300, 2930, 1680, 1650, 1620, 1520, 1370, 1240, 1140, 990
Температура плавления	295°C
Спектр <sup>1</sup> H ЯМР	Показан на фигуре 3
Спектр <sup>13</sup> C ЯМР	Показан на фигуре 4

#### (Физико-химические свойства соединения С)

По рентгеноструктурному анализу монокристаллов и исходя из того факта, что соединение С, очищенное и выделенное с помощью указанного выше способа, демонстрирует физико-химические свойства, показанные в таблице 14, и таким образом, авторы определили, что оно должно представлять собой соединение, в котором отношение соединения к железу составляет 1:1.

[Таблица 14] Физико-химические свойства соединения С	
Цвет и форма	Оранжевые кристаллы
Оптическое вращение	$[\alpha]_D^{25} +256^\circ$ (с 0,01, MeOH)
Молекулярная формула	$\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{FeN}_{10}\text{O}_{13}$
HR ESI-MS	Найдено 944,3693 (M+H) <sup>+</sup> , рассчитано 944,3691

Рентгеноструктурный анализ монокристаллов	a=13,850 (1) Å, b=15,135 (1) Å, c=24,290 (2) Å, V=5091,6 (6) Å <sup>3</sup>
--	--

### Пример 3

(Получение соединения D)

Соединение А (4 мг) растворяют в смеси MeOH (0,4 мл) и воды (0,4 мл) и полученный раствор смешивают с водным раствором (1,2 мл) Ga<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O (10 мг) и перемешивают в течение 18 часов при 25°С. К реакционной жидкости добавляют воду (18 мл) и все вместе наносят на картридж OASIS HLB (производство Waters).

Через картридж пропускают воду (6 мл) и желаемое соединение элюируют из картриджа с помощью метанола (4 мл). Полученный элюат концентрируют при пониженном давлении с получением соединения D (4 мг) в виде белого порошка.

(Физико-химические свойства соединения D)

Соединение D, полученное с помощью указанного выше способа, демонстрирует физико-химические свойства, показанные в таблице 15, и таким образом, авторы предполагают, что оно должно представлять собой соединение, в котором отношение соединения А к галлию составляет 1:1.

[Таблица 15] Физико-химические свойства соединения D	
Молекулярная формула	C <sub>40</sub> H <sub>50</sub> GaN <sub>10</sub> O <sub>13</sub>
HR ESI-MS	Найдено 957,3597 (M+H) <sup>+</sup> , рассчитано 957,3597
Спектр <sup>1</sup> H ЯМР	Показан на фигуре 5
Спектр <sup>13</sup> C ЯМР	Показан на фигуре 6

### Пример 4

(Анализ противогрибковой активности)

Противогрибковую активность по отношению к исследуемым грибкам, показанным в таблице 15, определяют с помощью способа микроразбавления бульона (Hikaru Kume and Toshikazu Yamazaki, Clinical Microbiology, Vol.21, No.5, pp.573-580, 1994). Результат анализа на противогрибковые активности соединения В против исследуемых грибков показан в таблице 16.

[Таблица 16] Минимальные эффективные концентрации (MEC) соединения В	
Исследуемые грибки	MEC (мкг/мл)
Candida krusei FP1979	0,31
Candida glabrata FP1944	0,31
Candida guilliermondii FP2086	0,31
Candida parapsilosis FP1980	0,39
Cryptococcus neoformans FP1739	0,2
Aspergillus fumigatus FP1305	0,31
Aspergillus terreus SR0174	0,31
Aspergillus niger ATCC6275	0,78
Aspergillus flavus ATCC9643	0,2
Trichosporon asahi FP2044	0,2
Fusarium solani FP1930	0,2
Pseudallescheria boydii FP1987	0,2
Rhizopus oryzae FP1988	25
Trichophyton mentagrophytes FP2103	0,78
Trichophyton rubrum FP596	1,25
Alternaria alternata AHU9258	0,1

В результате, подтверждается, что соединение формулы (I) или его соль имеет

противогрибковую активность. Соединение формулы (I) или его соль может использоваться при лечении или подобном микозов, в частности глубоких микозов, или подобного, таких как микотический синусит.

В этой связи, например, феррихром (приобретают у Sigma) имеет MEC 50 мкг/мл или более по отношению к *Aspergillus fumigatus* FP1305.

### Пример 5

(Анализ цитотоксичности)

Цитотоксичность оценивают посредством добавления исследуемого лекарственного средства к линии клеток Т лимфомы мышей EL-4 при различных концентрациях, инкубирования этих клеток в инкубаторе CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 72 часов, счета клеток с использованием набора для счета клеток (Wako Pure Chemical Industries) и вычисления значения IC<sub>50</sub>.

В результате, например, соединение В не демонстрирует цитотоксического воздействия на клетки EL-4 при концентрации 50 мкг/мл.

### Промышленное применение

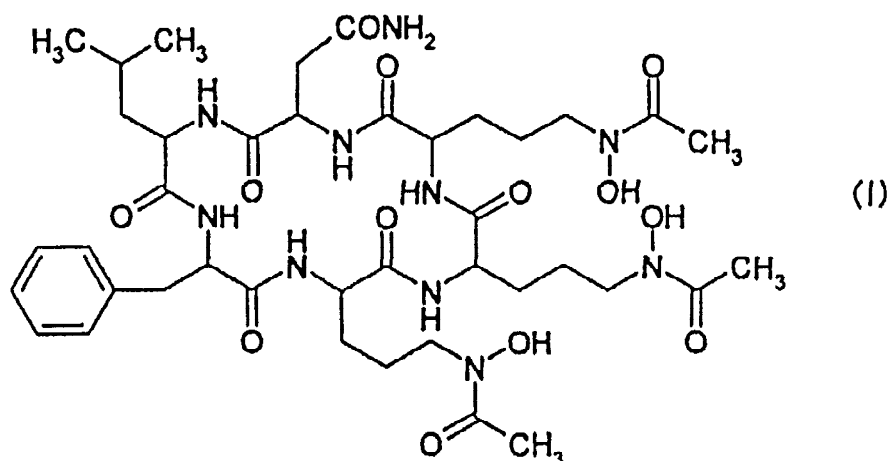
Соединение формулы (I) или его соль могут использоваться в качестве средства для предотвращения и/или лечения микозов, в частности глубоких микозов, или подобного.

Хотя настоящее изобретение описывается со ссылками на конкретные варианты осуществления, возможны различные изменения и модификации, очевидные для специалистов в данной области, без отклонения от рамок прилагаемой формулы изобретения.

### Формула изобретения

1. Соединение формула (I) или его фармацевтически приемлемая соль

[Схема 1]



2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соль соединения представляет собой соль алюминия или соль железа.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соль соединения представляет собой соль алюминия.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое получают посредством культивирования штамма *Acremonium persicinum* MF-347833, Deposit No. PERM BP-10916, и воздействия на полученный культуральный бульон путем экстрагирования и очистки.

5. Способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1,

включающий культивирование штамма *Acremonium persicinum* MF-347833, Deposit No. FERM BP-10916 и выделение соединения формулы (I) из полученного культурального бульона.

5 6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соль соединения представляет собой соль галлия.

7. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения микозов, содержащая эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по пп.1-4 и 6 и фармацевтически приемлемый наполнитель или  
10 носитель.

8. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по пп.1-4 и 6 для получения фармацевтической композиции для предотвращения или лечения микозов.

15 9. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по по пп.1-4 и 6 для предотвращения или лечения микозов.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пп.1-4 и 6, предназначенное для предотвращения или лечения микозов.

20

25

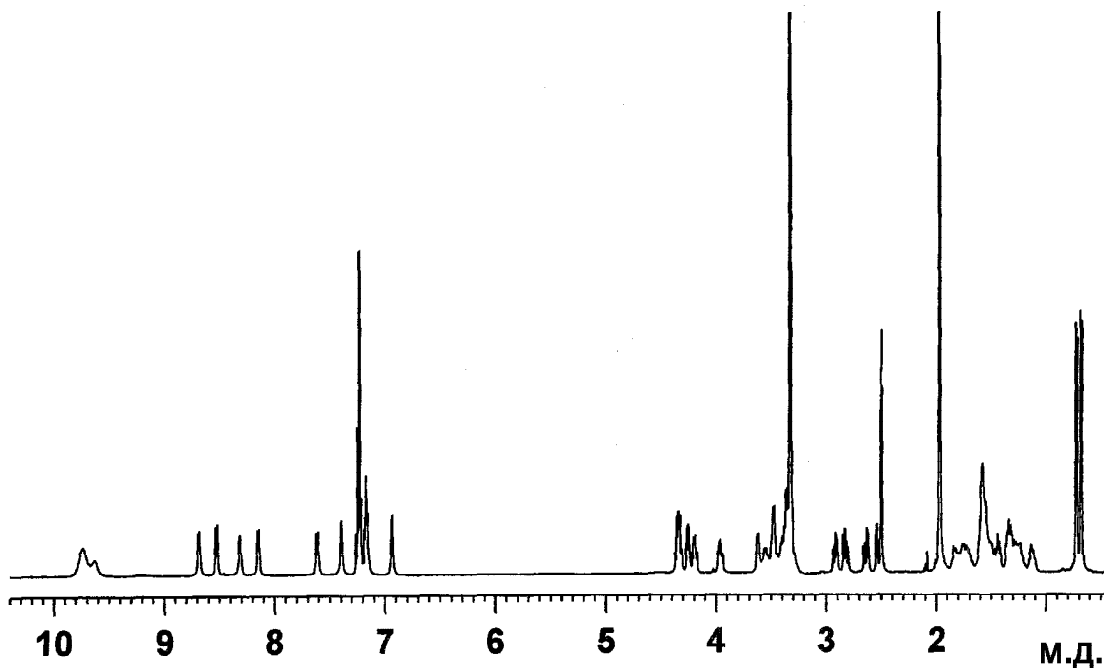
30

35

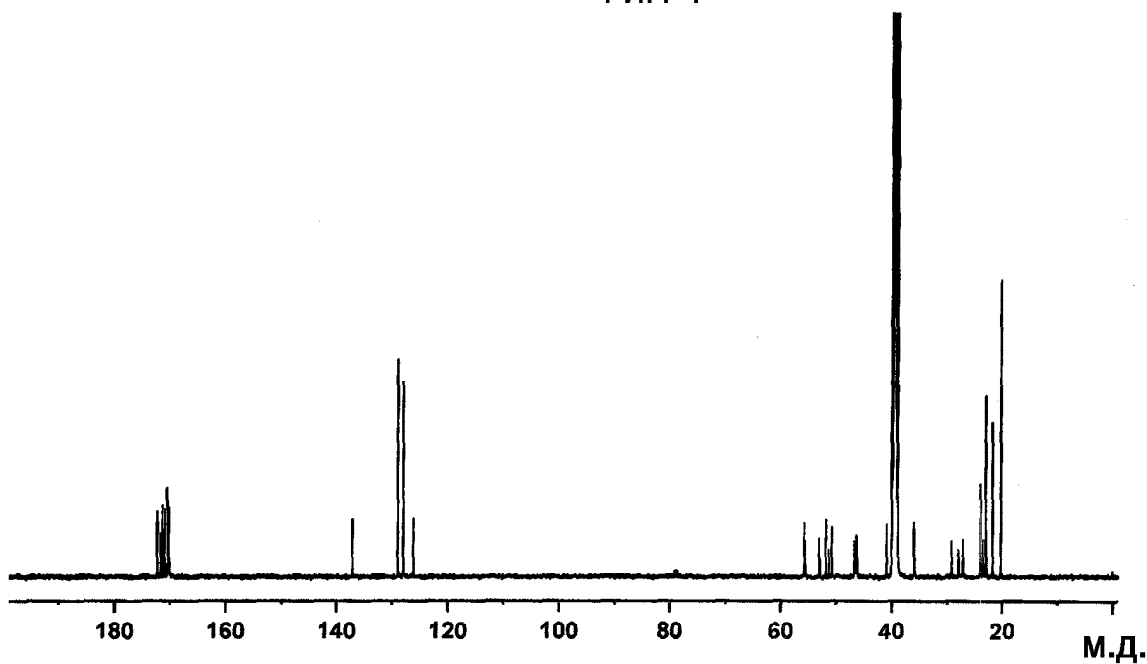
40

45

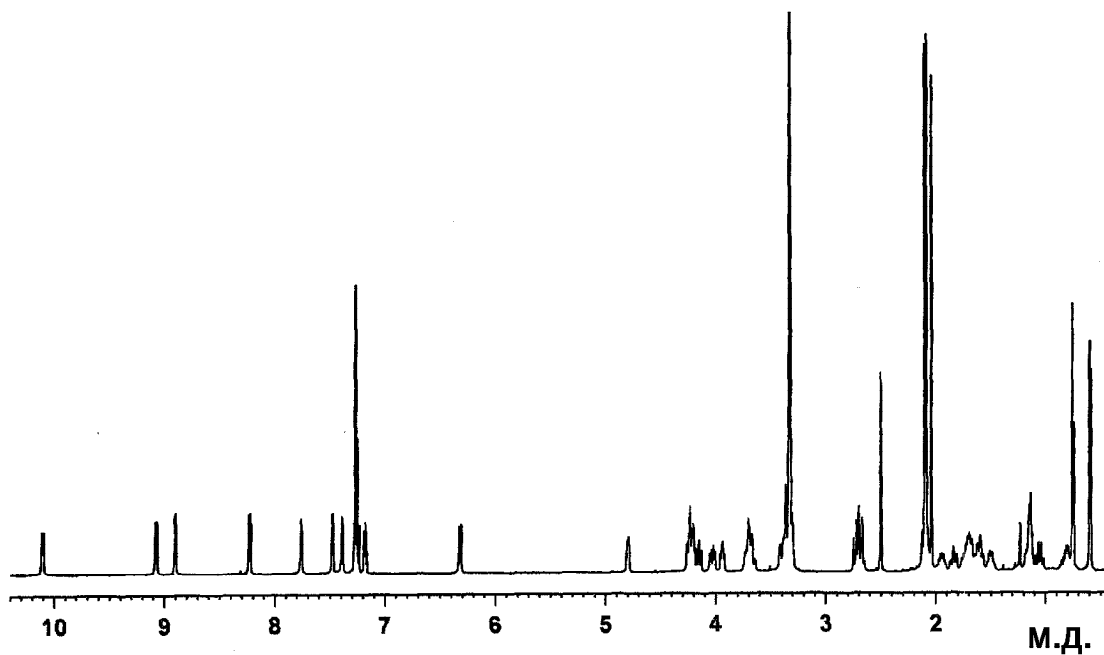
50



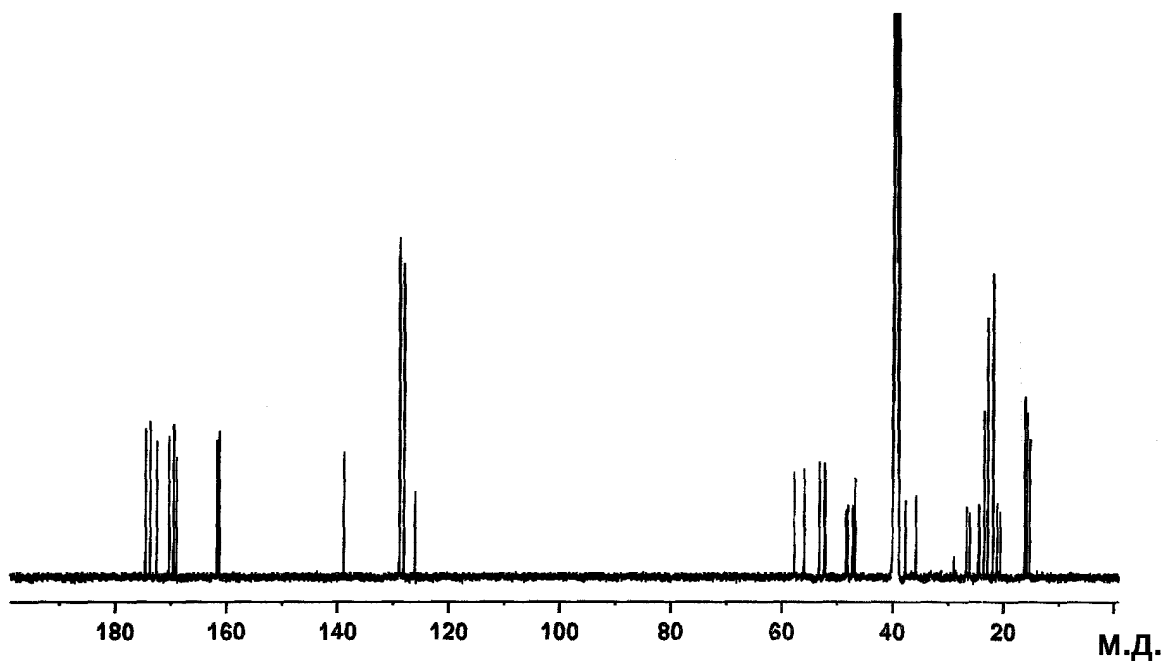
Фиг. 1



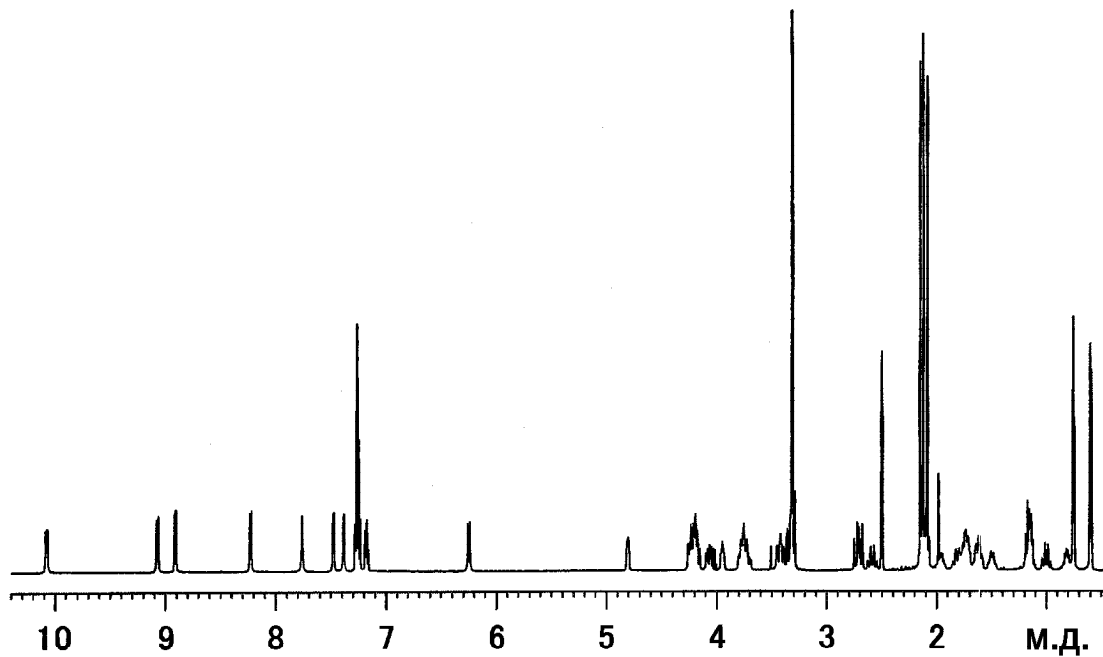
Фиг. 2



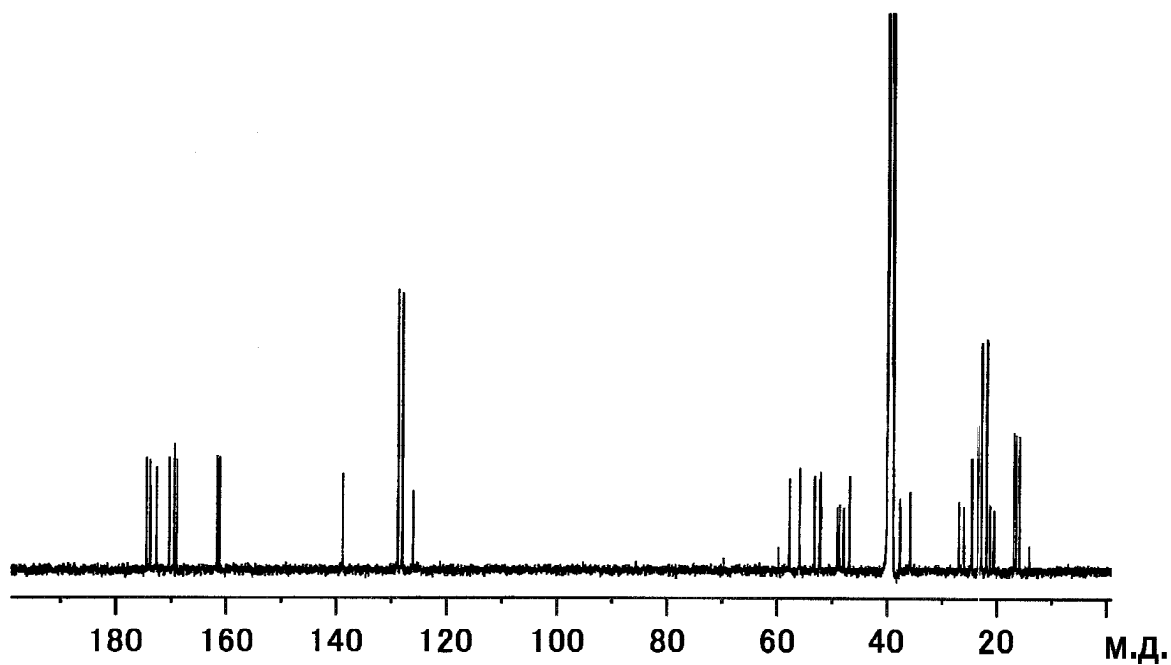
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6