SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 07.06.93

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 42 19 157.2,
P 43 17 458.2

(32) Dátum priority: 11.06.92, 26.05.93

(33) Krajina priority: DE, DE

(43) Dátum zverejnenia: 09.08.95

(86) Číslo PCT: PCT/EP93/01436, 07.06.93

(21) Číslo dokumentu:

1515-94

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

C 07 D 273/00,
C 07 C 231/02,
235/12,
229/06,
227/18,
A 61 K 31/395

(71) Prihlasovateľ: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Bonse Gerhard, Köln, DE;
Londershausen Michael, Erkrath, DE;
Bischoff Erwin, Wuppertal, DE;
Müller Hartwig, Velbert, DE;
Harder Achim Dr., Köln, DE;
Mencke Norbert Dr., Leverkusen, DE;
Kurka Peter, Hilden, DE;
Jeschke Peter Dr., Leverkusen, DE;
Scherkenbeck Jürgen, Leverkusen, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Enniatíny a deriváty enniatínov na potláčanie endoparazitov**

(57) Anotácia:
Cyklické depsipeptidy s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I, v ktorom R^1, R^3, R^5 znamená nezávisle od seba priamu alebo rozvetvenú C_{1-8} alkylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, ostatné skupiny a význam ďalších substituentov je uvedený v opise, ako aj ich optické izoméry a racemáty sa používajú na potláčanie endoparazitov v humánnej a veterinárnej medicíne.

ENNIATÍNY A DERIVÁTY ENNIATÍNOV NA POTLÁČANIE ENDOPARAZITOV

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu pre potláčanie endoparazitov, nových cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu a spôsobu ich výroby.

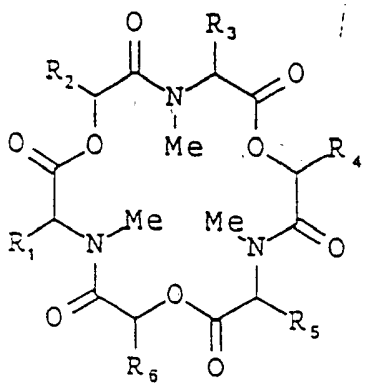
Doterajší stav techniky

Určité depsipeptidy s 18 atómami v kruhu (enniatíny) a spôsob ich výroby sú už známe (pozri napríklad Hiroshi Tomoda a kol., J. Antibiotics 45 (1992), str. 1207 - 1215 (enniatíny A, A_1, B, B_1, D, E a F); P. Quitt a kol., Helv. Chimica Acta 46 (1963), str. 1715 - 1720; Quitt a kol., Helv. Chimica Acta 47 (1964), str. 166 - 173 (enniatín A)).

Použitie uvedených zlúčenín proti endoparazitom však doposiaľ nebolo nikde zverejnené (pozri Merck Index, 10. vydanie, str. 517, č. 3543).

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu je použitie cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I



(I)

R^1, R^3 a R^5 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami,

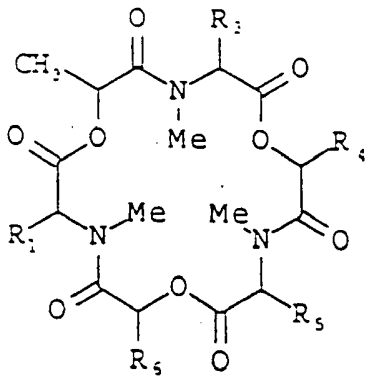
hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidínoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylovú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

ako i ich optické izoméry a racemáty,

na potláčanie endoparazitov v humánnej a veterinárnej medicíne.

Ďalej sú predmetom predloženého vynálezu nové cyklické depsipeptidy s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca (Ia)



(Ia)

v ktorom

R^1 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylov skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

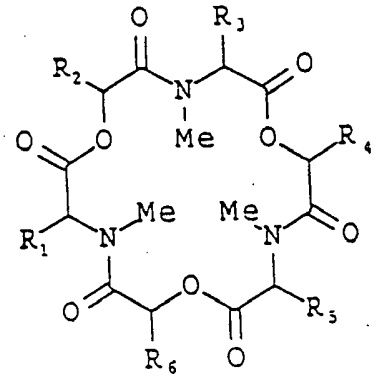
R^3 a R^5 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú

alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylovú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

ako i ich optické izoméry a racemáty.

Predmetom predloženého vynálezu je tiež spôsob výroby cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

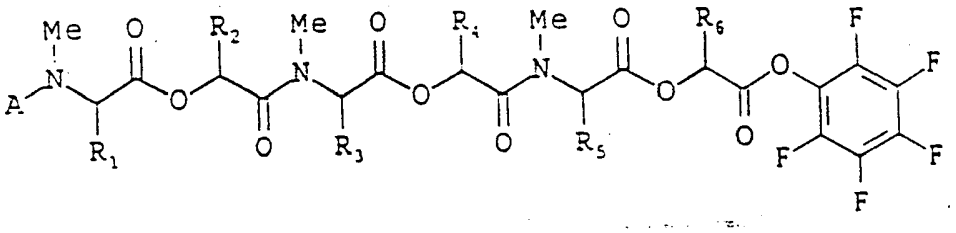
R^1, R^3 a R^5 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu,

hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylovú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

ktorého podstata spočíva v tom, že sa

a) karboxy-aktivované hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca IIc



(IIc)

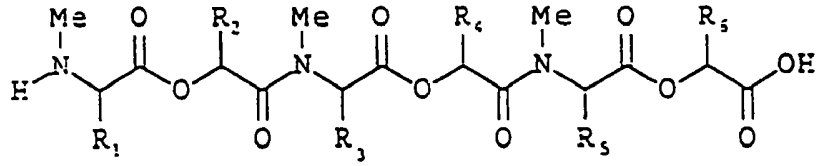
v ktorom

A znamená voči ochrannej skupine aktívneho esteru selektívne odstrániteľnú ochrannú skupinu aminokyseliny, ako je benzylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam,

cyklizujú za prítomnosti hydrogenačného katalyzátora, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla, alebo sa

b) cyklizujú hexadepsipeptidy všeobecného vzorca IId

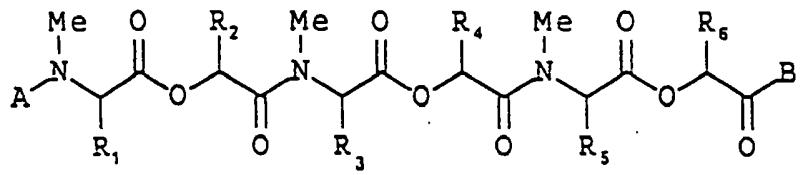


(II d)

v ktorom majú R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti kopulačného činidla, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla.

Ďalej sú tiež predmetom predloženého vynálezu hexadepsipeptidy všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom

A znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-CO-R^7$, v ktorom

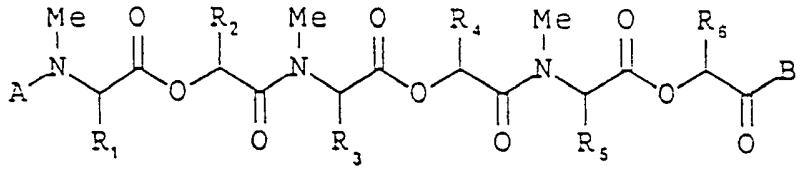
R^7 znamená alkoxylovú, alkenoxylovú alebo arylalkoxylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti,

napríklad terc. - butoxykarbonylovú skupinu (Boc), benzyloxykarbonylovú skupinu (Z), etoxykarbonylovú skupinu (EtOC), allyloxykarbonylovú skupinu (AllOC), fluorenyl-9-metoxykarbonylovú skupinu (Fmoc) alebo metoxykarbonylovú skupinu (MatOC),

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam a

B znamená hydroxyskupinu, atóm halogénu alebo na ochranu a súčasnú aktiváciu karboxylovej skupiny slúžiacu ochrannú skupinu aktívneho esteru, ako je napríklad pentafluórfenoxyskupina.

Predmetom predloženého vynálezu je i spôsob výroby hexadepsipeptidov všeobecného vzorca II

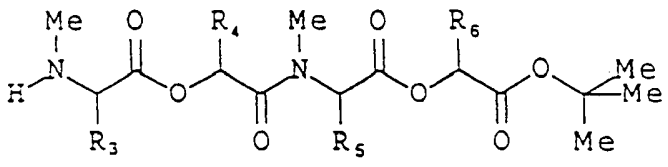


(II)

v ktorom

A a B a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

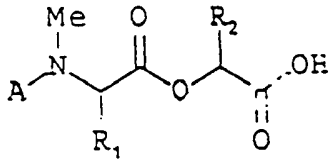
a) nechajú reagovať tetradepsipeptidy všeobecného vzorca IIIb



(IIIb)

v ktorom majú R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom stupni s dipepsipeptidmi všeobecného vzorca IVb

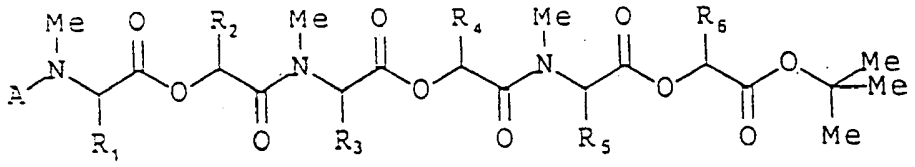


(IVb)

v ktorom majú A, R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti kopulačného činidla, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla,

a potom sa v druhom reakčnom kroku získaný hexadepsipeptid všeobecného vzorca IIa

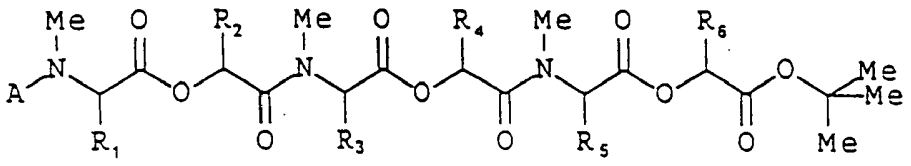


(IIa)

v ktorom majú A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti protónovej kyseliny na C-terminálnom konci zmydlovatie a potom sa karboxylová skupina kvôli aktivácii halogenuje alebo sa prevedie na aktívnu esterovú skupinu, napríklad na pentafluórfenylesterovú skupinu, alebo že sa

b) hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca IIa,



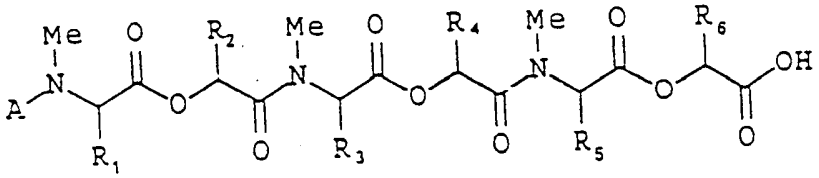
(IIa)

v ktorom majú A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

získané napríklad vyššie uvedeným spôsobom,

v prvom v reakčnom kroku na C-terminálnom konci zmydlovatie za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti protónovej kyseliny,

a potom sa v druhom reakčnom kroku získané hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca IIb

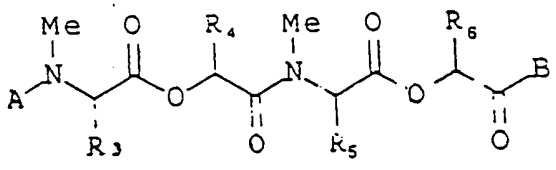


(IIb)

v ktorom majú A a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

na N-terminálnom konci deblokujú za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti katalyzátora.

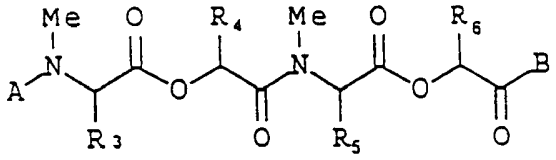
Ďalej sú tiež predmetom predloženého vynálezu tetradepsipeptidy všeobecného vzorca III



(III)

v ktorom majú A a B a R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam.

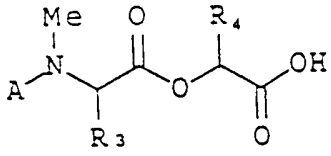
Tiež je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby tetradepsipeptidov všeobecného vzorca III



(III)

v ktorom majú A a B a R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

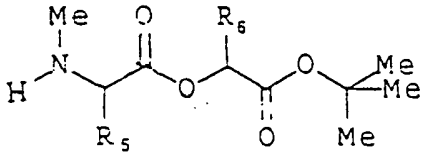
ktorého podstata spočíva v tom, že sa v prípade, že B znamená terc.-butoxyskupinu, nechajú reagovať dipepsipeptidy všeobecného vzorca Vb



(Vb)

v ktorom majú A, R^3 a R^4 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom kroku s dipepsipeptidmi všeobecného vzorca VIb

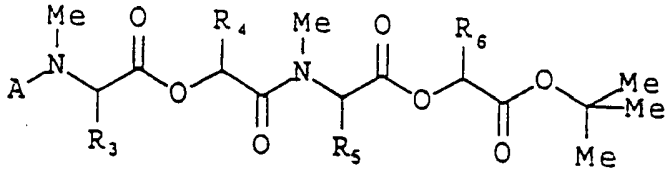


(VIb)

v ktorom majú R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti kopulačného činidla, za prítomnosti bázického

reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla
a potom sa v druhom reakčnom kroku získané tetradepsipeptidy všeobecného vzorca IIIa

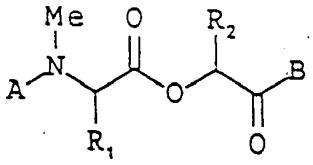


(IIIa)

v ktorom majú A, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

na N-terminálnom konci deblokujú za prítomnosti zrieďovacích činidiel a za prítomnosti vhodného katalyzátora.

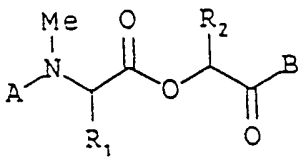
Predmetom predloženého vynálezu sú i didepsipeptidy všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom majú A a B a R^1a R^2 vyššie uvedený význam.

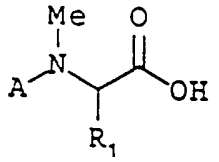
Ďalším predmetom predloženého vynálezu je spôsob výroby didepsipeptidov všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom majú A a B a R^1a R^2 vyššie uvedený význam,

ktorého podstata spočíva v tom, že sa pre prípad, že B znamená hydroxyskupinu, nechajú reagovať N-metyl-aminokyseliny všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom majú A a R^1 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom kroku so soľami alkalických kovov všeobecného vzorca VIII

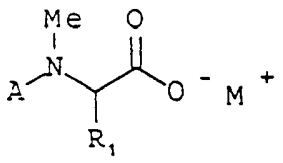
$$M^+X^-$$ (VIII),

v ktorom

M znamená jednomocný katión alkalického kovu, výhodne lítia, sodíka, draslíka alebo cézia, obzvlášť cézia a

X znamená halogenidový alebo karbonátový anión, výhodne karbonátový anión,

potom sa v druhom reakčnom stupni získaná soľ s alkalickým kovom všeobecného vzorca VIIa

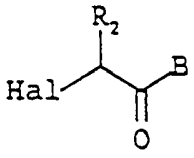


(VIIa)

v ktorom majú A a R^1 vyššie uvedený význam a

M znamená vo forme soli viazaný katión kovu,

nechá reagovať s derivátmi 2-halogénkarboxylových kyselín všeobecného vzorca IX ako alkylačnými činidlami



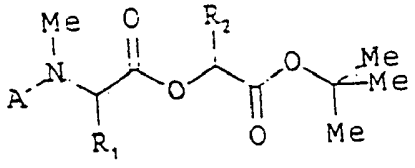
(IX)

v ktorom majú R^2 a B vyššie uvedený význam a

Hal znamená atóm halogénu, výhodne chlóru, brómu alebo jódu, hlavne brómu alebo chlóru,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla,

a potom sa v treťom reakčnom stupni pre prípad, že B znamená terc.-butoxyskupinu, získaný didepsipeptid všeobecného vzorca IVa

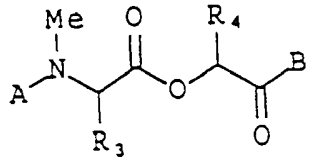


(IVa)

v ktorom majú A, R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

na C-terminálnom konci zmydelnia za prítomnosti zrieďovacieho činidla a prípadne za prítomnosti protónovej kyseliny.

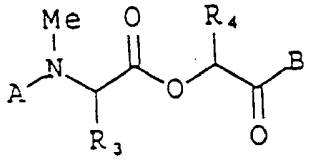
Tiež sú predmetom predloženého vynálezu didepsipeptidy všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú A a B a R^3 a R^4 vyššie uvedený význam.

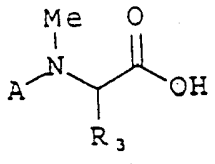
Predmetom predloženého vynálezu je ďalej spôsob výroby didepsipeptidov všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú A a B a R^3 a R^4 vyššie uvedený význam,

ktorého podstata spočíva v tom, že pre prípad, že B znamená hydroxylovú skupinu, tak sa nechajú reagovať N-metylaminokyseliny všeobecného vzorca X



(X)

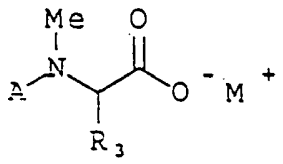
v ktorom majú A a R^3 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom stupni so soľami alkalických kovov všeobecného vzorca VIII

$$M^+X^- \qquad \text{(VIII)},$$

v ktorom majú M a X vyššie uvedený význam

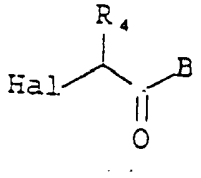
potom sa v druhom reakčnom stupni nechá reagovať získaná soľ s alkalickým kovom všeobecného vzorca Xa



(Xa)

v ktorom majú A, R^3 a M vyššie uvedený význam,

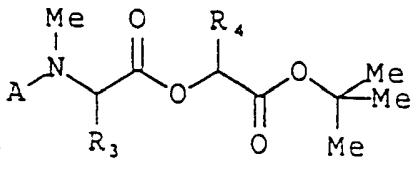
s derivátmi kyselín 2-halogén-karboxylových všeobecného vzorca XI ako alkylačnými činidlami



(XI)

v ktorom majú B, R^2 a Hal vyššie uvedený význam,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla a potom sa v treťom reakčnom stupni v prípade, že B znamená terc.-butoxyskupinu, získané didepsipeptidy všeobecného vzorca Va

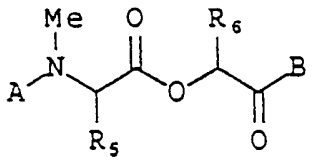


(Va)

v ktorom majú A, R^3 a R^4 vyššie uvedený význam,

na C-terminálnom konci zmydelnia za prítomnosti zrieďovacieho činidla a prípadne za prítomnosti protónovej kyseliny.

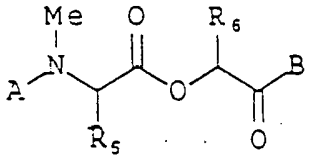
Ďalším predmetom predloženého vynálezu sú didepsipeptidy všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom majú A a B a R^5 a R^6 vyššie uvedený význam.

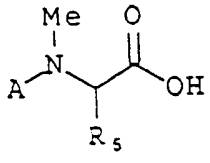
Tiež je predmetom predloženého vynálezu spôsob výroby didepsipeptidov všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom majú A a B a R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

ako i ich stereoizomérov, ktorého podstata spočíva v tom, že pre prípad, že B znamená vodíkový atóm, tak sa nechajú reagovať N-metyl-aminokyseliny všeobecného vzorca XII



(XII)

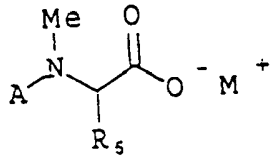
v ktorom majú A a R^5 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom stupni so soľami alkalických kovov všeobecného vzorca VIII

$$M^+X^- \qquad \text{(VIII)},$$

v ktorom majú M a X vyššie uvedený význam,

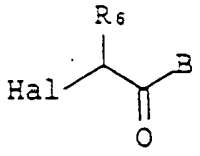
potom sa v druhom reakčnom stupni nechá reagovať získaná soľ s alkalickým kovom všeobecného vzorca XIIa



(XIIa)

v ktorom majú A, R^5 a M vyššie uvedený význam,

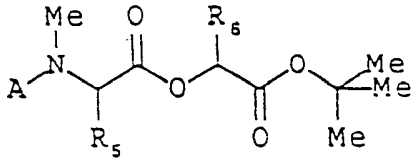
s derivátmi kyselín 2-halogén-karboxylových všeobecného vzorca XIII ako vhodnými alkylačnými činidlami



(XIII)

v ktorom majú B, R^6 a Hal vyššie uvedený význam,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla a potom sa v treťom reakčnom stupni v prípade, že B znamená terc. -butoxyskupinu, získané didepsipeptidy všeobecného vzorca VIa



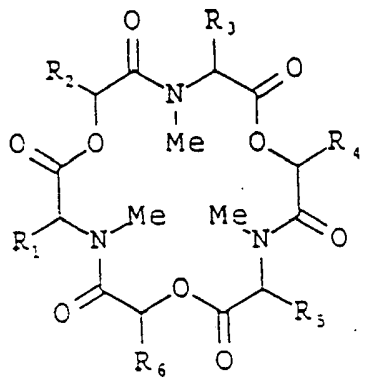
(VIa)

v ktorom majú A, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

na N-terminálnom konci deblokujú za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti katalyzátora.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú výborne vhodné pre potláčanie endoparazitov, hlavne v oblasti veterinárnej medicíny.

Cyklické depsipeptidy s 18 atómami v kruhu (Enniatíny) sú všeobecne definované všeobecným vzorcom I.



(I)

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1, R^3 a R^5 znamenajú nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, sek.-pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, sek.-hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, izoheptylovú skupinu, sek.-heptylovú skupinu, terc.-heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, izooktylovú skupinu, sek.-oktylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť hydroxymetylovú skupinu, 1-hydroxyetylovú skupinu, alkanoyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkanoylovej časti a 1 až 6 uhlíkovými atómami

v alkylovej časti, obzvlášť acetoxymetylovú skupinu alebo 1-acetoxyetylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne metoxymetylovú skupinu a 1-metoxyetylovú skupinu, aryl-alkyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti najmä benzyloxymetylovú skupinu a 1-benzyloxyetylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť merkaptometylovú skupinu, alkyltio-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyltio-časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metyltioetylovú skupinu, alkylsulfinyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylsulfinylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metylsulfinylovú skupinu, alkylsulfonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylsulfonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä metylsulfonyletylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä karboxymetylovú skupinu alebo karboxyetylovú skupinu, alkoxykarbonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metoxykarbonylmetylovú skupinu alebo etoxykarbonyletylovú skupinu, arylalkoxykarbonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne benzyloxykarbonylmetylovú skupinu, karbamoyl-alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť karbamoylmetylovú skupinu alebo karbamoyletylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hlavne aminopropylovú skupinu alebo aminobutylovú skupinu, alkyl-amino-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metylaminopropylovú skupinu alebo metylaminobutylovú skupinu, dialkylaminoal-

kylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v dialkylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť dimetylaminopropylovú skupinu alebo dimetylaminobutylovú skupinu, guanidoalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne guanidopropylovú skupinu, alkoxykarbonylamino-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä terc.-butoxykarbonylaminopropylovú skupinu alebo terc.-butoxykarbonylaminobutylovú 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)amino-alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť 9-fluorenyl-metoxykarbonyl(Fmoc)aminopropylovú skupinu alebo 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)-aminobutylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hlavne vinylovú skupinu, allylovú skupinu alebo butenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, obzvlášť cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo cykloheptylovú skupinu, cykloalkyl-alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne cyklopentylmetylovú skupinu, cyklohexylmetylovú skupinu alebo cykloheptylmetylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť fenylmetylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná zvyškami zo skupiny zahrňujúcej atóm halogénu, hlavne fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, najmä metylovú skupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamenajú nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, terc.-butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, sek.-pentylovú

skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, sek.-hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, izoheptylovú skupinu, sek.-heptylovú skupinu, terc.-heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, izooktylovú skupinu, sek.-oktylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť hydroxymetylovú skupinu alebo 1-hydroxyetylovú skupinu, alkanoyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkanoylovej časti a 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť acetoxymetylovú skupinu alebo 1-acetoxyetylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne metoxymetylovú skupinu a 1-metoxyetylovú skupinu, aryl-alkyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti najmä benzyloxymetylovú skupinu a 1-benzyloxyetylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť merkaptometylovú skupinu, alkyltio-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyltio-časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metyltioetylovú skupinu, alkylsulfinyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylsulfinylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metylsulfinylovú skupinu, alkylsulfonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylsulfonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä metylsulfonyletylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä karboxymetylovú skupinu alebo karboxyetylovú skupinu, alkoxykarbonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metoxykarbonylmetylovú skupinu alebo etoxykarbonyletylovú skupinu, arylalkoxykarbonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavn benzyloxykarbonylmetylo-

vú skupinu, karbamoyl-alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť karbamoylmetylovú skupinu alebo karbamoyletylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, hlavne aminopropylovú skupinu alebo aminobutylovú skupinu, alkylamino-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metylaminopropylovú skupinu alebo metylaminobutylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v dialkylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť dimetylaminopropylovú skupinu alebo dimetylaminobutylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hlavne vinylovú skupinu, allylovú skupinu alebo butenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, obzvlášť cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo cykloheptylovú skupinu, cykloalkyl-alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne cyklopentylmetylovú skupinu, cyklohexylmetylovú skupinu alebo cykloheptylmetylovú skupinu, fenylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť fenylmetylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná zvyškami zo skupiny zahrňujúcej atóm halogénu, hlavne fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu, alebo etoxyskupinu, alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, najmä metylovú skupinu,

ako i ich optické izoméry a racemáty.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1, R^3 a R^5 znamenajú nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť

metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, sek.-pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, sek.-hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, izoheptylovú skupinu, sek.-heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, izooktylovú skupinu, sek.-oktylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť hydroxymetylovú skupinu alebo 1-hydroxyetylovú skupinu, alkanoyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkanoylovej časti a 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť acetoxymetylovú skupinu alebo 1-acetoxyetylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne metoxymetylovú skupinu a 1-metoxyetylovú skupinu, aryl-alkyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä benzyloxymetylovú skupinu a 1-benzyloxyetylovú skupinu, alkoxykarbonylamino-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť terc.-butoxykarbonylaminopropylovú skupinu alebo terc.-butoxykarbonylaminobutylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hlavne vinylovú skupinu alebo allylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, obzvlášť cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo cykloheptylovú skupinu, cykloalkyl-alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne cyklopentylmetylovú skupinu, cyklohexylmetylovú skupinu alebo cykloheptylmetylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť fenylmetylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo

rôznymi vyššie uvedenými zvyškami a

R^2, R^4 a R^6 znamenajú nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, terc.-butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, sek.-pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, sek.-hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, izoheptylovú skupinu, sek.-heptylovú skupinu, terc.-heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, izooktylovú skupinu, sek.-oktylovú skupinu, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť hydroxymetylovú skupinu, aryl-alkyloxy-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä benzyloxymetylovú skupinu a 1-benzyloxyetylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, najmä karboxymetylovú skupinu alebo karboxyetylovú skupinu, alkoxykarbonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metoxykarbonylmetylovú skupinu alebo etoxykarbonyletylovú skupinu, arylalkoxykarbonyl-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxykarbonylovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne benzyloxykarbonylmetylovú skupinu, alkylamino-alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť metylaminopropylovú skupinu alebo metylaminobutylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v dialkylamínovej časti a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť dimetylaminopropylovú skupinu alebo dimetylaminobutylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hlavne vinylovú

skupinu, allylovú skupinu alebo butenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, obzvlášť cyklopentylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu alebo cykloheptylovú skupinu, cykloalkyl-alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne cyklopentylmetylovú skupinu, cyklohexylmetylovú skupinu alebo cykloheptylmetylovú skupinu, fenylovú skupinu, fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť fenylmetylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi vyššie uvedenými zvyškami,

ako i ich optické izoméry a racemáty.

Celkom obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

R^1, R^3 a R^5 znamenajú nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, sek.-pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, sek.-hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, izoheptylovú skupinu, sek.-heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, izooktylovú skupinu, alebo sek.-oktylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hlavne allylovú skupinu, cykloalkyl-alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne cyklohexylmetylovú skupinu alebo fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť fenylmetylovú skupinu a

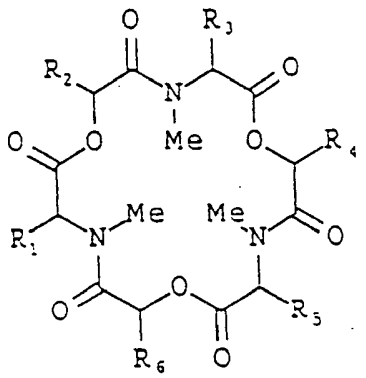
R^2, R^4 a R^6 znamenajú nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť

metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek.-butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, sek.-pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, sek.-hexylovú skupinu, heptylovú skupinu, izoheptylovú skupinu, sek.-heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, izooktylovú skupinu, sek.-oktylovú skupinu, alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hlavne vinylovú skupinu alebo allylovú skupinu, cykloalkyl-alkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami v cykloalkylovej časti a s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, hlavne cyklohexylmetylovú skupinu alebo fenylalkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkylovej časti, obzvlášť fenylmetylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi vyššie uvedenými zvyškami,

ako i ich optické izoméry a racemáty.

V zmysle predloženého vynálezu sa môžu použiť všetky zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa vyskytujú v opticky aktívnych, stereoizomérnych formách, alebo ako racemické zmesi. Výhodne sa však používajú opticky aktívne, stereoizomérne formy zlúčenín všeobecného vzorca I.

Jednotlivo možno uviesť nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom majú substituenty R^1 až R^6 nasledujúce významy:

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
-$CHMeCH_2Me$	-cyclohexyl	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
-$CHMeCH_2Me$	-cyclohexyl	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-cyclohexyl
-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Phe	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Phe	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Phe
-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me
-$CHMe_2$	-CH_2-Phe	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
-CH_2-Phe	-$CHMe_2$	-CH_2-Phe	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$
-CH_2CHMe_2	-CH_2-Phe	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-CH_2-Phe
-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
-$CHMe_2$	-Me	-$CHMe_2$	-Me	-$CHMe_2$	-Me
-CH_2-Me	-Me	-CH_2-Me	-Me	-CH_2-Me	-Me
-$(CH_2)_2$-Me	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$(CH_2)_3$-Me	-Me
-CH_2-CH=CH_2	-Me	-CH_2-CH=CH_2	-Me	-(CH_2)-CH=CH_2	-Me
-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Me
-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_2$-Me
-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me
-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-CH_2Me	-Me
-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me
-CH_2CHMe_2	-cyclohexyl	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-cyclohexyl
-CH_2CHMe_2	-cyclohexyl	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me
-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-Me
-CH_2-Phe	-Me	-CH_2-Phe	-Me	-CH_2-Phe	-Me
-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me
-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-Me	-$CHMe_2$	-Me
-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-Me
-CH_2-Me	-$CHMe_2$	-CH_2Me	-Me	-CH_2-Me	-Me
-CH_2-Me	-$CHMe_2$	-CH_2Me	-$CHMe_2$	-CH_2-Me	-Me
-$(CH_2)_2$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_2$-Me	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
-$(CH_2)_2$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_2$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$(CH_2)_3$-Me	-Me
-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_3$-Me	-Me
-CH_2-CH=CH_2	-$CHMe_2$	-CH_2-CH=CH_2	-Me	-CH_2-CH=CH_2	-Me
-CH_2-CH=CH_2	-$CHMe_2$	-CH_2-CH=CH_2	-$CHMe_2$	-CH_2-CH=CH_2	-Me

Me = Methyl; Phe = phenyl;

Zo zlúčenín všeobecného vzorca Ia sú výhodne a obzvlášť výhodné tie, v ktorých majú substituenty vyššie uvedené výhodné významy.

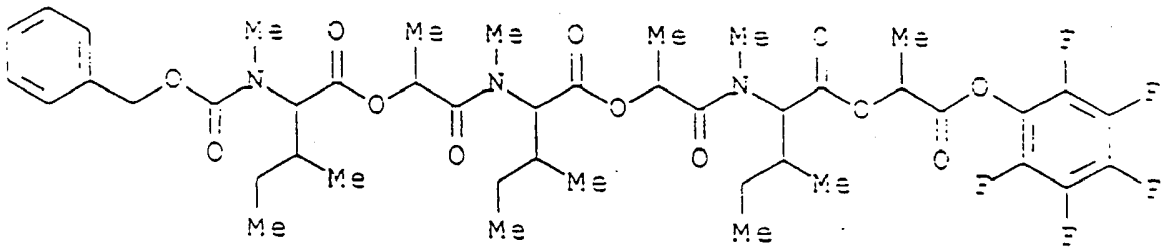
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú čiastočne známe (izoláciou, pozri napríklad: R. Zocher a kol., J. Antibiotics 45 (1992), str. 1273 - 1277 (enniatíny A, B a C); Hiroshi Tomoda a kol., J. Antibiotics 45 (1992), str. 1207 - 1215 (enniatíny A, A_1, B, B_1, D, E a F); syntézou, pozri napríklad P. Quitt a kol., Helv. Chimica Acta 46 (1963), str. 1715 - 1720; P. Quitt a kol., Helv. Chimica Acta 47 (1964), str. 166 - 173 (enniatín A), Pl. A. Plattner a kol., Helv. Chimica Acta 46 (1963), str. 927 - 935 (enniatín B); Yu. A. Ovchinnikov a kol., Tetrahedron Lett. 2 (1971), str. 159 - 162; R. W. Roeske a kol., Biochem. Biophys. Res. Commun. 57 (1974), str. 554 - 561 (Beauvericin); Yu. A. Ovchinnikov a kol., Zh. Obshch. Khim. 42 (10)/(1972), str. 2320 - 2334; ref. C. A. 78, 58 77 K) alebo sa môžu pomocou tam uvedených spôsobov získať.

Teraz bolo s prekvapením zistené, že tiež zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I sa môžu pripraviť spôsobom pre makrocyklické peptidalkoholy, použitým U. Schmidtom a kol. (pozri napríklad U. Schmidt a kol., Synthesis (1991), str. 294 - 300 (didemnim A, B a C); Angew. Chemie 96 (1984), str. 723 - 724 (dolastatín 3); Angew. Chem. 102 (1990), str. 562 - 563 (fenestín A); Angew. Chem. 97 (1985), str. 606 - 607 (ulicyclkamid); J. Org. Chem. 47 (1982), str. 3261 - 3264).

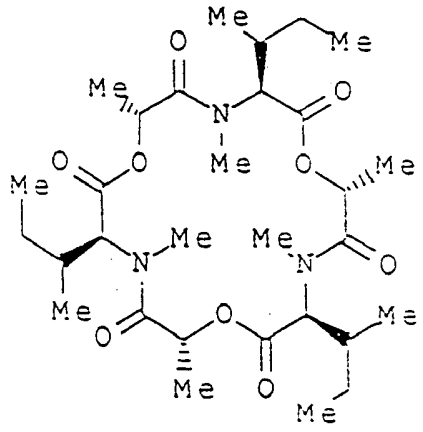
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa dajú vyrobiť vyššie uvedenými spôsobmi a) a b).

Keď sa pre výrobu nových cyklických hexadepsipeptidov (enniatínov) všeobecného vzorca I použije ako zlúčenina všeobecného vzorca IIc pentafluórfenylester kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej, potom sa dá tento spôsob znázorniť pomocou

nasledujúcej reakčnej schémy:



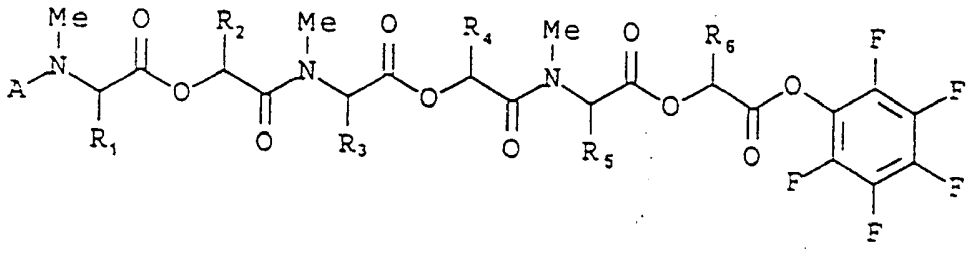
H_2, 10 % Pd-C, 4-Pyrrolidino-pyridin (kat.) ▼ Dioxan, C_2H_5-OH, 95 °C



Karboxy-aktivované deriváty hexadepsipeptidov s otvoreným reťazcom, potrebné ako východiskové látky pre vykonávanie spôsobu a), sú všeobecne definované vzorcom IIc. V tomto vzorci znamenajú substituenty A a R^1 až R^6 výhodne tie zvyšky, ktoré boli už uvádzané ako výhodné v súvislosti s opisom látok podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca I.

Ako východiskový materiál používané karboxy-aktivované pentafluórfenylestery vzorca IIc sú nové. Môžu sa získať postupmi, známymi z literatúry (pozri L. Kisfaludy a kol., J. Org. Chem. 35 (1970), str. 3563; L. Kisfaludy a kol., J. Org. Chem. 44 (1979), str. 654 - 655). Ich výroba je ďalej popísaná.

Jednotlivo sú uvedené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IIc



(IIc)

v ktorých majú zvyšky a A a R^1 až R^6 nasledujúce významy:

A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
Z	-$CHMeCH_2Me$	-Cyclohexyl	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
Bn	-$CHMeCH_2Me$	-Cyclohexyl	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Cyclohexyl
Bn	-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Phe	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
Bn	-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Phe	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Phe
Z	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
Bn	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me
Bn	-$CHMe_2$	-CH_2-Phe	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me
Z	-CH_2-Phe	-$CHMe_2$	-CH_2-Phe	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$
Bn	-CH_2CHMe_2	-CH_2-Phe	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-CH_2-Phe
Bn	-CH_2-Me	-Me	-CH_2-Me	-Me	-CH_2-Me	-Me
Z	-$(CH_2)_2$-Me	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
Bn	-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$(CH_2)_3$-Me	-Me
Bn	-CH_2-CH=CH_2	-Me	-CH_2-CH=CH_2	-Me	-CH_2-CH=CH_2	-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-CH_2-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_2$-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-$(CH_2)_3$-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-CH_2Me	-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
Bn	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
Z	-CH_2CHMe_2	-Cyclohexyl	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Cyclohexyl
Z	-CH_2CHMe_2	-Cyclohexyl	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me
Z	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-Me
Bn	-CH_2-Phe	-Me	-CH_2-Phe	-Me	-CH_2-Phe	-Me
Bn	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
Z	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-Me	-$CHMe_2$	-Me
Z	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-$CHMe_2$	-Me
Bn	-CH_2-Me	-$CHMe_2$	-CH_2-Me	-Me	-CH_2-Me	-Me
Bn	-CH_2-Me	-$CHMe_2$	-CH_2-Me	-$CHMe_2$	-CH_2-Me	-Me
Bn	-$(CH_2)_2$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_2$-Me	-Me	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
Bn	-$(CH_2)_2$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_2$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_2$-Me	-Me
Bn	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_3$-Me	-Me	-$(CH_2)_3$-Me	-Me
Bn	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_3$-Me	-$CHMe_2$	-$(CH_2)_3$-Me	-Me
Bn	-CH_2-CH=CH_2	-$CHMe_2$	-CH_2-CH=CH_2	-Me	-CH_2-CH=CH_2	-Me
Bn	-CH_2-CH=CH_2	-$CHMe_2$	-CH_2-CH=CH_2	-$CHMe_2$	-CH_2-CH=CH_2	-Me

Bn : -CH_2-phenyl; Z : -CO-O-CH_2-phenyl; Me = methyl; Phe = phenyl.

Cyklizácia zlúčenín všeobecného vzorca IIc sa výhodne vykonáva za prítomnosti vhodného hydrogenačného katalyzátora, za prítomnosti bázického pomocného reakčného činidla a za použitia zrieďovacieho činidla.

Ako katalyzátory pre vykonávanie tohto spôsobu a) podľa predloženého vynálezu prichádzajú do úvahy všetky bežné hydrogenačné katalyzátory. Výhodne sa používajú katalyzátory na báze vzácnych kovov, ako je napríklad platina, oxidy platiny, paládium alebo ruténium, prípadne na vhodnom nosiči, ako je napríklad uhlík alebo tiež oxid kremičitý.

Ako bázické pomocné reakčné činidlá prichádzajú do úvahy všetky vhodné látky, viažuce kyseliny, ako sú napríklad amíny, hlavne terciárne amíny, ako i zlúčeniny alkalických kovov a kovov alkalických zemín.

Ako príklady je tu možno uviesť hydroxidy, oxidy alebo uhličitany lítia, sodíka, draslíka, horčíka, vápnika a bárya, ďalej ďalšie bázické zlúčeniny, ako je trietylamín, trimetylamín, tribenzylamín, triizopropylamín, tributylamín, tribenzylamín, tricyklohexylamín, triamylamín, trihexylamín, N,N-dimetyl-anilín, N,N-dimetyl-toluidín, N,N-dimetyl-p-aminopyridín, N-metyl-pyrrolidín, N-metyl-piperidín, N-metyl-imidazol, N-metyl-pyrol, N-metyl-morfolín, N-metyl-hexametylénimín, pyridín, 4-pyrrolidino-pyridín, 4-dimetylamino-pyridín, chinolín, α-pikolín, β-pikolín, izochinolín, pyrimidín, akridín, N,N,N',N'-tetraetyléndiamín, chinoxalín, N-propyl-diizopropylamín, N-etyl-diizopropylamín, N-etyl-diizopropylamín, N,N'-dimetyl-cyklohexylamín, 2,6-lutidín, 2,4-lutidín, trietyléndiamín, diazabicyklooktán (DABCO), diazabicyklononén (DBN) alebo diazabicykloundecén (DBU).

Výhodne sa používajú heteroaromáty, ako je napríklad pyridín, N-metylimidazol alebo 4-pyrrolidino-pyridín.

Ako zrieďovacie činidlá pre vykonávanie spôsobu a) podľa

predloženého vynálezu prichádzajú do úvahy všetky inertné organické rozpúšťadlá.

Ako príklady je tu možno uviesť halogénované uhľovodíky, hlavne chlórované uhľovodíky, ako je napríklad tetrachlóretylén, tetrachlóretán, dichlórpropán, metylénchlorid, dichlórbután, chloroform, tetrachlórmetán, trichlóretán, trichlóretylén, pentachlóretán, difluórbenzén, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén, dichlórbenzén, chlórtoluén a trichlórbenzén; alkoholy, ako je napríklad metylalkohol, etylalkohol, izopropylalkohol a butylalkohol; étery, ako je napríklad etylpropyléter, metyl-terc.-butyléter, n-butyléter, di-n-butyléter, diizobutyléter, diizoamyléter, anizol, fenetol, cyklohexylmetyléter, dietyléter, etylénglykoldimetyléter, tetrahydrofurán, dioxan a dichlórdietyléter; nitrované uhľovodíky, ako je napríklad nitrometán, nitroetán, nitrobenzén, chlórnitrobenzén a o-nitrotoluén; nitrily, ako je napríklad acetonitril, butyronitril, izobutyronitril, benzonitril a m-chlórbenzonitril; alifatické, cykloalifatické alebo aromatické uhľovodíky, ako je napríklad heptán, hexán, nonán, cymol, frakcie benzínu v rozmedzí teploty varu 70 až 190 °C, cyklohexán, metylcyklohexán, petroléter, ligroín, oktán, benzén, toluén a xylén; estery, ako je napríklad etylester kyseliny octovej a izobutylester kyseliny octovej; aminidy, ako je napríklad formamid, N-metylformamid, N,N-dimetylformamid a N-metylpyrrolidón a ketóny, ako je napríklad acetón a metyletylketón. Do úvahy prichádzajú tiež zmesi uvedených rozpúšťadiel a zrieďovacích činidiel.

Ako výhodné je možno uviesť étery, ako je napríklad dioxan a zmesi alkoholov a éterov.

Spôsob a) sa vykonáva tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca IIc zahrievajú za prítomnosti bázického pomocného reakčného činidla a vhodného hydrogenačného katalyzátora a za prítomnosti vodíka v zrieďovacom činidle za podmienok vysokého zriedenia.

Reakčná doba je asi 4 až 20 hodín. Reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí 20 až 200 °C, výhodne v rozmedzí 70 až 155°C. Výhodne sa pracuje pod atmosférou inertného plynu a za tlaku, ktorý sa nastaví pri zahrievaní na danú potrebnú reakčnú teplotu za daných reakčných podmienok.

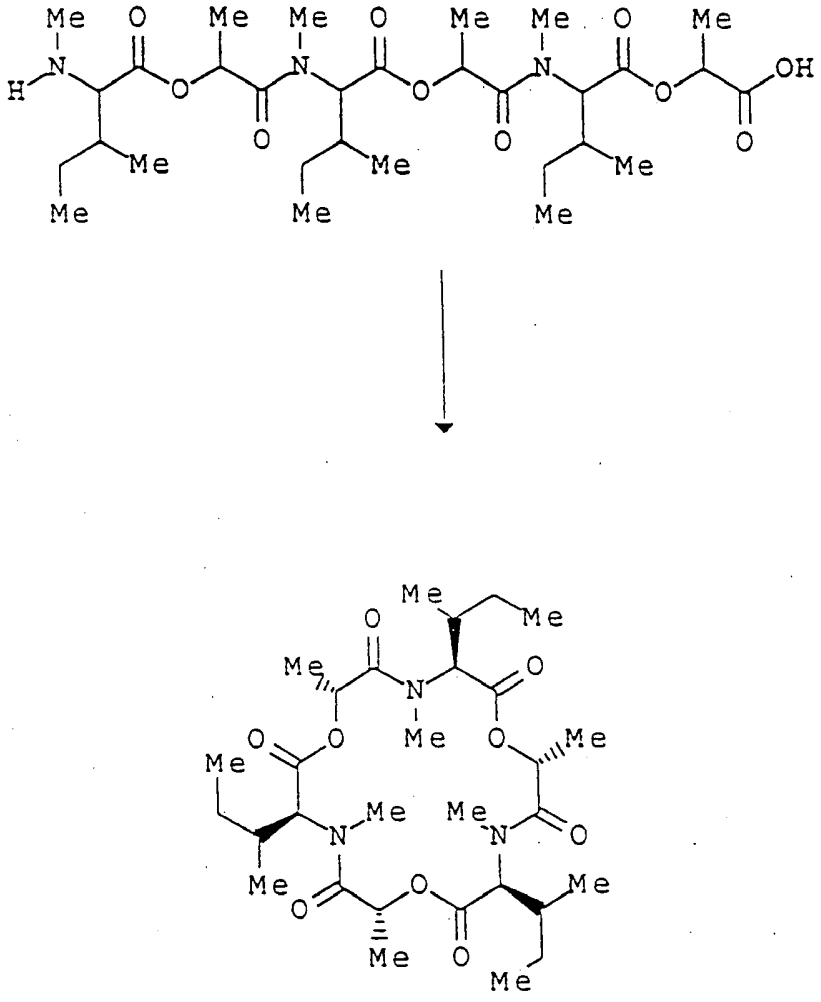
Pri vykonávaní spôsobu a) podľa predloženého vynálezu sa roztok pentafluórfenylesteru kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D mliečnej vzorca IIc v dioxane prikvapká v priebehu 2 až 10 hodín do rýchlo miešanej suspenzie ekvimolárnych množstiev vhodného hydrogenačného katalyzátora, napríklad paládia na uhlí, v prebytočnom dioxane, pri stálom prebublávaní vodíkom a pri teplote 95 °C. Ako katalyzátory obsahuje roztok všeobecne 0,5 až 2,5 mól, výhodne 1,0 až 2,0 mól, 4-pyrrolidino-pyridínu a 0,5 až 10 %, výhodne 2 až 5 % alkoholu (vzťahujúc na rozpúšťadlo).

Alternatívne okrem N-benzyloxykarbonyl-substituovaného pentafluórfenylesteru sa môže použiť tiež N-benzylsubstituovaný alebo N-terc.-butoxykarbonyl-substituovaný pentafluórfenylester vzorca IIc, posledné sa dajú cyklizovať v dvojfázovom systéme podľa U. Schmidta (pozri napríklad U. Schmidt a kol., Synthesis (1991), str. 294 - 300 (didemnín A, B a C)).

Po úplne skončenej reakcii sa reakčná zmes ochladí, celá reakčná vsádzka sa vo vákuu zahustí, extrahuje sa organickým rozpúšťadlom a spracuje sa známym spôsobom. Vyzrážané produkty sa dajú čistiť bežnými spôsobmi kryštalizáciou, vákuovou destiláciou alebo pomocou stĺpcovej chromatografie (pozri tiež príklady vyhotovení).

Konečne spočíva predložený vynález na prekvapujúcom zistení, že tiež C-terminálne a N-terminálne deblokované hexapeptidy s otvoreným reťazcom sa môžu cyklizovať za prítomnosti vhodných kopulačných činidiel a za prítomnosti bázických reakčných pomocných činidiel v zrieďovacích činidlách a za podmienok vysokého zriedenia.

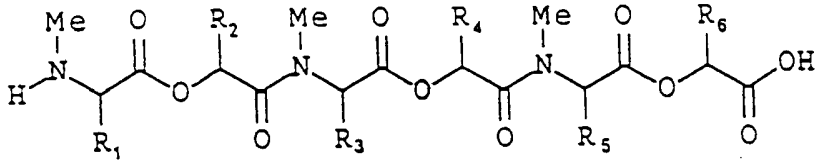
Keď sa použije pri spôsobe b) na výrobu nových cyklických hexadepsipeptidov (enniatínov) ako východisková zlúčenina všeobecného vzorca II kyselina N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečna, tak sa dá priebeh reakcie znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom, potrebné ako východiskové látky pre vykonávanie spôsobu b) podľa predloženého vynálezu, sú všeobecne definované všeobecným vzorcom IId. V tomto vzorci znamenajú substituenty R^1 až R^6 výhodne také zvyšky, ktoré sú uvádzané ako výhodné v súvislosti s definovaním látok všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu.

Ako východiskový materiál použité hexadepsipeptidy vzorca II sa môžu získať pomocou ďalej popísaných spôsobov.

Jednotlivo je možné uviesť nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca IId,



(IId)

v ktorom majú zvyšky R^1 až R^6 nasledujúce významy:

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
-CHMeCH$_2$Me	-cyclohexyl	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-cyclohexyl	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-cyclohexyl
-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Phe	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Phe	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Phe
-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me
-CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CH$_2$-Phe	-CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$
-CH$_2$CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me	-CH$_2$CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe
-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMe$_2$	-Me	-CHMe$_2$	-Me	-CHMe$_2$	-Me
-CH$_2$-Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me
-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_2$-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me
-CH$_2$CHMe$_2$	-cyclohexyl	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me	-CH$_2$CHMe$_2$	-cyclohexyl
-CH$_2$CHMe$_2$	-cyclohexyl	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CH$_2$-Phe	-Me	-CH$_2$-Phe	-Me	-CH$_2$-Phe	-Me
-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me	-cyclohexyl	-Me
-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-Me	-CHMe$_2$	-Me
-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-Me
-CH$_2$-Me	-CHMe$_2$	-CH$_2$Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me
-CH$_2$-Me	-CHMe$_2$	-CH$_2$Me	-CHMe$_2$	-CH$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_2$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_2$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_2$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me
-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me
-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me

Me = methyl; Phe = phenyl

Ako kopulačné činidlá pre vykonávanie spôsobu b) podľa predloženého vynálezu nachádzajú použitie všetky činidlá, ktoré sú vhodné na výrobu amidových väzieb (pozri napríklad Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, diel 15/2; Bodanszky a kol., Peptide Synthesis (Wiley and Sons, New York 1976) alebo Gross, Meinhofer, The Peptides: Analysis synthesis, biology (Academic Press, New York 1979)). Výhodne je možné uviesť nasledujúce metódy:

Metóda aktívnych esterov s pentachlórfenolom (Pcp) a pentafluórfenolom (Pfp), N-hydroxysukcinimidom, N-hydroxy-5-norbornén-2,3-dikarboxamidom (HONB), 1-hydroxy-benzotriazolom (HOBt) alebo 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazínom ako alkoholovými komponentmi, kopuláciou s karbodiimidmi, ako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC) spôsobom DCC-aditív alebo s anhydridom n-propánfosfónovej kyseliny (PPA) a metóda zmesných anhydridov s pivaloylchloridom, etylchlorformiátom (EEDQ) alebo izobutylchlórformiátom (IIDQ) alebo kopuláciou s fosfóniovými reagenciami, ako je benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimetylaminofosfónium)-hexafluórfosfát (BOP) alebo chlorid kyseliny bis (2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfóniovej (BOP-Cl) alebo reagenciami na báze esterov kyseliny fosfónovej ako je dietylester kyseliny kyánfosfónovej (DEPC) a difenylfosforylazid (DPPA) alebo uróniovými reagenciami, ako je 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluoro- borát (TBTU).

Výhodná je kopulácia s fosfóniovými reagenciami, ako je chlorid kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfóniovej (BOP-Cl) a benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimetylamino-fosfónium)-hexafluór-fosfát (BOP) a reagenciou na báze esterov kyseliny fosfónovej, ako je dietylester kyseliny kyánfosfónovej (DEPC) alebo difenylfosforylazid (DPPA).

Ako bázické pomocné reakčné činidlá pre vykonávanie spôsobu b), nachádzajú použitie terciárne amíny, uvádzané pre spôsob a), hlavne trialkylamíny, ako je napríklad trietylamín, N,N-diizo-propyletylamín alebo tiež N-metylmorfolín.

Ako zrieďovacie činidlá pre vykonávanie spôsobu b) nachádzajú použitie halogénované uhľovodíky, uvádzané pre spôsob a), hlavne chlórované uhľovodíky.

Spôsob b) sa vykonáva tak, že sa zlúčeniny vzorca IId zmiešajú s niektorým z uvedených kopulačných činidiel a za prítomnosti bázického pomocného reakčného činidla a v zrieďovacom činidle sa za podmienok vysokého zriedenia miešajú. Doba reakcie je 4 až 72 hodín a reakcia sa vykonáva pri teplote v rozmedzí -5 °C až 100 °C, výhodne v rozmedzí -5 °C až 50 °C, hlavne medzi teplotou 0 °C a teplotou miestnosti. Pracuje sa pri normálnom tlaku.

Na vykonávanie spôsobu b) podľa predloženého vynálezu sa pre jeden mól kyseliny N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej vzorca IId používa zvyčajne 1,0 až 3,0 mól, výhodne 1,0 až 1,5 mól kopulačného činidla.

Po úplne skončenej reakcii sa reakčný roztok slabo alkalicky premyje, organická fáza sa oddelí, vysuší sa a vo vákuu sa zahustí. Vzniknuté produkty sa dajú čistiť bežnými spôsobmi kryštalizáciou, vákuovou destiláciou alebo stĺpcovou chromatografiou (pozri tiež príklady vyhotovenia).

Pomocou spôsobov a) a b) podľa predloženého vynálezu sa dajú z hexadepsipeptidov s otvoreným reťazcom s ako L-konfiguráciou, tak aj s D-konfiguráciou vytvorenou depsipeptidovou sekvenciou, vyrobiť cyklohexadepsipeptidy (enniatíny) za zachovania pôvodnej konfigurácie pôvodných východiskových látok.

Depsipeptidy podľa predloženého vynálezu, použité ako východiskové látky, sa môžu vyrobiť známymi spôsobmi, napríklad takým, aký je popísaný H. G. Lerchenom a H. Kurzom (Tetrahedron Lett. 26 (43)(1985), str. 5257 - 5260; 28 (17) (1987), str. 1873 - 1876), pri použití esterifikačnej metódy podľa B. F. Gisina

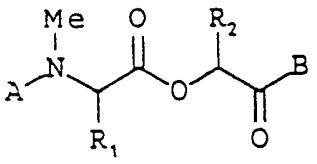
(Helv. Chim. Acta 56 (1973), str. 1476).

N-metyl-aminokyseliny a deriváty 2-halogénkarboxylových kyselín, používané ako východiskové materiály, sú čiastočne známe (pozri napríklad: N-metyl-aminokyseliny: R. Browmann a kol., J. Chem. Soc. (1950), str. 1346; J. R. McDermott a kol., Can. J. Chem. 51 (1973), str. 1915; H. Wurziger a kol., Kontakte (Merck Darmstadt) 3 (1987), str. 8; Deriváty 2-halogénkarboxylových kyselín: S. M. Birnbaum a kol., J. Amer. Chem. Soc. 76 (1951), str. 6054; C. S. Rondestvedt Jr. a kol., Org. Reactions (1960), str. 189 (Review), alebo sa môžu pomocou popísaných spôsobov tiež vyrobiť.

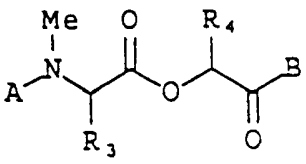
Pre kopulačnú reakciu na výrobu depsipeptidov vzorcov II, III, IV, V a VI podľa predloženého vynálezu, používaných ako východiskové zlúčeniny, nachádzajú použitie kopulačné reagencie, uvádzané pri spôsobe b).

Vynálezu zodpovedajú hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca II, môžu sa získať pomocou spôsobu, ktorý obsahuje nasledujúce po sebe idúce stupne:

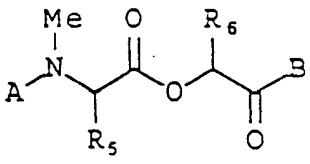
a) Syntéza didepsipeptidov vzorcov IV až VI



(IV)



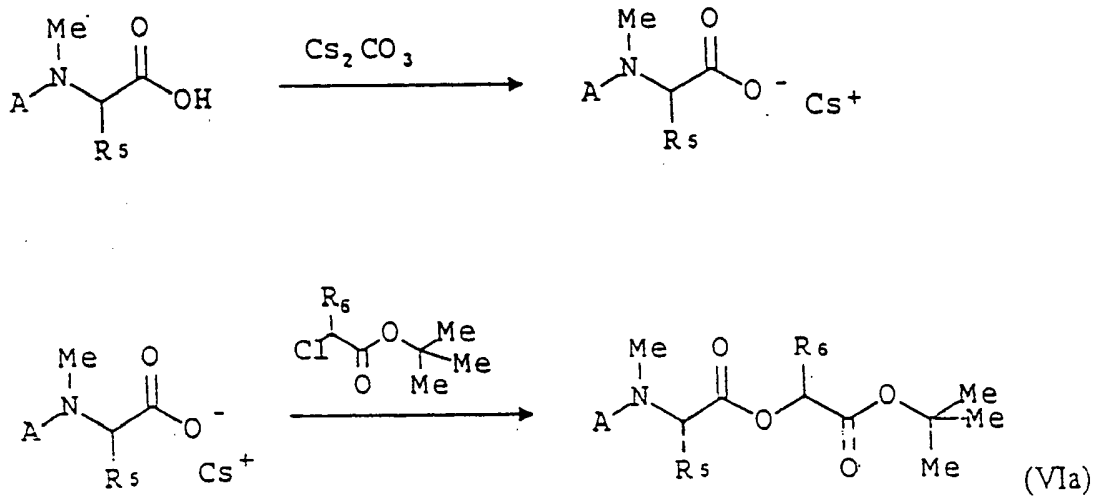
(V)



(VI)

spôsobom popísaným vyššie, pričom A znamená N-terminálnu ochrannú skupinu, ako je napríklad benzylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a B znamená C-terminálnu ochrannú skupinu ako je napríklad terc.-butoxyskupina.

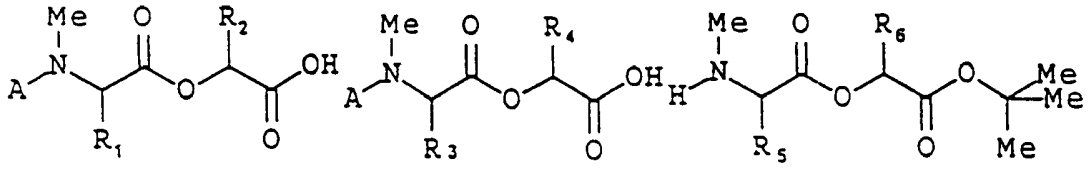
Tomuto zodpovedá nasledujúca reakčná schéma pre vzorec VI:



(VIa)

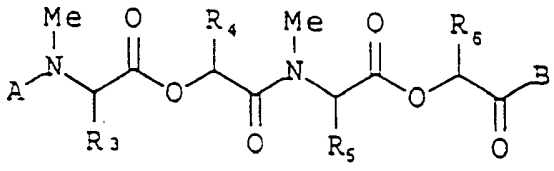
Výroba enantiomérne čistých zlúčenín podľa vynálezu vzorcov IV, V a VI môže prebiehať tiež delením diastereomérov pomocou bežných metód, ako je napríklad kryštalizácia, stĺpcová chromatografia alebo delenie podľa Craiga. Aký je optimálny postup, sa musí zistiť z prípadu na prípad, mnohokrát je účelné využiť tiež kombinácie týchto jednotlivých postupov.

Na konci tohto stupňa sa môže vykonať buď odstránenie N-terminálnych ochranných skupín z derivátov vzorca VIa známym spôsobom, napríklad katalytickou hydrogenáciou na výrobu derivátov vzorca VIb, alebo sa môže známym spôsobom vykonať odštiepenie C-terminálnej ochrannej skupiny z derivátov vzorca IV a V, výhodne acidolýzou, na získanie derivátov vzorca IVb a Vb.



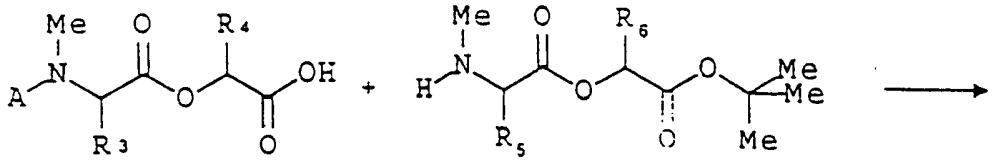
(IVb) (Vb) (VIb)

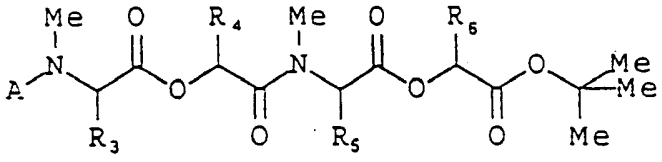
b) Syntéza tetradepsipeptidov vzorca III



(III)

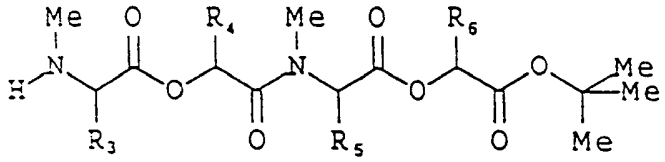
vyššie popísaným spôsobom prebieha podľa nasledujúcej reakčnej schémy:





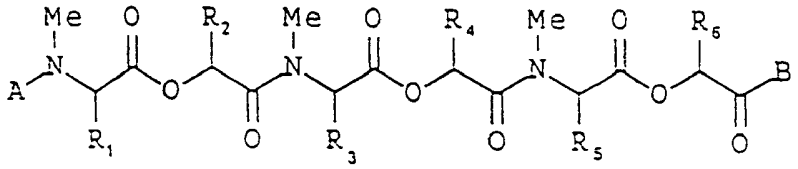
(IIIa)

Potom sa môže dodatočne vykonať odstránenie N-terminálnej ochrannej skupiny z derivátov všeobecného vzorca IIIa, napríklad katalytickou hydrogenáciou, ako je vyššie uvedené, na výrobu derivátov vzorca IIIb



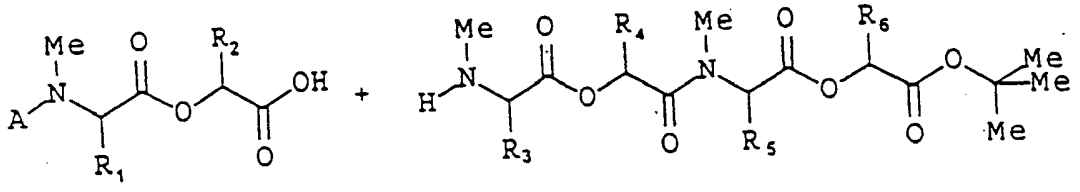
(IIIb)

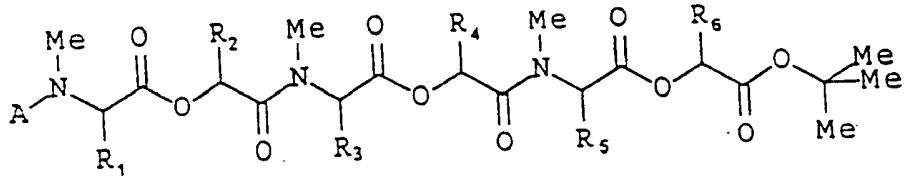
c) Syntéza hexadepsipeptidov s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca II



(II)

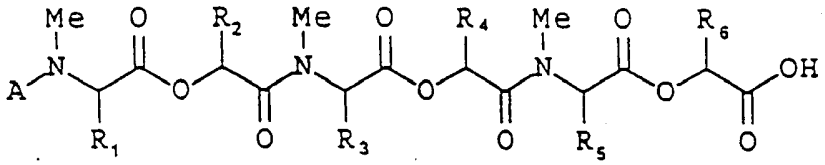
prebieha vyššie popísaným spôsobom podľa nasledujúcej reakčnej schémy:





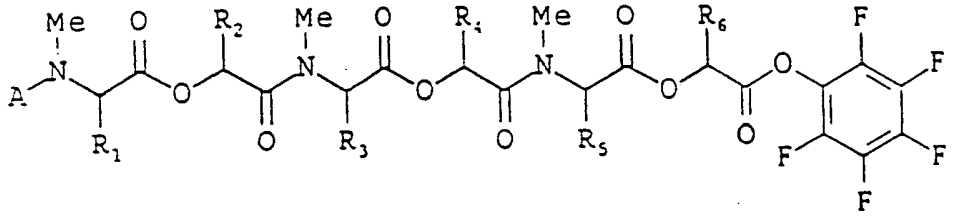
(IIa)

Potom sa môže známym spôsobom vykonať odstránenie C-terminálnej ochrannej skupiny z derivátov vzorca IIa, napríklad acidolýzou ako je uvedené vyššie, na získanie derivátov vzorca IIb



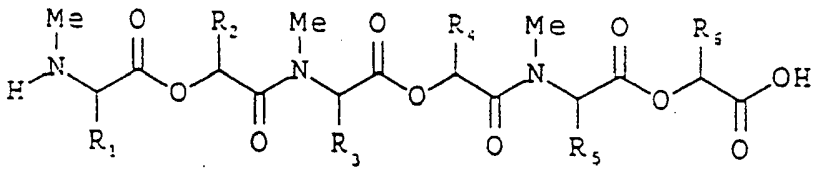
(IIb)

Na konci tohto stupňa môže prebiehať príprava karboxy-aktivovaných derivátov hexadepsipeptidov s otvoreným reťazcom, napríklad pentafluórfenylesteru vzorca IIc



(IIc)

alebo sa známym spôsobom vykoná odstránenie N-terminálnej ochrannej skupiny z derivátov vzorca IIb, napríklad ako je uvedené vyššie, katalytickou hydrogenáciou, na výrobu derivátov vzorca IId



(II d)

Získané produkty sa dajú čistiť bežnými spôsobmi kryštalizáciou, vákuovou destiláciou alebo stĺpcovou chromatografiou (pozri tiež príklady vyhotovenia).

Účinné látky sú vhodné pri dobrej toxicite pre teplokrvné na potláčanie endoparazitov, ktorí sa vyskytujú u ľudí a pri chove a pestovaní zvierat, ako sú chovné zvieratá, úžitkové zvieratá, zvieratá v zoologických záhradách, laboratórne a pokusné zvieratá a zvieratá chované pre potešenie. Sú pritom účinné voči všetkým alebo jednotlivým vývojovým štádiám škodcov, ako i voči rezistentným a normálne citlivým druhom. Potláčaním patogénnych endoparazitov sa majú potlačiť ochorenia, prípady úmrtia a zníženia výkonu (napríklad pri produkcii mäsa, mlieka, vlny, kože, vajec, medu a podobne), takže použitím účinných látok je umožnené hospodárnejšie a jednoduchšie využitie zvierat.

K patogénnym endoparazitom sa rátajú Cestody, Trematody, Nematody a Acantocephaly, hlavne:

Z triedy Pseudophylidea napríklad:

Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp. a Diphlogonoporus spp..

Z triedy Cyclophyllidea napríklad:

Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp. Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp. a Diplopylidium spp..

Z podtriedy Monogenea napríklad:

Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., a Polystoma spp..

Z podtriedy Digenea napríklad:

Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia sp.., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima

spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp. a Metagonismus spp..

Z triedy Enoplida napríklad:

Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp. a Trichinella spp..

Z triedy Rhabditia napríklad:

Micronema spp. a Strongyloides spp..

Z triedy Strongylida napríklad:

Stronylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cylindropharynx spp., Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chbertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Gilaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostartagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp. a Ollulanus spp..

Z triedy Oxyodda napríklad:

Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp. a Heterakis spp..

Z triedy Ascaridla napríklad:

Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Tarascaris spp., Anisakis spp. a Ascaridia spp..

Z triedy Spirurida napríklad:

Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp. Parabronema spp., Draschia spp. a Dracunculus spp..

Z triedy Filariida napríklad:

Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp. a Onchocerca spp..

Z triedy Gigantorhynchida napríklad:

Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp. a Prosthenorchis spp..

K chovným a úžitkovým zvieratám patria cicavce, ako sú napríklad kravy, kone, ovce, prasce, kozy, ťavy, vodné byvoly, osle, králiky, daniel, soby a kožušinové zvieratá, ako sú norky, činčily a mýval, ďalej vtáky, ako sú napríklad kurence, husi, morky a kačice, sladkovodné a morské ryby, ako sú napríklad pstruhy, kapre a úhor a tiež plazy a hmyz, ako napríklad včely a priadka morušová.

K laboratórnym a pokusným zvieratám patria myši, krysy, morčatá, škrečkovia, psi a mačky.

K zvieratám chovaným pre potechu, patria psi a mačky.

Aplikácia účinných látok sa môže vykonávať ako profylakticky, tak aj terapeuticky.

Aplikácia účinných látok sa vykonáva priamo alebo vo forme vhodných prípravkov enterálne, parenterálne, dermálne, nasálne,

spracovaním okolia alebo pomocou tvarových telies, obsahujúcich účinnú látku, ako sú napríklad prúžky, doštičky, pásy, obojky, ušné známky, pásy na končatiny a značkovacie zariadenia.

Enterálna aplikácia účinnej látky sa vykonáva napríklad orálne vo forme práškov, tabliet, kapsulí, pást, nápojov, granulátov, orálne aplikovateľných roztokov, suspenzií alebo emulzií, boli, medikovaného krmiva alebo pitnej vody. Dermálna aplikácia sa vykonáva napríklad formou máčania (dippen), postrekovania (sprej) alebo polievania (pour-on a spot-on). Parenterálna aplikácia sa vykonáva formou injekcií (intramuskulárne, subkutánne, intravenózne, intraperitoneálne) alebo implantátmi.

Ako vhodné prípravky je možno uviesť:

Roztoky, ako sú injekčné roztoky, orálne roztoky, koncentráty pre orálnu aplikáciu po zriedení, roztoky na použitie na kožu alebo v telových dutinách, polievacie prípravky a želé.

Emulzie a suspenzie na orálnu alebo dermálnu aplikáciu, ako i pre injekcie, polopevné prípravky.

Prípravky, v ktorých je účinná látka zabudovaná v masťovom základe alebo v emulznom základe olej vo vode alebo vode v oleji.

Pevné prípravky, ako sú prášky, premixy alebo koncentráty, granuláty, pelety, tablety, boli, kapsule; aerosoly a inhaláty, tvarové telesá s obsahom účinnej látky.

Injekčné roztoky sa aplikujú intravenózne, intramuskulárne a subkutánne.

Injekčné roztoky sa vyrobia tak, že sa účinná látka rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle a pridajú sa eventuálne prísady, ako sú látky sprostredkujúce rozpúšťanie, kyseliny, bázy, pufrovacie soli, antioxidanty a konzervačné prostriedky. Získané roztoky sa

potom sterilne filtrujú a plnia.

Ako rozpúšťadlá je možné uviesť fyziologicky prijateľné rozpúšťadlá, ako je napríklad voda, alkoholy, ako je etylalkohol, butylalkohol, benzylalkohol, glycerol, propylénglykol a ďalej polyetylénglykoly, N-metyl-pyrrolidón a ich zmesi.

Účinné látky sa môžu prípadne tiež rozpustiť vo fyziologicky prijateľných rastlinných alebo syntetických olejoch, ktoré sú pre injekcie vhodné.

Ako prostriedky uľahčujúce rozpúšťanie je možné uviesť rozpúšťadlá, ktoré podporujú rozpúšťanie účinnej látky v hlavnom rozpúšťadle alebo zabraňujú jej vyzrážaniu. Ako príklady je možné uviesť polyvinylpyrrolidón, polyoxyetylovaný ricínový olej a polyoxyetylovaný sorbitanester.

Konzervačné činidlá sú napríklad benzylalkohol, trichlórbutanol, estery kyseliny p-hydroxybenzoovej a n-butyl-alkohol.

Orálne roztoky sa používajú priamo. Koncentráty sa orálne aplikujú po predchádzajúcom nariedení na požadovanú koncentráciu. Orálne roztoky a koncentráty sa vyrábajú rovnako ako je popísané u injekčných roztokov, môže sa však vypustiť sterilná práca.

Roztoky pre aplikáciu na kožu sa nakvapkávajú, natierajú, nastrekujú alebo rozprašujú. Tieto roztoky sa vyrobia rovnako, ako je popísané pri injekčných roztokoch.

Môže byť výhodné pri výrobe pridávať zahusťovacie činidlá. Ako zahusťovacie činidlá je možné uviesť anorganické zahusťovacie činidlá, ako sú bentonity, koloidná kyselina kremičitá alebo monostearát hlinitý, alebo organické zahusťovacie činidlá, ako sú deriváty celulózy, polyvinylalkoholy a ich kopolyméry, akryláty a metakryláty.

Gely sa nanášajú alebo natierajú na kožu, alebo sa vnášajú do telových dutín. Tieto gely sa vyrobia tak, že sa pripravia roztoky postupom popísaným u injekčných roztokov a zmiešajú sa s takým množstvom zahusťovacieho činidla, že vznikne číra hmota s k masti podobnou konzistenciou. Ako zahusťovacie činidlá sa používajú činidlá, ktoré sú uvedené vyššie.

Prostriedky pre nalievanie sa nalejú alebo nastriekajú na ohraničené oblasti kože, pričom účinná látka prenikne kožou a systematicky pôsobí.

Prostriedky pre nalievanie sa vyrobia tak, že sa účinná látka rozpustí, suspenduje alebo emulguje vo vhodnom, pre kožu prijateľnom rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel. Prípadne sa môžu pridať ďalšie pomocné látky, ako sú farbivá, resorpciu podporujúce látky, antioxidanty, ochranné prostriedky voči svetlu a látky sprostredkujúce priľnavosť.

Ako rozpúšťadlá je možné uviesť vodu, alkanoly, glykoly, polyetylénglykoly, glycerol, aromatické alkoholy ako je napríklad benzylalkohol, fenyletylalkohol alebo fenoxyetylalkohol, estery, ako je napríklad etylester kyseliny octovej, butylester kyseliny octovej a benzylester kyseliny benzoovej, étery, ako sú napríklad alkylénglykolalkylétery, ako dipropylénglykolmonometyléter a dietylénglykolmonobutyléter, ketóny, ako je napríklad acetón a metyletylketón, aromatické a/alebo alifatické uhľovodíky, rastlinné alebo syntetické oleje, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidón a 2,2-dimetyl-4-oxy-metylén-1,3-dioxolan.

Farbivá sú všetky farbivá, prípustné pre použitie na zvieratách, ktoré sa dajú rozpustiť alebo suspendovať.

Ako resorpciu podporujúce látky je možné uviesť napríklad dimetylsulfoxid, oleje, ako je izopropylmyristát a dipropylénglykolpelargonát, silikónové oleje, estery mastných kyselín, triglyceridy a mastné alkoholy.

Antioxidanty sú siričitany alebo meta-hydrogénsiričitany, ako je meta-hydrogénsiričitan draselný, kyselina askorbová, butylhydroxytoluén, butylhydroxyanizol alebo tokoferol.

Ako látku chrániacu voči svetlu je možné napríklad uviesť kyselinu novantisolovú.

Látky sprostredkujúce priľnavosť sú napríklad deriváty celulózy, deriváty škrobu, polyakryláty, prírodné polyméry, ako sú algináty, alebo želatina.

Emulzie sa môžu aplikovať orálne, dermálne alebo ako injekciu.

Emulzie sú buď typu voda v oleji alebo typu olej vo vode.

Uvedené emulzie sa vyrobia tak, že sa účinná látka rozpustí buď v hydrofóbnej alebo v hydrofilnej fáze a táto sa homogenizuje za pomoci vhodných emulgátorov a prípadne ďalších pomocných látok, ako sú farbivá, resorpciu podporujúce látky, konzervačné látky, antioxidanty, ochranné látky voči svetlu a viskozitu zvyšujúce látky, s rozpúšťadlom druhej fázy.

Ako hydrofóbna fáza (oleje) je možné menovať parafínové oleje, silikónové oleje, prírodné rastlinné oleje, ako je napríklad sezamový olej, mandľový olej a ricínový olej, syntetické glyceridy, ako je biglycerid kyseliny kaprylovej a kaprínovej, zmesi triglyceridov s rastlinnými mastnými kyselinami s dĺžkou reťazca s 8 až 12 uhlíkovými atómami alebo inými špeciálne zvolenými prírodnými mastnými kyselinami, zmesi parciálnych glyceridov nasýtených alebo nenasýtených, eventuálne tiež hydroxylové skupiny obsahujúcich mastných kyselín alebo monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselín s 8 až 10 uhlíkovými atómami.

Ďalej je možné menovať estery mastných kyselín, ako je

napríklad etylstearát, di-n-butyryladipát, hexylester kyseliny laurinovej, dipropylénglykolpelargonát, estery rozvetvených mastných kyselín so strednou dĺžkou reťazca s nasýtenými mastnými alkoholmi so 16 až 18 uhlíkovými atómami, izopropylmyristát, izopropylpalmitát, estery kyseliny kapryl/kaprínovej s nasýtenými mastnými alkoholmi s dĺžou reťazca s 12 až 18 uhlíkovými atómami, oleylester kyseliny olejovej, decylester kyseliny olejovej, etyloleát, etylester kyseliny mliečnej, voskovité estery mastných kyselín, ako je umelý tuk mastnej žľazy kačíc, dibutylftalát, diizopropylester kyseliny adipovej, zmesi uvedených esterov a podobne.

Tiež je možné uviesť mastné alkoholy, ako je izotridecylalkohol, 2-oktyldodecylalkohol, cetylstearylalkohol, alebo oleylalkohol mastnej kyseliny, ako je napríklad kyselina olejová, alebo ich zmesi.

Ako hydrofilnú fázu je možné uviesť:

vodu a alkoholy, ako je napríklad propylénglykol, glycerol, sorbitol a ich zmesi.

Ako emulgátory sa používajú:

neionogénne tenzidy, napríklad polyoxyetylovaný ricínový olej, polyoxyetylovaný sorbitanmonooleát, sorbitanmonostearát, glycerolmonostearát, polyoxyetylstearát alebo alkylfenolpolyglykoéter;

amfolytické tenzidy, ako je napríklad di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionát alebo lecitín;

aniónaktívne tenzidy, ako je napríklad Na-laurylsulfát, étersulfáty mastných alkoholov alebo monoetanolamínová soľ esterov kyseliny mono/dialkylpolyglykoléterortofosforečnej.

Ako ďalšie pomocné látky sa môžu použiť viskozitu zvyšujúce a emulzie stabilizujúce látky, ako je napríklad karboxymetylcelulóza, metylcelulóza a iné deriváty celulózy

a škrobu, polyakryláty, algináty, želatína, arabská guma, polyvinylpyrrolidón, polyvinylalkohol, kopolyméry z metylvinyléteru a anhydridu kyseliny maleinovej, polyetylénglykoly, vosky, koloidná kyselina kremičitá alebo zmesi uvedených látok.

Suspenzie sa môžu aplikovať orálne, dermálne alebo ako injekcie. Vyrobia sa tak, že sa účinná látka suspenduje v nosnej kvapaline, prípadne za prídavku ďalších pomocných látok, ako sú zmáčadlá, farbivá, resorpciu podporujúce látky, konzervačné látky, antioxidanty, ochranné činidlá voči pôsobeniu svetla a podobne.

Ako nosné kvapaliny je možné použiť všetky homogénne rozpúšťadlá a zmesi rozpúšťadiel.

Ako zmáčadlá (dispergačné činidlá) je možné menovať už vyššie uvedené tenzidy.

Ako ďalšie pomocné látky sa môžu použiť látky už vyššie uvedené.

Polopevné prípravky sa môžu aplikovať orálne alebo dermálne. Líšia sa od vyššie popísaných suspenzií a emulzií iba svojou vyššou viskozitou.

Pre výrobu pevných prípravkov sa účinná látka zmieša s vhodným nosičom, prípadne za prídavku pomocných látok, a prevedie sa na požadovanú formu.

Ako nosiče je možné uviesť všetky fyziologicky prijateľné pevné inertné látky. Ako také slúžia anorganické a organické látky. Anorganické látky sú napríklad chlorid sodný, uhličitany, ako je uhličitan vápenatý, hydrogénuhličitany, oxid hlinitý, kyselina kremičitá, ílové zeminy, zrážaný alebo koloidný oxid kremičitý alebo fosforečnany.

Organické látky sú napríklad cukor, celulóza, živiny

a krmivá, ako je sušené mlieko, živočíšna múčka a obilná múka alebo šrot, alebo škrob.

Pomocné látky sú konzervačné činidlá, antioxidanty, farbivá a podobne, ktoré už boli vyššie menované.

Ďalšími pomocnými látkami sú mazivá, ako je napríklad stearát horečnatý, kyselina stearová, mastenec a bentonit, rozpadanie podporujúce látky, ako sú škroby alebo priečne zosieťovaný polyvinylpyrrolidón, spojivá, ako je napríklad škrob, želatína alebo lineárny polyvinylpyrrolidón, ako i suché spojivá, ako je mikrokryštalická celulóza.

Účinné látky sa môžu v prípravkoch vyskytovať tiež v zmesi so synergistami alebo s inými účinnými látkami, pôsobiacimi proti patogénnym endoparazitom. Takéto účinné látky sú napríklad L-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazotiazol, benzimidazolkarbamát, praziquantel, pyrantel alebo febantel.

Prípravky vhodné na aplikáciu obsahujú účinnú látku v koncentráciách 10 ppm až 20 % hmotnostných, výhodne 0,1 až 10% hmotnostných.

Prípravky, ktoré sa pred použitím riedia, obsahujú účinnú látku v koncentrácii 0,5 až 90 % hmotnostných, výhodne 5 až 50% hmotnostných.

Všeobecne sa ukázalo ako výhodné na dosiahnutie účinných výsledkov používať asi 1 až 100 mg účinnej látky na jeden kilogram telesnej hmotnosti za deň.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady prípravkov

Príklad 1

200 g vody pre injekciu sa prebubláva po dobu 10 minút dusíkom. Potom sa v tomto množstve vody rozpustí 0,3 g kyseliny askorbovej a 43,2 g glukózy a pridá sa 3,55 g 0,5 M roztoku arginínu na nastavenie hodnoty pH. V tomto médiu sa disperguje 0,15 g enniatínu A a 24 g vysoko čistého vaječného fosfolipidu (napríklad Pipoidu E PC) a doplní sa dusíkom prebublanou vodou na 300 g (pomer účinná látka : fosfolipid = 1 : 160).

Táto disperzia sa predbežne homogenizuje po dobu 30 minút pri teplote 75 °C pod ochrannou dusíkovou atmosférou rýchlobežným miešadlom (napríklad Ultra-Thorax). Získaná preddisperzia sa filtruje cez 5 µm filter.

Potom sa uvedená preddisperzia pri teplote 75 °C, tlaku 80mPa a pod ochrannou dusíkovou atmosférou homogenizuje po dobu jednej hodiny v bezoderovo pracujúcom vysokotlakovom tryskovom homogenizátore. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vykoná filtrácia kvôli zbaveniu zárodkov (0,2 µm). Obsah je 100 % predpokladaného obsahu.

Disperzia sa rozplní po 15,3 ml do fľaštičiek s objemom 250 alebo 50 ml a zmrazí sa pomocou odstredivého alebo plášťového mrazenia (spin freezing alebo shell freezing) pri teplote -65 °C (chladiaca zmes : suchý ľad/etylalkohol) na tenký koláč produktu.

Zmrazený produkt sa umiestni na zodpovedajúce plochy lyofilizátora, predchladené na teplotu -50 °C a pri teplote -30°C a tlaku 5,0 Pa sa suší po dobu 14 hodín. Dosušovanie trvá 7 hodín pri teplote 30 °C a tlaku 0,1 Pa. Lyofilizát sa rekonštituuje pomocou roztoku glukózy alebo vodou. Obsah je 100%

predpokladaného obsahu.

Vlastnosti liposómu:

	pred lyofilizáciou	po lyofilizácii
stredná veľkosť	49 nm	53 nm
index disperzity K2	0.275	0.379
zákal	315 jednotiek	401 jednotiek
osmolarita	1.24 Osmol	1.25 Osmol
pH	6.3	6.5

Príklad 2

200 g vody pre injekciu sa prebubláva po dobu 10 minút dusíkom. Potom sa v tomto množstve vody rozpustí 0,3 g kyseliny askorbovej a 43,2 g glukózy a pridá sa 3,55 g 0,5 M roztoku arginínu na nastavenie hodnoty pH. V tomto médiu sa disperguje 0,15 g enniatínu A a 30 vysoko čistého sójového fosfolipidu (napríklad Phospholiponu 90) a doplní sa dusíkom prebublanou vodou na 300 g (pomer účinná látka : fosfolipid = 1 : 200).

Táto disperzia sa predbežne homogenizuje po dobu 30 minút pri teplote 75 °C pod ochrannou dusíkovou atmosférou rýchlobežným miešadlom (napríklad Ultra-Thorax). Získaná preddisperzia sa filtruje cez 5 µm filter.

Potom sa uvedená preddisperzia pri teplote 75 °C, tlaku 80mPa a pod ochrannou dusíkovou atmosférou homogenizuje po dobu jednej hodiny v bezoderovo pracujúcom vysokotlakovom tryskovom homogenizátore. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vykoná filtrácia kvôli zbaveniu zárodkov (0,2 µm). Obsah je 100 % predpokladaného obsahu.

Na rozdiel od príkladu 1 sa po rozplnení do zodpovedajúcich fliaš zmrazí disperzia bez použitia spin freezing alebo shell freezing pri teplote -65 °C.

Produkt sa potom suší pri teplote 30 °C a tlaku 5,0 Pa (hlavné sušenie) a pri teplote 30 °C a tlaku 0,1 Pa sa dosuší.

Dosiahnu sa takto rovnaké vlastnosti liposómu ako v príklade 1.

Príklad 3

200 g vody pre injekciu sa prebubláva po dobu 10 minút dusíkom. Potom sa v tomto množstve vody rozpustí 0,3 g kyseliny askorbovej a 43,2 g glukózy a pridá sa 3,55 g 0,5 M roztoku arginínu na nastavenie hodnoty pH. V tomto médiu sa disperguje 0,24 g enniatínu A a 22,6 g vysoko čistého nasýteného fosfolipidu (napríklad Epikuronu 200 SH) a 2,4 g syntetického DMPG-Na a doplní sa dusíkom prebublanou vodou na 300 g (pomer účinná látka : fosfolipid = 1 : 160).

Táto disperzia sa predbežne homogenizuje po dobu 30 minút pri teplote 75 °C pod ochrannou dusíkovou atmosférou rýchlobežným miešadlom (napríklad Ultra-Thorax). Získaná preddisperzia sa filtruje cez 5 µm filter.

Potom sa uvedená preddisperzia pri teplote 75 °C, tlaku 80 mPa a pod ochrannou dusíkovou atmosférou homogenizuje po dobu jednej hodiny v bezoderovo pracujúcom vysokotlakovom tryskovom homogenizátore. Po ochladení na teplotu miestnosti sa vykoná filtrácia kvôli zbaveniu zárodkov (0,2 µm). Obsah je 100 % predpokladaného obsahu.

Disperzia sa rozplní po 15,3 ml do fľaštičiek s objemom 250 alebo 50 ml a zmrazí sa pomocou odstredivého alebo plášťového mrazenia (spin freezing alebo shell freezing) pri teplote -65 °C (chladiaca zmes : suchý ľad/etylalkohol) na tenký koláč produktu.

Zmrazený produkt sa umiestni na zodpovedajúce plochy lyofilizátora, predchladené na teplotu -50 °C a pri teplote - 30°C a tlaku 5,0 Pa sa suší po dobu 14 hodín. Dosušovanie trvá

7 hodín pri teplote 30 °C a tlaku 0,1 Pa.

Lyofilizát sa rekonštituuje pomocou roztoku glukózy alebo vodou. Obsah je 100 % predpokladaného obsahu.

Testy účinku

Príklad A

Trichinella spiralis in vitro

Larvy Trichinelly sa izolujú zo svaloviny myší a premyjú sa 0,9 % chloridom sodným, doplneným 20 µg/ml sisomycínu a 2 µg/ml clotrimazolu. Vlastná inkubácia vždy asi 20 Trichinell na meranie prebieha v 2 ml roztoku, pozostávajúcom z 10 g Bacto Casitone, 5 g kvasníc (Yest extrakt), 2,5 g glukózy, 0,4g dihydrogénfosforečnanu draselného a 0,4 g hydrogénfosforečnanu sodného pre 500 ml pri pH 7,2, obsahujúceho 10 µm/ml sisomycínu a 1 µm/ml clotrimazolu. 10 mg testovanej substancie sa rozpustí v 0,5 ml dimetylsulfoxidu a do inkubačného média sa pridá iba tento roztok, aby konečná koncentrácia bola 100, 10 a 1 µm/ml. Po päťdennej inkubácii pri teplote 19 °C sa pokus vyhodnotí.

Enniatíny A_1, B a B_1 sú účinné pri koncentrácii 100 µm/ml.

Príklad B

Samice nematodov Heteraklis supmose sa izolujú z tračníka a slepého čreva myší. 10 samičiek sa inkubuje v 1,5 ml média, ktoré bolo použité v príklade A, po dobu 3 dní pri teplote 37 °C. Prídavok testovanej substancie sa vykonáva tiež tak, ako je popísané v príklade A. Na zistenie antelmintickej aktivity sa zisťuje pohyblivosť a vylučovanie vajíčok v porovnaní s kontrolou.

Enniatíny A_1, B a B_1 sú účinné pri koncentrácii 10 µm/ml.

Príklad C

Test Nematodov in vivo

Haemonchus contortus/ovce

Ovce, infikované experimentálne Haemonchus contortus, boli spracované po uplynutí preparačnej doby parazita. Účinná látka bola aplikovaná ako čistá substancia orálne a/alebo intravenózne.

Stupeň účinku bol zisťovaný tak, že sa z trusu oddelili vylúčené vajíčka a kvantitatívne sa sčítali pred a po spracovaní.

Úplné zastavenie vylučovania vajíčok po spracovaní znamená, že červy boli vyhnané, alebo boli tak poškodené, že už neprodukujú žiadne vajíčka (Dosis effectiva).

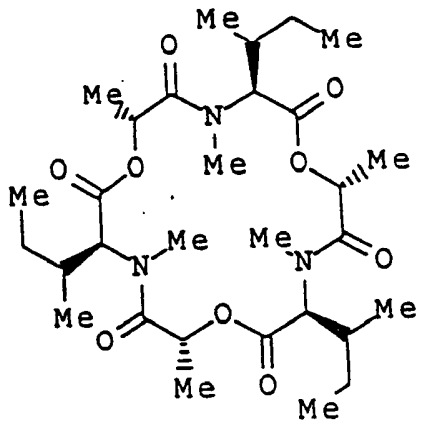
Skúšané účinné látky a účinné dávky (Dosis effectiva) sú zrejmé z nasledujúcej tabuľky:

Účinná látka príklad č.	Účinná dávka v mg/kg
1	5
2	5
4	5
5	5

<u>Výrobné príklady</u>

Príklad 1

Cyklo(-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-)



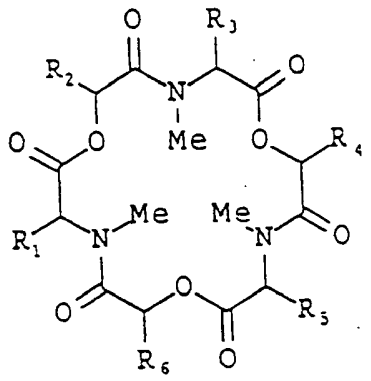
Do rýchlo miešanej suspenzie 1,5 g 10 % paládia na uhlí v 550 ml absolútneho dioxanu, ktorá obsahuje 12 ml etylalkoholu a 160 mg (1,08 mmól) 4-pyrrolidino-pyridínu a pri vnútornej teplote 95 °C v priebehu 6 hodín rovnomerne nastrekuje 0,99 g (1,08 mmól) Z-(-L-MeIle-D-Lac-)$_3$O-Pfp v 50 ml absolútneho dioxanu. Pritom sa cez reakčný roztok prebubláva vodík. Potom sa reakčná zmes mieša ešte ďalšie 4 hodiny pri teplote 95 °C a 12 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom prefiltruje a filtrát celej reakčnej vsádzky sa vo vákuu zahustí. Získaný bezfarebný olejovitý zvyšok sa vyberie do chloroformu a dvakrát sa premyje 5 % kyselinou citrónovou, dvakrát roztokom hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát vodou. Organická fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu sodného a potom sa rozpúšťadlo vo vákuu oddestiluje. Zvyšný produkt sa môže chromatograficky vyčistiť na stĺpci silikagelu (Kieselgel 60 Merck, zrnitosť : 0,04 až 0,063 mm) za použitia pohyblivej fázy toluén/etylester kyseliny octovej (4 : 1) pri dosiahnutí čistoty 84 %. Potom sa vykoná preparatívne HPLC-čistenie.

Získa sa takto 710 mg (36,8 % teória) cyklo(-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0,87 (t, 9H, -CH_2-$\underline{CH_3}$; J = 7,3 Hz); 0,98; 1,44 (2d, 18H, -CH-$\underline{CH_3}$; J = 6,5 Hz); 1,35-1,41 (br. m, 3H, -$\underline{CH}$-CH_3); 2,02-2,04 (br. m, 6H, -$\underline{CH_2}$-CH_3); 3,03 (s, 9H, -N-$\underline{CH_3}$); 4,45 (m, 3H, N-$\underline{CH}$-CO); 5,57-5,62 (m, 3H, O-$\underline{CH}$-CO) ppm

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ): 10,9; 16,0; 16,6 (-$\underline{C}H_3$); 24,8 (-$\underline{C}H_2$-); 33,3 (-$\underline{C}$H-); 33,9 (-N-$\underline{C}H_3$); 61,9 (-N-$\underline{C}$H-); 66,4 (-O-$\underline{C}$H-); 169,3 (-$\underline{C}$O-N-); 169,9 (-$\underline{C}$O-O-) ppm

Analogicky sa môžu vyrobiť zlúčeniny vzorca I ako LDLDLD - stereoizoméry.



(I)

uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1

Pr.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	fyzikálne dáta a/
2	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-CH_2CHMe_2$	-Me	16,5; 21,9; 22,8 (-$\underline{C}H_3$); 24,9 (-$\underline{C}$H-); 32,0 (-N-$\underline{C}H_3$); 37,4 (-$\underline{C}H_2$-); 55,8 (-N-$\underline{C}$H-); 67,0 (-O-$\underline{C}$H-); 169,4 (-$\underline{C}$O-N-); 170,5 (-$\underline{C}$O-O-)
3	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-CH_2CHMe_2$	$-CH_2$-Ph	$-CH_2CHMe_2$	-Me	16,3; 16,4; 21,7; 21,8; 22,8; 22,9; 23,0 (-$\underline{C}H_3$); 24,6; 24,9 (-$\underline{C}$H-); 31,0; 31,7; 32,8 (-N-$\underline{C}H_3$); 36,8; 37,4; 37,6 (-$\underline{C}H_2$-); 54,6; 55,3; 56,5 (-N-$\underline{C}$H-); 67,0; 67,1; 70,2 (-O-$\underline{C}$H-); 168,8; 169,7 (-$\underline{C}$O-N-); 170,3; 170,5; 170,6 (-$\underline{C}$O-O-)
4	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CH_2$-Ph	$-CHMe_2$	10.6; 15,7; 15,9; 18,2; 18,3 (-$\underline{C}H_3$); 18,3; 18,6; 19,0; 25,0 (-$\underline{C}H_2$-); 25,2; 29,4; 29,7; 30,3 (-$\underline{C}$H-); 31,4; 31,8; 36,0 (-N-$\underline{C}H_3$); 35,0 (-$\underline{C}H_2$-Ph); 59,6; 60,5; 62,6 (-N-$\underline{C}$H-); 74,8; 75,2 (-O-$\underline{C}$H-); 126,6; 128,4; 129,1 (arom.-$\underline{C}$H); 137,7 (arom.-$\underline{C}$); 169,1; 169,2; 169,7; (-$\underline{C}$O-N-); 169,3; 170,3; 170,4 (-$\underline{C}$O-O-)
5	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	10,3; 10,6; 11,4; 15,3; 15,8; 16,0; 16,7; 16,8; 18,0; 18,4 (-$\underline{C}H_3$); 24,4; 24,9; 25,0 (-CH_2); 29,9; 32,3; 34,1; 34,7 (-$\underline{C}$H-); 31,2; 31,6; 35,6 (N-$\underline{C}H_3$); 59,5; 60,5; 65,1 (N-$\underline{C}$H-); 66,1; 67,5; 74,0 (O-$\underline{C}$H-); 169,0; 169,1; 169,2; (-$\underline{C}$O-N); 169,3; 170,1; 170,6 (-$\underline{C}$O-O)

Tabuľka 1 (pokračovanie)

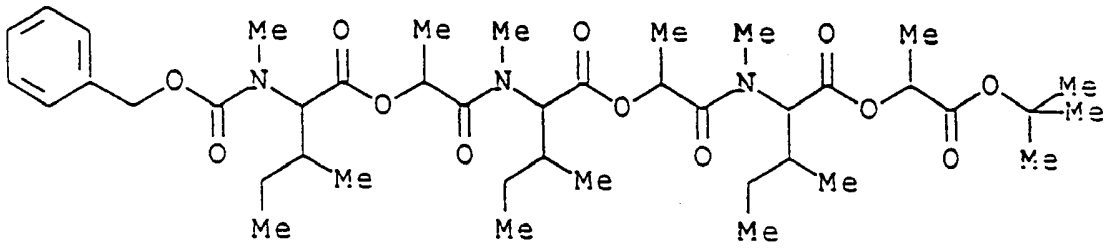
6	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	10,6; 10,9; 15,7; 16,2; 16,5; 17,0; 21,8; 22,9; ($-\underline{C}H_3$); 24,4; 37,1 ($-\underline{C}H_2-$); 24,8; 33,3; 34,3; ($-\underline{C}H-$); 31,0; 32,7; 33,0; ($-N-\underline{C}H_3$); 57,0; 60,0; 62,0; ($-N-\underline{C}H-$); 66,1; 66,6; 67,4; ($-O-\underline{C}H-$); 168,9; 169,3; 169,5; ($-\underline{C}O-N-$); 170,0; 170,5 (-CO-O)

a) ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, δ)

Východiskové látky všeobecného vzorca II

Príklad (II-1)

Terc.-butylester kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej



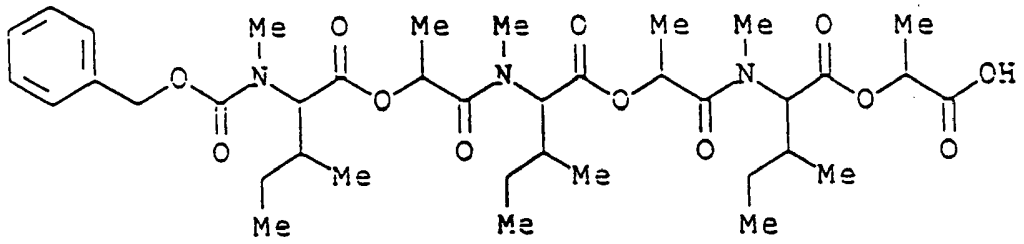
K roztoku 5,8 g (16,5 mmól) Z-L-MeIle-D-Lac-OH a 7,8 g (16,5 mmól) H-(-L-MeIle-D-Lac-)$_2$-Ot.Bu v 150 ml metylénchloridu sa pri teplote 0 °C pridá 4,7 g (36,3 mmól) N,N-diizopropyletylamínu ("Hünigova báza"), ako i 4,6 g (18,1 mmól) chloridu kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfóniovej (BOP-Cl) a reakčná zmes sa mieša po dobu 4 hodín. Potom sa dvakrát vytrepe vodou, organická fáza sa oddelí, vysuší sa pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustí. Získaný surový produkt sa chromatograficky čistí na stĺpci silikagelu (Kieselgel 60 Merck, zrnitosť: 0,04 až 0,063 mm) za použitia pohyblivej fázy toluén/etylester kyseliny octovej (5 : 1).

Získa sa takto 10,3 g (77,4 % teória) butylesteru kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej.

FAB-MS m/z (%): 805 (M^+, 3); 749 (M^+-H_2C=CMe_2, 10); 732 (9); 793 (10); 91 (100).

Príklad (II-2)

Kyselina N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečna



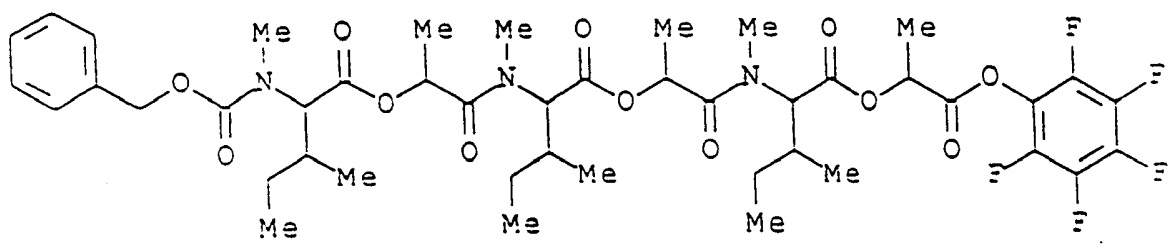
K roztoku 9,2 g (11,2 mmól) Z-(-L-MeIle-D-Lac-)$_3$-O-t.Bu v 150 ml absolútneho metylénchloridu, ochladeného na teplotu 0 °C, sa po dobu 20 minút zavádza vysušený plynný chlórovodík. Potom sa reakčná zmes sa mieša po dobu asi 16 hodín a celá reakčná vsádzka sa vo vákuu zahustí.

Získa sa takto 7,1 g (82,9 % teória) kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej, ktorá sa bez ďalšieho čistenia môže nechať ďalej reagovať.

MS m/z (%): 749 (M^+, 10); 721 (1); 693 (2); 533 (0,5); 91 (100).

Príklad (II-3)

Pentafluórfenylester kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej



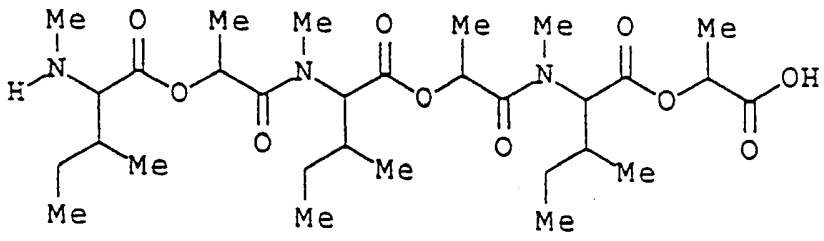
5,0 g (6,67 mmól) Z-(-L-MeIle-D-Lac-)$_3$-OH sa rozpustí spoločne s 1,23 g (6.67 mmól) pentafluórfenolu v 125 ml absolútneho etylesteru kyseliny octovej pod ochrannou atmosférou inertného plynu. K tomuto roztoku sa pridá pri teplote 0 °C 1,38 g (6,67 mmól) dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a reakčná zmes sa mieša po dobu ďalších 4 hodín pri tejto teplote. Po odfiltrovaní vyzrážanej dicyklohexylmočoviny sa filtrát vo vákuu zahustí do sucha a získaný zvyšok sa chromatografuje na stĺpci predsušeného silikagelu (Kieselgel 60 - Merck; zrnitosť: 0,04 až 0,063 mm) za použitia zmesi toluénu a etylesteru kyseliny octovej (10 : 1) ako pohyblivej fázy.

Získa sa takto 3,3 g (54 % teória) pentafluórfenylesteru kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej vo forme bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

FAB-MS m/z (%): 915 (M^+, 2); 914 (M^+-H, 4); 859 (9); 814 (1); 780 (5); 91 (100).

Príklad (II-4)

Kyselina N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečna



1,0 g (1,33 mmól) Z-(-L-MeIle-D-Lac-)$_3$-OH sa hydrogénuje v 20 ml etylalkoholu za prítomnosti 0,15 g $Pd(OH)_2$ /uhlia (obsah Pd = 20 %) až do skončenia príjmu vodíka (asi 2 hodiny). Po odfiltrovaní katalyzátora sa celý reakčný roztok vo vákuu zahustí.

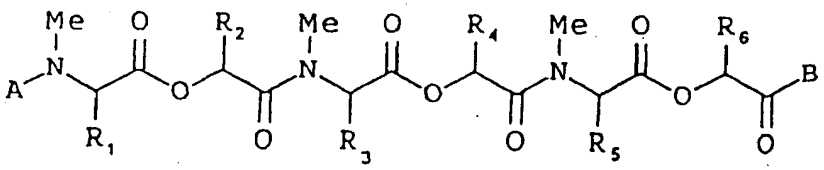
Získa sa takto 0,81 g (100 % teória) kyseliny N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-laktyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-mliečnej, ktorá sa bez ďalšieho čistenia môže cyklizovať.

EI-MS m/z (%): 615 (M^+, 3); 600 (1); 558 (7); 472 (8); 386 (14); 100 (100).

Analogicky je možné získať zlúčeniny všeobecného vzorca II, uvedené v nasledujúcej tabuľke 2, ako LDLDLD stereoizoméry.

T A B U Ľ K A 2

Príklady zlúčenín všeobecného vzorca II



(II)

Pr.	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	B	fyzikálne dáta a)
II-5	-CO-O-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me	-O-C_6F_5	915 (M^+,4); 860 (8); 780 (3); 91 (100)
II-6	-CO-O-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me	-OH	750 (M^++H); 706 (2); 461 (8); 91 (100)
II-7	-CO-O-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-Me	-$OCMe_3$	805 (M^+,1); 749 (M^+-H_2C=CMe_2 12); 91 (100)
II-8	-CO-O-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-O-C_6F_5	992 (M^++H,1); 609 (2); 514 (13); 91 (100)
II-9	-CO-O-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-OH	826 (M^+,4); 769 (22); 690 (10); 91 (100)

T A B U Ľ K A 2 (pokračovanie)

Pr.	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	B	fyzikálne dáta a)
II-10	-CO-O-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-CH_2CHMe_2	-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-O-CMe_3	881 (M^+,4); 825 (M^+-H_2C=CMe_2 16); 807 (7); 869 (14); 91 (100)
II-11	-CH_2Ph	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-CH_2Ph	-$CHMe_2$	-O-C_6F_5	991 (M^++H,6); 913 (M^+-Ph,3) 546 (2); 190 (100)
II-12	-CH_2Ph	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-CH_2Ph	-$CHMe_2$	-OH	824 (M^+,3); 766 (10); 704 (37); 190 (100)
II-13	-CH_2Ph	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-CH_2Ph	-$CHMe_2$	-O-CMe_3	879 (M^+,5); 822 (10;760 (21);704 (14); 191 (100)
II-14	-CO-O-CH_2Ph	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-CH_2Ph	-$CHMe_2$	-O-C_6F_5	1034 (M^+ +H,3); 589 (0.5); 489 (11); 91 (100)
II-15	-CO-O-CH_2Ph	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-CH_2Ph	-$CHMe_2$	-OH	867 (M^+,8); 811 (12); 732 (10); 210 (100)
II-16	-CO-O-CH_2Ph	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-$CHMeCH_2Me$	-$CHMe_2$	-CH_2Ph	-$CHMe_2$	-O-CMe_3	923 (M^+, 1); 868 (8); 851 (6); 91 (100)
II-17	-H	-CH_2CHMe_2	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-OH	615 (M^+,5); 472 (5); 386 (17); 327 (7); 100 (100)
II-18	-CH_2Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-$CHMeCH_2Me$	-Me	-OH	

T A B U Ľ K A 2 (pokračovanie)

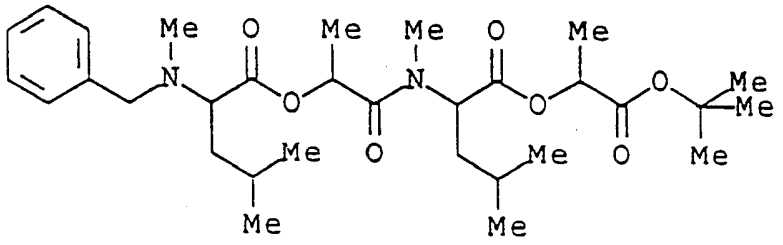
Pr.	A	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	B	fyzikálne dáta a)
II-19	$-CH_2Ph$	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	761 (M^+,1); 688 (M^+-OCMe_3,4); 642 (5); 586 (5); 190 (100)
II-20	-H	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	-OH	
II-21	$-CH_2Ph$	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2e$	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	-OH	707 (M^++H, 60); 190 (100)
II-22	$-CH_2Ph$	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	790 (M^+,1); 789 (M^+-H, 1); 717 (M^+-OCMe_3,4); 770 (7); 190 (100)
II-23	$-CH_2Ph$	-CH-Ph	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	796 (M^+,2); 795 (M^+-H,6); 723 (M^+-OCMe_3,3); 704 (47); 224 (100)
II-24	-H	-CH-Ph	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	705 (M^+,2); 632 (M^+-OCMe_3,7); 614 (26); 558 (39); 269 (100)

a) FAB MS or EI MS m/z (%)

Východiskové látky vzorca III

Príklad (III-1)

Terc.-butylester kyseliny N-benzyl-N-metyl-L-leucyl-D-laktyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej



Kopulačná reakcia sa vykonáva analogicky ako je uvedené v príklade (II-1) za použitia:

12,4 g (40,3 mmól) N-benzyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej kyseliny
11,0 g (40,3 mmól) terc.-butylesteru kyseliny N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej,
110 ml metylénchloridu
11,5 g (88,7 mmól) N,N-diizopropyletylamínu (Hünigova báza) a
11,3 g (44,3 mmól) chloridu kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-fosfóniovej (BOP-Cl).

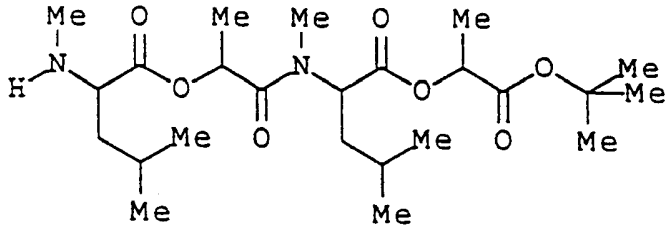
Získaný surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagelu (Kieselgel 60 - Merck; zrnitosť: 0,04 až 0,063 mm) za použitia zmesi toluénu a etylesteru kyseliny octovej (20 : 1) ako pohyblivej fázy.

Získa sa takto 21,8 g (96,0 % teória) terc.-butylesteru kyseliny N-benzyl-N-metyl-L-leucyl-D-laktyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej.

EI-MS m/z (%): 562 (M^+, 3); 489 (M^+-$OCMe_3$, 7); 443 (2); 387 (3); 344 (1); 190 ($PhCH_2$-NMe-CH-CH_2CH_2-Me_2, 100), 120 ($PhCH_2$-NMe-, 31).

Príklad (III-2)

Terc.-butylester kyseliny N-metyl-L-leucyl-D-laktyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej



21,8 g (38,7 mmól) Bn-(-L-MeLeu-D-Lac-)$_2$-O-t.-Bu sa rozpustí v 300 ml etylalkoholu a hydrogénuje sa za prítomnosti 2,2 g $Pd(OH)_2$/uhlie (20 % paládia) až do skončenia príjmu vodíka (asi 2,5 hodín). Po odfiltrovaní katalyzátora sa ďalej všetok reakčný roztok vo vákuu zahustí.

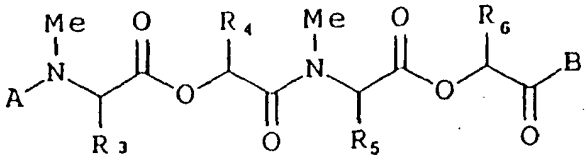
Získa sa takto 18,3 g (100 % teória) terc.-butylesteru kyseliny N-metyl-L-leucyl-D-laktyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej, ktorý sa bez ďalšieho čistenia môže použiť pre kopulačnú reakciu.

EI-MS m/z (%): 472 (M^+, 4); 457 (1); 428 (1); 399 (6);
100 ($HNMe-CH-CH_2Me_2$, 100).

Analogicky sa získajú zlúčeniny všeobecného vzorca III, uvedené v nasledujúcej tabuľke 3 ako LDLD stereoizoméry.

TABUĽKA 3

Príklady zlúčenín všeobecného vzorca III



Pr.	A	R^3	R^4	R^5	R^6	B	fyzikálne dáta a/
III-3	$-CH_2Ph$	$-CH_2CHMe_2$	$-CH_2Ph$	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-O-CMe_3$	
III-4	-H	$-CH_2CHMe_2$	$-CH_2Ph$	$-CH_2CHMe_2$	-Me	$-O-CMe_3$	
III-5	$-CH_2Ph$	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CH_2Ph$	$-CHMe_2$	$-O-CMe_3$	652 (M^+, 8); 595 (M^+-CMe_3, 14); 579 (M^+ - $OCMe_3$, 16); 533 (12); 477 (24); 190 (100)
III-6	-H	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-CH_2Ph$	$-CHMe_2$	$-O-CMe_3$	562 (M^+, 2); 518 (2); 489 (M^+ $-OCMe_3$,4); 363 (7); 100 (100)

Tabuľka 3 (pokračovanie)

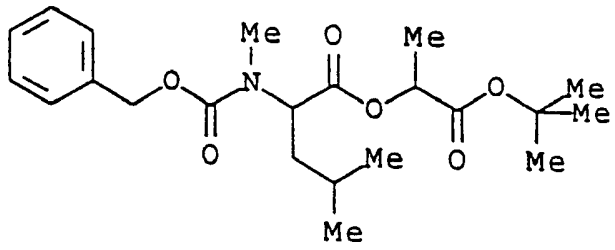
Pr.	A	R^3	R^4	R^5	R^6	B	fyzikálne dáta a/
III-7	$-CH_2Ph$	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	563 (M^+ +H, 1); 562 (M^+, 3); 505 (M^+-CMe_3, 7); 489 (M^+-OCMe_3, 6); 190 (100)
III-8	-H	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	472 (M^+, 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)

a) FAB-MS nebo EI-MS m/z (%)

Východiskové látky IV, V a VI

Príklad (IV-1)

Terc.-butylester kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej



10,0 g (35,8 mmól) N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-leucínu sa rozpustí v 150 ml metylalkoholu a 15 ml vody, tento roztok sa zmieša s 19,5 ml 20 % roztoku uhličitanu cézneho a reakčná zmes sa mieša po dobu asi jednej hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa dvakrát zmieša s asi 50 ml absolútneho dimetylformamidu, vo vákuu sa zahustí a za vysokého vákua sa usuší. Soľ cézia sa predloží do 75 ml dimetylformamidu, zmieša sa so 7,0 g (35,8 mmól) terc.-butylesteru kyseliny L-2-chlór-mliečnej a reakčná zmes sa mieša po dobu asi 18 hodín pri teplote miestnosti. Celý reakčný roztok sa potom vo vákuu zahustí, získaný olejovitý zvyšok sa vyberie do metylénchloridu a dvakrát sa vytrepe s vodou. Potom sa organická fáza oddelí, vysuší s pomocou bezvodého síranu sodného a vo vákuu sa zahustí.

Získaný surový produkt sa chromatografuje na stĺpci silikagelu (Kieselgel 60 - Merck; zrnitosť: 0,04 až 0,063 mm) za použitia zmesi toluénu a etylesteru kyseliny octovej (40 : 1) ako pohyblivej fázy.

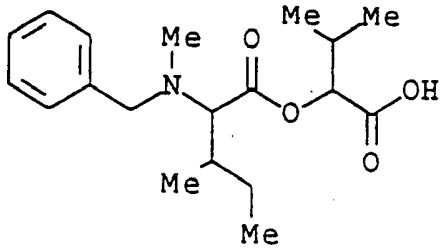
Získa sa takto 14,4 g (100 % teória) terc.-butylesteru kyseliny N-benzyloxykarbonyl-N-metyl-L-leucyl-D-mliečnej.

EI-MS m/z (%): 407 (M^+, 2); 351 (10); 234 (39); 387 (3);

344 (1); 190 ($PhCH_2$-NMe-CH-CH_2CH_2-Me_2, 69); 91 ($PhCH_2$, 100).

Príklad (V-1)

Kyselina N-benzyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-hydroxyizovalérová



C-terminálna acidolýza sa vykonáva analogicky ako je popísané v príklade (II-2) za použitia:

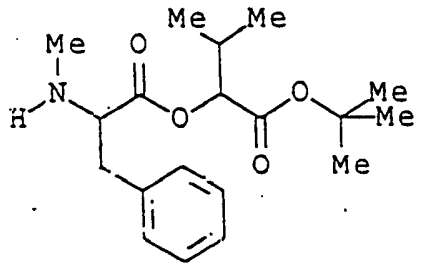
10,5 g (26,8 mmól) terc.-butylesteru kyseliny N-benzyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-hydroxyizovalérovej a
250 ml metylénchloridu.

Získa sa takto 8,5 g (94,5 % teória) kyseliny N-benzyl-N-metyl-L-izoleucyl-D-hydroxyizovalérovej, ktorá sa môže nechať reagovať bez ďalšieho čistenia.

EI-MS m/z (%): 335 (M^+, 1); 278 (19); 190 ($PhCH_2$-NMe-CH-CH-Me-CH-$CHMeCH_2Me$, 100); 91 ($PhCH_2$, 84).

Príklad (VI-1)

Terc.-butylester kyseliny N-metyl-L-fenylalanyl-D-hydroxy-valérovej



N-terminálna deblokácia sa vykonáva analogicky ako je uvedené v príklade (III-2) za použitia:

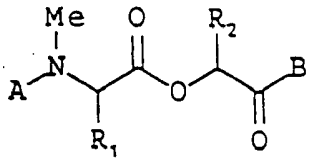
10,0 g (23,5 mmól) terc.-butylesteru kyseliny N-benzyl-N-metyl-L-fenylalanyl-D-hydroxyizovalérovej
250 ml etylalkoholu a
1,0 g $Pd(OH)_2$/uhlie (obsah Pd = 20 %).

Získa sa takto 7,5 g (95,2 % teória) terc.-butylesteru kyseliny N-metyl-L-fenylalanyl-D-hydroxyvalérovej, ktorý sa môže bez ďalšieho čistenia nechať ďalej reagovať.

Analogicky sa môžu vyrobiť zlúčeniny vzorcov IV, V a VI, uvedené v tabuľkách 4, 5 a 6, ako LD stereoizoméry.

Tabuľka 4

Príklady zlúčenín všeobecného vzorca IV



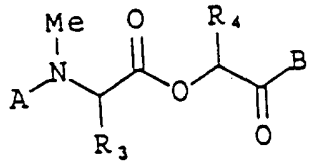
(IV)

IV - 2	-CO-O-CH_2-Ph	-CHMeCH_2Me	-CHMe_2	-O-CMe_3	
IV - 3	-CO-O-CH_2-Ph	-CHMeCH_2Me	-CHMe_2	-OH	
IV - 4	-CO-O-CH_2-Ph	-CHMeCH_2Me	-Me	-O-CMe_3	407 (M^+, 7)
IV - 5	-CO-O-CH_2-Ph	-CHMeCH_2Me	-Me	-OH	
IV - 6	-CH_2-Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-O-CMe_3	363 (M^+, 1)
IV - 7	-CH_2-Ph	-CH_2CHMe_2	-Me	-OH	307 (M^+, 7)
IV - 8	-CH_2-Ph	-CH_2-Phe	-Me	-O-CMe_3	397 (M^+, 2)
IV - 9	-CH_2-Ph	-CH_2-Phe	-Me	-OH	
IV - 10	-CH_2-Ph	-CH_2CHMe_2	-CHMe_2	-O-CMe_3	391 (M^+, 1)
IV - 11	-CH_2-Ph	-CH_2CHMe_2	-$(CH_2)_3$-Me	-O-CMe_3	405 (M^+, 5)

a) FAB - prípadne EI-MS m/z (%)

Tabuľka 5

Príklady zlúčenín všeobecného vzorca V



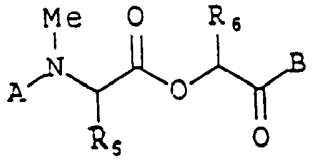
(V)

Pr.	A	R^3	R^4	B	fyzikálne dáta a/
V - 2	$-CH_2$-Ph	$-CH_2CHMe_2$	$-CH_2$-Ph	$-O-CMe_3$	1,44 ($-CMe_3$); 2,21 (-N-Me)
V - 3	$-CH_2$-Ph	$-CH_2CHMe_2$	$-CH_2$-Ph	-OH	
V - 4	$-CH_2$-Ph	$-CHMeCH_2Me$	$-CHMe_2$	$-O-CMe_3$	1,50 ($-CMe_3$); 2,28 (-N-Me)
V - 5	$-CH_2$-Ph	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	1,49 ($-CMe_3$); 2,26 (-N-Me)
V - 6	$-CH_2$-Ph	$-CHMeCH_2Me$	-Me	-OH	

a) ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) v ppm; singlet

Tabuľka 6

Príklady zlúčenín všeobecného vzorca IV



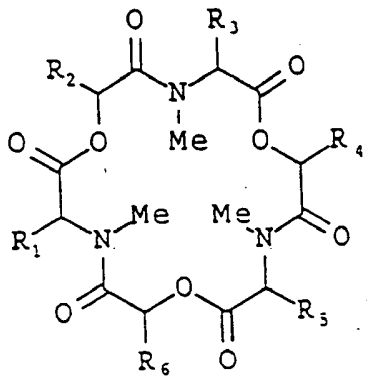
(VI)

Pr.	A	R^5	R^6	B	fyzikálne dáta a/
VI-2	$-CH_2-Ph$	$-CH_2-Ph$	$-CHMe_2$	$-O-CMe_3$	1,49 ($-C\underline{Me_3}$); 2,41 ($-N-\underline{Me}$)
VI-3	-H	$-CH_2-Ph$	-Me	$-O-CMe_3$	1,48 ($-C\underline{Me_3}$); 2,42 ($-N-\underline{Me}$)
VI-4	-H	$-CHMeCH_2Me$	-Me	$-O-CMe_3$	

a) ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ) v ppm; singlet

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I



(I)

R^1, R^3 a R^5 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné

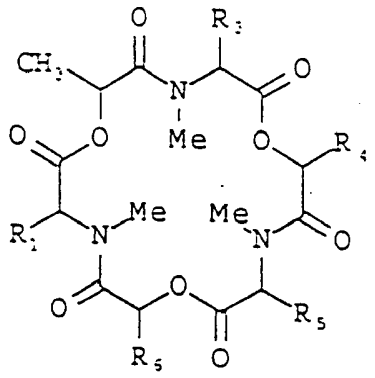
uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylovú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

ako i ich optické izoméry a racemáty,

na potláčanie endoparazitov v humánnej a veterinárnej medicíne.

2. Cyklické depsipeptidy s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca (Ia)



(Ia)

v ktorom

R^1 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

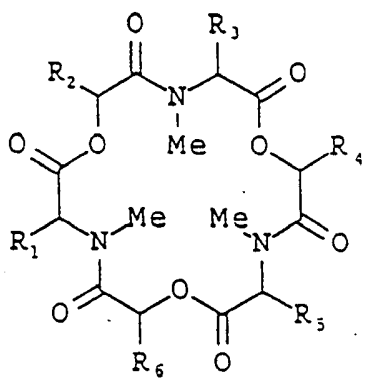
R^3 a R^5 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu,

alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylovú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

ako i ich optické izoméry a racemáty.

3. Spôsob výroby cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I



(I)

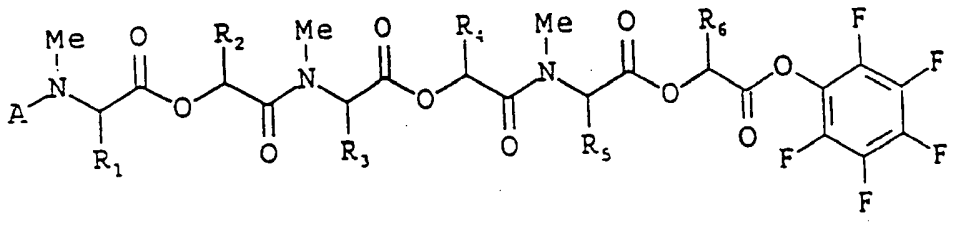
v ktorom

R^1, R^3 a R^5 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, merkaptoalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, guanidinoalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná jedným alebo dvoma benzyloxykarbonylovými zvyškami alebo jedným, dvoma, troma alebo štyrmi alkylovými zvyškami, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, 9-fluorenylmetoxykarbonyl(Fmoc)aminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu a

R^2, R^4 a R^6 znamená nezávisle na sebe priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s až 8 uhlíkovými atómami, hydroxyalkylovú skupinu, alkanoyloxyalkylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, aryloxyalkylovú skupinu, alkyltioalkylovú skupinu, alkylsulfinylalkylovú skupinu, alkylsulfonylalkylovú skupinu, karboxyalkylovú skupinu, alkoxykarbonylalkylovú skupinu, arylalkoxykarbonylalkylovú skupinu, karbamoylalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkylaminoalkylovú skupinu, dialkylaminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoalkylovú skupinu, alkenylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, cykloalkylalkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú arylovú arylalkylovú skupinu, pričom ako substituenty je možné uviesť atóm halogénu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu alebo alkoxyskupinu,

vyznačujúci sa tým, že sa

a) karboxy-aktivované hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca IIc



(IIc)

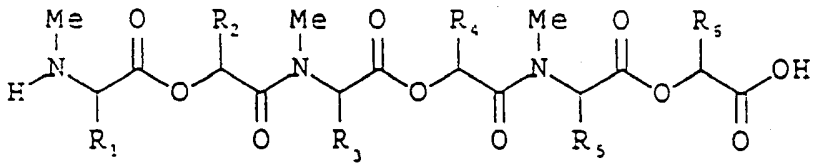
v ktorom

A znamená voči ochrannej skupine aktívneho esteru selektívne odstrániteľnú ochrannú skupinu aminokyseliny, ako je benzylová skupina alebo benzyloxykarbonylová skupina a

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam,

cyklizujú za prítomnosti hydrogenačného katalyzátora, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla, alebo sa

b) cyklizujú hexadepsipeptidy všeobecného vzorca IId

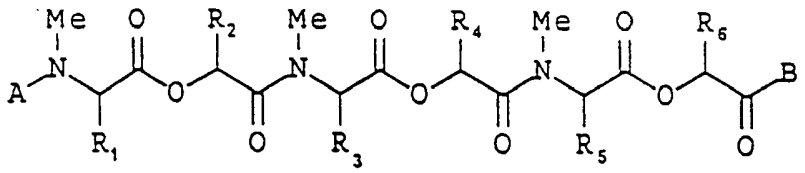


(II d)

v ktorom majú R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti kopulačného činidla, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla.

4. Hexadepsipeptidy všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom

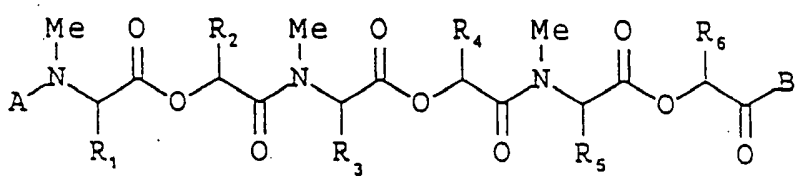
A znamená vodíkový atóm, benzylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-CO-R^7$, v ktorom

R^7 znamená alkoxylovú, alkenoxylovú alebo arylalkoxylovú skupinu s až 6 uhlíkovými atómami v alkylovej časti,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam a

B znamená hydroxyskupinu, atóm halogénu alebo na ochranu a súčasnú aktiváciu karboxylovej skupiny slúžiacu ochrannú skupinu aktívneho esteru.

5. Spôsob výroby hexadepsipeptidov s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca II



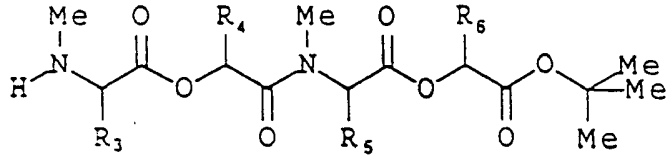
(II)

v ktorom

A a B a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú vyššie uvedený význam,

vyznačujúci sa tým, že sa

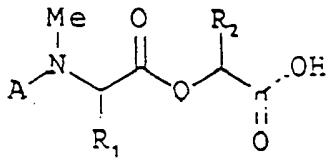
a) nechajú reagovať tetradepsipeptidy všeobecného vzorca IIIb



(IIIb)

v ktorom majú R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom stupni s didepsipeptidmi všeobecného vzorca IVb

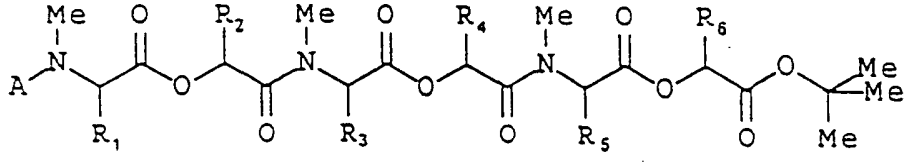


(IVb)

v ktorom majú A, R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti kopulačného činidla, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla,

a potom sa v druhom reakčnom kroku získaný hexadepsipeptid všeobecného vzorca IIa

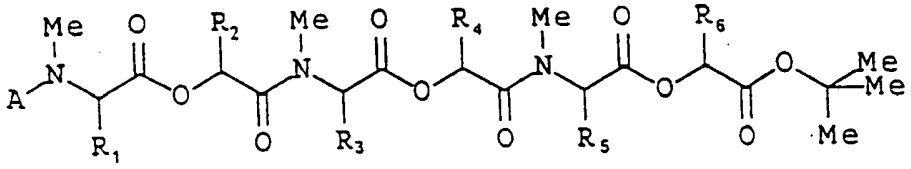


(IIa)

v ktorom majú A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti protónovej kyseliny na C-terminálnom konci zmydelnia a potom sa karboxylová skupina na aktiváciu halogenuje alebo sa prevedie na aktívnu esterovú skupinu, alebo že sa

b) hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca IIa,

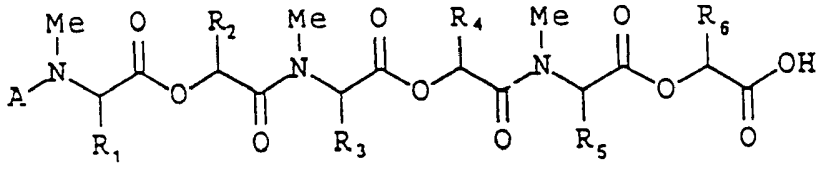


(IIa)

v ktorom majú A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

v prvom v reakčnom kroku na C-terminálnom konci zmydelnia za prítomnosti zrieďovacieho činidla a prípadne za prítomnosti protónovej kyseliny,

a potom sa v druhom reakčnom kroku získané hexadepsipeptidy s otvoreným reťazcom všeobecného vzorca IIb

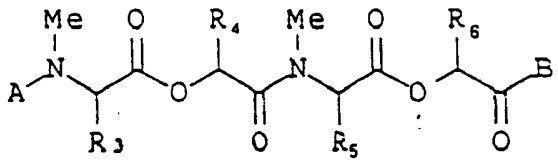


(IIb)

v ktorom majú A a R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

na N-terminálnom konci deblokujú za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti katalyzátora.

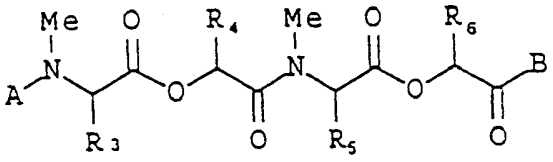
6. Tetradepsipeptidy všeobecného vzorca III



(III)

v ktorom majú A a B a R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam.

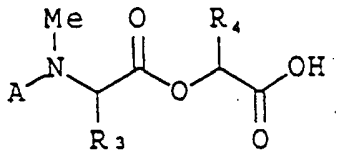
7. Spôsob výroby tetradepsipeptidov všeobecného vzorca III



(III)

v ktorom majú A a B a R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

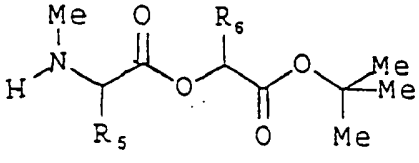
vyznačujúci sa tým, že sa v prípade, že B znamená terc.-butoxyskupinu, nechajú reagovať dipepsipeptidy všeobecného vzorca Vb



(Vb)

v ktorom majú A, R^3 a R^4 vyššie uvedený význam,

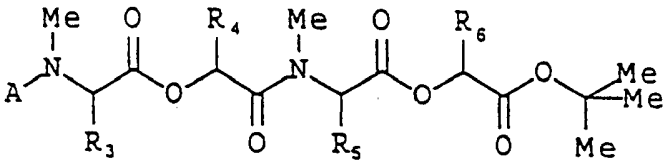
v prvom reakčnom kroku s didepsipeptidmi všeobecného vzorca VIb



(VIb)

v ktorom majú R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

za prítomnosti kopulačného činidla, za prítomnosti bázického reakčného pomocného činidla a za prítomnosti zrieďovacieho činidla
a potom sa v druhom reakčnom kroku získané tetradepsipeptidy všeobecného vzorca IIIa

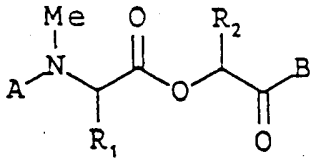


(IIIa)

v ktorom majú A, R^3, R^4, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

na N-terminálnom konci deblokujú za prítomnosti zrieďovacích činidiel a za prítomnosti vhodného katalyzátora.

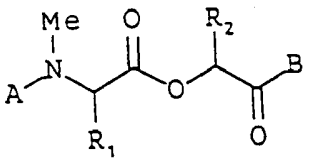
8. Didepsipeptidy všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom majú A a B a R^1a R^2 vyššie uvedený význam.

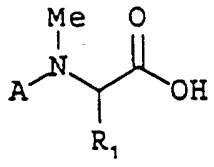
9. Spôsob výroby didepsipeptidov všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom majú A a B a R^1a R^2 vyššie uvedený význam,

vyznačujúci sa tým, že sa pre prípad, že B znamená hydroxyskupinu, nechajú reagovať N-metyl-aminokyseliny všeobecného vzorca VII



(VII)

v ktorom majú A a R^1 vyššie uvedený význam,

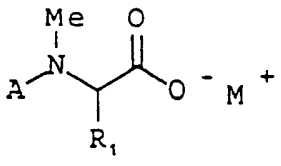
v prvom reakčnom kroku so soľami alkalických kovov všeobecného vzorca VIII

$$M^+X^-$$ (VIII),

v ktorom

M znamená jednomocný katión alkalického kovu, a
X znamená halogenidový alebo karbonátový anión,

potom sa v druhom reakčnom stupni získaná soľ s alkalickým kovom všeobecného vzorca VIIa

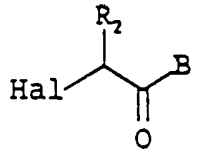


(VIIa)

v ktorom majú A a R^1 vyššie uvedený význam a

M znamená vo forme soli viazaný katión kovu,

nechá reagovať s derivátmi 2-halogénkarboxylových kyselín všeobecného vzorca IX



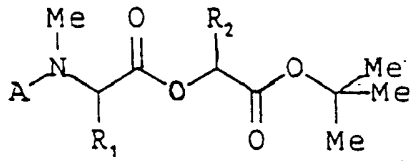
(IX)

v ktorom majú R^2 a B vyššie uvedený význam a

Hal znamená atóm halogén,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla,

a potom sa v treťom reakčnom stupni pre prípad, že B znamená terc.-butoxyskupinu, získaný didepsipeptid všeobecného vzorca IVa

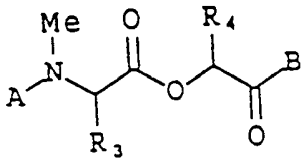


(IVa)

v ktorom majú A, R^1 a R^2 vyššie uvedený význam,

na C-terminálnom konci zmydelnia za prítomnosti zrieďovacieho činidla a prípadne za prítomnosti protónovej kyseliny.

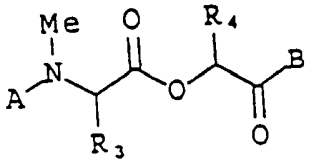
10. Didepsipeptidy všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú A a B a R^3 a R^4 vyššie uvedený význam.

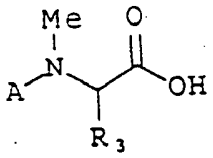
11. Spôsob výroby didepsipeptidov všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú A a B a R^3 a R^4 vyššie uvedený význam,

vyznačujúci sa tým, že pre prípad, že B znamená hydroxylovú skupinu, tak sa nechajú reagovať N-metylaminokyseliny všeobecného vzorca X



(X)

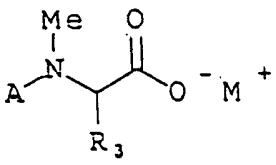
v ktorom majú A a R^3 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom stupni so soľami alkalických kovov všeobecného vzorca VIII

$$M^+X^-$$ (VIII),

v ktorom majú M a X vyššie uvedený význam,

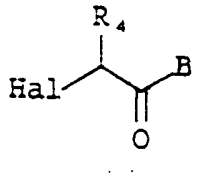
potom sa v druhom reakčnom stupni nechá reagovať získaná soľ s alkalickým kovom všeobecného vzorca Xa



(Xa)

v ktorom majú A, R^3 a M vyššie uvedený význam,

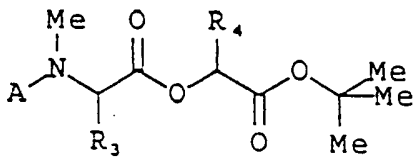
s derivátmi kyselín 2-halogén-karboxylových všeobecného vzorca XI ako alkylačnými činidlami



(XI)

v ktorom majú B, R^2 a Hal vyššie uvedený význam,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla a potom sa v treťom reakčnom stupni v prípade, že B znamená terc.-butoxyskupinu, získané didepsipeptidy všeobecného vzorca Va

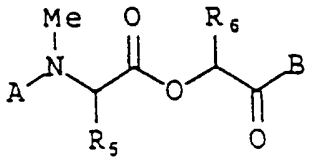


(Va)

v ktorom majú A, R^3 a R^4 vyššie uvedený význam,

na C-terminálnom konci zmydelnia za prítomnosti zrieďovacieho činidla a prípadne za prítomnosti protónovej kyseliny.

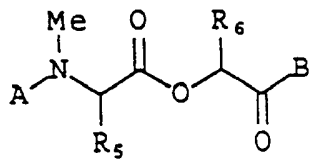
12. Didepsipeptidy všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom majú A a B a R^5 a R^6 vyššie uvedený význam.

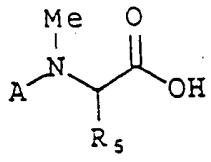
13. Spôsob výroby didepsipeptidov všeobecného vzorca VI



(VI)

v ktorom majú A a B a R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

ako i ich možných stereoizomérov,
vyznačujúci sa tým, že pre prípad, že B znamená vodíkový atóm, tak sa nechajú reagovať N-metyl-aminokyseliny všeobecného vzorca XII



(XII)

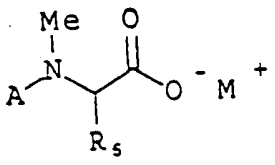
v ktorom majú A a R^5 vyššie uvedený význam,

v prvom reakčnom stupni so soľami alkalických kovov všeobecného vzorca VIII

$$M^+X^- \qquad \text{(VIII)},$$

v ktorom majú M a X vyššie uvedený význam,

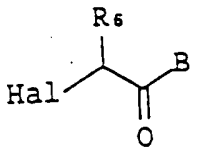
potom sa v druhom reakčnom stupni nechá reagovať získaná soľ s alkalickým kovom všeobecného vzorca XIIa



(XIIa)

v ktorom majú A, R^5 a M vyššie uvedený význam,

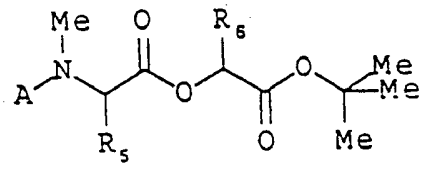
s derivátmi kyselín 2-halogén-karboxylových všeobecného vzorca XIII ako vhodnými alkylačnými činidlami,



(XIII)

v ktorom majú B, R^6 a Hal vyššie uvedený význam,

za prítomnosti zrieďovacieho činidla a potom sa v treťom reakčnom stupni v prípade, že B znamená terc. -butoxyskupinu, získané didepsipeptidy všeobecného vzorca VIa

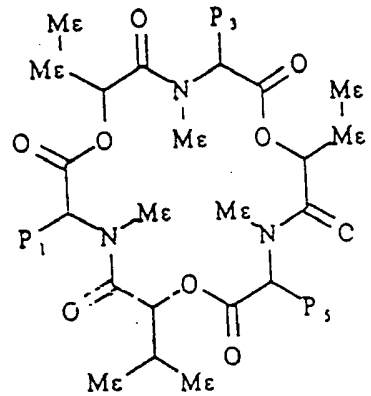


(VIa)

v ktorom majú A, R^5 a R^6 vyššie uvedený význam,

na N-terminálnom konci deblokujú za prítomnosti zrieďovacieho činidla a za prítomnosti katalyzátora.

14. Použitie podľa nároku 1 enniatínov všeobecného vzorca Ib



(Iβ)

v ktorom majú R^1, R^3 a R^5 významy uvedené v nasledujúcej tabuľke

Enniatín	R^1	R^3	R^5
Enniatín A	-CHMeCH$_2$Me	-CHMeCH$_2$Me	-CHMeCH$_2$Me
Enniatín A$_1$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me
Enniatín B	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$
Enniatín B$_1$	-CHMeCH$_2$Me	-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$
Enniatín C	-CH$_2$CHMe$_2$	-CH$_2$CHMe$_2$	-CH$_2$CHMe$_2$

15. Endoparaziticídny prostriedok, obsahujúci aspoň jeden cyklický depsipeptid s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I podľa nároku 1.

16. Spôsob výroby endoparaziticídnych prostriedkov, **vyznačujúci sa tým**, že sa cyklické depsipeptidy s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 zmiešajú s plnidlami a/alebo povrchovo aktívnymi činidlami.

17. Použitie cyklických depsipeptidov s 18 atómami v kruhu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu endoparaziticídnych prostriedkov.