

Область техники

Настоящее изобретение относится, в основном, к лечению инфекционных заболеваний, в частности, к способам и соединениям для приготовления композиций на основе производных липопептидных антибиотиков, содержащих производные липопептидных антибиотиков, и их терапевтическому применению.

Уровень техники

В дополнение к иммунному ответу здорового индивида, терапевтические режимы, включающие применение антибиотиков, в настоящее время представляют собой основной курс лечения большинства инфекционных заболеваний в развитых странах. Липопептидные антибиотики являются важным классом антибиотиков, проявляющих противомикробную активность в отношении грамположительных бактерий. В основном, липопептидные антибиотики содержат либо циклическое пептидное ядро или циклическоеdepsipeptidное ядро, ацилированное липофильным фрагментом. Длина липофильного фрагмента (например, ненасыщенной жирной кислоты) может варьировать, что влияет на активность данного липопептида.

Однако из-за широкого применения антибиотиков устойчивость к данным и другим антибиотикам становится все более общей проблемой при лечении некоторых ранее излечимых инфекционных заболеваний во всем мире. Например, получают все более широкое распространение инфекции, вызываемые грамположительными, лекарственно-устойчивыми организмами, такими как ванкомицин-устойчивые энтерококки (*Enterococci, VRE*) и метициллин-устойчивые *Staphylococcus aureus (MRSA)*. Более того, в большинстве случаев внутрибольничные инфекции вызываются грамположительными кокками и бактериями, обладающими устойчивостью по отношению ко многим антибиотикам, и количество таких случаев растет.

Количество штаммов микроорганизмов, устойчивых к традиционным видам терапии с применением антибиотиков, непрерывно растет, вследствие чего возникает необходимость разработки новых антибиотиков и антибиотиков с новыми механизмами воздействия. Настоящее изобретение отвечает данной потребности, кроме того, обладает другими преимуществами.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает производные липопептидов, в частности производные амфомицина или аспартоцина и композиции подобных липопептидов для применения в лечении или профилактике, например, в очаге первичной инфекции, при вторичной инфекции, возникшей на фоне первичного заболевания, или при инфекциях, связанных с попаданием инородных тел.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены липопептидные антибиотики на основе амфомицина или аспартоцина, в которых антибиотик состоит из циклического пептидного «ядра» и липофильного заместителя. Циклическое пептидное ядро содержит одну или более аминокислот с боковой цепью, содержащей аминогруппу, и ее производные, обычно в положении 9 ядра макроциклического пептида. По одному примеру реализации аминокислота в положении 9 ядра макроциклического пептида представляет собой Dab⁹. Ядро макроциклического пептида включает также по меньшей мере одну экзоциклическую аминокислоту с концевой аминогруппой, причем обычно кислота представляет собой Asp или Asn. По другому примеру реализации экзоциклическая аминокислота с концевой аминогруппой занимает позицию между циклической частью ядра пептида и липофильным заместителем.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения, предложены противомикробное соединение и его фармацевтически приемлемые соли со структурой (Ia) $R^2-L-R-R^3$, где R представляет собой циклическое пептидное ядро амфомицина или аспартоцина; R' представляет собой OH или группу NH₂ аминокислоты ядра циклического пептида R в положении 1; L выбран из по меньшей мере одной аминокислоты, по меньшей мере одной замещенной аминокислоты, -R'C(=O)-, -R'OC(=O)(NR')- и -O-PhC(=O)-; R² выбран из -C(=O)R⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=O)NHR⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NHR⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NHR⁴ и -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, R³ выбран из группы, включающей -OR⁵, -SR⁵, NR⁵R⁵, -CN, -NO₂, -N₃, -C(=O)R⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=O)NR⁵R⁵, -C(=S)NR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵R⁵, -C(=O)H, -R⁵C(=O), -SO₂R⁵, -S(=O)R⁵, -P(=O)(OR⁵)₂, -P(=O)(OR⁵), -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил, (C₁-C₂₅)алкил, замещенный (C₁-C₂₅)алкил, (C₁-C₂₅)гетероалкил, замещенный (C₁-C₂₅)гетероалкил, (C₅-C₁₀)арил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, (C₅-C₁₅)ариларил, (C₅-C₁₅)биарил, замещенный (C₅-C₁₅)биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил, замещенный (C₆-C₂₆)арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота, и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; R⁴ независимо выбран из группы: (C₇-C₁₀)алкил, (C₁₇-C₂₆)арилалкил и (17-26)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических составляющих с цепью, образуемой 7-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; R⁵ независимо выбран из группы: водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₅-C₁₀)арил, (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил и (6-26)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических составляющих с цепью, образуемой 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота в любой комбинации; а R' независимо представляет собой один или

несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^3 или R^5 . Согласно настоящему изобретению, в некоторых примерах реализации предложены различные соединения, которые могут быть любыми из вышеупомянутых соединений, где R' представляет собой OH или R' представляет собой NH_2 . Далее, в других примерах реализации, в любом из вышеупомянутых соединений R^2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, или $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHR}^4$, или $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^4$. В других примерах реализации предложены любые из вышеупомянутых соединений, где R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: глицин, P -аланин, саркозин, лизин - в любой комбинации или по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: Gly, (3-аланин, GABA, 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, Lys, gDab, Sar, Orn, Dap, hLys - в любой комбинации. В соответствующих примерах реализации аминокислота группы R^3 представляет собой две аминокислоты, выбранные из группы глицин-лизин или саркозин-лизин. Согласно некоторым примерам реализации предложены различные соединения из вышеупомянутых соединений, где R^3 дополнительно содержит по меньшей мере одну защитную группу. В некоторых примерах реализации предложены любые из вышеупомянутых соединений, где L представляет собой по меньшей мере одну замещенную аминокислоту, выбранную из группы: p -аминофенилацетил, $(\text{p}$ -аминофенилпропаноил) $_n$, где n равняется 1 или 2, m -аминофенилацетил, $(\text{m}$ -аминофенилацетил) $_n$, где n равняется 1 или 2, o -аминофенилацетил, $(\text{o}$ -аминофенилпропаноил) $_n$, где n равняется 1 или 2, GABA, p -аминобензойная кислота (PABA), m -аминобензойная кислота, o -аминобензойная кислота, p -гидразинобензойная кислота, m -гидразинобензойная кислота, o -гидразинобензойная кислота, l -амино-транс-циннамил, m -амино-транс-циннамил, o -амино-транс-циннамил, L-BBTA - в любой комбинации. В некоторых примерах реализации R^2 и R^3 возможно содержат насыщенный алифатический или гидрокси-алифатический заместитель с прямой цепью, содержащей от 10 до 15 атомов углерода. В некоторых примерах реализации, предложены конкретные соединения, такие как соединение 91 табл. 6D, соединение 331 или 332 табл. 16, соединение 86 табл. 6D, соединение 87 или 280 табл. 7, или соединение 89 табл. 8.

Согласно следующему аспекту изобретения, предложены противомикробное соединение и его фармацевтически приемлемые соли структуры (Pa) $R^2-L-R-R^3$, где R представляет собой циклическое пептидное ядро амфомицина или аспартоцина; R^1 представляет собой OH или группу NH_2 аминокислоты ядра циклического пептида R в положении 1; L выбран из по меньшей мере одной аминокислоты, по меньшей мере одной замещенной аминокислоты, $-R'C(=O)-$ и $-R'OC(=O)(NR')$; R^2 выбран из групп, включающей OR^5 , $-SR^5$, NR^5R^5 , $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)NHR^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NHR^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NHR^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-RSC(=O)$, $-SO_2R^5$, $-S(=O)R^5$, $-P(=O)(OR^5)_2$, $-P(=O)(OR^5)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген и тригалометил; R^3 представляет собой водород; R^4 независимо выбран из группы: (C_7-C_{10}) алкил, $(C_{17}-C_{26})$ арилалкил и $(17-26)$ -членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидрокси-алифатических составляющих с цепью, образуемой 7-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; R^5 независимо выбран из группы: водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_5-C_{10}) арил, $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, прямой или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или несколько ненасыщенных связей алифатический или гидрокси-алифатический компонент с углеродной цепью, образованной 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота или любая их комбинация; а R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^3 или R^5 .

Согласно некоторым примерам реализации настоящего изобретения предложены различные соединения из вышеупомянутых соединений, где R' представляет собой OH или R' представляет собой NH_2 . Далее, в любом из вышеупомянутых соединений R^2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHR}^4$ или $-\text{C}(=\text{NR}^4)\text{NHR}^4$. В других примерах реализации предложены любые из вышеупомянутых соединений, в которых R^5 представляет собой (10-20)-членный гетероарилалкил или алифатическую или гидрокси-алифатическую составляющую с цепью, образуемой 5-17 атомами углерода; или R^4 представляет собой алифатическую или гидроксиалифатическую ненасыщенную составляющую с прямой цепью, образуемой 8-16 атомами углерода. В некоторых примерах реализации L представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту или по меньшей мере одну замещенную аминокислоту, такую как глицин, сарказин, фенилглицин, фенилаланин, О-метиласпарагиновая кислота, О-трет-бутиласпарагиновая кислота, п-аминообензойная кислота (PABA), м-аминообензойная кислота, п-гидразино-бензойная кислота, п-аминофенилпропионовая кислота, (п-амино-фенилпропионовая кислота)_n, где n равняется 1 или 2, L-BBTA, м-аминофенилуксусная кислота, л-аминофенилуксусная кислота (Ара), п-амино-транс-коричная кислота, о-аминообензойная кислота, о,о-диаминообензойная кислота, о,м-диаминобензойная кислота, о,п-диаминобензойная кислота, м,п-диаминообензойная кислота, м,м-диаминобензойная кислота, о-аминофенилуксусная кислота, м-аминофенилуксусная кислота, л-амино-фенилуксусная кислота (Ара), аминотиазолуксусная кислота - в любой комбинации. В иных примерах реализации предложены любые из вышеупомянутых соединений, где R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: Gly, β -аланин, GABA, 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, Lys,

gDab, Sar, Orn, Dap, или hLys. Далее, в иных примерах реализации, R^3 содержит по меньшей мере одну защитную группу. Далее, в следующих примерах реализации любое из вышеупомянутых соединений включает соединение 103, 105, 106, 107, 112, 115, 116, 118, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 344, 345, 346, 358, 359, или 360 табл. 3; соединение 104, 108, 109, 110, 111, 113, 122, 119, 281, 293, 294, 296, 297, 300, 301, 303, 310, 312 или 361 табл. 6D; соединение 117 табл. 6C; соединение 21, 85, 282, 283, 284, 285 или 123 табл. 7; соединение 120 табл. 8; соединение 305, 320, 319, 337, 374, 337, 305, 320 или 319 табл. 14; соединение 286, 321, 304, 254, 307, 295 или 291 табл. 4; или соединение 288, 306, 290, 362, 289, 292, 287 или 302 табл. 6A.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены противомикробные соединения и их фармацевтически приемлемые соли структуры (IVa) R^2 -L-R-L-R³, где R^1 представляет собой циклическое пептидное ядро амфомицина или аспартоцина; R^1 представляет собой OH или группу NH₂ аминокислоты ядра циклического пептида R в положении 1; L независимо выбран из по меньшей мере одной аминокислоты, по меньшей мере одной замещенной аминокислоты, -C(=O)-, -R'C(=O)-, -SO₂, -C(=S)-, -P(=O)-, -OP(=O)-, -OC(=O)-, -R'OC(=O)(NR¹)-, -NHC(=O)-, -O-PhC(=O)- и -NR'C(=O)-, если L в Dab⁹ представляет собой -C(=O)-; R² независимо выбран из группы -OR⁴, -SR⁴, NR⁴R⁴, -CN, -NO₂, -N₃, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, -C(=O)H, -R⁴C(=O), -SO₂R⁴, -S(=O)R⁴, -P(=O)(OR⁴)₂, -P(=O)(OR⁴), -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил, (C₁-C₂₅)алкил, замещенный (C₁-C₂₅)алкил, (C₁-C₂₅)гетероалкил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, (C₅-C₁₅)ариларил, замещенный (C₅-C₁₅)ариларил, (C₅-C₁₅)биарил, замещенный (C₅-C₁₅)биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил, замещенный (C₆-C₂₆)арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; R³ выбран из группы -C(=O)OR⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, -C(=O)H, -R⁴C(=O), -CO₂H, замещенный (C₁-C₂₅)алкил, замещенный (C₁-C₂₅)гетероалкил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, замещенный (C₅-C₁₅)ариларил, замещенный (C₅-C₁₅)биарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, замещенный (C₆-C₂₆)арилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота, при условии, что R³ содержит по меньшей мере одну из следующих групп: -C(=O)-, -C(=S)- или -C(=NR₄)-; R⁴ независимо выбран из группы: водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₅-C₁₀)арил, (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил и (6-26)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой углеродной цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических составляющих с цепью, образуемой 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота и любая их комбинация; а R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R², R³ или R⁴.

В некоторых примерах реализации настоящего изобретения предложены различные соединения, которые могут быть любыми из вышеупомянутых соединений, где R' представляет собой OH или R' представляет собой NH₂. В следующих примерах реализации в любом из вышеупомянутых соединений R³ представляет собой -C(=O)- или -C(=S)-. В прочих примерах реализации любое из вышеупомянутых соединений включает соединение 210, 373, 223, 237, 235 или 81 табл. 12. В некоторых примерах реализации R³ представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы Gly, β -аланин, GABA, 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, Lys, gDab, Sar, Orn, Dap и hLys. Далее, в прочих примерах реализации, R³ дополнительно содержит по меньшей мере одну защитную группу.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложено противомикробное соединение и его фармацевтически приемлемые соли, такое как соединение 3 табл. 1; соединение 4 табл. 10; соединение 60 табл. 13; соединение 128 табл. 16; соединение 147 табл. 1; соединение 199 табл. 10; соединение 253 табл. 4; или соединение 278 табл. 4.

Согласно еще одному аспекту, каждое из вышеупомянутых соединений может быть структурно чистым, либо существовать в виде композиции, включающей смесь одного или более соединений различной структуры. В некоторых примерах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде свободной кислоты или основания, либо в виде соли, например фармацевтически приемлемой соли. Далее, в других примерах реализации ядро циклического пептида представляет собой β -изомер, ангидроизомер или диангидроизомер.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложены фармацевтические составы, включающие любые из вышеупомянутых соединений. В некоторых примерах реализации составы включают одно или несколько соединений согласно изобретению и фармацевтически или физиологически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Конкретно природа носителя, наполнителя или разбавителя зависит от предполагаемого применения состава, и может варьировать; состав может оказаться пригодным или приемлемым для промышленного применения или применения в области экологии; пригодным или приемлемым для применения в ветеринарии; пригодным или приемлемым для человека (т.е. фармацевтически приемлемым).

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложены способы синтеза соединений

согласно настоящему изобретению. В одном примере реализации изобретения соединения по изобретению можно приготовить из исходных липопептидных антибиотиков на основе амфомицина или аспартомицина, изолированных из культуры, посредством взаимодействия исходного антибиотика и соответствующим образом защищенного реагента, такого как соответствующим образом защищенная аминокислота, при условиях, в которых возможно присоединение реагента к концевой аминогруппе амина экзокликлической аминокислоты или β -азоту макроциклического остатка Dab⁹. В некоторых примерах реализации защитные группы могут быть удалены с целью получения соединений по изобретению с определенным концевым аминозаместителем, со связующим звеном (линкером) или без связующего звена, определенным заместителем Dab⁹ со связующим звеном или без связующего звена, или любой их комбинации. В некоторых примерах реализации подобные исходные антибиотики представляют собой смесь соединений с различными структурами макроциклических пептидных ядер или различными лиофильными заместителями. В некоторых примерах реализации конечный продукт - производное по концевой аминогруппе или Dab⁹ согласно настоящему изобретению получают в виде смеси соединений, структуры и относительное количественное содержание которых зависят от структур и относительных количеств соединений, образующих смесь исходных антибиотиков. В некоторых других примерах реализации различные соединения - компоненты, образующие смесь исходных антибиотиков разделяют и выделяют до начала синтеза производных по аминоконцевой аминокислоте или макроциклическому остатку Dab⁹. Альтернативно, разделять и выделять компоненты можно из конечного продукта реакции образования производных по аминоконцевой аминокислоте или Dab⁹, либо до, либо после удаления любых защитных групп, для того, чтобы получить структурно чистые производные по аминоконцевой аминокислоте или производные Dab⁹ согласно настоящему изобретению, или любую их комбинацию.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения, связанному с предыдущим, структура остатка жирной кислоты, присоединенного по концевой аминогруппе исходного антибиотика, неизвестна. В некоторых примерах реализации лиофильный остаток жирной кислоты удаляют и замещают его лиофильным заместителем, аминокислотным заместителем и их комбинацией, возможно присоединенным через связывающую группу L определенной структуры, с целью получения аминокислотной производной по аминоконцу или Dab⁹ производного согласно настоящему изобретению со строго определенными заместителями со связующим звеном или без связующего звена. В одном примере реализации в исходной смеси антибиотиков защищают β -аминогруппу макроциклического остатка Dab⁹ и удаляют остатки липидов; в результате образуется промежуточный продукт не содержащий остатков липидов; далее, указанный промежуточный продукт вступает во взаимодействие с желательным лиофильным заместителем в условиях ацилирования с образованием синтетического антибиотика со строго определенным лиофильным компонентом. В другом примере реализации возможно получение производных этого синтетического антибиотика вышеописанным способом для получения Dab⁹ производных согласно настоящему изобретению.

Вышеописанные пути синтеза позволяют получить защищенные соединения-полупродукты (промежуточные соединения) и эти полупродукты составляют другой аспект настоящего изобретения (как сказано выше и здесь, полупродукты содержат защитные группы).

Согласно другим аспектам настоящее изобретение предлагает способы ингибирования роста микроорганизмов, таких как грамположительные бактерии. В целом, способ включает воздействие на микроорганизм одного или нескольких соединений по настоящему изобретению (или их приемлемых солей) в количестве, эффективном для ингибирования роста указанного микроорганизма. Применяя данный способ, можно добиться либо бактериостатического эффекта - замедления размножения микробов, либо бактерицидного эффекта - уничтожения микробов.

Согласно аспекту, связанному с предыдущим, настоящее изобретение предлагает способы лечения или профилактики микробных инфекций, таких как инфекции, вызываемые грамположительными бактериями у человека, растения или животного. В некоторых примерах реализации, указанные способы заключаются во введении в организм субъекта одного или нескольких соединений или композиций по настоящему изобретению в количестве, эффективном для лечения или профилактики инфекционного заболевания. Соединения или композиции можно вводить системно, или применять локально, в зависимости от природы инфекции. В некоторых примерах реализации настоящего изобретения соединения и композиции по изобретению применяют для лечения или профилактики инфекций кожи или кожной структуры (включая осложненные инфекции), или пневмонии.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены примеры β -изомеров соединений - производных липопептидных антибиотиков согласно настоящему изобретению;

на фиг. 2 - примеры ангидро- или диангидроизомеров соединений - производных липопептидных антибиотиков согласно настоящему изобретению;

фиг. 3 иллюстрирует (схема I) два основных подхода к получению соединений - производных липопептидных антибиотиков согласно настоящему изобретению;

на фиг. 4A-4I представлены кривые доза-эффект (kill curves), иллюстрирующие бактерицидную ак-

тивность различных липопептидных производных в отношении в *Enterococcus faecalis*;

на фиг. 5А-5К представлены кривые доза-эффект (kill curves), иллюстрирующие бактерицидную активность различных липопептидных производных против *Staphylococcus aureus*.

Подробное описание изобретения

Как указано выше, согласно настоящему изобретению предложены композиции и способы их применения и получения производных противомикробных липопептидов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. Таким образом, настоящее изобретение, в основном, связано с тем, неожиданным открытием, заключающимся в том, что определенные липопептидные антибиотики можно химически модифицировать для максимального усиления их противомикробной активности *in vivo* и *in vitro*. В частности, липопептидные антибиотики применимы для лечения или профилактики инфекций, вызываемых грамположительными бактериями, такими как *Enterococci*, *Streptococci* и *Staphylococci*, возникающими в при различных средах условиях (напр., внутрибольничные инфекции, акне, инфекции, связанные с внутрисосудистой нарушением целостности сосудов пенетрацией - напр., при введении подкожно игл, катетеров и других медицинских инструментов). Ниже более подробно обсуждаются производные липопептидов, применимые в рамках настоящего изобретения, а также репрезентативные композиции и их терапевтическое применение.

Перед тем, как приступить к подробному изложению изобретения, для облегчения понимания будет полезно дать определения некоторым терминам, которые используются в дальнейшем.

Термин «аминокислоты» здесь относится к природным (т.е. существующим в природе) аминокислотам, замещенным природным аминокислотам, неприродным аминокислотам, замещенным неприродным аминокислотам, а также к любым их комбинациям. Для обозначения природных аминокислот здесь используются либо однобуквенные, либо трехбуквенные коды. Природные полярные аминокислоты включают аспарагин (Asp или N) и глутамин глутамин (Gln или Q), наряду с основными аминокислотами, такими как аргинин (Arg или R), лизин (Lys или K), гистидин (His или H) и их производные; и кислые аминокислоты, такие как аспаргиновая кислота (Asp или D) и глутаминовая кислота (Glu или E) и их производные. Природные гидрофобные аминокислоты включают триптофан (Trp или W), фенилаланин (Phe или F), изолейцин (Ile или I), лейцин (Leu или L), метионин (Met или M), валин (Val или V) и их производные, а также прочие неполярные аминокислоты, такие как глицин (Gly или G), аланин (Ala или A), пролин (Pro или P) и их производные. Природные аминокислоты средней полярности включают серии (Ser или S), треонин (Thr или T), тирозин (Tyr или Y), цистеин (Cys или C) и их производные. Любая описанная здесь аминокислота может обладать как D-, так и L-конфигурацией, если не указано иное. Заглавная буква обозначает L-энантиомерную форму аминокислоты; маленькая буква указывает на D-энантиомерную форму кислоты.

Среди других типичных аминокислот коричные (В-фенилакриловые) кислоты (такие как аминокоричные кислоты, амино-транс-коричные кислоты, амино-цис-коричные кислоты, о-аминокоричные кислоты, м-аминокоричные кислоты, п-аминокоричные кислоты, о-амино-транс-коричные кислоты, м-амино-транс-коричные кислоты, п-амино-транс-коричная кислота, о-амино-цис-коричная кислота, м-амино-цис-коричная кислота, п-амино-цис-коричная кислота), фенилглицин (Phg), 2,3-диаминомасляная кислота (Dab), 2,4-диаминомасляная кислота (gDab), 2,3-диаминопропионовая кислота (Dap), β-метиласпартат (MeAsp), циклогексилаланин (β-Cha), норлейцин (Nle), норвалин (Nvl), изонипекотиновая кислота (Ina), пипеколиновая кислота (гомопролин) (Pip или hPro), фенилуксусные кислоты (такие как аминофенилуксусные кислоты, диаминофенилуксусные кислоты, триаминофенилуксусные кислоты, о-амино-фенилуксусная кислота, м-аминофенилуксусная кислота, п-амино-фенилуксусная кислота (Apa), о,о-диаминофенилуксусная кислота, о,м-диаминофенилуксусная кислота, о,п-диаминофенилуксусная кислота, м,м-диаминофенилуксусная кислота, м,п-диаминофенилуксусная кислота, о,о,м-триаминофенилуксусная кислота, о,о,п-триаминофенилуксусная кислота, о,м,п-триаминофенилуксусная кислота, о,о,м-триаминофенилуксусная кислота), фенилпропионовые кислоты (такие как аминофенилпропионовые кислоты, диаминофенилпропионовые кислоты, триаминофенилпропионовые кислоты, о-аминофенилпропионовая кислота, м-аминофенилпропионовая кислота, п-аминофенилпропионовая кислота, о,о-диаминофенилпропионовая кислота, о,м-диаминофенилпропионовая кислота, о,п-диаминофенилпропионовая кислота, м,м-диаминофенилпропионовая кислота, о,о,м-триаминофенилпропионовая кислота, о,о,п-триаминофенилпропионовая кислота, о,м,п-триаминофенилпропионовая кислота, о,о,м-триаминофенилпропионовая кислота), 2-аминомасляная кислота (Abu), сарказин (Sar или N-метил глицин), 6-аминогексановая кислота (Ahx), п-фторфенилаланин (p-F-Phe), γ-аминомасляная кислота (GABA), бензойные кислоты (такие как аминобензойные кислоты, диаминобензойные кислоты, триаминобензойные кислоты, о-аминобензойная кислота, м-аминобензойная кислота, п-аминобензойная кислота (PABA), о,о-диаминобензойная кислота, о,м-диаминобензойная кислота, о,п-диаминобензойная кислота, м,м-диаминобензойная кислота, м,п-диаминобензойная кислота, о,о,м-триаминобензойная кислота,

та, о,о,п-триамино-бензойная кислота, о,м,п-триаминобензойная кислота, м,м,п-триаминобензойная кислота, о,м,м-триаминобензойная кислота, о,о,м-триаминобензойная кислота), гидразинобензойные кислоты (такие как дигидразинобензойные кислоты, тригидразинобензойные кислоты, о-гидразинобензойная кислота, м-гидразинобензойная кислота, п-гидразинобензойная кислота, о,о-дигидразинобензойная кислота, о,м-дигидразинобензойная кислота, о,п-дигидразинобензойная кислота, м,м-дигидразинобензойная кислота, м,п-дигидразинобензойная кислота, о,о,м-тригидразинобензойная кислота, о,о,п-тригидразинобензойная кислота, о,м,п-тригидразинобензойная кислота, м,м,п-тригидразинобензойная кислота, о,м,м-тригидразинобензойная кислота, о,о,м-тригидразинобензойная кислота), гомофенилаланин (homoPhe или hPhe), -цианоАланин (β -циано-Ala), метил- или этилариловые эфиры тирозина (Туг (Me) или Туг (Et), соответственно), аминоизомасляная кислота (Aib, известная также как, α , α -диметилглицин), S-метилцистеин (MeCys), N'N'-диметиларгинин ((Me)₂Arg), гидроксипролин (Hyp), цитруллин (Cit), N,N,N-триметиллизин или N,N,N-(CH₃)₃-лизин или γ , γ , γ -триметиллизин ((Me)₃Lys), гомолизин (homoLys или hLys), 5-аминопентановая кислота или аминовалериановая кислота (5-Ava), (S)-3-бензо[b]тиофен-3-ил-аминопропионовая кислота (L-BBTA), пироглутаминовая кислота (pGlu), аминотиазолуксусные кислоты, 2-аминотиазол-4-илуксусная кислота, аминогептановые кислоты, аминооктановые кислоты, аминоноановые кислоты, аминодекановые кислоты, аминоундекановые кислоты, аминододекановые кислоты, 7-аминогептановая кислота, 8-аминооктановая кислота, 9-аминоноановая кислота, 10-аминодекановая кислота, 11-аминоундекановая кислота, 12-аминододекановая кислота, производные 3- или 4-меркаптолина, N⁵-ацетил-N⁵-гидрокси-L-омитин, α -N-гидроксаминоокислоты и тому подобные. Противомикробный липопептидный аналог или его производное могут включать любую из упомянутых выше аминокислот или их комбинацию, либо одну из упомянутых выше аминокислот, возможно замещенных, или их комбинацию.

Встречающееся здесь сокращение "ATCC" обозначает American Type Culture Collection - Американская коллекция типовых культур, Manassas, VA 20108 (см. также www.atcc.org), а "NRRL" - обозначает Agriculture Research Service Culture Collection - Коллекция культур службы исследований в области сельского хозяйства, Microbial Genomics and Bioprocessing Research Unit - Отдел исследований геномов микроорганизмов и биотехнологий, National Center for Agriculture Utilization Research - Национальный центр прикладных сельскохозяйственных исследований, Peoria, IL 61604 (см. также nrrl.ncaur.usda.gov).

В данном описании указанные интервалы концентраций, процентные интервалы, интервалы соотношений включают любые значения в пределах указанного интервала - целое число с его дробной частью (напр., десятые или сотые доли числа), если не указано иное. Слова «приблизительно» или «состоит в основном из» здесь обозначают \pm 15%. Предложение альтернативы (напр., союз «или») следует понимать как одно, или другое; и то, и другое; или любая комбинация альтернативных вариантов. Кроме того, следует понимать, что отдельные соединения или группы соединений, производных от различных комбинаций описанных здесь структур и заместителей, включены в настоящую заявку, точно так же, как если бы каждое соединение или группа соединений было описано индивидуально. Таким образом, выбор определенной структуры или определенного заместителя происходит в рамках настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «алкил» относится к насыщенным или ненасыщенным, разветвленным, прямым или циклическим моновалентным углеводородным группам, образующимся путем удаления одного из атомов водорода от одиночного атома углерода или исходного алкана, алкена или алкина. Типичные алкильные группы - включают метил; этилы, такие как этанил, этенил, этинил; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил, циклопропан-1-ил, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метил-пропан-1-ил, 2-метил-пропан-2-ил, циклобутан-1-ил, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил, и т.д.; и тому подобные.

Термином «алкил», в частности, обозначают прямые или разветвленные углеводороды, содержащие от 1 до 25 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 20, наиболее предпочтительно от 10 до 18. Алкилы могут обладать разной степенью или уровнем насыщения, т.е., группы с исключительно простыми углерод-углеродными связями; группы с одной или несколькими двойными углерод-углеродными связями; группы с одной или несколькими тройными углерод-углеродными связями и группы, содержащие вместе простые, двойные и тройные углерод-углеродные связи. Там, где подразумевается определенный уровень насыщения связей, используются термины «алканил», «алкенил» и «алкинил». Термин «низший алкил» относится к алкильным группам, включающим от 1 до 8 атомов углерода. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «алканил» относится к насыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой углеродной цепью, либо к циклической алкильной группе. Типичные алканильные группы включают метанил; этанил; пропанилы - такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), циклопропан-1-ил, и т.д.; бутанилы - такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метил-пропан-1-ил (изобутил), 2-метил-пропан-2-ил (трет-бутил), циклобутан-1-ил, и т.д.; и тому подобные.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой углеродной цепью, либо к циклической алкильной группе или их комбинации с по меньшей мере одной двойной углерод-углеродной связью, образующейся вследствие удаления одного из атомов водорода от углеродного атома исходного алкена. Группа может либо в цис-, либо в транс-конфигурации относительно двойной связи (или связей). Типичные алкенильные группы включают этенил; пропенилы - такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобута-1,3-диен-1-ил и т.д.; и тому подобные. Алкенильная группа может быть как замещенной, так и не замещенной.

Термин «алкинил» относится к ненасыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой углеродной цепью, либо к циклической алкильной группе с по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связью, образующейся вследствие удаления одного из атомов водорода от углеродного атома исходного алкина. Типичные алкинильные группы включают этинил; пропинилы - такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил, и т.д.; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил, и т.д.; и тому подобные.

Термин «алкилдиил» относится к двухвалентной углеводородной группе, насыщенной или ненасыщенной, с разветвленной или прямой углеродной цепью, либо циклической, образующейся вследствие удаления одного атома водорода от каждого из двух различных атомов углерода исходного алкана, алкена или алкина; или удалением двух атомов водорода от одного атома углерода исходного алкана, алкена или алкина. Два одновалентных радикальных центра или каждая валентность двухвалентного радикального центра могут образовывать связи с одинаковыми или различными атомами. Типичные алкидиильные группы включают метандиил; этилдиилы, такие как этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, этен-1,1-диил, этен-1,2-диил; пропилдиилы, такие как пропан-1,1-диил, пропан-1,2-диил, пропан-2,2-диил, пропан-1,3-диил, циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, проп-1-ен-1,1-диил, проп-1-ен-1,2-диил, проп-2-ен-1,2-диил, проп-1-ен-1,3-диил, циклопроп-1-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,2-диил, циклопроп-2-ен-1,1-диил, проп-1-ин-1,3-диил, и т.д.; бутилдиилы, такие как бутан-1,1-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,4-диил, бутан-2,2-диил, 2-метил-пропан-1,1-диил, 2-метил-пропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил; циклобутан-1,2-диил, циклобутан-1,3-диил, бут-1-ен-1,1-диил, бут-1-ен-1,2-диил, бут-1-ен-1,3-диил, бут-1-ен-1,4-диил, 2-метил-проп-1-ен-1,1-диил, 2-метанилиден-пропан-1,1-диил, бута-1,3-диен-1,1-диил, бута-1,3-диен-1,2-диил, бута-1,3-диен-1,3-диил, бута-1,3-диен-1,4-диил, циклобут-1-ен-1,2-диил, циклобут-1-ен-1,3-диил, циклобут-2-ен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,2-диил, циклобута-1,3-диен-1,3-диил, бут-1-ин-1,3-диил, бут-1-ин-1,4-диил, бута-1,3-дин-1,4-диил, и т.д.; и тому подобные. Там, где подразумевается определенный уровень насыщения связей, используется номенклатура алканилдиил, алкенилдиил или алкинилдиил. По предпочтительным примерам реализации алкилдиильная группа представляет собой $(C_1-C_4)alkildiil$. Также предпочтительны насыщенные ациклические алканилдиильные группы, в которых радикальные центры расположены при концевых атомах углерода, напр.: метандиил (метано); этан-1,2-диил (этано); пропан-1,3-диил (пропано); бутан-1,4-диил (бутано); и тому подобные (называемые также алкиленами, определено ниже).

Термин «алкилено» относится к алкилдиильной группе с прямой углеродной цепью, обладающей двумя концевыми одновалентными радикальными центрами, образованной удалением одного атома водорода от каждого из концевых углеродных атомов исходного алкана, алкена или алкина с прямой углеродной цепью. Типичные алкилено-группы включают метано; этилено - такие как этано, этено, этино; пропилено - такие как пропано, проп-1-ено, проп-1,2-диено, проп-1-ин-1-ено, и т.д.; бутилено - такие как бутано, бут-1-ено, бут-2-ено, бута-1,3-диено, бут-1-ин-1-ено, бут-2-ин-1-ено, бут-1,3-диин-1-ено, и т.д.; и тому подобные. Там, где подразумевается определенный уровень насыщения связей, используется номенклатура алкано, алкено или алкино. По предпочтительным примерам реализации алкиленогруппа представляет собой $(C_1-C_6)alkileno$. Также предпочтительны насыщенные алканогруппы с прямой углеродной цепью, напр., метано, этано, пропано, бутано и тому подобные.

Термины «гетероалкил», «гетероалканил», «гетероалкенил», «гетероалканил», «гетероалкилдиил» и «гетероалкилено» относятся к алкильным, алканильным, алкенильным, алкинильным, алкилдиильным и алкилено группам соответственно, в которых один или несколько атомов углерода (и любой из связанных атомов водорода) - каждый независимо замещен одинаковыми или различными гетероатомами или гетероатомными группами. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, которые, возможно, входят в эти группы, включают: $-O-$, $-S-$, $-Se-$, $-O-O-$, $-S-S-$, $-O-S-$, $-O-S-O-$, $-O-NR'-$, $-NR'-$, $-NR'-NR'-$, $=N-N=$, $-N=N-$, $-N=N-NR'-$, $-PH-$, $-P(O=O)_2-$, $-O-P(O=O)_2-$, $-SH_2-$, $-S(O=O)_2-$, $-SnH_2-$ и тому подобные, и их комбинации, включая $-NR'-S(O=O)_2-$, где каждый R' независимо выбран из группы: водород, алкил, алканил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, согласно данному здесь определению.

Термин «арил» относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, образованной удалением одного атома водорода от углеродного атома исходной системы, содержащей ароматическое кольцо. Типичные арильные группы включают группы, производные ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, флуорена, гексацена, гекса-

фена, гексалена, ас-индацена, с-индацена, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феналена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафтальена, и тому подобных. По предпочтительным примерам реализации арильная группа представляет собой (C_5-C_{14}) арил, (C_5-C_{10}) наиболее предпочтительны. Особо предпочтительными арилами являются циклопентадиенил, фенил и нафтил. Арильная группа может быть как замещенной, так и незамещенной.

Термин «арилалкил» относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 атомом углерода, замещен арильной группой. Типичные арилалкильные группы включают бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобные. Там, где подразумеваются определенные алкильные компоненты, используется номенклатура арилалканил, арилакенил или арилакинил. По предпочтительным примерам реализации арилалкильная группа представляет собой (C_6-C_{20}) арилалкил, например алканил, алкенил или алкинил, входящий в состав арилалкильной группы представляет собой (C_1-C_6) , а арил $-(C_5-C_{14})$. По особо предпочтительным примерам реализации арилакильная группа представляет собой (C_6-C_{13}) , например алканил, алкенил или алкинил, входящий в состав арилалкильной группы представляет собой (C_1-C_3) , а арил $-(C_5-C_{10})$.

Термин «гетероарил» относится к одновалентной гетероароматической группе, образуемой вследствие удаления одного атома водорода от одного из атомов исходной гетероароматической кольцевой системы, возможно, моноциклической системы или системы с конденсированными кольцами (т.е. кольцами, обладающими сопряженной парой атомов). Типичные гетероарильные группы включают группы, производные от акридина, арсиндола, карбазола, Р-карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимицина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиразина, пиразола, пиридинина, пиридина, пиридинина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадизола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и тому подобных. По предпочтительным примерам реализации гетероарильная группа представляет собой (5-10)-членный гетероарил, особенно предпочтителен (5-10)-членный гетероарил. Наиболее предпочтительны гетероарильные группы, производные от тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, оксазола и пиразина. Гетероарильная группа может быть как замещенной, так и незамещенной.

Термин «гетероарилалкил» относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, - обычно с концевым или sp^3 атомом углерода, замещен гетероарильной группой. Там, где подразумеваются определенные алкильные компоненты, используется номенклатура гетероарилалканил, гетероарилалкенил или гетероарилалкинил. По предпочтительным примерам реализации гетероарилалкильная группа представляет собой (6-20)-членный гетероарилалкил, напр., алканил, алкенил или алкинил, входящий в состав гетероарилалкильной группы, содержит от 1 до 6 членов, а гетероарильный компонент содержит от 5 до 14 членов. В наиболее предпочтительных примерах реализации гетероарильный компонент содержит от 6 до 13 членов, например алканил, алкенил или алкинил, входящий в состав гетероарилалкильной группы, содержит от 1 до 3 членов, а гетероарильный компонент содержит от 5 до 10 членов.

Термин «ацил» относится к группе $C(=O)-R''$, где R'' выбран предпочтительно из группы: водород, гидрокси, алкил, галоалкил, циклоалкил, арил, возможно замещенный одной или несколькими алкильными, галоалкильными, аллокси, гало или замещенными аминогруппами; гетероарил (присоединенный через углеродный атом, входящий в кольцо), возможно замещенный одной или несколькими алкильными, галоалкильными, аллокси, гало или замещенными аминогруппами; и гетероалициклическая группа (присоединенная через углеродный атом, входящий в кольцо), возможно замещенная одной или несколькими алкильными, галоалкильными, аллокси, гало или замещенными аминогруппами. Ацильные группы включают альдегиды, кетоны, кислоты, хлорангидриды, сложные эфиры и амиды. Предпочтительными ацильными группами являются карбоксильные группы, напр., в кислотах и сложных эфирах. Сложные эфиры включают сложные эфиры аминокислот. Ацильная группа может быть присоединена к углеродному скелету с любого конца ацильной группы, т.е. через С или R'' . Если ацильная группа присоединена через R'' , то у С будет другой заместитель, такой как водород, алкил или тому подобные.

Термин «замещенный, -ая» относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода каждый независимо замещен (-ы) одинаковыми или различными заместителями (заместителем). Типичные заместители включают $-X$, $-R^{13}$, $-O-$, $=O$, $-OR$, $-SR^{13}$, $-S-$, $=S$, $-NR^{13}R^{13}$, $=NR^{13}$, CX_3 , $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, NO_2 , $=N_2$, $-N_3$, $-S(=O)_2O-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^{13}$, $-OS(=O)_2O-$, $-OS(=O)_2OH$, $-OS(=O)_2R^{13}$, $-P(=O)(O-$), $-P(=O)(OH)(O-)$, $-OP(=O)_2(O-)$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=S)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)O-$, $-C(=S)OR^{13}$, $-NR^{13}C(=O)-N(R^{13})_2$, $-NR-C(=S)-N(R^{13})_2$, и $-C(=NR^{13})NR^{13}R^{13}$, где каждый X независимо представляет собой галоген; каждый R^{13} независимо представляет собой водород, галоген, алкил, арил, арилалкил, ариларил, арилгетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил $NR^{14}R^{14}$, $-C(=O)R^{14}$, и $-S(=O)_2R^{14}$, и каждый R^{14} независимо представляет собой водород, алкил, алканил, алкинил, арил, арилалкил, ариларил, гетероарил или гетероарилалкил. Арилсодержащие заместители, содержащие или не содержащие один или

несколько заместителей, могут находиться в пара- (п-), мета- (м-) или орто- (о-) положении, или в любой их комбинации.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям соединений по изобретению, фармацевтически приемлемым, обладающим желательной фармацевтической активностью исходного соединения. Подобные соли включают: (1) кислые соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, и тому подобные; либо соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликоловая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидрокситетансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, три мети луксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глуконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтийная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, и тому подобные; или (2) соли, в которых кислый протон исходного соединения либо замещен ионом металла, напр., ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо сопряжен с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и тому подобные.

Согласно другому аспекту любое из вышеупомянутых соединений может содержать пептидное ядро, которое является производным аспартоцина. Нативный аспартоцин отличается от нативного амфомицина лишь в области ацильного заместителя «хвоста». В общем, соединения по настоящему изобретению могут обладать нативным ацильным «хвостом», или же другой (не-нативный) ацильный «хвост» можно присоединить к пептидному ядру амфомицина или аспартоцина.

Производные липопептидные соединения по настоящему изобретению, обладающие пептидным ядром аспартоциновым пептидным ядром синтезируют теми же (или идентичными) способами, что и производные, обладающие пептидным ядром амфомициновым пептидным ядром; при этом различаются только источники исходного материала, получаемого от различных разновидностей *Streptomyces* (напр., *Streptomyces canis* продуцируют амфомицин, а *Streptomyces griseus* - аспартоцин). Здесь, в любом общем описании синтеза липопептидных производных по изобретению фразу «на основе амфомицина» возможно заменить на фразу «на основе аспартоцина», оставаясь в области охвата изобретения, если не указано иное.

Следующие заместители обозначены здесь следующими аббревиатурами, они включают: циклогексил (cHex или cHexyl), пиколиновая кислота (Pla), 2-пиразинкарбоновая кислота (Pca), ацетил (Ac), янтарная кислота (Suc). В наименованиях соединений, перечисляемых в примерах, заместитель, обозначенный перед названием «амфомицин» (или «аспартоцин») указывает на заместитель, такой как «ацильный хвост» или аминокислоту, присоединенный к концевому концевой амину аминогруппе пептидного ядра; в то время как заместитель, обозначенный после «амфомицин-9» указывает на заместитель, присоединенный в положении Dab⁹ пептидного ядра. Кроме того, сокращенная форма записи C_n (напр., C₁₀, C₁₂, C₁₅) относится к соединению, включающему линейную углеродную цепь, такую как ацильный «хвост», где количество атомов углерода равняется n. В примере с ацильным «хвостом» обозначение C_n может объективно описывать ацильный «хвост» при помощи следующей структурной формулы: C_n = CH₃-(CH₂)_i-C(=O)-, где i = n-2. Как указано выше строчные, выделенные курсивом буквы "o", "m" или "p" в названии соединения указывают на положение заместителей: орто, мета и пара, соответственно. Применяется здесь обозначение Ph относится к фенильному кольцу, а -OSu относится к соединению, активированному сукцинимидом, такому как аминокислота (напр., Ala-OSu), которое может быть получено по реакции, описанной здесь (см., например, пример 1) или приобретено в коммерческих компаниях (таких как Bachem California Inc., Torrance, CA).

Липопептидные антибиотики и их производные

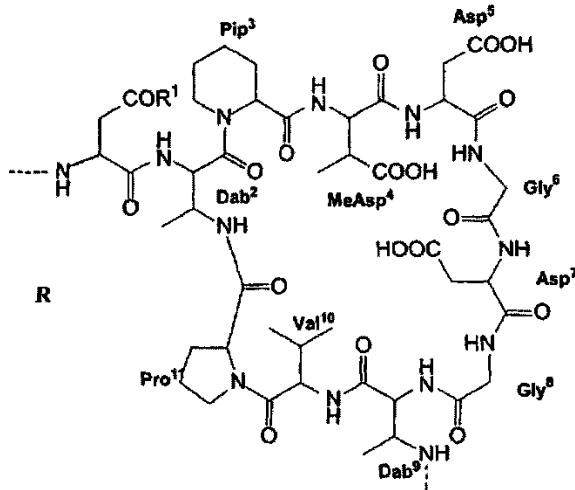
Как отмечено выше, настоящее изобретение предлагает производные липопептидных антибиотиков, их фармацевтически приемлемые соли и способы их применения. Производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению включают «циклическое пептидное ядро» (называемое здесь также «макроциклическим пептидным ядром») и аминоконцевой липофильный заместитель. Термин «циклическое пептидное ядро» относится к циклической пептидной части или циклическому депептиду липофильного антибиотика, остающегося после удаления аминоконцевого липофильного заместителя, возможно включающего одну или несколько экзоциклических аминокислот. Производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению, возможно, имеют липофильный заместитель, присоединенный к циклическому пептидному ядру: (1) непосредственно (напр., в случае амидо- или аминолипофильного заместителя), (2) через одну или более экзоциклических аминокислот, или (3) через связующую группу («линкер») - (L), присоединенную либо непосредственно к циклическому пептидно-

му ядру, или либо через посредством вставки одной или более экзоциклических аминокислот, как описано здесь. В предпочтительном примере реализации «циклическое пептидное ядро» образовано от A1437, аспартоцина или амфомицина, наиболее предпочтительно от аспартоцина или амфомицина.

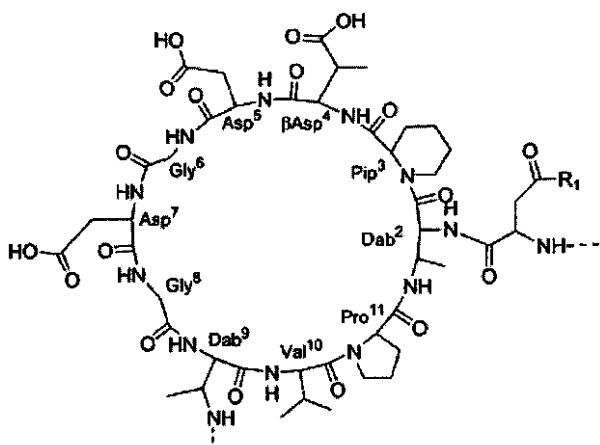
Традиционные липопептидные антибиотики амфомицинового ряда включают амфомицин (глумамицин) (Heinemann et al., 1953, *Antibiot. Chemother.* 3: 1239-1242; Fujino et al, 1965, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 38: 515; Bodanszky et al, 1973, *J. Am. Chem. Soc.* 95: 2352; Shibata et al., U. S. Patent No. 3,160, 561); аспартоцин (Shay et al., U. S. Patent No. 3,057, 779; Shay et al., 1960, *Antibiotics Ann.* 194; Hausman et al., 1964, *Antimicrob. Ag. Chemother.* 352; Hausman et al., 1969, *J. Antibiotics* 22: 207; Martin et al., 1960, *J. Am. Chem. Soc.* 2079); кристалломицин (Gauze et al., 1957, *Antibiotiki* 2: 9- 14); антибиотик A1437 (Hammann et al., EP 0 629 636 B1 ; Hammann et al., U. S. Patent No. 6,194, 383; Lattrell et al., U. S. Patent No. 5,629, 288); фриулимицин (Vertesy et al., 2000, *J. Antibiotics* 53: 816); сушимицин (tsushimaycin) (Shoji et al., 1968, *J. Antibiotics* 21: 439; Nishimura et al., U. S. Patent No. 3,781, 420); и заомицин (Hinurna, 1954, *J. Antibiotics* 7 (4): 134-136; Kuroya, 1960, *Antibiotics Ann.* 194; Kuroya, JP 8150). Липопептидные антибиотики амфомицинового ряда проявляют антибиотическую активность по отношению к грамположительным бактериям, таким как, например, стрептококки, стафилококки и энтерококки; они состоят из макроциклического пептидного ядра, ацилированного по концевой аминогруппе липофильной жирной кислотой.

Примеры других липопептидных антибиотиков, применяемых в комбинации с соединениями по изобретению, либо применяемых в качестве исходных соединений для синтеза производных способами по настоящему изобретению, включают ласпартомицин (Umezawa et al., United States Patent No. 3,639, 582; Naganawa et al., 1968, *J. Antibiot.* 21,55; Naganawa et al., 1970, *J. Antibiot.* 23, 423), бревистин (Shoji et al., 1976, *J. Antibiotics*, 29,380), церексин A (Shoji et al., 1976, *J. Antibiotics*, 29,1268), церексин B (Shoji et al., 1976, *J. Antibiotics*, 29,1275), даптомицин (Debono et. al., 1988, *J. Antibiotics*, 41,1093), антибиотик A-30912 (Hoehn et al., United States Patent No. 5,039, 789), антибиотик A-54145 (Fukada et al., United States Patent No. 5,039, 789; Boeck et al., 1990, *J. Antibiotics*, 43,587), и антибиотик A-21978C (Debono et al., 1988, *J. Antibiotics*, 41,1093).

Термины «амфомициновый липопептидный антибиотик», «липопептидный антибиотик на основе амфомицина» или «аспартоциновый липопептидный антибиотик», «липопептидный антибиотик на основе аспартоцина», здесь относятся к антибиотику, содержащему макроциклическое пептидное ядро, включающее аминокислоту с боковой цепью с первичной аминогруппой, например остаток Dab и липофильный заместитель, такой как жирнокислотный компонент. Макроциклическое пептидное ядро аспартоцина или амфомицина включает по меньшей мере одну экзоциклическую аминокислоту, обычно Asn или Asp. Экзоциклическая аминокислота (или кислоты) может (могут) размещаться между циклическим пептидом и липофильным заместителем, или между циклическим пептидом и связующей группой (линкером), к которой присоединен липофильный заместитель. По некоторым аспектам изобретения R относится к циклическому пептидному ядру амфомицина или аспартоцина, что иллюстрирует следующая структурная формула:



В вышеописанной группировке, которая представляет собой циклическое пептидное ядро, пунктирная линия, отходящая от экзоциклической аминокислоты, указывает точку присоединения, например, линкера L, одной или нескольких дополнительных экзоциклических аминокислот, липофильного заместителя или любой их комбинации. Пунктирная линия, отходящая от остатка Dab⁹, указывает на точку присоединения, например, линкера L, одной или нескольких дополнительных экзоциклических аминокислот, липофильного заместителя или любой их комбинации, как описано здесь. Альтернативно, вышеописанный компонент - циклическое пептидное ядро объективно эквивалентно и равноценно иллюстрирует следующая структурная формула (где концевой амин циклического пептидного ядра теперь расположена на иллюстрации с правой стороны):



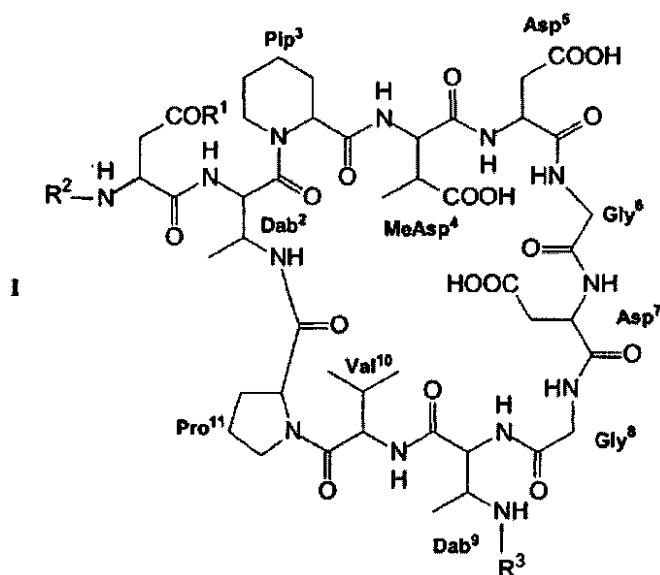
Согласно некоторым примерам реализации R циклического пептидного ядра представляет собой -OH (т.е., эзоциклическая аминокислота представляет собой Asp), такое соединение может быть названо по номенклатуре ИЮПАК (IUPAC) (CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, Weast, R. C, (ed.) и включенные в него ссылки) следующим образом: 3-амино-N-[16-(1-аминоэтил)-31-(1-карбоксиэтил)-22,28-бис-(карбоксиметил)-13-изопропил-4-метил-2,6,12,15,18,21,24,27,30,33-декаоксо-1,5,11,14,17,20,23,26,29,32-декаазатрицикло[32.4.0.0'.0^{7,11}]октатриаконт-3-ил]сукцинаминовая кислота.

Трициклическое макроциклическое ядро данного пептида носит название "2,6,12,15,18,21,24,27,30,33-декаоксо-1,5,11,14,17,20,23,26,29,32-декаазатрицикло[32.4.0.0^{7,11}]октатриаконтан", здесь Pro¹¹ представляет собой одно кольцо, Pip³ представляет другое кольцо, циклическое лактамовое ядро циклического пептида представляет третье, 31-членное кольцо. Каждый атом азота в трициклическом ядре находится в положении 1, 5, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 и 32. Каждая карбонильная группа в трициклическом ядре находится в положении 2, 6, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 и 33. Атомы азота и карбонильные группы, вместе взятые, представляют амидные связи циклического пептидного ядра. Атомы углерода в положениях 3, 7, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31 и 34 представляют собой α -атомы углерода аминокислот, образующих циклическое пептидное ядро. Атом углерода в положении 4 представляет собой β -углерод боковой цепи Dab², образующей циклический лактам через образование цикла с концевым карбоксилом липопептида.

β -метильная боковая цепь Dab² находится в положении 4 и к ней также относится наименование «4-метил». К α -атому азота Dab² относится также наименование «3-амино» заместитель в положении 3. Фрагмент "N-[" ... "]сукцинаминовая кислота" представляет Asp¹ аминокислоту (т.е., в случае, когда R¹ представляет собой -OH), которая может быть возможной точкой замещения, например, ацильных «хвостов» (т.е., при Asp'). Боковая цепь β -Asp⁴ также носит наименование «1-карбоксиэтил» в положении 31 трициклического ядра. К боковым цепям Asp⁵ и Asp⁷ относятся также наименования «бис-карбоксиметил» в положении 28 и 22 трициклического ядра, соответственно. К боковой цепи Val¹⁰ относится также наименование «изопропил» в положении 13 трициклического ядра. Наконец, к боковой цепи Dab⁹ относится наименование «1-аминоэтил» в положении 16 трициклического ядра, возможной точке присоединения заместителей Dab⁹. Следует понимать, что наименование будет идентичным для циклического липопептидного ядра, где R¹ представляет собой NH₂ (т.е., там, где эзоциклическая аминокислота представляет собой Asn), за исключением того, что "сукцинаминовая кислота" следует заменить на "сукцинамид".

В качестве примера: соединение C₁₅-амфомицин-9-(β -Ala), будет иметь наименование "3-(пентадеканоил)амино-N-[16-[1-(3-аминопропиониламино)-этил]-31-(1-карбоксиэтил)-22,28-бис-(карбоксиметил)-13-изопропил-4-метил-2,6,12,15,18,21,24,27,30,33-декаоксо-1,5,11,14,17,20,23,26,29,32-декаазатрицикло[32.4.0.0^{7,11}]октатриаконт-3-ил]сукцинаминовая кислота", где в двух заместителях, ацильный хвост - группа C₁₅ (к которому относится наименование "пентадеканоил") и группа Dab9 β -Ala (к которому относится наименование ["1-(3-аминопропиониламино)-этил"], выделены жирным шрифтом для наглядности.

Согласно одному примеру реализации липопептидный антибиотик на основе амфомицина обладает структурой I

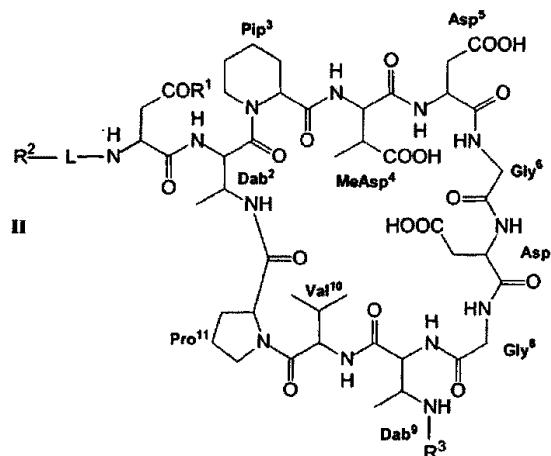


где R^1 представляет собой OH или NH_2 ; и

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из группы водород, $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил, (C_1 - C_{25})алкил, замещенный (C_1 - C_{25})алкил, (C_1 - C_{25})гетероалкил, замещенный (C_1 - C_{25})гетероалкил, (C_5 - C_{10}) арил, замещенный (C_5 - C_{10}) арил, (C_5 - C_{15})ариларил, замещенный (C_5 - C_{15})ариларил, (C_5 - C_{15})биарил, замещенный (C_5 - C_{15})биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C_6 - C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6 - C_{26})арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)членный гетероарилалкил, одна аминокислота и одна замещенная аминокислота. В некоторых примерах независимо выбранные заместители включают $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил; где каждый R^4 независимо выбран из группы (C_1 - C_{10})алкил, (C_5 - C_{10})арил, (5-10)-членный гетероарил, (C_6 - C_{16})арилалкил и (6-16)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидрокси-алифатических составляющих с цепью, образуемой 6-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; или любая их комбинация; при условии, что R^2 и R^3 одновременно не являются атомами водорода.

Согласно некоторым примерам реализации, изобретение предлагает полупродукты (промежуточные продукты) структуры (I), где R' представляет собой OH или NH_2 ; R^2 представляет собой водород; а R^3 обладает защитной группой, например, в случае защищенных аминокислот Gly, Sar, β -аланин, Gly-Lys или Sar-Lys.

Согласно другому примеру реализации липопептидный антибиотик на основе амфомицина обладает структурой II



где R^1 представляет собой OH или NH_2 ;

L независимо выбран из группы: по меньшей мере одна аминокислота, по меньшей мере одна, замещенная аминокислота, $-C(=O)-$, $-R'C(=O)-$, $-SO_2$, $-C(=S)-$, $-P(=O)-$, $-OP(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-R'OC(=O)(NR')-$, $-NHC(=O)-$, $-O-PhC(=O)-$ или $-NR'C(=O)-$; и каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из

группы: водород, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, NR^4R^4 , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=S})\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=O})\text{H}$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{=O})$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^4$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^4)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}$, галоген, тригалометил, $(\text{C}_1\text{-C}_{25})\text{алкил}$, замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_{25})\text{алкил}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{25})\text{гетероалкил}$, замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_{25})\text{гетероалкил}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{арил}$, замещенный $(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{арил}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{15})\text{ариларил}$, замещенный $(\text{C}_5\text{-C}_{15})\text{ариларил}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{15})\text{биарил}$, замещенный $(\text{C}_5\text{-C}_{15})\text{биарил}$, $(5\text{-}10)\text{-членный гетероарил}$, замещенный $(5\text{-}10)\text{-членный гетероарил}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{26})\text{арилалкил}$, замещенный $(\text{C}_6\text{-C}_{26})\text{арилалкил}$, $(6\text{-}26)\text{-членный гетероарилалкил}$, замещенный $(6\text{-}26)\text{-членный гетероарилалкил}$, одна аминокислота и одна замещенная аминокислота. В некоторых примерах независимо выбранные заместители включают $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, NR^4R^4 , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=S})\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{=O})\text{H}$, $-\text{R}^4\text{C}(\text{=O})$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^4$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^4)$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}$, галоген, тригалометил; где каждый R^4 независимо выбран из группы $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкил}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{арил}$, $(5\text{-}10)\text{-членный гетероарил}$, $(\text{C}_5\text{-C}_{16})\text{арилалкил}$ и $(6\text{-}16)\text{-членный гетероарилалкил}$, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических составляющих с цепью, образуемой 6-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; или любая их комбинация; R' и R'' независимо представляют собой одинаковые или различные заместители, определенные для R^2 , R^3 или R^4 ; при условии, что R^2 и R^3 одновременно не являются атомами водорода.

Согласно предпочтительному примеру реализации предложена структура (II), где

R^1 представляет собой OH или NH₂;

L выбран из группы: по меньшей мере одна аминокислота, по меньшей мере одна замещенная аминокислота, $-R'C(=O)-$, $R'OC(=O)(NR')-$, и $-O-PhC(=O)-$, где R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных здесь для R^3 или R^5 .

R^2 независимо выбран из группы: $-C(=O)R^5$, $-C(=\overset{\overset{\text{O}}{\text{O}}}{\text{O}})OR^5$, $-C(=O)NHR^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NHR^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NHR^4$, и $-C(=NR^4)NR^4R^4$;

R^3 независимо выбран из группы: $-OR^5$, $-SR^5$, NR^5R^5 , $-C(=O)OR^5$, $-C(=O)R^5$, $C(=O)NHR^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NHR^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NHR^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-RSC(=O)$, $-SO_2R^5$, $-S(=O)R^5$, $-P(=O)(OR^5)_2$, $-P(=O)(OR^5)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил, (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, (C_5-C_{15}) ариларил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларил, (C_5-C_{15}) биарил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, (C_6-C_{26}) -членный гетероарил, замещенный $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, замещенный $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; и

каждый R^4 независимо выбран из группы: (C_7-C_{10}) алкил, $(C_{17}-C_{26})$ арилалкил и $(17-26)$ -членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидрокси-алифатических составляющих с цепью, образуемой 7-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; и R^5 независимо выбран из группы: водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_5-C_{10}) арил, $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, прямой или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или несколько ненасыщенных связей алифатический или гидроксиалифатический компонент с углеродной цепью, образованной 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота или любая их комбинация.

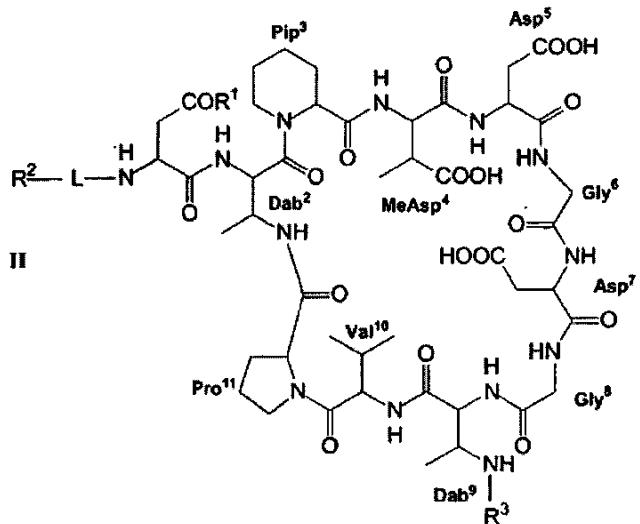
Согласно некоторым примерам реализации R^2 представляет собой $-C(=O)OR^5$ или $-C(=O)R^5$, или $-C(=O)NHR^4$, $-C(=S)NHR^4$, или $-C(=NR^4)NHR^4$. По другим примерам реализации R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы глицин, α -аланин, саркозин, лизин, или любую их комбинацию, или представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: глицин, β -аланин, GABA, 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, Lys, gDab, Sar, Orn, Dap, hLys и любую их комбинацию. По связанным с предыдущим примерам реализации аминокислота R^3 включает две аминокислоты, такие как глицин-лизин или саркозин-лизин. Предпочтительно R^3 представляет собой аминокислоту глицин или β -аланин. По некоторым примерам реализации R^2 и R^3 возможно замещены насыщенным алифатическим или гидроксиалифатическим компонентом с прямой углеродной цепью, образованной 10-15 атомами углерода. По особым примерам реализации, в которых предпочтительны полупродукты структуры (II), предложены любые из вышеупомянутых соединений, где R^3 дополнительно содержит по меньшей мере одну защитную группу, согласно данному здесь описанию.

Согласно некоторым примерам реализации в структуре (II) L представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту или по меньшей мере одну замещенную аминокислоту. Например, аминокислоты или замещенные аминокислоты могут представлять собой α -аминофенилацетил, $(\alpha$ -аминофенилпропаноил)_n, где n равняется 1 или 2, α -аминофенилацетил, $(\alpha$ -аминофенилацетил)_n, где n равняется 1 или 2, α -аминофенилацетил, $(\alpha$ -аминофенилпропаноил)_n, где n равняется 1 или 2, GABA, α -аминобензойная кислота (PABA), α -аминобензойная кислота, α -аминобензойная кислота, л-

гидразинобензойная кислота, м-гидразинобензойная кислота, о-гидразинобензойная кислота, п-амино-транс-циннамил, м-амино-транс-циннамил, о-амино-транс-циннамил, L-BBTA; или любую их комбинацию. Предпочтительно L представляет собой п-аминофенилацетил, РАВА, м-аминобензойную кислоту, о-аминобензойную кислоту, п-амино-транс-циннамил, м-амино-транс-циннамил, о-амино-транс-циннамил или любую их комбинацию.

Согласно некоторым предпочтительным примерам реализации настоящего изобретения предложены определенные антимикробные липопептидные соединения, пригодные, например, для лечения и профилактики микробных инфекций. Примеры соединений, производных структуры (II), включают соединения 91, 331, 332, 86, 87, 280 или 89. По предпочтительному примеру реализации изобретение предполагает соединение 280.

Согласно еще одному примеру реализации липопептидный антибиотик на основе амфомицина обладает структурой II



где

R^1 представляет собой OH или NH₂;

L независимо выбран из группы: по меньшей мере одна аминокислота, по меньшей мере одна замещенная аминокислота, -R'C(=O)- и -R'OC (=O)(NR')-, где R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^2 или R^5 ;

R^2 выбран из группы: -OR⁵, -SR⁵, NR⁵R⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=O)R⁵, C(=O)NHR⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NHR⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NHR⁴, -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, R⁵C(=O), -SO₂R⁵, -S(=O)R⁵, -P(=O)(OR⁵), -P(=O)(OR⁵)₂, -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил;

R^3 представляет собой водород;

где каждый R^4 независимо выбран из группы: (C₇-C₁₀)алкил, (C₁₇-C₂₆)арилалкил и (17-26)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических составляющих с цепью, образуемой 7-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота; и R^5 независимо выбран из группы: водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₅-C₁₀)арил, (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, прямой или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или несколько ненасыщенных связей алифатический или гидрокси-алифатический компонент с углеродной цепью, образованной 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота или любая их комбинация;

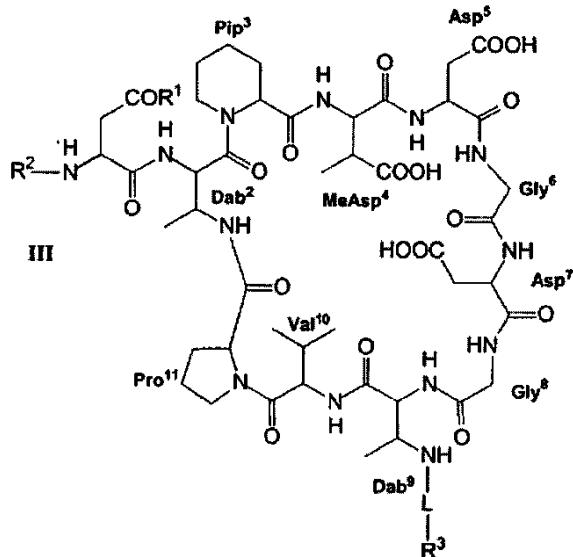
Согласно некоторым примерам реализации R^2 представляет собой -C(=O)R⁵, -C(=O)NHR⁴, -C(=S)NHR⁴, или -C(=NR⁴)NHR⁴. Согласно другим примерам реализации R^5 представляет собой 10-20 членный гетероарилалкил, или насыщенный алифатический или гидроксиалифатический компонент с прямой углеродной цепью, образованной 5-17 атомами углерода. Согласно некоторым примерам реализации L представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту или замещенную аминокислоту, такую как глицин, саркозин, фенилглицин, фенилаланин, О-метиласпарагиновая кислота, О-трет-бутил-аспарагиновая кислота, п-аминобензойная кислота (РАВА), м-аминобензойная кислота, л-гидразинобензойная кислота, п-аминофенилацетил, (п-аминофенилацетил)п-аминофенилацетил, где п равняется 1 или 2, L-BBTA, м-аминофенилуксусная кислота, п-аминофенилуксусная кислота (Ара), п-амино-транс-коричная кислота, о-аминообензойная кислота, о,о-диаминообензойная кислота, о,м-диаминообензойная кислота, о,п-диаминообензойная кислота, м,п-диаминообензойная кислота, м,м-диаминообензойная кислота, о-амино-фенилуксусная кислота, м-аминофенилуксусная кислота, п-амино-фенилуксусная кислота (Ара), аминотиазолуксусная кислота или любую их комбинацию. Предпочти-

тельно L представляет собой м-аминобензойную кислоту, о-аминобензойную кислоту, м,м-диаминобензойную кислоту, аминотиазолуксусную кислоту или РАВА, наиболее предпочтительно L представляет собой РАВА.

Согласно другим примерам реализации R³ представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: Gly, β-аланин, GABA, 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, Lys, gDab, Sar, Orn, Dap, hLys. Альтернативно, там, где предлагаются полупродукты, производные от структуры II, R³ включает дополнительно содержит по меньшей мере одну защитную группу.

В предпочтительных примерах реализации противомикробные соединения по настоящему изобретению способны лечить или предотвращать микробные инфекции, вызванные, например, грамположительными бактериями. Примеры соединений включают соединения 21, 85, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 254, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 319, 320, 321, 337, 344, 345, 346, 358, 359, 360, 361, 362 и 374. По некоторым предпочтительным примерам реализации липопептидные производные по настоящему изобретению включают соединения 85 или 108 или 119.

В другом примере реализации липопептидный антибиотик на основе амфомицина характеризуется структурой III



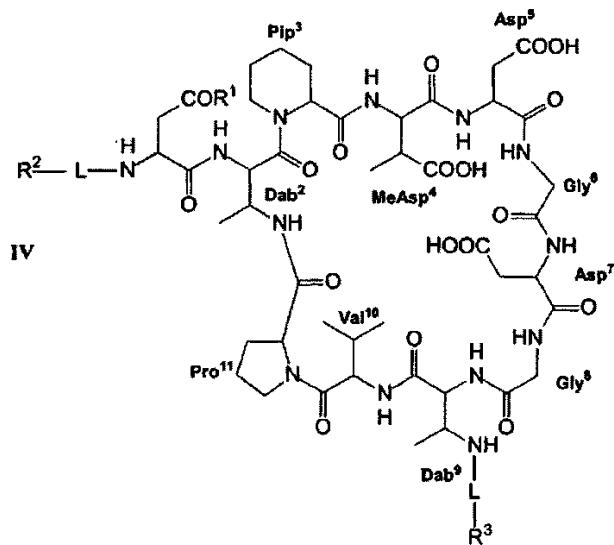
где

R¹ представляет собой OH или NH₂;

L выбран из по меньшей мере одной аминокислоты или замещенной аминокислоты, -C(=O)-, -R'C(=O)-, -SO₂, -C(=S)-, -P(=O)-, -OP(=O)-, -OC(=O)-, -R'OC(=O)(NR'R")-, -NHC(=O)-, -O-PhC(=O)- или -NR'C(=O)-; и каждый из R² и R³ независимо выбран из группы: водород, -OR⁴, -SR⁴, NR⁴R⁴, -CN, -NO₂, -N₃, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, -C(=O)H, -R⁴C(=O), -SO₂R⁴, -S(=O)R⁴, -P(=O)(OR⁴)₂, -P(=O)(OR⁴), -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил, (C₁-C₂₅)алкил, замещенный (C₁-C₂₅)алкил, (C₁-C₂₅)гетероалкил, замещенный (C₁-C₂₅)гетероалкил, (C₅-C₁₀)арил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, (C₅-C₁₅)ариларил, замещенный (C₅-C₁₅)ариларил, (C₅-C₁₅)биарил, замещенный (C₅-C₁₅)биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил, замещенный (C₆-C₂₆)арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, природные аминокислоты, неприродные аминокислоты, замещенные природные и неприродные аминокислоты. Примеры независимо выбранных заместителей включают -OR⁴, -SR⁴, NR⁴R⁴, -CN, -NO₂, -N₃, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, -C(=O)H, -R⁴C(=O), -SO₂R⁴, -S(=O)R⁴, -P(=O)(OR⁴)₂, -P(=O)(OR⁴), -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил; где каждый R⁴ независимо выбран из группы: водород, (C₁-C₁₀)алкил, (C₅-C₁₀)арил, (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₁₆)арилалкил, (6-16)-членный гетероарилалкил, прямой или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или несколько ненасыщенных связей алифатический или гидроксиалифатический компонент с углеродной цепью, образованной 6-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота или любая их комбинация; а каждый R' и R" независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R², R³ или R⁴; при условии, что R² и R³ не могут одновременно представлять собой водород.

Согласно некоторым примерам реализации предложены полупродукты структуры III, в которых R¹ представляет собой OH или NH₂; L представляет собой аминокислоту выбранную из пары Gly и Sar; R² представляет собой водород, а R³- аминокислоту с защитной группой, такую как Lys.

Согласно другому примеру реализации липопептидный антибиотик на основе амфомицина обладает структурой IV



где

R^1 представляет собой OH или NH_2 ;

L выбран из по меньшей мере одной аминокислоты или замещенной аминокислоты, $-C(=O)-$, $-R'C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $C(=O)R'-$, SO_2 , $-C(=S)-$, $-P(=O)-$, $-OP(=O)-$, $-R'OC(=O)(NR'R'')$ $-$, $-NHC(=O)-$, $-O-PhC(=O)-$ или $-NR'C(=O)-$; и

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из группы: водород, $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил, (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, (C_5-C_{15}) ариларилил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларилил, (C_5-C_{15}) биарил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, $(5-10)$ -членный гетероарил, замещенный $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, замещенный $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота или замещенная аминокислота.

Примеры независимо выбранных заместителей включают $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил; где каждый R^4 независимо выбран из группы: водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_5-C_{10}) арил, $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{16}) арилалкил, $(6-16)$ -членный гетероарилалкил, прямой или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или несколько ненасыщенных связей алифатический или гидроксиалифатический компонент с углеродной цепью, образованной 6-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота или любая их комбинация; а каждый R' и R'' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^2 , R^3 или R^4 ; при условии, что R^2 и R^3 не могут одновременно представлять собой водород.

Согласно предпочтительным примерам реализации липопептидные антибиотики на основе амфомицина или аспартоцина имеют структуру (IV), где R^1 представляет собой OH или NH_2 ;

L независимо выбран из группы: по меньшей мере одна аминокислота, по меньшей мере одна замещенная аминокислота, $-C(=O)-$, $-R'C(=O)-$, $-SO_2$, $-C(=S)-$, $-P(=O)-$, $-OP(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-R'OC(=O)NR'R'')$ $-$, $-NHC(=O)-$, $-O-PhC(=O)-$ и $-NR'C(=O)-$. При условии, что L при Dab^9 представляет собой $-C(=O)$, где R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^2 , R^3 или R^4 ;

R^2 выбран из группы: $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил, (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, (C_5-C_{15}) ариларилил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларилил, (C_5-C_{15}) биарил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, $(5-10)$ -членный гетероарил, замещенный $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, замещенный $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна замещенная аминокислота.

R^3 выбран из группы: $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-CO_2H$, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларилил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, замещенный $(5-10)$ -членный гетероарил, заме-

щенный (C_6 - C_{26})арилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота, при условии, что R^3 по меньшей мере одну из групп $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ или $-C(=NR^4)-$;

где каждый R^4 независимо выбран из группы: водород, (C_1 - C_{10})алкил, (C_5 - C_{10})арил, (5-10)-членный гетероарил, (C_6 - C_{16})арилалкил, (6-16)-членный гетероарилалкил, прямой или разветвленный, насыщенный или содержащий одну или несколько ненасыщенных связей алифатический или гидроксиалифатический компонент с углеродной цепью, образованной 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота или любая их комбинация.

Согласно некоторым примерам реализации настоящее изобретение предлагает липопептидные производные - соединения структуры (IV), где R^1 представляет собой OH или NH₂. По другим примерам реализации R^3 представляет собой $-C(=O)$ или $-C(=S)-$. По другим предпочтительным примерам реализации предложены соединения, обладающие противомикробной активностью. Примеры соединений включают 81, 210, 223, 235, 237 или 373. По некоторым примерам реализации R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту или замещенную аминокислоту, выбранную из группы: Gly, β -аланин, GABA, 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, Lys, gDab, Sar, Orn, Dap, hLys. По отдельным примерам реализации, где предпочтительны полупродукты структуры (IV), предложены любые из вышеупомянутых соединений, где, по меньшей мере, один из L или R^3 дополнительно содержит по меньшей мере одну защитную группу, описанную здесь.

Согласно другим примерам реализации изобретение предлагает липопептидные производные соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как соединения 3, 4, 60, 128, 147, 199, 253 или 278. Любые из данных производных или другие, здесь описанные, могут входить в фармацевтические составы вместе с фармацевтически приемлемым носителем, наполнителем или разбавителем.

Согласно некоторым примерам реализации липопептидные производные соединения по настоящему изобретению могут быть структурно чистыми, или же существовать в виде композиции, включающей смесь одного, или нескольких соединений, различающихся по структуре. По некоторым примерам реализации соединения по согласно настоящему изобретению существуют в виде свободной кислоты или основания, или в виде фармацевтически приемлемой соли. По другим примерам реализации циклическое пептидное ядро представляет собой β -изомер, ангидроизомер или диангидроизомер.

Для удобства для обозначения производных циклических пептидов амфомицинового ядра применяются следующие сокращения:

- (Ia) R^2 - R - R^3 ;
- (IIa) R^2 - L - R - R^3 ;
- (IIIa) R^2 - R - L - R^3 , и
- (IVa) R^2 - L - R - L - R^3

где R представляет собой амфомициновое циклическое пептидное ядро амфомицина (включающее эзоциклическую аминокислоту в положении 1, где присоединен R^1),

R^2 и R^3 представляют собой любой из описанных заместителей, включая, например: водород, (C_1 - C_{25})алкил, замещенный (C_1 - C_{25})алкил, (C_1 - C_{25})гетероалкил, замещенный (C_1 - C_{25})гетероалкил, (C_5 - C_{10})арил, замещенный (C_5 - C_{10})арил, (C_5 - C_{15})ариларил, замещенный (C_5 - C_{15})ариларил, (C_5 - C_{15})биарил, замещенный (C_5 - C_{15})биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C_6 - C_{26})арилалкил, замещенный (C_6 - C_{26})арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, аминокислоты, замещенные аминокислоты или тому подобные, при условии, что R^2 и R^3 одновременно не представляют собой водород. R^2 и R^3 возможно связаны с циклическим пептидным ядром через описанное здесь связующее звено - линкер L, содержащий любую химическую функциональную группу, способную к образованию ковалентной связи с азотом, известную специалистам в данной области. Например, связующее звено - линкер L возможно включает амид, имид, сульфонамид, сульфонимид, амидин, карбонат, карбамат, тиомочевину, мочевину и тому подобное. По некоторым примерам реализации L выбран из одной или нескольких аминокислот, одной или нескольких замещенных аминокислот, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-P(=O)-$, $-OP(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-R'OC(=O)(NR'R'')$, $-NHC(=O)-$, $-O-PhC(=O)-$ и $-NR'C(=O)-$; каждый R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместители, определенных здесь для R^2 , R^3 или R^4 .

Как известно специалистам в данной области, липопептидные антибиотики (например, амфомицин, аспартоцин), изолированные из культуры обычно состоят из смеси соединений, различающихся структурами макроциклических ядер (определенено ниже) или липофильными заместителями (например, жирнокислотными компонентами). Различные соединения, образующие смесь, можно выделить и изолировать либо в виде суб-смесей или в виде соединений, описанных здесь, как «структурно чистые». Термин «липопептидный антибиотик» здесь включает, среди прочего, смеси естественно вырабатываемые продуцирующим штаммом, так же, как и любые суб-смеси или структурно чистые соединения, которые выделяют и синтезируют их производные.

Далее, пептидное циклическое ядро может содержать модификации, включая β -изомеры, ангидрои-

зомеры и диангидроизомеры. Например, пара Asp-Gly (в положениях 5, 6 и 7,8 соответственно) циклического пептида амфомицинового или аспартоцинового ядра может изменить модификацию - α -связывание на β -связывание. В измененной модификации протяженная пептидная основа вместо α -кислоты аспартатного остатка содержит β -кислоту. Образовавшиеся β -изомеры могут содержать одну или несколько вероятных структурных модификаций, выбранных из следующих трех, без учета возможных стереохимических изменений: (а) 5,6- β и 7,8- α , (б) 5,6- α и 7,8- β , или (с) 5, 6- β и 7,8- β . Каждый из β -изомеров циклических пептидов амфомицинового или аспартоцинового ядра амфомицина или аспартоцина имеет тот же молекулярный вес, что и циклический пептид ядра α -амфомицинового ядра. Аналогично, пару Asp-Gly (в положениях 5, 6 и 7,8 соответственно) циклического пептида амфомицинового ядра амфомицина можно модифицировать, убрав молекулу воды, и получить ангидроизомер или диангидроизомер. Два возможных моно-ангидроизомера образуются при удалении одной молекулы воды. Если модификации происходят в обоих положениях, диангидроизомер образуется при удалении двух молекул воды. Следует понимать, что возможны комбинации β -изомеров и ангидроизомеров; также как и стереохимические модификации индивидуальных аспартатных остатков. Отсюда следует, что: термин «липопептидный антибиотик» включает любые модифицированные структуры, а также их комбинации. Структуры β -изомеров циклического пептида амфомицинового ядра показаны на фиг. 1. Структуры ангидро- и диангидроизомеров циклического пептида амфомицинового ядра показаны на фиг. 2.

Термин «структурно чистый» относится к композиции соединений, в которых процент вещества, состоящего из молекул, определенного вида, образующих композицию, содержащих одинаковое количество атомов одного типа, соединенных друг с другом в одинаковом порядке связями одинаковой природы, количественно составляет от 95 до 100%, предпочтительно 95, 96, 97, 98, 99% и более. Термин «структурно чистый» здесь не предназначен для различения геометрических или оптических изомеров. Например, описанная здесь смесь цис- и транс-бут-2,3-енов считается структурно чистой, так как представляет собой рацемическую смесь. Когда композиция должна включать значительное процентное количество определенного геометрического или оптического изомера, используется номенклатура «геометрически чистый» или «оптически или энантиометрически чистый» соответственно.

Термин «структурно чистый» здесь не предназначен ни для описания различных таутомерных форм или степеней ионизации молекулы, ни прочих молекулярных форм, образующихся по причине равновесных явлений или других обратимых превращений. Таким образом, композиция, например, органической кислоты является структурно чистой, несмотря на то, что у некоторых карбоксильных групп возможно присоединен протон (-COOH), а у других протон отсутствует (-COO⁻). Аналогично, композиция, состоящая из смеси кето или енольных таутомеров, если не указано другое, считается структурно чистой.

Согласно некоторым примерам реализации соединения по изобретению представляют собой липопептидные производные исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда, продуцированных культурами. Примеры исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда включают амфомицин (глумамицин), аспартоцин, кристалломицин, фриулимицин (friulimycin), сушимицин (tsushimaicin) и заомицин (zaomicin). Специалист в данной области понимает, что по этим примерам реализации структуры экзоциклических аминокислот и липофильный заместитель R² в структурных формулах (I)-(IV) в основном определяется природой продуцирующего штамма и условиями, в которых находится культура. Специалист в данной области понимает также, что по этим примерам реализации исходные липопептидные антибиотики амфомицинового ряда возможно содержат смеси соединений с различными структурами экзоциклических аминокислот или липофильных заместителей R². Далее, в связи с описанием синтеза соединений по настоящему изобретению, подробно обсуждается возможность получения желательных соединений при соответствующем выборе исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда в качестве исходного материала. Например, в состав препаратов амфомицина, аспартоцина, заомицина и сушимицина, изолированных из культур, входят смеси соединений, однако все они обладают общим (одинаковым) макроциклическим ядром одного и того же амфомицинового ряда: в макроциклическом пептидном ядре R, где заместитель R' представляет собой -OH. Аналогично, все компоненты смеси, входящие в состав препаратов фриулимицина, обладают одинаковыми макроциклическими ядрами одного и того же, амфомицинового ряда: в макроциклическом пептидном ядре R, где заместитель R' представляет собой -NH₂. Таким образом, считается, что соединения, входящие в состав этих антибиотических смесей, отличаются друг от друга только структурами липофильного заместителя (т.е. жирнокислотного компонента). Альтернативно, в состав антибиотика A1437 входит смесь соединений, которые, как полагают, отличаются друг от друга структурами макроциклических ядер амфомицинового ряда и жирнокислотных компонентов (см., напр., патент США №. 6,194,383).

Все названные исходные липопептидные антибиотики амфомицинового ряда можно использовать в качестве исходного материала для получения липопептидных антибиотиков по изобретению (напр., обладающих определенным липофильным заместителем или замещающим компонентом Dab⁹). Структурно чистые липопептидные производные по изобретению можно получить путем разделения и выделения соединений, входящих в состав исходного материала для получения исходного липопептидного антибиотика, перед синтезом производных макроциклического пептида ядра; или же, в качестве альтернати-

вы, путем разделения соединений - компонентов смеси, образовавшейся после синтеза производных, ниже это будет описано подробнее.

Кроме того, во многих случаях, точные структуры жирнокислотных компонентов исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда не установлены. Соединения по изобретению, обладающие жирнокислотными компонентами определенной структуры, можно синтезировать путем удаления липидного компонента исходного материала для получения исходного липопептидного антибиотика и взаимодействием данного делипидированного полу продукта с жирной кислотой или другим заместителем (напр., липофильным заместителем) определенной структуры. От полученного продукта можно образовать производные, например, по компоненту (остатку) Dab⁹, в результате образуется производное соединение Dab⁹ по изобретению, обладающее определенным липофильным заместителем при концевой аминогруппе. В качестве альтернативы, Dab⁹ производное соединение согласно настоящему изобретению, синтезированное путем образования производного исходного липопептидного антибиотика амфомицинового ряда, можно удалить липидный компонент, и производный делипидированный Dab⁹ полу продукт Dab⁹ производного привести во взаимодействие с жирной кислотой или другим заместителем определенной структуры.

Специалистам в данной области хорошо известны жирные кислоты, образующие соответствующие жирнокислотные компоненты; либо способные присоединять соответствующие жирнокислотные компоненты к макроциклическому пептиду ядра (см., напр., Römpf Chemie Lexicon, Prof. Falbe and Prof. Regitz, 8th Edition, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; and Hawley, 3rd Edition, Van Nostrand Reinhold Company, New York, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки). По одному примеру реализации, выбирают жирную кислоту, образующую соединение по изобретению, обладающее жирнокислотным компонентом, идентичным жирнокислотному компоненту определенного липопептидного антибиотика амфомицинового ряда. Такие жирные кислоты хорошо известны специалистам в данной области. Иллюстративные примеры приведены, например, в патенте США №. 6,194,383, (см., в частности, Cols. 5-8), включенном посредством ссылки.

Жирная кислота, однако, не обязательно соответствует жирной кислоте известного липопептидного антибиотика амфомицинового ряда. Подходящие жирные кислоты возможно включают неразветвленные и насыщенные кислоты (такие как, напр., капроновая, энантовая, капроловая, пеларгоновая, каприновая, ундекановая, лауриновая, тридекановая, муристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, маргариновая (margaric), стериновая, нонадекановая, арахиновая, бегеновая, лигноцеровая (lignoceric), пентакозеновая (pentacosenoic), и тому подобные); разветвленные и насыщенные (напр., изомасляная, изовалериановая, изопальмитиновая и тому подобные, и соответствующие кислоты в анте-изо конфигурации, возможно содержащие метокси или гидрокси заместители); моноеновые (напр., обтузиловая (obtusilic), капролеиновая (caproleic), додециновая, линдеровая (linderic), миристоловая (myristoleic), фистеровая (physesteric), цзузиная (tsuzuic), пальмитоловая (palmitoleic), петроселиновая (petroselinic), олеиновая, ваксценовая (vac-seinic), гадолеиновая, гондоловая (gondoic), цетоловая (cetoleic), эруковая, нервоновая (nervonic), и тому подобные кислоты); полиеновые (напр., линолевая, γ -линолевая, арахидоновая, stearidonic, и тому подобные кислоты, а также полиеновые кислоты (линоловая, гамма-линоловая, арахидоновая, стеаридоновая и подобные кислоты), прерванные метиленовыми или полиметиленовыми группами (вставками), со пряженные жирные кислоты, галогенированные жирные кислоты). См. также патент США №. 6,194,383, включенный посредством ссылки.

Согласно некоторым предпочтительным примерам реализации жирная кислота представляет собой жирнокислотный компонент или гидроксижирнокислотный компонент с углеродной цепью, образованной 6-25 атомами углерода и более предпочтительно 10-20 атомами углерода. Жирная кислота или гидрокси-жирная кислота возможно является разветвленной линейной, насыщенной или содержащей одну или несколько ненасыщенных связей и их комбинации. По одному примеру реализации жирная кислота представляет собой насыщенную или содержащую одну ненасыщенную связь жирную кислоту с углеродной цепью, образованной 10-18 атомами углерода, линейной или имеющей одно ответвление, предпочтительно изо или анте-изо конфигурации. По другому примеру реализации жирная кислота представляет собой насыщенную или содержащую одну ненасыщенную связь жирную кислоту с углеродной цепью, образованной 10-18 атомами углерода, линейной или имеющей одно ответвление, предпочтительно изо- или анте-изоконфигурации. По определенным примерам реализации гидроксижирные кислоты имеют гидроксильную группу в положении 2, 3 или в конце цепи.

Согласно некоторым аспектам, как показано на примере соединений структур (I-III), R² (напр., липофильный заместитель) может быть присоединен непосредственно к аминоконцевой аминогруппе Asp или Asn, а заместитель R³ может быть присоединен непосредственно к β -аминогруппе Dab⁹, где R² и R³ независимо выбраны из группы: водород, (C₁-C₂₅)алкил, замещенный (C₁-C₂₅)алкил, (C₁-C₂₅)гетероалкил, замещенный (C₁-C₂₅)гетероалкил, (C₅-C₁₀)арил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, (C₅-C₁₅)ариларил, замещенный (C₅-C₁₅)ариларил, (C₅-C₁₅)биарил, замещенный (C₅-C₁₅)биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил, замещенный (C₆-C₂₆)арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, природные аминокислоты, неприродные ами-

нокислоты, замещенные природные и неприродные аминокислоты; где R^2 и R^3 одновременно не представляют собой водород. Примеры независимо выбранных заместителей включают $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген и тригалометил; где каждый R^4 независимо выбран из группы: водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_5-C_{10}) арил, $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{16}) арилалкил и $(6-16)$ -членный гетероарилалкил с разветвленной или прямой углеродной цепью, насыщенный или включающий алифатический или гидрокси алифатический компонент, содержащий одну или несколько ненасыщенных связей, с углеродной цепью, образованной 6-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота, по меньшей мере одна замещенная аминокислота и любая их комбинация.

В соединениях структур (I)-(IV) R^4 возможно представляет собой $-OH$ или $-NH_2$; это означает, что аминоконцевая экзоциклическая аминокислота представляет собой остаток Asp, остаток или остаток Asn остаток, соответственно. Будет ли аминоконцевая экзоциклическая аминокислота представлять собой Asp или Asn, зависит от выбора исходного липопептидного антибиотика на основе ряда амфомицина для использования в качестве исходного материала для синтеза липопептидных производных по изобретению, или производных соединений по изобретению с определенными лиофильными заместителями и/или Dab⁹ заместителями, что очевидно для специалистов в данной области. Например, липопептидные антибиотики, в которых аминоконцевая экзоциклическая аминокислота, представляет собой Asp, можно приготовить из амфомицина, аспартоцина, сушимицина (tsushimaicin), или Asp-фракции антибиотика A1437. Липопептидные производные по изобретению, в которых аминоконцевая экзоциклическая аминокислота, представляет собой Asn, можно приготовить из фриулимицина или Asn-фракции антибиотика A1437. Asn и Asp фракции антибиотика A1437 можно изолировать из препарата культивированного антибиотика 1437 способами, описанными, например, в Патенте США № 6194383, включенном в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно некоторым другим аспектам производные антимикробные соединения структурных формул с (I) по (III) возможно содержат заместитель R^3 , выбранный из группы, включающей водород, $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген, тригалометил, (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, (C_5-C_{15}) ариларил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларил, (C_5-C_{15}) биарил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, $(5-10)$ -членный гетероарил, замещенный $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, замещенный $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, природные аминокислоты, неприродные аминокислоты, замещенные природные и неприродные аминокислоты. Примеры независимо выбранных заместителей включают $-OR^4$, $-SR^4$, NR^4R^4 , $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-SO_2R^4$, $-S(=O)R^4$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)$, $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H$, галоген и тригалометил; где каждый R^4 независимо выбран из группы: водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_5-C_{10}) арил, $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{16}) арилалкил и $(6-16)$ -членный гетероарилалкил с разветвленной или прямой углеродной цепью, насыщенный или включающий алифатический или гидроксиалифатический компонент, содержащий одну или несколько ненасыщенных связей, с углеродной цепью, образованной 6-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одну аминокислоту, по меньшей мере одну замещенную аминокислоту и любую их комбинацию, первичную аминогруппу, вторичную аминогруппу, одну или несколько аминокислот, одну или несколько замещенных аминокислот. По одному предпочтительному примеру реализации (3-аминогруппа Dab⁹ непосредственно связана с заместителем R^3 , образуя при этом первичный или вторичный амин формулы $-NHR^3$, где R^3 представляет собой водород, (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, (C_5-C_{15}) ариларил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларил, (C_5-C_{15}) биарил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, $(5-10)$ -членный гетероарил, замещенный $(5-10)$ -членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6-C_{26}) арилалкил, $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, замещенный $(6-26)$ -членный гетероарилалкил, природные аминокислоты, неприродные аминокислоты, замещенные природные и неприродные аминокислоты и любые их комбинации. По другому предпочтительному примеру реализации первичная или вторичная аминогруппа может быть отделена пространственно от макроциклического остатка Dab⁹ связующим компонентом (линкером), что представлено здесь, и в описании показано в структуре соединений (III) и (IV). Частично, настоящее изобретение основано на удивительном неожиданном открытии: производные липопептидных антибиотиков на основе амфомицина, содержащие заместители у аминоконцевой экзоциклической аминокислоты, у макроциклического остатка Dab⁹ или в обоих положениях, в основном, сохраняют антимикробные свойства исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда, производными которых они являются; однако растворимость их, возможно, изменяется. Например, таким образом можно получить производные липопептидных антибиотиков на основе амфомицина с улучшенными терапевтическими свойствами или спектром воздействия по сравнению с исходными липопептидными антибиотиками амфомицинового ряда, производными которых они являются.

Без ограничения рамками какой-либо теории, возможно присутствующую связующую группу (лин-

кер), через которую к макроциклическому пептидному ядру присоединены R^2 и R^3 вместе или по отдельности, предпочтительно вводят, чтобы таким образом обеспечить достаточное количество атомов для, отделения вводимого заместителя от пептида макроциклического ядра на расстояние, составляющее, приблизительно от 1 до 10 Å. Обычно связующая группа (линкер) представляет собой компонент, который вместе с атомом азота аминогруппы аминоконцевой эндоциклической аминокислоты или с β -атомом азота, входящим в состав Dab^9 , с которым связана связующая группа, образует связующее звено, стабильное при физиологических условиях, в которых применяются соединения по настоящему изобретению. Примеры связующих групп включают: амид, имид, сульфонамид, сульфонимид, амидин, карбонат, карбамат, тиомочевину, мочевину и тому подобные. Таким образом, примеры подходящих связующих групп включают одну или несколько аминокислот, одну или несколько замещенных аминокислот, комбинацию одной или нескольких аминокислот с одной или несколькими замещенными аминокислотами, -C(=O), -S(O)₂, -C(=NH)-, -NHC(=O)-, -NHC(=S)-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=S)NH- и -C(=O)O-группы.

Специалисту в данной области ясно, что точное число атомов, необходимое для обеспечения желательного пространственного разделения заместителей R^2 и R^3 и циклического пептида ядра зависит, среди прочего, от природы атомов (например, N, O, S, C, и т.д.) и связей (например, простая, двойная, тройная, и т.д.), входящих в состав связующего компонента; таким образом, можно подобрать дополнительные заместители при необходимости обеспечить оптимальное пространственное разделение. Например, возможно присутствующие или отсутствующие заместители, обеспечивающие дополнительное пространственное разделение, включают практически любую комбинацию атомов углерода или гетероатомов, пригодных для пространственного разделения. По некоторым примерам реализации, в состав связующего звена L возможно входят гидрофильные или гидрофобные, длинные или короткие, жесткие, полужесткие или подвижные пространственные компоненты. Примеры групп, в состав которых, возможно, входит разделительная группа, включают -CH₂-, -CH=CH-, -C=C-, -O-, -S-, -NH-, -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂-O-, -C(=NH)- и тому подобные. Специалистам в данной области известны и другие разделительные группы, среди них алкил, гетероалкил, ациклические гетероатомные мостики, арил, ариларил, арилалкил, гетероарил, гетероарил-гетероарил, замещенный гетероарил-гетероарил, гетероарилалкил, гетероарил-гетероалкил и тому подобные. Таким образом, в разделительной группе возможно присутствуют простые, двойные, тройные или ароматические углерод-углеродные связи, связи азот-азот, углерод-азот, углерод-кислород или углерод-сера, и следовательно, функциональные группы, такие как карбонилы, эфиры, тиоэфиры, карбоксамиды, сульфонамиды, мочевины, уретаны, гидразины и тому подобные.

Для специалиста в данной области очевидно, что из этих и других группы можно составить множество комбинаций, создать подходящие разделительные группы или комбинированные линкеры-разделители. Кроме того, разделительные группы могут содержать заместители - один или несколько, одинаковые или различные, как описано здесь. Специалист в данной области может выбрать подходящее связующее звено или разделяющий компонент. Например, там, где необходимо жесткое связующее звено (линкер), можно использовать полиненасыщенный алкил или арил, биарил, гетероарил и т.п. Там, где необходимо подвижное связующее звено, можно использовать подвижный гибкий пептид, такой как Gly-Gly-Gly, или подвижный гибкий насыщенный алканил или гетероалканил. Гидрофильные связующие или разделительные группы могут представлять собой, например, полиспирты или полиэфиры, такие как полиэтиленгликоли. Гидрофобные связующие или разделительные группы могут представлять собой, например, алкилы или арилы.

Согласно некоторым предпочтительным примерам реализации в производных соединениях структурных формул (I)-(IV) заместитель R^2 или R^3 может представлять собой одну или более аминокислот (или несколько аминокислот), связанную связанных через концевую карбоксильную группу с аминогруппой аминоконцевой эндоциклической аминокислоты или с β -аминогруппой макроциклического остатка Dab^9 , соответственно, образуя с образованием амидной связи. Такими аминокислотами могут быть α -, β - и γ -аминокислоты. Аминокислоты могут содержать боковые цепи, такие как боковые цепи одной из двадцати генетически кодируемых аминокислот, или их аналоги. По некоторым предпочтительным примерам реализации заместитель представляет собой аминокислоту, выбранную из группы: глицин, пролин, пипеколиновая кислота, сарказин, фенилаланин, фенилглицин, аспарагин, тирозин, триптофан, лейцин, аланин, изолейцин, валин, глутамин, треонин, (3-аланин, 2,4-диаминомасляная кислота, 2,3-диаминопропионовая кислота, п-метиласпартат, циклогексилаланин, изонипекотиновая кислота, орнитин, и 6-аминогексановая кислота. По другим предпочтительным примерам реализации, присоединяют более одного заместителя, представляющего собой аминокислоту: глицин-лейцин, глицин-лизин, лизин-глицин, глицин-лейцин, пролин-глицин, (Р-аланин)-(6-аминогексановая кислота), ((3-аланин)-орнитин, (3-аланин)-лизин, глицин-аланин, (6-аминогексановая кислота)-глицин, глицин-(6-аминогексановая кислота), глицин-глицин-глицин, глицин-лизин-глицин, глицин-глицин-лизин, глицин-лизин-лизин, лизин-лизин-лизин, лизин-лизин, глицин-валин, пролин-лизин, глицин-орнитин, глицин-(2,3-диаминомасляная кислота, глицин-(2,3-диаминопропионовая кислота), глицин-гомолизин, сарказин-(6-аминогексановая кислота), сарказин-лизин. Все хиральные центры аминокислот могут обладать либо R-, либо S-конфигурацией. Примеры подходящих аминокислот включают двадцать генетически кодируемых ами-

нокислот; различные аминокислоты, перечисленные в Практическом руководстве по биохимии и молекулярной биологии Fasman, CRC Practical Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, 1989, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL на страницах 4-60, и α -, β -ненасыщенные аминокислоты, перечисленные в Руководстве Fasman, 1989, названном выше, на странице 69. Другие аминокислоты, подходящие в качестве заместителей, известны специалистам в данной области.

Способы синтеза

Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать различными путями с применением коммерчески доступных для приобретения исходных материалов или исходных материалов, которые можно приготовить традиционными синтетическими и биосинтетическими способами. Два общих подхода к синтезу показаны на фиг. 3.

По схеме (I) R и R¹ являются заместителями, определенными для структурных формул (I)-(III). Согласно схеме (I) исходный липопептидный антибиотик амфомицинового ряда (или смесь антибиотиков) 10 связывают с соответствующим образом защищенным реагентом 12, который в особо отдельном проиллюстрированном примере представляет собой F-мос-защищенный глицин, в результате образуется защищенный Dab⁹ полупродукт (или смесь полупродуктов) 14. Защищенный реагент может представлять собой любой из описанных здесь заместителей, включая липофильные заместители, другие органические заместители, одну или несколько аминокислот (природных, неприродных, замещенных и т.д.), и тому подобные. Реакционные условия связывания первичных аминов, например, реакции антибиотика (или смеси антибиотиков) 10 с карбоновыми кислотами, например реагентом 12, с образованием амидных связей известны специалистам в данной области и содержатся в любом руководстве по стандартным методам синтеза или в литературе, посвященной синтезу пептидов и протеинов. См., напр., March, J., Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4th ed., 1992; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1999; Bodanzsky, Principles of Peptide Synthesis, Springer Verlag, 1984; Bodanzsky, Practice of Peptide Synthesis, Springer Verlag, 1984; Lloyd-Williams et al., Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, CRC Press, 1997 (see especially pp. 105-114); and Atherton & Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, 1989). Возможно использование альтернативных реакционных групп, таких как изоцианат (в результате образуется мочевина), и другие, описанные здесь в примерах, и известные специалистам в данной области.

Затем с защищенного полупродукта 14 снимают защиту, в результате образуется производное соединение Dab⁹ (или смесь производных) 16. Способ проиллюстрирован при помощи примера с F-мос-защитной группой, однако для любого специалиста в данной области очевидно, что можно использовать и другие защитные группы. Более того, реагент 12 может содержать и другие или дополнительные функциональные группы, которым возможно может быть нужна защита. Группы, пригодные в качестве защитных для различных функциональных групп, так же, как и условия снятия защиты, хорошо известны специалистам в данной области. Специальные указания по селективной защите различных функциональных групп содержатся, например, в руководстве Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3d edition, 1999 ("Greene & Wuts"). Предпочтительны защитные группы, которые легко удалить. Предпочтительные защитные группы для первичных аминов: трет-бутилоксикарбонил ("t-Boc"), 9-фтор-илметоксикарбонил ("Fmoc") и бензилоксикарбонил ("Z"). Специалистам в данной области понятно, что если исходный липопептидный антибиотик амфомицинового ряда 10 представляет собой смесь отдельных компонентов, то в результате реакции образуется смесь производных соединений 16, из которой каждое отдельное соединение можно частично или полностью выделить или очистить, получив отдельные производные соединения 16 с различными R¹ группами, описанными здесь. Репрезентативные производные соединения 16, приготовленные по данному способу, показаны в табл. 16 и в примерах 367, 378, 369, 370, 371 и 372.

Исходный липопептидный антибиотик амфомицинового ряда 10 можно получить путем изоляции его выделения из культуры микроорганизмов, способных продуцировать данный антибиотик. Микроорганизмы, продуцирующие липопептидные антибиотики амфомицинового ряда, хорошо известны, так же, как и условия выделения, возможной дальнейшей очистки образовавшегося в результате антибиотика. Например, штаммы, продуцирующие амфомицин (глумамицин) включают: Streptomyces canus (ATCC #12237; см. также Heinemann et al., 1953, Antibiot. Chemother. 3: 1239-1242) и Streptomyces zaomyceticus (ATCC #13876; см. также патент U.S. 3160561 Shibata et al.). Штаммы, продуцирующие аспартоцин, включают: Streptomyces griseus подвид sprialis (ATCC #13733; см. также U.S. Patent № 3057779 to Shay et al.) и Streptomyces violaceus (Rossi-Doria) Waksman (ATCC #13734; см. также патент U.S. 3057779). Штаммы, продуцирующие кристалломицин, включают: Streptomyces violaceoniger var. crystallomycini (Gauze et al., 1957, Antibiotiki 2 (6): 9-14). Штаммы, продуцирующие антибиотики A1437 включают: Actinoplanes sp. (DSM #7358; см. также патент U.S. 6194383 to Hammann et al.). Штаммы, продуцирующие фриулимицин, включают: Actinoplanes friuliensis (HAG & num;010964). Штаммы, продуцирующие сушимицин (tsushimaycin), включают: Streptomyces pseudogriseolus Okami and Umezawa (ATCC pseudogriseolus #21139 and #21140; см. также патент U.S. 3781420 Nishimura et al.) и Streptomyces pseudogriseolus подвид glucofermentans Nishimura and Otsuka (ATCC #21141; см. также патент U.S. 3781420 Nishimura et al.). Штаммы, продуцирующие заомицин (zaomycin), включают Streptomyces zaomyceticus Hinuma (NRRL #B-2038).

Условия культивирования и выделения различных липопептидных антибиотиков содержатся в данном описании, и цитируемых выше патентах и ссылках, равно как и в предыдущих ссылках, упоминаемых в связи с перечислением различных антибиотиков.

Далее следует пример: описание способа приготовления липопептидных соединений на основе амфомицина путем ферментации в биореакторе. Липопептид на основе амфомицина можно приготовить путем ферментации в 700-литровом биореакторе из нержавеющей стали. Биохимический синтез амфомицина осуществляют следующим образом: в среду, состоящую из 0,1% декстрозы, 0,5% мелассы, 1,0% Basto Peptone и 0,1% CaCO₃ в 100 мл воды из-под крана, вносят затравку - соскоб спор и мицелия с культуры *Streptomyces griseus* ssp. *spiralis* (NRRL B-3290; BSP-M707) на косом агаре. Среду с внесенной затравкой инкубировали инкубируют при температуре около 28°C на вращающемся встряхивателе на скорости около 180 поворотов в минуту (RPM) в течение приблизительно 48 ч, что обеспечивает при этих условиях значительный и равномерный вегетативный рост культуры. Этую затравочную культуру переносят в 400 мл той же среды в 2-литровую колбу, которую инкубируют при тех же условиях, затем добавляют к 9,6 л той же среды в 16-литровый ферментер; через 48 ч при скорости перемешивания 200 RPM, скорости воздушного потока 5 л/мин образуется затравка 3-й стадии. Эта конечная затравка используется для инокуляции 500 л среды, содержащей 1 г/л CaCO₃, 10 г/л «Grandma's Molasses» (десульфурированной), 10 г/л Difco Basto Peptone от Difco, и 20 г/л декстрозы - «Baker Dextrose», перед стерилизацией устанавливают pH 7,1. Ферментацию проводят при скорости перемешивания 200 RPM, воздушного потока 125 л/мин, температуре 28°C с добавлением пеногасителя, Mazu DF204, если требуется. Ферментационный бульон вызревает через 114 ч.

После ферментации для получения неочищенного препарата липопептида на основе амфомицина можно использовать следующий стандартный способ. Клетки и другие твердые частицы, содержащиеся в ферментационном бульоне отделяют центрифугированием; доводят pH надосадочной жидкости до 3,3 при помощи HCl и выстаивают при 14°C в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отделяют центрифугированием и отбрасывают. Доводят pH декантированной жидкости до 7,0 и добавляют сульфат аммония для осаждения неочищенного комплекса антибиотика. Осадок отделяют центрифугированием, растворяют в воде, доводят pH до 7,0, затем высушивают лиофильным способом, в результате образуется 2058 г твердого вещества, содержащего 5-7% липопептидного комплекса на основе амфомицина.

Для дальнейшей очистки липопептида на основе амфомицина можно воспользоваться способом, основанном на образовании хелатного соединения. Неочищенное вещество темного цвета (68,3 г), содержащее 5-7% липопептидного комплекса на основе амфомицина растворяют в 500 мл дистиллированной воды и перемешивают, доводя pH до 7,0, для максимального увеличения растворимости в воде. Возможно образование нерастворимого вещества, отделяемого центрифугированием, затем pH оставшейся декантационной жидкости доводят до 3,3. Липопептидный комплекс на основе амфомицина экстрагируют последовательно двумя порциями 1-бутанола (500 мл, 300 мл), к объединенным бутанольным фазам добавляют 600 мл воды. Образовавшуюся двухфазную систему перемешивают, при помощи 1N NaOH доводят pH до 8,0, чтобы получить липопептидный комплекс на основе амфомицина в виде натриевой соли в водной фазе. К отделенной водной фазе добавили добавляют хлорид кальция (2,642 г) и экстрагируют липопептид на основе амфомицина в виде хелата в 1-бутанол двумя последовательными экстракциями (500 мл, 250 мл). Для удаления кальция объединяют 1-бутанольные фазы, смешивают с 900 мл воды, довели доводят pH до 3,0, отделили от водной фазы и промыли промывают 150 мл воды. К 1-бутанольной фазе, содержащей липопептидный комплекс на основе амфомицина, добавляют 500 мл воды, доводят pH до 7,0. Для удаления остатка пигментов, pH водной фазы, содержащей комплекс антибиотика, доводят до 3,0 и смешивают с 500 мл 1-бутанола. 1-бутанольную фазу отделяют, промывают 150 мл воды (pH 2-3), добавляют 500 мл воды, затем pH смеси доводят до 7,0. Водную фазу, содержащую липопептидный комплекс на основе амфомицина, в виде неполной натриевой соли выпаривают под вакуумом для удаления остаточного 1-бутанола и высушили лиофильным способом; в результате получили 3,6 г белого порошка. Анализ очищенного комплекса способом ВЭЖХ проводили для определения степени чистоты липопептида на основе амфомицина % площадь при длине волны 215 нм, пики комплекса 9,4 и 10,6 мин (предпочтительно приблизительно от 85 до 95% чистоты, более предпочтительно приблизительно от 90 до 95% чистоты). Возможно применение ВЭЖХ системы Prodigy 511 ODS (2) колонка, элюирование в течение 8 мин, градиент с 10 до 75% ацетонитрила при pH 7,2 с 0,05 М фосфатным буфером.

Как обсуждалось выше, в большинстве случаев липопептидные антибиотики амфомицинового ряда или смесь антибиотиков 10, изолированных из культур представляют собой соединения с различными структурами R¹ или циклического пептидного ядра R. Например, амфомицин является смесью соединений 10, в которых R¹ является смесью изо и анте-изо C₁₂ и C₁₃ жирных кислот. Сушимицин (tsushimicin) является смесью соединений 10, в которых R¹ является смесью изо- и анте-изо C₁₃ и C₁₄ жирных кислот. В амфомицине, аспартоцине и сушимицине циклический пептид ядра связан с R¹ через экзоциклическую аминокислоту, которая представляет собой аспартат (экзоциклическую аспарагиновую аминокислоту). Фриулимицин является смесью соединений 10, в которых R¹ является смесью изо- и анте-изо C₁₃ и C₁₅ жирных кислот. В фриулимицине циклический пептид ядра связан с R¹ через экзоциклическую амино-

кислоту, которая представляет собой аспарагин (экзоциклическую аминокислоту). Антибиотик A1437 является сложной смесью из 11 соединений, где R¹ является смесью изо- и анте-изо C₁₃, C₁₄ и C₁₅ жирных кислот и экзоциклическая аминокислота представляет собой либо аспарагиновую кислоту, либо аспарагин. Во многих случаях, культуральные условия, способствующие получению одного или нескольких соединений смеси с большими или меньшими выходами, известны (см., напр., J. Biotechnology 7: 283-292, 1988). Подобные способы можно применять в сочетании с подходами по настоящему изобретению для получения смесей производных Dab⁹ производных, обладающих жирнокислотными компонентами с определенными молярными отношениями.

Липопептидный антибиотик амфомицинового ряда (или смесь антибиотиков) 10, изолированный из культур, можно непосредственно использовать в синтезе по схеме (I) без предварительного разделения и выделения различных компонентов смесей; возможно также предварительное разделение, либо по жирным кислотам, либо (как в случае антибиотика A1437) по экзоциклической аминокислоте (напр., аспарагиновая кислота или аспарагин), на структурно чистые соединения, или суб-фракции, или суб-смеси. Способы разделения отдельных компонентов или суб-смесей препаратов антибиотиков хорошо известны специалистам в данной области. В частности, пригодные способы предложены в патенте США №. 6,194,383 (см. в частности Cols. 10-12), и в разделе примеры, см. ниже.

В некоторых случаях структуры жирнокислотных компонентов липопептидного антибиотика (или смеси антибиотиков) 10 на основе амфомицина, возможно, могут быть не известны. В некоторых случаях может быть желательно получение производных соединений по изобретению с особыми заместителями у по концевого концевому амина, например, жирнокислотные жирнокислотным компонентыкомпонентом, или в положении у макроциклической Dab⁹. В других случаях может быть желательным получение производных, являющихся структурно чистыми, геометрически или оптически чистыми, например, в отношении липофильного заместителя. Соответственно, замещение компонента природной жирной кислоты культурированного антибиотика (или смеси антибиотиков) 10, выделенных из культуры 10 определенным заместителем, возможно представляющим собой особый жирнокислотный компонент или другой компонент, способный к образованию ковалентной связи с N-концевым атомом N (по данному описанию), может оказаться более удобным удобной или предпочтительным предпочтительной по сравнению с выделением отдельных компонентов из культурированного препарата антибиотика. Как показано на схеме (I), этого можно достичь при помощи нескольких стратегий синтеза.

По первой стратегической схеме липопептидный антибиотик (или смесь антибиотиков) 10 амфомицинового ряда, во-первых, защищают у β -аминогруппы макроциклического остатка Dab⁹ для того, чтобы получить защищенный полупродукт (или смесь полупродуктов) 18. Хотя для иллюстрации используется пример, где защитной группой является группа Fmoc; специалисту в данной области очевидно, что можно использовать другие общеизвестные аминные защитные группы. Далее защищенный полупродукт (или смесь полупродуктов) 18 делипидируют или деацетиляируют (удаляют липидные заместители и ацильные группы), в результате образуется защищенное макроциклическое ядро амфомицинового ряда 20. Защищенное ядро 20 далее связывают с реакционной группой 22 (в примере это карбоновая кислота) стандартными химическими способами; в результате образуется защищенный дипептидный антибиотик амфомицинового ряда 24. Специалисты в данной области признают, что можно использовать любые реакционные группы, способные к реакции с концевым N-атомом, получая в результате другие липопептидные антибиотики 24, описываемые здесь.

По примеру с карбоновой кислотой 22 R_x вместе с карбонильной группой -C(=O) может представлять собой либо R² структуры (I) или (III), или R²-L структуры (II) или (IV). Данную карбоновую кислоту можно активировать и очистить по стандартной методике, представленной ниже (см. ниже пример 1). Карбоновую кислоту можно растворить в безводном диметилформамиде (ДМФ) в инертной атмосфере с последующим добавлением сукциниамида и охлаждением на ледяной бане. Далее, двумя равными порциями с интервалом в 10 мин к реакционной смеси добавляют дициклогексилкарбодиимид, после чего смесь перемешивают некоторое время, не снимая со льда, выдерживают до нагревания до комнатной температуры, затем перемешивают не менее 2 ч. Образовавшийся продукт, содержащий примеси, затем можно сконцентрировать под вакуумом и очистить рекристаллизацией из изопропанола или гексана, это обеспечивает хороший выход и относительно чистый активированный сложный эфир.

Добавление активированной карбоновой кислоты к защищенному макроциклическому пептиду ядра можно завершить осуществить по следующей стандартной методике (см. также раздел примеры). Защищенное пептидное ядро на основе амфомицина 20 (например, амфомицин-9-Fmoc) растворяют в воде, затем разбавляют диметилформамидом. Медленно добавляют раствор бикарбоната натрия, затем охлаждают смесь на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор сложного эфира 22, активированного ацилом, в ДМФ добавляют к реакционной смеси, не снимая ее со льда, выдерживают до нагревания до комнатной температуры, затем перемешивают не менее 6 ч при комнатной температуре. Добавляют пиперидин и перемешивают реакционную смесь дополнительно в течение 1 ч. Смесь фильтруют, нерастворимые частицы промывают дополнительной порцией диметилформамида, фильтрат концентрируют, высушивают под вакуумом. Методом фланш-хроматографии с использованием градиентной системы метанол в хлороформе (или метанол в этилацетате) получают желаемое соединение: ациловый хвост, со-

пряженный с амфомицином, с хорошим общим выходом и достаточной чистоты.

С защищенного антибиотика 24 можно затем снять защиту, при этом образуется соединение 26, которое вступая в реакцию с реагентом 12, образует защищенное Dab⁹ производное - соединение 28, которое после снятия защиты образует Dab⁹ производное - соединение 30. Присоединение заместителя к макроциклическому Dab⁹ остатку можно завершить осуществить по следующей стандартной методике (см. также раздел Примеры). Готовят суспензию ацилсопряженного амфомицина в диметилформамиде, добавляют бикарбонат натрия, затем охлаждают на водяной бане. Карбоновую кислоту, активированную сукцинимидом, предварительно растворенную в диметилформамиде, добавляют к реакционной смеси, не снимая ее со льда, затем перемешивают не менее 6 ч при комнатной температуре. Образовавшийся продукт, содержащий примеси, затем можно сконцентрировать под вакуумом, далее поместить в стандартные условия для снятия защиты, если потребуется. Окончательная очистка на колонке C18 Prepack B&J Solid Phase Column с применением градиентной системы ацетонитрил в воде приводит к образованию очищенного продукта с хорошим выходом и достаточной степени чистоты.

Когда исходный липопептидный антибиотик (или смесь антибиотиков) амфомицинового ряда 10 представляет собой смесь соединений, обладающих одинаковыми макроциклическими ядрами амфомицинового типа, таких как амфомицин, аспартоцин, фриулимицин, сушимицин, или заомицин (tsushimaicin или, заomicin), данным способом можно синтезировать производные Dab⁹ производные по согласно настоящему изобретению, являющиеся структурно чистыми; здесь не требуется разделения различных жирнокислотных фракций исходного липопептидного антибиотика амфомицинового ряда 10. Делипидирование (или деацилирование) - отщепление липидных компонентов или ацильных групп - позволяет получить смесь соединений, содержащую различные жирные кислоты и однотипные защищенные макроциклические ядра амфомицинового типа 19. Защищенное макроциклическое ядро 19 можно легко изолировать из смеси с высокой степенью чистоты способами, известными специалистам в данной области, например, жидкостной хроматографией высокого разрешения, противоточной экстракцией, центрифугированием, фильтрацией, осаждением, ионообменной хроматографией, гель-электрофорезом, аффинной хроматографией и т.д. Особые методики, которые можно применить непосредственно или адаптировать под конкретную задачу: изоляцию определенного защищенного макроциклического ядра описаны в статье Debono et. al., 1988, J. Antibiotics 41: 1093 и патенте США U.S. 5039789 (см., напр., Cols. 30-34), которые включены в данное описание посредством ссылки. Дополнительные химические процедуры и методики, которые можно использовать непосредственно для делипидирования/деацилирования и реацелирования исходного липопептидного антибиотика амфомицинового ряда 10, описаны в Патенте США № 5629288 на открытие, включенное в данное описание посредством ссылки, выданный Lattrell et al.

По предпочтительному пути синтеза защищенное производное соединение Dab⁹ производное 14 делипидируют/деацелируют; в результате образуется защищенное макроциклическое ядро амфомицинового типа 19, представляющее собой основной полупродукт. Полупродукт 19 возможно обладает множеством различных описываемых здесь Dab⁹ заместителей. Полупродукт 19 далее приводят во взаимодействие с реакционной группой 22, в результате реакции образуется защищенное производное соединение Dab⁹ производное - соединение 28, из которого после снятия защиты образуется Dab⁹ производное - соединение 30. Данный предпочтительный путь синтеза обладает преимуществом, так как он не требует отдельной защиты β -аминогруппы макроциклической Dab⁹ и позволяет получить производные Dab⁹ 3 производные 30 меньшим количеством этапов.

Как правило, жирнокислотный компонент защищенного липопептидного антибиотика (или смеси антибиотиков) амфомицинового ряда 18 или защищенного производного Dab⁹ производного (или смеси производных) 14 можно отщепить при помощи фермента. Фермент может представлять собой, например, деградирующий фермент, такой как пептидаза, эстераза или тиолаза; специалистам в данной области известно множество подобных ферментов. Предпочтительным ферментом является деацилаза.

По типичному примеру реализации этап расщепления включает культивирование микроорганизмов, продуцирующих деацилазу в соответствующей культуральной среде и содержащих защищенные производные Dab⁹ производные (или смесь производных) 14, или защищенный антибиотик (или смесь антибиотиков) 18 с культуральной средой, содержащей деацилазу. Микроорганизмы, продуцирующие деацилазы, хорошо известны любому специалисту в данной области. По предпочтительному примеру реализации микроорганизмы *Actinoplanes utahensis* (NRRL #12052) продуцируют подходящую деацилазу.

Способы выращивания затравки, затравочные среды, культуральные среды и условия культивирования подобных ферментов также хорошо известны специалистам в данной области, стандартные методики для *Actinoplanes utahensis* (NRRL #12052) описаны в статьях и патентах Boeck et al., 1988, J. Antibiot. 41: 1085; Debono et al., 1988, J. Antibiotics 41: 1093; патент США № 4524135 (см., напр., Cols. 22-23) и патент США № 5039789 (см., напр., Col. 29, строки 9-63).

По одному примеру реализации соединения 14 и 18 делипидируют путем приведения их в контакт с культуральной средой, содержащей *Actinoplanes utahensis* (NRRL #12052) приблизительно на 4-16 ч при температуре около 29°C. Мониторинг реакции можно осуществлять хроматографией или другими традиционными способами, таким образом, периоды инкубации могут быть длиннее или короче, если это

необходимо. Дополнительные способы делипидации соединений 14 или 18 описаны в Debono et al., 1988, J. Antibiotics 41: 1093; патент США № 5039789 см., например, Cols. 29-34) и патент США № 5629288.

Схема (I) иллюстрирует синтез определенных Dab⁹ производных по изобретению, в которых заместитель R⁶ связывают с макроциклическим остатком Dab⁹ через амидный линкер; однако для специалистов в данной области очевидно, что производные Dab⁹ производные, содержащие другие связующие группы, можно синтезировать, используя рутинные модификации проиллюстрированных схем. Более того, в некоторых случаях заместитель R³ может содержать дополнительные функциональные группы, требующие защиты. Для специалистов в данной области очевидно, что природа защитной группы зависит, среди прочего, от природы функциональной группы, требующей защиты, и других защитных групп, содержащихся в молекуле. Руководящие указания можно найти выше, в руководстве Greene & Wuts, описанном выше.

Схема (I) иллюстрирует синтез определенных Dab⁹ производных по изобретению, в которых заместители R² и R²-L связывают с концевым атомом N через амидный линкер; однако для специалистов в данной области очевидно, что производные, содержащие другие связующие группы, можно синтезировать, используя рутинные модификации проиллюстрированных схем. Более того, в некоторых случаях заместители R² и R²-L могут содержать дополнительные функциональные группы, требующие защиты. Для специалистов в данной области очевидно, что природа защитной группы зависит, среди прочего, от природы функциональной группы, требующей защиты, и других защитных групп, содержащихся в молекуле. Руководящие указания можно найти выше, в руководстве Greene & Wuts, описанном выше.

Производные соединения по изобретению можно выделить и очистить стандартными способами, например жидкостной хроматографией высокого разрешения, противоточной экстракцией, центрифугированием, фильтрацией, осаждением, ионообменной хроматографией, гель-электрофорезом, аффинной хроматографией, флэш-хроматографией и т.д. Особые способы выделения соединений описаны ниже, в разделе Примеры. Любые исходные антибиотики, циклические соединения ядра, соединения-полупродукты или соединения, производные антибиотиков по изобретению, можно изолировать и очистить способами экстрактивной очистки, описанными в WO 02/055537, включенном в данную заявку посредством ссылок. Например, очистку способом ВЭЖХ можно произвести на оборудовании для перфузионной хроматографии BioCAD® Sprint™ Perfusion Chromatography® system с колонкой Waters Symmetry- Prep C18 или C8 (7pm, 19 × 150 мм), этот способ очистки используется в большинстве способов синтеза производных липопептидных антибиотиков согласно настоящему изобретению. Кроме того, анализ чистоты соединения можно провести на колонке Spherisorb® S3 (ODS2,2.0 × 100 мм) системы разделения Waters 2695 Separations system с фотодиодным детектором 996 (Waters, Milord, MA). Например, можно провести линейное градиентное элюирование с 40-80% ацетонитрила в воде Milli-Q® со скоростью 0,25 мл/мин (каждый элюент содержит 0,1% трифтормукусной кислоты) за 15 мин; температура колонки -40°C; полученные данные можно обрабатывать с применением программного обеспечения Millennium32TM Chromatography Manager V4 software (Waters, Milford, MA).

Для любого специалиста в данной области очевидно, что многие производные соединения по изобретению, так же, как и прочие описываемые соединения, возможно имеют различные таутомерные, конформационные, геометрические или оптические изомерные формы. На чертежах структурных формул, приведенных в тексте заявки и в формуле изобретения, показана только одна из возможных таутомерных, конформационных, геометрических или оптических изомерных форм, однако следует понимать, что изобретение охватывает все таутомерные, конформационные, геометрические или оптические изомерные формы соединений, обладающих одной или несколькими описанными возможностями, а также смеси различных изомеров.

Более того, несмотря на то, что конкретные оптические конфигурации хиральных центров для различных макроциклических ядер амфомицинового типа не определены, следует понимать, что структурные иллюстрации несовершенным образом описывают данные ядра и не ограничивают данного изобретения. Следует понимать, что макроциклические ядра липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда обладают конкретными оптическими конфигурациями - известны они, или не известны.

Кроме того, предполагают, что структурные формулы пептидных макроциклов, входящих в состав исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда, от которых образованы производные соединения, корректно отображают их структуры; однако в некоторых случаях данные, полученные позднее, могут указать на ошибки в структурных формулах. Предполагают, что структурные формулы являются несовершенным отображением структур различных соединений по изобретению и не ограничивают его. Следует понимать, что в производных соединениях по изобретению структуры пептидных макроциклов соответствуют структурам исходных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда, от которых образованы конкретные производные.

Особенности липопептидных производных

Липопептидные производные по изобретению обычно проявляют противомикробную активность по отношению к грамположительным бактериям, аналогичную активности, проявляемой традиционными липопептидными антибиотиками амфомицинового ряда, как показывают исследования *in vitro* и *in vivo*.

Более того, многие липопептидные производные по изобретению неожиданным образом проявляют улучшенное терапевтическое действие (например, пониженную токсичность, расширенный спектр воздействия, улучшенные фармакокинетические/фармакодинамические характеристики) по сравнению с традиционными липопептидными антибиотиками амфомицинового ряда, что указывает на особую пригодность аминоконцевых или Dab⁹ производных по изобретению для терапевтического применения (напр., при системном применении), или благоприятного режима дозирования при борьбе с инфекциями, вызванными, например, грамположительными бактериями (например, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp.).

Противомикробные липопептидные соединения по изобретению определяют как активные по результатам, например, скрининговых исследований *in vitro*, хорошо известным специалистам в данной области, таких как стандартные тестовые системы на ингибирование бактерий (NCCLS bacterial inhibition assays), или тесты по определению минимальной ингибирующей концентрации (minimum inhibitory concentration (MIC) tests). См., напр., документ Национального комитета по стандартам для клинических лабораторий «Нормы проведения исследований чувствительности к противомикробным препаратам», (National Committee on Clinical Laboratory Standards "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, "NCCLS Document M100-S5 Vol. 14, No. 16, December 1994) «Способы исследования чувствительности к противомикробным препаратам аэробных бактерий - методики разведения»; ("Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically-Third Edition, "Approved Standard M7-A3, National Committee for Clinical Standards, Villanova, PA ("Approved Standard M7-A3")). Противомикробные соединения определяются как активные, если MIC не превышает приблизительно 64 мкг/мл. По некоторым предпочтительным примерам реализации, величина MIC для некоторых соединений составляет менее 64, менее 32, менее 16, менее 4 мкг/мл для микроорганизмов, например бактерий (в частности, грамположительных бактерий). По некоторым примерам реализации противомикробные липопептидные соединения, проявляющие низкую токсичность или существенную противомикробную активность (напр., менее 4 мкг/мл или менее 16 мкг/мл) возможно являются предпочтительными для лечения или профилактики системных инфекций, в том числе вызываемых микроорганизмами, резистентными к антибиотикам. По другим примерам реализации противомикробные липопептидные производные по изобретению возможно предпочтительны для лечения или профилактики местных (например, кожных) инфекций. Специальные исследования противомикробной активности, относящиеся к конкретным путям введения в организм, проводимые *in vitro* и *in vivo*, описаны в примерах.

Одним из фармакокинетических параметров, характеризующим свойства липопептидных производных соединений по изобретению, является постантибиотический эффект (PAE) липопептидного производного. Например, бактериальную культуру, с первоначальным содержанием микроорганизмов в колониеобразующей единице от 10^6 до 10^7 колониеобразующих единиц на мл (CFU/мл), в течение определенного времени подвергали воздействию липопептидного производного определенной концентрации, при этом параллельная (контрольная) культура не подвергалась воздействию. По окончании обработки липопептидным производным, данное соединение удалили из культуры (например, путем разбавления 1:1000 в свежеприготовленной среде, не содержащей липопептидного производного), при этом культуру, не подвергавшуюся воздействию данного соединения, обработали таким же образом. Далее, культуры инкубировали и периодически осуществляли мониторинг роста бактериальной культуры. Следовательно, величину PAE можно определить в единицах времени (минутах или часах), за которое в культуре, обработанной липопептидным производным, количество CFU (колониеобразующих единиц) увеличивается на величину $1\log_{10}$ по сравнению с необработанной контрольной группой. Исходя из теоретических соображений, можно предположить, что липопептидное производное соединение, обладающее измеримым пост-антибиотическим эффектом (PAE), позволит иммунной системе организма-хозяина получить дополнительное время, необходимое для удаления бактерий, оставшихся после лечения антибиотиками и размножившимся после разложения, удаления или вывода антибиотика из циркуляторной системы путем фильтрования. Более длительный период PAE может повлиять на клинический эффект противомикробной терапии (т.е., возможно снижение дозы липопептидного производного для лечения инфекции, или уменьшение частоты введения дозы).

Другим способом измерения противомикробных характеристик липопептидных производных соединений по настоящему изобретению является построение "kill curves" - кривых, иллюстрирующих бактерицидную активность различных липопептидных производных против различных микроорганизмов. При проведении исследований с построением кривых "kill curves" микроорганизмы обычно подвергают воздействию тестируемого соединения в различных концентрациях (например, множеству кратных MIC (минимальных ингибирующих концентраций) для данного соединения). Микроорганизмы могут присутствовать в культуре, находящейся в фазе логарифмического роста, или в конкретной ткани (например, в легком) организма-хозяина в течение 24 ч до воздействия тестируемого соединения. В определенные моменты времени образцы каждой культуры или ткани анализируют, определяя величину титра микроорганизмов, который обычно калибруемого калибруют по относительно времени, необходимому необходимого для замедления роста или уничтожения бактерий соединением. Специалистам в области микробиологии известно, что соединение является бактерицидным, если соединение уничтожает 99,9% бак-

териальных клеток в течение 24 ч (см. напр., указания NCCLS guideline M26-A, Vol. 19 N#18).

Для оценки противомикробных характеристик липопептидных производных соединений по данному изобретению применяют различные модели исследований *in vivo*. Например, можно исследовать эффективность противомикробных соединений по настоящему изобретению путем измерения способности данного соединения защитить мышь от микробной инфекции, вызванной грамположительными бактериями или родственными микроорганизмами, включая *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, и *Enterococcus faecalis*. Мышей индивидуально инфицируют (напр., внутрибрюшинно (i.p.)) из бактериального посева дозой, как правило, превышающей однократную LD₅₀ (50% летальной дозы, например, 2-3 дозы LD₅₀). LD₅₀ - это бактериальная доза, убивающая 50% инфицированной популяции, например, мышей). В течение некоторого времени после инфицирования мыши получали индивидуальное лечение, состоящее во введении в организм (например, внутривенно) липопептидных производных соединений по настоящему изобретению. Затем в течение определенного времени (например, от нескольких дней до нескольких недель) проводили мониторинг, оценивая способность тестируемых липопептидных производных предотвратить развитие у мышей фатальной системной инфекции, или же способность предотвратить проявление других симптомов инфекции.

Для оценки эффективности противомикробных липопептидов по настоящему изобретению возможно применение других моделей исследования инфекций *in vivo*, включая следующие: (A) модель легочной инфекции (пневмонии) у мышей (или крыс), вызываемой бактериями, вводимыми интраназально (i.n.); (B) модель инфекции бедренной мышцы у мышей (или крыс), вызываемой бактериями, вводимыми внутримышечно (i.m.) у нормальных или нейтропенических (иммунокомпромиссных) мышей; и (C) комбинированная модель инфекции бедренной мышцы у мышей (i.m. инфицирование)/легочной (i.n.) инфекции. Как правило, определяют величину ED₅₀ (50% эффективная доза) для каждого липопептидного производного по изобретению. Термин ED₅₀ здесь обозначает величину эффективной дозы, (a) защищающей 50% инфицированных животных (напр., по моделям легочной инфекции и при внутрибрюшинном введении (i.p.)), или (b) обеспечивающей снижение логарифмического максимума через 24 ч после начала лечения (напр., по моделям для инфицированной бедренной мышцы и легочной ткани). По некоторым примерам реализации величины ED₅₀ варьируют в приблизительных интервалах от 0,1 до 50 мг/кг, или от 0,15 до 30 мг/кг, или от 0,2 до 15 мг/кг, или от 0,25 до 10 мг/кг.

Кроме того, для определения фармакокинетических и фармакодинамических параметров противомикробных соединений по настоящему изобретению возможно применение других стандартных моделей *in vivo*. Среди параметров, подлежащих измерению: период полувыведения соединений *in vivo*, скорость элиминации и клиренс, объем распределения и биодоступность. Например, соединения вводят однократной внутривенной i.v. или пероральной р.о. дозой мышам или крысам. В различных временных точках (от 1 мин до 72 ч) забирают кровь подопытных животных и методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (LC/MS), например, количественно определяют концентрацию липопептидных производных в плазме *ex vivo*. После количественного определения, по способам, известным специалистам в данной области, таким как одночастная модель моно-экспоненциального распада при равномерном распределении вещества (one compartment model of mono-exponential decay) и линейный регрессивный анализ, высчитывают фармакокинетические параметры (см., например, Fantin et al., *Antimicrob. Agents Chemotherap.* 35 : 1413.1991).

Составы и композиции

Фармацевтические композиции, содержащие производные липопептидных антибиотиков по изобретению, можно производить путем традиционного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, капсулирования; через процессы захвата и лиофилизации. Фармацевтические композиции составляют традиционными способами, применяя один или несколько физиологически приемлемых носителей, разбавителей, наполнителей или вспомогательных веществ, способствующих введению активных противомикробных липопептидных производных соединений в составы, которые можно использовать в фармацевтике. Единичное противомикробное липопептидное производное, несколько противомикробных липопептидных производных, или противомикробные липопептидные производные в комбинации с одним или несколькими промышленными или биологически активными агентами может входить в фармацевтический состав вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем, образуя промышленные и аптечные фармацевтические композиции, соответственно, по настоящему изобретению.

Фармацевтически приемлемые носители, разбавители или наполнители для терапевтического применения хорошо известны специалистам в области фармацевтики, они описаны здесь, например в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R.Gennaro, ed., 18th Edition, 1990) и в CRC Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients, CRC Press LLC (S. C. Smolinski, ed., 1992). По некоторым примерам реализации противомикробные липопептидные производные могут входить в состав вместе с фармацевтически или физиологически приемлемым носителем, разбавителем или наполнителем, растворимым в воде, который является водным/жидким, таким как вода или раствор маннитола (напр., приблизительно от 1 до приблизительно 20%), а также гидрофобным (например, масло или липид), или их комбинацией (например, водомасляные эмульсии). По некоторым примерам реализации любые упомянутые

фармацевтические составы могут быть стерильными.

Составы по настоящему изобретению, содержащие противомикробные липопептиды в количестве, достаточном для лечения или профилактики инфекции, в частности, например, пригодны для местного применения (напр., в виде кремов, мазей, кожных пластырей, глазных капель, ушных капель, шампуней) или введения в организм. Другие пути введения в организм включают без ограничения способы оральный, парентеральный, сублингвальный, вагинальный, ректальный, энтеральный, назальный, ингаляционный; состав могут содержать жидкости для промывания мочевого пузыря, суппозитории. Термин «парентеральный» здесь включает следующие инъекционные и инфузионные способы: подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интраабдоминальный, внутрибрюшинный, внутрисуставной, внутриглазной или ретробульбарный, внутриушной, интракальмальный, внутриполостной, итрапиальный, интраспинальный, внутрилегочный или транспульмонарный, интрасиновиальный и интрауретральный.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют так, чтобы содержащиеся в них противомикробные липопептиды при введении композиции в организм субъекта, обладали биодоступностью. Уровень концентрации липопептида в сыворотке и других тканях после введения в организм можно отслеживать различными способами - анализом бактериальным, тестовые системы с использованием хроматографическим хроматографии или анализом антител (например, ELISA). По некоторым примерам реализации описанные здесь противомикробные липопептидные производные входят в фармацевтические составы для местного применения на участке локализации мишени воздействия у субъекта, нуждающегося в лечении человека или животного. По другим примерам реализации противомикробные липопептидные производные входят в фармацевтические составы для парентерального введения в организм субъекта, нуждающегося в лечении (например, от инфекции, вызванной грамположительными бактериями) - человека или животного.

Как известно специалистам в данной области, выбор оптимального состава зависит от предполагаемого пути введения в организм. Например, по типичным примерам реализации противомикробные липопептидные производные по изобретению могут входить в состав растворов, гелей, мазей, кремов, супспензий, паст и т.д. для местного применения. По другому примеру реализации составы для системной терапии включают составы, вводимые в организм путем инъекции, например, подкожно, внутривенно, внутримышечно, интракальмально или интраперитонеально, а также предназначенные для трансдермального, трансмукозального, орального, интраназального или пульмонарного введения. По одному примеру реализации состав для системного введения является стерильным. По еще одному примеру реализации противомикробные липопептидные производные по настоящему изобретению входят в составы для инъекций в виде водных растворов, предпочтительно в виде физиологически совместимых или буферных растворов, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера, растворы маннитола или физиологический соляной буфер. По некоторым примерам реализации описанные здесь композиции могут содержать составообразующие агенты, например, супспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. Альтернативно, противомикробные липопептидные антибиотики могут входить в составы в твердом виде (напр, в виде порошка), их объединяют с приемлемым носителем (напр., стерильной бидистиллированной водой) перед употреблением. По примерам реализации, где предусмотрено трансмукозальное введение, в состав могут входить пенетранты, солюбизаторы или смягчающие вещества, способные проникать через соответствующие барьеры. Например, 1-додецилгексагидро-2Н-азепин-2-он (Azone®), олеиновая кислота, пропиленгликоль, ментол, диэтиленгликоль этоксигликоль моноэтиловый эфир (Transcutol®), полисорбат полиэтиленсорбитан монолаурат (Tween®-20) и препарат 7-хлор-1-метил-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он (Diazepam), изопропил миристат, и другие подобные пенетранты, солюбизаторы и смягчающие компоненты, хорошо известны специалистам в данной области, они могут входить в любые фармацевтические составы по настоящему изобретению.

По другим примерам реализации противомикробные липопептидные производные возможно входят в состав вместе с фармацевтически приемлемыми носителями в форме таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, эмульсий, супспензий и т.п., для перорального введения в организм пациента или субъекта, получающего лечение. По некоторым примерам реализации, изобретение предлагает твердые фармацевтические составы для перорального введения, такие как порошки, капсулы или таблетки, приемлемые наполнители, включая сахара (например, лактоза, сахароза, маннитол, сорбитол); составы, содержащие целлюлозу, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая карбоксиметилцеллюлоза, или поливинилпирролидон (PVP); гранулирующие агенты; или связующие агенты. Возможно добавление разлагающихся агентов, таких как поливинилпирролидон с попечными связями, агар, или альгиновая кислота (или ее соль, например, альгинат натрия). По желанию, твердые дозированные формы могут иметь сахарное или энтеральное покрытие, наносимое стандартными способами. По некоторым примерам реализации, изобретение предлагает жидкие препараты для перорального введения, такие как супспензии, эликсиры или растворы, приемлемые носители, наполнители или разбавители, включая воду, гликоли, масла, спирты, или их комбинации. Кроме того, в состав можно

добавлять ароматизаторы, консерванты, агенты, повышающие вязкость, гигроскопические вещества, подкрашивающие агенты и т.п. По некоторым примерам реализации, изобретение предлагает составы для буккального введения в форме, например, таблеток или леденцов, изготовленных традиционными способами, описанными здесь и известными специалистам в данной области.

По некоторым примерам реализации, изобретение предлагает вводить соединения по настоящему изобретению в составы для ингаляционного введения, изготовленные в удобных формах, таких как капли для интраназального введения, или аэрозольные спреи в упаковках под давлением, или составы, вводимые при помощи распылителей, содержащие приемлемый газ-вытеснитель (например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, двуокись углерода или другой приемлемый газ). По некоторым примерам реализации капли или аэрозольные составы являются стерильными. В случае аэрозоля, упакованного под давлением, дозирующее устройство может содержать кран, обеспечивающий введение точного количества препарата. Капсулы и контейнеры, изготовленные, например, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе, возможно состоят из порошкообразной смеси соединения и приемлемой порошкообразной основы, например, лактозы или крахмала.

По другим примерам реализации противомикробные липопептидные производные входят в составы, вводимые ректально или вагинально, например, в виде суппозиториев или задерживающих(ся) клизм, содержащих, например, традиционные основы для изготовления суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

Кроме описанных выше фармацевтических составов противомикробные липопептидные производные могут также содержать препараты, изготовленные в виде депо. Например, противомикробные липопептидные производные по настоящему изобретению изготавливают в виде препаратов, медленно поступающих в организм, что обеспечивает длительное воздействие. Подобные препараты длительного действия вводят в организм путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. По некоторым примерам реализации соединения входят в состав препарата вместе с приемлемым полимером (включая (поли)лактиды, (поли)гликолиды, поли(капролактоны), и их смеси), гидрофобным материалом, (включая физиологически приемлемое масло, возможно в виде эмульсии), ионообменной смолой или в виде труднорастворимых производных (напр., в виде труднорастворимой соли).

В качестве альтернативы возможно применение других фармацевтических систем доставки препарата. По некоторым примерам реализации соединения входят в состав препаратов, где в качестве носителей применяют липосомы или эмульсии. Возможно применение некоторых органических растворителей, таких как DMSO (диметилсульфоксид), Кроме того, доставку противомикробных липопептидных производных осуществляют при помощи систем с замедленным высвобождением, таких как полупроницаемые матрицы из твердых или полутвердых полимеров (например, из термопаст), содержащих терапевтический агент. Капсулы, содержащие препараты замедленного высвобождения, в зависимости от химической природы могут высвобождать соединения в течение нескольких дней, недель или периода продолжительностью до 100 дней.

Поскольку некоторые карбоксильные группы противомикробных липопептидных производных по изобретению являются кислотными группами, а также заместители R^2 , R^3 , R^4 и связующие группы - L могут включать кислотные или основные заместители, противомикробные липопептидные производные возможно входят в составы вышеописанных препаратов в виде свободных кислот или свободных оснований. Или в виде фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемыми считают соли, в значительной степени сохраняющие противомикробную активность свободной кислоты или свободного основания, приготовленные взаимодействием с основанием или кислотой, соответственно. Подходящие для этих задач кислоты и основания хорошо известны специалистам в данной области. Для фармацевтических солей характерна более высокая растворимость в воде и других протонных растворителях, чем для соответствующей свободной основной или кислотной формы.

Возможно введение липопептидных производных в организм субъекта в виде отдельной единичной дозы (напр., в виде таблетки, капсулы, инъекции или геля), или же возможно введение препарата в виде множественных единиц дозирования (напр., в аэрозольной форме или в виде состава для инъекций). Например, противомикробные липопептидные препараты стерилизуют и упаковывают в одноразовые, пластиковые ламинированные пакеты или пластиковые тубы, размеры которых подобраны для удобного ежедневного дозированного расходования. По одному примеру контейнер возможно обладает объемом, пригодным для расходования противомикробного липопептидного препарата (например, капля, гель или форма для инъекций) в количестве 0,5 мл на субъекта, или на ограниченную целевую поверхность на (или в) теле субъекта, для лечения или профилактики инфекции. Область применения препарата, например, может находиться непосредственно в очаге кожной инфекции (например, при некротизирующем фасците или другой осложненной кожной инфекции), причем площадь области применения зависит от площади поражения инфекцией.

Предложены различные формы противомикробных липопептидных составов; формы зависят от веса и объема, а также количества различных фармацевтически приемлемых наполнителей в препарате. Например, препараты, в состав которых входят липопептидные композиции, предложены в различных

лекарственных формах: твердое вещество, полутвердое вещество, жидкость, лосьон, крем, мазь, связующее вещество, паста, гель или аэрозоль. По предпочтительному примеру реализации липопептидный состав представляет собой жидкость или гель. Фармацевтически приемлемые наполнители, пригодные для применения в препаратах, содержащих описанные здесь фармацевтические композиции, возможно, включают, например, агент, повышающий вязкость препарата, буфер, растворитель, гигроскопическое вещество, консервант, хелатообразующий агент (например, EDTA или EGTA), маслянистое соединение, смягчающее вещество, антиоксидант, адьювант и т.п. Стандартные буферные агенты, приемлемые для применения вместе с противомикробными липопептидными производными или их композициями по настоящему изобретению, включают соединения монокарбоксилаты и дикарбоксилаты (такие как ацетат, фумарат, лактат, малонат, сукцинат или тартрат). Стандартные консерванты включают бензойную кислоту, бензиловый спирт, феноксиэтанол, метилпарабен, пропилпарабен и т.п. Функции каждого отдельного наполнителя в контексте настоящего изобретения не являются взаимоисключающими. Например, применение глицерина возможно как в качестве растворителя, так и в качестве гигроскопического вещества, а также в качестве агента, повышающего вязкость препарата.

Производственное и терапевтическое применение

Противомикробные липопептидные производные по настоящему изобретению можно применять для решения задач замедления роста или уничтожения микроорганизмов (напр., грамположительных бактерий). Например, возможно применение противомикробных липопептидных производных в качестве дезинфектантов или консервантов для различных материалов, в том числе пищевых продуктов, косметики, медикаментов и других веществ, содержащих нутриенты. Кроме того, возможно применение противомикробных липопептидных производных для лечения или профилактики болезней, относящихся к микробным инфекциям, связанных с микробными инфекциями или вызываемых микробными инфекциями у субъекта - человека, растения или животного, предпочтительно у человека (в том числе у иммунокомпетентных и иммунокомпетентных субъектов). Например, противомикробные липопептидные производные по настоящему изобретению полезны для улучшения, лечения или профилактики различных клинических состояний, таких как осложненные инфекции кожи и кожной структуры (напр., некротизирующий фасцит), хирургические раневые инфекции, интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит, внутрибольничные инфекции, коллективные инфекции (приобретаемые при повседневном общении) (напр., пневмония), инфекционный эндокардит и т.п.

По некоторым примерам реализации активные противомикробные соединения по настоящему изобретению проявляют активность по отношению к грамположительным бактериям, таким как *Streptococci* (в том числе *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Viridans Streptococci*), *Staphylococci* (в том числе *S. aureus*, *S. epidermidis*, коагулаза-негативные *Staphylococci*), и *Enterococci* (в том числе *E. faecalis*, *E. faecium*), а также устойчивые к антибиотикам микроорганизмы, такие как метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), ванкомицин-резистентные *Enterococci* (VRE), ванкомицин-промежуточный *S. aureus* (VISA), пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), пенициллин-промежуточный *S. pneumoniae* (PISP), а также микроорганизмы, устойчивые по отношению ко многим лекарственным средствам (MDR). Некоторые другие характерные грамположительные микроорганизмы, по отношению к которым соединения по настоящему изобретению проявляют противомикробную активность, включают *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., дифтероиды, *Listeria* spp., и т.п.

При промышленном применении в качестве дезинфицирующего или консервирующего вещества возможно добавление противомикробных липопептидных производных к желательной композиции либо по отдельности, либо в виде смеси одинаковых или различных противомикробных липопептидных производных, либо в комбинации с другими противомикробными агентами (напр., с противогрибковыми, противовирусными и противомикробными агентами). Противомикробные липопептидные производные производят либо в виде соединений *per se*, либо в комбинации, в качестве примеси или в смеси с различными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или носителями, описанными здесь.

При терапевтическом применении для лечения или профилактики микробных инфекций или связанных с ними заболеваний, возможно введение или наружное применение противомикробных липопептидных производных по настоящему изобретению либо поодиночке, либо по несколько (напр., по два и более) одинаковых или различных противомикробных липопептидных производных в комбинации с другими противомикробными агентами, или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами. Противомикробное липопептидное производное вводят в организм или применяют наружно либо в чистом виде, либо в виде фармацевтической композиции. Состав конкретной фармацевтической композиции зависит от желательного способа введения в организм, выбранного из описанных здесь; это очевидно для специалиста в данной области.

Терапевтическая эффективность противомикробных липопептидных производных или их композиции по настоящему изобретению основана на успешном клиническом результате и не означает 100% уничтожения микроорганизмов, вызвавших инфекцию или ассоциированных с данной инфекцией. Достаточно достижения уровня противомикробного воздействия, например, в очаге инфекции, обеспечивающего выживание организма хозяина, разрешения инфекции или подавления возбудителя заболевания.

ния. При максимальной эффективности защитных ресурсов организма хозяина, например, организма, здорового в остальных отношениях, минимальный противомикробный эффект, возможно, оказывается достаточным. Например, снижение нагрузки на организм даже на одну единицу величины в логарифмической шкале (фактор - 10) может позволить собственным защитным силам организма хозяина контролировать инфекцию. По некоторым примерам реализации успех клинической терапии зависит более от усиления быстрого (кратковременного) бактерицидного эффекта, чем от эффекта длительного, поскольку быстрый эффект позволяет выиграть время, необходимое для активизации защитных механизмов организма-хозяина. Это желательно, например, в случае возникновения острых инфекций, представляющих угрозу для жизни (напр., при некротизирующем фасците), или серьезных хронических инфекций (напр., при инфекционном эндокардите).

Возможно применение противомикробных липопептидных производных по настоящему изобретению или их композиций в количестве, эффективном для достижения поставленной цели, которое зависит от конкретных показаний и способа применения. Например, при применении в качестве в качестве дезинфицирующего или консервирующего вещества, определенное количество противомикробного липопептидного производного или композиции производных, достаточное для достижения противомикробного эффекта, добавляют к веществу, которое подлежит дезинфекции или консервации. Термин «количество, достаточное для достижения противомикробного эффекта» обозначает количество противомикробного липопептидного производного или композиции производных по настоящему изобретению, замедляющее рост численности микробов-мишеней, или убивающее их. Конкретное количество соединения зависит от природы микробы-мишени и способа применения; при применении в качестве дезинфицирующих или консервирующих веществ противомикробные липопептидные производные или их композиции обычно добавляют к материалу (или наносят на материал), подлежащий дезинфекции или консервации, в относительно малом количестве. Обычно противомикробные липопептидные производные составляют менее 5 вес.% дезинфицирующего раствора или материала, подлежащего дезинфекции, предпочтительно менее 1 вес.% приблизительно; более предпочтительно менее 0,1 вес.% приблизительно. Специалисты в данной области определят количество конкретного противомикробного липопептидного производного, достаточное для достижения противомикробного эффекта, для конкретного применения или по показаниям, без дополнительных экспериментов, воспользовавшись, например, описанными здесь исследованиями *in vivo* или *in vitro*.

Следует понимать, что используемые здесь термины «замедлять» и «уничтожать» относятся к введению желательной композиции или соединения в количестве или на время, достаточное для снижения, ингибирования, ослабления, предотвращения, уничтожения, ликвидации или изменения по меньшей мере одного аспекта или маркера характерного признака, отражающего роста или выживания микробной популяции или выживания в статистически значимой степени (т.е., к противомикробной эффективности). Замедление роста или выживания микробной популяции или выживание можно определить, например, измерением количества колониеобразующих единиц, образующих бактериальную колонию (CFUs) до воздействия противомикробного липопептидного производного (или производных) по сравнению с количеством колониеобразующих единиц (CFU) после воздействия противомикробного липопептидного производного (производных) (*in vivo* или *in vitro*).

При применении для лечения или профилактики микробных инфекций противомикробные липопептидные производные по изобретению и их композиции вводят в организм или применяют наружно в терапевтически эффективном количестве. Здесь термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество, эффективное для облегчения симптомов, или облегчения течения, лечения или профилактики микробных инфекций. Определить терапевтически эффективное количество так, как описано здесь, способен любой специалист в данной области. Так же, как для дезинфектантов и консервантов, терапевтически эффективную дозу для местного применения при лечении и для профилактики микробных инфекций можно определить при помощи представленных здесь исследований *in vivo* или *in vitro*. Возможно применение для лечения инфекции, наблюдаемой визуально и не наблюдаемой визуально. Следует понимать, что используемые здесь термины «лечение», «профилактика» и «облегчение» относятся к введению желательной композиции или соединения в количестве или на время, достаточное для лечения, ингибирования, ослабления, облегчения, снижения, предотвращения или изменения по меньшей мере одного аспекта или характерной черты заболевания в статистически значимой степени (т.е., к терапевтической эффективности).

Композиции и способы лечения по данному изобретению являются терапевтически эффективными для лечения и профилактики осложненных или не осложненных инфекциях кожи и кожной структуры. Характерные осложненные и не осложненные кожные инфекции включают импетиго, фолликулит, фурункулез (фурункул или кожный нарыв), эктиму, рожистое воспаление, целлюлит, острую паронихию, панариций, некротизирующий фасцит, стафилококковая инфекция с синдромом «ошпаренной кожи», воспаление лимфатических узлов, перегородочный (preseptal) целлюлит, или периорбитальное воспаление рыхлой клетчатки. Описанные здесь липопептидные составы предназначены для местного применения в виде крема, лосьона, мази или геля (или любая любая из этих форм, нанесенная нанесенной на перевязочный материал) в пораженных местах, или в виде раствора, эмульсии, суспензии для инъекций.

Липопептидные составы можно принимать по нескольку раз в день, один раз в день, или реже (например, один раз в неделю или реже); лечение продолжается до тех пор, пока не исчезнет поражение, или для профилактики рецидивов заболевания. В качестве альтернативы возможно введение липопептидных композиций в состав препаратов для перорального или системного введения в организм для лечения или профилактики осложненных инфекций кожи и кожной структуры. По некоторым примерам реализации соединения-антибиотики и их композиции предложены для применения по способам лечения и профилактики микробных инфекций, например осложненных инфекций кожи и кожной структуры; способ заключается во введении в организм субъекта, нуждающегося в лечении соединения-антибиотика или их композиции в количестве, эффективном для лечения и профилактики осложненных инфекций кожи и кожной структуры.

Композиции и способы по настоящему изобретению эффективны для лечения или профилактики осложненных интраабдоминальных (внутрибрюшинных) инфекций. Следует упомянуть, что осложненные интраабдоминальные инфекции являются проблемой в клинической практике и отвлекают значительные больничные ресурсы в отделениях скорой помощи, процедурных службах, операционных, лабораториях, отделениях антибиотической терапии и требуют внутрибольничной терапии различной интенсивности. Исход заболевания зависит от быстроты диагностики и соответствующего вмешательства, от регулярности и эффективности антиинфекционной терапии. Послеоперационные (внутрибольничные) инфекции обычно вызывает стойкая микрофлора, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, *enterococci*, и *Candida spp*. При лечении этих инфекций рекомендуют схемы комплексного лекарственного лечения; адекватная эмпирическая терапия важна для снижения смертности. Однако эти инфекции остаются важным объектом клинических исследований. По некоторым примерам реализации предложены липопептидные антибиотики и их композиции по настоящему изобретению, применяемые для лечения или профилактики микробных инфекций, в том числе интраабдоминальных инфекций, например, вызванных *Staphylococcus aureus* или связанных с ним.

Композиции и способы применения по настоящему изобретению эффективны для лечения или профилактики осложненных инфекций мочевыводящих путей или для лечения пиелонефрита. Следует упомянуть, что осложненные инфекции мочевыводящих путей (cUTI) определяют как клинический синдром у мужчин и женщин, характеризующийся развитием системных и местных синдромов, таких как лихорадочное состояние, озноб, недомогание, боли в боку и спине, состояния, обусловленные наличием функциональной или анатомической аномалии мочевыводящих путей или присутствием катетера. Пиелонефрит определяют как системную, восходящую инфекцию мочевыводящих путей, клинически проявляющуюся в виде таких симптомов, как лихорадочное состояние, озноб, боли в боку, тошнота или рвота; данная инфекция часто связана с бактериемией и вызвана патогенными бактериями, аналогичными бактериям, выделенным из мочи. Во многих случаях cUTI и пиелонефрит вызывают патогенные бактерии *Enterobacteriaceae*, и другие этиологические агенты, в том числе *Enterococci spp*. и *Pseudomonas spp*. По некоторым примерам реализации, для применения по способу лечения и профилактики микробной инфекции, например, осложненной инфекции мочевыводящих путей или пиелонефрита, предложены липопептидные антибиотики и их композиции по настоящему изобретению.

Термин «осложненная» инфекция здесь относится к болезненному состоянию, при котором на патологический процесс накладываются симптомы, изменяющие к худшему течение инфекции; термин «осложненное» относится не к самой сущности заболевания или инфекции, хотя осложнение может быть вызвано заболеванием или инфекцией, или независимыми причинами.

Другим примером терапевтической ценности композиций и способов их применения по настоящему изобретению является лечение внутрибольничных инфекций. Например, инфекция, вызванная *S. aureus* возможно приводит к появлению импетигинозных поражений и инфицированных ран; с данной инфекцией возможно связано увеличение случаев инфицирования после хирургических операций на сердце, гемодиализа, ортопедических операций и нейтропении, как вызванной заболеванием, так и ятrogenной. Наличие носителя назального и экстраназального *Staphylococci spp* может привести к внутрибольничной вспышке того же стафилококкового штамма, который обнаруживаются в носовых ходах (или вне носовых ходов) у пациента или сотрудника больницы. Уничтожению назальных колоний уделяют большое внимание однако, в общем, результаты остаются неудовлетворительными. Применение противомикробных препаратов местного воздействия, таких как бацилларин, тетрациклин и хлоргексидин приводит к подавлению назальной колонизации, а не к ее уничтожению. По некоторым примерам реализации соединения-антибиотики и их композиции предложены для применения по способу лечения и профилактики внутрибольничных инфекций (напр., внутрибольничной пневмонии), коллективной пневмонии (т.е. вызванная микроорганизмами, регулярно обнаруживаемыми вне больничной среды, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Mycoplasma* и передающаяся при повседневных контактах), инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к лекарственному воздействию (такими как VRE и MRSA), эндокардита (острого или подострого), и т.п.

Первоначальную оценку терапевтически эффективной дозы для системного введения можно провести, исходя из данных исследований *in vitro* и *in vivo*. Например, дозу для животных моделей можно оценить, определив интервал концентраций циркулирующих противомикробных производных, вклю-

чающий минимальную ингибирующую концентрацию (MIC), определенную по клеточной культуре. Исходные дозировки можно также оценить, исходя из данных исследований *in vivo*, напр., на животных моделях, по методикам, известным специалистам в данной области. Любой специалист легко определит дозу, вводимую человеку, исходя из данных, полученных на животных моделях. В качестве альтернативы, исходные дозы рассчитывают по вводимым дозам изученных липопептидных антибиотиков амфомицинового ряда (напр., амфомицина, аспартоцина, кристалломицина, антибиотика A1437, фриулимицина, глумамицина, сушимицина и заомицина путем сравнения величины MIC конкретного противомикробного липопептидного производного с величиной MIC известного противомикробного агента, соответственно скорректировав исходные дозы. Оптимальное дозирование можно рассчитать по величинам исходных доз по общепринятым методикам оптимизации.

Размер дозы и интервалов дозирования корректируют индивидуально для обеспечения концентрации противомикробных липопептидных производных в плазме на уровне, достаточном для достижения терапевтического эффекта. Обычно, дозы, водимые пациенту инъекцией, варьируют приблизительно от 0,1 до 200 мг/кг/день, предпочтительно в приблизительном интервале от 1,5 до 15 мг/кг/день. По некоторым способам реализации, терапевтически эффективных уровней концентраций липопептидных производных в сыворотке достигают введением однократной дозы ежедневно, или введением нескольких доз ежедневно в течение определенного периода времени. По другим способам реализации, терапевтически эффективных уровней концентраций липопептидных производных в сыворотке достигают также при другом режиме дозирования - более редком введении доз, например по режиму один раз в два дня, два раза в неделю, один раз в неделю или с более продолжительными интервалами дозирования, или в любой комбинации режимов дозирования. Например, комбинированный режим введения препарата можно использовать для достижения терапевтически эффективных доз; за многократным введением в течение одного дня или нескольких дней следует период, когда дозу вводят реже, например, один раз в два дня, два раза в неделю или один раз в неделю, или реже.

При местном применении или селективном накоплении эффективные местные концентрации противомикробных липопептидных производных могут быть не связанными с концентрациями в плазме. Специалист в данной области может оптимизировать терапевтически эффективное местное дозирование без проведения ненужных экспериментов. Количество вводимых противомикробных липопептидных производных зависит, среди прочего, от субъекта, получающего лечение, веса субъекта, тяжести заболевания, способа введения и определяется лечащим врачом.

Возможно периодическое повторение курса противомикробной терапии, когда инфекция выявлена, или даже в случае, когда инфекция не выявлена. Возможна терапия при помощи одного препарата или в комбинации с другими препаратами, такими как, например, другие антибиотики или противомикробные средства, или другое противомикробное липопептидное производное соединение по настоящему изобретению.

Предпочтительно, чтобы терапевтически эффективная доза описанных противомикробных липопептидных производных приносила терапевтическую пользу без существенной интоксикации. Токсичность противомикробных липопептидных производных определяют при помощи стандартных фармацевтических методик в клеточных культурах или на подопытных животных; напр., рассчитывают LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) или LD₁₀₀ (доза, летальная для 100% популяции). Другой мерой токсичности является максимально переносимая доза (MTD), определяемая как уровень, не сопровождающийся смертностью или интоксикацией, представляющей угрозу для жизни. Соотношение доз, вызывающих токсический и терапевтический эффект, представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительны противомикробные липопептидные соединения, обладающие высокими терапевтическими индексами. Данные, полученные из исследований клеточных культур и в экспериментах над животными можно использовать для определения интервала доз, не токсичных для субъекта-человека. Дозы описанных здесь липопептидных производных предпочтительно попадают в интервал циркулирующих концентраций, включающий эффективную дозу малой токсичности (или нетоксичную). Доза может варьировать в данном интервале, зависит от применяемой лекарственной формы и способа введения в организм. Точный состав препарата, способ введения в организм и дозировку подбирает индивидуально лечащий врач с учетом состояния пациента или необходимости лечения (см., например, Fingl et al., 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, глава 1).

Например, исследования острой токсичности липопептидных антибиотиков по изобретению для определения MTD можно проводить на животной модели, например на мышах линии Swiss CD1. По некоторым примерам реализации токсичность конкретного соединения испытывают на животных, возраста 5-6 недель на начало эксперимента и вес 22-26 г. Липопептиды вводят внутривенно, например, в каудальную хвостовую вену; уровень доз варьирует в приблизительном интервале от 50 до 500 мг/кг, или в приблизительном интервале от 75 до 250 мг/кг, или в приблизительном интервале от 100 до 200 мг/кг, либо доза не превышает 100 мг/кг. Осуществляют наблюдение за животными сразу после введения дозы; через 1-2 ч после введения дозы; через 5-8 ч после введения дозы и далее один раз в день. Наблюдения отмечают уровень активности мышей, а также побочные физические эффекты, произведенные введенной дозой. Регистрируют вес животного с нулевого дня (непосредственно перед введением дозы) по 7-й день.

Наблюдаемые МТД для амфомицина и аспартоцина составили приблизительно 100 мг/кг. Таким образом, липопептидное производное с МТД большей, чем МТД амфомицина или аспартоцина (т.е. субъект способен перенести большее количество соединения до появления явных и неявных побочных эффектов), следует считать менее токсичным, чем амфомицин или аспартоцин. По некоторым примерам реализации токсичность (МТД) липопептидного соединения по настоящему изобретению находится на уровне ниже 100 мг/кг; по другим примерам реализации МТД соединений находится на уровне ниже 200 мг/кг. Например, некоторые производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению не обладают острой токсичностью (МТД) вне интервала 200-400 мкг/кг (i.v.) (напр., соединения 4, 199, 278 и 280). По некоторым другим примерам реализации липопептидные соединения по настоящему изобретению обладают токсичностью (МТД) в интервале приблизительно от 50 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг (i.v.) (напр., соединения 3, 85, 108 и 119).

Все патенты США, публикации патентных заявок США, патентные заявки США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, на которые ссылаются в данной спецификации, и/или перечисленные в Справочном списке, включены в данное описание во всей своей полноте. В описании изобретения следующие примеры предоставлены в качестве иллюстрации, и не ограничивают данного изобретения.

Примеры

Список поставщиков исходных материалов и реагентов, применявшихся по способам синтеза, описанного здесь, включает Sigma Aldrich (и Fluka) (Oakville, Ontario), Advanced Chemtech (Louisville, Kentucky), Bachem (Torrance, California), Lancaster (Windham, New Hampshire), Chem-Impex International (Wooddale, Illinois) и Acros (Morris Plains, New Jersey).

Пример 1. Получение активированной кислоты

Как известно специалистам в данной области, по следующей или подобной реакции можно активировать любые карбоновые кислоты. Для примера, не ограничивающего настоящего изобретения, описано получение активированного сукцинимидного сложного эфира пентадекановой кислоты. Пентадекановую кислоту (1,07 г, 4,4 ммоль) растворили в 22 мл безводного диметилформамида (ДМФ). Добавили гидроксисукцинимид (0,52 г, 4,5 ммоль). К реакционной смеси добавили двумя равными порциями с промежутком в 10 мин дициклогексилкарбодиимид (1,07 г, 5,2 ммоль), после чего перемешивали смесь в течение 20 мин при температуре около 4°C. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали не меньше 6 ч. Образовавшийся неочищенный продукт сконцентрировали под вакуумом; затем очистили растворением в изопропаноле с последующей кристаллизацией при помощи гексана. В результате получили относительно чистый сукцинимид-1-иловый эфир пентадекановой кислоты (1,32 г, 3,9 ммоль). Как отмечено выше и описано здесь, для выработки активированного сукцинимидного сложного эфира можно использовать многие различные карбоновые кислоты, такие как C₁₀-C₂₅ жирные кислоты.

Пример 2. C₁₅-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (2,0 г, 1,5 ммоль, 79% чистоты) растворили в 10 мл H₂O, затем разбавили 100 мл ДМФ. 1М раствор бикарбоната натрия (7,5 мл) медленно добавили к смеси, затем охладили на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор соединения сукцинимид-1-илового эфира пентадекановой кислоты (1,32 г, 3,9 ммоль) по примеру 1 в 15 мл ДМФ медленно добавили к реакционной смеси, не снимая ее со льда, затем оставили реакционную смесь для перемешивания в течение по меньшей мере 8 ч при комнатной температуре. Пиперидин (20 мл, 20% по объему) добавили к реакционной смеси и перемешивали дополнительно в течение 1 ч. Твердый осадок отфильтровали, нерастворимые соединения промыли дополнительным объемом (15 мл) ДМФ, затем фильтрат сконцентрировали под вакуумом до суха. При помощи флэш-хроматографии с использованием градиентной системы метанол в этилацетате (от 40% до чистого метанола, приращениями по 20%) получили указанное в названии соединение (1,34 г, выход 67%): чистота - 75%, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₇N₁₃O₂₀ (M) 1320, обнаружено 1320. Возможна очистка методом ВЭЖХ (градиент, 5% водный раствор ацетонитрила с 0,1% трифторуксусной кислотой до 95% ацетонитрилом, за 30 мин).

Пример 3. C₁₅-амфомицин-9-Gly

Приготовили суспензию соединения C₁₅-амфомицин (52 мг, 0,039 ммоль) по примеру 2 в 2,5 мл ДМФ, затем добавили 197 мкл 1М бикарбоната натрия (в воде, 0,20 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор N-трет-бутоксикарбонилглицина (1,5 экв., полученного тем же способом, что и сукцинимид-1-иловый эфир пентадекановой кислоты по примеру 1) в 0,5 мл ДМФ медленно добавили к реакционной смеси, не снимая ее со льда, затем оставили реакционную смесь для перемешивания в течение по меньшей мере 8 ч при комнатной температуре. Затем при концентрировании под вакуумом удалили защитную группу воздействием 3 мл 4М HCl в диоксане в течение 30 мин при стандартных условиях, затем растворитель испарили под вакуумом, в результате получили указанное в названии соединение. Указанное в названии соединение очистили методом HPLC (градиент, 25% водный раствор ацетонитрила с 0,1% трифторуксусной кислотой с 95% ацетонитрилом, более 30 мин), затем высушили лиофильным способом (34 мг, выход 63%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂H₁₀₀N₁₄O₂₁ (M) 1378, обнаружено 1377.

Пример 4. C₁₅-амфомицин-9-Gly-Lys

Приготовили суспензию соединения C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 в 2 мл ДМФ, затем добавили 115 мкл 1 М бикарбоната натрия (в воде, 0,12 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизинил)глицина (1,5 экв, полученного тем же способом, что и сукцинимид-1-иловый эфир пентадекановой кислоты по примеру 1) в 0,5 мл ДМФ медленно добавили к реакционной смеси, не снимая ее со льда, затем оставили реакционную смесь для перемешивания в течение по меньшей мере 12 ч при комнатной температуре. Добавили пиперидин (0,4 мл, 20 об.%) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, затем сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт перемешивали с 2 мл 4М HCl в диоксане еще в течение часа, затем сконцентрировали под вакуумом и получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25% водный раствор ацетонитрила с 0,1% трифторуксусной кислотой с 95% ацетонитрилом, более 30 мин), затем высушили лиофильным способом (14 мг, выход 41%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₂N₁₆O₂₂ (M) 1506, обнаружено 1505.

Пример 5. C₁₅-амфомицин-9-Leu

Приготовили суспензию соединения C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 в 2 мл ДМФ, затем добавили 114 мкл 1М бикарбоната натрия (в воде, 0,11 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лейцина (1,5 экв., полученного тем же способом, что и сукцинимид-1-иловый эфир пентадекановой кислоты по примеру 1) в 0,5 мл ДМФ медленно добавили к реакционной смеси, не снимая ее со льда, затем оставили реакционную смесь для перемешивания в течение по меньшей мере 12 ч при комнатной температуре. Добавили пиперидин (400 мл, 20 об.%) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч дополнительно, затем выпарили под вакуумом; получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25% водный раствор ацетонитрила с 0,1% трифторуксусной кислотой с 95% ацетонитрилом, за 30 мин), затем высушили лиофильным способом (5 мг, выход 15%): 74% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₈N₁₄O₂₁ (M) 1434, обнаружено 1433.

Пример 6. C₁₀-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и декановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (9 мг, выход 48%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₅H₈₇N₁₃O₂₀ (M) 1250, обнаружено 1249.

Пример 7. C₁₁-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и ундиновая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (2 мг, выход 10%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₆H₈₉N₁₃O₂₀ (M) 1264, обнаружено 1263.

Пример 8. C₁₁-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и додекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (3 мг, выход 15%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₇H₉₁N₁₃O₂₀ (M) 1278, обнаружено 1277.

Пример 9. C₁₃-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и тридекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (8 мг, выход 41%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₈H₉₃N₁₃O₂₀ (M) 1292, обнаружено 1291.

Пример 10. C₁₄-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и тетрадекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (7 мг, выход 35%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₉H₉₅N₁₃O₂₀ (M) 1306, обнаружено 1305.

Пример 11. C₁₆-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и гексадекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофильным способом (11 мг, выход 54%): 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₉N₁₃O₂₀ (M) 1335, обнаружено 1334.

Пример 12. C₁₇-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и гептадекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушили лиофильным способом (10 мг, выход 49%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂H₁₀₁N₁₃O₂₀ (M) 1349, обнаружено 1348.

Пример 13. C₁₈-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (20 мг, 0,015 ммоль) и октадекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 24%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₃N₁₃O₂₀ (M) 1363, обнаружено 1362.

Пример 14. Олеоил-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (18,5 мг, 0,014 ммоль) и октадек-9-енойная кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 63%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₁N₁₃O₂₀ (M) 1361, обнаружено 1360.

Пример 15. CH₃-(CH₂)₁₁-O-п-Ph-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) и 4-додецилоксибензойная кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (5 мг, выход 16%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₉₇N₁₃O₂₁ (M) 1385, обнаружено 1384.

Пример 16. CH₃-(CH₂)₁₅-O-п-Ph-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) и пара-гексадеканоксобензойная кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (4 мг, выход 12%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₀₅N₁₃O₂₁ (M) 1441, обнаружено 1440.

Пример 17. HO-(CH₂)₁₅-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,023 ммоль) и 16-гидроксигексадекановая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 26%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₉N₁₃O₂₁ (M) 1351, обнаружено 1351.

Пример 18. CH₃-(CH₂)₉-O-п-Ph-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,023 ммоль) и пара-деканоксобензойная кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (8 мг, выход 26%): 69% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂H₉₃N₁₃O₂₁ (M) 1356, обнаружено 1355.

Пример 19. CH₃-(CH₂)₇-O-п-Ph-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,023 ммоль) и пара-октилоксибензойная кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (8 мг, 27% выхода): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₈₉N₁₃O₂₁ (M) 1328, обнаружено 1327.

Пример 20. CH₃-(CH₂)₁₁-NH-сукциниламфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,023 ммоль) и N-додецилсукциниловая кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (8 мг, выход 26%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 21. CH₁₂-п-Ph-гидразинобензойная кислота-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,023 ммоль) и 4-(N'-тридеканоилгидразино)бензойная кислота, при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (4 мг, выход 12%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₉₉N₁₅O₂₁ (M) 1427, обнаружено 1426.

Пример 22. C₁₅-Амфомицин-9-GABA

Соединение C₁₅-амфомицин (26 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (S)-2,4-бис-трет-бутоксикарбониламиномасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (11 мг, выход 40%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 23. C₁₄-Амфомицин-9-Gly

Соединение C₁₄-амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (2 мг, выход 10%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1364, обнаружено 1365.

Пример 24. C₁₅-амфомицин-9-Sar

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонил-N-метилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (24 мг, выход 57%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) 1392, обнаружено 1391.

Пример 25. C₁₅-амфомицин-9-Ahx

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и 6-трет-бутоксикарбониламиногексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (25 мг, выход 58%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₈N₁₄O₂₁ (M) 1434, обнаружено 1433.

Пример 26. C₁₅-амфомицин-9-Ina

Соединение C₁₅-амфомицин (45 мг, 0,034 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилизопекотиновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (11 мг, выход 23%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₆N₁₄O₂₁ (M) 1432, обнаружено 1431.

Пример 27. C₁₅-амфомицин-9-(p-NO₂-Phe)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилпара-нитрофенилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 26%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₀₅N₁₅O₂₃ (M) 1513, обнаружено 1512.

Пример 28. C₁₅-амфомицин-9-Gly-Phe

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-(N-трет-бутоксикарбонилфенилаланин)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 26%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₁H₁₀₉N₁₅O₂₂ (M) 1525, обнаружено 1524.

Пример 29. C₁₅-амфомицин-9-GLU

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 5-трет-бутиловый эфир (S)-2-трет-бутоксикарбониламинопентандионовой кислоты при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 30%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₀₄N₁₄O₂₃ (M) 1450, обнаружено 1449.

Пример 30. C₁₅-амфомицин-9-(p-F-Phe)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилпара-фторфенилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 27%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₀₅FN₁₄O₂₁ (M) 1486, обнаружено 1485.

Пример 31. C₁₅-амфомицин-9-(β-CHA)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонил-β-циклогексилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 12%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₁₂FN₁₄O₂₁ (M) 1474, обнаружено 1473.

Пример 32. C₁₅-амфомицин-9-HPhe

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-фенилмасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 27%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₀H₁₀₈N₁₄O₂₁ (M) 1482, обнаружено 1481.

Пример 33. C₁₅-амфомицин-9-Gly-Gly-Gly

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилглицинил)глицинил при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (13 мг, выход 38%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₆N₁₆O₂₃ (M) 1492, обнаружено 1491.

Пример 34. C₁₅-амфомицин-9-C(=O)-(CH₂)₁₀-MH₂

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 11-трет-бутоксикарбониламиноундекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 26%): 74% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₁H₁₁₈N₁₄O₂₁ (M) 1504, обнаружено 1503.

Пример 35. C₁₅-амфомицин-9-(β-циано-ALA)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-цианопропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 22%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₁FN₁₅O₂₁ (M) 1417, обнаружено 1416.

Пример 36. C₁₅-амфомицин-9-ILE

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилизолейцин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (13 мг, выход 30%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₈N₁₆O₂₃ (M) 1434, обнаружено 1433.

Пример 37. C₁₅-амфомицин-9-GLY-VAL

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилвалинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 30%): 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₉N₁₅O₂₂ (M) 1477, обнаружено 1476.

Пример 38. C₁₅-амфомицин-9-ASN

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбониласпарагин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (18 мг, выход 41%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₃N₁₅O₂₂ (M) 1435, обнаружено 1434.

Пример 39. C₁₅-амфомицин-9-TYR

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилтирозин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 9%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₀₆N₁₄O₂₂ (M) 1484, обнаружено 1483.

Пример 40. C₁₅-амфомицин-9-TRP

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилтриптофан при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 20%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₁H₁₀₇N₁₅O₂₁ (M) 1507, обнаружено 1506.

Пример 41. C₁₅-амфомицин-9-PHG

Соединение C₁₅-амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и (S)-трет-бутоксикарбониламинофенилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 23%): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) 1454, обнаружено 1453.

Пример 42. C₁₅-амфомицин-9-GLY-GLY

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-(трет-бутоксикарбонилглицинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 28%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₃N₁₅O₂₁ (M) 1435, обнаружено 1434.

Пример 43. C₁₅-амфомицин-9-GLN

Соединение C₁₅-амфомицин (38 мг, 0,029 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилглутамин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 17%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₅N₁₅O₂₂ (M) 1449, обнаружено 1448.

Пример 44. C₁₅-амфомицин-9-THR

Соединение C₁₅-амфомицин (41 мг, 0,031 ммоль) по примеру 2 и (2S,3S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-гидроксимасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 16%): 74% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₂ (M) 1422, обнаружено 1421.

Пример 45. C₁₅-амфомицин-9-PRO-GLY

Соединение C₁₅-амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и N-(N-трет-бутоксикарбонилглицинил)пролин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 40%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₇N₁₅O₂₂ (M) 1475, обнаружено 1474.

Пример 46. C₁₅-амфомицин-9-GLY-LEU

Соединение C₁₅-амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и N-(N-трет-бутоксикарбониллейцинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 26%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₁N₁₅O₂₂ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 47. C₁₅-амфомицин-9-TYR(ET)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбон-О-этилтирозин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 20%): 74% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₁C₁₁₀N₁₄O₂₂ (M) 1512, обнаружено 1511.

Пример 48. C₁₅-амфомицин-9-TYR(ET)

На первом этапе соединение C₁₅-амфомицин (35 мг, 0,027 ммоль) по примеру 2 привели во взаимодействие с N-трет-бутоксикарбонилглицином по способу, описанному в примере 3. После очистки методом ВЭЖХ полупродукт высушили лиофилизацией. На втором этапе данный полупродукт перемешивали с N,N'-дисукциниimidилкарбонатом (10,4 мг, 0,041 ммоль) в присутствии дизопропилэтамина (DIEA, 1 мл) в ДМФА (3 мл) в течение одного часа при комнатной температуре; выпарили растворитель под вакуумом и получили указанное в названии соединение в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт очистили методом ВЭЖХ, (градиент, 25% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой до 95% ацетонитрила более тридцати минут) и высушили лиофилизацией (9 мг, 23% выхода): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆C₁₀₄N₁₄O₂₄ (M) 1478, обнаружено 1477.

Пример 49. C₁₅-амфомицин-9-GLY-AC

На первом этапе соединение C₁₅-амфомицин (35 мг, 0,027 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. После очистки методом ВЭЖХ полупродукт высушили лиофилизацией. На втором этапе данный полупродукт перемешивали с уксусным ангидридом (25 мкл) в присутствии DIEA, 1 мл в ДМФА (3 мл) в течение одного часа при комнатной температуре; выпарили растворитель под вакуумом и получили указанное в названии соединение в виде неочищенного продукта. Неочищенный продукт очистили методом ВЭЖХ, (градиент, 25% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой до 95% ацетонитрила более тридцати минут) и высушили лиофилизацией (4 мг, выход 11%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄C₁₀₂N₁₄O₂₂ (M) 1419, обнаружено 1420.

Пример 50. C₁₃-амфомицин-9-GABA

Соединение C₁₃-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 9 и γ -N-трет-бутоксикарбониламиномасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофильным способом (10 мг, выход 38%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂C₁₀₀N₁₄O₂₁ (M) 1378, обнаружено 1377.

Пример 51. C₁₄-амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение C₁₄-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 10 и (N,N'-бис-трет-бутоксикарбониллизин)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25-45% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой), высушили лиофилизацией (10 мг, 35% выхода): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇C₁₁₀N₁₆O₂₂ (M) 1492, обнаружено 1491.

Пример 52. C₁₅-амфомицин-9-TYR(ME)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонил-О-метилтироzin при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (3 мг, выход 9%): 67% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₀C₁₀₈N₁₄O₂₂ (M) 1498, обнаружено 1497.

Пример 53. C₁₃-амфомицин-9-GLY

Соединение C₁₃-амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и N-(трет-бутоксикарбонил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (12 мг, выход 59%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₆N₁₄O₂₁ (M) 1349, обнаружено 1348.

Пример 54. C₁₃-амфомицин-9-(β -ALA)

Соединение C₁₃-амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и N-(трет-бутоксикарбонил)- β -аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (12 мг, выход 58%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 55. C₁₃-амфомицин-9-SAR

Соединение C₁₃-амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и N-(трет-бутоксикарбонил)саркозин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (12 мг, выход 58%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 56. C₁₃-амфомицин-9-AHX

Соединение C₁₃-амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и 6-трет-бутоксикарбониламиногексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (18 мг, выход 84%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 57. C₁₂-амфомицин-9-GABA

Соединение C₁₂-амфомицин (25 мг, 0,020 ммоль) по примеру 8 и γ -N-трет-бутоксикарбониламиномасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией

(15 мг, выход 58%): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 58. C_{12} -амфомицин-9-GLY

Соединение C_{12} -амфомицин (25 мг, 0,020 ммоль) по примеру 8 и N-(трет-бутоксикарбонил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (10 мг, выход 40%): 96% -чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{59}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) 1335, обнаружено 1334.

Пример 59. C_{14} -амфомицин-9-(β -ALA)

Соединение C_{14} -амфомицин (107 мг, 0,082 ммоль) по примеру 10 и N-(трет-бутоксикарбонил)- β -аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (66 мг, выход 59%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) 1378, обнаружено 1377.

Пример 60. C_{14} -амфомицин-9-SAR

Соединение C_{14} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и N-(трет-бутоксикарбонил)сарказин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (7 мг, выход 30%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) 1378, обнаружено 1377.

Пример 61. C_{14} -амфомицин-9-AHX

Соединение C_{14} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и 6-(трет-бутоксикарбонил)аминогексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (9 мг, выход 38%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 62. C_{14} -амфомицин-9-GABA

Соединение C_{14} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и γ -N-трет-бутоксикарбониламиномасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (4 мг, 17% выхода): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) 1392, обнаружено 1391.

Пример 63. C_{13} -амфомицин-9-ALA

Соединение C_{13} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 9 и N-трет-бутоксикарбонилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (9 мг, выход 40%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 64. C_{13} -амфомицин-9-(D-ALA)

Соединение C_{13} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 9 и D-N-трет-бутоксикарбонилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (13 мг, выход 57%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 65. C_{13} -амфомицин-9-(D-PRO)

Соединение C_{13} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 9 и D-N-трет-бутоксикарбонилпролин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (11 мг, выход 47%): 90% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) 1390, обнаружено 1389.

Пример 66. C_{15} -амфомицин-9-(D-ALA)

Соединение C_{15} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 2 и D-N-трет-бутоксикарбонилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (10 мг, выход 43%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1392, обнаружено 1391.

Пример 67. C_{15} -амфомицин-9-(D-PRO)

Соединение C_{15} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 2 и D-N-трет-бутоксикарбонилпролин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (11 мг, выход 47%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1418, обнаружено 1417.

Пример 68. C_{15} -амфомицин-9-GLY-GABA

На первом этапе соединение C_{15} -амфомицин (38 мг, 0,029 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Полупродукт очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией. На втором этапе полупродукт и N-трет-бутоксикарбониламиномасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (13 мг, выход 31%): 74% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{105}N_{15}O_{22}$ (M) 1449, обнаружено 1448.

Пример 69. C₁₅-амфомицин-9-GLY-(D-ALA)

На первом этапе соединение C₁₅-амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицинсукцинимуду по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полу-продукт очистили методом ВЭЖХ. На втором этапе очищенный полупродукт и D-N-(трет-бутоксикарбонил)аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (9 мг, выход 37%): 75% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₅N₁₅O₂₂ (M) 1449, обнаружено 1448.

Пример 70. C₁₅-амфомицин-9-GLY-(β-ALA)-AHX

На первом этапе соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонил-β-аланину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ. На втором этапе очищенный полупродукт и 6-N-(трет-бутоксикарбонил)аминогексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (21 мг, выход 74%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₁₃N₁₅O₂₂ (M) 1505, обнаружено 1504.

Пример 71. C₁₅-амфомицин-9-GABA-VAL

На первом этапе соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 присоединили к γ-N-трет-бутоксикарбониламиномасляной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофильным способом. На втором этапе очищенный полупродукт и N-трет-бутоксикарбонилвалин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (15,6 мг, выход 55%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₁₃N₁₅O₂₂ (M) 1505, обнаружено 1504.

Пример 72. C₁₅-амфомицин-9-GABA-AHX

На первом этапе соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбониламиномасляной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и 6-трет-бутоксикарбониламингексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (12,8 мг, выход 44%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₀H₁₁₅N₁₅O₂₂ (M) 1519, обнаружено 1518.

Пример 73. C₁₂-амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение C₁₂-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 8 и N-трет-бутоксикарбонил-ρ-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (21,8 мг, выход 71%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₆N₁₄O₂₁ (M) 1349, обнаружено 1348.

Пример 74. C₁₂-амфомицин-9-SAR

Соединение C₁₂-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 8 и N-трет-бутоксикарбонилсарказин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (19,7 мг, 64% выхода): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₆N₁₄O₂₁ (M) 1349, обнаружено 1348.

Пример 75. C₁₆-амфомицин-9-SAR

Соединение C₁₆-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 11 и N-трет-бутоксикарбонилсарказин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (18,5 мг, 58% выхода): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 76. C₁₀-амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение C₁₀-амфомицин (30 мг, 0,024 ммоль) по примеру 6 и N-трет-бутоксикарбонил-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ (градиент, 20-45% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой), высушили лиофилизацией (14,2 мг, выход 47%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₈H₉₂N₁₄O₂₁ (M) 1321, обнаружено 1320.

Пример 77. C₁₀-амфомицин-9-SAR

Соединение C₁₀-амфомицин (30 мг, 0,024 ммоль) по примеру 6 и N-трет-бутоксикарбонилсарказин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (18,4 мг, выход 61%): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₈H₉₂N₁₄O₂₁ (M) 1321, обнаружено 1320.

Пример 78. C₁₇-амфомицин-9-SAR

Соединение C₁₇-амфомицин (30 мг, 0,022 ммоль) по примеру 12 и N-трет-бутоксикарбонилсарказин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (20 мг, выход 62%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₆N₁₄O₂₁ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 79. C₁₆-амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение C₁₆-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 11 и N-трет-бутоксикарбонил-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (17,8 мг, выход 56%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₄N₁₄O₂₁ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 80. C₁₇-амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение C₁₇-амфомицин (30 мг, 0,022 ммоль) по примеру 12 и N-трет-бутоксикарбонил-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (13,9 мг, выход 43%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₆N₁₄O₂₁ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 81. C₁₅-амфомицин-9-GLY-C₆

Соединение C₁₅-амфомицин-9-Gly (21 мг, 0,014 ммоль) по примеру 3 и гексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (2 мг, выход 9%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₀N₁₄O₂₂ (M) 1476, обнаружено 1477.

Пример 82. C₁₅-амфомицин-9-ALA

Соединение C₁₅-амфомицин (20 мг, 0,022 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (6,3 мг, выход 30%): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) 1392, обнаружено 1391

Пример 83. CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-амфомицин-9-GLY

Соединение CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-амфомицин (20 мг, 0,0147 ммоль) по примеру 249 и N-трет-бутоксикарбонилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (2 мг, выход 9.5%): 66% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₅N₁₅O₂₁ (M) 1421, обнаружено 1420.

Пример 85. C₁₂-PABA-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт, полученный по первому этапу, перемешивали с додеканоилхлоридом (7 мкл, 0,033 ммоль) в ДМФ (5 мл) в присутствии DIEA (20 мкл, 0,11 ммоль) в течение 3 ч в инертной атмосфере; в результате получили указанное в названии соединение, которое сконцентрировали под вакуумом, очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25% ацетонитрила в воде с 0,1% трифтормукусной кислотой до 95% ацетонитрила, более 30 мин), высушили лиофилизацией (13,2 мг): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₉₆N₁₄O₂₁ (M) 1398, обнаружено 1397.

Пример 86. C₁₂-(P-APA)-амфомицин-9-GLY

Соединение C₁₂-(п-аминофенилацетил)амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 119 и N-трет-бутоксикарбонилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (5 мг, выход 15%): 81% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₁N₁₅O₂₂ (M) 1469, обнаружено 1468.

Пример 87. C₁₂-PABA-амфомицин-9-GLY

Соединение амфомицин-9-(N-Fmoc-Glycyl) (11,3 мг) по примеру 271 растворили в 2 мл ДМФА, 0,02 мл воды и 0,03 мл 1М бикарбоната натрия. Сукцинимид-1-иловый эфир N-додеканоил-п-аминобензойной кислоты (7 мг, полученный по примеру 274 с использованием сукцинимидового эфира, полученного по примеру 1) добавили в два приема за период более 60 мин при перемешивании при комнатной температуре. После дополнительного перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь разбавили 5 мл метанола, содержащего около 300 мг ацетата аммония. Указанное в названии соединение выделили на колонке с Sephadex LH-20 (2,5 x 42 см), метанол в качестве элюента со скоростью 2 мл/мин и высушили лиофилизацией (9,5 мг): 88% чистоты, МС (FAB) выч. для C₆₆H₉₉N₁₅O₂₂ (M) 1455, обнаружено 1454.

Пример 88. CH₃-(CH₂)₁₁-O-p-Ph-C(=O)-амфомицин-9-GLY

Соединение CH₃-(CH₂)₁₁-O-p-Ph-C(=O)-амфомицин (30 мг, 0,021 ммоль) по примеру 15 и N-трет-бутоксикарбонилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (7 мг, выход 27%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₀N₁₄O₂₂ (M) 1442, обнаружено 1441.

Пример 89. C₁₂-(p-транс-циннамил)-амфомицин-9-GLY

Соединение C₁₂-(п-амино-транс-циннамил)-амфомицин (30 мг, 0,021 ммоль) по примеру 120 и N-трет-бутоксикарбонилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (7 мг, выход 23%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₀₁N₁₅O₂₂ (M) 1481, обнаружено 1480.

Пример 90. CH₃-(CH₂)₁₁-O-p-Ph-C(=O)-GLY-амфомицин-9-GLY

Соединение CH₃-(CH₂)₁₁-O-p-Ph-C(=O)-GLY-амфомицин (30 мг, 0,021 ммоль) по примеру 121 и N-

трет-бутоксикарбонил глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (6,5 мг, выход 19%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{103}N_{15}O_{23}$ (M) 1499, обнаружено 1498.

Пример 91. C_{14} -PABA-GLY-амфомицин-9-GLY

Соединение амфомицин-9-(N-Fmoc-глицил) (11,3 мг) по примеру 271 и сукцинимид-1-иловый эфир N-додеcanoил-п-аминоbenзоилглицина (6,3 мг, полученный по примеру 276 с использованием сукцинимидового эфира, полученного по примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (6,8 мг): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{102}N_{16}O_{23}$ (M) 1512, обнаружено 1512.

Пример 92. $CH_3(CH_2)_{11}-NH-C(=O)$ -амфомицин-9-GLY

Соединение амфомицин-9-(N-Fmoc-глицил) (8,6 мг, 0,023 ммоль) по примеру 271 растворили в 0,2 мл ДМФА, 0,02 мл воды, затем добавили 0,002 мл додецилизоцианата. Смесь перемешивали при 30°C при ВЭЖХ мониторинге. Через 30 мин добавили 0,01 мл пиперидина и перемешивали при комнатной температуре. Через 40 мин реакционную смесь добавили 5 мл метанола, содержащего около 300 мг ацетата аммония. Указанное в названии соединение выделили на колонке с Sephadex LH-20 (2,5 × 42 см), метанол в качестве элюента со скоростью 2 мл/мин. Фракции, содержащие указанное в названии соединение, объединили, растворитель отдалили под вакуумом. После растворения титульного соединения в 2 мл дистиллированной воды пробу высушили лиофилизацией (5,5 мг): 77% чистоты, МС (FAB) выч. для $C_{60}H_{97}N_{15}O_{21}$ (M + Na)⁺ 1386, обнаружено 1386.

Пример 93. C_{15} -амфомицин-9-АНХ-GLY

На первом этапе соединение C_{15} -амфомицин (38 мг, 0,029 ммоль) по примеру 2 присоединили к 6-трет-бутоксикарбониламиногексановой кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и N-трет-бутоксикарбонилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (12,7 мг, выход 30%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 94. C_{15} -амфомицин-9-GABA-GABA

На первом этапе соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 присоединили к γ -N-трет-бутоксикарбониламиномасляной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом. На втором этапе очищенный полупродукт и γ -N-трет-бутоксикарбониламиномасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (3,7 мг, выход 9%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 95. C_{15} -амфомицин-9-HPRO

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,017 ммоль) по примеру 2 и (S)-N-трет-бутоксикарбонилпипеколиновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (3,2 мг, выход 13%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1432, обнаружено 1431

Пример 96. C_{15} -амфомицин-9-(D-PIP)

Соединение C_{15} -амфомицин (175 мг, 0,133 ммоль) по примеру 2 и (R)-N-трет-бутоксикарбонилпипеколиновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (60 мг, выход 32%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1432, обнаружено 1431.

Пример 97. $CH_3(CH_2)_{11}-MH-C(=O)$ -амфомицин-9-(β -ALA)

Соединение амфомицин-9-(N-Fmoc- β -ALA) (58 мг) по примеру 273 и додецилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (20,7 мг): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) 1379, обнаружено 1379.

Пример 98. $CH_3(CH_2)_{11}-NH-C(=O)$ -амфомицин-9-SAR

Соединение амфомицин-9-(N-Fmoc-Sar) (62 мг) по примеру 272 и додецилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (12,2 мг): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) 1379, обнаружено 1380.

Пример 99. $CH_3(CH_2)_{15}-SO_2$ -GLY-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт растворили в 10 мл ДМФА в инертной атмосфере. Добавили пентадекансульфонилхлорид (13,7 мг, 0,44 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи; в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25% ацетонитрил, содержащий 0,1% трифтормукусной кислоты до 95% ацетонитрила, более 30 мин), высушили лиофилизацией (5 мг): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для

$C_{63}H_{104}N_{14}O_{22}S$ (M) 1442, обнаружено 1441.

Пример 100. $CH_3-(CH_2)_9-SO_2-PHE$ -амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилфенилаланину. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт присоединили к декансульфонилхлориду по способу, описанному в примере 99, в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (7 мг, выход 21%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{98}N_{14}O_{22}S$ (M) 1448, обнаружено 1447.

Пример 101. $CH_3-(CH_2)_9-SO_2-GLY$ -амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину, затем на втором этапе к декансульфонилхлориду по способу, описанному в примере 99, в результате получили второй полупродукт, который очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофильным способом. На третьем этапе второй полупродукт присоединили к 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-фтор-9-илметоксикарбонил)лизину по способу, описанному в примере 4; в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофильным способом (2 мг, выход 5,7%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{108}N_{16}O_{23}S$ (M) 1514, обнаружено 1513.

Пример 102. $CH_3-(CH_2)_9-SO_2-GLY$ -амфомицин-9-GLY

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину, затем на втором этапе к декансульфонилхлориду по способу, описанному в примере 99, в результате получили второй полупродукт, который очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На третьем этапе второй полупродукт присоединили к 2-N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 4; в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (6 мг, выход 18%): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{99}N_{15}O_{23}S$ (M) 1443, обнаружено 1442.

Пример 103. $C_{12}-GLY$ -амфомицин

Соединение амфомицин-9-Fmoc (16,3 мг) присоединили к сукцинимид-1-иловому эфиру N-додеканоилглицина (7,3 мг, полученному согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, высушили лиофилизацией (10,5 мг): 90% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{59}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) 1335, обнаружено 1336.

Пример 104. $C_8-(p\text{-APA})$ -амфомицин

Соединение амфомицин-9-Fmoc (11,1 мг) и сукцинимид-1-иловый эфир N-октаноил-п-аминофенилуксусной кислоты (7,8 мг, полученный согласно примеру 274 с использованием сукцинимидильного эфира, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (7,1 мг): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{90}N_{14}O_{21}$ (M) 1355, обнаружено 1355.

Пример 105. $C_{14}-GLY$ -амфомицин

Соединение амфомицин-9-Fmoc (26 мг, 0,020 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и тетрадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6,4 мг, выход 24%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 106. $C_{16}-GLY$ -амфомицин

Соединение амфомицин-9-Fmoc (26 мг, 0,020 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и гексадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9,7 мг, выход 35%): 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) 1392, обнаружено 1391.

Пример 107. $C_{18}-GLY$ -амфомицин

Соединение амфомицин-9-Fmoc (26 мг, 0,020 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и октадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8,2 мг, выход 29%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 108. C_{12} -(*p*-аминофенилпропионил)амфомицин

Соединение амфомицин-9-Fmoc (10,6 мг) и сукцинимид-1-иловый эфир N-додеканоил-п-аминофенилпропионовой кислоты (6,1 мг, полученный согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в

примере 3, образовали указанное в названии соединение (6,3 мг): 93% -чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) 1426, обнаружено 1426.

Пример 109. C_{12} -(α -аминофенилпропионил) $_2$ -амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбониламинофенилпропионовой кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт присоединили к 4-трет-бутоксикарбониламинофенилпропионовой кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся второй полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На третьем этапе второй очищенный полупродукт и додекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушилено лиофилизацией (1,5 мг, выход 4%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{75}H_{109}N_{15}O_{22}$ (M) 1573, обнаружено 1572.

Пример 110. CH_3 -(CH_2) $_9$ -O- α -Ph-C(=O)-GLY-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и п-деканоксобензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушилено лиофилизацией (8,9 мг, выход 28%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{96}N_{14}O_{22}$ (M) 1414, обнаружено 1413.

Пример 111. C_{12} -(α -APA)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (11 мг) и сукцинимид-1-иловый эфир N-додеканоил- α -аминоуксусной кислоты (6,6 мг, полученный согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (8,5 мг): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1412, обнаружено 1412.

Пример 112. C_{15} -[(ASP-(OTBU)]-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (16,3 мг) и сукцинимид-1-иловый эфир N-пентадеканоил-O-трет-бутилспартата (7,2 мг, полученный согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (10,6 мг): 68% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{110}N_{14}O_{23}$ (M) 1492, обнаружено 1492.

Пример 113. C_{10} -(α -APA)-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к 3-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и декановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушилено лиофилизацией (18,9 мг, выход 26%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) 1384, обнаружено 1383.

Пример 114. $(CH_3$ -(CH_2) $_7$)(CH_3 -(CH_2) $_5$)CH-C(=O)-GLY-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к сукцинимид-1-иловому эфиру N-(2-гексилдеканоил)глицина (7,0 мг, полученный согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (14,4 мг): 84% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{61}H_{99}N_{13}O_{20}$ (M) 1335, обнаружено 1335.

Пример 115. C_{15} -PHG-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (16,3 мг) присоединили к сукцинимид-1-иловому эфиру N-пентадеканоилфенилаланина (9,9 мг, полученный согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (6,3 мг): 75% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1454, обнаружено 1454.

Пример 116. C_{15} -(D-PHE)-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к D-N-трет-бутоксикарбонилфенилаланину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и пентадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушилено лиофилизацией (11 мг, выход 33%): 60% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1468, обнаружено 1467.

Пример 117. PH-O-(CH_2) $_11$ -GLY-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (16,3 мг) присоединили к сукцинимид-1-иловому эфиру N-(11-феноксидеканоил)глицина (7,5 мг, полученный согласно примеру 276 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (12,4 мг): 87% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{64}H_{96}N_{14}O_{22}$ (M)

1414, обнаружено 1414.

Пример 118. C₁₀-(L-BBTA)амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к (S)-3-бензо[b]-тиофен-3-ил-2-трет-бутоксикарбониламинопропионовой кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и декановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (4 мг, выход 12%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₉₆N₁₄O₂₁ (M) 1454, обнаружено 1453.

Пример 119. C₁₂-(п-АРА)амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к 4-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и додекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (10 мг, выход 31%): 75% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1412, обнаружено 1411.

Пример 120. C₁₂-(п-амино-транс-циннамил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (11,1 мг) присоединили к сукцинимид-1-иловому эфиру N-додеканоил-п-амино-транс-коричной кислоты (7,8 мг, полученного согласно примеру 274 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (7,4 мг): 84% - чистота, МС (FAB) выч. для C₆₆H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1424, обнаружено 1424.

Пример 121. CH₃-(CH₂)₁₁-O-п-RH-C(=O)-GLY-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и п-додеканоксобензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (10 мг, выход 30%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₀N₁₄O₂₂ (M) 1442, обнаружено 1441.

Пример 122. CH₃-(CH₂)₉-(п-АРА)-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к 4-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и додекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (3 мг, выход 7%): 62% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₉₄N₁₄O₂₁ (M) 1384, обнаружено 1383.

Пример 123. C₁₂-PABA-GLY-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (15,8 мг) и сукцинимид-1-иловый эфир N-(N-додеканоил-п-аминобензоилглицина (6,3 мг, полученного согласно примеру 276 с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (7,6 мг): 82% - чистота, МС (FAB) выч. для C₆₆H₉₉N₁₅O₂₂ (M) 1455, обнаружено 1455.

Пример 124. C₁₅-амфомицин-9-(D-ORN)

Соединение C₁₅-амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (D)-S-трет-бутоксикарбониламино-2-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)аминопентановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (13 мг, выход 44%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₇N₁₅O₂₁ (M) 1435, обнаружено 1434.

Пример 125. C₁₄-амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение C₁₄-амфомицин (100 мг, 0,077 ммоль) по примеру 10 и N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-илметоксикарбонил)лизинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (60,5 мг, выход 54%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₁₀N₁₆O₂₂ (M) 1492, обнаружено 1491.

Пример 126. C₁₄-амфомицин-9-LYS

Соединение C₁₄-амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (9 мг, выход 38%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₇N₁₅O₂₁ (M) 1435, обнаружено 1434.

Пример 127. C₁₄-амфомицин-9-ORN

Соединение C₁₄-амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и 6-N-трет-бутоксикарбонил-2-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)орнитин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4,

образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 30%): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) 1421, обнаружено 1420.

Пример 128. C_{13} -амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение C_{13} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 9 и N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (13 мг, выход 46%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{108}N_{16}O_{22}$ (M) 1478, обнаружено 1477.

Пример 129. C_{15} -амфомицин-9-LYS

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 30%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{109}N_{15}O_{21}$ (M) 1449, обнаружено 1448.

Пример 130. C_{15} -амфомицин-9-ORN

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и 6-N-трет-бутоксикарбонил-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)орнитин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 34%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{107}N_{15}O_{21}$ (M) 1435, обнаружено 1434.

Пример 131. C_{15} -амфомицин-9-GDAB

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 31%): 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) 1421, обнаружено 1420.

Пример 132. C_{15} -амфомицин-9-DAP

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-аминопропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 31%): 73% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M) 1407, обнаружено 1406.

Пример 133. C_{13} -амфомицин-9-LYS

Соединение C_{13} -амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 37%): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) 1421, обнаружено 1420.

Пример 134. C_{13} -амфомицин-9-ORN

Соединение C_{13} -амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и 6-N-трет-бутоксикарбонил-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)орнитин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 42%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M) 1407, обнаружено 1406.

Пример 135. C_{13} -амфомицин-9-GDAB

Соединение C_{13} -амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 57%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{101}N_{15}O_{21}$ (M) 1393, обнаружено 1392.

Пример 136. C_{13} -амфомицин-9-DAP

Соединение C_{13} -амфомицин (20 мг, 0,015 ммоль) по примеру 9 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-аминопропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 43%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) 1379, обнаружено 1378.

Пример 137. C_{12} -амфомицин-9-LYS

Соединение C_{12} -амфомицин (25 мг, 0,020 ммоль) по примеру 8 и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (14 мг, выход 53%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M) 1407,

обнаружено 1407.

Пример 138. C₁₂-амфомицин-9-GDAB

Соединение C₁₂-амфомицин (25 мг, 0,020 ммоль) по примеру 8 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 23%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₉N₁₅O₂₁ (M) 1379, обнаружено 1378.

Пример 139. C₁₄-амфомицин-9-GDAB

Соединение C₁₄-амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 26%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₃N₁₅O₂₁ (M) 1407, обнаружено 1406.

Пример 140. C₁₄-амфомицин-9-DAP

Соединение C₁₄-амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 10 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминопропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 26%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂H₁₀₁N₁₅O₂₁ (M) 1393, обнаружено 1392.

Пример 141. C₁₆-амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение C₁₆-амфомицин (30 мг, 0,022 ммоль) по примеру 11 и N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4,5 мг, выход 13%): 79% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₁₄N₁₆O₂₂ (M) 1520, обнаружено 1519.

Пример 142. C₁₇-амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение C₁₇-амфомицин (30 мг, 0,022 ммоль) по примеру 12 и N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5,2 мг, выход 15%): 82% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₀H₁₁₆N₁₆O₂₂ (M) 1534, обнаружено 1533.

Пример 143. C₁₅-амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение C₁₂-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 8 и N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизинил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3,4 мг, выход 10%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₆N₁₆O₂₂ (M) 1464, обнаружено 1463.

Пример 144. C₁₅-амфомицин-9-SAR-ORN

Соединение C₁₅-амфомицин-9-SAR (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 24 и 6-N-трет-бутоксикарбонил-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)орнитин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 16%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₂N₁₆O₂₂ (M) 1506, обнаружено 1505.

Пример 145. C₁₅-амфомицин-9-SAR-GDAB

Соединение C₁₅-амфомицин-9-SAR (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 24 и (S)-2-N-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5,8 мг, выход 19%): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₁₀N₁₆O₂₂ (M) 1492, обнаружено 1491.

Пример 146. C₁₅-амфомицин-9-SAR-DAP

Соединение C₁₅-амфомицин-9-SAR (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 24 и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминопропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4,7 мг, выход 16%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₈N₁₆O₂₂ (M) 1478, обнаружено 1477.

Пример 147. C₁₅-амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение C₁₅-амфомицин (250 мг, 0,189 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонил-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (26,1 мг, выход 10%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) 1392, обнаружено 1391.

Пример 148. C₁₅-амфомицин-9-(β-ALA-ORN)

Соединение C_{15} -амфомицин-9-(β -Ala) (35 мг, 0,025 ммоль) по примеру 147 и 6-N-трет-бутоксикарбонил-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)орнитин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9,1 мг, выход 23%): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{112}N_{16}O_{22}$ (M) 1506, обнаружено 1505.

Пример 149. β -изомер C_{15} -амфомицин-9-(β -ALA)

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 147; данное соединение представляет собой вторичный продукт этой реакции (пептидное ядро амфомицина, β -изомер). Указанное в названии соединение очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (8,8 мг, выход 3%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{102}N_{14}O_{21}$ (M) 1392, обнаружено 1391.

Пример 150. C_1 -амфомицин-9-(β -ALA), ангидроизомер

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 147; данное соединение представляет собой вторичный продукт этой реакции (ангидроизомер пептидного ядра амфомицина). Указанное в названии соединение очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (18,4 мг, выход 7%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{100}N_{14}O_{20}$ (M) 1374, обнаружено 1373.

Пример 151. C_{15} -амфомицин-9-(D-PRO)-(D-LYS)

Соединение C_{15} -амфомицин-9-(D-PPO) (60 мг, 0,042 ммоль) по примеру 67 и (D)-2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (1,8 мг, выход 3%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{71}H_{116}N_{16}O_{22}$ (M) 1546, обнаружено 1545.

Пример 152. C_{15} -амфомицин-9-GLY-(D-LYS)

На первом этапе C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и (D)-6-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-2-N-трет-бутоксикарбониллизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (16 мг, выход 58%): 82% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{112}N_{16}O_{22}$ (M) 1506, обнаружено 1505.

Пример 153. C_{15} -амфомицин-9-GLY-ORN

На первом этапе C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофильным способом. На втором этапе очищенный полупродукт и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)орнитин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (18 мг, выход 66%): 68% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{110}N_{16}O_{22}$ (M) 1492, обнаружено 1491.

Пример 154. C_{15} -амфомицин-9-GLY-GDAB

На первом этапе C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9,6 мг, выход 34%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{108}N_{16}O_{22}$ (M) 1478, обнаружено 1477.

Пример 155. C_{15} -амфомицин-9-(P-ALA)-LYS

На первом этапе соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонил- β -аланину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (19 мг, выход 61%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{114}N_{16}O_{22}$ (M) 1520, обнаружено 1519.

Пример 156. C_{15} -амфомицин-9-GABA-LYS

На первом этапе соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) присоединили к γ -N-трет-бутоксикарбониламинообутановой кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (19,2 мг, выход 66%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{116}N_{16}O_{22}$ (M) 1534, обнаружено 1533.

Пример 157. C_{15} -амфомицин-9-GLY-DAP

На первом этапе C_{15} -амфомицин (22 мг, 0,017 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-3-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбониламино)пропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (8,7 мг, выход 36%): 73% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{106}N_{16}O_{22}$ (M) 1464, обнаружено 1463.

Пример 158. C_{15} -амфомицин-9-GLY-HLYS

На первом этапе C_{15} -амфомицин (35 мг, 0,027 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и (S)-2-трет-бутоксикарбониламино-7-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбониламино)гептановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (6,8 мг, выход 17%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{114}N_{16}O_{22}$ (M) 1520, обнаружено 1519.

Пример 159. C_{15} -амфомицин-9-GABA-GDAB

На первом этапе соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) присоединили к γ -N-трет-бутоксикарбониламиномасляной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полу-продукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полу-продукт и (S)-2-N-трет-бутоксикарбониламино-4-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (17,2 мг, выход 46%): 76% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{112}N_{16}O_{22}$ (M) 1506, обнаружено 1505.

Пример 160. C_{15} -амфомицин-9-PRO

Соединение C_{15} -амфомицин (45 мг, 0,034 ммоль) по примеру 2 и N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)пролин при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (11 мг, выход 23%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1418, обнаружено 1417.

Пример 161. C_{15} -амфомицин-9-AIB

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 2-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-2,2-диметилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (8 мг, 25% выхода): 82% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 162. C_{15} -амфомицин-9-MECYS

Соединение C_{15} -амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)амино-3-метилсульфонилпропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофильным способом (10 мг, выход 23%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}S$ (M) 1438, обнаружено 1437.

Пример 163. C_{15} -амфомицин-9-NVL

Соединение C_{15} -амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-аминопентановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофильным способом (9 мг, выход 21%): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 164. C_{15} -амфомицин-9-ABU

Соединение C_{15} -амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (11 мг, 25% выхода): 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 165. C_{15} -амфомицин-9-CIT

Соединение C_{15} -амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-5-уреидопентановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (11 мг, выход 25%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{108}N_{16}O_{22}$ (M) 1478, обнаружено 1477.

Пример 166. C_{15} -амфомицин-9-(ME)₂ARG

Соединение C_{15} -амфомицин (40 мг, 0,030 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-N,N'-метиларгинин при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образо-

вали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2 мг, выход 4%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{113}N_{17}O_{21}$ (M) 1505, обнаружено 1504.

Пример 167. C_{15} -амфомицин-9-HYP

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 1-(9Н-флуорен-9-ил-метил)овый эфир (S)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 37%): 71% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{104}N_{14}O_{22}$ (M) 143, обнаружено 1433.

Пример 168. C_{15} -амфомицин-9-(п-APA)

Соединение C_{15} -амфомицин (35 мг, 0,027 ммоль) по примеру 2 и 4-N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминофенилуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 10%): 90% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1454, обнаружено 1453.

Пример 169. C_{15} -амфомицин-9-VAL

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)валин при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 21%): 64% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 170. C_{15} -амфомицин-9-(ME)₂LYS

Соединение C_{15} -амфомицин (31 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и [(S)-5-карбокси-5-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбониламино)пентил]trimetilаммоний при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 21%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{116}N_{15}O_{21}$ (M) 1492, обнаружено 1491.

Пример 171. C_{15} -амфомицин-9-NLE

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (S)-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбониламино)гексановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофильным способом (10 мг, выход 34%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M) 1434, обнаружено 1433.

Пример 172. C_{15} -амфомицин-9-LYS

Соединение C_{15} -амфомицин (26 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 6-формил-N-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 34%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{109}N_{15}O_{22}$ (M) 1477, обнаружено 1476.

Пример 173. C_{15} -амфомицин-9-(β-ALA)-(5-AVA)

Соединение C_{15} -амфомицин-9-(β-Ala) (33 мг, 0,025 ммоль) по примеру 147 и 5-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбониламино)пентановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 21%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 174. C_{15} -амфомицин-9-(β-ALA)-VAL

На первом этапе C_{15} -амфомицин (26 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутоксикарбонил-β-аланину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)валин при взаимодействии по способу, описанному в примере 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 35%): 76% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 175. C_{15} -амфомицин-9-(β-ALA)VAL, β-изомер

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 174; данное соединение представляет собой вторичный продукт этой реакции (пептидное ядро амфомицина, β-изомер). Указанное в названии соединение очистили способом ВЭЖХ, затем высушили лиофильным способом (2,2 мг, выход 7%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 176. C_{15} -амфомицин-9-(5-AVA)-(β-ALA)

На первом этапе C_{15} -амфомицин (36 мг, 0,028 ммоль) по примеру 2 присоединили к 5-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбониламино)пентановой кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и N-трет-бутоксикарбонил-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в приме-

ре 5, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10,8 мг, выход 27%): 99% - чистота, MC (MALDI) выч. для $C_{68}H_{111}N_{15}O_{22}$ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 177. Получение FMOC-Gly-смолы (RESIN, GR)

Раствор N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)глицина (1,45 г, 4,8 ммоль) и DIEA (2,83 мл, 16 ммоль) в дихлорметане (DCM, 20 мл) смешали с 2-хлортритиламиновой смолой (2,11 г, 4 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре смолу отфильтровали, промыли трижды смесью DCM: метанол: DIEA (17: 2: 1), затем по два раза DCM, DMF, и, наконец, DCM. GR, смолу оставили для высушивания (4,5 г, 4 ммоль).

Пример 178. Получение FMOC-LYS(BOC)-смолы(KR)

При взаимодействии 2-хлортритиламиновой смолы (2,11 г, 4 ммоль) и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-фтор-9-ил-метоксикарбонил)лизина по способу, описанному в примере 177, получили указанное в названии соединение KR (4,5 г, 4 ммоль).

Пример 179. Получение FMOC-SARCOSINE-смолы (SR)

При взаимодействии 2-хлортритиламиновой смолы (2,11 г, 4 ммоль) и N-(9Н-фтор-9-ил-метоксикарбонил)саркозина по способу, описанному в примере 177, получили указанное в названии соединение SR (4,5 г, 4 ммоль).

Пример 180. Получение FMOC-глицин-лизин (BOC)-OH (GK)

Приготовили суспензию смолы KR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 178 в ДМФА (5 мл) и пиперидине (1 мл, 20 об.%). После перемешивания смеси в течение 30 мин смолу отфильтровали и промыли ДМФА (двумя порциями, по 5 мл каждая). Приготовили суспензию полимера в 8 мл ДМФА. Добавили N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)глицин (1,57 г, 3,35 ммоль), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (1,27 г, 3,35 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,51 г, 3,35 ммоль), и 0,74 мл N-метилморфолин (6,7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 6 ч при комнатной температуре. Отфильтрованную смолу промыли ДМФА (двумя порциями по 5 мл). Снятие со смолы провели с использованием 5 мл смеси уксусная кислота: тетрафторэтан:DCM (2:2:6). Через 2 ч расщепленную смолу профильтровали; фильтрат, содержащий продукт, сконцентрировали под вакуумом; в результате получили относительно чистое указанное в названии соединение (GK) в виде порошка (240 мг).

Пример 181. Получение FMOC-D-лейцин-глицин-OH (DLG)

При взаимодействии соединения GR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 177 и N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лейцина по способу, описанному в примере 180, получили указанное в названии соединение (dLG) (154 мг).

Пример 182. Получение 6-FMOC-аминогексанол-глицин-OH (AG)

При взаимодействии соединения GR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 177 и 6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)гексановой кислоты по способу, описанному в примере 180, получили указанное в названии соединение AG (163 мг).

Пример 183. Получение 6-FMOC-аминогексанолсарказин-OH (AS)

При взаимодействии соединения SR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 179 и 6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)гексановой кислоты по способу, описанному в примере 180, получили указанное в названии соединение AS (161 мг).

Пример 184. Получение 6-FMOC-лизин (BOC)-сарказин-OH (KS)

При взаимодействии соединения SR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 179 и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизина по способу, описанному в примере 180, получили указанное в названии соединение KS (201 мг).

Пример 185. Получение 6-FMOC-лизин (BOC)-глицин-OH (KGG)

Приготовили суспензию смолы GR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 177 в ДМФА (5 мл) и пиперидине (1 мл, 20 об.%). После перемешивания смеси в течение 30 мин смолу отфильтровали и промыли ДМФА (двумя порциями, по 5 мл каждая). Приготовили суспензию смолы в 8 мл ДМФА. Добавили N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)глицин (1,57 г, 3,35 ммоль), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (1,27 г, 3,35 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,51 г, 3,35 ммоль), и 0,74 мл N-метилморфолина (6,7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 6 ч при комнатной температуре. Отфильтрованную смолу промыли ДМФА (двумя порциями по 5 мл). Добавили 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин (1,57 г, 3,35 ммоль), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (1,27 г, 3,35 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,51 г, 3,35 ммоль), и 0,74 мл N-метилморфолина (6,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Отфильтрованную смолу промыли ДМФА (двумя порциями по 5 мл). Снятие со смолы провели с использованием 5 мл смеси уксусная кислота: тетрафторэтан:DCM (2:2:6). Через 2 ч смолу отфильтровали; фильтрат, содержащий продукт сконцентрировали под вакуумом; в результате получили относительно чистое указанное в названии соединение (KGG) в виде порошка (170 мг).

Пример 186. Получение 6-FMOC-глицин-лизин (BOC)-глицин-OH (GKG)

Приготовили суспензию смолы KGR (0,67 ммоль) в ДМФА (5 мл) и пиперидине (1 мл, 20 об.%). После перемешивания смеси в течение 30 мин полимер отфильтровали и промыли ДМФА (двумя пор-

циями, по 5 мл каждая). Приготовили суспензию смолы в 8 мл ДМФА. Добавили N-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)глицин (1,0 г, 3,35 ммоль), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (1,27 г, 3,35 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,51 г, 3,35 ммоль) и 0,74 мл N-метилморфолина (6,7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 6 ч при комнатной температуре. Отфильтрованную смолу промыли ДМФА (двумя порциями по 5 мл). Снятие со смолы провели с использованием 4 мл смеси уксусная кислота:тетрафторэтан:DCM (2:2:6). Через 2 ч смолу отфильтровали; фильтрат, содержащий продукт, сконцентрировали под вакуумом; в результате получили относительно чистое указанное в названии соединение (KGG) в виде порошка (180 мг).

Пример 187. Получение 6-FMOC-лизин (BOC)-лизин (BOC)глицин-OH (KKG)

Приготовили суспензию смолы KGR (0,67 ммоль) в ДМФА (5 мл) и пиперидине (1 мл, 20 об.%). После перемешивания смеси в течение 30 мин, смолу отфильтровали и промыли ДМФА (двумя порциями, по 5 мл каждая). Приготовили суспензию смолы в 8 мл ДМФА. Добавили 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизин (1,5 г, 3,35 ммоль), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат (1,27 г, 3,35 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,51 г, 3,35 ммоль), и 0,74 мл N-метилморфолина (6,7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 6 ч при комнатной температуре. Отфильтрованную смолу промыли ДМФА (двумя порциями по 5 мл). Снятие со смолы провели с использованием 4 мл смеси уксусная кислота:тетрафторэтан:DCM (2:2:6). Через 2 ч расщепленный полимер профильтровали; фильтрат, содержащий продукт, сконцентрировали под вакуумом; в результате получили относительно чистое указанное в названии соединение (KKG) в виде порошка (310 мг).

Пример 188. Получение FMOC-лизин (BOC)-лизин (BOC)-OH (KK)

При взаимодействии соединения KR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 178 и 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизина по способу, описанному в примере 187, получили указанное в названии соединение KK (350 мг).

Пример 189. Получение FMOC-лизин (BOC)-лизин (BOC)-лизин (BOC)-OH (KKK)

При двукратном связывании 2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизина и KR (0,75 г, 0,67 ммоль) по примеру 178 по способу, описанному в примере 187, получили указанное в названии соединение KKK (350 мг).

Пример 190. C₁₅-амфомицин-9-GLY-LYS-GLY

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид GKG по примеру 186 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (20 мг, выход 68%): 77% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₇₀H₁₁₅N₁₇O₂₃ (M) 1563, обнаружено 1562.

Пример 191. C₁₅-амфомицин-9-GLY-LYS-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид KKG по примеру 187 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (16 мг, выход 52%): 74% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₇₄H₁₂₄N₁₈O₂₃ (M) 1634, обнаружено 1633.

Пример 192. C₁₅-амфомицин-9-GLY- GLY-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид KGG по примеру 185 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (20 мг, выход 54%): 88% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₇₀H₁₁₅N₁₇O₂₃ (M) 1563, обнаружено 1562.

Пример 193. C₁₅-амфомицин-9-LYS-GLY

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид GK по примеру 180 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (18 мг, выход 63%): 91% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₂N₁₆O₂₂ (M) 1506, обнаружено 1505.

Пример 194. C₁₅-амфомицин-9-LYS-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид KK по примеру 188 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 23%): 72% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₇₂H₁₂₁N₁₇O₂₂ (M) 1577, обнаружено 1576.

Пример 195. C₁₅-амфомицин-9-LYS-LYS-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид KKK по примеру 189 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (18 мг, выход 56%): 91% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₇₈H₁₃₃N₁₉O₂₃ (M) 1705, обнаружено 1704.

Пример 196. C₁₅-амфомицин-9-GLY-(D-LEU)

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид dLG по примеру 181 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5,4 мг, выход 19%): 83% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₁N₁₅O₂₂ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 197. C₁₅-амфомицин-9-GLY-AHX

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид AG по примеру 182 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4,1 мг, выход 15%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₁N₁₅O₂₂ (M) 1491, обнаружено 1490.

Пример 198. C₁₅-амфомицин-9-SAR-AHX

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид AS по примеру 183 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3,5 мг, выход 12%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₁₃N₁₅O₂₂ (M) 1505, обнаружено 1504.

Пример 199. C₁₅-амфомицин-9-SAR-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и пептид KS по примеру 184 при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2,5 мг, выход 9%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₁₄N₁₆O₂₂ (M) 1520, обнаружено 1519.

Пример 200. C₁₅-амфомицин-9-SAR-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) и (S)-3-[(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)-β-аланинил]амино-2-трет-бутоксикарбониламино-пропионовая кислота (последняя получена согласно способу, описанному в примере 180) при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2,8 мг, выход 7%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₈N₁₆O₂₂ (M) 1478, обнаружено 1477.

Пример 201. C₁₅-амфомицин-9-C₆

Приготовили суспензию соединения C₁₅-амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 в 1 мл ДМФА, затем добавили 102 мкл 1М бикарбоната натрия (водный раствор, 0,010 ммоль). Реакционную смесь охладили на водяной бане. Предварительно приготовленный раствор активированной сукцинимидом гексановой кислоты (1,5 экв., полученной согласно способу, описанному в примере 1 для соединения сукцинимид-1-иловый эфир пентадекановой кислоты) в 0,5 мл ДМФ медленно добавили к реакционной смеси, не снимая ее со льда, затем смесь перемешивали не менее 8 ч при комнатной температуре, в результате получили указанное в названии соединение -продукт, содержащий примеси. Неочищенный продукт сконцентрировали под вакуумом, очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрила в воде с 0,1% трифтогруксусной кислотой за 30 мин), высушили лиофилизацией (5 мг, выход 17%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₇N₁₃O₂₁ (M) 1419, обнаружено 1418.

Пример 202. C₁₅-амфомицин-9-PLA

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и николиновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 31%): 100%-чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₀N₁₄O₂₁ (M) 1426, обнаружено 1425.

Пример 203. C₁₅-амфомицин-9-PCA

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 2-пиразинкарбоновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (11 мг, выход 34%): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₉₉N₁₅O₂₁ (M) 1427, обнаружено 1426.

Пример 204. C₁₅-амфомицин-9-(карбамоил-LEU)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-карбамоиллейцин при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 36%): 100% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₉N₁₅O₂₂ (M) 1477, обнаружено 1476.

Пример 205. C₁₅-амфомицин-9-C₈

Соединение C₁₅-амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и октановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 15%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₁N₁₃O₂₁ (M) 1447, обнаружено 1446.

Пример 206. C₁₅-амфомицин-9-циклогексил

Соединение C₁₅-амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и циклогексанкарбоновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 27%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₇N₁₃O₂₁ (M) 1431, обнаружено 1430.

Пример 207. C₁₅-амфомицин-9-C₄

Соединение C₁₅-амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и масляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 24%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₃N₁₃O₂₁ (M) 1391, обнаружено 1390.

Пример 208. C_{15} -амфомицин-9-(2-норборнанацетил)

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и 2-норборнануксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 27%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{109}N_{13}O_{21}$ (M) 1457, обнаружено 1456.

Пример 209. C_{15} -амфомицин-9-(N-бензоил-TYR-PABA)

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (S)-4-[2-бензоиламино-3-(4-гидроксифенил)пропиониламино]бензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 11%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{83}H_{115}N_{15}O_{24}$ (M) 1707, обнаружено 1706.

Пример 210. C_{15} -амфомицин-9-((S)-(+)-5-оксо-2-тетрагидрофуранкарбонил)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и (S)-(+)-5-оксо-2-тетрагидрофуранкарбоновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 22%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{101}N_{13}O_{23}$ (M) 1433, обнаружено 1433.

Пример 211. C_{15} -амфомицин-9-фенилпропинил

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и фенилпропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3 мг, выход 10%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{101}N_{13}O_{21}$ (M) 1449, обнаружено 1448.

Пример 212. C_{15} -амфомицин-9-(карбамоил- β -ALA)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N-карбамоил- β -аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (14 мг, выход 43%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{103}N_{15}O_{22}$ (M) 1435, обнаружено 1434.

Пример 213. C_{15} -амфомицин-9-акрил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и акриловая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3 мг, выход 10%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{99}N_{13}O_{21}$ (M) 1375, обнаружено 1374.

Пример 214. C_{15} -амфомицин-9-(1-нафтилацетил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 1-нафтилуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 27%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{72}H_{105}N_{13}O_{21}$ (M) 1489, обнаружено 1488.

Пример 215. C_{15} -амфомицин-9-(4-феноксибензоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 4-феноксибензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 15%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{73}H_{105}N_{13}O_{22}$ (M) 1517, обнаружено 1516.

Пример 216. C_{15} -амфомицин-9-(2-нафтилацетил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 2-нафтилуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 15%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{72}H_{105}N_{13}O_{21}$ (M) 1489, обнаружено 1488.

Пример 217. C_{15} -амфомицин-9-(2-фурил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и фуран-2-карбоновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 31%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{99}N_{13}O_{22}$ (M) 1415, обнаружено 1414.

Пример 218. C_{15} -амфомицин-9-кротонил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и бут-2-еновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 22%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{101}N_{13}O_{21}$ (M) 1389, обнаружено 1388.

Пример 219. C_{15} -амфомицин-9-(3,4-(метилендиокси)фенилацетил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 3,4-(метилендиокси)фенилуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено

лиофилизацией (11 мг, 33% выхода): 90% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{103}N_{13}O_{23}$ (M) 1483, обнаружено 1482.

Пример 220. C_{15} -амфомицин-9- C_{10}

Соединение C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и декановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (10 мг, выход 37%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{115}N_{13}O_{21}$ (M) 1475, обнаружено 1474.

Пример 221. C_{15} -амфомицин-9-(γ -оксо-5-аценафтенбутанил)

Соединение C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и γ -оксо-5-аценафтенбутановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 25%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{109}N_{13}O_{22}$ (M) 1557, обнаружено 1556.

Пример 222. C_{15} -амфомицин-9-гидроксициннамил

Соединение C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и гидрокоричная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, 23% выхода): 76% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{105}N_{13}O_{21}$ (M) 1453, обнаружено 1452.

Пример 223. C_{15} -амфомицин-9-(α -кетобутил)

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и α -кетомасляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 37%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{101}N_{13}O_{22}$ (M) 1405, обнаружено 1404.

Пример 224. C_{15} -амфомицин-9-геранил

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и 3,7-диметилокта-2,6-диенойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3 мг, выход 12%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{111}N_{13}O_{21}$ (M) 1471, обнаружено 1470.

Пример 225. C_{15} -амфомицин-9-(α -ацисил)

Соединение C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и 2-метоксибензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 34%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{103}N_{13}O_{22}$ (M) 1455, обнаружено 1454.

Пример 226. C_{15} -амфомицин-9-фенилацетил

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и фенилуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 22%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{103}N_{13}O_{21}$ (M) 1439, обнаружено 1438.

Пример 227. C_{15} -амфомицин-9-(2-бутинил)

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и бут-2-инойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 29%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{99}N_{13}O_{21}$ (M) 1387, обнаружено 1386.

Пример 228. C_{15} -амфомицин-9-(3,5-бис-(CF_3)-фенилацетил)

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и 3,5-бис-(трифторметил)фенилуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 26%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{101}F_6N_{13}O_{21}$ (M) 1575, обнаружено 1574.

Пример 229. C_{15} -амфомицин-9-(3,4-метилендиоксициннамил)

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и 3,4-метилендиоксикоричная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 18%): 81% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{103}N_{13}O_{23}$ (M) 1495, обнаружено 1494.

Пример 230. C_{15} -амфомицин-9-(транс-циннамил)

Соединение C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и транскоричная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6 мг, выход 23%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{103}N_{13}O_{21}$ (M) 1451, обнаружено 1450.

Пример 231. C_{15} -амфомицин-9-ацетоксиацетил

Соединение C_{15} -амфомицин (23 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 и ацетоксиуксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение,

которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (1 мг, выход 4%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{101}N_{13}O_{23}$ (M) 1421, обнаружено 1420.

Пример 232. C_{15} -амфомицин-9-(1-адамантанилкарбонил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 1-адамантанилкарбоновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, 15 выход %): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{71}H_{111}N_{13}O_{21}$ (M) 1483, обнаружено 1482.

Пример 233. C_{15} -амфомицин-9-(4-котининкарбонил)

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 4-котининкарбоновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (18 мг, выход 52%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{71}H_{107}N_{15}O_{22}$ (M) 1523, обнаружено 1522.

Пример 234. C_{15} -амфомицин-9-(4-фторбензоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 4-фторбензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 25%): 82% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{102}FN_{13}O_{21}$ (M) 1457, обнаружено 1456.

Пример 235. C_{15} -амфомицин-9-(S-ацетилтиогликоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и S-ацетилтиогликолевая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2 мг, выход 7%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{101}N_{13}O_{22}S$ (M) 1437, обнаружено 1436.

Пример 236. C_{15} -амфомицин-9-(4-бутоксибензоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и 4-бутоксибензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 13%): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{71}H_{109}N_{13}O_{22}$ (M) 1497, обнаружено 1496.

Пример 237. C_{15} -амфомицин-9-(6-оксогептеноил)

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и 6-оксогептановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 30%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{107}N_{13}O_{22}$ (M) 1447, обнаружено 1446.

Пример 238. C_{15} -амфомицин-9-олеат

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и октадек-9-еновая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 37%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{78}H_{129}N_{13}O_{21}$ (M) 1585, обнаружено 1584.

Пример 239. C_{15} -амфомицин-9-(4-пентилбензоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (24 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 4-пентилбензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3 мг, выход 11%): 74% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{72}H_{111}N_{13}O_{21}$ (M) 1495, обнаружено 1494.

Пример 240. C_{15} -амфомицин-9-(3-феноксибензоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 3-феноксибензойная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 17%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{73}H_{105}N_{13}O_{22}$ (M) 1517, обнаружено 1516.

Пример 241. C_{15} -амфомицин-9-(C(=O)-(CH₂)₂-пиперидин)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 3-пиперидин-1-илпропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8,5 мг, выход 31%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{110}N_{14}O_{21}$ (M) 1460, обнаружено 1459.

Пример 242. C_{15} -амфомицин-9-(N,N'-диметил-GABA)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и N,N'-диметил- γ -аминобутановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6,2 мг, выход 23%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M) 1434, обнаружено 1433.

Пример 243. C_{15} -амфомицин-9-(N-этил-GLY)

Соединение C_{15} -амфомицин (42 мг, 0,032 ммоль) по примеру 2 и N-этилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5,2 мг, выход 12%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 244. C₁₅-амфомицин-9-SAR-(N,N'-диметил-GLY)

Соединение C₁₅-амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и N,N'-диметилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9 мг, выход 32%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₉N₁₅O₂₂ (M) 1477, обнаружено 1476.

Пример 245. C₁₅-амфомицин-9-(N-бензил-GLY)

Соединение C₁₅-амфомицин (55 мг, 0,042 ммоль) по примеру 2 и N-бензилглицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, выход 8%): 78% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₉H₁₀₆N₁₄O₂₁ (M) 1468, обнаружено 1467.

Пример 246. C₁₅-амфомицин-9-(N,N'-диэтил-β-ALA)

Соединение C₁₅-амфомицин (26 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и N,N'-диэтил-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (19,2 мг, 67% выхода): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₇H₁₁₀N₁₄O₂₁ (M) 1448, обнаружено 1447.

Пример 247. C₁₀-амфомицин-9-C₁₀

Соединение C₁₀-амфомицин (30 мг, 0,024 ммоль) по примеру 6 и декановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 22%): 79% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₅N₁₃O₂₁ (M) 1405, обнаружено 1404.

Пример 248. C₁₅-амфомицин-9-(N-метил-GABA)

Соединение C₁₅-амфомицин (23 мг, 0,017 ммоль) по примеру 2 и N-трет-бутоксикарбонил-4-метил-γ-аминобутановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5,2 мг, выход 21%): 88% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₆N₁₄O₂₁ (M) 1420, обнаружено 1420.

Пример 249. CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (50 мг, 0,038 ммоль, 79% чистоты) растворили в 5 мл ДМФА при комнатной температуре в инертной атмосфере. 1-изоцианатопентадекан (8,8 мг, 0,06 ммоль) и DIEA (26 мкл, 0,015 ммоль) добавили к реакционной смеси и перемешивали смесь в течение ночи. Пиперидин (1 мл, 20 об.%) добавили к реакционной смеси и перемешивали дополнительно в течение 3 ч. Твердые частицы отфильтровали, нерастворимые соединения промыли дополнительной порцией ДМФА (около 2 мл), затем фильтрат сконцентрировали под вакуумом досуха. Затем соединение очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрила в воде с 0,1% трифтормукусной кислоты, за 30 мин), высушили лиофилизацией; в результате получили указанное в названии соединение (21 мг, выход 40%); 94%- чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂H₁₀₂N₁₄O₂₀ (M) 1364, обнаружено 1363.

Пример 250. C₁₅-амфомицин-9-PGLU

Соединение C₁₅-амфомицин по примеру 2 и пироглутаминовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (13,1 мг, 30% выхода): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₅H₁₀₂N₁₄O₂₂ (M) 1432, обнаружено 1434.

Пример 251. CH₃-(CH₂)₁₁-NH-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) и 1-изоцианатогексадекан при взаимодействии по способу, описанному в примере 249, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2 мг, выход 7%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₈H₉₄N₁₄O₂₀ (M) 1307, обнаружено 1306.

Пример 252. CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (50 мг, 0,011 ммоль) и октанилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 249, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 17%): 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₄H₈₆N₁₄O₂₀ (M) 1252, обнаружено 1251.

Пример 253. CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (51 мг, 0,011 ммоль) и тетрадеканизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 249, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (23 мг, выход 45%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₈N₁₄O₂₀ (M) 1336, обнаружено 1336.

Пример 254. CH₃-(CH₂)₁₁-NH-C(=O)-GLY-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (15,8 мг) и сукцинимид-1-иловый эфир додеканамидилглицина (12,8 мг, полученного согласно примеру 275, с использованием сукцинимидилового эфира, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (13,2 мг): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₇N₁₅O₂₁ (M) 1365, обнаружено 1365.

Пример 255. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH-N-бутил

Приготовили суспензию соединения C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 в 2 мл ДМФА в инертной атмосфере, затем добавили около 4 мкл 1-изоцианатбутана (0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем сконцентрировали под вакуумом; в результате получили указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислоты, за 30 мин), затем высушено лиофилизацией (2 мг, выход 6%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1420, обнаружено 1419.

Пример 256. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH-циклогексил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 1-изоцианатциклогексан при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3 мг, выход 9%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{108}N_{14}O_{21}$ (M) 1446, обнаружено 1445.

Пример 257. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH-фурфурил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 2-изоцианатметилфуран при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (3 мг, выход 9%): 73% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{102}N_{14}O_{22}$ (M) 1444, обнаружено 1443.

Пример 258. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH-2-фторбензил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 2-фторобензилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2 мг, выход 6%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{103}F_{14}O_{21}$ (M) 1472, обнаружено 1471.

Пример 259. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH- m -CF₃-фенил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и мета-(трифторметил)фенилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (5 мг, 15% выхода): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{101}F_{3}N_{14}O_{21}$ (M) 1508, обнаружено 1507.

Пример 260. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH- p -CF₃-фенил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и пара-(трифторметил)фенилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, выход 12%): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{101}F_{3}N_{14}O_{21}$ (M) 1508, обнаружено 1507.

Пример 261. C_{15} -амфомицин- $C(=O)$ -NH-3-фторфенил

Соединение C_{15} -амфомицин (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и 3-фторфенилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (4 мг, 12% выхода): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{101}F_{14}O_{21}$ (M) 1458, обнаружено 1457.

Пример 262. C_{15} -амфомицин-(D-SER)

Приготовили суспензию соединения C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 в 1 мл ДМФА в инертной атмосфере, затем добавили 300 мкл 1М бикарбоната натрия (водный раствор, 0,20 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор (D)-3-O-трет-бутил-2-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)серина, активированного сукцинимидом (1,5 экв., полученного согласно способу, описанному в примере 1 для сукцинимид-1-илового эфира пентадекановой кислоты) в 0,5 мл ДМФА медленно добавили к реакционной смеси, не снимая ее со льда. Затем реакционную смесь перемешивали около 12 ч при комнатной температуре. Добавили пиперидин (0,5 мл, 20 об.%), перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, затем сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт перемешивали с 2 мл смеси (46:46:2:2 трифторуксусная кислота:DCM:вода:триизопропилсилан) дополнительно в течение 1 ч, затем сконцентрировали под вакуумом, в результате получили указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, за 30 мин), затем высушено лиофилизацией (8 мг, выход 28%): 81% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{102}N_{14}O_{22}$ (M) 1408, обнаружено 1407.

Пример 263. C_{15} -амфомицин-(D-TYR)

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (D)-O-трет-бутил-N-(9Н-фтор-9-илметоксикарбонил)тироzin при взаимодействии по способу, описанному в примере 262, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (12 мг, выход 39%): 77% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{106}N_{14}O_{22}$ (M) 1484, обнаружено 1486.

Пример 264. C_{15} -амфомицин-(D-TYR)

Соединение C_{15} -амфомицин (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и трет-бутиловый эфир (D)-3-[2-карбокси-2-(9Н-фтор-9-ил-метоксикарбониламино)этил]индол-1-карбоновой кислоты при взаимодействии

вии по способу, описанному в примере 262, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (11 мг, выход 36%): 80% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{71}H_{107}N_{15}O_{21}$ (M) 1507, обнаружено 1506.

Пример 265. C_{13} -амфомицин-9-GLU

Приготовили суспензию соединения C_{13} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 9 в 1 мл ДМФА, затем добавили 300 мкл 1М бикарбоната натрия (водный раствор, 0,20 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане. Предварительно приготовленный раствор 5-трет-бутилового эфира (L)-2-трет-бутилоксикарбониламинопентадекановой кислоты, активированного сукцинимидом (1,5 экв., полученного согласно способу, описанному в примере 1 для сукцинимид-1-илового эфира пентадекановой кислоты) в 0,5 мл ДМФА медленно добавили к реакционной смеси. После удаления ледяной бани реакционную смесь перемешивали около 12 ч при комнатной температуре, затем сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт смешали с 2 мл смеси (46:46:2:2 трифторуксусная кислота:DCM:вода:триизопропилсилан) и перемешивали дополнительно в течение 1 ч, затем сконцентрировали под вакуумом, в результате получили указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, за 30 мин), затем высушено лиофилизацией (8 мг, 30% выхода): 86% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{100}N_{14}O_{23}$ (M) 1422, обнаружено 1421.

Пример 266. C_{15} -амфомицин-9-(4-гидроксибензил)

Приготовили суспензию соединения C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 в 2,5 мл ДМФА, затем добавили 70 мкл ледяной уксусной кислоты (рН ~4-5). К реакционной смеси добавили предварительно приготовленный раствор 4-гидроксибензальдегида (37 мг, 0,303 ммоль) в ДМФА и перемешивали в течение около 24 ч. Добавили цианоборогидрид натрия (40 мг всего, 0,637 ммоль) двумя равными порциями за часовой период, затем перемешивали дополнительно в течение 5 ч; затем удалили растворитель под вакуумом, в результате получили указанное в названии соединение. Указанное в названии соединение было очищено методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислоты, за 30 мин), затем высушено лиофилизацией (14 мг, выход 34%): 99% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{101}N_{13}O_{22}$ (M) 1441, обнаружено 1440.

Пример 267. C_{15} -амфомицин-9-N,N-ди-(p-гидроксибензил)

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 20, причем данное соединение представляет собой вторичный (диалкил)продукт реакции. Указанное в названии соединение очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией (4 мг, выход 9%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{74}H_{109}N_{13}O_{22}$ (M) 1533, обнаружено 1533.

Пример 268. C_{15} -амфомицин-9-(N,N-диметилглицин)

Соединение C_{15} -амфомицин-9-Sar (15 мг, 0,011 ммоль) по примеру 24 и формальдегид при взаимодействии по способу, описанному в примере 20, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9,5 мг, выход 59%): 98% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1406, обнаружено 1405.

Пример 269. CH_3 -(CH_2)₉- SO_2 -GLY-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) по примеру 2 присоединили к N-трет-бутилоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт растворили в 10 мл ДМФА в инертной атмосфере. Добавили декансульфонилхлорид (13,7 мг, 0,044 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи; в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ (градиент, 25-95% ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, за 30 мин), затем высушили лиофилизацией (5 мг): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{57}H_{92}N_{14}O_{22}$ S (M) 1357, обнаружено 1357.

Пример 270. CH_3 -(CH_2)₁₅- SO_2 -PHE-амфомицин

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,022 ммоль) присоединили к N-трет-бутилоксикарбонилфенилаланину. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт связали с пентадекансульфонилхлоридом по способу, описанному в примере 99; в результате получили указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (7 мг, выход 21%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{110}N_{14}O_{22}$ S (M) 1532, обнаружено 1532.

Пример 271. Получение соединения амфомицин-9-(N-FMOC-GLY)

Комплекс амфомицин-9-(N-FMOC-глицил) (1,25 г, приготовленного ферментацией, по описанному здесь способу) растворили в аммиачно-fosфатном буфере (0,2M, pH 7,2) и объединили с 1250 мл растворенного фермента деацила и на 9 дней поместили в инкубатор при температуре 28°C. Продукт объединили с 438 г сульфата аммония, pH которого доведен до 3,5 при помощи 1N HCl, затем отфильтровали осажденный продукт. К осадку добавили 170 мл 1-бутанола и 170 мл воды, водную фазу отделили, 1-бутанольную фазу промыли водой. 1-бутанольную фазу смешали с водой, довели pH до 5,0. Экстракцию 1-бутанольной фазы повторили, объединенные водные фазы выпарили под вакуумом для удаления остатков бутанола. Оставшийся водный слой высушили лиофилизацией, в результате получили 500 мг не-

очищенного продукта в виде белого порошка. Содержащий примеси амфомицин-9-(N-FMOC-глицин) (400 мг) растворили в 10 мл натрий-сульфатного буфера (рН 6,6) и профильтровали через PVDF мембрану (0,45 мкм). Фильтрат пропустили через колонку Delta-Pak C18 radial pak column (2,5×21 см, Waters Corp.). Продукт элюировали с использованием элюентов, содержащих натрий-фосфатный буфер, модифицированный ацетонитрилом (22-28% ацетонитрила за 120 мин со скоростью 5 мл/мин при комнатной температуре. Фракции, содержащие продукт (что было определено методом аналитической ВЭЖХ), объединили, затем выпарили ацетонитрил под вакуумом. Затем провели обессоливание остатка, образовавшегося после испарения ацетонитрила, путем адсорбции на 1,0 г EnviChrom-P смолу (Supelco); смолу промыли 8 мл дистиллированной воды и десорбировали продукт со смолы при помощи 20 мл 60% ацетонитрила. Ацетонитрил выпарили под вакуумом и остаток раствора, содержащего продукт, высушили лиофилизацией; в результате получили 107 мг указанного в названии соединения (95% чистота, определено методом ВЭЖХ, УФ область спектра, % при 215 нм).

Пример 272. Приготовление соединения амфомицин-9-(N-FMOC-SAR)

Комплекс амфомицин-9-(N-FMOC-карбозил) (2 г) через три дня инкубирования подвергли преобразованиям по примеру 271, в результате получили указанное в названии соединение (911 мг).

Пример 273. Приготовление соединения амфомицин-9-(N-FMOC-β-ALA)

Комплекс амфомицин-9-(N-FMOC-β-аланин) (2 г) через три дня инкубирования подвергли преобразованиям по примеру 271, в результате получили указанное в названии соединение (1267 мг).

Пример 274. Приготовление п-(N-додеканоиламино)бензойной кислоты

4-аминобензойную кислоту (0,94 г, 6,85 ммоль) растворили в 5 мл пиридина и добавили додеканоилхлорид (1,58 мл, 6,85 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. При разбавлении водой (50 мл) продукт выпал в осадок; осадок отфильтровали и высушили, в результате получили 1,96 г указанного в названии соединения.

Пример 275. Приготовление N-додекамидоглицина

Глицин (0,40 г, 5,25 ммоль) и 0,91 мл дизопропилэтиламина (5,25 мл) растворили в 4 мл ДМФА и 6 мл воды. Добавили додецилизоцианат (0,72 мл, 3,0 ммоль) в 7 мл тетрагидрофурана и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавили 40 мл воды, дважды промыли образовавшуюся смесь этилацетатом. Водный слой подкислили 6N HCl, образовавшийся осадок отфильтровали, затем высушили, в результате получили 575 г указанного в названии соединения.

Пример 276. Приготовление п-додецилоксибензоилглицина

К раствору 4-додецилоксибензойной кислоты (0,47 г, 1,53 ммоль) и 0,27 мл дизопропилэтиламина (1,55 ммоль) в 4 мл тетрагидрофурана добавили фтор-N,N,N,N-тетраметилфорамидиниум гексафторфосфат (0,41 г, 1,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин при комнатной температуре. К данной смеси добавили раствор гидрохлорида этилового эфира глицина (0,45 г, 3,2 ммоль) и DIET (0,53 мл, 3,04 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана и 5 мл метиленхлорида. Смесь перемешивали в течение нескольких часов при комнатной температуре, затем разбавили 50 мл 1N соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, солевым раствором, затем высушили над безводным сульфатом магния. После выпаривания раствора под вакуумом растирали осадок с гексаном, получили продукт (0,44 г). Продукт растворили в 10 мл метанола и 5 мл тетрагидрофурана, добавили 3 мл 1N гидроксида натрия, затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Через несколько минут образовался плотный осадок. Смесь разбавили водой (20 мл), затем нагрели до 40°C для гомогенизации. Смесь подкислили 5 мл 1N HCl, осадок отфильтровали и высушили, получили в результате 0,34 г указанного в названии соединения.

Пример 277. CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)амфомицин-9-GLY-LYS

Соединение CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)амфомицин (50 мг) по примеру 253 и активированный сукцини-мидом N-(2-N-трет-бутоксикарбонил-6-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)лизинил)глицин (58 мг, полученного согласно примеру 1) при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (16 мг, 28% выхода): 80% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₃N₁₇O₂₂ (M) 1521, обнаружено 1520.

Пример 278. CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)амфомицин (30 мг) по примеру 253 и N-(трет-бутоксикарбонил)-β-аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (8 мг, 25% выхода): 70% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₃N₁₅O₂₁ (M) 1407, обнаружено 1406.

Пример 279. CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-амфомицин-9-GLY

Соединение CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-амфомицин (40 мг) по примеру 253 и N-(трет-бутоксикарбонил)глицин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (8 мг, выход 31%): 74% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₂H₁₀₁N₁₅O₂₁ (M) 1393, обнаружено 1392.

Пример 280. C₁₂-РАВА-амфомицин-9-(β-ALA)

Соединение C₁₂-п-аминобензоиламфомицин (80 мг) по примеру 85 и N-(трет-бутоксикарбонил)-β-

аланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение (4 мг, выход 4%): 73% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{101}N_{15}O_{22}$ (M) 1469, обнаружено 1468.

Пример 281. C_{12} -(α -APA)-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (40 мг) присоединили к 4-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ, затем высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и гексадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (7,4 мг, 17% выхода): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{106}N_{14}O_{21}$ (M) 1468, обнаружено 1467.

Пример 282. C_8 -PABA-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (45 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с октаноилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (13,3 мг, выход 28%): 70% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{60}H_{88}N_{14}O_{21}$ (M) 1341, обнаружено 1340.

Пример 283. C_{10} -PABA-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (45 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с деканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (7,8 мг, выход 16%): 91,4% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M) 1369, обнаружено 1368.

Пример 284. C_{11} -PABA-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (25 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с ундеканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (1,7 мг, выход 6%): 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) 1384, обнаружено 1382.

Пример 285. C_{13} -PABA-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (45 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с тридеканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (2 мг, выход 4%): 75% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1412, обнаружено 1411.

Пример 286. CH_3 -(CH_2)₁₀-NH-C(=O)-(β-ALA)-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбонил-β-аланину по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с ундеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (7 мг, выход 23%): 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{60}H_{97}N_{15}O_{21}$ (M) 1365, обнаружено 1364.

Пример 287. CH_3 -(CH_2)₁₅-NH-C(=O)-(п-фенилацетил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с гексадеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (6,3 мг, выход 12%): 90% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{70}H_{109}N_{15}O_{21}$ (M) 1497, обнаружено 1495.

ПРИМЕР 288 CH_3 -(CH_2)₇-NH-C(=O)-(п-фенилацетил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с октанилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (6,3 мг, выход 24%): 84% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{93}N_{15}O_{21}$ (M) 1384, обнаружено 1383.

Пример 289. CH_3 -(CH_2)₁₃-NH-C(=O)-(п-фенилацетил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к α -N-трет-бутоксикарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с тетрадеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (4,3 мг, выход 8%): 81% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) 1469, обнаружено 1467.

Пример 290. CH_3 -(CH_2)₁₀-NH-C(=O)-(п-фенилацетил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к α -N-трет-

бутоксикарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с ундеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (5,4 мг, выход 11%): 79% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) 1427, обнаружено 1425.

Пример 291. $CH_3-(CH_2)_{13}-NH-C(=O)-(GABA)$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (40 мг) присоединили к п-Н-трет-бутоксикарбонил- γ -аминомасляной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с тетрадеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (3 мг, выход 7,4%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) 1421, обнаружено 1422.

Пример 292. $CH_3-(CH_2)_{10}-NH-C(=O)-(m\text{-фенилацетил})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (75 мг) присоединили к м-Н-трет-бутоксикарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с тридеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (3,8 мг, выход 5%): 90% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{105}N_{15}O_{21}$ (M) 1469, обнаружено 1469.

Пример 293. $C_{10}\text{-}(m\text{-аминобензоил})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к м-Н-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с деканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (8,6 мг, выход 19.2%): 86,8% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{92}N_{14}O_{21}$ (M) 1369, обнаружено 1370.

Пример 294. $C_{11}\text{-}(m\text{-аминобензоил})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к м-Н-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с ундеканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (12,1 мг, выход 26,7%): 85,2% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) 1384, обнаружено 1384.

Пример 295. $CH_3-(CH_2)_{13}-NH-C(=O)-(\beta\text{-ALA})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (40 мг) присоединили к п-Н-трет-бутоксикарбонил- β -аланину по способу, описанному в примере 3.

На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с тетрадеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (8 мг, выход 19,7%): 73,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{103}N_{15}O_{21}$ (M) 1407, обнаружено 1408.

Пример 296. $C_{12}\text{-}(m\text{-аминобензоил})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к м-Н-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с додеканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (3,5 мг, 7,6% выхода): 97% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) 1398, обнаружено 1399.

Пример 297. $C_{13}\text{-}(m\text{-аминобензоил})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к м-Н-трет-бутоксикарбониламинонензойной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с тридеканоилхлоридом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (3,8 мг, выход 8,2%): 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1412, обнаружено 1413.

Пример 298. Боронат-пинаконовый эфир-смола (BORONATE-PINACOL-ESTER-RESIN)

Wang Resin (1,38 г, 0,94 мг, 1,30 ммоль активных центров) оставили для набухания в DCM (DCM) на 1 ч. Растворитель выпарили и приготовили суспензию гранул в свежеприготовленном DCM (5 мл). К данной суспензии добавили пинаконовый эфир 4-карбоксифенилбороновой кислоты (1 г), N,N-диметиламинопиридин (20 мг), и HOBr (90 мг). Затем раствор перемешивали в течение 20 мин, и добавили неразбавленный DIPC (700 мкл, 4,0 ммоль). Затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь высушили, гранулы промыли DМFA, DMCO/H₂O, MeOH и DCM. Предполагалась, что связывание с поверхностью смолы (загрузка) происходит количественно.

Пример 299. 4'-октилбифенил-4-карбоксиламфомицин

Часть А: Навеску связанного со смолой боронат-пинаконового эфира примера 298 (112 мг, 0,94 ммоль/г, 0,105 моль) оставили для набухания в DME на 30 мин. Растворитель выпарили и заменили, добавив 300 мкл свежего DME. К данной суспензии добавили 4-N-октилбромбензол (100 мкл; с большим избытком), PdCl₂(dppf)-DCM (9 мг, 0,0105 ммоль), и CsCO₃ (200 мкл, 2M (водн.), 0,42 ммоль). Колбу с реакционной смесью запаяли и нагревали до 80°C в течение 3 ч. Затем раствор выпарили и промыли гранулы водой, MeOH, DМFA, DMCO и DCM. В течение 1 ч готовили взвесь из гранул в 250 мкл DCM/750

мкл трифторуксусная кислота. Раствор по данному этапу собрали и сконцентрировали, в результате получили масло. Липидированную бифенилкарбоновую кислоту кристаллизовали из MeOH, профильтровали, промыли холодным MeOH и высушили под вакуумом.

Часть В: Липидированную бифенилкарбоновую кислоту (6,5 мг, 0,0209 ммоль), HOEt (3,52 мг, 0,23 ммоль) и DIPC (3,6 мкл, 0,23 ммоль) объединили и добавили к 200 мкл ДМФА и перемешивали в течение 1,5 ч. К этому раствору добавили суспензию амфомицина-9-Fmoc (22 мг, 0,0167) и DIEA (50 мкл; с большим избытком) в 200 мкл DMCO и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 40 мин. По прошествии этого периода раствор вылили в Et₂O, образовавшийся твердый осадок отделили центрифугированием. Твердый осадок вновь растворили в 1 мл 20% пиперидина в ДМФА и выстаивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили Et₂O и отделили образовавшийся твердый осадок центрифугированием. Твердое вещество промыли Et₂O и высушили под вакуумом. Содержащее примеси твердое вещество очистили методом RP-ВЭЖХ, продукт выделили при помощи лиофильной сушки, в результате получили указанное в названии соединение (0,56 мг, выход 2,4%): 67,3% - чистоты, MC (MALDI) выч. для C₆₆H₉₃N₁₃O₂₀ (M) 1389, обнаружено 1389.

Пример 300. C₁₃-(п-АРА)-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к 4-N-трет-бутоксиарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полу-продукт и тридекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (2 мг, выход 6,8%): 95% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₀N₁₄O₂₁ (M) 1426, обнаружено 1427.

Пример 301. C₁₄-(п-АРА)-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к 4-N-трет-бутоксиарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полу-продукт и тетрадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (1 мг, выход 3,4%): 93% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) 1440, обнаружено 1441.

Пример 302. CH₃-(CH₂)₁₅-NH-C(=O)-(м-фенилацетил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к м-N-трет-бутоксиарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полупродукт по первому этапу смешали с гексадекализоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (2,4 мг, 7,8% выхода): 72% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₇₀H₁₀₉N₁₅O₂₁ (M) 1497, обнаружено 1497.

Пример 303. C₁₄-(м-АРА)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к м-трет-бутоксиарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полу-продукт и тетрадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6,5 мг, выход 21,8%): 74% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₇H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) 1440, обнаружено 1441.

Пример 304. CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-(GABA)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (40 мг) присоединили к N-трет-бутоксиарбонил-γ-аминомасляной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полупродукт по первому этапу смешали с ундекализоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (2 мг, 5,1% выхода): 83,6% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₁H₉₉N₁₅O₂₁ (M) 1379, обнаружено 1380.

Пример 305. N-N'-DI-C₈-(м,м-диаминобензоил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к м,м-N-N'-ди-трет-бутоксиарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с октаноилхлоридом по способу, описанному в примере 85, в результате получили указанное в названии соединение (3,7 мг, выход 11%): 99,5% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₈H₁₀₃N₁₅O₂₂ (M) 1483, обнаружено 1484.

Пример 306. CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-(м-фенилацетил)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к м-N-трет-бутоксиарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с октанилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (4,7 мг, 16,4% выхода): 89% - чистота, MC (MALDI) выч. для C₆₂H₉₃N₁₅O₂₁ (M) 1384, обнаружено 1385.

Пример 307. CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-GLY-амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (35 мг) присоединили к N-трет-

бутоксикарбонилглицину по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полупродукт по первому этапу смешали с тетрадеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (13 мг, 36,6% выхода): 70,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{101}N_{15}O_{21}$ (M) 1393, обнаружено 1394.

Пример 308. 1-додецил-1 Н-(1,2,3)триазол-4-карбоновая кислота

Смесь пропиоловой кислоты (46 мкл, 0,7419 ммоль) и 1-азидододекана (156,8 мг, 0,7419 ммоль) в закупоренном сосуде нагревали до 120°C в течение 14 ч; в результате получили титульный триазол в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (189,3 мг, выход 91%). В дальнейшем продукт использовали без дополнительной очистки.

Пример 309. 1-додецил-1Н-(1,2,3)триазол-4-карбоноксиламфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (47 мг) присоединили к 1-додецил-1Н-(1,2,3)-триазол-4-карбоновой кислоте по примеру 308 по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полупродукт по первому этапу смешали с тетрадеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (1,3 мг, выход 2,9%): 83% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{60}H_{94}N_{16}O_{20}$ (M) 1359, обнаружено 1361.

Пример 310. C_{15} -(m-APA)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к м-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и тетрадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (1,1 мг, выход 3%): 79% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1454, обнаружено 1455.

Пример 311. C_{13} -(ASP-(OMe))амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-тридеканоил-O-метиласпартата (39 мг) по способу, описанному в примере 112; в результате получили указанное в названии соединение (3,7 мг, выход 12%); 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{63}H_{100}N_{14}O_{23}$ (M) 1422, обнаружено 1421.

Пример 312. C_{15} -(p-APA)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к 4-N-трет-бутоксикарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушили лиофилизацией. На втором этапе очищенный полупродукт и пентадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (1,7 мг): 73,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{104}N_{14}O_{21}$ (M) 1454, обнаружено 1457.

Пример 313. C_{15} -(ASP-(OMe))амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (66 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-пентадеканоил-O-метиласпартата по способу, описанному в примере 112; в результате получили указанное в названии соединение (14,3 мг); 91% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{104}N_{14}O_{23}$ (M) 1450, обнаружено 1450.

Пример 314. C_{11} -(ASP-(O-трет-Bu))амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (60 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-ундеканоил-O-трет-бутиласпартата по способу, описанному в примере 112; в результате получили указанное в названии соединение (16,6 мг); 85% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{64}H_{102}N_{14}O_{23}$ (M) 1436, обнаружено 1437.

Пример 315. C_{13} -(ASP-(O-трет-Bu))амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (58 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-тридеканоил-O-трет-бутиласпартата по способу, описанному в примере 112; в результате получили указанное в названии соединение (20,5 мг); 93% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{66}H_{106}N_{14}O_{23}$ (M) 1464, обнаружено 1465.

Пример 316. C_{11} -(ASP-(OMe))амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (66 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-ундеканоил-O-метиласпартата по способу, описанному в примере 112; в результате получили указанное в названии соединение (10,1 мг); 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{96}N_{14}O_{23}$ (M) 1393, обнаружено 1394.

Пример 317. C_{15} -(ASP-(OMe))амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-пентадеканоил-O-метиласпартата по способу, описанному в примере 112; в результате получили указанное в названии соединение (15,3 мг, выход 45%); 93% - чистота, МС (ES+) выч. для $C_{65}H_{104}N_{14}O_{23}$ (M) 1450, обнаружено 1451.

Пример 318. C_{15} -амфомицин-9-C(=O)-NH-(O-CF₃-фенил)

Соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг, 0,023 ммоль) по примеру 2 и о-(трифторметил)фенилизоцианат при взаимодействии по способу, описанному в примере 255, образовали соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ и высушино лиофилизацией (7 мг, выход 21,9%); 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{68}H_{101}F_3N_{14}O_{23}$ (M) 1508, обнаружено 1510.

Пример 319. N-N'-ди-C₆-(m,m-диаминобензоил)амфомицин

На первом этапе N-N'-ди-C₆-m,m-диаминобензойную кислоту получили из m,m-диаминобензойной

кислоты и гексаноилхлорида по способу, описанному в примере 274. На втором этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к N-N'-ди-C₆-м,м-диаминобензойной кислоте по способу, описанному в примере 299 (Часть В), в результате получили указанное в названии соединение (8,6 мг, выход 20%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₉₅N₁₅O₂₂ (M) 1427, обнаружено 1428.

Пример 320. N-N'-ди-C₁₂-(м,м-диаминобензоил)амфомицин

На первом этапе N-N'-ди-C₁₂-м,м-диаминобензойную кислоту получили из м,м-диаминобензойной кислоты и додеcanoилхлорида по способу, описанному в примере 274. На втором этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к N-N'-ди-C₁₂-м,м-диаминобензойной кислоте по способу, описанному в примере 299 (часть В), в результате получили указанное в названии соединение (1,7 мг, выход 4%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₆H₁₁₉N₁₅O₂₂ (M) 1595, обнаружено 1596.

Пример 321. CH₃-(CH₂)₇-NH-C(=O)-(β-ALA)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к N-трет-бутоксикарбонил-β-аланину по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полупродукт по первому этапу смешали с октанилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (5 мг, выход 18%): 89,5% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₇H₉₁N₁₅O₂₁ (M) 1322, обнаружено 1323.

Пример 322. (4-фенилбензоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с 4-фенилбензойной кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (8,8 мг, выход 13%); 97,6% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₈H₇₇N₁₃O₂₀ (M) 1276, обнаружено 1277.

Пример 323. (2-(фенилметил)бензоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с 2-фенилметилбензойной кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (15,3 мг, выход 22%); 95,7% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₉H₇₉N₁₃O₂₀ (M) 1290, обнаружено 1291.

Пример 324. N-N'-диэтил-РАВА-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с п-N-N'-диэтиламинобензойной кислотой (N-N'-диэтил-РАВА) по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (15,1 мг, выход 22%); 98,4% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₆H₈₂N₁₄O₂₀ (M) 1271, обнаружено 1272.

Пример 325. (3,4,5-тритметоксибензоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с 3,4,5-тритметоксибензойной кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (7,9 мг, выход 11,4%); 89,2% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₇H₈₃N₁₃O₂₃ (M) 1318, обнаружено 1319.

Пример 326. (4-трет-бутилбензоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с 4-трет-бутилбензойной кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (9,2 мг, выход 13,4%); 91,5% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₆H₈₁N₁₃O₂₀ (M) 1256, обнаружено 1257.

Пример 327. (3-феноксибензоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с 3-феноксибензойной кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (5,9 мг, 8,7% выхода); 92% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₈H₇₇N₁₃O₂₁ (M) 1292, обнаружено 1293.

Пример 328. C₁₅-амфомицин-9-(D-DAP)

Соединение амфомицин-9-Fmoc (27 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и (R)-2-трет-бутилоксикарбониламино-3-(9Н-флуорен-9-ил-метоксикарбонил)аминопропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 4, образовали соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ и высушено лиофилизацией (7 мг, выход 12%); 88,5% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₃H₁₀₃N₁₅O₂₁(M) 1407, обнаружено 1407.

Пример 329. CH₃-(CH₂)₁₃-NH-C(=O)-амфомицин (β-изомер)

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 253; данное соединение представляет собой побочный продукт реакции (т.е. термин β-изомер относится к пептиду амфомицинового ядра). Для идентификации титульного соединения применяли МС и ВЭЖХ, затем соединение высушили лиофилизацией (4 мг, выхода 1,6%): 97,5% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₀H₉₈N₁₄O₂₀(M) 1336, обнаружено 1336.

Пример 330. CH₃-(CH₂)₁₀-NH-C(=O)-(GABA)-амфомицин(β-изомер)

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 304; данное соединение представляет собой побочный продукт реакции (т.е. термин β-изомер относится к пептиду амфомицинового ядра). Для идентификации титульного соединения применяли МС и ВЭЖХ, затем соединение высушили лиофилизацией (2 мг, выход 5%): 99,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₁H₉₉N₁₅O₂₁(M) 1379, обнаружено 1379.

Пример 331. LYS-GLY-амфомицин-9-C₁₅

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с соединением Boc-Lys (Boc)-Gly (ChemImpex)

по способу, описанному в примере 299 (Часть В); получили Boc-Lys (Boc)-Gly-амфомицин. На втором этапе пентадекановую кислоту связали с Boc-Lys (Boc)-Gly-амфомицином по способу, описанному в примере 299 (часть В), получили Boc-Lys (Boc)-Gly-амфомицин-9-C₁₅. С соединения сняли защиту в стандартных условиях (4N HCl/диоксан), после соответствующей обработки, описанной в примере 299 (часть В), получили указанное в названии соединение. (14 мг, выход 17,5%): 90% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₈H₁₁₂N₁₆O₂₂ (M) 1506, обнаружено 1507.

Пример 332. LYS-GLY-амфомицин-9-C₁₃

На первом этапе амфомицин-9-Fmoc (70 мг) связали с соединением Boc-Lys (Boc)-Gly, затем, на втором этапе, с тридекановой кислотой. С соединения сняли защиту в стандартных условиях (4N HCl/диоксан), после соответствующей обработки, описанной в примере 331; получили указанное в названии соединение (11 мг, выход 17,8%): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₆H₁₀₈N₁₆O₂₂ (M) 1478, обнаружено 1479.

Пример 333. (11-(фенокси)ундеканоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (100 мг) связали с 11-феноксиундекановой кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (37,7 мг, выход 36,8%); 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₂H₉₃N₁₃O₂₁ (M) 1356, обнаружено 1357.

Пример 334. N-C₁₂-((1S,4S)-4-аминоциклогексилкарбоновая кислота)

На первом этапе 4-аминоциклогексилкарбоновую кислоту (1,12 мл) растворили в ДМФА (5 мл), затем добавили DIEA (0,824 мл) и охладили смесь до 0°C. Добавили додеканоилхлорид (3,64 мл) и перемешивали смесь в течение 1,5 ч. Смесь экстрагировали в EtOAc и три (3) раза промыли HCl (1M (водн.)), затем четыре (4) раза NaCl (насыщ.) и высушили над безводным MgSO₄. Образовавшееся твердое вещество растирали с горячим гексаном, затем профильтровали и три раза промыли в гексане, в результате образовались небольшие белые игольчатые кристаллы, которые в дальнейшем использовали без дополнительной очистки и идентификации.

Пример 335. N-C₁₂-((1S,4S)-4-аминоциклогексилкарбонил)амфомицин

На первом этапе получили N-C₁₂-(1S,4S)-4-аминоциклогексилкарбоновую кислоту из додеканоилхлорида и (1S,4S)-4-аминоциклогексилкарбоновую кислоту по способу, описанному в примере 334. На втором этапе амфомицин-9-Fmoc (100 мг) связали с N-C₁₂-((1S,4S)-4-аминоциклогексилкарбоновой кислотой по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (16 мг, выход 21,5%); 76,7% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₂N₁₄O₂₁ (M) 1404, обнаружено 1405.

Пример 336. (2-додеканоиламинотиазол-4-ил)уксусная кислота

На первом этапе этиловый эфир (2-аминотиазол-4-ил)уксусной кислоты связали с додеканоилхлоридом по способу, описанному в примере 334, в результате получили этиловый эфир (2-додеканоиламинотиазол-4-ил)уксусной кислоты в виде неочищенного твердого вещества. На втором этапе с содержащего примеси этилового сложного эфира (2-додеканоиламинотиазол-4-ил)уксусной кислоты сняли защиту при помощи LiOH (2-кратный избыток) в THF/H₂O, в результате получили указанное в названии соединение в виде неочищенного твердого вещества, которое в дальнейшем использовали без дополнительной очистки и идентификации.

Пример 337. (2-додеканоиламино-тиазол-4-ил)ацетиламфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (100 мг) связали с (2-додеканоиламино-тиазол-4-ил)уксусной кислотой (неочищенным твердым веществом, полученным согласно примеру 336) по способу, описанному в примере 299 (часть В); в результате получили указанное в названии соединение (8,1 мг, 9,2% выхода): 89% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₉₉N₁₅O₂₁S (M) 1447, обнаружено 1448.

Пример 338. 8-додецилоксихинолин-2-карбоновая кислота

На первом этапе к раствору метилового эфира 8-гидроксихинолин-2-карбоновой кислоты (2,11 ммоль) при перемешивании добавили додецилбромид (767 мкл, 3,2 ммоль), NaI (478 мг, 3,2 ммоль) и NaN (76 мг, 3,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь красного цвета в течение ночи. После выпаривания растворителя при вращении неочищенный материал поместили в DCM, промыли водой, высушили над Na₂SO₄ и профильтровали. Образовавшийся раствор выпарили досуха и методом ВЭЖХ (изократическая хроматография, 75% изонитрила, 25% воды) получили желаемый полупродукт - метиловый эфир 8-додецилоксихинолин-2-карбоновой кислоты в количестве 169 мг (выход около 14%). С полупродукта сняли защиту при помощи LiOH в THF/H₂O по способу, описанному в примере 336; в результате получили указанное в названии соединение, которое в дальнейшем использовали без дополнительной очистки и идентификации.

Пример 339. (8-додецилоксихинолин-2-карбонил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc (30 мг) связали с 8-додецилоксихинолин-2-карбоновой кислотой (полученной согласно примеру 338) по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (24,5 мг, выход 37%): 95% - чистота, МС (ES+) выч. для C₆₇H₉₈N₁₄O₂₁ (M) 1436, обнаружено 1437.

Пример 340. (8-додецилоксихинолин-2-карбонил)амфомицин (β-изомер)

Указанное в названии соединение получили по способу, описанному в примере 304; данное соединение

нение представляет собой побочный продукт реакции (т.е. термин β -изомер относится к пептиду амфомицинового ядра). Для идентификации титульного соединения применяли МС и ВЭЖХ, затем соединение высушили лиофилизацией (7,1 мг, выход 11%): 95% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{98}N_{14}O_{21}(M)$ 1436, обнаружено 1437.

Пример 341. C_{15} -амфомицин-9-(РНЕ)

Соединение C_{15} -амфомицин (57 мг, 0,043 ммоль) по примеру 2 и активированный сукцинимидом N-трет-бутоксикарбонилфенилаланин при взаимодействии по способу, описанному в примере 3, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (57 мг, выход 5,5%): 85,5% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{106}N_{14}O_{21}(M)$ 1468, обнаружено 1470.

Пример 342. C_{15} -амфомицин-9- C_{15}

Соединение C_{15} -амфомицин (57 мг, 0,0438 ммоль) по примеру 2 и пентадекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (2 мг, выход 3,6%): 87,7% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{75}H_{125}N_{13}O_{21}(M)$ 1545, обнаружено 1547.

Пример 343. C_{15} -амфомицин-9-([2-(2-метоксизотокси)изотокси]ацетил)

Соединение C_{15} -амфомицин (40 мг, 0,031 ммоль) по примеру 2 и [2-(2-метоксизотокси)изотокси]уксусная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (3 мг, выход 7,9%): 87% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{109}N_{13}O_{24}(M)$ 1481, обнаружено 1484.

Пример 344. C_{10} -SAR-амфомицин

На первом этапе получили сукцинимид-1-иловый эфир N-тетрадеканоилсаркозина из деканоилхлорида и саркозина по способу, описанному в примере 274, и преобразовали его в сукцинимидиловый эфир по примеру 1. На втором этапе амфомицин-9-Fmoc (25 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-деканоилсаркозина по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (11 мг, выход 42,2%): 99,1% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{58}H_{92}N_{14}O_{21}(M)$ 1321, обнаружено 1323.

Пример 345. C_{14} -SAR-амфомицин

На первом этапе получили сукцинимид-1-иловый эфир N-тетрадеканоилсаркозина из тетрадеканоилхлорида и саркозина по способу, описанному в примере 274, и преобразовали его в сукцинимидиловый эфир по примеру 1. На втором этапе амфомицин-9-Fmoc (40 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-тетрадеканоилсаркозина по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (1 мг, выход 2,4%): 80,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{62}H_{100}N_{14}O_{21}(M)$ 1378, обнаружено 1380.

Пример 346. C_8 -SAR-амфомицин

На первом этапе получили сукцинимид-1-иловый эфир N-октаноилсаркозина из октаноилхлорида и саркозина по способу, описанному в примере 274, и преобразовали его в сукцинимидиловый эфир по примеру 1. На втором этапе амфомицин-9-Fmoc (40 мг) связали с сукцинимид-1-иловым эфиром N-деканоилсаркозина по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (1,9 мг, выход 3,1%): 98,2% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{56}H_{88}N_{14}O_{21}(M)$ 1293, обнаружено 1295.

Пример 347. C_{15} -амфомицин-9- C_{12}

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и додекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (7,3 мг, выход 27%): 87,8% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{72}H_{119}N_{13}O_{21}(M)$ 1503, обнаружено 1505.

Пример 348. C_{15} -амфомицин-9-(11-феноксиундекановая кислота)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 11-феноксиундекановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (7,9 мг, выход 27%): 75,2% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{77}H_{121}N_{13}O_{22}(M)$ 1581, обнаружено 1583.

Пример 349. C_{15} -амфомицин-9-(3-фуран-2-илакрилоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 3-фуран-2-илакриловая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (13 мг, выход 48,1%): 94% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{67}H_{101}N_{13}O_{22}(M)$ 1441, обнаружено 1442.

Пример 350. C_{15} -амфомицин-9-(3-(бензолсульфонил)пропионоил)

Соединение C_{15} -амфомицин (25 мг, 0,019 ммоль) по примеру 2 и 3-(бензолсульфонил)пропионовая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушино лиофилизацией (7,3 мг, выход 27%): 92,6% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{69}H_{105}N_{13}O_{23}S(M)$ 1517, обнаружено 1519.

Пример 351 C₁₅-амфомицин-9-(4-(пирен-2-ил)бутироил)

Соединение C₁₅-амфомицин (26 мг, 0,020 ммоль) по примеру 2 и 4-(пирен-2-ил)масляная кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 201, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (9,3 мг, выход 12,2%): 90,4% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₈₀H₁₁₁N₁₃O₂₁ (M) 1591, обнаружено 1591.

Пример 352. C₁₅-амфомицин-9-SUC

Соединение C₁₅-амфомицин (38 мг) по примеру 2 и ангидрид янтарной кислоты (30 мг) растворили в ДМФА, затем добавили DIPEA (1 экв.) и встраивали смесь в течение ночи. По завершении данной реакции образовалось указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, затем высушали лиофилизацией (6 мг, 14,6% выхода): 99,1% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₆₄H₁₀₁N₁₃O₂₃ (M) 1421, обнаружено 1423.

Пример 353. C₁₅-амфомицин-9-PRO-LYS

Соединение C₁₅-амфомицин (24 мг, 0,018 ммоль) по примеру 2 связали с активированным сукцинимидом (α -N-Fmoc- ϵ -N'-трет-бутилкарбониллизил) пролином по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушали лиофилизацией, затем с него сняли защиту при помощи пиперидина по способу, описанному в примере 2 (только по этапам снятия защиты и выделения/очистки); в результате получили указанное в названии соединение, которое очистили методом ВЭЖХ, затем высушали лиофилизацией (6,1 мг, выход 22,6%): 88,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₇₁H₁₁₆N₁₆O₂₂ (M) 1546, обнаружено 1548.

Пример 354. ВОС-амфомицин

Соединение C₁₅-амфомицин-9-Fmoc (151,2 мг, 0,11 ммоль) растворили в воде (5 мл), довели pH приблизительно до 12 при помощи NaOH (1М) при перемешивании при температуре 0°C (ледяная баня). Добавили ди-трет-бутилкарбонат (185,6 мг), растворенный в ацетонитриле, при перемешивании при температуре 0°C, образовавшуюся смесь перемешивали до завершения реакции (всю ночь). Затем добавили пиперидин в ДМФА (20 об.%) для удаления Fmoc-группы в положении Dab⁹, в результате получили указанное в названии соединение по способу, описанному в примере 2 (только по этапам снятия защиты и выделения/очистки). Образовавшийся продукт использовали непосредственно.

Пример 355. Амфомицин-9-(β -ALA)

Вос-амфомицин (20 мг, полученный согласно примеру 354) связали с Вос- β -ALA-OSu (Bachem AG, Switzerland) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (9,2 мг, выход 16,4%): 91,4% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₄₈H₇₄N₁₄O₂₀ (M) 1167, обнаружено 1169.

Пример 356. Амфомицин-9-SAR

Вос-амфомицин (20 мг, полученный согласно примеру 354) связали с Вос-Sarcosine-OSu (Bachem AG, Switzerland) по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (11,3 мг, выход 57,9%): 81,5% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₄₈H₇₄N₁₄O₂₀ (M) 1167, обнаружено 1169.

Пример 357. GLY-Амфомицин-9-FMOC

Амфомицин-9-Fmoc (176,5 мг, 0,134 ммоль) связали с N-трет-бутилкарбонилглицина, активированного сукцинимидом, по способу, описанному в примере 3; в результате получили указанное в названии соединение (160,2 мг), соединение в следующих реакциях было использовано непосредственно без дополнительной очистки и идентификации.

Пример 358. C₆-GLY-Амфомицин-9-FMOC

Gly-амфомицин-9-Fmoc (25 мг, 0,018 ммоль), полученный согласно примеру 357, связали с н-гексановой кислотой, активированной сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (7,9 мг, выход 31,7%): 83,9% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₃H₈₂N₁₄O₂₁ (M) 1251, обнаружено 1253.

Пример 359. C₈-GLY-Амфомицин-9-FMOC

Gly-амфомицин-9-Fmoc (25 мг, 0,018 ммоль), полученный согласно примеру 357, связали с н-октановой кислотой, активированной сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (3,7 мг, выход 16,1%): 82% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₅H₈₆N₁₄O₂₁ (M) 1279, обнаружено 1281.

Пример 360. C₁₀-GLY-Амфомицин-9-FMOC

Gly-амфомицин-9-Fmoc (25 мг, 0,018 ммоль), полученный согласно примеру 357, связали с н-декановой кислотой, активированной сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (8,7 мг, выход 37,8%): 91,7% - чистота, МС (MALDI) выч. для C₅₇H₉₀N₁₄O₂₁ (M) 1307, обнаружено 1309.

Пример 361. C₈-(m-АРА)амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к м-трет-бутилкарбониламинофенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. Образовавшийся полупродукт очистили методом ВЭЖХ и высушали лиофилизацией. На втором этапе очищенный полу-

продукт и октановая кислота при взаимодействии по способу, описанному в примере 2, образовали указанное в названии соединение, которое было очищено методом ВЭЖХ, затем высушено лиофилизацией (6,9 мг, выход 18%): 72% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{61}H_{90}N_{14}O_{21}$ (M) 1355, обнаружено 1357.

Пример 362. $CH_3-(CH_2)_{10}-NH-C(=O)-(m\text{-фенилацетил})$ амфомицин

На первом этапе соединение амфомицин-9-Fmoc (30 мг) присоединили к п-N-трет-бутоксикарбонилфенилуксусной кислоте по способу, описанному в примере 3. На втором этапе полу-продукт по первому этапу смешали с ундеканилизоцианатом по способу, описанному в примере 3, в результате получили указанное в названии соединение (2,3 мг, выход 1,5%): 82% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{65}H_{99}N_{15}O_{21}$ (M) 1427, обнаружено 1429.

Пример 363. 1-адамантан-С(=O)-амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc связали с активированной сукцинимидом адамантан-1-карбоновой кислотой по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (4,1 мг); 90% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{56}H_{83}N_{13}O_{20}$ (M) 1258, обнаружено 1259.

Пример 364. (10-метилундек-2-еноил)амфомицин

Амфомициновый комплекс представляет собой продукт ферментации *Streptomyces canus*; указанное в названии соединение в продукте идентифицировали жидкостной хроматографией и методом МС. После идентификации амфомицинового комплекса указанное в названии соединение очистили методом ВЭЖХ и использовали непосредственно в синтезе производных липопептидных антибиотиков (2,0 мг): 98% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{57}H_{89}N_{13}O_{20}$ (M) 1276, обнаружено 1277.

Пример 365. (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин

Амфомициновый комплекс получили и проанализировали по примеру 364. Указанное в названии соединение очистили методом ВЭЖХ и использовали непосредственно в синтезе производных липопептидных антибиотиков (11,0 мг): 97% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{58}H_{91}N_{13}O_{20}$ (M) 1290, обнаружено 1291.

Пример 366. (12-метилтетрадек-2-еноил)аспартокин

Амфомициновый комплекс получили ферментацией *Streptomyces griseus* и проанализировали по примеру 364. Указанное в названии соединение очистили методом ВЭЖХ и использовали непосредственно в синтезе производных липопептидных антибиотиков (10,0 мг): 96% - чистота, МС (MALDI) выч. для $C_{60}H_{95}N_{14}O_{20}$ (M) 1319, обнаружено 1319.

Пример 367. (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин-9-GLY

Соединение (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин, полученное согласно примеру 365, связали с Fmoc-глицином, активированным сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2, в результате получили указанное в названии соединение (10,5 мг): 84% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{60}H_{94}N_{14}O_{21}$ (M) 1347, обнаружено 1348.

Пример 368. (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин-9-SAR

Соединение (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин, полученное согласно примеру 365, связали с Fmoc-саркозином, активированным сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2, в результате получили указанное в названии соединение (10,6 мг): 89% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{61}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) 1362, обнаружено 1362.

Пример 369. (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин-9-(β -ALA)

Соединение (10-метилдодек-2-еноил)амфомицин, полученное согласно примеру 365, связали с Fmoc- β -аланином, активированным сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2, в результате получили указанное в названии соединение (10,9 мг): 86% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{61}H_{96}N_{14}O_{21}$ (M) 1362, обнаружено 1362.

Пример 370. (12-метилтетрадек-2-еноил)аспартокин-9-GLY

Соединение (12-метилтетрадек-2-еноил)аспартокин, полученное согласно примеру 366, связали с Fmoc-глицином, активированным сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2, в результате получили указанное в названии соединение (10,5 мг): 80% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{62}H_{98}N_{14}O_{21}$ (M) 1376, обнаружено 1376.

Пример 371. (12-метилтетрадек-2-еноил)аспартокин-9-SAR

Соединение (12-метил-тетрадек-2-еноил)аспартокин, полученное согласно примеру 366, связали с Fmoc-глицином, активированным сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2, в результате получили указанное в названии соединение (11,6 мг): 91% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{63}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) 1390, обнаружено 1390.

Пример 372. (12-метилтетрадек-2-еноил)аспартокин-9-(β -ALA)

Соединение (12-метилтетрадек-2-еноил)аспартокин, полученное согласно примеру 366, связали с Fmoc- β -аланином, активированным сукцинимидом, по способу, описанному в примере 2, в результате получили указанное в названии соединение (11,8 мг): 91% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{63}H_{100}N_{14}O_{21}$ (M) 1390, обнаружено 1390.

Пример 373. (12-ацетиламинододеканоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc связали с активированной сукцинимидом 12-ацетиламинододекановой кисло-

той по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (11 мг); 78% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{59}H_{94}N_{14}O_{20}$ (M) 1335, обнаружено 1336.

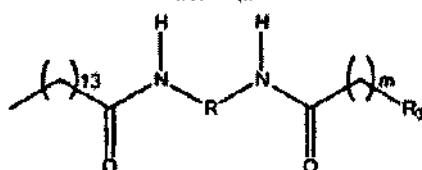
Пример 374. (12-аминододекоил)амфомицин

Амфомицин-9-Fmoc связали с активированной сукцинимидом N-Fmoc-12-аминододекановой кислотой по способу, описанному в примере 2; в результате получили указанное в названии соединение (5 мг); 84% - чистота, МС (FAB) выч. для $C_{57}H_{92}N_{14}O_{20}$ (M) 1293, обнаружено 1293.

Пример 375. Исследование противомикробной активности

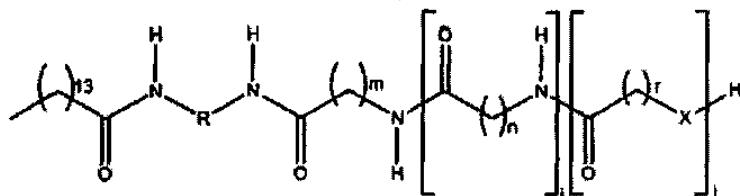
Исследование противомикробного воздействия липопептидных производных на грамположительные бактерии проводили следующим образом. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) противомикробных липопептидных производных по изобретению определяли по протоколу NCCLS M7-A6 (2003) с небольшими модификациями, которые заключаются в том, что при разведении исследуемых соединений проводили серии двойных разведений (последовательное уменьшение концентрации в два раза). Использовали метод микроразведений бульонной фазы. Изолированные колонии *Staphylococcus aureus* (MSSA - methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*) 18-24-часовых культур с пластин кровяного агара использовали для инокуляции бульона Мюллера-Хинтона со стандартным содержанием катионов (САМНВ - cation adjusted Mueller-Hinton broth) с добавлением 0,625 мМ кальция. На 96-луночном планшете по 90 мкл бактериальной суспензии, содержащей 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл культуры добавили к 10 мкл каждого соединения по изобретению в возрастающих концентрациях (в каждую следующую лунку добавляли раствор удвоенной концентрации, приблизительный интервал концентраций - от 0,125 до 64 мкг/мл). Осуществляли также негативный контроль - только питательная среда; и позитивный контроль роста - бактериальная суспензия и питательная среда. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) определяли после инкубирования планшетов в течение 24 ч при 37°C. Активности некоторых противомикробных липопептидных производных по изобретению показаны в табл. 1-16. В таблицу заносили МПК, как значение минимальной концентрации тестируемого противомикробного соединения, при которой соединение полностью ингибирует бактериальный рост. Однако интервал величин МПК отражает интервал значений активности соединений, тестируемых многократно. Единица измерения МПК - мкг/мл, у природного амфомицинового комплекса МПК составляет приблизительно 1,4 мкг/мл относительно вышеописанной культуры MSSA. В табл. 1-16 R представляет собой пептид циклического ядра амфомицина или аспартоцина, который может быть в виде β -изомера, ангидро, диангидро изомера или в виде любой их комбинации. Специалист в данной области признает, что аминогруппы экзоциклической аминокислоты в положении 1 и аминогруппа Dab⁹, отображенные в структурных формулах перед каждой из табл. 1-16, предназначены только для иллюстративного указания мест присоединения заместителей к циклическому пептиду ядра; не следует интерпретировать заместитель как гидразиногруппу (т.е., показанные аминогруппы изображены для удобства, в действительности они входят в состав описанной здесь структуры R). Далее, специалист в данной области признает, что все конкретные соединения или группы соединений, производных различных комбинаций структур и заместителей, показанных в табл. 1-16, отражены в настоящей заявке в той же мере, что и каждое отдельное соединение (или группа соединений), обозначенное индивидуально.

Таблица 1



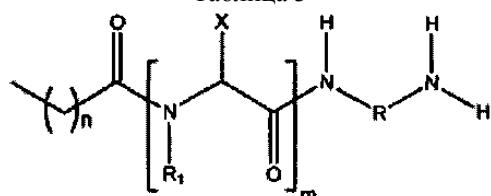
Соединение	m	R ₃	МПК
3	1	-NH ₂	0.25-2
147	2	-NH ₂	0.25-1
22	3	-NH ₂	1-2
25	5	-NH ₂	1
34	11	-NH ₂	32-64
207	2	-CH ₃	16
201	4	-CH ₃	32
205	6	-CH ₃	16
220	8	-CH ₃	2
347	10	-CH ₃	>64
342	13	-CH ₃	>64
348	9	-O-Phenyl	>64

Таблица 2



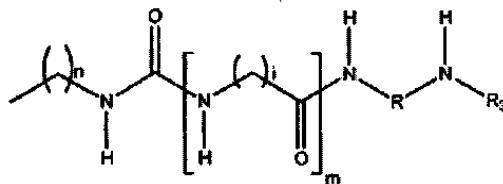
Соединение	<i>m</i>	<i>i</i>	<i>n</i>	<i>j</i>	<i>r</i>	<i>X</i>	МПК
33	1	1	1	1	1	-NH-	0.5-1
42	1	1	1	0	-	-NH-	1
68	1	1	2	0	-	-NH-	2
70	2	1	5	0	-	-NH-	2
72	3	1	5	0	-	-NH-	8
197	1	1	5	0	-	-NH-	0.25-0.5
173	2	1	4	0	-	-NH-	1
176	4	1	2	0	-	-NH-	4
93	5	1	1	0	-	-NH-	4
94	3	1	3	0	-	-NH-	2
212	2	0	-	1	0	-NH-	1
81	1	0	-	1	4	-CH ₂ -	32
49	1	0	-	1	0	-CH ₂ -	4

Таблица 3



Соединение	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>X</i> Стереохимия	<i>R</i> ₁	МПК
6	8	0	-	-H	32-64
7	9	0	-	-H	32-64
8	10	0	-	-H	4-8
9	11	0	-	-H	0.5-1
10	12	0	-	-H	1
2	13	0	-	-H	0.5-4
11	14	0	-	-H	0.5
12	15	0	-	-H	1-2
13	16	0	-	-H	2
358	4	1	-H	-H	>64
359	6	1	-H	-H	>64
360	8	1	-H	-H	>64
103	10	1	-H	-H	8-16
105	12	1	-H	-H	0.5
106	14	1	-H	-H	0.5
107	16	1	-H	-H	2
346	6	1	-H	-CH ₃	>64
344	8	1	-H	-CH ₃	>64
345	12	1	-H	-CH ₃	64
115	13	1	-Phenyl (L)	-H	2
116	13	1	-Benzyl (D)	-H	1
118	8	1	-CH ₂ -{3-Benzol[b]thiophene) (L)}	-H	2
316	9	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (L)	-H	>64
311	11	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (L)	-H	8
313	13	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (L)	-H	0.5-1
317	13	1	-CH ₂ -C(=O)-OMe (D)	-H	1
314	9	1	-CH ₂ -C(=O)-OrBu (L)	-H	8
315	11	1	-CH ₂ -C(=O)-OrBu (L)	-H	1
112	13	1	-CH ₂ -C(=O)-OrBu (L)	-H	0.5

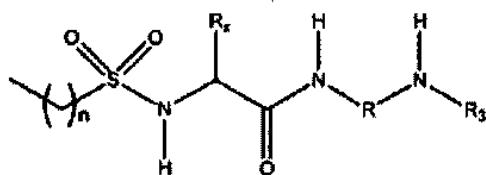
Таблица 4



Соединение	n	i	m	R₃	МПК
252	7	-	0	-H	32
286	10	2	1	-H	2
321	7	2	1	-H	>64
304	10	3	1	-H	4
330 [†]	10	3	1	-H	>64 [†]
251	11	-	0	-H	2
254	11	1	1	-H	2-4
92	11	-	0	-Gly	0.25-0.5
97	11	-	0	-β-Ala	0.25
98	11	-	0	-Sar	0.5
253	13	-	0	-H	0.5-1
329 [†]	13	-	0	-H	4 [†]
277	13	-	0	-Gly-Lys	0.5-1
278	13	-	0	-β-Ala	0.5
279	13	-	0	-Gly	0.5
307	13	1	1	-H	0.5
295	13	2	1	-H	0.5
291	13	3	1	-H	2
249	15	-	0	-H	2-4
83	15	-	0	-Gly	2

† - указывает на β-изомерную форму пептидного ядра

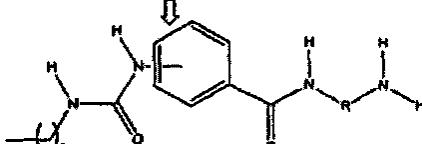
Таблица 5



Соединение	n	R₃	R_x	Стереохимия	МПК
269	9	-H	-H	-	4-8
100	9	-H	-Benzyl (L)	-	4
102	9	-Gly	-H	-	8
101	9	-Lys	-H	-	32
99	15	-H	-H	-	0.5-1
270	15	-H	-Benzyl (L)	-	16-32
84	15	-Gly	-H	-	2-4

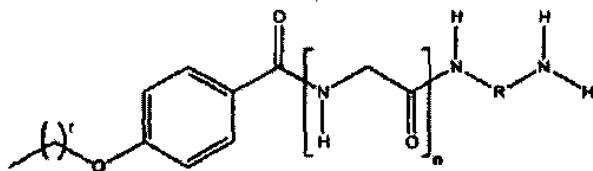
Таблица 6А

мета или пара
положение



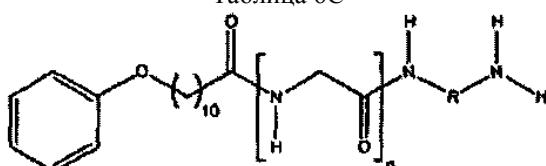
Соединение	r	мета / пара	МПК
288	7	<i>p</i>	16
306	7	<i>m</i>	16
290	10	<i>p</i>	1
362	10	<i>m</i>	0.5
289	13	<i>p</i>	2
292	13	<i>m</i>	1
287	15	<i>p</i>	4
302	15	<i>m</i>	4

Таблица 6В



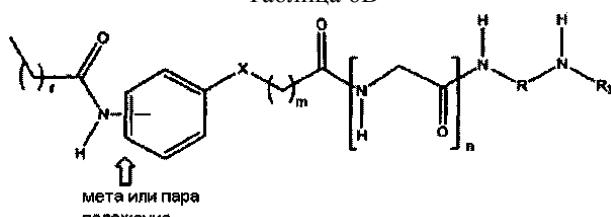
Соединение	<i>r</i>	<i>n</i>	МПК
18	9	0	0.5-1
15	11	0	2-4
19	7	0	0.5
16	15	0	2-4
110	9	1	0.5

Таблица 6С



Соединение	<i>n</i>	МПК
117	1	8
333	0	1

Таблица 6Д



Соединение	<i>r</i>	мета / пара	<i>X</i>	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>R</i> ₃	МПК
361	6	<i>m</i>	-	1	0	-H	>64
113	8	<i>m</i>	-	1	0	-H	16
111	10	<i>m</i>	-	1	0	-H	0.5-1
303	12	<i>m</i>	-	1	0	-H	0.5
310	13	<i>m</i>	-	1	0	-H	1
312	13	<i>p</i>	-	1	0	-H	1
104	6	<i>p</i>	-	1	0	-H	2
122	8	<i>p</i>	-	1	0	-H	8
119	10	<i>p</i>	-	1	0	-H	0.25
300	11	<i>p</i>	-	1	0	-H	0.25
301	12	<i>p</i>	-	1	0	-H	2
281	14	<i>p</i>	-	1	0	-H	2
86	10	<i>p</i>	-	1	0	-Gly	0.25
91	10	<i>p</i>	-	0	1	-Gly	2
108	10	<i>p</i>	-	2	0	-H	0.5
109	10	<i>p</i>	(a)	2	0	-H	2
293	8	<i>m</i>	-	0	0	-H	2
294	9	<i>m</i>	-	0	0	-H	0.5
296	10	<i>m</i>	-	0	0	-H	0.25
297	11	<i>m</i>	-	0	0	-H	0.25

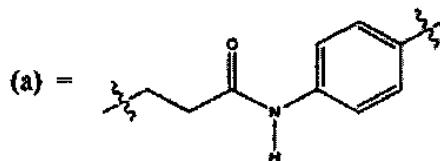
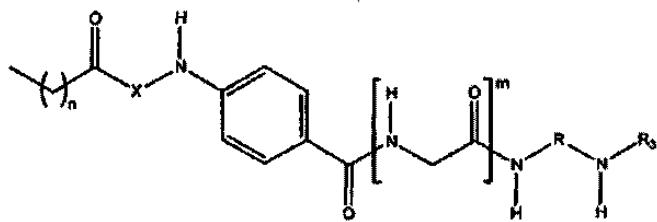
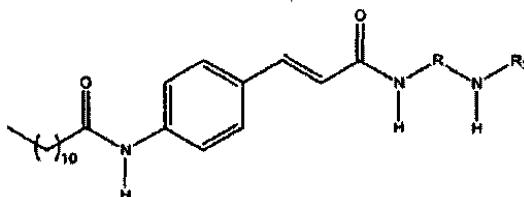


Таблица 7



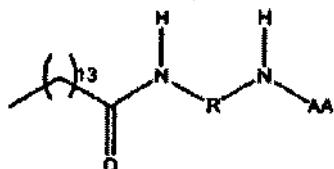
Соединение	n	X	m	R₃	МПК
282	6	-	0	-H	32
283	8	-	0	-H	2
284	9	-	0	-H	16
85	10	-	0	-H	2-4
285	11	-	0	-H	0.25
21	10	-NH-	0	-H	1
87	10	-	0	-Gly	0.25-0.5
123	10	-	1	-H	1
91	10	-	1	-Gly	2
280	10	-	0	-β-Ala	1

Таблица 8



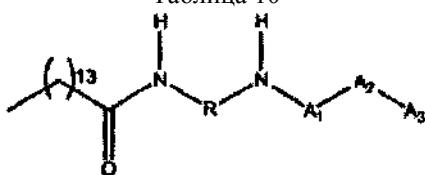
Соединение	R₃	МПК
120	-H	0.5
89	-Gly	0.5-1

Таблица 9



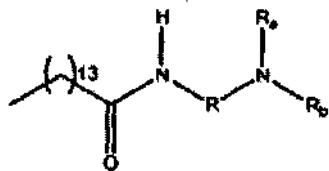
Соединение	Аминокислота (АК)	МПК	Соединение	Аминокислота (АК)	МПК
3	-Gly	0.25-2	166	-N,N'-dimethyl-Arg	32
22	-GABA	1-2	170	-N,N,N-(Me) ₃ -Lys	2
161	-Aib	8	171	-Nle	8
160	-Pro	4	262	-D-Ser	4
26	-Ina	4	263	-D-Tyr	32
5	-Leu	16-32	264	-D-Trp	8
24	-Sar	0.5-1	124	-D-Orn	4
25	-Ahx	1	212	-Carbamoyl-(β-Ala)	1
27	-p-nitro-Phe	32-64	172	-N-formyl-Leu	16
341	-Phe	>64	52	-Tyr(Me)	16
29	-Glu	1	130	-Orn	1
38	-Asn	2	132	-Dap	2
39	-Tyr	32-64	328	-D-Dap	2
40	-Trp	32-64	242	-N,N-dimethyl-GABA	1-2
167	-Hyp	4-8	245	-N-benzyl-Gly	1
168	-Apa	32-64	147	-β-Ala	0.25-1
43	-Gln	8-16	82	-Ala	2
44	-Thr	2-4	96	-D-Pip	1
30	-p-F-Phe	32-64	129	-Lys	1
31	-β-Cha	16	131	-gDab	1
32	-hPhe	8	66	-D-Ala	4
35	-β-cyanoalanine	8-16	67	-D-Pro	1-2
204	-Carbamoyl-Leu	16	243	-N-ethyl-Gly	0.5-1
36	-Ile	8-16	246	-N,N-diethyl-β-Ala	2
169	-Val	4	268	-N,N-dimethyl-Gly	1
41	-Phg	4	95	-Pip	2
162	-MeCys	8	48	-Gly-Suc	8
163	-Nvl	8	49	-Gly-Ac	4
164	-Abu	4	2	-H (non-AA control)	4
165	-Cit	4			

Таблица 10



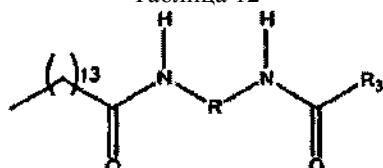
Соед.	A ₁	A ₂	A ₃	МПК	Соед.	A ₁	A ₂	A ₃	МПК
28	-Gly-	-Phe	-	2	33	-Gly-	-Gly-	-Gly	0.5-1
4	-Gly-	-Lys	-	1-2	37	-Gly-	-Val	-	2-4
42	-Gly-	-Gly	-	1	45	-Pro-	-Gly	-	32
46	-Gly-	-Leu	-	1	191	-Gly-	-Lys-	-Lys	8
190	-Gly-	-Lys-	-Gly	1	193	-Lys-	-Gly	-	4-8
192	-Gly-	-Gly-	-Lys	0.5-1	195	-Lys-	-Lys-	-Lys	4
194	-Lys-	-Lys	-	2	152	-Gly-	-(D-Lys)	-	2
68	-Gly-	-GABA	-	2	153	-Gly-	-Orn	-	2
69	-Gly-	-(D-Ala)	-	1	154	-Gly-	-gDab	-	4
70	-β-Ala-	-Ahx	-	2	155	-β-Ala-	-Lys	-	8
174	-β-Ala-	-Val	-	2	72	-GABA-	-Ahx	-	8
71	-GABA-	-Val	-	4	157	-Gly-	-gDab	-	4-8
156	-GABA-	-Lys	-	1	197	-Gly-	-Ahx	-	0.25-0.5
198	-Sar-	-Ahx	-	4	199	-Sar-	-Lys	-	0.5-1
144	-Sar-	-Orn	-	4	145	-Sar-	-gDab	-	2
146	-Sar-	-Dap	-	2	200	-Dap-	-β-N-(β-Ala)	-	1
158	-Gly-	-hLys	-	1-2	148	-β-Ala-	-Orn	-	0.5-1
159	-GABA-	-gDab	-	0.5-1	173	-Ahx-	-Gly	-	1
176	-S-Ava-	-(β-Ala)	-	4	93	-Ahx-	-Gly	-	4
94	-GABA-	-GABA	-	2	353	-Pro-	-Lys	-	>64
209	-PABA-	-Benzyl Tyr	-	8	151	-(D-Pro)-	-(D-Lys)	-	16

Таблица 11



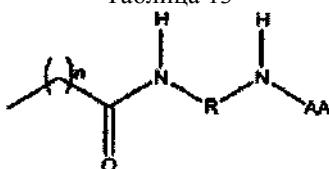
Соединение	R_a	R_b	МПК
266	- <i>p</i> -hydroxyphenyl	-H	8-16
267	- <i>p</i> -hydroxyphenyl	- <i>p</i> -hydroxyphenyl	8

Таблица 12



Соед.	R_3	МПК	Соед.	R_3	МПК
206		8	208		4
210		2	213		2
373		>64	343		64
352		>64	318		64
349		64	350		64
218		8	224		8
223		16	237		16
232		4	227		32
238		1-2	231		8
241		1-2	351		>64
235		2	81		32

Таблица 13

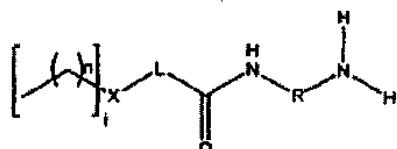


	AK									
	-Gly	- β -Ala	-GABA	-Sar	-Orn	-(D-Orn)	-Dap	-gDab	-Gly-Lys	-Gly-(D-Lys)
8	-	76/16	-	77/32	-	-	-	-	-	-
10	58/4-8	73/2-4	57/16	74/4	-	-	-	138/32	143/2-4	-
11	53/8	54/2-4	50/1	55/1	134/32	-	136/4	135/8	128/1	-
12	23/8-16	59/0.5-1	62/0.5-1	60/0.5	127/4	-	140/32	139/4	125/1-2	-
13	3/0.25-2	147/0.25-1	22/1-2	24/0.5-1	130/1	124/4	132/2	131/1	4/1-2	152/2
14	-	79/1	-	75/1	-	-	-	-	141/2	-
15	-	80/0.5-1	-	78/1	-	-	-	-	142/32	-

Соединение/МПК

Gly = глицин; β -Ala = β -аланин; GABA = γ -аминомасляная кислота; Sar = сакрозин; Orn = орнитин; Dap = диаминопропионовая кислота; gDab = 2,4-диаминомасляная кислота; Gly-Lys = глицин-лизин.

Таблица 14

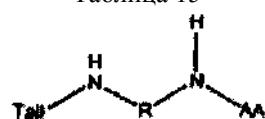


Соед.	n	i	m	X	L	МПК
299	6	1	-	-CH ₂ -		0.25
322	-	0	-	-		>64
374	0	1	-	-C(=O)NH-		>64
375	-	0	-	-	H ₂ N-(CH ₂) ₁₁ -	>64
336	-	0	-	-		>64
327	-	0	-	-		>64
326	-	0	-	-		>64
325	-	0	-	-		>64
324	-	0	-	-		>64
323	-	0	-	-		>64
309	10	1	-	-CH ₂ -		1

Соед.	n	i	m	X	L	МПК
337	13	1	-	-NH-		0.25-1
339	11	1	-	-O-		0.5
340 [†]	11	1	-	-O-		4 [†]
335	10	1	-	-CH ₂ -		4
305	6	1	6	-C(=O)-		1
320	10	1	10			2
319	4	1	4			64

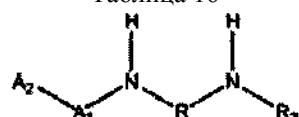
† - указывает на β -изомерную форму пептидного ядра

Таблица 15



Соед.	Tail	АК	МПК
364		-H	4-8
365		-H	0.5-1
367		-Gly	1-2
368		-Sar	1-2
369		- $(\beta\text{-Ala})$	1-2
366		-H	0.125-0.25
370		-Gly	0.25-0.5
371		-Sar	0.5
372		- $(\beta\text{-Ala})$	0.25-0.5

Таблица 16



Соединение	A ₂	A ₁	R ₃	МПК
4	-	C ₁₅ -	-Gly-Lys	1-2
128	-	C ₁₃ -	-Gly-Lys	1
331	Lys-	-Gly-	-C ₁₅	>64
332	Lys-	-Gly-	-C ₁₃	>64
147	-	C ₁₅ -	- $(\beta\text{-Ala})$	0.25-1
24	-	C ₁₅ -	-Sar	0.5-1
355	-	-	- $(\beta\text{-Ala})$	>64
356	-	-	-Sar	>64

Пример 376. Сравнение соединений на основе исследования МПК

Противомикробные липопептидные соединения по настоящему изобретению исследовали на противомикробную активность по отношению к грамположительным бактериям в условиях различных сред.

Средние подавляющие концентрации (МПК) противомикробных липопептидных производных определялись по способу, описанному в примере 376. Различные использованные среды описаны в табл. 17. Регистрировали МПК, как значение минимальной концентрации противомикробного соединения, при которой соединение полностью ингибит рост; величины представлены в табл. 18.

У некоторых производных липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению спектр противомикробной активности по отношению к грамположительным бактериям в условиях исследования был шире, чем у других соединений. По некоторым примерам реализации соединения с определенными липофильными заместителями, присоединенными к аминоконцевой аминокислоте через линкер из молекулы мочевины неожиданно проявляли большую активность по сравнению с соединениями, в которых липофильные заместители были присоединены непосредственно в виде линейных углеродных цепей (хвостов) (т.е., без Dab⁹ заместителя). См., например, соединение 253 в сравнении либо с соединением 2, либо с соединением 11. По другому примеру реализации, при присоединении дипептида (глицин-лизин) в положении Dab⁹ образовалось соединение с неожиданно повышенной активностью, особенно по отношению к *Staphylococcus aureus* в среде Е или F (см., например, соединение 199 в сравнении с соединением 2). Соединение 80 в сравнении с соединением 12 представляет собой другой пример, по которому Dab⁹ заместитель повышает величины МПК и для сыворотки, и для бульона в отношении *Staphylococcus aureus*. Кроме того, относительная разность концентраций МПК для бульона и сыворотки, зависящая от Dab⁹ заместителя выявляет неожиданное и уникальное отличие известных соединений по сравнению с производными соединениями по настоящему изобретению (см., например, соединение 15 в сравнении с соединением 88, и соединение 2 в сравнении с соединением 147). Более того, результатом небольших изменений структуры Dab⁹ (например, D- и L-аминокислоты) являлись неожиданные изменения значений МПК для соединений. Например, см. соединение 160 в сравнении с соединением 67 и соединение 69 в сравнении с соединением 4. Наконец, изменение кальциевого эффекта оказалось неожиданно выше для МПК в бульоне у некоторых Dab⁹ производных (см. соединение 251 в сравнении с соединением 92, соединением 98 и соединением 97).

Таблица 17. Штаммы и среды в исследовании МПК для соединений

	Вид	Штамм	Фенотип	Питательная среда
<i>A</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	EFM0101	VRE, MDR	CANHB 0.625 mM Ca
<i>B</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	EFS0004	VSE	CANHB
<i>C</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	EFS0004	VSE	CANHB 0.625 mM Ca
<i>D</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	EFS0004	VSE	CANHB 0.625 mM Ca 30% бычья сыворотка
<i>E</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0017	MSSA	CANHB 0.625 mM Ca
<i>F</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0017	MSSA	CANHB 0.625 mM Ca 30% бычья сыворотка
<i>G</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0031	VISA	CANHB 0.625 mM Ca
<i>H</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	SAU0065	MRSA	CANHB 0.625 mM Ca
<i>I</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SEP0375	MRSE	CANHB 0.625 mM Ca
<i>J</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPN0002	PISP	CANHB 0.625 mM Ca 3% лаковая лошадиная кровь
<i>K</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPN0023	PRSP	CANHB 0.625 mM Ca 3% лаковая лошадиная кровь
<i>L</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SPN0032	PSSP	CANHB 0.625 mM Ca 3% лаковая лошадиная кровь
<i>M</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	SPY0001	PenS	CANHB 0.625 mM Ca 3% лаковая лошадиная кровь

Сокращения: CANHB - бульон Мюллера-Хинтона со стандартным содержанием катионов; VRE - ванкомицин устойчивые; MDR - устойчивы ко многим лекарствам; VSE - ванкомицин чувствительные Enterococci; MSSA - метициллин чувствительные *S. aureus*; VISA - сниженная чувствительность к ванкомицину у *S. aureus*; MRSA - метициллин устойчивые *S. aureus*; MRSE - метициллин устойчивые *S. epidermidis*; PISP - сниженная чувствительность к пенициллину у *S. pneumoniae*; PRSP - пенициллин устой-

чивые *S. pneumoniae*; PSSP - пенициллин чувствительные *S. pneumoniae*; PenS - пенициллин чувствительные.

Таблица 18. Расширенный спектр сравнительных данных

Соед.	МПК												
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
251	4	8	4	32	2	8	4	2	2	0.5	1	1	2
15	2-4	2-4	1-4	>64	2-4	32	4-8	2-8	2-4	<0.125-1	<0.125-0.5	0.25-1	0.5-2
2	4	2	1	64	4	8	8	4	4	<0.125	<0.125	0.5	1
160	8	16	8	>64	4	>64	16	4	4	0.5	0.25	2	2
4	1	1-4	1-2	>64	0.5-1	4	8	1-4	1-2	0.25	0.25	0.25-0.5	0.25
11	0.5-1	0.5	0.5-1	64	0.5	8-16	2-4	2-4	1	0.25	<0.125	0.25	0.25-0.5
12	0.5-1	0.5-1	1	64	1-2	32-64	4-8	1-2	2	0.25	<0.125	0.25-0.5	0.5
67	2	2-4	2	64	1-2	8-16	8	2	2	0.5	0.5	0.5	0.5-1
69	4	8	4	>64	1	32	8	2	4	1	1	2	1
199	0.5-1	1-2	1-2	64	0.25-1	4-8	4-8	1-2	0.5-1	0.25	0.25	0.25-0.5	0.25
80	0.5-1	0.5-1	0.5-1	64	0.5-1	16-32	8	2	1-2	<0.125	<0.125	0.25	0.25-0.5
88	0.25-0.5	0.5-1	0.25-0.5	>64	0.5-1	32-64	2-4	0.5-1	0.5-1	0.25	<0.125	0.25	0.25-0.5
147	0.5-1	2	0.5-1	32	0.25-0.5	2	2	1	0.5-1	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
92	1-2	6-16	2-4	64	0.25-0.5	8	4	1-2	0.5-1	0.25	<0.125	0.25	0.25
253	0.5-1	1	0.5-1	16-32	0.5-1	2-4	2-4	1-2	1	<0.125	<0.125	<0.125	0.25
97	2	64	4	64	0.25	16	4	1	1	<0.125	0.25	<0.125	0.5
98	2	32	4	>64	0.5	16	4	1	1	<0.125	0.25	0.5	0.5

А - М состав питательной среды, как определено в табл. 17.

Пример 377. Бактерицидная активность липопептидных производных

Опыты по построению кривой бактерицидного действия проводили с культурами микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (SAU0017) и *Enterococcus faecalis* (EFS0004) в логарифмической фазе роста, супензированных в бульоне Мюллера-Хинтона со стандартным содержанием катионов с добавлением 0,625 mM Ca²⁺ при концентрации 10⁶ КОЕ/мл. Затем культуры обработали липопептидными производными различных концентраций (т.е. концентрации, кратные МПК) и инкубировали при 37°C. В определенных временных точках в приблизительном интервале от 0 до 24 ч в образце каждой культуры определяли титр жизнеспособных микроорганизмов (КОЕ/мл); сравнивали время, необходимое каждому соединению для уничтожения микроорганизмов. Согласно протоколу NCCLS M26-A (Том I. 19 №18), соединение считается бактерицидным, если оно уничтожает 99,9% бактериальных клеток через 24 ч.

В противовес ванкомицину (см. фиг. 4А и 5А), который в целом обладает бактериостатическим действием, все липопептидные производные по настоящему изобретению сохраняли бактерицидные свойства по отношению к *Enterococcus faecalis* (фиг. 4) и *Staphylococcus aureus* (фиг. 5) в течение 24 ч. Например, соединения 3, 85, 4, 128, 60, 119, 199, 147, 253, 278 и 280 быстро обнаруживали бактерицидные свойства, как правило, уничтожая более 99,9% бактерий *Staphylococcus aureus* и/или *Enterococcus faecalis* за 6 ч (обычно при концентрациях в пределах двух (2) разведений МПК соединений). Некоторые соединения (напр., 108 и 75) сохраняли бактерицидные свойства в течение приблизительно от 2 до 4 ч. Производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению являются высокобактерицидными; это один из параметров, указывающих на потенциальную терапевтическую активность.

Пример 378. Пост-антибиотический эффект липопептидных производных

Исследования пост-антибиотического эффекта (ПАЭ) проводили с культурами микроорганизмов *Staphylococcus aureus* в логарифмической фазе роста, которые подвергали воздействию липопептидных производных концентраций (от менее чем (0,5×) до более чем (4×) кратных МПК) в течение 1 ч, после чего препарат удаляли. После удаления липопептидных соединений, каждый час измеряли бактериальный титр, осуществляя таким образом мониторинг повторного бактериального роста. Продолжительность ПАЭ определяют как разность времени, за которое количество колониеобразующих единиц для бактериальных клеток, обработанных противомикробным препаратом, увеличивается на величину 1 log₁₀ в единицах КОЕ/мл, и того же времени для необработанных клеток.

Таблица 19. Пост-антибиотический эффект (часы).

Соединение	0.5x МПК	1x МПК	2x МПК	4x МПК
4	0.6	0.7	1.9	3.0
147	1.6	1.6	1.9	1.0
278	1.5	2.6	2.2	3.2
280	2.5	1.5	1.9	2.4

* МПК для соединений 4 и 147 составила 1 мкг/мл, для соединений 278 и 280 - 2 мкг/мл.

Показано, что соединения 4, 147, 278 и 280 обладают более долговременным антибиотическим эффектом, варьирующим в интервале от 0,6 (воздействие 0,5 × МПК в течение 1 ч) до 3,2 ч (воздействие 4 × МПК в течение 1 ч), во многих случаях эффект зависел от дозы. Быстрый бактерицидный эффект и дли-

тельный ПАЭ для липопептидных производных по настоящему изобретению является преимуществом по сравнению со многими известными противомикробными соединениями.

Пример 379. Период полувыведения липопептидных производных (исследование *in vivo*)

Измеримым фармакокинетическим параметром, помогающим оценить эффективность противомикробного липопептидного производного по настоящему изобретению после единичного внутривенного введения, является период полувыведения соединения из организма. Исследуемые соединения растворили в 5% растворе маннитола (при контроле рН) до концентрации 1 мг/мл (вес/объем). Липопептидное соединение общей дозой 10 мг/кг вводили однократно внутривенной инъекцией в латеральную каудальную вену мышам линии Swiss CDI (возраст 5-6 недель, самки) или крысам линии Sprague Dawley (самцы). Через определенные промежутки времени (от 4 мин до приблизительно 24 ч для мышей, и до 48 или 72 ч для крыс) грызунов умерщвляли и проводили анализ крови. Концентрацию липопептидных производных в плазме *ex vivo* определяли количественно методом жидкостной хроматографии (ЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием (МС). Как показано в табл. 20, липопептидные производные по настоящему изобретению обладают необычно длительными периодами полувыведения из организма у мышей и крыс после ВВ введения.

Таблица 20. Периоды полувыведения различных липопептидных производных соединений (исследование *in vivo*)

Cmpd*	4	147	278	280	128	253	3	60	85	119	199	108
Mice†	45.1	481	447	345	11.9	309	399	248	310	253	371	273
Rat†	65.3	275	425	424								

* Сокращение Cmpd указывает на номер соединения

† Величины представлены в минутах; период полувыведения аналогичного кислотного липопептида, даптомицина, составляет от 54 (подкожное введение 10 мг/кг) до 108 мин (внутрибрюшинное введение 20 мг/кг) (См. Safdar et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 63, 2004; Louie et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 845, 2001).

Модель защиты от инфекции (на мышах *in vivo*)

Исследовали активность противомикробных липопептидных производных по настоящему изобретению по отношению к грамположительным бактериям при внутрибрюшинном введении (ВБ) на модели инфекции у мышей (т.е. бактерии вводили внутрибрюшинно; липопептидные соединения - внутривенно (ВВ)). Мышей заражали бактериями *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, или *Enterococcus faecalis*, приготовленные следующим образом: *S. aureus* Smith (SAU0017, ATCC 19636) выращивали в культуральной среде в течение ночи на триптиказо-соевом бульоне, собирали и вновь растворили в свежей среде, содержащей 5% муцина (Sigma Chemical Co.); *S. pneumoniae* (SPN 0032, ATCC 10813) выращивали в течение ночи на пластинах кровяного агара, затем их вновь растворили 0,9% стерильном соляном (физиологическом) растворе; и *E. faecalis* EFS0040 (клинически выделенный) выращивали в течение ночи в культуре сердечно-кровяного инфузионного бульона, промыли и приготовили супензию в 0,9% солевом (физиологическом) растворе и смешали с равным объемом стерильного кислого фекального экстракта. Каждую мышь линии Swiss CD1 инфицировали ВБ бактериями в следующих дозах: *S. aureus* - 10^6 КОЕ/мышь; *S. pneumoniae* - 10^2 КОЕ/мышь; или *E. faecalis* at $10^{7.5}$ КОЕ/мышь. Либо непосредственно после инфицирования (для *E. faecalis*), либо через два часа после инфицирования (для *S. aureus* и *S. pneumoniae*), мышам вводили ВВ одно из следующих соединений: (1) липопептидное соединение в составе на основе 5% раствора маннитола в приблизительном интервале доз от 0,1 до 10 мг/кг; (2) исключительно носитель - 5% маннитол, объем дозы 10 мл/кг; или (3) известный исходный липопептидный антибиотик, например амфомицин или аспартоцин, или другой антибиотик, например ванкомицин, в той же дозе, что и липопептидное соединение. За мышами наблюдали и регистрировали случаи смерти в течение семи дней после введения препарата. Величину LD₅₀ для каждого соединения рассчитывали по способу Reed and Meunch (Am. J. Hyg. 27: 493, 1938). Неожиданно оказалось, что эти липопептидные соединения демонстрируют активность равную или большую, чем исходные соединения амфомицин или аспартоцин. Более того, специалистам известно о токсичности амфомицина (см. Tisch et al., *Antibiotics Ann.* 55: 1011, 1954, в статье показано, что для амфомицина LD₅₀ равняется 177 мг/кг; см. также Heine-mann et al., *Antibiotics Chemother.* 3: 1239, 1953).

Таблица 21. LD₅₀ (мг/кг)* для липопептидных производных (у мышей)

Compound	<i>S. aureus</i> (SAU0017)	<i>S. pneumoniae</i> (SPN0032)	<i>E. faecalis</i> (EFS0040)
Vancomycin	0.9 - 2.4	1.75	2
Ampicillin	-		4.2
Amphotycin	5.4	2.0	-
Aspartocin	5.4	0.65	-
4	6.2	-	-
147	6.5	0.65	0.8
278	7.1	-	5.3
280	6.5	-	2.1
128	6.2	-	-
253	4.8	-	-
3	4.9	1.3	-
60	≤10	-	-
85	6.5	-	5.7
119	7.6	-	-
199	8	-	≤3
108	6.5	-	-

* Результаты, представленные в виде интервалов, получены в многочленных экспериментах; Compound указывает на номер соединения; Vancomycin = ванкомицин, Ampicillin = ампицилин, Amphotycin = амфомицин, Aspartocin = аспартоцин.

Пример 381. Модель легочной инфекции *in vivo*

Исследование противомикробной активности липопептидных производных по настоящему изобретению по отношению к грамположительным бактериям проводили на мышах и крысах на легочной модели при интраназальном (ИН) заражении (т.е. заражение бактериями проводили ИН путем, а липопептидные соединения вводили внутривенно (ВВ)). *Streptococcus pneumoniae* (SPN0032, ATCC 1081) выращивали на пластинах с 5% кровяным агаром (кровь овцы) в течение 24 ч при 37°C, собирали и готовили суспензию в 0,9% солевом (физиологическом) растворе. Группу мышей - 8 особей линии Swiss CD1 обездвижили 2% изофлураном и каждую инфицировали ИН - капельным введением в носовые ходы 50 мкл приготовленного бактериального инокулята (т.е. доза составила приблизительно 10⁶ КОЕ/мышь). Через 3, 24 и 48 ч после заражения группам мышей ввели внутривенно: (1) липопептидное производное в 5% растворе D-маннитола в дозе, равной приблизительно 0,3, 1, 3 или 10 мг/кг; (2) исключительно 5% носитель маннитол, объем дозы - 10 мл/кг; или (3) известный антибиотик, например ванкомицин, в той же дозе, что и липопептидное соединение. За мышами наблюдали и регистрировали случаи смерти в течение десяти дней после введения препарата. Величину LD₅₀ для каждого соединения рассчитывали по способу Reed and Meunch (Am. J. Hyg. 27: 493, 1938). Как показано в табл. 22, величины LD₅₀ для репрезентативных соединений 4, 147, 278 и 280 указывают на их эффективность в приблизительном интервале от 1,0 до 2,5 мг/кг при внутривенном введении.

Таблица 22. Легочная инфекция (аналогичная пневмонии), вызванная *S. pneumoniae*

Соединение	LD ₅₀ (мг/кг)*
Ванкомицин	3.0 - 4.3
4	1.3
147	2.3
278	2.2
280	1.8

* Результаты, представленные в виде интервалов, получены в многочленных экспериментах.

Пример 382. Модель легочной инфекции *in vivo* (нейтропенические мыши)

Исследование противомикробной активности липопептидных производных по настоящему изобретению по отношению к грамположительным бактериям проводили на мышах и крысах с ослабленным иммунитетом на легочной модели при интраназальном (ИН) заражении (т.е. заражение бактериями проводили ИН путем, а липопептидные соединения вводили внутривенно (ВВ)). *Streptococcus pneumoniae* (SPN0002) выращивали на пластинах с 5% кровяным агаром (кровь овцы) в течение 24 ч при 37°C, собирали и готовили суспензию в 0,9% солевом (физиологическом) растворе. Группу мышей линии Swiss CDI делали нейтропеническими введением циклофосфамида (Sigma Chemical Co.; 150 мг/кг, ВВ) за 1-4 дня до инфицирования. В промежутке времени от -24 до -18 ч, каждую мышь инфицировали ИН капельным введением в носовые ходы 50 мкл приготовленного бактериального инокулята (т.е. доза составила приблизительно 10⁶ КОЕ/мышь). Через 18-24 ч после инфицирования мышам ввели внутривенно: (1) липопептидное производное в 5% растворе D-маннитола в дозах, равных приблизительно 1 мг/кг, 3 мг/кг

или 10 мг/кг или 30 мг/кг; (2) исключительно 5% носитель маннитол, объем дозы - 10 мл/кг; или (3) известный антибиотик, типа амфомицина, той же дозе, что и липопептидное соединение. Через 18-24 ч после введения антибиотика мышей умертвили и взяли для анализа легкие. Распределили гомогенизированную ткань по поверхности пластин кровяного агара и инкубировали в течение 24 ч при 37°C, затем подсчитывали количество КОЕ. Для каждого соединения были рассчитаны величины E_{kill} (killing effect; т.е. величина \log уменьшения КОЕ/легкое относительно КОЕ, подсчитанной в момент времени введения препарата) и E_{Max} (максимальный редуцирующий эффект; т.е. \log_{10} уменьшения CFU/легкое относительно контрольной КОЕ, подсчитанной через 24 ч).

Введенные через 18-24 ч после инфицирования липопептидные производные продемонстрировали противомикробный эффект, зависящий от дозы; отмечено уменьшение КОЕ в легких мышей, получавших препарат, по сравнению с мышами, которым препарат не вводили. При максимальной дозе (30 мг/кг), например, для соединения 147 редукция КОЕ в легком равняется $4,0 \log_{10}$ КОЕ ($P < 0,001$), в то же время для ампициллина величина редукции сравнима и равняется $2,58 \log_{10}$ КОЕ. Величина E_{kill} (killing effect) для данных соединений составила 3,2 и $1,8 \log_{10}$ снижения КОЕ/легкое, соответственно.

Следовательно, данный пример и пример 381 показывают, что производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению могут оказаться терапевтически эффективными при лечении острых легочных инфекций, таких как пневмония.

Пример 383. Модель локализованной инфекции ткани бедренной мышцы (на нейтропенических мышах *in vivo*)

Исследование противомикробной активности липопептидных производных по настоящему изобретению по отношению к грамположительным бактериям проводили на модели инфекции ткани бедренной мышцы при внутримышечном (ВМ) инфицировании (т.е. бактерий вводили ВМ инъекцией, а липопептидные соединения вводили внутривенно). *Staphylococcus aureus* (SAU0017) выращивали на пластинах с 5% кровяным агаром (кровь овцы) в течение 24 ч при 37°C, собирали и готовили суспензию в 0,9% солевом (физиологическом) растворе. Группу мышей, 3-4 особи линии Swiss CDI делали нейтропеническими введением циклофосфамида (Sigma Chemical Co.; 150 мг/кг, ВБ) в промежутке времени от -4 до -1 дня. В день 0 бульонной культурой *S. aureus* Smith (SAU0017, ATCC 19636), выдержанной в течение ночи в триптиказо-соевом бульоне, инокулировали животных путем ВМ инъекции в каждую бедренную мышцу (10^5 КОЕ/бедро). Через два часа после инфицирования группы мышей получили внутривенно: (1) липопептидное производное в 5% растворе D-маннитола в приблизительном интервале доз от 1 мг/кг до 80 мг/кг; (2) исключительно 5% носитель маннитол, объем дозы- 10 мл/кг; или (3) известный антибиотик, типа ванкомицина, той же дозе, что и липопептидное соединение. Через 18-24 ч после введения антибиотика мышей умертвили и взяли для анализа бедренные мышцы. Распределили гомогенизированную ткань бедренной мышцы по поверхности пластин кровяного агара и инкубировали в течение 24 ч при 37°C, затем подсчитали количество КОЕ.

ED_{50} и ED_{Max} определили методом нелинейной регрессии. Дозу антибиотика, вызывающую бактериостатический эффект в бедренной мышце за 24 ч оценивали по дополнительному уравнению. E_{kill} определяли как разность рассчитанных величин в момент времени в начале и через 24 ч после введения препарата (соответствует максимальному рассчитанному эффекту).

Таблица 23. Бедренная мышца, инфицированная *S. aureus*.

Соединение	ED_{50} (мг/кг)
Ванкомицин	$\leq 0,9 - 1,6$
3	6,1
4	4,9 - 6,9
128	7,6
147	1,1 - 1,8
278	6,4
280	5,3

* Результаты, представленные в виде интервалов, получены в многократных экспериментах.

Как показано в табл. 23, ED_{50} для репрезентативных соединений 3, 4, 128, 147, 278 и 280 варьируют в приблизительном интервале от 1 до 8 мг/кг. В том же эксперименте те же репрезентативные соединения проявляют максимальный эффект (\log уменьшения числа бактерий в инфицированных тканях через 24 ч после лечения) в интервале от $-2,8 \log$ до $-4,9 \log$, при этом средняя статическая доза (доза, необходимая для проявления бактериостатического эффекта в инфицированных тканях через 24 ч) варьирует в приблизительном интервале от 1 до 11 мг/кг. Таким образом, данный пример показывает, что производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению могут оказаться терапевтически эффективными при лечении острых локализованных инфекций.

Пример 384. Комбинированная модель легочной инфекции и инфекции бедренной мышцы (*in vivo*)

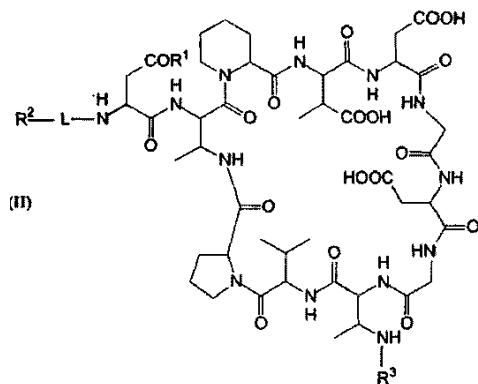
Исследование противомикробной активности липопептидных производных по настоящему изобретению по отношению к грамположительным бактериям проводили на комбинированной модели легоч-

ной инфекции и инфекции ткани бедренной мышцы при комбинированном ВМ/ИН инфицировании мышей или крыс (т.е. бактерий вводили ВМ и ИН, а липопептидные соединения вводили внутривенно). *Streptococcus pneumoniae* (SPN0032, ATCC 10813) выращивали на пластинах с 5% кровяным агаром (кровь овцы) в течение 24 ч при 37°C, собирали и готовили суспензию в 0,9% солевом (физиологическом) растворе. Группу мышей, 3-4 особи линии Swiss CDI обездвижили 2% изофлураном, и каждую инфицировали ИН капельным введением в носовые ходы 50 мкл приготовленного бактериального инокулята (т.е. доза составила приблизительно 10⁶ КОЕ/мышь). Сразу после интраназальной инокуляции мышам вводили ВМ в каждое бедро по 0,1 мл приготовленного бактериального инокулята (т.е. доза составила приблизительно 10⁵ КОЕ/мышь). Через 4 ч после инфицирования группы мышей получили внутривенно: (1) липопептидное производное в 5% растворе D-маннитола в приблизительных дозах 0,16, 0,32, 0,63, 1,25, 2,5, 5 или 10 мг/кг; (2) исключительно 5% носитель маннитол, объем дозы - 10 мл/кг; или (3) известный антибиотик, типа ванкомицина, той же дозе, что и липопептидное соединение. Через 18-24 ч после введения антибиотика мышей умертвили и взяли для анализа легкие и бедренные мышцы. Распределили гомогенизированную ткань легких и бедренной мышцы по поверхности пластин кровяного агара и инкубировали в течение 24 ч при 37°C, затем подсчитали количество КОЕ. ED₅₀ и ED_{Max} определили методом нелинейной регрессии. Дозу антибиотика, вызывающую бактериостатический эффект в бедренной мышце за 24 ч, оценивали по дополнительному уравнению. E_{Kill} определяли как разность рассчитанных величин в момент времени в начале и через 24 ч после введения препарата (соответствует максимальному рассчитанному эффекту).

В комбинированной модели легочной инфекции и инфекции бедренной мышцы, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, ED₅₀ для репрезентативных соединений 147, 278 и 280 варьируют в приблизительном интервале от 0,25 мг/мг до 1,5 мг/кг для легочной ткани; а ED₅₀ для ткани бедренной мышцы варьируют в приблизительном интервале от 1 мг/мг до 2 мг/кг. В том же эксперименте для легочной ткани те же репрезентативные соединения проявляют максимальный эффект в приблизительном интервале от -3,6 до -4,4 log, при этом средняя статическая доза варьирует в приблизительном интервале от 0,4 до 1,5 мг/кг. Кроме того, в том же эксперименте для ткани бедренной мышцы те же репрезентативные соединения проявляют максимальный эффект в приблизительном интервале от -5,4 до -6 log, при этом средняя статическая доза варьирует в приблизительном интервале от 1 до 2 мг/кг. Таким образом, данный пример показывает, что производные липопептидных антибиотиков по настоящему изобретению могут оказаться терапевтически эффективными при лечении острых системных инфекций, таких как бактериемия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противомикробное соединение и его фармацевтически приемлемые соли структурной формулы (II)



где

R¹ представляет собой OH или NH₂;

L выбран из по меньшей мере одной аминокислоты, по меньшей мере одной замещенной аминокислоты, -R'C(=O)-, -R'OC(=O)(NR')- и -O-PhC(=O)-;

R² выбран из -C(=O)R⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=O)NHR⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NHR⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NHR⁴ и -C(=NR⁴)NR⁴R⁴;

R³ выбран из группы: -OR⁵, -SR⁵, NR⁵R⁵, -CN, -NO₂, -N₃, -C(=O)R⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=O)NR⁵R⁵, -C(=S)NR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵R⁵, -C(=O)H, -R⁵C(=O), -SO₂R⁵, -S(=O)R⁵, -P(=O)(OR⁵)₂, -P(=O)(OR⁵), -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил, (C₁-C₂₅)алкил, замещенный (C₁-C₂₅)алкил, (C₁-C₂₅)гетероалкил, замещенный (C₁-C₂₅)гетероалкил, (C₅-C₁₀)арил, замещенный (C₅-C₁₀)арил, (C₅-C₁₅)ариларил, замещенный (C₅-C₁₅)ариларил, (C₅-C₁₅)биарил, замещенный (C₅-C₁₅)биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C₆-C₂₆)арилалкил, замещенный (C₆-C₂₆)арилалкил, (6-26)-членный гетероарилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота;

R⁴ независимо выбран из группы (C₇-C₁₀)алкил, (C₁₇-C₂₆)арилалкил и (17-26)-членный гетероарилалкил с

разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических составляющих с цепью, образуемой 7-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота;

R^5 независимо выбран из группы: водород, (C_1-C_{10}) алкил, (C_5-C_{10}) арил, (5-10)-членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил и (6-26)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических компонентов с цепью, образуемой 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота, или любая их комбинация;

R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^3 или R^5 .

2. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: глицин, β -аланин, саркозин, лизин; или любую их комбинацию, например, такую как две аминокислоты, выбранные из пар глицин-лизин или саркозин-лизин.

3. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение 91 из табл. 6D или соединение 331 или 332 из табл. 16, или соединение 86 из табл. 6D или соединение 87 или 280 из табл. 7, или соединение 89 из табл. 8.

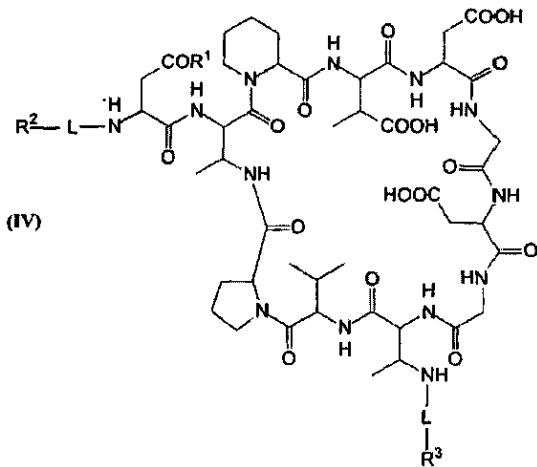
4. Соединение по любому из пп.1-3, где L представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту или по меньшей мере одну замещенную аминокислоту, выбранную из группы: α -аминофенилацетил, $(\alpha$ -аминофенилпропаноил) $_n$, где n равняется 1 или 2, α -аминофенилацетил, $(\alpha$ -аминофенилпропаноил) $_n$, где n равняется 1 или 2, ГАМК (GABA), α -аминобензойная кислота (PABA), α -аминобензойная кислота, α -аминобензойная кислота, α -гидразинобензойная кислота, α -гидразинобензойная кислота, α -гидразинобензойная кислота, α -амино-транс-циннамил, α -амино-транс-циннамил, α -амино-транс-циннамил, (S) -3-бензо[b]тиофен-3-ил-аминопропионовая кислота (L-BBTA); или любую их комбинацию.

5. Соединение по п.4, где R^5 представляет собой алифатическую или гидроксиалифатическую составляющую с неразветвленной цепью, образованной 10-15 атомами углерода.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из группы: глицин (Gly), β -аланин, ГАМК (GABA), 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, лизин (Lys), 2,4-диаминомаслянная кислота (gDab), саркозин (Sar), орнитин (Orn), диаминопропионовая кислота (Dap), гомолизин (hLys); или любую их комбинацию.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где указанный R^3 включает по меньшей мере одну защитную группу.

8. Противомикробное соединение и его фармацевтически приемлемые соли структурной формулы (IV)



где R^1 представляет собой OH или NH₂;

L независимо выбран из группы: по меньшей мере одна аминокислота, по меньшей мере одна замещенная аминокислота, -C(=O)-, -R'C(=O)-, -SO₂-, -C(=S)-, -P(=O)-, -OP(=O)-, -OC(=O)-, -R'OC(=O)(NR')-, -NHC(=O)-, -O-PhC(=O)- и -NR'C(=O)-, при условии что L в Dab⁹ представляет собой -C(=O)-;

R^2 выбран из группы: -OR⁴, -SR⁴, NR⁴R⁴, -CN, -NO₂, -N₃, -C(=O)OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)NR⁴R⁴, -C(=S)NR⁴R⁴, -C(=NR⁴)NR⁴R⁴, -C(=O)H, -R⁴C(=O), -SO₂R⁴, -S(=O)R⁴, -P(=O)(OR⁴)₂, -P(=O)(OR⁴), -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H, галоген, тригалометил, (C_1-C_{25}) алкил, замещенный (C_1-C_{25}) алкил, (C_1-C_{25}) гетероалкил, замещенный (C_1-C_{25}) гетероалкил, (C_5-C_{10}) арил, замещенный (C_5-C_{10}) арил, (C_5-C_{15}) ариларил, замещенный (C_5-C_{15}) ариларил, (C_5-C_{15}) биарил, замещенный (C_5-C_{15}) биарил, (5-10)-членный гетероарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, (C_6-C_{26}) арилалкил, замещенный (C_6-C_{26}) арилалкил, (6-26)-членный гетероарилал-

кил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота;

R^3 выбран из группы $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)NR^4R^4$, $-C(=S)NR^4R^4$, $-C(=NR^4)NR^4R^4$, $-C(=O)H$, $-R^4C(=O)$, $-CO_2H$, замещенный (C_1 - C_{25})алкил, замещенный (C_1 - C_{25})гетероалкил, замещенный (C_5 - C_{10})арил, замещенный (C_5 - C_{15})ариларил, замещенный (C_5 - C_{15})биарил, замещенный (5-10)-членный гетероарил, замещенный (C_6 - C_{26})арилалкил, замещенный (6-26)-членный гетероарилалкил, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота, при условии что R^3 содержит по меньшей мере один из $-C(=O)-$, $-C(=S)-$ или $-C(=NR^4)-$;

R^4 независимо выбран из группы: водород, (C_1 - C_{10})алкил, (C_5 - C_{10})арил, (5-10)-членный гетероарил, (C_6 - C_{26})арилалкил и (6-26)-членный гетероарилалкил, с разветвленной или прямой цепью, насыщенный или содержащий один или несколько ненасыщенных алифатических или гидроксиалифатических компонентов с цепью, образуемой 5-25 атомами углерода, первичный или вторичный амин, по меньшей мере одна аминокислота и по меньшей мере одна замещенная аминокислота, или любая их комбинация;

R' независимо представляет собой один или несколько одинаковых или различных заместителей, определенных для R^2 , R^3 или R^4 .

9. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой соединение 210, 373, 223, 237, 235, или 81 табл. 12.

10. Соединение по п.8 или 9, где R^3 представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту или замещенную аминокислоту, выбранную из группы: глицин (Gly), β -аланин, ГАМК (GABA), 5-аминопентановая кислота, 6-аминогексановая кислота, лизин (Lys), 2,4-диаминомаслянная кислота (gDab), сарказин (Sar), орнитин (Orn), диаминопропионовая кислота (Dap) и гомолизин (hLys).

11. Соединение по любому из пп.8-10, где по меньшей мере одна из групп L и R^3 включает по меньшей мере одну защитную группу.

12. Противомикробное соединение и его фармацевтически приемлемые соли, где соединение представляет собой соединение 3 из табл. 1, или соединение 4 из табл. 10, или соединение 60 из табл. 13, или соединение 128 из табл. 16, или соединение 147 из табл. 1, или соединение 199 из табл. 10, или соединение 253 из табл. 4, или соединение 278 из табл. 4.

13. Фармацевтический состав, включающий противомикробное соединение по любому из пп.1-7 или 8-12 и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

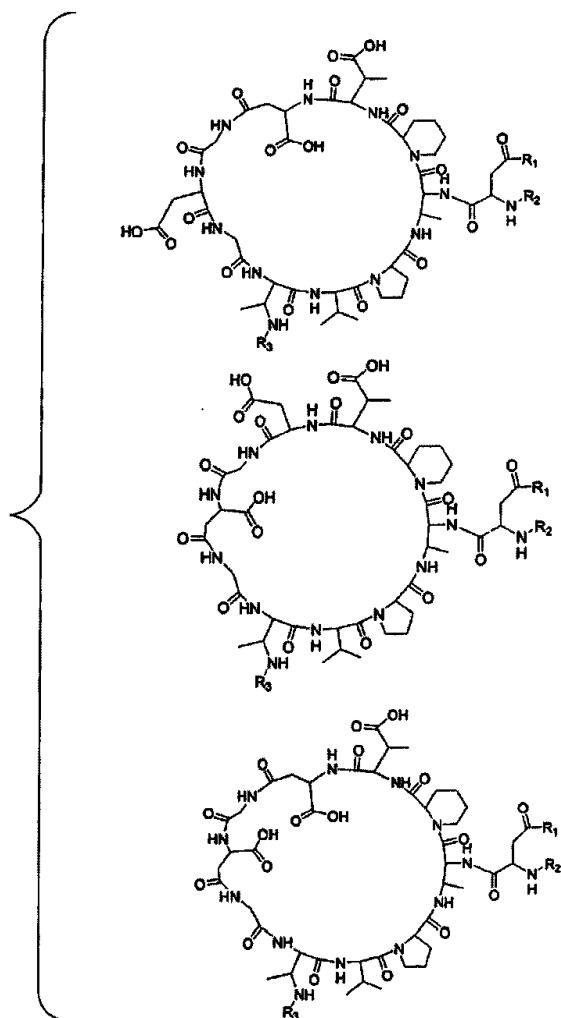
14. Способ лечения микробной инфекции, включающий введение в организм субъекта, нуждающегося в лечении, соединения по любому из пп.1-7 или 8-12 или фармацевтической композиции по п.13.

15. Способ по п.14, где микробная инфекция вызвана грамположительными микроорганизмами, например, такими как *Streptococcus*, предпочтительно *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* или *Viridans Streptococcus*; *Staphylococcus*, предпочтительно *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* или коагуляза-отрицательные *Staphylococcus*; *Enterococcus*, предпочтительно *Enterococcus faecalis* или *Enterococcus faecium*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, дифтероидные микроорганизмы и *Listeria*.

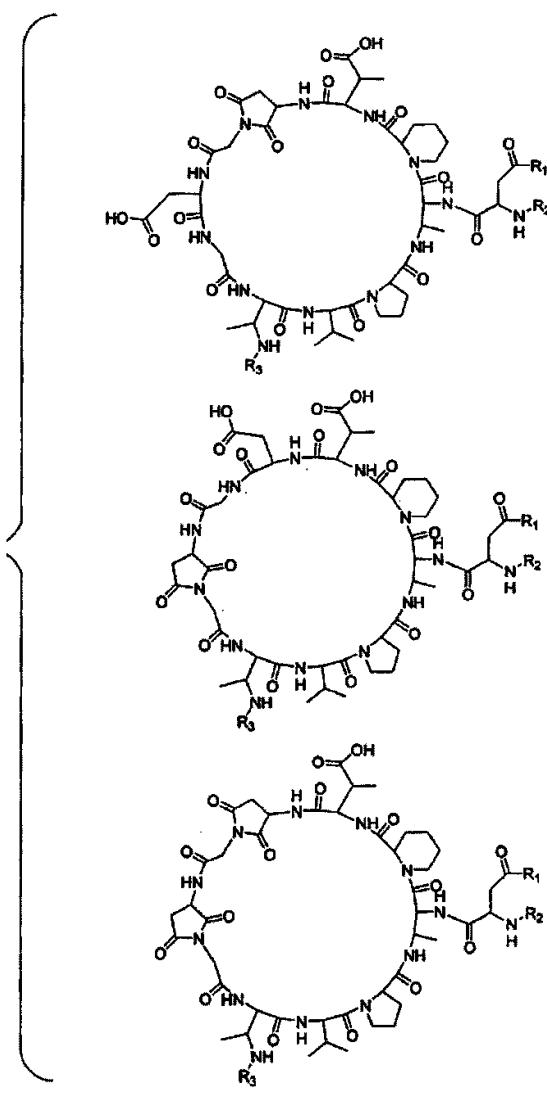
16. Способ по п.14, где грамположительные микроорганизмы устойчивы к действию лекарственных препаратов.

17. Способ по п.16, где микроорганизмы, устойчивые к действию лекарственных препаратов, представляют собой устойчивые к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, имеющие умеренную устойчивость к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, или устойчивые к различным лекарственным препаратам *Streptococcus*, или устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину *Staphylococcus epidermidis*, имеющие умеренную устойчивость к ванкомицину *Staphylococcus aureus*, или устойчивые к различным лекарственным препаратам *Staphylococcus*, или устойчивые к ванкомицину *Enterococcus* или устойчивые к различным лекарственным препаратам *Enterococcus*.

18. Способ по любому из пп.14-17, где микробная инфекция выбрана из осложненной или неосложненной кожной инфекции, такой как импетиго; фолликулит; фурункулез, эктима; рожистое воспаление; воспаление рыхлой клетчатки; острая паронихия; панариций; некротизирующий фасцит; стафилококковый ожоговая кожная инфекция; воспаление лимфатических узлов; пресептальное воспаление рыхлой клетчатки или периорбитальное воспаление рыхлой клетчатки; инфекция хирургической раны; внутрибрюшная инфекция; инфекции мочеполового тракта; пиелонефрита; госпитальной инфекции, госпитальной пневмонии; инфекции, приобретенной в общественных местах; пневмонии, приобретенной в общественных местах, и инфекционного эндокардита.

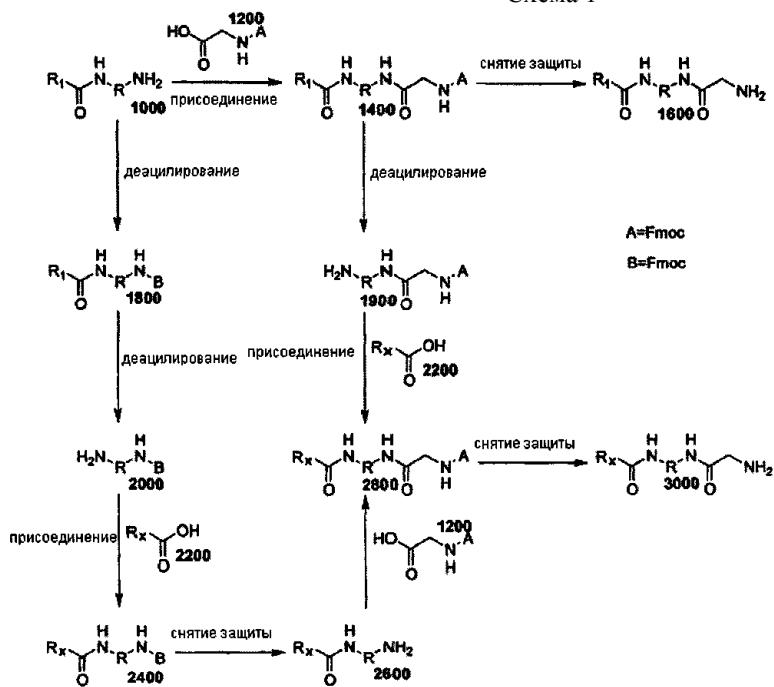


Фиг. 1

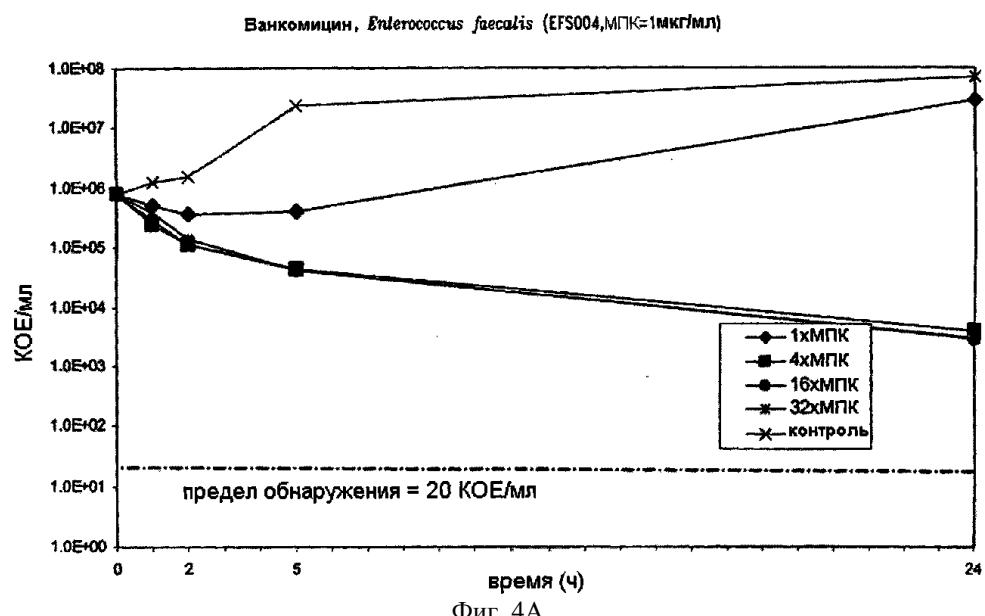


ФИГ. 2

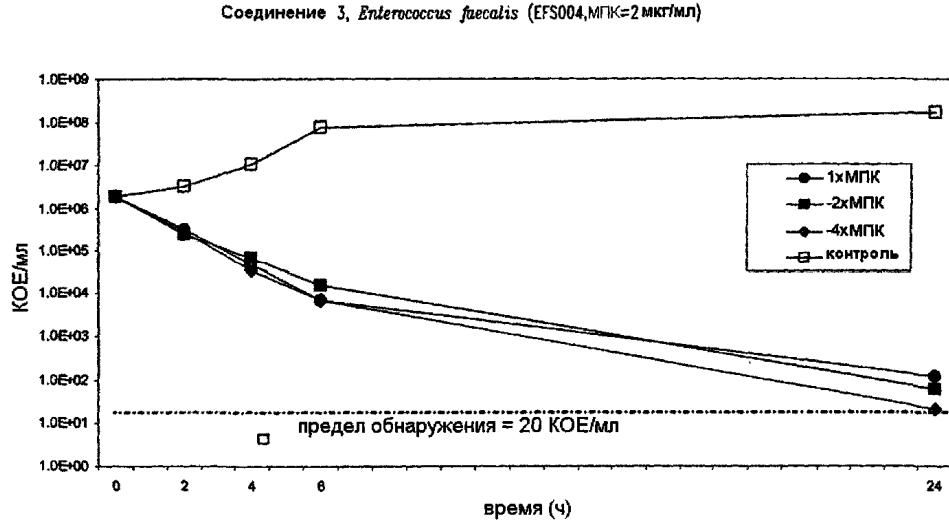
Схема 1



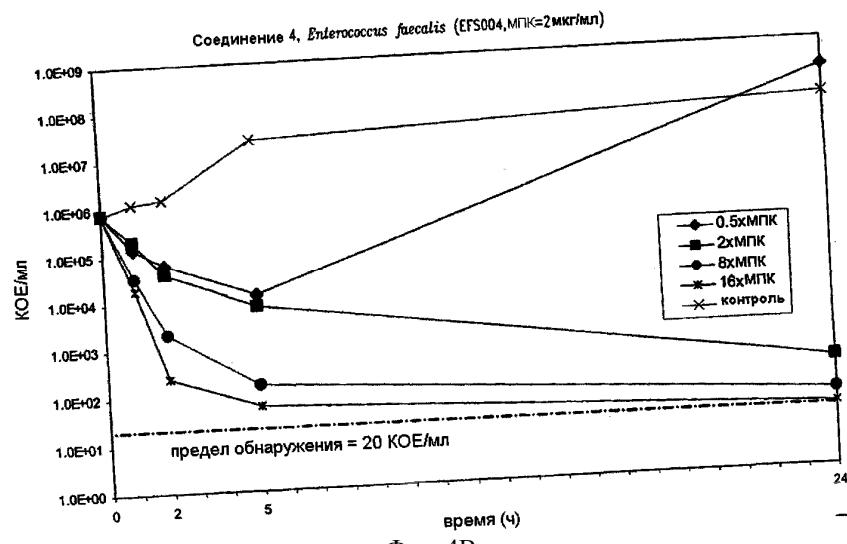
ФИГ. 3



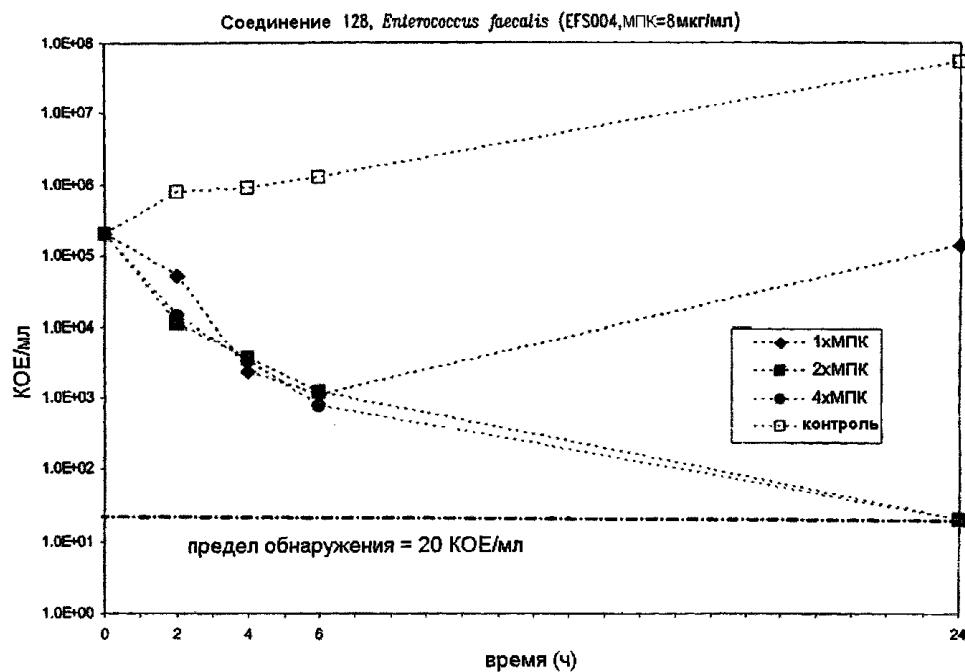
Фиг. 4А



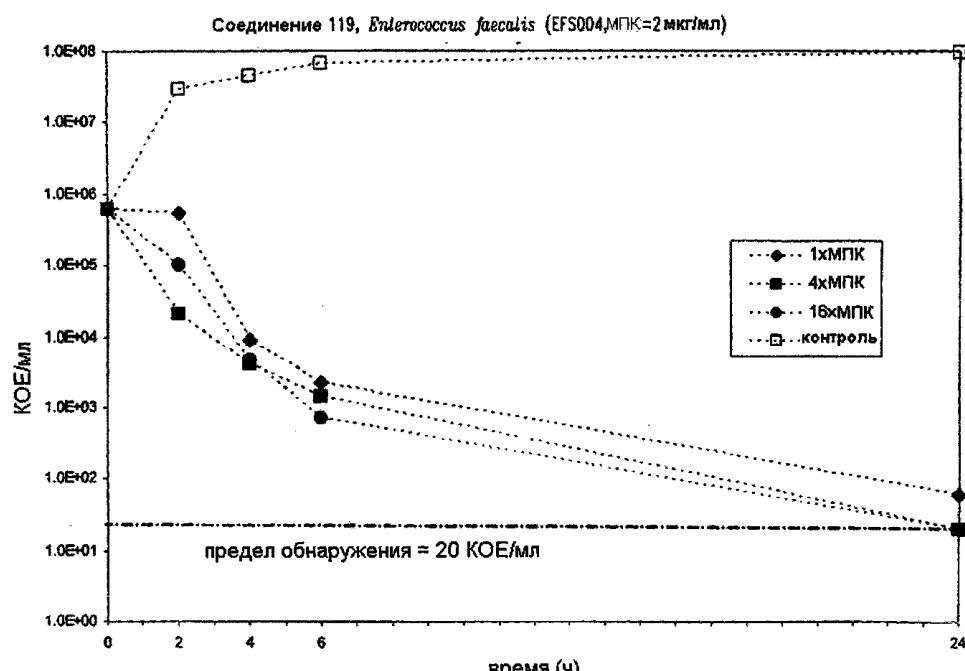
Фиг. 4Б



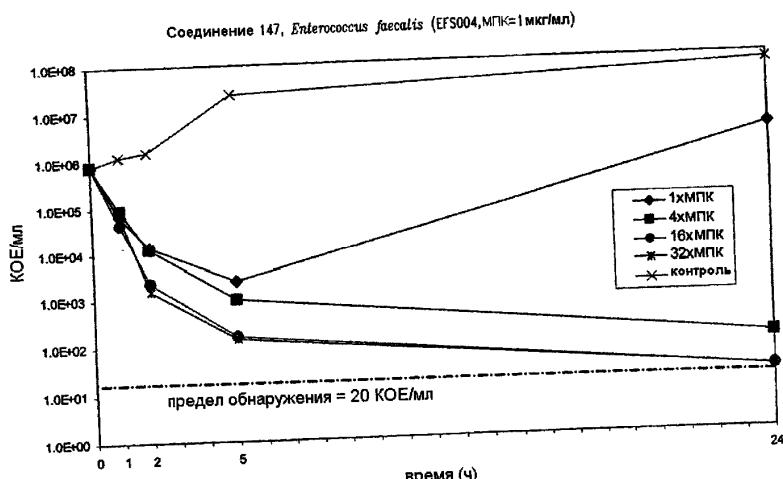
Фиг. 4В



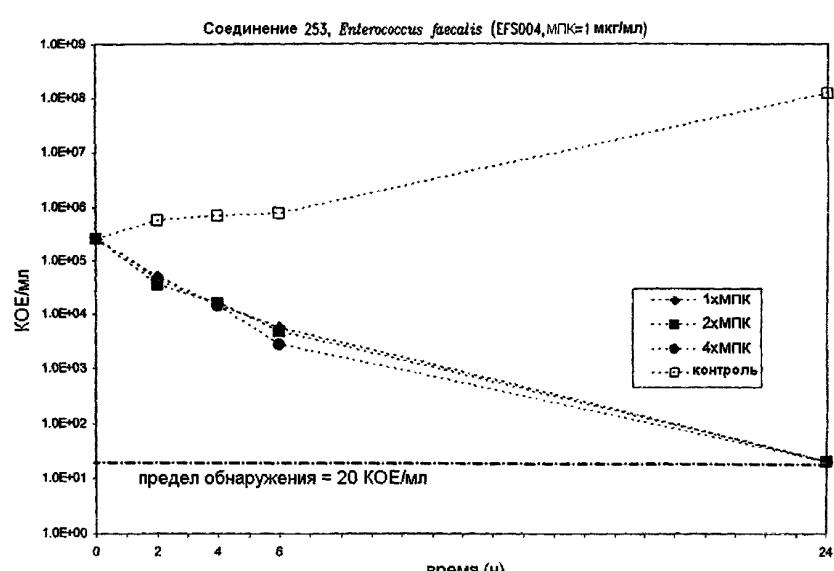
Фиг. 4Г



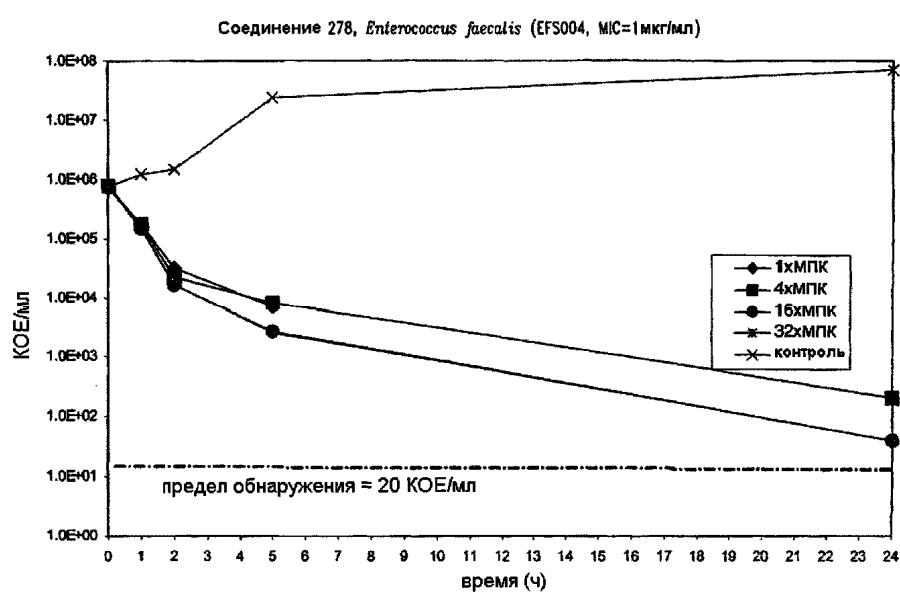
Фиг. 4Л



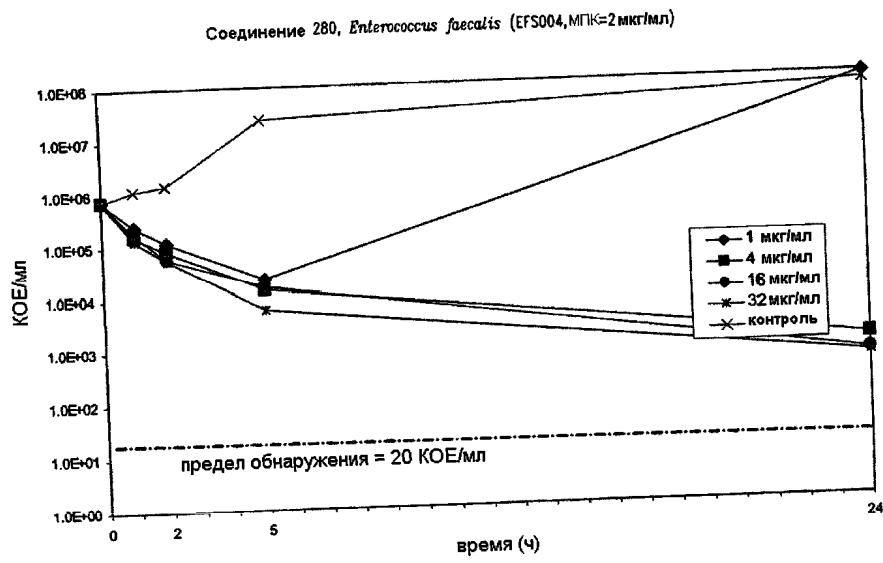
Фиг. 4Е



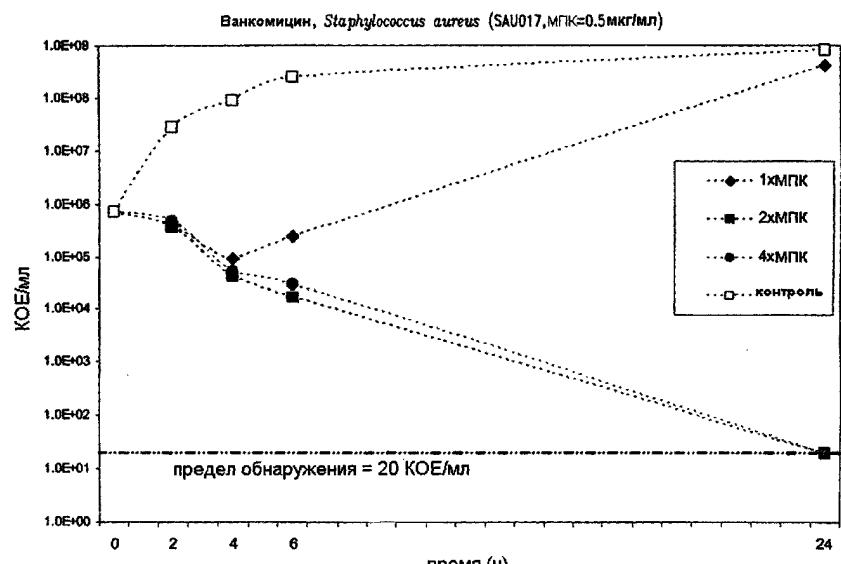
время



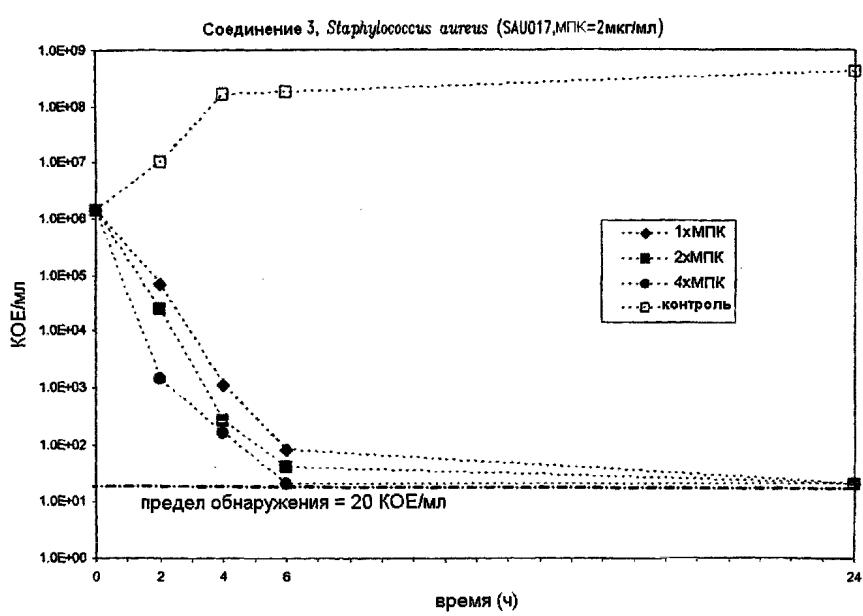
Фиг. 43



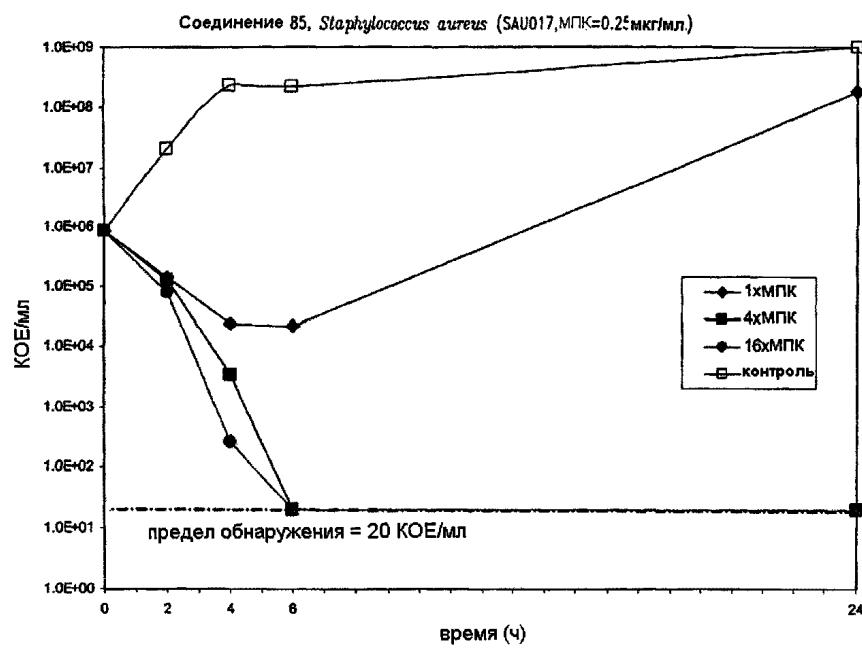
Фиг. 4Е



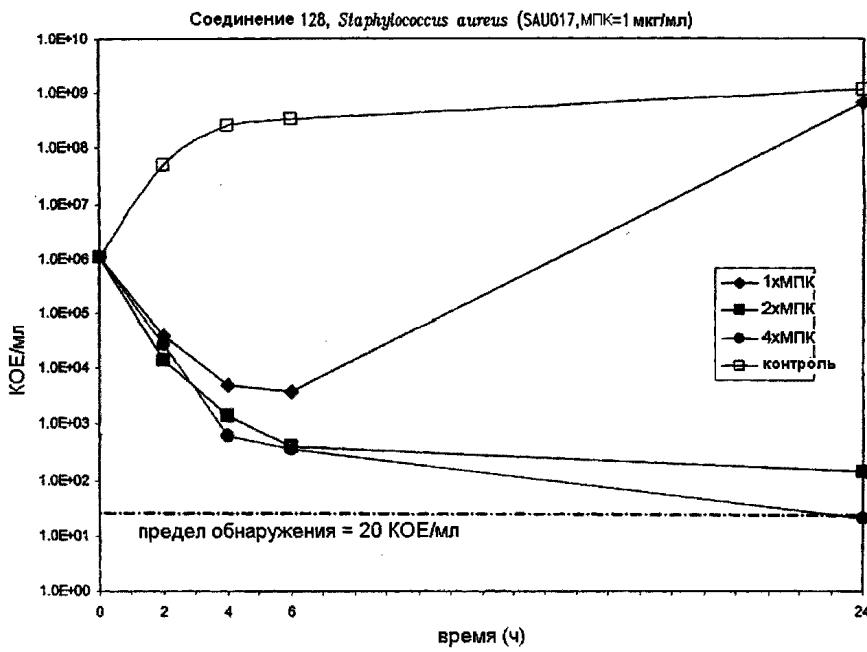
Фиг. 5А



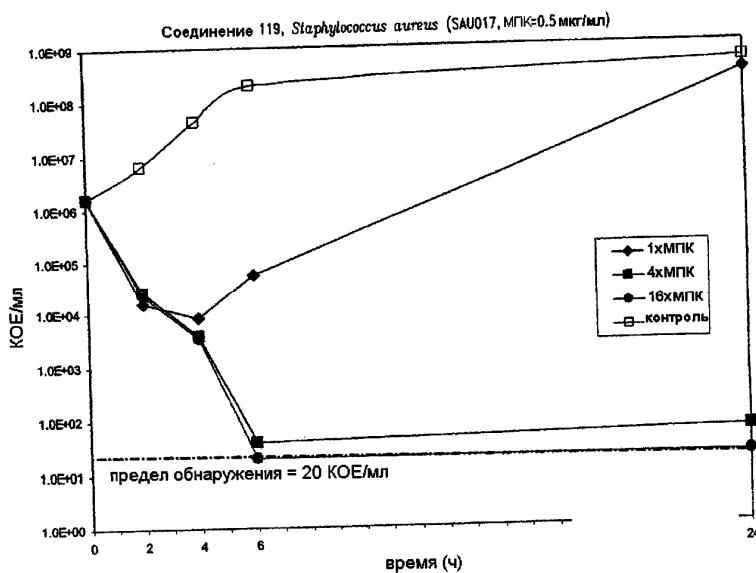
Фиг. 5Б



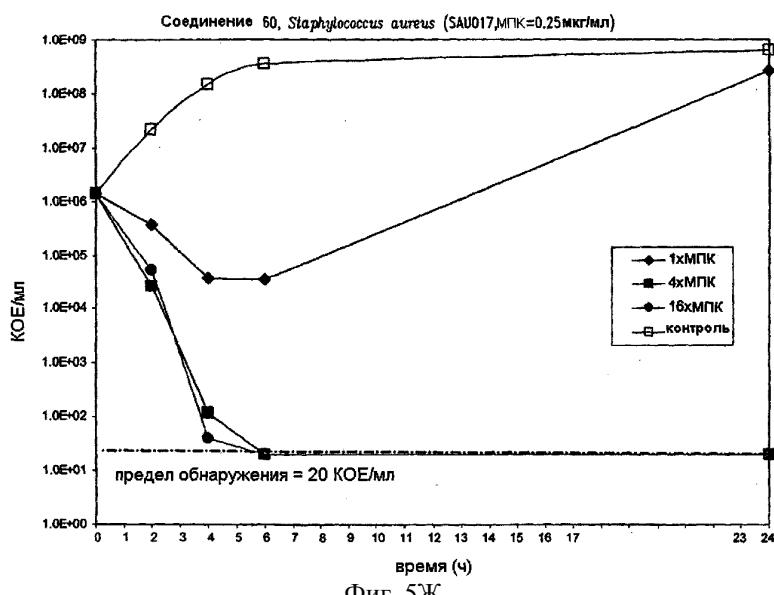
Фиг. 5В



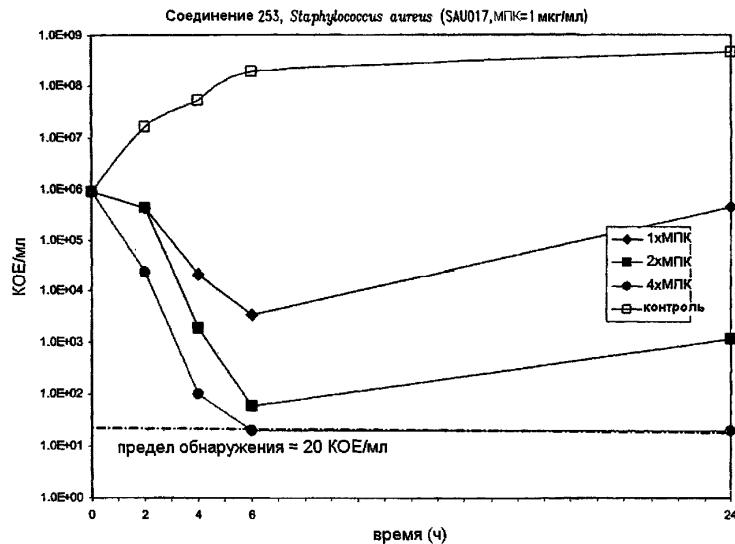
Фиг. 5Г



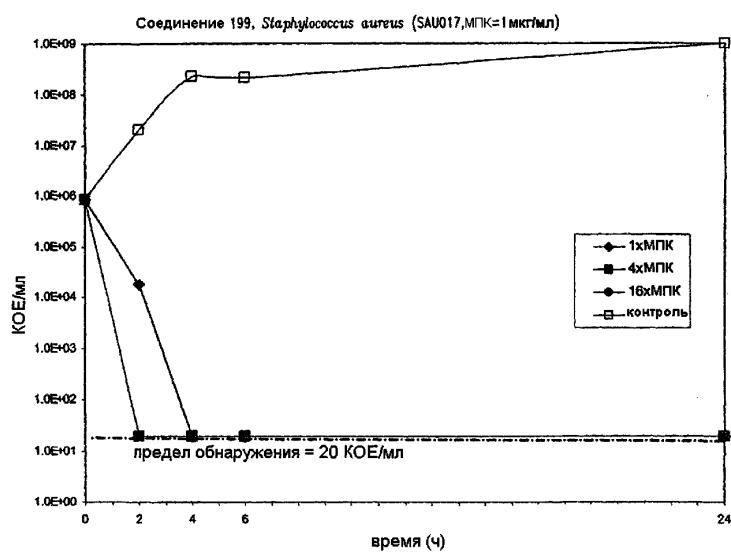
Фиг. 5Д



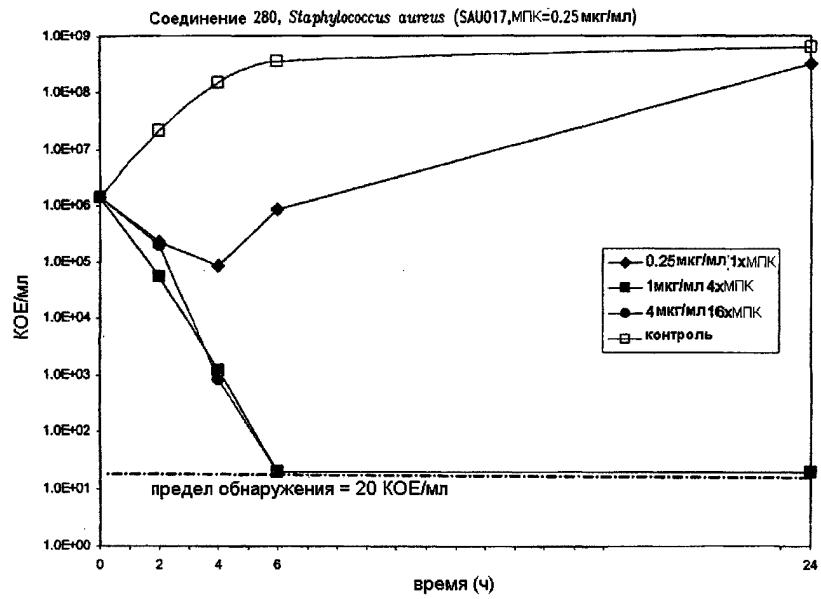
Фиг. 5Ж



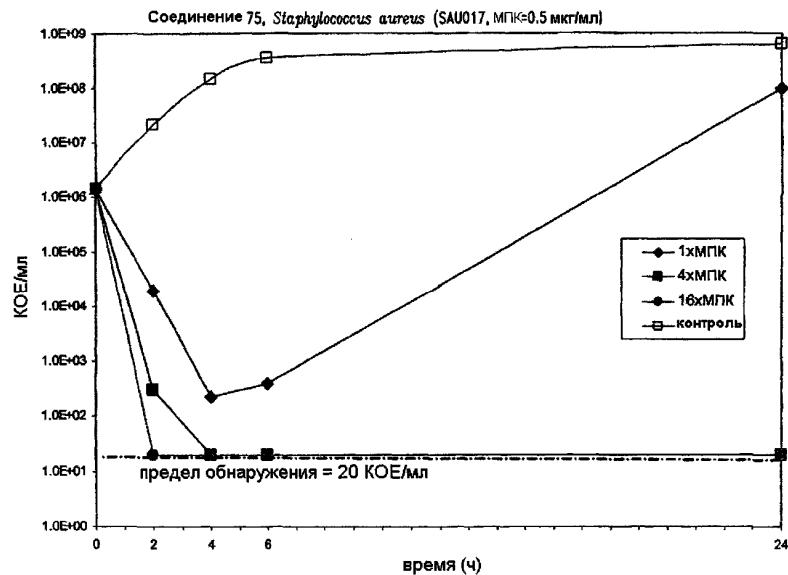
Фиг. 5З



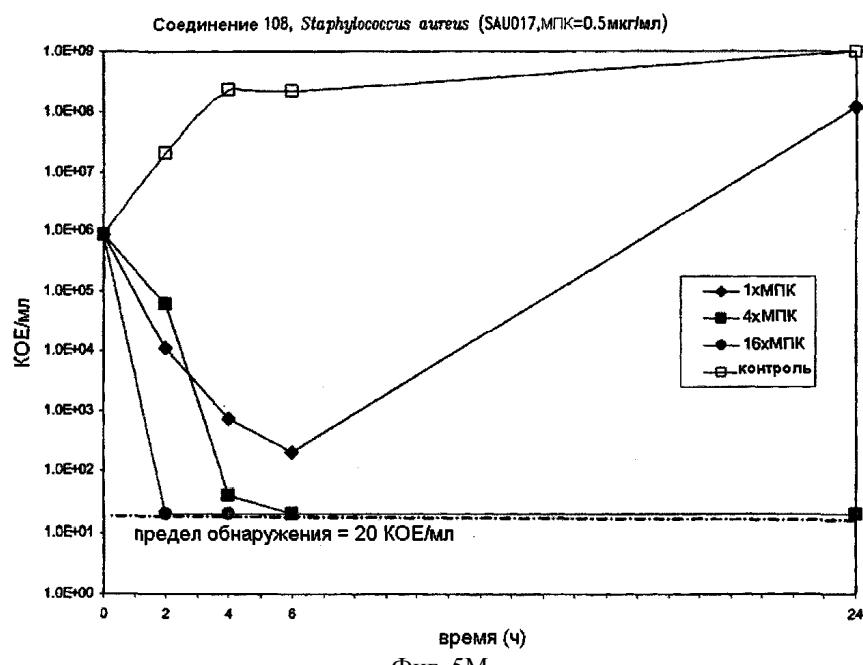
Фиг. 5И



Фиг. 5К



Фиг. 5Л



Фиг. 5М

