

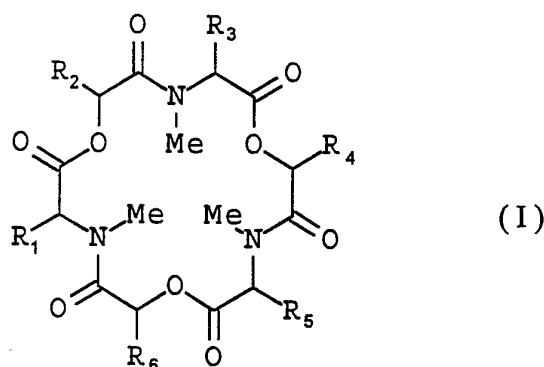


**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b> <b>C07D 273/00, A61K 31/395</b> <b>C07C 231/02, 235/12, 229/06</b> <b>C07C 227/18</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 93/25543</b> <b>(43) Internationales</b> <b>Veröffentlichungsdatum:</b> 23. Dezember 1993 (23.12.93)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP93/01436 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 7. Juni 1993 (07.06.93)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 19 157.2 11. Juni 1992 (11.06.92) DE P 43 17 458.2 26. Mai 1993 (26.05.93) DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE]; Bayerwerk, D- 5090 Leverkusen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> BONSE, Gerhard [DE/ DE]; Gerstenkamp 1, D-5000 Köln 80 (DE). LON- DERSHAUSEN, Michael [DE/DE]; Galileistrasse 11, D-4006 Erkrath 2 (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-5600 Wuppertal 1 (DE). MÜLLER, Hartwig [DE/DE]; Steinstrasse 15, D-5620 Velbert 15 (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Piccoloministrasse 398, D-5000 Köln 80 (DE). MENCKE, Norbert [DE/ DE]; Grunder Mühle 2, D-5090 Leverkusen 3 (DE). KURKA, Peter [DE/DE]; Kölnerstrasse 51, D-4010 Hil- den (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-5090 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jür- gen [DE/DE]; Auf dem Bruch 49, D-5090 Leverkusen (DE).	<b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BAYER AKTIENGESSELL- SCHAFT; Bayerwerk, D-5090 Leverkusen (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, BY, CA, CZ, HU, JP, KR, KZ, NZ, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver- öffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	

**(54) Title:** ENNIATINES AND ENNIATINE DERIVATES USED TO CONTROL ENDOPARASITES

**(54) Bezeichnung:** ENNIATINE UND ENNIATINDERIVATE ZUR BEKÄMPFUNG VON ENDOPARASITEN



**(57) Abstract**

The invention concerns the use, to control endoparasites in medical and veterinary practice, of cyclic depsipeptides with 18 ring atoms and having general formula (I), in which R<sup>1</sup> to R<sup>6</sup> are as defined in the description, plus optical isomers and racemic mixtures thereof. The invention also concerns the preparation of such cyclic depsipeptides and the depsipeptides themselves.

**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie deren optische Isomere und Racemate, zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin, ihre Herstellung und neue cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröfentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Island	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Licchtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

5

- 1 -

"ENNIATINE UND ENNIATINDERIVATE ZUM BEKÄMPFUNG VOR  
ENDOPARASITEN"

10

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit  
18 Ringatomen zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue cyclische Depsipeptide mit  
15 18 Ringatomen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bestimmte cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen (Enniatine) und Verfahren zu  
ihrer Herstellung sind bereits bekannt (vgl. z.B.: Hiroshi Tomoda et al. J. Antibiotics  
45 (1992) S. 1207-1215 [Enniatine A, A<sub>1</sub>, B, B<sub>1</sub>, D, E und F]; P. Quitt et al. Helv.  
Chimica Acta 46 (1963) S. 1715-1720; P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964)  
20 S. 166-173 [Enniatin A]).

Über eine Verwendung dieser Verbindungen gegen Endoparasiten ist jedoch bisher  
nichts bekannt geworden (vgl. Merck Index, 10. Auflage, S. 517, Nr. 3543).

Die vorliegende Erfindung betrifft:

1. Die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allge-  
25 meinen Formel (I)

5 in welcher

$R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

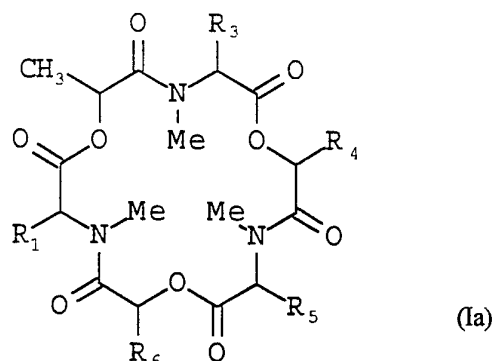
$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

25 sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

2. Neue cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I a)

- 3 -



5

in welcher

$R^1$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkyl-aminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluo-  
 10 renylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, steht,

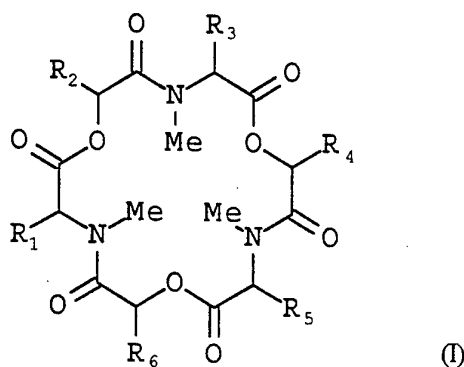
15

$R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryl-oxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das  
 20 gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloal-  
 25 kyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

- 5  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxacarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen
- 10

sowie deren optische Isomere und Racemate.

3. Verfahren zur Herstellung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I)
- 15

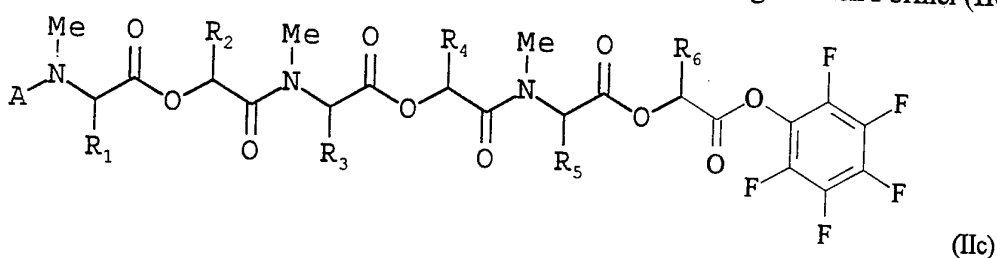


- $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,
- 20
- 25

- 5  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl  
 10 wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

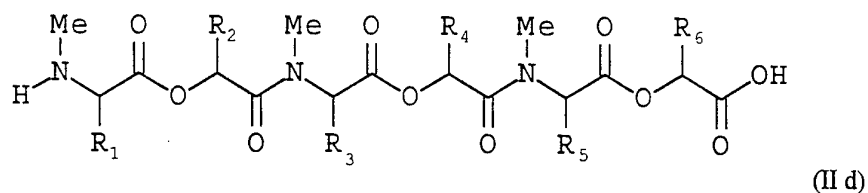
- a) carboxy-aktivierte offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIc)



in welcher

- A für eine gegenüber der Aktivesterschutzgruppe selektiv entfernbare Aminoschutzgruppe, wie Benzyl oder Benzyloxycarbonyl, steht und  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 20 in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert, oder

- 5 b) offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II d)

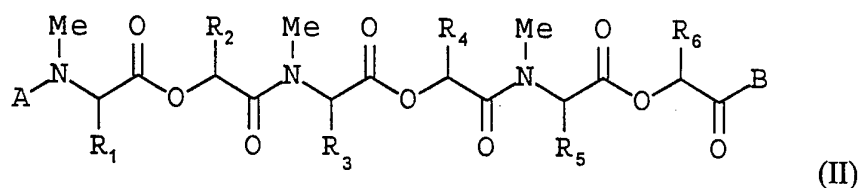


in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktions-  
 10 hilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert.

4. Offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)



in welcher

A für Wasserstoff oder Benzyl steht,

- 15 oder für eine Gruppe der Formel  $-CO-R^7$  steht,

worin

- $R^7$  geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkenoxy oder Arylalkoxy mit bis zu 6  
 Kohlenstoffatomen im Alkylteil beispielsweise für tert.-Butoxycarbonyl (Boc),  
 Benzyloxycarbonyl (Z), Ethoxycarbonyl (EtOC), Allyloxycarbonyl (AlLOC),  
 20 Fluorenyl-9-methoxycarbonyl (Fmoc) oder Methoxycarbonyl (MetOC) steht,

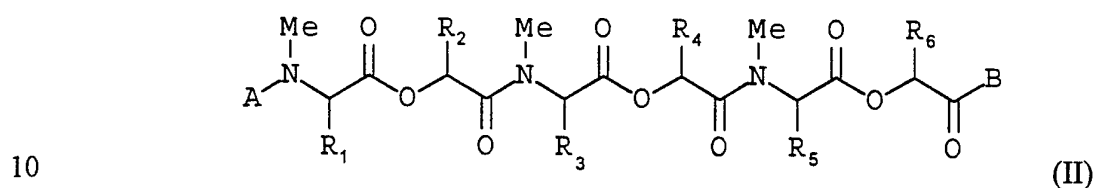
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,



- 7 -

- 5 B für Hydroxyl, Halogen oder für eine dem Schutz und der gleichzeitigen Aktivierung der Carboxylgruppe dienende Aktivesterschutzgruppe, wie Pentafluorophenoxy, steht.

5. Verfahren zur Herstellung der offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)



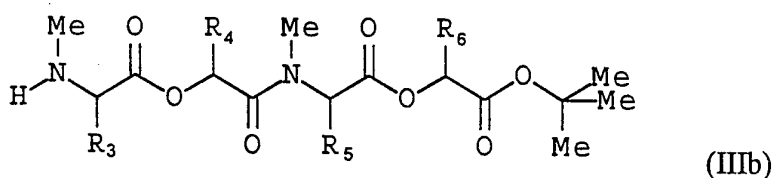
in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

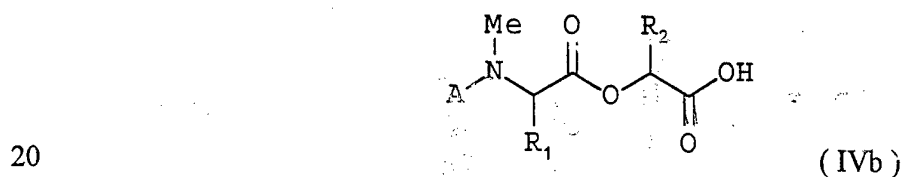
- 15 a) Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (IIIb)



in welcher

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (IVb)



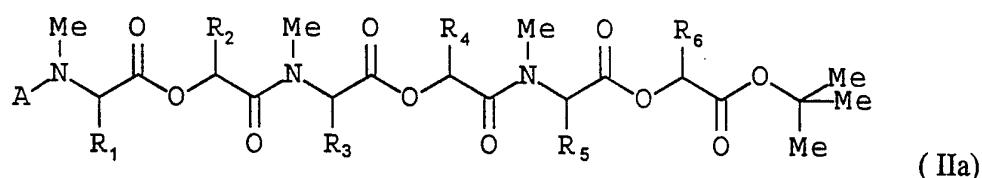
in welcher

5 A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Hexadepsipeptid der  
10 allgemeinen Formel ( IIa )



in welcher

A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

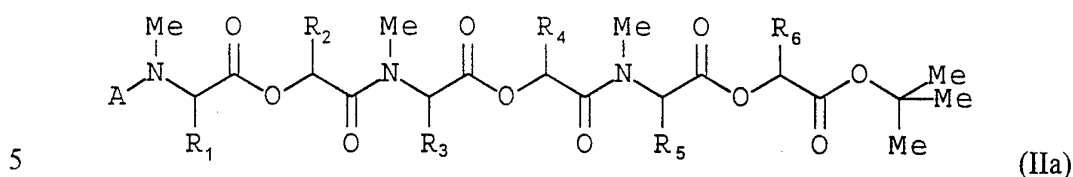
15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift und danach die Carboxygruppe zur Aktivierung halogeniert oder in eine Aktivesterschutzgruppe, beispielsweise die Pentafluorphenylester-Gruppe, über-führt oder

20 indem man

b) die z.B. gemäß Verfahren 5a erhältlichen offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel ( IIa )

- 9 -



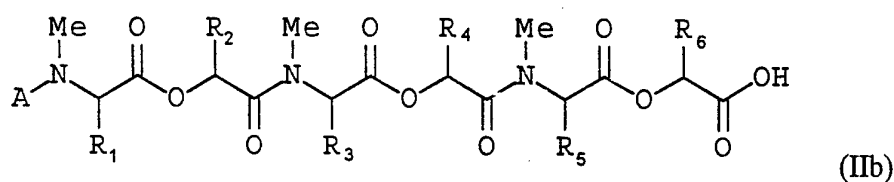
in welcher

A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

10 in einem ersten Reaktionsschritt in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende offenkettige Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel ( IIb )



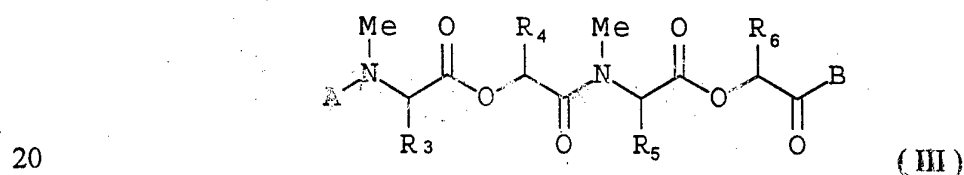
in welcher

15 A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

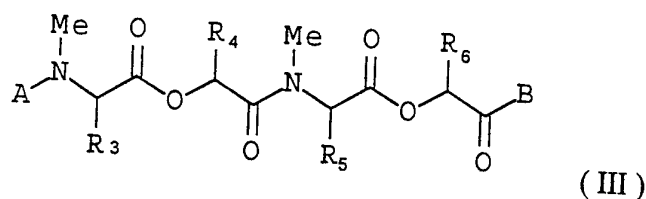
in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines Katalysators N-terminal deblockiert,

6. Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel ( III )



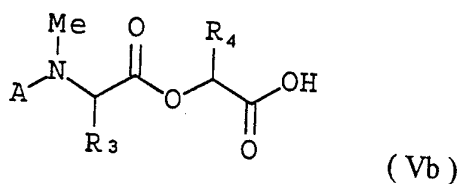
in welcher

- 5 A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,  
 7. Verfahren zur Herstellung der Tetrapeptide der allgemeinen Formel ( III )



in welcher

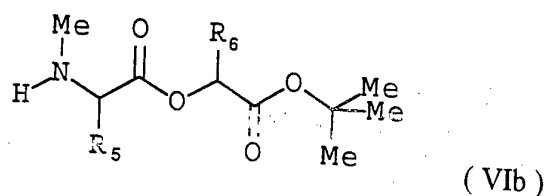
- 10 A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,  
 dadurch gekennzeichnet, daß man  
 für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, Dipeptide der allgemeinen Formel (Vb)



15

in welcher

- A,  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 in einem ersten Reaktionsschritt mit Dipeptiden der allgemeinen Formel ( VIb )

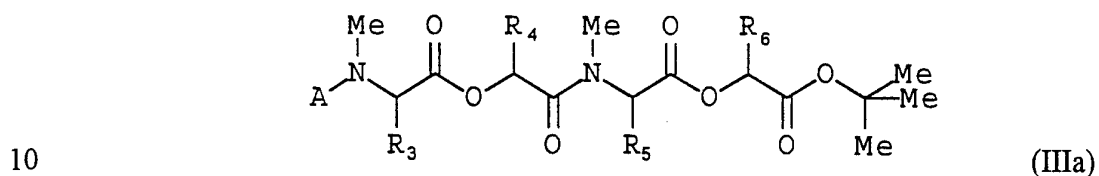


20 in welcher

- 5  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Tetradepsipectid der allgemeinen Formel ( IIIa )

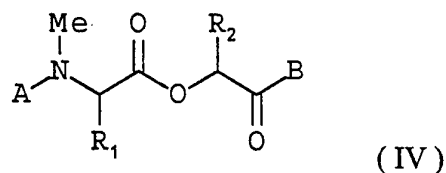


in welcher

$A$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators N-terminal deblockiert.

- 15 8. Didepsipectide der allgemeinen Formel ( IV )



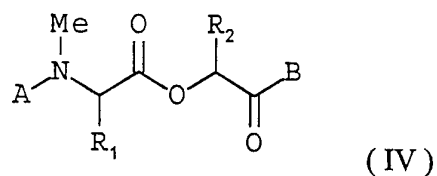
in welcher

$A$  und  $B$  die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen und

$R^1$  und  $R^2$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben.

- 12 -

- 5 9. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (IV)



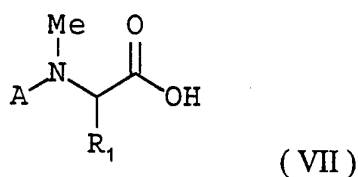
in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

- 10 dadurch gekennzeichnet, daß man

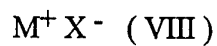
für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

- 15 A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)



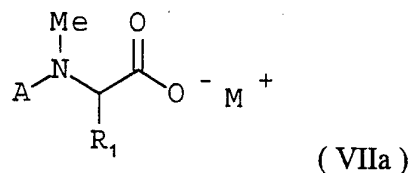
in welcher

- 20 M für ein einwertiges Alkalimetallkation, vorzugsweise Lithium, Natrium, Kalium oder Cäsium, insbesondere Cäsium und

X für ein Halogenid- oder Carbonatanion, vorzugsweise Carbonatanion steht,

- 13 -

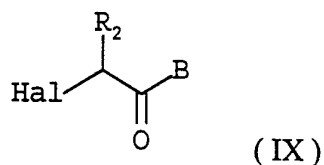
- 5 dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel (VIIa)



in welcher

A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

- 10 M für ein salzartig gebundenes Metallkationenäquivalent steht,  
mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

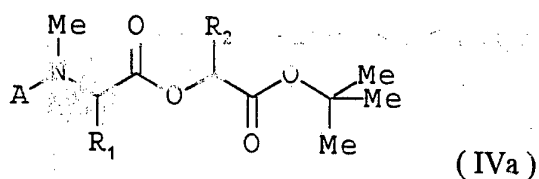
- 15 R<sup>2</sup> und B die oben angegebene Bedeutung haben und

Hal für Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Chlor steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht,

- 20 das resultierende Dipeptid der allgemeinen Formel (IVa)

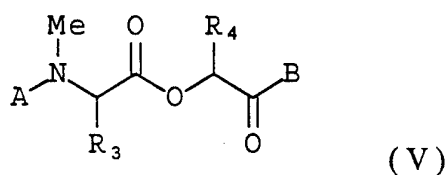


5 in welcher

A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

10. Dipeptide der allgemeinen Formel ( V )



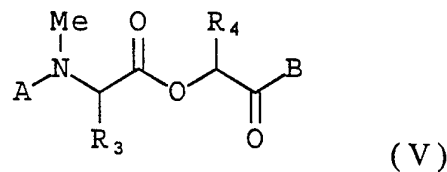
10

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

11. Verfahren zur Herstellung der Dipeptide der allgemeinen Formel ( V )



15

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

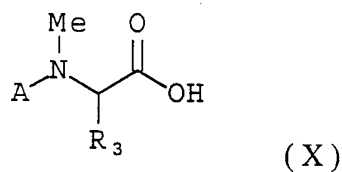
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

20 für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel ( X )



- 15 -

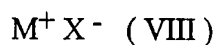


5

in welcher

A und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

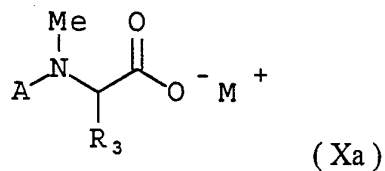
in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel ( VIII )



10 in welcher

M und X die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

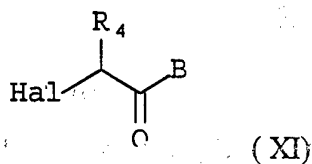
dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel ( Xa )



15 in welcher

A,  $\text{R}^3$  und M die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (XI )



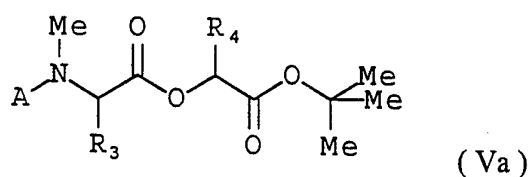
20 in welcher

- 16 -

- 5 B, R<sup>2</sup> und Hal die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

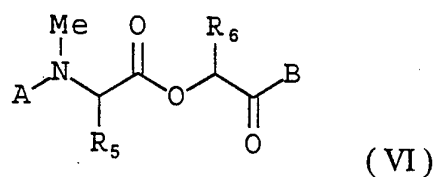
danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didepsipeptid der allgemeinen Formel ( Va )



- 10 A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

12. Didepsipeptide der allgemeinen Formel ( VI )

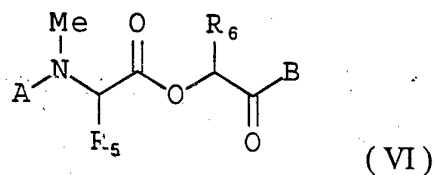


- 15 in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

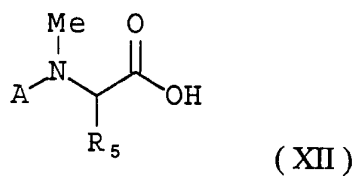
13. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel ( VI )



- 20 in welcher

- 17 -

- 5 A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,  
 sowie deren mögliche Stereoisomere,  
 dadurch gekennzeichnet, daß man  
 für den Fall, daß B für Wasserstoff steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen For-  
 10 mel ( XII )



in welcher

A und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

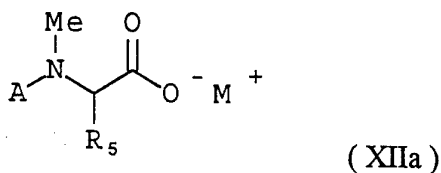
in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel ( VIII )



in welcher

M und X die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel ( XIIa )



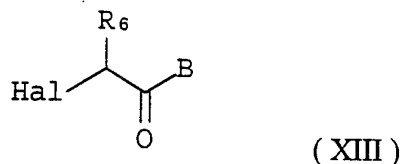
20

in welcher

A, R<sup>5</sup> und M die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

- 18 -

- 5 mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als geeignete Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel ( XIII )

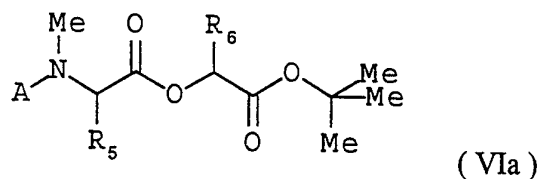


in welcher

B, R<sup>6</sup> und Hal die oben angegebene Bedeutung haben,

- 10 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didepsipectid der allgemeinen Formel ( VIa )



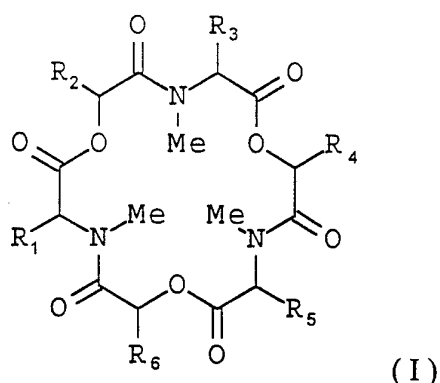
in welcher

- 15 A, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Katalysators und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels N-terminal deblockiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) eignen sich hervorragend zur Bekämpfung von Endoparasiten, besonders auf dem Gebiet der Veterinärmedizin.

- 20 Die erfindungsgemäßen cyclischen Depsipeptide mit 18 Ringatomen (Enniatine) sind durch die Formel ( I ) allgemein definiert.



Bevorzugt sind Verbindungen der Formel ( I ),

in welcher

- $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Guanidopropyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminoethyl, tert.-Butoxycarbonyl-

- 5 aminobutyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,
- 10 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

5 Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel ( I ),

10 in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylamino-propyl, tert.-Butoxycarbonylamino-butyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben  
25 angegebenen Reste substituiert sein kann,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonyl-ethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Aryl-alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

5 Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl,  
Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-  
C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-  
10 Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl,  
Cycloheptyl-methyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl  
das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der  
oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15 in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-  
Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-  
Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl,  
Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere  
20 Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-  
Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-  
Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl,  
25 Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>- Alkenyl, insbe-  
sondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclo-  
hexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegeb-  
enenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angege-  
benen Reste substituiert sein kann,

30 sowie deren optische Isomere und Racemate.

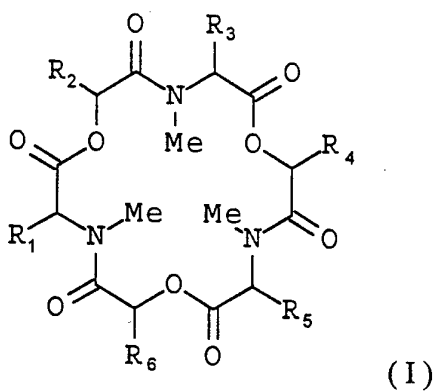
Im Sinne der vorliegenden Erfindung können alle Verbindungen der allgemeinen  
Formel (I), die in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische



- 5 Gemische vorliegen können, verwendet werden. Vorzugsweise werden jedoch die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfindungsgemäß verwendet.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) genannt, in welcher

- 10 die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  die folgende Bedeutung haben:



5

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-(CH <sub>2</sub> )-CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me

Me = Methyl; Phe = Phenyl;

Von den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel ( Ia ) sind diejenigen bevorzugt und besonders bevorzugt in denen die Substituenten die oben angegebenen bevorzugten Definitionen besitzen.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) sind teilweise bekannt (durch Isolierung, vgl. z.B.: R. Zocher et al., J. Antibiotics 45 (1992) S. 1273-1277 [Enniatine A, B und C]; Hiroshi Tomoda et al. J. Antibiotics 45 (1992) S. 1207-1215 [Enniatine A, A<sub>1</sub>, B, B<sub>1</sub>, D, E und F]; durch Synthese, vgl. z.B.: P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 1715-1720; P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) S. 166-173 [Enniatin A]; Pl. A. Plattner et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 927-935 [Enniatin B]; Yu. A. Ovchinnikov et al. Tetrahedron Lett. 2 (1971) S. 159-162; R. W. Roeske et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 57 (1974) S. 554-561 [Beauvericin]; Yu. A. Ovchinnikov et al. Zh. Obshch. Khim. 42 (10) (1972) S. 2320-2334; ref. C.A. 78, 58 77 k) oder können nach den dort angegebenen Verfahren
- 10
- 15 erhalten werden.

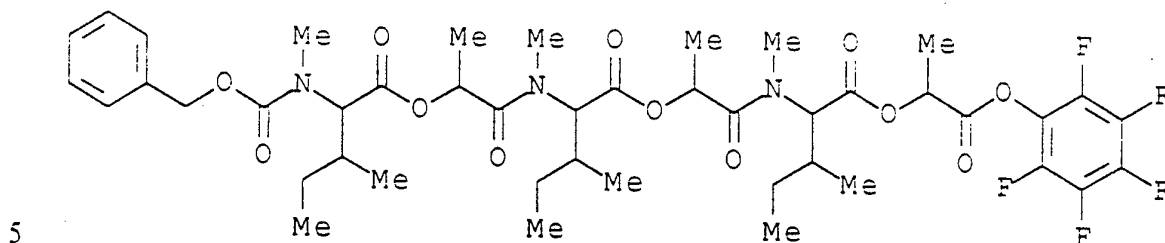
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel ( I ) nach dem von U. Schmidt et al. für makrocyclische Peptidalkaloide angewendeten Verfahren (vgl. z.B.: U. Schmidt et al. in Synthesis (1991) S. 294-300 [Didemnin A, B und C]; Angew. Chem. 96 (1984) S. 723-724

20 [Dolastatin 3]; Angew. Chem. 102 (1990) S. 562-563 [Fenestin A]; Angew. Chem. 97 (1985) S. 606-607 [Ulicyclamid]; J. Org. Chem. 47 (1982) S. 3261-3264) dargestellt werden können.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) lassen sich nach den oben unter Punkt 3 angegebenen Verfahren a) und b) herstellen.

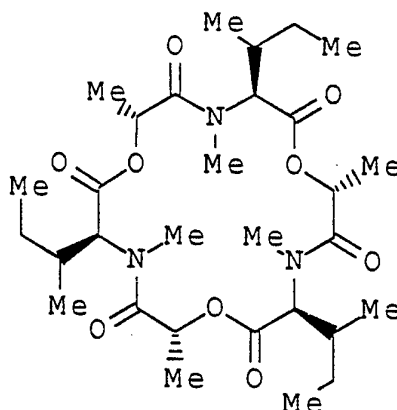
- 25 Setzt man bei Verfahren 3a zur Herstellung der neuen cyclischen Hexadepsipeptide (Enniatine) ( I ) als Verbindungen der Formel ( IIc ) N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylester ein, so läßt sich das Verfahren durch folgendes Reaktionsschema wiedergeben:

- 26 -



H<sub>2</sub>, 10 % Pd-C, 4-Pyrrolidino-pyridin (cat.)

Dioxan, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-OH, 95 °C



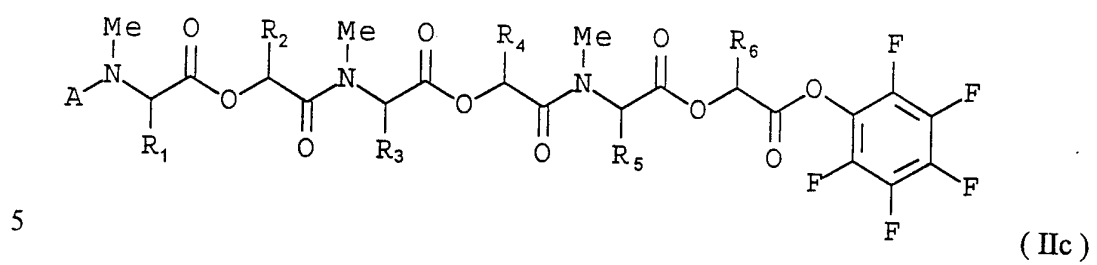
Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a als Ausgangsstoffe benötigten carboxy-aktivierten Derivate der offenkettigen Hexadepsipeptide sind durch die Formel ( IIc ) allgemein definiert. In dieser Formel stehen A und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel ( I ) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten carboxy-aktivierten Pentafluorphenylester der Formel ( IIc ) sind neu. Sie können nach literaturbekannten Verfahren erhalten werden (vgl. L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 35 (1970), S. 3563; L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 44 (1979), S. 654-655). Ihre Herstellung wird weiter unten beschrieben.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( IIc ) genannt, in welcher die Reste A und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die folgende Bedeutung haben:

**ERSATZBLATT**

- 27 -



5

A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
Bn	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Z	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
Bn	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
Bn	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
Z	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
Z	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl
Z	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
Bn	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
Z	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
Z	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me

Bn : -CH<sub>2</sub>-Phenyl; Z : -CO-O-CH<sub>2</sub>-Phenyl; Me = Methyl; Phe = Phenyl.

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel ( IIc ) wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators und in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt.

- 10 Als Katalysatoren zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a kommen alle üblichen Hydrierkatalysatoren in Frage. Vorzugsweise verwendet man

- 5 Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Platin, Platinoxid, Palladium oder Ruthenium gegebenenfalls auf einem geeigneten Träger wie beispielsweise Kohlenstoff oder Siliciumdioxid.

Als basische Reaktionshilfsmittel können alle geeigneten Säurebindemittel eingesetzt werden wie Amine, insbesondere tertiäre Amine sowie Alkali- und Erdalkaliver-  
10 bindungen.

Beispielhaft seien dafür erwähnt die Hydroxide, Oxide und Carbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calciums und Bariums, ferner weitere basische Verbindungen wie Triethylamin, Trimethylamin, Tribenzylamin, Triisopropylamin, Tributylamin, Tribenzylamin, Tricyclohexylamin, Triamylamin, Trihexylamin, N,N-Dimethyl-anilin, N,N-Dimethyl-toluidin, N,N-Dimethyl-p-aminopyridin, N-Methylpyrrolidin, N-Methyl-piperidin, N-Methyl-imidazol, N-Methyl-pyrrol, N-Methylmorpholin, N-Methyl-hexamethylenimin, Pyridin, 4-Pyrrolidino-pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, Chinolin,  $\alpha$ -Picolin,  $\beta$ -Picolin, Isochinolin, Pyrimidin, Acridin, N,N,N',N'-Tetramethylen-diamin, N,N,N',N'-Tetra-ethylendiamin, Chinoxalin, N-Propyl-diisopropylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N,N'-Di-methyl-cyclohexylamin, 2,6-Lutidin, 2,4-Lutidin, Triethylendiamin, Diazabicyclooctan (DABCO),  
20 Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU).

Vorzugsweise verwendet man Heteroaromaten, wie beispielsweise Pyridin, N-Methylimidazol oder 4-Pyrrolidino-pyridin.

- 25 Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage.

Als Beispiele sind zu nennen: Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe, wie Tetrachlorethylen, Tetrachlorethan, Dichlorpropan, Methylenchlorid, Dichlorbutan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethan, Trichlorethylen, Pentachlorethan, Difluorbenzol, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Chlortoluol, Trichlorbenzol; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol; Ether wie Ethylpropylether, Methyl-tert.-butylether, n-Butylether, Di-n-butylether, Di-isobutylether, Diisoamylether, Diisopropylether, Anisol, Phenetol, Cyclohexylmethylether, Diethylether, Ethylenglycoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan,  
30

- 5 Dichlordiethylether; Nitrokohlenwasserstoffe wie Nitromethan, Nitroethan, Nitrobenzol, Chlornitrobenzol, o-Nitrotoluol; Nitrile wie Acetonitril, Butyronitril, Isobutyronitril, Benzonitril, m-Chlorbenzonitril; aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan, Hexan, Nonan, Cymol, Benzinfraktionen innerhalb eines Siedepunktintervalles von 70 °C bis 190 °C, Cyclohexan,
- 10 Methylcyclohexan, Petrolether, Ligroin, Octan, Benzol, Toluol, Xylol; Ester wie Ethylacetat, Isobutylacetat; Amide z.B. Formamid, N-Methylformamid, N,N-Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon; Ketone wie Aceton, Methylethylketon. Auch Gemische der genannten Lösungs- und Verdünnungsmittel kommen in Betracht.

Bevorzugt sind Ether, wie beispielsweise Dioxan, und Gemische aus Alkoholen und

15 Ether.

Das Verfahren 3a wird durchgeführt, indem man Verbindungen der Formel ( IIc ) in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und eines geeigneten Hydrierkatalysators in Gegenwart von Wasserstoff in einem Verdünnungsmittel unter Hochverdünnungsbedingungen erhitzt.

- 20 Die Reaktionsdauer beträgt ca. 4 bis 20 Stunden. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen +20 °C und +200 °C, bevorzugt zwischen +70 °C und + 155 °C durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man unter einer Inertgasatmosphäre und bei dem Druck, der sich beim Erhitzen auf die erforderliche Reaktionstemperatur unter den Reaktionsbedingungen einstellt.
- 25 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a wird eine Dioxanlösung des N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylesters der Formel ( IIc ) innerhalb von 2 bis 10 Stunden in die schnell gerührte Suspension äquimolarer Mengen eines geeigneten Hydrierkatalysators, beispielsweise Palladium/Kohle, in
- 30 überschüssigem Dioxan unter ständigem Durchleiten von Wasserstoff bei 95 °C getropft. Als Katalysatoren enthält die Lösung im allgemeinen 0,5 bis 2,5 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol, an 4-Pyrrolidino-pyridin und 0,5 bis 10%, vorzugsweise 2 bis 5 % Alkohol (auf das Lösungsmittel bezogen).

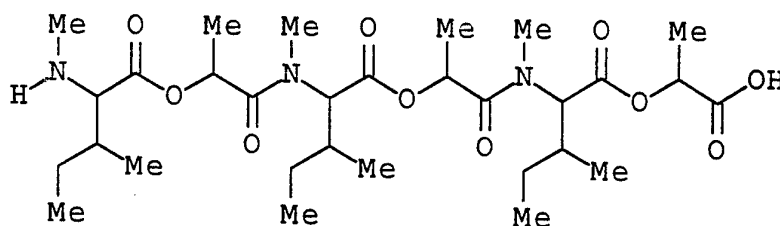


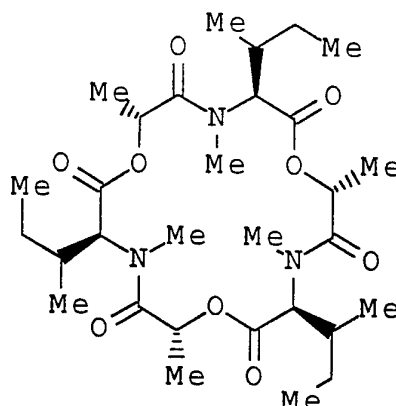
- 5 Alternativ können neben N-Benzyloxycarbonyl- auch N-Benzyl- und N-tert.-Butoxycarbonylsubstituierte Pentafluorphenylester der Formel ( IIc ) Verwendung finden, letztere lassen sich nach U. Schmidt (vgl. z.B.: U. Schmidt et al., Synthesis (1991) S. 294-300 [Didemnin A, B und C] ) in einem Zweiphasensystem cyclisieren.

- 10 Nach vollendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, der gesamte Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt, mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und in an sich bekannter Weise aufgearbeitet. Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die Herstellungsbeispiele).

- 15 Schließlich beruht die Erfindung auf der überraschenden Feststellung, daß auch C- und N-terminal deblockierte offenkettige Hexapeptide in Gegenwart geeigneter Kupplungsreagenzien und in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels in einem Verdünnungsmittel unter Hochverdünnungsbedingungen cyclisieren können.

- 20 Setzt man bei Verfahren 3b zur Herstellung der neuen cyclischen Hexadepsipeptide (Enniatine) als Verbindungen der Formel ( II ) N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure ein, so läßt sich das Verfahren durch folgendes Reaktionsschema wiedergeben:



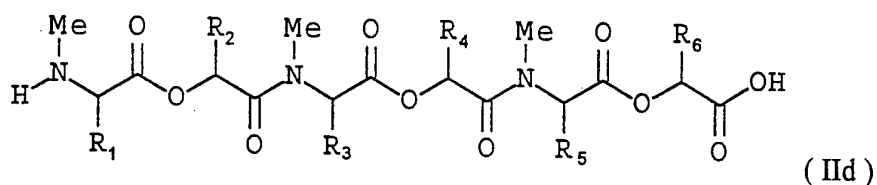


5

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3b als Ausgangsstoffe benötigten offenkettigen Hexadepsipeptide sind durch die Formel ( IId ) allgemein definiert. In dieser Formel stehen  $R^1$  bis  $R^6$  vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel ( I ) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Hexadepsipeptide der Formel ( IId ) können nach den weiter unten beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( IId ) genannt, in welcher die Reste  $R^1$  bis  $R^6$  die folgende Bedeutung haben:



15

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me

Me = Methyl; Phe = Phenyl

Als Kupplungsreagenzien zur Durchführung des Verfahrens 3b finden alle, die zur Herstellung einer Amidbindung geeignet sind (vgl. z.B.: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) oder Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis synthesis,

- 5 biology (Academic Press, New York 1979), Verwendung. Vorzugsweise werden folgende Methoden herangezogen: Aktivestermethode mit Pentachlor- (Pcp) und Pentafluorphenol (Pfp), N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboxamid (HONB), 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBt) oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin als Alkoholkomponente, Kupplung mit Carbodiimiden wie
- 10 Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) nach dem DCC-Additiv-Verfahren, oder mit n-Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) und Gemischt-Anhydrid-Methode mit Pivaloylchlorid, Ethyl- (EEDQ) und Isobutyl-chlorformiat (IIDQ) oder Kupplung mit Phosphoniumreagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylaminophosphonium)-hexafluorophosphat (BOP), Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoniumsäurechlorid
- 15 (BOP-Cl), oder mit Phosphonsäureesterreagenzien, wie Cyanphosphonsäurediethylester (DEPC) und Diphenylphosphorylazid (DPPA) oder Uroniumreagenzien, wie 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU).

- Bevorzugt ist die Kupplung mit Phosphoniumreagenzien wie Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl), Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino-phosphonium)-hexafluorophosphat (BOP) und Phosphonsäureesterreagenzien, wie Cyanphosphonsäurediethylester (DEPC) oder Diphenylphosphorylazid (DPPA).
- 20

- Als basische Reaktionshilfsmittel zur Durchführung des Verfahrens 3b finden die bei Verfahren 3a genannten tertiären Amine, insbesondere Trialkylamine wie
- 25 Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder N-Methyl-morpholin, Verwendung.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des Verfahrens 3b finden die bei Verfahren 3a genannten halogenierten Kohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe Verwendung.

- Das Verfahren 3b wird durchgeführt, indem Verbindungen der Formel ( IId ) in
- 30 Gegenwart eines der angegebenen Kupplungsreagenzien und in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels in einem Verdünnungsmittel unter Hochverdünnungsbedingungen zusammengegeben und gerührt werden. Die Reaktionsdauer beträgt 4 bis 72 Stunden. Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen -5 °C

- 35 -

- 5 und +100 °C, bevorzugt zwischen -5 °C und +50 °C, besonders bevorzugt bei 0 °C bis Raumtemperatur. Es wird unter Normaldruck gearbeitet.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3b setzt man pro Mol an N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure der Formel ( IId ) im allgemeinen 1,0 bis 3,0 Mol, vorzugsweise 1,0 bis  
10 1,5 Mol Kupplungsreagenz, ein.

Nach vollendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung schwach alkalisch gewaschen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingegengt. Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die  
15 Herstellungsbeispiele).

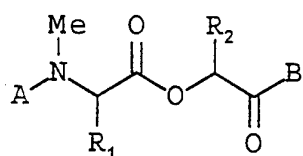
Mit den erfindungsgemäßen Verfahren 3a und 3b sind, aus offenkettigen Hexadepsipeptiden mit sowohl L- als auch D-Konfiguration aufgebauter Depsipeptidsequenz, Cyclohexadepsipeptide (Enniatine) unter Beibehaltung der ursprünglichen Konfiguration der Ausgangsstoffe erhältlich.

- 20 Die als Ausgangsverbindungen verwendeten, erfindungsgemäßen Depsipeptide können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise demjenigen, wie es von H.-G. Lerchen und H. Kunz (Tetrahedron Lett. 26 (43) (1985) S. 5257-5260; 28 (17) (1987) S. 1873-1876) unter Ausnutzung der Veresterungsmethode nach B. F. Gisin (Helv. Chim. Acta 56 (1973) S. 1476) beschrieben ist.
- 25 Die als Ausgangsmaterialien verwendeten N-Methyl-aminosäuren und 2-Halogen-carbon-säurederivate sind teilweise bekannt (vgl. z.B.: N-Methyl-aminosäuren: R. Bowmann et al. J. Chem. Soc. (1950) S. 1346; J. R. McDermott et al. Can. J. Chem. 51 (1973) S. 1915; H. Wurziger et al., Kontakte (Merck.Darmstadt) 3 (1987) S. 8; 2-Halogencarbonsäurederivate: S. M. Birnbaum et al. J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) S. 6054; C. S. Rondestvedt, Jr. et al. Org. Reactions 11 (1960) S. 189 [Review]) bzw.  
30 können nach den dort beschriebenen Verfahren erhalten werden.

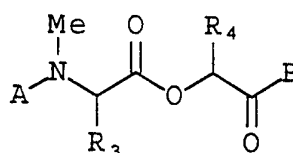
- 5 Für die Kupplungsreaktion zur Darstellung der als Ausgangsverbindungen eingesetzten, erfindungsgemäßen Dipeptide ( II ), ( III ), ( IV ), ( V ) und ( VI ) finden die bei Verfahren 3b genannten Kupplungsreagenzien Verwendung.

Die der Erfindung entsprechenden offenkettigen Hexadepsipeptide ( II ) können somit nach einem Verfahren erhalten werden, das die folgenden aufeinander  
10 folgenden Stufen umfaßt:

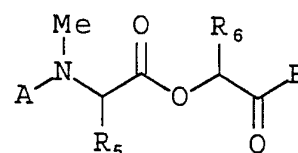
- a) Synthese der Dipeptide der Formeln ( IV ) bis ( VI ) nach Verfahren 9, 11 und 13:



( IV )



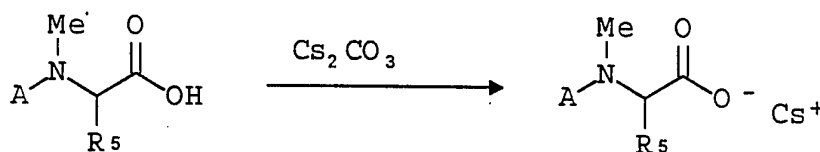
( V )



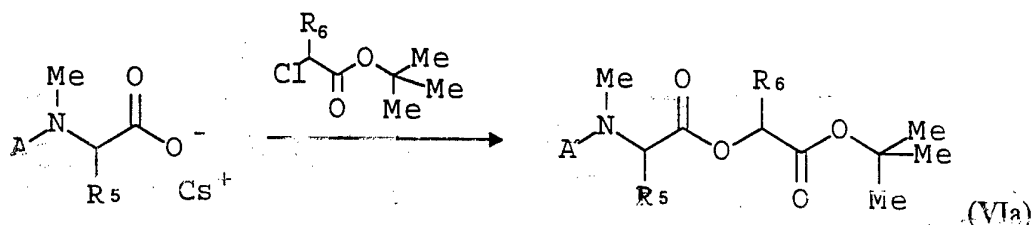
( VI )

- 15 worin A eine N-terminale Schutzgruppe, wie z.B. die Benzyl oder Benzyloxycarbonylgruppe und B eine C-terminale Schutzgruppe, wie z.B. die tert-Butoxygruppe, darstellt.

Dies entspricht für Formel ( VI ) dem folgenden Reaktionsschema:

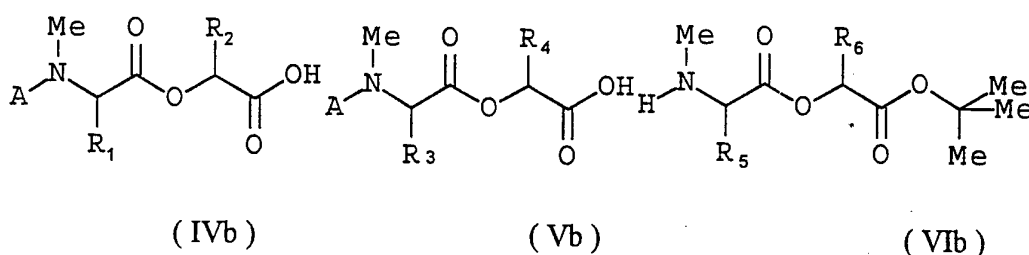


20

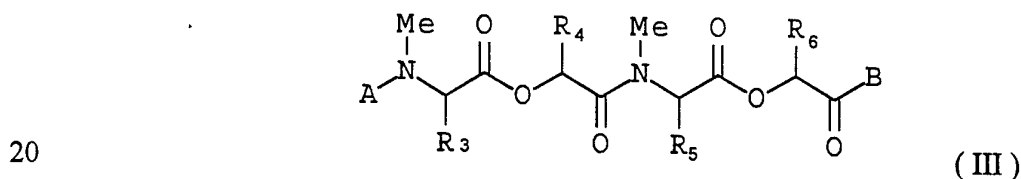


- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen, enantiomerenreinen Verbindungen der Formeln ( IV ), ( V ) und ( VI ) kann gegebenenfalls auch über die Trennung der Diastereomere nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, durch Säulenchromatographie oder durch Craig-Verteilung erfolgen. Welches das optimale Verfahren ist, muß von Fall zu Fall entschieden werden, manchmal ist es auch  
10 zweckmäßig, Kombinationen der einzelnen Verfahren zu benutzen.

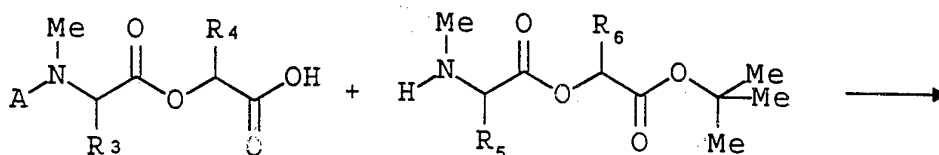
- Am Ende dieser Stufe kann entweder eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel ( VIa ) in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, zur Herstellung der Derivate der Formel ( VIb ) oder es kann in an sich bekannter Weise eine Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel ( IV ) und ( V ), vorzugsweise durch Acidolyse, zur Darstellung der Derivate ( IVb ) und ( Vb ) erfolgen:  
15



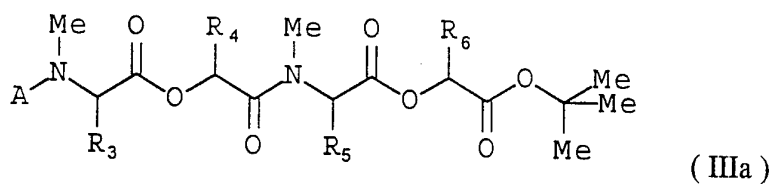
b) Synthese der Tetradepsipeptide der Formel



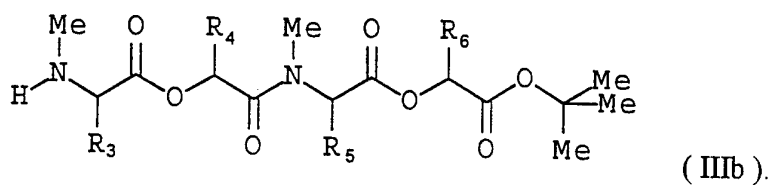
nach der folgenden Reaktionsgleichung gemäß Verfahren 7:



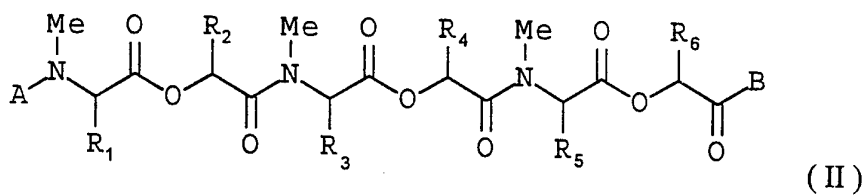
5



Man kann anschließend eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (IIIa) durchführen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung wie oben angegeben, zur Herstellung der Derivate der Formel

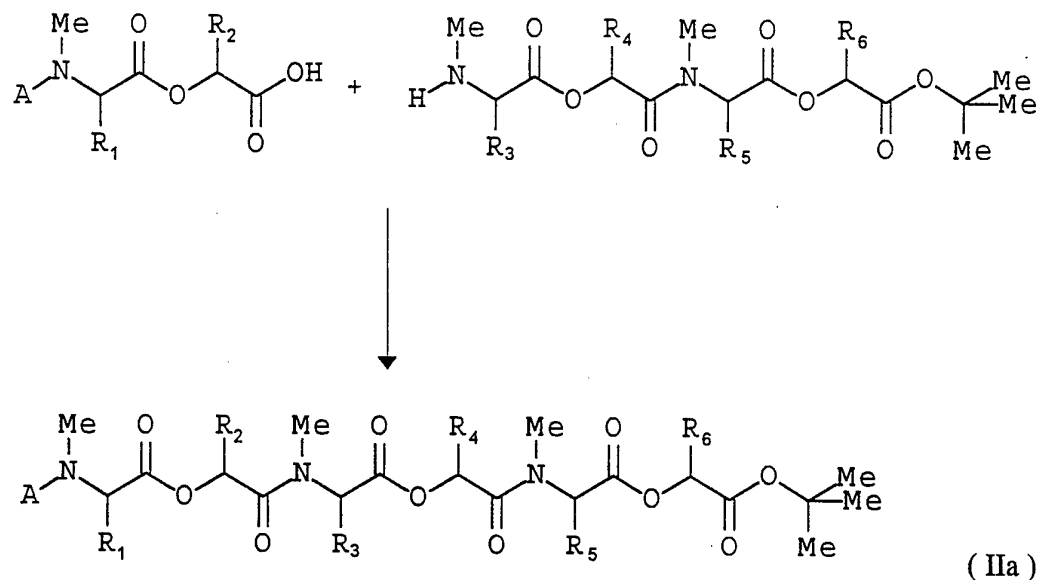


10 c) Synthese der offenkettigen Hexadepsipeptide der Formel

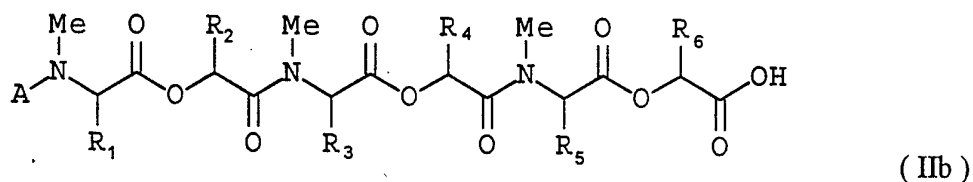




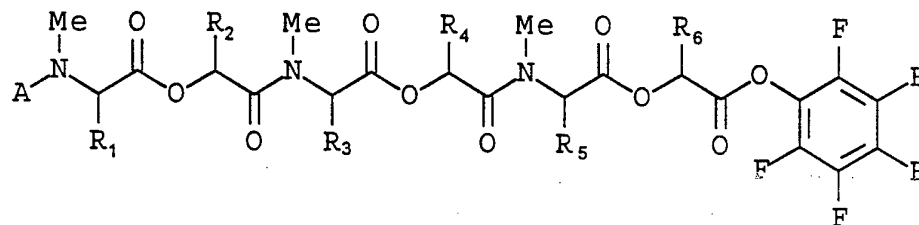
5 nach der folgenden Reaktionsgleichung gemäß Verfahren 5:



Man kann anschließend eine Entfernung der C-terminalen Schutzgruppe aus den  
 10 Derivaten der Formel ( IIa ) in an sich bekannter Weise durchführen, beispielsweise durch Acidolyse wie oben angegeben, zur Herstellung der Derivate der Formel:



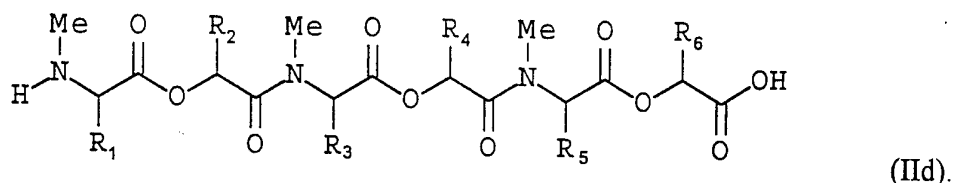
Am Ende dieser Stufe kann die Darstellung der carboxy-aktivierten Derivate der offenkettigen Hexadepsipeptide, beispielsweise der Pentafluorphenylester der Formel



15

erfolgen oder es wird eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel ( IIb ) in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise

- 5 durch katalytische Hydrierung wie oben angegeben, zur Herstellung der Derivate der Formel



- Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die Herstellungsbeispiele).

- Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen, insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

- Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosoma spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andrya spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopilidium spp..

- Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

- 5 Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp.,
- 10 Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fiscoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

- 15 Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

- Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyndropharynx spp.,
- 20 Poterostomum spp., Cyclocercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostomum spp., Spicocaulus spp.,
- 25 Elaphostomum spp., Parelaphostomum spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp..

- 30 Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp..

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

- 5 Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp.,

- 10 Onchocerca spp..

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenoorchis spp..

- Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere,  
15 Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

- 20 Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

- Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder,  
25 Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

- Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens  
30 (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

- 5 Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

- 10 Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

- 15 Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

- 20 Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

- 25 Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäure-ester, n-Butanol.

- 5 Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

- Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, einge-  
10 rieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

- Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kie-  
selsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederi-  
15 vate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Methacrylate.

- Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als  
20 Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

- Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert  
25 oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

- Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenyl-  
ethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie  
30 Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykol-  
meno butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder  
aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF,  
Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

- 5 Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

- Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure,  
10 Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

- 15 Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe,  
20 mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl / Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8-12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger  
25 Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8/C10</sub>-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16-C18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12-C18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milch-  
30

- 5 säureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.
- Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.
- Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.
- 10 Als hydrophile Phase seien genannt:  
Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.
- Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;
- 15 ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat oder Lecithin;  
anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethynolaminsalz;
- Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.
- 20 Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.
- Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.
- 30 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.



- 5 Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

- 10 Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

- Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide,  
15 Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

- 20 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

- Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder  
25 mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 - 10 Gewichtsprozent.

- 30 Zubereitungen, die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 - 50 Gew.-%.

- 48 -

- 5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5 FormulierungsbeispieleBeispiel 1

200 g Wasser für Injektionszwecke werden 10 Minuten im Stickstoff begast. Anschließend werden in dieser Wassermenge 0,3 g Ascorbinsäure, 43,2 g Glucose gelöst und 3,55 g 0,5 M-Argininlösung zur pH-Einstellung hinzugegeben. In diesem Medium  
10 werden 0,15 g Enniatin A und 24 g hochreines Ei-Phospholipid (z.B. Pipoid E PC) dispergiert und mit stickstoffbegastem Wasser auf 300 g aufgefüllt (Wirkstoff: Phospholipid-Verhältnis = 1:160).

Diese Dispersion wird 30 Minuten bei 75°C und unter Stickstoffschutz mit einem schnellaufenden Rührwerk (z.B. Ultra-Turrax) vorhomogenisiert. Die Vordispersion  
15 wird durch einen 5 µm-Filter filtriert.

Anschließend wird die Vordispersion bei 75°C, 800 bar und Stickstoffschutz in einem abriebfrei arbeitenden Hochdruckdüsenhomogenisator eine Stunde homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Entkeimungsfiltration (0,2 µm). Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

20 Die Dispersion wird zu 15,3 ml in 250- oder 50 ml-Flaschen abgefüllt und mit Hilfe des spin- oder shell freezing bei -65°C (Trockeneis-Ethanol-Kühlmischung) zu einem dünnen Produktkuchen eingefroren.

Das eingefrorene Produkt wird auf die auf -50°C vorgekühlten Stellflächen eines Lyophilisators gebracht und bei -30°C und 0,05 mbar 14 Stunden lang getrocknet.

25 Die Nachtrocknung dauert 7 Stunden bei 30°C und 0,001 mbar. Das Lyophilisator wird mit Glucoselösung oder mit Wasser rekonstituiert. Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

5

	Liposomeneigenschaften:	
	vor Lyophilisation	nach Lyophilisation
mittlere Größe	49 nm	53 nm
Dispersitätsindex K2	0,275	0,379
Trübung	315 Einheiten	401 Einheiten
Osmolarität	1,24 Osmol	1,25 mOsmol
pH	6,3	6,5

Beispiel 2

200 g Wasser für Injektionszwecke werden 10 Minuten mit Stickstoff begast. Anschließend werden in dieser Wassermenge 0,3 g Ascorbinsäure, 43,2 g Glucose gelöst und 3,55 g 0,5 M-Argininlösung zur pH-Einstellung hinzugegeben. In diesem Medium werden 0,15 g Enniatin A und 30 g hochreines Soja-Phospholipid (z.B. Phospholipon 90) dispergiert und mit stickstoffbegastem Wasser auf 300 g aufgefüllt (Wirkstoff: Phospholipid-Verhältnis = 1:200).

Diese Dispersion wird 30 Minuten bei 75°C und unter Stickstoffschutz mit einem schnellaufenden Rührwerk (z.B. Ultra-Turrax) vorhomogenisiert. Die Vordispersion wird durch einen 5 µm-Filter filtriert.

Anschließend wird die Vordispersion bei 75°C, 800 bar und Stickstoffschutz in einem abriebfrei arbeitenden Hochdruckdüsenhomogenisator eine Stunde homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Entkeimungsfiltration (0,2 µm). Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

Im Gegensatz zu Beispiel 1 wird nach Abfüllen in entsprechende Flaschen ohne Einsatz des spin- oder shell freezing die Dispersion bei -65°C eingefroren.

Das Produkt wird bei +30°C und 0,05 mbar 7 h getrocknet (Haupttrocknung) und bei +30°C und 0,001 mbar nachgetrocknet.

- 5 Die Liposomeneigenschaften aus Beispiel 1 bleiben erhalten.

Beispiel 3

- 200 g Wasser für Injektionszwecke werden 10 Minuten mit Stickstoff begast. Anschließend werden in dieser Wassermenge 0,3 g Ascorbinsäure, 43,2 g Glucose gelöst und 3,55 g 0,5 M-Argininlösung zur pH-Einstellung hinzugegeben. In diesem  
10 Medium werden 0,24 g Enniatin A und 22,6 g hochreines, gesättigtes Phospholipid (z.B. Epikuron 200 SH) und 2,4 g synthetisches DMPG-Na dispergiert und mit stickstoffbegastem Wasser auf 300 g aufgefüllt (Wirkstoff: Phospholipid-Verhältnis = 1:100).

- Diese Dispersion wird 30 Minuten bei 75°C und unter Stickstoffschutz mit einem  
15 schnellaufenden Rührwerk (z.B. Ultra-Turrax) vorhomogenisiert. Die Vordispersion wird durch einen 5 µm Filter filtriert.

- Anschließend wird die Vordispersion bei 75°C, 800 bar und Stickstoffschutz in einem abriebfrei arbeitenden Hochdruckdüsenhomogenisator eine Stunde homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Entkeimungsfiltration (0,2 µm).  
20 Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

Die Dispersion wird zu 15,3 ml in 250- oder 50 ml-Flaschen abgefüllt und mit Hilfe des spin- oder shell freezing bei -65°C (Trockeneis-Ethanol-Kühlmischung) zu einem dünnen Produktkuchen eingefroren.

- Das eingefrorene Produkt wird auf die auf -50°C vorgekühlten Stellflächen eines  
25 Lyophilisators gebracht und bei -30°C und 0,05 mbar 14 Stunden lang getrocknet. Die Nachtrocknung dauert 7 Stunden bei 30°C und 0,001 mbar.

Das Lyophilisat wird mit Glucoselösung oder Wasser rekonstituiert. Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

5 Beispiel ATrichinella spiralis in vitro

Trichinenlarven werden aus der Muskulatur von Mäusen isoliert und in 0,9 % NaCl, supplementiert mit 20 µg/ml Sisomycin und 2 µg/ml Clotrimazole gewaschen. Die eigentliche Inkubation von ca. 20 Trichinen pro Messung erfolgt in 2 ml einer Lösung bestehend aus 10 g Bacto Casitone, 5 g Hefe (Yeast Extract), 2,5 g Glucose, 0,4 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,4 g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pro 500 ml pH 7,2, enthaltend 10 µm/ml Sisomycin und 1 µm/ml Clotrimazole. 10 mg der zu testenden Substanz werden in 0,5 ml DMSO gelöst und so viel zum Inkubationsmedium zugesetzt, daß die Endkonzentration 100, 10 und 1 µm/ml beträgt. Nach 5 Tagen Inkubation bei 19°C wird der Versuch ausgewertet.

Enniatine A<sub>1</sub>, B und B<sub>1</sub> sind bei einer Konzentration von 100 µm/ml wirksam.

Beispiel B

Weibliche Heterakis spumose-Nematoden werden aus dem Colon und Caecum von Mäusen isoliert. 10 Weibchen werden in 1,5 ml Medium, das für den Trichinella spiralis in-vitro-Versuch verwendet wird, 3 Tage lang bei 37°C inkubiert. Der Zusatz von Testsubstanzen erfolgt ebenfalls so, wie beim Trichinentest dargestellt. Zur Beurteilung der anthelmintischen Aktivität werden die Beweglichkeit und die Eiausscheidung im Vergleich zur Kontrolle herangezogen.

Enniatine A<sub>1</sub>, B und B<sub>1</sub> sind bei einer Konzentration von 10 µm/ml wirksam.

5 **Beispiel C**

In vivo Nematodentest

*Haemonchus contortus* / Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* infizierte Schaf wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff  
10 oral und/oder intravenös appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

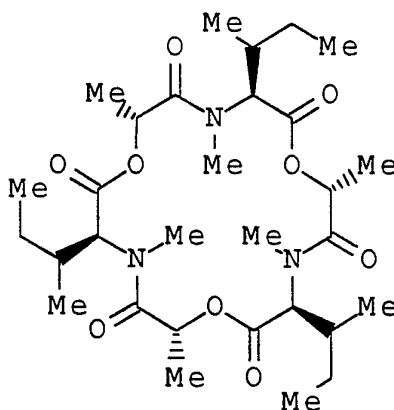
Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr  
15 produzieren (Dosis efectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis efectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Wirkstoff Beispiel Nr.	Dosis efectiva in mg/kg
1	5
2	5
4	5
5	5

5 HerstellungsbeispieleBeispiel 1:

Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-)



- 10 In eine schnell gerührte Suspension von 1,5 g 10%iger Palladium/Kohle in 550 ml absolutem Dioxan, das 12 ml Ethanol und 160 mg (1.08 mMol) 4-Pyrrolidino-pyridin enthält, werden bei 95 °C Innentemperatur 0.99 g (1.08 mMol) Z-(-L-Melle-D-Lac-)<sub>3</sub>-O-Pfp in 50 ml absolutem Dioxan im Verlauf von 6 Stunden gleichmäßig eingespritzt. Dabei leitet man Wasserstoff durch die Reaktionslösung. Anschließend
- 15 werden weitere 4 Stunden bei 95 °C und 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man filtriert und engt den gesamten Reaktionsansatz im Vakuum ein. Der farblose ölige Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und zweimal mit 5 %iger Zitronensäure, zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das
- 20 Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt kann über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße : 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol:Essigsäureethylester (4:1) chromatographisch vorgereinigt werden (Reinheit 84 %). Danach erfolgt die präparative HPLC-Reinigung. Man erhält 710 mg (36,8 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-).
- 25

Fp.: 210-212 °C



5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,87 (t, 9H,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ;  $J = 7,3$  Hz); 0,98; 1,44 (2d, 18H,  $-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$ ;  $J = 6,5$  Hz); 1,35-1,41 (br. m, 3H,  $-\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ ); 2,02-2,04 (br. m, 6H,  $-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$ ); 3,03 (s, 9H,  $-\text{N}-\underline{\text{CH}}_3$ ); 4,45 (m, 3H,  $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$ ); 5,57-5,62 (m, 3H,  $\text{O}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$ ) ppm

10  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10,9; 16,0; 16,6 ( $-\underline{\text{CH}}_3$ ); 24,8 ( $-\underline{\text{CH}}_2-$ ); 33,3 ( $-\underline{\text{CH}}-$ ); 33,9 ( $-\text{N}-\underline{\text{CH}}_3$ ); 61,9 ( $-\text{N}-\underline{\text{CH}}-$ ); 66,4 ( $-\text{O}-\underline{\text{CH}}-$ ); 169,3 ( $-\underline{\text{CO}}-\text{N}-$ ); 169,9 ( $-\underline{\text{CO}}-\text{O}-$ ) ppm

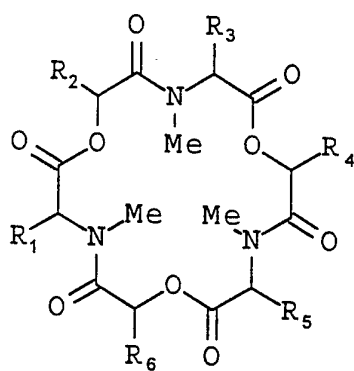
FAB-MS  $m/z$  (%): 598 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ , 12); 597 (37); 541 (42); 524 (14); 182 (100)

Analog können die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel ( I ) als LDLDLD - Stereoisomere hergestellt werden.

5

Tabelle 1

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

10

- 57 -

5	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Physikalische Daten a)
10	2	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	16,5; 21,9; 22,8 (-CH <sub>3</sub> ); 24,9 (-CH-); 32,0 (-N-CH <sub>3</sub> ); 37,4 (-CH <sub>2</sub> -); 55,8 (-N-CH-); 67,0 (-O-CH-); 169,4 (-CO- N-); 170,5 (-CO-O-)
15	3	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	16,3; 16,4; 21,7; 21,8; 22,8; 22,9; 23,0 (-CH <sub>3</sub> ); 24,6; 24,9 (-CH-); 31,0; 31,7; 32,8 (-N-CH <sub>3</sub> ); 36,8; 37,4; 37,6 (-CH <sub>2</sub> -); 54,6; 55,3; 56,5 (-N-CH-); 67,0; 67,1; 70,2 (-O-CH-); 168,8; 169,7 (-CO-N-); 170,3; 170,5; 170,6 (-CO-O-)
20	4	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMe <sub>2</sub>	10,6; 15,7; 15,9; 18,2; 18,3 (-CH <sub>3</sub> ); 18,3; 18,6; 19,0; 25,0 (-CH <sub>2</sub> -); 25,2; 29,4; 29,7; 30,3 (-CH-); 31,4; 31,8; 36,0 (-N-CH <sub>3</sub> ); 35,0 (-CH <sub>2</sub> -Ph); 59,6; 60,5; 62,6 (-N-CH-); 74,8; 75,2 (-O-CH-); 126,6; 128,4; 129,1 (arom.-CH); 137,7 (arom.-C); 169,1; 169,2; 169,7; (-CO-N-); 169,3; 170,3; 170,4 (-CO-O-)
35	5	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	10,3; 10,6; 11,4; 15,3; 15,8; 16,0; 16,7; 16,8; 18,0; 18,4 (-CH <sub>3</sub> ); 24,4; 24,9; 25,0 (-CH <sub>2</sub> ); 29,9; 32,3; 34,1; 34,7 (-CH-); 31,2; 31,6; 35,6 (N-CH <sub>3</sub> ); 59,5; 60,5; 65,1 (N-CH-); 66,1; 67,5; 74,0 (O-CH-); 169,0; 169,1; 169,2; (CO-N); 169,8; 170,1; 170,6 (-CO-O-)
40								
45								
50								

- 58 -

5	6	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	10,6; 10,9; 15,7; 16,2; 16,5; 17,0; 21,8; 22,9; (-CH <sub>3</sub> ); 24,4; 37,1 (-CH <sub>2</sub> -); 24,8; 33,3; 34,3; (-CH-); 31,0; 32,7; 33,0; (-N-CH <sub>3</sub> ); 57,0; 60,0; 62,0; (-N-CH-); 66,1; 66,6; 67,4; (-O-CH-); 168,9; 169,3; 169,5; (-CO-N-); 170,0; 170,5 (-CO-O)
10								

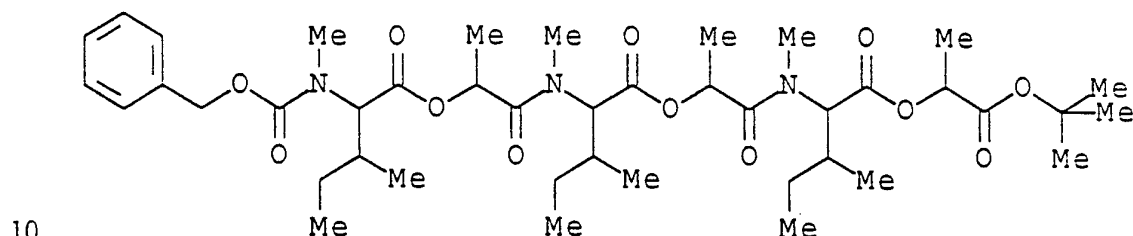
---

a) <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ)

## 5 Ausgangsstoffe der Formel ( II )

Beispiel (II - 1)

N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-tert.-butylester

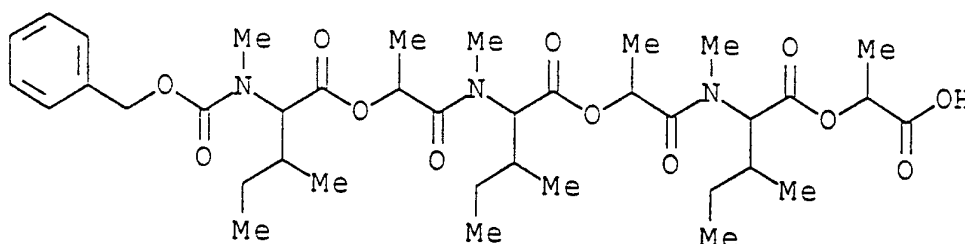


- 15 Zu einer Lösung von 5,8 g (16,5 mMol) Z-L-Melle-D-Lac-OH und 7,8 g (16,5 mMol) H-(L-Melle-D-Lac-)-O-<sup>t</sup>Bu in 150 ml Methylenchlorid werden bei 0 °C 4,7 g (36,3 mMol) N,N-Diisopropylethylamin ("Hünig's Base") sowie 4,6 g (18,1 mMol) Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) zugegeben und 4
- 20 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird zweimal mit Wasser geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße : 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol : Essigsäureethylester (5:1) chromatographiert. Man erhält 10,3 g (77,4 % der Theorie)
- 20 N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-tert.-butylester.

FAB-MS m/z (%): 805 (M<sup>+</sup>,3); 749 (M<sup>+</sup>- H<sub>2</sub>C=CMe<sub>2</sub>,10); 732 (9); 793 (10); 91 (100)

5 Beispiel (II - 2)

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure

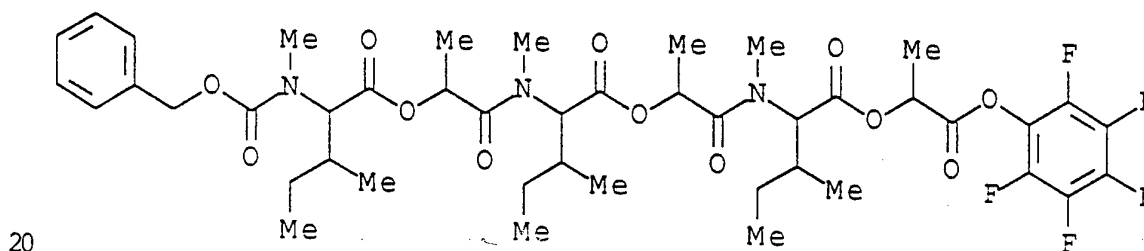


In eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 9,2 g (11,2 mMol) Z-(-L-Melle-D-Lac-)-O-  
 10 <sup>t</sup>Bu in 150 ml absolutem Methylenchlorid wird 20 Minuten trockenes Chlorwas-  
 serstoffgas eingeleitet. Anschließend rührt man ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur  
 und engt den gesamten Reaktionsansatz im Vakuum ein. Man erhält 7,1 g (82,9 %  
 der Theorie) N-Benzyloxy-carbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-iso-  
 leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure, das ohne weitere Reinigung wei-  
 15 ter umgesetzt werden kann.

MS m/z (%): 749 (M<sup>+</sup>, 10); 721 (1); 693 (2); 533 (0.5); 91 (100)

Beispiel (II - 3)

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylester



5,0 g (6,67 mMol) Z-(L-Melle-D-Lac)<sub>3</sub>-OH werden zusammen mit 1,23 g (6,67  
 mMol) Pentafluorphenol in 125 ml absolutem Essigsäureethylester gelöst

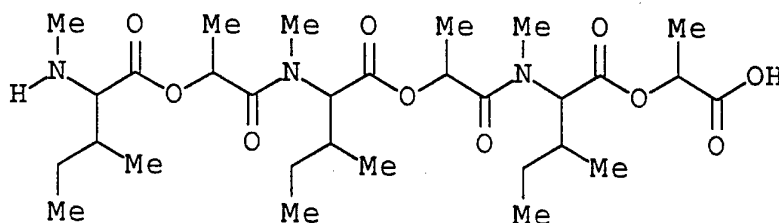
- 5 (Inertgasatmosphäre). Dazu gibt man bei 0 °C 1,38g (6,67 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und rührt noch weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Filtration vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff wird das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand über eine vorgetrocknete Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße : 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol :  
 10 Essigsäureethylester (10:1) chromatographiert.

Man erhält 3,3 g (54 % der Theorie) N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylester als farbloses Öl.

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

#### 15 Beispiel (II - 4)

**N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure**



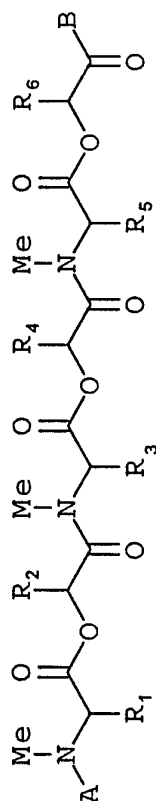
- 1,0 g (1,33 mMol) Z-(-L-Melle-D-Lac)-<sub>3</sub>-OH werden in 20 ml Ethanol in Gegenwart  
 20 von 0,15 g Pd(OH)<sub>2</sub>/Kohle [20 % Pd-Gehalt] bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (ca. 2 Stunden). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die gesamte Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Man erhält 0,81 g (100 % der Theorie) N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure, das ohne weitere Reinigung cyclisiert werden kann.

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

Analog können die in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel ( II ) als LDLDL - Stereoisomere hergestellt werden.

Tabelle 2

Beispiele für Verbindungen der Formel (II)



Bsp. Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	Physikalische Daten a)
II-5	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	915 (M <sup>+</sup> , 4); 860 (8); 780 (3); 91 (100)
II-6	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-OH	750 (M <sup>+</sup> + H); 706 (2); 461 (8); 91 (100)
II-7	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	805 (M <sup>+</sup> , 1); 749 (M <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> 12); 91 (100)
II-8	-CC-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	992 (M <sup>+</sup> + H, 1); 609 (2); 514 (13); 91 (100)
II-9	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-OH	826 (M <sup>+</sup> , 4); 769 (22); 690 (10); 91 (100)



Tabelle 2 (Fortsetzung)

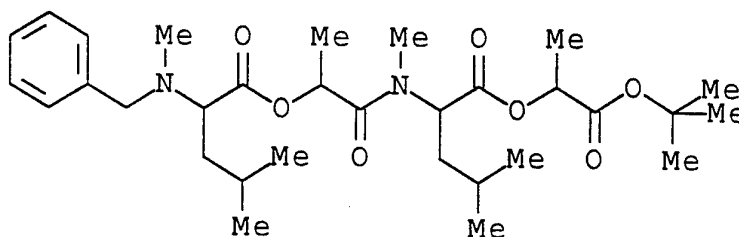
Bsp. Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	Physikalische Daten a)
II-10	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	881 (M <sup>+</sup> , 4); 825 (M <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> C=CMe <sub>2</sub> 16); 807 (7); 869 (14); 91 (100)
II-11	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	991 (M <sup>+</sup> +H <sub>2</sub> ); 913 (M <sup>+</sup> -Ph, 3); 546 (2); 190 (100)
II-12	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-OH	824 (M <sup>+</sup> , 3); 766 (10); 704 (37); 190 (100)
II-13	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	879 (M <sup>+</sup> , 5); 822 (10); 760 (21); 704 (14); 191 (100)
II-14	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	1034 (M <sup>+</sup> +H <sub>2</sub> ); 589 (0,5); 489 (11); 91 (100)
II-15	-CO-C-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-OH	867 (M <sup>+</sup> , 8); 811 (12); 732 (10); 210 (100)
II-16	-CC-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	923 (M <sup>+</sup> , 1); 868 (8); 851 (6); 91 (100)
II-17	-H	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	615 (M <sup>+</sup> , 5); 472 (5); 386 (17); 327 (7); 100 (100)
II-18	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Bsp. Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	Physikalische Daten a)
II-19	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	761 (M <sup>+</sup> , 1); 688 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 4); 642 (5); 586 (5); 190 (100)
II-20	-H	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	
II-21	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub> e	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	707 (M <sup>+</sup> +H, 60); 190 (100)
II-22	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	790 (M <sup>+</sup> , 1); 789 (M <sup>+</sup> -H, 1); 717 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 4); 770 (7); 190 (100)
II-23	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH-Ph	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	796 (M <sup>+</sup> , 2); 795 (M <sup>+</sup> -H, 6); 723 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 3); 704 (47); 224 (100)
II-24	-H	-CH-Ph	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	705 (M <sup>+</sup> , 2); 632 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 7); 614 (26); 558 (39); 269 (100)

a) FAB-MS bzw. EI-MS m/z (%)

## 5 Ausgangsstoffe der Formel ( III )

Beispiel ( III - 1 )**N-Benzyl-N-methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester**

10

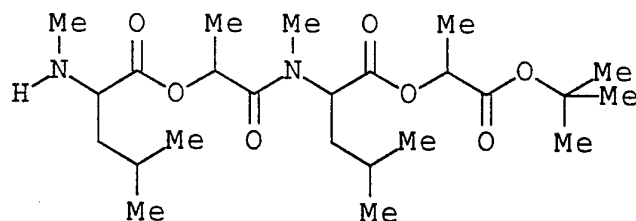
Die Kupplungsreaktion erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels ( II - 1 ) unter Verwendung von:

- 12,4 g (40,3 mMol) N-Benzyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure,  
 11,0 g (40,3 mMol) N-Methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester,  
 15 100 ml Methylenchlorid,  
 11,5 g (88,7 mMol) N,N-Diisopropylethylamin ("Hünig's Base"),  
 11,3 g (44,3 mMol) Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl).

- Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße : 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol :  
 20 Essigsäureethylester (20:1) chromatographiert. Man erhält 21,8 g (96,0 % der Theorie) N-Benzyl-N-methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester.

EI-MS m/z (%): 562 ( $M^+$ , 3); 489 ( $M^+$  -  $OCMe_3$ , 7); 443 (2); 387 (3); 344 (1); 190 ( $PhCH_2-NMe-CH-CH_2Me_2$ , 100); 120 ( $PhCH_2-NMe$ , 31)

25

5 Beispiel ( III - 2 )**N-Methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester**

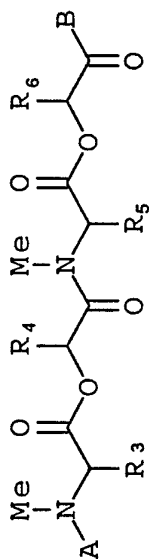
- 21,8 g (38,7 mMol) Bn-(-L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-O-<sup>t</sup>Bu werden in 300 ml Ethanol gelöst  
 10 und in Gegenwart von 2,2 g Pd(OH)<sub>2</sub>/Kohle [20 % Pd-Gehalt] bis zur Beendigung  
 der Wasserstoffaufnahme hydriert (ca. 2,5 Stunden). Nach Abfiltrieren des  
 Katalysators wird die gesamte Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Man erhält  
 18,3 g (100 % der Theorie) N-Methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-  
 milchsäure-tert.-butylester, das ohne weitere Reinigung für die Kupplungsreaktion  
 15 verwendet werden kann.

EI-MS m/z (%): 472 (M<sup>+</sup>,4); 457 (1); 428 (1); 399 (6); 100 (HNMe-CH-  
 CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>,100)

- 20 Analog können die in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen der  
 allgemeinen Formel ( III ) als LDLD - Stereoisomere hergestellt werden.

Tabelle 3

Beispiele für Verbindungen der Formel (III)



Bsp. Nr.	A	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	Physikalische Daten a)
III-3	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	
III-4	-H	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	
III-5	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	652 (M <sup>+</sup> , 8); 595 (M <sup>+</sup> -CMe <sub>3</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 16); 533 (12); 477 (24); 190 (100)
III-6	-H	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	562 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 489 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 4); 363 (7); 100 (100)

Tabelle 3 (Fortsetzung)

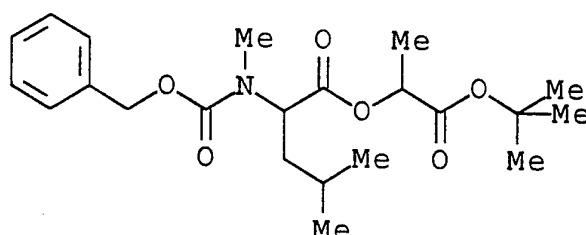
Bsp. Nr.	A	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	Physikalische Daten a)
III-7	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	563 (M <sup>+</sup> + H, 1); 562 (M <sup>+</sup> , 3); 505 (M <sup>+</sup> -CMe <sub>3</sub> , 7); 489 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 6); 190 (100)
III-8	-H	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	472 (M <sup>+</sup> , 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)

a) FAB-MS bzw. EI-MS m/z (%)

# 5 Ausgangsstoffe der Formel ( IV ), ( V ) und ( VI )

## Beispiel ( IV - 1 )

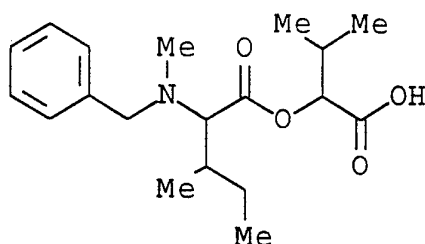
### N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester



- 10 10,0 g (35,8 mMol) N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-leucin werden in 150 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst, mit 19,5 ml einer 20 %igen Cäsiumcarbonat-Lösung versetzt und ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zweimal mit ca. 50 ml absolutem Dimethylformamid versetzt, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Cäsiumsalz wird in 75 ml Dimethylformamid
- 15 vorgelegt, mit 7,0 g (35,8 mMol) L-2-Chlor-milchsäure-tert.-butylester versetzt und ca. 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gesamte Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit Wasser geschüttelt. Danach wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.
- 20 Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße : 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol : Essigsäure-ethylester (40:1) chromatographiert. Man erhält 14,4 g (100 % der Theorie) N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester.

EI-MS  $m/z$  (%): 407 ( $M^+$ , 2); 351 (10); 234 (39); 387 (3); 344 (1); 190  
 25 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>, 69); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

- 70 -

5 **Beispiel ( V - 1 )****N-Benzyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-hydroxyisovaleriansäure**

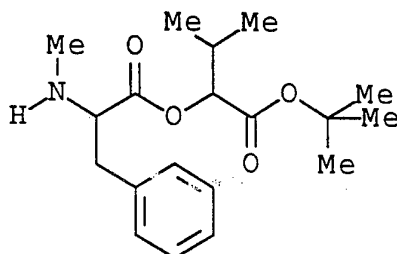
Die C-terminale Acidolyse erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels ( II - 2 ) unter Verwendung von:

- 10 10,5 g (26,8 mMol) N-Benzyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-hydroxyisovaleriansäure-tert.-butylester,

250 ml Methylenchlorid.

Man erhält 8,5 g (94,5 % der Theorie) N-Benzyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-hydroxyisovaleriansäure, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

- 15 EI-MS m/z (%): 335 ( $M^+$ , 1); 278 (19); 190 ( $\text{PhCH}_2\text{-NMe-CH-CHMeCH}_2\text{Me}$ , 100); 91 ( $\text{PhCH}_2$ , 84)

**Beispiel ( VI - 1 )****N-Methyl-L-phenylalanyl-D-hydroxyvaleriansäure-tert.-butylester**



- 71 -

- 5 Die N-terminale Deblockierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels ( III - 2 ) unter Verwendung von:

10,0 g (23,5 mMol) N-Benzyl-N-methyl-L-phenylalanyl-D-hydroxyisovaleriansäure-tert.-butylester,

250 ml Ethanol,

- 10 1,0 g Pd(OH)<sub>2</sub>/Kohle [20 % Pd-Gehalt]

Man erhält 7,5 g (95,2 % der Theorie) N-Methyl-L-phenylalanyl-D-hydroxyvaleriansäure-tert.-butylester, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

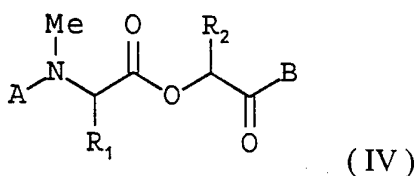
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,80; 0,85 (2d, 6H, 2 x -CH<sub>3</sub>; J = 6,9 Hz); 1,46 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,42 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>); 2,94; 2,97 (2d, 2H, -CH<sub>2</sub>-Phe); 3,55 (m, 1H, -O-CH); 4,58 (d, 1H, -N-CH; J = 4,7 Hz); 7,18-7,26 (m, 5H, arom.-H) ppm

EI-MS m/z (%): 336 (M<sup>+</sup> + H, 7); 335 (M<sup>+</sup>, 2); 262 (M<sup>+</sup> - O-CMe<sub>3</sub>, 12); 188 (100); 134 (81)

- Analog können die in den nachstehenden Tabellen 4, 5 und 6 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formeln ( IV ), ( V ) und ( VI ) als L-D-Stereoisomere hergestellt werden.

#### Tabelle 4

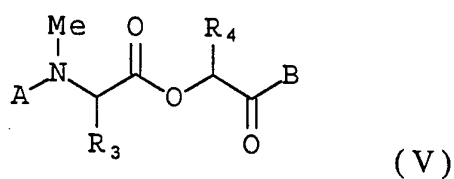
Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel ( IV )



5	Bsp.	Nr.	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	B	Physikalische Daten <sup>a)</sup>
10	IV - 2		-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	
	IV - 3		-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-OH	
	IV - 4		-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	407 (M <sup>+</sup> , 7)
	IV - 5		-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	
	IV - 6		-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	363 (M <sup>+</sup> , 1)
15	IV - 7		-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-OH	307 (M <sup>+</sup> , 7)
	IV - 8		-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	397 (M <sup>+</sup> , 2)
	IV - 9		-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-OH	
	IV - 10		-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	391 (M <sup>+</sup> , 1)
	IV - 11		-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-O-CMe <sub>3</sub>	405 (M <sup>+</sup> , 5)
20	a)	FAB- bzw. EI-MS m/z (%)					

Tabelle 5

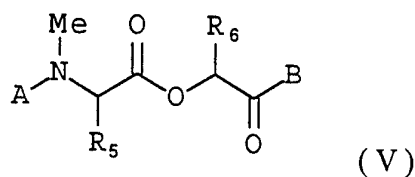
Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel ( V )



5	Bsp. Nr.	A	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	B	Physikalische Daten <sup>a)</sup>
10	V - 2	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph	-O-CMe <sub>3</sub>	1,44 (-CMe <sub>3</sub> ); 2,21 (-N-Me)
	V - 3	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph	-OH	
	V - 4	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	1,50 (-CMe <sub>3</sub> ); 2,28 (-N-Me)
	V - 5	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	1,49 (-CMe <sub>3</sub> ); 2,26 (-N-Me)
	V - 6	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	
15	a) <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) in ppm; jeweils Singulett					

Tabelle 6

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel ( V )

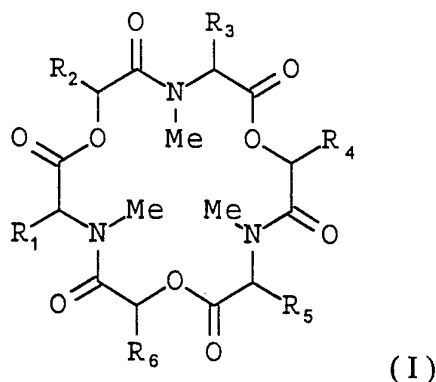


20	Bsp. Nr.	A	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	B	Physikalische Daten <sup>a)</sup>
25	VI - 2	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	1,49 (-CMe <sub>3</sub> ); 2,41 (-N-Me)
	VI - 3	-H	-CH <sub>2</sub> -Ph	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	1,48 (-CMe <sub>3</sub> ); 2,42 (-N-Me)
	VI - 4	-H	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	

a) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) in ppm; jeweils Singulett

## 5 Patentansprüche

1. Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I)

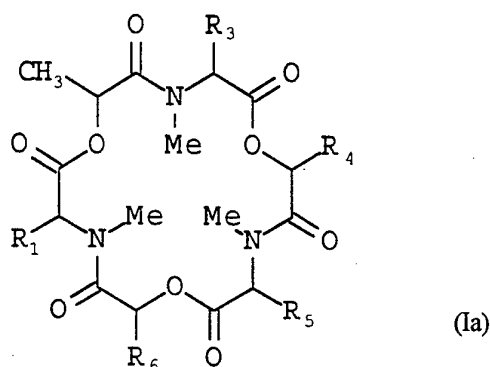


in welcher

- 10  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei
- 15 Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als
- 20 Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,
- $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl,
- 25 Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl

- 5           gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten  
genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,  
sowie deren optische Isomere und Racemate,  
zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

2. Cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (Ia)



10

in welcher

- $R^1$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen,  
Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercapto-  
alkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsufinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl,  
15   Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Amino-  
alkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das ge-  
gebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch  
einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Al-  
koxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonylaminoalkyl, Alke-  
20   nyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes  
Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy,  
Alkyl, Alkoxy, steht,

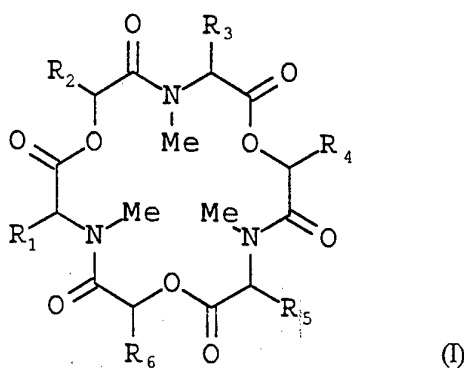
- $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl  
mit bis zu 8 Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl,  
25   Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsufinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl,

5 Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxy-carbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie ge-  
 10 gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

$R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxy-  
 15 alkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien  
 20 Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate.

3. Verfahren zur Herstellung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I)



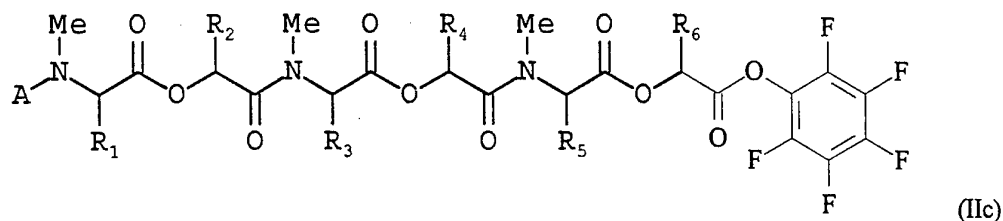
25  $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinyl-

5 alkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkyl-aminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl-alkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substi-  
 10 tuenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegeben-  
 15 enfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) carboxy-aktivierte offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIc)



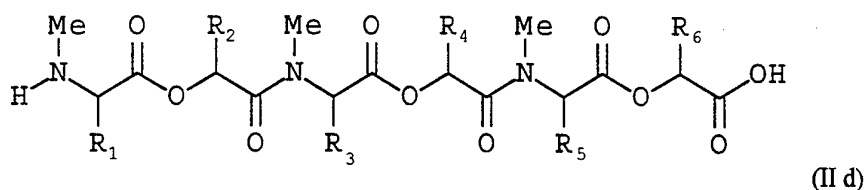
25 in welcher

A für eine gegenüber der Aktivesterschutzgruppe selektiv entfernbare Aminoschutzgruppe, wie Benzyl oder Benzyloxycarbonyl, steht und

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert, oder

b) offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II d)

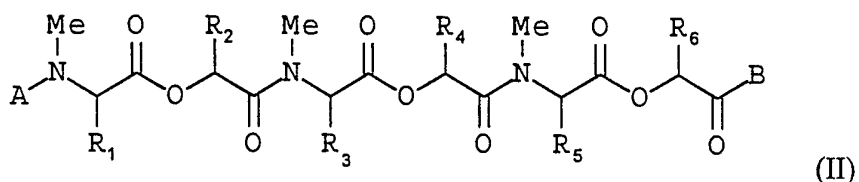


- 10 in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert.

4. Offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)



15

in welcher

A für Wasserstoff oder Benzyl steht,

oder für eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-R^7$  steht,

worin

20

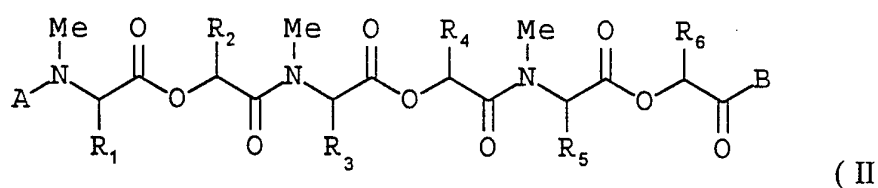
$R^7$  geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkenoxy oder Arylalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,



- 5 B für Hydroxyl, Halogen oder für eine dem Schutz und der gleichzeitigen Aktivierung der Carboxylgruppe dienende Aktivesterschutzgruppe steht.

5. Verfahren zur Herstellung der offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)



10 )

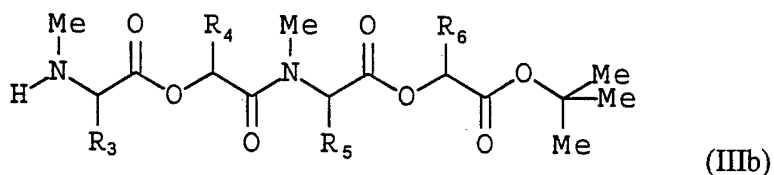
in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- 15 a) Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel ( IIIb )

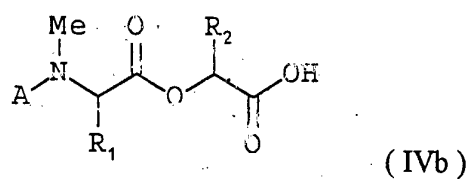


in welcher

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (IVb )

20



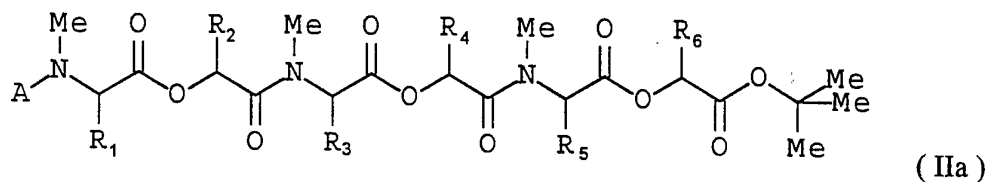
5 in welcher

A die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

10 dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel ( IIa )



in welcher

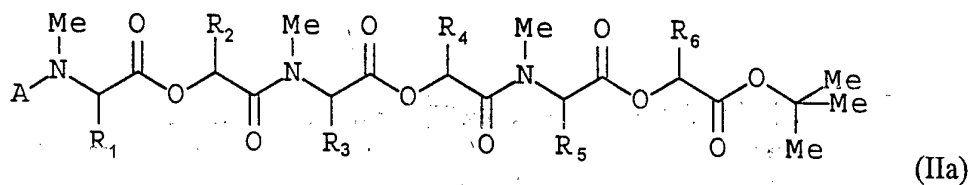
A die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift und danach die Carboxygruppe zur Aktivierung halogeniert oder in eine Aktivesterschutzgruppe überführt oder

indem man

20 b) offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel ( IIa )



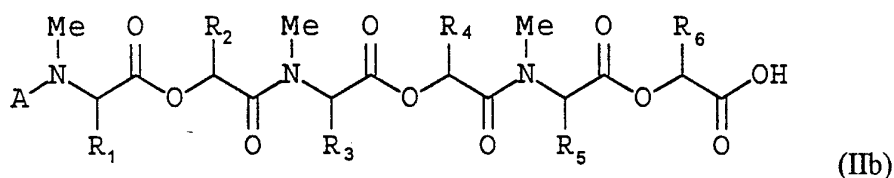
in welcher

5 A die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzt ,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift,

10 dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende offenkettige Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel ( IIb )



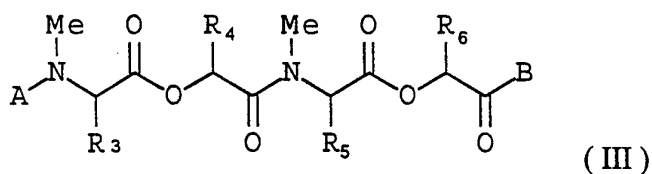
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

15 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines Katalysators N-terminal deblockiert,

6. Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel ( III )

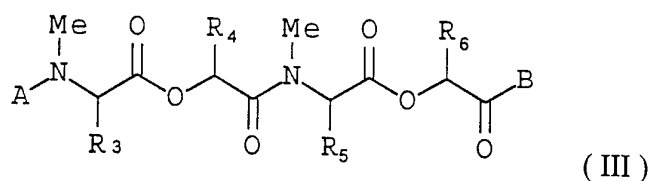


in welcher

20 A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

$R^3, R^4, R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

7. Verfahren zur Herstellung der Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel ( III )



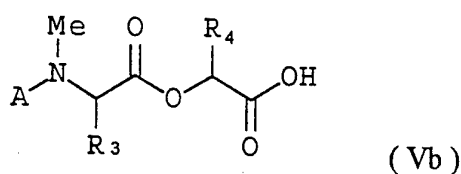
in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

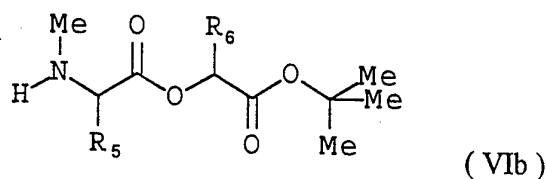
10 für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, Didepsipeptide der allgemeinen Formel (Vb)



in welcher

A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

15 in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (VIb)

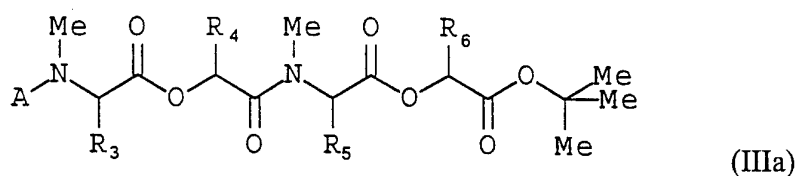


in welcher

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

- 5 dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Tetrapeptid der allgemeinen Formel ( IIIa )

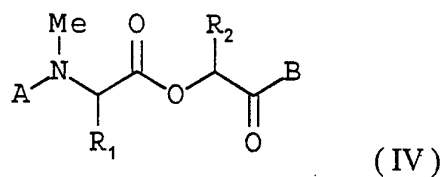


in welcher

A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

- 10 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators N-terminal deblockiert.

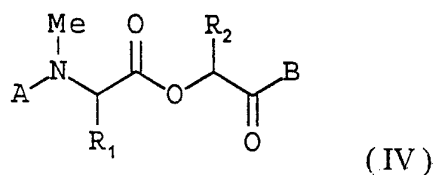
8. Dipeptide der allgemeinen Formel ( IV )



in welcher

- 15 A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

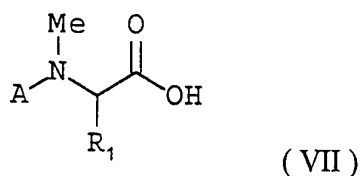
9. Verfahren zur Herstellung der Dipeptide der allgemeinen Formel ( IV )



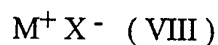
in welcher

- 20 A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

- 5  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,  
dadurch gekennzeichnet, daß man  
für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen  
Formel ( VII )

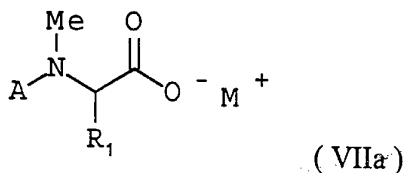


- 10 in welcher  
A und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,  
in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel ( VIII )



in welcher

- 15 M für ein einwertiges Alkalimetallkation und  
X für ein Halogenid- oder Carbonatanion steht,  
umsetzt,  
dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der  
Formel ( VIIa )



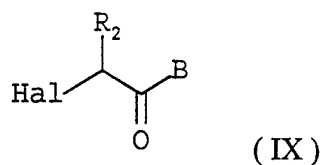
20

in welcher

A und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

- 85 -

- 5 M für ein salzartig gebundenes Metallkationenäquivalent steht,  
mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

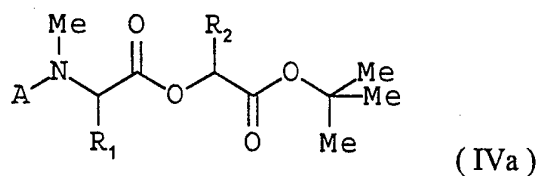
R<sup>2</sup> und B die oben angegebene Bedeutung haben und

- 10 Hal für Halogen steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht,

das resultierende Didepsipectid der allgemeinen Formel (IVa)



15

in welcher

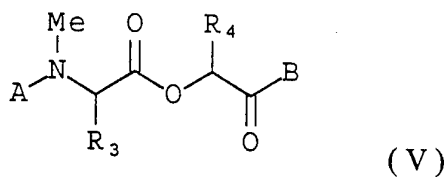
A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

- 20 10. Didepsipectide der allgemeinen Formel (V)

- 86 -

5



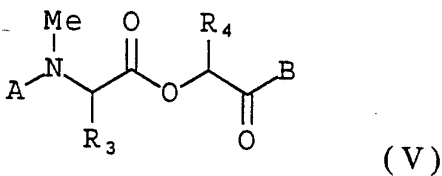
in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 $R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

11. Verfahren zur Herstellung der Dipeptide der allgemeinen Formel ( V )

10



in welcher

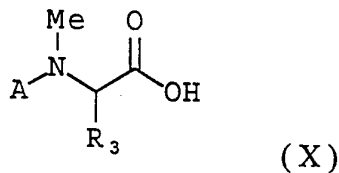
A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 $R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

15

für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel ( X )



in welcher

A und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

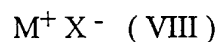
20

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel ( VIII )



- 87 -

5



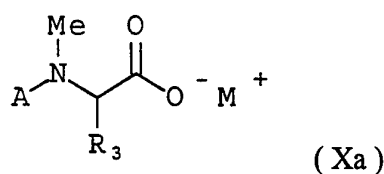
in welcher

M und X die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

10

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel (Xa)

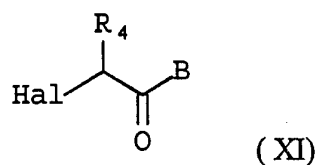


in welcher

A, R<sup>3</sup> und M die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

15

mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

B, R<sup>2</sup> und Hal die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

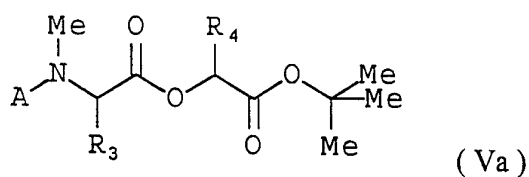
in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

20

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didipeptid der allgemeinen Formel (Va)

- 88 -

5

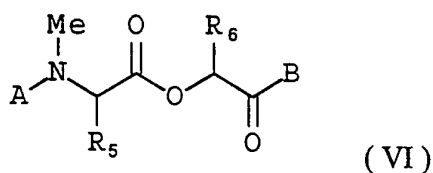


A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

12. Dipeptide der allgemeinen Formel ( VI )

10



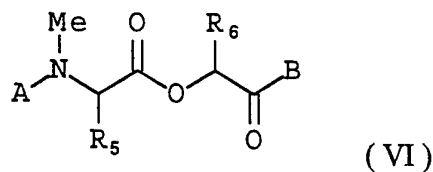
in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

13. Verfahren zur Herstellung der Dipeptide der allgemeinen Formel ( VI )

15



in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

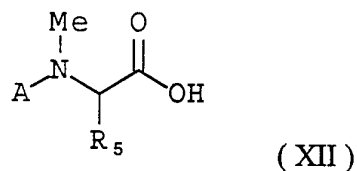
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

sowie deren mögliche Stereoisomere,

20

dadurch gekennzeichnet, daß man

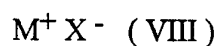
- 5 für den Fall, daß B für Wasserstoff steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel ( XII )



in welcher

A und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

- 10 in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel ( VIII )

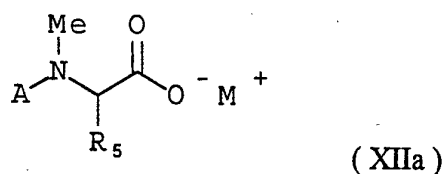


in welcher

M und X die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

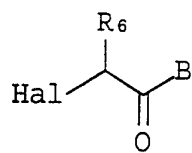
- 15 dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel ( XIIa )



in welcher

A, R<sup>5</sup> und M die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

- 20 mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als geeignete Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel ( XIII )



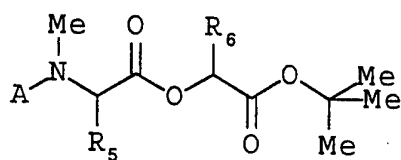
( XIII )

in welcher

$B$ ,  $R^6$  und  $Hal$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didepsi-peptid der allgemeinen Formel ( VIa )



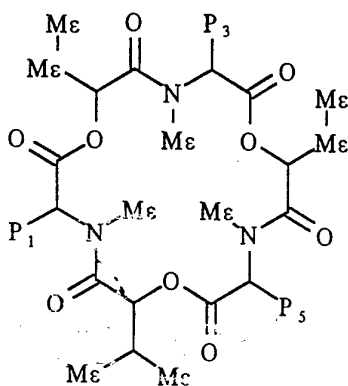
(VIa)

in welcher

$A$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Katalysators und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels N-terminal deblockiert.

14. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Enniatinen der Formel (I b)

 $(\alpha\beta)$

- 5 in welcher  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  die in der folgenden Tabelle angegebenen Bedeutungen haben:

Enniatine	$R^1$	$R^3$	$R^5$
Enniatin A	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me
Enniatin A <sub>1</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me
Enniatin B	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>
Enniatin B <sub>1</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
Enniatin C	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>

- 10 15. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem cyclischen Depsipeptid mit 18 Ringatomen der Formel (I) gemäß Anspruch 1.
16. Verfahren zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.
- 15 17. Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.