



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012143143/04, 09.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.03.2010 ES P201000349

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2014 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.10.2012(86) Заявка РСТ:  
ES 2011/070153 (09.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/110716 (15.09.2011)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

УНИВЕРСИДАД ДЕ БАРСЕЛОНА (ES)

(72) Автор(ы):

РАБАНАЛЬ АНГЛАДА Франсеск (ES),

КАХАЛЬ ВИСА Йоланда (ES),

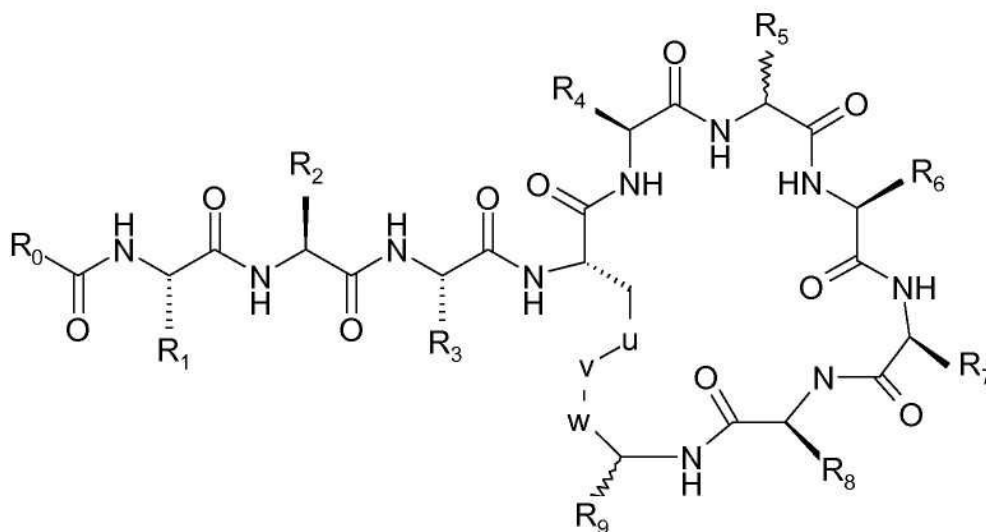
ГАРСИЯ СУБИРАТС Мария (ES),

РОДРИГЕС НУНЬЕС Монтсеррат (ES)

(54) **ПЕПТИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ**

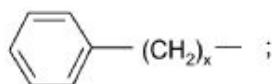
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I)

где  $R_0$  обозначает радикал, выбранный из группы, которая включает: разветвленный  $(C_8-C_{11})$ -алкил,  $CH_3-(CH_2)_m-$ ,  $CH_3-O-(CH_2CH_2O)_2CH_2-$  и



$m$  обозначает целое число от 6 до 10;

$x$  обозначает целое число от 1 до 3;

$R_1, R_3, R_4, R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из радикалов, имеющих следующую формулу:



где  $n$  обозначает целое число от 1 до 4; а  $GF$  обозначает радикал, выбранный из группы, которая включает  $-NH_2$  и  $-NH-C(=NH)-NH_2$ ;

$R_2$  выбран из группы, которая включает  $-CH(CH_3)(OH)$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2NH_2$  и  $-CH_2OH$ ;

$R_5$  и  $R_6$  обозначают радикалы, независимо выбранные из группы, которая включает  $H$ , линейный или разветвленный  $(C_1-C_4)$ -алкил,  $-(CH_2)-R_{10}$ ,  $-CH_2-CH_2-S-CH_3$  и  $-CH(CH_3)(OH)$ ;

$R_9$  выбран из группы, которая включает  $CONH_2$ ,  $-CH(CH_3)(OH)$  и  $CONHR_{11}$ ;

$R_{10}$  обозначает радикал, выбранный из группы, которая включает фенил, 3-индолил, 4-имидазолил, 4-гидроксифенил,  $\alpha$ - или  $\beta$ -нафтил и 2-, 3- или 4-пиридил;

$R_{11}$  обозначает пептидную последовательность, выбранную из группы, которая включает Ala-Leu-Arg, Ala-Leu-Arg-Ala-Leu-Arg, Gly-Arg-Val-Glu-Val-Leu-Tyr-Arg-Gly-Ser-Trp, Lys-Val-Leu, Lys-Val-Leu-Lys-Val-Leu, Leu-Met-Trp-Trp-Met-Leu, Orn-Orn-Orn, Gln-Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr и Glu( $\gamma$ -спермид)-Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr и Glu(Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr)- $\gamma$ -спермид;

$u$  обозначает  $CH_2$  или  $S$ ;

$v$  обозначает  $NH$  или  $S$ ;

$w$  обозначает  $CH_2$  или  $CO$ ;

при условии, что когда  $R_9$  обозначает  $CONH_2$ , то

(a)  $R_5$  или  $R_6$  обозначает  $-CH(CH_3)(OH)$ , или

(b)  $R_5$  и  $R_6$  обозначают  $H$ ; или

(c) атом  $C$ , связанный с  $R_9$ , имеет  $S$ -конфигурацию; или

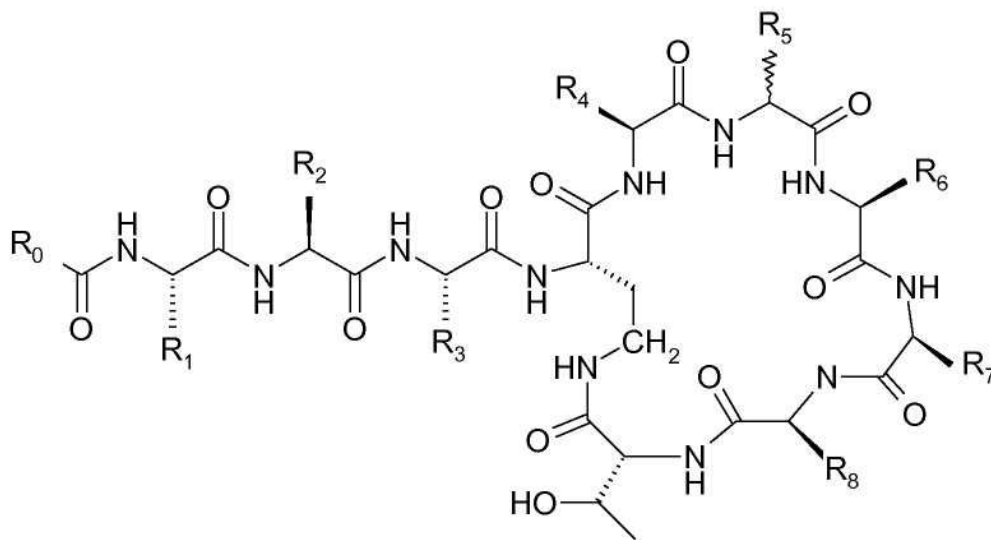
(d) атом  $C$ , связанный с  $R_5$ , имеет  $R$ -конфигурацию;

и при условии, что когда  $R_9$  обозначает  $-CH(CH_3)OH$ , то  $R_8$  обозначает  $GF(CH_2)_n$ , где  $n$  принимает значение 3,  $GF$  обозначает  $-NH-C(=NH)-NH_2$ , а  $R_7$  обозначает  $GF(CH_2)_n$ , где  $n$  принимает значение 2, а  $GF$  обозначает  $NH_2$ .

2. Соединение по п.1, где  $u$  обозначает  $CH_2$ ,  $v$  обозначает  $NH$ ,  $w$  обозначает  $CO$ ,  $R_9$  обозначает  $-CH(CH_3)(OH)$ , а атом  $C$ , связанный с  $R_9$ , имеет  $S$ -конфигурацию, и имеет формулу (Ia)

А  
3  
4  
1  
3  
4  
1  
2  
1  
0  
2  
R  
U

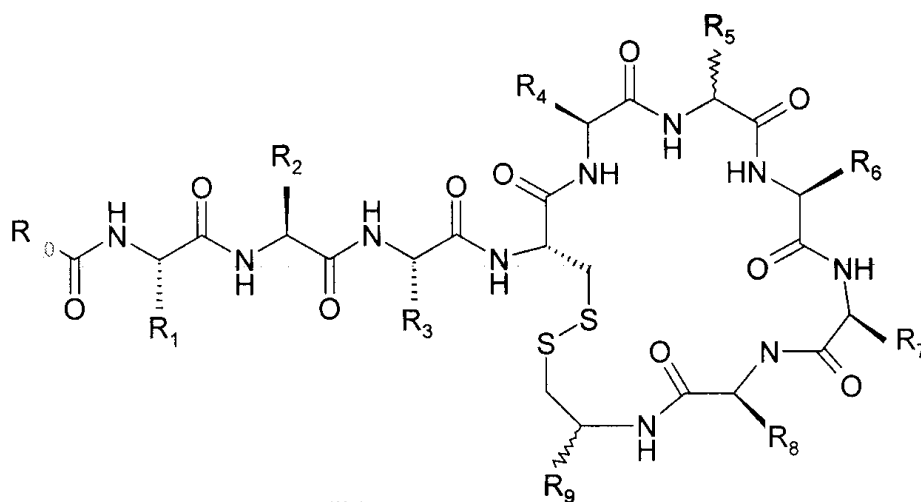
R  
U  
2  
0  
1  
2  
1  
4  
3  
1  
4  
3  
A



(Ia)

3. Соединение по п.2, которое представляет собой нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(4-10)[Dab-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Thr].

4. Соединение по п.1, где u обозначает S, v обозначает S, а w обозначает CH<sub>2</sub>, и имеет формулу (Ib)



(Ib)

5. Соединение по п.4, где R<sub>11</sub> обозначает пептидную последовательность, выбранную из группы, которая включает Ala-Leu-Arg, Ala-Leu-Arg-Ala-Leu-Arg, Gly-Arg-Val-Glu-Val-Leu-Tyr-Arg-Gly-Ser-Trp, Lys-Val-Leu, Lys-Val-Leu-Lys-Val-Leu, Leu-Met-Trp-Trp-Met-Leu, Orn-Orn-Orn, Gln-Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr, Glu(γ-спермид)-Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr и Glu(Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr)-γ-спермид.

6. Соединение по п.5, которое выбрано из следующих соединений:

- нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Ala-Leu-Arg;
- нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Ala-Leu-Arg-Ala-Leu-Arg;
- нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Gly-Arg-Val-Glu-Val-Leu-Tyr-Arg-Gly-Ser-Trp];
- нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Lys-Val-Leu;
- нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-Phe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Lys-Val-Leu-Lys-Val-Leu;

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Leu-Met-Trp-Trp-Met-Leu;

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Orn-Orn-Orn;

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Dab-Arg-Cys]-Gln-Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr; и

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Dab-Arg-Cys]-Glu-(γ-спермид)-Arg-Gly-Arg-Ala-Glu-Glu-Val-Tyr-Tyr-Ser-Gly-Thr.

7. Соединение по п.4, которое выбрано из следующих соединений:

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-Phe-Leu-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-DCys];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-Phe-Leu-Arg-Dab-Cys]; и

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-DCys].

8. Соединение по п.7, которое выбрано из следующих соединений:

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-DCys]; и

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-DCys].

9. Соединение по п.4, которое выбрано из следующих соединений:

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-Phe-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-Phe-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-Trp-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-Trp-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-DLeu-Thr-Arg-Dab-Cys];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DLeu-Thr-Arg-Dab-Cys];

деканоил-Arg-Thr-Arg-цикло(S-S)[Cys-Dab-DTrp-Thr-Dab-Dab-Cys];

деканоил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DLeu-Thr-Arg-Dab-Cys];

деканоил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-Trp-Thr-Arg-Dab-Cys]; и

додеканоил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-Phe-Thr-Arg-Dab-Cys].

10. Соединение по п.1, которое выбрано из следующих соединений:

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(4-10)[Dab-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Thr];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Gly-Arg-Val-Glu-Val-Leu-Tyr-Arg-Gly-Ser-Trp];

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-Cys]-Leu-Met-Trp-Trp-Met-Leu; и

нонаноил-Arg-Thr-Dab-цикло(S-S)[Cys-Dab-DPhe-Leu-Arg-Dab-DCys].

11. Применение соединения по любому из пп.1-10 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамположительными бактериями, у млекопитающего, включая человека.

12. Применение по п.11, где грамположительные бактерии выбраны из группы, которая включает *Micobacterium phlei*, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus luteus*.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями, у млекопитающего, включая человека.

14. Применение по п.13, где грамотрицательные бактерии выбраны из группы, которая включает *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter sp.*

15. Фармацевтическая композиция, которая включает терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-10 вместе с фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями или носителями.

16. Способ лечения и/или профилактики млекопитающего, включая человека,

страдающего от бактериальной инфекции или чувствительного к бактериальной инфекции, вызываемой грамположительными бактериями, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-10.

17. Способ по п.16, где грамположительные бактерии выбраны из группы, которая включает *Micobacterium phlei*, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus luteus*.

18. Способ лечения и/или профилактики млекопитающего, включая человека, страдающего от бактериальной инфекции или чувствительного к бактериальной инфекции, вызываемой грамотрицательными бактериями, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-10.

19. Применение по п.18, где грамотрицательные бактерии выбраны из группы, которая включает *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter sp.*

A 3 4 1 3 4 1 2 1 0 2 R U

R U 2 0 1 2 1 4 3 1 4 3 A