

(19) C2 (11) 72200 (13) UA

(98) ТОВ "Міхашина та Партнери", вул. Лебедева-Кумача, 5, офіс 68а, м. Київ, 03058

(85) 2000-07-10

(74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)

(45) [2005-02-15]

(43) [2000-12-15]

(24) 2005-02-15

(22) 1998-12-09

(12) null

(21) 2000074030

(46) 2005-02-15

(86) 1998-12-09 PCT/FR98/02671

(30) 97/15628 1997-12-10 FR 98/13361 1998-10-26 FR

(54) ПОХІДНІ ЕХІНОКАНДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧН
А КОМПОЗИЦІЯ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭХИНОКАНДИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОГРИБКО
ВЫХ СРЕДСТВ ECHINOCANDINE DERIVATIVES, A METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF AS ANTIFUN
GAL AGENTS

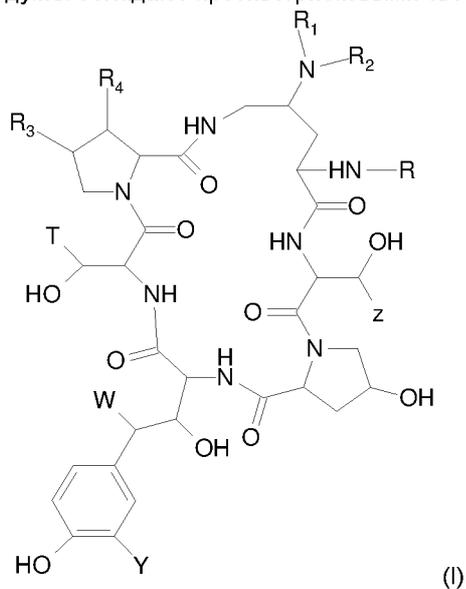
(56) WO 9608267 A, 21.03.1996 2 WO 9613272 A, 09.05.1996 2 EP 0736541 A, 09.10.1996 2 EP 0561639 A, 18.03.1993 2 WO 9622784 A, 0
1.10.1996 2 GB 2241955 A, 18.09.1991 2

(71)

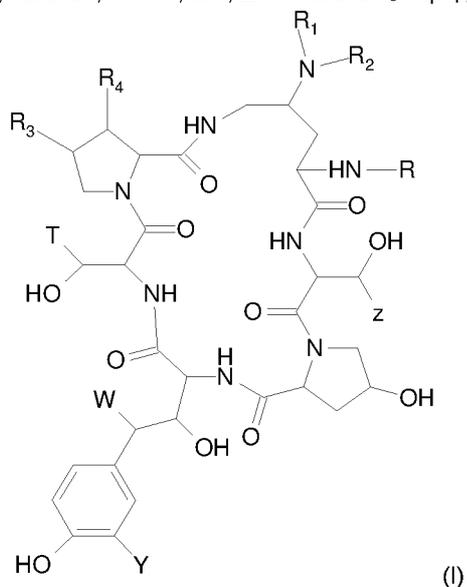
(72) FR Куртен Олів'є FR Куртен Олів'є FR Куртен Олів'є FR Фово Патрік FR Фово Патрік FR Фово Патрік DE Марк
ус Астрід DE Маркус Астрід DE Маркус Астрід FR Мелон Мангер Домінік FR Мелон Мангер Домінік FR Мелон Мангер До
мінік FR Мішель Жан-Марк FR Мішель Жан-Марк FR Мішель Жан-Марк FR Шіо Лоран FR Шіо Лоран FR Schio, Laurent

(73) FR НОВЕКСЕЛЬ FR НОВЕКСЕЛЬ FR NOVEXEL

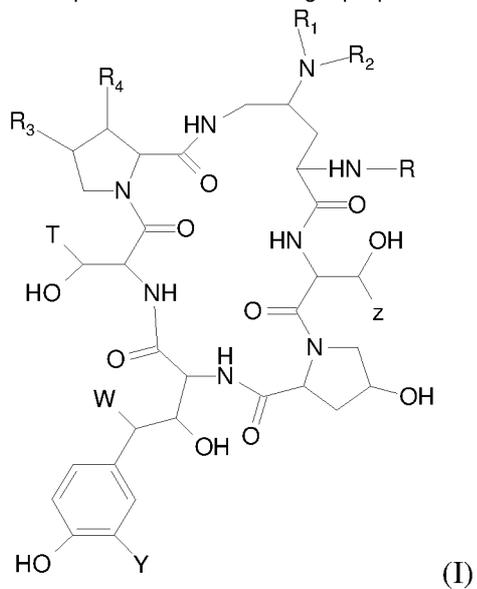
Объектом изобретения являются соединения формулы (I), где или R_1 и $R_2 = H, OH$, возможно замещенный алкил, или NR_1 вместе с углеродом, который несет NR_1R_2 , образует двойную связь и R_2 означает XR_a , где X означает O, NH или N -алкил и R_a означает H , возможно замещенный алкил; $R =$ цепь, которая содержит до 30 атомов углерода, который возможно включает один или несколько гетероатомов, один или несколько гетероциклов; $T = H, CH_3, CH_2CONH_2, CH_2C \equiv N, (CH_2)_2NH_2$; $Y = H, OH, \text{галоген}$; $W = H, OH$; $Z = H$ или CH_3 . Продукты обладают противогрибковыми свойствами.



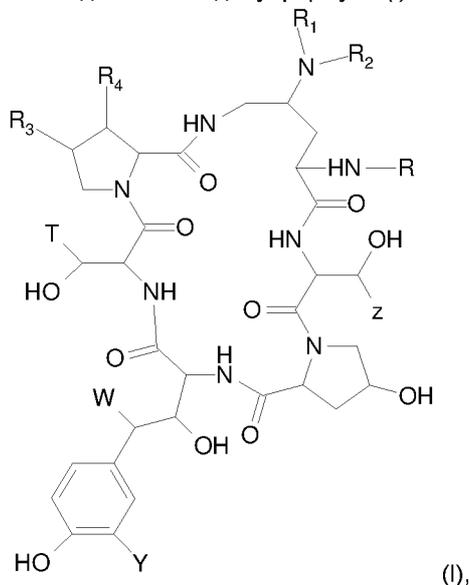
Об'єктом винаходу є сполуки формули (I), де або R_1 і $R_2 = H, OH$, можливо заміщений алкіл, або NR_1 разом із вуглецем, що несе NR_1R_2 , утворює подвійний зв'язок і R_2 означає XR_a , де X означає O, NH або N -алкіл і R_a означає H , можливо заміщений алкіл; $R =$ ланцюг, що містить до 30 атомів вуглецю, що можливо включає один або декілька гетероатомів, один або декілька гетероциклів; $T = H, CH_3, CH_2CONH_2, CH_2C \equiv N, (CH_2)_2NH_2$; $Y = H, OH, \text{галоген}$; $W = H, OH$; $Z = H$ або CH_3 . Продукти мають протигрибкові властивості.



The invention concerns compounds of formula (I) in which: either R_1 and $R_2 = H, OH$, alkyl optionally substituted, or NR_1R_2 forms with the carbon bearing NR_1R_2 a double bond and R_2 is XR_a , X being O, NH or N -alkyl and R_a being H , alkyl optionally substituted; R - a chain containing up to 10 carbon atoms, optionally comprising one or several heteroatoms, one or several heterocycles; $T = H, CH_2, CH_2CONH_2, CH_2C\equiv N, (CH_2)_2NH_2$; $Y = H, OH$, halogen; $W = H, OH$; $Z = H$ or CH_3 . Said products have antifungal properties.

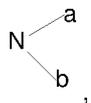


1. Похідні ехінокандину формули (I):



їх можливі ізомерні форми або їх суміші, в яких:

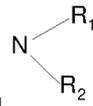
або R_1 і R_2 , однакові або відмінні один від одного, означають атом водню, гідроксил; лінійний, розгалужений або циклічний алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, що можливо переривається атомом кисню, можливо заміщений атомом галогену, гідроксиллом, радикалом



де

a і b , однакові або відмінні один від одного, означають атом водню або алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, причому a і b при відомих умовах разом з атомом азоту можуть утворювати гетероцикл з 5 або 6-ма ланками, що містить від 1 до 2 атомів азоту;

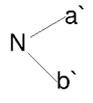
або R_1 з ендациклічним атомом вуглецю, несучим радикал
або R_2 означає радикала XR_a ,



, утворює подвійний зв'язок і

де

X означає атом кисню або радикал NH або N -алкіл, алкеніл або алкініл, що містить до 8 атомів вуглецю; і
 R_a означає атом водню, лінійний, розгалужений або циклічний алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, можливо заміщений одним або декількома атомами галогену, одним або



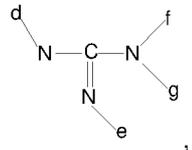
декількома радикалами OH , CO_2H , CO_2 алк, радикалом

де

a' і b' означають атом водню, алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, причому a' і b' можуть утворювати гетероцикл з 5 або 6-ма ланками, що містить від 1 до 2 атомів азоту;

і/або гетероциклом з 5 або 6-ма ланками, що містить від 1 до 2 атомів азоту;

або R_2 означає радикала



в якому

d , e , f і g означають атом водню або алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, причому f і g , крім того, можуть означати ацильний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю; e і f також можуть утворювати цикл, що можливо включає один або декілька гетероатомів;

R_3 означає атом водню, метил або гідроксил;

R_4 означає атом водню або гідроксил;

R означає лінійний або розгалужений, або циклічний ланцюг, що містить до 30 атомів вуглецю, що можливо включає один або декілька гетероатомів, один або декілька гетероциклів з 5 або 6-ма ланками, що містить від 1 до 2 атомів азоту; або лінійний, розгалужений або циклічний ацильний радикал, що містить до 30 атомів вуглецю, що можливо включає один або декілька гетероатомів і/або один, або декілька гетероциклів з 5 або 6-ма ланками, що містить від 1 до 2 атомів азоту;

T означає атом водню, метил, радикал CH_2CONH_2 ,

$CH_2C\equiv N$,

радикал $(CH_2)_2NH_2$ або $(CH_2)_2Nалк^*X$; причому X означає атом галогену і алк означає алкільний, алкенільний або

алкілний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю;

Y означає атом водню, гідроксил або атом галогену, або радикал OSO_3H , або одну з солей цього радикала;

W означає атом водню або радикала OH ;

Z означає атом водню або метил;

а також солі приєднання кислот сполук формули (I).

2. Сполуки формули (I) за п. 1, в яких T означає атом водню.

3. Сполуки формули (I) за пп. 1 або 2, в яких W означає атом водню.

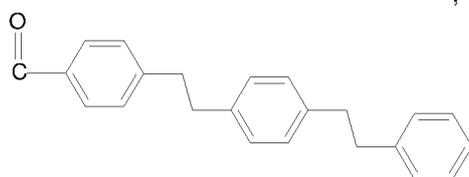
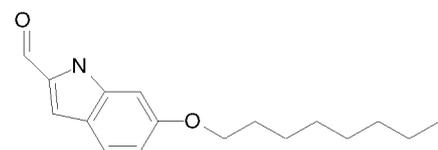
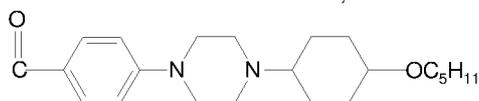
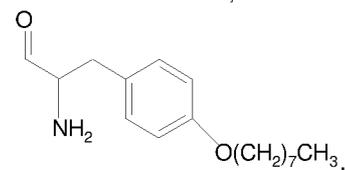
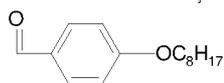
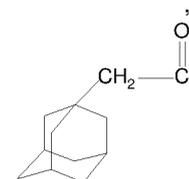
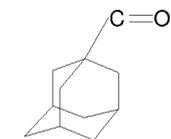
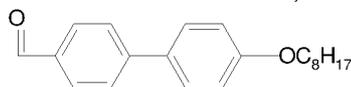
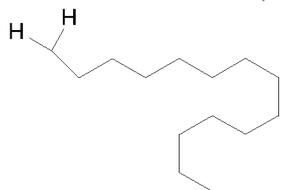
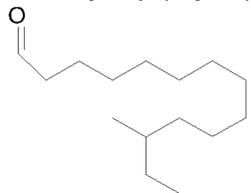
4. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, в яких Z означає метил.

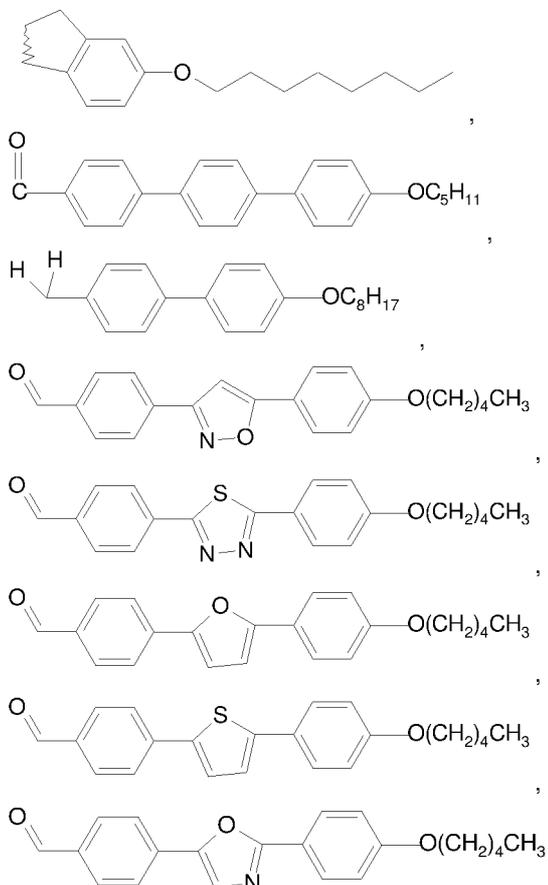
5. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, в яких Y означає атом водню.

6. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, в яких R_3 означає метил.

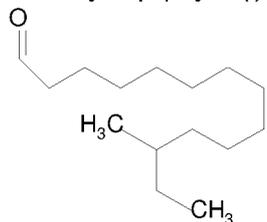
7. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-6, в яких R_4 означає гідроксил.

8. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, в яких R означає радикал:

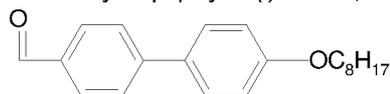




9. Сполуки формули (I) за п. 8, в яких R означає ланцюг:

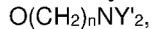


10. Сполуки формули (I) за п. 8, в яких R означає ланцюг:



11. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10, в яких R₁ разом з ендциклічним атомом вуглецю, несучим радикал NR₁R₂, утворить подвійний зв'язок.

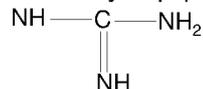
12. Сполуки формули (I) за п. 11, в яких R₂ означає радикал



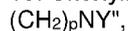
в якому n означає ціле число від 1 до 8, і Y' означає атом водню або алкільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю.

13. Сполуки формули (I) за п. 12, в яких n означає число 2.

14. Сполуки формули (I) за п. 8, в яких R₂ означає радикал



15. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10, в яких R₂ означає радикал



в якому Y'' означає атом водню або алкільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, і p означає ціле число, що змінюється від 1 до 8.

16. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 і 15, в яких R₁ означає атом водню.

17. Сполуки формули (I) за п. 15, в яких p означає число 2.

18. Сполуки формули (I) за п. 1, що являють собою:

- 1-[(S)-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-4-[[3-піперидиніл)окси]іміно]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В;

- 1-[4-[(2-аміноетил)аміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В (ізомер А і ізомер В);

- 1-[4-[(аміноімінометил)гідразоно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-

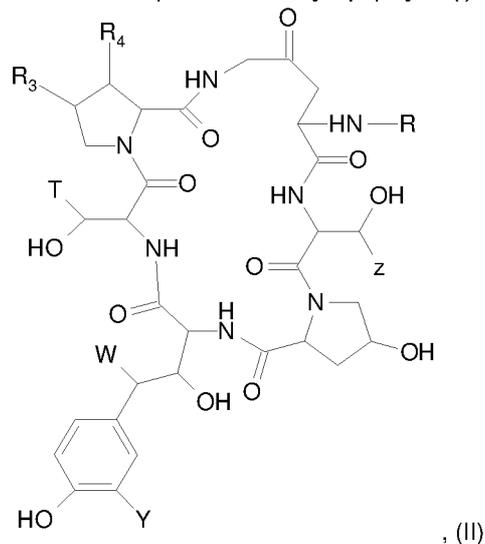
L-серинехінокандин В;

- 1-[4-[(2-аміноетокси)іміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В і відповідний ізомер Z;

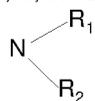
- 1-[4-[(2-аміноетил)аміно]-N2-[[4'-(октилокси)][-1,1'-біфеніл]-4-іл]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В (ізомер А);

а також їх солі приєднання кислот.

19. Спосіб отримання сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-18, що полягає в тому, що сполуку формули (II):

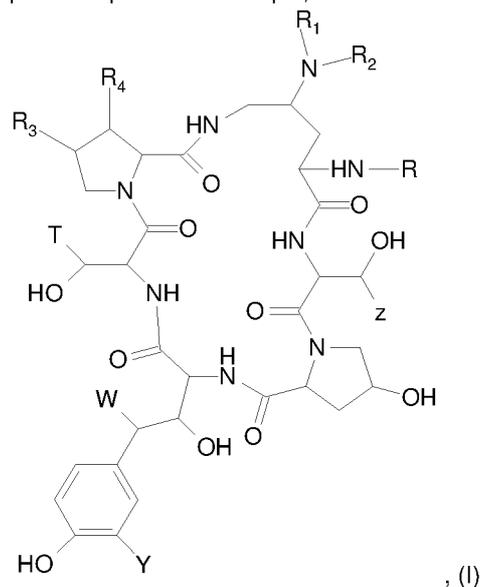


в якій R, R₃, R₄, T, Y, W і Z мають вищезгадані значення, піддають впливу аміну або похідного аміну, здатному



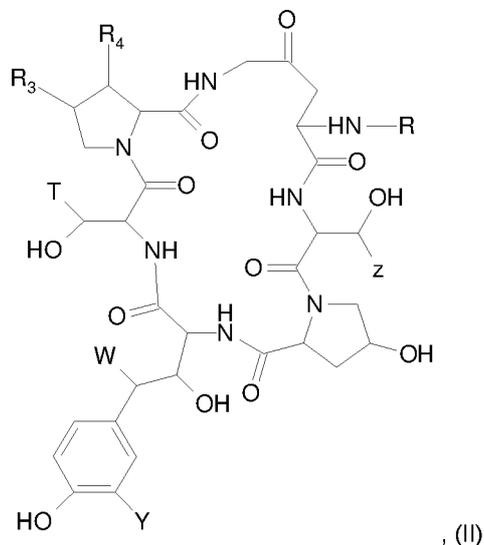
вводити радикал

, в якому R₁ і R₂ мають вищезгадані значення, і, при бажанні, впливу відновника і/або агента функціоналізації аміну, і/або кислоти з утворенням солі отриманого продукту, і/або агента для розділення різних отриманих ізомерів, і таким чином отримують цільову сполуку формули (I):



в якій R₁, R₂, R₃, R₄, T, Y, W, R і Z мають вищезгадані значення, потім, при бажанні, сполуку формули (I) піддають впливу кислоти з утворенням солі і, при бажанні, розділяють різні отримані ізомери.

20. Проміжні сполуки формули (II):

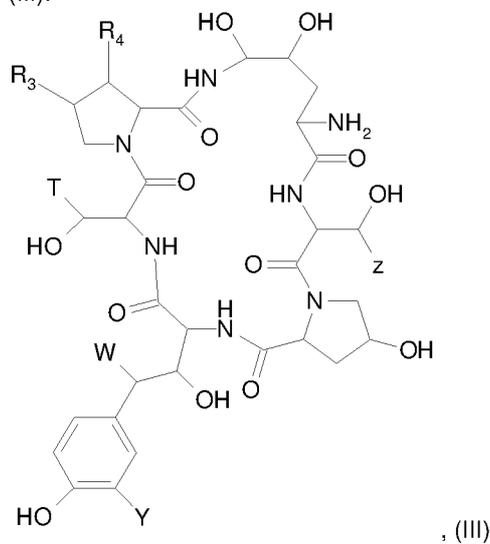


описані в п. 19.

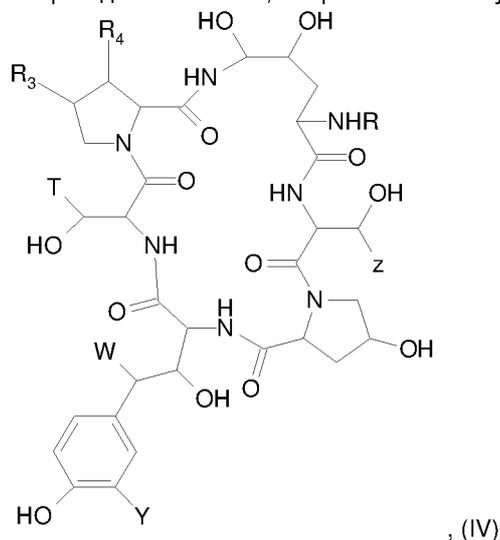
21. Сполука формули (II) за п. 20, що являє собою:

- 1-([4-оксо-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В;
- 1-[N2-[[4'-(октилокси)]]-[1,1'-біфеніл]-4-іл]карбоніл]-4-оксо-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В;
- 1-[N2-[[4-[4-(пентилокси)]]феніл]-1-перазиніл]феніл]карбоніл]-4-оксо-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серинехінокандин В.

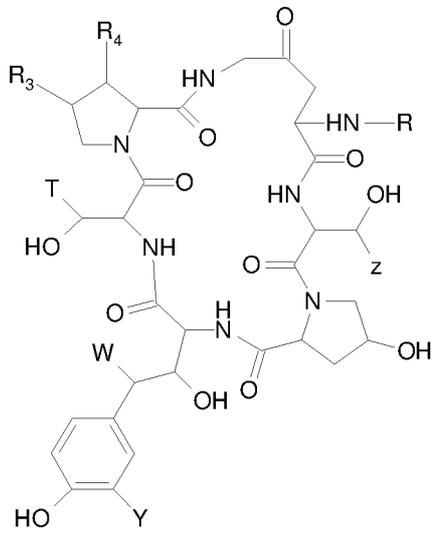
22. Спосіб за п. 19, який полягає в тому, що сполуку формули (II) отримують шляхом обробки сполуки формули (III):



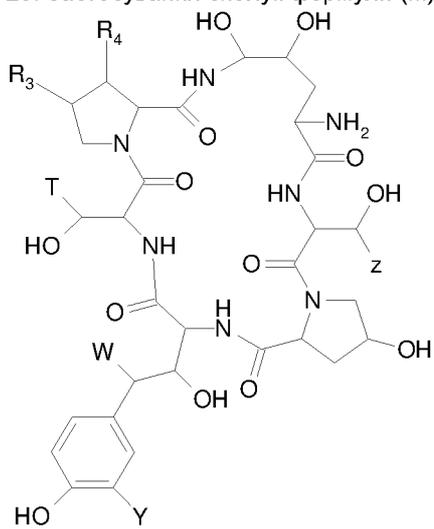
в якій різні замісники мають вищезгадані значення, агентом, здатним замінювати NH₂ на NHR, де R має вищезгадане значення, з отриманням сполуки формули (IV):



яку піддають впливу триметилсилілідиду з отриманням відповідної сполуки формули (II):



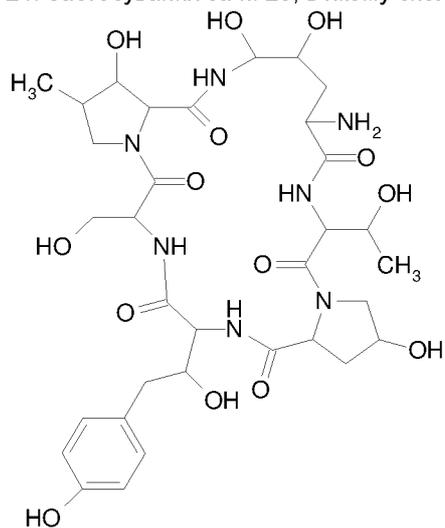
23. Застосування сполук формули (III)



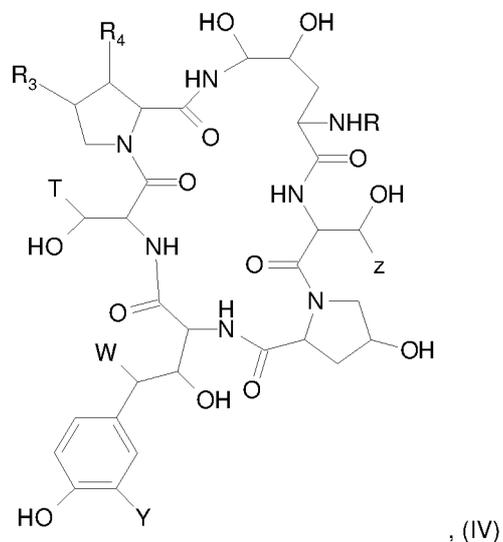
, (III)

в якій R_3 , R_4 , T , W , Y і Z мають значення, вказані в п.1, як проміжні сполуки для одержання сполук формули (I).

24. Застосування за п. 23, в якому сполука формули (III) являє собою "ядро" дезоксимулундокандину формули:



25. Застосування сполук формули (IV)

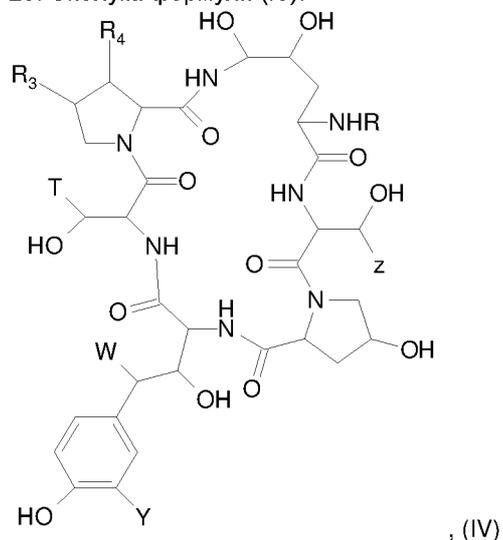


в якій R, R₃, R₄, T, W, Y і Z мають значення, вказані в п.1, як проміжні сполуки для одержання сполук формули (I).

26. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-18, а також їх солі приєднання кислот як протигрибкові сполуки.

27. Фармацевтична композиція, що містить як лікарський засіб принаймні одну сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-18, а також її солі приєднання фармацевтично прийнятних кислот.

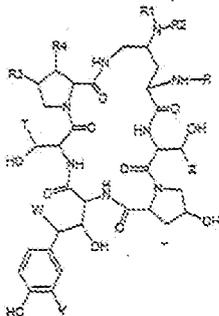
28. Сполука формули (IV):



в якій R означає радикал $-C(O)-Ph-Ph-OC_3H_7$, інші радикали мають значення, вказані в п.1.

Даний винахід стосується нових похідних ехінокандінів, способу їх одержання і їх застосування в якості протигрибкових засобів.

Більш конкретно, об'єктом винаходу є сполука формули (I):



(I)

у всіх можливих ізомерних формах, а також у вигляді їх сумішей, в якій:

або R_1 і R_2 , однакові або відмінні один від іншого, означають атом водню, гідроксил; лінійний, розгалужений або циклічний алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, що можливо переривається атомом кисню, можливо заміщений атомом галогену, гідроксилом, радикалом



де

a і b , однакові або відмінні один від іншого, означають атом водню або алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, причому a і b можуть разом з атомом азоту утворювати гетероцикл, що можливо включає один або декілька додаткових гетероатомів;

або R_1 з ендосциклічним атомом вуглецю, несучим радикал,



утворює подвійний зв'язок і або R_2 означає радикал XR_a ,

Де

X означає атом кисню або радикал NH або N -алкіл, алкеніл або алкініл, що містить до 8 атомів вуглецю; і

R_a означає атом водню; лінійний, розгалужений або циклічний алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, можливо заміщений одним або декількома атомами галогену, одним або декількома радикалами OH ,

CO_2H , CO_2alk , радикалом,

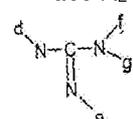


де

a' і b' означають атом водню, алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, причому a' і b' можуть утворювати гетероцикл, який може включати один або декілька додаткових гетероатомів;

і/або гетероциклом, що включає один або декілька гетероатомів;

або R_2 означає радикал



в якому

d , e , f і g означають атом водню або алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, причому f і g , крім того, можуть означати ацильний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю; e і f також можуть утворювати цикл, який може включати один або декілька гетероатомів;

R_3 означає атом водню, метил або гідроксил;

R_4 означає атом водню або гідроксил;

R означає лінійний, розгалужений або циклічний ланцюг, що містить до 30 атомів вуглецю, що можливо включає один або декілька гетероатомів, один або декілька гетероциклів; або лінійний, розгалужений або циклічний ацильний радикал, що містить до 30 атомів вуглецю, що можливо включає один або декілька гетероатомів і/або один, або декілька гетероциклів;

T означає атом водню, метил, радикал CH_2CONH_2 , $CH_2C\equiv N$, радикал $(CH_2)_2NH_2$ або $(CH_2)_2Nalk^+X^-$, причому X означає атом галогену і alk означає алкільний, алкенільний або алкінільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю;

Y означає атом водню, гідроксил або атом галогену, або радикал OSO_3H , або одну з солей цього радикала;

W означає атом водню або радикал OH ;

Z означає атом водню або метил; а також солі приєднання кислот сполук формули (I).

З солей приєднання кислот можна назвати солі, що утворюються з неорганічними кислотами, такими як соляна, бромоводнева, сірчана або фосфорна кислоти; або з органічними кислотами, такими як мурашина,

оцтова, трифтороцтова, пропіонова, бензойна, малеїнова, фумарова, бурштинова, винна, лимонна, щавлева, гліоксилова, аспарагінова кислоти, алкансульфофосфати, такі як метан- або етансульфофосфати, арилсульфофосфати, такі як бензол- або п-толуолсульфофосфати.

У визначенні заступників:

- алкільний, алкенільний або алкінільний радикал являє собою переважно метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, децил або додецил, вініл, аліл, етиніл, пропініл, циклобутил, циклопентил або циклогексил;

- галогеном є переважно фтор або хлор, або бром;

- арильний радикал являє собою переважно феніл;

- гетероциклічний радикал являє собою переважно піроліл, піролідиніл, піридил, піразиніл, піримідил, піперидиніл, піперазиніл, хинуклідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, індоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тіазоліл, тіазоліл, азетидиніл, азиридиніл.

В якості солі радикала SO_3H можна назвати солі натрію, калію або солі амінів.

З переважних сполук відповідно до винаходу можна особливо назвати:

сполуки формули (I), в яких T означає атом водню;

сполуки формули (I), в яких Y означає атом водню;

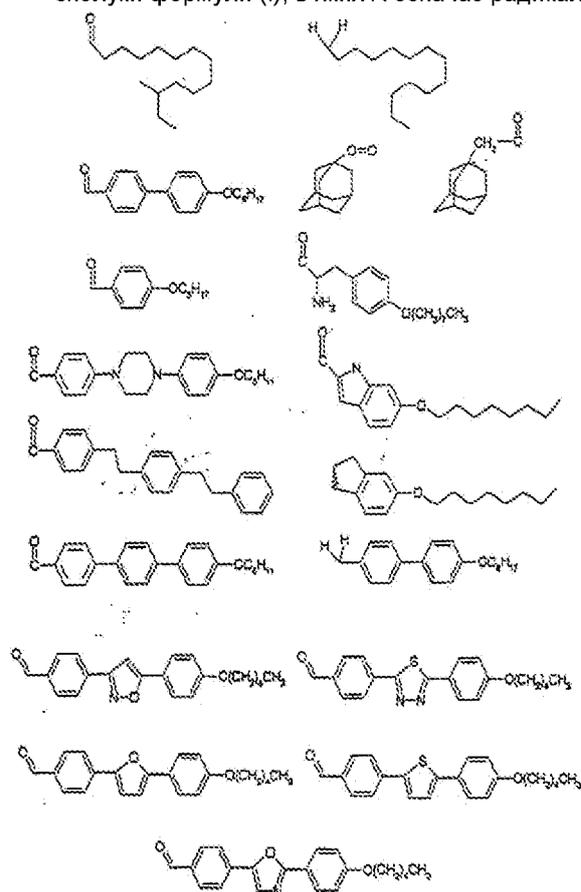
сполуки формули (I), в яких W означає атом водню;

сполуки формули (I), в яких Z означає метил;

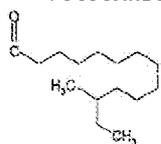
сполуки формули (I), в яких R₃ означає метил;

сполуки формули (I), в яких R₄ означає гідроксил;

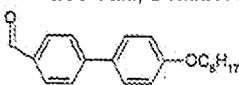
сполуки формули (I), в яких R означає радикал:



і особливо такі, в яких R означає ланцюг:

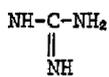


або такі, в яких R означає ланцюг:



- сполуки формули (I), в яких R₁ разом із ендоциклічним атомом вуглецю, що несе радикал NR₁R₂, утворює подвійний зв'язок, і особливо такі, в яких R₂ означає радикал O(CH₂)_nNY'₂,

в якому n означає ціле число від 1 до 8, і особливо такі, в яких η означає число 2, і Y' означає атом водню або алкільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, і такі, в яких R₂ означає радикал



Об'єктом, винаходу також є сполуки формули (I), в яких R₂ означає радикал (CH₂)_pNY",

в якому Y" означає атом водню або алкільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, і p означає ціле число, що змінюється від 1 до 8, і особливо сполуки, в яких p означає число 2.

Особливо об'єктом винаходу є сполуки, в яких R₁ означає атом водню.

3 переважних сполук відповідно до винаходу можна назвати продукти прикладів 8, 9, 11, 13 і 14.

Сполуки формули (I) володіють цінними протигрибковими властивостями; вони особливо активні стосовно *Candida albicans* і інших *Candida*, таких як *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* і *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*.

Сполуки формули (I) можуть бути використані в якості лікарських засобів як для людини, так і для тварини в боротьбі, зокрема, із стравоварильними, сечовими, піховими або шкірними кандидозами, криптококозами, наприклад, із нейроменингеальними, легеневиими або шкірними криптококозами, бронхіальним і легеневим аспергільозом і інвазивними іммунодепресійними аспергільозами.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть бути використані для профілактики мікотичних поразок у суб'єктів з уродженим або надбаним ослабленим імунітетом.

Сполуки відповідно до винаходу не обмежені застосуванням у фармацевтиці, їх також можна використовувати в якості фунгіцидів в інших областях, ніж фармацевтичні.

Отже, об'єктом винаходу є сполуки формули (I), а також їхні солі приєднання кислот, в якості протигрибкових сполук.

Об'єктом винаходу також є сполуки формули (I) в якості лікарських засобів.

Об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, що включають в якості чинного початку принаймні одну сполуку формули (I) або одну з її солей приєднання фармацевтично прийнятних кислот.

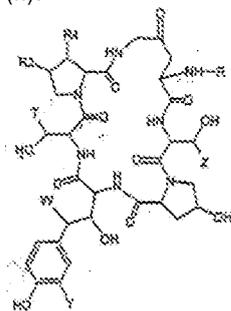
Ці композиції можна вводити перорально, ректально, парентерально або локально шляхом місцевого нанесення на шкіру і слизуваті оболонки, але переважним шляхом введення є пероральний.

Вони можуть бути твердими або рідкими і знаходяться у фармацевтичних формах, звичайно використовуваних у медицині людини, як, наприклад, прості або дражовані таблетки, желатинові капсули, гранули, супозиторії, препарати для ін'єкцій, мазі, креми, гелі; їх одержують звичайними засобами. Чинний початок або чинні початки можуть бути включені туди ексципієнтами, звичайно використовуваними в цих фармацевтичних композиціях, такими як тальк, гуміарабік, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, масло какао, водяні або ні розчинники, жири тваринного або рослинного походження, парафінові похідні, гліколи, різноманітні зволожувачі, диспергатори або емульгатори, консерванти.

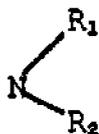
Ці композиції також можуть знаходитися у формі порошку, призначеного для розчинення в момент вжитку у відповідному розчиннику, наприклад, у стерильній апірогенній воді.

Доза, що вводиться, змінюється в залежності від хворобливого стану, який потрібно лікувати, конкретного суб'єкта, шляху введення і конкретної сполуки. Вона може складати, наприклад, від 50мг до 300мг на день при введенні перорально дорослому для продуктів прикладів 8, 9, 11, 13 і 14.

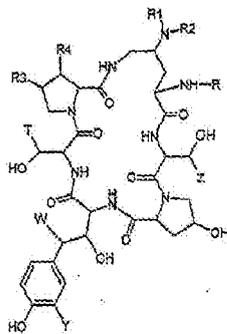
Об'єктом винаходу також є засіб одержання сполук формули (I), що полягає в тому, що сполуки формули (II):



в якій R, R₃, R₄, T, W, Y і Z мають вищевказані значення, піддають впливу аміну або похідного аміну, спрощеного вводити радикал



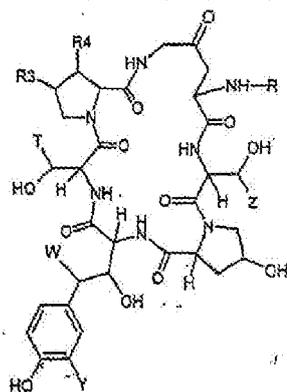
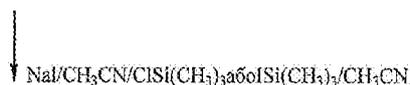
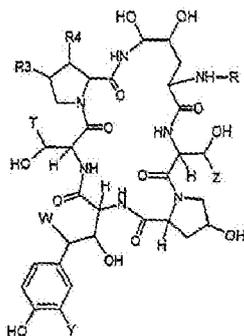
в якому R₁ і R₂ мають вищевказані значення, і, при бажанні, впливу відновлювача, і/або агента функціоналізації аміну, і/або кислоти для утворення солі отриманого продукту, і/або агента для поділу різноманітних отриманих ізомерів, і в такий спосіб отримують цільову сполуку формули (I):



в якій R₁, R₂, T, W, Y, R і Z мають вищевказані значення, у всіх її можливих ізомерних формах, а також у виді їхніх сумішей, і/або у формі солей із кислотами.

Використовувані в якості вихідних сполук у способі відповідно до винаходу сполуки формули (II) являють собою нові продукти і самі по собі є об'єктом даного винаходу; їхнє одержання, зазначене в експериментальній частині, може бути схематично подане в такий спосіб:

IV)



(II)

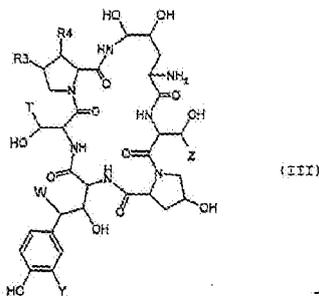
Можна використовувати ClSi(CH₃)₃ або будь-яку іншу кислоту Л'юїса.

В експериментальній частині приведений докладний приклад одержання сполуки формули (II), і особливо нової хімічної сполуки 1-[4-оксо-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехіно-кандину В.

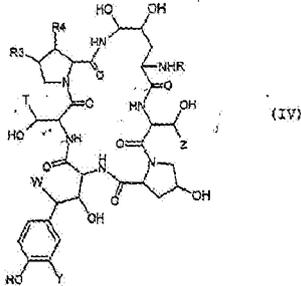
Сполука формули (IV), що відповідає вихідній сполуці препаративного прикладу 1, являє собою відомий продукт, описаний і заявлений у європейському патенті 438813.

Наступні приклади ілюструють винахід, проте, не обмежують його обсягу.

Об'єктом винаходу є також спосіб одержання, який полягає в тому, що сполуки формули (III):



в якій різноманітні заступники мають вищевказані значення, піддають впливу агента, спроможного замінити NH_2 на NHR , де R має вищевказане значення, для одержання сполуки формули (IV):



в якій різноманітні заступники мають вищевказані значення, що піддають впливу триметилсилілідиду для одержання сполуки формули (II).

Сполуки формули, (III), використовувани в якості вихідного продукту, являють собою нові сполуки і самі по собі є об'єктом даного винаходу. Приклад одержання сполуки формули (III) приводиться нижче в експериментальній частині.

Особливо об'єктом винаходу є «ядро» дезоксимулундокандину, сполука формули (III), одержання якої вказується нижче в експериментальній частині.

Сполуки формули (IV), вказані вище, за винятком мулундокандину і дезоксимулундокандину, являють собою нові сполуки і самі по собі є об'єктом даного винаходу.

Особливо об'єктом винаходу є сполуки формули (IV), одержання яких вказується нижче в експериментальній частині.

Ці нижченаведені приклади ілюструють винахід, проте, не обмежують його обсягу.

Препаративний приклад 1

1-[N2-(12-Метил-1-оксотетрадецил)-4-оксо-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В

При перемішуванні за допомогою магнітної мішалки й в атмосфері азоту, у 25мл ацетонітрилу вводять 1г 1-[(4R,5R)-4,5-дигідрокси-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандину В. Додають 455мкл триметилсилілідиду. Нагрівають при температурі 55°C протягом 40хв. Гідролізують за допомогою 3%-ого розчину тіосульфату натрію. Після перемішування протягом 10хвилин доводять до сухого стану при зниженому тиску й очищають шляхом хроматографії на діоксиді кремнію. Одержують 62% цільового продукту.

ТСХ: $R_f=0,25$ (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}=86\text{-}13\text{-}1$).

Приклад 1

1-[4-Аміно-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-серин-ехінокандин В-трифторацетат (ізомер В)

Вводять 50мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту в 2,5мл метанолу в присутності активованого силіпориту 4Å. При температурі 20°C добавляють 158мг ацетату амонію. Отриманий розчин нагрівають до температури 50°C і добавляють 5,5мг NaBH_3CN . Перемішують протягом 3 годин 15хв. Добавляють 1мл демінералізованої води і розчин концентрують до суху. Одержують 166мг продукту, що очищають шляхом ВЕРХ (C_{18}), елюючи сумішшю $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFU}$ (50-50-0,02). Одержують 17мг цільового продукту.

$\text{MH}^+=975$.

Приклад 2

1-[4-[[2-Диметиламіноетиламіно-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетат (ізомери А і В)

При температурі 20°C 80мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту вводять у розчин, що містить 1мл метанолу, 160мкл 2-диметиламіноетиламіну, 8мл 1М розчину хлороводню в метанолі, в присутності силіпориту 4Å. Вводять 35мг цианоборгідриду натрію і перемішують протягом 20 годин при температурі 20°C. Відфільтровують, промивають метанолом і концентрують до суху. Одержують 325мг продукту, що очищають шляхом ВЕРХ (C_{18}) (елюент: $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFU}=45\text{-}55\text{-}0,02$, потім $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O-TFU}=42\text{-}58\text{-}0,02$). Одержують 8,1мг ізомера А цільового продукту і 9,4мг ізомера В цільового продукту.

Мас-спектр: $\text{MH}^+=1046$; $\text{MNa}^+=1068$.

Приклад 3

1-[4-[(3-Амінопропіл)аміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин-В-трифторацетат (ізомери А і В)

При температурі 0°C 30см³ 1М розчину хлороводню в метанолі добавляють у розчин, що містить 200мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту, 2мл метанолу і 300мкл діамінопропану. Перемішують

протягом 15хвилин при температурі 0°C і додають 84мг 95%-ого цианоборгідриду натрію. Перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі і доводять до сухого стану при зниженому тиску. Отриманий залишок опрацьовують ацетонітрилом, відфільтровують у вакуумі і сушать при зниженому тиску. Одержують 312мг продукту, що очищають шляхом ВЕРХ (С₁₈) (елюент: СН₃СН-Н₂О-ТФУ=45-55-0,02) і одержують 15мг ізомера А і 10мг ізомера В.

Мас-спектр: МН⁺=1032.

Приклад 4

(Z+E)-1-[4-[(4,5-Дигідро-1Н-імідазол-2-ил)гідразоно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетат

Протягом двох годин при перемішуванні кип'ятять із зворотним холодильником 350мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту, 12мл метанолу і 130мг 2-гідразино-2-імідазолінгідроброміду. Після випарювання до суху одержують 510мг продукту, що очищають шляхом хроматографії на диоксиді кремнію, елюючи сумішшю СН₃СІ₂-СН₃ОН-Н₂О (86-13-1), потім за допомогою напівпрепаративної ВЕРХ (С₁₈), елюючи сумішшю ОН₃ОН-Н₂О-ТФУ (55-45-0,02). У такий спосіб одержують 133мг цільового продукту.

Мас-спектр: МН⁺=1056; МNа⁺=1078.

Приклад 5

(Z)-1-[4-[(2-Гідроксиетокси)іміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В і відповідний ізомер Е.

Протягом 4 годин кип'ятять із зворотним холодильником суміш 36мг О-(2-гідроксиетил)гідроксиламіну, 5мл етанолу, 12мкл піридину, 4мкл чистої оцтової кислоти і 150мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту. Одержують 205мг продукту, що очищають шляхом хроматографії на диоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметан-метанол-вода (86-13-1). Виділяють 2 продукти з R_f=0,2 і 0,25 (ізомер Z і ізомер Е).

Мас-спектр: МН⁺=1033; МNа⁺=1055.

Приклад 6

(E)-1-[4-(Гідроксиіміно)-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В і відповідний ізомер Z

Протягом 1 години при перемішуванні кип'ятять із зворотним холодильником суміш, що містить 200мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту, 8мл етанолу, 36мг гідроксиламінгідрохлориду. Доводять до сухого стану й очищають шляхом ВЕРХ (С₁₈) (елюент: СН₃СН-Н₂О=60-40). Одержують 72мг ізомера Z і 60мг ізомера Е.

Мас-спектр: МН⁺=989; МNа⁺=1011.

Приклад 7

1-[4-(Гідроксиаміно)-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетат (ізомер А і ізомер В)

Протягом трьох годин перемішують 70мг суміші оксимів Е+Z, отриманої в попередньому прикладі, 1см³ трифтороцтової кислоти, 12мг 95%-ого цианоборгідриду натрію. Доводять до сухого стану при зниженому тиску. Очищають шляхом ВЕРХ (С₁₈). Одержують цільові продукти.

Мас-спектр: МН⁺=991; МNа⁺=1013.

Приклад 8

(Z)-1-[(S)-N2-(12-Метил-1-оксотетрадецил)-4-[[3-піперидиніл)окси]іміно]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-гідрохлорид

Стадія А

Додають 146мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту і 60мкл оцтової кислоти в розчин, що містить 45мг фенілметилового ефіру R-3-(аміноокси)-1-піперидинкарбонової кислоти і 2мл метанолу. Перемішують протягом двох годин при кімнатній температурі. Концентрують, очищають шляхом хроматографії на диоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметан-метанол=98-2. У такий спосіб одержують цільовий продукт.

Мас-спектр: МН⁺=1206; МNа⁺=1228.

Стадія В

Витримують в атмосфері водню і при інтенсивному перемішуванні протягом 5 годин суміш, що включає 61мг отриманого на стадії А продукту, 20мг паладію-на-вугіллі і 1мл оцтової кислоти. Відфільтровують і концентрують. Одержують 65% цільового продукту.

Мас-спектр: МН⁺=1072.

Приклад 9

1-[4-[(2-Аміноетил)аміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетат (ізомер А і ізомер В)

До розчину 300мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту в 6мл метанолу при 375мкл етилендіаміну додають 63мл 1М розчину хлороводню в метанолі. Після перемішування протягом 15хвилин додають 126мг цианоборгідриду натрію (NаВН₃СН). Реакційне середовище перемішують протягом 5 годин. Відфільтровують і доводять до сухого стану, причому продукти очищають шляхом ВЕРХ (С₁₈), елюючи сумішшю СН₃СН-Н₂О-ТФУ (40-60-0,02). У такий спосіб одержують цільові продукти.

Мас-спектр: МН⁺=1018; МNа⁺=1040.

Приклад 10

(E)-1-[4-[(2-Брометокси)іміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В і відповідний ізомер Z.

Додають 402мг 2-брометоксиамінгідроброміду в розчин, що містить 710мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту і 28мл абсолютного етанолу. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 55хв. Концентрують при зниженому тиску. Отриманий продукт очищають шляхом флеш-хроматографії на диоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметан-метанол (9-1). Одержують цільові продукти: ізомер А: R_f=0,54; ізомер В: R_f=0,47.

Мас-спектр: $MH^+=1095$; $MNa^+=117$

Приклад 11

(±)-1-[4-[(Аміноімінометил)гідразоно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетат.

Добавляють 162мг аміногуанідингідрохлориду в розчин, що містить 260мг отриманого в препаративному прикладі 1 продукту і 10мл н-бутанолу. Реакційне середовище кип'ятять з зворотним холодильником протягом 2 годин 30хв. Концентрують при зниженому тиску. Отриманий продукт очищають шляхом напівпрепаративної ВЕРХ. Одержують 225мг продукту у вигляді суміші ізомерів 50/50.

Мас-спектр: $MH^+=1030$; $MNa^+=1052$.

Приклад 12

(Z)-1-[4-[(2-Диметиламіно)етоксиіміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетаті відповідний ізомер E

Вводять 80,5мг продукту прикладу 10 у 32мл етанольного розчину диметиламіну. Реакційну суміш кип'ятять з зворотним холодильником протягом 45хв. Концентрують. Отриманий продукт очищають шляхом ВЕРХ (C₁₈) (CH₃CN-H₂O-ТФУ=60-40-0,02). У такий спосіб одержують цільові продукти.

Мас-спектр: $MH^+=1060$.

Приклад 13

(E)-1-[4-[(2-Аміноетокси)іміно]-N2-(12-метил-1-оксотетрадецил)-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетаті відповідний ізомер Z.

Вводять 50мг продукту прикладу 10 в аміак. Перемишують під тиском протягом 16 годин при поверненні температури до кімнатної. Реакційне середовище опрацьовують сумішшю CH₃CN-H₂O (45-55) для очищення за допомогою ВЕРХ (C₁₈). Одержують цільові продукти.

Мас-спектр: $MH^+=1032$.

Препаративний приклад 2

«Ядро» дезоксимулунокандину

Розчиняють 2р дезоксимулунокандину в 20мл диметилсульфоксиду. Цей розчин виливають у суспензію, що містить 120р Actinoplanes utahensis FH2264 у 870мл буфера KH₂PO₄, K₂HPO₄ (рН=6,8). Реакційну суміш перемишують протягом 70 годин при температурі 30°C. Відфільтровують. Міцелій промивають фосфатним буфером (рН=6,8) Промивні рідини і фільтрат об'єднують. Отриманий продукт хроматографують на смолі DIAION HP 20 і одержують продукт, що використовують далі таким, який є.

Приклад 14

1-[4-[(2-Аміноетил)аміно]-N2-[[4'-(октилокси)-[1,1'-біфеніл]-4-ил]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-1]-серин-ехінокандин В-трифторацетат (ізомер А)

Стадія А

1-[(4R,5R)-4,5-Дигідрокси-N2-[[4'-(октилокси)-[1,1'-біфеніл]-4-ил]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В.

1 - Одержання складного ефіру

До 1г 4'-октилокси-[1,1'-біфеніл]-4-карбонової кислоти в 22мл тетрагідрофурану добавляють 632г 2,3,4,5,6-пентафторфенолу в 695мг N,N'-дициклогексилкарбодііміду, перемишують протягом 22 годин при кімнатній температурі, відфільтровують, видаляють розчинники при зниженому тиску, залишок опрацьовують діетиловим ефіром, перемишують при температурі приблизно 35°C, відфільтровують, розчинник випарюють, сушать і виділяють 1,46г цільового продукту, використовуюваного таким, який є.

2 - Сполучення

У 16мл диметилформаміду вводять 677мг "ядра" дезоксимулунокандину, отриманого в препаративному прикладі 2. Отриманий розчин перемишують протягом 5хвилин і добавляють 793мг отриманого вище пентафторфенілового ефіру 4'-(октилокси)-[1,1'-біфеніл]-4-карбонової кислоти.

Реакційну суміш витримують при перемишуванні в атмосфері азоту протягом 24 годин. Відфільтровують і концентрують. Залишок опрацьовують діетиловим ефіром, порошокують, перемишують протягом 25хв, відфільтровують у вакуумі, промивають діетиловим ефіром, хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметан-метанол-вода (86/13/1), потім (80/20/1). У такий спосіб одержують цільовий продукт. Вихід складає 73%.

Стадія В

1-[N2-[[4'-(Октилокси)-[1,1'-біфеніл]-4-ил]карбоніл]-4-оксо-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-1-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В.

Добавляють 311мкл триметилсилілідиду в суспензію, що містить 809мг продукту стадії А і 19мл ацетонітрилу. Реакційну суміш перемишують протягом 15 хвилин при температурі 60°C і в атмосфері азоту. Суміш виливають у насичений розчин тіосульфату натрію. Випарюють і отриманий залишок хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметан-метанол-вода=86/13/1. Одержують цільовий продукт. Вихід складає 55%.

Стадія С

1-[4-[(2-Аміноетил)аміно]-N2-[[4'-(октилокси)-[1,1'-біфеніл]-4-ил]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В-трифторацетат (ізомер А)

У розчин, що містить 900мг отриманого на попередній стадії продукту, 16мл метанолу і 250мкл етилендіаміну, добавляють 560мкл оцтової кислоти. Перемишують протягом 15хвилин і добавляють 64мг цианоборгідриду натрію. Перемишують протягом 18 годин. Відфільтровують і концентрують. Залишок опрацьовують мінімальною кількістю води, порошокують, відфільтровують у вакуумі й очищають шляхом препаративної ВЕРХ, елюючи сумішшю CH₃CN/H₂O/ТФУ (55-45-0,02). Одержують цільовий продукт. Вихід складає 26%.

ЯМР-спектр (CDCl₃) δ у м.д.: 9,07 (уш. м, 1H); 8,48 (д, J=8, Ш); 8,00 (д, J=8, 2H); 7,96 (д, J=8,5, 2H); 7,71 (д, J=8,5, 2H); 7,64 (д, J=8,5, 2H); 7,60 (д, J=9, 1H); 7,37 (д, J=9,5, 1H); 7,02 (д, J=8,5, 2H); 6,97 (д, J=8,5, 2H); 6,65

(д, J=8,5, 2H); 4,90 (м, 1H); 4,77 (м, 1H); 4,66 (м, 1H); 4,45 (м, 1H); 4,42 (м, 1H); 4,39 (м, 1H); 4,34 (із, 1H); 4,26 (м, 1H); 4,22 (м, 1H); 4,08 (м, 1H); 4,01 (т, J=6,5, 2H); 3,88 (м, 3H); 3,70 (м, 2H); 3,51 (м, 2H); 3,48 (м, 1H); 3,31 (м, 2H); 3,28 (м, 1H); 3,16 (м, 2H); 2,53 (дд, J=6 і 13,5, 1H); 2,44 (дд, J=7,5 і 13,5, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 2,15 (м, 2H); 1,94 (м, 1H); 1,74 (м, 2H); 1,44 (м, 2H); 1,22-1,40 (м, 8H); 1,13 (д, J=6, 3H); 0,99 (д, J=6,5, 3H); 0,88 (т, J=7, 3H).

Приклад 15

1-[4-[(Аміноімінометил)гідразоно]-N2-[[4-[4-(пентилокси)феніл]-1-піперазиніл]феніл]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В.

Стадія А

1-[(4R,5R)-4,5-Дигідрокси-N2-[[4-[4-(пентилокси)феніл]-1-піперазиніл]феніл]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В

1 - Одержання складного ефіру

Добавляють 55мг пентафторфенолу і 61мг N,N'-дициклогексилкарбодііміду в суміш 100мг [4-[4-(пентилокси)феніл]-1-піперазиніл]феніл]карбонілової кислоти і 3мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують при температурі 20°C протягом 16 годин, відфільтровують, промивають тетрагідрофураном і концентрують до суху. Опрацьовують діетиловим ефіром, відфільтровують, промивають і концентрують. Одержують 71мг продукту.

2 - Сполучення

Протягом ночі при температурі 20°C перемішують суспензію, що містить 71мг отриманого вище складного ефіру, 70мг "ядра" дезоксимулунокандину, отриманого як зазначено в препаративному прикладі 2, 2,5мл диметилформаміду в присутності активованого силіпориту 4Å. Концентрують, отриманий продукт опрацьовують діетиловим ефіром і відфільтровують. Одержують продукт, який хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота (60-40-0,02). У такий спосіб одержують 30мг цільового продукту.

Стадія В

1-[N2-[[4-[4-(Пентилокси)феніл]-1-піперазиніл]феніл]карбоніл]-4-оксо-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В

1 - Одержання складного ефіру

Нагрівають до температури 55°C суміш 1г продукту, отриманого на стадії А, 25мл ацетонітрилу, в присутності активованого силіпориту 4Å. Добавляють 430мл триметилсилілідиду. Перемішують протягом 45хв., потім добавляють 150мл 30%-ого водяного розчину тіосульфату натрію. Перемішують протягом 40 хвилини при температурі 20°C і концентрують. Сухий екстракт опрацьовують водою, перемішують протягом 1 години при температурі 20°C, відфільтровують у вакуумі і промивають. Одержують продукт, що хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметан-метанол-вода (86/13/1). Одержують 497мг цільового продукту. Вихід складає 42%.

Стадія С

1-[4-[(Аміноімінометил)гідразоно]-N2-[[4-[4-(пентилокси)феніл]-1-піперазиніл]феніл]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В

Протягом трьох годин при температурі 130°C нагрівають суспензію, що містить 400мг продукту, отриманого на стадії В, 4,8мл n-бутанолу і 221мг аміногуанідингідрохлориду. Концентрують і одержують 705мг продукту, який хроматографують на діоксиді кремнію, елюючи сумішшю дихлорметану з метанолом у співвідношенні 85/15, потім шляхом напівпрепаративної ВЕРХ (Кромасил С18) за допомогою суміші ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота (40-60-0,02). У такий спосіб одержують 64мг цільового продукту.

ЯМР-спектр (CDCl₃) δ у м.д.: 10,75 (із, 0,66H); 10,45 (із, 0,33H); 8,39 (д, J=8, 0,33H); 8,34 (м, 1H); 8,10 (д, J=7,5, 0,66H); 8,08; (д, J=8, 0,33H); 7,99 (д, J=8,5, 0,66H); 7,74 (д, J=8,5, 1,33H); 7,71 (д, J=8,5, 0,66H); 7,60 (д, J=8,5, 0,66H); 7,50 (м, 1, 33H); 7,00 (м, 6H); 6,86 (д, J=8,5, 2H); 6,65 (д, J=8, 2H); 5,08 (дт, J=2 і 11,5, 0,66H); 4,94 (м, 1H); 4,88 (м, 0,33H); 4,75 (дм, J=8, 0,33H); 4,67 (дд, J=3 і 7,5, 0,66H); 4,43 (м, 1H); 4,38 (м, 1,66H); 4,33 (м, 0,66H); 4,26-4,20 (масив, 2,33H); 4,12 (д, J=9, 0,66H); 4,00-3,68 (масив, 7,33H); 3,90 (т, J=7, 2H); 3,62 (д, J=12, 0,33H); 3,43 (уш. с, 2H); 3,30-3,20 (м, 1H); 3,20 (уш. с, 2H); 2,91 (д, J=14, 0,66H); 2,86 (м, 0,33 H); 2,76 (м, 0,33H); 2,63 (дд, J=14 і 12,5, 0,66H); 2,52 (дт, J=6 і 13, 1H); 2,44 (дд, J=8 і 13, 1H); 2,35 (м, 0,33H); 2,25 (м, 1,66H); 1,93 (уш. т, J=13, 1H); 1,69 (м, 2H); 1,42-1,30 (масив, 4H); 1,15 (д, J=6, 1,98H); 1,10 (... , J=6, 0,99H); 0,98 (д, J=6,5, 3H); 0,90 (т, J=7, 3H).

Приклад 16

1-[4-[(2-Аміноетил)аміно]-N2-[4-[4"-(пентилокси)[1,1':4",1"-терфеніл]-4-ил]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В (ізомер А і ізомер В).

Слідуючи попередній методиці, з "ядра" дезоксимулунокандину, отриманого як зазначено в препаративному прикладі 2, одержуючи в якості проміжного продукту 1-[(4R,5R)-4,5-дигідрокси-N2-[[4"-(пентилокси)[1,1':4",1"-терфеніл]-4-ил]карбоніл]-L-орнітин]-4-[4-(4-гідроксифеніл)-L-треонін]-5-L-серин-ехінокандин В і відповідне 4-оксо-похідне, одержують цільовий продукт.

ЯМР-спектр (CDCl₃) δ у м.д.: 9,00 (широка, 1H); 8,37 (д, J=8,5, 1H); 8,28 (м, 1H); 8,10 (д, J=6,1H); 8,02 (д, J=8, 2H); 7,82 (м, 4H); 7,73 (д, J=8, 2H); 7,66 (д, J=8, 2H); 7,38 (д, J=9, 1H); 7,32 (д, J=9, 1H); 7,03 (д, J=8,5, 2H); 6,96 (д, J=8, 2H); 6,66 (д, J=8, 2H); 5,03 (м, 1H); 4,84 (м, 1H); 4,67 (м, 1H); 4,45 (м, 2H); 4,36 (дд, J=7,5 і 10,5, 1H); 4,23 (м, 2H); 4,18 (із, 1H); 4,04 (м, 1H); 4,02 (т, J=6,5, 2H); 4,00 (м, 1H); 3,87 (д, J=9,5, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,72 (м, 2H); 3,55 (м, 1H); 3,44 (м, 1H); 3,35 (м, 2H); 3,30 (м, 1H); 3,19 (м, 2H); 3,12 (м, 1H); 2,53 (м, 1H); 2,45 (м, 1H); 2,12-2,30 (м, 3H); 1,90-2,05 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,30-1,55 (м, 4H); 1,20 (д, J=5,5, 3H); 0,96 (д, J=6,5, 3H); 0,91 (т, 1=1, 3H).

Приклад

Фармацевтична композиція:

Готують таблетки, що містять:

продукт прикладу 14

150мг

ексципієнт достатня кількість до 1р
(перелік ексципієнтів: крохмаль, тальк, стеарат магнію)
Фармакологічне дослідження

A - Інгібування глюкансинтази *Candida albicans*

Мембрани *Candida albicans* очищали за способом, описаним Tang і ін., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, 99-103, 1991. 22,5мкг мембранних протеїнів інкубували в суміші 2ммоль ¹⁴C-уридиндифосфатглюкози (питома активність=0,34мКи/ммоль), 50мкг α-амілази, 1ммоль дитіотреїтолу (DTT), 1ммоль етилендіамінтетрацтової кислоти (EDTA), 100ммоль NaF, 7мкмоль гуанозин-5'-трифосфат-γ-S (GTP-γ-S), 1моль сахарози і 50ммоль DE Трис-НСІ (рН=7,8) в обсязі 100мкл. Середовище інкубували при температурі 25°C протягом 1 години і реакцію припиняли шляхом додавання трихлороцтової кислоти з кінцевою концентрацією 5%.

Реакційну суміш переносили на попередньо зволожений фільтр із скловолокна. Фільтр промивали, сушили і підраховували його радіоактивність.

Мулундокандин використовували в якості позитивного контролю.

Контроль розчинника здійснювали з однаковою кількістю 1%-ого диметилсульфоксиду.

Отримані результати показують, що продукти відповідно до винаходу виявляють у цьому тесті гарну активність, особливо продукти прикладів 9, 11 і 14.

B - Активність стосовно ферменту, *Aspergillus fumigatus*

Фермент одержували за способом Beaulieu і ін. (*Antimicrob. Agents Chemother.*, 38, 937-944, 1994). Використовуваний протокол експерименту ідентичний протоколу, описаному вище для ферменту *Candida albicans*, за винятком того, що не використовують дитіотреїтол у реакційній суміші.

У цьому тесті продукти виявляють гарну активність.