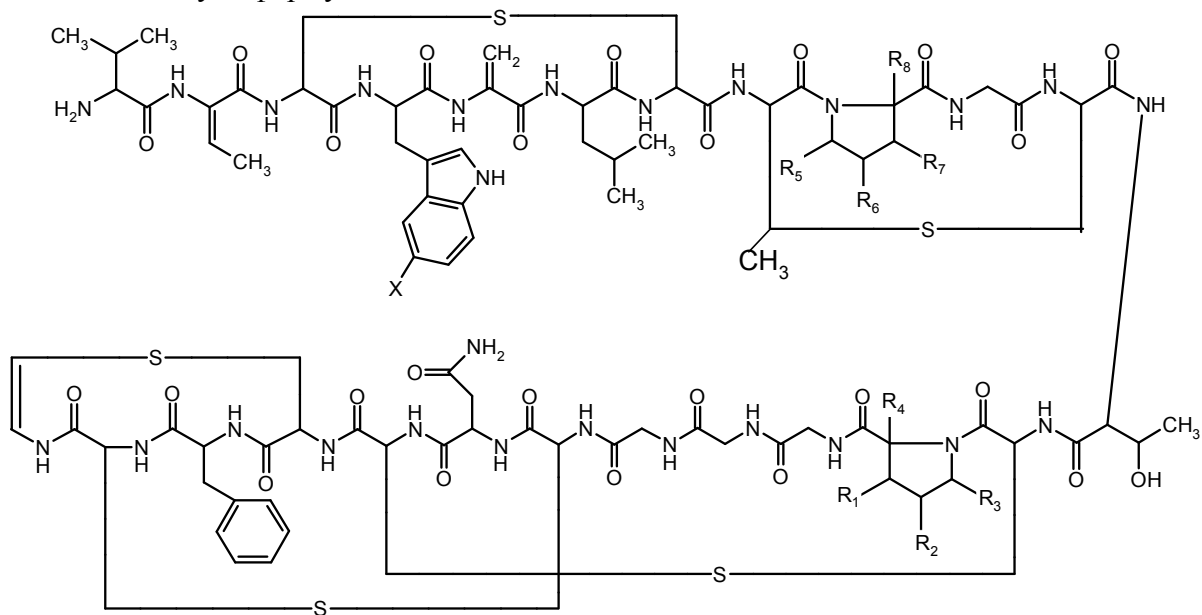


1. Сполука формули



де X вибирають з групи, що включає F, Cl, Br і I; і

де R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ і R₈ незалежно вибирають з групи, що включає H, OH, алкіл і арил.

2. Сполука згідно з пунктом 1, де X є Cl, R₂ є OH, і R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ і R₈ є H.

3. Сполука згідно з пунктом 1, де X є Cl, R₁ є OH, R₂ є OH, і R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ і R₈ є H.

4. Сполука згідно з пунктом 1, де R₄, R₅, R₅, R₇, і R₈ є H.

5. Сполука згідно з пунктом 4, де R₁ є H, R₂ є H, і R₃ є H.

6. Сполука згідно з пунктом 4, де R₁ є H, R₂ є H, і R₃ є OH.

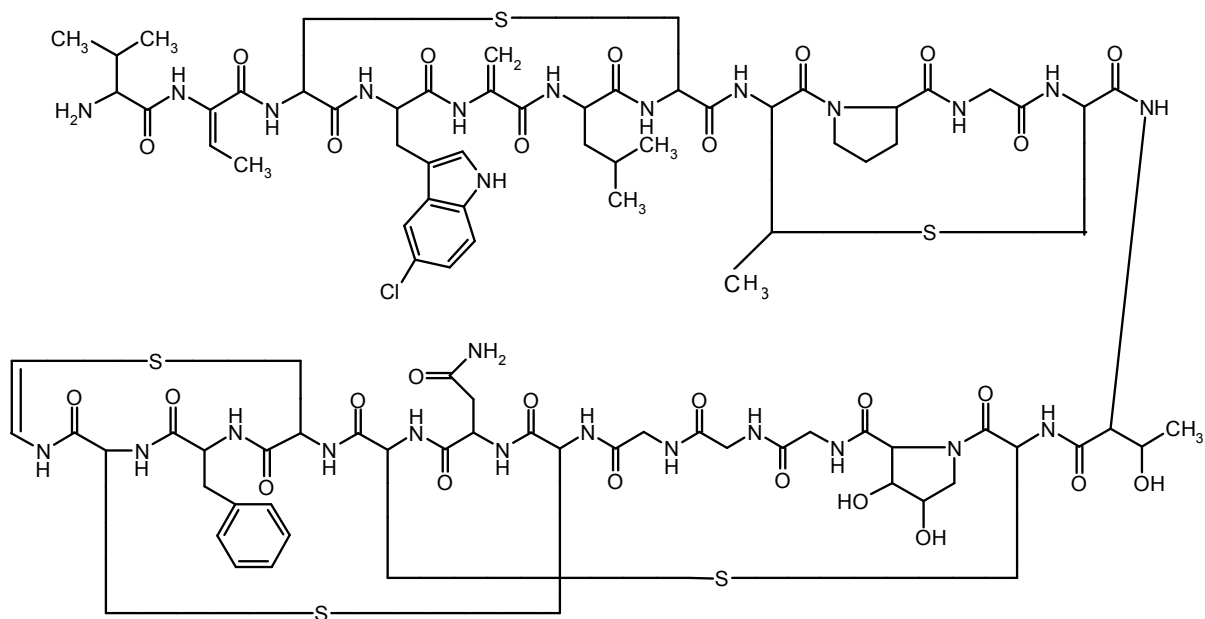
7. Сполука згідно з пунктом 4, де R₁ є H, R₂ є OH, і R₃ є OH.

8. Сполука згідно з пунктом 4, де R₁ є OH, R₂ є OH, і R₃ є OH.

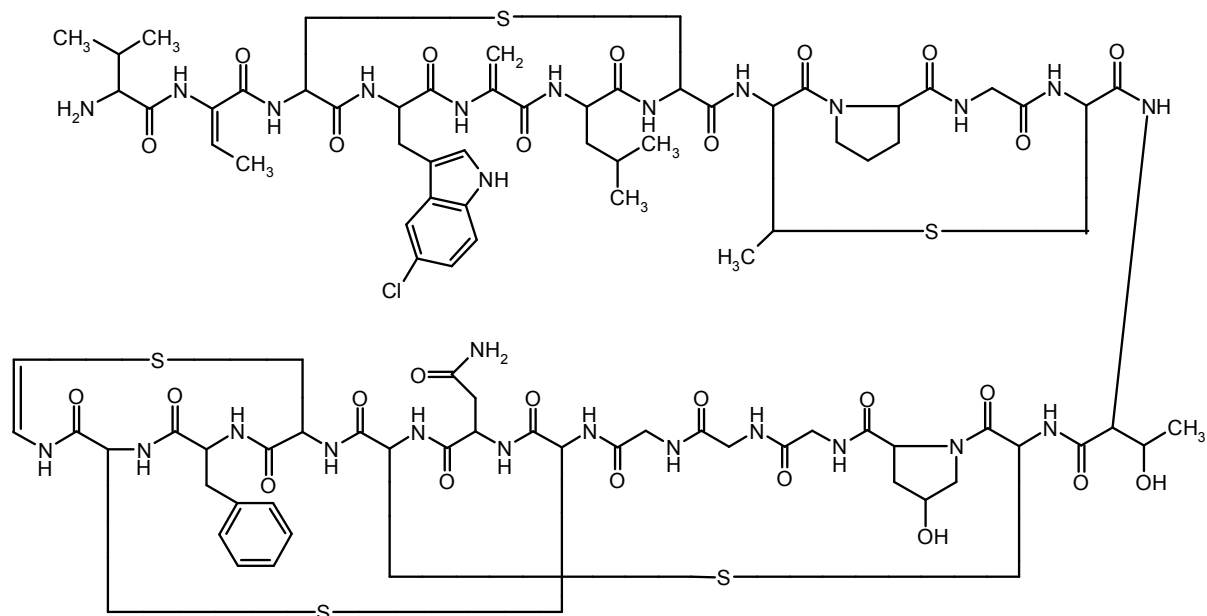
9. Сполука згідно з пунктом 4, де R₁ є OH, R₂ є H, і R₃ є H.

10. Сполука згідно з пунктом 4, де R₁ є OH, R₂ є H, і R₃ є OH.

11. Сполука формули



12. Сполука формули:



13. Комплексний антибіотик 107891, що містить Фактор А1 і Фактор А2, є білим порошком, який має наступні характеристики:

(А) мас-спектр знятий з 0,2 мг/мл розчину в метанол:вода 80/20 (об/об) з трифтороцтовою кислотою 0,1% на приладі Thermofinnigan LCQ deca, спорядженому електроспрей-джерелом, використовуючи калібрувальну суміш Thermofinnigan за наступних електроспрей-умов: напруга розпилення - 4,7кВ; капілярна температура - 220°C; капілярна напруга - 3В; вид введення 10 мкл/хв, мав два двічі протоновані іони з m/z 1124 і m/z 1116, що відповідають найнижчому ізотопному складу Фактора A1 і A2, відповідно;

(Б) інфрачервоний спектр, що знімали в КВг, використовуючи модель IFS 48 спектрофотометра Bruker FT-IR, має максимум абсорбції при (см⁻¹): 3263; 2929; 1661; 1533; 1402; 1114; 1026;

(В) УФ спектр, що знімали в метанол:Н₂О 80:20 (об/об), використовуючи спектрофотометр Perkin-Elmer Lambda 16, має два плеча при 226 і 267 нм;

(Г) ¹H-ЯМР спектр, що знімали при 600 МГц в суміші метанол-d₄:H₂O (pH 4,3 HCl) 40:10 (об/об) при 40°C на спектрометрі Bruker AMX 600, використовуючи водопригнічену послідовність і як внутрішній стандарт залишковий сигнал метанол-d₄ при 3,31 м. ч., має наступні сигнали [δ = м. ч. мультиплетність; (віднесення)]: 0,93 д (CH₃), 0,98 д (CH₃), 1,07 т (перекривається CH₃'и), 1,18 т (перекривається CH₃'и), 1,26 с (CH₃), 1,30 т (перекривається CH₃'и), 1,62-1,74 м (CH₂), 1,78 д (CH₃), 1,80 д (CH₃), 2,03 м (CH₂), 2,24 м (CH), 2,36 м (CH₂), 2,72-3,8 м (пептидні альфа СН'и), 3,8-5,2 м (пептидні альфа СН'и), 5,53-6,08 с (CH₂), 5,62 д (СН подвійного зв'язка), 6,42 м (СН), 6,92 д (СН подвійного зв'язка), 7,0-7,55 м (ароматичні СН'и), 7,62-10,4 д і м (ароматичні і пептидні NH'и);

(Д) ^{13}C -ЯМР спектр, що знімали в суміші метанол- d_4 : H_2O (рН 4,3 HCl) 40:10 (об/об) при 40°C на спектрометрі Bruker AMX 600, використовуючи як внутрішній стандарт залишковий сигнал метанол- d_4 при 49,15 м. ч., має наступні сигнали [δ = м. ч.; (віднесення)]: 13,6-23,2 (аліфатичні CH_3 'и), 26,16-73 (аліфатичні CH_2 'и і пептидні альфа CH 'и), 105-136 (ароматичні CH 'и і CH 'и подвійних зв'язків і четвертинні вуглеці), 164,3-176,3 (пептидні карбоніли);

(Е) кислотний гідролізат в 6N HCl, (105°C, 24 г) має наступні амінокислоти, разом з іншими неідентифікованими піками, після модифікування 6-амінохіноліл-N-гідроксисукцинімідилкарбаматом: лантйонін, метиллантйонін, гліцин, пролін, валін, аспарагінова кислота (продукт гідролізу аспарагіну), фенілаланін і лейцин;

Є) кислотний гідролізат в 4N метансульфоновій кислоті, що містить 0,2% (в/о) 3-(2-аміноетил)індолу, як каталізатор (115 °C, 16 г), містить 5-хлортриптофан; і

Ж) детектується група, що іонізується основою, при кислото/основному титруванні 0,01 N гідроксидом калію в 2-метоксіетанолі (MCS):H₂O 12:3 (об/об), що містить молярний надлишок 0.01 N хлорводневої кислоти.

14. Фактор A1 антибіотика 107891 є білим порошком, що має наступні характеристики:

А) двічі протонований іон при m/z 1124, що відповідає найнижчому ізотопному складу в мас-спектрі знятому з 0,1 мг/мл розчину в ацетонітрил:вода 50:50 (об/об) з оцтовою кислотою 0,5% на приладі Thermofinnigan LCQ deca, спорядженому електроспрей-джерелом, використовуючи калібрувальну суміш Thermofinnigan за наступних електроспрей-умов: напруга розпилення - 4,7 кВ; капілярна температура - 250°C; капілярна напруга - 8В; вид введення 10 мкл/хв;

Б) точна маса антибіотика, що визначали, використовуючи спектрометр Bruker Daltonics APEX II, 4.7 Tesla, споряджений електроспрей-джерелом, відповідає молекулярній вазі $2246,71 \pm 0,06$, розрахованій моноізотопній масі з $[M+2H]^{2+}$ при m/z 1124, 36124 (точність 30 м. ч.);

В) коли розчинити в CD_3CN і D_2O (1:1), 1H ЯМР спектр має наступні групи сигналів (в м. ч.) при 600 МГц, використовуючи CD_3CN як внутрішній стандарт (1,94 м. ч.), $[\delta = \text{м. ч. мультиплетність; (віднесення)}]$: 0,84 д (CH_3), 0,89 д (CH_3), 0,94 т (перекривається CH_3 'и), 1,1 д (CH_3), 1,13 д (CH_3), 1,15 т (перекривається CH_3 'и), 149 м (CH_2), 1,69 д (CH_3), 1,75 м (CH_2), 2,11 м (CH), 2,26 м (CH), 2,5 м (CH_2), 2,68-3,8 м (пептидні CH_β 'и), 3,8 - 5,0 м (пептидні CH_α 'и), 5,45-6,17 с (CH_2), 5,58 д (CH подвійного зв'язка), 6,36 м (CH), 6,86 д (CH подвійного зв'язка), 7,0-7,45 м (ароматичних CH 'и);

Г) коли розчинити в $CD_3CN:D_2O$ (1:1), ^{13}C ЯМР спектр має наступні сигнали (в м. ч.) при 600 МГц, використовуючи CD_3CN як внутрішній стандарт (1,39 м. ч.), $[\delta = \text{м. ч.; (віднесення)}]$: 13,6-23,03 (аліфатичні CH_3 'и), 25,69-77,9 (аліфатичні CH_2 'и і пептидні CH_α 'и), 105-137,3 (ароматичні CH 'и і CH 'и подвійних зв'язків і четвертинні вуглеці), 165,6-176,6 (пептидні карбоніли);

Д) інфрачервоний спектр, що знімали в KBr, використовуючи модель IFS 48 спектрофотометра Bruker FT-IR, має максимум абсорбції при (cm^{-1}): 3294; 2926; 1661; 1529; 1433; 1407; 1287; 1114; 1021;

Е) УФ спектр, що знімали в метанол: H_2O (у співвідношенні 80:20), використовуючи спектрофотометр Perkin-Elmer Lambda 16, має два плеча при 226 і 267 нм;

Є) кислотний гідролізат в 6N HCl, (105 °C, 24 г) має наступні амінокислоти, разом з іншими неідентифікованими піками, після модифікування 6-амінохіноліл-N-гідроксисукцинімідилкарбаматом: лантйонін, метиллантйонін, гліцин, пролін, валін, аспарагінова кислота (продукт гідролізу аспарагіну), фенілаланін і лейцин; і

Ж) кислотний гідролізат в 4N метансульфонової кислоті, що містить 0,2% (в/о) 3-(2-аміноетил)індолу, як каталізатор (115 °C, 16 г), містить 5-хлортриптофан.

15. Фактор A2 антибіотика 107891 є білим порошком, що має наступні характеристики:

А) двічі протонований іон при m/z 1116, що відповідає найнижчому ізотопному складу в мас-спектрі знятому з 0,1 мг/мл розчину в ацетонітрил:вода 50:50 (об/об) з оцтовою кислотою 0,5% на приладі Thermofinnigan LCQ deca, спорядженому електроспрей-джерелом, використовуючи калібрувальну суміш Thermofinnigan за наступних електроспрей-умов: напруга розпилення - 4,7кВ; капілярна температура - 250 °C; капілярна напруга - 8В; вид введення 10 мкл/хв;

Б) точна маса антибіотика, що визначали, використовуючи спектрометр Bruker Daltonics APEX II, 4.7 Tesla, споряджений електроспрей-джерелом, відповідає молекулярній вазі $2230,71 \pm 0,06$, розрахованій моноізотопній масі з $[M+2H]^{2+}$ при m/z 1116, 36260 (точність 30 м. ч.);

В) коли розчинити в CD_3CN і D_2O (1:1), 1H ЯМР спектр має наступні групи сигналів (в м. ч.) при 600 МГц, використовуючи CD_3CN як внутрішній стандарт (1,94 м. ч.), $[\delta = \text{м. ч., мультиплетність; (віднесення)}]$: 0,84 д (CH_3), 0,88 д (CH_3), 0,94 в (CH_3), 1,06 д (CH_3), 1,14 д (CH_3), 1,48 м (CH_2), 1,65-1,75 м (CH_2), 1,67 в (CH_3), 2,15 м (CH), 2,25 м (CH), 2,5 м (CH_2), 2,77-3,8 м (пептидні CH_β 'и), 3,8-4,9 м (пептидні CH_α 'и), 5,45-6,14 с (CH_2), 5,59 д (CH подвійного зв'язка), 6,34 м (CH), 6,84 д (CH подвійного зв'язка), 7,0-7,42 м (ароматичних CH 'и);

Г) коли розчинити в $\text{CD}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$ (1:1), ^{13}C ЯМР спектр має наступні сигнали (в м. ч.) при 600 МГц, використовуючи CD_3CN як внутрішній стандарт (1,39 м. ч.), [δ = м. ч.; (віднесення)]: 13,6-22,9 (аліфатичні CH_3 'и), 25,65-73 (аліфатичні CH_2 'и і пептидні CH_α 'и), 105-137,3 (ароматичні CH 'и і CH 'и подвійних зв'язків і четвертинні вуглеці), 165,7-176,1 (пептидні карбоніли);

Д) інфрачервоний спектр, що знімали в KBr, використовуючи модель IFS 48 спектрофотометра Bruker FT-IR, має максимум абсорбції при (cm^{-1}): 3296; 3060; 2928; 1661; 1529; 1433; 1407; 1288; 1116;

Е) УФ спектр, що знімали в метанол: H_2O (у співвідношенні 80:20), використовуючи спектрофотометр Perkin-Elmer Lambda 16, має два плеча при 226 і 267 нм;

Є) кислотний гідролізат в 6N HCl, (105 °C, 24 г) має наступні амінокислоти, разом з іншими неідентифікованими піками, після модифікування 6-амінохіноліл-N-гідроксисукцинімідилкарбаматом: лантйонін, метиллантйонін, гліцин, пролін, валін, аспарагінова кислота (продукт гідролізу аспарагіну), фенілаланін і лейцин; і

Ж) кислотний гідролізат в 4N метансульфонової кислоті, що містить 0,2% (в/о) 3-(2-аміноетил)індолу, як каталізатор (115 °C, 16 г), містить 5-хлортриптофан.

16. Спосіб одержання антибіотика 107891 і його Факторів A1 і A2 і їх солей з кислотами, в якому здійснюють стадії:

культивування *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024 або його варіанта або мутанта, що зберігає здатність продукувати згаданий антибіотик, за аеробних умов, у водному поживному середовищі, яке містить засвоюване джерело вуглецю, азоту і неорганічних солей;

виділення одержаного антибіотика з міцелію і/або фільтрування ферментаційного бульйону; і

очищення виділеного антибіотика 107891.

17. Спосіб згідно з пунктом 16, де штам *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024 або його варіант або мутант, що продукує антибіотик 107891, попередньо культивують.

18. Спосіб згідно з пунктом 16, де виділення антибіотика 107891 проводять фільтруванням ферментаційного бульйону і антибіотик виділяють з фільтрованого ферментаційного бульйону згідно з методикою, яку вибирають з групи, що включає екстрагування розчинником, що не змішується з водою, осадження додаванням осаджувача або шляхом зміни рН розчину, абсорбційну хроматографію, розподільну хроматографію, розподільну хроматографію з оберненою фазою, іонообмінну хроматографію, молекулопоглинальну хроматографію і комбінацію двох або декількох згаданих методик.

19. Спосіб згідно з пунктом 16, де виділення антибіотика 107891 проводять шляхом виділення міцелію з надосадової рідини ферментаційного бульйону і міцелій, екстрагують розчинником, що змішується з водою, в якому, після видалення збідненого міцелію, одержують розчин, що змішується з водою, який містить неочищений антибіотик, який можна піддати або окремо, або разом з фільтрованим ферментаційним бульйоном виділенню антибіотика 107891 за допомогою методики, яку вибирають з групи, що включає екстрагування розчинником, осадження додаванням осаджувача або шляхом зміни рН розчину, абсорбційну хроматографію, розподільну хроматографію, розподільну хроматографію з оберненою фазою, іонообмінну хроматографію, молекулопоглинальну хроматографію і комбінацію двох або декількох згаданих методик.

20. Спосіб згідно з пунктом 19, де концентрацію розчинника, що змішується з водою, в екстракті міцелію зменшують перед виділенням з нього антибіотика.

21. Спосіб згідно з пунктом 18, де фільтрований ферментаційний бульйон піддають контактуванню з абсорбційною смолою і згадану смолу елюють полярним розчинником, що змішується з водою, або його сумішшю з водою, одержуючи розчин, що містить неочищений антибіотик 107891.

22. Спосіб згідно з пунктом 21, де абсорбційну смолу вибирають з групи, що включає полістирольну, змішану полістиролдивінілбензольну і поліамідну смолу.

23. Спосіб згідно з пунктом 19, де міцелій екстрагують C_1 - C_3 спиртом і екстракт міцелію піддають контактуванню з абсорбційною смолою і елюють її полярним

розчинником, що змішується з водою, або його сумішшю з водою, одержуючи розчин, що містить неочищений антибіотик 107891.

24. Спосіб згідно з пунктом 18, де розчини, що містять неочищений антибіотик 107891, об'єднують і піддають подальшому очищенню згаданого антибіотика 107891.

25. Спосіб згідно з пунктом 21, де розчин, що містить неочищений антибіотик 107891, концентрують і потім ліофілізують, одержуючи неочищений антибіотик 107891 як твердий продукт.

26. Спосіб згідно з пунктом 21, де абсорбційні смоли, що містять абсорбований антибіотик, об'єднують і їх суміш елюють полярним розчинником, що змішується з водою, або його сумішшю з водою.

27. Спосіб згідно з пунктом 16, де антибіотик 107891 очищають за допомогою хроматографії, переважно за допомогою препаративної ВЕРХ або хроматографії середнього тиску.

28. Спосіб згідно з пунктом 16, де Фактор А1 і Фактор А2 виділяють за допомогою препаративної ВЕРХ з очищеного антибіотика 107891.

29. Фармацевтична композиція, що містить антибіотик, який вибирають з антибіотика 107891, Фактора А1 антибіотика 107891, Фактора А2 антибіотика 107891 і суміші згаданих Факторів в будь-якому співвідношенні або його фармацевтично прийнятної солі з кислотою.

30. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 29, що також містить фармацевтично прийнятний носій.

31. Антибіотик 107891, його Фактор А1, його Фактор А2 або суміш згаданих Факторів в будь-якому співвідношенні або його фармацевтично прийнятна сіль з кислотою, для застосування як медикаменту.

32. Застосування антибіотика 107891, його Фактора А1, його Фактора А2 або суміші згаданих Факторів в будь-якому співвідношенні або його фармацевтично прийнятної солі з кислотою, для виготовлення медикаменту для лікування або профілактики бактеріальної інфекції.

33. Застосування антибіотика 107891, його Фактора А1, його Фактора А2 або суміші згаданих Факторів в будь-якому співвідношенні або його фармацевтично прийнятної солі з кислотою, як промотору росту тварини.

34. Біологічно чиста культура штаму *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024 або його варіанта або мутанта, що зберігає здатність продукувати антибіотик 107891, коли культивуються при зануренні за аеробних умов в присутності засвоюваного джерела вуглецю, азоту і неорганічних солей.