

(19) **KG** (11) **147** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)<sup>6</sup> **C07D 493/22**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1831483

(21) 4203050/SU

(22) 05.06.1987

(31) 8613790

(32) 06.06.1986

(33) GB

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71) Глэксو Групп Лимитед, GB

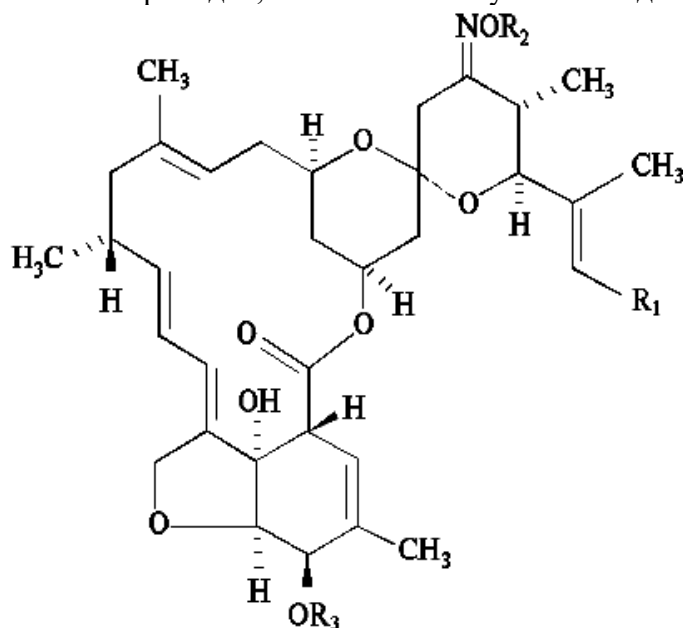
(72) Дерек Р. Сантерлэнд, Осви З. Перейра, Хейзел М. Нобл, Майкл В. Дж. Ремсей, Джон Б. Вард, Ричард А. Флеттон, Эдвард П. Тили, Нил Портер, Дэвид Ноббл, GB

(73) Америкэн Цианамид Компани, US

(56) Патент Великобритании №2166436, кл. C07D 493/22, опубл. 08.05.1986

(54) **Способ получения макролидных соединений**

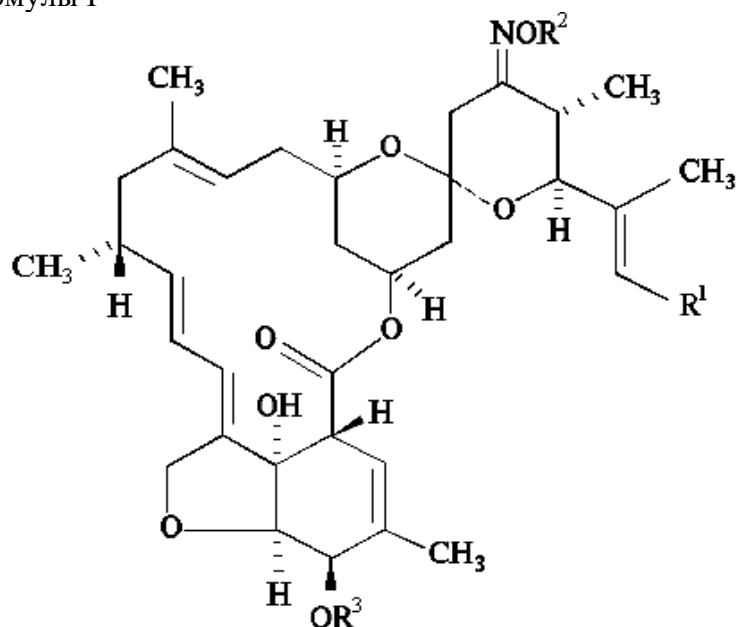
(57) Изобретение касается макролидов, в частности получения соединения общей ф-лы



где  $R_1$ -CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; R<sub>2</sub>-низший алкил и группа NOR<sub>2</sub> находится в Е-

конфигурации: ( $\text{OR}_3$ -гидроксил, обладающий антигельминтной активностью, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ведут оксимированием соответствующего кетона, в котором группа ( $\text{OR}'_3$  - может быть гидроксилом, или защищенным гидроксилом, с помощью соединения ф-лы II:  $\text{R}_2$  - H или низший алкил;  $\text{R}'_2\text{O}-\text{NH}_2$ , с последующим выделение целевого продукта или, при необходимости, снятием защитной группы с гидроксила -  $\text{OR}_3$ . В другом случае, когда  $\text{R}_2=\text{H}$  и  $\text{OR}_3$  - защищенный гидроксил, то подвергают этерификации галогенидом ф-лы III:  $\text{R}_2-\text{Y}$ , где Y - галоген, с последующим снятием защиты с гидроксила. Новые вещества снижают до 98 % поражение гельминтами при низкой токсичности. 2 табл.

Изобретение относится к способу получения новых макролидных соединений - антибиотиков формулы I



где  $\text{R}^1$  - представляет собой метил, этил или изопропилгруппы;

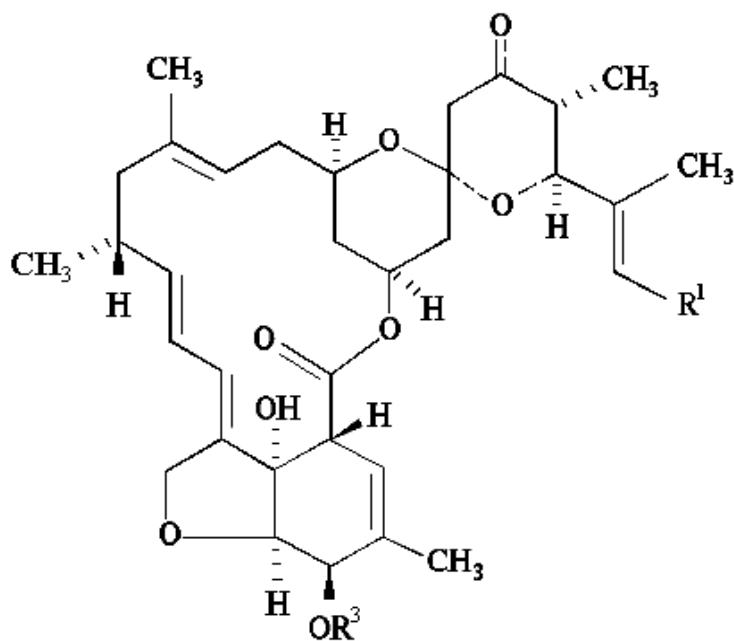
$\text{R}^2$  - низший алкил;

$\text{OR}^3$  - представляет собой гидроксильную группу, и группа  $\text{NOR}^2$  находится в E-конфигурации.

Известно получение антибиотиков-S541, которые являются макролидными соединениями (фактор А).

Цель изобретения - получение новых макролидных соединений, обладающих более высокой противогельминтной и инсектицидной активностью.

Способ получения соединений, характеризуемых формулой (1) заключается в том, что соединения, характеризуемые формулой II



где  $R^1$  имеет указанные значения;  $OR^3$  - гидроксильная группа, незащищенная или защищенная, подвергают взаимодействию с соединением формулы  $H_2NOR^2$ , (где  $R^2$  есть как было указано выше), и, в случае необходимости, с последующим снятием защиты для соединения, характеризуемого формулой (I), в котором  $OR^3$  представляет собой защищенную гидроксильную группу, и, в случае необходимости соединения формулы I, где  $R^1$  - атом водорода и  $OR^3$  - защищенная гидроксильная группа, подвергают простой этерификации галогенидом формулы  $R^1Y$ , где  $Y$  - атом галогена, а  $R^2$  - низший алкил с последующим снятием защиты с гидроксильной группой.

Реакция оксимирования может быть осуществлена в водной или безводной реакционной среде, обычно при температуре в диапазоне от  $-20$  до  $+100^\circ C$ , те например от  $10$  до  $+50^\circ C$ .

Растворителями, которые могут быть использованы, являются вода и смешивающиеся с водой растворители, такие как спирты, например, метанол или этанол, амиды, также как, например,  $N,N$ -диметилформамид,  $N,N$ -диметилацетамид или гексаметилфосфорамид, простые эфиры, такие как простые циклические эфиры, т.е. тетрагидрофуран или диоксан и ациловые простые эфиры, такие как диметокси-этан или простой диэтиловый эфир, нитрилы, такие как, например, ацетонитрил, сульфоны, такие как, например, сульфолан, углеводороды, такие как, например, галогенированные углеводороды, т.е. метиленхлорид и сложные эфиры, такие как этилацетат, а также смеси, состоящие из двух и более таких растворителей.

В тех случаях, когда используется водная среда для проведения реакции, то реакционная среда обычно может быть буферирована с помощью соответствующей кислоты, основания или буферного раствора до величины водородного показателя, равного от 2 до 9 ед. pH.

К пригодным кислотам относятся минеральные кислоты, такие как хлористоводородная кислота или серная кислота, и карбоновая кислота, такая как, например, уксусная кислота. Пригодными основаниями являются карбонаты и бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонат натрия; гидроокиси, такие как, например, гидроокись натрия и карбоксилаты щелочных металлов, такие как, например, ацетат натрия. Пригодным буферным раствором является раствор, состоящий из ацетата натрия и уксусной кислоты.

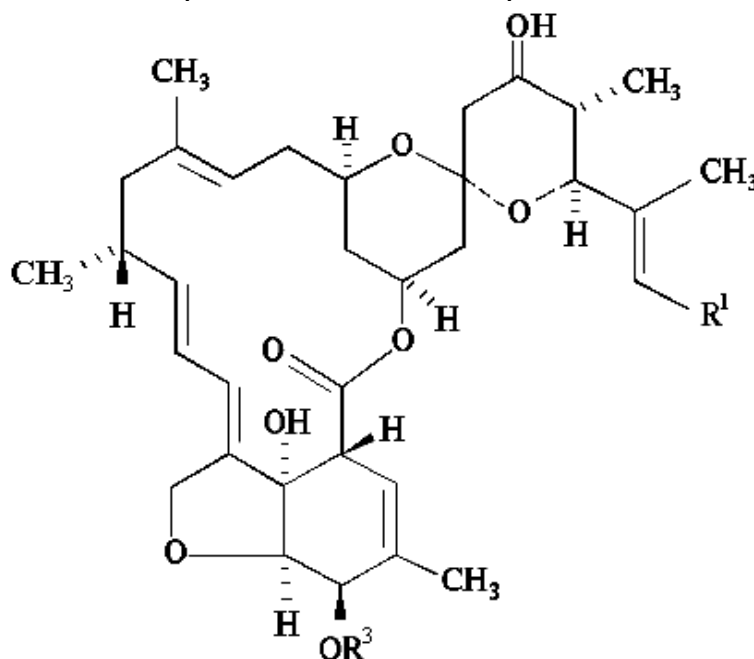
Соединения формулы II являются либо известными соединениями, которые указаны в Патентной заявке Великобритании №2176182 (заявка в СССР №4027456.7) или могут быть получены из известных соединений, описываемых в описании с использованием

стандартных процедур.

Реакция этерификации может быть осуществлена с использованием реагента, характеризуемого формулой  $R^2Y$  (где  $R^2$  есть, как было указано выше, а  $Y$  - группу, такую как хлор, бром или йод).

Изобретение иллюстрируется следующими примерами и приготовленными (температуры указаны в °C, L означает литр и EtOH- означает этанол).

В приводимых примерах и приготовлениях соединения поименованы как производные известных факторов, факторов А, В, С и D. Фактор А представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в котором  $R^1$  представляет собой изопропил, а  $R^3$  представляет собой водород; фактор В представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в котором  $R^1$  представляет собой метил и  $R^3$  представляет собой метил; фактор С представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в котором  $R^1$  представляет собой метил и  $R^3$  представляет собой водород; и фактор D представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в котором  $R^1$  представляет собой этил и  $R^3$  представляет собой водород.



Приготовление 1-5-кето Фактора А. Споры NCIB 12015 были инокулированы на скошенный агар, изготовленный из следующих компонентов:

	гЛ <sup>-1</sup>
Дрожжевый экстракт (Oxoid L21)	0.5
Солодовый экстракт (Oxoid L39)	30
Микологический пептон (Oxoid L40)	5
Агар №3 (Oxoid L13)	15

Дистиллированная вода объемом до 1 л, водородный показатель равен 5.4 ед. pH и подвергались инокулированию при температуре 28°C в течение 10 дней.

Созревшая культура на скошенном агаре далее покрывалась 6 мл 10 % раствора глицеринового раствора и затем защищалась стерильным инструментом с тем, чтобы разрыхлить споры и мицелий. Аликвотные доли, объемом 0.4 мл, полученной суспензии спор переносились в стерильные полипропиленовые пробирки, которые затем заваривались (запаивались) и хранились в атмосфере паров жидкого азота до тех пор, пока не возникала необходимость в их использовании.

Две колбы Эрленмейера емкостью 250 мл, содержащие 50 мл засеянной среды, были приготовлены следующим образом:

гЛ<sup>-1</sup>

Д-глюкоза	15.0
Глицерин	15
Пептон сои	15
Хлорид натрия	3.0
Углекислый кальций	1.0
Дистиллированная вода	до 1 л

(Величина водородного показателя среды первоначально была равна 6.7 ед. рН, которая затем доводилась до 7.0 ед. рН с помощью водного раствора гидроокиси натрия перед обработкой в автоклаве. Величина водородного показателя среды после обработки в автоклаве была равна 7.3 ед. рН). Каждая из колб подвергалась инокулированию с помощью 0.2 мл суспензии спор, взятой из пробирок.

Далее колбы подвергались инкубации при температуре 28°C в течение 3 дней в шейкере, вращающемся со скоростью 250 об/мин (с диаметром орбитального вращения, равным 50 мм).

Содержание обеих колб было использовано для инокулирования ферментационной емкости (объемом 70 л), содержащей 40 л той же самой среды, с добавлением полипропилена 2000 (0.06 % объема/объемным). Полипропилен 2000 был добавлен, как это необходимо при проведении процесса ферментации для контроля ценообразования. Процесс ферментации проводился при температуре 28°C при перемешивании и аэрации, достаточных для того, чтобы обеспечить поддержание уровня растворенного кислорода выше, чем 30 % насыщения. Спустя 24 ч ферментации порция бульона емкостью 9 л была загружена в ферментер объемом 700 л, содержащий 450 л среды, полученной следующим образом:

	га <sup>-1</sup>
Д-глюкоза	2.8
Солодовый декстрин (МДЗОЕ)	27.8
Аркасой-50 (Avkaoy50)	13.9
Меласса (черная патока)	1.7
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.14
CaCO <sub>3</sub>	1.39
Силикон-525 (Dow Carning)	0.06 % (об./об.)

Перед стерилизацией величина водородного показателя доводилась до 6.5 ед. рН.

Процесс ферментации проводился при температуре 28°C при перемешивании и аэрации. Противовспенивающий препарат - полипропилен 2000 добавлялся в соответствии с требованиями, и величина водородного показателя снижалась до 7.2 ед. рН путем добавления раствора серной кислоты до тех пор, пока не происходило созревание культуры. Ферментация с созреванием культуры произошла через 5 дней.

Бульон, в количестве 450 л, был подвергнут осветлению в центрифуге типа "Вестфалия КА25" и остаточный, образующийся сверху в результате отстаивания, материал заменялся водой, в объеме 20 л. Извлеченный клеточный материал, в количестве 25.5 г, подвергался перемешиванию в течение 1 ч в смесителе типа "Сильверсон, модель ВХ" с использованием остаточного количества этанола с получением в результате материала общим объемом 75 л. Полученная суспензия подвергалась фильтрации, и твердый остаток повторно экстрагировался метанолом, в количестве 35 л, и фильтровался. Объединенный фильтрат, в количестве 87 л, разбавлялся водой в количестве 40 л, и экстрагировался далее петролевым эфиром, в количестве 30 л, имеющим температуру 60-80°C. Спустя 30 мин фазы разделялись на центрифуге типа "Вестфалия МЕМ1256" и нижняя метанольная фаза подвергалась повторному экстрагированию петролевым эфиром, в количестве 30 л, имеющим температуру 60-80°C, после добавления воды в количестве 40 л. После разделения нижняя фаза повторно подвергалась экстрагированию петролевым эфиром в количестве 30 л, имеющим температуру 60-80°C. Объединенные

фазы петролейного эфира, объемом 85 л, подвергались концентрированию путем трехкратного пропускания через выпариватель пленочного типа фирмы "Пфаудер 8.8-12V-27" (давление паров 0.1 бара, температура паров 20 °С, температура пара 127 °С). Концентрат, в объеме 9 л, подвергался сушке с использованием сульфата натрия, в количестве 2 кг, и далее подвергался концентрированию при пониженном давлении при температуре 40 °С с помощью вращающегося пленочного выпаривателя.

Маслообразный остаток, в количестве 130 г, подвергался растворению в хлороформе с получением материала в объеме 190 мл, который затем пропускался через колонку типа "Мерск-77342", заполненную двуокисью кремния - 60 (200x4 см), размещенной в хлороформе. Колонка подвергалась промыванию хлороформом (500 мл) и далее производилось элюирование смесью, состоящей из хлороформа и этилацетата (3:1) и фракции с примерным объемом, равным 40 мл, собирались после отбора предшествующего объема, равного 1400 мл.

Фракции №№ 32-46 подвергались смешиванию и выпариванию с получением в результате масла, в количестве 21.2 г. Фракции №№ 47-93 подвергались смешению и выпаривались с получением в результате масла в количестве 20.1 г, которое подвергалось растворению в смеси, состоящей из хлороформа и этилацетата (в соотношении 3:1) до объема, равного 50 мл. Эта смесь затем вводилась в колонку типа "Мерск-7734", заполненную двуокисью кремния - 60 (200x4 см), находящейся в смеси, состоящей из хлороформа и этилацетата в соотношении (3:1) и фракции с примерным объемом, равным 40 мл, собирались после предшествующего отбора фракции в количестве 1.400 мл.

Фракции №№ 22-36 соединялись и подвергались выпариванию с получением масла, в количестве 3.1 г, которое далее добавлялось к маслу, полученному из фракций 32-46 из первой колонки. Объединенные масла подвергались растворению в кипящем и метаноле (4 мл) и затем добавлялись к горячему пропан-2-олу, в количестве 20 мл, и далее подвергались кристаллизации.

Маточный раствор после кристаллизации подвергался выпариванию с получением в результате масла, которое растворялось в равном объеме метилхлорида, и полученная смесь загружалась в колонку (30x2.2 см) типа "Мерск Кизельгель 60" (сито №70-230 по АСТМ, арт. №7734), содержащую метилхлорид. Слой промывался метилхлоридом в количестве, равном двум объемам слоя и затем подвергался элюированию смесью, состоящей из хлороформа и этилацетата, в соотношении 3:1, в количестве, равном двум объемам слоя. Выпаривание элюата позволило получить масло, которое подвергалось растворению в метаноле и затем подвергалось препаративному жидкостному хроматографированию с высокой разрешающей способностью на установке "Сферисорб S5 ODS-2" (250 мм x 20 мм Phase Sep. Ltd). Порции образца, объемом 5 мл перекачивались насосом в колонку в течение периода времени, равного 1 минуте, и содержимое колонки подвергалось элюированию смесью, состоящей из ацетонитрила и воды, в соотношении 7:3 при следующих условиях:

Время, мин	Подача, мл/мин
0.00	0.00
	Время ввода
1.00	0.00
1.10	30.00
39.90	30.00
40.00	35.00
75.00	35.00

Материал, который был элюирован из колонки препаративного жидкостного хроматографа с высокой разрешающей способностью, подвергался исследованию методом ультрафиолетовой спектроскопии при длине волны, равной 238 нанометров.

В результате выпаривания объединенных фракций с пиком элюирования, имевшим

место на 33.4 мин, было получено соединение, указанное в заголовке, в количестве 34 мг, в виде твердого материала.

Е.1. Масс-спектропия позволила обнаружить молекулярный ион при 610 и дала характеристические осколки при: 592, 574, 556, 422, 259 и 241.

Пример 1. 23(Е)-Метоксиимино Фактор А.

(а) 5.23-дикето Фактор А.

Охлажденный льдом раствор, полученный из концентрированной серной кислоты в количестве 1.2 мл дихроматанатрия в количестве 120 мг в воде, в количестве 2 мл, добавляли в течение 15 мин к охлажденному льдом раствору 5-кету Фактор А (в количестве 200 мг) и сульфату кислого тетрабутиламмония, в количестве 15 мг, в этилацетате, в количестве 4 мл, при интенсивном перемешивании. Спустя один час, полученная смесь подвергалась разбавлению этилацетатом, и органическая фаза промывалась насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Высушенная органическая фаза далее выпаривалась, и полученная смола очищалась путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито № 230-400, в количестве 100 мл. В результате элюирования с помощью 10 % раствора этилацетата в дихлорметане было получено соединение, указанное в заголовке в виде палево-желтой пены, в количестве 86 мг: 8 (CDCl<sub>3</sub>) включала 6.57 (мультиплет, 1H), 2.50 (синглет, 2H), и 1.89 (мультиплет, 3H).

(b) 5-кету, 23(Е)-метоксиимино

Фактор А.

В соответствии с этим примером 5.23-дикето Фактор А в количестве 475 мл, гидрохлорид метоксиламина, в количестве 69 мл и безводный ацетат натрия, в количестве 175 мг подвергались растворению в метаноле. Спустя 1.5 ч выдерживания при комнатной температуре, раствор выдерживался в течение 16 ч при температуре -18°C, разбавлялся этилацетатом и тщательно промывался однонормальной хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Высушенная органическая фаза подвергалась выпариванию, и образовавшаяся пена желтого цвета подверглась хроматографированию с использованием "Мерск Кизельгель 60", сито № 230-400, в количестве 120 мл. В результате элюирования колонки смесью, состоящей из гексана и этилацетата, в соотношении 4:1 было получено соединение, указанное в заготовке в виде желтой пены, в количестве 255 мг [ $\alpha$ ]<sup>21</sup><sub>D</sub> + 80 ° (с 1.20, CHCl<sub>3</sub>):  $\lambda_{\text{макс}}$ (Et OH) 241 нанометр ( $\epsilon$  27.500),  $\nu_{\text{макс}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3530, 3460 (OH), 1708 (C=O), 1676 (C=C-C=O), 986 (C-O), 5 (CDCl<sub>3</sub>) включала 6.58 (синглет, 1H), 3.84 (синглет, 4H), 3.80 (синглет, 1H), 3.58 (мультиплет, 1H), 3.30 (дублет, 14, 1H) 1.00 (дублет 6, 3H), 0.96 (дублет 6, 3H), 0.92 (дублет 6, 3H).

(с) 23(Е)-метоксиимино Фактора А

(1) Борогидрид натрия, в количестве 6.5 мл добавляется к охлажденному льду раствору 5-кету, 23(Е)-метоксиимино Фактора А (83 мг) в изопропанолу (20 мг). Полученная в результате смесь желтого цвета подвергалась перемешиванию в течение 35 мин в ледяной ванне, затем разбавлялась этилацетатом и тщательно промывалась однонормальной хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Высушенная органическая фаза далее выпаривалась и полученная в результате смола желтого цвета подвергалась очистке путем хроматографирования через "Мерск Кизельгель 60", сито № 230-400 (60 мл). Элюирование содержимого колонки осуществлялось смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 2:1, что позволило получить соединение, указанное в заготовке в виде желтой пены, в количестве 58 мг.

В результате кристаллизации из гексана было получено соединение, указанное в заготовке, имеющее температуру точки плавления, равную 230°C, [ $\alpha$ ]<sup>21</sup><sub>D</sub> + 133° (с 1.12, CHCl<sub>3</sub>), (EtOH) 244 нанометра ( $\epsilon$  26.200),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) включала 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дублет, 15, 1H).

(II) Раствор 5-кету, 23(Е)-метоксиимино Фактора А в количестве 50 мг в безводном тетрагидрофуране, в количестве 1 мл, добавлялся к охлажденному до температуры -78°C раствору гидрида литий трис-трет-бутоксалиюминия в количестве 261 мг, в безводном

тетрагидрофуране, в количестве 3 мл. Спустя 0.75 ч выдерживания при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  полученный раствор разбавлялся этилацетатом в количестве 30 мл и далее тщательно промывался 0.5 нормальной хлористоводородной кислотой и водой. Высушенная органическая фаза подвергалась выпариванию и полупродукт - сырец подвергался очистке путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито № 230-400, 40 мл. Элюирование осуществлялось 25 % этилацетатом в гексане с получением в результате соединения, указанного в заголовке, в виде пены белого цвета  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 128^{\circ}$  (с 0.95,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включая 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дублет, 15, 1H).

Пример 2. 23(E)-метоксиимино Фактор А, 5-ацетат.

В соответствии с этим примером безводный раствор ацетата натрия, в количестве 2.8 г, в воде (15 мл) добавляли к раствору 25-кето Фактор А, 5-ацетата (в количестве 3.13 г, пример 18, патент Великобритании №2176182) в метаноле и далее добавляли гидрохлорид метоксиамина, в количестве 3.01 г. Полученный таким образом раствор подвергался перемешиванию в течение 1.5 ч при температуре  $20^{\circ}\text{C}$ , разбавлялся этилацетатом и тщательно промывался 0.5 нормальной хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Высушенная органическая фаза выпаривалась до почти сухого состояния, и пена беловатого цвета была подвергнута очистке путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400, 600 мл. Элюирование колонки осуществлялось смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 4:1, что позволяло получить соединение, указанное в заголовке в виде бесцветной пены, в количестве 2.14 г  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 128^{\circ}$  (с 1.35,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{maks}}$ (Et OH) 244 нанометр ( $\epsilon_{\text{maks}}$  27.250),  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3460, 3480 (ОН), 1733 (ацетат), 1715 (C=O), 995 (C=O), ( $\text{CDCl}_3$ ), включая в себя 5.5-5.6 (мультиплет, 2H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дублет, 15, H), 2.16 (синглет, 3H).

Пример 3. 23(E)-оксиимино Фактор А, 5-ацетат.

Реакция 25-кето Фактор А, 5-ацетата с гидрохлоридом гидроксилана была осуществлена в соответствии с методикой, аналогичной описанной выше в примере 1. Полупродукт - сырец был подвергнут очистке путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400. Процесс элюирования осуществлялся смесью, состоящей из этилацетата и ацетонитрила в соотношении 4:1, с получением в результате соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветной пены,  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 132^{\circ}$  (с 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  27.800),  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3565, 3470 (ОН), 1732 (ацетат), 1712 (C=O), 993 (C=O),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включал 8.12 (синглет, 1H), 5.5-5.6 (мультиплет, 2H), 3.42 (дублет, 15, 1H), 2.16 (синглет, 3H).

Пример 4. 23(E)-метоксиимино Фактор А.

Раствор продукта, полученного в соответствии с примером 2, в количестве 1.88 г в метаноле подвергался охлаждению в ледяной ванне и затем производилось добавление однонормального водного раствора гидроокиси натрия в количестве 5.6 мл, и полученный таким образом раствор подвергался перемешиванию в ледяной бане в течение 1.5 ч. Полученный раствор разбавлялся этилацетатом и тщательно промывался 0.5 нормальной хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Высушенная органическая фаза выпаривалась, и образовавшаяся пена очищалась путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400, в количестве 400 мл. В результате элюирования содержимого колонки смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 2:1, была получена бесцветная пена в количестве 1.429 г. После кристаллизации из гексана было получено соединение, указанное в заголовке, в чистом виде, имеющее температуру точки плавления, равную  $203^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]^{21}_{\text{D}} + 132^{\circ}$  (с 1.21,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  29.200),  $\nu_{\text{maks}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3540 (ОН) (C=O), 992 (C=O),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ), включая 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дублет, 15:1H).

Пример 5. 23(E)-оксиимино Фактор А.

В результате гидролиза продукта, полученного в примере 3, в соответствии с методикой, описанной в примере 3, был получен продукт, который подвергался хроматографированию на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400, в количестве 400 мл.



После элюирования смеси, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 1:1, было получено соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветной пены,  $[\alpha]^{21}_D + 140^\circ$  (с 1.24,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  26.700),  $\nu_{\text{макс}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3565, 3490 (ОН), 1710 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 994 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включал 8.11 (синглет, 1H), 4.29 (триплет 7:1H), 3.41 (дублет, 15:1H).

Пример 6. 23(E)-этоксиимино Фактор А.

Раствор безводного ацетата натрия, количестве 140 мг, в воде, в количестве 3 мл, добавлялся к раствору 23-кето Фактор А, в количестве 200 мг, (полученному, как указана в примере 23, патент Великобритании №2176182) и гидрохлорида этоксиамины, в количестве 126 мг, в метаноле, в количестве 20 мл. Спустя 2 ч выдерживания при температуре  $20^\circ\text{C}$  полученный раствор разбавлялся с помощью простого эфира (40 мл) и промывался водой. Высушенная органическая фаза выпаривалась, и образовавшийся в результате продукт, представляющий собой пену беловатого цвета, очищался путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400, в количестве 90 мл. В результате элюирования содержимого колонки с помощью смеси, состоящей из этилацетата и гексана в соотношении 1:2, было получено соединение, указанное в заголовке в виде бесцветной пены, в количестве 189 мг:  $[\alpha]^{21}_D + 125^\circ$  (с 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  28.200),  $\nu_{\text{макс}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 35400, 34800 (ОН), 1705 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 990 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включал 3.40 (триплет 7:1H), 4.10 (квинтет 7:2H), 3.31 (дублет, 15:1H), 1.21 (триплет 7:3H).

Соединения 7, 8 и 9 были получены аналогичным образом из 23-кето Фактор А и соответствующего пригодного алкоксиамины.

Пример 7. 23(E)-аллилоксиимино Фактор А.

$[\alpha]^{21}_D + 124^\circ$  (с 1.17,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  28.400),  $\nu_{\text{макс}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 35500, 34900 (ОН), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 990 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включал в себя 5.98 (мультиплет, 1H), 5.28 (двойной дублет, 17.2: 1H), 5.15 (двойной дублет, 9.2, 1H), 4.5-4.7 (мультиплет, 2H), 4.29 (триплет 7, 1H), 3.36 (дублет, 14, 1H), соединение было получено из гидрохлорида аллилоксиамины.

Пример 8. 23(E)-изопропилоксиимино Фактор А.

$[\alpha]^{21}_D + 116^\circ$  (с 0.97,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  25.000),  $\nu_{\text{макс}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550, 3490 (ОН), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 992 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включал в себя 4.2-4.4 (мультиплет, 2H), 3.30 (дублет, 14, 1H), 1.21 (дублет, 7, 3H), 1.20 (дублет 7, 3H); это соединение было получено из гидрохлорида изопропилоксиимино.

Пример 9. 23(H)-норм-бутоксиимино Фактор А.

$[\alpha]^{21}_D + 115^\circ$  (с 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  31.800),  $\nu_{\text{макс}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3540, 3460 (ОН), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 992 ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включал в себя 4.28 (триплет 6, 1H), 4.03 (мультиплет, 2H), 3.96 (дублет 6, 1H), 3.31 (дублет 14, 1H), 0.9-1.1 (мультиплет, 15H), соединение было получено из гидрохлорида норма, бутоксиамины.

Пример 10. 23(E)-метоксиимино Фактор А, 5-ацетата

В соответствии с этим примером производилось добавление 3-х молярного раствора йодида метилмагния в простом эфире, в количестве 0.16 мл, к перемешанному раствору продукта, полученного в примере №3, в количестве 120 мг, в безводном гексаметилфосфорном триамиде, в количестве 5 мл, в атмосфере азота. Далее производилось добавление подметана, в количестве 0.09 мл и спустя один час смесь подвергалась разбавлению этилацетатом, в количестве 30 мл и далее тщательно промывалась 2-нормальной хлористоводородной кислотой и водой. Высушенная органическая фаза подвергалась выпариванию и образовавшаяся смола подвергалась очистке хроматографированием на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400, в количестве 80 мл. В результате элюирования содержимого колонки было получено соединение, указанное в заготовке, для элюирования использовалась смесь, состоящая из гексана и этилацетата в соотношении 2:1, продукт представлял собой белую пену,  $[\alpha]^{21}_D + 123^\circ$  (с 1.25,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 245 нанометра ( $\epsilon_{\text{maks}}$  30.300). Спектр ядерного магнитного

резонанса был описан ранее в примере 2.

(II) Продукт, полученный в примере 3, в количестве 0.082 г подвергался растворению в простом диэтиловом эфире в количестве 10 мл, содержащем окись серебра, в количестве 0.4 г, в свежеприготовленном растворе (водном) нитрата серебра и в 2М растворе гидроокиси натрия. Полученная смесь подвергалась перемешиванию при комнатной температуре в течение двух часов, после чего производилась фильтрация и растворитель выпаривался с получением, в результате, полупродукта-сырца в форме смолы желтого цвета. Этот остаток подвергался очистке путем препаративного хроматографирования в тонких слоях на "Мерск 5717" при элюировании смесью, состоящей из дихлорметана и ацетона в соотношении 25:1. Основная полоса (фракция) экстрагировалась, подвергалась выпариванию с получением в результате соединения, указанного в заголовке, в количестве 0.059 г. Спектр ядерного магнитного резонанса был указан выше в примере 2.

Пример 11. 23(E)-метоксиимино Фактор А, 5-метилкарбамат.

Метилизоцианат, в количестве 0.13 мл, 125 мг и триэтиламин, 2 капли, добавлялись к раствору 23(E)-метоксиимино Фактор А, в количестве 350 мл, в безводном диметилформамиде, в количестве 0.75 мл Колба с полученной таким образом смесью плотно закрывалась и нагревалась в течение 5.5 ч при температуре 80°C и при перемешивании. Полученная таким образом смесь выливалась в воду, в количестве 50 мл и далее эта смесь фильтровалась через кизельгур. Фильтровальная лепешка промывалась водой, в количестве 150 мл и далее экстрагировалась с дихлорметаном, в количестве 75 мл. Полученный экстракт сушился с помощью сульфата магния и подвергался концентрированию с получением концентрированию с получением в результате пены желтого цвета, которая подвергалась очистке на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, при среднем давлении (те 125 г "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400). В результате элюирования смесью, состоящей из гексана и этил-ацетата, в соотношении 1:1, было получено соединение, указанное в заголовке, в виде пены белого цвета и количестве 206 мг  $[\alpha]_D^{22} + 99^\circ$  (с 0.55,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244.4 нанометра ( $\epsilon$  28.710),  $\nu_{\text{maks}}$ ( $\text{CHBr}_3$ ) 3530 (ОН), 3455 (NH), 1720 (сложный эфир), 1720+1510 (карбамат) и 993  $\text{cm}^{-1}$  (C=O),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включает 1.78 (синглет, 3H), 2.86 (дублет, 5 герц, 3H), 3.29 (дублет 14 герц, 1H), 3.83 м (синглет, 3H), 4.80 (квинтет, 5 герц, 1H) и 5.50 (мультиплет, 2H).

Пример 12. 2(E)-метоксиимино Фактор А, 5-метилкарбонат.

К раствору 23(E)-метоксиимино Фактор А, в количестве 150 мл в дихлорметане, в количестве 15 мл, и пиридине (0.3 мл) при перемешивании при температуре 0°C производилось добавление метилхлорформата (0.7 мл, 1.0 М раствора в дихлорметане). Полученная таким образом реакционная смесь подвергалась перемешиванию при температуре 0-3°C в течение 20 мин, а затем добавлялась к дихлорметану, в количестве 70 мл и промывалась двухнормальной хлористоводородной кислотой, в количестве 50 мл и водой в количестве 50 мл. Органическая фаза сушилась сульфатом магния, и растворитель удалялся с образованием пены, которая подвергалась очистке путем хроматографирования, при среднем давлении, на колонке, заполненной двуокисью кремния (40 г "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400). В результате элюирования смеси, состоящей из дихлорметана и этилацетата, в соотношении 30:1, было получено соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены, в количестве 127 мг  $[\alpha]_D^{21} + 145^\circ$  (C = 0.41,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\lambda_{\text{maks}}$  (Et OH) 244.4 нанометра ( $\epsilon$  3121),  $\delta$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3460+3540 (ОН), 1342 (карбонат), 1710 (сложный эфир), и 992  $\text{cm}^{-1}$  (C=O),  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) включает 1.82 (синглет, 3H), 3.29 (дублет, 14 Г, 1H), 3.82 (синглет, 3H), 3.83 (синглет, 3H), 5.2-5.4 (мультиплет, 3H), 5.56 (синглет, 1H).

Пример 13. 23(E)-метоксиимино Фактор D, 5-ацетат.

В соответствии с этим примером раствор, содержащий 23-кето Фактор D, 5-ацетат (в количестве 251 мг, полученный как указано в примере 119, патент Великобритании

№2176182), ацетат натрия, в количестве 350 мг, и гидрохлорид метоксимиона, в количестве 250 мг в метаноле, в количестве 40 мл, выдерживался при температуре 20°C в течение 24 ч и далее концентрировался до объема, равного примерно 10 мл, разбавлялся этилацетатом, в количестве 50 мл и затем тщательно промывался 0.5 н. хлористоводородной кислотой и водой. Высушенная органическая фаза выпаривалась с получением в результате пены желтого цвета, которая очищалась путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито № 230-400, 120 мл. В результате элюирования колонки гексаном было получено соединение, указанное в заголовке, в виде палево-желтой пены в количестве 144 мг.

$\lambda_{\text{max}}$ (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon$  26.400),  $\nu_{\text{max}}$ (CHBr<sub>3</sub>) см<sup>-1</sup> 3500 (OH), 1742 (OAc), 1710 (C=O),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) включал 5.54 (мультиплет, 2H), 4.92 (мультиплет, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.32 (мультиплет, 1H), 3.30 (дублет, 14, 1H), 2.17 (синглет, 3H), 1.91 (дублет, 14, 1H), 1.76 (синглет, 3H), 1.63 (синглет, 3H), 1.51 (синглет, 3H), 1.01 (триплет 7, 3H), 0.99 (дублет 6, 3H), 0.92 (дублет 6, 3H).

Пример 14. 23(E)-метоксиимино Фактор D.

В соответствии с этим примером раствор, содержащий продукт, указанный в примере 13, в количестве 140 мг и однонормальный раствор гидроокиси натрия, в количестве 0.6 мл, в метаноле (8 л) подвергался перемешиванию в ледяной бане в течение 1.5 ч. Полученный раствор разбавлялся этилацетатом и тщательно промывался однонормальной хлористоводородной кислотой и водой. Высушенная органическая фаза выпаривалась с получением в результате пены желтого цвета, которая очищалась путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400, (50 мл). В результате элюирования содержимого колонки смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 2:1 было получено соединение, указанное в заголовке, в виде пены беловатого цвета, в количестве 105 мг.  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 96^\circ$  (с 1.38, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{max}}$ (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon$  26.700),  $\nu_{\text{max}}$ (CHBr<sub>3</sub>) (см<sup>-1</sup>) 3550, 3500 (OH), 1710 (CO),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) включал 4.93 (мультиплет, 1H), 4.30 (триплет 6, 1H), 3.95 (дублет 6, 1H), 3.84 (синглет, 3H) 3.30 (дублет, 14, 1H), 3.27 (мультиплет, 1H), 1.88 (синглет, 3H), 1.64 (синглет, 3H), 1.52 (синглет, 3H), 1.01 (триплет 7, 3H), 1.00 (дублет 6, 3H), 0.92 (дублет 6, 3H).

Пример 15. 23(E)-метоксиимино Фактор В.

Раствор, содержащий 23-кето Фактор В (в количестве 1 г, полученный как указано в примере 19, Патентного описания Великобритании №2176182), ацетат натрия, в количестве 400 мг, и гидрохлорид метоксимиона, в количестве 400 г, подвергался перемешиванию при температуре 20°C в течение 20 ч и далее подвергался концентрированию до объема, примерно равного 10 мл, а затем разбавлялся этилацетатом и промывался водой. Органическая фаза тщательно промывалась 0.5 нормальной хлористоводородной кислотой и водой, и высушенная органическая фаза подвергалась выпариванию. Полученный полупродукт-сырец был подвергнут очистке путем хроматографирования на "Мерск Кизельгель 60", сито №230-400 (200 мл). В результате элюирования содержимого колонки смесью, состоящей из этилацетата и дихлорметана в соотношении 1:9 было получено соединение, указанное в заголовке, в виде пены белого цвета, в количестве 500 мг.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 128^\circ$  (с 1.09, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{max}}$  (Et OH) 244 нанометра ( $\epsilon$  30.100),  $\nu_{\text{max}}$  (CHBr<sub>3</sub>) (см<sup>-1</sup>) 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O),  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) включал 5.46 (квинтет 6, 1H), 4.03 (дублет, 5, 1H), 3.97 (дублет 5, 1H), 3.83 (синглет, 3H), 3.50 (синглет, 3H), 3.32 (мультиплет, 1H), 3.29 (дублет, 14, 1H), 1.82 (синглет, 3H), 1.68 (дублет 6, 3H), 1.00 (дублет 6, 3H), 0.92 (дублет 6, 3H).

Пример 16. 23(E)-метоксиимино Фактор С.

В соответствии с этим примером безводный ацетат натрия, в количестве 0.54 г и гидрохлорид метоксимиона, в количестве 0.58 добавлялись к раствору 23-кето Фактор С (в количестве 1.97 г, полученного в соответствии с примером 12 Патентного описания Великобритании №2176182), в метаноле, в количестве 300 мл, содержащем воду в

количестве 5 мл, и полученная таким образом смесь подвергалась перемешиванию в течение 30 мин при комнатной температуре. Этилацет, в количестве 30 мл и 0.5 М хлористоводородная кислота, в количестве 30 мл, добавлялись к полученной выше смеси образовавшийся водный слой повторно экстрагировался этилацетатом, в количестве 15 мл. Смешанные органические слои промывались по очереди 0.5 М хлористоводородной кислотой, 5 % насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и 10 % насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем подвергались концентрированию в вакууме с получением в результате пены желтого цвета. Этот продукт подвергался очистке путем хроматографирования на силикагеле "Мерск 9385", с первоначальной обработкой колонки дихлорметаном; а затем производилось элюирование с помощью дихлорметана, содержащего незначительное количество этилацетата (до 10 %), с получением соединения, указанного в заголовке, в количестве 1.0 г,  $[\alpha]^{21}_D + 64^\circ$  (с 1.0, CH<sub>3</sub>OH), <sup>1</sup>H ядерномагнитный резонанс (CDCl<sub>3</sub>) включал в себя следующие сигналы: 4.95 (мультиплет, 1H), 4.29 (триплет, 1H, 7 Гц), 3.96 (дублет, 1H, 7 Гц), 3.85 (синглет, 3H[=NOCH<sub>3</sub>]), 3.66 (дублет, 1H, 10 Гц), 1.51 (синглет, 3H), 1.42 (триплет, 1H, 12 Гц), инфракрасный спектр (CHBr<sub>3</sub>) 3620-3340 см<sup>-1</sup> (-OH), 1711 см<sup>-1</sup> (C=O).

Приводимые далее примеры относятся к композициям, приготовленным в соответствии с настоящим изобретением. Термин "Активный ингредиент", используемый далее относится к соединениям, являющимся предметом настоящего изобретения, и может представлять собой, например, соединение, указанное в примере 4.

Многоразовая доза для парентеральных инъекций.

Пример 1. Диапазон 0.1-6.0 мас. %/об.

	мас %/об
Активный ингредиент	2.0
Бензиловый спирт	1.0
Полисорбат 80	10
Формаль глицирина	50
Вода для инъекций	до 100.0

В соответствии с этим примером производилось растворение активного ингредиента в Полисорбате 80 и формале глицерола. Далее производилось добавление бензинового спирта и смесь доводилась до нужного объема путем добавления воды, пригодной для инъекций. Стерилизация продукта производится обычными методами, например, стерильной фильтрацией или путем нагревания в автоклаве с последующей упаковкой в стерильных условиях.

Пример 2. Диапазон 0.1-7.5 0.1-7.5 мас. %/об.

	мас %/об
Активный ингредиент	4.0
Бензиловый спирт	2.0
Триацетат глицирина	30.0
Пропиленгликоль	до 100.0

В соответствии с этим примером производилось растворение активного ингредиента в бензиловом спирте и триацетате глицирила. Далее производится добавление пропиленгликоля до нужного объема. Стерилизация полученного продукта производится с помощью обычных фармацевтических методов, например, путем стерильной фильтрации, с последующей упаковкой в стерильных условиях.

Пример 3. Диапазон 0.1-7.5 мас. %/об.

	мас. %/об
Активный ингредиент	2.0
Этанол	36.0
Неионогенное поверхностно-активное вещество, такое как,	10.0

например, Synperonic PEL 44<sup>x</sup>

Пропиленгликоль до 1000

В соответствии с этим примером активный ингредиент растворяется в этаноле и поверхностно-активном веществе, и смесь доводится до требуемого объема путем добавления пропиленгликоля. Стерилизация полученного продукта осуществляется в соответствии с обычными фармацевтическими методами, например, путем стерильной фильтрации, с последующей упаковкой в стерильных условиях.

Пример 4. Диапазон 0.1-3.0 мас. %/об.

	мас %/об.
Активный ингредиент	2.0
Неионогенное поверхностно-активное вещество	2.0
Synperonic PE F68 <sup>x</sup>	
Бензиловый спирт	1.0
Miglyol 840 <sup>xx</sup>	16.0
Вода для инъекций	до 100.0

Примечание:

x - продукт, производимый фирмой I. C. I.

xx - продукт, производимый фирмой Dynamit Nobel.

В соответствии с этим примером производится растворение активного ингредиента в Miglyol 840. Производится растворение неионогенного поверхностно-активного вещества и бензинового спирта в большей части воды. Производится приготовление эмульсии путем добавления масляного раствора к водному раствору и одновременно осуществляется гомогенизация с помощью обычных методов. Объем смеси доводится до требуемого и осуществляется упаковка в стерильных условиях.

Аэрозоль для распыления мас. %/об.

Диапазон 0.01-2.0 мас. %/об.

Активный ингредиент	0.1
Трихлорэтан	29.9
Трихлорфторметан	35.0
Дихлордифторметан	35.0

В соответствии с этим примером производится смешение активного ингредиента с трихлорэтаном, и полученная смесь вводится в аэрозольный контейнер. Осуществляется продувка верхней части баллона газообразным пропеллентом и осуществляется обжатие клапанного узла в нужном положении. Осуществляется заполнение до требуемого веса жидким пропеллентом под давлением через клапан. Производится установка нажимной головки и крышки.

Таблетки.

Способ производства - влажное гранулирование

Активный ингредиент	250.0 мг
Стеарат магния	4.5 мг
Маисовый крахмал	22.5 мг
Гликолат крахмала натрия	9.0 мг
Сульфат лаурила натрия	4.5 мг

Микрокристаллическая целлюлоза для покрытия таблеток массой до 450 мг

В соответствии с этим примером производится добавление достаточного количества 10 % крахмальной пасты к активному ингредиенту с получением в результате требуемой влажной массы, пригодной для гранулирования. Производится получение гранул и их сушка с использованием сушилки с кипящим слоем или лотковой сушилки, а далее производится просеивание через сито, добавление оставшихся ингредиентов и таблетирование.

В случае необходимости таблетки могут быть покрыты пленкой с использованием

оксипропилметилцеллюлозы или другого аналогичного пленкообразующего материала, с использованием растворяющей системы на водной или безводной основе. Пластификатор или пригодный краситель могут быть введены в раствор, образующий пленочное покрытие.

Ветеринарные таблетки для лечения маленьких домашних животных.

Способ производства - безводное гранулирование.

Активный ингредиенту	50.0 мг
Стеарат магния	7.5 мг
Микрокристаллическая целлюлоза для покрытия таблеток весом около	до 75 мг.

В соответствии с этим примером производится смешение активного ингредиента со стеаратом магния и микрокристаллической целлюлозой. Далее производится уплотнение смеси и размельчение комков смеси путем пропускания через ротационный гранулятор с получением в результате свободнотекущих гранул и последующей переработкой этих гранул в таблетки. Таблетки могут быть покрыты пленкой при необходимости, как было указано выше.

Инъекции для ввода в молочную железу животных мг/доза.

Диапазон 0.05-1.0 г

Активный ингредиент	150 мг
Полисорбат 60	3.0 мас. %/масса
Белый пчелиный воск	6.0 мас. %/масса до 3 или 15 г
Арахисовое масло	91.0 мас./масса

В соответствии с этим примером производилось нагревание арахисового масла, белого пчелиного воска и Полисорбата 60 до температуры 160°C при перемешивании. Полученная таким образом смесь выдерживалась при температуре 160°C в течение 2-х ч и затем охлаждалась до комнатной температуры при перемешивании. Далее производилось добавление в стерильных условиях активного ингредиента и носителя и производилось диспергирование активного ингредиента с использованием высокоскоростного смесителя. Очистка производилась путем пропускания через коллоидную мельницу. Далее продукт вводился в стерильные шприцы из пластика.

Большие ветеринарные пилюли с медленным выделением активного компонента.

	мас. %/масса	Диапазон
Активный ингредиент		0.25-2 г
Коллоидная двуокись кремния	2.0	Необходимое кол-во до полного объема
Микрокристаллическая целлюлоза	до 100.0	

В соответствии с этим примером активный ингредиент смешивался с коллоидной двуокисью кремния и микрокристаллической целлюлозой путем использования пригодной аликвотной технологии смешивания с тем, чтобы обеспечить необходимое распределение активного ингредиента по всему объему выполнителя. Далее осуществляется ввод полученной композиции в фармацевтическое устройство, обеспечивающее медленное выделение активного ингредиента, которое обеспечивает 1) постоянное выделение активного ингредиента или 2) импульсное выделение активного ингредиента.

Ветеринарное средство для орального орошения

масс. %/об.	Диапазон
-------------	----------

Активный ингредиент	0.35	0.01-2.0 % вес/объемн.
Полисорбат 85	5.0	
Бензиловый спирт	3.0	
Пропилен гликоль	3.0	
Буферный фосфат	до велич. водородн. показ. = 6.0-6.5 ед. рН	
Вода	до 100 % полн. объема	

В соответствии с этим примером производилось растворение активного ингредиента в Полисорбате 85, бензиловом спирте и пропиленгликоле. Далее производилось добавление воды и, в случае необходимости, величина водородного показателя доводилась до 6.0-6.5 ед. рН путем добавления буферного фосфата и затем добавление воды до нужного объема. Полученная композиция загружалась в контейнер для орального применения для животных.

Ветеринарные пасты для орального применения

	мас. %/масса.	Диапазон
Активный ингредиент	4.0	1-20 мас. %/масса
Сахарин натрия	2.5	
Полисорбат 85	3.0	
Дистеарат алюминия	5.0	
Фракционированное кокосовое масло	до 100.0	

В соответствии с этим примером производилось диспергирование дистеарата алюминия во фракционированном кокосовом масле и Полисорбате 85 путем нагревания. Далее полученная смесь охлаждалась до комнатной температуры, и производилось диспергирование сахарина натрия в масляном носителе, а затем диспергирование активного ингредиента в полученной таким образом основе. Готовый материал расфасовывался в пластиковые шприцы. Гранулы, предназначенные для приема вместе с пищей, в ветеринарии

	мас. %/масса	Диапазон
Активные ингредиенты	2.5	0.05-5 мас. %/масса
Сульфат кальция полугидрат	до 100.0	

В соответствии с этим примером производилось смешение активного ингредиента с сульфатом кальция. Для получения гранул использовался процесс мокрого гранулирования. Сушка гранул осуществлялась с помощью сушилки в кипящем слое или с помощью лотковой сушилки. Полученные гранулы загружались в пригодный контейнер.

Ветеринарная композиция для полива

	мас. %/об.	Диапазон
Активный ингредиент	2.0	от 0.1 до 30 %
Диметилсульфоксид	10.0	
Метилизобутилкетон	30.0	
Пропиленгликоль (и пигмент)	до 100	

В соответствии с этим примером производилось растворение активного ингредиента в диметилсульфоксиде и метилизобутилкетоне. Далее производилось добавление пигмента и пропиленгликоля в количестве, необходимом до заданного объема. Полученная композиция разливалась по контейнерам, предназначенным для поливки.

Эмульгируемый концентрат

Активный ингредиент	50 г
Анионный эмульгатор (такой, как например,	40 г

фенил сульфонат CALX)

Неионогенный эмульгатор (такой как, например, 60 г  
Synperonic NP- 13<sup>x</sup>

Ароматический растворитель (такой, как  
например, Solvesso 100) до 1 л

Примечание: x - продукт, производимый фирмой ICI.

В соответствии с этим примером производилось смешение всех ингредиентов до тех пор, пока не произошло их полное растворение.

Гранулы

(а) Активный ингредиент 50 г

Экстракционная канифоль 40 г

Гранулы гипса (сито №20-60) в  
количестве до 1 кг (такие, как  
например, Agsorb 100 A).

(б) Активный ингредиент 50 г

(Synperonic NP-13x) 40 г

Гранулы гипса (сито №20-60) в количестве до 1 кг)

В соответствии с этим примером производилось растворение всех ингредиентов в летучем растворителе, таком как, например, метилен, хлорид, и далее гранулы подвергались галтованию в смесителе и затем сушились с целью удаления растворителя.

Пестицидная активность соединений, являющихся предметом настоящего изобретения, была определена с помощью проверки на различных насекомых и местах их обитания в соответствии со следующей общей методикой:

-продукт был использован в форме жидкого приготовления. Приготовления были получены путем растворения продукта в ацетоне. Растворы затем были подвергнуты разбавлению водой, содержащей 0.1 % или 0.01 % весовых увлажняющего агента до тех пор, пока жидкие приготовления не характеризовались заданной концентрацией продукта.

Методика испытаний, принятая в отношении большинства насекомых, включала в себя содержание определенного количества насекомых в среде, которая обычно представляет собой среду обитания или путем обработки среды полученным приготовлением (остаточный тест) или, в случае таких насекомых как *Tetranychys urticae*, *Myzus persicae* - *Nilaparvata lugens* и *Musca domestica* как насекомые, так и среда подверглись обработке приготовлением (контактный тест). В случае *Meloidae* раствор наносился на почву, в которую были высажены саженцы томатов, которые затем поразились червями, и определялось уменьшение количества наростов на корнях по сравнению с контрольными растениями.

Используя эти процедуры, соединение, характеризующее формулой I, в котором R<sup>1</sup> -представляет собой изопропил; R<sup>2</sup> - представляет собой метил и R<sup>3</sup> представляет собой водород, как было установлено, является эффективным при концентрациях, равных 100 частей весовых на миллион или менее.

Соединения формулы I характеризуются антибиотической активностью, т.е. например, противогельминтной (противоглистной) активностью, например против нематодов, и, в особенности, эти соединения характеризуются антиэндопаразитической и антиэктопаразитической активностью.

Эктопаразиты и эндопаразиты поражают людей и множество различных животных и, в особенности, они поражают сельскохозяйственных животных, таких как свиньи, овцы, крупный рогатый скот, а также дичь (т.е., например, кур и индюшек), лошадей, кроликов, птиц и домашних животных, таких как собаки, кошки, морские свинки, хомяки и т.д. Паразитическая инфекция в живых организмах приводит к анемии и потере веса, что является важной причиной экономических потерь во всем мире.

Примерами видов эндопаразитов, поражающих таких животных и / или людей, являются *Ancylostoma* - *Ascarida*, *Ascaris*, *Aspicularis* *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*,



Cuabertia, Cooperia, Cyathostomes, Dictyocaulus, Dirofilaria, Dracunculus, Enterobius, Gastrophilus, Haemonchus, Heterakis, Hyostrongylus, Loa, Metastrongylus, Necator, Nematodirus, Nematospiroides, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Parafilaria, Parascaris, Probstmayria, Strongylus, Strongyloids, Syphacia, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichonema, Trichostrongylus, Trichinella, Trichuris, Triodontophorus, Uncinaria and Wuchereria.

Примерами эктопаразитов, поражающих животных и/или людей, являются артроподные эктопаразиты, такие как жалящие, кусающие насекомые, мясные мухи, блохи, вши, кровососущие насекомые, клещи и другие двухкрылые насекомые.

Примерами таких эктопаразитов, поражающих животных и/или людей, являются Amblyomma, Anopheles, Boophilus, Chonoptes, Culliphora, Culex pipiens, Culex pipiens, Demodex, Dermatobia, Haematobia, Haematopinus, Haemophysalis, Hyalomma, Hypoderma, Ixodes, Linognathus, Lucilia, Melophagus, Oestres, Otobius, Otodectes, Psoroptes, Psoroptes, Rhipicephalus, Sarcoptes, Solenopotes, Stomoxys и Tabanus.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, как было установлено, являются эффективными как при использовании их "в пробирке", так и в живом организме против широкого спектра эндопаразитов. Антибиотическая активность соединений, являющихся предметом настоящего изобретения, может быть, например, продемонстрирована в форме их активности к свободнодвижущим нематодам, таким как *Caenorhabditis elegans* и *Nematospiroides aubius*. R<sup>2</sup> - представляет собой метальную группу и OR<sup>3</sup> представляет собой гидроксильную группу.

В особенности важным активным соединением, являющимся предметом настоящего изобретения, является соединение, характеризуемое формулой I, в котором R<sup>1</sup> представляет собой изопропилную группу, R<sup>2</sup> представляет собой метальную группу и OR<sup>3</sup> представляет собой гидроксильную группу.

Соединение, характеризуемое формулой I, в котором R<sup>1</sup> представляет собой изопропилгруппу, R представляет собой метальную группу и OR<sup>3</sup> представляет собой гидроксильную группу, представляет собой активное соединение против широкого диапазона эндопаразитов и эктопаразитов. Так, например, было установлено, что соединение, указанное выше, является активным при применении в живом организме против паразитических нематодов, таких как *Ascaris*, *Cooperia oncophora*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus viviparus*, *Dirofilaria immitis*, *Gastrophilus*, *Haemonchus contortus*, *Nematodinus battus*, *Nematodinus helvetianus*, *Nematodirus spathiger*, *Nematospiroides dubius*, *Nippostrongylus braziliensis*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca gutturosa*, *Ostertagia circumcincta*, *Ostertagia ostertagi*, *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum*, *Probstmayria*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus vulgaris*, *Toxocara canis*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus vitrinus*, *Triodontophorus* и *Uncinaria stenocephala*, а также против паразитических личинок, гусениц, чесоточных клещей, блох, вшей таких как *Amblyomma hebraeum*, *Anopheles stewarti*, *Boophilus microplus*, *Chorioptes ovis*, *Culex pipiens molestus*, *Damallenia bovis*, *Dermatobia*, *Hematopinus*, *Hypoderma*, *Linognathus vituli*, *Lucilia sericata*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus appendiculatus* и *Sarcoptes*.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть использованы в качестве инсектицидов, акарицидов и нематодов для уничтожения насекомых в сельском хозяйстве в лесном хозяйстве, на плантациях фруктовых деревьев, а также в общественных местах и на складах. Насекомые, живущие в почве или на сельскохозяйственных культурах, включая злаки (такие как, например: пшеница, ячмень, маис и рис.), хлопчатник, табак, овощи, также как, например: соя, фрукты, такие как, например: яблоки и цитрусовые, а также на клубневых растениях, таких как, например: сахарная свекла и картофель, могут быть с успехом уничтожены с помощью соединений, являющихся предметом настоящего изобретения. Характерными примерами таких насекомых являются различные виды фруктовых клещей и тлей, такие как *Aphis fabae*, *Aulacorthum circumflexum*, *Myzus persicae*, *Nephotettix cineticeps*, *Nilaparvata lugens*,

*Panonychus ulmi*, *Phorodon humuli*, *Phyllocoptruta oleivora*, *retranychus urticae*, а также насекомые вида *Trialeuroides*; нематоды, такие как представители вида *Aphelencoides*, *Globodera*, *Heterodera*, *Meloidogyne* и *Panagrellus lepidoptora* такие как *Heliothis*, *Plutella* и *Spodoptera* а также долгоносики, такие как *Anthonomus grandis* и *Sitophilus granarius*; мучные жуки такие как *Tribolium castaneum* мухи, также как *Musca domestica*; муравьи, термиты такие как *Pear Psylla*; *Thrips tabaci*; тараканы, такие как *Blatella germanica* и *Periplaneta americana*, а также москиты, такие как *Aedes aegypti*.

В особенности, как установили заявители настоящего изобретения, соединение, являющееся предметом настоящего изобретения и характеризуемое формулой I, в котором  $R^1$  представляет собой изопропильную группу,  $R^2$  представляет собой металлическую группу и  $OR^3$  представляет собой гидроксильную группу, является активным по отношению к *Tetranychus urticae*, находящихся на листе французских бобов, против *Myzus persicae*, находящихся на листьях китайской капусты, против *Heliothis virescens* находящихся на ростках риса, против *Nilaparvata lugens*, находящихся в пластиковых коробочках, в которые помещен раствор сахара и хлопчатобумажная пряжа, против *Blatella germanica* находящихся в пластиковых коробочках с кусочками пищи, против, *Spodoptera exigua*, находящихся на листьях хлопчатника, против *Meloidogyne incognita*.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть использованы в качестве фунгицидов, например, против штаммов вида *Candida sp.*, такие как *Candida albicans* и *Candida glabrata* и против дрожжевых грибов, таких как *Saccharomyces carisbergensis*.

В соответствии с настоящим изобретением заявители настоящего изобретения создали соединения, характеризуемые формулой I, как было указано выше, и которые могут быть использованы в качестве антибиотиков. В особенности эти соединения, могут быть использованы для лечения или обработки животных и людей, зараженных эндопаразитами, эктопаразитами и/или плесневыми инфекциями, а также могут быть использованы в сельском хозяйстве, лесном хозяйстве, для обработки плантаций в качестве пестицидов для уничтожения насекомых, а также в качестве акарицидов и нематоцидов. Эти соединения также могут быть использованы в общем случае в качестве пестицидов для уничтожения насекомых и в других случаях, например, в хранилищах, зданиях и других общественных местах или местах обитания насекомых. В общем случае эти соединения могут быть применены непосредственно для организма обитания этих паразитов (т.е. организма животного или человека, или растения, или овощей) или эти соединения могут быть применены по месту обитания, либо непосредственно на самих насекомых.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть приготовлены для применения любым удобным способом для последующего использования в ветеринарии или медицине, и таким образом настоящее изобретения относится также к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, являющееся предметом изобретения и которые пригодны для использования в ветеринарии и медицине. Такие композиции могут быть приготовлены для использования обычным образом с помощью одного или нескольких пригодных носителей или разбавителей. Композиции, являющиеся предметом настоящего изобретения, включают в себя такие формы, которые в особенности приготовления для парентерального ввода, включая ввод в молочную железу, а также композиции, предназначенные для орального, ректального, топического, внутриуминального, имплантированного, офтальмического применений, применения через нос или гемитоуринального применения.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть приготовлены для использования в ветеринарии или медицине путем инъекций и они могут быть приготовлены в форме единичных дозирок, в ампулах или в других емкостях, содержащих единичную дозу, или в контейнерах, содержащих многодозовую дозу, в случае необходимости и таким композициям могут быть добавлены консерванты.

Композиции, предназначенные для инъекций, могут быть приготовлены в форме суспензий, растворов или эмульсий в водном носителе, с помощью носителя, не содержащего воды, и они могут содержать агенты, способствующие образованию композиций, т.е. такие как суспендирующие, стабилизирующие, эмульгирующие, солюбилизующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может быть приготовлен в форме стерильного порошка для последующего внесения в пригодный носитель, такой как, например, стерильная, не содержащая пирогенов, вода, и это приготовление производится перед применением.

К масляным носителям относятся многоатомные спирты и их сложные эфиры, такие как сложные глицериновые эфиры, кислоты жирного ряда, растительные масла, такие, как, например арахисовое масло, масло семечек хлопчатника или фракционированное масло кокосового ореха, минеральные масла, такие как, например жидкий парафин, изопропил миристат и этилолеат, а также другие аналогичные соединения. Другие носители, содержащие материалы, такие как формаль глицерина, пропиленгликоль, гликоли полиэтилена, этанол или гликофуrol также могут быть использованы. Обычные неионогенные, катионные или анионные поверхностно-активные агенты могут быть использованы либо по одному, либо в сочетании друг с другом при приготовлении композиции.

Композиции, предназначенные для ветеринарного применения, могут быть также приготовлены в форме инъекций для ввода в молочную железу, как обеспечивающие медленное выделение активного компонента (предназначенные для длительного воздействия), так и на основе, быстро выделяющей активный компонент. Эти композиции могут представлять собой стерильные растворы или суспензии в водных или масляных носителях, которые при необходимости содержат сгущающий или суспендирующий агент, такой, как, например, мягкий или твердый парафин, пчелиный воск, 12-окси стеарин, гидрогенизированное касторовое масло, стеараты алюминия или глицерин моностеарат. Обычные неионогенные, катионные или анионные поверхностно-активные вещества могут быть использованы либо по одному, либо в сочетании друг с другом при приготовлении таких композиций.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть приготовлены для ветеринарного или медицинского назначения в форме, пригодной для орального применения, т.е. в виде растворов, сиропов, эмульсий или суспензий, либо в форме сухого порошка для последующего смешивания с водой или другим пригодным носителем перед применением, при необходимости, с добавлением окрашивающего или ароматизирующего агентов. Твердые композиции, такие как, например, таблетки, капсулы, лепешки, шарики, пасты, порошки, гранулы или предварительно смешанные готовые формы, могут также быть использованы. Твердые и жидкие композиции, предназначенные для орального применения, могут быть получены в соответствии с методами, хорошо известными специалистам в данной области. Такие композиции могут также содержать один или несколько фармацевтически пригодных носителей или наполнителей, которые могут находиться в твердой или жидкой форме. Примерами фармацевтически пригодных носителей, предназначенных для использования в твердых готовых формах, являются связывающие агенты, т.е. такие как, например, предварительно желатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или оксипропилметилцеллюлоза, наполнители, такие как, например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция, лубриканты, такие как, например, стеарат магния, тальк или двуокись кремния, дезинтегранты, такие как, например, картофельный крахмал или натрий гликолат крахмала, или увлажняющие агенты, такие как, например, сульфат лаурила натрия. Таблетки могут быть покрыты с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Примерами фармацевтически пригодных присадок для использования при приготовлении жидких готовых форм являются суспендирующие агенты, такие как

например, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры, эмульгирующие агенты, такие как например, лецитин или акация, безводные носители, такие как например, масло миндаля, масляные сложные эфиры или этиловый спирт и консерванты, такие как например, метил- или пропилпараоксибензоаты или сорбиновая кислота; также в такие готовые формы могут быть включены стабилизирующие и солюбилизирующие агенты.

Пасты, предназначенные для орального применения, могут быть приготовлены в соответствии с методами, хорошо известными специалистами в данной области.

Примерами приемлемых фармацевтически пригодных добавок, предназначенных для использования при применении пастообразных композиций, являются суспендирующие или гелеобразующие агенты, такие как, например, дистеарат алюминия или гидрогенизированное касторовое масло; диспергирующие агенты, такие как, например, полисорбаты, безводные носители, такие как например, арахисовое масло, масляные сложные эфиры гликоли или макроголи; стабилизирующие и солюбилизирующие агенты. Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть приготовлены в ветеринарных целях путем введения их в дневной пищевой рацион, как твердую, так и жидкую пищу, т.е. как часть дневной дозы корма или с питьевой водой.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут также быть введены орально для ветеринарных целей в форме жидкой дозы лекарства, такой как раствор, суспензия или дисперсия активного ингредиента вместе с фармацевтически пригодным носителем или наполнителем.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут, например, быть приготовлены в форме свечей, т.е. дозировок, содержащих обычные материалы, используемые при изготовлении свечей, предназначенных для ветеринарных или медицинских целей или в форме пессарий, т.е., например, содержащих материалы, используемые для изготовления обыкновенных пессарий.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть использованы для топического применения, в ветеринарных или медицинских целях в форме мазей, кремов, лосьонов, шампуней, порошков, аэрозолей, композиций для махания или капель, например, глазных капель или носовых капель. Мази или кремы могут быть, например, приготовлены с помощью водной или масляной основы с добавлением пригодных сгущающих и/или гелеобразующих агентов. Мази для глазного применения могут быть произведены по стерильной технологии с использованием стерильных компонентов. Композиции, предназначенные для применения путем полива поверхности, могут быть приготовлены для ветеринарных целей с использованием органических растворителей или в форме водной суспензии, и могут содержать агенты, которые ускоряют процесс адсорбции через кожу, и эти композиции также могут содержать агенты, которые обеспечивают солюбилизацию, стабилизацию или консервацию, или тем или иным способом улучшают характеристики хранения и/или простоты применения.

Лосьоны могут быть приготовлены на водной основе или масляной основе и, в общем случае, должны содержать один или несколько эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, сгущающих агентов или окрашивающих агентов.

Порошки могут быть приготовлены с помощью любого приготовленного пригодного порошкообразного основания. Капли могут быть получены с помощью водного или безводного основания и также содержать один или несколько диспергирующих агентов, стабилизирующих агентов или суспендирующих агентов. Они могут также содержать консервант.

Для применения путем ингаляции соединения, являющиеся предметом изобретения, могут быть использованы для ветеринарных или медицинских целей в

форме аэрозольного потока или в форме распыленного потока.

Общая дневная дозировка соединений, являющихся предметом изобретения и используемая как в ветеринарных, так и в медицинских целях, должна находиться в диапазоне от одного до 2000 мкг/кг живой массы предпочтительно в диапазоне от 5 до 800 мкг/кг живой массы, и эта доза может быть разделена на индивидуальные дозы, принимаемые например, от 1 до 4 раз в день. Необходимо подчеркнуть, что дозировка будет зависеть от возраста и состояния больного организма, подвергаемого лечению, способа ввода препарата и вида применяемой готовой формы. Дозировки для данного организма могут быть определены исходя из обычных соображений, например, путем сравнения активностей данного соединения и известного агента-антибиотика.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть использованы любым обычным способом при сельскохозяйственном или садовом применении, и таким образом настоящее изобретение включает в себя все те композиции, содержащие соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, которые пригодны для использования в сельском хозяйстве и при обработке садов, плантаций. Такие готовые формы включают в себя безводные или жидкие композиции, например dustы, основания, содержащие dustы или концентраты; порошки, включая растворимые или увлажняемые порошки, гранулы, включающие микрогранулы и диспергируемые гранулы; текучие композиции; эмульсии, такие как, например, разбавленные эмульсии или эмульгируемые концентраты; поливочные растворы, такие как, например, растворы для обработки корней и семян; растворы для поливки семян; масляные концентраты; растворы масел; инъекции, также как, например, инъекции для поливки стеблей; композиции для распыления, окуливания и обработки туманом.

В общем случае также приготовления будут включать в себя соединение, связанное с пригодным носителем или разбавителем. Такие носители могут представлять собой жидкие или твердые материалы, и предназначены для того, чтобы способствовать применению соединения либо путем диспергирования его там, где оно должно быть применено, либо путем создания приготовления, которое может быть получено пользователем и переработано в диспергированную композицию. Такие приготовления хорошо известны специалистам в данной области и могут быть получены с помощью обычных методов, таких как, например, смешение и/или измельчение активного ингредиента или ингредиентов вместе с носителем или разбавителем, таким, как например, твердый носитель, растворитель или поверхностно-активный агент.

Пригодными твердыми носителями для использования в готовых формах, таких, как например, dustы, гранулы или порошки, могут быть материалы, выбранные из группы, включающей в себя, например, природные минеральные наполнители, такие как диатомит, тальк, каолинит, монтмориллонит, профилит или аттапульгит. Высокодисперсная кремниевая кислота или высокодиспергированные абсорбентные полимеры могут в случае необходимости, быть добавлены в композицию. Гранулированные носители, обладающие адсорбционной способностью, которые могут быть использованы, могут представлять собой как пористые материалы, такие как например, пемза, размельченный кирпич, сепиолит или бентонит, или непористые материалы, такие как кальцит или песок. Пригодные предварительно гранулированные материалы, которые могут быть использованы и которые могут иметь органическую или неорганическую природу, представляют собой доломит и размельченные остатки растений.

Пригодными растворителями для использования в качестве носителей как разбавителей являются ароматические углеводороды, алифатические углеводороды, спирты и гликоли или их простые эфиры, сложные эфиры, кетоны, амиды кислот, сильные полярные основания, при необходимости эпоксидированные растительные масла и вода.

Обычные неионогенные, катионные или анионные поверхности - активные агенты,

такие как, например, этоксилированные алкильные фенолы и спирты, соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов алкил бензол сульфоновых кислот, лигносульфовых кислот или сульфосукциновых кислот или сульфонаты полимерных фенолов, которые обладают хорошими эмульгирующими, диспергирующими и/или увлажняющими свойствами, могут также быть использованы, либо в чистом виде, либо в сочетании, в указанных композициях.

Стабилизаторы, агенты, препятствующие слипанию; агенты, препятствующие пенообразованию; агенты-регуляторы вязкости, наполнителя и адгезивы, фотостабилизаторы, а также удобрения, пищевые стимуляторы и другие активные субстанции, могут быть, в случае необходимости, введены в композиции. Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть приготовлены в смеси с другими инсектицидами, акарацидами и нематоцидами.

В указанных приготовлениях концентрация активного материала в общем случае должна находиться в диапазоне от 0.01 до 99 % весовых и, более предпочтительно, в диапазоне от 0.01 до 40 % весовых.

Промышленные продукты в общем случае производятся в форме концентрированных композиций, которые должны быть разбавлены, при их применении, до, например, 0.001-0.0001 % весовых.

Количество применяемого соединения зависит от целого ряда факторов, которые должны быть учтены, и к ним относятся: вид насекомого и степень заражения. Однако, в общем случае, расход, равный в диапазоне от 10 г/га до 10 кг/га, является пригодным, предпочтительно применять в количестве от 10 г/га до 1 кг/га для уничтожения клещей и насекомых, и количестве от 50 г/га до 10 кг/га для уничтожения нематодов.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть введены или применены в сочетании с другими активными ингредиентами. В особенности соединения, являющиеся предметом изобретения, могут быть введены или применены в сочетании с другими известными противогельминтными препаратами. Путем объединения соединений, являющихся предметом настоящего изобретения, с другими противогельминтными препаратами может быть расширен спектр инфекционных заболеваний, вызванных паразитами, с которыми предоставляется возможность успешно бороться. Так, может быть реализована возможность борьбы против паразитических инфекций, по отношению к которым отдельные препараты оказываются неэффективными или обладают только частичной активностью.

Испытания соединений формулы I на биологическую активность.

Определялась эффективность действия соединений изобретения против инфекционного заражения мышей *Nematospiroides dubius*. В организм самок CR/H (весом 18-22 г) вводили 100 личинок *Nematospiroides dubius*, и обеспечивали возможность развития инфекции (обычно три недели). Затем в организм мышей вводили однократно орально путем соединения, отвечающее данному изобретению. Соединения вводились в пропиленгликоле. Затем мышей оставляли не менее, чем на три дня (обычно на пять дней), после чего мышей с полностью развившейся инфекцией умерщвляли и удаляли из них тонкую кишку. Вырезанную часть кишки рассекали ножницами с затупленными краями для экспонирования слизистой оболочки кишечника. Созревших гельминтов собирали посредством модифицированного устройства Берманна. Время миграции составляло 5 ч, и в процессе этого периода миграции гельминты находились при температуре 37°C. По прошествии пяти часов исследовали нейлоновую сетку, через которую мигрировали гельминты, с использованием увеличительного стекла 2X. Гельминты захватывались нейлоновой сеткой, и рассчитывалось число мигрирующих гельминтов, и получали общее число гельминтов, приходящих на каждую мышь, и сравнивали их с контрольными мышами.

Таким образом, при осуществлении такой обработки при использовании соединения, отвечающего данному изобретению, дозой 2 мг/кг, значительно снижалось

поражение гельминтами обработанных мышей. Так, например, соединения из примеров 2, 4, 6, 7, 8, 11, 12 и 15 каждое дают процент снижения среднего поражения гельминтами обработанных мышей по сравнению с контрольными мышами более чем 85 %.

### 23 Е-Метоксиамино Фактор А.

Оценка факторов А для борьбы с *Trichostrongylus colubriformis* у песчанок.

В данных исследованиях пятидневных самцов песчанок заражали инфицирующими личинками *I. columbriformis* (400-600) от овцы 0-го дня развития. На седьмой день личинок взвешивали и начиналась обработка. Лекарства вводили путем кормления через желудочный зонд на 7-день после обработки. Песчанки умерщвлялись на 11 день, и подсчитывали оставшихся гельминтов. Процент эффективности рассчитывали путем сравнения количества гельминтов в обработанных животных с количеством гельминтов в необработанных, подвергнутых заражению животных с использованием ниже следующей формулы. В данных исследованиях каждая обработка повторялась три раза.

$$\% \text{ эффективность} = \frac{\text{Среднее значение для контрольных жи} - \text{Среднее значение для обработанных жи}}{\text{Среднее значение для контрольных жи}}$$

В данных испытаниях лекарство растворяли в полиэтиленгликоле и диметилсили-фоксиде (PEG:ДМСО) (1:2 об/об) в количестве достаточном для обработки, чтобы в организм каждого животного и вводилось от 0.0313 до 0.1250 мг/кг лекарства. Данные испытания представлены в табл. 1.

### Инсектицидное действие.

Все указанные здесь концентрации относятся к концентрациям активного ингредиента. Испытательные растворы приготавливались путем растворения активного ингредиента в 45 %-ном растворе ацетона в воде в количестве 1000 частей/млн, а затем они разбавлялись водой по мере необходимости. *Cetranychus urticae* (р. стойкий штамм) Клещ паутиный 2-пятнистый.

Для исследования была отобрана фасоль лимская, с листвою развившейся до размера 7-7-8 см. Данные растения обрезали, высаживая одно растение на горшок. Небольшой кусочек отрезали от листа, взятого из основной колонки, и накладывали на каждый лист испытываемых растений. Это осуществлялось примерно за 2 ч до обработки с тем, чтобы клещи могли перемещаться к испытываемому растению и откладывать яйца. Размер отрезанного кусочка варьировали таким образом, чтобы получалось примерно 100 клещей на лист. В момент обработки кусочек листа, используемый для переноса клещей, удалялся. Зараженные клещами растения погружали в испытательный раствор на три секунды с перемешиванием и помещали под вытяжной колпак для сушки. Растения выдерживались в течение двух дней, после чего определяли умерщвленных взрослых особей, используя первый лист. Второй лист находился на растении еще пять дней, после чего определяли количество погибших яиц и вновь появившихся бабочек.

### *Empoasca abrupta*, взрослые особи, цикадка картофельная.

Листья фасоли лимской длиной 5 см погружали в испытательный раствор на 3 с с перемешиванием, и затем помещали под вытяжной колпак для сушки. Лист помещали в чашку Петри 100x10 мм, содержащую на дне увлажненную фильтровальную бумагу. В каждую чашку вводили примерно 10 взрослых особей цикадок, и обработка осуществлялась в течение 3 дней, после чего рассчитывали смертность насекомых. *Heliothis virescens*, листовертка-почкоед табачная, третьей возрастной стадии.

Семядоли хлопчатника погружали в испытательный раствор и затем высушивали под вытяжным колпаком. После сушки, каждый разрезали на четыре доли, и затем разрезы помещали каждый, в пластиковые медицинские чашки объемом 30 мл, содержащие кусочек смоченного зубного тампона длиной 5-7 мм. В каждую чашку помещали гусеницу третьей возрастной стадии, и чашку покрывали картонной крышкой. Обработка осуществлялась в течение трех дней, после чего рассчитывали смертность

насекомых, и определяли снижение степени повреждения (табл. 2)

Шкала оценки:

0 = отсутствие эффекта

1 = 10-25 % умерщвления

2 = 26-35 % умерщвления

3 = 36-45 % умерщвления

4 = 46-55 % умерщвления

5 = 56-66 % умерщвления

6 = 66-75 % умерщвления

7 = 76-85 % умерщвления

8 = 86-99 % умерщвления

9 = 100 % умерщвления

Соединения формулы I имеют низкую токсичность. Никакой неопределенной токсичности не наблюдается, и данные соединения являются нетоксичными при физиологически активных дозах.

Таблица 1

Соединение	Единичная вводимая орально доза, мг/кг	Эффективность	%
Фактор А	0.125	98	86*
	0.0625	88	72*
	0.313	68	30*
23 -метоксиимино Фактор А	0.125	100	100*
	0.625	93	96*
	0.0313	93	89*

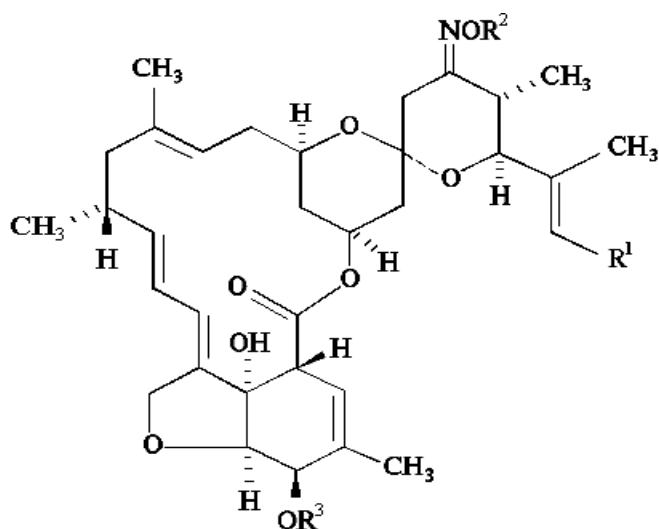
Таблица 2

Соединение	Насекомое								
	Клещ паутиный, ч/млн			Цикада, картофельная ч/млн			Листовертка-почкоед табачная, ч/млн		
Фактор А	10 9	1 9	0.1 3	100 5	10 0	1 -	1000 0	100 0	10 0
23 -метоксиимино Фактор А	9	9	9	9	8	0	9	9	9

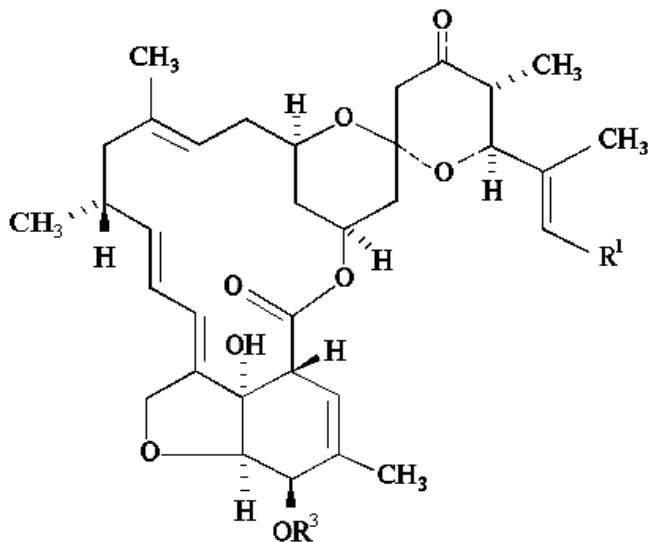
### Формула изобретения

1. Способ получения макролидных соединений общей формулы I

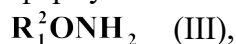




где  $R^1$  - метил, этил или изопропил;  $R^2$  - низший алкил и группа  $=OR^2$  находится в Е-конфигурации;  $OR^3$  - гидроксильная группа, отличающийся тем, что соединение формулы II



где  $R^1$  имеет вышеуказанные значения, а  $OR^3$  - гидроксильная группа или защищенная гидроксильная группа с соединением формулы III



где  $R_1^2$  - атом водорода или низший алкил, с последующим выделением целевого продукта формулы I, где  $R^2$  - низший алкил и  $OR^3$  - гидроксильная группа, или в случае, когда выделяют соединение формулы I, где  $OR^3$  - защищенная гидроксильная группа, снимают защитную группу и выделяют соединение формулы I, где  $OR^3$  - гидроксильная группа, или в случае необходимости соединение формулы I, где  $R_1^2$  - атом водорода и  $OR^3$  - защищенная гидроксильная группа, подвергают простой этерификации галогенидом формулы  $R^2Y$ , где  $Y$  - атом галогена, а  $R^2$  - низший алкил с последующим снятием защиты с гидроксильной группы.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

---

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03