

(19) **KG** (11) **148** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 493/22**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(10) 2015981

(21) 4355074/SU

(22) 28.01.1988

(31) 8510944

(32) 30.04.1985

(33) GB

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71) Глэксо Груп Лимитед, GB

(72) Джон Бэрри Вард, Хейзел Мэри Нобл, Нил Портер, Ричард Алан Флеттон, Дэвид Нобл, Дерек Рональд Сатерлэнд, Майкл Винсент Джон Ремсей, GB

(73) Америкэн Цианамид Компани, US

(56) 1. "Protective groups in Organic Synthesis" by Theodora W. Oreene, W key - Intersciencel, New York, 1981

2. "Protective groups in Organic chemistry" by. J.F.W. Me Omie Plenum Press. London, 1973

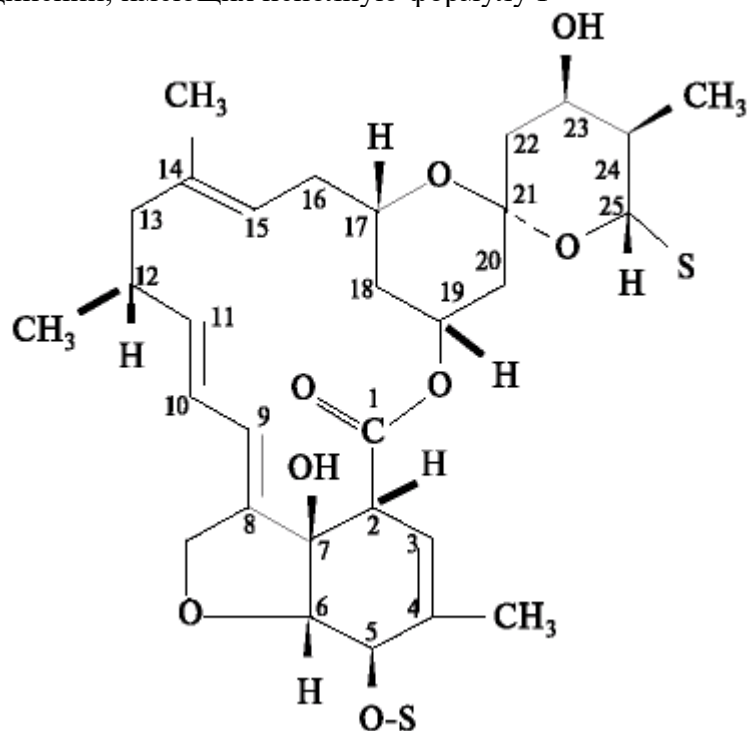
3. Патент ЮАР № 85/7049, кл. 5 C07D 493/22, 1985

(54) **Способ получения макроциклических соединений**

(57) Использование: в сельском хозяйстве в качестве нематодов для лечения животных и людей, пораженных эндопаразитарной и/или грибковой инфекцией, и в качестве пестицида. Сущность изобретения: продукт - макроциклические соединения ф-лы 1 приведенной в описании, где $R^1 = CH_3C_2H_5$ или изо- C_3H_7 , R^2 и $R^3 = H$, $OR^4 = OH$, OCH_3 , C_1-C_6 = алканоилоксигруппа, необязательно замещенная феноксигруппой или $-OCOOR^5$, где R^5 - C_1-C_5 - алкил. Реагент 1: соединение ф-лы I, где R^2 и R^3 вместе образуют L - группу, где L = R" $OCOSO$ -группа, где R"-(C_1-C_6) = алкил, фенил или фенил, $OR^4 = OH$. Реагент 2: олово-гидроалкил, как например трет. n-бутилоловогидрида. Условия реакции: в присутствии инициатора радикалов, как например, азобисизобутиронитрила, или под действием света, и полученное соединение формулы I, где $OR^4 = OCH_3$ или C_1-C_6 -алканоилоксигруппа, необязательно замещенная феноксигруппой, и в случае необходимости переводят его в соединение ф-лы I, где $OR^4 = OH$, которое в случае необходимости действием галоидангидрида кислоты переводят в соединение ф-лы I, где $OR^4 = OCOOR^5$ группа. Соединение ф-лы I в дозе 10 мг/кг уменьшает количество глистов на 80 %. 2 табл.

Изобретение относится к способу получения новых соединений антибиотика.

Известно получение антибиотиков S541, которые можно выделить из продуктов ферментации вида *Streptomyces*. Антибиотики S541 представляют собой группу родственных соединений, имеющих неполную формулу I

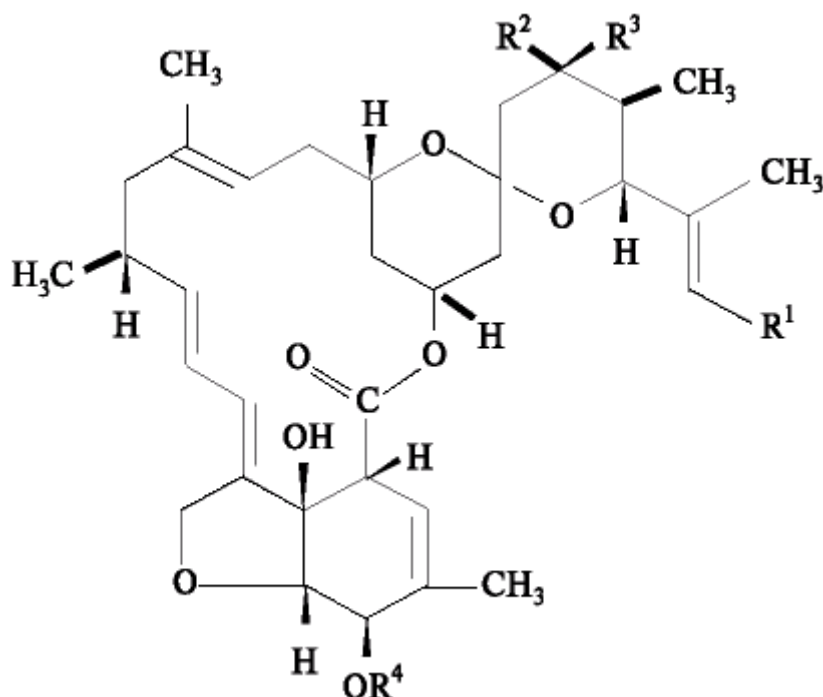


Итак, была выявлена дополнительная группа соединений, обладающих антибиотической активностью, которое можно получить посредством химической модификации антибиотиков S541 или путем выделения их из культуры микроорганизмов рода *Streptomyces*.

Новые соединения предлагаемого способа обладают антибиотической активностью и/или применяются как промежуточные продукты при получении других активных соединений и/или при выделении или очистке соединений антибиотиков S541.

Соединения данного изобретения представляют собой 23-деокси и 23-гидроксил или замещенные гидроксильные аналоги антибиотиков S541, которые имеют гидроксильную или замещенную гидроксильную группу в положении 5.

Таким образом, данным изобретением предлагается, в частности, соединения формулы II



где R^1 - метильная, этильная или изопропильная группа;

R^2 и R^3 - атом водорода;

OR^4 - гидроксильная группа, метокси алканоилоксигруппа, имеющая C_1 - C_6 -алкильный фрагмент, необязательно замещенный феноксигруппой или группу $OCOOR^5$, где R^5 - C_1 - C_6 -алкил.

Как указывалось ранее, соединения предлагаемого изобретения могут применяться в качестве антибиотиков и/или как промежуточные соединения для получения других активных соединений и/или при выделении и очистке соединений антибиотиков S541. В том случае, когда предлагаемые соединения приходится использовать как полупродукты, R^2 и/или $-OR^4$ могут быть защищенными гидроксильными группами. Ясно, что такая группа должна иметь минимальное количество дополнительных функциональных групп, чтобы избежать дополнительных реакционных цепей и должна быть такова, чтобы стало возможным избирательно восстанавливать из нее гидроксильную группу. Примеры защищенных гидроксильных групп известны и описаны.

Заявленные соединения обладают антибиотической активностью, например, антигельминтной активностью, например против нематодов, и в частности антиэндопаразитарной и антиэктопаразитарной активностью.

Эктопаразиты и эндопаразиты заражают людей и целый ряд животных, и особенно имеют широкое распространение среди сельскохозяйственных животных, таких как свиней, овец, крупного рогатого скота, коз и домашней птицы, лошадей и домашних животных, например собак и кошек. Паразитарная инфекция домашнего скота, приводящая к анемии, недостаточности питания и потери веса, является основной причиной экономических потерь во всем мире.

К представителям эндопаразитов, заражающих указанных животных и/или людей относятся *Ancylostoma*, *Ascarida*, *Ascaris*, *Aspicularis*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Dictyocaulus*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Heterahis*, *Loa*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nematospiroides* (*Heligomoroides*), *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchaceroa*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Syphacia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Irichonema*, *Irichostrongylus*, *Irichinella*, *Irichuris*, *Uncinaria* и *Wucharecia*.

Примерами эктопаразитов, заражающих животных и/или людей, являются членистоногие эктопаразиты, например жалящие насекомые, падальная муха, блохи, вши, клещи, сосущие насекомые, искодовые клещи и другие двукрылые насекомые-вредители.

К примерам такого рода эктопаразитов, заражающих животных и/или людей, относятся *Amblyomma*, *Boophilus*, *Choriotptes*, *Culliphore*, *Demodex*, *Demallenia*, *Dermatobia*, *Gastrophilus*, *Haematobia*, *Naematopinus*, *Naemophysalis*, *Hyalomma*, *Hyperdenna*, *Ixodes*, *Linognathus*, *Lucilia*, *Melophagus*, *Oestrus*, *Otobius*, *Otodectes*, *Psoroptes*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Sarcoptes*, *Stomoxys* и *Tabanus*.

Обнаружено, что предлагаемые соединения эффективно действуют как *in vitro*, так и *in vivo* против широкого ряда эндопаразитов и эктопаразитов. В частности, обнаружено, что соединения настоящего изобретения активно действуют против нематодов, таких как *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubiformis*, *Dictyocaulus viviparus*, *Cooperia oncophora*, *Ostertagia ostertagi*, *Nematospitoides dubius* и *Nippostrongylus braziliensis* и паразитарных клещей, как например *Sarcoptes* и *Psoroptes*.

Таким образом, предлагаемые соединения находят применение при лечении животных и людей с эндопаразитарной и/или эктопаразитарной инфекциями.

Виды паразитов меняются в соответствии с хозяином (животным) и доминирующим местонахождением инфекции. Следовательно, например, возбудители *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* и *Trichostrongylus colubiformis* обычно поражают овец и преимущественно локализуются в желудке и тонкой кишке, в то время как *Dictyocaulus viviparus*, *Cooperia oncophora* и *Ostertagia ostertagi* обычно поражают крупный рогатый скот и локализованы, главным образом в легких, кишечнике или желудке, соответственно.

Антибиотическая активность предлагаемых соединений может быть продемонстрирована, например, своей активностью *in vitro* против свободно живущих нематодов, например *Caenorhabditis elegans*.

Кроме того, заявленные соединения имеют применение в качестве противогрибковых веществ, например, против штаммов *Candida*, как например *Candida albicans* и *Candida glabrata* и против дрожжей, таких как *Saccharomyces cerevisiae*.

Соединения предлагаемого способа, кроме того, могут найти применение в борьбе с вредителями-насекомыми, клещами и нематодами в сельском хозяйстве, садоводстве, лесоводстве, здравоохранении и хранении продуктов. Ими можно успешно обрабатывать вредителей почвы и сельскохозяйственных культур, включая хлебные злаки, например пшеницу, ячмень, маис, рис; овощи: сою; фрукты: яблоки, виноград и цитрусовые, наряду с корнеплодами, например сахарную свеклу, картофель. Характерными примерами таких вредителей являются фруктовые клещи и тля, например *Aphis fabae*, *Nulacorthum circumflexum*, *Myzus persicae*, *Nephotettix cincticeps*, *Nilaparvata lugens*, *Panomyia ulmi*, *Phorodon humuli*, *Phylloxera oleivora*, *Tetranychus urticae* и представители рода *Trialeurodes*; нематоды, например, представители рода *Aphelenchoides*, *Globodera*, *Heterodeta*, *Meloidogyne* и *panagrellus*; чешуйчатые, например *Heliothis*, *Plutella* и *Spodoptera*; долгоносик - каландрина, например *Anthonomus grandis* и *Sitophilus granarius*; хрущаки мучные, например *Tribolium castaneum* мухи, например *Musca domestica*; муравьи Рихтера; моли - минеры узкокрылые; *Pearpsilla*; трипсы табачные; таракановые, например *Blattella germanica* и *periplaneta* москитные, например *Aedes aegypti*.

В соответствии с изобретением предложены соединения формулы II, которые могут быть использованы в качестве антибиотика. В частности, их можно использовать при лечении животных и людей, пораженных эндопаразитарной, энтопаразитарной и/или грибковой инфекциями, и в качестве пестицидов для борьбы с вредителями-насекомыми, клещами и нематодами в сельском хозяйстве, садоводстве, или лесном хозяйстве. Их можно применять, кроме того, обычно в качестве пестицидов в других обстоятельствах, например в хранилищах, зданиях или других общественных местах или местах локализации сельскохозяйственных вредителей. По существу предлагаемые соединения могут быть применены либо к хозяину (животному или человеку), либо к культурным растениям или другой растительности, либо к самим вредителям или месту их расположения.

Заявленные соединения могут быть изготовлены для приема в любой удобной форме при использовании в ветеринарии или практической медицине. Таким образом, изобретение содержит в пределах своего объема фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно заявленному способу, пригодное для применения в ветеринарии или терапии. Такие композиции могут быть представлены при использовании в традиционной форме с помощью одного или нескольких подходящих носителей или наполнителей. Предлагаемые композиции содержат составы в форме, особенно пригодной для парентерального (в том числе, введение внутрь молочной железы), орального, ректального, местного применения в виде имплантата, для применения при глазных, ушных или заболеваниях мочеполовой системы. Подходящими способами и агентами для приготовления состава соединений данного изобретения, пригодного для использования в ветеринарии или терапии, являются известные способы для соединений антибиотиков S541.

Заявленные соединения можно применять в комбинации с другими фармацевтически активными ингредиентами.

Суммарная суточная доза предлагаемых соединений, применяемая как в ветеринарии, так и в терапии, будет соответственно в интервале 1-2000 мг/кг веса тела, предпочтительно 50-1000 мг/кг, причем указанные дозировки можно принимать в дробных дозах, например 1-4 раза в день.

Заявленные соединения можно составлять в любой удобной форме, пригодной для земледелия или садоводства. Таким образом, изобретение включает в пределах своего объема составы, содержащие соединение, предназначенное для применения в земледелии или садоводстве. Такие рецептуры включают сухие или жидкие формы, например дусты, включая пылевидные субстраты или концентраты, порошки, в том числе растворимые или смачиваемые порошки, гранулы, включая микрогранулы и диспергируемые гранулы, таблетки, текучие вещества, эмульсии, например разбавленные эмульсии или эмульгируемые концентраты, пропиточные составы, например составы для пропитки корней и семян, протравливатели семян, семенные гранулы, масляные концентраты, масляные растворы, инъекции, например, инъекции в ствол, растворы для опрыскивания, дымы и туманы.

Подходящие способы и агенты для составления рецептуры предлагаемых соединений для применения в садоводстве или земледелии включают известные для антибиотиков S541.

При составлении рецептуры концентрация активного вещества обычно составляет 0.01-99 мас. % и более предпочтительно 0.01-40 мас. %.

Промышленные (товарные) продукты обычно приготовлены в виде концентрированных композиций, которые при использовании разбавляют до требуемой концентрации, например 0.001-0.0001 мас. %.

При использовании в ветеринарии или в садоводстве и земледелии, и в случае, когда предлагаемые соединения являются продуктами, образуемыми посредством ферментации, желательно использовать весь бродильный бульон в качестве источника активных соединений. Кроме того, может быть пригодным использованием обезвоженного бульона (содержащего мицелий) или мицелия, отделенного из бульона и пастеризованного, или более предпочтительно высушенного. При желании, указанный бульон или мицелий может быть изготовлен в композициях, как указывалось выше, включающих традиционные инертные носители, наполнители или разбавители.

Антибиотические соединения предлагаемого изобретения могут вводиться и применяться в комбинации с другими активными ингредиентами.

В частности, предлагаемые соединения антибиотика могут использоваться вместе с соединениями антибиотиков S541 или с другими антибиотическими соединениями данного изобретения. Это может возникнуть, например, в случае, когда неочищенные продукты брожения взаимодействуют согласно предлагаемому способу без

предшествующего или последующего отделения; указанное может быть предпочтительным, например, при использовании соединений в земледелии, где важно обеспечить (сохранить) низкую себестоимость продукции.

Активность против *Nematospirorides dubius*.

Была определена действенность соединений данного изобретения против *Mematospiroides dubius*, которыми инфицировали мышей. Самку мыши CR/H (18-22 г) заразили личинками 100 L 3 larvaed *N. dubius* и инфекции дали развиваться полностью (обычно 3 недели). Затем мышью обработали путем единоразового стоматического приема предлагаемого соединения в дозировке 3/4 титрованной дозы. Соединение вводили в пропиленгликоле. Затем мышью выдержали, по крайней мере, 3 дня (обычно 5 дней) для того, чтобы убить инфекцию в месте ее развития, и тонкую кишку удалили. Вырезанную часть кишки разрезали ножницами с тупыми концами для того, чтобы освободить от кишечной слизи. Зрелые глисты собрали посредством модифицированного аппарата Ваарманна. Время миграции составляло 5 ч и в течение этого периода мигрирующие глисты были при поддерживающей температуре 37°C. Спустя 5 ч нейлоновую сетку, через которую мигрировали глисты, проверили с помощью лупы, с увеличением в 2 раза. Глисты, собранные на сетке и мигрировавшие, подсчитали для получения общего количества глистов для каждой мыши и сравнили с контрольной группой.

Следуя этой методике, было найдено, что при дозе предлагаемых соединений 10 мг/кг общее количество глистов для обработанной мыши значительно уменьшилось. Например, соединение примера 3 привело к уменьшению глистов в процентном отношении обработанных мышей к контрольным более чем на 80 %.

Активность против многообразия экто- и эндопаразитов для различных видов животных.

Единственная доза (800 мг/кг) соединения примера 3 принятая внутривенно или введенная подкожно, полностью устраняла глисты у телят, зараженных глистом *Cooperia oncophora*. В течение 5-дневной обработки кроликов, зараженных личинками *Rhipicephalus appendiculolus* с помощью соединения примера 3 эти личинки уничтожались на 97 %.

Продукт примера 3 проявил абсолютную эффективность, когда его стоматически в дозе 200 мг/кг ввели лошадям, инфицированным *Parascaris*.

Продукт примера 3 был эффективен так же, как ивермектин, когда его вводили стоматически с дозой 200 мг/кг, против личинок и вызревших *Nematodirus bottus* и взрослых *Ostertgia circumcincta*, *Irichostrogylus axei*, *Haemonchus contortus*, *Nematodirus spathiger*, *Cooperia curticei* и *Trichostrongylus vitrinus*.

Продукт примера 3 был абсолютно эффективен когда его вводили в дозе 150 мг/кг, инфицированным *Toxocara*.

Соединение примера 3, введенное подкожно, проявило эффективность на более чем 98 % против *Oesophagostomum*, которым были заражены свиньи.

Оценка действия 23-дезоксифактора А (пример 3) на инсектицидную активность.

Все концентрации, которые здесь приведены, даны по отношению к активным ингредиентам. Опытные растворы были приготовлены путем растворения активного ингредиента в 35 %-ном растворе ацетона с водой в концентрации 1000 ч на миллион, затем разбавлены водой, если это необходимо.

Tetranychus urticae (Р, прямое сопротивление) 2-обозначенным паукообразным клещом.

Были отобраны саженцы бобовых растений, которые, развиваясь, достигли 7-8 см. Их срезали так, что в каждом горшке осталось по одному растению. От листочка, выбранного из всей группы растений, отрезали маленький кусочек и поместили на каждый листок испытуемого растения. Это сделали за два часа до обработки, чтобы позволить клещам передвигаться к испытываемым растениям и откладывать на них яйца. Размер срезанного кусочка изменяется, чтобы получить около 100 клещей на лист. Во

время обработки кусочек листа, используемого для переноса клещей, удаляется и выбрасывается. Небольшая доля зараженных растений погружается в опытный раствор на 3 с перемещением и выдерживается под колпачком для высушивания. Растения выдерживают в течение 2 дней, прежде чем делают оценку количества уничтоженных зрелых паразитов, используя для контроля первый листок. Второй листок выдерживают на растении другие 5 дней, прежде чем делают наблюдения за погибшими яйцами и/или вновь появившимися личинками насекомых.

Empoasca abrupta, зрелые блошки на листьях картофеля. Листочек бобового растения, лимфской фасоли длиной 5 см, окунули в опытный раствор на 3 с при перемешивании и поместили под колпачок, чтобы высушить. Листок поместили в чашку Петри 10 x 10 мм, содержащую на дне влажную фильтровальную бумагу. В каждую чашку поместили около 10 зрелых листовых блошек и провели обработку в течение 3 дней прежде, чем сделали подсчет погибших насекомых.

Heliothis virescens. Семядоли хлопка окунули в опытный раствор и высушили под колпачком. После сушки каждую из них разрезали на четвертинки и десять частей поместили отдельно в медицинские пластмассовые чашки объемом 30 мл, содержащие кусочки влажных зубо-врачебных тампонов длиной 5-7 мм. Одну третью часть гусениц внесли в каждую чашку и покрыли картонным колпаком. Обработку проводили в течение 3 дней, после этого подсчитали число погибших и уменьшение порций повреждений.

Шкала оценки

0 - нет эффекта

1 - 10-25 % погибших

2 - 26-35 % погибших

3 - 36-45 % погибших

4 - 46-55 % погибших

5 - 56-65 % погибших

6 - 66-75 % погибших

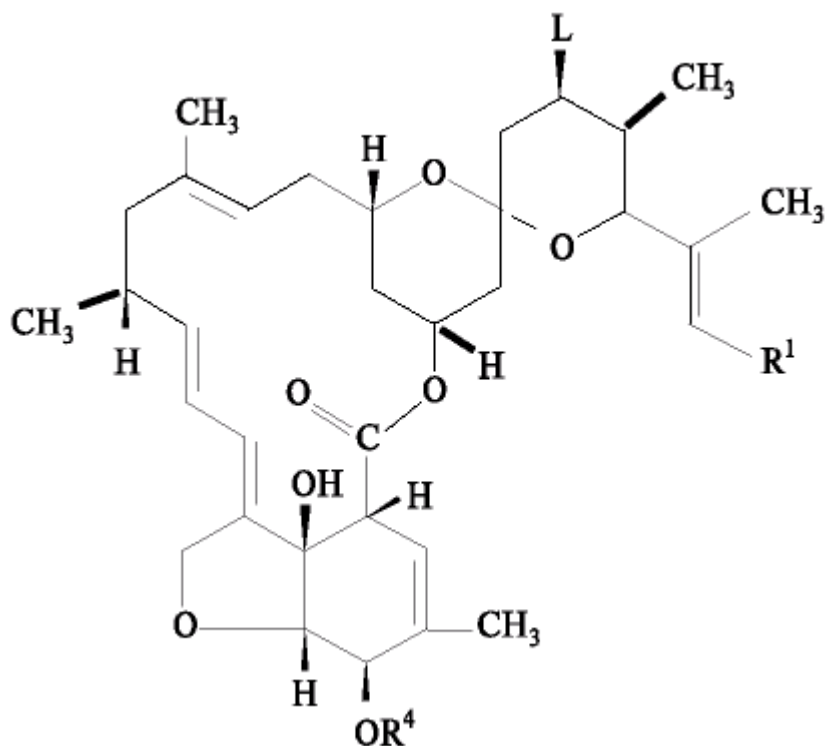
7 - 76-85 % погибших

8 - 86-99 % погибших

9 - 100 % погибших

Результаты сведены в табл. 1.

В соответствии с предлагаемым способом соединения формулы II может быть получено восстановлением соединения формулы IV



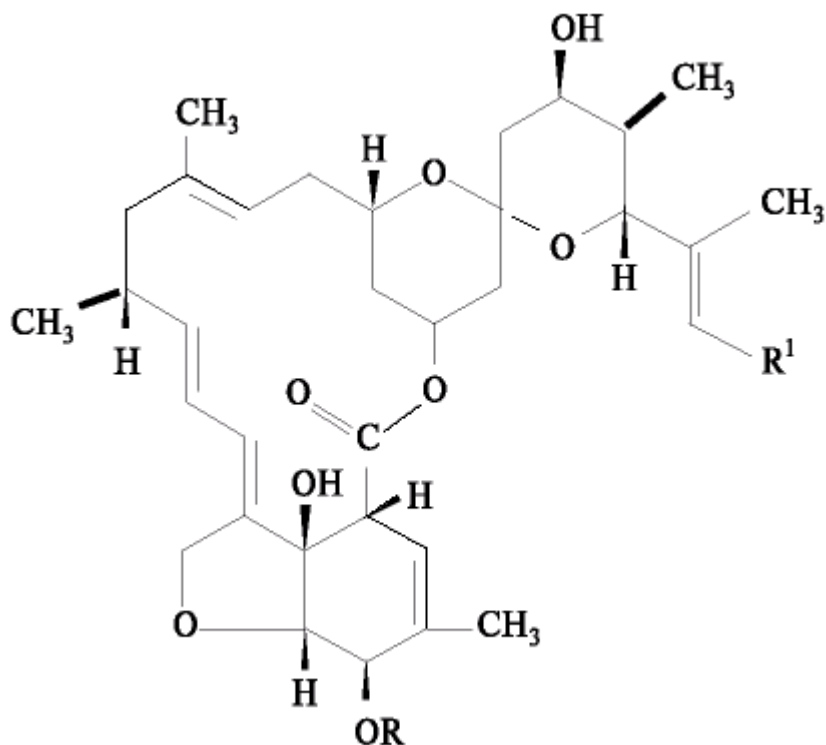
где R^1 и $-OR^4$ имеют указанные значения кроме OR^4 - гидроксигруппы; L - группа R'' OCSO, где R'' -(C_1 - C_6 -алкил)фенил или фенил, с помощью регенерирующего агента, такого как оловогидридалкил (например, три-н-бутилоловогидрида) в присутствии инициатора радикалов, например перекиси, азобисизобутиронитрила или под действием света.

Реакцию можно также проводить в соответствующем растворителе, который может быть выбран из группы кетона, например ацетона, простого эфира, например диоксана углеводорода, например трихлорбензола; или сложного эфира, например этилацетата. Можно также использовать комбинации указанных растворителей либо самих, либо с водой.

Указанную реакцию можно проводить при температуре 0-200°C, предпочтительно в интервале 20-130°C.

Предлагаемый способ представлен следующими препаратами и примерами. Все температуры приведены при 0°C.

Соединения обозначены со ссылкой на исток "Факторы", которые представляют собой перечисленные соединения формулы V



и сведены в табл.2.

Факторы А, В, С, D, E, F можно получить известным способом (см. патент ЮАР №85/7049).

Пример 1. 5-феноксиацетокси-23-(4-метилфенокситиокарбонилокси). Фактор А.

5-феноксиацетокси Фактор А (747 мг) в дихлорметане (10 мл) при 0°C в атмосфере азота обрабатывают пиридином (0.81 мл), а затем 4-метилфенилхлортиоформатом (0.75 г) в дихлорметане (2 мл). Полученный темный раствор тщательно перемешивают в течение 15 мин при температуре 0°C и затем в течение еще 22 ч без охлаждения. Полученную смесь выливают в холодную воду и соляной раствор (рассол) и экстрагируют простым эфиром. Соединившиеся слои простого эфира промывают водой и соляным раствором, высушивают и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке двуокиси кремния и препаративной жидкостной хроматографией с обратной фазой с получением данного соединения (430 мл), δ (CCl₃): 3.34 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.97 (д 10 1H), 4.72 (с, 2H), 5.4 (m, 1H), 5.59 (д 6, 1H), и 6.9 до 7.4 (m, 9H), м/з включает 728, 616, 576, 466, 464, 448, 354, 297, 247, 219 и 151.

Пример 2. 5-феноксиацетокси-23-деокси Фактор А.

Соединение примера 2 (350 г) и азобисизобутиронитрила (25 мл) в сухом толуоле (20 мл) в атмосфере азота при температуре 120°C обработано по каплям раствором три-н-бутилового гидроксида (0.5 мл) в сухом толуоле (10 мл), раствор нагревают с обратным, холодильником в течение 90 мин, охлаждают и выпаривают. Остаток хроматографируют через двуокись кремния, используя смесь дихлорметана с ацетоном (40:1) в качестве растворителя с выходом названного соединения (280 мг), δ (CDCl₃): 3.32 (m, 1H); 3.42 (д 10, 1H); 3.57 (m, 1H); 4.71 (с, 2H); 5.59 (д 6, 1H) и 6.8-7.4 (m, 5H), м/з содержит 730, 712, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 248, 221 и 151.

Пример 3. 23-деокси - Фактор А.

Соединение примера 2 (240 мг) введено в насыщенный раствор аммония в метаноле (10 мл) при температуре -5°C. Полученный раствор перемешивают при температуре 0-10°C в течение 2 ч перед его выпариванием до сухого состояния. Остаток хроматографируют через двуокись кремния, используя смесь дихлорметана с ацетоном (20:1) с получением данного соединения (180 мг), δ (CDCl₃): 3.27 (m, 1H); 3.42 (д 9, 1H); 3.54 (m, 1H); и 4.29 (mb 6, 1H); м/з содержит 596, 578, 560, 468, 450, 356, 314, 299, 249, 248, 221 и 151.

Пример 4. 23-деокси - Фактор А, 5-метилкарбонат (57 мг) $[\alpha]_D^{20} + 152^\circ$ (с 0.6, CDCl_3): $\lambda_{\text{макс}}$ (Et OH) 244.5 нм (ϵ 28200), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3530 и 3460 (ОН), 1740 (карбонат) и 1707 см^{-1} (сложный эфир), δ (CDCl_3) включает 5.55 (с, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.42 (д, 1H) и 0.69 (д, 1H), из 23-деокси-Фактора А (90 мг) и метилхлорформата (0.3 мл 1 М раствора в дихлорметане).

Пример 5. (1) 23-п-Толилокси-тиокарбонилокси Фактор В.

Фактор В (600 мг) растворили в сухом дихлорметане (5 мл), и к этому раствору добавили сухой пиридин (800 мг) и п-толилхлортионоформат (750 мг). Спустя 24 ч при температуре окружающей среды смесь вылили в эфир, и органический раствор довели до нейтральной среды. В колонку из силикагеля (50 г) загрузили тиокарбонат в дихлорметане, причем колонка работала в том же самом растворителе. Элюирование колонки смесью дихлорметан: эфир (95:5) позволяло выделить основной компонент, который далее очищался препаративно обратимой фазой НР С. Данное соединение было выделено в виде бесцветной пены (417 мг), $[\alpha]_D^{23} + 160^\circ$ (с 0.40, CDCl_3): $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 238 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 35.900), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3770 и 3530 (ОН), 1705 (эфир), δ (CDCl_3): 7.18 (д 9 Гц, 2H), 6.98 (д 9 Гц, 2H), 5.49 (кв. 6Hц, 1H), 4.02 (д 5 Гц, 1H), 3.58 (м. 1H), 3.31 (м, 1H), 3.49 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 1.81 (с, 3H), 1.68 (д. 6, 3H), 1.61 (с. 3H), 1.53 (с, 3H), 1.00 (д, 6 Гц, 3H), и 0.82 (д 7 Гц, 3H), $m/z = 748$ (M^+).

(2) 23+Деокси Фактор В.

Температура плавления $184-186^\circ$, $[\alpha]_D^{22} + 158^\circ$ (с 0.40, CHCl_3): $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 238.5(28.150) и 244.5 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 30.650), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3450(ОН) и 1705 см^{-1} (эфир), δ (CDCl_3) включая 4.01 (д 6 Гц, 1H), 3.95 (д 6 Гц, 1H), 3.49 (с. 3H), 3.29 (м, 1H), 1.80 (с, 3H), 1.64 (д. 6 Гц, 3H) 1.58 (с. 3H), 1.53 (с, 3H), 0.93 (д, 7 Гц, 3H), и 0.69 (д 6 Гц, 3H), $m/z = 582$ (M^+) из соединения 1 (350 мг) за исключением того, что остаток хроматографировали, используя дихлорметан, затем следовала смесь дихлорметана и эфира (95:5) до получения названного соединения в виде кристаллического твердого вещества при растирании с н-пентаном (по способу примера 2)

Пример 6. (1) 5-Ацетокси Фактор С.

К раствору Фактора С (338 мг) в сухом пиридине (0.5 мл) добавили уксусный ангидрид (71 мг). Спустя 20 ч, при комнатной температуре смесь вылили в дихлорметан, а раствор обработали до получения нейтрального материала. Полученный таким образом сырой материал очищали с помощью хроматографии над Merck К 60, с размером пороксида кремния 230-400 меш (28 г). Элюирование колонки раствором дихлорметана и эфира (9:1) привело к получению названного соединения (210 мг), которое было выделено в виде твердого кристаллического вещества с температурой плавления 135°C , $[\alpha]_D^{23} + 142^\circ$ (с 0.64, CDCl_3) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 244.5 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 31.250), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3490 (ОН), 1718 (эфир) и 1730 (ацетокси): δ (CDCl_3) включая 4.03 (д 6 Гц, 1H), 3.79 (д 10 Гц, 1H), 3.54 (д 10 Гц, 1H), 3.31 (м. 1H), 2.14 (с, 3H), 1.74 (с, 3H), 1.66 (д. 7 Гц, 3H), 1.60 (с. 3H), 1.52 (с, 3H), 0.98 (д, 6 Гц, 3H), и 0.78 (д 7 Гц, 4H), $m/z = 626$ (M^+).

(2) 5-Ацетокси, 23-п-толилокси-тиокарбонилокси Фактор С (430 мг), $[\alpha]_D^{23} + 133^\circ$ (с 0.48, CDCl_3) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 237.5 (36.900). 244 (36.900) 273 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 2.400), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3500 (ОН), 1732 (ацетат) и 1710 см^{-1} (эфир) δ (CDCl_3): 7.17 (д 8 Гц, 2H), 6.99 (д 8.0 Гц, 2H), 4.04 (д 6 Гц, 1H), 3.98 (д, 10 Гц, 1H), 3.57 (м. 1H), 3.31 (м. 1H), 2.34 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 1.74 (с, 3H), 1.66 (д. 6H Гц, 3H), 1.60 (с. 3H), 1.52 (с, 3H), 0.99 (д, 6 Гц, 3H), и 0.81 (д 7 Гц, 3H), $m/z = 776$ (M^+) из соединения 1 (500 мг) в виде бесцветной пены. (Способ по примеру 7)

(3) 5-Ацетокси, 23-деокси Фактор С (256 мг) с температурой плавления 230°C (с разложением) $[\alpha]_D^{23} + 147^\circ$ (с 0.32, CDCl_3) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 238.5(28.000), 244.5 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 30300), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3440 (ОН), 1730 (ацетокси) и 1710 см^{-1} (эфир) δ (CDCl_3): 4.05 (д 5 Гц, 1H), 3.57 (м. 1H), 3.33 (м, 1H), 2.15 (с, 3H), 1.75 (с, 3H), 1.64 (д. 6 Гц, 3H), 1.59 (с. 3H), 1.53 (с, 3H), 0.99 (д, 6 Гц, 3H), и 0.68 (д 5 Гц, 3H), $m/z = 610$ (M^+) из соединения 2 (385 мг) после кристаллизации из н-пентана (способ примера 23).

(4) 23-Деокси Фактор С (80 мг) $[\alpha]_D^{23} + 104^\circ$ (с 0.56, CDCl_3) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 244.5 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$

28050), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr₃) 3540, 3450 (ОН), 1702 см⁻¹ (эфир), δ (CDCl₃): 4.28 (м 6 Гц, 1Н), 3.95 (д, 6 Гц, 1Н), 3.57 (м, 1Н), 3.45 (д, 10 Гц, 1Н), 3.26 (м, 1Н), 1.87 (с, 3Н), 1.65 (д, 7 Гц, 3Н), 1.59 (с, 3Н), 1.53 (с, 3Н), 0.99 (д, 6 Гц, 3Н), и 0.69 (слабо разрешенный дуплет, 5 Гц, 3Н) m/z = 568 (M⁺) из соединений 3 (125 мг) в виде бесцветной пены.

Пример 7. Фактор А 5-ацетат и 24-п-толилтионокарбонат.

Раствор Фактора А 5-ацетат (4.000 г) в сухом дихлорметане (50 мл) и сухом пиридине (4.9 мл) в токе азота обработали п-толилхлортионоформатом (3.7 мл) по каплям в течение 10 мин. Полученный темный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 ч. Раствор разбавили дихлорметаном (200 мл), промыли последовательно 2 н. соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным рассолом (2 х 200 мл), затем высушили (сульфатом магния), а растворитель испарили и образовалась темно-зеленая пена. Ее вновь растворили в этилацетате (200 мл) и обработали активированным углем. После фильтрования и отпаривания растворителя получали бледно-зеленую пену, которую хроматографировали на диоксиде кремния (Merck Kieselgel 60, с размером частиц 0.040-0.063 мм, размером пор 230-400 меш при атмосферном давлении, с элюированием смесью гексан-этилацетат (2:1) до получения названного соединения в виде бледно-желтой пены (3.946 г) $\lambda_{\text{макс}}$ (в этаноле) 245 нм (ϵ 34200), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr₃) 3620 - 3340 (ОН), 1731 (ацетат), 1710 см⁻¹ (карбонил), δ (CDCl₃): 6.81 (д 6 Гц, 3Н), 2.16 (с, 3Н), 2.36 (с, 3Н), 3.34 (т, 1Н), 6.99 (д, 9 Гц, 2Н), 7.20 (д, 9 Гц, 2Н).

(2) 23-деокси-Фактор А 5-ацетат.

Раствор Фактора А 5-ацетат 23-п-толилтионокарбонат (10.194 г) в сухом толуоле (100 мл) нагрели до кипения с обратным холодильником в токе азота и обработали α -азобис-изобутиронитрилом (509 мг). По каплям добавили в раствор три-н-бутилтингидрида (10.25 мл) в сухом толуоле (60 мл) в течение 25 мин, сохраняя при этом кипячение с обратным холодильником. Смесью перемешивали еще 25 мин, затем охладили до комнатной температуры и растворитель испарили до получения желтого масла. Его растворили в ацетонитриле (600 мл) и промыли гексаном. Растворитель испарили до получения белой пены, которую хроматографировали на диоксиде кремния (Merck Kieselgel 60, с размером частиц 0.040-0.063 мм и диаметром пор 230-400 меш), элюировали смесью гексан-этилацетат (4:1) до получения названного соединения (2.442 г), $[\alpha]_D^{22} + 144^\circ$ (с 0.43 хлороформ) $\lambda_{\text{макс}}$ (в этаноле) 245.5 нм (ϵ 29650), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr₃) 3420 - 3340 (ОН), 1732 (ацетат), 1710 см⁻¹ (карбонил), δ (CDCl₃) включает 0.68 (д, 5 Гц, 3Н), 2.16 (с, 3Н), 3.32 (м, 1Н).

Пример 8. (1) 5-Ацетокси Фактор D (923 мг), $[\alpha]_D^{21} + 143^\circ$ (с 0.9, CHCl₃) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 239(28.700) и 245 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 31.000), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr₃) 3490 (ОН) 1730 и 1710 (эфир), δ (CDCl₃) 0.81 (д 7 Гц, 3Н), 0.99 (д 7 Гц, 3Н), 1.00 (м 7 Гц, 3Н), 1.53 (с, 3Н), 1.59 (с, 3Н), 1.75 (с, 3Н), 2.16 (с, 3Н), 3.32 (м, 1Н), 3.65 (м, 1Н), 4.04 (д, 6 Гц, 1Н), и 5.53 (м, 2Н), m/z = 640 (M⁺) из Фактора D (205 г) и уксусного ангидрида (0.47 мл).

(2) 23-п-толилокситиокарбинолокси Фактор D 5-Ацетат (610 мг) $[\alpha]_D^{21} + 132^\circ$ (с 0.4, CHCl₃) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 238.5 (34800) и 244.5 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 35400), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr₃) 359 3560 (ОН) 1730 см⁻¹ (эфир), δ 0 (CDCl₃) 0.81 (д 7 Гц, 3Н), 0.99 (д 7 Гц, 3Н), 1.00 (м 7Н, 3Н), 1.53 (с, 3Н), 1.61 (с, 3Н), 1.75 (с, 3Н), 2.15 (с, 3Н), 2.36 (с, 3Н), 3.33 (м, 1Н), 3.98 (д, 10 Гц, 1Н), 4.04 (д, 6 Гц, 1Н), 5.5-5.6 (м, 2Н), 6.98 (д, 9 Гц, 2Н), и 7.19 (д, 9 Гц, 2Н), m/z = 790 (M⁺). Из 5-ацетокси Фактор D (776 мг) и п-толилхлортионо-формата (0.75 мл) (способ см. пример 7).

(3) 5-Ацетокси, 23-деокси Фактор D (367 мг).

Часть этого образца перекристаллизовали из гексана до получения аналитически чистого вещества с помощью HPLC с температурой плавления 222-224°C $[\alpha]_D^{21} + 134^\circ$ (с 0.9, CHCl₃) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})}$ 245 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 32400), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr₃) 3550, 3460 (Н) 1735 и 1710 см⁻¹ (эфир), δ (CDCl₃) 0.69 (д 6 Гц, 3Н), 1.00 (д 6 Гц, 3Н), 1.00 (м, 7 Гц, 3Н), 1.53 (с, 3Н), 1.59 (с, 3Н), 1.76 (с, 3Н), 2.14 (с, 3Н), 3.31 (м, 1Н), 3.44 (д, 10 Гц, 1Н), 4.05 (д, 6 Гц, 1Н) и 5.5-5.6 (м, 2Н), m/z = 624 (M⁺). Из 5-Ацетокси, 23-п-толилокси-тиокарбонилокси Фактор D (582

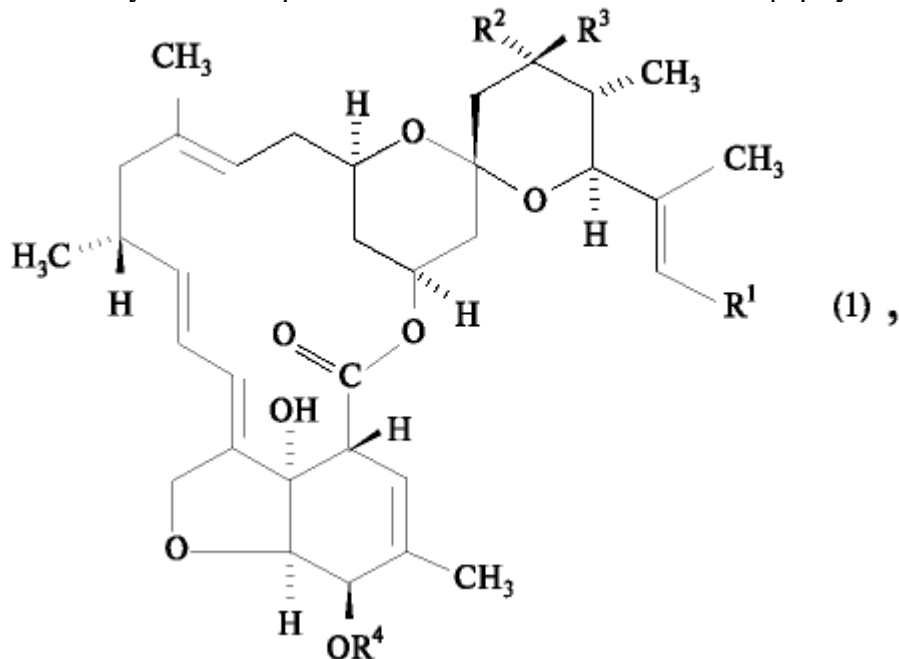
мг) (способ см. пример 7).

(4) 23-Деокси Фактор D (159 мг) $[\alpha]_D^{21} + 123^\circ$ (с 0.5, CHCl_3) $\lambda_{\text{макс}}^{(\text{EtOH})} 244.6 \text{ нм}$ ($\epsilon_{\text{макс}} 28300$), $\nu_{\text{макс}}$ (CHBr_3) 3550 и 3460 (ОН) и 1705 см^{-1} (эфир), δ (CDCl_3) 0.69 (д 6 Гц, 3H), 1.00 (д 6 Гц, 3H), 1.00 (6, 7 Гц, 3H), 1.53 (с. 3H), 1.59 (с. 3H), 1.87 (с. 3H), 3.26 (м, 1H), 3.44 (д, 10 Гц, 1H), 3.96 (д, 6 Гц, 1H), и 4.28 (м, 6 Гц, 1H), $m/z = 582 (M^+)$.

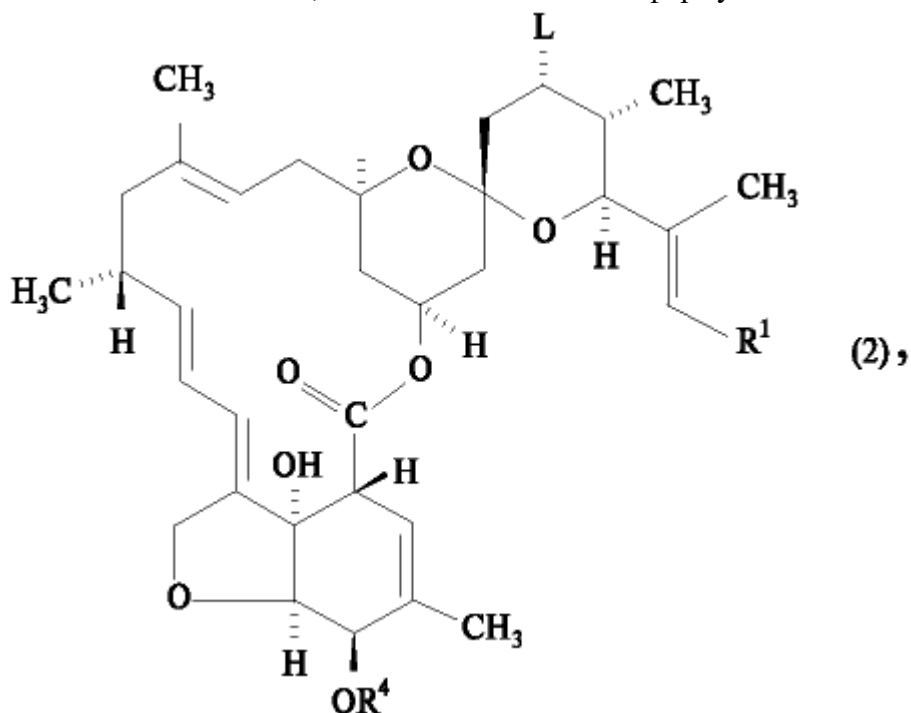
Из 5-ацетокси, 23-дигидро Фактор D (232 мг).

Формула изобретения

1. Способ получения макроциклических соединений общей формулы I



где: R^1 - метил, этил или изопропил; R^2 и R^3 - атомы водорода; OR^4 - гидроксигруппа, метоксигруппа, алканойлксигруппа, имеющая C_1-C_6 - алкильный фрагмент, необязательно замещенный феноксигруппой или группа $-OCOOR^5$, где: $R^5-C_1-C_5$ - алкил, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где; R^1 и OR^4 имеют вышеуказанные значения, кроме OR^4 -гидроксигруппа, $L-R''OCSO$ -группа, где: $R''-(C_1-C_6\text{-алкил})$ фенил или фенил, подвергают восстановлению

действием оловогидроалкила, например, три-н-бутилоловогидрида, в присутствии инициатора радикалов, например, азобисизобутиронитрила, или под действием света, и полученное соединение формулы I, где: OR^4 - метокси- или алканоилокси-группа, имеющая C_1-C_6 - алкильный фрагмент, необязательно замещенный феноксигруппой, в случае необходимости, переводят его в соединение формулы I, где: OR^4 - гидроксигруппа, которое, в случае необходимости, действием галоидангидрида кислоты переводят в соединение формулы I, где: $OR^4-OCOOR^5$ группа.

Таблица 1

Пример	Соединение	Насекомое								
		ч/млн			ч/млн			ч/млн		
		10	1	0.1	100	10	1	1000	100	10
А	Фактор А	9	9	3	5	0	-	0	0	0
Е 23-деокси	Фактор А	9	9	9	9	0	-	9	5	0

Таблица 2

Фактор	R	R ¹
A	-H	-CH(CH ₃) ₂
B	-CH ₃	-CH ₃
C	-H	-CH ₃
D	-H	CH ₂ CH ₃

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