

(19) **KG** (11) **149** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07B 493/22**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1731060

(21) 4613245/SU

(22) 13.01.1989

(31) 8613790

(32) 06.06.1986

(33) GB

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71) Глэксو Групп Лимитед, GB

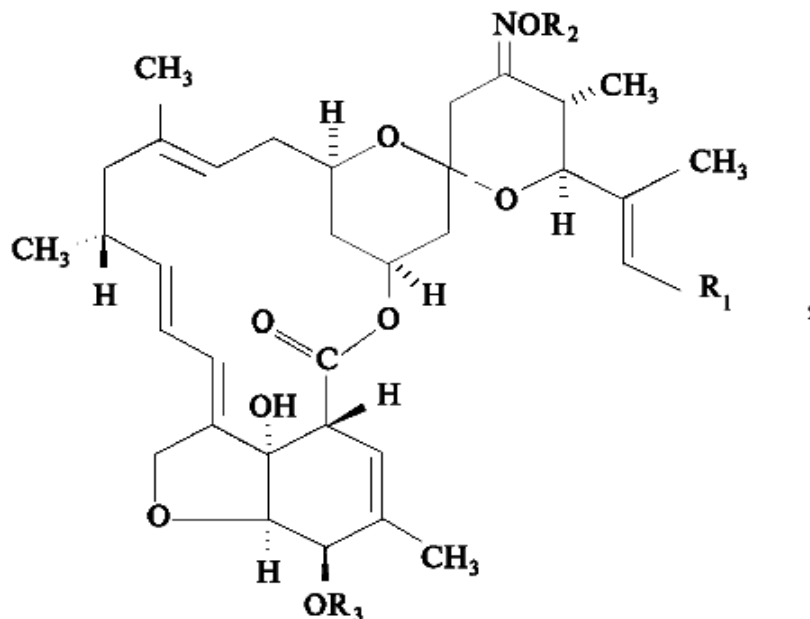
(72) Дерек Р. Сантерлэнд, Осви З. Перейра, Хейзел М. Побл, Майкл В. Дж. Рэмсей, Джон Б. Вард, Ричард А. Флеттон, Эдвард П. Тили, Нил Портер, Дэвид Нобл, GB

(73) Америкэн Цианамид Компани, US

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

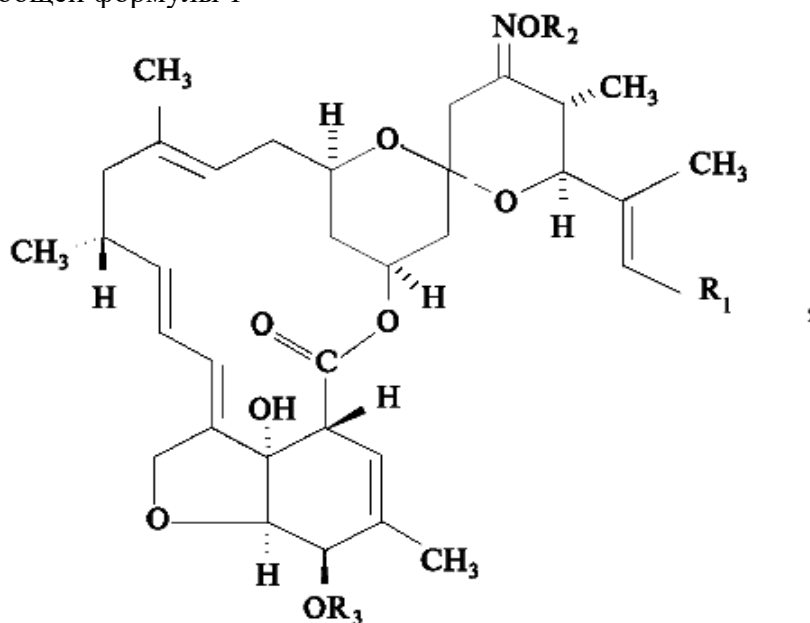
(54) **Способ получения макролидных соединений**

(57) Изобретение касается макролидных веществ, в частности получения соединений общей ф-лы



в которых R_1 - CH_3 , C_2H_5 или изо- C_3H_7 ; R_2 - низший алкил, причем группа NOR_2 находится в Е-конфигурации и (OR_3 -гидроксил, которые обладают антигельминтной и инсектицидной активностью. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ведут восстановлением соединения ф-лы 1, где вместо группы (OR_3 находится кетогруппа, с помощью агента, способного к стереоселективному восстановлению 5-кетогруппы - боргидрида щелочного металла или литийалкоксиалюминийгидрида, причем в первом случае процесс ведут в среде растворителя - алканола при (-30) - $(+80)^\circ\text{C}$, а во втором используют простой эфир и температуру (-78) - 0°C . Новые вещества малотоксичны и активны в отношении клеща паутинного, цикадки картофельной и листовой почкоедки табачной, а также в отношении гельминтных паразитов. 2 табл,

Изобретение относится к способу получения новых макролидных соединений-антибиотиков, общей формулы 1



где R_1 - метил, этил или изопропил;

R_2 - низший алкил;

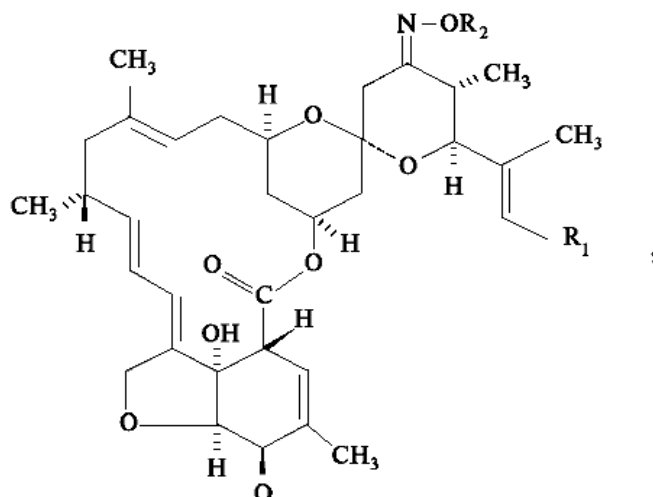
(OR_3 - представляет собой гидроксильную группу; и группа $=\text{NOR}_2$ находится в Е-конфигурации.

Известно получение производных макролидных соединений, используемых в качестве антибиотиков, например антибиотик S 541 (фактор А), который может быть выделен из продуктов ферментации новых *Streptomyces* Sp. или получен химическим путем.

Однако этот антибиотик обладает недостаточно высокой антигельминтной и инсектицидной активностью.

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

Эта цель достигается способом получения соединений формулы 1, заключающимся в восстановлении соединения формулы 2



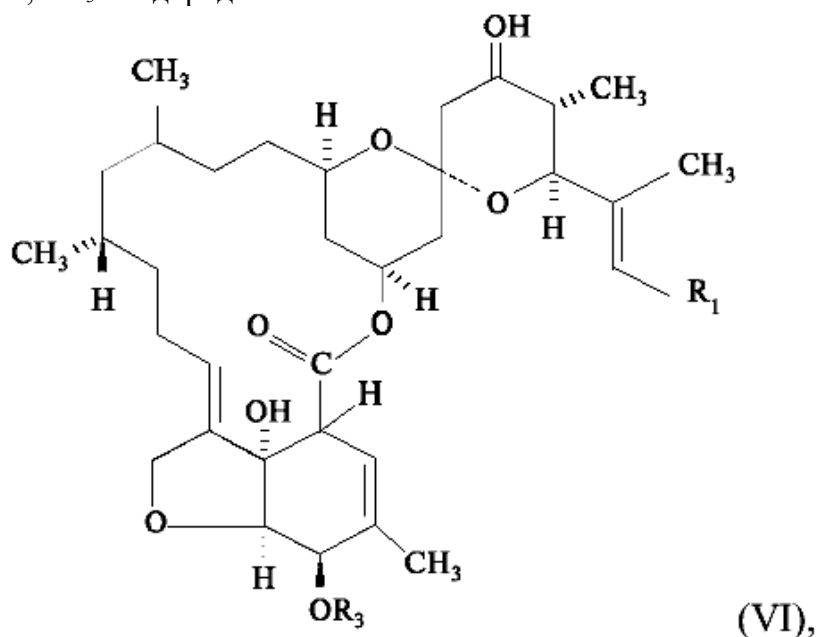
где R₁ и R₂ имеют указанные значения.

Реакция восстановления может быть осуществлена с помощью восстанавливающего агента, который способен к стереоселективному восстановлению 5-кетогруппы. К восстанавливающим агентам относятся такие боргидриды, как боргидриды щелочных металлов (например, боргидрид натрия) и литий-алкоксиалюминийгидриды, такие, как литий-трибутоксисалюминийгидрид.

Реакция, использующая боргидридный восстанавливающий, протекает в присутствии такого растворителя, как алканол, например изопропиловый или изобутиловый спирт, обычно при температуре в диапазоне от -30 до +80°C, например при 0°C. Реакция, включающая использование литий-алкоксиалюминий-гидрида, протекает в присутствии такого растворителя, как, например, простой эфир, например тетрагидрофуран или диоксан, и может быть проведена при температурах в диапазоне от -78 до 0°C.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами (температуры указаны в °C, а EtOH означает этанол).

В приводимых примерах соединения названы производными известных факторов, факторов A, B, C и D. Фактор A представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в которой R₁ - изопропил, а R₃ - водород; фактор B представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в которой R₁ - метил и R₃ - метил; фактор C представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в которой R₁ - метил и R₃ - водород; и фактор D представляет собой соединение, характеризуемое формулой (VI), в которой R₁ - этил, а R₃ - водород.



Пример 1. 23(E)-Метоксиимино Фактор А

(а) 5,23-дикето Фактор А.

Охлажденный льдом раствор, полученный из концентрированной серной кислоты (1.2 мл) и дихромата натрия (120 мг) в воде (2 мл), добавляли в течение 15 мин к охлажденному льдом раствору 5-кето Фактор А (200 мг) и сульфату кислого тетрабутиламмония (15 мг) в этилацетате (4 мл) при интенсивном перемешивании. Спустя час смесь разбавляли этилацетатом, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Высушенную органическую фазу выпаривали. Полученную смолу очищали путем хроматографирования на "Мер Кизельгель 60" 230-400 меш в количестве 100 мл. В результате элюирования с помощью 10 %-ного раствора этилацетата в дихлорметане было получено соединение, указанное в заголовке, в виде палево-желтой пены в количестве 86 мг; $\rho(\text{СДС13})$ включает 6.57 (мультиплет, 1H), 2.50 (синглет, 2H) и 1.89 (мультиплет, 3H).

(в) 5-кето, 23(E)-метоксиимино Фактор А.

В соответствии с этим примером 5,23-дикето Фактор А (475 мг), гидрохлорид метоксиламина (69 мг) и безводный ацетат натрия (175 мг) растворяли в метаноле. После 1.5-часового нахождения при комнатной температуре раствор выдерживали в течение 16 ч при -18°C , разбавляли этилацетатом и тщательно промывали однонормальной хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Высушенную органическую фазу подвергали выпариванию. Образовавшуюся пену желтого цвета подвергали хроматографированию использованием "Мер Кизельгель 60" 230-400 меш (120 мл). В результате элюирования колонки смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 4:1, получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтой пены в количестве 255 мг $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 80^{\circ}$; (с 1.20, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 241 нм (ϵ 27.500), ν_{max} (CHBr_3), 3530, 3460 (ОН), 1708 (C=O), 1676 (C=C-C=O), 986 (C-O), δ (CDCl_3) включает 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(E)-метоксиимино Фактор А.

(I) Боргидрид натрия (6.5 мг) добавляли к охлажденному льдом раствору 5-кето, 23(E)-метоксиимино Фактора А (83 мг) в изопропанол (20 мг). Полученную смесь желтого цвета подвергали перемешиванию в течение 35 мин в ледяной ванне, затем разбавляли этилацетатом и тщательно промывали однонормальной хлористоводородной кислотой, водой и рассолом. Высушенную органическую фазу далее выпаривали. Полученную смолу желтого цвета подвергали очистке путем хроматографирования через "Мер Кизельгель 60" 230-400 меш (60 мл). Элюирование содержимого колонки осуществляли смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 2:1, что позволило получить соединение, указанное в заголовке, в виде желтой пены в количестве 58 мг.

В результате кристаллизации из гексана получено соединение, указанное в заголовке, имеющее точку плавления 203°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 133^{\circ}$ (с 1, 12, CHCl_3), (EtOH) 244 нм ($\Sigma 26.200$), δ (CDCl_3) включает 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дуплет 15, 1H).

(II) Раствор 5-кето, 23(E)-метоксиимино Фактора А (50 мг) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) добавляли к охлажденному до -78°C раствору гидрида литийт-ристретбутоксид алюминия в количестве 261 мг в безводном тетрагидрофуране в количестве 3 мл. После 0.75 ч выдержки при -78°C полученный раствор разбавляли этилацетатом в количестве 30 мл и тщательно промывали 0.5 н. хлористоводородной кислотой и водой. Высушенную органическую фазу подвергали выпариванию, а полупродукт-сырец - очистке путем хроматографирования на "Мерк Кизельгель 60" 230-400 меш, 40 мл. Элюирование осуществляли 25 %-ным этилацетатом в гексане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде пены белого цвета $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 128^{\circ}$ (с 0.95, CHCl_3), δ (CHCl_3), включал 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дуплет 15, 1H).

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

(I) Добавляли трехмолярный раствор йодида метилмагния в простом эфире (0.16 мл) к перемешанному раствору продукта, полученного в примере № 3 (120 мг), в безводном гексаметилфосфорном триамиде (5 мл) в атмосфере азота. Далее добавляли йодметан в количестве (0.09 мл). Спустя час смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и тщательно промывали 2 н. хлористоводородной кислотой и водой. Высушенную органическую фазу выпаривали. Образовавшуюся смолу подвергали очистке хроматографированием на "Мерк Кизельгель 60" 230-400 меш (80 мл). В результате элюирования содержимого колонки получено соединение, указанное в заголовке. Для элюирования использовали смесь, состоящую из гексана и этилацетата в соотношении 2:1; продукт представлял собой белую пену; $[\alpha]_D^{21} +123^\circ$ (с 1.25, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 245 нм (Σ_{max} 30.300); (CDCl₃) 5.5-5.6 (м, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.29 (д, 15, H), 2.16 (с., 3H).

(II) 23(E)-оксиимино Фактор А, 5-ацетат (0.082 г) растворяли в простом диэтиловом эфире (10 мл), содержащем окись серебра (0.4 г) в свежеприготовленном растворе (водном) нитрата серебра и в 2 М растворе гидроокиси натрия. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего фильтровали. Растворитель выпаривали. В результате получили полупродукт-сырец в форме смолы желтого цвета. Остаток подвергали очистке путем препаративной тонкослойной хроматографии на "Мерк 5717" при элюировании смесью, состоящей из дихлорметана и ацетона в соотношении 25:1. Основную полосу экстрагировали ацетоном и упаривали. В результате получили соединение, указанное в заголовке (0.059 г). Спектр ядерно-магнитного резонанса соответствует указанному выше.

Пример 3. 23(E)-метоксиимино Фактор А, 5-метилкарбамат.

Метилизоцианат (0.13 мл), 125 мг триэтиламина (2 капли) добавляли к раствору 23(E)-метоксиимино Фактор А (350 мл) в безводном диметилформамиде (0.75 мл). Колбу с полученной смесью плотно закрыли и нагревали в течение 5.5 ч при 80°C, перемешивая. Полученную смесь вылили в воду (50 мл) и фильтровали через кизельгур. Осадок на фильтре промывали водой (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (75 мл). Полученный экстракт сушили с помощью сульфата магния и концентрировали. В результате получена пена желтого цвета, которую подвергли очистке на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, при среднем давлении (125 г, "Мерк Кизельгель 60", 230-400 меш). В результате элюирования смесью, состоящей из гексана и этил-ацетата в соотношении 1:1, получено соединение, указанное в заголовке, в виде пены белого цвета в количестве 206 мг $[\alpha]_D^{22} +99^\circ$ (с 0.55, CH_2Cl_2), λ_{max} (EtOH) 244.4 нм (Σ 28710), ν_{max} (CHBr₃), 3530 (ОН), 3455 (NH), 1720 (сложный эфир), 1720 + 1510 (карбамат) и 993 см⁻¹ (C-O), δ (CDCl₃) включает 1.78 (синглет, 3H), 2.86 (дуплет, 5 Гц, 3H), 3.29 (дуплет 14 Гц, 1H), 3.83 (синглет, 3H), 4.80 (квинтет, 5 Гц, 1H) и 5.50 (мультиплет, 2H).

Пример 4. 23(E)-метоксиимино Фактор А, 5-метилкарбонат.

К раствору 23(E)-метоксиимино Фактора А (150 мг) в дихлорметане (15 мл и пиридине (0.3 мл), перемешивая, при 0°C добавляли метилхлорформат (0.7 мл 1.0 М раствора в дихлорметане).

Полученную реакционную смесь перемешивали при 0-3°C в течение 20 мин, а затем добавляли к дихлорметану (70 мл) и промывали 2н. хлористоводородной кислотой (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу сушили сульфатом магния, растворитель удаляли. Образовавшуюся пену подвергали очистке путем хроматографирования при среднем давлении на колонке, заполненной двуокисью кремния (40 г, "Мерк Кизельгель 60", 230-400 меш). В результате элюирования смеси, состоящей из дихлорметана и этилацетата в соотношении 30:1, получено соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены в количестве 127 мг $[\alpha]_D^{21} +145^\circ$ (с 0.41, CH_2Cl_2), λ_{max} (EtOH), 244.4 нм (Σ 3121), δ (CHBr₃), 3460 + 3540 (ОН), 1342 (карбонат), 1710 (сложный эфир) и 992 (см⁻¹) (C-O), δ (CDCl₃) включает 1.82 (синглет, 3H), 3.29 (дуплет 14 Гц, 1H), 3.82 (синглет, 3H), 3.83 (синглет, 3H), 5.2-5.4 (мультиплет, 3H), 5.56 (синглет, 1H).

Полученные соединения характеризуются антибиотической, например противо-

гельминтной (противоглистной), активностью в отношении нематод, антиэндопаразитарной и антиэктопаразитарной активностью.

Экто- и эндопаразиты поражают людей и различных животных, в особенности сельскохозяйственных (свиньи, овцы, крупный рогатый скот, козы), а также домашнюю птицу (например, кур и индеек), лошадей, кроликов, домашних животных (собак, кошек), морских свинок, хомяков и т.д. Паразитическая инфекция в живых организмах приводит к анемии и потере веса, что является важной причиной экономических потерь во всем мире.

Примерами эндопаразитов, поражающих животных и/или людей, являются *Ancylostoma*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Aspicularis*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus*, *Diropilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Gastrophilus*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Hyostrongylus*, *Loa*, *Metastrongylus*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nematospiroides*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Oestertayia*, *Oxyuris*, *Poerahilaria*, *Parascaris*, *Probstmayria*, *Stromgylus*, *Strongyloides*, *Syphacia*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*.

Примерами эктопаразитов, поражающих животных и/или людей, являются артроподные эктопаразиты, (жалящие, кусающие насекомые, мясные мухи, блохи, вши, кровососущие насекомые, клещи и другие двукрылые насекомые: *Amblyomma*, *Anopheles*, *Boophilus*, *Chorioptes*, *Culex pipiens*, *Culliphore*, *Demodex*, *Demalinia*, *Dermatobia*, *Halmatobia*, *Haematopinus*, *Haemophysalis*, *Hyaloma*, *Hypoderma*, *Ixodes*, *Linognathus*, *Lisilia*, *Melophagus*, *Oestrus*, *Otobius*, *Otodectes*, *Psoreryates*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Sarcoptes*, *Solenopotes*, *Stomoxys* и *Tabanus*).

Найдено, что соединения по изобретению являются эффективными как *in vitro*, так и *in vivo* против широкого спектра эндо- и эктопаразитов. Антибиотическая активность соединений может быть продемонстрирована на свободноживущих нематодах, таких, как *Caenorhabditis elegans* и *Nematospiroides dibius*.

Соединение, характеризующееся формулой (1), в котором R₁ - изопропильная группа, R₂ - метальная группа и OR₃ - гидроксильная группа, активно действует против широкого диапазона эндо- и эктопаразитов, например, является активным в живом организме против паразитических нематод (*Ascaris*, *Cooperia curticei*, *Cooperia oncophora*, *Cyathostomes*, *Dictyoeculus viviparas*, *Dirofilaria immitis*, *Gastrophilus*, *Halmonchus contortus*, *Nematodirus battus*, *Nematodirus helvetianus*, *Nematodirus spathiger*, *Nematospiroides dubius*, *Nippostrongylus braziliensis*, *Oesophaosium*, *Onehoera gutturosa*, *Ostertagia circumcincta*, *Ostertagia ostertagi*, *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum*, *Probstmayria*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus vulgaris*, *Toxocara canis*, *Trichostrongylus axei*, *Trochostrongylus vitrinus*, *Triodontophorus* и *Uncinaria stenocephala*), а также против паразитических личинок, гусениц, членистоногих клещей, блох, вшей (*Amblyomma hebraeum*, *Anopheles stephensi*, *Boophilus diglossus*, *Boophilus microplus*, *Chorioptes ovis*, *Culex pipiens molestus*, *Damalinea bovis*, *Dennatobia*, *Hematopinus*, *Hypoderma*, *Linognathus vituli*, *Lucilia sericata*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus appendiculatus* и *Sarcoptes*).

Соединения по изобретению могут быть также использованы в качестве инсектицидов, акарицидов и нематоцидов для уничтожения насекомых в сельском и лесном хозяйстве, на плантациях фруктовых деревьев, а также в общественных местах и на складах. Уничтожаются насекомые, живущие в почве или на сельскохозяйственных культурах, включая злаки (например, пшеницу, ячмень, маис и рис), хлопчатник, табак, овощи, такие, как соя, фрукты, такие, как яблоки и цитрусовые, а также на клубневых растениях, таких, как сахарная свекла и картофель. Характерными примерами таких насекомых являются различные виды с фруктовых клещей и тлей (*Aphis fabae*, *Aulacorthum circumflexum*, *Myzus persicae*, *Nephotettix cincticeps*, *Nilparoutu lugens*, *Panonychus ulmi*, *Phorolon Rumuli*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Tetranychus urticae*), а также насекомые вида *Trialewroides*; нематоды, например представители вида *Aphelencoides*, *Globodera*, *Heterodera*, *Meloidogyne* и *Panagrellus lepidoptera*, такие, как *Heliothis*, *Plutella* и *Spodoptera*, а также долгоносики (*Anthonomus grandis* и *Sitophilus granarius*); мучные жуки (*Tribolium castaneum*), мухи (*Musca*

domestica), муравьи, термиты (*Pear psylla*, *Thrips tabaci*), тараканы (*Blatella germanica* и *Periplaneta americana*), а также москиты (*Aedes degypti*).

Соединение по изобретению, характеризующее формулой (1), в котором R_1 - изопропильная группа, R_2 - метальная группа и (OR_3) - гидроксильная группа, является активным по отношению к *Tetranychus urticae*, находящимся на листе французских бобов, против *Myzus persicae* на листьях китайской капусты, против *Heliothis virescens* на листьях хлопчатника, против *Nilaparvatu lugens* на ростках риса, против *Musca domestica* в пластиковых коробочках, в которые помещен раствор сахара и хлопчатобумажная пряжа, против *Blutella Gosmanica* в пластиковых коробочках с кусочками пищи, против *Spodoptera exiqua* на листьях хлопчатника и против *Meloidogyne incognita*.

Данные соединения могут быть использованы в качестве фунгицидов, например, против штаммов вида *Candida sp.* (*Candida albicans* и *Candida glabrata*), против дрожжевых грибов (*Saccharomyces carlsbergensis*).

Соединения, характеризующиеся формулой (1), могут быть использованы в качестве антибиотиков, в особенности для лечения или обработки животных и людей, зараженных эндо-, эктопаразитами и/или плесневыми инфекциями, в сельском и лесном хозяйстве - для обработки плантаций в качестве пестицидов для уничтожения насекомых, а также в качестве акарицидов и нематоцидов. В качестве пестицидов эти соединения могут быть использованы для уничтожения насекомых, например, в хранилищах, зданиях и других общественных местах, в местах обитания насекомых. Соединения могут быть применены непосредственно в организмах, где обитают эти паразиты (в организмах животного, человека, растения или овощей), по месту обитания или непосредственно на самих насекомых.

Соединения по изобретению могут быть использованы в ветеринарии или медицине в виде композиций, приготовленных с помощью одного или нескольких пригодных носителей или разбавителей для парентерального ввода, включая ввод в молочную железу, а также для орального, ректального, топического, внутрижелудочного (внутри рубца), имплантированного, офтальмического применения, через нос или генито-уринального введения.

Биологическая активность.

Определялась эффективность действия соединений по изобретению против инфекционного заражения мышей *Nematospitoides dulius*. В организм самок мышей CR/H (весом 18-22 г) вводили 100 личинок L^3 *Nematospitoides dubius* и обеспечивали возможность развития инфекции (обычно три недели). Затем в организм мышей однократно оральным путем вводили соединение по изобретению (в пропиленгликоле). Мышей оставляли не менее чем на три дня (обычно на пять дней), после чего животных 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. В процессе миграции гельминты находились при температуре 37°C. По прошествии пяти часов исследовали нейлоновую сетку, через которую мигрировали гельминты, с использованием увеличительного стекла 2X. Гельминтов захватывали нейлоновой сеткой, рассчитывали число мигрирующих гельминтов, получали общее число гельминтов, приходящихся на каждую мышь, и сравнивали их с контрольными мышами.

При такой обработке соединением, полученным по изобретению (2мг/кг), значительно снижалось поражение гельминтами обработанных мышей. Так, например, каждое из соединений примеров 3 и 4 дает процент снижения среднего поражения гельминтами обработанных мышей по сравнению с контрольными мышами более чем на 85 %.

23 Е-Метоксиамино Фактор А.

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

В данных исследованиях пятидневных самцов песчанок заражали инфициру-

ющими личинками *T.colubriformis* (400-600) от овцы 0-го дня развития. На седьмой день личинок взвешивали и начинали обработку. Лекарства вводили путем кормления через желудочный зонд на 7-й день после обработки. На 2-й день песчанок умерщвляли и подсчитывали оставшихся гельминтов. Процент эффективности рассчитывали путем сравнения количества гельминтов в обработанных животных с количеством гельминтов в необработанных животных, подвергнутых заражению, с использованием следующей формулы. В данных исследованиях каждую обработку повторяли три раза.

$$\% \text{ эффективности} = \frac{\text{Среднее значение для контрольных животных} - \text{Среднее значение для обработанных животных}}{\text{Среднее значение для контрольных животных}}$$

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

Таблица 1

Соединение	Единичная вводимая орально доза (мг/кг)	Процент эффективности	
Фактор А	0.125	98	86*
	0.0625	88	72*
	0.313	68	30*
23-метокси-имино Фактор А	0.125	100	100*
	0.625	93	96*
	0.0313	93	89*

*Повторение испытания.

Инсектицидное действие.

Все указанные концентрации относятся к концентрациям активного ингредиента. Испытательные растворы приготавливали путем растворения активного ингредиента в 35 %-ном растворе ацетона в воде (1000 ч./млн), а затем разбавляли их водой по мере необходимости.

Tetranychus urticae (Р. стойкий штамм) клещ паутинный 2-пятнистый.

Для исследования была отобрана фасоль лимская с листвой, развившейся до размера 7-8 см. Растение обрезали, высаживая одно растение на горшок. Отрезали небольшой кусочек от листа, взятого из основной колонии, и накладывали на каждый лист испытуемых растений примерно за 2 ч до обработки, с тем, чтобы клещи могли перемещаться к испытуемому растению и откладывать яйца. Размер отрезанного кусочка варьировали так, чтобы получалось примерно 100 клещей на лист. В момент обработки кусочек листа, используемый для переноса клещей, удаляли. Зараженные клещами растения погружали в испытательный раствор на 3 сек. с перемешиванием и помещали под вытяжной колпак для сушки. Растения выдерживали в течение 2 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/или вновь появившихся бабочек.

Empasca abrupta, взрослые особи, цикадка картофельная.

Листья фасоли лимской длиной 5 см погружали в испытательный раствор на 3 сек. с перемешиванием, а 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. Обработку осуществляли 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 каждую семядолю разрезали на четыре доли, каждый разрез помещали в пластмассовые медицинские чашки объемом 30 мл, содержащие кусочек смоченного зубного тампона длиной 5-7 мм. В каждую чашку помещали гусеницу третьей возрастной стадии и накрывали чашку картонной крышкой. Обработку осуществляли в течение трех дней, после чего рассчитывали смертность насекомых и определяли снижение степени повреждения (см. табл. 2)

Таблица 2

Соединение	Насекомое, ч./млн								
	Клещ паутинный			Цикадка картофельная			Листовертка-почкоед табачная		
Фактор А	10	1	0.1	100	10	1	1000	100	10
	9	9	3	5	0	-	0	0	0
23 -Метоксиимино Фактор А	9	9	9	9	8	0	9	9	9

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

Соединение формулы 1 относится к малотоксичным соединениям.

Формула изобретения

Способ получения макролидных соединений общей формулы

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