



(19) KG (11) 168 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ C07D 493/22;
A61K 31/335

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(21) 4027456/SU

(22) 29.04.1986

(31) 85 10942; 85 10943; 85 10944; 86 6103

(32) 30.04.85; 30.04.85; 12.03.86; 12.03.86

(33) GB

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

(71) Америкэн Цианамид Компани, US

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

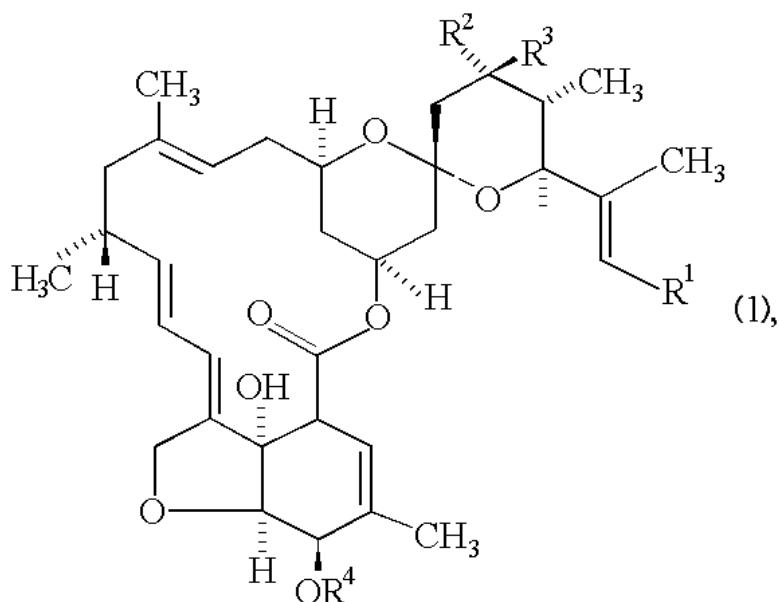
(73) Америкэн Цианамид Компани, US

(56) 1. Патент США №4423209, кл. 260-343, 2R, 1983

2. Патент США №3950360, кл. 536-7.1, 1976

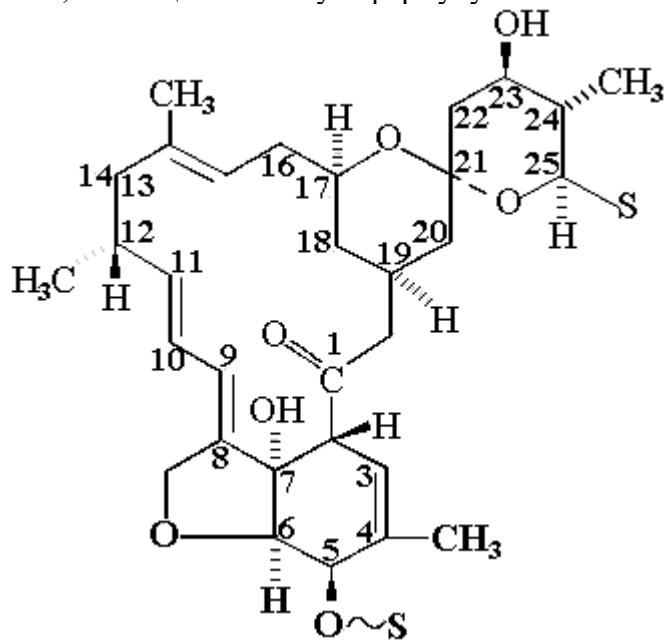
(54) Способ получения макролидных антибиотиков

(57) Использование: в медицине в качестве антибиотиков. Сущность изобретения: продукт: макролидные антибиотики ф-лы 1, где R¹ CH₃, C₂H₅ или изо-C₃H₇, R², R³ >C=O группа; OR⁴-OH-OCOR⁶, где R^{6a}-C₁-C₄ алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или OCO₂R^{6a}, где R^{6a}-C₁-C₄ алкил или бензил. Реагент I: соединение ф-лы 1, где R²=OH=OH; R³=H H; OR⁴ - защищенная гидроксильная группа. Реагент II: соединение окислитель такой, как бихромат пиридина или N, N'-диметилсульфоксид. Условия реакции: в присутствии активирующего средства, такого как оксалилхлорид, в среде органического растворителя при температуре от 70°C до 22°C с последующим удалением в случае необходимости щелочным гидролизом защищаемой OR⁴ группы, и выделением соединения ф-лы 1, где OR⁴-OH-OH группа, или действием ацилирующего агента переводят его в соединение ф-лы 1, где OR⁴-OCOR⁶ группа или OCO₂R⁶ группа. Суточная доза соединения 1 составляет 1 - 2000 мг/кг веса тела. Активность против сомнительных нематоспироидов у мышей в дозе 10 мг/кг (подкожно) составляет 50 - 82 %. 2 табл.



Изобретение относится к новым соединениям антибиотика и способам их получения.

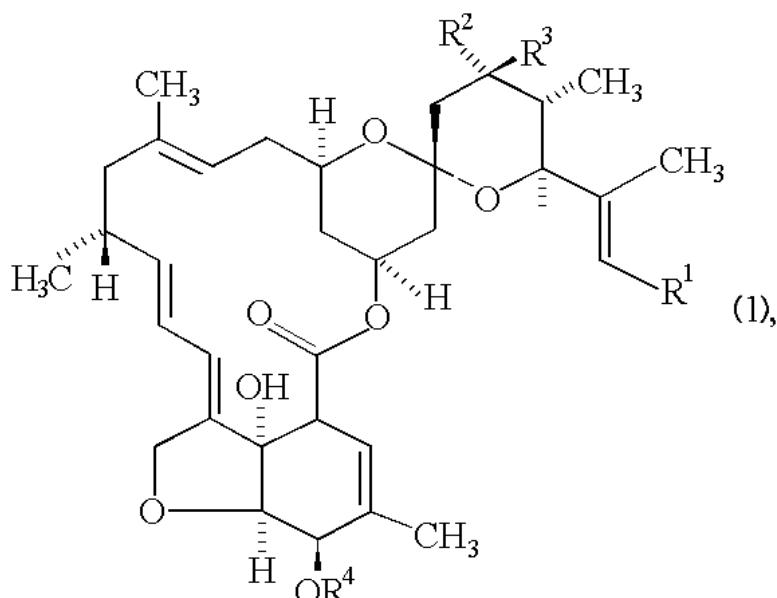
Известно получение антибиотиков S 541, которые можно выделить из продуктов ферментации вида *Streptomyces*. Антибиотики S 541 представляют собой группу родственных соединений, имеющих неполную формулу



Была выявлена дополнительная группа соединений, обладающих антибиотической активностью, которые можно получить посредством химической модификации антибиотиков S 541 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 S 541.

Соединения предлагаемого способа представляют собой 23-кетон, 23-деокси, 23-гидроксил или замещенные гидроксильные аналоги антибиотиков S 541, которые имеют гидроксильную или замещенную гидроксильную группу в положении 5.

Таким образом, предлагается способ получения соединений формулы 1



где R^1 - метил, этил или изопропил; R^2 и R^3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, представляют $\geq C=O$ группу; OR^4 - гидроксильная группа или $OCOR^6$ группа, где $R^6-C_1-C_4$ алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или OCP_2R^{6a} группа, где $R^{6a}-C_1-C_4$ алкил или бензил.

Как указывалось, соединения предлагаемого способа могут применяться в качестве антибиотиков и/или как промежуточные соединения для получения других активных соединений и/или при выделении и очистке соединений антибиотиков S 541. В том случае, когда предлагаемые соединения приходится использовать как полупродукты, R^2 и/или $-OR^4$ могут быть защищенными гидроксильными группами. 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 защитных гидроксильных групп известны.

Примеры R^2 и OR^4 защищенных гидроксильных групп включают феноксиацетокси, силилоксиацетокси, например триметилсилилоксиацетокси и трет-бутилдиметилсилилоксиацетокси, и силилокси, например триметилсилилокси и трет-бутилдиметилсилилокси. Предлагаемые соединения, содержащие такие группы, будут главным образом использоваться в качестве промежуточных соединений. Другие группы, например ацетокси, могут выступать как защищенные гидроксильные группы, но, кроме того, могут присутствовать в целевых активных соединениях.

Заявленные соединения обладают антибиотической активностью, например антigelминтной 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. Паразитатная 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*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Aspicularis*, *Brugia*, *Bunostomum Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Dictyocaulus*, *Pirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Loa*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nematospiroides*, *Heligomoroides*, *Nippostrongylis*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parascaris*, *Strongylis*, *Strongyloides*, *Syphacia*, *Toxascares*, *Toxocara*, *Trichonema*, *Trichostrongylis*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Uncinaria* и *Wuchereria*.

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 *Ambylomma*, *Boophilus*, *Chorioptes*, *Culliphore*, *Demodex*, *Demallenia*, *Dermatobia*, *Gastrophilus*, *Haematobia*, *Haematopinus*, *Haenophysalis*, *Hyalomma*, *Hyperdenna*, *Jxodes*, *Linognathus*, *Lucilia*, *Melophagus*, *Oestrus*, *Otobius*, *Otodectes*, *Psorergates*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Sarcoptes*, *Stomoxys*, *Tabanus*.

Обнаружено, что предлагаемые соединения эффективно действуют как *in vitro*, так и *in vivo* против широкого ряда эндопаразитов и эктопаразитов. В частности обнаружено, что предлагаемые соединения активно действуют против нематодов, таких как *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubiformis*, *Dictyocaulus viviparis*, *Cooperia oncophora*, *Ostertagia ostertagi*, *Nematospiroides dubius* и *Nippostrongylus brasiliensis*, и паразитарных клещей, как например *Sarcoptes* sp. и *Psoroptes* sp. 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 colubiformes* обычно поражают овец и преимущественно локализуются в желудке и тонкой кишке, в то время как *Dictyocaulus viviparis*, *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 находят применение в качестве противогрибковых веществ, например против штаммов *Candida*, таких как *Candida albicans* и *Candida glabrata*, и против дрожжей, таких как *Saccharomyces carisbergensis*.

Предлагаемые соединения, кроме того, могут применяться 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, maize, рис, овощи, например сою, фрукты, например яблоки, виноград и цитрусовые, а также корнеплоды, например сахарную свеклу и картофель. Характерными примерами таких вредителей являются фруктовые клещи и тля, например *Aphis fabae*, *Aulacorthum circumflexum*, *Myzus persicae*, *Nephrotettix cincticeps*, *Nilparvata lugens*, *Panonychus ulmi*, *Phorodon humuli*, *Phyllocoptuta oleivora*, *Tetranychus urticae* и представители рода *Trialeurodes* нематоды, например представители рода *Aphelinoides*, *Olobodera*, *Heterodera*, *Meloidogyne* и *Panagrellus*, чешуйчатые, например *Heliothis*, *Plutella* и *Spodoptera*, долгоносик-каландрин, такие как *Anthonomus grandis* и *Sitophilus granarius*, хрущаки мучные, например *Tribolium castaneum*, мухи, например *Musca domestica*, муравьи Рихтера, моли-минеры (узкокрылые), *Pear psylia*, трипсы табачные, таракановые, например *Blatella germanica* и *Periplaneta americana*, москитные, как например *Aedes aegypti*.

В соответствии с предлагаемым способом предложены соединения формулы 1, как указывалось, которые могут быть использованы в качестве антибиотиков. В частности их можно использовать при лечении животных и людей, пораженных эндопаразитарной, эктопаразитарной 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 при других обстоятельствах, например в хранилищах, зданиях или других общественных

местах или местах локализации сельскохозяйственных вредителей. 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 сформулированы для приема в любой удобной форме при использовании в ветеринарии или практической медицине. Таким образом, предлагаются фармацевтические композиции, содержащие предлагаемое соединение, 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, реабилитального, местного применения в виде имплантанта, для применения при глазных, ушных или заболеваниях мочеполовой системы, подходящими способами и агентами для приготовления состава предлагаемых соединений, пригодного для использования в ветеринарии или терапии, являются известные способы.

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, предлагаются 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, а 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, проправливатели семян, семенные гранулы, масляные концентраты, масляные растворы, инъекции, например инъекции в ствол, растворы или опрыскивания, дымы и туманы.

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

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

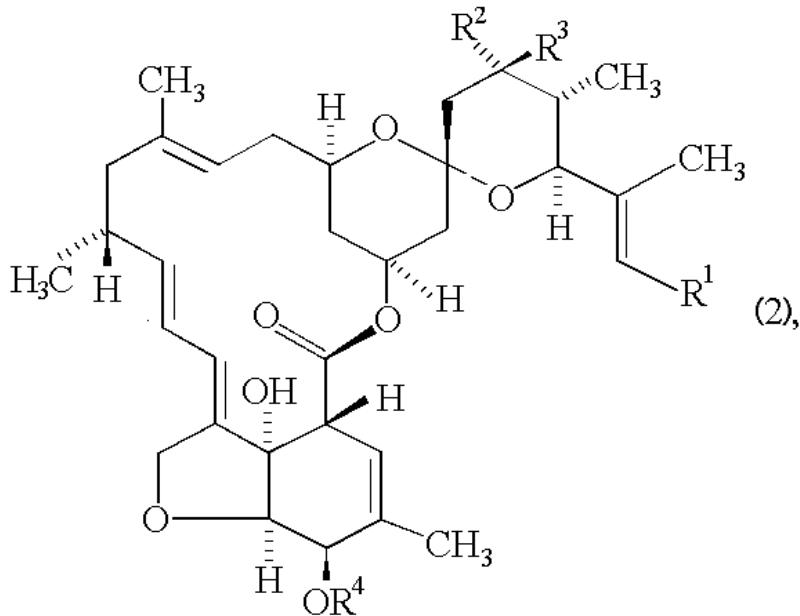
При использовании в ветеринарии или в садоводстве и земледелии, и в случае, когда предлагаемые соединения являются продуктами, образуемыми посредством ферментации, желательно использовать весь бродильный бульон в качестве источника активных соединений. Кроме того, может быть пригодным использование обезвоженного бульона, содержащего мицелий или мицелия, отделенного из бульона и пастеризованного, или, более предпочтительно, высущенного. При желании указанный бульон или мицелий может быть сформирован в композиции (как указывалось), включающие 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 S 541 или с другими антибиотическими соединениями

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).

Заявленные соединения можно получить следующим образом. Соединение формулы 2



где R^2 - гидроксильная группа; R^3 - атом водорода; OR^4 - защищенная гидроксильная группа, подвергают окислению действием окислителя, таким как бихромат пиридина или N , N' -диметилсульфоксид, в присутствии активирующего средства, такого как оксалилхлорид, в среде органического растворителя при температуре от -70° до 22°C с последующим удалением в случае необходимости щелочным гидролизом защищаемой OR^4 -группы, и выделением соединения формулы 1, где OR^4 -гидроксигруппа, или действием ацилирующего агента переводят его в соединение формулы 1, где $OR^4\text{-OCOR}^6$ группа или $\text{OCO}_2\text{R}^{6a}$ группа.

Подходящий растворитель может быть выбран из группы кетона, например ацетона, простого эфира, например диэтилового эфира, диоксана или тетрагидрофурана, углеводорода, например, гексана, галогензамещенного углеводорода, например хлороформа или метиленхлорида, или сложного эфира, например этилацетата, или замещенного амида, например диметилформамида. В реакции можно также использовать комбинации указанных растворителей либо одних, либо с водой.

Реакцию можно проводить при температуре от -80 до $+50^\circ\text{C}$.

Очистку и/или отделение предлагаемых соединений можно осуществлять традиционными методами, например хроматографией, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию на соответствующей подложке, такой как двуокись кремния, нефункциональная макросетчатая адсорбционная смола, например поперечно-сшитые полистирольные смолы, такие как смолы Amberlite XAD-2, XAD-4 или XAD-1180 (Rohm Haus Ltd.) или смола S 112 (Kusteele Ltd.), или поперечно-сшитый декстроза, смешивающийся с органическим растворителем, например Sephadex LH 20 (Pharmacia UK Ltd.) или в случае высокоеффективность жидкостной хроматографии такой на подложках с обратной фазой, таких как углеводород, нанесенный на двуокись кремния, например C_{18} -сшитая двуокись кремния. Подложка может быть в виде слоя с насадкой, заполняющего колонну. В случае использования нефункциональных макросетчатых смол, например XAD-1180 или S 112, для элюирования можно использовать смеси органических растворителей, например ацетонитрила с водой.

Раствор указанных соединений в соответствующем растворителе обычно

загружают в хроматографическую колонку из двуокиси кремния или Sephadex при желании после первого уменьшения объема растворителя. Колонку могут по выбору промыть, а затем вымыть растворителем подходящей полярности. В случае колонок из Sephadex и двуокиси кремния, в качестве растворителей можно использовать спирты, например метанол, углеводороды, например гексан, ацетонитрил, галогензамещенные углеводороды, например хлороформ или метиленхлорид, или сложные эфиры, например этилацетаты.

Элюирование и разделение очистку заявленных соединений можно регулировать общепринятыми способами, например тонкослойной хроматографией и высокоэффективной жидкостной хроматографией, или используя свойства соединений описываемых далее.

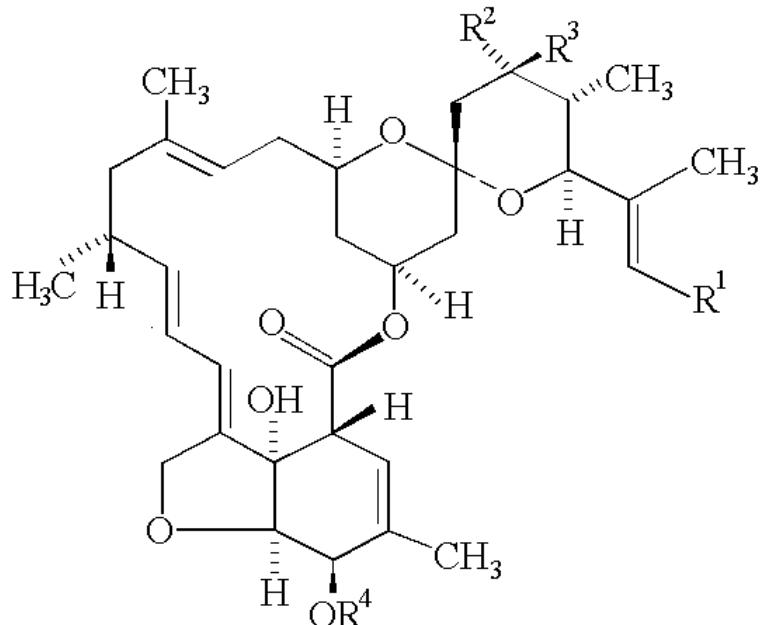
Предлагаемые соединения первоначально могут быть очищены хроматографией на двуокиси кремния, предпочтительно используя элюат, такой как хлороформ: этилацетат, при желании с последующей высокоэффективной жидкостной хроматографией. Полученный таким образом очищенный продукт затем может быть подвергнут хроматографии на сефадексовых колонках, предпочтительно с использованием элюата, например ацетонитрила, а затем заявленные соединения могут быть выделены жидкостной хроматографией с высокой характеристикой.

Используя подходящие комбинации указанных методик, соединения формулы 1, как уточнено сейчас, выделены как твердые вещества в почти чистом виде. Ясно, что последовательность, при которой осуществляют указанные стадии очистки, выбор тех, которые используют и степень достигаемой очистки могут очень отличаться. Указанные соединения могут применяться, однако, как указывалось, при степени чистоты, соответствующей их предназначению. При использовании их в медицине, желательно иметь степень чистоты хотя бы 90 %, предпочтительно более 95 %. Для ветеринарии и другого применения достаточна более низкая степень чистоты, например 50 % или ниже.

Промежуточные соединения антибиотиков S 541 формулы 3, могут быть получены с использованием известных способов ферментации и выделения.

Предлагаемый способ далее представлен следующими препаратами и примерами, все температуры приведены при 0°C.

Соединения обозначены со ссылкой на источник "Факторы", которые представляют собой перечисленные далее соединения формулы



Факторы A, B, C, D, E, F можно получить известным способом.

Пример 1. 5-Ацетокси-23-кето Фактор А.

Раствор оксалилхлорида (1.96 мл) в сухом дихлорметане (25 мл) при температуре -

70°C в атмосфере азота обработан по каплям раствором диметилсульфоксидом (3.19 мл) в сухом дихлорметане (15 мл) и затем по каплям раствором 5-ацетокси Фактора А (4.91 г) в сухом дихлорметане (30 мл). Полученный раствор тщательно перемешивают в течение 1.5 ч при температуре -70°C, прежде чем обработать по каплям раствором триэтиламина (12.6 мл) в сухом дихлорметане (40 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1.25 ч без охлаждения и выливают в смесь (1:1) холодной воды и простого эфира. Водный слой экстрагируют простым эфиром. Соединившиеся органические слои промывают водой, соляным раствором, высушивают и выпаривают. Остаточную пену хроматографируют на двукиси кремния, используя смесь дихлорметана с ацетоном (50:1) с получением названного соединения (3.4 г): (CDCl_3) содержит 3.33 (м; 1H), 3.49 (м; 1H), 3.70 (д. 10; 1H) и 5.52 (д. 5; 1H), м/z содержит 652, 634, 609, 591, 574, 482, 263, 235 и 151.

Пример 2. 23-кето - Фактор А.

Соединение примера 1 (276 мг) в метаноле (5 мл) при температуре 0°C обрабатывают по капле раствором 2N-натрийгидроксида (0.42 мл) в метаноле (1.0 мл). Перед тем как вылить раствор в холодную воду его выдерживают при температуре 5°C в течение 5 ч. Смесь экстрагируют простым эфиром и этилацетатом. Соединившиеся органические слои промывают соляным раствором, высушивают и выпаривают с получением твердого вещества, которое очищают препаративной тонкослойной хроматографией, используя в качестве растворителя смесь дихлорметана с ацетоном (10:1) для получения названного соединения (140 мг).

(CDCl_3) содержит 3.28 (м; 1H), 3.48 (М; 1H), 3.70 (д 10, 1H) и 4.28 (тпр. 1H), м/z включает 592, 549, 482, 370, 263, 235 и 151.

Пример 3. Фактор А. 5-хлороацетат, 23-кетон.

Раствор Фактора А, 5-хлорацетата (276 мг) и дихромата пиридина (602 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивают при температуре 20°C в течение 48 ч и затем вливают в смесь этилацетата (50 мл) и 2N-хлористо-водородной кислоты (25 мл). Органическую фазу промывают 2 N-хлористо-водородной кислотой и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивают (сульфат магния) и выпаривают до сухости. Остаток очищают хроматографией на колонке Klesdgel 60 (25 г). Элюирование колонки смесью петролейного эфира и этилацетата (4:1) дает названное соединение (85 мг) в качестве бесцветной пены, $[\alpha]_D^{20} + 120^\circ$ (с 1.05, CHCl_3), λ_{\max} (E OH) 245 нм (ϵ 26500), $\nu_{\max}(\text{CHBr}_3)$, 3480 (OH), 1760 (хлорацетат) и 1715 cm^{-1} сложный эфир и кетон, δ (CDCl_3) включает 5.5-5.7 (м, 2H), 4.17 (с, 2H), 3.72 (д. J=10 Гц, 1H), 2.50 (с. 2H) и 0.85 (д. J=7 Гц, 3H), м/z=686 (M^+ , 35 Cl).

Пример 4. Фактор А, 5-метилкарбонат, 23-кетон (830 мг).

$[\alpha]_D^{20} + 132^\circ$ (с 0.82, CHCl_3), λ_{\max} (Et OH) 245 нм (Et 29800), $\nu_{\max}(\text{CHBr}_3)$ 3560 и 3500 (OH), 1745 (карбонат) и 1710 cm^{-1} (сложный эфир, δ (CFCl_3) включает 5.40 (с. 1H), 4.80 и 4.70 (ABg, J=14 Гц, 2H), 4.28 (м, 1H) и 0.79 (д, J=7 Гц, 3H).

Пример 5.Фактор А, 5-бензилкарбонат, 23-кетон (57 мг).

$[\alpha]_D^{20} + 99^\circ$ (с 0.4, CHCl_3), λ_{\max} (Et OH) 245.5 нм (Et 29600) $\nu_{\max}(\text{CHBr}_3)$ 3600, 3550 и 3480 (OH), 1740 (карбонат) и 1715 cm^{-1} (сложный эфир и кетон), δ (CDCl_3) включает 7.5-7.2 (м, 5H), 5.57 (с. 1 H), 5.21 (с, 2H), 3.70 (д, J=10 Гц, 1H), 2.49 (с. 2H) и 0.86 (д. J=6 Гц, 3H), из фактора А, 23-кетона (92 мг) и бензилхлорформата (0.05 мл).

Пример 6. 5-Ацетокси. 23-кето-фактор D (152 мг).

Температура плавления 228-230° (α)²¹+84° (с 0.6. CHCl_3), $\lambda_{\max}^{E+\text{OH}}$ 244.5 нм (E_{\max} 31100), ∂_{\max} (CHBr_3) 3500 (OH), 1732 и 1714 cm^{-1} (сложный эфир и кетон), δ (CDCl_3) 0.86 (д. 6 Гц, 3H), 0.98 (д, 6 Гц, 3H), 1.00 (т. 7 Гц, 3H), 1.49 (с. 3H), 1.67 (с. 3H), 1.74 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 3.33 (м. 1 H), 4.03 (д, 6 ц, 1H), и 5.5-5.6 (м. 2H), м/z=638 (M^+).

Из 5-ацетокси-Фактора D (336 мг) аналогичным образом для соединения примера 1.

Пример 7. 23-кето-Фактор D (59 мг). $[\alpha]_D^{21}+84^\circ$ (с. 0.4. CHCl_3) $\lambda_{\max}^{E+\text{OH}}$ 144.5 нм (E_{\max} 28000), $\nu_{\max}(\text{CHBr}_3)$ 3550 и 3500 (OH) и 1712 cm^{-1} (сложный эфир и кетон), δ (CDCl_3) 0.86

(д, 6 Гц, 3Н), 0.98 (д, 7 Гц, 3Н), 1.00 (т, 7 Гц, 3Н), 1.50 (с, 3Н), 1.68 (с, 3Н), 1.86 (с, 3Н), 3.27 (м, 1Н), 3.73 (д, 10 Гц, 1Н), 3.95 (д, 6 Гц, 1Н) и 4.27 (т, 6 Гц, 1Н), из 5-ацетокси-23-кето Фактора D (96 мг), аналогичным образом для соединения примера 2.

Пример 8. 233-Кето фактор В (160 мг). Т.пл. 213-215°C (размягчение примерно при 209°C $\text{O}/\alpha_{\text{D}}^{22}+122^\circ$ ($c=0.36$, CHCl_3) λ_{max} (Et OH): 238.5 (26400), 244.5 (28700) и 282 нм (ε_{max} 400), $\nu_{\text{max}}(\text{CHBr}_3)$: 3450 (ОН) и 1710 cm^{-1} (сложный эфир и кетон), δ (CDCl_3) включает: 5.47 (кв, 6 Гц, 1Н), 4.02 (д, 6 Гц, 1Н), 3.95 (д., 6 Гц, 1Н), 3.73 (д, 10 Гц, 1Н), 3.51 (с, 3Н), 3.31 (м, 1Н), 1.81 (с, 3Н), 1.69 (с, 3Н), 1.67 (д, 6 Гц, 3Н), 1.5 (с, 3Н), 0.97 (д, 6 Гц, 3Н) и 0.82 (д, 7 Гц, 3Н), $m/z=596(\text{M}^+)$, из фактора В в виде микрокристаллического вещества при перекристаллизации из эфира.

Пример 9: Фактор А 5-(2,2,2-трихлорэтил)карбонат 23-кетон (65 мг).

$/\alpha_{\text{D}}^{22}+98^\circ\text{C}$ ($c=1.07$, CHCl_3) λ_{max} (Et OH): 245.5 не (E 28300), $\nu_{\text{max}}(\text{CHBr}_3)$: 3300-3600 (ОН), 1755 (карбонат) и 1710 cm^{-1} (сложный эфир и кетон), δ (CDCl_3) включает: 5.61 (с. 1Н), 4.9 и 4.75 (ABkv, $J=12$ Гц, 2Н), 3.72 (д, $J=10$ Гц, 1Н), 2.51 (с, 2Н) и 0.87 (д, $J=7$ Гц, 3Н), $m/z=784$ ($\text{M}^+, {}^{35}\text{Cl}$) из фактора А, 5-(2,2,2-трихлорэтил)карбоната (186 мг).

Пример 10. 23-Кето-Фактор А, 5-(4-хлорбензоат) (150 мг) кристаллизуется при промывании дизопропиловым эфиром, т.пл. 230-232°C $/\alpha_{\text{D}}^{23}+25^\circ$ ($c=0.48$, CHCl_3) λ_{max} (Et OH): 245 (50600) и 281.5 нм (E_{max} 1100), $\nu_{\text{max}}(\text{CHBr}_3)$: 3480(OH) и 1718 cm^{-1} (сложные эфиры и кетон), δ (CDCl_3): 8 (д, 8 Гц, 2Н), 7.4 (д, 8 Гц, 2Н) и 2.5 (с, 2Н), $m/z=748$, 750 ($\text{M}^+, {}^{35}\text{Cl}$ и ${}^{37}\text{Cl}$) из фактора А, 5-(4-хлорбензоата) (420 мг).

Оценка влияния модификации 23-заместителя Фактора А на инсектицидную активность.

Все приведенные здесь концентрации являются концентрациями активного ингредиента. Испытательные растворы приготавливаются путем растворения активного ингредиента в 35 %-ном растворе ацетона и воды при концентрации 1000 частей/млн с последующим разбавлением водой по мере необходимости.

Tetranychus urticae (стойкий штамм Р). Клецник паутинный двупятнистый.

Отбирали растения (фасоль лимскую) с формированием первых листьев до размеров 7-8 см и осуществляли их обрезку до одного растения на горшок. От листа, взятого из основной колонии, отрезали небольшой кусочек и помещали на каждый лист испытываемых растений. Это осуществлялось примерно за 2 ч до обработки с тем, чтобы позволить клещикам перемещаться по испытываемым растениям и откладывать яйца. Размер отрезанного кусочка варьировался так, чтобы получалось примерно 100 клещиков на лист. Во время обработки использованный для переноса клещиков кусочек листа удалялся и выбрасывался. Зараженные клещиками растения погружались в испытательный раствор на 3 с с одновременным перемешиванием и помещались под вытяжной колпак для сушки. Растения выдерживались в течение двух дней, после чего определяли число умерщвленных взрослых особей с использованием первого листа. Второй лист находился на растении в течение еще пяти дней, после чего определяли число умерщвленных яиц и/или вновь появившихся личинок.

Empoasca abrupta, взрослые особи, цикадка картофельная.

Лист фасоли лимской длиной примерно 5 см погружали в испытательный раствор на 3 с. с перемешиванием и помещали под вытяжной колпак для сушки. Данный лист помещали в чашку Петри размером 100x10 мм, содержащую на дне влажную фильтровальную бумагу. В каждую чашку вводили примерно по 10 взрослых особей цикадки картофельной и обработка их осуществлялась в течение 3 дней, после чего определяли число умерщвленных насекомых.

Heliothis viresens, табачная листовертка-почкоед третьей возрастной стадии.

Семядоли хлопка погружали в испытательный раствор и высушивали под вытяжным колпаком. После сушки каждое растение разрезали на четыре части и десять секций помещали по отдельности в 30-миллилитровые пластмассовые медицинские чашки, содержащие кусочек медицинского зубного тампона длиной 5-7 см. В каждую

чашку вводили гусеницу 3-й возрастной стадии и на чашку помещали картонную крышку. Обработка продолжалась три дня, после чего подсчитывали число умерщвленных насекомых и определяли снижение повреждения.

Шкала оценки.

0 - отсутствие какого-либо эффекта.

1 - 10-25 % умерщвления

2 - 26-35 % умерщвления

3 - 26-45 % умерщвления

4 - 46-55% умерщвления

5 - 56-65 % умерщвления

6 - 66-75 % умерщвления

7 - 76-85 % умерщвления

8 - 86-99 % умерщвления

9 - 100 % умерщвления

Сравнение 23-кето-соединений. Активность против сомнительных нематоспироидов у мышей.

	2 мг/кг (орально)	10 мг/кг (подкожно)
AB080 Пример 1 +	Активный (1)	Активный (2)
Пример 2 +	Активный (1)	Активный (2)
Пример 3 +	Активный (1)	-
Пример 4 +	-	Активный (2)
Пример 5 +	Активный (1)	Активный (2)
Пример 6 +	-	Активный (2)
Авермектин В 1а агликон	Неактивный	Неактивный
Милбемицин α_2	Неактивный	Неактивный

1 - более 50 % снижения нагрузки глистов.

2 - 13-82 % снижения нагрузки глистов.

Таблица 1

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
E	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃
F	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂

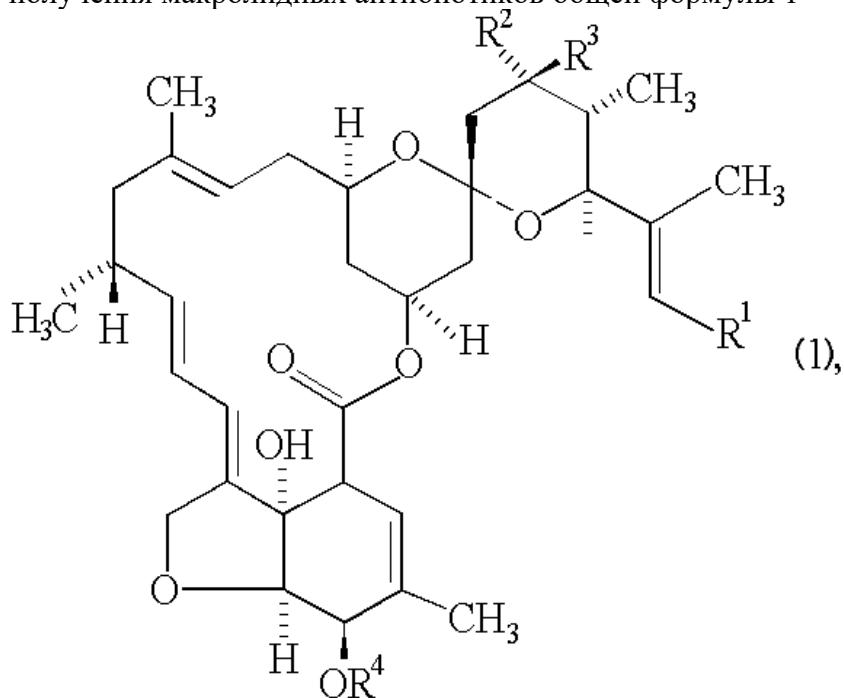
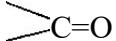
Таблица 2

Влияние 23-заместителя Фактора А на его инсектицидную активность

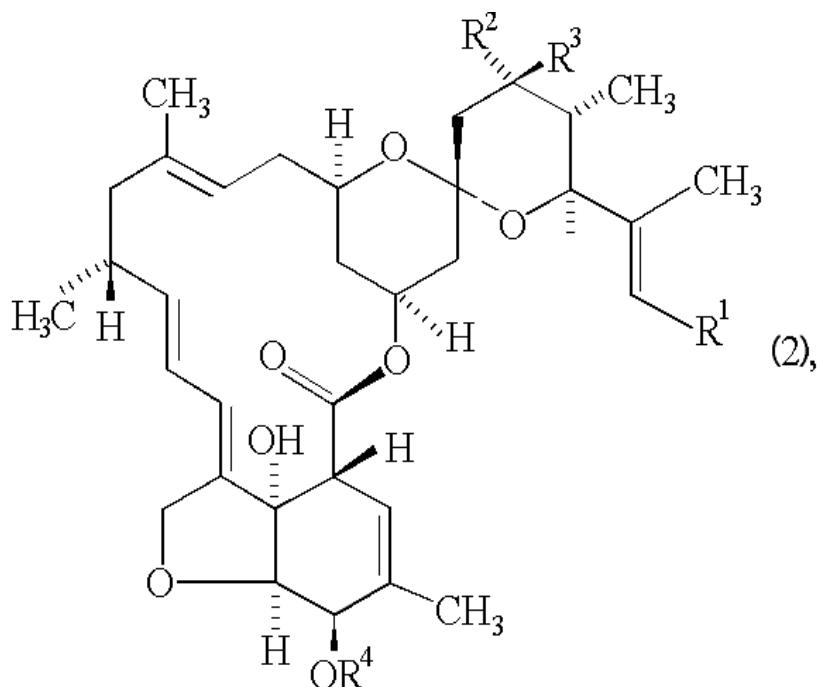
Соединение	Насекомые								
	Р. Стойкие насекомые						Табачная листоверка, ч/млн		
	Клещики, ч/млн			Цикадка, ч/млн					
	10	1	0.1	100	10	1	1000	100	10
Фактор А 23-оксо	9	9	3	5	0	-	0	0	0
Фактор А	9	9	8	0	0	0	6	0	0

Формула изобретения

Способ получения макролидных антибиотиков общей формулы 1

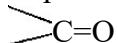
где R¹ - метил, этил или изопропил;R² и R³ вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, представляют

-группу; OR⁴ - гидроксильная группа или OCOR⁶-группа, где R²-C₁-C₄ - алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или OCO₂R^{6a}-группа, где R^{6a}-C₁-C₄ - алкил или бензил, отличающийся тем, что соединение общей формулы 2



где R^2 - гидроксильная группа; R^3 - водород; OR^4 - защищенная гидроксильная группа, подвергают окислению действием окислителя, таким, как бихромат пиридиния или N , N -диметилсульфоксид, в присутствии активирующего средства, такого, как оксалилхлорид, в среде органического растворителя при температуре от -70 до 22°C с последующим удалением, в случае необходимости, щелочным гидролизом защищаемой OR^4 -группы, и выделением соединения общей формулы I, где OR^4 - гидроксигруппа, или действием ацилирующего агента переводят его в соединение общей формулы I, где OR^4 - OCOR^6 -группа или $\text{OCO}_2\text{R}^{6a}$ -группа.

Приоритет по признакам: 30.04.85 при R_1 - метил, этил или изопропил; R_2 и R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, представляют



группу и OR^4 - гидроксильная группа или OCOR'_6 -группа, где $R_6\text{-C}_1\text{-C}_4$ алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена;

12. 03. 86 при OR_4 - $\text{OCO}_2\text{R}^{6a}$ -группа, где $R_{6a}\text{-C}_1\text{-C}_4$ -алкил или бензил.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.