

(19) **KG** (11) **243** (13) **C2**(51)⁶ **C07D 313/00; A01N 43/90**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(21) 940202.1

(22) 26.07.1994

(31) 8613790; 8708423

(32) 06.06.1986; 08.04.1987

(33) GB

(46) 30.09.1998, Бюл. №3, 1998

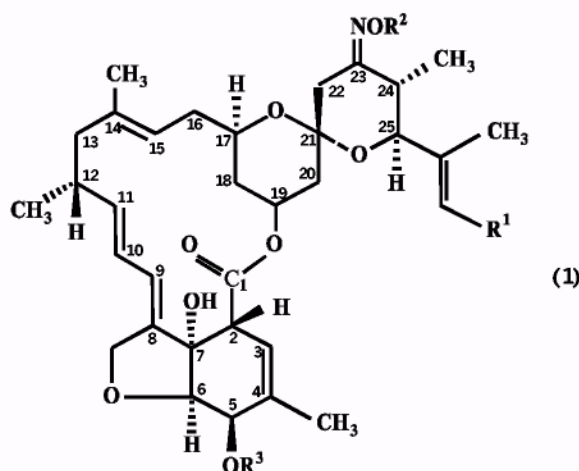
(71)(73) Америкам Цианамид Компани (US)

(72) Дерек Рональд Сатерленд, Осви З. Перейра, Хейзел Мэри Нобл, Майкл Винсент Джон Ремсей, Джон Бэрри Вард, Ричард Алан Флеттон, Эдвард П. Тили, Нил Портер, Дэвид Нобл (GB)

(56) Патент GB №2166436, кл. C07D 493/22, 1986 Phytopathology, 1992, v. 82, p. 512-515

(54) **Макролидные соединения, композиция, обладающая антибиотической активностью, ветеринарная композиция и способ уничтожения клещей и/или насекомых, нематод**

(57) Относится к химической промышленности, в частности к соединениям и композициям для использования в медицине и ветеринарии в качестве антибиотиков и антигельминтных средств, а также в сельском хозяйстве для борьбы с вредными насекомыми и грибковыми заболеваниями. Соединения характеризуются общей формулой (1):



и их соли, в которых R^1 представляет собой метильную, этильную или изопропильную группу, R^2 представляет собой атом водорода, C_{1-8} - алкильную группу или C_{3-8} алкенильную группу, и группа $=NOR^2$ находится в E-конфигурации, OR^3 представляет

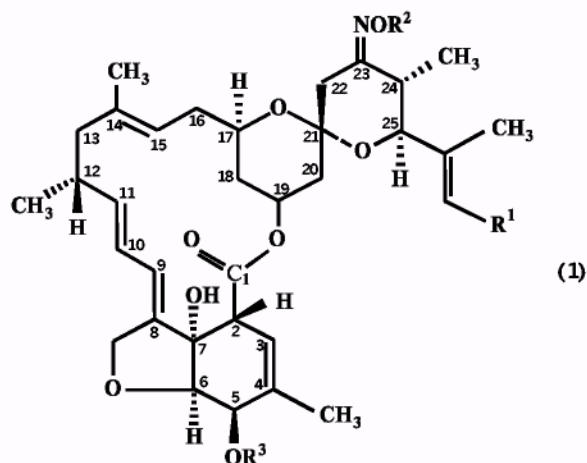
собой гидроксильную группу или замещенную гидроксильную группу, содержащую до 25 атомов углерода. Описаны описания, композиции, способы их получения, а также использования в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. 5 н.з.п. ф-лы, 7 з.п. ф-лы.

Изобретение относится к химической промышленности, в частности к соединениям и композициям для использования в медицине и ветеринарии в качестве антибиотиков и антигельминтных средств, а также в сельском хозяйстве для борьбы с вредными насекомыми и грибковыми заболеваниями.

Наиболее близким аналогом заявляемого является способ получения антибиотиков S 541 по патенту GB №2166436, кл. C07D 493/22, 1986, который соответствует патенту RU №1738090, кл. C12P 1/06, 1992, по которому антибиотики S 541 отделяют от продуктов ферментации новых *Streptomyces* SP.

Авторы настоящего изобретения открыли еще одну группу соединений, характеризующихся антибиотической активностью, и которые могут быть получены путем химической модификации Антибиотиков S 541.

Так, в соответствии с одним из аспектов, настоящее изобретение в особенности относится к соединениям, характеризующимся формулой 1:



и к их солям, где

R^1 представляет собой метил, этил или изопропил группы,

R^2 представляет собой атом водорода, C_{1-8} - алкильную группу или C_{3-8} - алкенильную группу,

OR^3 - представляет собой гидроксильную группу или замещенную гидроксильную группу, содержащую до 25 атомов углерода, и группа $= NOR^2$ находится в E-конфигурации.

Термин "алкильная" или алкенильная", относящийся к группе или части группы в соединениях, характеризующихся формулой 1, означает, что данная группа является линейной или разветвленной.

В тех случаях, когда R^2 в соединениях, характеризующихся формулой 1, представляет собой C_{1-8} - алкильную группу, то, например, оно может быть метильной группой, этильной группой норм-пропильной группой, изопропильной группой, норм-бутильной группой, изобутильной группой или третбутильной группой и, предпочтительно, она является метильной группой.

В тех случаях, когда R^2 представляет собой C_{3-8} - алкенильную группу, то она может, например, являться аллильной группой.

В тех случаях, когда группа OR^3 в соединениях, характеризующихся формулой (1), является замещенной гидроксильной группой, то она может представлять собой ацилокси-группу, т.е. группу, характеризующую формулами $-OCOR^4$, OCO_2R^4 или $-OCSOR^4$ (где R^4 представляет собой алифатическую, арилифатическую или ароматическую группу, такую,

как например, алкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкильная группа, аракильная группа или арильная группа), а также может представлять собой формилоксигруппу; группу, характеризуемую формулой OR^5 (где R^5 есть как было указано выше для R^4), группу, характеризуемую формулой $-OSO_2R^6$ (где R^6 представляет собой C_{1-4} - алкильную группу или C_{6-10} - арильную группу), циклическую или ациклическую ацетальоксигруппу, группу, характеризуемую формулой $OCO/CH_2/n CO_2R^7$ (где R^7 представляет собой атом водорода или группу, как было указано выше для R^4 , в n равняется 0, 1 или 2) или группу, характеризуемую формулой $CONR^8R^9$ (где R^8 и R^9 могут каждый, независимо друг от друга, являться атомом водорода или C_{1-4} - алкильной группой, т.е., например, метильной группой).

В тех случаях, когда R^4 или R^5 представляют собой алкильные группы, то они могут являться, например, C_{1-8} - алкильными группами, т.е. метильной группой, этильной группой, нормпропильной группой, изопропильной группой, нормбутильной группой, изобутильной группой, третбутильной группой или норм-гептильной группой и при этом алкильные группы могут также являться замещенными. В тех случаях, когда R^4 является замещенной алкильной группой, то эта группа, может быть замещена, например, одним или несколькими, например, двумя или тремя атомами галогена (например, атомами хлора или брома) или карбоксигруппой, C_{1-4} - алкокси-группой (т.е. метокси-, этокси-группой) фенокси-группой или силилокси-группой. В тех случаях, когда R^5 представляет собой замещенную алкильную группу, эта группа может быть замещена с помощью циклоалкильной группы, такой, как например, циклопропильная группа.

В тех случаях, когда R^4 или R^5 являются алкенильной или алкинильной группами, то они могут быть, например, C_{1-8} - алкенильной группой, такой, как например, аллильная группа или C_{1-8} - алкинильная группа.

В тех случаях, когда R^4 или R^5 представляют собой циклоалкильные группы, то они могут представлять собой, например, C_{3-11} - циклоалкильные группы, такие как C_{3-7} - циклоалкильные группы, т.е., например, циклопентильные группы.

В тех случаях, когда R^4 или R^5 представляют собой аралкильные группы, то они предпочтительно содержат от 1 до 6 атомов углерода в алкильном осколке и арильная группа или арильные группы могут представлять собой карбо-циклические группы или гетероциклические группы, и содержащие предпочтительно от 4 до 15 атомов углерода, т.е., например, фенильные группы. Примерами таких групп являются фен- C_{3-7} -алкильные группы, т.е., например, бензильные группы.

В тех случаях, когда R^4 или R^5 представляют собой арильные группы, то они могут являться карбоциклическими или гетероциклическими группами и предпочтительно содержать от 4 до 15 атомов углерода и могут, например, представлять собой фенильную группу.

В тех случаях, когда R^4 содержит силилокси-заместитель, то силильная группа может включать в себя три группы, которые могут являться одинаковыми или различными и выбранными из группы, включающей в себя алкильную, алкенильную, алкокси-циклоалкильную, аралкильную или арилокси-группы. Такие группы могут быть такими же, как было указано выше для R^4 и, в особенности, это относится к метильной третбутильной или фенильной группам. Характерными примерами таких силилокси-групп являются триметилсилилоксигруппа и трет-бутилдиметилсилилоксигруппа.

В тех случаях, когда $-OR^3$ представляет собой группу, характеризуемую формулой $-OSO_2R^6$, то она может, например, представлять собой метилсульфонилокси-группу или паратолуолсульфонилокси-группу.

В тех случаях, когда $-OR^3$ представляет собой циклическую ацетальоксигруппу, то эта группа может иметь, например, от 5 до 7 кольцевых членов и может представлять собой, например, тетрагидропиранилокси-группу.

В тех случаях, когда OR^3 представляет собой группу, характеризуемую формулой $OCO/CH_2/n CO_2R^7$, то она может, например, являться группой, характеризуемой

формулами $\text{OSCOCH}_2\text{R}^{7a}$ или формулой $\text{OSCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{7a}$, где R^{7a} представляет собой атом водорода или C_{1-4} - алкильную группу, т.е. например, метильную группу или этильную группу.

Соли, которые могут быть получены с помощью соединений, характеризующихся формулой 1, содержащие кислотную группу, представляют собой соли с основаниями, т.е., например, соли щелочных металлов, т.е. такие, как соли натрия или калия.

В соединениях, характеризующихся формулой 1, группа R^1 предпочтительно должна представлять собой изопропильную группу.

Группа OR^3 предпочтительно представляет собой метоксикарбонилокси-группу или, в особенности, ацетокси-группу, метокси-группу или оксигруппу. В общем случае соединения, характеризующиеся формулой 1, в которых OR^3 представляет собой оксигруппу, являются в особенности предпочтительными. Важными соединениями, полученными в соответствии с настоящим изобретением, являются те соединения, характеризующиеся формулой (1), в которых R^1 представляет собой изопропильную группу, R^2 представляет собой металльную группу и OR^3 представляет собой оксигруппу, ацетокси-группу или метоксикарбонилокси-группу.

Как было указано ранее, соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть использованы в качестве антибиотиков. Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть использованы в качестве промежуточных соединений при получении других активных соединений. В тех случаях, когда соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, используются в качестве промежуточных соединений, то $-\text{OR}^3$ группа может являться защищенной гидроксильной группой, и данное изобретение в особенности относится к таким защищенным соединениям. Необходимо подчеркнуть, что такая группа должна обладать минимумом дополнительной функциональности с тем, чтобы избежать дополнительных центров реакции и должна быть такой, чтобы являлось возможным осуществить из нее селективное регенерирование гидроксильной группы. Примерами защищенных гидроксильных групп являются хорошо известные группы, которые описываются, например, в книге "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W. Greene. (Wiley-Interscience, New York, 1981) and "Protective Groups in Organic Chemistry" by J F W McOmie (Plenum Press, London, 1973).

Примерами OR^3 защищенных гидроксильных групп являются феноксиацетокси-группы, силилоксиацетокси-группы (т.е. например, триметилсилилоксиацетокси-группа и трет-бутилдиметилсилилоксиацетокси-группа), и силилокси-группы, такие, как например: триметилсилилокси-группа и трет-бутилдиметилсилилокси-группа. Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, содержащие такие группы, будут в основном находить, применив в качестве промежуточных соединений. Другие группы, такие, как ацетокси-группы, могут служить в качестве защищенных гидроксильных групп, но могут также присутствовать в целевых активных соединениях.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, характеризуются антибиотической активностью, т.е., например, противогельминтной (противоглистной) активностью, например, против нематод и, в особенности, эти соединения характеризуются антиэндопаразитарной 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.п. Паразитарная 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*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Aspicularis*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*,

Gastrophilus, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Hyostobulus*, *Loa*, *Metastongylus*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nematospiroides*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaenia*, *Parascaris*, *Probstmayria*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Syphacia*, *Thelaria*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Iridontophorus*, *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*, *Chorioptes*, *Culex pipiens*, *Culliphore*, *Demodex*, *Demallenia*, *Dermatobia*, *Haematobia*, *Haematopinus*, *Haemophysalis*, *Hyalomma*, *Hyperderma*, *Ixodes*, *Linognathus*, *Lucilia*, *Melophagus*, *Oestrus*, *Otobius*, *Otodectes*, *Psorergates*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Sarcoptes*, *Stomoxys* and *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 и эктопаразитов. Антибиотическая активность соединений, являющихся предметом настоящего изобретения, может быть, например, продемонстрирована в форме их активности к свободноживущим нематодам таким, как *Caenorhabditis elegans* и *Nematospiroides dubius*.

Важным активным соединением, являющимся предметом настоящего изобретения, является соединение, характеризуемое формулой (1), в котором:

R^1 представляет собой метильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой метокси-группу.

Другим важным активным соединением, являющимся предметом настоящего изобретения, является соединение, характеризуемое формулой 1, в котором R^1 представляет собой этильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой гидроксильную группу.

В особенности важным активным соединением, являющимся предметом настоящего изобретения, является соединение, характеризуемое формулой (1), в котором R^1 представляет собой изопропильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой гидроксильную группу.

Соединение, характеризуемое формулой (1), в котором R^1 представляет собой изопропил-группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 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 curticei*, *Cooperia oncophora*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus viviparus*, *Dirofilaria immitis*, *Gastrophilus*, *Haemonchus contortus*, *Nematodirus battus*, *Nematodirus helvetianus*, *Nematodirus spathiger*, *Nematospiroides dubius*, *Nippostrongylus braziliensis*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca gutturosa*, *Ostertagia circumcincta*, *Ostertagia ostertagi*, *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum*, *Probstmayrici*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus vulgaris*, *Triodontophorus*, *Uncinaria stenocephala*, а также против паразитических личинок, гусениц, чесоточных клещей, блох, вшей таких, как: *Amblyomma hebraeum*, *Anopheles stephensi*, *Boophilus microplus*, *Chorioptes ovis*, *Culex pipiens molestus*, *Damalinea bovis*, *Dermatobia*, *Haematopinus*, *Hypoderma*, *Linognathus vituli*, *Lucilia sericata*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus appendicularis* и *Sarcoptes*.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть использованы в качестве инсектицидов, акарицидов и нематоцидов для уничтожения насекомых в сельском хозяйстве, в лесном хозяйстве, на плантациях фруктовых деревьев, а также в общественных местах и на складах. Насекомые, живущие в почке или на сельскохозяйственных культурах, включая злаки, (такие как, например: пшеница, ячмень,

маис и рис), хлопчатник, табак, овощи, такие 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 cincticeps*, *Nilparvata lugens*, *Panonychus ulmi*, *Phorodon humuli*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Tetranychus urticae*, а также насекомые вида *Trialeuroides*; нематоды, такие как представители вида *Aphelenchoides*, *Globodera*, *Heterodera*, *Meloidogyne* и *Panagrellus*; лепидоптеры, такие как *Heliothis*, *Plutella* и *Spodoptera*; а также долгоносики, такие как *Anthonomus grandis* и *Sitophilus granarius*; мучные жуки, такие как *Tribolium castaneum*; мухи как *Musca domestica*; муравьи, термиты, такие как *Pear psylla*, *Thirps tabaci*; тараканы, такие как *Blatella germanica* и *Periplaneta americana*, а также москиты, такие как *Aedes aegypti*.

В особенности, как установили заявители, соединение, являющееся предметом настоящего изобретения и характеризуется формулой (1), в которой R^1 представляет собой изопропильную группу, R^2 представляет собой метильную 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 листьях хлопчатника, против *Nilparvata lugens*, находящихся на ростках риса, против *Musca domestica*, находящихся в пластиковых коробочках, в которых помещен раствор сахара и хлопчатобумажная пряжа, против *Blatella germanica*, находящихся в пластиковых коробочках с кусочками пищи, против *Spodoptera exigue*, находящиеся на листьях хлопчатника, и против *Meloidogyne incognita*.

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

В соответствии с настоящим изобретением заявители настоящего изобретения создали соединения, характеризуемые формулой (1), 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 изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, являющееся предметом настоящего 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 приготовлены для парентерального ввода, включая ввод в молочную железу, а также композиции, предназначенные для орального,

ректального, топического, внутриуминального, имплантированного, офтальмологического применений, применения через нос или генито-уринального 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 других емкостях, содержащих единичную дозу, или в контейнерах, содержащих многократную дозу, в случае необходимости к таким композициям могут быть добавлены консерванты. Композиции, предназначенные для инъекций, могут быть приготовлены в форме суспензий, растворов или эмульсий в водном носителе, или 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, минерального масла, такие как, например, жидкий парафин, изопропил мирикат и этилолеат, а также другие аналогичные соединения. Другие носители, содержащие материалы, такие как: формальглицерина, пропилен гликоль, гликоли полиэтилена, этанол или гликофутол 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 парафины, пчелиный воск, 12-окси стеарин, гидрогенизированное касторовое масло, стеараты алюминия или глицерил 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 применены 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, стеарат магния, тальк или диоксид кремния, дезинтегранты, 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 пропилпара-оксибензоаты или сорбиновая кислота, также в такие готовые формы могут быть включены стабилизирующие и солюбилизующие агенты.

Пасты, предназначенные для орального применения, могут быть приготовлены в соответствии с методами, хорошо известными специалистам 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 солюбилизующие агенты. Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, также могут быть применены в ветеринарных целях путем введения их в дневной пищевой рацион, как в твердую, так и в 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 быть, 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, 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 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 пригодного

порошкообразного основания. Капли могут быть получены с помощью водного или безводного основания и также содержат один или несколько диспергирующих агентов, солюбилизующих агентов или суспендирующих агентов. Они могут также содержать консервант.

Для применения путем ингаляции соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть использованы для ветеринарных или медицинских целей в форме аэрозольного потока или в форме распыленного потока.

Общая дневная дозировка соединений, являющихся предметом настоящего изобретения и используемая как в ветеринарных, так и в медицинских целях, должна находиться в диапазоне от 1 до 2000 мкг/кг живого веса, предпочтительно в диапазоне от 5 до 800 мкг/кг живого веса, 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, дусты, основания, содержащие дусты 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, такие как, например, инъекции для поливки стеблей; композиции для распыления, окуливания и обработки туманом.

В общем случае такие приготовления будут включать в себя соединения, связанные 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 размельчение 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, дусты, гранулы или порошки, могут являться материалы, выбранные из группы, включающей в себя, например, природные минеральные наполнители, такие как: диатомит, тальк, каолинит, монтмориллонит, профилит или аттапульгит. Высокодисперсная кремневая 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 или разбавителей являются ароматические углеводороды, алифатические углеводороды, спирты и гликоли или их простые эфиры, сложные эфиры, кетоны амиды кислот, сильные полярные основания, при необходимости эпоксицированные растительные масла и вода.

Обычные неионогенные, катионные или анионные поверхностно-активные агенты, такие как, например, этоксилированные алкильные фенолы и спирты, соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов алкил бензол сульфоновых кислот, лигносульфоновых 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, наполнители 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, акарицидами 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.

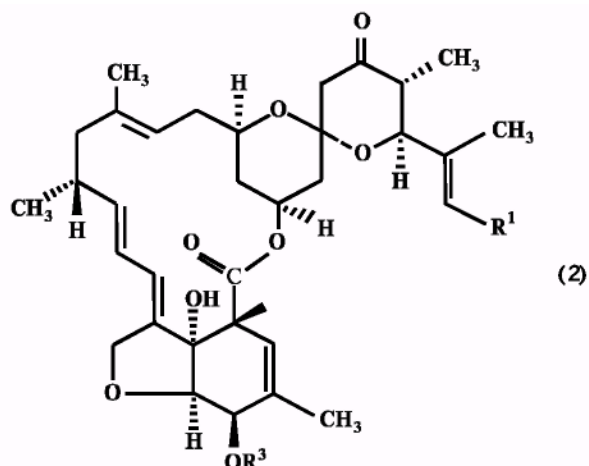
Промышленные продукты в общем случае производятся в форме концентрированных композиций, которые должны быть разбавлены, при их применении, до, например, 0.001-0.0001 % весовых.

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/кг до 1 кг/га для уничтожения клещей и насекомых, и в 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 настоящего 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 успешной борьбы против паразитических инфекций, по отношению к которым отдельные препараты оказываются неэффективными или обладают только частичной активностью.

Соединения, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут быть получены с помощью способов, которые будут описаны далее. В соответствии с некоторыми из этих способов представляется необходимым защитить гидроксильную группу, находящуюся в 5-положении в исходном материале перед тем, как осуществить описываемую реакцию. В таких случаях далее может оказаться необходимым обеспечить снятие защиты этой гидроксильной группы, с целью проведения реакции, призванной получить целевое соединение, являющееся предметом настоящего изобретения. Обычные способы защиты и снятия могут быть использованы для этих целей, и эти способы, например, описаны в упомянутой выше книге Грина и Мак-Ами.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения заявитель разработал способ (А) получения соединений, характеризующихся формулой (1), который заключается в реакции между соединением, характеризующимся формулой (2)



(где R^1 и OR^3 есть, как было указано выше), и соединением, характеризуемым формулой H_2NOR^2 или солью этого соединения (где R^2 есть, как было указано выше), и, в случае необходимости, с последующим снятием защиты для соединения, характеризуемого формулой (1), в котором OR^3 представляет собой защищенную гидроксильную группу, и, в случае необходимости, с последующим образованием соли.

Реакция оксимирования может быть осуществлена в водной или безводной реакционной среде, обычно при температурах в диапазоне от -20 до $+100^\circ\text{C}$, те, например, от -10 до $+50^\circ\text{C}$. Представляется удобным использовать реагент, характеризуемый формулой H_2NOR^2 в форме соли, например, присоединенной соли кислоты, такой как гидрохлорид. В тех случаях, когда такая соль используется, то реакция может быть проведена в присутствии агента, связывающего кислоту.

Растворителями, которые могут быть использованы, являются вода и смешивающиеся с водой растворители, такие как спирты, например, метанол или этанол, амиды, такие 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 диметоксиэтан или простой диэтиловый эфир, нитрилы, такие как, например, ацетонитрил, сульфоны, такие как, например, сульфолан, углеводороды, такие как, например, галогенированные углеводороды, т.е. например, 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 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, характеризуемые формулой (2), являются либо известными соединениями, которые указаны в Патентном описании GB №2176182, или могут быть получены из известных соединений, описываемых в данном тексте, с использованием стандартных процедур.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения заявители предлагают еще один способ (B) для получения соединений, характеризуемых формулой (1), в которых R^2 представляет собой C_{1-8} -алкильную группу или C_{3-8} - алкенильную группу и OR^3 представляет собой замещенную гидроксильную группу, и этот способ заключается в

реакции между соединением, характеризуемым формулой (1), в котором OR^3 представляет собой гидроксильную группу, и реагентом, функцией которого является превращение гидроксильной группы в замещенную гидроксильную группу, с последующим, в случае необходимости, образованием соли.

Ацилирование, формилирование, сульфонирование, этерификация, силирование или реакция образования ацетала могут быть проведены с помощью обычных методов, как будет указано далее.

Так, например, реакция ацилирования может быть проведена с использованием ацилирующего агента, такого как, например, кислота, характеризуемая формулой R^4COOH или реакционноспособная производная этой кислоты, такая как, например, галид кислоты, т.е. такой как, например, хлорид кислоты; ангидрид или активированный сложный эфир, или реакционноспособная производная карбоновой кислоты, имеющей формулу R^4OCOOH или тиокарбоновой кислоты, имеющей формулу R^4OCSON .

В реакциях ацилирования, использующих галиды кислот и ангидриды, могут, в случае необходимости, быть использованы условия, в соответствии с которыми присутствует агент, связывающий кислоту, такой как, например, третичный амин (т.е. например, триэтиламин, диметиланилин или пиридин), неорганические основания (такие как, например - карбонат кальция или бикарбонат натрия), и циклические радикалы, такие как низшие окиси 1,2-алкилена (т.е. например, окись этилена или окись пропилена), в которых галид, связывающий водород, выделяется в результате реакции ацилирования.

Реакция ацилирования, использующая кислоты, обычно должна проводиться в присутствии конденсирующего агента, например, карбодиимида, такого как, например, N, N' - дициклогексилкарбодиимид или N-этил N' γ- диметиламинопропилкарбодиимид; карбонильного соединения, такого как карбонилдиимидазол или соли изоксазола, такой как, например, перхлорат N-этил-5-фенилизоксазола.

Активированный сложный эфир может быть удобно получен по месту с использованием, например, 1-оксибензотриазола в присутствии конденсирующего агента, как было указано выше. Альтернативно активированный сложный эфир может быть получен заранее.

Реакция ацилирования может быть проведена в водной или безводной реакционной среде обычно при температурах в диапазоне от -20 до $+100^\circ\text{C}$, т.е., например, от -10 до $+50^\circ\text{C}$.

Реакция формилирования может быть проведена с использованием активированной производной муравьиной кислоты, такой как, например, N-формил имидазол или ангидрид муравьино-уксусной кислоты, в обычных условиях реакции.

Реакция сульфонилования может быть осуществлена с помощью реакционно-способной производной сульфокислоты, характеризуемой формулой R^6SO_3H , такой как, например, сульфонилгалид, т.е. например, хлорид R^6SO_2Cl , или сульфоновый ангидрид. Реакция сульфонилования предпочтительно проводится в присутствии пригодного агента, связывающего кислоту, как было указано выше.

Реакция этерификации может быть осуществлена с использованием реагента, характеризуемого формулой R^5Y (где R^5 есть как было указано выше, а Y представляет собой отщепляющую группу, такую как хлор, бром или йод или гидрокарбил-сульфонилокси-группу, такую как метил-сульфонилокси или талилсульфонилокси, или галоалканоилокси-группу, такую как дихлорацетокси). Эта реакция может быть проведена путем образования алкоголята магния с использованием реагента Гриньяра, такого как, например, галида метилмагния, такого как иодид метилмагния или с использованием галида триалкилсилилметилмагния, такого как, например, хлорид триметилсилилметилмагния с последующей обработкой реагентом, имеющим формулу R^5Y .

Альтернативно реакция может быть проведена в присутствии соли серебра, такой как: окись серебра, перхлорат серебра, карбонат серебра, салицилат серебра и их смесей, и

эта система может быть в особенности пригодной в тех случаях, когда процесс этерификации проводится с использованием галида алкила, т.е. например иодида метила.

Реакция этерификации может быть удобно проведена в растворителе, таком как простой эфир, т.е. например, диэтиловый простой эфир.

Образование ацеталя может быть осуществлено за счет реакции с циклическим или ациклическим простым виниловым эфиром. Этот метод является в особенности пригодным для получения простых тетрагидропираниловых эфиров, с использованием в качестве реагента дигидропирана, или 1-алкоксиалкиловых простых эфиров, таких как 1-этоксипираниловый простой эфир, с использованием в качестве реагента простого алкилвинилового эфира. Эту реакцию целесообразно проводить в присутствии сильного кислотного катализатора, например, минеральной кислоты, такой как серная кислота или в присутствии органической сульфокислоты, такой как, например, паратолуолсульфокислота, в негидроксильном, практически не содержащим воды, растворителе.

Растворителями, которые могут быть использованы при проведении указанных выше реакций, являются кетоны (например, ацетон), амиды, т.е. например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид или гексаметилфосфорамид), простые эфиры (т.е. например, циклические простые эфиры, такие как, например, тетрагидрофуран или диоксан, и ациклические простые эфиры, такие как диметоксиэтан или диэтиловый простой эфир), нитрилы (например, ацетонитрил), углероды такие как, например, галогенированные углеводороды (например, метилен-хлорид), и сложные эфиры, такие как, например, этилацетат, а также смеси, состоящие из двух или нескольких таких растворителей.

Реакция силилирования может быть осуществлена путем взаимодействия с галидом силила (т.е. например, хлоридом), предпочтительно в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин имидазола или пиридин, с использованием растворителя, такого как, например, диметилформамид.

Реакция карбамоилирования, позволяющая получить соединение, характеризуемое формулой (1), в котором OR^3 представляет собой группу, характеризуемую формулой $OCNR^8R^9$, может быть осуществлена путем взаимодействия с пригодным ацилирующим (т.е. карбамоилирующим) агентом. Пригодными карбамоилирующими агентами, которые могут быть использованы для получения соединений, в которых один R^8 и R^9 представляет собой атом водорода, а другой является C_{1-4} -алкильной группой, являются изоцианаты, характеризуемые формулой $R^{10}NCO$ (где R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкильную группу). Реакция карбамоилирования должна, как представляется, целесообразным, проводиться в присутствии растворителя или смеси растворителей, выбранных из группы, включающей в себя углеводороды (например, ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол), галогенированные углеводороды (например, такие как дихлорметан), амиды (такие как, например, формамид или диметилформамид), сложные эфиры (например, такие как этилацетат), простые эфиры (например, такие как циклические простые эфиры, т.е. тетрагидрофуран или диоксан), кетоны (такие как, например, ацетон), сульфоксиды (т.е., например, такие как диметилсульфоксид) или смеси этих растворителей. Эта реакция может быть проведена при температурах в диапазоне от $-80^\circ C$ до температуры точки кипения реакционной смеси, например, $100^\circ C$, и предпочтительно в диапазоне от -20 до $+30^\circ C$.

Реакции карбамоилирования может способствовать присутствие основания, такого как, например, третичное органическое основание, т.е. например, три-/низший алкил/амин, те например, триэтиламин.

Другим пригодным карбамоилирующим агентом является циановая кислота, которая обычно может быть произведена по месту, например из цианата щелочного металла, такого как, например, цианат натрия, и этой реакции способствует присутствие кислоты, такой как, например, сильная органическая кислота, такая как трифтороуксусная

кислота. Циановая кислота эффективно соответствует соединениям изоцианата, указанным выше, в которых R^{10} представляет собой водород и тем самым способствует превращению соединений, характеризуемых формулой (2), непосредственно в их карбамоилокси-аналоги (т.е. соединения, характеризуемые формулой (1), в которой OR^3 представляет собой группу $OCONH_2$).

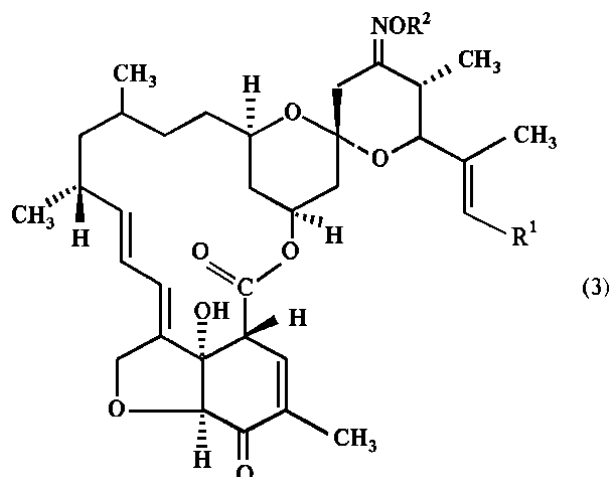
Альтернативно карбамоилирование может быть осуществлено путем реакции с фосгеном или карбонилдиимидазолом с последующей реакцией с аммиаком или пригодным замещенным амином, при необходимости в водной или безводной реакционной среде.

Образование соединений, характеризуемых формулой (1), в которых OR^3 представляет собой группу, характеризуемую формулой $OCO/CH_2/nCO_2R^7$ может быть обеспечено путем ацилирования соответствующего 5-оксисоединения с помощью кислоты, характеризуемой формулой $HO_2C/CH_2/nCO_2R^7$ или ее реакционноспособной производной, в соответствии с процедурой ацилирования, указанной выше.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения заявитель предлагает еще один способ (C) для получения соединений, характеризуемых формулой (1), в которых R^2 представляет собой C_{1-8} -алкильную группу или C_{3-8} -алкенильную группу, который заключается в реакции между соединением, характеризуемым формулой (1), в котором R^2 представляет собой атом водорода, и OR^3 представляет собой замещенную гидроксильную группу, и этерифицирующим агентом R^2Y (где R^2 представляет собой C_{1-8} -алкил или алкильную группу, или C - алкенильную группу и Y есть как было указано выше); при необходимости осуществляется снятие защиты для соединения, характеризуемого формулой (1), в котором OR^3 представляет собой защищенную гидроксильную группу и далее, при необходимости, производится образование соли.

Реакция этерификации может быть проведена, например, путем образования алкоголята магния с использованием реактива Гриньяра, такого как галид метилмагния, т.е. например, иодида метилмагния, с последующей обработкой реагентом R^2Y . Альтернативно эта реакция может быть проведена в присутствии соли серебра, такой как, например, окись серебра, перхлорат серебра, карбонат серебра или салицилат серебра, или их смесей, или в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия или гидрид натрия. Реакция этерификации может быть проведена в органическом растворителе, в таком как, например, простой эфир, т.е. диэтиловый простой эфир, тетрагидрофуран или диоксан, или в амиде, таком как, например, диметилформамид или гексаметилфосфорный триамид, или в смеси таких растворителей при температуре окружающей среды. При таких условиях конфигурация оксиминогруппы практически остается неизменной после проведения реакции этерификации.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения заявитель предлагает еще один способ (D) для получения соединений, характеризуемых формулой (1), в которых OR^3 представляет собой гидроксильную группу и который заключается в восстановлении соединения, характеризуемого формулой (3)

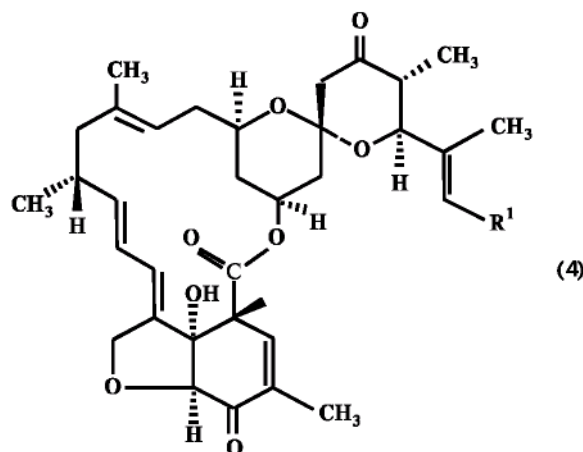


с последующим образованием, в случае необходимости, солей.

Реакция восстановления может быть осуществлена с помощью восстанавливающего агента, который является способным к стереоселективному восстановлению 5-кето группы. К пригодным восстанавливающим агентам относятся борогидриды, такие как борогидриды щелочных металлов (например, борогидрид натрия) и литий алкоксиалюминий гидриды, такие как литий трибутокс алюминий гидрид.

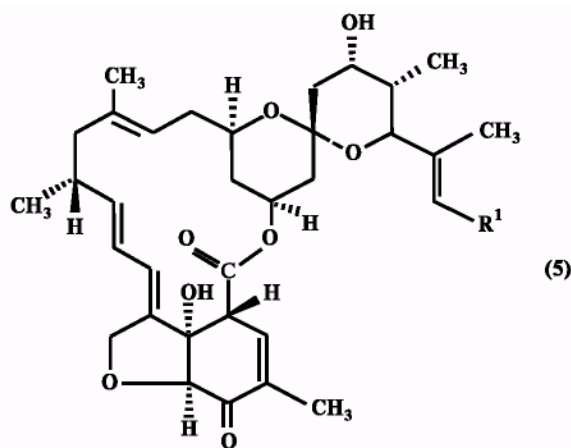
Реакция, использующая борогидридный восстанавливающий агент, имеет место в присутствии растворителя, такого как алканол, т.е. например, изопропиловый спирт или изобутиловый спирт, обычно при температуре в диапазоне от -30 до $+80^{\circ}\text{C}$, т.е. например при 0°C . Реакция, включающая использование литий алкоксиалюминий гидрида, имеет место в присутствии растворителя, такого как, например, простой эфир, т.е., например, тетрагидрофуран или диоксан, и может быть проведена, при температурах в диапазоне от -78 до 0°C .

Промежуточные соединения, характеризующие формулой (3), могут быть получены из 5,23-дикетона, характеризующего формулой (4)



путем обработки одним эквивалентным количеством реагента H_2NOR^2 (где R^2 есть, как было указано ранее) с использованием условий реакций оксимирования, указанных ранее для получения соединений, характеризующих формулой (1).

Соединения, характеризующие формулой (4), могут быть получены путем окисления соединения, характеризующего формулой (5)



Эта реакция может быть осуществлена с помощью окисляющего агента, предназначенного для превращения вторичной гидроксильной группы, в результате чего производится соединение, характеризуемое формулой (6).

К пригодным окисляющим агентам относятся хиноны в присутствии воды, т.е. например, 2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон или 2,3,5,6-тетрахлоро-1,4-бензохинон, окисляющие агенты, содержащие хром /6-ти валентный/, т.е. такие как дихромат натрия или пиридиния или трехокись хрома в пиридине, предпочтительно в присутствии катализатора переноса фазы; окисляющий агент, содержащий 4-х валентный марганец, т.е. например, двуокись марганца в дихлорметане; N-галосукцинимид, т.е. например, N-хлоросукцинимид; или N-бромосукцинимид; диалкилсульфоксид, т.е. например, диметилсульфоксид, в присутствии активирующего агента, такого как, например N,N-дициклогексилкарбодиимид или ацил галида такого как, например, оксалилхлорид, или комплекс, содержащий пиридин и трехокись серы.

Реакция может быть проведена эффективно в пригодном растворителе, который может быть выбран из группы, включающей в себя кетон, такой как, например, ацетон; простой эфир, такой как, например, диэтиловый простой эфир, диоксан или тетрагидрофуран; углеводород, такой как, например, гексан; галогенированный углеводород, такой как, например, хлороформ или метилен-хлорид; или сложный эфир, такой как, например, этилацетат или замещенный амид, например, диметилформамид. Комбинации таких растворителей либо в чистом виде, либо с водой также могут быть использованы. Выбор растворителя будет зависеть от типа окисляющего агента, используемого в реакции конверсии.

Эта реакция может быть проведена при температурах в диапазоне от -80 до +50°C.

Соединения, характеризуемые формулой (5), могут быть получены, например, путем выращивания *Streptomyces thermoarchaensis* № CIB 12015 (заложенного 10 сентября 1984 года в Постоянный фонд культур Национального фонда промышленных и морских бактерий, исследовательская станция Торри, Абердин, Соединенное Королевство) или его мутанта с изолированием соединения от полученного таким образом ферментационного бульона.

Организм *Streptomyces thermoarchaensis* может быть выращен с помощью обычных методов, т.е. в присутствии способных к ассимиляции источников углерода, азота и минеральных солей. Способные к ассимиляции источники углерода, азота и минералов могут быть представлены в виде либо простых, либо в виде комплексных питательных веществ, как например, описано в Патентном описании GB № 2166436. Пригодная среда, содержащая указанные вещества, описана в Приготовлении №1, представленном далее.

Выращивание организма *Streptomyces* в общем случае должно осуществляться при температуре в диапазоне от 20 до 50°C и предпочтительно в диапазоне от 25 до 40°C и при этом представляется необходимым, чтобы осуществлялась аэрация и перемешивание, например, путем встряхивания или размешивания. Среда может быть первоначально подвергнута инокулированию с помощью небольшого количества спорулированной

суспензии микроорганизмов, но с тем, чтобы избежать задержку в росте, вегетативный инокулят организма может быть приготовлен путем инокулирования небольшого количества культурной среды со споровой формой организма, и вегетативный инокулят, полученный таким образом, может быть переведен в ферментационную среду или, что более предпочтительно, на одну или несколько стадий посева, на которых дальнейший рост имеет место перед переносом в основную ферментационную среду. Ферментация в общем случае должна проводиться при величинах водородного показателя в диапазоне от 2.5 до 8.5 ед. рН.

Ферментация может проводиться в течение периода времени от 2 до 10 дней, например, 5 дней.

Соединения, характеризующиеся формулой (5), могут быть отделены от полученного таким образом всего ферментационного бульона путем обычных методов отделения и разделения. При этом могут быть использованы самые разнообразные методы фракционирования, такие как, например, адсорбция - элюирование, осаждение, фракционная кристаллизация и экстракция растворителя, которые могут комбинироваться различными путями. Экстракция растворителем и хроматография, как было установлено, являются наиболее пригодным способом отделения и разделения соединений. Пригодный метод получения соединений, характеризующихся формулой (5), использующий эти процедуры, указан в Приготовлении №1, описываемом далее.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения заявители предлагают способ (Е) для получения соединений, характеризующихся формулой (1), в которых OR^3 представляет собой гидроксильную группу, и который заключается в том, что осуществляется снятие защиты у соответствующего соединения, характеризующегося формулой (1), в котором OR^3 представляет собой защищенную гидроксильную группу, как было описано выше.

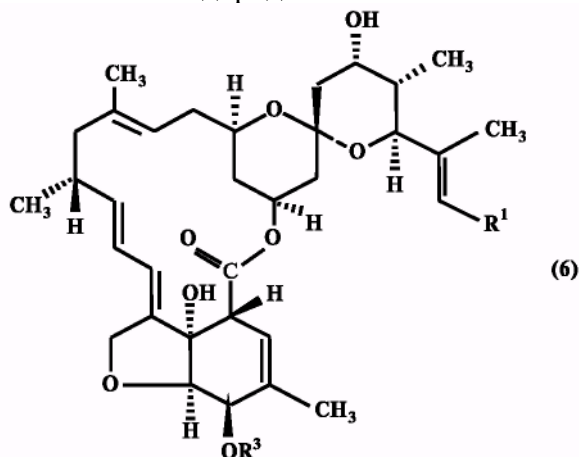
Так, например, ацильная группа, такая как ацетил-группа может быть удалена путем основного гидролиза, т.е. например, с использованием гидроокиси натрия или калия в водном растворе спирта; или с помощью кислотного гидролиза, например, с использованием концентрированной серной кислоты в метаноле. Ацетильные группы, такие как тетрагидропиранил, могут быть удалены, например, путем использования кислотного гидролиза, т.е. с использованием кислоты, такой как, например, уксусная или трифтороуксусная кислота, или разбавленной минеральной кислоты. Силильные группы могут быть удалены с использованием ионов фторида (например, из тетраалкиламмонийфторида, такого, как тетра-норм-бутиламонийфторид), фторида водорода в водном ацетонитриле или кислоте, такой как паратолуол сульфокислота (например, в метаноле). Арилметильные группы могут быть удалены путем обработки кислотой Льюиса, (например, трифторид бора эфират) в присутствии тиола (такого как, например, этантиол) в пригодном растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре.

Соли кислот, характеризующиеся формулой (1), могут быть получены с помощью обычных методов, например, путем обработки кислоты основанием или путем превращения одной соли в другую за счет ионообмена.

Настоящее изобретение далее иллюстрируется, но не ограничивается указываемыми далее приготовлениями и примерами, в которых температуры указаны в °C, "L" означает литр и EtOH означает этанол.

В приводимых далее приготовлениях и примерах соединения поименованы как производные известных факторов, факторов А, В, С и Д. Фактор А представляет собой соединение, характеризующееся формулой (6), в котором R^1 представляет собой изопропил, а R^3 представляет собой водород; фактор В представляет собой соединение, характеризующееся формулой (6), в котором R^1 представляет собой метил и R^3 представляет собой метил; фактор С представляет собой соединение, характеризующееся формулой (6), в котором R^1 представляет собой метил и R^3 представляет собой водород; и фактор Д

представляет собой соединение, характеризующее формулой (6) в котором R^1 представляет собой этил и R^3 представляет собой водород.



Приготовление 1-5-кето Фактора А.

Споры *Streptomyces thermoarchaensis* NCIB 12015 были инокулированы на скошенный агар, изготовленный из следующих компонентов:

	гЛ ⁻¹
Дрожжевой экстракт (Oxoid L 21)	0.5
Солодовый экстракт (Oxoid L 39)	30
Микологический пептон (Oxoid L 40)	5
Агар №3 (Oxoid L 13)	15

Дистиллированная вода объемом до 1 л, водородный показатель равен 5.4 ед. рН 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 емкость 250 мл, содержащие 50 мл засеянной среды, были приготовлены следующим образом:

	гЛ ⁻¹
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 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-х 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 порции бульона емкостью 9 л была загружена в ферментер, объемом 700 л, содержащий 450 л среды, полученной следующим образом:

	гЛ ⁻¹
Д-глюкоза	2.8
Солодовый декстрин (МДЗОЕ)	27.8
Аркасой-50 (Αvκαοy 50)	13.9
Меласса (черная патока)	1.7
K ₂ HPO ₄	0.14
CaCO ₃	1.39
Силикон-526 (Dow Carning)	0.06 % (объемных объемным)

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 достаточного количества этанола с получением в результате материала общим объемом 75 литров. 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 петролейным эфиром, в количестве 30 л, имеющим температуру 60-80°C. Спустя 30 минут фазы разделялись на центрифуге типа "Вестфалия МЕМ1256" и нижняя метанольная фаза подвергалась повторному экстрагированию петролейным эфиром, в количестве 30 литров, имеющим температуру 60-80°C, после добавления воды в количестве 40 литров. После разделения нижняя фаза повторно подвергалась экстрагированию петролейным эфиром в количестве 30 литров, 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 пара 0.1 бара, температура пара 20°C, температура пара 127°C). 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°C 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 "Мерк-7734", заполненную двуокисью кремния-60 (200x4 см), размещенной в хлороформе. Колонка подвергалась промыванию хлороформом (500 мл) и далее производилось элюирование смесью, состоящей из хлороформа и этил ацетата (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 "Мерк-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 фракций 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 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 (30 x 2.2 см) типа Мерк 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 S 5 ODS - 2" (250 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:

<u>Время в минутах</u>	<u>Подача (мл/мин)</u>
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. Массе-спектроскопия 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 дихромата натрия в количестве 120 мг в воде, в количестве 2 мл, добавляли в течение 15 мин к охлажденному льдом раствору 5-кето Фактор А (в количестве 200 мг) и сульфаты 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 "Мерк 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 δ (CDCl_3) включала 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 в количестве 475 мг, гидрохлорид метоксиламина, в количестве 69 мг 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 хроматографированию с использованием "Мерк 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 заголовке в виде желтой пены, в количестве 255 мг $[\alpha]_D^{21} + 80^\circ$ (с, 1.20, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 241 нанометр (ϵ 27.500), ν_{max} (CHBr_3), 3530, 3460, (OH) 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 1676 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 986 ($\text{C}-\text{O}$), δ (CDCl_3) 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/E/-метоксиимино Фактор А

1/ Борогидрид натрия, в количестве 6.5 мг добавлялся к охлажденному льдом раствору 5-кето, 23 /E/-метоксиимино Фактор 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 хлористо-водородной кислотой, водой и рассолом. Высушенная органическая фаза далее выпаривалась и полученная в результате смола желтого цвета подвергалась очистке путем хроматографирования через "Мерк 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 заголовке, в виде желтой пены в количестве 58 мг.

В результате кристаллизации из гексана было получено соединение, указанное в заголовке, имеющее температуру точки плавления, равную 203°C , $[\alpha]_D^{21} + 133^\circ$ (с, 1.12, CHCl_3), (EtOH) 244 нанометра (ϵ 26.200), δ (CDCl_3) включала 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дублет 15, 1H).

(II) Раствор 5-кето, 23 /E/-метоксиимино Фактор А, в количестве 50 мг в безводном тетрагидрофуране, в количестве 1 мл, добавлялся к охлажденному до температуры -78° раствору гидрида литий трис-трет-бутоксид алюминия в количестве 261 мг, в безводном тетрагидрофуране, в количестве 3 мл. Спустя 0.75 ч выдерживания при температуре -78°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 "Мерк Кизельгель 60", сито №230-400, 40 мл. Элюирование осуществлялось 25 % этил-ацетатом в гексане с получением в результате соединения, указанного в заголовке, в виде пены белого цвета $[\alpha]_D^{21} + 128^\circ$ (с, 0.95, CHCl_3), δ (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 в патентном описании GB №2176182) в метаноле и далее добавляли гидрохлорид метоксиламина, в количестве 3.01 г. Полученный таким образом раствор подвергался перемешиванию в течение 1.5 ч при температуре 20°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 "Мерк Кизельгель 60", сито № 230-400, 600 мл. Элюирование колонки осуществлялось смесью, состоящей из гексана и этилацетата в соотношении 4:1, что позволило получить соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветной пены, в количестве 2.14 г, $[\alpha]^{21}_D +128^\circ$ (с 1.35, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 27.250), ν_{max} (CHBr_3), 3460, 3480 (ОН), 1733 (ацетат), 1715 (C=O), 995 (C-O), (CDCl_3) включал 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/-оксимино Фактор А, 5-ацетат

Реакция 25-кето Фактор А, 5-ацетата с гидрохлоридом гидроксиламина была осуществлена в соответствии с методикой, аналогичной описанной выше в примере 1. Полупродукт-сырец был подвергнут очистке путем хроматографирования на "Мерк 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, $[\alpha]^{21}_D +132^\circ$ (с 1.01, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 27800), ν_{max} (CHBr_3), 3565, 3470 (ОН), 1732 (ацетат), 1712 (C=O), 993 (C-O), 5 (CDCl_3), включая 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 "Мерк 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°C , $[\alpha]^{21}_D +132^\circ$ (с 1.21, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 29200), ν_{max} (CHBr_3), 3540, (ОН), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) включал 4.29 (триплет 7, 1H), 3.84 (синглет, 3H), 3.29 (дублет 15, 1H).

Пример 5

23/E/-оксимино 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 "Мерк 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, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 26700), ν_{max} (CHBr_3), 3565, 3490 (ОН), 1710 (C=O), 994 (C-O), 5 (CDCl_3) включал 8.11 (синглет, 1H), 4.29 (триплет 7:1H), 3.41 (дублет 15:1H).

Пример 6

23/E/-этоксимино Фактор А

Раствор безводного ацетата натрия, в количестве 140 мг, в воде, в количестве 3 мл, добавлялся к раствору 23-кето Фактор А, в количестве 200 мг, (полученному, как указано в примере 23, в Патентном описании GB №2176182) и гидрохлорида этоксиамина, в количестве 126 мг, в метаноле, в количестве 20 мл. Спустя 2 ч выдерживания при температуре 20°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 "Мерк 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; $[\alpha]_D^{21} +125^\circ$ (с 1.00, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 28200), ν_{max} (CHBr_3), 35400, 34800 (ОН), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 990 ($\text{C}-\text{O}$), δ (CDCl_3) включал 3.40 (триплет 7:1H), 4.10 (квинтет 7:2H) 3.31 (дублет 15: 1H), 1.21 (триплет 7:3H).

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

Пример 7

23/Е/-аллилоксиимино Фактор А

$[\alpha]_D^{21} +124^\circ$ (с 1.17, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 28400), ν_{max} (CHBr_3), 35500, 34900 (ОН), 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 990 ($\text{C}-\text{O}$), δ (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 аллилоксиамина.

Пример 8

23/Е/-изопропилоксиимино Фактор А

$[\alpha]_D^{21} +116^\circ$ (с 0.97, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 25000), ν_{max} (CHBr_3), 3550, 3490 (ОН), 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 992 ($\text{C}-\text{O}$), δ (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 изопропилоксиамина.

Пример 9

23/Е/-норм-бутоусиимино Фактор А

$[\alpha]_D^{21} +115^\circ$ (с 1.10, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ_{max} 31800), ν_{max} (CHBr_3), 3540, 3460 (ОН), 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 992 ($\text{C}-\text{O}$), δ (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 норм, бутоксиамина.

Пример 10 23/Е/-метоксиимино Фактор А, 5-ацетат /1/ в соответствии с этим примером производилось добавление 3-х молярного раствора иодида метилмагния в простом эфире, в количестве 0.16 мл, к перемешанному раствору продукта, полученного в примере № 3, в количестве 120 мг, в безводном гексаметил фосфорном 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-х нормальной хлористоводородной кислотой и водой. Высушенная органическая фаза подвергалась выпариванию, и образовавшаяся смола подвергалась очистке хроматографированием на "Мерк Кизельгель 60", сито №230-400, в количестве 80 мл. В результате элюирования содержимого колонки было получено соединение, указанное в заголовке, для элюирования использовалась смесь, состоящая 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 нанометров (ϵ_{max} 30.300); Спектр ядерно-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 2 М в 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 осадок подвергался очистке путем препаративного хроматографирования в тонких слоях на "Мерк 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 ядерно-магнитного резонанса был

указан выше в примере 2.

Пример 11.

23/Е/-метоксиимино Фактор А, 5-метилкарбомат

Метил изоцианат, в количестве 0.13 мл, 125 мг и триэтиламин, 2 капли, добавлялись к раствору 23/Е/-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 часа 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 в результате пены желтого цвета, которая подвергалась очистке на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, при среднем давлении (т.е. 125 г, "Мерк Кизельгель 60", сито №№ 230-400). В результате элюирования смесью, состоящей из гексана и этилацетата, в соотношении 1:1, было получено соединение, указанное в заголовке, в виде пены белого цвета и количестве 206 мг ($[\alpha]_D^{21} +99^\circ$ (с 0.55, CH_2Cl_2), λ_{max} (EtOH) 244.4 нанометра (ϵ 28710), ν_{max} (CHBr_3), 3530 (ОН), 3455 (NH), 1720 (сложный эфир), 1720+1510 (карбомат) и 993 см^{-1} (C-O), δ (CDCl_3) включает 1.78 (синглет, 3H), 2.86 (дублет, 5 герц, 3H), 3.29 (дублет 14 герц, 1H), 3.83 (синглет, 3H), 4.80 (квинтет, 5 герц, 1H), и 5.50 (мультиплет, 2H).

Пример 12

23/Е/-метоксиимино Фактор А, 5-метилкарбонат

К раствору 23/Е/-метоксиимино Фактор А, в количестве 150 мг 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, "Мерк 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, CH_2Cl_2), λ_{max} (EtOH) 244.4 нанометра (ϵ 3121) 5 (CHBr_3) 3460 + 3540 (ОН), 1342 (карбонат) 1710 (сложный эфир) и $992\text{ (см}^{-1}\text{)}$ (C-O) δ (CDCl_3) включает 1.82 (синглет, 3H), 3.29 (дублет 14 Гс 1H), 3.82 (синглет, 3H), 3.83 (синглет, 3H), 5.2-5.4 (мультиплет, 3H), 5.56 (синглет, 1H).

Пример 13.

23/Е/-метоксиимино Фактор Д, 5-ацетат

В соответствии с этим примером раствор, содержащий 23-кето Фактор Д, 5-ацетат (в количестве 251 мг, полученный как указано в примере 119 в Патентном описании GB №2176182), ацетат натрия в количестве 350 мг, и гидрохлорид метоксиамино, в количестве 250 мг в метаноле, в количестве 40 мл, выдерживался при температуре 20°C в течение 24 часов, далее концентрировался до объема, равного примерно 10 мл, разбавлялся этилацетатом, в количестве 50 мл и затем тщательно промывался 0.5 норм, хлористо-водородной кислотой и водой. Высушенная органическая фаза выпаривалась с получением в результате пены желтого цвета, которая очищалась путем хроматографирования на "Мерк 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.

λ_{max} (EtOH) 244 нанометра (ϵ 26.400), ν_{max} (CHBr_3) (см^{-1}) 3500 (ОН), 1742 (ОАс), 1710

(C=O) δ (CDCl₃) 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 Д

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 мл) подвергался перемешиванию в ледяной бане в течение 1.5 часа. 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 "Мерк 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 (α)²¹_D +96° (с 1.38, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 нанометра (ϵ 26700), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) (см⁻¹) 3550, 3500 (ОН), 1710 (C=O), δ (CDCl₃) 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 GB №2176182), ацетат натрия, в количестве 400 мг и гидрохлорид метоксиамина, в количестве 400 г, подвергался перемешиванию при температуре 20°C в течение 20 часов 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 "Мерк 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 [α]²¹_D + 128° (с 1.09, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 нанометра (ϵ 30100), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) (см⁻¹) 3540, 3460 (ОН), 1708 (C=O), δ (CDCl₃) 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 метоксиамина, в количестве 0.58 г добавлялись к раствору 23-кето Фактор С (в количестве 1.97 г, полученного в соответствии с примером 12 Патентного описания GB №2176182) в метаноле, в количестве 5 мл, и полученная таким образом смесь подвергалась перемешиванию в течение 30 минут при комнатной температуре. Этилацетат, в количестве 30 мл, и 0.5 М хлористоводородная кислота, в количестве 30 мл, добавлялись к полученной выше смеси и образовавшийся водный слой повторно экстрагировался этилацетатом, в количестве 15 мл. Смешанные органические слои промывались по очереди 0.5 М хлористо-водородной кислотой, 5 % насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и 10 % насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем подвергались концентрированию вакууме с получением в результате пены желтого цвета. Этот продукт подвергался очистке путем хроматографирования на силикагеле

"Мерк 9385" с первоначальной обработкой колонки дихлорметаном; а затем производилось элюирование с помощью дихлорметана, содержащего незначительное количество этил-ацетата (до 10 %), с получением соединения, указанного в заголовке, в количестве 1.0 г, [серо +64° (с 1.0. CH₃OH), 1H ядерно-магнитный резонанс (СДCl₃) 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 [=NOCH₃]), 3.66 (дублет, 1H, 10 Гц), 1.51 (синглет, 3H), 1.42 (триплет, 1H, 12 Гц), инфракрасный спектр (CHBr₃) 3620-3340 см⁻¹ (-OH), 1711 см⁻¹ (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. Многократная доза для парентеральных инъекций.

Пример 1	% вес. /объемн.	Диапазон
Активный ингредиент	2.0	0.1-6.0 % вес. /объемн.
Бензиловый спирт	1.0	
Полисорбат 80	10	
Формаль глицина	50	
Вода для инъекций	до 100.0	

В соответствии с этим примером производилось растворение активного ингредиента в Полисорбате 80 и формале глицерила. Далее производилось добавление бензилового 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	% вес./объемн.	Диапазон
Активный ингредиент	4.0	0.1-7.5% вес./ объемн.
Бензиловый спирт	2.0	
Триацетат глицирила	30.0	
Пропилен-гликоль	до 100.0	

В соответствии с этим примером производится растворение активного ингредиента в спирте и триацетате глицирина. 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	% вес. /объемн.	Диапазон
Активный ингредиент	2.0	0.1-7.5 % вес./ объемн.
Этанол	36.0	
Неионогенное поверхностно-активное вещество, такое как, например, Synperonic PEL44 ^x	10.0	
Пропилен-гликоль	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	% вес./ объемн.	Диапазон
Активный ингредиент	2.0	0.1-3.0% вес./объемн.
Неионогенное поверхностно-активное вещество Synperonic PEF68 ^x	2.0	
Бензиловый спирт	1.0	
Myglyol 840 ^{xx}	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 Myglyol 840. Производится растворение неионогенного поверхностно-активного вещества и бензилового 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

	% вес. /объемн.	Диапазон
Активный ингредиент	0.1	0.01-2.0 вес./весов.
Трихлорэтан	29.9	
Трихлорфтор-метан	35.0	
Дихлордифтор-метан	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
Микрористаллическая целлюлоза для покрытия таблеток	весом 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 ингредиент 50 мг

Стеарат магния 7.5 мг

Микрокристаллическая целлюлоза
для покрытия таблеток весом около 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 свободно-текучих 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
Активный ингредиент	150 мг	0.05-1.0 г
Полисорбат 60	3.0 % вес/вес	
Белый пчелиный воск	6.0 % вес/вес	до 3 или 15 г
Арахисовое масло	91.0% вес/вес	до 3 г

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 часов и затем охлаждалась до комнатной температуры при перемешивании. Далее производилось добавление в стерильных условиях активного ингредиента к носителю 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 с выделением активного компонента

	%, вес/вес	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 смешения с тем, чтобы обеспечить необходимое распределение активного ингредиента по всему объему наполнителя. 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

Диапазон 0.01-2.0 % вес./объемн.

%, вес/ объемн.

Активный ингредиент	0.35
Полисорбат 85	5.0
Бензоловый спирт	3.0
Пропилен-гликоль	3.0
Буферный фосфат	до велич. водород. показ. = 6.0-6.5 ед. pH
Вода	до 100 % полного объема

В соответствии с этим примером производилось растворение активного ингредиента в Полисорбат 85, бензиловом спирте и пропиленгликоле. Далее производилось добавление воды и, в случае необходимости, величина водородного показателя доводилась до 6.0-6.5 ед. pH 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

	%, вес/ весовым	Диапазон
Активный ингредиент	4.0	1-20 % вес/вес.
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

Диапазон 0.05 -5 % вес/весовым
%, вес/ весовым

Активный ингредиент	2.5
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

	%, вес/ объемн.	Диапазон
Активный ингредиент	2.0	от 0.1 до 30%

Диметилсульфоксид	10.0
Метилизобутилкетон	30.0
Пропилен-гликоль (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, фенил сульфо-нат СА L X)	40 г
Неионогенный эмульгатор (такой как, например, Synperonic NP-13 ^x)	60 г
Ароматический растворитель такой как, например, Solvesso 100)	до 1 л

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

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	
Гранулы гипса (сито №20-60) в количестве до 1 кг (такие как, например, Agsorb 100 A)	40 г
/в/ Активный ингредиент	50 г
SynperonicNP-13 ^x	40 г
Гранулы гипса (сито №20-60)	в количестве до 1 кг

^xпроизводитель - фирма I.C.I.

В соответствии с этим примером производилось растворение всех ингредиентов в летучем растворителе, таком как, например, метиленхлорид, 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: *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae*, *Nilparvata lugens*, и *Musca domestica* как насекомые, так и среда подвергались обработке приготовлением (контактный тест). В случае *Meloidogyne incognita* раствор наносился на почву, в которую были высажены саженцы томатов, которые затем поражались червями, и определялось уменьшение количества наростов на корнях по сравнению с контрольными растениями.

Используя эти процедуры, соединение, характеризуемое формулой (1), в котором R^1 представляет собой изопропил, R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой водород, как было установлено, является эффективным при концентрациях, равных 100 частей весовых на миллион или менее.

Эффективность соединений, приготовленных в соответствии с изобретением, была испытана на мышах, зараженных глистами *Nematospirroides dibius*. Мышам женской особи CR/H (18 -22 г) ввели 100 L 3 личинок глистов *Nematospirroides dibius* и оставили до полного развития инфекции (обычно на три недели). Затем мышам ввели внутрь соединение в соответствии с изобретением количестве, равном одному из 3/4 уровней доз, измельченного в порошок лекарства. Соединения вводили в растворе пропиленгликоля. После этого мышей оставили, по меньшей мере, на 3 дня (обычно 5 дней), затем мышей с развившейся в них инфекцией умертвили и удалили тонкую кишку. Удаленную часть кишки разрезали ножницами с тупыми концами, для обнажения слизистой оболочки тонкой кишки. Глистов взрослых особей собрали при помощи модифицированного устройства Баэрмана. Время миграции составило 5 часов, причем во время этого периода мигрирующих глистов поддерживали при температуре 37°C. Спустя 5 ч нейлоновую сетку, через которую мигрировали глисты, исследовали под увеличительным стеклом (X2). Подсчитали количество глистов, уловленных сеткой, и мигрированных глистов, получив общее содержание глистов у каждой мыши, которое сравнивали с контрольными мышами.

Таким образом, было обнаружено, что доза 2 мг/кг соединений в соответствии с изобретением значительно уменьшила содержание глистов в мышах, подвергнутых лечению. Например, каждое соединение из примеров 2, 4, 6, 7, 8, 11, 12 и 15 дало снижение среднего процента содержания глистов у мышей, подвергнутых лечению, в сравнении с контрольными мышами, больше, чем на 85 %.

Фактор (A) 23 /E/ метоксиамино.

Оценка соединения Фактора А для контроля *Trichostrongylus colubriformis* (почечных глистов) у грызунов (песчанки).

В этих испытаниях грызунов мужской особи возрастом пять недель заразили личинками почечных червей 400-600 T columbriformis larvae, овечьего происхождения, вызывающих инфекцию, на день 0. На седьмой день грызунов взвесили и начали их лечение. Грызунов умертвили на одиннадцатый день и подсчитали количество оставшихся в них червей. Эффективность лечения (%) вычислили путем сравнения числа червей у животных, подвергнутых лечению, и инфицированными контрольными животными, не подвергнутыми лечению, при этом, применяя следующую формулу для среднего значения из трех измерений. Эффективность, % (среднее у контрольных животных)-(среднее у животных, подвергнутых лечению) x 100 среднее у контрольных.

Лекарство растворяли в полиэтиленгликоле и диметилсульфоксиде (PES : ДМСО) (1:2 объем./объем) в достаточном количестве для лечения животного, которому вводили от 0.0313 до 0.1250 мг лекарства на кг веса животного.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Инсектицидная активность

Все указанные здесь концентрации даны для активного ингредиента. Испытываемые растворы готовят путем растворения активного ингредиента в 35 %-ном растворе ацетона в воде при концентрации 1 г/л, а затем разбавляют водой, по требованию.

Tetranychus urticae (Р. стойкий штамм), пятнистый паукообразный клещ.

Выбрали бобовые растения *Sieva lima* с основными листьями, выросшими на длину 7-8 см, их уменьшили до одного растения на горшок. От листа, взятого с главной колонии, отрезали небольшой кусочек и поместили на каждый лист испытываемых растений. Это сделали примерно за 2 часа до обработки растений, чтобы вредители могли переместиться на испытываемое растение и отложить яйца. Размер отрезанного кусочка изменили для

получения примерно 100 клещей на лист. Во время обработки кусочек листа, который использовали для переноса клещей, удалили и выбросили. Растения, зараженные клещами, окунули в испытываемый раствор на 3 секунды при перемешивании и поместили в колпак для сушки. Растения выдерживали в течение 2 дней до проведения эксперимента на уничтожение вредителей с использованием первого листа. Другой лист удерживали на растении в течение дополнительных 5 дней прежде, чем начали наблюдения за уничтожением яиц и/или новых личинок.

Empoasca abrupta, взрослые особи, картофельной кобылки

Лист бобового растения *Sieva lima* длиной примерно 5 см погрузили на 3 секунды в испытываемый раствор с перемешиванием и поместили в колпак для сушки. Лист поместили в чашку Петри размером 100 x 10 мм, содержащую фильтрованную бумагу на днище для увлажнения. В каждую чашу добавляли примерно 10 кобылок взрослой особи и обработку продолжали в течение 3 дней до подсчета количества уничтоженных кобылок.

Heliothis virescens - табачные почковые гусеницы.

Семядоли хлопка окунали в испытываемый раствор и сушили в колпаке. После сушки каждую семядолю разрезали на четыре равные части, и десять частей поместили отдельно в пластмассовые медицинские чашки объемом 30 мл, содержащие кусочек влажного тампона, обычно применяемого в стоматологии. В каждую чашку добавили по одной гусенице и закрыли картонной крышкой. Обработку поддерживали в течение 3 дней до подсчета количества уничтоженных гусениц и затем произвели оценку снижения нарушенного питания.

Шкала оценки

0 = без эффекта

1 = 10-25 % уничтоженных

2 = 26-35 % уничтоженных

3 = 36-45 % уничтоженных

4 = 46-55 % уничтоженных

5 = 56-65 % уничтоженных

6 = 66-75 % уничтоженных

7 = 76-85 % уничтоженных

8 = 86-99 % уничтоженных

9 = 100 % уничтоженных

Насекомые									
Соединение	P. res. клещи часть/ млн.			кобылки часть/млн.			табачный почкующий червь, часть/млн.		
Фактор	<u>10</u>	<u>1</u>	<u>0.1</u>	<u>10</u>	<u>10</u>	<u>1</u>	<u>1000</u>	<u>100</u>	<u>10</u>
А	9	9	3	5	0	-	0	0	0
Фактор А									
23-метокси- имино	9	9	9	9	9	0	9	9	9

Скрининг, проведенный на растительном паразите - нематоды корневого нароста

Назначение:

Целью этого испытания является обнаружение нематоцидной активности у новых веществ. Это испытание представляет собой тест токсичности при прямом контакте, когда живые нематоды погружаются в водный препарат вещества.

Материалы и методы: 1. Культура растительного паразита - нематоды корневого нароста (*Maloidogyne ineagnins*).

Модифицированная гидропонная система нематодной культуры (Phytopathology, v. 82. p. 512 -515, 1992), которая обеспечивает быстрое производство и воспроизводство

свежевыведенных инфекционных ювенильных нематод корневого нароста, была разработана в 1995 году в Департаменте по идентификации инсектицидов и усовершенствованным испытаниям. Эта гидропонная система проста при установке и обслуживании. Кроме того, она обеспечивает достаточное количество инфекционных ювенильных нематод, находящихся на 2-ой стадии развития (J2) как ежедневно, так и на длительный период времени.

2. Методика испытания

Видоизмененное испытание на *Caenorhabditis elegans* было приспособлено для обнаружения активности новых веществ на подавление растительных нематод.

Испытуемые вещества растворяли в ацетоне и пипеткой вводили (по 25 мкл) в каждую лунку микротитрованной пластины с 96 лунками. Обработанные микротитрованные пластины помещали под обдуваемый колпак, чтобы обеспечить испарение ацетона в течение 2 ч. Инфекционные нематоды корневого нароста (стадия 2, 25-50 червей) в 50 мкл воды вводились пипеткой в каждую обработанную лунку и в несколько контрольных. После введения нематод в лунки, содержащие различные соединения, пластины накрывали крышками для предотвращения испарения и выдерживали при 25°C.

Эффективность действия наблюдали под препаративным микроскопом через 24 и 48 ч после обработки. Непосредственно перед наблюдениями постукивали по пластине, для того, чтобы стимулировать передвижение червей. Активность оценивали полуколичественным методом на основе химического воздействия на подвижность личинок J2. Были выбраны следующие критерии: 9 - отсутствие подвижности, 7 - заметно пониженная подвижность примерно у 95 % червей, 5 - слегка пониженная подвижность, 0 - обычная подвижность, такая же, как у контрольных червей. Легко отмечались другие факторы, указывающие на активность, такие как: смертность, жесткий паралич, сокращения скручивания, необычные судороги и другие отклонения от обычного поведения. В качестве стандартных веществ были использованы ивермектин, моксидектин и левамизол.

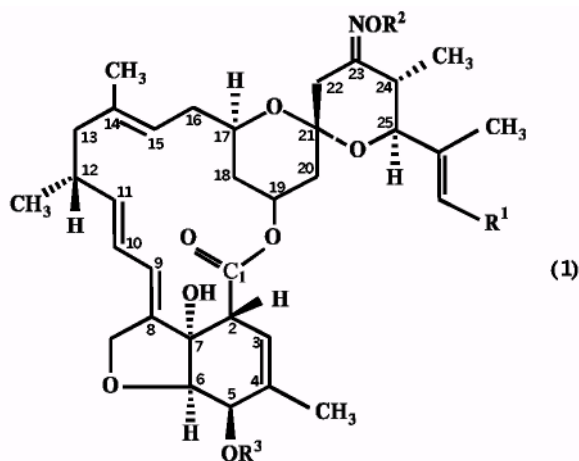
Таблица 1

Соединение	Единичная оральная доза лекарства для приема внутрь, мг/кг	Эффективность, %	
Фактор А	0.125	98	86 ^x
	0.0625	88	72 ^x
	0.313	68	30 ^x
Фактор А 23-метоксиимино	0.125	100	100 ^x
	0.625	93	96 ^x
	0.0313	93	89 ^x

^xповтор

Формула изобретения

1. Макролидные соединения формулы 1:



или их соли, где R^1 - метил, этил или изопропил, R^2 - водород, C_{1-8} - алкил или C_{3-8} - алкенил, при этом группа $=NOR^2$ находится в E - конфигурации; OR^3 - гидрокси, OR^4 , $OCOR^4$, $OCOOR^4$, или $CONR^8R^9$, R^4 - C_{1-6} - алкил, R^8 и R^9 независимо означают водород или C_{1-4} - алкил.

2. Соединение по п. 1, где OR^3 представляет собой метоксикарбонилокси-группу, ацетокси-группу, метокси-группу или гидроксильную группу.

3. Соединение по п. 1, где OR^3 представляет собой гидроксильную группу.

4. Соединение по любому из указанных выше пунктов, где R^1 представляет собой изопропильную группу.

5. Соединение по любому из указанных выше пунктов, где R^2 представляет собой метильную группу.

6. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой изопропильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой гидроксильную группу, ацетокси-группу или метоксикарбонилокси-группу.

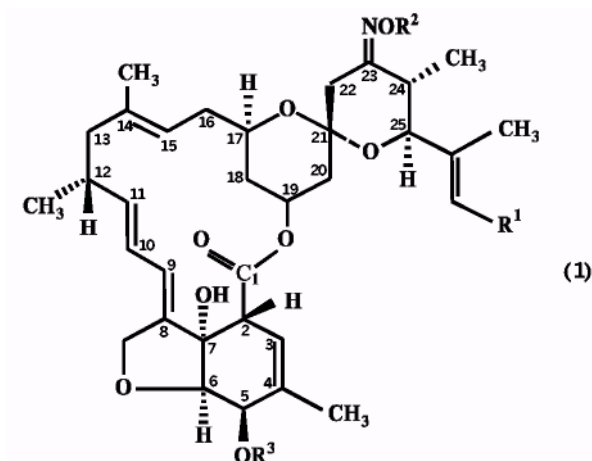
7. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой изопропильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой гидроксильную группу.

8. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой метильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой метокси-группу; или R^1 представляет собой этильную группу, R^2 представляет собой метильную группу и OR^3 представляет собой гидроксильную группу.

9. Композиция, обладающая анти биотической активностью, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента используют, по крайней мере, одно из соединений формулы 1 по п. 1, взятое в эффективном количестве.

10. Ветеринарная композиция, включающая активное действующее вещество и фармацевтически приемлемые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активное действующего вещества она содержит соединение по п. 1 формулы изобретения в эффективном количестве.

11. Инсектоакарицидонематодная композиция, включающая активное вещество и целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение формулы 1:



где R^1 - метил, этил, изопропил, R^2 - низший алкил, OR^3 - гидроксильная группа, в эффективном количестве.

12. Способ уничтожения насекомых и/или клещей, нематод путем обработки их или растений, на которых они обитают, активным веществом, отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют соединения формулы 1, где R^1 - метил, этил, изопропил, R^2 - низший алкил, OR^3 - гидроксильная группа, в эффективном количестве.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Саргазаков К.Д.
Арипов С.К.

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