

(19)



(10) **LT IP1649 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1649**

(51) Int. Cl. (2006): **A01N 43/90**
A01N 49/00
C07D 493/00
C07H 19/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **8613790, 1986 06 06, GB**
8625854, 1986 10 29, GB
8708423, 1987 04 08, GB
4203050, 1987 06 05, SU

(71) Pareiškėjas:

AMERICAN CYANAMID COMPANY, One Cyanamid Plaza, Wayne, New Jersey 07470, US

(72) Išradėjas:

Derek R. SUTHERLAND, GB
Oswy Z. PEREIRA, GB
Hazel M. NOBLE, GB
Michael V. J. RAMSAY, GB
John B. WARD, GB
Neil PORTER, GB
Richard A. FLETON, GB
Edward P. TILEY, GB
David NOBLE, GB

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabolienės kontora METIDA, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Makrolidiniai junginiai

(57) Referatas:

—

MAKROLIDINIAI JUNGINIAI

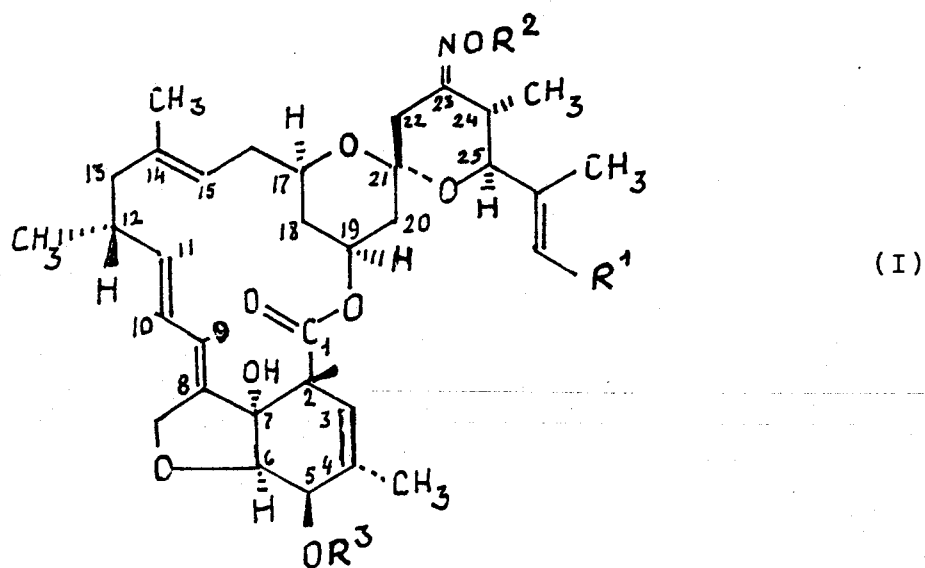
Aprašymas

Šis išradimas skirtas naujiems junginiams - antibiotikams, jų gavimo būdams, o taip pat farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai.

Mūsų patento Nr. 2166436 (Didžioji Britanija) aprašyme aprašome Antibiotikų S 541 gavimą, kurie gali būti atskirti nuo naujų Streptomyces sp. fermentacijos produktų.

Šio išradimo autoriai atrado dar vieną junginių grupę, charakterizuojamą antibiotiniu aktyvumu, ir šiuos junginius galima gauti chemiškai modifikuojant Antibiotikus S 541.

Taigi, pagal vieną iš aspektų, šis išradimas ypatingai skirtas junginiams, kurie charakterizuojami I formule:



ir jų druskoms, kur

R^1 yra metilas, etilas arba izopropilo grupės;

R^2 yra vandenilio atomas, C_{1-8} -alkilo grupė arba C_{3-8} -alkenilo grupė;

OR^3 yra hidroksilo grupė arba pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų; ir

$=NOR^2$ grupės konfigūracija yra E-konfigūracija.

Terminas "alkilo" arba "alkenilo", skirtas grupei arba grupės daliai junginiuose, kurių formulė I, reiškia, kad ši grupė yra tiesios arba šakotos grandinės.

Tais atvejais, kai R^2 junginiuose, kurių formulė I, yra C_{1-8} -alkilo grupė, tai, pavyzdžiui, ji gali būti metilo grupė, etilo grupė, n-propilo grupė, izopropilo grupė, n-butilo grupė, izobutilo grupė arba tretbutilo grupė, o geriausia, kai yra metilo grupė.

Tais atvejais, kai R^2 yra C_{3-8} -alkenilo grupė, tai ji gali, pavyzdžiui, būti alilo grupė.

Tais atvejais, kai OR^3 grupė junginiuose, kurių formulė I, yra pakeista hidroksilo grupė, tai ji gali būti aciloksi-grupė, t.y. grupė, charakterizuojama formulėmis $-OCOR^4$, $-OCO_2R^4$ arba $-OCSOR^4$ (kur R^4 yra alifatinė, aralifatinė arba aromatinė grupė, tokia kaip, pavyzdžiui, alkilo grupė, alkenilo grupė, alkinilo grupė, cikloalkilo grupė, aralkilo grupė arba arilo grupė), o taip pat gali būti formiloksigrupė; grupė, charakterizuojama formule $-OSO_2R^6$ (kur R^6 yra C_{1-4} -alkilo grupė arba C_{6-10} -arilo grupė); ciklinė arba aciklinė acetaloksigrupė; grupė, charakterizuojama formule $-OCO(CH_2)_nCO_2R^7$ (kur R^7 yra vandenilio atomas arba grupė, tokia kaip aukščiau aprašyta R^4 , o $n = 0, 1$ arba 2); arba grupė, charakterizuojama formule ONR^8R^9 (kur R^8 ir

R^9 kiekvienas, nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilio atomas arba C_{1-4} -alkilo grupė, t.y., pavyzdžiui, metilo grupė).

Tais atvejais, kai R^4 arba R^5 yra alkilo grupės, tai jos gali būti, pavyzdžiui, C_{1-8} -alkilo grupės, t.y. metilo grupė, etilo grupė, n-propilo grupė, izopropilo grupė, n-butilo grupė, izobutilo grupė, tret.-butilo grupė arba n-heptilo grupė, o be to, alkilo grupėse taip pat gali būti pakaitai. Tais atvejais, kai R^4 yra pakeista alkilo grupė, tai šioje grupėje gali būti, pavyzdžiui, vienas arba keletas, pavyzdžiui, du arba trys halogeno atomai (pavyzdžiui, chloro arba bromo atomai), arba karboksigrupė, C_{1-4} -alkoksigrupė (t.y. metoksi-, etoksigrupė), fenoksigrupė arba sililoksigrupė. Tais atvejais, kai R^5 yra pakeista alkilo grupė, šioje grupėje gali būti cikloalkilo grupė, kaip pakaitas, tokia kaip, pavyzdžiui, ciklopropilo grupė.

Tais atvejais, kai R^4 arba R^5 yra alkenilo arba alkinilo grupė, tai jos gali būti, pavyzdžiui, C_{2-8} -alkenilo grupė, tokia kaip, pavyzdžiui, alilo grupė arba C_{2-8} -alkinilo grupė.

Tais atvejais, kai R^4 arba R^5 yra cikloalkilo grupės, tai jos gali būti, pavyzdžiui, C_{3-11} -cikloalkilo grupės, tokios kaip, pavyzdžiui, C_{3-7} -cikloalkilo grupės, t.y., pavyzdžiui, ciklopentilo grupės.

Tais atvejais, kai R^4 arba R^5 yra aralkilo grupės, tai geriau, kai jose yra nuo 1 iki 6 anglies atomų alkilo dalyje, o arilo grupė arba arilo grupės gali būti karbociklinės grupės arba heterociklinės grupės, ir geriau, kai jose yra nuo 4 iki 15 anglies atomų, t.y., pavyzdžiui, fenilo grupės. Tokių grupių pavyzdžiais yra fen- C_{1-6} -alkilo grupės, pavyzdžiui, benzilo grupės.

Tais atvejais, kai R^4 arba R^5 yra arilo grupės, tai jos gali

būti karbociklinės arba heterociklinės grupės ir geriau, kai jose yra nuo 4 iki 15 anglies atomų, ir gali, pavyzdžiui, būti fenilo grupė.

Tais atvejais, kai R^4 turi sililoksi-pakaitą, tai į sililo grupę gali įeiti trys grupės, kurios gali būti vienodos arba skirtingos ir pasirinktos iš grupės, į kurią įeina alkilo, alkenilo, alkoksicikloalkilo, aralkilo, arilo arba ariloksigrupės. Šios grupės gali būti tokios pačios, kaip buvo nurodyta R^4 atvejui, ir ypatingai tinkamos yra metilo, tret.-butilo arba fenilo grupės. Charakteringi tokių sililoksigrupių pavyzdžiai yra trimetilsililoksigrupė ir tret.-butildimetilsililoksigrupė.

Tais atvejais, kai $-OR^3$ yra grupė, charakterizuojama formule $-OSO_2R^6$, tai ji, pavyzdžiui, gali būti metilsulfoniloksigrupė arba p-toluolsulfoniloksigrupė.

Tais atvejais, kai $-OR^3$ yra ciklinė acetaloksigrupė, tai ši grupė gali turėti, pavyzdžiui, nuo 5 iki 7 narių, ir gali būti, pavyzdžiui, tetrahidropiraniloksigrupė.

Tais atvejais, kai $-OR^3$ yra grupė, charakterizuojama formule $-OCO(CH_2)_nCO_2R^7$, tai ji gali būti, pavyzdžiui, grupė, charakterizuojama formulėmis $OCOCO_2R^{7a}$ arba $-OCOCH_2CH_2CO_2R^{7a}$, kur R^{7a} yra vandenilio atomas arba C_{1-4} -alkilo grupė, t.y., pavyzdžiui, metilo grupė arba etilo grupė.

Druskos, kurios gali būti gautos iš junginių, kurių formulė I, turinčių rūgštinę grupę, yra druskos su bazėmis, t.y., pavyzdžiui, šarminių metalų druskos, t.y. tokios kaip natrio arba kalio druskos.

Geriausia, kai junginiuose, kurių formulė I, R^1 yra izopropilo grupė.

Geriausia, kai $-OR^3$ yra metoksikarboniloksigrupė arba, ypatingai, acetoksigrupė, metoksigrupė arba oksigrupė. Bendru atveju, junginiai, kurių formulė I, kuriuose $-OR^3$ yra oksigrupė,

yra ypatingai tinkami. Svarbūs junginiai, gauti pagal šį išradimą, yra tokie I formulės junginiai, kuriuose R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir $-OR^3$ yra oksigrupė, acetoksigrupė arba metoksikarboniloksigrupė.

Kaip jau buvo minėta, junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti panaudoti kaip antibiotikai. Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti panaudoti kaip tarpiniai junginiai kitiems aktyviems junginiams gauti. Tais atvejais, kai junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, naudojami kaip tarpiniai junginiai, tai $-OR^3$ grupė gali būti blokuota hidroksilo grupė, ir šis išradimas ypatingai skirtas tokiems blokuotiems junginiams. Būtina pabrėžti, kad tokia grupė turi pasižymėti kuo mažesniu papildomų funkcinių grupių skaičiumi, kad būtų išvengiama papildomų reakcijos centrų, ir ji turi būti tokia, kad iš jos būtų galima selektyviai regeneruoti hidroksilo grupę. Tokių blokuotų hidroksilo grupių pavyzdžiais yra gerai žinomos grupės, kurios aprašytos, pavyzdžiui, knygoje "Protective Groups in Organic Chemistry" by Theodora W. Greene (Wiley Interscience, New York 1981) ir "Protective Groups in Organic Chemistry" by J. F. W. McOmie (Plenum Press, London, 1973).

Blokuotų hidroksilo grupių OR^3 pavyzdžiais yra fenoksiacetoksi- grupės, sililoksiacetoksigrupės (t.y., pavyzdžiui, trimetilsililoksiacetoksigrupė ir tret.-butildimetilsililoksiacetoksigrupė) ir sililoksigrupės, tokios kaip pavyzdžiui, trimetilsililoksigrupė ir tret.-butildimetilsililoksigrupė. Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, turintys tokias grupes, pagrindinai ras pritaikymą, kaip tarpiniai junginiai. Kitos grupės, tokios kaip acetoksigrupės, gali tarnauti kaip blokuotos hidroksilo grupės, bet taip pat gali būti ir galutiniuose veikliuosiuose junginiuose.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, charakterizuojami antibiotiniu aktyvumu, t.y., pavyzdžiui, priešhelminciniu (prieš kirmėles) aktyvumu, pavyzdžiui, prieš nematodus, ir ypač šie junginiai pasižymi anti-endoparazitiniu ir anti-ektoparazitiniu aktyvumu.

Ektoparazitai ir endoparazitai pakenkia žmonėms ir daugeliui įvairių gyvūnų, ir ypač jie pakenkia žemės ūkio gyvuliams, tokiems kaip kiaulės, avys, stambieji raguočiai, o taip pat paukščiams (t.y., pavyzdžiui, vištoms ir kalakutams), arkliams, triušiams, ir naminiams gyvuliukams, tokiems kaip šunys, katės, jūros kiaulytės, žiurkėnai ir t.t. Parazitinė infekcija gyvuose organizmuose sukelia anemiją ir svorio praradimą, ir tai yra svarbi ekonominių nuostolių priežastis visame pasaulyje.

Tokių endoparazitų, kenkiančių tokiems gyvūnams ir/arba žmogui pavyzdžiais yra: *Ancyclostoma*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Aspicularis*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chalertia*, *Cooperia*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus*, *Disofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobias*, *Gastrophilus*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Hystongylus*, *Loa*, *Metastongylus*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nematospiroides*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Probstmayria*, *Strongylus*, *Strongyloid*, *Syphacia*, *Thelagia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Triodontoplonis*, *Uncinaria* ir *Wuchereria*.

Ektoparazitų, pakenkiančių gyvūnams ir/arba žmonėms, pavyzdžiais yra artropodiniai ektoparazitai, tokie kaip giliantys, kandantys vabzdžiai, mėsos musės, blakės, utėlės, kraują siurbiantys vabzdžiai, erkės ir kiti dvisparniai vabzdžiai.

Tokių ektoparazitų, pakenkiančių gyvūnams ir/arba žmonėms, pavyzdžiais yra *Ambylomma*, *Anopheles*, *Boophilus*, *Chorioptes*,

Culex pipiens, Culex pipiens, Demodex, Damalinia, Dermatobia, Haematobia, Haematopinus, Haematophysalis, Hyalomma, Hypatema, Ixodes, Linognathus, Lucilia, Melophagus, Oestrus, Otobius, Otodectes, Psorergates, Psorophora, Rhipicephalus, Sacroptes, Solenopotes, Stomoxys ir Tabanus.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, kaip buvo nustatyta, yra efektyvūs tiek naudojant juos *in vitro*, tiek ir *in vivo* prieš platų endoparazitų ir ektoparazitų spektrą. Junginių antibiotinis aktyvumas gali būti, pavyzdžiui, pademonstruotas, padant jų poveikį į laisvai gyvenančius nematodus, tokius kaip *Caenorhabditis elegans* ir *Nematospirides dubius*.

Svarbus aktyvus junginys, kuris yra šio išradimo objektas, yra junginys, kurio formulė (I), kurioje:

R^1 yra metilo grupė; R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra metoksi grupė.

Kitas svarbus aktyvus junginys, kuris yra šio išradimo objektas, yra junginys, kurio formulė I, kurioje R^1 yra etilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė.

Ypatingai svarbus aktyvus junginys, kuris yra šio išradimo objektas, yra junginys, kurio formulė I, kurioje R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė.

Junginys, kurio formulė I, kurioje R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė, yra aktyvus junginys prieš platų endoparazitų ir ektoparazitų diapazoną. Pavyzdžiui, buvo nustatyta, kad aukščiau minėtas junginys yra aktyvus panaudojus jį gyvame organizme prieš parazitinius nematodus, tokius kaip *Ascaris*, *Cooperia curticii*, *Cooperia areophora*, *Cyathostanes*, *Dictyocaulus viviporus*, *Dirofilaria immitis*, *Gastrophilus*, *Haemonchus contortus*, *Nematatirus battus*, *Nematodirus*

helvelianus, Nematodirus spathiger, Nematospiroides dubius, Hippostronatus braziliensis, Oesophaostomum, Onchocera gullurosa, Ostertagici circuncineta, Ostertagia ostertaga, Oxyuris equi, Parascaris equorum, Probstmagria, Strongylus edentatus, Strongylus vulgaris, Triatontophorus ir Uncinaria stenocephala, o taip pat prieš parazitų lervas, vikšrus, niežines erkes, blusas, utėles, tokias, kaip Amblyomma hebraeum, Anopheles stephensi, Boophilus microplus, Biophilus microplus, Chorioptes ovis, Culex pipiens molestus, Damalinia bovis, Dermatobia, Haematopinus, Hypoderma, Linognathus vituli, Lucilia sericata, Psoroptes ovis, Phipicephalus appendicularis ir Sacroptes.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti panaudoti kaip insekticidai, akaricidai ir nematocidai, naikinant vabzdžius žemės ūkyje, miškininkystėje, vaismedžių plantacijose, o taip pat visuomeninėse vietose ir sandėliuose. Vabzdžiai, gyvenantys dirvožemyje arba ant žemės ūkio kultūrų, įskaitant grūdines (tokias kaip, pavyzdžiui, kviečiai, miežiai, kukurūzai ir ryžiai), medvilnės, tabako, daržovių, tokių kaip, pavyzdžiui, soja, vaisiai, tokie, kaip pavyzdžiui, obelys ir citrusiniai, o taip pat ant gumbinių augalų, tokių kaip, pavyzdžiui, cukriniai runkeliai ir bulvės, gali būti sėkmingai sunaikinti, panaudojus junginius, kurie yra šio išradimo objektas. Charakteringais tokių vabzdžių pavyzdžiais yra įvairios vaismedžių erkės ir amarai, tokie kaip Aphis fabae, Aulacorthum circumflexum, Myzus persicae, Neohottetix cineticus, Nilparvata lugens, Panonychus ulmi, Phorodon humuli, Phyllocoptruta oleivora, Tetranychus urticae, o taip pat vabzdžiai Trialeuroides rūšies; nematodai, tokie kaip Aphelenchoides rūšies atstovai, Globodera,

Heterodere, Meloidogyne ir Panagrellus; Cepidoptera, tokie kaip Heliothis, Plutella ir Spodoptera; o taip pat ilganosiai, tokie kaip Anthonomus grandis ir Sitophilus granarius; miltvabaliai, tokie kaip Tribolium castaneum, musės, tokios kaip *Musca domestica*, skruzdės, termitai, tokie kaip Pear Psylla, Trips tabaci; tarakonai, tokie kaip Blatella germanica ir Periplaneta americana, o taip pat uodai, tokie kaip Aedes aegypti.

Kaip nustatė šio išradimo pareiškėjai, ypatingai junginys, kuris yra šio išradimo objektas ir charakterizuojamas (I) formule, kuriame R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė, yra aktyvus prieš Tetranychus urticae, kuris yra ant prancūziškų pupų, prieš Mysus persicae, kuris yra ant kinietišκών kopūstų lapų, prieš Heliothis virescens, kuris būna ant medvilnės lapų, prieš Nilaparvata lugens, kuris būna ant ryžių daigų, prieš Musa domestica, esančią plastikinėse dėžutėse, į kurias įdėta cukraus tirpalo ir medvilninių siūlų, prieš Blattella germanica, esančią plastikinėse dėžutėse su maisto gabaliukais, prieš Spodoptera exigue, kurie būna ant medvilnės lapų ir prieš Meloidogyne incognita.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti panaudoti, kaip fungicidai, pavyzdžiui, prieš Candida sp. rūšies štamus, tokius kaip Candida ablicans ir Candida glabrata ir prieš mielių grybelius, tokius kaip Saccharomyces carlsbergensis.

Pagal šį išradimą išradimo pareiškėjai sukūrė junginius, kurių formulė (I), kaip buvo minėta aukščiau, kurie gali būti panaudojami kaip antibiotikai. Ypatingai šiuos junginius galima naudoti gydymui arba apdorojimui gyvūnų ir žmonių, užsikrėtusių endoparazitais, ektoparazitais ir/arba pelėsių tipo infekcijomis; jie taip pat gali būti naudojami žemės ūkyje, miškininkystėje, plantacijų apdorojimui, kaip pesticidai vabzdžių naikinimui, o taip pat

kaip akaricidai ir nematocidai. Šie junginiai taip pat gali būti panaudoti bendru atveju kaip pesticidai, vabzdžiams naikinti ir kitais atvejais, pavyzdžiui, saugyklose, pastatuose ir kitose visuomeninėse vietose arba vabzdžių gyvenamosiose vietose. Bendru atveju šie junginiai gali būti panaudoti šių parazitų apgyvendintam organizmui (t.y. gyvūno arba žmogaus organizmui, arba augalui, arba daržovei), arba šie junginiai gali būti panaudoti jų gyvenimo vietoje, arba tiesiogiai ant pačių parazitų.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti paruošti vartojimui bet koku patogiu būdu, kuris tikėtų vartoti veterinarijoje arba medicinoje, ir todėl šis išradimas skirtas taip pat ir farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina junginys, esantis šio išradimo objektu, ir kuris tinka vartoti veterinarijoje ir medicinoje. Tokios naudojimui skirtos kompozicijos gali būti pagamintos įprastu būdu, panaudojant vieną arba keletą tinkamų nešėjų arba skiediklių. Kompozicijos, kurios yra šio išradimo objektas, apima tokias formas, kurios ypatingai pagamintos enteriniam vartojimui, įskaitant įvedimą į krūtį, o taip pat kompozicijas, skirtas oraliniam, rektaliniam, vietiniam, intraurinaliniam, implantaciniam, oftalmologiniam vartojimui, vartojimui per nosį arba genito-urininiam vartojimui.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti paruošti panaudojimui veterinarijoje arba medicinoje injekcijų būdu, ir jie gali būti pagaminti dozuotų vienetų formoje ampulėse arba kitokiose talpose, kuriose yra vienetinė dozė, arba konteineriuose, kuriuose yra daugkartinė dozė; esant reikalui, į tokias kompozicijas gali būti pridedama konservantų. Kompozicijos

cijos, skirtos injekcijoms, gali būti pagamintos suspensijų formoje, tirpalų arba emulsijų vandeniniame nešėjuje formoje, arba panaudojant nešėją, neturintį vandens, ir jose gali būti kompozicijų susidarymui padedančių agentų, t.y. tokių, kaip suspenduojančios medžiagos, stabilizatoriai, emulgikliai, solubilizuojantys ir/arba disperguojantys agentai. Kitu būdu, aktyvusis ingredientas gali būti paruoštas sterilių miltelių pavidalu, kad juos būtų galima sumaišyti su tinkamu nešėju, tokiu kaip, pavyzdžiui, sterilus, neturintis pirogenų, vanduo, ir toks sumaišymas atliekamas prieš vartojant.

Prie alyvos tipo nešėjų priskiriami daugiaatominiai alkoholiai ir jų esteriai, tokie kaip glicerino esteriai, riebalinės eilės rūgštys, augaliniai aliejai, tokie kaip, pavyzdžiui, žemės riešutų aliejus, medvilnės sėklų aliejus arba kokoso riešutų frakcionuotas aliejus, mineralinės alyvos, tokios kaip, pavyzdžiui, skystas parafinas, izopropilo miristatas ir etiloleatas, o taip pat kiti analogiški junginiai. Taip pat gali būti naudojami kiti nešėjai, tokie kaip glicerino formalis, propilenglikolis, polietileno glikoliai, etanolis arba glikofurolis. Gaminant kompozicijas, gali būti naudojami įprasti nejonogeniniai, katijoniniai arba anijoniniai paviršiaus aktyvūs agentai tiek po vieną, tiek ir deriniuose vienas su kitu.

Kompozicijos, skirtos veterinariniam vartojimui, gali būti taip pat pagamintos injekcijų, skirtų įvesti į pieno liauką, formoje, tiek užtikrinančios lėtą veikliojo komponento išsiskyrimą (skirtos ilgalaikiam poveikiui), tiek ir greito veikliojo komponento išsiskyrimo pagrindu. Šios kompozicijos gali būti sterilūs tirpalai arba suspensijos vandeniniuose arba alyvos tipo nešėjuose, kuriose, esant reikalui, gali būti sutirštinantis arba suspenduojantis agentas, toks kaip, pavyzdžiui, minkštas arba

Kietas parafinas, bičių vaškas, 12-oksistearinas, hidrintas ricinos aliejus, aliuminio stearatai arba glicerilmonostearatas. Gaminant tokias kompozicijas, gali būti panaudotos įprastos nejonogeninės, katijoninės arba anijoninės paviršiaus aktyvios medžiagos tiek po vieną, tiek ir deriniuose viena su kita.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti panaudojami veterinarijoje arba medicinoje vaistinės formos, tinkamos oraliniam vartojimui, pavidalu, t.y. tirpalų, sirupų, emulsijų arba suspensijų pavidalu, arba sausų miltelių pavidalu, kurie prieš vartojimą sumaišomi su vandeniu arba kitu tinkamu nešėju, esant reikalui, pridėjus dažančių arba aromatizuojančių agentų. Kietos kompozicijos, tokios kaip, pavyzdžiui, tabletės, kapsulės, paplotėliai, rutuliukai, pastos, milteliai, granulės arba iš anksto sumaišytos paruoštos formos taip pat gali būti naudojamos. Kietos ir skystos kompozicijos, skirtos oraliniam vartojimui, gali būti gaunamos pagal metodus, gerai žinomus šios srities specialistams. Tokiose kompozicijose gali būti vienas arba keletas farmaciškai tinkamų nešėjų arba užpildų, kurie gali būti skysti arba kieti. Farmaciškai tinkamų nešėjų, skirtų panaudoti kietose paruoštose formose, pavyzdžiais gali būti rišantys agentai, t.y. tokie, kaip pavyzdžiui, iš anksto želatinizuotas kukurūzų krakmolas, polivinilpirolidonas arba oksipropilmetilceliuliozė; užpildai, tokie kaip, pavyzdžiui, laktazė, mikrokristalinė celiuliozė arba kalcio fosfatas; lubrikantai, tokie kaip, pavyzdžiui, magnio stearatas, talkas arba silicio dioksidas; dezintegrantai, tokie kaip, pavyzdžiui, bulvių krakmolas arba krakmolo natrio glikoliatas; arba drėkinantys agentai, tokie kaip, pavyzdžiui, natrio laurilsulfatas. Tabletės gali būti padengtos panaudojant šios srities specialistams gerai žinomus būdus.

Farmaciškai tinkamų priedų, naudojamų gaminant skystas paruoštas formas, pavyzdžiais yra suspenduojantys agentai, tokie kaip, pavyzdžiui, sorbito sirupas, metilceliuliozė arba hidrinti maistiniai riebalai, emulguojantys agentai, tokie kaip, pavyzdžiui, lecitinas arba akacija, bevandeniai nešėjai, tokie kaip, pavyzdžiui, migdolų aliejus, alyvos pavidalo esteriai arba etilo alkoholis, ir konservantai, tokie kaip, pavyzdžiui, metil- arba propil-para-oksibenzoatai arba sorbino rūgštis; į tokias paruoštas formas gali įeiti stabilizatoriai ir soliubilizuojančios medžiagos.

Oraliniam vartojimui skirtos pastos gali būti pagaminamos šios srities specialistams gerai žinomais būdais. Farmaciškai tinkamų priedų, skirtų panaudojimui gaminant pastų pavidalo kompozicijas, pavyzdžiais yra suspenduojantys arba gelį sudarantys agentai, tokie kaip, pavyzdžiui, aliuminio distearatas arba hidrintas ricinos aliejus; disperguojantys agentai, tokie kaip, pavyzdžiui, polisorbatai; bevandeniai nešėjai, tokie kaip, pavyzdžiui, žemės riešutų aliejus, alyvos pavidalo esteriai, glikoliai arba makrogeliai; stabilizatoriai ir soliubilizuojančios medžiagos. Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti naudojami veterinariniams tikslams, įdedant juos į dienos maisto racioną, tiek į kietą, tiek ir į skystą maistą, t.y. kaip dalį pašaro dienos dozės arba su geriamu vandeniu.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti taip pat naudojami oraliniu būdu veterinarijos tikslams skystos vaisto dozės formoje, tokioje kaip tirpalas, suspensija arba veikliojo ingrediento dispersija kartu su farmaciškai tinkamu nešėju arba užpildu.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti pagaminti, pavyzdžiui, žvakučių formoje, t.y. dozavimo formoje, į kurią įeina įprastos medžiagos, naudojamos žvakučių skirtų veterinarijai arba medicinai, gamyboje, arba pesarų formoje, t.y., pavyzdžiui, į juos įeina medžiagos, naudojamos gaminant įprastus pesarus.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti panaudojami vietiniu būdu veterinariniams arba medicininiams tikslams tepalų, kremų, losjonų, šampūnų, miltelių, aerozolių, kompozicijų įmerkimui arba lašelių, pavyzdžiui, lašelių akims arba į nosį, pavidalu. Tepalai arba kremai gali būti, pavyzdžiui, pagaminti, panaudojant vandens arba alyvos pagrindą, pridėjus tinkamų tirštinančių ir/arba gelį sudarančių agentų. Tepalai akims gali būti pagaminti pagal sterilią technologiją, panaudojant sterilius komponentus. Kompozicijos, skirtos sudrėkinti paviršiui, veterinariniams tikslams gali būti pagamintos, panaudojant organinius tirpiklius, arba kaip suspensija vandenyje, ir jose gali būti agentai, kurie greitina absorbcijos per odą procesą; šiose kompozicijose taip pat gali būti agentai, kurie užtikrina solubilizaciją, stabilumą arba konservaciją, arba vienaip ar kitaip pagerina laikymo charakteristikas ir/arba vartojimo paprastumą.

Losjonai gali būti pagaminti vandens arba alyvos pagrindu ir bendru atveju, juose turi būti vienas arba keletas emulgiklių, stabilizatorių, disperguojančių agentų, suspenduojančių agentų, sutirštinančių agentų arba dažančių agentų.

Milteliai gali būti pagaminami, panaudojant bet kokią tinkamą miltelių pavidalo pagrindą. Lašai gali būti gaunami, panaudojant vandeninį arba bevandenį pagrindą ir taip pat juose yra vienas arba keletas disperguojančių agentų, stabilizatorių, solubili-

zuojančių agentų arba suspenduojančių agentų. Juose taip pat gali būti ir konservantų.

Naudojant junginius, esančius šio išradimo objektu, inhaliacijos būdu veterinarijos arba medicinos tikslams, jie gali būti aerolinio srauto arba išskaidyto srauto formoje.

Bendra junginių dienos dozė, kuri yra šio išradimo objektas ir naudojama tiek veterinarijos, tiek ir medicinos tikslams, turi būti nuo 1 iki 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gyvo svorio, geriausia nuo 5 iki 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gyvo svorio, ir ši dozė gali būti padalinta į individualias dozes, priimamas, pavyzdžiui, nuo 1 iki 4 kartų per dieną. Reikia pabrėžti, kad dozė priklausys nuo ligonio amžiaus ir būsenos, preparato vartojimo būdo ir naudojamos gatavos formos tipo. Dozė konkrečiam organizmui gali būti nustatyta, išeinant iš įprastų sumetimų, pavyzdžiui, lyginant šio junginio ir žinomo agento-antibiotiko aktyvumą.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti naudojami bet koku įprastu žemės ūkyje arba sodininkystėje būdu ir todėl į šį išradimą įeina visos tos kompozicijos, turinčios junginius, kurie yra šio išradimo objektas, kurios tinka naudoti žemės ūkyje ir sodų bei plantacijų apdorojimui. Tokios gatavos formos apima bevandenės arba skystas kompozicijas, pavyzdžiui, smulkius miltelius, kompozicijas miltelių pagrindu arba koncentratų; miltelius, įskaitant tirpstančius arba drėkstančius miltelius; granulės, įskaitant mikrogranules ir disperguojamas granulės; tokias kompozicijas; emulsijas, tokias kaip, pavyzdžiui, praskiestos emulsijos arba emulguojami koncentratai; laistymo tirpalai, tokie kaip, pavyzdžiui, tirpalai šaknų ir sėklų apdorojimui; tirpalai sėklų mirkymui; alyvos tipo koncentratai; alyviniai tirpalai; injekcijos, tokios kaip, pavyzdžiui, injekcijos stie-

bams; kompozicijos apdulkinimui, aprūkymui ir apdorojimui rūku.

Bendru atveju į tokius preparatus įeis junginys ir tinkamas nešėjas arba skiediklis. Tokie nešėjai gali būti skysti arba kieti ir skirti tam, kad palengvintų junginio panaudojimą arba disperguodami jį ten, kur jis turi būti panaudotas, arba sukuriant preparatus, kuriuos gali gauti vartotojas ir paversti juos į disperguojamą kompoziciją. Tokie preparatai gerai žinomi šios srities specialistams ir gali būti gaminami įprastais metodais, tokiais kaip, pavyzdžiui, veikliojo ingrediento arba ingredientų sumaišymas ir/arba sumalimas kartu su nešėju arba skiedikliu, tokiu kaip, pavyzdžiui, kietas nešėjas, tirpiklis arba paviršiaus aktyvus agentas.

Tinkamais panaudojimui gatavoms formoms, tokioms kaip, pavyzdžiui, smulkūs milteliai, granulės arba milteliai, kietais nešėjais gali būti medžiagos, pasirinktos iš grupės, į kurią įeina pavyzdžiui, gamtiniai mineraliniai užpildai, tokie kaip diatomitas, talkas, kaolinitas, montmorilonitas, profilitas arba atapulgitas. Esant reikalui, į kompoziciją gali būti pridėta smulkios silicio rūgšties arba smulkių absorbentinių polimerų. Gali būti naudojami granuluoti nešėjai, turintys adsorbentinių savybių; jais gali būti tiek poringos medžiagos, tokios kaip, pavyzdžiui, pemza, maltos plytos, sepiolitas arba bentonitas, arba neporingos medžiagos, tokios kaip kalcitas arba smėlis. Gali būti panaudojamos iš anksto granuluotos medžiagos, kurios gali būti organinės arba neorganinės prigimtės, kaip antai dolomitas ir susmulkintos augalų atliekos.

Tinkamais tirpikliais, naudojamais kaip nešėjai arba skiedikliai, yra aromatiniai angliavandeniliai, alkoholiai ir glikoliai arba jų eteriai, esteriai, ketonai, rūgščių amidai, la-

bai poliarinės bazės, esant reikalui, epoksidinti augaliniai aliejai ir vanduo.

Taip pat gali būti panaudoti įprasti nejonogeniniai, kationiniai arba anijoniniai paviršiaus aktyvūs agentai, tokie kaip, pavyzdžiui, etoksilinti alkilfenoliai ir alkoholiai, alkilbenzolsulforūgščių šarminių arba žemės šarminių metalų druskos, lignosulforūgščių arba sulfosukcininių rūgščių šarminių ir žemės šarminių metalų druskos arba polimerinių fenolių sulfonatai, kurie pasižymi geromis emulguojančiomis, disperguojančiomis ir/arba drėkinimo savybėmis; šie agentai gali būti panaudoti tiek gryname pavidale, tiek ir deriniuose.

Esant reikalui, į kompoziciją gali būti pridėta stabilizatorių, sukibimą trukdančių agentų, putų susidarymui trukdančių agentų; klampumą reguliuojančių agentų, užpildų ir adhezinių medžiagų, fotostabilizatorių, bei trąšų, augimo stimuliatorių ir kitų aktyvių substancijų. Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, taip pat gali būti pagaminti mišiniuose su kitais insekticidais, akaracidais ir nematocidais.

Minėtuose preparatuose veikliosios medžiagos koncentracija bendru atveju turi būti nuo 0,01 iki 99 svorio % ribose, geriau 0,01 iki 40 svorio % ribose.

Pramoniniai produktai bendru atveju gaminami koncentruotų kompozicijų forma, kuriuos naudojant reikia praskiesti, pavyzdžiui, iki 0,001-0,0001 svorio %.

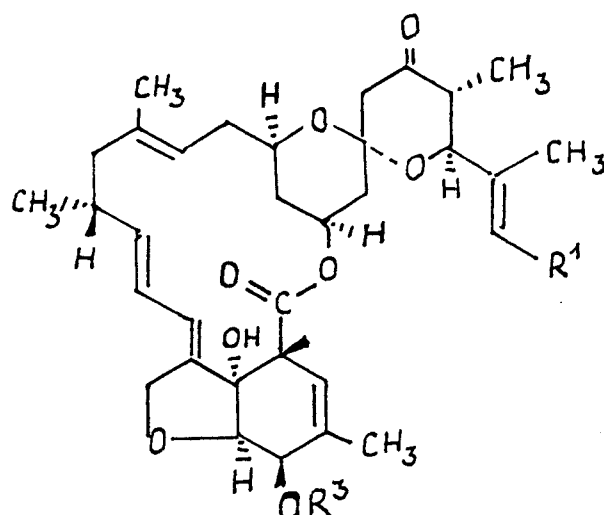
Naudojamo junginio kiekis priklauso nuo visos eilės faktorių, kurie turi būti įskaityti; tokie faktoriai yra vabzdžio rūšis ir užkrėtimo laipsnis. Tačiau bendru atveju tinkama su-naudojimo norma yra nuo 10 g/ha iki 10 kg/ha ribose; erkių ir vabzdžių naikinimui geriausia norma yra nuo 10 g/ha iki 1 kg/ha,

o nematodų - nuo 50 g/ha iki 10 kg/ha.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti sumaišyti arba panaudoti kartu su kitais aktyviais ingredientais. Ypatingai junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti sumaišyti arba panaudoti su kitais žinomais priešhelmintiniais preparatais. Sujungiant šio išradimo junginius su kitais priešhelmintiniais preparatais, gali būti išplėstas infekcinių susirgimų, kuriuos sukėlė parazitai, su kuriais galima sėkmingai kovoti, spektras. Tokiu būdu gali būti realizuota sėkmingos kovos galimybė prieš parazitines infekcijas, prieš kurias atskiri preparatai yra neefektyvūs arba pasižymi tik daliniu aktyvumu.

Junginiai, kurie yra šio išradimo objektas, gali būti gaunami žemiau aprašytais būdais. Pagal kai kuriuos iš šių būdų yra būtina apsaugoti hidroksilo grupę, esančią 5-je padėtyje pradinėje medžiagoje, prieš atliekant aprašomą reakciją. Tokiais atvejais tolimesnėje eigoje gali prireikti pašalinti šią apsauginę hidroksilo grupės grupę, kad būtų galima atlikti reakciją, kurioje gaunamas junginys, esantis šio išradimo objektu. Šiems tikslams gali būti panaudoti įprasti blokavimo ir deblokavimo būdai, ir šie būdai yra aprašyti, pavyzdžiui, aukščiau minėtoje Grino ir Mak-Ami knygoje.

Pagal vieną iš šio išradimo aspektų pareiškėjas sukūrė junginių, kurių formulė I, gavimo būdą, kuris susiveda į junginio, kurio formulė II:



(II)

(kur R^1 ir OR^3 turi aukščiau nurodytas reikšmes),
reakciją su junginiu, kurio formulė:



(kur R^2 turi aukščiau nurodytas reikšmes), arba šio junginio
druska;

ir, jeigu reikia, po to atskeliama apsauginė grupė nuo jungi-
nio, kurio formulė (I), kuriame OR^3 yra blokuota hidroksilo
grupė;

ir, esant reikalui, pagaminama šio junginio druska.

Oksiminimo reakcija gali būti atliekama vandeninėje arba
bevandeninėje reakcijos terpėje, paprastai -20 iki $+100$ °C tem-
peratūrų intervale, pavyzdžiui, nuo -10 iki $+50$ °C. Patogu nau-
doti reagentą, kurio formulė H_2NOR^2 , druskos formoje, pavyzdžiui,
adityvios druskos su rūgštimi formoje, tokioje kaip hidrochlori-
das. Tais atvejais, kai naudojama tokia druska, reakcija gali
būti atliekama dalyvaujant rūgštis surišančiam agentui.

Tirpikliai, kurie gali būti naudojami reakcijoje, yra vanduo
ir su vandeniu besimaišantys tirpikliai, tokie kaip alkoholiai,
pavyzdžiui, metanolis arba etanolis, amidai, tokie kaip, pavyz-
džiui, N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas arba hekso-

metilfosforamidas, eteriai, tokie kaip cikliniai eteriai, t.y. tetrahidrofuranas arba dioksanas, ir acikliniai eteriai, tokie kaip dimetoksietanas arba dietilo eteris, nitrilai, tokie kaip, pavyzdžiui, acetonitrilas, sulfonai, tokie kaip, pavyzdžiui, sulfolanas, angliavandeniliai, tokie kaip, pavyzdžiui, halogeninti angliavandeniliai, t.y., pavyzdžiui, metileno chloridas ir esteriai, tokie kaip etilacetatas, o taip pat mišiniai, susidedantys iš dviejų ir daugiau tokių tirpiklių,

Tais atvejais, kai reakcijai atlikti naudojama vandeninė terpė, tai ši terpė gali būti buferinė, gaunama panaudojant atitinkamą rūgštį, bazę arba buferinį tirpalą, kol vandenilio jonų rodiklis pasiekia nuo 2 iki 9 pH vienetų.

Tinkamomis rūgštimis yra mineralinės rūgštys, tokios kaip chloro vandenilio rūgštis arba sieros rūgštis, ir karboninės rūgštys, tokios kaip, pavyzdžiui, acto rūgštis. Tinkamomis bazėmis yra šarminių metalų karbonatai ir bikarbonatai, tokie kaip natrio bikarbonatas; hidroksidai, tokie kaip, pavyzdžiui, natrio hidroksidas, ir šarminių metalų karboksilatai, tokie kaip, pavyzdžiui, natrio acetatas. Tinkamu buferiniu tirpalu yra tirpalas, susidedantis iš natrio acetato ir acto rūgšties.

Junginiai, kurių formulė II, yra arba žinomi junginiai, kurie nurodyti Didžiosios Britanijos patento Nr. 2176182 aprašyme, arba gali būti gauti iš žinomų junginių, aprašomų šiame aprašyme, panaudojant standartines metodikas.

Pagal kitą šio išradimo aspektą pareiškėjai siūlo dar vieną būdą (B) gauti junginiams, kurių formulė (I), kuriuose R^2 yra C_{1-8} -alkilo grupė arba C_{3-8} -alkenilo grupė ir OR^3 yra pakeista hidroksilo grupė, ir šis būdas apima reakciją tarp junginio, kurio formulė (I), kuriame OR^3 yra hidroksilo grupė,

ir reagento, kurio funkcija yra hidroksilo grupės pavertimas į pakeistą hidroksilo grupę, o po to, jeigu reikia, junginys pavertiamas jo druska.

Kaip bus parodyta toliau, acilinimą, formilinimą, sulfoninimą, eterifikaciją, sililininimą arba acetalio gavimo reakcijas galima atlikti įprastais būdais.

Pavyzdžiui, acilinimo reakciją galima atlikti, panaudojant acilinimo agentą, tokį kaip, pavyzdžiui, rūgštį, kurios formulė R^4COOH , arba šios rūgšties reakingą darinį, tokį kaip, pavyzdžiui, rūgšties halogenanhidridą, t.y. tokį, kaip, pavyzdžiui, rūgšties chloranhidridas; anhidridą arba aktyvuotą esterį, arba reakingą karboninės rūgšties, kurios formulė R^4OCOOH , arba tio-karboninės rūgšties, kurios formulė R^4OCSOH , darinį.

Acilinimo reakcijose, kuriose naudojami rūgščių halogenanhidridai ir anhidridai, esant reikalui, gali būti naudojamos sąlygos, pagal kurias dalyvauja agentas, surišantis rūgštį, toks kaip, pavyzdžiui, tretinis aminas (t.y., pavyzdžiui, trietilaminas, dimetilaminas arba piridinas), neorganinės bazės (tokios kaip, pavyzdžiui, kalcio karbonatas arba natrio bikarbonatas) ir cikliniai radikalai, tokie kaip žemesnieji 1,2-alkileno oksidai (t.y., pavyzdžiui, etileno oksidas arba propileno oksidas), kurie suriša vandenilio halogenidą, išsiskiriantį acilinimo reakcijoje.

Acilinimo reakcijos, kuriose naudojamos rūgštys, paprastai turi būti atliekamos dalyvaujant kondensuojančiam agentui, pavyzdžiui, karbodiimidui, tokiam kaip, pavyzdžiui, N,N'-dicikloheksilkarbodiimidui arba N-etil-N'-(γ -dimetilaminopropilkarbodiimidui; karboniliniam junginiui, tokiam kaip karbonildiimidazolas arba izoksazolo druskos, tokios kaip, pavyzdžiui, N-etil-5-

-fenilizoksazolo perchloratas.

Aktyvuotas esteris gali būti patogiai gautas in situ, panaudojant, pavyzdžiui, 1-oksibenzotriazolą, esant kondensuojančiam agentui, kaip buvo minėta aukščiau. Kitu būdu, aktyvuotas esteris gali būti pagamintas iš anksto.

Acilininimo reakcija gali būti atlikta vandeninėje arba bevandeninėje reakcijos terpėje paprastai -20 iki $+100$ °C temperatūrų intervale, t.y., pavyzdžiui, nuo -10 iki $+50$ °C.

Formilininimo reakcija gali būti atlikta, panaudojant aktyvotą skruzdžių rūgšties darinį, tokį kaip, pavyzdžiui, N-formilimidazolą arba skruzdžių rūgšties anhidridą įprastomis reakcijos sąlygomis.

Sulfonininimo reakcija gali būti atlikta panaudojant reaktingą sulforūgšties, kurios formulė R^6SO_3H , darinį, tokį kaip, pavyzdžiui, sulfonilhalogenidas, t.y., pavyzdžiui, chloridas R^6SO_2Cl , arba sulfoanhidridas. Sulfonininimo reakciją geriausia atlikti, dalyvaujant tinkamam, rūgštis surišančiam agentui, kaip buvo minėta aukščiau.

Eterifikacijos reakcija gali būti atlikta, panaudojant reagentą, kurio formulė R^5Y (kur R^5 turi tas pačias reikšmes, kaip nurodyta aukščiau; o Y yra atskylanti grupė, tokia kaip chloras, bromas arba jodas arba hidrokarbilsulfoniloksigrupė, tokia kaip metilsulfoniloksi- arba toluilsulfoniloksi- arba halogenalkanoiloksigrupė, tokia kaip dichloracetoksigrupė. Šią reakciją galima atlikti pagaminant magnio alkoholiatą, panaudojant Grinjaro reagentą, tokį kaip, pavyzdžiui, metilmagnio halogenidas, toks kaip metilmagniojodidas, arba panaudojant trialkilsililmetilmagnio halogenidą, tokį kaip, pavyzdžiui, trimetilsililmetilmagnio chloridas, o po to jį apdorojant reagentu, kurio formulė R^5Y .

Alternatyviu būdu reakciją galima atlikti dalyvaujant sidabro druskai, tokiai kaip sidabro oksidas, sidabro perchloratas, sidabro karbonatas, sidabro salicilatas ir jų mišiniams, ir ši sistema gali būti ypatingai tinkama tais atvejais, kai eterifikacijos procesas vykdomas panaudojant alkilhalogenidą, t.y., pavyzdžiui, metilo jodidą.

Eterifikacijos reakciją galima patogiai atlikti tirpiklyje, tokiame kaip eteris, t.y., pavyzdžiui, dietilo eteris.

Acetalį galima pagaminti, panaudojant reakciją su cikliniu arba acikliniu vinilo eteriu. Šis metodas ypatingai tinka tetrahidropiraniolo eteriams gauti, reagentu panaudojant dihiropiraną arba 1-alkoksialkilo eterius, tokius kaip 1-etoksialkilo eteris, reagentu naudojant alkilvinilo eterį. Tikslinga šią reakciją atlikti, esant labai rūgštiniam katalizatoriui, pavyzdžiui, mineralinei rūgščiai, tokiai kaip sieros rūgštis, arba esant organinei sulforūgščiai, tokiai kaip, pavyzdžiui, paratoluolsulforūgštis, nehidroksiliniame, praktiškai neturinčiame vandens tirpiklyje.

Tirpikliai, kurie gali būti panaudoti atliekant aukščiau nurodytas reakcijas, yra ketonai (pavyzdžiui, acetonas), amidai, t.y., pavyzdžiui, N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas arba heksametilfosforamidas, eteriai t.y., pavyzdžiui, cikliniai eteriai, tokie kaip, pavyzdžiui, tetrahidrofuranas arba dioksanas, ir acikliniai eteriai, tokie kaip dimetoksietas arba dietilo eteris, nitrilai (pavyzdžiui, acetonitrilas), angliavandeniliai, tokie kaip, pavyzdžiui, halogeninti angliavandeniliai (pavyzdžiui, metileno chloridas) ir esteriai, tokie kaip, pavyzdžiui, etilacetatas, o taip pat mišiniai, susidedantys iš dviejų arba keleto tokių tirpiklių.

Sililinio reakciją galima atlikti, veikiant silicio halogenidu (t.y., pavyzdžiui, chloridu), geriausia dalyvaujant bazei, tokiai kaip, pavyzdžiui, trietilaminas, imidazolas arba piridinas, panaudojant tirpiklį, tokį kaip, pavyzdžiui, dimetilformamidas.

Karbamoilinimo reakcija, kurioje galima gauti (I) formulės junginius, kuriuose OR^3 yra grupė, kurios formulė $CONR^8R^9$, gali būti atlikta, veikiant tinkamu acilinio (t.y. karbamoilinimo) agentu. Tinkamais karbamoilinimo agentais, kurie gali būti panaudoti gauti junginiams, kuriuose vienas iš R^8 ir R^9 yra vandenilio atomas, o kitas - C_{1-4} -alkilo grupė, yra izocianatai, kurių formulė $R^{10}NCO$ (kuriuose R^{10} yra C_{1-4} -alkilo grupė). Atrodo tikslinga karbamoilinimo reakciją atlikti tirpiklyje arba tirpiklių mišinyje, pasirinktų iš grupės, į kurią įeina angliavandeniliai (pavyzdžiui, aromatiniai angliavandeniliai, tokie kaip benzolas arba toluolas), halogeninti angliavandeniliai (pavyzdžiui, tokie kaip dichlormetanas), amidai (tokie kaip, pavyzdžiui, formamidas arba dimetilformamidas), esteriai (pavyzdžiui, tokie kaip etilacetatas), eteriai (pavyzdžiui, tokie kaip cikliniai eteriai, t.y. tetrahidrofuranas arba dioksanas), ketonai (tokie kaip, pavyzdžiui, acetonas), sulfoksidai (t.y., pavyzdžiui, tokie kaip dimetilsulfoksidai) arba šių tirpiklių mišiniai. Ši reakcija gali būti atlikta temperatūrų intervale nuo $-80^\circ C$ iki reakcijos mišinio virimo temperatūros, pavyzdžiui, iki $100^\circ C$, geriausia $-20 - +30^\circ C$ temperatūrų intervale.

Karbamoilinimo reakciją gali skatinti bazės, tokios kaip, pavyzdžiui, tretinė organinė bazė, t.y., pavyzdžiui, tri-(žemesnysis alkilas)aminas, t.y., pavyzdžiui, trietilaminas.

Kitas tinkamas karbamoilinimo agentas yra ciano rūgštis, kuri paprastai pagaminama in situ, pavyzdžiui, iš šarminio metalo cianato, tokio kaip natrio cianatas, ir šią reakciją skatina rūgštis, tokia kaip, pavyzdžiui, stipri organinė rūgštis, tokia kaip trifluoracto rūgštis. Ciano rūgštis efektyviai atitinka aukščiau minėtus izocianato junginius, kuriuose R^{10} yra vandenilis, o tuo pačiu skatina junginių, kurių formulė (II), virtimą tiesiogiai į jų karbamoiloksianalogus (t.y. junginius, kurių formulė (I), kurioje OR^3 yra $CONH_2$ grupė).

Kitu būdu karbamoilinimą galima atlikti, veikiant fosgenu arba karbonildiimidazolu, o po to amoniaku arba tinkamus pakaitus turinčiu aminu, esant reikalui, vandeninėje arba bevandenėje reakcijos terpėje.

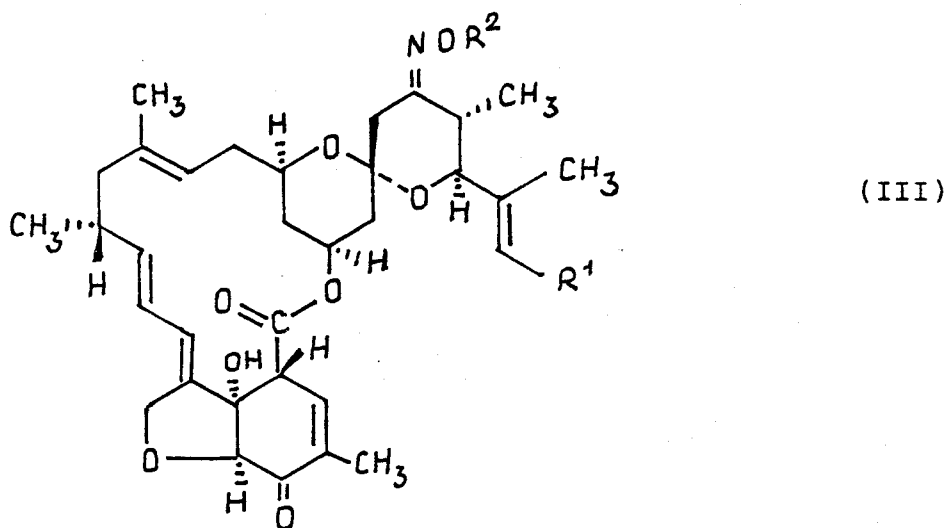
(I) formulės junginius, kuriuose OR^3 grupė yra grupė, kurios formulė $OCO(CH_2)_nCO_2R^7$, galima gauti, acilinant atitinkamą 5-ok-sijunginį rūgštimi, kurios formulė $HO_2C(CH_2)_nCO_2R^7$, arba jos reaktingu dariniu, pagal žemiau duodamą acilavimo metodiką.

Pagal kitą šio išradimo aspektą pareiškėjas siūlo dar vieną (C) būdą (I) formulės junginiams, kuriuose R^2 yra C_{1-8} -alkilo grupė arba C_{3-8} -alkenilo grupė, gauti, kuris susiveda į tai, kad vykdoma reakcija tarp (I) formulės junginio, kuriame R^2 yra vandenilio atomas, o OR^3 yra pakeista hidroksilo grupė, ir eterifikacijos agento R^2Y (kur R^2 yra C_{1-8} -alkilas arba C_{3-8} -alkenilas, o Y yra toks, kaip nurodyta aukščiau); esant reikalui, (I) formulės junginys, kuriame OR^3 yra blokuota hidroksilo grupė, deblokuojamas ir po to, esant reikalui, pagaminama druska.

Eterifikacijos reakcija gali būti atlikta, pavyzdžiui, pagaminant magnio alkoholiatą, panaudojant Grinjaro reagentą, tokį kaip metilmagnio halogenidas, t.y., pavyzdžiui, metilmagnio jo-

didą, o po to apdorojant reagentu R^2Y . Kitu būdu šią reakciją galima atlikti dalyvaujant sidabro druskai, tokiai, kaip pavyzdžiui, sidabro oksidas, sidabro perchloratas, sidabro karbonatas arba sidabro salicilatas arba jų mišiniams, arba esant bazei, tokiai kaip, pavyzdžiui, kalio karbonatas arba natrio hidridas. Eterifikacijos reakcija gali būti atlikta organiniame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, eteris, t.y. dietilo eteris, tetrahidrofuranas arba dioksanas, arba amide, tokiame kaip, pavyzdžiui, dimetilformamidas arba heksametilfosforo rūgšties triamidas, arba tokių tirpiklių mišinyje kambario temperatūroje. Tokiomis sąlygomis atlikus eterifikacijos reakciją, oksimino grupės konfigūracija lieka praktiškai nepakitusi.

Pagal dar vieną šio išradimo aspektą pareiškėjas siūlo dar vieną būdą (D) gauti (I) formulės junginiams, kuriuose OR^3 yra hidroksilo grupė; šis būdas susiveda į junginio, kurio formulė (III):



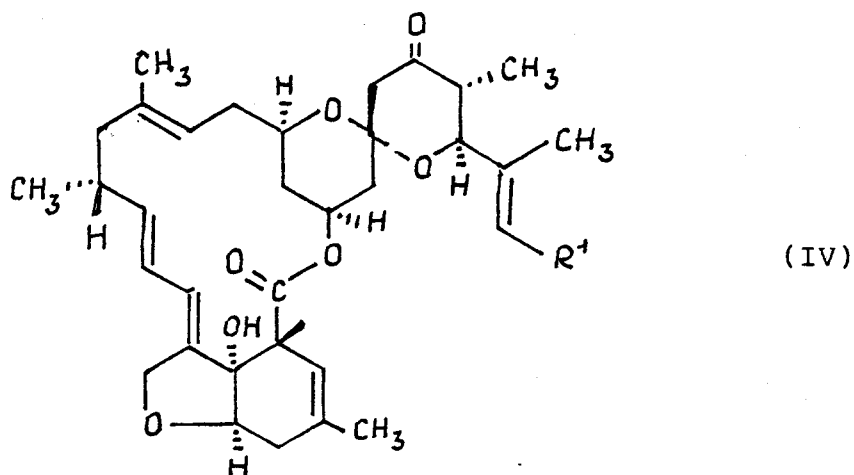
redukciją, o po to, jeigu reikia, pagaminama druska.

Redukcijos reakciją galima atlikti, panaudojant redukcijos

agentą, kuris gali stereoselektyviai redukuoti 5-ketogrupę. Tinkamiems redukcijos agentams priklauso borhidridai, tokie kaip šarminių metalų borhidridai (pavyzdžiui, natrio borhidridas) ir ličio alkoksialuminio hidridai, tokie kaip ličio tributoksialuminio hidridas.

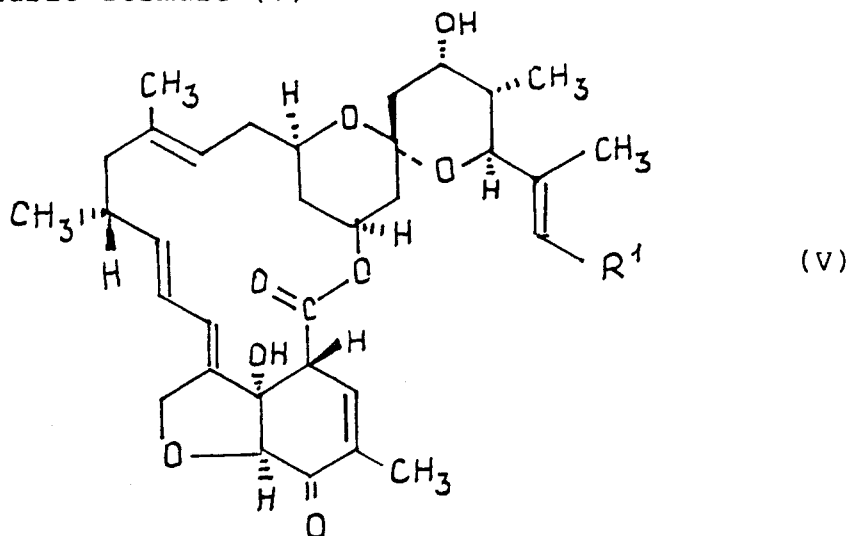
Reakcija, kurioje naudojamas borhidridinis redukcijos agentas, vyksta tirpiklyje, tokiame kaip alkanolis, t.y., pavyzdžiui, izopropilo alkoholis arba izobutilo alkoholis, paprastai $-30 - +80^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale, t.y., pavyzdžiui, 0°C temperatūroje. Reakcija, kurioje naudojamas ličio alkoksialuminio hidridas, vyksta tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, eteris, t.y., pavyzdžiui, tetrahidrofurane arba dioksane, ir gali būti atlikta $-78 - 0^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale.

Tarpinius junginius, kurių formulė (III), galima gauti iš 5,23-diketono, kurio formulė (IV):



veikiant vienu ekvivalentiniu kiekiu reagento H_2NOR^2 (kur R^2 yra toks, kaip nurodyta aukščiau) oksiminimo reakcijos sąlygomis, minėtomis aukščiau, aprašant junginių, kurių formulė (I), gavimą.

Junginiai, kurių formulė (IV), gali būti gaunami oksidinant junginį, kurio formulė (V):



Ši reakcija gali būti atlikta, panaudojant oksidavimo agentą, skirtą antrinei hidroksilo grupei suoksidinti, ir taip gaunamas junginys, kurio formulė (IV).

Tinkamais oksidavimo agentais yra chinonai, esant vandeniui, t.y., pavyzdžiui, 2,3-dichlor-5,6-dician-1,4-benzochinonas arba 2,3,5,6-tetrachlor-1,4-benzochinonas, chromą (šešiasvalentį) turintys oksidavimo agentai, t.y. tokie, kaip natrio bichromatas arba piridinio bichromatas, arba chromo trioksidas piridine, geriausia esant tarpfaziniam katalizatoriui; oksidavimo agentas, turintis keturvalentį manganą, t.y., pavyzdžiui, mangano dioksidas dichlormetane; N-halogensukcinimidas, t.y., pavyzdžiui, N-chlorsukcinimidas arba n-bromsukcinimidas; dialkilsulfoksidas, t.y., pavyzdžiui, dimetilsulfoksidas, dalyvaujant aktyvuojančiam agentui, tokiam kaip, pavyzdžiui, N,N'-dicikloheksilkarbodiimidui arba acilhalogenidui, tokiam kaip, pavyzdžiui, oksalilchloridas, arba kompleksas, susidedantis iš piridino ir sieros trioksido.

Reakciją galima efektyviai atlikti tinkamame tirpiklyje, kuris gali būti pasirinktas iš grupės, į kurią įeina ketonas, toks kaip, pavyzdžiui, acetonas; eteris, toks kaip, pavyzdžiui, dietilo eteris, dioksanas arba tetrahidrofuranas; angliavandenilis, toks kaip, pavyzdžiui, heksanas; halogenintas angliavandenilis, toks kaip, pavyzdžiui, chloroformas arba metileno chloridas; arba esteris, toks kaip, pavyzdžiui, etilacetatas; arba pakeistas amidas, pavyzdžiui, dimetilformamidas. Taip pat gali būti panaudotos šių tirpiklių kombinacijos tiek tarpusavyje, tiek ir su vandeniu. Tirpiklio pasirinkimas priklausys nuo oksidavimo agento, naudojamo konversijos reakcijoje, tipo.

Ši reakcija gali būti atlikta -80°C - $+50^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale.

Junginiai, kurių formulė (V), gali būti gauti, pavyzdžiui, auginant *Streptomyces thermoarchaensis* Nr.CIB 12015 (padėti 1984 metų rugsėjo 10 d į Pramoninių ir jūros bakterijų nacionalinio fondo kultūrų pastovų fondą, Torri tyrimų stotis, Aberdeen, United Kingdom) arba jo mutantą, po to iš gautos fermentacinės terpės išskiriant junginį.

Streptomyces thermoarchaensis organizmai gali būti išauginti įprastais metodais, t.y. esant anglies, azoto ir mineralinių druskų šaltiniams, kuriuos gali įsisavinti. Asimiliuojami anglies, azoto ir mineralų šaltiniai gali būti arba paprastos, arba kompleksinės maitinančios medžiagos, kaip, pavyzdžiui, aprašytos Didžiosios Britanijos patento Nr.2166436 aprašyme. Tinkama terpė, į kurią įeina nurodytos medžiagos, aprašyta Gamybos būde Nr.1, kuris aprašytas toliau.

Streptomyces organizmo auginimas bendru atveju turi būti atliekamas $20 - 50^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale, geriau nuo 25 iki

40 °C ir, be to, reikalinga terpės aeracija ir maišymas, pavyzdžiui, supurtant arba pamaišant. Terpė iš pradžių gali būti inokuliuojama, pridėdant nedidelį kiekį mikroorganizmų sporuliuotos suspensijos, bet norint išvengti augimo susilaikymo, vegetatyvinį organizmo inokuliata galima pagaminti, inokuliuojant nedidelį kiekį kultūrinės terpės su organizmo sporine forma, ir tokiu būdu gautą vegetatyvinį inokuliata galima perkelti į fermentacinę terpę arba dar geriau į vieną arba keletą pasėlio stadijų, kuriose mikroorganizmas toliau paauga prieš perkeliant jį į pagrindinę fermentacijos terpę. Bendru atveju fermentaciją reikia atlikti esant vandenilio jonų koncentracijos rodikliui nuo 2,5 iki 8,5 pH vienetų.

Fermentacija gali būti vykdoma nuo 2 iki 10 dienų, pavyzdžiui, 5 dienas.

Junginius, kurių formulė (V), galima atskirti nuo tokiu būdu gauto fermentacijos mišinio, panaudojant įprastas atskyrimo ir išskyrimo metodikas. Čia gali būti panaudoti patys įvairiausi frakcionavimo metodai, tokie kaip, pavyzdžiui, adsorbicija-eliuavimas, nusodinimas, frakcinis kristalinimas ir ekstrakcija tirpikliu, kuriuos galima įvairiai kombinuoti. Buvo nustatyta, kad ekstrakcija tirpikliu ir chromatografija yra patys tinkamiausi atskyrimo ir išskyrimo būdai. Tinkamas (V) formulės junginių gavimo metodas, panaudojant šias procedūras, nurodytas 1 gavimo pavyzdyje, kuris aprašomas toliau.

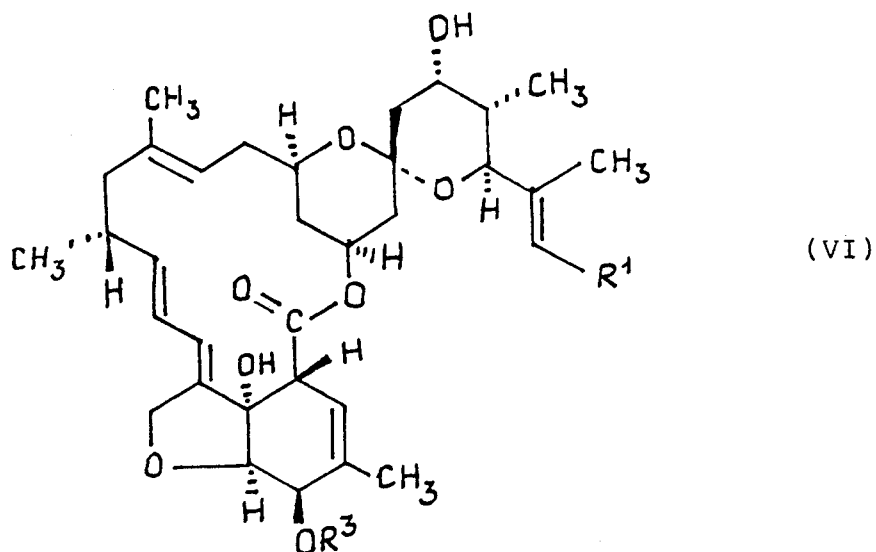
Pagal dar vieną šio išradimo aspektą pareiškėjai siūlo būdą (E), junginiams, kurių formulė (I), kurioje OR^3 yra hidroksilo grupė, gauti, kuris susiveda į tai, kad atliekamas atitinkamo (I) formulės junginio, kuriame OR^3 yra blokuota hidroksilo grupė, deblokavimas, kaip aprašyta aukščiau.

Pavyzdžiui, acilo grupė, tokia kaip acetilo grupė, gali būti pašalinta bazinės hidrolizės būdu, t.y., pavyzdžiui, panaudojant natrio arba kalio hidroksidą vandens-alkoholio tirpale; arba rūgštinės hidrolizės būdu, pavyzdžiui, panaudojant koncentruotą sieros rūgštį metanolyje. Acetalio grupės, tokios kaip tetrahidropiranas, gali būti pašalintos, pavyzdžiui, rūgštinės hidrolizės būdu, pavyzdžiui, panaudojant rūgštį, tokią kaip acto arba trifluoracto rūgštį, arba praskiestą mineralinę rūgštį. Sililo grupės gali būti pašalintos panaudojant fluorida jonus (pavyzdžiui, iš tetraalkilamonio fluorida, tokio kaip tetra-n-butilamonio fluorida), vandenilio fluorida vandens-acetonitrilo mišinyje arba rūgštyje, tokioje, kaip para-toluolsulfurūgštis (pavyzdžiui, metanolyje). Arilmetilo grupės gali būti pašalinamos apdorojant Liuiso rūgštimi (pavyzdžiui, boro trifluorido/eterio kompleksu), esant tioliui (tokiam kaip, pavyzdžiui, etantiolis) tinkamame tirpiklyje, tokiam kaip dichlormetanas, kambario temperatūroje.

Rūgščių, kurių formulė (I), druskos gali būti gaunamos, panaudojant įprastus metodus, pavyzdžiui, rūgštį apdorojant baze, arba paverčiant vieną druską į kitą, panaudojant jonų mainus.

Toliau šis išradimas iliustruojamas, bet neapribojamas, paruošiamaisiais pavyzdžiais ir sintezės pavyzdžiais, kuriuose temperatūros duotos $^{\circ}\text{C}$, "l" reiškia litrą ir EtOH reiškia etanolį.

Toliau duodamuose paruošiamuosiuose pavyzdžiuose ir sintezės pavyzdžiuose junginiai pavadinti kaip žinomų faktorių (faktorių A, B, C ir D) dariniai. Faktorius A yra junginys, kurio formulė (VI):



kurioje R^1 yra izopropilas, o R^3 yra vandenilis;
 faktorius B yra junginys, kurio formulė (VI), kurioje R^1 yra metilas ir R^3 yra metilas;
 faktorius C yra junginys, kurio formulė (VI), kurioje R^1 yra metilas, o R^3 yra vandenilis; ir
 faktorius D yra junginys, kurio formulė (VI), kurioje R^1 yra etilas, o R^3 yra vandenilis.

1,5-keto-Faktoriaus A gavimas (paruošiamasis pavyzdys)

Streptomyces thermoarchaensis NCIB 12015 sporos inokuliuojamos ant nuožulnaus agaro, pagaminto iš tokių komponentų:

	$g \cdot l^{-1}$
Mielų ekstraktas (Oxoid L 21)	0,5
Salyklo ekstraktas (Oxoid L 39)	30
Mikologinis peptonas (Oxoid L 40)	5
Agaras Nr.3 (Oxoid L 13)	15
Distiliuotas vanduo	iki 1 l,

pH 5,4 ir buvo inokuliuojama 28 °C temperatūroje 10 dienų.

Po to ant subrendusios kultūros ant nuožulnaus agaro užpilta 6 ml 10 % glicerino tirpalo, o po to steriliu prietaisu

išpurenamos sporos ir micelės. Gautos sporų suspensijos alikvotinės dalys po 0,4 ml sudedamos į sterilius polipropileningus mėgintuvėlius, kurie užlydomi ir laikomi skysto azoto garų atmosferoje tol, kol prireikia juos panaudoti.

Dvi Erlenmejerio kolbos, kurių talpa 250 ml, kuriose buvo 50 ml užsėtos terpės, buvo paruoštos taip:

	g.l ⁻¹
D-gliukozė	15,0
glicerinas	15
sojos peptonas	15
natrio chloridas	3,0
kalcio karbonatas	1,0
distiliuotas vanduo	iki 1 l

(Terpės pH iš pradžių buvo 6,7, kuris paskui buvo nustatytas iki 7,0, panaudojant vandeninį natrio hidroksido tirpalą, prieš apdorojimą autoklavoje. Po apdorojimo autoklavoje pH buvo 7,3). Kiekviena iš kolbų buvo inokuliuotos 0,2 ml sporų suspensijos, paimtos iš mėgintuvėlių.

Tada kolbos buvo inkubuotos 28 °C temperatūroje 3 dienas purtiklyje, besisukančiame 250 aps/min greičiu (orbitalinio sukimosi diametras lygus 50 mm).

Abiejų kolbų turinys buvo panaudotas fermentinės talpos (70 l tūrio), užpildytos 40 l tos pačios terpės, pridėjus polipropileno 2000 (0,06 tūrio %), inokuliavimui. Polipropilenas 2000 pridedamas putų susidarymui kontroliuoti, kas būtina atliekant fermentacijos procesą. Fermentuojama 28 °C temperatūroje, maišant ir aeruojant taip, kad būtų užtikrintas ištirpinto deguonies lygis, didesnis už 30 įsisotinimo procentų. Po 24 fermentacijos valandų 9 l talpos buljono porcija supilama į 700 l talpos fermentatorių, kuriame yra 450 l terpės, gautos

taip:

	<u>g.l⁻¹</u>
D-gliukozė	2,8
Salyklo dekstrinas (MDZOE)	27,8
Arkasoja-50 (Arkasoy 50)	13,9
Melasa (juodoji datoka)	1,7
K ₂ HPO ₄	0,14
CaCO ₃	1,39
Silikonas-525 (Dow Carning)	0,06 % (pagal tūrį)

Prieš sterilizaciją terpės pH nustatomas iki 6,5.

Fermentacija atliekama 28 °C temperatūroje, maišant ir aeruojant. Preparatas nuo putų - polipropilenas 2000 - pridamas pagal reikalavimus, ir pH mažinama iki 7,2, pridedant sieros rūgšties tirpalo tol, kol subręsta kultūra. Kultūra subrendo per 5 dienas.

450 l gauto buljono buvo nuskaidrinama "Vestfalijs KA25" tipo centrifūgoje, ir dėl nusistovėjimo paviršiuje susidariusi medžiaga pakeista 20 l vandens. Išskirta ląstelių medžiaga, kurios kiekis buvo 25,5 g, maišoma 1 valandą "Silverson, BX modelis" tipo maišytuve, panaudojant pakankamą kiekį etanolio ir visumoje gaunama 75 l medžiagos. Gauta suspensija filtruojama, kieta liekana vėl ekstrahuojama metanoliu (35 l) ir filtruojama. Sujungtas filtratas, kurio kiekis buvo 87 l, praskiedžiamas 40 l vandens ir ekstrahuojamas 30 l petrolio eterio, kurio vir. temp. 60-80 °C. Po 30 min. atskiriami sluoksniai, panaudojant "Vestfalijs MEM 1256" tipo centrifūgą, į apatinę metanolinę fazę pridedama 40 litrų vandens ir vėl ekstrahuojama 30 l petrolio eterio, kurio temperatūra 60-80 °C. Sujungtos petrolio eterio fazės, kurių tūris buvo 85 l, koncentruojamos, tris kar-

tus perleidžiant per plėvelinio tipo išgarintuvą "Pfauder 8.8-12 V -27" firmos (garų slėgis 0,1 baro, garų temperatūra 20 °C, garo temperatūra 127 °C). Koncentratas, kurio tūris 9 l, džiovinamas 2 kg natrio sulfato ir vėl koncentruojamas sumažintame slėgyje 40 °C temperatūroje, panaudojant besisukantį plėvelinį išgarintuvą.

Alyvos pavidalo liekana, kurios kiekis buvo 130 g, tirpinama chloroforme (gaunama 190 ml tirpalo), kuris perleidžiamas per "Merck-7734" tipo kolonėlę (200 x 4 cm), užpildytą silicio dioksidu-60, sudrėkintą chloroformu. Kolonėlė plaunama chloroformu (500 ml) ir po to eliuuojama mišiniu, sudarytu iš chloroformo ir etilacetato (3:1); surinkus 1400 ml tūrį, renkamos frakcijos maždaug po 40 ml.

Frakcijos Nr. 32-46 sumaišomos ir išgarinamos. Gaunama 21,2 g alyvos. Frakcijos 47-93 sumaišomos ir išgarinamos; gaunama 20,1 g alyvos, kuri tirpinama mišinyje, susidedančiame iš chloroformo ir etilacetato (santykiu 3:1) ir gaunama 50 ml tirpalo. Šis tirpalas suleidžiamas į "Merck 7734" tipo kolonėlę (200 x 4 cm), užpildytą silicio dioksidu-60, sudrėkintą chloroformo ir etilacetato mišiniu (3:1), ir surinkus 1400 ml tūrį, renkamos frakcijos, kurių tūris apie 40 ml. Frakcijos Nr. 22-36 sujungiamos ir nugarinamos; gaunama 3,1 g alyvos, kuri pridedama prie alyvos, gautos iš pirmos kolonėlės 32-46 frakcijų. Sumaišytos alyvos tirpinamos verdančiame metanolyje (4 ml), supilama į 20 ml verdančio propan-2-olio ir po to kristalinama.

Likęs po kristalinimo nuovarvų tirpalas nugarinamas, susidariusi alyva tirpinama tokia pačia, kaip ir alyvos, tūryje metileno chlorido ir gautas mišinys suleidžiamas į "Merck Kieselgel 60" (Nr.70-230 sietas pagal ASTM, art. Nr. 7734) tipo

kolonėlę (30 x 2,2 cm), sudrėkintą metileno chloridu. Sluoksnis perplaunamas metileno chloridu, kurio tūris lygus dviem sluoksniu tūriams, po to eliuuojama mišiniu, susidedančiu iš chloroformo ir etilacetato, kurių santykis 3:1; mišinio tūris lygus dviem sluoksniu tūriams. Išgarinus eliuatą, buvo gauta alyva, kuri tirpinama metanolyje ir po to buvo leidžiama į aukštos skiriamosios gebos preparatyvinį skystinį chromatografą "Sferisorb S 5 ODS-2" (250 mm x 20 mm Phase Sep. Ltd.). Pavyzdžio 5 ml tūrio porcijos buvo pompuojamos siurbliu į kolonėlę 1 minutės bėgyje ir kolonėlė eliuuojama mišiniu, susidedančiu iš acetonitrilo ir vandens, kurių santykis 7:3, tokiomis sąlygomis:

<u>Laikas minutėmis</u>	<u>Išleidimas (ml/min)</u>
0,00	0,00
	išleidimo laikas
1,00	0,00
1,10	30,00
39,90	30,00
40,00	35,00
75,00	35,00

Medžiaga, eliuojama iš aukštos skiriamosios gebos preparatyvinio skystinio chromatografo, buvo analizuojama ultravioletinės spektroskopijos metodu, esant bangos ilgiui 238 nanometrai.

Išgarinus sujungtas frakcijas, kurių eliuavimo pikas buvo 33,4-je minutėje, gautas skyrelio pavadinime nurodytas junginys, kurio kiekis buvo 34 mg, kaip kieta medžiaga.

E.I. Pagal masių spektroskopijos duomenis, buvo gautas molekulinis jonas ties 610 ir charakteringos skeveldros ties: 592, 574, 556, 422, 259 ir 241.

PAVYZDYS Nr. 1**23(E)-metoksiimino-faktorius A**a) 5,23-diketo-faktorius A

Į atšaldytą ledą 200 mg 5-keto-faktoriaus A ir 15 mg tetrautilamonio hidrosulfato tirpalą 4-se ml etilacetato, intensyviai maišant, per 15 minučių pridedamas atšaldytas ledas tirpalas, gautas iš 1,2 ml koncentruotos sieros rūgšties, 120 mg natrio bichromato ir 2 ml vandens. Po valandos gautas mišinys praskiestas etilacetatu, ir organinis sluoksnis perplautas šiuo vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Išdžiovintas organinis sluoksnis nugarinamas ir gauta derva valoma per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr. 230-400, 100 ml. Eliuuojant 10 %-niu etilacetato tirpalu dichlormetane, buvo gautas norimas junginys silpnai gelsvų putų pavidalu, (kurio kiekis buvo 86 mg: δ (CDCl_3) 6,57 (multipletas, 1H), 2,50 (singletas, 2H) ir 1,89 (multipletas, 3H).

b) 5-keto,23(E)-metoksiimino-faktorius A

Pagal šį pavyzdį, metanolyje ištirpinama 475 mg 5,23-diketo-faktoriaus A, 69 mg metoksilamino hidrochlorido ir 175 mg bevandenio natrio acetato. Palaikius 1,5 valandos kambario temperatūroje, tirpalas laikomas 16 valandų -18°C temperatūroje, praskiedžiamas etilacetatu ir gerai perplaunamas viennormaline chloro vandenilio rūgštimi, vandeniu ir druskos tirpalu. Išdžiovinta organinė fazė chromatografuojama, panaudojant "Merck Kieselgel 60", sietas Nr. 230-400, 120 ml tūris. Eliuojant kolonėlę mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato (4:1), gauta 255 mg norimo junginio geltonų putų pavidalu: $[\alpha]_D^{21} +80^\circ$ (c 1,20,

CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 241 nanometras (ϵ 27 500), γ_{max} (CHBr_3), 3530, 3460 (OH), 1708 (C=O), 1676 (C=C-C=O), 986 (C-O); δ (CDCl_3) 6,58 (singletas, 1H), 3,84 (singletas, 4H), 3,80 (singletas, 1H), 3,58 (multipletas, 1H), 3,30 (dubletas, 14,1H), 1,00 (dubletas 6,3H), 0,96 (dubletas 6, 3H), 0,92 (dubletas 6, 3H).

C) 23(E)-metoksiimino-faktorius A

I. Į atšaldytą ledų 5-keto, 23(E)-metoksiimino-faktoriaus A (83 mg) tirpalą izopropanolyje (20 ml) pridedama 6,5 mg natrio borhidrido. Gautas geltonos spalvos mišinys maišomas 35 minutes ledo vonioje, po to praskiedžiamas etilacetatu ir gerai perplaukamas viennormaline chloro vandenilio rūgštimi, vandeniu ir druskos tirpalu. Po to išdžiovinta organinė fazė nugarinama ir gauta geltona taiverva valoma, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sie-tas nr. 230-400 (60 ml). Kolonėlės turinys eliuuojamas mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato santykiu 2:1; gaunama 58 mg geltonų putų pavidalo norimo junginio.

Perkristalinus iš heksano gautas pavadinime nurodytas junginys, kurio lyd. temp.: 203°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +133^\circ$ (c 1,12, CHCl_3) λ_{max} 244 nanometrai (ϵ 26200); δ (CDCl_3) 4,29 (tripletas 7, 1H), 3,84 (singletas, 3H), 3,29 (dubletas 15, 1H).

II. 5-keto, 23(E)-metoksiimino-faktoriaus (50 mg) tirpalas 1 ml bevandenio tetrahidrofurano pridedamas į atšaldytą iki -78°C 261 mg ličio tris-tret.-butoksialuminio tirpalą 3 ml bevandenio tetrahidrofurano. Išlaikius 0,75 valandos -78°C temperatūroje, gautas tirpalas praskiedžiamas etilacetatu (30 ml), po to gerai perplaunamas 0,5-normaline chloro vandenilio rūgštimi ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė nugarinama ir gautas pro-

duktas valomas, chromatografuojant per "Merck Kieselgel", sietas Nr. 230-400, 40 ml. Eliuojama 25 % etilacetato tirpalu heksane ir gaunamas baltų putų pavidalo norimas junginys: $[\alpha]_D^{21} +128^\circ$ (c, 0,09, CHCl_3); δ (CDCl_3) 4,29 (tripletas 7, 1H), 3,84 (singletas, 3H), 3,29 (dubletas 15, 1H).

PAVYZDYS Nr. 2

23(E)-metoksiimino-faktorius A, 5-acetatas

Pagal šį pavyzdį 2,8 g bevandenio natrio acetato 15-je ml vandens pridedama į 25-keto-faktoriaus A (18 pavyzdys Didžiosios Britanijos patento Nr.2176182 aprašyme)(3,13 g) tirpalą metanolioje, po to pridedama 3,01 g metoksi^{ami}no hidrochlorido. Taip gautas tirpalas maišomas 1,5 valandos 20°C temperatūroje, praskiedžiamas etilacetatu ir gerai perplaunamas 0,5 normaline chloro vandenilio rūgštimi, vandeniu ir druskos tirpalu. Išdžiovinta organinė fazė beveik sausai išgarinama, ir baltos spalvos putos valomos, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr.230-400, 600 ml. Kolonėlė eliuojama mišiniu iš heksano ir etilacetato (4:1); gaunama 2,14 g bespalvių putų pavidalo norimo junginio: $[\alpha]_D^{21} +128^\circ$ (c, 1,35, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nanometrai (ϵ_{max} 27250); ν_{max} (CHBr_3) 3460, 3480 (OH), 1733 (acetatas), 1715 (C=O), 995 (C-O); δ (CDCl_3) 5,5-5,6 (multipletas, 2H), 3,84 (singletas, 3H), 3,29 (dubletas 15, H), 2,16 (singletas, 3H).

PAVYZDYS Nr. 3

23(E)-oksiimino-faktorius A, 5-acetatas

25-Keto-faktoriaus A 5-acetato reakcija su hidroksilamino hidrochloridu atlikta pagal metodiką, analogišką aprašytai pavyzdyje Nr.1. Gautas produktas valomas chromatografuojant per

"Merck Kieselgel 60", sietas Nr.230-400. Eliuuojama mišiniu, susidedančiu iš etilacetato ir acetonitrilo santykiu 4:1, ir gaunamas bespalvių putų pavidalo norimas produktas: $[\alpha]_D^{21} +132^\circ$ (c 1,01, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 27800); γ_{max} (CHBr_3) 3565, 3470 (OH), 1732 (acetatas), 1712 (C=O), 993 (C-O); δ (CDCl_3) 8,12 (singletas, 1H), 5,5-5,6 (multipletas, 2H), 3,42 (dubletas 15, 1H), 2,16 (singletas 3H).

PAVYZDYS Nr. 4

23(E)-metoksiimino-faktorius A

1,88 g produkto, gauto pagal pavyzdyje Nr.2 aprašytą metodiką, tirpalas metanolyje atšaldomas ledo vonioje, pridedama 5,6 ml viennormalinio natrio hidroksido vandeninio tirpalo ir gautas mišinys maišomas ledo vonioje 1,5 valandos. Gautas tirpalas praskiedžiamas etilacetatu ir gerai perplaunamas 0,5 normaline chloro vandenilio rūgštimi, vandeniu ir druskos tirpalu. Išdžiovinta organinė fazė nugarinama, ir susidariusios putos valomos, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr. 230-400, 400 ml. išplovus kolonėlės turinį mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato santykiu 2:1, gaunama 1,429 g bespalvių putų. Perkristalinus iš heksano, gaunamas grynas norimas junginys, kurio lyd. temp.: 203°C ; $[\alpha]_D^{21} +132^\circ$ (c 1,21, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 29200); γ_{max} (CHBr_3) 3540 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O); δ (CDCl_3) 4,29 (tripletas 7, 1H), 3,84 (singletas, 3H), 3,29 (dubletas 15,1H).

PAVYZDYS Nr. 5

23(E)-oksiimino-faktorius A

Hidrolizuoiant produktą, gautą pavyzdyje Nr.3, pagal pavyzdyje Nr.4 aprašytą metodiką gaunamas produktas, kuris chromato-

45

grafuojamas per "Merck kieselgel 60", sietas Nr.230-400, kiekis - 400 ml. Atlikus eliuavimą mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato santykiu 1:1, gaunamas norimas junginys bespalvių putų pavidalu: $[\alpha]_D^{21} +140^\circ$ (c 1,24, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 26700); ν_{max} (CHBr_3) 3565, 3490 (OH), 1710 (C=O), 994 (C-O); δ (CDCl_3) 8,11 (singletas, 1H), 4,29 (tripletas 7, 1H), 3,41 (dubletas 15,1H).

PAVYZDYS Nr. 6

23(E)-etoksiimino-faktorius A

140 mg bevandenio natrio acetato tirpalas 3 ml vandens pridedamas į 200 mg 23-keto-faktoriaus A (gauto pagal Didžiosios Britanijos patento Nr.2176182 23 pavyzdyje aprašytą metodiką) ir 126 mg etoksiamino hidrochlorido tirpalą 20-je ml metanolio. Palaikius 2 valandas 20°C temperatūroje, gautas tirpalas praskiedžiamas 40 ml eterio ir perplaunamas vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė išgarinama, ir susidaręs baltų putų pavidalo produktas gryninamas, chromatografuojant per "Merck kieselgel 60", sietas Nr.230-400, kiekis - 90 ml. Išplovus kolonėlės turinį mišiniu, susidedančiu iš etilacetato ir heksano (2:1), gauta 189 mg bespalvių putų pavidalo norimo junginio: $[\alpha]_D^{21} +125^\circ$ (c 1,00, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 28200); ν_{max} (CHBr_3) 3540, 3480 (OH), 1705 (C=O), 990 (C-O); δ (CDCl_3) 3,40 (tripletas 7, 1H), 4,10 (kvintetas 7,2H), 3,31 (dubletas 15,1H), 1,21 (tripletas 7,3H).

7, 8 ir 9 junginiai gauti analogišku būdu iš 23-ketofaktoriaus A ir atitinkamo reikiamo alkoksiamino.

PAVYZDYS Nr. 7**23(E)-aliloksiimino-faktorius A**

$[\alpha]_D^{21} +124^\circ$ (c 1,17, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 28400); ν_{max} (CHBr_3) 3550, 3490 (OH), 1708 (C=O), 990 (C-O); δ (CDCl_3) 5,98 (multipletas, 1H), 5,28 (dvigubas dubletas 17.2, 1H), 5,15 (dvigubas dubletas 9.2, 1H), 4,5-4,7 (multipletas, 2H), 4,29 (tripletas 7, 1H), 3,36 (dubletas 14, 1H). Junginiui gauti panaudotas aliloksiamino hidrochloridas.

PAVYZDYS Nr. 8**23(E)-izopropiloksiimino-faktorius A**

$[\alpha]_D^{21} +116^\circ$ (c 0,97, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 25000); ν_{max} (CHBr_3) 3550, 3490 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O); δ (CDCl_3) 4,2-4,4 (multipletas, 2H), 3,30 (dubletas 14, 1H), 1,21 (dubletas 7, 3H), 1,20 (dubletas 7, 3H). Junginiui gauti panaudotas izopropiloksiamino hidrochloridas.

PAVYZDYS Nr. 9**23(E)-n-butoksiimino-faktorius A**

$[\alpha]_D^{21} +115^\circ$ (c 1,10, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 31800); ν_{max} (CHBr_3) 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O); δ (CDCl_3) 4,28 (tripletas 6, 1H), 4,03 (multipletas, 2H), 3,96 (dubletas 6, 1H), 3,31 (dubletas 14, 1H), 0,9-1,1 (multipletas, 15H). Junginiui gauti panaudotas n-butoksiamino hidrochloridas.

PAVYZDYS Nr. 10**23(E)-metoksiimino-faktorius A, 5-acetatas**

I. Pagal šį pavyzdį azoto atmosferoje į maišomą 120 mg produkto, gauto 3 pavyzdyje, tirpalą 5 ml bevandenio heksametilfosforo triamido pridedama 0,16 ml trimoliarinio metilmagnio jodido tirpalo eteriye. Po to buvo pridėta 0,09 ml jodmetano ir po va-

landos mišinys praskiedžiamas etilacetatu (30 ml) ir tada kruopščiai perplaunamas 2-normaline chloro vandenilio rūgštimi ir vandeniui. Išdžiovinta organinė fazė išgarinama ir susidariusi derva valoma, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr. 230-400, kiekis - 80 ml. Išplovus kolonėlės turinį mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato (2:1), gaunamas baltų putų pavidalo norimas produktas: $[\alpha]_D^{21} +123^\circ$ (c 1,25, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ_{max} 30300); BMR spektras aprašytas pavyzdyje Nr.2.

II. 0,082 g pavyzdyje Nr.3 gauto produkto ištirpinta 10 ml dietilo eterio, kuriame yra 0,4 g sidabro oksido, gauto sumaišius tik ką pagamintą vandeninį sidabro nitrato tirpalą su 2 M natrio hidroksido tirpalu. Gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje dvi valandas, po to nufiltruojamas, nugarinamas tirpiklis ir gaunamas geltonas dervos pavidalo produktas. Šis produktas valomas, panaudojant preparatyvinę plonasluoksnių chromatografiją ant "Merck 5717", eliuuojant mišiniu, susidedančiu iš dichlormetano ir acetono santykiu 25:1. Pagrindinė juosta (frakcija) išekstrahuojama, išgarinamas tirpiklis ir gaunama 0,059 g norimo junginio. BMR spektras buvo duotas aukščiau pavyzdyje Nr.2.

PAVYZDYS Nr. 11

23(E)-metoksiimino-faktorius A, 5-metilkarbamatas

Į 350 mg 23(E)-metoksiimino-faktoriaus A tirpalą bevandeniame dimetilformamide (0,75 ml) pridedama metilizocianato (0,13 ml, 125 mg) ir 2 lašai trietilamino ir kolba, kurioje yra šis mišinys, gerai uždaroma ir maišant šildoma 5,5 valandas 80 °C temperatūroje. Gautas reakcijos mišinys išpilamas į 50 ml vandens ir šis mišinys filtruojamas per Kieselgūrą. Medžiaga

ant filtro perplaunama 150 ml vandens ir po to ekstrahuojama 75 ml dichlormetano. Gautas ekstraktas džiovinamas magnio sulfatu ir koncentruojamas. Gaunama geltonų putų pavidalo medžiaga, kuri valoma, leidžiant per chromatografinę kolonėlę, užpildytą silikageliu (125 g, "Merck Kieselgel 60", sietas Nr.230-400), esant vidutiniam slėgiui. Išplovus kolonėlę mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato santykiu 1:1, gaunama 206 mg baltų putų pavidalo norimo junginio: $[\alpha]_D^{22} +99^\circ$ (c 0,55, CH_2Cl_2); λ_{max} (EtOH) 244,4 nm (ϵ_{max} 28710); ν_{max} (CHBr_3) 3530 (OH), 3455 (NH), 1720 (esteris) 1720+1510 (karbamatas) ir 993 cm^{-1} (C-O); δ (CDCl_3) 1,78 (singletas, 3H), 2,86 (dubletas, 5 hercai, 3H), 3,29 (dubletas 14 hercų, 1H), 3,83 (singletas, 3H), 4,80 (kvintetas, 5 hercai, 1H) ir 5,50 (multipletas, 2H)..

PAVYZDYS Nr.12

2(E)-metoksiimino-faktorius A, 5-metilkarbonatas

Į 150 mg 23(E)-metoksiimino-faktoriaus A tirpalą 15-je ml dichlormetano ir 0,3 ml piridino, maišant, 0°C temperatūroje pridedama metilchloroformato (0,7 ml, 1,0 M tirpalas dichlormetane). Gautas reakcijos mišinys maišomas $0-3^\circ\text{C}$ temperatūroje 20 minučių, po to pridedama 70 ml dichlormetano ir perplaunama 50 ml dvinormalinės chloro vandenilio rūgšties ir 50 ml vandens. Organinė fazė džiovinama magnio sulfatu, tirpiklis nugarinamas, ir susidariusios putos valomos, chromatografuojant per kolonėlę, užpildytą silicio dioksidu (40 g, "Merck Kieselgel 60", sietas Nr.230-400), esant vidutiniam slėgiui. Išplovus kolonėlę mišiniu, susidedančiu iš dichlormetano ir ^{etil}acetato santykiu 30:1, gauta 127 mg baltų putų pavidalo norimo junginio: $[\alpha]_D^{21} +145^\circ$ (c 0,41, CH_2Cl_2); λ_{max} (EtOH) 244,4 nm (ϵ_{max} 31210); ν_{max} (CHBr_3) 3460 +

3540 (OH), 1342 (karbonatas), 1710 (esteris) ir 992 (C-O); δ (CDCl₃) 1,82 (singletas, 3H), 3,29 (dubletas 14 Hz, 1H), 3,82 (singletas, 3H), 3,83 (singletas, 3H), 5,2-5,4 (multipletas, 3H), 5,56 (singletas, 1H).

PAVYZDYS Nr. 13

23(E)-metoksiimino-faktorius D, 5-acetatas

Pagal šį pavyzdį, 251 mg 23-keto-faktoriaus D 5-acetato (gauto pagal Dižiosios Britanijos patento Nr.2176182 aprašymo 119 pavyzdyje duotą metodiką), 350 mg natrio acetato ir 250 mg metoksiamino hidrochlorido tirpalas 40-je ml metanolio laikomas 20 °C temperatūroje 24 valandas, po to sukonzentruojamas iki maždaug 10 ml tūrio, praskiedžiamas 50 ml etilacetato ir tada kruopščiai plaunamas 0,5-normaline chloro vandenilio rūgštimi ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė nugarinama ir gaunama geltonos spalvos putų pavidalo medžiaga, kuri gryninama, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr.230-400, 120 ml. Išplovus kolonėlę heksanu, gauta 144 mg silpnai gelsvų putų pavidalo norimo junginio.

$\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ($\epsilon_{\max}$ 26400); $\gamma_{\max}$ (CHBr₃) (cm⁻¹) 3500 (OH), 1742 (OAc), 1710 (C=O); δ (CDCl₃) 5,54 (multipletas, 2H), 4,92 (multipletas, 1H), 3,84 (singletas, 3H), 3,32 (multipletas, 1H), 3,30 (dubletas 14, 1H), 2,17 (singletas, 3H), 1,91 (dubletas 14, 1H), 1,76 (singletas, 3H), 1,63 (singletas, 3H), 1,51 (singletas, 3H), 1,01 (tripletas 7, 3H), 0,99 (dubletas 6, 3H), 0,92 (dubletas 6, 3H).

PAVYZDYS Nr. 14**23(E)-metoksiimino-faktorius D**

Pagal šį pavyzdį, 140 mg pavyzdyje Nr.13 nurodyto produkto ir 0,6 ml viennormalinio natrio hidroksido tirpalo 8-se ml metanolio mišinys maišomas ledo vonioje 1,5 valandos. Gautas tirpalas praskiedžiamas etilacetatu ir kruopščiai perplautas viennormaline chloro vandenilio rūgštimi ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė nugarinama ir gaunama geltonos spalvos putų pavidalo medžiaga, kuri valoma, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr. 230-400 (50 ml). Išplovus kolonėlės turinį mišiniu, susidedančiu iš heksano ir etilacetato santykiu 2:1, gauta 105 mg baltų putų pavidalo norimo junginio:

$[\alpha]_D^{21} +96^\circ$ (c 1,38, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 26700); γ_{max} (CHBr_3) (cm^{-1}) 3550, 3500 (OH), 1710 (C=O); δ (CDCl_3) 4,93 (multipletas, 1H), 4,30 (tripletas 6, 1H), 3,95 (dubletas 6, 1H), 3,84 (singletas, 3H), 3,30 (dubletas 14, 1H), 3,27 (multipletas, 1H), 1,88 (singletas, 3H), 1,01 (tripletas, 3H), 1,52 (singletas, 3H), 1,64 (singletas, 3H), 1,00 (dubletas 6, 3H), 0,92 (dubletas 6, 3H).

PAVYZDYS Nr.15**23(E)-metoksiimino-faktorius B**

Tirpalas, kuriame yra 1 g 23-keto-faktoriaus B (gauto pagal Didžiosios Britanijos patento Nr.2176182 aprašymo 19 pavyzdyje duotą metodiką), 400 mg natrio acetato ir 400 g metoksiimino hidrochlorido, maišomas 20 °C temperatūroje 20 valandų, o po to koncentruojamas iki maždaug 10 ml tūrio, praskiedžiamas etilacetatu ir perplaunamas vandeniu. Organinis sluoksnis kruopščiai perplaunamas 0,5-normaline chloro vandenilio rūgštimi ir vandeniu, ir išdžiovinta organinė fazė nugarinama. Gauta lie-

kana valoma, chromatografuojant per "Merck Kieselgel 60", sietas Nr.230-400, 200 ml. Išplovus kolonėlės turinį mišiniu, susidedančiu iš etilacetato ir dichlormetano santykiu 1:9, gauta 500 mg baltų putų pavidalo norimo junginio: $[\alpha]_D^{21} +128^\circ$ (c 1,09, CHCl_3); λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 30100); ν_{max} (CHBr_3) (cm^{-1}) 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O); δ (CDCl_3) 5,46 (kvintetas 6, 1H), 4,03 (dubletas 5, 1H), 3,97 (dubletas 5, 1H), 3,83 (singletas, 3H), 3,50 (singletas, 3H), 3,32 (multipletas, 1H), 3,29 (dubletas 14, 1H), 1,82 (singletas, 3H), 1,68 (dubletas 6, 3H), 1,00 (dubletas 6, 3H), 0,92 (dubletas 6, 3H).

PAVYZDYS Nr.16

23(E)-metoksiimino-faktorius C

Pagal šį pavyzdį, į 23-ketofaktoriaus C (1,97 g, gauto pagal Didžiosios Britanijos patento Nr. 2176182 aprašymo 12 pavyzdyje duotą metodiką) tirpalą 300 ml metanolio, turinčio 5 ml vandens, pridedama 0,54 g bevandenio natrio acetato ir 0,58 g metoksiamino hidroklorido, ir gautas mišinys maišomas 30 minučių kambario temperatūroje. Į šį mišinį pridedama 30 ml etilacetato ir 30 ml 0,5 M chloro vandenilio rūgšties ir susidaręs vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas 15 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami iš eilės 0,5 M chloro vandenilio rūgštimi, 5% sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir 10% sočiu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, po to koncentruojami vakuume ir gaunama geltonų putų pavidalo liekana. Šis produktas valomas, chromatografuojant per silikagelį "Merck 9385"; iš pradžių kolonėlė apdorojama dichlormetanu, po to eliuuojama dichlormetanu, turinčiu nedidelį kiekį etilacetato (iki 10%), ir gaunama 1,0 g norimo junginio: $[\alpha]_D^{21} +64^\circ$ (c 1,0,

CH₃OH); ¹H-BMR spektre (CDCl₃) buvo tokie signalai: 4,95 (multipletas, 1H), 4,29 (tripletas, 1H, 7 Hz), 3,96 (dubletas, 1H, 7 Hz), 3,85 (singletas, 3H /=10-CH₃/), 3,66 (dubletas, 1H, 10 Hz), 1,51 (singletas, 3H), 1,42 (tripletas, 1H, 12 Hz); IR spektras (CHBr₃): 3620-3340 cm⁻¹ (OH), 1711 cm⁻¹ (C=O).

Toliau duodami pavyzdžiai skirti kompozicijoms, paruošiamoms pagal šį išradimą. Toliau naudojamas terminas "veiklusis ingredientas" skirtas junginiui, kuris yra šio išradimo objektas, ir gali būti, pavyzdžiui, junginys, nurodytas pavyzdyje Nr.4.

DAUGKARTINĖ DOZĖ PARENTERINĖMS INJEKCIJOMS

1 p a v y z d y s

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	2,0	0,1-6,0 % (svorio/tūrio)
Benzilo alkoholis	1,0	
Polisorbatas 80	10	
Glicerino formalis	50	
Vanduo injekcijoms	iki 100,0	

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas tirpinamas Polisorbate 80 ir glicerino formalyje. Po to pridedama benzilo alkoholio ir mišinys praskiedžiamas iki reikiamo tūrio, pridedant vandens, tinkamo injekcijoms. Produktas sterilizuojamas įprastais būdais, pavyzdžiui, sterilia filtracija arba šildant autoklavoje, o po to pakuojuama steriliose sąlygose.

2 p a v y z d y s

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	4,0	0,1-7,5 % svorio/tūrio
Benzilo alkoholis	2,0	
Glicerilo triacetatas	30,0	
Propilenglikolis	iki 100,0	

Pagal šį pavyzdį, veiklioji medžiaga ištirpinama benzilo alkoholyje ir glicerilo triacetate. Tada pridedama propilenglikolio iki reikiamo tūrio. Gautas produktas sterilizuojamas įprastais farmaciniais metodais, pavyzdžiui, sterilios filtracijos būdu, o po to pakuojama steriliose sąlygose.

3 p a v y z d y s

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	2,0	0,1-7,5% (svoris/tūris)
Etanolis	36,0	
Nejonogeninė paviršiaus aktyvi medžiaga, tokia kaip, pvz., Synperonic PEL 44*	10,0	
Propilenglikolis	iki 100,0	

Pagal šį pavyzdį veiklusis ingredientas tirpinamas etanolyje ir paviršiaus aktyvioje medžiagoje ir praskiedžiama iki reikiamo tūrio, pridedant propilenglikolio. Gautas produktas sterilizuojamas įprastais farmaciniais metodais, pavyzdžiui, sterilios filtracijos būdu, po to pakuojama steriliose sąlygose.

4 p a v y z d y s

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	2,0	0,1-3,0 % (svorio/tūrio)
Nejonogeninė paviršiaus aktyvi medžiaga Synperonic PE F68*	2,0	
Benzilo alkoholis	1,0	
Myglyol 840**	16,0	
Vanduo injekcijoms	iki 100,0	

Pastabos: * produktą gamina I.C.I firma

** produktą gamina Dynamit Nobel firma

Pagal šį pavyzdį veiklusis ingredientas ištirpinamas Myglyol 840. Nejonogeninė paviršiaus aktyvi medžiaga ir benzilo alkoholis ištirpinami didžiojoje dalyje vandens. Emulsija gaminama pridedant alyvos tirpalą į vandeninį tirpalą ir tuo pačiu metu homogenizuojant įprastais metodais. Mišinio tūris praskiedžiamas iki reikiamo ir pakuojiama steriliose sąlygose.

AEROZOLIS PURŠKIMUI

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	0,1	0,01-2,0 (svoris/tūris)
Trichloretanas	29,9	
Trichlorfluormetanas	35,0	
Dichlordifluormetanas	35,5	

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas sumaišomas su trichloretanu, ir gautas mišinys supilamas į aerosolio konteinerį. Viršutinė baliono dalis prapučiama dujiniu propelentu ir į reikiamą padėtį įstatomas vožtuvo mazgas. Per vožtuvą, slegiant užpildoma skystu propelentu iki reikiamo svorio. Įstatoma nuspaudimo galvutė ir dangtelis.

TABLETĖS

Gavimo būdas - drėgnas granuliavimas

Veiklusis ingredientas	250,0 mg
Magnio stearatas	4,5 mg
Kukurūzų krakmolas	22,5 mg
Krakmolo natrio glikoliatas	9,0 mg
Natrio laurilsulfatas	4,5 mg

Mikrokristalinė celiuliozė tabletėms padengti iki 450 mg svorio

Pagal šį pavyzdį, prie veikliojo ingrediento pridedamas pakankamas kiekis 10 % krakmolo pastos, kad susidarytų reikiamo drėgnumo masė, tinkama granuliavimui. Pagaminamos granulės

ir džiovinamos džiovykloje su verdančiu sluoksniu arba lovio tipo džiovikloje, po to jos sijoamos per sieta, pridedami likusieji ingredientai ir tabletuojama.

Esant reikalui, tabletės gali būti padengiamos plėvele, panaudojant oksipropilmetilceliuliozę arba kitą analogišką, plėvelę duodančią medžiagą ir tirpiklių sistemą vandeniniu arba bevandeniu pagrindu. Į tirpalą, duodantį plėvelės tipo dangą, gali būti pridėta plastifikatoriaus arba tinkamo dažo.

Veterinarinės tabletės mažų naminių gyvuliukų gydymui

Gavimo būdas - bevandenis granuliavimas

Veiklusis ingredientas	50 mg
Magnio stearatas	7,5 mg
Mikrokristalinė celiuliozė tabletėms padengti	iki 75 mg svorio

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas sumaišomas su magnio stearatu ir mikrokristaline celiulioze. Tada, perleidžiant per rotacinį granuliatorių, mišinys sutankinamas ir susmulkinami grumsteliai ir gaunamos laisvai tekančios granulės, kurios paskui perdirbamos į tabletes. Kaip buvo minėta aukščiau, tabletes, esant reikaliu, galima padengti plėvele.

INJEKCIJOS, SKIRTOS ĮLEIDIMUI Į GYVŪNŲ PIENO LIAUKĄ

	mg/dozė	Ribos
Veiklusis ingredientas	150 mg	0,05-1,0 g
Polisorbatas 60	3,0% svoris/svoris	
Baltas bičių vaškas	6,0% svoris/svoris	iki 3 g arba 15 g
Arachisų aliejus	91,0% svoris/svoris	

Pagal šį pavyzdį, arachisų aliejus, baltas bičių vaškas ir Polisorbatas 60 maišant pašildoma iki 160 °C. Gautas mišinys išlaikomas 160 °C temperatūroje 2 valandas, po to maišant atvė-

sinamas iki kambario temperatūros. Tada steriliose sąlygose į nešėją pridedama veikliojo ingrediento ir jis disperguojamas, panaudojant didelio greičio maišytuvą. Valoma perleidžiant per koloidinį malūną. Po to produktas supilstomas į sterilius švirkštus iš plastiko.

DIDELĖS LĖTO VEIKLIOJO KOMPONENTO IŠSISKYRIMO VETERINARINĖS PILIULĖS

	% (svoris/svoris)	Ribos
Veiklusis ingredientas		0,25-2 g
Koloidinis silicio dioksidas	2,0	Reikiamas kiekis iki pilno tūrio
Mikrokristalinė celiuliozė	iki 100,0	

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas sumaišomas su koloidiniu silicio dioksidu ir mikrokristaline celiulioze, panaudojant tinkamų kiekių sumaišymo technologiją, kad veiklusis ingredientas reikiamai pasiskirstytų po visą užpildo tūrį. Tada gauta kompozicija sudedama į farmacinį įtaisą, kuris užtikrina lėtą veikliojo komponento išsiskyrimą: 1) pastovų veikliojo komponento išsiskyrimą, 2) impulsinį veikliojo komponento išsiskyrimą.

VETERINARINĖ PRIEMONĖ ORALINIAM VILGYMUI

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	0,35	0,01-2,0% (svoris/tūris)
Polisorbatas 85	5,0	
Benzilo alkoholis	3,0	
Propilenglikolis	3,0	
Fosfatinis buferis	iki pH = 6,0-6,5	
Vanduo	iki 100 % pilno tūrio	

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas ištirpinamas Polisorbate 85, benzilo alkoholyje ir propilenglikolyje. Tada pridedama vandens ir vandenilio jonų koncentracijos rodiklio dydis nustatomas 6,0-6,5 pH vienetai pridedant fosfatinio buferio, o po to vandens iki reikiamo tūrio. Gauta kompozicija sudedama į konteinerį, skirtą oraliniam vartojimui gyvulių atveju.

VETERINARINĖ PASTA ORALINIAM VARTOJIMUI

	% (svoris/svoris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	4,0	1-20 % (svoris/svoris)
Natrio sacharinas	2,5	
Polisorbatas 85	3,0	
Aliuminio distearatas	5,0	
Frakcionuotas kokoso aliejus	iki 100,0	

Pagal šį pavyzdį, aliuminio distearatas disperguojamas frakcionuotame kokoso aliejuje ir polisorbate 85, šildant. Tada gautas mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir alyvos pavidalo nešėjuje disperguojamas sacharinas, o po to taip gautame mišinyje disperguojamas veiklusis ingredientas. Gatava medžiaga fasuojama į plastikinius švirkštus.

GRANULĖS, VARTOJAMOS KARTU SU MAISTU, SKIRTOS VETERINARIJAI

	% (svoris/svoris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	2,5	0,05-5 % (svoris/svoris)
Kalcio sulfatas, pusiauhidratas	iki 100,0	

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas sumaišomas su kalcio sulfatu. Granulėms gauti panaudotas drėgno granuliavimo procesas. Granulės džiovintos džiovykloje su verdančiu sluoksniu arba lovio tipo džiovykloje. Gautos granulės supiltos į tam tikrą konteinerį.

VETERINARINĖ KOMPOZICIJA LAISTYMU

	% (svoris/tūris)	Ribos
Veiklusis ingredientas	2,0	nuc 0,1 iki 30%
Dimetilsulfoksidas	10,0	
Metilizobutilketonas	30,0	
Propilenglikolis (ir pigmentas)	iki 100	

Pagal šį pavyzdį, veiklusis ingredientas ištirpinamas dimetilsulfoksido ir metilizobutilketone. Tada pridėta pigmento ir propilenglikolio tiek, kiek reikia iki norimo tūrio. Gauta kompozicija išpilstoma į konteinerius, skirtus laistymui.

EMULGUOJAMAS KONCENTRATAS

Veiklusis ingredientas	50 g
Anijoninis emulgiklis (toks, kaip pavyzdžiui, fenilsulfonatas CA LX)	40 g
Nejonogeninis emulgiklis (toks, kaip pavyzdžiui, Synperonic NP-13*)	60 g
Aromatinis tirpiklis (toks, kaip pavyzdžiui, Solvesso 100)	iki 1 l

Pastaba:*produkta gamina firma ICI.

Pagal šį pavyzdį, visi ingredientai maišomi tol, kol visiškai ištirpsta.

GRANULĖS

a) Veiklusis ingredientas	50 g
Ekstrakcinė kanifolija	40 g
Gipso granulės (sietas Nr.20-60, tokios, kaip pavyzdžiui, Adsorb 100 A)	iki 1 kg
b) Veiklusis ingredientas	50 g
Synperonic NP-13*	40 g
Gipso granulės (sietas Nr.20-60)	iki 1 kg

Pagal šį pavyzdį, visi ingredientai tirpinami lakiame tirpiklyje, tokiame kaip, pavyzdžiui, metileno chloridas, o tada granulės apvoliojamos maišytuve ir džiovinamos, kad būtų pašalintas tirpiklis.

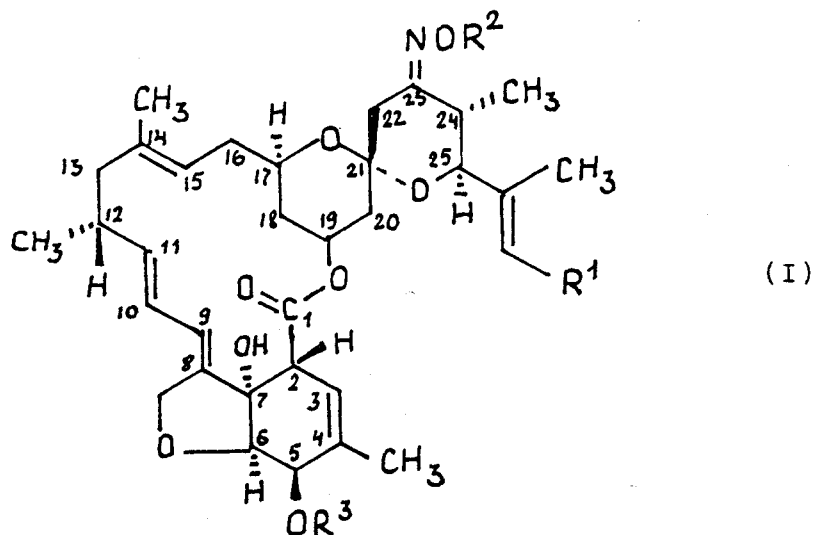
Junginių, kurie yra šio išradimo objektas, pesticidinis aktyvumas buvo nustatomas tikrinant jų poveikį į įvairius vabzdžius ir jų gyvenamąją vietą pagal tokią bendrą metodiką. Bandymuose naudojamas skysto ruošinio formos produktas. Ruošiny gaunamas tirpinant produktą acetone. Tada tirpalai praskiedžiami vandeniu, kuriame yra 0,1 % arba 0,01 svorio % drėkinimo agento tol, kol skysti ruošiniai turi norimą produkto koncentraciją.

Į bandymų metodiką, priimtą daugelio vabzdžių atžvilgiu, įėjo tam tikro skaičiaus vabzdžių laikymas aplinkoje, kuri paprastai yra jų gyvenamoji aplinka, ir aplinkos apdorojimas pagamintu ruošiniu (liekamasis testas) arba tokių vabzdžių, kaip *Tetranychus urticae*, *Mysus persicae*, *Nilaparvata lugens* ir *Musca domestica* atveju, tiek vabzdžiai, tiek ir aplinka buvo apdorojama ruošiniu (kontaktinis testas). *Meliogogyne incognita* atveju tirpalu buvo sudrėkinta dirva, kurioje buvo pasodinti pomidorų sodinukai, kurie paskui buvo užkrėsti kirminais, ir buvo nustatomas antaugų ant šaknų kiekio sumažėjimas, lyginant su kontroliniais augalais.

Panaudojant šias metodikas, buvo nustatyta, kad junginys, kurio formulė (I), kurioje R^1 yra izopropilas, R^2 yra metilas ir R^3 yra vandenilis, yra efektyvus, esant 100 milijoninių dalių arba mažesnėms koncentracijoms.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, kurių formulė (I):



arba jų druskos, kur

R^1 yra metilo, etilo arba izopropilo grupė;

R^2 yra vandenilio atomas, C_{1-8} -alkilo grupė arba C_{3-8} -alkenilo grupė, ir $=NOR^2$ grupė yra E-konfigūracijos;

OR^3 yra hidroksilo grupė, arba pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų,

pasižymintys antibiotiniu ir insekticidiniu aktyvumu.

2. Junginiai pagal 1 p., kuriuose OR^3 yra metoksikarboniloksigrupė, acetoksigrupė, metoksigrupė arba hidroksilo grupė.

3. Junginys pagal 1 p., kuriame OR^3 yra hidroksilo grupė.

4. Junginys pagal bet kurį iš aukščiau nurodytų punktų, kuriame R^1 yra izopropilo grupė.

5. Junginys pagal bet kurį iš nurodytų aukščiau punktų, kuriame R^2 yra metilo grupė.

6. Junginiai pagal 1 p., kuriuose R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra oksigrupė, acetoksigrupė arba metoksikarboniloksigrupė.

7. Junginiai pagal 1 p., kuriuose R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė.

8. Junginiai pagal 1 p., kuriuose R^1 yra metilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra metoksigrupė; arba R^1 yra etilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė.

9. Kompozicija, skirta panaudoti medicinoje žmonių gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra bent vieno junginio pagal 1 p. efektyvus kiekis kartu su vienu arba keletu nešėjų ir/arba skiediklių (užpildų).

10. Kompozicija, skirta naudojimui veterinarijoje, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra bent vieno junginio pagal 1 p. efektyvus kiekis kartu su vienu arba keletu nešėjų ir/arba užpildų.

11. Kompozicija, skirta kovai su žemės ūkio kenkėjais, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra bent vieno junginio pagal 1 p. efektyvus kiekis kartu su vienu arba keletu nešėjų ir/arba užpildų.

12. Kompozicija pagal bet kurį iš aukščiau nurodytų 9-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra junginio pagal 7 p. efektyvus kiekis kartu su vienu arba keletu nešėjų ir/arba užpildų.

13. Kenkėjų žemės ūkyje, sodininkystėje arba miškų ūkyje, arba sandėliuose, saugyklose, pastatuose arba kitose visuomeninėse vietose arba kenkėjų gyvenamojoje vietoje naikinimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad augalai arba daržovės, arba tiesiai patys kenkėjai, arba jų gyvenamosios vietos apdorojamos vienu arba keletu junginių pagal 1 p.

14. Būdas pagal 13 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti kenkėjai yra įvairūs vabzdžiai, kirminai ir nematodai.