

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3676**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 407/14,**
A61K 31/335,
A01N 43/02

(21) Paraiškos numeris: **IP1076**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 22**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 04 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**

(60) SU duomenys: **SU 4203050, 1987 06 05**

(31,32,33) Prioritetas: **8613790, 1986 06 06, GB 8625854, 1986 10 29, GB**
8708423, 1987 04 08, GB

(72) Išradėjas:

Derek R. Sutherland, GB
Oswy Z. Pereira, GB
Hazel M. Noble, GB
Michael V.J. Ramsay, GB
John B. Ward, GB
Richard A. Fletton, GB
Edward P. Tiley, GB
Neil Porter, GB
David Noble, GB

(73) Patent savininkas:

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

(74) Patentinis patikėtinis:

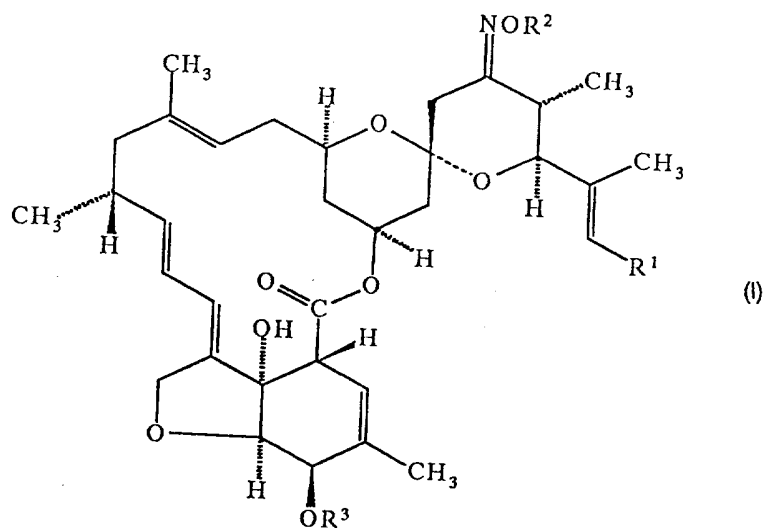
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Makrolidiniai junginiai

(57) Referatas:

Junginiai, atvaizduoti (I) formule



ir jų druskos, kur

R^1 žymi metilo, etilo arba izopropilo grupę;

R^2 žymi vandenilio atomą, C_{1-8} alkilo grupę arba C_{3-8} alkenilo grupę ir $=NOR^2$ grupė yra E-konfigūracijoje;

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

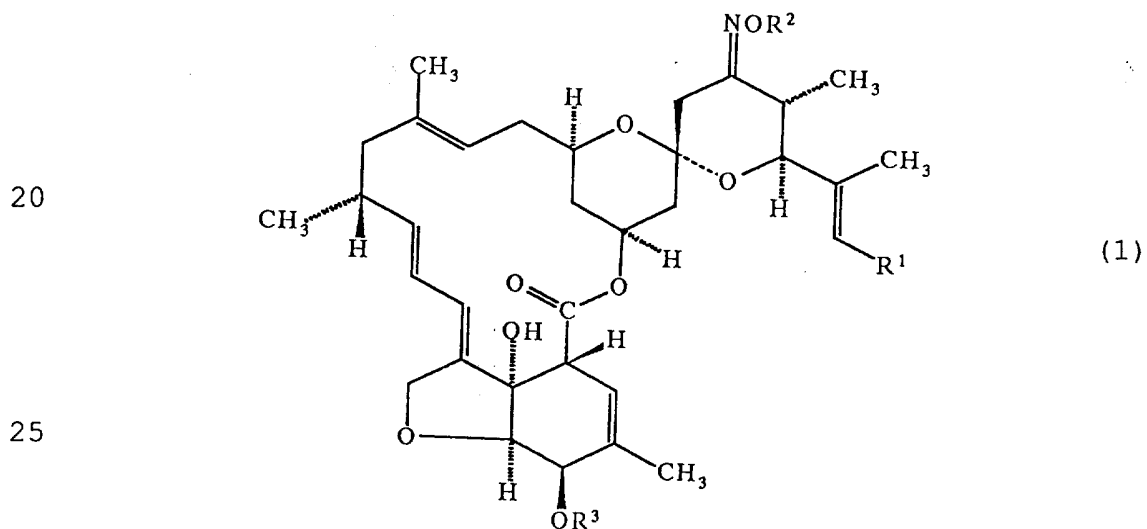
Šie junginiai gali būti naudojami kovojant su vabzdžiais, erkėmis, nematodomis ir kitais kenkėjais.

Šis išradimas liečia naujus junginius - antibiotikus, jų gavimo būdus bei farmacinės kompozicijas, sudarytas jų pagrindu.

5 Mūsų patento aprašyme Nr. 216646 /Didžioji Britanija/ mes aprašome antibiotikų S541, kurie gali būti atskirti nuo naujo Streptomyces sp. fermentacijos produktų, gavimą.

10 Mes suradome kitą antibiotinio aktyvumo junginių grupę, kurie gali būti gauti chemiškai modifikuojant antibiotikus S541.

Vienu aspektu išradimas liečia junginius, apibūdinamus
15 formule:



ir jų druskas, kurioje R^1 atitinka metilo, etilo arba izopropilo grupę; R^2 atitinka vandenilio atomą, C_{1-8} alkilo grupę ar C_{3-8} alkenilo grupę; OR^3 atitinka hidroksilo grupę arba pakeistą hidroksilo grupę, turinčią iki 25 anglies atomų; ir $=NOR^2$ yra E - konfigūracijoje.

Terminas "alkilo" arba "alkenilo", liečiantis grupę ar jos dalį junginiuose, apibūdinamuose 1 formule, reiškia, kad ši grupė yra tiesi arba šakota.

35

Kai R^2 1 formulės junginiuose yra C_{1-8} alkilo grupė, tai gali būti pvz. metilo, etilo, n-propilo, i-propilo arba t-butilo grupė, labiausiai galima metilo grupė.

- 5 Kai R^2 yra C_{3-8} alkenilo grupė, tai gali būti pvz. alilo grupė.

- 10 Kai OR^3 grupė 1 formulės junginiuose yra pakeista hidroksoilo grupė, ji gali būti aciloksigrupė [t.y. grupė pavidalo $-OCOR^4$, $-OCO_2R^4$, $-OCSOR^4$ (kur R^4 yra alifatinė, arilalifitinė arba aromatinė grupė, pvz. alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, arilalkilo arba arilo grupė) arba formiloksigrupė, $-OR^5$ grupė (kur R^5 yra tas pats, kas buvo paminėta R^4 grupei), OSO_2R^6 grupė (kur R^6 yra C_{1-4} alkilo arba C_{6-10} arilo grupė), ciklinė ar
15 aciklinė acetaloksigrupė, $OCO(CH_2)_nCO_2R^7$ grupė (kur R^7 yra vandenilio atomas ar grupė, kaip ir R^4 atveju, ir n gali būti nulis, 1 ar 2) arba $CONR^8R^9$ grupė (kur R^8 ir R^9 kiekvienas nepriklausomai gali būti vandenilio
20 atomas arba C_{1-4} alkilo grupė, pvz. metilas).

- Kai R^4 arba R^5 yra alkilo grupės, jos gali būti pvz. C_{1-8} alkilo grupėmis, pvz. metilu, etilu, n-propilu, i-propilu, n-butilu, i-butilu, t-butilu arba n-heptilu bei
25 gali būti pakeista grupe. Jeigu R^4 yra pakeista alkilo grupė, ji gali būti pakeista pvz. vienu ar daugiau halogeno atomais (pvz. chloro ar bromo atomais), arba karboksilo, C_{1-4} alkoksilo (t.y. metoksilo, etoksilo), fenoksilo ar sililoksilo grupe. Kai R^5 yra pakeista
30 alkilo grupė, ji gali būti pakeista cikloalkilo, pvz. ciklopropilo, grupe.

- Kai R^4 arba R^5 yra alkenilo arba alkinilo grupės, jos gali būti pvz. C_{2-8} alkenilo, kaip alilo grupė, arba C_{2-8}
35 alkinilo grupės.

Kai R^4 arba R^5 yra cikloalkilo grupės, jos gali būti pvz. C_{3-12} cikloalkilo grupėmis, kaip C_{3-7} cikloalkilo, pvz. ciklopentilo grupė.

5 Kai R^4 arba R^5 yra arilalkilo grupės, jos turi nuo 1 iki 6 anglies atomų alkilo liekanoje ir arilo grupės gali būti karbociklinės arba heterociklinės ir turi nuo 4 iki 15 anglies atomų, pvz. fenilas. Tokių grupių pavyzdžiais yra fen- C_{1-6} -alkilas, pvz. benzilo grupės.

10

Kai R^4 arba R^5 yra arilo grupės, jos gali būti karbociklinės arba heterociklinės ir turi 4-15 anglies atomų, pvz. gali būti fenilo grupė.

15 Kai R^4 yra pakeista sililoksigrupe, sililo grupė gali įjungti tris grupes, kurios yra vienodos ar skirtingos, iš alkilo, alkenilo, alkoksilo, cikloalkilo, arilalkilo, arilo ir ariloksilo grupių tarpo. Šios grupės gali būti tokios, kokios nurodytos aukščiau R^4 , tas ypač tinka metilo, t-butilo ir fenilo grupėms. Tipiški tokių sililoksigrupių pavyzdžiai yra trimetilsililoksi-grupė ir t-butildimetilsililoksigrupė.

20

Tais atvejais, kai $-OR^3$ yra grupė, $-OSO_2R^6$, ji gali, 25 pvz. būti metilsulfonoksi- arba para-toluolsulfoniloksigrupe.

25

Kai $-OR^3$ yra ciklinė acetaloksigrupė, tai ji gali turėti nuo 5 iki 7 atomų žiede ir pvz. gali būti tetrahidropiranioksigrupe.

30

Kai $-OR^3$ yra grupė, aprašoma formule $OCO(CH_2)_nCO_2R^7$, ji gali būti pvz. $OCOCO_2R^{7a}$ arba $OCOCH_2CH_2CO_2R^{7a}$ tipo grupė, kur R^{7a} yra vandenilio atomas arba C_{1-4} alkilo (pvz. metilo arba etilo) grupė.

35

Druskos, kurias sudaro 1 formulės junginiai, turintys rūgštinę grupę, yra druskos su bazėmis, kaip šarminių metalų druskos, pvz. natrio ir kalio druskos.

- 5 Junginiuose, apibūdinamuose 1 formule, grupė R^1 turėtų būti izopropiline grupė.

- Grupė OR^3 turėtų būti metoksi-karboniloksigrupė arba acetoksigrupė, metoksigrupė, oksigrupė. Bendru atveju
10 junginiai pagal 1 formulę, kai OR^3 yra oksigrupė, yra labiausiai tinkami.

- Tinkamiausi junginiai pagal 1 formulę šiame išradime yra junginiai, kuriuose R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra
15 metilo grupė ir OR^3 yra hidroksi-, acetoksi- arba metoksikarboniloksigrupė.

- Kaip buvo pažymėta anksčiau, išradime aprašyti junginiai gali būti naudojami kaip antibiotikai. Išradimo
20 junginiai taip pat gali būti naudojami kaip tarpiniai produktai kitų produktų gamybai. Šiuo atveju $-OR^3$ grupė turi būti apsaugota hidroksilo grupė ir išradimas ypač apima tokius apsaugotus junginius. Reikia pabrėžti, kad minėta grupė turi turėti mažai šalutinių funkcinių
25 galimybių ir turi neturėti papildomų reakcijos centrų bei leisti selektyvią hidroksilinės grupės regeneraciją. Tokių apsaugotų grupių pavyzdžiai yra gerai žinomi ir aprašyti pvz. knygoje "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W. Greene, (Wiley-
30 Interence, New York 1981) ir "Protective Groups in Organic Chemistry" by J.F.W. McOmie (Plenum Press, London, 1973). OR^3 apsaugotų hidroksilinių grupių pavyzdžiai yra fenoksiacetoksigrupė, sililoksiacetoksigrupė (pvz. trimetilsililoksiacetiloksigrupė ir t-butildimetilsililoksiacetoksigrupė), bei sililoksigrupės, kaip trimetilsililoksigrupė ir t-butildimetilsililoksigrupė. Išradime aprašomi junginiai, turintys to-

kias grupės, daugiausia naudojami kaip tarpiniai produktai. Kitos grupės, kaip acetoksigrupės, gali būti naudojamos kaip hidroksilo grupių apsauga bei gali būti ir galutiniuose aktyviuose junginiuose.

5

Išradime aprašomi junginiai turi antibiotinį aktyvumą, pvz. antihelmincinį, pvz. prieš nematodus, ir ypač anti-endoparazitinį bei antiektoparazitinį aktyvumą.

- 10 Endoparazitai ir ektoparazitai užkrečia žmones ir daugelį gyvūnų, jais užsikrečia ferminiai gyvūnai, kaip kiaulės, avys, raguočiai, o taip pat paukščiai (pvz. vištos ir kalakutai), arkliai, triušiai ir naminiai gyvūnai, kaip pvz. šunys, katės, jūros kiaulytės, žiurkėnai ir t.t. Parazitinė infekcija gyvuose organizmuose iššaukia anemiją ir svorio sumažėjimą, kas veda prie nemažų ekonominių nuostolių.

- 20 Endoparazitų, infekuojančių minėtus gyvūnus ir/arba žmones, pavyzdžiais gali būti Ancylostoma, Ascaridia, Ascaris, Aspicularis, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomes, Dictyocaulus, Dirofilaria, Dracunculus, Enterobius, Gastrophilus, Haemonchus, Heterakis, Hyostrogylus, Loa, Metastrongylus, Necator, Nematodirus, Nematospiroides, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxuris, Parafilaria, Parascaris, Probstomyria, Strongylus, Strongyloides, Syphacia, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichenoma, Trichostrongylus, Trichinella, Trichuris, Triodontophorus, Uncinaria ir Wuchereria.

- 35 Ektoparazitų, infekuojančių gyvūnus ir/arba žmones, pavyzdžiais gali būti artropodiniai parazitai, kaip ge-liantys vabzdžiai, musės, blusos, kraują čiulpiantys vabzdžiai, erkės ir kiti dvisparniai vabzdžiai.

Tokiais ektoparazitais gali būti, pvz. Ambylomma,
Anopheles, Boophilus, Chorioptes, Culepipiens, Cullip-
hore, Demodex, Dmalinia, Dermatobia, Haemotobia, Haemo-
topinus, Haemophysalia, Hyaloma, Hypoderma, Ixodes,
5 Linognathus, Lucilia, Melophagus, Oestrus, Otobius,
Otodectes, Psorergates, Psoroptes, Rhipicephalus,
Sarcoptes, Solenopotes, Stomoxys ir Tabanus.

Išradime aprašyti junginiai, kaip buvo nustatyta,
10 efektyvūs tiek "in vitro", tiek gyvuose organizmuose
prieš daugelį endo- ir ektoparazitų. Išradime pateiktų
junginių antibiotinis aktyvumas, gali būti pade-
monstruotas prieš nematodus Caenorhabditis elegans ir
Nematospiroides dubius.

15 Svarbus išradime pateiktas junginys yra apibūdinamas
1 formule, kurioje:

20 R^1 yra metilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra
metoksigrupė.

Kitas svarbus išradime pateiktas junginys yra apibū-
dinamas 1 formule, kurioje:

25 R^1 yra etilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra
hidroksilo grupė.

Labai svarbus išradime pateiktas junginys yra api-
būdinamas 1 formule, kurioje:

30 R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra
hidroksilo grupė.

35 1 formulės junginys, kuriame R^1 yra etilo grupė, R^2 yra
metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė yra aktyvus
prieš didelę dalį endo- ir ektoparazitų. Taip, pvz.
buvo surasta, kad šis junginys "in vivo" aktyvus prieš

parazitines nematodas, kaip Ascaris, Cooperia curticei,
Cooperia oncopora, Cyathostomes, Dictyocaulus vivipa-
rus, Dirofilaria immitis, Gastrophilus, Haemanchus
contortus, Nematodirus battus, Nematodirus helviatinus,
5 Nematodirus spathiger, Nematodirus dubius, Nippostron-
gylus braziliensis, Oestophaostomum, Onchocera gutturo-
sa, Ostertagia circumcincta, Ostertagia ostertagi,
Oxyuris equi, Parascaris equorum, Probstmyria,
Edentatus, Strongylus vulgaris, Toxocara canis, Tri-
10 chostrongylus vitinus, Trichostrongylus axei, Triodon-
tophorus ir Ucinaria stenocephala bei prieš parazitų
lervas, vikšrus, erkes, blakes kaip Amblyomma hebraeum,
Anopheles stevensi, Boophilus dicollarartus, Boophilus
microplus, Chorioptes ovis, Culex pipiens molestus,
15 Damalinia bovis, Dermatobia, Haemotopinus, Hypoderma,
Linognathus vituli, Lucilia sericata, Psoroptes ovis,
Rhipicephalus appendiculatus ir Sarcoptes.

Išradime pateikti junginiai taip pat gali būti
20 panaudoti kaip insekticidai, akaricidai ir nematocidai
žemės ūkyje, soduose, viešose vietose ir sandėliuose.
Kenkėjai, gyvenantys dirvoje arba ant žemės ūkio augalų
(javų, medvilnės, tabako, daržovių, vaisių, šakniavaisių),
gali būti išnaikinti išradime pateiktų junginių
25 pagalba. Tokių kenkėjų pavyzdžiais gali būti Aphis
fabae, Aulacorthum circumflexum, Myzus persicae,
Nephotettix cincticeps, Nilparvata lugens, Panonychus
ulmi, Phorodon humuli, Phyllocoptruta oleivora, Tetra-
nychus urticae ir šeima Trialeuroides; nematodos iš
30 šeimų Aphelencoidea, Globodera, Heterodera, Meloidogyne
ir Panagrellus; drugeliai - Heliothis, Plutella ir
Spodoptera; ilganosiai Anthonomus grandis ir Sitophilus
granarius; vabalas Tribolium castaneum; musė Musca
domestica; skruzdės; termitai; Pear psylla; Thrips
35 tabaci; tarakonai kaip Blatella germanica ir
Periplaneta americana ir moskaitai kaip Aedes aegypti.

Buvo surasta, kad 1 formulės junginys, kuriame R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė yra aktyvus prieš Tetranychus urticae (gyvenantis ant pupų), Myzus persicae (ant kiniško kopūsto lapų), Heliothis virescencis (ant medvilnės lapų), Nilparvata lugens (ant ryžių želmenų), Musca domestica (dėžutėse su substratu iš cukraus ir medvilnės), Blatella germanica (dėžutėse su maistu), Spodoptera exigua (ant medvilnės lapų) ir Meloidogyne incognita.

Išradime pateikti junginiai taip pat gali būti naudojami kaip fungicidai, pvz. prieš Candida sp. kamienus, pvz. Candida albicana ir Candida glabrata ir prieš mieles, kaip Saccharomyces carlsbergensis.

Pagal išradimą buvo sukurti junginiai, apibūdinami 1 formule, kaip buvo nurodyta aukščiau, kurie gali būti panaudoti kaip antibiotikai. Daliniu atveju šie junginiai gali būti panaudoti gydant gyvūnus ir žmones, apsikrėtusius endo- ir ektoparazitais, ektoparazitinėmis ir grybelinėmis infekcijomis, o taip pat panaudoti žemės ūkyje, miškininkystėje, plantacijų priežiūroje kaip pesticidai kenkėjų sunaikinimui, ir kaip akaricidai bei nematocidai. Šie junginiai bendru atveju gali būti panaudoti kaip pesticidai ir kitais atvejais, pvz. sandėliuose, pastatuose ir kitose viešose vietose, kur yra kenkėjų. Bendru atveju šie junginiai gali būti panaudoti tiek organizme, kuriame jie gyvena, tiek vietose, kur jie gyvena, tiek prieš pačius kenkėjus.

Išradime pateikti junginiai gali būti pagaminami įvairiais būdais tolimesniam jų naudojimui veterinarijoje arba medicinoje, ir tokiu būdu išradimas liečia ir farmacinės kompozicijas, įjungiančias junginius, priklausančius duotam išradimui, kurios tinkamos vartoti veterinarijoje ir medicinoje. Tokios kompozicijos gali

būti paruoštos įprastiniais būdais, panaudojant vieną ar kelis tinkamus nešiklius ar skiediklius. Įtrauktos į išradimą kompozicijos įjungia tokias formas, kurios ypač tinka vidiniam vaistų įvedimo būdui, įskaitant
5 įvedimą į pieno liauką, o taip pat kompozicijas, skirtas oraliniam, rektaliniam, topikaliniam, į raumenis, implantuojamam, oftalmologiniam, per nosį, genito-urinaliniam vaistų įvedimui į organizmą.

10 Išradime pateikti junginiai gali būti įvedami medicinoje ir veterinarijoje injekcijų pagalba, kurios gali būti vienkartinėse dozuotėse, ampulėse ar kitose talpose, talpinančiose vienkartinę dozę, arba konteineriuose su daugiakartinėmis dozėmis. Reikalui esant į
15 tokias kompozicijas gali būti įvedami konservantai. Skirtos injekcijoms kompozicijos gali būti paruoštos suspensijų, emulsijų arba tirpalų pavidale, kaip nešiklį naudojant vandenį arba kitą medžiagą, ir jos gali turėti agentus, stabilizuojančius kompozicijas, t.y.
20 suspenduojančius, stabilizuojančius, emulguojančius ir/arba disperguojančius agentus. Kaip alternatyva, aktyvūs ingredientas gali būti pagamintas sterilių miltelių pavidale, vėliau juos sumaišant su tinkamu nešikliu, pvz. steriliu, neturinčiu pirogenų vandeniu, ir
25 tokia paruošimo procedūra atliekama prieš naudojimą.

Riebaliniams nešikliams priklauso daugiaatomiai alkoholiai ir jų esteriai, kaip glicerino esteriai, riebiosios rūgštys, augaliniai aliejai, pvz. arachiso aliejus, medvilnės aliejus ar frakcionuotas kokoso aliejus, mineralinės alyvos riebalai, pvz. skystas parafinas, izopropilo miristatas ir etilo oleatas, o taip pat kiti analogiškai junginiai. Gali būti naudojami ir kiti nešikliai, kaip formalglicerinas, propilenglikolis, polietileno glikoliai, etanolis ir glikofurolis.
35 Paruošiant kompoziciją įprasti nejoniniai, katijoniniai

ir anijoniniai paviršiaus aktyvūs agentai gali būti naudojami tiek atskirai, tiek kartu.

Skirtos veterinariniam taikymui kompozicijos taip pat
5 gali būti paruoštos injekcijų ir pieno liaukas pavidale
(tam, kad būtų palaikomas pastovus lėtas ilgalaikis
aktyvaus komponento išsiskyrimas), o taip pat galimas
jų paruošimas, įgalinantis greitą aktyvaus komponento
išsiskyrimą. Šios kompozicijos gali būti sterilūs tir-
10 palai ar suspensijos vandenyje ar riebaluose, esant
reikalui, naudojant tirštinantį ar suspenduojantį agen-
tą, pvz. minkštą ar kietą parafiną, vašką, 12-oksi-
steariną, hidrintą ricinos aliejų, aliuminio stearatą
arba glicerilo monostearatą. Paruošiant kompoziciją
15 įprasti nejoniniai, katijoniniai ir anijoniniai pa-
viršiaus aktyvūs agentai gali būti naudojami tiek
atskirai, tiek kartu.

Išradime pateikti junginiai, skirti medicininiam ar
20 veterinariniam vartojimui, gali būti pateikti formose,
tinkančiose oraliniam naudojimui, t.y. tirpalų, sirupų,
emulsijų ar suspensijų pavidale, arba sausų miltelių
pavidale, vėliau sumaišant juos su vandeniu ar kitu
tinkamu nešikliu, esant reikalui, pridedant spalvinį
25 arba aromatizuojantį agentą. Gali būti naudojamos ir
kitos kietos kompozicijos, kaip tabletės, kapsulės,
bandelės, rutuliukai, pastos, milteliai, granulės arba
iš anksto sumaišytos paruoštos formos. Kietos ir
skystos kompozicijos, skirtos oraliniam naudojimui,
30 gali būti gautos įprastiniais būdais, gerai žinomais
specialistams. Tokios kompozicijos gali įjungti vieną
ar kelis farmakologiškai priimtinius nešiklius ar užpil-
dus, esančius kietoje ar skystoje formoje. Farmako-
logiškai priimtinių nešiklių, skirtų naudoti kietose
35 formose, pavyzdžiais gali būti surišantieji agentai
(kaip pvz. želatinizuotas krakmolas, polivinilpi-
rolidonas arba hidroksipropilmetilceliuliozė), užpildai

(kaip pvz. laktozė, mikrokristalinė celiuliozė arba kalcio fosfatas), lubrikantai (kaip pvz. magnio stearatas, talkas arba silicio dioksidas), dezintegrantai (kaip pvz. bulvių krakmolas arba krakmolo natrio gli-
 5 koliatas) arba drėkinantys agentai (kaip pvz. natrio laurilsulfatas). Tabletės gali būti padengtos žinomų ir naudojamų šioje srityje būdų pagalba.

Farmakologiškai priimtinių priedų, skirtų naudoti skys-
 10 tose formose, pavyzdžiais gali būti suspenduojantys agentai (pvz. sorbito sirupas, metilceliuliozė arba hidrinti maistiniai riebalai), emulguojantys agentai (pvz. lecitinas ar akacija), nevandeniniai nešikliai (pvz. migdolų aliejus, riebaliniai esteriai arba etilo
 15 alkoholis) ir konservantai (pvz. metil- arba propilparaoksibenzoatai arba sorbitinė rūgštis), taip pat į tokias paruoštas formas gali būti įjungti stabilizuojantys agentai.

Skirtos oraliniam vartojimui pastos gali būti pa-
 gamintos žinomais būdais. Farmakologiškai priimtinių
 20 priedų, esančių pastinėse kompozicijose, pavyzdžiais gali būti suspenduojantys ir gelį sudarantys agentai, pvz. aliuminio distearatas ar hidrintas ricinos alie-
 25 jus; disperguojantys agentai, pvz. polisorbatai; nevandeniniai nešikliai, pvz. arachiso aliejus, riebaliniai esteriai, glikoliai arba makroglikoliai; stabilizuojantys ir soliubizuojan-
 30 tys agentai. Išradime pateikti junginiai gali būti naudojami veterinarijoje, įmaišant juos į kieto ar skysto maisto racioną.

Išradime pateikti junginiai gali būti įvesti orališkai
 veterinariniais tikslais kaip skysti vaistai, aktyvaus
 ingrediento suspensijų, tirpalų arba dispersijų, kartu
 35 su farmakologiškai priimtinu nešikliu ar užpildu pa-
 vidale.

Išradime pateikti junginiai taip pat gali būti realizuoti žvakių pavidale, t.y. esantys dozuotėse, tinkančiose veterinarijoje ar medicinoje naudojamų žvakių gamybai, arba pesarijų pavidale, t.y. įjungiantys medžiagas, naudojamas paprastų pesarijų gamyboje.

Išradime pateikti junginiai gali būti pritaikyti paviršiniam naudojimui veterinarijoje ir medicinoje, t.y. būti tepalų, kremų, losjonų, šampūnų, miltelių, aerozolių, lašų (pvz. nosies ir akių lašų) pavidale. Tepalai ir kremai gali būti paruošti vandeninio ar riebalinio nešiklio pagalba pridėdant tinkamus sutirštinančius ir/arba geli sudarančius agentus. Akims skirti tepalai gaminami pagal sterilią technologiją, naudojant sterilius komponentus. Kompozicijos, naudojamos šlapinant paviršių, gali būti paruoštos veterinariniams tikslams naudojant organinius tirpiklius arba vandeninės suspensijos pavidale, ir gali įjungti agentus, pagreitinančius adsorbcijos per odą procesą, bei tos kompozicijos gali įjungti agentus, užtikrinančius soliubilizaciją, stabilizaciją arba konservaciją ir vienu ar kitu būdu pagerinančius saugojimo ir/arba naudojimo paprastumo charakteristikas.

Losjonai gali būti paruošti vandens ar riebaliniu pagrindu ir, bendru atveju, turi įjungti vieną ar kelis emulguojančius, stabilizuojančius, disperguojančius, tirštinančius arba spalvinančius agentus.

Milteliai gali būti paruošti bet kurio miltelių pavidalo nešiklio pagrindu. Lašai gali būti gaunami naudojant vandeninį ar bevandenį nešiklį ir taip pat įjungti vieną ar kelis disperguojančius, stabilizuojančius, soliubilizuojančius arba suspenduojančius agentus. Jie taip pat gali įjungti konservantą.

Išradime pateikus junginius naudojant inhaliacijos būdu, jie gali būti paruošti aerozolio pavidale.

Išradime pateiktų junginių, naudojamų medicinoje ir
 5 veterinarijoje, bendra dienos dozė turi būti ribose nuo
 1 iki 2000 μ kg vienam kg gyvo svorio, pageidautina nuo
 5 iki 800 μ kg, ir šita dozė gali būti išskirstyta į
 individualias dozes, priimamas, pvz. nuo 1 iki 4 kartų
 per dieną. Reikia pažymėti, kad dozavimas priklauso nuo
 10 ligonio amžiaus ir būklės, gydomo organizmo, preparato
 įvedimo būdo ir naudojamos formos. Duotam organizmui
 reikalingos dozės gali būti apskaičiuotos remiantis
 įprastais metodais, pvz. sulyginant duoto junginio
 aktyvumą su žinomu antibiotiku.

15 Išradime pateikti junginiai gali būti naudojami bet ku-
 riuo įprastu būdu žemės ūkyje ar soduose, ir tokiu būdu
 šis išradimas įjungia visas tas kompozicijas, turinčias
 išradime pateiktus junginius, kurios yra tinkamos nau-
 20 doti žemės ūkyje ir apdorojant sodus bei plantacijas.
 Tokios paruoštos formos įjungia bevandenės ar skystas
 kompozicijas, pvz. dustus, miltelius; granules; skystas
 kompozicijas; emulsijas; tirpalai laistymui; tirpalai
 sėklų mirkymui; riebaliniai koncentratai; riebalų tir-
 25 palai; injekcijos; kompozicijos purškimui, aprūkimui ir
 rūko sukūrimui.

Bendru atveju tokios kompozicijos įjungia aktyvų jun-
 ginį kartu su tinkamu nešikliu ir skiedikliu. Tokie ne-
 30 šikliai gali būti skystos ar kietos medžiagos ir skirti
 arba junginio dispergavimui, arba disperguojančios kom-
 pozicijos paruošimui tam, kad būtų galima jį panauo-
 doti. Tokie paruošimo metodai gerai žinomi specia-
 listams ir gali būti gauti pvz. sumaišant ir/arba su-
 35 smulkinant aktyvų ingredientą arba ingredientus su
 nešikliu arba skiedikliu, kaip kietas nešiklis, tir-
 piklis ar paviršiaus aktyvus agentas.

Tinkamais kietais nešikliais, naudojamais pvz. dusetuose, granulėse ar milteliuose, gali būti medžiagos iš gamtinių mineralinių užpildų, pvz. diatomito, talko, kaolinito, montmorilonito, profilito ar atapulgito.

5 Esant reikalui, disperguota silicio rūgštis arba disperguoti adsorbentiniai polimerai gali būti įjungti į kompoziciją. Granuliuoti nešikliai, pasižymintys adsorbentinėmis savybėmis, gali būti akytos medžiagos pavidalo (pvz. pemza, susmulkintos plyta, sepiolitas ar bentonitas) ir neakytos medžiagos pavidalo (pvz. kal-

10 citas ar smėlis). Tinka iš anksto paruošti granuliuoti preparatai, kurie gali būti naudojami ir gali būti organinės ar neorganinės kilmės (dolomitas ir susmulkintos augalų liekanos).

15 Tinkami tirpikliai kaip nešikliai arba skiedikliai gali būti aromatiniai angliavandeniai, alifatiniai angliavandeniai, alkoholiai ir glikoliai ar jų eteriai, esteriai, ketonai, rūgščių amidai, poliniai tirpikliai,

20 reikalui esant eboksidinti augaliniai aliejai ir vanduo.

Įprasti nejoniniai, kationiniai ar anijoniniai paviršiaus aktyvūs agentai, pvz. etoksilinti alkilfenoliai

25 ir alkoholiai, šarminių metalų ir alkilbenzolsulfoninių rūgščių, lignosulfoninių rūgščių arba polimerinių fenolų sulfonatų druskos, pasižymintys geromis emulguojančiomis, disperguojančiomis ir/ar šlapinančiomis savybėmis, gali būti naudojami arba gryname pavidale,

30 arba minėtose kompozicijose.

Esant reikalui, į kompozicijas gali būti įvesti stabilizatoriai, agentai, eliminuojantys sulipimą, agentai - klampumo reguliatoriai, užpildai ir adhezivai, fotostabilizatoriai, o taip pat trąšos, maistiniai stabili-

35 zatoriai ir kitos aktyvios substancijos. Šiame išradime

pateikti junginiai taip pat gali būti naudojami kartu su kitais insekticidais, akaricidais ir nematocidais.

5 Nurodytose receptūrose bendru atveju aktyvaus ingrediento koncentracija turi būti ribose nuo 0.01 % iki 99 % bendro svorio, pageidautina ribose tarp 0.01 % ir 40 % svorio.

10 Pramoniniai produktai bendru atveju gaminami koncentruotų kompozicijų pavidale, kurios prieš naudojimą turi būti atskiestos iki 0.001 % - 0.0001 % svorio koncentracijos.

15 Naudojamo junginio kiekis priklauso nuo faktorių, kaip kenkėjų rūšis ir užkrėtimo lygis. Bendru atveju tinkamas kiekis yra nuo 10 g/ha iki 10 kg/ha, pageidautinas nuo 10 g/ha iki 100 kg/ha erkių ir vabzdžių naikinimui ir nuo 50 g/ha iki 10 kg/ha nematodų naikinimui.

20 Išradime pateikti junginiai gali būti naudojami su kitais aktyviais ingredientais. Esant reikalui, išradime pateikti junginiai gali būti naudojami kartu su kitais žinomais antihelminтинiais preparatais. Apjungiant išradime pateiktus preparatus su kitais antihelminтинiais preparatais, galima kovoti su didesniu ratu parazitų sukeltų susirgimų. Taip gali būti reali-
25 zuota galimybė kovoti su parazitinėmis infekcijomis, prieš kurias atskirai naudojami preparatai neefektyvūs
30 ar mažai efektyvūs.

Išradime pateikti junginiai gali būti gauti metodų, aprašytų žemiau, pagalba. Naudojant kai kuriuos iš šių metodų, būtina apsaugoti hidroksilo grupę, esančią
35 5 padėtyje pradinėje medžiagoje prieš vykdant aprašomą reakciją. Tokiais atvejais vėliau reikalinga pašalinti šią apsaugą, kad būtų galima gauti išradime pateiktą

junginį kaip galutinį produktą. Tam tikslui galima naudoti įprastinius apsaugos uždėjimo ir nuėmimo metodus, kurie, pvz. aprašyti anksčiau minėtoje Grino ir Mak-Ami knygoje.

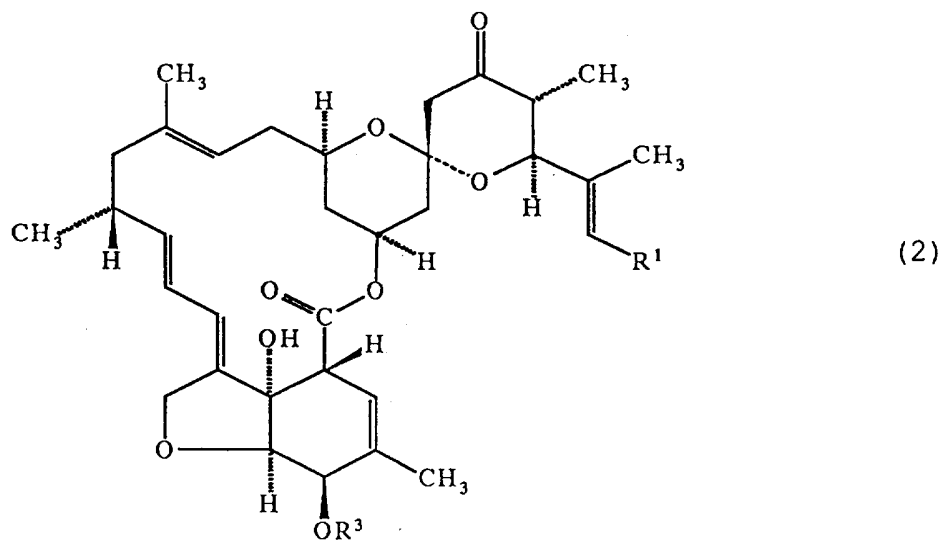
5

Pagal vieną iš išradimo aspektų buvo sukurtas 1 formule apibūdinamų junginių gavimo būdas (A), kurio esmė yra reakcija tarp 2 formulės junginio:

10

15

20



(kurioje R^1 ir OR^3 kaip buvo pažymėta aukščiau)

su junginiu, aprašomu formule H_2NOR^2 arba šio junginio druska (kur R^2 kaip buvo pažymėta aukščiau), ir, esant reikalui, tolimesnėje eigoje nuimant junginio, apibūdinamo 1 formule, apsaugą, kai OR^3 reiškia apsaugotą hidroksilo grupę, bei, esant reikalui, šio junginio druskos gavimą.

Oksimavimo reakcija gali būti įvykdyta vandeninėje ar bevandenėje terpėje, paprastai esant temperatūrų diapazonui nuo -20° iki $+100^\circ C$, pvz. nuo -10° iki $+50^\circ C$. Yra geriau naudoti reagento, apibūdinamo formule H_2NOR^2 , druska. Tais atvejais, kai naudojama druska, reakcija gali būti vykdoma, esant agentui, surišančiam rūgštį.

Naudojami tirpikliai yra vanduo ir susimaišantys su vandeniu tirpikliai, tokie kaip alkoholis (pvz. metanolis, etanolis), amidai (pvz. N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas ar heksametilfosforamidas), eteriai (pvz. cikliniai eteriai, kaip tetrahidrofuranas ar dioksanas, ir acikliniai eteriai, kaip dimetoksietanas ar dietilo eteris), nitrilai (pvz. acetonitrilas), sulfonai (pvz. sulfolanas), angliavandeniliai, kaip angliavandenilių halogenidai (pvz. metileno chloridas) ir esteriai, kaip etilo acetatas, o taip pat mišiniai, susidedantys iš dviejų ar daugiau tokių tirpiklių.

Tais atvejais, kai reakcija vyksta vandens terpėje, galima panaudoti atitinkamą rūgštį, bazę ar buferinį tirpalą terpės buferizavimui, palaikant pH 2-9 ribose.

Tinkamoms šiam tikslui rūgštims priklauso neorganinės rūgštys, kaip vandenilio chlorido ar sieros rūgštis, ir karboksi rūgštis, kaip acto rūgštis. Tinkamų bazių pavyzdžiais gali būti šarminių metalų karbonatai ir bikarbonatai, kaip natrio bikarbonatas; hidroksidai, kaip natrio hidroksidas ir šarminių metalų karboksilatai, kaip natrio acetatas. Tinkamas buferinis tirpalas yra tirpalas, susidedantis iš natrio acetato ir acto rūgšties.

Junginiai, apibūdinami 2 formule, yra arba žinomi junginiai, kurie pateikti Didžiosios Britanijos patento Nr. 2176182 aprašyme, arba gali būti gauti iš žinomų junginių, aprašomų šiame tekste, naudojant standartines procedūras.

Pagal kitą šio išradimo aspektą siūlomas dar vienas būdas (B) gauti junginiams, apibūdinamiems 1 formule, kuriuose R^2 reiškia C_{1-8} alkilo grupę arba C_{3-8} alkenilo grupę ir OR^3 reiškia pakeistą hidroksilo grupę, ir to būdo esmė yra reakcija tarp junginio, apibūdinamo

1 formule, kur OR^3 reiškia hidroksilo grupę, ir reagento, kurio funkcija yra pakeisti hidroksilo grupę, tolimesnėje eigoje, reikalui esant, sudarant druską.

- 5 Acilinimas, formilinimas, sulfoninimas, eterinimas, silinimas ir acetalio sudarymo reakcijos gali būti vykdomos naudojant standartinius metodus, kaip bus aprašyta žemiau.
- 10 Taip, pvz. acilinimo reakcija gali būti vykdoma naudojant acilinantį agentą, pvz. rūgštį, apibūdinamą formule R^4COOH ar jos aktyvų darinį, kaip rūgšties halogenanhidridas (pvz. rūgšties chloridas); anhidridas arba aktyvus esteris arba aktyvus karboksirūgšties
- 15 pagal formulę R^4OCOOH ar tiokarboksirūgšties pagal formulę R^4OCSOH darinys.

- Acilinimo reakcijose, kai naudojami rūgščių halogenanhidridai ar anhidridai, gali būti sudarytos sąlygos,
- 20 kai reakcijoje dalyvauja agentas, surišantis rūgštį, pvz. kaip tretinis aminas (pvz. trietilaminas, dimetilaminas ar piridinas), neorganinės bazės (pvz. kalcio karbonatas ar kalcio bikarbonatas), ir oksinai, tokie kaip žemesnieji 1,2-alkileno oksidai (pvz. etileno
- 25 oksidas ar propileno oksidas), kurie suriša vandenilio halogenidus, išsiskiriančius acilinimo reakcijos rezultate.

- Acilinimo reakcija, naudojant rūgštis, paprastai turi
- 30 būti vykdoma esant kondensuojančiam agentui, pvz. karbodiimidui kaip N,N'-dicikloheksilkarbodiimidas ar N-etil-N'-γ-dimetilaminopropilkarbodiimidas; karboniliniam junginiui kaip karbonildiimidazolas; arba izoksazolo druskai, kaip N-etil-5-fenilizoksazolo perchloratas.

- 35 Aktyvuotas esteris gali būti gaunamas in situ naudojant, pvz. 1-hidroksibenzotriazolą esant terpėje kon-

densuojančiam agentui, kaip buvo pažymėta aukščiau. Kaip alternatyva, aktyvuotas esteris gali būti gaunamas iš anksto.

- 5 Acilinio reakcija gali būti vykdoma vandeninėje ar bevandenėje terpėje esant temperatūrų diapazonui nuo -20°C iki $+100^{\circ}\text{C}$, pvz. nuo -10° iki $+50^{\circ}\text{C}$.

- 10 Formilinio reakcija gali būti vykdoma, naudojant aktyvų skruzdžių rūgšties darinį, pvz. N-formilimidazolą ar skruzdžių ir acto rūgšties mišrų anhidridą, įprastinėse reakcijos sąlygose.

- 15 Sulfoninio reakcija gali būti vykdoma naudojant aktyvų sulforūgšties darinį, apibūdinamą formule $\text{R}^6\text{SO}_3\text{H}$, kaip pvz. sulfonilhalogenidą, pvz. chloridą $\text{R}^6\text{SO}_3\text{Cl}$, arba sulfoanhidridą. Sulfoninio reakcija paprastai vykdoma esant reakcijos terpėje rūgštį surišančiam agentui, kaip buvo nurodyta anksčiau. Eterifikavimo reakcija
- 20 gali būti vykdoma, naudojant reagentą, aprašomą formule R^5Y (kur R^5 yra aprašytas anksčiau, o Y reiškia atskylančią grupę, kaip pvz. chloras, bromas arba jodas, arba hidrokarbilsulfonoksigrupę, kaip metilsulfoniloksi- ar taziloksigrupę; arba halogenalkanoiloksigrupę,
- 25 kaip dichloracetoksigrupę). Ši reakcija gali būti praveda naudojant Grinjaro reagentą, kaip metilmagnio halogenidą, pvz. metilmagnio jodidą, arba naudojant trialkilsililmetilmagnio halogenidą, pvz. trialkilsililmetilmagnio chloridą, tokiu būdu gaunant magnio
- 30 alkoksida, vėliau apdorojant R^5Y formulės reagentu, vėliau pravedant reakciją.

- Kaip alternatyva gali būti vykdoma reakcija, naudojant sidabro druską, kaip sidabro oksidą, sidabro perchloratą, sidabro karbonatą ar sidabro salicilatą bei
- 35 šių druskų mišinius, ir ši sistema gali būti ypač naudinga tais atvejais, kai eterifikavimo procesas

vykdomas naudojant alkilo halogenidą, pvz. metilo jodidą.

5 Eterifikavimo reakcija gali būti vykdoma tirpiklyje, kaip eteris, pvz. dietilo eteris.

10 Acetalio sudarymas gali būti vykdomas naudojant ciklinį ar aciklinį vinilo eterį. Šis metodas ypač tinka tetrahidropiranileteriams gauti, kaip reagentą naudojant dihidropiraną, arba 1-etoksialkiliniams eteriams gauti, kaip reagentą naudojant alkilvinilo eterį. Ši reakcija turi būti vykdoma, esant stipriam rūgštiniam katalizatoriui, pvz. neorganinei rūgščiai, kaip sieros rūgštis, arba esant organinei sulforūgščiai, kaip para-

15 -toluensulforūgštis, nehidroksiliniame, neturinčiame vandens tirpiklyje.

Tirpikliais, kurie naudojami aukščiau minėtose reakcijose, gali būti: ketonai (pvz. acetonas), amidai (pvz. N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas ar heksametilfosforamidas), eteriai (pvz. cikliniai eteriai, kaip tetrahidrofuranas ar dioksanas, ir acikliniai eteriai, kaip dimetoksietanas ar dietileteris), nitrilai (pvz. acetonitrilas), angliavandeniliai, kaip angliavandenilių halogenidai (pvz. metileno chloridas) ir esteriai, kaip etilo acetatas, o taip pat mišiniai, susidedantys iš dviejų ar daugiau tokių tirpiklių.

20

25

30 Sililinio reakcija gali būti vykdoma naudojant sililo halogenidą (pvz. chloridą), pageidautina terpėje esant bazei, kaip imidazolo trietilaminas ar piridinas, naudojant tirpiklį, kaip dimetilformamidas.

35 Karbamoilinio reakcija, kurios metu galima gauti 1 formulės junginius, kur OR^3 reiškia grupę, aprašoma formule $OC(=O)NR^8R^9$, gali būti vykdoma naudojant tinkamą acilinio (t.y. karbamoilinio) agentą. Tinkami kar-

bamoilinimo agentai, kurie gali būti naudojami gavimui junginių, kuriuose vienas iš R^8 ir R^9 yra vandenilio atomas, o kitas yra C_{1-4} alkilo grupė, yra izocianatai, aprašomi formule $R^{10}NCO$ (kurioje R^{10} yra alkilo grupė).

5 Karbamoilinimo reakcija yra vykdoma esant tirpikliui ar tirpiklių mišiniui, pasirinktiems iš grupės, į kurią įeina: angliavandeniliai (pvz. aromatiniai anliavandeniliai, kaip benzenas ar toluenas), halogeninti angliavandeniliai (pvz. dichlormetanas), amidai (pvz. formamidas ar dimetilformamidas), esteriai (pvz. etilo acetatas), eteriai (pvz. cikliniai eteriai kaip tetrahidrofuranas ar dioksanas), ketonai (pvz. acetonas), sulfoksidai (pvz. dimetilsulfoksidai) ar šių tirpiklių mišiniai. Ši reakcija gali būti vykdoma esant temperatūrų diapazonui nuo $-80^{\circ}C$ iki reakcijos terpės virimo temperatūros pvz. $100^{\circ}C$, pageidautina diapazone nuo -20° iki $+30^{\circ}C$.

Karbamoilinimo reakcijai vykti gali padėti buvimas bazės, tokios, kaip tretinės organinės bazės, pvz. tri- (žemesnės eilės alkilas) aminos (pvz. trietilaminas).

Kitas tinkamas karbamoilinimo agentas yra ciano rūgštis, kuri gali būti pagaminta in situ, pvz. iš šarminio metalo cianato, kaip natrio cianato, ir šios reakcijos vykimui padeda rūgšties buvimas, pvz. stiprios organinės rūgšties, kaip trifluoracto rūgštis. Ciano rūgštis efektyviai atitinka izocianato junginius, nurodytus aukščiau, kuriuose R^{10} yra vandenilis ir tuo pačiu padeda gauti iš 1 formulės junginių jų karbamoiloksi-
30 -analogus (t.y. junginius, aprašomus 1 formule, kur OR^3 yra $CONH_2$ grupė).

Kaip alternatyva karbamoilinimas gali būti vykdomas reakcijos su fosgenu arba karbonildiimidazolu pagalba, vėliau vykdant reakciją su amoniaku ar tinkamu pakeistu aminu, vandeninėje ar bevandeninėje reakcijos terpėje.

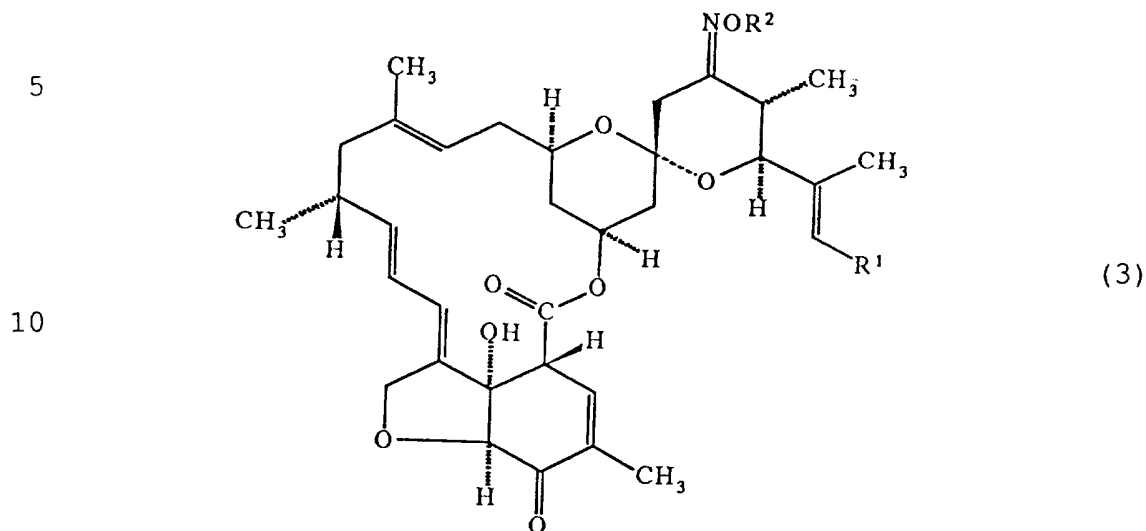
1 formulės junginių, kuriuose OR^3 yra grupė, aprašoma
formule $OCO(CH_2)_nCO_2R^7$, gavimas gali būti realizuotas
acilinant atitinkamą 5-hidroksijunginį rūgštimi, kurios
formulė yra $HO_2C(CH_2)_nCO_2R^7$, ar jos aktyviu dariniu
5 prisilaikant procedūros, aprašytos aukščiau.

Pagal kitą išradimo aspektą pateikiamas dar vienas
1 formulės junginių, kuriuose R^2 yra C_{1-3} alkilo grupė ar
 C_{3-8} alkenilo grupė, gavimo būdas, kurio esmė yra tai,
10 kad vykdoma reakcija tarp junginio, aprašomo 1 formule,
kurioje R^2 yra vandenilio atomas ir OR^3 yra pakeista
hidroksilo grupė, ir eterifikuojančio agento R^2Y (kur R^2
yra C_{1-8} alkilas arba C_{3-8} alkenilo grupė, o Y yra
aprašytas aukščiau); reikalui esant, vykdomas 1 for-
15 mulės junginio, kur OR^3 yra apsaugota hidroksilo grupė,
apsaugos pašalinimas, ir toliau, reikalui esant gaunama
junginio druska.

Eterifikavimo reakcija gali būti vykdoma gaunant magnio
20 alkoksida, tam tikslui naudojant Grinjaro reagentą,
kaip metilmagnio halogenidas, vėliau apdorojant R^2Y
reagentu. Kaip alternatyva ši reakcija gali būti vyk-
doma esant terpėje sidabro druskai, kaip sidabro oksi-
das, sidabro perchloratas, sidabro karbonatas ar si-
25 dabro salicilatas bei šių druskų mišinys, arba esant
bazei, kaip kalio karbonatas ar natrio hidridas. Ete-
rifikavimo reakcija gali būti vykdoma organiniame tir-
piklyje, kaip eteris, pvz. dietilo eteris, tetrahid-
rofuranas ar dioksanas, arba amidas, pvz. dimetil-
30 formamidas, heksametilfosforo triamidas, ar šių tir-
piklių mišinyje aplinkos temperatūroje. Esant tokioms
sąlygoms oksimino grupės konfigūracija praktiškai
nesikeičia po eterifikacijos reakcijos.

35 Pagal kitą šio išradimo aspektą pateikiamas dar vienas
būdas (D) gauti 1 formulės junginiams, kuriuose OR^3 yra

hidroksilo grupė ir kurio esmė yra junginio, apibūdinamo (3) formule

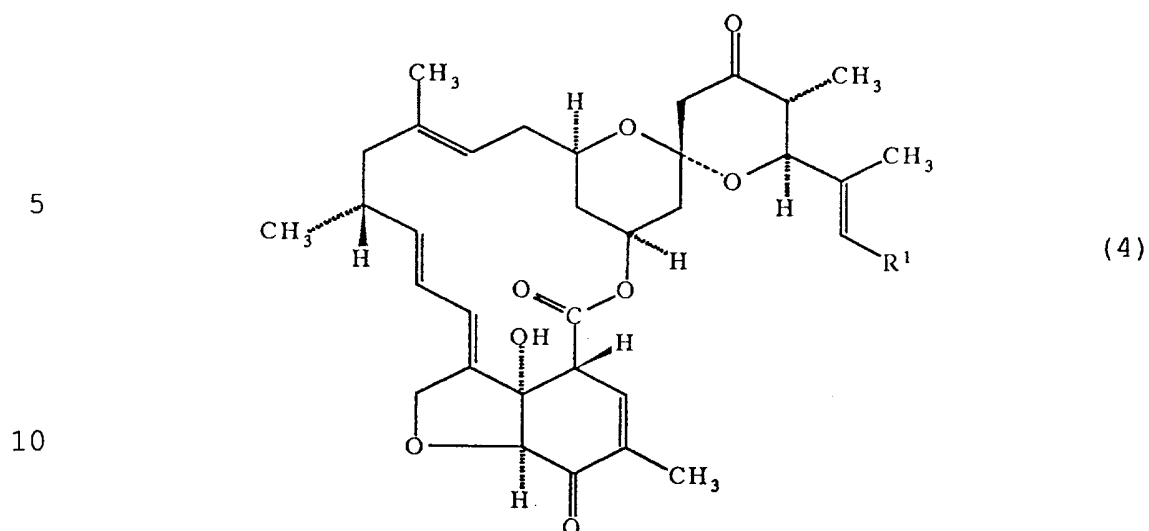


redukavimas, toliau sudarant, reikalui esant, druską.

Redukavimo reakcija gali būti įvykdyta naudojant redukuojantį agentą, kuris gali stereoselektyviai redukuoti 5-ketogrupę. Tinkami redukuojantys agentai yra borhidridai, kaip šarminių metalų borhidridai (pvz. natrio borhidridas) ir ličio alkoksialuminio hidridai (pvz. ličio tributoksialuminio hidridas).

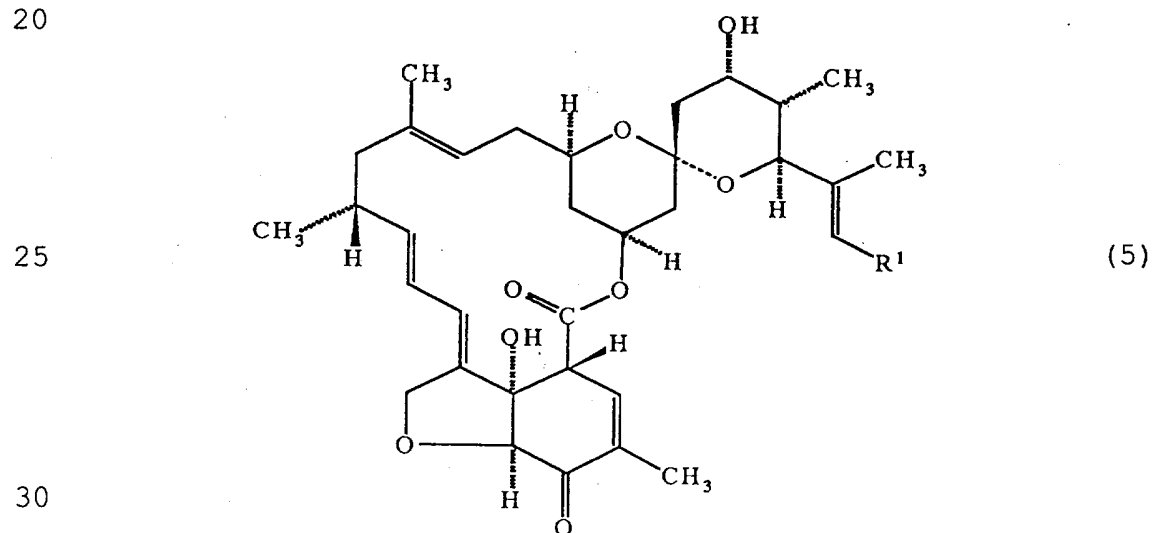
25 Reakcija, kurioje naudojamas borhidridinis redukuojantis agentas, vykdoma esant tirpikliui, kaip alkoholis, pvz. izopropilo alkoholis ar izobutilo alkoholis, paprastai -30° - $+80^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, pvz. 0°C temperatūroje. Reakcija, kurioje naudojamas ličio alkoksialuminio hidridas vykdoma esant tokiam tirpikliui, kaip eteris, pvz. tetrahidrofuranas ar dioksanas, -78° - 0°C temperatūroje.

35 Tarpiniai junginiai, apibūdinami 3 formule, gali būti gauti iš 5,23-diketono, apibūdinamo 4 formule



paveikiant vienu reagento H_2NOR^2 (kur R^2 yra aprašytas
 anksčiau) kiekio ekvivalentu pritaikant oksimavimo
 15 reakcijos sąlygas, aprašytas aukščiau 1 formulės jun-
 ginių gavime.

4 formulės junginiai gali būti gauti oksiduojant jun-
 20 ginį, apibūdinamą 5 formule



Ši reakcija gali būti pravesta naudojant oksiduojantį
 agentą, skirtą antrinės hidroksilo grupės modifi-
 kavimui, ko pasėkoje gaunamas 1 formulės junginys.

35

Tinkami oksidaciniai agentai yra: chinonai vandeninėje
 terpėje, pvz. 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinonas

arba 2,3,5,6-tetrachlor-1,4-benzochinonas; oksidaciniai agentai, įjungiantys chromą (6-valentį), pvz. natrio ar piridino dichromatas ar chromo trioksidas piridino terpėje, pageidautina esant fazės pernešimo katalizatoriui; oksidacinis agentas, įjungiantis 4-valentį manganą, pvz. mangano dioksidas dichlormetano terpėje; N-halogensukcinimidas, pvz. N-chlorsukcinimidas ar N-bromsukcinimidas; dialkilsulfoksidas, esant aktyvujančiam agentui, kaip N,N'-dicikloheksilkarbodiimidais, halogenidas, pvz. oksalilchloridas; arba piridino ir sieros trioksido kompleksas.

Reakcija gali būti pravesta tinkamame tirpiklyje, kuris gali būti pasirinktas iš grupės, į kurią įeina: ketonai, pvz. acetonas; eteriai, pvz. dietilo eteris, dioksanas ar tetrahidrofuranas; angliavandeniliai, pvz. heksanas; halogeninti angliavandeniliai, pvz. chloroformas ar metilenchloridas; arba esteriai, pvz. etilacetatas ar pakeistas amidas, pvz. dimetilformamidas. Gali būti naudojama šių tirpiklių kombinacija tiek gryname pavidale, tiek vandenyje. Tirpiklio pasirinkimas priklauso nuo naudojamo reakcijoje oksidacinio agento.

Ši reakcija gali būti vykdoma temperatūrų diapazone nuo -80° iki $+50^{\circ}\text{C}$.

5 formulės junginiai gali būti gaunami, pavyzdžiui, auginant Streptomyces thermoarchaensis kultūrą NCIB 12015 (deponuotą 1984 rugsėjo 10 dieną Nacionaliniame pramoninių ir jūros bakterijų (Didžioji Britanija, Aberdinas, Tori tyrimo stotis) ar jo mutantą ir išskiriant junginį iš tokiu būdu gauto fermentavimo buljono.

Organizmas Streptomyces thermoarchaensis gali būti išaugintas įprastų metodų pagalba, t.y. esant terpėje

tinkamiems asimiliacijai anglies, azoto ir mineralinių medžiagų šaltiniams. Tinkami asimiliacijai anglies, azoto ir mineralinių medžiagų šaltiniai gali būti tiek paprastų, tiek kompleksinių maisto medžiagų pavidale, pvz. kaip aprašyta Didžiosios Britanijos patente Nr.2166436. Tinkama terpė, įjungianti minėtas medžiagas, aprašyta Paruošime Nr.1, pateiktame toliau.

Organizmo Streptomyces auginimas bendru atveju yra vykdomas temperatūrų diapazone nuo 20 iki 50°C, pageidautina diapazone 25 iki 40°C, aeruojant ir maišant, pvz. kratant ir maišant. Terpė iš pradžių gali būti inokuliuota nedideliu mikroorganizmų sporifikuotos suspensijos kiekiu, bet, siekiant išvengti augimo užlaikymo, vegetatyvinis inokuliatas gali būti paruoštas inokuliuojant nedidelį kiekį kultūros su sporine organizmo forma, ir tokiu būdu gautas vegetatyvinis inokuliatas įvedamas į fermentinę terpę arba, kas labiau pageidautina, į vieną ar kelias užsėjimo stadijas, kuriose vyksta augimas prieš pernešant į pagrindinę fermentavimo terpę. Bendru atveju fermentacija vykdoma esant pH nuo 2.5 iki 8.5.

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

5 formulės junginiai gali būti atskirti nuo tokiu būdu gauto fermentinio buljono įprastiniais atskyrimo ir išskyrimo metodais. Galima naudoti įvairius frakcionavimo metodus, pvz. adsorbicija - eliuavimas, nusodinimas, frakcinis kristalinimas ir ekstrakcija tirpikliu, kuriuos galima kombinuoti įvairiais keliais. Ekstrakcija tirpikliu ir chromatografija, kaip buvo nustatyta, yra labiausiai tinkami junginių išskyrimui. 5 formulės junginių gavimo būdas, kuriame naudojamos šios procedūros, pateiktas Paruošime Nr. 1, aprašytoje žemiau.

Pagal dar vieną išradimo aspektą pateikiamas būdas (E) 1 formulės junginių, kuriuose OR^3 yra hidroksilinė grupė, gavimui, kurio esmė yra tame, kad nuimama apsauga nuo 1 formulės junginio, kuriame OR^3 yra apsaugota hidroksilo grupė, kaip buvo aprašyta aukščiau.

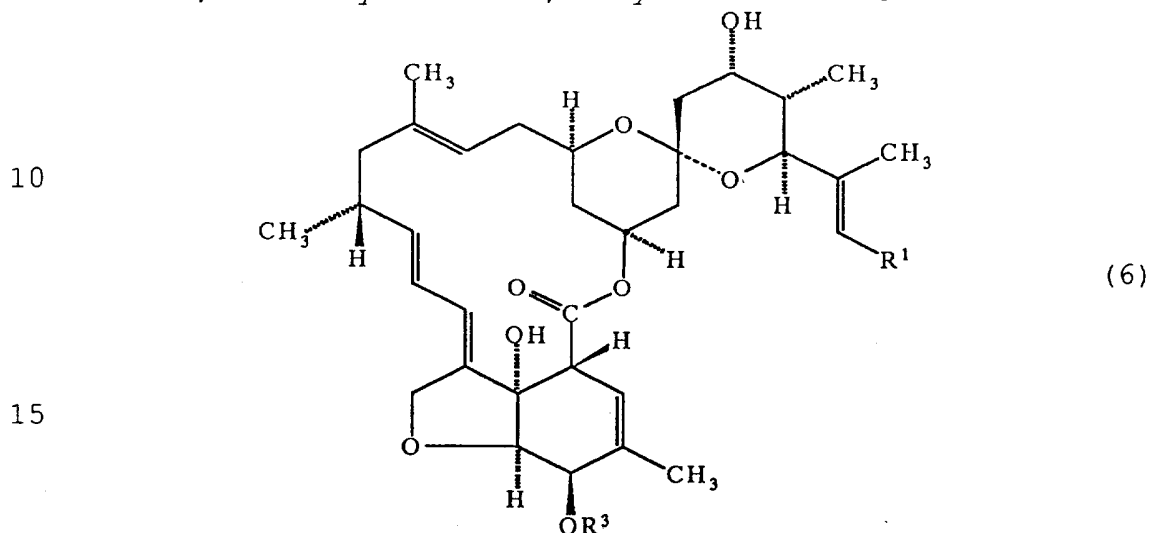
Taip, pvz. acilo grupė tokia, kaip acetilgrupė, gali būti pašalinta šarminės hidrolizės reakcijos metu, pvz. naudojant natrio ar kalio hidroksidą alkoholiniame vandeniniame tirpale; arba rūgštinės hidrolizės metu, pvz. naudojant koncentruotą sieros rūgštį metanolio terpėje. Acetilo grupės, kaip tetrahidropiranas, gali būti pašalintos naudojant rūgštinę hidrolizę (pvz. acto ar trifluoroacto rūgštis ar praskiesta neorganinė rūgštis). Sililo grupės gali būti pašalintos naudojant fluoridų jonus (pvz. iš tetraalkilamonio fluorida, kaip tetra-n-butilamonio fluorida), vandenilio fluorida, esantį vandeniniame acetoniitrilo tirpale, ar rūgštį, kaip paratoluensulfonrūgštis (pvz. metanolio terpėje). Arilmetilo grupės gali būti pašalintos veikiant Liuiso rūgštimi (pvz. boro trifluoridas - eteratas) esant tiolui (pvz. etantiolui) tinkamame tirpiklyje, kaip dichlormetanas, kambario temperatūroje.

Rūgščių druskas, apibūdinamas 1 formule, galima gauti įprastiniais metodais, pvz. paveikiant rūgštį baze ar paverčiant vieną druską kita jonų mainų reakcijos pagalba.

Šis išradimas iliustruojamas, bet neapsiriboja pateikiamais žemiau Paruošimais ir Pavyzdžiais, kur temperatūros pateiktos $^{\circ}C$, 'L' reiškia litrą ir EtOH reiškia etanolį.

Pateikiamuose žemiau Paruošimuose ir Pavyzdžiuose junginiai pateikti kaip žinomų faktorių A,B,C ir D dariniai. Faktorių A yra junginys, apibūdinamas for-

mule 6, kur R^1 yra izopropilas, R^3 yra vandenilis; faktorius B yra junginys, apibūdinamas formule 6, kur R^1 yra metilas, R^3 yra metilas; faktorius C yra junginys, apibūdinamas formule 6, kur R^1 yra metilas, R^3 yra vandenilis; faktorius D yra junginys, apibūdinamas formule 6, kur R^1 yra etilas, R^3 yra vandenilis.



1-5-keto-faktorius A Paruošimas

20 Streptomyces thermoarchaensis NCIB 12015 sporos buvo inokuliuotos į agarą terpę, pagamintą iš sekančių komponentų:

	<u>g/L</u>
Mielių ekstraktas (Oxoid L21)	0.5
Salyklo ekstraktas (Oxoid L39)	30.0
Mikopeptonas (Oxoid L40)	5.0
Agaras Nr.3 (Oxoid L13)	15.0

Distiliuotas vanduo iki 1 L

pH ~ 5.4

25 ir sporos buvo inkubuojamos 10 dienų 28°C temperatūroje.

Subrendusi kultūra po to buvo padengiama 6 ml 10 % glicerino tirpalu ir steriliu instrumentu sporos ir micelis buvo išpurenamos. 3.4 ml dydžio gautos suspensijos alikvotinės dalys buvo perkeltos į sterilius polipropileno mėgintuvėlius, kurie po to buvo užlydomi ir saugomi skysto azoto garuose, kol jų neprireikdavo.

Dvi 250 ml Erlenmejerio kolbos, kuriose buvo po 50 ml užsėtos terpės, buvo paruoštos sekančiai:

	<u>g/L</u>
D-gliukozė	15.0
Glicerinas	15.0
Sojos peptonas	15.0
NaCl	3.0
CaCO ₃	1.0
Distiliuotas vanduo iki 1 L	

(pH iš pradžių buvo lygus 6.7, prieš autoklavavimą natrio hidroksido vandeniniu tirpalu pH buvo pakeliamas iki 7.0. Po autoklavavimo pH buvo 7.3)

Kiekviena kolba buvo inokuliuota 0.2 ml sporų suspensijos, paimtos iš mėgintuvėlių.

Toliau kolbos buvo inkubuojamos 3 dienų bėgyje 28°C temperatūroje, besisukančiame 250 aps/min greičiu 50 mm diametro spinduliu.

Abiejų kolbų turinys buvo panaudotas inokuliuoti 70 L fermentatorių, kuriame buvo 40 L analogiškos terpės, pridedant 0.06 % tūrio polipropileno 2000. Polipropilenas 2000 buvo reikalingas putojimui kontroliuoti. Fermentacijos procesas vyko 28°C temperatūroje maišant ir aeruojant, palaikant didesnę kaip 30 % deguonies

išotrinimo lygi. Po 24 valandų fermentacijos 9 L buljono porcija buvo pakrauta į 700 L talpos fermentatorių, kuriame buvo 450 L terpės, pagamintos sekančiai:

	<u>g/L</u>
D-gliukozė	2.8
Salyklinis dekstrinas (MD3OE)	27.8
Arkaso 50	13.9
Melasa	1.7
K ₂ HPO ₃	0.14
CaCO ₃	1.39
Silikonas-525 (Dow Corning)	0.06 % (nuo tūrio)

5

Prieš sterilizaciją pH turi būti 6.5.

10 Fermentacija vyko 28°C temperatūroje aeruojant ir maišant. Buvo pridedama polipropileno 2000, siekiant kontroliuoti putų susidarymą ir pH buvo mažinamas iki 7.2 pridedant H₂SO₄ iki kultūros subrendimo. Fermentacija trukdavo 5 dienas.

15 450 litrų buljono buvo centrifuguojama (centrifuga "Westfalia KA 25"), ir supernatantas buvo pakeičiamas 20 L vandens. Atskirti 25.5 kg ląstelienos, buvo maišomi 1 val. maišytuve "Silversom BX" naudojant pakankamą metanolio kiekį ir rezultate gavus 75 L medžiagos. Gauta suspensija buvo filtruojama, ir kieta fazė pakartotinai buvo ekstrahuojama 35 L metanolio ir po to nufiltruojama. Bendras filtratas (87 L) buvo praskiedžiamas vandeniu (40 L) ir ekstrahuojamas 60-80° temperatūros petrolio eteriu (30 L). Po 30 min. fazės buvo atskirtos centrifugoje "Westfalia MEM 1256" ir apatinė 25 metanolio fazė buvo pakartotinai ekstrahuojama 60-80° temperatūrose petrolio eteriu (30 L), po ko buvo pridedama 40 L vandens. Po išsiskyrimo apatinė fazė

- buvo ekstrahuojama 60-80° temperatūros petrolio eteriu (30 L). Apjungtos petrolio eterio fazės (85 L) buvo koncentruojamos tris kartus praleidžiant pro garintuvą "Pfaudler 8.8-12v-27" (garų slėgis 0.1 baro, garų temperatūra 20°, garo temperatūra 127°). Koncentratas (9 L) buvo džiovinamas, panaudojant natrio sulfatą, po ko buvo koncentruojamas garintuvo pagalba žemesniame slėgime 40° temperatūroje.
- 10 Gauta aliejaus pavidalo medžiaga (130 g) buvo ištirpinta chloroforme gaunant 190 ml produkto, kuris buvo praleidžiamas per "Merck 7734" kolonėlę, užpildytą silicio dioksidu 60 (200x4cm). Kolonėlė buvo plaunama chloroformu (500ml), po to buvo eliuojama mišiniu iš chloroformo ir etilacetato (3:1), po ko maždaug 40 ml tūrio frakcijos buvo surenkamos po pradinio 1400 ml tūrio praleidimo.
- 20 Frakcijos 32-46 buvo sumaišomos ir išgarinamos, rezultate gaunant aliejų (21.2 g). Frakcijos 47-93 buvo sumaišomos ir išgarinamos, rezultate gaunant aliejų (20.1 g), kuris buvo tirpinamas mišinyje iš chloroformo ir etil-acetato (3:1) iki 53 ml bendro tūrio, po ko buvo praleidžiamas per "Merck 7734" kolonėlę, užpildytą silicio dioksidu 60 (200x4 cm), suspenduotu mišinyje iš chloroformo ir etilacetato (3:1), po ko maždaug 40 ml tūrio frakcijos buvo surenkamos po pradinio 1400 ml tūrio praleidimo. Frakcijos 22-36 buvo sumaišomos ir išgarinamos, rezultate gaunant aliejų (3.1 g), kuris buvo maišomas su pirmoje kolonėlėje gautu iš 32-46 frakcijų aliejumi. Gautas mišinys buvo tirpinamas verdančiame metanolyje (4 ml) ir po to pridedamas į 20 ml karšto propan-2-olio, po ko buvo kristalinamas.
- 35 Tirpalas po kristalizacijos buvo išgarinamas, gaunant aliejų, kuris buvo ištirpinamas vienodame metilenchlorido tūryje, po ko pakraunamas į "Merck Kieselgel 60"

(sietas 70-230 ASTM, Art. No. 7734) kolonėlę (30x2.2cm) patalpintoje metilenchloride. Sluoksnis buvo praplau-
 namas dviejų sluoksnio tūrių metilenchlorido kiekiu, po
 to buvo eliuojamas dviejų sluoksnio tūrių chloroformo
 5 ir etilacetato mišinio (1:1) kiekiu. Eliuento išga-
 rinimas leido gauti aliejų, kuris buvo ištirpintas
 metanolyje, po ko buvo chromatografuojamas didelės
 skiriamosios galios skystinio chromatografo "Spherisoro
 S5 ODS-2" (250mm x 20mm, Phase Sep. Ltd.) pagalba. 5ml
 10 dydžio mėginiai 1 min bėgyje buvo siurblio pagalba
 paduodami į kolonėlę ir kolonėlės turinys buvo eliuo-
 jamas mišiniu iš acetonitrilo ir vandens (7:3), se-
 kančiai:

Laikas (min)	Kiekis (ml/min)	
0.00	0.00	} Įvedimo
1.00	0.00	} pradžia
1.10	30.00	
39.90	30.00	
40.00	35.00	
75.00	35.00	

15

Medžiaga, kuri buvo eliuota iš chromatografo kolonėlės,
 buvo ištirta ultravioletinės spektroskopijos pagalba,
 esant bangos ilgiui 238 nm.

20

Išgarinant apjungtas frakcijas, kurių eliuavimo pikas
 buvo 33.4 min, buvo gauta 33.4 mg junginio -1-5-keto-
 faktoriaus A kietame pavidale.

25

E.I. masspektroskopijos pagalba buvo nustatytas mole-
 kulinis jonas prie 610 ir parodė charakteringus frag-
 mentus prie: 592, 574, 556, 422, 259 ir 241.

1 Pavyzdys**23 [E]-Metoksiimino-faktorius A****5 a) 5,23-diketo-faktorius A**

Atšaldytas ledu tirpalas, gautas sumaišius 1.2 ml sieros rūgšties su 120 mg natrio dichromatu 2 ml vandenyje, pridėtas 15 min bėgyje prie ledu atšaldyto 200 mg
10 5-keto-faktoriaus A ir 15 mg tetrabutylamonio 4 ml etilacetate mišinio, intensyviai maišant. Po valandos gautas mišinys atskiedžiamas etilacetatu, po ko organinė fazė buvo perplaunama sočiu natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu. Išdžiovinta organinė fazė buvo
15 išgarinama ir gauta derva buvo valoma chromatografuojant "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (100 ml). Eliuojant 10 % etilacetato dichlormetane tirpalu rezultate buvo gauta 86 mg pavadinime nurodyto junginio gelsvos spalvos putų pavidale; δ (CDCl_3) 6.57 (m, 1H); 250 (s, 2H); ir 1.89 (m, 3H).

b) 5-keto, 23[E]-metoksiimino-faktorius A

475 mg 5,23-diketo-faktoriaus A, 69 mg metoksilamino
25 hidrochlorido ir 135 mg natrio acetato buvo ištirpinta metanolyje. Po 1.5 valandos laikymo kambario temperatūroje, tirpalas buvo laikomas 16 valandų -18°C temperatūroje, skiedžiamas etilacetatu ir kruopščiai praplaunamas viennormaline druskos rūgštimi, vandenių ir
30 sūrymu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautos geltonos putos buvo chromatografuojamos "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (120 ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 4:1 rezultate buvo gauta 255 mg pavadinime nurodyto junginio geltonos spalvos putų pavidale $[\alpha]_D^{21} + 80^\circ$ (c 1.20, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 241nm (ϵ 27500), ν_{max} (CHBr_3), 3530, 3460 (OH) 1708 (C=O), 1676 (C=C-C=O), 986 (C-O),

δ (CDCl_3) 6.58 (s;1H), 3.80 (s;1H), 3.58 (m;1H), 3.30 (d14;1H), 1.00 (d6;3H), 0.96 (d6;3H), 0.92 (d6;3H).

c) 23[E]-metoksiimino-faktorius A

5

1) 6.5 mg natrio borhidrido buvo pridėta į atšaldytą ledų 83 mg 5-keto, 23[E]-metoksiimino-faktoriaus A 20 mg izopropanolyje tirpalą. Rezultate gautas geltonos spalvos mišinys 35 minutes buvo maišomas ledo vonioje, po to buvo praskiedžiamas etilacetatu ir kruopščiai praplaunamas viennormaline druskos rūgštimi, vandeniu ir sūrymu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gauta geltona derva buvo chromatografuojama "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (60 ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 2:1 rezultate buvo gauta 58 mg pavadinime nurodyto junginio geltonos spalvos putų pavidale.

Kristalinant iš heksano buvo gautas pavadinime nurodytas junginys, kurio lydymosi temperatūra yra 203° , $[\alpha]_D^{21} + 133^\circ$ (c 1.12, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244nm (ϵ 26200), δ (CDCl_3) 4.29 (t7;1H), 3.84 (s;3H), 3.29 (d15;1H).

2) 50 mg 5-keto, 23[E]-metoksiimino-faktoriaus A, ištirpinto 1ml tetrahidrofurano, buvo pridedamas į atšaldytą iki -78° 261 mg ličio tris-t-butoksialiuminio hidrido, ištirpinto 3 ml tetrahidrofurano, tirpalą. Po 0.75 valandos laikymo -78° temperatūroje, gautas mišinys buvo praskiedžiamas 30 ml etilacetato ir kruopščiai praplaunamas 0.5-normaline druskos rūgštimi ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautas tarpinis produktas buvo chromatografuojamas "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (40 ml). Eliuojant kolonėlę 25 % etilacetato tirpalu heksane buvo gautas pavadinime nurodytas junginys baltos spalvos putų pavidale $[\alpha]_D^{21} + 128^\circ$ (c 0.95, CHCl_3), δ (CDCl_3) įjungia 4.29 (t7;1H), 3.84 (s;3H), 3.29 (d15;1H).

2 Pavyzdys

23[E]-metoksiimino-faktorius A,5-acetatas

5 2.8 g natrio acetato, ištirpinto 15 ml vandens, tirpalas buvo pridedamas į 23-keto-faktoriaus A,5-acetato (3.13 g 18 pavyzdys UK patente Nr.2176182), ištirpinto metanolyje, tirpalą, po to pridedant 3.01 g metoksiamino hidrochlorido. Gautas mišinys 1.5 valandos buvo
10 maišomas 28° temperatūroje, skiedžiamas etilacetatu ir kruopščiai praplaunamas 0.5-normaline druskos rūgštimi, vandeniu ir sūrymu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama beveik iki sausos būsenos, ir gautos balsvos putos buvo chromatografuojamos "Merck Keisegel 60",
15 sietas 230-400 (600 ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 4:1 rezultate buvo gauta 2.14 mg pavadinime nurodyto junginio bespalvių putų pavidale, $[\alpha]_D^{21} + 128^\circ$ (c 1.35, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ($\epsilon_{\max}$ 27250), $\nu_{\max}$ (CHBr₃), 3560, 3480 (OH) 1733 (acetatas), 1715 (C=O), 995 (C-O), δ (CDCl₃), 5.5-5.6 (m: 2H), 3.84 (s:3H), 3.29 (d 15;H), 2.16 (s:3H).

3 pavyzdys

23[E]-hidroksiimino-faktorius A,5-acetatas

Reakcija tarp 23-keto-faktoriaus A,5-acetato ir hidrosilamino hidrochlorido buvo vykdoma kaip 1 pavyzdyje, pateiktame aukščiau. Tarpinis produktas buvo chroma-
30 tografuojamas "Merck Keisegel 60", sietas 230-400. Eliuojant kolonėlę etilacetato ir acetonitrilo mišiniu santykiu 4:1 rezultate buvo gautas pavadinime nurodytas junginys bespalvių putų pavidale, $[\alpha]_D^{21} + 132^\circ$ (c 1.21, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ($\epsilon_{\max}$ 27800), $\nu_{\max}$ (CHBr₃), 3565,
35 3470 (OH) 1733 (acetatas), 1712 (C=O), 993 (C-O), δ (CDCl₃) 8.12 (s:1H), 5.5-5.6 (m:2H), 3.42 (d 15;H), 2.16 (s:3H).

4 pavyzdys**23 [E]-metoksiimino-faktorius A**

5 1.88 g gauto pagal 2 pavyzdį produkto buvo ištirpinta metanolyje, ir gautas tirpalas buvo atšaldytas ledo vonioje, po ko buvo pridedama 5.5 ml viennormalinio natrio hidroksido vandeninio tirpalo ir gautas mišinys buvo maišomas ledo vonioje 1.5 val. Po to jis buvo
 10 praskiedžiamas etilacetatu ir kruopščiai praplaunamas 0.5-normaline druskos rūgštimi, vandeniu ir sūrymu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautos putos buvo chromatografuojamos "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (400 ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir
 15 etilacetato mišiniu santykiu 2:1 rezultate buvo gauta 1.429 mg pavadinime nurodyto junginio bespalvių putų pavidale.

Kristalinant iš heksano buvo gautas pavadinime nurodytas junginys, kurio lydymosi temperatūra 203°, $[\alpha]_D^{21} + 132^\circ$ (c 1.21, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244nm (ϵ_{max} 29200), ν_{max} (CHBr_3), 3540 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) 4.29 (t7:1H), 3.84 (s:3H), 3.29 (d15:1H).

25 5 pavyzdys**23 [E]-hidroksiimino-faktorius A**

Hidrolizuoiant 3 pavyzdyje gautą produktą, panaudojus metodiką, aprašytą 3 pavyzdyje, buvo gautas produktas, kuris buvo chromatografuojamas "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (400ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 1:1 rezultate buvo gautas pavadinime nurodytas junginys bespalvių putų pavidale,
 30 $[\alpha]_D^{21} + 140^\circ$ (c 1.24, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244nm (ϵ_{max} 26700), ν_{max} (CHBr_3), 3565, 3490 (OH), 1710 (C=O), 994

(C-O), δ (CDCl₃) 8.11 (s:1H), 4.29 (t7:1H), 3.41 (d15:1H).

6 pavyzdys

5

23[E]-etoksiimino-faktorius A

140 mg natrio acetato, ištirpinto 3 ml vandens, buvo pridėta į 23-keto-faktoriaus A (200 mg, 23 pavyzdys UK
 10 patente Nr.2176182) ir 126 mg etoksiamino hidrochlorido, ištirpintų 20 ml metanolyje, tirpalą. Po 2 valandų laikymo 20° temperatūroje gautas mišinys buvo praskiedžiamas 40 ml eterio ir perplaunamas vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautos balsvos putos buvo chromatografuojamos "Merck Keisegel 60",
 15 sietas 230-400 (90 ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 2:1 rezultate buvo gauta 189 mg pavadinime nurodyto junginio bespalvių putų pavidale, $[\alpha]_D^{21} + 125^\circ$ (c 1.00, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244nm
 20 ($\epsilon_{\max}$ 28200), $\nu_{\max}$ (CHBr₃), 3540, 3480 (OH), 1705 (C=O), 990 (C-O), δ (CDCl₃) 4.30 (t7:1H), 4.10 (kv7:2H), 3.31 (d15:1H), 1.24 (t7:3H).

Junginiai 7,8,9 pavyzdžiuose buvo gauti analogiškai iš
 25 23-keto-faktoriaus A panaudojus atitinkamą alkoksiaminą.

7 pavyzdys

23[E]-aliloksiimino-faktorius A

30 $[\alpha]_D^{21} + 124^\circ$ (c 1.17, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ($\epsilon_{\max}$ 28400), $\nu_{\max}$ (CHBr₃), 3550, 3490 (OH), 1708 (C-O), 990 (C-O) δ (CDCl₃) 5.98 (m;1H), 5.28 (dd17,2;1H), 5.15
 35 (dd9,2;1H), 4.3-4.7 (m;2H), 4,29 (t7;1H), 3.36 (d14;1H), junginys gautas naudojant aliloksiamino hidrochloridą.

8 pavyzdys

23[E]-izopropiloksiimino-faktorius A

5 $[\alpha]_D^{21} + 116^\circ$ (c 0.97, CHCl_3), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ($\epsilon_{\max}$ 25000), $\nu_{\max}$ (CHBr_3), 3550, 3490 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) 4.2-4.4 (m; 2H), 3.30 (d14; 1H), 1.21 (d7; 3H), 1.20 (d7; 3H), junginys gautas naudojant izopropiloksiamino hidrochloridą.

10

9 pavyzdys

23[E]-butoksiimino-faktorius A

15 $[\alpha]_D^{21} + 115^\circ$ (c 1.10, CHCl_3), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ($\epsilon_{\max}$ 31800), $\nu_{\max}$ (CHBr_3), 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) 4.28 (t6; 1H), 4.03 (m; 2H), 3.96 (d6; 1H), 3.31 (d14; 1H), 0.9-1.1 (m; 15H), junginys gautas naudojant n-butoksiamino hidrochloridą.

20

10 pavyzdys

23[E]-metoksiimino-faktorius A, 5-acetatas

25 1) 3-moliarinis metilmagnio, ištirpinto 0.16 ml eteri-
ryje, tirpalas buvo pridedamas į 120 mg 3 pavyzdyje
gauto produkto, ištirpinto 5 ml heksametilfosforo
triamide azoto aplinkoje, tirpalą. Po to buvo pridedama
0.09 ml jodmetano ir po vienos valandos gautas tirpalas
30 buvo praskiedžiamas 30 ml etilacetato ir kruopščiai
praplaunamas 2-normaline druskos rūgštimi ir vandeniu.
Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama ir gauta
derva buvo chromatografuojama "Merck Keiselgel 60",
sietas 230-400 (80 ml). Eliuojant kolonėlę heksano ir
35 etilacetato mišiniu santykiu 2:1 rezultate buvo gautas
pavadinime nurodytas junginys baltos spalvos putų
pavidale, $[\alpha]_D^{21} + 123^\circ$ (c 1.25, CHCl_3), $\lambda_{\max}$ (EtOH) 245 nm

($\epsilon_{\max}$ 28200). Branduolinio-magnetinio rezonanso spektras buvo kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

5 2) 0.082g 3 pavyzdyje gautas produktas buvo ištirpintas 10 ml dietilo eteryje, kuriame buvo 0.4 g sidabro oksido (gauto sumaišius sidabro nitrata su 2M natrio hidroksido tirpalu).

10 Gautas mišinys buvo maišomas 2 valandas kambario temperatūroje, po ko buvo nufiltruojamas ir išgarinamas, gaunant tarpinį produktą geltonos dervos pavidale. Gauta derva buvo chromatografuojama "Merck 5717" ir eliuojama dichlormetano ir acetono mišiniu santykiu 25:1. Pagrindinė frakcija buvo ekstrahuojama, išgarinama ir
15 rezultate buvo gauta 0.059 g pavadinime nurodyto junginio. Branduolinio-magnetinio rezonanso spektras buvo kaip aprašyta 2 pavyzdyje.

11 pavyzdys

20

23 [E]-metoksiimino-faktorius A, 5-metilkarbamatas

0.13 ml 125 mg metilo izocianato ir 2 lašai trietiamino buvo pridedama į 350 ml 23 [E]-metoksiimino-faktoriaus
25 A, ištirpinto 0.75 ml dimetilformamido, tirpalą. Kolba su gautu tirpalu buvo uždaroma ir 5.5 valandos maišant kaitinama 80° temperatūroje. Tokiu būdu paruoštas mišinys buvo supilamas į 50 ml vandens, ir gautas mišinys buvo filtruojamas. Nuosėdos buvo praplaunamos
30 150 ml vandens kiekiu ir ekstahuojamos 75 ml dichlormetano. Gautas ekstraktas buvo džiovinamas magnio sulfato pagalba ir po to koncentruojamas, gaunant geltonos spalvos putas, kurios buvo chromatografuojamos kolonėlėje, užpildytoje silikageliu, esant vidutiniam
35 spaudimui (125 g "Merck Kieselgel 60", sietas 230-400). Eliuojant kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 1:1 rezultate buvo gauta 206 mg pavadinime nuro-

dyto junginio baltos spalvos putų pavidale $[\alpha]_D^{22} + 99^\circ$
 (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),
 5 1.78 (s, 3H), 2.86 (d, 5Hz, 3H), 3.29 (d, 14Hz, 1H),
 3.83 (s, 3H), 4.80 (kv, 5Hz, 1H) ir 5.50 (m, 2H).

12 pavyzdys

10 23 [E]-metoksiimino-faktorius A, 5-metilkarbonatas

I 150 mg 23 [E]-metoksiimino-faktoriaus A, ištirpinto
 15 ml dichlormetane ir 0.3 ml piridine, tirpalą,
 maišant 0° temperatūroje, buvo pridėta metilchlor-
 15 formiato (0.7 ml 1M dichlormetano tirpalas). Gautas mi-
 šinys buvo maišomas 20 min. esant $0-3^\circ$ temperatūrai, po
 ko buvo pridedamas prie 70 ml dichlormetano ir
 perplaunamas 50 ml 2-normalinės druskos rūgštimi ir 50 ml
 vandens. Organinė fazė buvo džiovinama magnio sulfato
 20 pagalba, po ko tirpiklis buvo pašalinamas susidarant
 putoms, kurios buvo chromatografuojamos kolonėlėje,
 užpildytoje silikageliu, esant vidutiniam spaudimui
 (40g, "Merck Kieselgel 60", sietas 230-400). Eliuojant
 kolonėlę dichlormetano ir etilacetato mišiniu santykiu
 25 30:1 rezultate buvo gauta 127 mg pavadinime nurodyto
 junginio baltos spalvos putų pavidale $[\alpha]_D^{21} + 145^\circ$
 ($c=0.41$, CH_2Cl_2), λ_{max} (EtOH) 244.4 nm (ϵ 31210), ν_{max}
 (CHBr_3), 3460 + 3540 (OH), 1742 (karbonatas), 1710
 (esteris) ir 992 cm^{-1} (C-O); δ (CDCl_3), 1.82 (s, 3H),
 30 3.29 (d 14Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.2-5.4
 (m; 3H), 5.56 (s, 1H).

13 pavyzdys**23 [E]-metoksiimino-faktorius D,5-acetatas**

5 Tirpalas, įjungiantis 251 mg 23-keto-faktorius D,5-acetato (119 pavyzdys UK patente Nr. 2176182), 250 mg natrio acetato ir 250 mg metoksiamino hidrochlorido, ištirpintų 40 ml metanolio, buvo laikomas 24 valandas
10 20° temperatūroje, po ko buvo koncentruojamas iki 10 ml tūrio, po to buvo praskiedžiamas 50 ml etilacetato ir perplaunamas 0.5 normaline druskos rūgštimi ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautos geltonos spalvos putos buvo chromatografuojamos "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (120 ml). Eliuojant kolonėlę heksanu buvo gauta 144 mg pavadinime
15 nurodyto junginio bespalvių putų pavidale, $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm (ϵ 26,400) (cm^{-1}) 3500 (OH), 1732 (OAc), 1710 (C=O), δ (CDCl_3), 5.54 (m;2H), 4.92 (m;1H), 3.84 (s;3H), 3.32 (m,1H), 3.30 (d14;1H), 2.17(s;3H), 1.91 (d14;1H),
20 1.76 (s;3H), 1.63 (s;3H), 1.51 (s;3H), 1.01 (t7;3H), 0.99 (d6;3H), 0.92 (d6;3H).

14 pavyzdys**25 23 [E]-metoksiimino-faktorius D**

13 pavyzdyje gauto produkto 140 mg ir 1N natrio hidroksido kiekis (0.6 ml) buvo ištirpinti 8 ml metanolio ir gautas tirpalas buvo maišomas 1.5 valandos ledo vonioje. Gautas tirpalas buvo praskiestas 30 ml etilacetato ir perplaunamas 1-normaline druskos rūgštimi ir vandeniu. Išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautos geltonos spalvos putos buvo chromatografuojamos "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (50 ml). Eliuojant
35 kolonėlę heksano ir etilacetato mišiniu santykiu 2:1 buvo gauta 105 mg pavadinime nurodyto junginio balsvų putų pavidale, $[\alpha]_D^{21} + 96^\circ$ (c 1.38, CHCl_3); $\lambda_{\max}$ (EtOH)

244nm (ϵ 26700); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) (cm⁻¹) 3550, 3500 (OH), 1710 (C=O), δ (CDCl₃) 4.93 (m;1H), 4.30 (t6;1H), 3.95 (d6;1H), 3.84 (s;3H), 3.30 (d14;1H), 3.27 (m;1H), 1.88 (s;3H), 1.64 (s;3H), 1.52 (s;3H), 1.01 (t7;3H), 1.00 (d6;3H), 0.92 (d6;3H).

15 pavyzdys

23[E]-metoksiimino-faktorius B

10

Tirpalas, susidedantis iš 1 g 23-keto-faktoriaus B (19 pavyzdys UK patente Nr.2176182), 400 mg natrio acetato ir 400 mg metoksiamino hidrochlorido buvo maišomas 20 valandų 20° temperatūroje ir toliau buvo koncentruojamas iki 10 ml tūrio, po ko buvo praskiedžiamas ir praplaunamas vandeniu. Organinė fazė buvo praplaunama 0.5-normaline druskos rūgštimi, po ko išdžiovinta organinė fazė buvo išgarinama, ir gautas produktas buvo chromatografuojamas "Merck Keisegel 60", sietas 230-400 (200 ml). Eliuojant kolonėlę etilacetato ir dichlormetano mišiniu santykiu 1:9 buvo gauta 500 mg pavadinime nurodyto junginio baltos spalvos putų pavidale, $[\alpha]_D^{21} + 128^\circ$ (c 1.09, CHCl₃); $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm (ϵ 30100); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) (cm⁻¹) 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O), δ (CDCl₃) 5.46 (kv6;1H), 4.03 (d6;1H), 3.97 (d5;1H), 3.83 (s,3H), 3.50 (s;3H), 3.32 (m;1H), 3.29 (d14;1H), 1.82 (s;3H), 1.68 (d6;3H), 1.00 (d6;3H), 0.92 (d6;3H).

30

16 pavyzdys

23[E]-metoksiimino-faktorius C

0.54 g natrio acetato ir 0.58 g metoksiamino hidrochlorido buvo pridėta į 23-keto-faktoriaus C (1.97 g 12 pavyzdys UK patente Nr.2176182), ištirpinto 30 ml metanolio, tirpalą, įjungiantį 5 ml vandens, ir gautas

- mišinys buvo maišomas 30 min kambario temperatūroje. Į gautą tirpalą buvo pridedama 30 ml etilacetato ir 30 ml 0.5-normalinės druskos rūgšties, ir susidaręs vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 15 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai sluoksniai perplaunami 0.5M druskos rūgštimi, 5 % išotininimo natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu ir 10 % išotininimo natrio chlorido vandeniniu tirpalu, po ko mišinys buvo koncentruojamas vakuume, gaunant geltonos spalvos putas. Gautas produktas buvo valomas chromatografuojant silikagelyje "Merck 9385" iš pradžių veikiant kolonėlę dichlormetanu. Po to kolonėlė buvo eliuojama dichlormetano, turinčio iki 10 % etilacetato, pagalba, rezultate gaunant 1.0 g pavadinime nurodyto junginio, $[\alpha]_D^{21} + 64^\circ$ (c 1.0, CH₃OH); ¹H NMR įjungia sekančius signalus: 4.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H, 7Hz); 3.96 (d, 1H, 7Hz); 3.85 (s, 3H [=NOCH₃]); 3.66 (d, 1H, 10Hz); 1.51 (s, 3H); 1.42 (t, 1H, 12Hz); ir (CHBR₃) 3620-3340 cm⁻¹ (-OH), 1711 cm⁻¹ (C=O).
- Pateikiami žemiau pavyzdžiai liečia kompozicijas, paruoštas pagal šį išradimą. Terminas "Aktyvus ingredientas", naudojamas žemiau, liečia junginius, pateiktus šiame išradime, ir gali būti, pvz. junginys, nurodytas 4 pavyzdyje.

Daugkartinė dozė parenteralinėms injekcijoms

1 pavyzdys

	<u>% svoris/tūris (s/t)</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	2.0	0.1-6.0% s/t
Benzilo alkoholis	1.0	
Polisorbatas 80	10.0	
Formalglicerinas	50.0	
Vanduo injekcijoms	iki 100.0	

Aktyvus ingredientas tirpinamas Polisorbate 80 ir formalglicerine. Po to pridedamas benzilo alkoholis ir papildoma vandeniu iki reikiamo tūrio. Produkto sterilizacija vykdoma įprastais metodais, pvz. steriliu filtravimu ar autoklavuojant ir po to steriliai įpakuoiant.

2 pavyzdys

	<u>% svoris/tūris (s/t)</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	4.0	0.1-7.5 % s/t
Benzilo alkoholis	2.0	
Gliceriltriacetatas	30.0	
Propilenglikolis	iki 100.0	

10 Aktyvus ingredientas tirpinamas benzilo alkoholyje ir gliceriltriacetate. Po to papildoma propilenglikoliu iki reikiamo tūrio. Produkto sterilizacija vykdoma įprastais metodais, pvz. steriliu filtravimu po to

15 steriliai įpakuoiant.

3 pavyzdys

	<u>% svoris/tūris (s/t)</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	2.0	0.1-7.5 % s/t
Etanolis	36.0 % tūris/tūris	
Nejoninė paviršiaus aktyvi medžiaga (pvz. Synperonic PE L44*)	10.0	
Propilenglikolis	iki 100.0	

20 * ICI prekės ženklas

5 Aktyvus ingredientas tirpinamas etanolyje ir paviršiaus aktyvioje medžiagoje. Po to papildoma propilenglikoliu iki reikiamo tūrio. Produkto sterilizacija vykdoma įprastais metodais, pvz. steriliu filtravimu po to steriliai įpakuojant.

4 pavyzdys

	<u>% svoris/tūris (s/t)</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	2.0	0.1-3.0 % s/t
Nejoninė paviršiaus aktyvi medžiaga (pvz. Synperonic PE L44*)	2.0	
Benzilo alkoholis	1.0	
Miglyol 840**	16.0 % tūris/tūris	
Vanduo injekcijoms	iki 100.0	

10 * ICI prekės ženklas

** Dynamit Nobel prekės ženklas

15 Aktyvus ingredientas tirpinamas Miglyol 840. Paviršiaus aktyvi medžiaga ir benzilo alkoholis tirpinami didesnėje vandens dalyje. Po to paruošiama emulsija pridant riebalinį tirpalą į vandeninį kartu homogenizuojant mišinį standartiniais metodais. Po to papildoma iki reikiamo tūrio ir produktas steriliose sąlygose paruošiamas ir pakuojamas.

Aerolis

	<u>% svoris/tūris (s/t)</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	0.1	0.1-3.0 % s/t
Trichloretanas	29.9	
Trichlorfluormetanas	35.0	
Dichlorfluormetanas	35.0	

5 Aktyvus ingredientas sumaišomas su trichloretanu ir gautas mišinys įvedamas į aerolinę talpą. Viršutinė baliono dalis prapučiama dujiniu propellantu ir apspaudžiamas vožtuvo mazgas. Po to per vožtuvą pripildoma skystu propellantu iki reikiamo svorio. Įtaisoma spaudimo galvutė ir dangtelis.

10

Tabletės

Gamybos būdas-drėgnas granuliavimas

	<u>mg</u>
Aktyvus ingredientas	250.0
Magnio stearatas	4.5
Kukurūzų krakmolas	22.5
Krakmolo natrio glikoliatas	9.0
Natrio laurilsulfatas	4.5
Mikrokristalinė celiuliozė	
tablečių padengimui	iki 450.0 mg svorio

15

Pridedamas pakankamas kiekis 10 % krakmolo pastos prie aktyvaus ingrediento, gaunant reikalingą drėgną masę, tinkamą granuliavimui. Padaromos granulės ir jos džiovinamos, po ko jos sijojamos per sieta, pridedami likę ingredientai ir suformuojamos tabletės.

20

Reikalui esant, tabletės gali būti padengtos plėvele, tam tikslui naudojant oksipropilmetilceliuliozę ar kitą analogišką medžiagą. Į tirpalą, formuojantį plėvelę, gali būti įvestas plastifikatorius ar tinkamas dažas.

5

Veterinarinės tabletės mažiems/naminiams gyvūnams

Gamybos būdas-sausas granuliavimas

	<u>mg</u>
Aktyvus ingredientas	50.0
Magnio stearatas	7.5
Mikrokristalinė celiuliozė	
tablečių padengimui	apie 75,0 mg

10

Aktyvus ingredientas sumaišomas su magnio stearatu ir mikrokristaline celiulioze. Toliau mišinys sutankinamas į kamuolėlius ir perleidžiamas per granuliatorių, gaunant granules, kurios suspaudžiamos į tabletes. Reikalui esant, tabletės gali būti padengtos plėvele, kas buvo aprašyta aukščiau.

15

Veterinarinės injekcijos į pieno liauką

	<u>mg/dozė</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	150.0	0.05-1.0 g
Polisorbatas 60	3.0 % s/s)	)
Baltas bičių vaškas	6.0 % s/s) iki 3 g	) iki 3 ar 15 g
Arachiso aliejus	91.0 % s/s)	)

20

Kur s/s reiškia svoris/svoris

Arachiso aliejus, baltas bičių vaškas ir polisorbatas 60 maišant kaitinami iki 160° temperatūros. Gautas

mišinys išlaikomas šioje temperatūroje 2 valandas ir po to maišant atšaldomas iki kambario temperatūros. Po to steriliose sąlygose pridedama aktyvaus ingrediento ir disperguojama naudojant greitaeigį maišytuvą. Smulkinama naudojant koloidinį malūnėlį. Toliau produktas supilstomas į sterilius švirkštus.

Veterinarinės tabletės su lėtu aktyvaus ingrediento išsiskyrimu

10

	<u>%s/s</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas		0.25-2 g
Koloidinis silicio dioksidas	2.0	reikalingas kiekis
Mikrokristalinė celiuliozė	iki 100.0 mg	iki pilno tūrio

Aktyvus ingredientas sumaišomas su koloidiniu silicio dioksidu, mikrokristaline celiulioze naudojant bet kurią tinkamą technologiją, siekiant paskirstyti aktyvų ingredientą visame medžiagos tūryje. Toliau gauta kompozicija įvedama į farmokologinį įrenginį, užtikrinanti lėtą aktyvaus ingrediento išsiskyrimą, kuris leidžia 1) pastoviai išsiskirti aktyviam ingredientui, arba 2) staigiai išsiskirti aktyviam ingredientui.

20

Veterinarinė vaistų dozė oraliniam naudojimui

	<u>%s/t</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	0.35	0.01-2 % s/t
Polisorbatas 85	5.0	
Benzilo alkoholis	3.0	
Propilenglikolis	30.0	
Fosfatinis buferis	pH palaikymui 6.0-6.5	
Vanduo	iki 100.0	

5 Aktyvus ingredientas ištirpinamas Polisorbate 85, benzilo alkoholyje ir propileno glikolyje. Pridedama vandens ir, reikalui esant, sukompensuojamas pH iki 6.0-6.5, naudojant fosfatinį buferį. Pripilama vandens iki reikiamo tūrio. Gautas produktas talpinamas į indą oralinei vaistų dozei.

Veterinarinė pasta oraliniam naudojimui

	<u>% s/s</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	4.0	1-20 % s/s
Natrio sacharinas	2.5	
Polisorbatas 85	3.0	
Aliuminio distearatas	5.0	
Frakcionuotas kokoso aliejus	iki 100.0	

10

Aliuminio distearatas kaitinant disperguojamas frakcionuotame kokoso aliejuje ir Polisorbate 85. Gautas mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir natrio sacharinas disperguojamas riebaliniame nešiklyje, po to disperguojamas aktyvus ingredientas. Gautas produktas išfasuojamas.

15

Veterinarinės granulės, vartojamos su maistu

	<u>% s/s</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	2.5	0.05-5 % s/s
Kalcio sulfatas (hidratuotas)	iki 100.0	

20

Aktyvus ingredientas sumaišomas su kalcio sulfatu. Granulių gavimui naudojamas drėgnas metodas, vėliau granulės džiovinamos. Gautos granulės patalpinamos į tinkamą konteinerį.

25

Veterinarinė kompozicija laistymui

	<u>% s/t</u>	<u>Diapazonas</u>
Aktyvus ingredientas	2.0	0.1-30 %
Dimetilsulfoksidas	10.0	
Metilizobutilketonas	30.0	
Propilenglikolis (ir pigmentas)	iki 100.0	

- 5 Aktyvus ingredientas tirpinamas dimetilo sulfoksido ir metilizobutilketone. Vėliau iki reikiamo tūrio pridedama propilenglikolio ir pigmento. Gauta kompozicija talpinama į konteinerį, tinkamą laistymui.

Emulguojamas koncentratas

10

Aktyvus ingredientas	50.0 g
Anijoninis emulsiklis	40.0 g
(pvz. fenilsulfonatas CALX)	
Nejoninis emulsiklis	60.0 g
(pvz. Synperonic NP13*)	
Aromatinis tirpiklis	iki 1.0 L
(pvz. Solvesso 100)	

*ICI prekės ženklas

Ingredientai maišomi iki visiško ištirpimo.

15

Granulės

a)

Aktyvus ingredientas	50.0 g
Sakai	40.0 g

Gipso granulės (sietas 20-60) iki 1.0 kg

(pvz. Agsorb 100 A)

b)

Aktyvus ingredientas 50.0 g

Synperonic NP 13* 40.0 g

Gipso granulės (sietas 20-60) iki 1.0 kg

(pvz. Agsorb 100 A)

*ICI prekės ženklas

5 Visi ingredientai tirpinami lakiame tirpiklyje, pvz. metileno chloride, po to granulės suformuojamos maišytuve. Džiovinama, siekiant pašalinti tirpiklį.

10 Pesticidinis junginių, pateiktų išradime, aktyvumas buvo nustatytas išbandant juos ant įvairių kenkėjų jų gyvenimo vietose pagal sekančią metodiką:

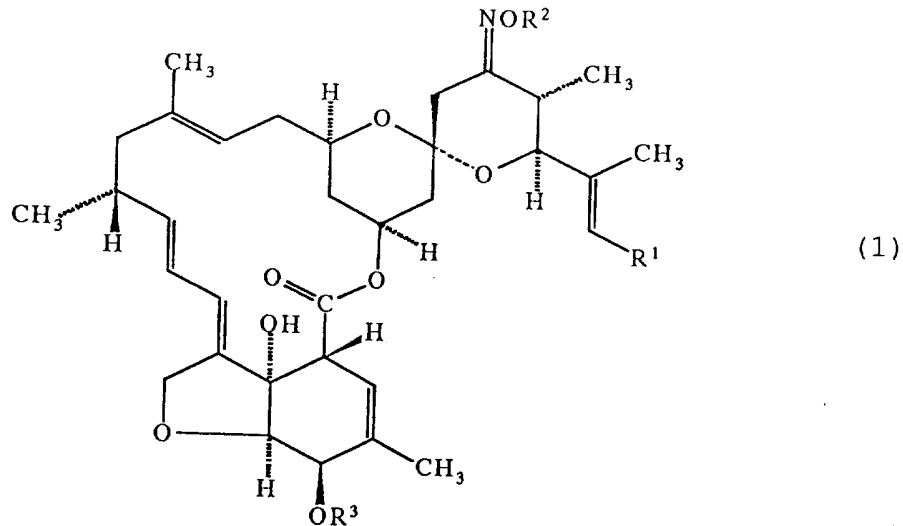
15 - produktas buvo skystoje formoje. Formos buvo gautos ištirpinus produktą acetone. Po to tirpalai buvo skiedžiami vandeniu, kuriame buvo 0.1 % arba 0.01 % drėkinančio agento, kol produkto koncentracija nepasiekdavo reikiamos koncentracijos.

20 Bandymų metodika, taikoma daugelio kenkėjų atžvilgiu, įjungė tam tikro kenkėjų skaičiaus palaikymą jų įprastoje aplinkoje arba apdorojant aplinką (liekamasis testas) arba, Tetranychus urticae, Myzus persicae, Nilparvata lugens ir Musca domestica atveju, kenkėjai ir aplinka buvo apdorojami (kontaktinis testas). Meloidogyne atveju tirpalas buvo užpilamas ant dirvos, 25 kurioje buvo pasodinti pomidorų sodinukai, kurie buvo puolami nematodų, po ko buvo sulyginamas šaknų auglių skaičius su kontroliniais augalais.

Pagal šias procedūras buvo nustatyta, kad junginys, aprašomas 1 formule, kurioje R^1 yra izopropilas, R^2 yra metilas ir R^3 yra vandenilis, yra efektyvus, esant koncentracijoms 100 milijoninių dalių ar mažiau.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Junginiai pagal 1 formulę



kurioje

R^1 yra metilo, etilo ar izopropilo grupė;

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

OR^3 yra hidroksilo grupė ar pakeista hidroksilo grupė, turinti iki 25 anglies atomų ir jų druskos.

25 2. Junginiai pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad OR^3 yra metoksikarboniloksigrupė, acetoksigrupė, metoksigrupė arba hidroksigrupė.

30 3. Junginiai pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad OR^3 yra hidroksilo grupė.

4. Junginiai pagal bet kuri ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R^1 yra izopropilo grupė.

35 5. Junginiai pagal bet kuri ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad R^2 yra metilo grupė.

6. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo
grupė ir OR^3 yra hidroksigrupė, acetoksigrupė ar
metoksikarboniloksigrupė.
- 5
7. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad R^1 yra izopropilo grupė, R^2 yra metilo
grupė ir OR^3 yra hidroksilo grupė.
- 10
8. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad 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
- 15
9. Kompozicija naudojimui medicinoje, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad ji įjungia efektyvų kiekį
mažiausiai vieno junginio pagal 1 punktą kartu su vienu
ar daugiau nešiklių ir/arba užpildų.
- 20
10. Kompozicija naudojimui veterinarijoje, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad ji įjungia efektyvų kiekį
mažiausiai vieno junginio pagal 1 punktą kartu su vienu
ar daugiau nešiklių ir/arba užpildų.
- 25
11. Kompozicija kenkėjų naikinimui, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad ji įjungia efektyvų kiekį
mažiausiai vieno junginio pagal 1 punktą kartu su vienu
ar daugiau nešiklių ir/arba užpildų.
- 30
12. Kompozicija pagal bet kuri ankstesnį iš 9-11
punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji įjungia
efektyvų kiekį mažiausiai vieno junginio pagal 7 punktą
kartu su vienu ar daugiau nešiklių ir/arba užpildų.
- 35
13. Būdas kenkėjų naikinimui žemės ūkyje, sodinin-
kystėje ar miškų ūkyje, arba sandėliuose, pastatuose ar
kitose viešose vietose ar kenkėjų susikaupimo vietose,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad veikiami augalai ar daržovės, arba kenkėjai veikiami tiesiogiai savo susikaupimo vietose efektyviu kiekiu vieno ar daugiau junginių pagal 1 punktą.

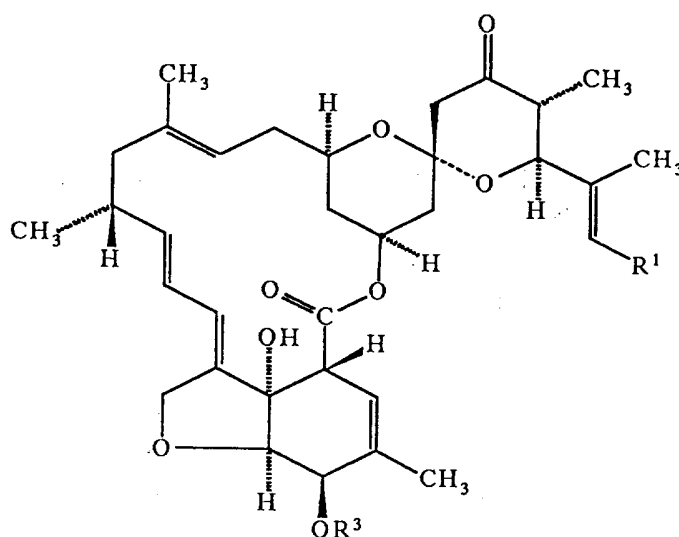
5

14. Būdas pagal 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėti kenkėjai yra vabzdžiai, erkės ir nematodos.

10 15. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

A) vykdoma reakcija junginio, aprašomo 2 formule

15



(2)

20

25

su H_2NOR^2 formulės reagentu ar jo druska (R^1 , R^2 ir OR^3 yra kaip apibrėžta 1 punkte, su sekančiu, jeigu reikalinga, apsaugos nuėmimu 1 formulės junginyje, kuriame OR^3 yra apsaugota hidroksilo grupė;

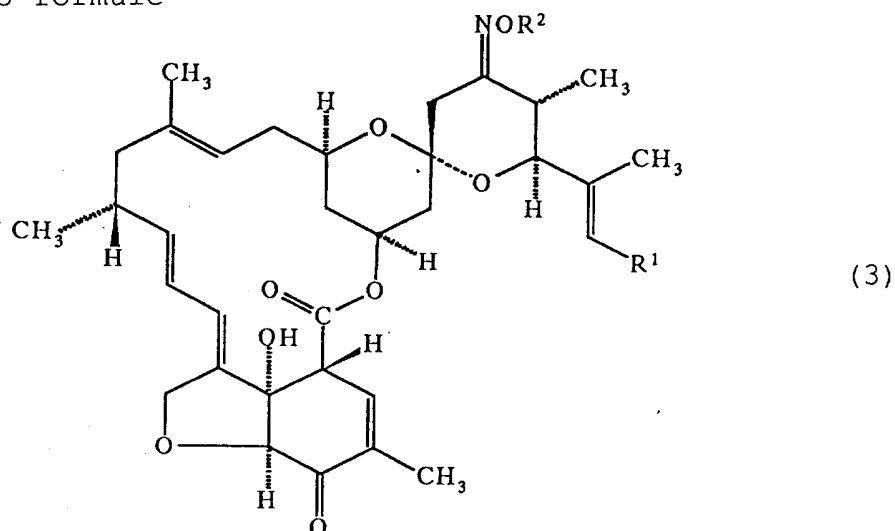
30

B) gaunamas junginys, apibūdinamas 1 formule, kurioje R^2 yra C_{1-8} alkilo arba C_{3-8} alkenilo grupė ir OR^3 yra pakeista hidroksilo grupė, vykdant reakciją tarp atitinkamo 1 formulės junginio, kuriame OR^3 yra hidroksilo grupė ir reagento, sugebančio pakeisti hidroksilo grupę;

35

C) gaunamas junginys, apibūdinamas 1 formule, kurioje R^2 yra C_{1-8} alkilo arba C_{3-8} alkenilo grupė ir OR^3 yra pakeista hidroksilo grupė, vykdant reakciją tarp atitinkamo 1 formulės junginio, kuriame R^2 yra vandenilio atomas ir OR^3 yra pakeista hidroksilo grupė ir eterifikuojančio reagento R^2Y (kur R^2 yra C_{1-8} alkilo arba C_{3-8} alkenilo grupė ir Y yra atskylanti grupė) su sekančiu, jeigu reikalinga, apsaugos nuėmimu 1 formulės junginyje, kuriame OR^3 yra apsaugota hidroksilo grupė;

D) gaunamas junginys, apibūdinamas 1 formule, kurioje OR^3 yra hidroksilo grupė, redukuojant junginį, apibūdinama 3 formule



E) gaunamas junginys, apibūdinamas 1 formule, kurioje OR^3 yra hidroksilo grupė, nuimant apsaugą nuo atitinkamo junginio, apibūdinamo 1 formule, kuriame OR^3 yra apsaugota hidroksilo grupė; arba

F) gaunama druska rūgšties, apibūdinamos 1 formule, vykdant reakciją tarp minėtos rūgšties ir bazės ar verčiant vieną druską į kitą jonų mainų reakcijos pagalba.