

Descriere:

Invenția se referă la noi compuși antibiotici, la procedeele de obținere a lor și la compozițiile farmaceutice ce îi conțin și poate fi utilizată în medicină, medicina veterinară și agricultură.

Sunt cunoscuți compuși macrolidici cu activitate antibiotică, de exemplu, antibioticul S541 separat din produsele de fermentare ale unor noi microorganisme de genul *Streptomyces sp.* [1].

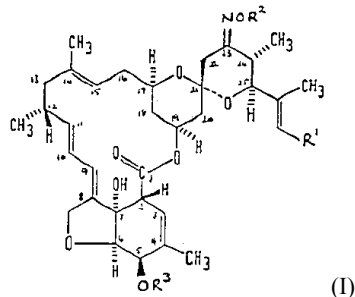
Acești compuși au un spectru redus de activitate, însă posedă grupe periferice reactive, care dau posibilitate de a obține noi compuși prin modificarea chimică a acestor grupe.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea compușilor noi macrolidici cu un spectru larg de activitate antibiotică.

Esența invenției constă în modificarea chimică a grupelor periferice ale macrolidului S541 prin diferite reacții chimice.

Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea unor compuși antibiotici cu un spectru larg de activitate.

Astfel, conform unuia din aspecte, prezenta invenție asigură, în special, compușii cu formula (I):



(I)

și sărurile lor, în care:

R¹ reprezintă grupa metil, etil sau izopropil;

R² reprezintă un atom de hidrogen, grupa C₁₋₈-alchil sau grupa C₃₋₈-alchenil;

OR³ reprezintă grupa hidroxil sau grupa hidroxil substituită ce conține 25 atomi de carbon, și grupa = NOR² se află în configurația E.

Termenul “alchil” sau “alchenil” se referă la o grupă sau la o parte a grupei în compușii cu formula (I), aceasta indicând că grupa dată este liniară sau ramificată.

În cazul în care R² în compușii cu formula (I) reprezintă grupa C₁₋₈-alchil, ea mai poate fi, de exemplu, grupă metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil sau terț-butil, preferabil fiind grupa metil.

În cazul în care R² reprezintă grupa C₃₋₈-alchenil, ea poate fi, de exemplu, grupă alil.

În cazul în care grupa OR³ în compușii cu formula (I) reprezintă grupa hidroxil substituită, ea poate reprezenta grupa aciloxi [de exemplu, grupa -OCOR⁴, cu formula -OCO₂R⁴ sau -OCSOR⁴ (în care R⁴ reprezintă grupa alifatică, aralifatică sau aromatică, de exemplu, grupa alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, aralchil sau aril)], grupa formiloxi, grupa -OR⁵ (în care R⁵ are semnificațiile definite anterior pentru R⁴), grupa -OSO₂R⁶ (în care R⁶ reprezintă grupa C₁₋₄-alchil sau grupa C₆₋₁₀-aril), grupa acetaloxi ciclică sau acilică, grupa OCO(CH₂)_nCO₂R⁷ (în care R⁷ reprezintă atom de hidrogen, sau grupa definită anterior pentru R⁴ și n este egal cu zero, 1 sau 2) sau grupa OCONR⁸R⁹ (în care R⁸ și R⁹ fiecare independent reprezintă atom de hidrogen sau grupa C₁₋₄-alchil, de exemplu, grupa metil).

În cazul în care R⁴ sau R⁵ reprezintă grupe alchil, ele pot fi, de exemplu, grupe C₁₋₈-alchil, adică grupa metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, terț-butil sau n-heptil, totodată grupele alchil pot fi, de asemenea, substituite. În cazul în care R⁴ reprezintă o grupă alchil substituită, ea poate fi substituită, de exemplu, cu unul sau mai mulți, de exemplu, doi sau trei atomi de halogen (de exemplu, atomi de clor sau brom) sau grupa carboxi, grupa C₁₋₄-alcoxi (de exemplu, metoxi, etoxi), grupa fenoxi sau grupa sililoxi. În cazul în care R⁵ reprezintă o grupă alchil substituită, ea poate fi substituită cu grupa cicloalchil, de exemplu, grupa ciclopropil.

În cazul în care R⁴ sau R⁵ reprezintă grupe alchenil sau alchinil, ele pot fi, de exemplu, grupa C₂₋₈-alchil, cum este grupa alil sau grupe C₂₋₈-alchinil.

În cazul în care R⁴ sau R⁵ reprezintă grupe cicloalchil, ele pot reprezenta, de exemplu, grupe C₃₋₁₂-cicloalchil, cum sunt grupele C₃₋₇-cicloalchil, de exemplu, grupa ciclopentil.

În cazul în care R⁴ sau R⁵ reprezintă grupe aralchil, ele conțin preferabil de la 1 la 6 atomi de carbon în fragmentul alchil și grupa (grupele) aril poate (pot) fi carbociclice sau heterociclice și conțin, preferabil, 4-15 atomi de carbon, de exemplu, grupa fenil. Exemplele de astfel de grupe includ grupele fen-C₁₋₆-alchil, de exemplu, grupele benzil.

În cazul în care R⁴ sau R⁵ reprezintă grupe aril, ele pot fi carbociclice sau heterociclice și conțin, preferabil, 4-15 atomi de carbon, de exemplu, grupa fenil.

În cazul în care R⁴ conține substituentele sililoxi, grupa silil poate conține 3 grupe, care pot fi identice sau diferite, selectate din grupele alchil, alchenil, alcoxi, cicloalchil, aralchil, aril sau ariloxi. Aceste grupe pot fi identice celor indicate mai sus pentru R⁴ și, în special, includ grupele metil, terț-butil și fenil. Exemplele caracteristice de astfel de grupe sililoxi includ trimetilsililoxi și terț-butildimetilsililoxi.

În cazul în care -OR³ reprezintă grupa -OSO₂R⁶, ea poate, de exemplu, reprezenta grupa metilsulfoniloxi sau grupa p-toluensulfoniloxi.

În cazul în care -OR³ reprezintă o grupă acetaloxi ciclică, ea poate conține, de exemplu, 5-7 cicluri și poate reprezenta, de exemplu, grupa tetrahidropiraniloxi.

În cazul în care -OR³ reprezintă grupa OCO(CH₂)_nCO₂R⁷, ea poate fi, de exemplu, grupa OCOCO₂R^{7a} sau OCOCH₂CH₂CO₂R^{7a}, în care R^{7a} reprezintă atom de hidrogen sau grupa C₁₋₄-alchil (de exemplu, metil sau etil).

Sărurile care se formează cu compușii cu formula (I) conțin o grupă acidă și reprezintă săruri cu baze, de exemplu, săruri de metale alcaline, cum sunt sărurile de sodiu și potasiu.

În compușii cu formula (I) grupa R¹ preferabil reprezintă grupa izopropil.

Grupa $-OR^3$ preferabil reprezintă grupa metoxicarboniloxi sau, în special, grupa acetoxi, metoxi sau hidroxi. În general, mai potriviți sunt compușii cu formula (I) în care $-OR^3$ reprezintă grupa hidroxi.

Compuși importanți, conform prezentei invenții, sunt acei cu formula (I) în care R^1 reprezintă grupa izopropil, R^2 reprezintă grupa metil și $-OR^3$ reprezintă o grupă hidroxi, acetoxi sau metoxicarboniloxi.

După cum s-a indicat anterior, compușii conform prezentei invenții pot fi utilizați în calitate de antibiotice. Compușii, conform invenției, se pot folosi de asemenea în calitate de compuși intermediari în procesul de obținere a altor compuși activi. În cazul în care compușii, conform invenției, se utilizează în calitate de compuși intermediari, grupa $-OR^3$ reprezintă o grupă hidroxi protejată. Este necesar de menționat că o astfel de grupă trebuie să posede un minimum de funcționalitate suplimentară pentru evitarea centrelor suplimentare de reacție și trebuie să permită regenerarea selectivă din ea a grupei hidroxi. Exemplele de grupe hidroxi protejate includ grupe bine cunoscute, descrise, de exemplu în "Protective Groups in Organic Synthesis", autor Theodora W. Greene (Wiley-Interscience, New York, 1981) și "Protective Groups in Organic Chemistry", autor J. F. W. McOmie (Plenum Press, London, 1973). Exemplele de grupe $-OR^3$ cu grupă hidroxi protejată includ fenoxiacetoxi, sililoxiacetoxi (de exemplu, grupa trimetilsililoxiacetoxi și terț-butildimetilsililoxiacetoxi) și sililoxi, de exemplu, grupa trimetilsililoxi și grupa terț-butildimetilsililoxi. Compușii, conform prezentei invenții, ce conțin astfel de grupe, vor fi, de regulă, utilizați în calitate de compuși intermediari. Alte grupe, cum sunt grupele acetoxi, pot servi în calitate de grupe hidroxi protejate, dar pot de asemenea fi prezente în compușii activi finali.

Compușii, conform invenției, posedă activitate antibiotică, de exemplu, activitate antihelmintică (contra viermilor intestinali), de exemplu, contra nematozilor și, în special, activitate antiendoparazită și antiectoparazită.

Ectoparaziții și endoparaziții afectează oamenii și o diversitate mare de animale și, în special, prevalează la animalele agricole, cum sunt porcinele, ovinele, bovinele, caii, caprele, la păsări (găini, curcani, etc.), la iepurii de casă, la păsările decorative și la animalele domestice, cum sunt câinii, pisicile, porcii de Guineea, cobaii și hamsterii. Infecția parazitează organismele vii, provoacă anemie și pierderi în greutate, ceea ce cauzează pierderi economice majore în întreaga lume.

Exemplele de endoparaziți, ce afectează astfel de animale și/sau oameni, includ *Ancylostoma*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Aspicularis*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Gastrophilus*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Hyostrongylus*, *Loa*, *Metastrongylus*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nematospiroides*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Probstmayria*, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Syphacia*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichenella*, *Trichuris*, *Triodontophorus*, *Uncinaria* și *Wuchereria*.

Exemplele de ectoparaziți ce infectează animalele și/sau oamenii, includ ectoparaziții artropozi, cum sunt insectele înțepătoare și mușcătoare, muștele de carne, puricii, păduchii, insectele vampiri, căpușele și alte insecte diptere.

Exemplele de ectoparaziți ce afectează animalele și/sau oamenii, includ *Amblyomma*, *Aniopheles*, *Boophilus*, *Chorioptes*, *Culex pipiens*, *Culliphore*, *Demodex*, *Damalina*, *Dermatobia*, *Haematobia*, *Haematopinus*, *Haematophysalis*, *Hyaloma*, *Hypoderma*, *Ixodes*, *Linognathus*, *Lucilia*, *Melophagus*, *Oestrus*, *Otobius*, *Otodectes*, *Psorergates*, *Psoroptes*, *Rhipicephalus*, *Sarcoptes*, *Solenopotes*, *Stomoxys* și *Tabanus*.

S-a determinat că compușii, conform prezentei invenții, sunt eficienți atât *in vitro*, cât și *in vivo* contra unui spectru larg de endoparaziți și ectoparaziți. Activitatea antibiotică a compușilor, conform invenției, poate fi demonstrată, de exemplu, prin activitatea lor contra nematozilor ce trăiesc liber, de exemplu, contra *Caenorhabditis elegans* și *Nematospiroides dubius*.

Un compus activ important, conform prezentei invenții, este compusul cu formula (I) în care: R^1 reprezintă grupa metil, R^2 reprezintă grupa metil și OR^3 reprezintă metoxi-grupa.

Un alt compus activ important, conform prezentei invenții, este compusul cu formula (I) în care: R^1 reprezintă grupa etil, R^2 reprezintă grupa metil și OR^3 reprezintă grupa hidroxi.

Un alt compus activ deosebit de important, conform prezentei invenții, este compusul cu formula (I) în care: R^1 reprezintă grupa izopropil, R^2 reprezintă grupa metil și OR^3 reprezintă grupa hidroxi.

Compusul cu formula (I) în care R^1 reprezintă grupa izopropil, R^2 reprezintă grupa metil și OR^3 reprezintă grupa hidroxi, este activ contra unui spectru vast de endoparaziți și ectoparaziți. De exemplu, s-a stabilit că compusul menționat anterior este activ *in vivo* contra nematozilor paraziți, cum sunt *Ascaris*, *Cooperia curticei*, *Cooperia oncophora*, *Cyathostomes*, *Dictyocaulus viviparus*, *Dirofilaria immitis*, *Gastrophilus*, *Haemonchus contortus*, *Nematodirus battus*, *Nematodirus helvetianus*, *Nematodirus spathiger*, *Hematospiroides dubius*, *Nippostrongylus braziliensis*, *Oesophagostomum*, *Onchocera gutturosa*, *Ostertagia circumcincta*, *Ostertagia ostertagi*, *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum*, *Probstmayria*, *Strongylus edentatus*, *Strongylus vulgaris*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus vitrinus*, *Triodontophorus* și *Uncinaria stenocephala*, cât și contra larvelor parazitare de omizi, căpușelor, puricilor, păduchilor, cum sunt *Amblyomma hebraeum*, *Anopheles stevensi*, *Boophilus dicolarartus*, *Boophilus microplus*, *Chorioptes ovis*, *Culex pipiens molestus*, *Damalina bovis*, *Dermatobia*, *Haematopinus*, *Hypoderma*, *Linognathus vituli*, *Lucilia sericata*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus appendiculatus* și *Sarcoptes*.

Compușii, conform invenției, de asemenea, pot fi utilizați în calitate de insecticide, acaricide și nematocide pentru exterminarea insectelor în agricultură, silvicultură, pomicultură, precum și în locurile publice și în depozite. Dăunătorii solului și culturilor agricole, inclusiv ai cerealelor (de exemplu, ai grâului, orzului, porumbului și orezului), bumbacului, tutunului, legumelor (de exemplu, soiei), fructelor (de exemplu, merelor, strugurilor și citricelor), precum și ai plantelor cu tuberculi (de exemplu, sfeclei de zahăr și cartofului) pot fi tratați cu succes. Exemplele caracteristice de astfel de dăunători includ diferite specii de căpușe ale fructelor și păduchii verzi, cum sunt *Aphis fabae*, *Aulacorthum circumflexum*, *Myzus persicae*, *Nephotettix cincticeps*, *Nilparvata lugens*, *Panonychus ulmi*, *Phorodon humuli*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Tetranychus urticae* și reprezentanți ai speciei *Trialeurodes*, nematozii, de exemplu, reprezentanții speciei *Aphelencoides*, *Globodera*, *Heterodera*, *Meloidogyne* și *Panagrellus*; lepidoptera, de exemplu, *Heliothis*, *Plutella* și *Spodoptera*; gărgărițele cum sunt *Anthonomus grandis* și *Sitophilus granarius*; gândacii de făină cum sunt *Tribolium castaneum*, muștele cum este *Musca domestica*, furnicile, termitelile, de exemplu, *Pear psylla*, *Thrips tabaci*, gândacii, cum sunt *Blattella germanica* și *Periplaneta americana* și moschitele, de exemplu, *Aedes aegypti*.

În special, s-a determinat că compusul cu formula (I) în care R^1 reprezintă grupa izopropil, R^2 reprezintă grupa metil și OR^3 reprezintă grupa hidroxi, este activ contra *Tetranychus urticae* (de pe frunzișul bobilor franțuzești), *Myzus persicae* (de pe frunzele de varză chinezească), *Heliothis virescens* (de pe frunzele de bumbac), *Nilparvata lugens* (de pe germenii de orez), *Musca domestica* (din cutioarele de plastic cu soluție de zahăr și fire de bumbac), *Blattella germanica* (din cutioarele de plastic cu bucățele de hrană), *Spodoptera exigua* (de pe frunzele de bumbac) și *Meloidogyne incognita*.

Compușii, conform invenției, pot fi de asemenea folosiți în calitate de fungicide, de exemplu, contra sușelor speciei *Candida sp.*, de exemplu, *Candida albicans* și *Candida glabrata* și contra ciupercilor de drojii, cum sunt *Saccharomyces carlsbergensis*.

Conform prezentei invenții, compușii cu formula (I), cum s-a menționat anterior, pot fi utilizați în calitate de antibiotice. În special acești compuși se pot utiliza în tratamentul animalelor și oamenilor afectați cu infecții endoparazitare, ectoparazitare și/sau micotice și se pot utiliza în agricultură, pomicultură și silvicultură ca pesticide pentru combaterea insectelor, acarienilor și nematozilor dăunători. Acești compuși, de asemenea, se pot utiliza în general ca pesticide pentru nimicirea sau controlul paraziților în alte circumstanțe, de exemplu, în depozite, clădiri și în alte locuri publice sau în locurile populate de paraziți. Acești compuși se mai pot aplica nemijlocit pe organismul-gazdă (animal sau uman, plante sau vegetație) sau pe locurile populate de acești paraziți.

Compușii, conform invenției, pot fi formulați pentru administrare prin orice mod potrivit pentru uz veterinar sau în medicina umană și prezenta invenție asigură, de asemenea, compoziții farmaceutice cu conținut de compus, conform prezentei invenții, adaptate pentru utilizare în medicina veterinară și în medicina umană. Așa compoziții pot fi formulate în mod obișnuit cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți. Compozițiile, conform prezentei invenții, includ formulări special preparate pentru administrare parenterală (inclusiv, pentru administrare intramamară), orală, rectală, topică, intraluminală, prin implant, oftalmică, nazală sau pentru uz genito-urinar.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi formulați pentru utilizare în medicina veterinară sau în medicina umană în injecții și se distribuie în doze unice în ampule sau în alte containere, sau în containere cu doze multiple, după necesitate în astfel de compoziții se adaugă conservanți. Compozițiile pentru injecții pot fi în formă de suspensii, soluții sau emulsii într-un purtător apos sau anhidru și mai conțin agenți de formulare, cum sunt agenții de suspensionare, stabilizatorii, emulgatorii, solubilizatorii și/sau dispersanții. În mod alternativ, ingredientul activ poate fi sub formă de praf steril, care se reconstituie cu un purtător potrivit, de exemplu, cu apa sterilă apirogenă, înainte de administrare.

Exemplele de purtători uleioși includ alcoolii polihidrici și esteri ai acestora, cum sunt esterii glicerinei, acizii grași, uleiurile vegetale, de exemplu, uleiul de arahide, uleiul de semințe de bumbac sau uleiul fracționat de cocotier, uleiurile minerale, de exemplu, parafina lichidă, izopril miristat și etiloleat și alți compuși similari. Se mai pot folosi și alți purtători ce conțin așa materiale, cum este formalglicerina, propilenglicolul, glicolii polietilenei, etanolul sau glicofurolul. Agenții tensioactivi potriviți neionici, cationici sau anionici se pot folosi în compoziție singuri sau în combinație.

Compozițiile pentru utilizare în medicina veterinară pot fi, de asemenea, formulate ca preparatele pentru administrare intramamară în baze care asigură eliminarea lentă (destinate acțiunii de lungă durată), precum și rapidă a ingredientului activ. Aceste compoziții pot reprezenta soluții sau suspensii sterile în purtători apoși sau uleioși, opțional, cu conținut de lianți sau agenți de suspensionare, cum sunt parafinele moi și tari, ceara de albine, 12-hidroxi stearina, uleiul de ricin hidrogenizat, stearații de aluminiu sau glicerilmonostearatul. Agenții tensioactivi potriviți neionici, cationici sau anionici se pot folosi în compoziție singuri sau în combinație.

Compușii, conform invenției, de asemenea, se pot folosi în medicina veterinară sau în medicină în formulări potrivite pentru administrare orală, de exemplu, în formă de soluții, siropuri, emulsii sau suspensii, sau praf uscat pentru reconstituție ulterioară cu apă sau cu un alt purtător potrivit pentru aceasta, opțional cu aditia coloranților sau aromatizanților. Se mai pot utiliza compoziții solide, cum sunt tabletele, capsulele, pastilele, bolusurile, prafurile, pastele, granulele sau premixturile. Compozițiile solide și lichide pentru administrare orală pot fi obținute prin metode bine cunoscute specialiștilor în domeniul dat. Aceste compoziții pot de asemenea conține unul sau câțiva purtători sau excipienți farmaceutic acceptabili, care pot fi în stare solidă sau lichidă. Exemplele de purtători farmaceutic acceptabili potriviți pentru utilizare în formele dozate solide includ lianți (de exemplu, amidon de porumb în prealabil gelatinizat, polivinilpirolidonă sau hidroxipropilmetilceluloză), umpluturi (de exemplu, lactoză, celuloză microcristalină sau fosfat de calciu), lubrifianti (de exemplu, stearat de magneziu, talc sau dioxid de siliciu), agenți de dezintegrare (de exemplu, amidon de cartof sau amidon glicolat de sodiu) sau umectanți (de exemplu, sulfat de lauril sodiu). Tabletele pot fi acoperite prin metode bine cunoscute specialiștilor în domeniul dat.

Exemplele de aditivi farmaceutic acceptabili utilizați la prepararea formelor lichide includ agenți de suspensionare (de exemplu, sirop de sorbit, metilceluloză sau grăsimi comestibile hidrogenate), emulgatori (de exemplu, lictină sau gumă arabică), purtători anhidri (de exemplu, ulei de migdale, esteri grași sau alcool etilic) și conservanți (de exemplu, metil- sau propil p-hidroxibenzoați sau acid sorbic), stabilizatori și agenți de solubilizare.

Pastele pentru administrare orală pot fi formulate prin metode bine cunoscute de specialiștii în domeniul dat. Exemplele de aditivi farmaceutic acceptabili utilizați la prepararea pastelor includ agenți de suspensionare sau de gelificare, de exemplu, distearat de aluminiu sau ulei de ricin hidrogenat, dispersanți, de exemplu, polisorbați, purtători anhidri, de exemplu, ulei de arahide, esteri grași, glicoli sau macrogoli; stabilizatori și agenți de solubilizare. Compușii, conform prezentei invenții, de asemenea pot fi administrați în scopuri veterinare prin includerea lor în rațiunea zilnică alimentară atât în hrana solidă, cât și în cea lichidă, de exemplu, ca parte a dozei zilnice de furaj sau cu apa de băut.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi de asemenea administrați oral în scopuri veterinare în formă dozată lichidă, de exemplu, soluție, suspensie sau dispersie a ingredientului activ împreună cu un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil.

Compușii, conform invenției, de asemenea pot fi formulați în supozitoare, de exemplu dozări cu conținut de baze supozitoare potrivite pentru uz veterinar sau în medicina umană sau pesari, de exemplu cu conținut de materiale potrivite.

Compușii, conform prezentei invenții, pentru uz veterinar sau în medicina umană pot fi formulați pentru administrare topică ca unguente, creme, loțiuni, șamponuri, prafuri, soluții, aerosoli sau picături (de exemplu, colir sau picături în nas). Unguentele sau cremele se pot formula, de exemplu, pe bază de apă sau ulei cu aditia aglutinanților și/sau agenților de gelificare potriviți. Unguentele oftalmice se prepară în mod steril, utilizând componente sterilizate. Compozițiile, utilizate pentru badijonarea suprafeței pielii pentru uz veterinar sau în medicina umană, se pot formula cu solvenți organici sau în formă de suspensie apoasă și conțin agenți care intensifică penetrarea în piele, aceste compoziții mai conțin agenți de solubilizare, stabilizatori sau conservanți, care într-un oarecare mod mențin caracteristicile la păstrare și/sau simplifică însăși aplicarea.

Loțiunile se pot formula pe bază de apă sau ulei și, în general, mai conțin unul sau mai mulți emulgatori, stabilizatori, dispersanți, agenți de suspensionare, aglutinanți sau coloranți.

Prafurile se pot formula cu o oarecare bază potrivită pentru aceasta. Picăturile se pot formula cu o bază apoasă sau anhidră și, de asemenea, conțin unul sau câțiva dispersanți, stabilizatori, agenți de solubilizare sau de suspensionare. Ele pot de asemenea conține un conservant.

Pentru administrare în inhalații compușii, conform prezentei invenții, pentru uz veterinar sau în medicina umană se livrează în aerosoli în dispozitive pentru inhalare sau pentru insuflare.

Doza zilnică potrivită de compuși, conform invenției, pentru uz veterinar, cât și în medicina umană, constituie de la 1 la 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de masă corporală, mai potrivită fiind de la 5 la 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de masă corporală, și această doză se împarte în doze unice, administrate, de exemplu, în 1-4 prize pe zi. Trebuie de subliniat că doza de compus va depinde de vârsta și starea bolnavului, organismului care este tratat, de modul și forma de administrare a preparatului. Dozele individuale pentru un anumit organism pot fi determinate în baza unor principii obișnuite, de exemplu, prin compararea activității compusului dat și a antibioticului cunoscut.

Compușii, conform prezentei invenții, se pot formula prin modalități potrivite pentru utilizare în agricultură sau în pomicultură și prezenta invenție asigură compoziții ce conțin compușii în cauză adaptați pentru prelucrarea livezilor, plantațiilor. Astfel de formulări includ forme uscate sau lichide, de exemplu, dusturi, baze cu conținut de dusturi sau concentrate; prafuri, inclusiv prafuri solubile sau umectabile; granule, inclusiv microgranule și granule dispersabile; pilule, compoziții fluide; emulsii, de exemplu, emulsii diluate sau concentrate emulsionate; soluții pentru stropire, de exemplu, soluții pentru tratarea rădăcinilor și semințelor; concentrate uleioase, forme injectabile, de exemplu, pentru injectarea în tulpini; pulverulente pentru prelucrare prin afumare și în ceață.

În general, așa formulări vor include compusul asociat cu un purtător sau diluant potrivit. Astfel de purtători pot fi lichizi sau solizi și contribuie fie la dispersarea compusului pe locurile afectate, fie la prepararea de către utilizator a compozițiilor ulterior dispersabile. Aceste formulări sunt bine cunoscute specialiștilor în domeniul dat și se pot obține prin metode obișnuite, de exemplu, prin amestecarea și/sau triturarea ingredientului sau ingredientelor active cu un purtător sau diluant, de exemplu, cu un purtător solid, cu un solvent sau cu un agent tensioactiv.

Purtătorii solizi potriviți pentru utilizare în formulări, de exemplu, în dusturi, granule sau prafuri, se selectează, de exemplu, din agenții de umplură minerali naturali selectați, cum este diatomitul, talcul, caolinitul, montmorilonitul, profilitul sau atapulgitul. Este dezirabilă includerea în compoziție a acidului silicic înalt dispersat sau polimerilor absorbantși înalt dispersați. Purtătorii granulați adsorbantși, care pot fi utilizați, pot fi materiale poroase (cum este piatra Ponce, cărămida mărunțită, sepiolitul sau bentonitul) sau materiale neporoase (cum este calcitul sau nisipul). Materialele pregranulate potrivite care pot fi folosite pot fi de origine organică sau neorganică și includ dolomitul și reziduuri mărunțite de plante.

Exemplele de solvenți potriviți pentru utilizare în calitate de purtători sau diluanți includ hidrocarburi aromatice, hidrocarburi alifătice, alcooli și glicoli sau eterii acestora, esteri, cetone, amide ale acizilor, solvenți polari puternici, opțional, uleiuri vegetale epoxidate și apă.

În compozițiile menționate, agenții tensioactivi potriviți neionici, cationici sau anionici, de exemplu, fenolii și alcoolii alchilici etoxilați, sărurile de metale alcaline sau alcalino-pământoase ale acizilor alchilbensensulfonici, acizilor lignosulfonici sau acizilor sulfosuccinici sau sulfonații fenolilor polimerici cu proprietăți bune de emulgare, dispersare și/sau umectare pot fi, de asemenea, folosiți fie în stare pură, fie în combinație.

Stabilizatorii, agenții antiaderenți, antispumanții, agenții de reglare a viscozității, agenții de umplură și adezivii, fotostabilizatorii, precum și îngrășămintele, stimulatorii alimentari și alte substanțe active, pot fi, în caz de necesitate, incluși în compoziții. Compușii, conform prezentei invenții, de asemenea pot fi formulați în amestec cu alte insecticide, acaricide și nematocide.

În formulări concentrația de ingredient activ, în general, constituie de la 0.01% la 99% din masă și mai potrivită fiind între 0.01% și 40% din masă.

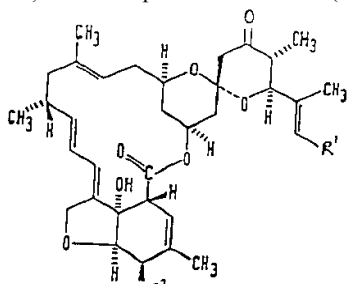
Produsele se comercializează sub formă de compoziții concentrate, care urmează a fi diluate până la o concentrație potrivită, de exemplu, până la 0.001 - 0.0001 % din masă.

Cantitatea de compus aplicat depinde de o serie de factori, care includ specia dăunătorului și gradul de infestare. Însă, în general, este potrivit un consum în limita de la 10 g/ha la 10 kg/ha, preferabilă fiind cantitatea de la 10 g/ha la 1 kg/ha pentru nimicirea căpușelor și insectelor, și de la 50 g/ha la 10 kg/ha - pentru controlul nematozilor.

Compușii, conform prezentei invenții, se administrează sau se utilizează în combinație cu alte ingrediente active. În special, compușii în cauză se administrează sau se utilizează în combinație cu alți agenți antihelmintici cunoscuți. Prin asocierea compuşilor, conform invenției, cu alte preparate antihelmintice se extinde spectrul infecțiilor parazitare, care pot fi tratate cu succes. Astfel, poate fi realizată posibilitatea combaterii cu succes a infecțiilor parazitare, contra cărora unele componente individuale sunt ineficiente sau sunt parțial eficiente.

Compușii, conform prezentei invenții, se obțin prin procedeele descrise în continuare. În conformitate cu unele din aceste procedee, înainte de a efectua reacția descrisă este necesară protecția grupei hidroxil în poziția 5 în substanța inițială. În aceste cazuri ulterior va fi necesară deprotecția acestei grupe hidroxil pentru o evoluție normală a reacției și obținerea compusului dezirabil, care reprezintă obiectul prezentei invenții. Metodele de protecție și deprotecție utilizate sunt cunoscute și sunt descrise în cartea autorilor Green și McOmie, menționată mai sus.

Conform unuia din aspecte prezenta invenție asigură un procedeu (A) de obținere a compuşilor cu formula (I), care include interacțiunea compusului cu formula (II):



(II)

(în care R^1 și OR^3 au semnificațiile definite anterior) cu compusul cu formula H_2NOR^2 sau cu o sare a acestuia (în care R^2 are semnificațiile definite mai sus) și, în caz de necesitate, cu deprotecția ulterioară a compusului cu formula (I), în care OR^3 reprezintă grupa hidroxil protejată și opțional cu formarea ulterioară a sării.

Reacția de oximare se efectuează într-un mediu de reacție apos sau anhidru, de regulă, la temperaturi de la -20 la +100° C, de exemplu, de la -10 la +50° C. Este potrivită folosirea compusului cu formula H_2NOR^2 sub formă de sare, de exemplu, sare acidă de adiție, cum este hidroxilclorura. În cazul în care se utilizează o astfel de sare, reacția se poate efectua în prezența unui agent de cuplare a acidului.

Solvenții care se utilizează includ apă și solvenți ce se amestecă cu apă, cum sunt alcoolii (de exemplu, metanol și etanol), amidele (de exemplu, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă sau hexametilfosfamidă), eterii (de exemplu, eteri ciclici, cum este tetrahidrofuran sau dioxan și eteri aciclici, de exemplu, dimetoxietan sau eter dietilic), nitrilii (de exemplu, acetonitril), sulfonii (de exemplu, sulfolan), hidrocarburi, cum sunt hidrocarburi halogenate (de exemplu, clorura de metilen) și esterii, cum este acetatul de etil, precum și amestecurile cu conținut de doi și mai mulți solvenți de acest tip.

În cazurile în care reacția se efectuează într-un mediu apos, pH-ul se ajustează până la valori de 2-9 cu un acid, cu o bază sau o soluție-tampon.

Acizii potriviți includ acizi minerali, cum este acidul clorhidric sau acidul sulfuric și acidul carboxilic, de exemplu, acidul acetic. Exemplele de baze potrivite includ carbonați și bicarbonați de metale alcaline, de exemplu, bicarbonat de sodiu; hidroxizi, de exemplu, hidroxid de sodiu și carboxilați ai metalelor alcaline, de exemplu, acetat de sodiu. Soluția-tampon potrivită reprezintă soluția din acetat de sodiu și acid acetic.

Compușii cu formula (II) sunt compuși cunoscuți și se examinează în descrierea brevetului GB Nr. 2176182, sau pot fi obținuți din compuși cunoscuți examinați în această descriere cu folosirea procedeelelor standard.

Conform altui aspect, prezenta invenție asigură un procedeu (B) de obținere a compușilor cu formula (I) în care R^2 reprezintă grupa C_{1-8} -alchil sau grupa C_{3-8} -alchenil și OR^3 reprezintă grupa hidroxil substituită, care include interacțiunea compusului cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa hidroxil cu un compus funcția căruia este de a transforma grupa hidroxil în grupa hidroxil substituită, cu formarea ulterioară, în caz de necesitate, a sării.

Acilarea, formilarea, sulfonarea, eterificarea, sililarea sau reacția de formare a acetatului se efectuează prin metode potrivite, descrise în continuare.

Așa de exemplu, acilarea se efectuează cu un agent de acilare, de exemplu, cu acidul cu formula R^4COOH sau cu un derivat, capabil de a produce o așa reacție, al acestui acid, de exemplu, cu halogenura acidului (de exemplu, acid clorhidric), cu o anhidridă sau ester activat, sau cu derivatul acidului carboxilic, capabil de a produce o așa reacție, cu formula R^4COOH sau al acidului tiocarboxilic cu formula R^4OCSOH .

Este dezirabilă efectuarea reacțiilor de acilare în care s-au utilizat halogenuri și anhidride ale acizilor în prezența unui agent de cuplare a acidului, cum este amina terțiară (de exemplu, trietilamina, dimetilamină sau piridina), bazelor neorganice (de exemplu, carbonat de calciu sau bicarbonat de sodiu) și oxizilor, cum sunt oxizii 1, 2 – alchilenei inferioare (de exemplu, oxid de etilenă sau oxid de propilenă), care fixează halogenura de hidrogen eliminată în reacția de acilare.

Este dezirabilă efectuarea reacțiilor de acilare în care s-au utilizat acizi în prezența unui agent de condensare, de exemplu, a carbodiimidei, cum este N,N'-diclohexil-carbodiimida sau N-etil- N'γ -dimetilaminopropil-carbodiimida; a unui compus carbonilic, cum este carbonildiimidazolul sau a sării de izoxazol, de exemplu, a perchloratului de N-etil-5-fenilizoxazol.

Esterul activat potrivit se formează *in situ* utilizând, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazolul în prezența unui agent de condensare, cum s-a menționat mai sus. În mod alternativ, esterul activat se poate obține în prealabil.

Reacția de acilare se mai poate efectua într-un mediu de reacție apos sau anhidru, de regulă la temperaturi de la -20 la +100° C, de exemplu, de la -10 la +50° C.

Reacția de formilare se efectuează utilizând un derivat activat al acidului formic, de exemplu, N-formil-imidazolul sau anhidrida acidului formicoacetic, în condiții standard de reacție.

Reacția de sulfonare se realizează cu un derivat, capabil de a produce o așa reacție, al acidului sulfonic cu formula R^6SO_3H , de exemplu, cu halogenura de sulfonil, cum este clorura de R^6SO_2Cl sau anhidrida sulfonică. Reacția de sulfonare preferabil se efectuează în prezența unui agent potrivit de fixare a acidului, cum s-a menționat mai sus.

Eterificarea se realizează cu folosirea compusului cu formula R^5Y (în care R^5 are semnificațiile definite anterior, iar Y reprezintă grupa care pleacă, cum este atomul de clor, brom sau iod sau grupa hidrocarbilsulfoniloxi, de exemplu, mesiloxi sau tosiloxi sau grupa haloalcanoiloxi, de exemplu, dicloracetoxi). Această reacție decurge cu formarea alcoxidului de magneziu utilizând reactivul Grignard, cum este halogenura de metilmagneziu, de exemplu, iodura de metilmagneziu sau utilizând halogenura de trialchilsililmagemneziu, de exemplu, clorura de trimetilsililmagemneziu cu tratarea ulterioară cu compusul cu formula R^5Y .

În mod alternativ, reacția poate fi efectuată în prezența unei sări de argint, cum este oxidul de argint, perchloratul de argint, carbonatul de argint, salicilatul de argint sau al amestecurilor lor, și acest sistem poate fi potrivit în cazul în care eterificarea are loc în prezența halogenurii de alchil (de exemplu, a iodurii de metil).

Esterificarea se realizează eficient într-un solvent, cum este eterul, de exemplu, eterul dietilic.

Formarea acetatului se produce în reacția cu un eter vinilic ciclic sau aciclic. Această metodă este în special potrivită pentru obținerea eterilor tetrahidropiranilici cu utilizarea dihidropiranului sau eterilor 1-alcioxialchilici, cum este eterul 1-etoxialchilic; a eterului alchilvinilic.

Este dezirabilă efectuarea acestei reacții în prezența unui catalizator acid puternic, de exemplu, a unui acid mineral, cum este acidul sulfuric, sau în prezența unui acid sulfonic organic, de exemplu, a acidului p-toluenolsulfonic într-un solvent nehidroxil, practic anhidru.

Exemplele de solvenți care se pot utiliza în reacțiile examinate anterior includ cetone (de exemplu, acetonă), amide (de exemplu, N,N-dimetilformamidă, N,N-dimetilacetamidă sau hexametilfosfamidă), eteri (de exemplu, eteri ciclici, cum este dimetoxietanul sau eterul dietilic), nitrili (de exemplu, acetonitril), hidrocarburi, cum sunt hidrocarburi halogenate (de exemplu, clorura de metilen) și esterii, de exemplu, acetat de etil, precum și amestecuri de 2 sau mai mulți solvenți de acest tip.

Sililarea se realizează prin reacția cu o halogenură de silil (de exemplu, cu clorură), preferabil în prezența unei baze, de exemplu, a trietilaminei, imidazolului sau piridinei, cu utilizarea unui solvent, de exemplu, a dimetilformamidei.

Reacția de carbamoilare, ce permite de a obține compusul cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa $OCOR^8R^9$ se realizează prin reacția cu un agent de acilare (adică de carbamoilare) potrivit. Exemplele de agenți de carbamoilare potriviți care se pot utiliza pentru obținerea compușilor în care unul din R^8 și R^9 reprezintă atom de hidrogen, iar celălalt reprezintă grupa C_{1-4} -alchil, includ izocianatii cu formula $R^{10}NCO$ (în care R^{10} reprezintă grupa C_{1-4} -alchil). Este dezirabilă efectuarea reacției de carbamoilare în

prezența unui solvent sau a unui amestec de solvenți, selectați din grupa ce include hidrocarburi (de exemplu, hidrocarburi aromatice, cum este benzenul sau toluenul), hidrocarburi halogenate (de exemplu, diclormetan), amide (de exemplu, formamidă sau dimetilformamidă), esteri (de exemplu, acetat de etil), eteri (de exemplu, eteri ciclici, cum este tetrahidrofuranul sau dioxanul), cetone (de exemplu, acetonă), sulfoxizi (de exemplu, dimetilsulfoxid) sau în amestecuri de acești solvenți. Această reacție decurge la temperaturi de la -80°C până la temperatura de fierbere a amestecului de reacție, de exemplu, până la 100°C și preferabil de la -20 la $+30^{\circ}\text{C}$.

Reacția de carbamoilare poate fi facilitată prin prezența unei baze, de exemplu, a unei baze organice terțiare, cum este tri-(alchil inferior) amina, de exemplu, trietilamina.

Un alt agent de carbamoilare potrivit este acidul cianic, generat *in situ*, de exemplu din cianatul unui metal alcalin, de exemplu, din cianatul de sodiu, și această reacție este facilitată de prezența unui acid, de exemplu, a unui acid organic puternic, cum este acidul trifluoroacetic. Acidul cianic corespunde eficient compușilor de izocianat, indicați mai sus, în care R^{10} reprezintă hidrogen și astfel contribuie la transformarea directă a compușilor cu formula (II) în analogii carbamoiloxi ai lor (de exemplu, compuși cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa OCONH_2).

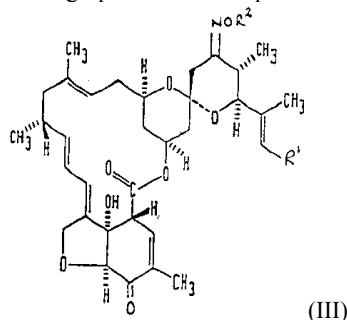
În mod alternativ, reacția de carbamoilare poate fi realizată prin reacția cu fosgen sau carbonildiimidazol și interacțiunea ulterioară cu amoniac sau cu o amină substituită potrivit, opțional, într-un mediu de reacție apos sau anhidru.

Formarea compușilor cu formula (I), în care OR^3 reprezintă grupa $\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^7$ poate fi asigurată prin reacția de acilare a 5-hidroxicompusului respectiv cu un acid cu formula $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^7$ sau cu derivatul lui capabil de a produce reacția, conform procedurii de acilare, examinat anterior.

Conform unui alt aspect, prezenta invenție asigură un procedeu (C) de obținere a compușilor cu formula (I) în care R^2 reprezintă grupa C_{1-8} -alchil sau grupa C_{3-8} -alchenil, care include interacțiunea compusului cu formula (I) în care R^2 reprezintă atom de hidrogen și OR^3 reprezintă grupa hidroxil substituită, cu un agent de eterificare R^2Y (în care R^2 reprezintă C_{1-8} -alchil sau grupa C_{3-8} -alchenil și Y are semnificațiile definite anterior) și, în caz de necesitate, cu deprotecția ulterioară a compusului cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa hidroxil protejată și în continuare, opțional, cu formarea unei sări.

Reacția de eterificare decurge, de exemplu, cu formarea alcoxidului de magneziu, utilizând reactivul Grignard, cum este halogenura de metilmagneziu, de exemplu, iodura de metilmagneziu, și tratarea ulterioară cu compusul R^2Y . În mod alternativ, această reacție se efectuează în prezența unei sări de argint, de exemplu, a oxidului de argint, perchloratului de argint, carbonatului de argint sau salicilatului de argint sau a amestecurilor lor sau în prezența unei baze, de exemplu, a carbonatului de potasiu sau hidrurii de sodiu. Eterificarea se realizează în prezența unui solvent organic, de exemplu, a eterului, cum este eterul dietilic, tetrahidrofuranul sau dioxanul, sau a unei amide, de exemplu, dimetilformamidei sau triamidei hexametilfosforice, sau a amestecului de acești solvenți la temperatura mediului ambiant. În astfel de condiții, prin reacția de eterificare practic nu se modifică configurația grupei oximino.

Conform unui alt aspect, prezenta invenție asigură un procedeu (D) de obținere a compușilor cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa hidroxil care prevede reducerea compusului cu formula (III):

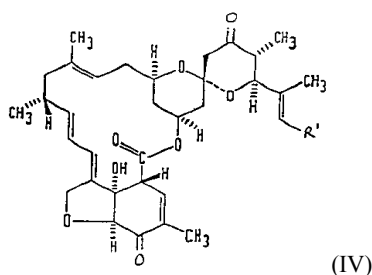


și opțional formarea ulterioară a sării.

Reducerea se efectuează cu un agent de reducere, care efectuează reducerea stereoselectivă a 5-cetogrupei. Grupa agenților de reducere potriviți include borohidruiri, cum sunt borohidruirile de metale alcaline (de exemplu, borohidruira de sodiu) și hidrurile de litiu alcoxialuminii, de exemplu, hidrura de litiu tributoxialuminii.

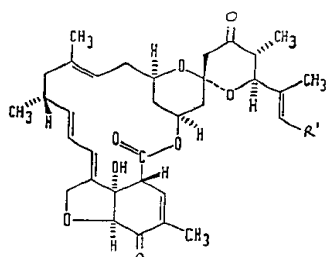
Reacția în care se utilizează ca agent de reducere borohidruira are loc în prezența unui solvent, cum este alcanolul, de exemplu, alcoolul izopropilic sau alcoolul izobutilic, de regulă la temperatura de la -30 la $+80^{\circ}\text{C}$, de exemplu, la 0°C . Reacția în care se folosește hidrura de litiu alcoxialuminii are loc în prezența unui solvent, cum este eterul, de exemplu tetrahidrofuran sau dioxan, și se realizează la temperaturi de la -78°C la 0°C .

Compușii intermediari cu formula (II) se obțin din 5, 23-dicetona cu formula (IV):



prin tratarea cu o cantitate echivalentă de compus H_2NOR^2 (în care R^2 are semnificațiile definite anterior) cu utilizarea condițiilor reacției de oximare, menționate anterior pentru obținerea compușilor cu formula (I).

Compușii cu formula (IV) se pot obține prin oxidarea compusului cu formula (V):



(V)

Această reacție se efectuează cu un agent de oxidare destinat transformării grupei hidroxil secundare într-o grupă oxo, cu obținerea compusului cu formula (VI).

Exemplele de agenți de oxidare potriviți includ chinone în prezența apei, de exemplu, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinonă sau 2,3,5,6-tetraclor-1,4-benzochinonă, agenți de oxidare cu conținut de crom (VI), cum este dicromatul de sodiu sau de piridină sau trioxidul de crom în piridină, preferabil în prezența unui catalizator de transfer al fazelor; agenți de oxidare cu conținut de magneziu (IV), de exemplu, dioxid de magneziu în diclormetan; N-halosuccinimidă, de exemplu, N-clorsuccinimidă sau N-bromsuccinimidă; dialchilsulfoxid, de exemplu, dimetilsulfoxid, în prezența unui agent de activare, cum este N,N'-diclohexilcarbodiimidă sau acilhalogenura, de exemplu, clorura de oxalil, sau complexul cu conținut de piridină și trioxid de sulf.

Reacția se efectuează într-un solvent potrivit, care se selectează din cetonă, de exemplu, acetonă; eter, de exemplu, eter dietilic, dioxan sau tetrahidrofuran; hidrocarbură, de exemplu, hexan; hidrocarbură halogenată, de exemplu, cloroform sau clorură de metilen; sau ester, de exemplu, acetat de etil sau amidă substituită, de exemplu dimetilformamidă. Se pot folosi de asemenea combinațiile unor astfel de solvenți fie în stare pură, fie cu apă. Selectarea solventului va depinde de tipul agentului de oxidare folosit în reacția de conversie.

Această reacție se realizează la temperaturi de la -80°C la $+50^{\circ}\text{C}$.

Compușii cu formula (V) se obțin, de exemplu, la cultivarea *Streptomyces thermoarchaensis* NCIB 12015 (depozitat la 10 septembrie 1984 în colecția permanentă de culturi din Collections of Industrial and Marine Bacteria, Torrey Research Station, Aberdeen, Marea Britanie) sau a mutantului acestuia cu izolarea compusului din bulionul fermentativ astfel obținut. *Streptomyces thermoarchaensis* se cultivă pe medii potrivite, adică în prezența surselor de carbon, azot și săruri minerale, care pot fi asimilate. Sursele asimilabile de carbon, azot și substanțe minerale sunt asigurate din substanțe nutritive, fie simple, fie complexe, examinate de exemplu în descrierea brevetului GB Nr. 2166436. Mediul nutritiv potrivit, care conține substanțele menționate, se descrie în preparația 1, expusă în continuare.

Microorganismul *Streptomyces* se cultivă, în general, la temperaturi de la 20 la 50°C și preferabil de la 25 la 40°C și este dezirabilă aerarea și agitarea, de exemplu, prin scuturare sau amestecare. Mediul poate fi inițial inoculat cu o cantitate nu prea mare de suspensie de spori ai microorganismului, dar pentru evitarea inhibării creșterii inoculatul vegetativ al microorganismului se prepară prin inocularea unei cantități nu prea mari a mediului de cultură cu spori ai microorganismului, și inoculatul vegetativ astfel obținut se transferă în mediul de fermentare sau, ceea ce e mai preferabil, în una sau în câteva etape de însămânțare, în care dezvoltarea ulterioară are loc până la transferul în mediul de fermentare principal. Fermentarea, în general, se produce la valori ale pH-ului de la 5.5 la 8.5.

Fermentarea decurge timp de 2-10 zile, de exemplu, 5 zile.

Compușii cu formula (V) se separă din bulionul fermentativ obținut astfel prin metode de izolare și separare potrivite. Se pot utiliza cele mai variate metode de fracționare, de exemplu, absorbția-eluarea, precipitarea, cristalizarea fracționară și extragerea cu solvent, care se pot combina în diverse modalități. Extragerea cu solvent și cromatografierea, după cum s-a stabilit, sunt cele mai potrivite pentru izolarea și separarea compușilor. Procedul potrivit pentru obținerea compușilor cu formula (V), în care se utilizează aceste modalități este prezentat în preparația 1, descrisă în continuare.

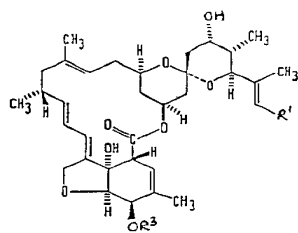
Conform unui aspect, prezenta invenție mai asigură un procedeu (E) pentru obținerea compușilor cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa hidroxil, care include deprotecția compusului respectiv cu formula (I) în care OR^3 reprezintă grupa hidroxil protejată, cum este descris mai sus.

De exemplu, grupa acil, de exemplu, grupa acetyl poate fi înlăturată prin hidroliză alcalină, de exemplu, utilizând hidroxid de sodiu sau de potasiu în soluție apoasă de alcool, sau prin hidroliză acidă, de exemplu, utilizând acid sulfuric concentrat în metanol. Grupele acetal, cum este tetrahidropiraniol, se înlătură, de exemplu, utilizând hidroliza acidă (de exemplu, utilizând un așa acid cum este acidul acetic sau trifluoracetic sau un acid mineral diluat). Grupele silil se înlătură utilizând ioni de fluoruri (de exemplu, fluorură de tetraalchilamoniu, cum este fluorura de tetra-n-butilamoniu), fluorura de hidrogen în acetonitril apos sau un acid, cum este acidul p-aratoluensulfonic (de exemplu, în metanol). Grupele arilmetil se înlătură prin tratare cu acidul Lewis (de exemplu, trifluorura de bor/eterat în prezența tiolului (de exemplu, etantiolului) într-un solvent potrivit, de exemplu, diclormetan, la temperatura camerei.

Sărurile acizilor cu formula (I) se obțin prin procedee obișnuite, de exemplu, prin tratarea acidului cu o bază sau prin transformarea unei sări în alta prin schimb de ioni.

Prezenta invenție este ilustrată, dar nu este limitată, prin preparațiile și exemplele prezentate în continuare, în care temperaturile se indică în $^{\circ}\text{C}$, "L" are semnificația de litru și EtOH reprezintă etanol.

În preparațiile și exemplele prezentate în continuare compușii sunt indicați ca derivați ai factorilor cunoscuți, factorilor A, B, C și D. Factorul A reprezintă compusul cu formula (VI) în care R^1 reprezintă izopropil, iar R^3 reprezintă hidrogen; factorul B reprezintă compusul cu formula (VI), în care R^1 reprezintă metil și R^3 reprezintă metil; factorul C reprezintă compusul cu formula (VI), în care R^1 reprezintă metil și R^3 reprezintă hidrogen; și factorul D reprezintă compusul cu formula (VI), în care R^1 reprezintă etil și R^3 reprezintă hidrogen.



(VI)

Preparația 1-5-ceto factorului A

Sporii de *Streptomyces thermoarchaensis* NCIB 12015 se inoculează pe geloză înclinată, preparată din componentele următoare:

	gL ⁻¹
Extract de drojdii (Oxoid L21)	0,5
Extract de malț (Oxoid L39)	30
Peptonă micotică (Oxoid L40)	5
Geloza Nr. 3 (Oxoid L13)	15
Apă distilată	până la 1 L
pH ≈ 5,4	

și se incubează la 28°C pentru 10 zile.

Cultura matură de pe geloza înclinată se acoperă apoi cu 6 ml de soluție 10% de glicerină și se raclează cu un dispozitiv steril până la disjunția sporilor și miceliului. O alicotă de 0,4 ml de suspensie de spori obținută se transferă în eprubete de polipropilenă sterile, care apoi se sudează și se depozitează în vapori de azot lichid până la momentul când va fi necesară utilizarea lor.

În două baloane Erlenmeyer cu capacitatea de 250 ml se introduc 50 ml de mediu nutritiv cu compoziția următoare:

	gL ⁻¹
D-glucoză	15,0
Glicerină	15
Peptonă de soia	15
NaCl	3,0
CaCO ₃	1,0
Apă distilată	până la 1 L

Valoarea pH-ului neajustat al mediului constituie 6,7, care apoi se ajustează până la 7,0 cu o soluție apoasă de hidroxid de sodiu înainte de autoclavare. Valoarea pH-ului mediului după autoclavare constituie 7,3 și se inoculează câte 0,2 ml de suspensie de spori, luată din eprubete.

În continuare baloanele se incubează la temperatura de 28°C pentru 3 zile într-un agitator care se rotește cu 250 rot./min (diametrul rotației orbitale - 50 mm).

Conținutul ambelor baloane se folosește pentru inocularea într-o cuvă de fermentare cu capacitatea de 70 L care conține 40 L de același mediu suplimentat cu polipropilenă 2000 (0,06 % de volum). Polipropilena 2000 se adaugă în calitate de agent antispumant necesar pentru evoluția procesului de fermentare. Procesul de fermentare are loc la temperatura de 28°C cu agitare și aerare suficientă pentru asigurarea nivelului de oxigen dizolvat mai înalt de 30 % saturație. După 24 ore de fermentare, 9 L de porție de bulion se introduc în cuva de fermentare cu capacitatea de 700 L, care conține 450 L mediu cu compoziția următoare:

	gL ⁻¹
D-glucoză	2,8
Dextrină de malț (MD3OE)	27,8
Arcasoy-50	13,9
Melasă	1,7
K ₂ HPO ₄	0,14
CaCO ₃	1,39
Silicon-525 (Dov Corning)	0,06 % (de volum)

Înainte de sterilizare valoarea indicelui pH se ajustează până la 6,5.

Procesul de fermentare are loc la temperatura de 28°C cu agitare și aerare. Polipropilena 2000 se adaugă în calitate de agent antispumant necesar, pH-ul se ajustează până la 7,2 prin adăugarea acidului sulfuric până la colectare. Fermentarea se finalizează peste 5 zile.

Bulionul (450 L) se limpezește cu centrifuga de tip "Vestfalia KA25" și supernatantul rezidual se substituie cu apă (20 L). Celulele recuperate (25,5 kg) se agită o oră cu agitatorul de tip "Siliverson, model BX" într-o cantitate suficientă de metanol până la un volum total de 75 L.

Suspensia se filtrează și rezidul solid se extrage repetat cu metanol (35 L) și se filtrează. Filtratele combinate (87 L) se diluează cu apă (40 L) și se extrag cu eter de petrol (30 L) cu temperatura de 60-80°C. Peste 30 min fazele se separă în centrifuga de tip "Vestfalia MEM 1256" și fracția metanolică inferioară se extrage repetat cu 30 L de eter de petrol cu temperatura de 60-80°C, după adăugarea a 40 L de apă. După separare fracția inferioară se extrage repetat cu eter de petrol (30 L) cu temperatura de 60-80°C după adăugarea apei (40 L). După separare faza inferioară se extrage cu eter de petrol (30 L) cu temperatura de 60-80°C. Fazele combinate de eter de petrol (85 L) se concentrează prin trecere triplă prin vaporizatorul de tip pelicular (firma "Pfaudler 8,8 - 12 v- 27", presiunea vaporilor - 0,1 bari, temperatura vaporilor - 20°C, temperatura aburului - 127°C). Concentratul (9 L) se usucă cu sulfat de sodiu (2 kg) și în continuare se concentrează sub o presiune redusă la 40°C într-un vaporizator pelicular rotativ.

Rezidul uleios (130 g) se dizolvă în cloroform cu obținerea unui produs (190ml), care apoi se aplică pe coloana de tip "Merck 7734" silica 60 (200x4cm) plasată în cloroform. Coloana se spală cu cloroform (500 ml) și se eluează cu cloroform : acetat de etil (3 : 1) și fracțiile (circa 40 ml fiecare) se colectează după cele 1400 ml precedente.

Fracțiile 32-46 se combină și se evaporă cu obținerea unui ulei (21,2 g). Fracțiile 47-93 se combină și se evaporă cu obținerea unui ulei (20,1 g), care se dizolvă în cloroform : acetat de etil (3:1) până la un volum de 50 ml și se aplică pe coloana de tip "Merck 7734" silica 60 (200x4cm) plasată în cloroform : acetat de etil (3:1) și fracțiile (circa 40 ml fiecare) se colectează după cele 1400 ml precedente. Fracțiile 22-36 se combină și se evaporă, se obține un ulei (3,1 g), care se adaugă la uleiul obținut din fracțiile 32-46 din prima coloană. Uleiurile combinate se dizolvă în metanol fierbând (4 ml), apoi se adaugă la propan-2-ol fierbinte (20 ml) și se cristalizează.

Soluția-mamă după cristalizare se evaporă, se obține un ulei, care se dizolvă în volum egal de clorură de metilen și amestecul obținut se aplică pe coloana (30x2,2 cm) de tip "Merck Kieselgel 60" (70-230 orificii ASTM, art. nr. 7734), plasată în clorura de metilen. Stratul se spală cu clorură de metilen (2 volume de strat) și se eluează cu cloroform : acetat de etil (3:1) (2 volume de strat). După evaporarea eluantului se obține un ulei care se dizolvă în metanol și se expune cromatografierii preparative a lichidelor înalt rezolitivă (CLÎR), instalația "Sferisorb S5 ODS-2" (250x20 mm, Phaxe Sep. Ltd.).

Porții de mostre (0,5 ml) se pompează pe coloană timp de 1 min și coloana se eluează cu acetonitril : apă (7:3) în condițiile următoare:

Timpul (min)	Fluxul (ml/min)
0,00	0,00 timpul injectării
1,00	0,00
1,10	30,00
39,90	30,00
40,00	35,00
75,00	35,00

Eluantul de pe coloană în CLÎR se monitorizează prin spectroscopia ultravioletă la 238 nm.

Evaporarea fracțiilor combinate cu vârful de eluție după 33,4 min dă compusul din titlu (34 mg) sub formă de substanță solidă. E.I. spectroscopia maselor a detectat un ion molecular la 610 și fragmente caracteristice la 592, 574, 556, 422, 259 și 241.

Exemplul 1

23[E]-METOXIIMINO FACTORUL A.

(a) 5,23-DICETO FACTORUL A.

Soluția răcită cu gheață, preparată din acid sulfuric concentrat (1,2 ml) și dicromat de sodiu (120 mg) în apă (2 ml) se adaugă timp de 15 min la soluția răcită cu gheață din 5-ceto Factorul A (200 mg) și sulfatul acid de tetrabutilamoniu (15 mg) în acetat de etil (4 ml) cu agitare viguroasă. Peste o oră amestecul se diluează cu acetat de etil și faza organică se spală cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Faza organică uscată se evaporă și rășina obținută se purifică prin cromatografiere pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (100 ml). Eluarea cu 10 % acetat de etil în diclormetan dă compusul din titlu sub formă de spumă galben-deschisă (86 mg). δ (CDCl₃) include 6,57 (multiplet, 1H), 2,50 (singlet, 2H) și 1,89 (multiplet, 3H).

(b) 5-CETO, 23[E]- METOXIIMINO FACTORUL A

5,23-Diceto Factorul A (475 mg), hidroclorura de metoxilamină (69 mg) și acetatul de sodiu anhidru (175 mg) se dizolvă în metanol. După 1,5 ore de expunere la temperatura camerei, soluția se lasă la -18°C pentru 16 ore, se diluează cu acetat de etil și se spală succesiv cu 1N acid clorhidric, apă și saramură. Faza organică uscată se evaporă și spuma de culoare galbenă se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (120 ml). Eluarea coloanei cu hexan : acetat de etil (4:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă galbenă (255 mg): $(\alpha)_D^{21} +80^\circ\text{C}$ (c 1,20, CHCl₃), λ_{max} (EtOH) 241 nm (ϵ 27,500), v_{max} (CHBr₃), 3530, 3460 (OH) 1708 (C=O), 1676 (C=C=O), 986 (C-O), δ (CDCl₃) include 6,58 (singlet, 1H), 3,84 (singlet, 4H), 3,80 (singlet, 1H), 3,58 (multiplet, 1H), 3,30 (doublet 14, 1H), 1,00 (doublet 6, 3H), 0,96 (doublet 6, 3H), 0,92 (doublet 6, 3H).

(c) 23[E]- METOXIIMINO FACTORUL A

(i) Borohidru de sodiu (6,5 mg) se adaugă la soluția răcită cu gheață de 5-ceto, 23[E]- metoxiimino Factorul A (83 mg) în izopropanol (20 ml). Amestecul de culoare galbenă obținut se agită timp de 35 min într-o baie cu gheață, se diluează cu acetat de etil și se spală succesiv cu 1N acid clorhidric, apă și saramură. Faza organică uscată se evaporă și rășina de culoare galbenă obținută se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (60 ml). Eluarea coloanei cu hexan : acetat de etil (2:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă galbenă (58 mg).

Cristalizarea din hexan dă compusul din titlu, temperatura de topire - 203°C, $(\alpha)_D^{21} +133^\circ\text{C}$ (c 1,12, CHCl₃), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ 26,200), δ (CDCl₃) include 4,29 (triplet 7, 1H), 3,84 (singlet, 3H), 3,29 (doublet 15, 1H).

(ii) Soluția de 5-ceto, 23[E]- metoxiimino Factorul A (50 mg) în tetrahidrofuran uscat (1 ml) se adaugă la soluția răcită (-78°C) de hidru de litiu tris-terț-butoxialuminu (261 mg) în tetrahidrofuran uscat (3 ml). După 0,75 ore de expunere la temperatura de -78°C, soluția se diluează cu acetat de etil (30 ml) și se spală succesiv cu 0,5N acid clorhidric și apă. Faza organică uscată se evaporă și produsul brut se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (40 ml). Eluarea cu 25 % acetat de etil în hexan dă compusul din titlu sub formă de spumă de culoare albă $(\alpha)_D^{21} +128^\circ\text{C}$ (c 0,95, CHCl₃); δ (CDCl₃) include 4,29 (triplet 7, 1H), 3,84 (singlet, 3H), 3,29 (doublet 15, 1H).

Exemplul 2

5-ACETAT 23[E]- METOXIIMINO FACTORUL A

Soluția de acetat de sodiu anhidru (2,8 g) în apă (15 ml) se adaugă la soluția de 5-acetat 23-ceto Factorul A (3,13 g, exemplul 18 în descrierea brevetului GB 2176182) în metanol și în continuare se adaugă hidroclorura de metoxiamină (3,01 g). Soluția obținută se agită timp de 1,5 ore la temperatura de 20°C, se diluează cu acetat de etil și se spală succesiv cu 0,5N acid clorhidric, apă și saramură. Faza organică uscată se evaporă până la stare aproape uscată și spuma de culoare albicioasă se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (600 ml). Eluarea coloanei cu hexan: acetat de etil (4:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă incoloră (2,14 g) $(\alpha)_D^{21} +128^\circ\text{C}$ (c 1,35, CHCl₃), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 27,250), v_{max} (CHBr₃) 3460, 3480 (OH), 1733 (acetat), 1715 (C=O), 955 (C-O), δ (CDCl₃) include 5,5-5,6 (multiplet: 2H), 3,84 (singlet: 3H), 3,29 (doublet 15, H), 2,16 (singlet, 3H).

Exemplul 3

5-ACETAT 23[E]-HIDROXIIMINO FACTORUL A

Reacția 5-acetat 23-ceto Factorului A cu hidroclorura de hidroxilamină se efectuează în mod similar cu cea descrisă în exemplul 1. Produsul brut se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site. Eluarea cu acetat de etil: acetonitril (4:2) dă compusul din titlu sub formă de spumă incoloră, $(\alpha)_D^{21} +132^\circ\text{C}$ (c 1,01, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 274 nm (ϵ_{max} 27800), v_{max} (CHBr_3), 3565, 3470 (OH), 1732 (acetat), 1712 (C=O), 993 (C-O), δ (CDCl_3) include 8,12 (singlet, 1H), 5,5-5,6 (multiplet, 2H), 3,42 (doublet 15, 1H), 2,16 (singlet, 3H).

Exemplul 4

23[E]-METOXIIMINO FACTORUL A

Soluția produsului din exemplul 2 (1,88 g) în metanol se răcește într-o baie cu gheață, se adaugă 1N soluție apoasă de hidroxid de sodiu (5,6 ml) și soluția se agită într-o baie cu gheață timp de 1,5 ore. Soluția se diluează cu acetat de etil și se spală succesiv cu 0,5N soluție apoasă de acid clorhidric, apă și saramură. Faza organică uscată se evaporă și spuma obținută se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (400 ml). Eluarea coloanei cu hexan : acetat de etil (2:1) dă o spumă incoloră (1,429 g). După cristalizare din hexan se obține compusul din titlu în stare pură, temperatura de topire - 203°C, $(\alpha)_D^{21} +132^\circ\text{C}$ (c 1,21, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 29200), v_{max} (CHBr_3), 3540 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) include 4,29 (triplet 7, 1H), 3,84 (singlet, 3H), 3,29 (doublet 15, 1H).

Exemplul 5

23[E]-HIDROXIIMINO FACTORUL A

Prin hidroliza produsului din exemplul 3 se obține produsul care se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (400 ml). Eluarea cu hexan : acetat de etil (1:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă incoloră: $(\alpha)_D^{21} +140^\circ\text{C}$ (c 1,24, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 26700), v_{max} (CHBr_3) 3565, 3490 (OH), 1710 (C=O), 994 (C-O), δ (CDCl_3) include 8,16 (singlet: 1H), 4,29 (triplet: 7, 1H), 3,41 (doublet: 15, 1H).

Exemplul 6

23[E]-ETOXIIMINO FACTORUL A

Soluția de acetat de sodiu anhidru (140 mg) în apă (3 ml) se adaugă la soluția din 23-ceto Factorul A (200 mg, exemplul 23 în descrierea brevetului GB 2176182) și hidroclorura de etoxiamină (126 mg) în metanol (20 ml). După 2 ore de expunere la temperatura de 20°C soluția se diluează cu eter (40 ml) și se spală cu apă. Faza organică uscată se evaporă și spuma de culoare albicioasă obținută se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (90 ml). Eluarea coloanei cu hexan : acetat de etil (1:2) dă compusul din titlu sub formă de spumă incoloră (189 mg): $(\alpha)_D^{21} +125^\circ\text{C}$ (c 1,00, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 28,200), v_{max} (CHBr_3), 35400, 34800 (OH) 1705 (C=O), 990 (C-O); δ (CDCl_3) include 3,40 (triplet 7, 1H), 4,10 (cvintet 7, 2H), 3,31 (doublet 15, 1H), 1,21 (triplet 7, 3H).

Compușii 7, 8 și 9 se obțin în mod similar din 23-ceto Factorul A și alcoxiamina potrivită.

Exemplul 7

23[E]-ALILOXIIMINO FACTORUL A

$(\alpha)_D^{21} +124^\circ\text{C}$ (c 1,17, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 28,400), v_{max} (CHBr_3) 35500, 34900 (OH), 1708 (C=O), 990 (C-O), δ (CDCl_3) include 5,98 (multiplet, 1H), 5,28 (doublet dublu 17, 2; 1H), 5,15 (doublet dublu 9, 2; 1H), 4,5-4,7 (multiplet; 2H), 4,28 (triplet 7, 14), 3,36 (doublet 14, 1H) se obține din hidroclorura de aliloxiamină.

Exemplul 8

23[E]-IZOPROPILOXIIMINO FACTORUL A

$(\alpha)_D^{21} +116^\circ\text{C}$ (c 0,97, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 25,000), v_{max} (CHBr_3) 3550, 3490 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) include 4,2-4,4 (multiplet, 2H), 3,30 (doublet 14, 1H), 1,21 (doublet 7, 3H), 1,20 (doublet 7, 3H) se prepară din hidroclorura de izopropiloxiamină.

Exemplul 9

23[E]-N-BUTOXIIMINO FACTORUL A

$(\alpha)_D^{21} +115^\circ\text{C}$ (c 1,10, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ϵ_{max} 31,800), v_{max} (CHBr_3) 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O), δ (CDCl_3) include 4,28 (triplet 6, 1H), 4,03 (multiplet, 2H), 3,96 (doublet 6, 1H), 3,31 (doublet 14, 1H), 0,9-1,1 (multiplet, 15H) se obține din hidroclorura de n-butoxiamină.

Exemplul 10

5-ACETAT 23[E]-METOXIIMINO FACTORUL A

(i) Soluția 3-molară de iodură de metilmagneziu în eter (0,16 ml) se adaugă la soluția agitată de produs din exemplul 3 (120 mg) în triamidă hexametilfosforică (5 ml) într-o atmosferă de azot. Se adaugă iodmetan (0,09 ml) și peste o oră amestecul se diluează cu acetat de etil (30 ml) și se spală succesiv cu 2N acid clorhidric și apă. Faza organică uscată se evaporă și rășina de culoare galbenă se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (80 ml). Eluarea coloanei cu hexan : acetat de etil (2:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă de culoare albă: $(\alpha)_D^{21} +123^\circ\text{C}$ (c 1,25, CHCl_3), λ_{max} (EtOH) 245 nm (ϵ_{max} 30,300). Spectrul rezonanței magnetice nucleare a fost descris anterior în exemplul 2.

(ii) Produsul din exemplul 3 (0,082 g) se dizolvă în eter dietilic (10 ml) cu conținut de oxid de argint (0,4 g), proaspăt preparat din nitrat de argint apos și 2M hidroxid de sodiu. Amestecul se agită la temperatura camerei pentru 2 ore, apoi se filtrează și se evaporă solventul, se obține o rășină brută de culoare galbenă. Acest reziduu se purifică prin cromatografia preparativă a lichidelor (Merck 5717), eluant diclormetan/acetonă (25:1). Banda principală se extrage cu acetonă, se evaporă și se obține compusul din titlu (0,059 g). Spectrul rezonanței magnetice nucleare a fost descris anterior în exemplul 2.

Exemplul 11

5-METILCARBAMAT 23[E]-METOXIIMINO FACTORUL A

La soluția de 23[E]-metoxiimino Factorul A (350 ml) în dimetilformamidă uscată (0,75 ml) se adaugă metil izocianat (0,13 ml, 125 mg) și trietilamină (2 picături). Balonul se închide strâns și se încălzește timp de 5,5 ore la temperatura de 80°C cu agitare. Amestecul de reacție se toarnă în apă (50 ml) și amestecul obținut se filtrează prin kieselgur. Checul de filtrat se spală cu apă (150 ml) și apoi se extrage cu diclormetan (75 ml). Extractul se usucă (MgSO_4) și se concentrează, se obține o spumă de culoare galbenă, care se purifică sub presiune medie pe coloana cromatografică pe gel de siliciu (125 g, "Merck Kieselgel 60" 230-400 site). Eluarea cu hexan : acetat de etil (1:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă de culoare albă (206 mg): $(\alpha)_D^{22} +99^\circ\text{C}$ (c 0,55, CH_2Cl_2), λ_{max} (EtOH) 244,4 nm (ϵ 28710), v_{max} (CHBr_3), 3530(OH), 3455 (NH), 1720 (ester), 1720+1510 (carbamat) și 993 cm^{-1} (C-O); δ

(CDCl₃) include 1,78 (singlet, 3H), 2,86 (dublet, 5 Hz, 3H), 3,29 (dublet, 14 Hz, 1H), 3,83 (singlet; 3H), 4,80 (cvintet, 5 Hz, 1H) și 5,50 (multiplet, 2H).

Exemplul 12

5-METILCARBAMAT 23[E]-METOXIIMINO FACTORUL A

La soluția din 23[E]-metoxiimino Factorul A (150 mg) în diclorometan (15 ml) și piridină (0,3 ml) agitată la 0°C se adaugă metilclorformat (0,7ml, 1,0 M soluție în diclorometan). Amestecul de reacție se agită invers la 0-3°C pentru 20 min, apoi se adaugă la diclorometan (70 ml) și se spală cu 2N acid clorhidric (50 ml) și apă (50ml). Faza organică se usucă (MgSO₄), solventul se elimină și se formează o spumă care se purifică sub o presiune medie prin cromatografie pe coloană pe gel de siliciu (40g, "Merck Kieselgel 60" 230-400 site). Eluarea cu diclorometan : acetat de etil (30:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă albă (127mg): (α)_D²¹ +145°C (c=0, 41, CH₂Cl₂), λ_{max} (EtOH) 244,4 nm (ε 3121), ν_{max} (CHBr₃) 3460+3540 (OH), 1742 (carbonat), 1710 (ester) și 992 cm⁻¹ (C=O); δ (CDCl₃) include 1,82 (singlet, 3H), 3,29 (dublet, 14 Hz, 1H), 3,82 (singlet, 3H), 3,83 (singlet; 3H), 5,2-5,4 (multiplet 3H), 5,56 (singlet, 1H).

Exemplul 13

5-ACETAT 23[E]-METOXIIMINO FACTORUL D

Soluția ce conține 5-acetat 23-ceto Factorul D (251 mg, exemplul 119 în descrierea brevetului GB 2176182), acetat de sodiu (350 mg) și hidrociorură de metoxiamină (250 mg) în metanol (40 ml) se menține la temperatura de 20°C pentru 24 ore, se concentrează până la circa 10 ml, se diluează cu acetat de etil (50 ml) și se spală succesiv cu 0,5N acid clorhidric și apă. Faza organică uscată se evaporă și se obține o spumă de culoare galbenă, care se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (120 ml). Eluarea coloanei cu hexan dă compusul din titlu sub formă de spumă de culoare galben-deschisă (144 mg).

λ_{max} (EtOH) 244 nm (ε 26,400), ν_{max} (CHBr₃) (cm⁻¹), 3500(OH), 1732 (oAc), 1710 (C=O), δ (CDCl₃) include 5,54 (multiplet, 2H), 4,92 (multiplet, 1H), 3,84 (singlet, 3H), 3,32 (multiplet; 1H), 3,30 (dublet 14, 1H) 2,17 (singlet, 3H), 1,91 (dublet 14, 1H), 1,76 (singlet, 3H), 1,63 (singlet, 3H), 1,51 (singlet, 3H), 1,01 (triplet 7, 3H), 0,99 (dublet 6, 3H), 0,92 (dublet 6, 3H).

Exemplul 14

23[E]-METOXIIMINO FACTORUL D

Soluția ce conține produsul exemplului 13 (140 mg) și 1N hidroxid de sodiu (0,6 ml) în metanol (8 ml) se agită într-o baie cu gheață timp de 1,5 ore. Soluția se diluează cu acetat de etil (30 ml) și se spală succesiv cu 1N acid clorhidric și apă. Faza organică uscată se evaporă și se obține o spumă de culoare galbenă care se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (50 ml). Eluarea coloanei cu hexan : acetat de etil (2:1) dă compusul din titlu sub formă de spumă de culoare albicioasă (105 mg): (α)_D²¹ +96°C (c 1,38, CHCl₃), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ε 26,700), ν_{max} (CHBr₃) (cm⁻¹), 3550, 3500 (OH), 1710 (C=O); δ (CDCl₃) include 4,93 (multiplet, 1H), 4,30 (triplet 6, 1H), 3,95 (dublet 6, 1H), 3,84 (singlet; 3H), 3,30 (dublet 14, 1H), 3,27 (multiplet, 1H), 1,88 (singlet, 3H), 1,64 (singlet, 3H), 1,52 (singlet, 3H), 1,01 (triplet 7, 3H), 1,00 (dublet 6, 3H), 0,92 (dublet 6, 3H).

Exemplul 15

23[E]-METOXIIMINO FACTORUL B

Soluția ce conține 23-ceto Factorul B (1 g, exemplul 19 al descrierii brevetului GB 2176182), acetat de sodiu (400 mg) și hidrociorură de metoxiamină (400 mg) se agită la temperatura de 20°C timp de 20 ore, se concentrează până la un volum de circa 10 ml, se diluează cu acetat de etil și se spală cu apă. Faza organică se spală succesiv cu 0,5N acid clorhidric și apă și faza organică uscată se evaporă. Produsul brut se purifică prin cromatografia pe "Merck Kieselgel 60" 230-400 site (200 ml). Eluarea coloanei cu acetat de etil : diclorometan (1:9) dă compusul din titlu sub formă de spumă de culoare albă (500 mg): (α)_D²¹: +128°C (c 1,09, CHCl₃), λ_{max} (EtOH) 244 nm (ε 30,100), ν_{max} (CHBr₃) (cm⁻¹), 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O); δ (CDCl₃) include 5,46 (cvintet 6, 1H), 4,03 (dublet 5, 1H), 3,97 (dublet 5, 1H), 3,83 (singlet, 3H), 3,50 (singlet, 3H), 3,32 (multiplet, 1H), 3,29 (dublet 14, 1H), 1,82 (singlet, 3H), 1,68 (dublet, 3H), 1,00 (dublet 6, 3H), 0,92 (dublet 6, 3H).

Exemplul 16

23[E]-METOXIIMINO FACTORUL C

Acetatul de sodiu anhidru (0,54 g) și hidrociorura de metoxiamină (0,58 g) se adaugă la soluția de 23-ceto Factorul C (1,97 g, exemplul 12 din descrierea brevetului GB 2176182) în metanol (300 ml) care conține apă (5 ml) și amestecul se agită timp de 30 min la temperatura camerei. Se adaugă acetat de etil (30 ml) și 0,5 M acid clorhidric (30 ml) și stratul apos se extrage repetat cu acetat de etil (15 ml). Straturile organice combinate se spală succesiv cu 0,5 M acid clorhidric, 5% soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și 10 % soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, apoi se concentrează în vid și se obține o spumă de culoare galbenă, care se purifică prin cromatografia pe gel de siliciu Merck 9385, inițial pe coloana cu diclorometan și apoi se eluează cu diclorometan ce conține o cantitate mică de acetat de etil (până la 10 %) și se obține compusul din titlu (1,0 g): (α)_D²¹ +64°C (c 1,0, CH₃OH); ¹H RMN (CDCl₃) include δ 4,95 (multiplet, 1H), 4,29 (triplet, 1H, 7 Hz), 3,96 (dublet, 1H, 7 Hz), 3,85 (singlet, 3H, [=NOCH₃]), 3,66 (dublet, 1H, 10 Hz), 1,51 (singlet, 3H), 1,42 (triplet, 1H, 12 Hz); IR (CHBr₃) 3620-3340 cm⁻¹ (-OH), 1711cm⁻¹ (C=O).

Exemplele prezentate în continuare examinează compozițiile conform prezentei invenții. Termenul "ingredient activ" utilizat în text definește compușii, conform invenției, și poate reprezenta, de exemplu, compusul exemplului 4.

Doze multiple pentru injecții parenterale EXEMPLUL 1	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	2,0	0,1-6,0 %
Alcool benzilic	1,0	masă/volum
Polisorbat 80	10	
Formalglicerina	50	
Apă pentru injecții	până la 100,0	

Se dizolvă ingredientul activ în polisorbitat 80 și formalglicerină. Se adaugă alcool benzilic și apă pentru injecții până la volumul indicat. Produsul se sterilizează prin metode potrivite, de exemplu, prin filtrare sterilă sau prin încălzire în autoclavă și se ambalează aseptice.

EXEMPLUL 2	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	4,0	0,1-7,5 %
Alcool benzilic	2,0	masă/volum
Triacetat de gliceril	30,0	
Propilenglicol	până la 100,0	

Se dizolvă ingredientul activ în alcool benzilic și triacetat de gliceril. Se adaugă propilenglicol până la volumul indicat. Produsul se sterilizează prin metode farmaceutice potrivite, de exemplu, prin filtrare sterilă sau prin încălzire în autoclavă și se ambalează aseptice.

EXEMPLUL 3	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	2,0	0,1-7,5 %
Etanol	36,0	masă/volum
Substanță tensioactivă neionică (de exemplu Synperonic PE L 44*)	10	
Propilenglicol	până la 100,0	

Se dizolvă ingredientul activ în etanol și substanță tensioactivă și se adaugă propilenglicol până la volumul indicat.

Produsul se sterilizează prin metode farmaceutice potrivite, de exemplu, prin filtrare sterilă sau prin încălzire în autoclavă și se ambalează aseptice.

EXEMPLUL 4	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	2,0	0,1-3,0 %
Substanță tensioactivă neionică (de exemplu, Synperonic PE F68*)	2,0	masă/volum
Alcool benzilic	1,0	
Miglyol 840**	16,0	
Apă pentru injecții	până la 100,0	

Notă: *- marcă înregistrată de ICI

** - marcă înregistrată de Dynamit Nobel

Se dizolvă ingredientului activ în Miglyol 840**. Se dizolvă substanța tensioactivă neionică și alcoolul benzilic în mai multă apă.

Se prepară o emulsie prin adăugarea soluției de ulei la soluția apoasă care se omogenizează prin metode potrivite. Se ajustează volumul amestecului până la cel indicat. Preparatul aseptice se ambalează aseptice.

Aerosol pentru pulverizare

	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	0,1	0,01-2,0 %
Triclorețan	29,9	masă/volum
Triclorfluorometan	35,0	
Diclorodifluorometan	35,0	

Se amestecă ingredientul activ cu triclorețan și se introduce într-un container de aerosol. Se purghează spațiul superior cu propellant gazos și se presează supapa în poziția necesară. Se completează masa necesară de lichid propellant sub presiune prin supapă. Se instalează dispozitivul de pulverizare și capacul.

Tablete

Metoda de preparare - granulare umedă

Ingredient activ	250,0 mg
Stearat de magneziu	4,5 mg
Amidon de porumb	22,5 mg
Amidon glicolat de sodiu	9,0 mg
Sodiu lauril sulfat	4,5 mg
Celuloză microcristalină pentru acoperirea tabletelor	masa până la 450 mg

La ingredientul activ se adaugă o cantitate suficientă de 10% pastă de amidon până la obținerea unei mase umede potrivite pentru granulare. Se prepară granulele și se usucă utilizând uscătorul cu talere sau uscătorul în strat "fierbând". Se cern printr-o sită și se adaugă ingredientele restante și se compresează în tablete.

În caz de necesitate, tabletele se acoperă cu o peliculă utilizând hidroxipropilmetilceluloza sau alt material pelicologen similar, folosind un sistem de solvent apos sau anhidru. În soluția pelicologenă se poate de inclus un plastifiant sau colorant potrivit.

Pastile pentru uz veterinar pentru animale mici/domestice

Metoda de preparare - granulare uscată

Ingredient activ	50 mg
Stearat de magneziu	7,5 mg
Celuloză microcristalină pentru acoperirea pastilelor	75 mg

Se amestecă ingredientul activ cu stearat de magneziu și celuloză microcristalină. Se compresează amestecul în globule. Se mărunțesc globulele la trecerea printr-un granulator rotativ cu obținerea unui flux liber de granule, care se compresează apoi în pastile.

Pastilele, opțional, se pot acoperi cu o peliculă cum este descris mai sus.

Injecții intramamare pentru uz veterinar

	Mg/doză	Gama
Ingredient activ	150 mg	0,05-1,0 g
Polisorbat 60	3,0 % masă/masă	
Ceară albă de albini	6,0 % masă/masă	până la 3 g sau 15 g
Ulei de arahide	91,0 % masă/masă	

Se încălzește uleiul de arahide, ceara albă de albini și polisorbatul 60 până la temperatura de 160°C cu agitare. Se menține la temperatura de 160°C pentru 2 ore și apoi se răcește până la temperatura camerei cu agitare. În mod aseptice la purtător se adaugă ingredientul activ și se dispersează utilizând un malaxor cu viteză mare. Se purifică prin trecere printr-o moara coloidală. În condiții aseptice produsul se introduce în seringi de plastic sterile.

Bolusuri pentru uz veterinar cu eliberare lentă

	masă/masă	Gama
Ingredient activ		0,25-2 g
Dioxid de silicon coloidal	2,0	până la completarea masei
Celuloză microcristalină	până la 100,0	necesare

Se amestecă ingredientul activ cu dioxid de silicon coloidal și celuloză microcristalină utilizând tehnologia potrivită de amestecare a alicotei pentru a obține o distribuție satisfăcătoare prin purtător. Se încorporează într-un dispozitiv de eliminare lentă, care asigură (1) eliberarea constantă a ingredientului activ sau (2) eliberarea pulsatilă a ingredientului activ.

Remediu pentru irigare orală pentru uz veterinar

	% masă/masă	Gama
Ingredient activ	0,35	0,01-2,0 %
Polisorbat 85	5,0	masă/volum
Alcool benzilic	3,0	
Propilenglicol	3,0	
Tampon de fosfat	pH 6,0-6,5	
Apă	până la 100,0	

Se dizolvă ingredientul activ în Polisorbat 85, alcool benzilic și propilenglicol. Se adaugă o porție de apă și, în caz de necesitate, se ajustează valoarea pH-ului până la 6,0-6,5 cu tampon de fosfat. Pentru completare până la volumul indicat se adaugă apă. Produsul se ambalează în recipiente pentru irigare orală.

Pastă pentru administrare orală pentru uz veterinar

	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	4,0	1-20 % masă/masă
Zaharină de sodiu	2,5	
Polisorbat 85	3,0	
Distearat de aluminiu	5,0	
Ulei de cocotier fracționat	până la 100,0	

Se dispersează distearatul de aluminiu în ulei de cocotier fracționat și polisorbat 85 prin încălzire. Se răcește până la temperatura camerei și se dispersează zaharina de sodiu într-un purtător uleios. Se dispersează ingredientul activ în bază. Preparatul se introduce în seringi din plastic.

Granule pentru administrare cu hrana pentru uz veterinar

	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	2,5	0,05-5 %
Sulfat de calciu demihidrat	până la 100,0	masă/masă

Se amestecă ingredientul activ cu sulfat de calciu. Se prepară granulele utilizând un procedeu de granulare umedă. Granulele se usucă cu uscătorul cu talere sau cu uscătorul în strat "fierbând". Granulele se ambalează în recipiente potrivite.

Compoziție pentru irigare pentru uz veterinar

	% masă/volum	Gama
Ingredient activ	2,0	de la 0,1 la 30 %
Dimetilsulfoxid	10,0	
Metilzobutilcetonă	30,0	
Propilenglicol (și pigment)	până la 100,0	

Se dizolvă ingredientul activ în dimetilsulfoxid și metilzobutilcetonă. Se adaugă pigmentul și propilenglicolul până la volumul indicat. Se ambalează în recipiente pentru irigare.

Concentrat emulsionat

Ingredient activ	50 g
Emulgator anionic (de exemplu, fenilsulfonat CALX)	40 g
Emulgator neionic (de exemplu, Synperonic NP 13*)	60 g
Solvent aromatic (de exemplu, Solvesso 100)	până la 1 L

Notă: * marcă înregistrată de ICI.

Se amestecă toate ingredientele, se agită până se dizolvă.

Granule

(a) Ingredient activ	50 g
Rășină de lemn	40 g
Granule de ghips (20-60 site) (de exemplu, Agsorb 100A)	până la 1 kg
(b) Ingredient activ	50 g
Synperonic NP 13*	40 g
Granule de ghips (20-60 site)	până la 1 kg

Se dizolvă toate ingredientele într-un solvent volatil, de exemplu, clorură de metilen și granulele se agită cu un agitator. Se usucă pentru eliminarea solventului.

Activitatea pesticidă a compușilor, conform prezentei invenții, se determină utilizând variați dăunători și gazde ale acestora prin metoda generală următoare.

Produsul se utilizează în formă lichidă. Preparațiile se obțin prin dizolvarea produsului în acetonă. Apoi soluțiile se diluează cu apă cu conținut de 0,1% sau 0,01% de masă de agent umectant până preparațiile lichide capătă concentrația necesară de produs.

Metoda testării este adaptată pentru o diversitate mare de dăunători și include un anumit număr de dăunători pe mediu, care de regulă este o plantă-gazdă, și include tratarea mediului cu preparația (testul rezidual), sau în cazul *Tetranychus urticae*, *Muzus persicae*, *Nilaparvate lugens* și *Musca domestica* tratarea dăunătorilor și a mediului cu preparația respectivă (test de contact). În cazul afectării cu *Meloidogyne incognita* soluția se aplică pe solul, în care cresc plantele de tomate, succesiv infectate cu nematozi și se apreciază numărul excrescențelor pe rădăcini, comparativ cu plantele de control.

Folosind aceste modalități, s-a determinat că compusul cu formula (I) în care R¹ reprezintă izopropil, R² reprezintă metil și R³ reprezintă hidrogen este eficient în concentrații (la masa de produs) de 100 părți la 1 milion sau mai puțin.