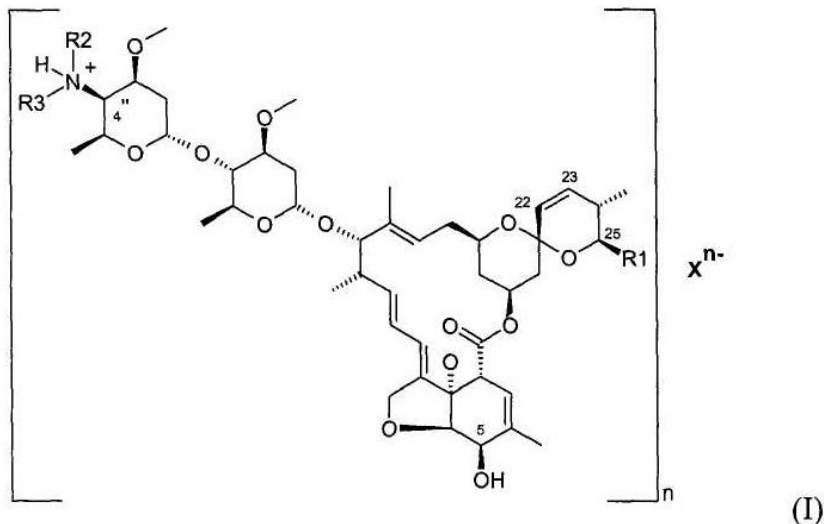


Даний винахід стосується (1) сполуки формули



у якій

X означає аніон,

n означає 1, 2, 3 або 4,

R₁ означає C₁-C₁₂алкіл, C₃-C₈циклоалкіл або C₂-C₁₂алкеніл,

R₂ означає водень, незаміщений або моно-пентазаміщений C₁-C₁₂алкіл або незаміщений або моно-пентазаміщений C₂-C₁₂алкеніл,

R₃ означає водень, незаміщений або моно-пентазаміщений C₁-C₁₂алкіл, незаміщений або моно-пентазаміщений C₃-C₁₂циклоалкіл, незаміщений або моно-пентазаміщений C₂-C₁₂алкеніл або незаміщений або моно-пентазаміщений C₂-C₁₂алкініл або

R₂ і R₃ спільно означають три-семичленний алкіленовий місток або чотири-семичленний алкеніленовий місток, де група -CH₂- може бути замінена на атом O, S або групу NR₄,

при цьому замісники вказаних алкільних, алкенільних, алкінільних, алкіленових, алкеніленових і циклоалкільних радикалів вибрані з групи, яка включає OH, галоген, гало-C₁-C₂алкіл, CN, NO₂, C₂-C₆алкініл, C₃-C₈циклоалкіл, норборніленіл, C₃-C₈циклоалкеніл, C₃-C₈циклоалкеніл, який є незаміщеним або заміщений однією-трьома метильними групами, C₃-C₈галоциклоалкіл, C₁-C₁₂алкоксигрупу, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкіл, C₃-C₈циклоалкоксигрупу, C₁-C₁₂галоалкоксигрупу, C₁-C₁₂алкілтіогрупу, C₃-C₈циклоалкілтіогрупу, C₁-C₁₂галоалкілтіогрупу, C₁-C₁₂алкілсульфініл, C₃-C₈циклоалкілсульфініл, C₁-C₁₂галоалкілсульфініл, C₃-C₈галоциклоалкілсульфініл, C₁-C₁₂алкілсульфоніл, C₃-C₈циклоалкілсульфоніл, C₁-C₁₂галоалкілсульфоніл, C₃-C₈галоциклоалкілсульфоніл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, NH(C₁-C₆алкіл), N(C₁-C₆алкіл)₂, -C(=O)R₅, -NHC(=O)R₆, -P(=O)(OC₁-C₆алкіл)₂, арил, гетероцикліл, арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу, а також включає арил, гетероцикліл, арилоксигрупу і гетероциклілоксигрупу, які залежно від можливостей заміщення в кільці моно-пентазаміщені замісниками, вибраними з групи, яка включає OH, галоген, CN, NO₂, C₁-C₁₂алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, C₁-C₁₂галоалкіл, C₁-C₁₂алкоксигрупу, C₁-C₁₂галоалкоксигрупу, C₁-C₁₂алкілтіогрупу, C₁-C₁₂галоалкілтіогрупу, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкіл, диметиламіно-C₁-C₆алкоксигрупу, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, феноксигрупу, феніл-C₁-C₆алкіл, феноксигрупу, яка є незаміщеною або заміщена одним-трьома замісниками, вибраними незалежно один від одного з галогену, метоксигрупи, трифторметилу і трифторметоксигрупи, феніл-C₁-C₆алкоксигрупу, яка є незаміщеною або заміщена в ароматичному кільці одним-трьома замісниками, вибраними незалежно один від одного з галогену, метоксигрупи, трифторметилу і трифторметоксигрупи, феніл-C₂-C₆алкеніл, феніл-C₂-C₆алкініл, метилендіоксигрупу, -C(=O)R₅, -O-C(=O)R₆, -NH-C(=O)R₆, NH₂, NH(C₁-C₁₂алкіл), N(C₁-C₁₂алкіл)₂, C₁-C₆алкілсульфініл, C₃-C₈циклоалкілсульфініл, C₁-C₆галоалкілсульфініл, C₃-C₈галоциклоалкілсульфініл, C₁-C₆алкілсульфоніл, C₃-C₈циклоалкілсульфоніл, C₁-C₆галоалкілсульфоніл і C₃-C₈галоциклоалкілсульфоніл,

R₄ означає C₁-C₈алкіл, C₃-C₈циклоалкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, бензил або -C(=O)-R₅,

R₅ означає H, OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₁₂алкіл), N(C₁-C₁₂алкіл)₂, C₁-C₁₂алкіл, C₁-C₁₂галоалкіл, C₁-C₁₂алкоксигрупу, C₁-C₁₂галоалкоксигрупу, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкоксигрупу, C₁-C₁₂алкілтіогрупу, C₂-C₈алкенілоксигрупу, C₂-C₈алкінілоксигрупу, феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, -NH-феніл, -N(C₁-C₆алкіл)феніл, NH-C₁-C₆алкіл-C(=C)-R₇ або -N(C₁-C₆алкіл)-C₁-C₆алкіл-C(=O)R₇ або феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, NH-феніл або -N(C₁-C₆алкіл)феніл, заміщені в ароматичному кільці одним-трьома замісниками, вибраними незалежно один від одного з галогену, C₁-C₆алкоксигрупи, C₁-C₆галоалкілу і C₁-C₆галоалкоксигрупи,

R₆ означає H, C₁-C₁₂алкіл, C₁-C₁₂галоалкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, феніл, бензил, NH₂, NH(C₁-C₁₂алкіл), N(C₁-C₁₂алкіл)₂, -NH-феніл або -N(C₁-C₁₂алкіл)феніл і

R₇ означає H, OH, C₁-C₁₂алкіл, C₁-C₁₂алкоксигрупу, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкоксигрупу, C₂-C₈алкенілоксигрупу, феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, NH₂, NH(C₁-C₁₂алкіл), -N(C₁-C₁₂алкіл)₂, -NH-феніл або -N(C₁-C₁₂алкіл)феніл,

і, коли це можливо, її E/Z-ізомерів, сумішей E/Z-ізомерів і/або таутомерів,

за умови, що R₁ не означає втор-бутил або ізопропіл, якщо R₂ означає H, а R₃ означає метил,

способу одержання таких сполук і їх ізомерів і таутомерів і застосування цих сполук, а також пестицидних композицій, діюча речовина яких вибрана з таких сполук і їх таутомерів, і способу боротьби зі шкідниками і паразитами з використанням цих композицій.

З літератури, наприклад, з US 4427663, відомі деякі макроліди, які були запропоновані для боротьби зі

шкідниками і паразитами. Однак такі відомі сполуки не повною мірою задовольняють за їх біологічними властивостями усі необхідні вимоги, і тому в даній галузі продовжує зберігатися необхідність в інших сполуках, які мають пестицидні властивості, зокрема для боротьби з комахами і представниками ряду кліщів (Acarina). Запропоновані у винаході сполуки формули (I) дозволяють вирішити цю задачу.

Запропоновані у винаході сполуки є похідними авермектинів. Авермектини являють собою відомі в даній галузі сполуки. Вони утворюють групу структурно близько споріднених пестицидно активних сполук, які одержують ферментацією штаму мікроорганізму *Streptomyces avermitilis*. Похідні авермектинів можна одержувати традиційними методами хімічного синтезу.

Авермектини, які можна одержати ферментацією мікроорганізму *Streptomyces avermitilis*, позначаються як A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a і B2b. Сполуки, у позначенні яких присутня буква "A", містять у 5-му положенні метоксигрупу, а сполуки, у позначенні яких присутня буква "B", містять у 5-му положенні OH-групу. Сполуки, у позначенні яких присутня буква "a", являють собою сполуки, у яких замісником R₁ (у положенні 25) є втор-бутильна група, а сполуки, у позначенні яких присутня буква "b", являють собою сполуки, які містять у положенні 25 ізопропілну групу. Цифра "1" у назві сполуки означає, що атоми в 22-му і 23-му положеннях приєднані подвійним зв'язком, а цифра "2" означає, що вказані атоми приєднані одинарним зв'язком і що атом вуглецю в положенні 23 несе OH-групу. У подальшому описі даного винаходу для позначення конкретного структурного типу похідних авермектинів за винаходом, які не зустрічаються в природі, який відповідає авермектину, який зустрічається в природі, збережена подібна номенклатура. У даному винаході пропонуються солі сполук, які належать до групи авермектинів B1, зокрема суміші солей похідних авермектину B1a і B1b.

Деякі зі сполук формули (I) можуть існувати у вигляді таутомерів. Відповідно до цього вище й у подальшому описі під сполуками формули (I) маються на увазі також, коли це можливо, їх відповідні таутомери, навіть якщо вони і не згадуються конкретно в кожному випадку.

Загальні терміни, які використовують вище й у наступному описі, мають, якщо не вказане інше, наведені нижче значення.

Якщо не вказане інше, вуглецевмісні групи і сполуки в кожному випадку містять від 1 до 6 включно, переважно від 1 до 4 включно, більш переважно 1 або 2 атоми вуглецю.

Галоген індивідуально і як структурний елемент інших груп і сполук, таких як галоалкіл, галоалкоксигрупа і галоалкілтіогрупа, являє собою фтор, хлор, бром або йод, насамперед фтор, хлор або бром, переважно фтор або хлор. У тих випадках, коли галоген виконує функцію групи, що вилучається, переважні бром і йод.

Алкіл індивідуально і як структурний елемент інших груп і сполук, таких як галоалкіл, алкоксигрупа й алкілтіогрупа, є в кожному випадку з урахуванням кількості атомів вуглецю в конкретній групі або конкретній сполуці або прямоланцюговим, наприклад являє собою метил, етил, пропіл, бутил, пентил, гексил, гептил або октил, або розгалуженим, наприклад являє собою ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, ізопентил, неопентил або ізогексил.

Циклоалкіл індивідуально і як структурний елемент інших груп і сполук, таких як галоциклоалкіл, циклоалкоксигрупа і циклоалкілтіогрупа, являє собою в кожному випадку з урахуванням кількості атомів вуглецю в конкретній групі або конкретній сполуці циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил.

Алкенілі індивідуально і як структурний елемент інших груп і сполук є в кожному випадку з урахуванням кількості атомів вуглецю і спряжених або ізольованих подвійних зв'язків у конкретній групі або конкретній сполуці або прямоланцюговим, наприклад являє собою аліл, 2-бутеніл, 3-пентеніл, 1-гексеніл, 1-гептеніл, 1,3-гексадієніл або 1,3-октадієніл, або розгалуженим, наприклад являє собою ізопропеніл, ізобутеніл, ізопреніл, трет-пентеніл, ізогексеніл, ізогептеніл або ізооктеніл. Переважні алкенільні групи, які містять від 3 до 12, зокрема від 3 до 6, насамперед 3 або 4 атоми вуглецю.

Алкінілі індивідуально і як структурний елемент інших груп і сполук є в кожному випадку з урахуванням кількості атомів вуглецю і спряжених або ізольованих подвійних зв'язків у конкретній групі або конкретній сполуці або прямоланцюговим, наприклад являє собою пропаргіл, 2-бутиніл, 3-пентиніл, 1-гексиніл, 1-гептиніл, 3-гексен-1-ініл або 1,5-гептадієн-3-ініл, або розгалуженим, наприклад являє собою 3-метилбут-1-ініл, 4-етилпент-1-ініл, 4-метилгекс-2-ініл або 2-метилгепт-3-ініл. Переважні алкінільні групи, які містять від 3 до 12, зокрема від 3 до 6, насамперед 3 або 4 атоми вуглецю.

Алкілен і алкенілен є містчковими членами з прямим або розгалуженим ланцюгом і насамперед являють собою -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂(CH₃)CH₂-CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂ або -CH₂-CH-CH-CH₂-CH₂-.

Галозаміщені вуглецевмісні групи і сполуки, такі, наприклад, як галоалкіл, галоалкоксигрупа або галоалкілтіогрупа, можуть бути частково галогенованими або пергалогенованими, при цьому галогенові замісники у випадку полігалогенування можуть бути ідентичними або різними. Як приклади галоалкілу індивідуально і як структурного елемента інших груп і сполук, таких як галоалкоксигрупа або галоалкілтіогрупа, можна назвати метил, який як замісники містить від одного до трьох атомів фтору, хлору і/або бром, наприклад CHF₂ або CF₃, етил, який як замісники містить від одного до п'яти атомів фтору, хлору і/або бром, наприклад CH₂CF₃, CF₂CF₃, CF₂CCl₃, CF₂CHCl₂, CF₂CHF₂, CF₂CFCl₂, CF₂CHBr₂, CF₂CHClF, CF₂CHBrF або CClFCHClF, пропіл або ізопропіл, кожний з яких як замісники містить від одного до семи атомів фтору, хлору і/або бром, наприклад CH₂CHBrCH₂Br, CF₂CHFCF₃, CH₂CF₂CF₃ або CH(CF₃)₂, бутил або його ізомер, кожний з яких як замісники містить від одного до дев'яти атомів фтору, хлору і/або бром, наприклад CF(CF₃)CHFCF₃ або CH₂(CF₂)₂CF₃, пентил або його ізомер, кожний з яких як замісники містить від одного до одинадцяти атомів фтору, хлору і/або бром, наприклад CF(CF₃)(CHF)₂CF₃ або CH₂(CF₂)₃CF₃, і гексил або його ізомер, кожний з яких як замісники містить від одного до тринадцяти атомів фтору, хлору і/або бром, наприклад (CH₂)₄CHBrCH₂Br, CF₂(CHF)₄CF₃, CH₂(CF₂)₄CF₃ або C(CF₃)₂(CHF)₂CF₃.

Арил являє собою, зокрема, феніл, нафтил, антраценіл або периленіл, переважно феніл.

Гетероцикліл являє собою, зокрема, піридил, піримідил, s-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, тієніл, фурил, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, бензотієніл, хінолініл, хіноксалініл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензопіроліл,

бензотіазоліл, індоліл, кумариніл або індазоліл, які переважно приєднані через атом вуглецю, переважні при цьому тієніл, тіазоліл, бензофураніл, бензотіазоліл, фурил, тетрагідропіраніл і індоліл, зокрема піридил або тіазоліл.

X являє собою аніон неорганічної кислоти, насамперед мінеральної кислоти, наприклад сірчаної кислоти, фосфорної кислоти або галогенводневої кислоти, аніон органічної карбонової кислоти, такий як незаміщена або заміщена, наприклад галозаміщена, C₁-C₄алканкарбонова кислота, зокрема оцтова кислота, насичена або ненасичена дикарбонова кислота, зокрема щавлева кислота, малінова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота або фталева кислота, гідроксикарбонова кислота, зокрема аскорбінова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота або лимонна кислота, або бензойна кислота, аніон органічної сульфокислоти, такий як незаміщена або заміщена, наприклад галозаміщена, C₁-C₄алкан- або арилсульфонова кислота, зокрема метан- або п-толуолсульфонова кислота, аніон H-C-сполуки з активним атомом водню, де до таких H-C-сполук з активним атомом водню належать насамперед органічні сполуки, які несуть сильні електроноакцепторні замісники, такі як нітрили, карбоніли або нітрогрупи, при цьому особливо переважні аніони сполук формули Y₁-CH₂-Y₂, у якій Y₁ і Y₂ означають електроноакцепторну групу, найбільш переважні аніони малодінітрилу, ціанооцтової кислоти, ефірів ціанооцтової кислоти, амідів ціанооцтової кислоти, ацетооцтової кислоти, ефірів ацетооцтової кислоти, ацетилацетону, ціанацетону і барбітурової кислоти, або являє собою аніон кислоти, що є похідним фенолу, наприклад пікринової кислоти.

Переважними згідно із даним винаходом сполуками є наступні:

(2) сполуки формули (I) згідно із п. (1), у яких R₁ означає ізопропіл або втор-бутил, переважно сполуки, у яких присутня суміш ізопропільного і втор-бутильного похідних;

(3) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1) і (2), у яких R₂ означає H;

(4) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1) і (2), у яких R₂ означає C₁-C₈алкіл, насамперед метил;

(5) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1), (2) і (4), у яких R₂ означає етил;

(6) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1), (2) і (4), у яких R₂ означає н-пропіл;

(7) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає H або незаміщений або заміщений, насамперед незаміщений, C₁-C₅алкіл;

(8) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(7), у яких R₃ означає метил;

(9) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(7), у яких R₃ означає етил;

(10) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(7), у яких R₃ означає н-пропіл;

(11) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (2)-(7), у яких R₃ означає ізопропіл;

(12) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(7), у яких R₃ означає н-бутил, втор-бутил, ізобутил або трет-бутил;

(13) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає незаміщений або заміщений, насамперед незаміщений, C₆-C₁₂алкіл;

(14) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1) і (2), у яких R₂ і R₃ спільно означають -CH₂-CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

(15) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1) і (2), у яких R₂ і R₃ спільно означають -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- або -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-;

(16) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає заміщений C₁-C₄алкіл, замісники якого вибрані з групи, яка включає OH, галоген, C₂-C₈алкініл, C₃-C₈циклоалкіл, C₃-C₈циклоалкеніл, який є незаміщеним або заміщений однією-трьма метильними групами, C₁-C₂алкоксигрупу, -C(=O)R₅, -NHC(=O)R₆ і -P(=O)(OC₁-C₆алкіл)₂, а також включає феніл, нафтил, антраценіл, фенантреніл, флуореніл, периленіл і гетероцикліл, які є незаміщеними або залежно від можливостей заміщення в кільці є моно-пентазаміщеними, зокрема сполуки, у яких замісники R₃ вибрані з групи, яка включає галоген, C₃-C₈циклоалкіл, C₂-C₈алкініл, -C(=O)R₅, -NHC(=O)R₆ і -P(=O)(OC₁-C₆алкіл)₂, а також феніл, нафтил, антраценіл, піридил, тіазоліл, імідазоліл, фураніл, хінолініл і піразоліл, які є незаміщеними або залежно від можливостей заміщення в кільці є моно-тризаміщеними;

(17) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає бензил, який несе на ароматичному фрагменті від одного до трьох замісників, вибраних із групи, яка включає OH, галоген, CN, NO₂, C₁-C₂алкіл, диметиламіно-1-C₄алкоксигрупу, C₃-C₆циклоалкіл, C₁-C₂галоалкіл, C₁-C₂алкоксигрупу, C₁-C₂галоалкоксигрупу, феноксигрупу, феніл-C₁-C₆алкіл, феніл-C₁-C₄алкеніл, незаміщену або заміщену хлором або метоксигрупою феноксигрупу, незаміщену або заміщену хлором, метоксигрупою або трифторметилом бензилоксигрупу, метилendioксигрупу, -C(=O)R₅, -O-C(=O)R₆ і NHC(=O)R₆, R₅ означає H, OH, NH₂, NH(C₁-C₂алкіл), N(C₁-C₂алкіл)₂, -O-C₁-C₂алкіл-C(=O)-R₇, -NHC₁-C₂алкіл-C(=O)-R₇, C₁-C₆алкіл, C₁-C₂алкоксигрупу, C₁-C₂алкокси-C₁-C₂алкоксигрупу, C₂-C₄алкенілоксигрупу, C₂-C₄алкінілоксигрупу, феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, NH-феніл або NH-C₁-C₆алкіл-C(=O)-R₇ або феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу або NH-феніл, які заміщені галогеном, нітрогрупою, метоксигрупою, трифторметилом або трифторметоксигрупою, R₆ означає H, C₁-C₃алкіл, феніл або бензил і R₇ означає H, OH, NH₂, NH(C₁-C₁₂алкіл), N(C₁-C₁₂алкіл)₂, C₁-C₁₂алкіл, C₁-C₁₂ алкоксигрупу, C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкоксигрупу, C₂-C₈алкенілоксигрупу, феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу або NH-феніл;

(18) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає C₁-C₄алкіл-C(=O)R₅, зокрема -CH₂-C(=O)R₅, а R₅ означає H, OH, NH₂, NH(C₁-C₂алкіл), N(C₁-C₂алкіл)₂, C₁-C₄алкіл, C₁-C₁₂алкоксигрупу, C₂-C₄алкенілоксигрупу, феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу, NH-феніл, NH-C₁-C₂алкіл-C(=O)-O-C₁-C₂алкіл феніл або -P(=O)(OC₁-C₆алкіл) або феніл, феноксигрупу, бензилоксигрупу або NH-феніл, які заміщені хлором, фтором, метоксигрупою, трифторметилом або трифторметоксигрупою, насамперед сполуки, у яких R₅ означає C₁-C₁₂алкоксигрупу;

(19) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає -C₂-C₆алкіл-NHC(=O)R₆, а R₆ означає H, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл, C₂-C₄алкініл, феніл або бензил;

(20) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R₃ означає -CH₂-гетероцикліл, насамперед у яких гетероцикліл являє собою піридил, фурил, тетрагідрофураніл, піраніл, тетрагідропіраніл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, бензотієніл, хінолініл, хіноксалініл, бензофураніл, бензімідазоліл,

бензопіроліл, бензотіазоліл, індоліл, кумариніл або індазоліл, при цьому такі залишки є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметоксигрупи і нітрогрупи, особливо переважно являє собою піридил, фурил, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, бензімідазоліл, бензопіроліл, бензотіазоліл або індоліл, які є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметоксигрупи і нітрогрупи, зокрема являє собою піридил або тіазоліл, які є незаміщеними або заміщені одним або двома замісниками, незалежно один від одного вибраними з галогену, трифторметилу, трифторметоксигрупи і нітрогрупи, насамперед монозаміщені хлором;

(21) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R_3 означає C_2-C_{10} алкеніл, зокрема C_2-C_4 алкеніл, який є незаміщеним або моно-або дизаміщеним, зокрема монозаміщений, C_2-C_4 алкінілом, $-C(=O)-C_1-C_4$ алкоксигрупою, $-C(=O)-C_1-C_4$ алкілбензоїлом, фенілом або галогеном, зокрема сполуки, у яких R_3 означає $-CH_2-CH=CH_2$;

(22) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R_3 означає розгалужений незаміщений C_4-C_{10} алкіл;

(23) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R_3 означає розгалужений заміщений C_3-C_{10} алкіл;

(24) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(6), у яких R_3 означає незаміщений бензил;

(25) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає бензоат;

(26) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає заміщений бензоат, насамперед моно- або дизаміщений бензоат, головним чином сполуки, у яких бензоат заміщений одним або двома замісниками, незалежно один від одного вибраними з C_1-C_4 алкілу, гало- C_1-C_4 алкілу, OH, SH, галогену і фенілу, переважно монозаміщений метилом, трет-бутилом, трифторметилом, OH, SH, фтором або фенілом;

(27) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає аніон сульфонові кислоти, насамперед галозаміщеної C_1-C_4 алкан- або арилсульфонові кислоти, переважно трифторметилсульфонові кислоти або бензолсульфонові кислоти;

(28) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає аніон C_1-C_4 алкан- або C_1-C_4 алкенмонокарбонової кислоти, яка є незаміщеною або заміщена групою OH, C_1-C_4 алкоксигрупою або феноксигрупою;

(29) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає аніон незаміщеної або заміщеної дикарбонової кислоти, насамперед винної кислоти, малеїнової кислоти або 2,2'-оксидіоцтової кислоти;

(30) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає аніон незаміщеної або заміщеної трикарбонової кислоти, насамперед лимонної кислоти;

(31) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає аніон кислоти формули $Het-COOH$, де Het являє собою гетероцикл, насамперед Het являє собою фурил;

(32) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), у яких X^{n-} означає аніон неорганічної кислоти, насамперед сульфату або гідросульфату, переважно сульфату;

(33) сполуки формули (I) відповідно до будь-якого з пп. (1)-(24), (29) і (30), у яких n означає 1 або 2, насамперед 1.

Згідно із даним винаходом особливо переважні сполуки формули (I), вказані нижче в таблицях, а також, коли це можливо, їх E/Z-ізомери і суміші

E/Z-ізомерів і, зокрема, солі наступних сполук:

4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епідиметиламіноавермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-N-етиламіноавермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-N-проп-1-іламіноавермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-етил-N-метиламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-проп-1-іламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-ізопропіл-N-метиламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-1-пропен-3-іламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-етоксикарбонілметиламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-бензиламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-4-дифторметоксифенілметиламіно)авермектину B1;

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-2,5-дихлорфенілметиламіно)авермектину B1,

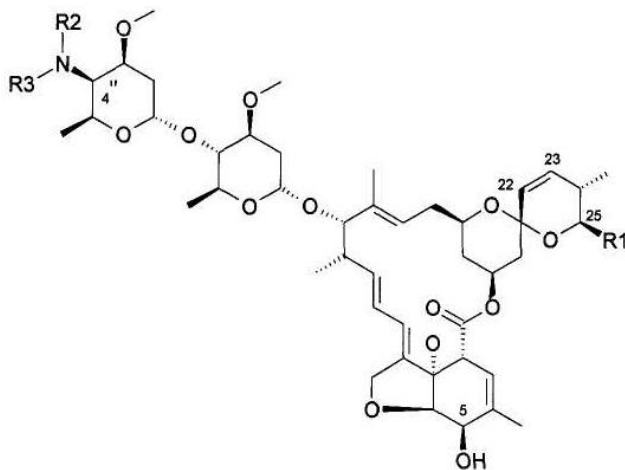
4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-2,5-дифторфенілметиламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-2,3,4-трифторфенілметиламіно)авермектину B1,

4"-дезоксид-4"-епі-(піролідин-1-іл)авермектину B1 і

4"-дезоксид-4"-епі-(азетидин-1-іл)авермектину B1.

Винахід стосується також способу одержання сполук формули (I) і, коли це можливо, їх таутомерів, який полягає в одержанні в першу чергу сполуки формули



(Ia),

у якій R_1 , R_2 і R_3 мають вказані вище для формули (I) значення, наприклад, відповідно до одного з наступних варіантів:

(А) для одержання сполуки формули (Ia), у якій K_X має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, R_2 означає водень, а R_3 означає групу $R_{31}-CH-R_{32}$, у якій R_{31} являє собою C_1-C_6 алкіл, феніл, гетероцикліл або незаміщений або заміщений C_1-C_6 алкіл, феніл або гетероцикліл, а R_{32} являє собою H або незаміщений або заміщений C_1-C_5 алкіл, сполуку формули (Ia), у якій R_1 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 і R_3 означають водень і яку можна одержувати відомими методами, піддають у присутності відновника взаємодії зі сполукою формули $R_{31}-C(=O)R_{32}$, у якій R_{31} і R_{32} мають вказані вище значення, або

(Б) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення і R_3 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, за винятком водню, сполуку формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_3 означає водень і яку можна одержувати відомими методами, піддають взаємодії зі сполукою формули R_3-Hal , у якій R_3 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а Hal означає галоген, зокрема бром або йод, або

(В) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_3 означає заміщений гідроксигрупою $-CH_2-C_1-C_{11}$ алкіл, сполуку формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, R_3 означає заміщений групою $-C(=O)-R_5$ C_1-C_{11} алкіл, а R_5 означає OH або алкоксигрупу, піддають взаємодії з відновником, або

(Г) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_3 означає заміщений групою $COOH$ C_1-C_{12} алкіл, сполуку формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, R_3 означає заміщений групою $-C(=O)-R_5$ C_1-C_{12} алкіл, а R_5 означає C_1-C_6 алкоксигрупу або бензілоксигрупу, піддають взаємодії з основою або відновником, або

(Д) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_3 означає метил, сполуку формули (Ia), у якій R_1 і R_3 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 означає водень, піддають у присутності відновника взаємодії зі сполукою формули метил- Hal , у якій Hal означає галоген, зокрема бром або йод, або з формальдегідом, або

(Е) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_3 означає заміщений групою $-C(=O)N(R_8)_2$ C_1-C_{12} алкіл, де два R_8 незалежно один від одного означають H або незаміщений або заміщений C_1-C_{12} алкіл, сполуку формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, R_3 означає заміщений групою $-C(=O)R_5$ C_1-C_{12} алкіл, а R_5 означає OH, піддають у присутності осушника взаємодії зі сполукою формули $NH(R_8)_2$, у якій R_8 означає H або незаміщений або заміщений C_1-C_{12} алкіл, або

(Є) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_3 означає заміщений гідроксигрупою C_4-C_{12} алкіл, сполуку формули (Ia), у якій R_1 і R_2 мають вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, R_3 означає заміщений групою $-C(=O)-R_5$ C_1-C_5 алкіл, а R_5 означає C_1-C_{12} алкоксигрупу, піддають взаємодії з двома молями галогеніду C_1-C_3 алкілмагнію або C_1-C_3 алкіллітієвого реагенту, або

(Ж) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 і R_3 спільно означають три-семичленний алкіленовий або чотири-семичленний алкеніленовий місток, у якому одна група CH_2 може бути замінена на O, S або NR_4 , де R_4 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, сполуку формули (Ia), у якій R_1 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 і R_3 означають водень, піддають взаємодії зі сполукою формули $Hal-(C_3-C_7$ алкілен)- Hal або $Hal-(C_4-C_7$ алкенілен)- Hal , де Hal означає галоген і де одна група CH_2 може бути замінена на O, S або групу NR_4 , у якій R_4 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, або

(З) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_1 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 і R_3 мають ідентичні значення, вказані вище в п. (1) для формули (I), сполуку формули (Ia), у якій R_1 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 і R_3 означають водень, піддають взаємодії з двома молями сполуки формули R_3-Hal , у якій R_3 має вказані вище для формули (I) значення, а Hal означає галоген, переважно бром або йод, або

(И) для одержання сполуки формули (Ia), у якій R_2 і R_3 мають ідентичні значення і означають незаміщений або моно-пентазаміщений $-CH_2-C_1-C_{11}$ алкіл, незаміщений або моно-пентазаміщений $-CH_2-C_1-C_{11}$ алкеніл або незаміщений або моно-пентазаміщений $-CH_2-C_1-C_{11}$ алкініл, сполуку формули (Ia), у якій R_1 має вказані вище в п. (1) для формули (I) значення, а R_2 і R_3 означають водень, піддають у присутності відновника взаємодії з двома молями сполуки формули $R_{31}-CHO$, у якій R_{31} означає незаміщений або моно-пентазаміщений C_1-C_{11} алкіл, незаміщений або моно-пентазаміщений C_1-C_{11} алкеніл або незаміщений або

моно-пентазаміщений C₁-C₁₁алкініл, і потім

(I) сполуку формули (Ia), отриману, наприклад, відповідно до одного з розглянутих вище варіантів А)-І), піддають взаємодії з кислотою формули ХН_n, де Х і n мають вказані вище для формули (I) значення.

Наведені вище пояснення у відношенні таутомерів сполук формули (I) так само стосуються і таутомерів вихідних сполук, згаданих вище і нижче в даному описі.

Описані вище і розглянуті нижче реакції проводять за методами, які відомі як такі, наприклад за відсутності або, як правило, у присутності прийнятного розчинника або розріджувача або їх суміші, при цьому реакції проводять у міру необхідності при охолодженні, при кімнатній температурі або при нагріванні, наприклад в інтервалі температур від приблизно -80°C до температури кипіння реакційної суміші, переважно від приблизно 0°C до приблизно +150°C, а також при необхідності в закритій посудині, під тиском, в атмосфері інертного газу і/або в безводних умовах. Особливо переважні реакційні умови розглянуті в наведених нижче прикладах.

Тривалість реакції не має істотного значення і переважно становить від приблизно 0,1 до приблизно 24 год, насамперед від приблизно 0,5 до приблизно 10 год.

Цільовий продукт виділяють традиційними методами, наприклад фільтрацією, кристалізацією, перегонкою або хроматографією або декількома такими методами в будь-якому їх прийнятному сполученні.

Вихідні сполуки, згадані вище й у подальшому описі і які використовують для одержання сполук формули (I) і, коли це можливо, їх таутомерів, є відомими сполуками або їх можна одержувати відомими методами, наприклад методами, розглянутими нижче.

Варіант (А)

Як приклади розчинників і розріджувачів для проведення реакцій відповідно до цього варіанта можна назвати ароматичні, аліфатичні й аліциклічні вуглеводні і галогеновані вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, мезитилен, тетралін, хлорбензол, дихлорбензол, бромбензол, петролейний ефір, гексан, циклогексан, дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлоретан, трихлоретан або тетрахлоретан, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, дипропіловий ефір, діізопропіловий ефір, дибутиловий ефір, трет-бутилметиловий ефір, монометиловий ефір етиленгліколю, моноетиловий ефір етиленгліколю, диметиловий ефір етиленгліколю, диметоксидіетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, етиленгліколь або гліцерин, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота або мурашина кислота, аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-діетилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідон або триамід гексаметилфосфорної кислоти, нітрили, такі як ацетонітрил або пропіонітрил, і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, а також воду або суміші вказаних розчинників, при цьому найбільш доцільно використовувати прості ефіри, спирти, воду і карбонові кислоти, насамперед тетрагідрофуран, оцтову кислоту або воду.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від приблизно кімнатної температури до температури кипіння використовуваного розчинника, переважні при цьому реакції, проведення яких можливо при температурі від 10 до 30°C.

У варіанті (А) реакцію переважно проводити при кімнатній температурі в тетрагідрофурані в присутності оцтової кислоти. Найбільш переважні умови проведення такої реакції описані в прикладі Р1.1.

Варіант (Б)

Як приклади розчинників і розріджувачів для проведення реакцій відповідно до цього варіанта можна назвати ароматичні, аліфатичні й аліциклічні вуглеводні і галогеновані вуглеводні і прості ефіри, перераховані вище для варіанта (А), кетони, такі як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, етиленгліколь або гліцерин, ефіри карбонових кислот, такі як метилацетат, етилацетат, або ефіри бензойної кислоти, аміді, перераховані вище для варіанта (А), нітрили, такі як ацетонітрил або пропіонітрил, і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, а також воду або суміші вказаних розчинників, при цьому найбільш доцільно використовувати воду, ефіри органічних кислот, галогеновані вуглеводні й ароматичні вуглеводні, насамперед двофазові суміші такого органічного розчинника з водою.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від приблизно кімнатної температури до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від кімнатної температури до 90°C, насамперед до 60°C, і в присутності основи, переважно неорганічної основи, наприклад гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладах Р 1.2, Р 1.3, Р2.1 і Р2.7.

Варіант (В)

Як приклади розчинників і розріджувачів для проведення реакцій відповідно до цього варіанта можна назвати ароматичні, аліфатичні й аліциклічні вуглеводні і галогеновані вуглеводні і прості ефіри, аміді і нітрили перераховані вище для варіанта (А), а також сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, або суміші вказаних розчинників, при цьому найбільш доцільно використовувати прості ефіри і вуглеводні.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від 0°C до кімнатної температури.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі Р2.2.

Варіант (Г)

До придатних для проведення реакцій на цій стадії розчинників належать перераховані вище для варіанта (А), а також кетони, такі як ацетон, метилетилкетон і метилізобутилкетон, і карбонові кислоти, такі як оцтова кислота або мурашина кислота, ефіри карбонових кислот, такі як метилацетат, етилацетат, або ефіри бензойної кислоти.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від приблизно кімнатної температури до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно в присутності неорганічної основи, наприклад гідроксиду літію, гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у

прикладі P2.6.

В альтернативному варіанті для проведення реакцій можна використовувати відновник, насамперед молекулярний водень, а самі реакції проводити насамперед у суміші тетрагідрофурану і води як розчинника і в присутності каталізатора на основі важкого металу, головним чином Pd-каталізатора.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього альтернативного варіанта описані, зокрема, у прикладі P2.5.

Варіант (Д)

До придатних для проведення реакцій відповідно до цього варіанта розчинників належать перераховані вище для варіанта (Б), при цьому найбільш придатними розчинниками є ефіри органічних кислот, галогеновані вуглеводні й ароматичні вуглеводні, насамперед двофазові суміші складного ефіру з водою.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від кімнатної температури до 60°C, і в присутності основи, переважно неорганічної основи, наприклад гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі P2.3.

В альтернативному варіанті реакції можна проводити в розчинниках, які перераховані вище, переважно в простих ефірах, спиртах, воді і карбонових кислотах, у сполученні з гібридом, таким як борогідрид, насамперед NaCNBH₃.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього альтернативного варіанта описані, зокрема, у прикладі P2.4.

Варіант (Е)

Як приклади розчинників і розріджувачів для проведення реакцій відповідно до цього варіанта можна назвати ароматичні, аліфатичні й аліциклічні вуглеводні і галогеновані вуглеводні, а також прості ефіри, аміди і нітрили, перераховані вище для варіанта (А), кетони, такі як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, ефіри карбонових кислот, такі як метилацетат, етилацетат, або ефіри бензойної кислоти і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, або суміші вказаних розчинників, при цьому найбільш доцільно використовувати ефіри органічних кислот, такі як етилацетат.

Як зневоднювальний агент в даному випадку використовуються звичайні реагенти пептидного сполучення, насамперед карбодіміди і гідроксибензотриазоли.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно при кімнатній температурі.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі P2.8.

Варіант (Є)

Як приклади розчинників і розріджувачів для проведення реакцій відповідно до цього варіанта можна назвати ароматичні, аліфатичні й аліциклічні вуглеводні і прості ефіри, перераховані вище для варіанта (А), і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид, або суміші вказаних розчинників, при цьому найбільш доцільно використовувати прості ефіри, насамперед тетрагідрофуран.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від 0°C до кімнатної температури.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі P2.10.

Варіант (Ж)

До придатних для проведення реакцій відповідно до цього варіанта розчинників належать перераховані вище для варіанта (Б), при цьому найбільш придатними розчинниками є вода, ефіри органічних кислот, галогеновані вуглеводні й ароматичні вуглеводні, насамперед двофазові суміші такого органічного розчинника з водою.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від 90°C до температури кипіння розчинника, і в присутності основи, переважно неорганічної основи, наприклад гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі P3.2.

Варіант (З)

До придатних для проведення реакцій відповідно до цього варіанта розчинників належать перераховані вище для варіанта (Б), при цьому найбільш придатними розчинниками є вода, ефіри органічних кислот, галогеновані вуглеводні й ароматичні вуглеводні, насамперед двофазові суміші такого органічного розчинника з водою.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від 90°C до температури кипіння розчинника, і в присутності основи, переважно неорганічної основи, наприклад гідроксиду натрію, гідроксиду калію, карбонату натрію або гідрокарбонату натрію.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі P3.1.

Варіант (И)

До придатних для проведення реакцій відповідно до цього варіанта розчинників належать перераховані вище для варіанта (Б), при цьому найбільш придатними розчинниками є вода, прості ефіри органічних кислот і спирти, насамперед двофазові суміші простого ефіру з водою.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно при кімнатній температурі.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладі P3.3.

Варіант (І)

До придатних для проведення реакцій відповідно до цього варіанта розчинників належать перераховані вище для варіанта (Б), при цьому найбільш придатними розчинниками є дихлорметан, ацетонітрил, етилацетат, толуол і діоксан.

Реакції доцільно проводити в інтервалі температур від 0°C до температури кипіння використовуваного розчинника, переважно від 0°C до кімнатної температури.

Найбільш переважні умови проведення реакцій відповідно до цього варіанта описані, зокрема, у прикладах P4.1-P5.5.

Сполуки формули (I) можуть бути представлені у вигляді одного з їх можливих ізомерів або у вигляді суміші їх ізомерів, у вигляді чистих ізомерів або у вигляді суміші ізомерів, наприклад у вигляді рацемічної суміші, при цьому в обсяг винаходу включені і чисті ізомери, і рацемічні суміші, що мається на увазі у попередньому і подальшому описі, навіть якщо деталі стереохімічної будови і не вказані в кожному конкретному випадку.

Рацемати можна відомими методами розділяти на оптичні антиподи, наприклад перекристалізацією з оптично активного розчинника, хроматографією на хіральних адсорбентах, наприклад рідинною хроматографією високого тиску (PXBT) на ацетилцелюлозі, за допомогою придатних для цієї мети мікроорганізмів, розщепленням за допомогою особливих іммобілізованих ферментів або утворенням сполук включення, наприклад з використанням хіральних краун-ефірів, у цьому випадку лише один ізомер утворює комплекс.

Крім розділення відповідних сумішей ізомерів відповідно до винаходу існує також можливість одержувати загальновідомими методами енантіоселективного синтезу оптично чисті ізомери, наприклад за рахунок використання при проведенні запропонованого у винаході способу вихідних матеріалів з відповідною стереохімічною будовою.

У будь-якому випадку переважно виділяти або синтезувати біологічно більш активний ізомер, якщо індивідуальні компоненти мають різну біологічну активність.

Сполуки формули (I) можна також одержувати у вигляді їх гідратів і/або вони можуть містити молекули інших розчинників, наприклад розчинників, які могли використовуватися для кристалізації сполук, які утворюються у твердому вигляді.

Даний винахід стосується всіх тих варіантів здійснення запропонованого в ньому способу, у яких сполука, яка одержується на будь-якій його стадії у вигляді вихідної сполуки або проміжного продукту, використовується як вихідний матеріал з наступним проведенням усіх або деяких із стадій, що залишилися, або в яких вихідний матеріал використовується у вигляді похідного або солі і/або їх рацематів або антиподів або насамперед утворюється в реакційних умовах.

У запропонованому у винаході способі переважно використовувати ті вихідні матеріали і проміжні продукти, які дозволяють одержувати сполуки формули (I), які є найбільш переважними.

Даний винахід стосується, зокрема, тих варіантів здійснення способу одержання сполук, які описані нижче в прикладах P1.1-P5.5.

Запропоновані у винаході сполуки формули (I) є діючими речовинами, які дозволяють боротися зі шкідниками і паразитами й які мають цінні профілактичні і/або лікувальні властивості з винятково сприятливим спектром біоцидної активності і винятково широким спектром дії навіть у низьких концентраціях і разом з тим які мають хорошу переносність теплокровними тваринами, рибами і рослинами. Ці сполуки, як несподівано було встановлено, в однаковому ступені придатні і для боротьби зі шкідниками рослин, і для боротьби з екто- і ендопаразитами в людини й у першу чергу в продуктивній худобі, домашніх тварин і кімнатних тварин. Діючі речовини за винаходом виявляють ефективність на всіх або окремих стадіях розвитку не лише шкідників, які мають нормальну чутливість, але і стійких шкідників, таких як комахи і представники ряду кліщів (Acarina), нематоди, стрічкові черв'яки і трематоди, і в той же час захищають корисні організми. Інсектицидна або акарицидна дія діючих речовин за винаходом може виявлятися безпосередньо, тобто виявлятися в загибелі шкідників і паразитів, яка настає відразу ж після обробки або тільки після закінчення деякого часу, наприклад у процесі линяння, або опосередковано, наприклад виявлятися в зменшенні кількості яєць, що відкладаються, і/або кількості особин, які вилуплюються з яєць, при цьому хороша активність відповідає загибелі принаймні 50-60% шкідників.

Спектр дії запропонованих у винаході сполук і композицій, які їх містять, для боротьби проти комах-шкідників можна значно розширити й адаптувати до заданих умов додаванням інших інсектицидів, акарицидів або нематодцидів. Як приклад придатних для цієї мети добавок можна назвати представників наступних класів діючих речовин: фосфорорганічні сполуки, нітрофеноли і їх похідні, формамідини, сечовини, карбамати, піретроїди, хлоровані вуглеводні і препарати *Bacillus thuringiensis*.

Найбільш придатними для використання в суміші з запропонованими у винаході сполуками є, наприклад, азаметіофос, хлорфенвінфос, бупіримат, циперметрин, циперметрин-хай-цис, циромазин, діафентіурон, діазинон, дихлорвос, дикротофос, дицикланіл, феноксикарб, флуазурон, фуратіокарб, ізазофос, йодфенфос, кінопрен, луфенурон, метакрифос, метидатіон, монокротофос, фосфамідон, профенофос, діофенолан, сполука, яка одержується із штаму *Bacillus thuringiensis* GC91 або NCTC11821, піметрозин, бромпропілат, метопрен, дисульфугтон, хіналфос, тау-флувалінат, тіоциклам, тіометон, альдикарб, азинфос-метил, бенфуракарб, біфентрин, бупрофезин, карбофуран, дибутиламінотіо, картап, хлорфлуазурон, хлорпірифос, цифлутрин, альфа-циперметрин, зета-циперметрин, дельтаметрин, дифлубензурон, ендосульфат, етіофенкарб, фенітротіон, феназахін, фенобукарб, фенвалерат, формотіон, метіокарб, гептенофос, імідаклопрід, ізопрокарб, метамідофос, метоміл, мевінфос, паратіон, паратіон-метил, фозалон, піримікарб, пропоксур, тефлубензурон, тербуфос, триазамат, абамектин, фенобукарб, тебуфенозид, фіпроніл, бета-цифлутрин, силафлуофен, фенпіроксимат, піридабен, примікарб, пірипроксифен, піримідифен, нематорин, нитенпірам, N1-25, ацетаміпрід, авермектин B₁ (абамектин), інсектицидно активний екстракт рослини, препарат, який містить інсектицидно активні нематоди, препарат, який одержують з *Bacillus subtilis*, препарат, який містить інсектицидно активні гриби, препарат, який містить інсектицидно активні віруси, АС 303630, ацефат, акринатрин, аланікарб, альфаметрин, амітраз, AZ 60541, азинфос А, азинфос М, азоциклотин, бендіокарб, бенсултап, бета-цифлутрин, БФМК, бромфенпрокс, бромфос А, буфенкарб, бутокاربоксим, бутилпіридабен, кадусафос, карбарил, карбофенотіон,

хлоетокарб, хлоретоксифос, хлормефос, цис-ресметрин, клоцитрин, клофентезин, ціанофос, циклопротрин, цигексатин, деметон М, деметон S, деметон-S-метил, дихлофентіон, дикліфос, діетіон, диметат, диметилвінфос, діоксатіон, едифенфос, емабектин, есфенвалерат, етіон, етофенпрокс, етопрофос, етримфос, фенаміфос, фенбутатиноксид, фенотіокарб, фенпропатрин, фенпірад, фентіон, флуазинам, флуциклоксурон, флукітринат, флуфеноксурон, флуфенпрокс, фонофос, фостіазат, фубфенпрокс, HCN, гексафлумурон, гекситіазокс, ICI-220, іпробенфос, ізофенфос, ізоксатіон, івермектин, лямбда-цигалотрин, малатіон, мекарбам, месульфенфос, метальдегід, метолкарб, мілбекетин, моксибектин, налед, NC 184, ометоат, оксаміл, оксидеметон М, оксидепрофос, перметрин, фентоат, форат, фосмет, фоксим, піріміфос М, піріміфос А, промекарб, пропафос, протіофос, протоат, піраклофос, пірада-фентіон, піресметрин, піретрум, RH 5992, салітіон, себуфос, сульфотеп, сульфпрофос, тебуфенпірад, тебупіріміфос, тefлутрин, темефос, тербам, тетрахлорвінфос, тіаклопрід, тіаметоксам, тіафенокс, тіодикарб, тіофанокс, тіоназин, турингенсин, тралометрин, триаратен, тριαзофос, тριαзурон, трихлорфон, трифлумурон, триметакарб, вамідотіон, ксилілкарб, YI 5301/5302, зетаметрин, DPX-MP062, RH-2485, D-2341 або КМК (3,5-ксилілметилкарбамат).

До вказаних вище шкідників належать, наприклад, шкідники, описані в заявці EP-A 736252 із стор.5, рядок 55, до стор.6, рядок 55. Описаний у вказаній публікації перелік шкідників включений, таким чином, як посилання в обсяг даного винаходу.

З використанням запропонованих у винаході сполук можна також боротися зі шкідниками і паразитами з класу нематод. До подібних шкідників і паразитів належать, наприклад, галові нематоди, цистоутворюючі нематоди, а також стеблові і листові нематоди, зокрема нематоди *Heterodera* spp., наприклад *Heterodera schachtii*, *Heterodera avenae* і *Heterodera trifolii*, нематоди *Globodera* spp., наприклад *Globodera rostochiensis*, нематоди *Meloidogyne* spp., наприклад *Meloidogyne incognita* і *Meloidogyne javanica*, нематоди *Radopholus* spp., наприклад *Radopholus similis*, нематоди *Pratylenchus*, наприклад *Pratylenchus neglectans* і *Pratylenchus penetrans*, нематоди *Tylenchulus*, наприклад *Tylenchulus semipenetrans*, нематоди *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Apheenchoides* і *Anguina*, насамперед нематоди *Meloidogyne*, наприклад *Meloidogyne incognita*, і *Heterodera*, наприклад *Heterodera glycines*.

Особливо важливим аспектом даного винаходу є застосування запропонованих у ньому сполук формули (I) для захисту рослин від комах-шкідників, які харчуються ними.

Запропоновані у винаході сполуки можуть використовуватися для боротьби, тобто для інгібування або знищення, шкідників і паразитів вказаного вище типу, які зустрічаються, відповідно які паразитують насамперед на рослинах, головним чином на корисних і декоративних рослинах у сільськогосподарському, садівницькому і лісівницькому секторах, або на частинах подібних рослин, таких як плоди, квітки, листя, стебла, бульби або корені, при цьому в деяких випадках від подібних шкідників уже виявляються захищені і частини рослин, які виростають у більш пізній момент часу.

Цільовими рослинами, які захищаються від шкідників, є насамперед зернові культури, такі як пшениця, ячмінь, жито, овес, рис, маїс і сорго, буряк, такий як цукровий буряк і кормовий буряк, плодові культури, наприклад яблуневі, кісткові плодові культури і кущові плодові культури, такі як яблуня, груша, слива, персик, мигдальне дерево, вишня, черешня і ягідні культури, наприклад полуниця, малина й ожина, бобові рослини, такі як квасоля, сочевиця, горох і соя, олійні рослини, такі як рапс, гірчиця, мак, маслинове дерево, соняшник, кокосова пальма, рицина, дерево какао й арахіс, гарбузові, такі як кабачок, огірок, диня і кавун, волокнисті рослини, такі як бавовник, льон, коноплі і джут, цитрусові рослини, такі як апельсинове дерево, лимон, грейпфрут і мандарин, овочеві культури, такі як шпинат, латук-салат, спаржа, капуста, морква, цибуля, томати, картопля і перець овочевий солодкий, лаврові культури, такі як авокадо, коричне дерево і камфорне дерево, а також тютюн, горіх, кавове дерево, баклажан, цукровий очерет, чай, перець, виноградна лоза, хміль, бананова пальма, каучуконоси і декоративні рослини.

Іншими можливими галузями застосування запропонованих у винаході сполук є захист складських запасів, сховищ, сировини і різних матеріалів, а також використання в санітарно-гігієнічному секторі, насамперед для захисту домашніх тварин і продуктивної худоби від вищевказаних шкідників і паразитів, головним чином для захисту домашніх тварин, зокрема кішок і собак, від зараження блохами, кліщами і нематодами.

Відповідно до цього даний винахід стосується також пестицидних композицій, таких як емульгвальні концентрати, суспензійні концентрати, розчини, які безпосередньо розпилюються або розбавляються, пасти для обмазування рослин, розведені емульсії, змочувані порошки, розчинні порошки, дисперговані порошки, дуети, гранули, а також мікрокапсульовані в полімер препарати, які містять принаймні одну з запропонованих у винаході сполук, при цьому конкретний тип препаративної форми вибирається відповідно до поставлених цілей і переважних обставин.

Діючу речовину використовують у таких композиціях у чистій формі, тобто у вигляді твердої діючої речовини, наприклад у вигляді частинок певного розміру, або, що більш переважно, спільно принаймні з одним із звичайно застосовуваних у технології одержання препаративних форм допоміжних речовин, таких як розріджувачі, наприклад розчинники або тверді носії, або поверхнево-активні речовини (ПАР). Очевидно, що до складу препаратів, призначених для боротьби з паразитами в людини, домашніх тварин, продуктивної худоби і кімнатних тварин, можна включати тільки фізіологічно прийнятні (сумісні) добавки.

Як допоміжні речовини в складі композицій використовують, наприклад, тверді носії, розчинники, стабілізатори, допоміжні речовини, які "стовільнюють вивільнення" діючої речовини, барвники і необов'язково поверхнево-активні речовини (ПАР). З цією метою можна використовувати всі носії і допоміжні речовини, які звичайно застосовуються в технології приготування препаративних форм. Придатні для застосування у використовуваних відповідно до винаходу композиціях допоміжні речовини, до яких належать розчинники, тверді носії, поверхнево-активні речовини, включаючи неіоногенні ПАР, катіоногенні ПАР й аніоногенні ПАР, а також інші допоміжні речовини, являють собою, наприклад, такі, описані в заявці EP-A 736252, із стор.7, рядок 51, до стор.8, рядок 39.

Композиції, призначені для захисту сільськогосподарських культур від шкідників і для захисту людини, домашніх тварин і продуктивної худоби від паразитів, звичайно містять від 0,1 до 99%, насамперед від 0,1 до 95%, діючої речовини і від 1 до 99,9%, насамперед від 5 до 99,9%, принаймні однієї твердої або рідкої

допоміжної речовини, при цьому до складу композиції звичайно включають від 0 до 25%, насамперед від 0,1 до 20%, ПАР (дані в % у всіх випадках відповідають масовим відсоткам (мас.%)). Як продукти, які постачаються в продаж, звичайно переважні склади або композиції у вигляді концентратів, тоді як кінцевий споживач, як правило, використовує розведені препарати, у яких діюча речовина міститься в значно більш низьких концентраціях.

Нижче представлені склади переважних препаративних форм для захисту сільськогосподарських рослин (%=мас.%):

Емульгвальні

концентрати:

діюча речовина: 1-90%, переважно 5-20%

ПАР: 1-30%, переважно 10-20%

розчинник: 5-98%, переважно 70-85%

Дусти:

діюча речовина: 0,1-10%, переважно 0,1-1%

твердий носій: 99,9-90%, переважно 99,9-99%

Суспензійні

концентрати:

діюча речовина: 5-75%, переважно 10-50%

вода: 94-24%, переважно 88-30%

ПАР: 1-40%, переважно 2-30%

Змочувані

порошки:

діюча речовина: 0,5-90%, переважно 1-80%

ПАР: 0,5-20%, переважно 1-15%

твердий носій: 5-99%, переважно 15-98%

Гранули:

діюча речовина: 0,5-30%, переважно 3-15%

твердий носій: 99,5-70%, переважно 97-85%

До складу запропонованих у винаході композицій можуть також входити інші тверді або рідкі допоміжні речовини, такі як стабілізатори, наприклад рослинні олії або епоксидовані рослинні олії (зокрема епоксидована кокосова олія, рапсова олія або соєва олія), антиспіювачі, наприклад силіконове масло, консерванти, регулятори в'язкості, в'язучі і/або прилипачі, а також добрива або інші діючі речовини для досягнення особливих ефектів, наприклад акарициди, бактерициди, фунгіциди, нематодици, молюскоциди або селективні гербіциди.

Запропоновані у винаході препаративні форми для захисту сільськогосподарських рослин одержують за відомою технологією, для чого при одержанні препарату без додавання до нього допоміжних речовин тверду діючу речовину або суміш діючих речовин піддають, наприклад, розмелюванню, просіюванню і/або пресуванню з одержанням, наприклад, частинок певного розміру, а при одержанні препарату з додаванням до нього принаймні однієї допоміжної речовини діючу речовину або суміш діючих речовин піддають, наприклад, гомогенному змішуванню і/або подрібненню з допоміжною речовиною або допоміжними речовинами. Відповідно до цього винахід стосується також подібних способів одержання запропонованих у ньому композицій і застосування сполук формули (I) для одержання таких композицій.

Винахід стосується також способів застосування вказаних препаративних форм для захисту сільськогосподарських рослин, тобто таких способів боротьби з вищеописаними шкідниками, як обприскування, обробка у вигляді туманів (дрібнокраплинне обприскування), обпилювання, нанесення покриття, протруювання, розкидання або полив, які вибирають відповідно до поставлених цілей і переважних обставин, і застосування таких композицій для боротьби з вищеописаними шкідниками. Звичайний вміст діючої речовини в композиції становить від 0,1 до 1000 част./млн, переважно від 0,1 до 500 част./млн. Норми витрати діючої речовини з розрахунку на гектар оброблюваної площі звичайно становлять від 1 до 2000 г/га, насамперед від 10 до 1000 г/га, переважно від 20 до 600 г/га.

Переважає методом внесення при захисті сільськогосподарських рослин є обробка листків рослин (листова обробка), при цьому частота обробок і норми витрати залежать від ризику ураження конкретним шкідником. Однак діюча речовина може також проникати в рослини через кореневу систему (системна дія) при насиченні місця виростання рослин рідким складом або при загортанні або внесенні діючої речовини у твердому вигляді в місце виростання рослин, наприклад у ґрунт, зокрема в гранульованій формі (ґрунтова обробка). При обробці посівів рису-паді такі гранули можна вносити в дозованих кількостях на затоплене рисове поле.

Запропоновані у винаході препарати для захисту сільськогосподарських культур придатні також для захисту від комах-шкідників матеріалу для розмноження рослин, наприклад засівного матеріалу, такого як плоди, бульби або зерно, або рослинної розсади. Матеріал для розмноження можна обробляти відповідною композицією до початку культивування, наприклад піддавати насіння протруюванню до їх посіву. Запропоновані у винаході діючі речовини можна також наносити на насіння (покриття) або просочуванням насіння рідкою композицією, або нанесенням на них покриття з використанням твердої композиції. Крім цього відповідну композицію можна вносити на оброблювані площі вже після загортання в них матеріалу для розмноження, наприклад у насінну борозну в ході посівних робіт. Подібні способи обробки матеріалу для розмноження рослин, а також оброблений цими способами матеріал для розмноження рослин також є об'єктами винаходу.

Приклади одержання

Одержання вільних основ

Приклад P1.1: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-3-фторфенілметиламіно)авермектин B1.

1,0г 4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину B1 розчиняють у 12мл тетрагідрофурану. Далі додають 1,8мл

оцтової кислоти, 0,2мл води і 0,18мл 3-фторбензальдегіду. Після цього додають 90мг ціанборогідриду натрію. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Потім реакційну суміш екстрагують етилацетатом і насиченим розчином хлориду натрію, після чого органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинники. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-3-фторфенілметиламіно)авермектину В1.

Приклад Р1.2: 4"-дезоксид-4"-епі-N-етиламіноавермектин В1

4,0г 4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину В1 розчиняють у 24мл етилацетату. Далі додають 7,4мл етилийодиду і 24мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при кімнатній температурі протягом 14год. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинники. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-N-етиламіноавермектину В1.

Приклад Р1.3 4"-дезоксид-4"-епі-N-(ізопропоксикарбонілметил)аміноавермектин В1

300мг 4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину В1 розчиняють у 3мл етилацетату. Далі додають 620мг ізопропілбромацетату і 3мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при кімнатній температурі протягом 18год. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-N-(ізопропоксикарбонілметил)аміноавермектин В1.

Приклад Р2.1: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-1-пропен-3-іламіно)авермектин В1

600мг 4"-дезоксид-4"-епіметиламіноавермектину В1 розчиняють у 6мл етилацетату. Далі додають 0,56мл алілброміду і 6мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 18год, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-1-пропен-3-іламіно)авермектин В1.

Приклад Р2.2: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-2-гідроксіетил-N-метиламіно)авермектин В1

Стадія 1: 4,55г 4"-дезоксид-4"-епіметиламіноавермектину В1 розчиняють у 45мл етилацетату. Далі додають 8,6г етилбромацетату і 45мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 18год, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-етоксикарбонілметиламіно)авермектину В1.

Стадія 2: 300мг 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-етоксикарбонілметиламіно)авермектину В1 розчиняють у 6мл толуолу. Потім при перемішуванні при кімнатній температурі додають 1,3мл дізобутилалюмогідриду (1,2моля/л у толуолі). Через 15хв реакційну суміш екстрагують етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-2-гідроксіетил-N-метиламіно)авермектину В1.

Приклад Р2.3: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-ізопропіл-N-метиламіно)авермектин В1.

2,0г 4"-дезоксид-4"-епіізопропіламіноавермектину В1 розчиняють у 20мл етилацетату. Далі додають 4мл метилийодиду і 20мл бікарбонату натрію (1н. у воді) і суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 14год, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-ізопропіл-N-метиламіно)авермектину В1.

Приклад Р2.4: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-ізопропіл-N-метиламіно)авермектин В1.

9,14г 4"-дезоксид-4"-епіізопропіламіноавермектину В1 розчиняють у 100мл метанолу. Далі додають 15мл півалінової кислоти і 25мл розчину формальдегіду (37%-ного у воді). Потім додають 0,7г ціанборогідриду натрію. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год, після чого метанол випарюють у вакуумі і залишок екстрагують етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-ізопропіл-N-метиламіно)авермектину В1.

Приклад Р2.5: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-карбоксиметил-N-метиламіно)авермектин В1

Стадія 1: 10г 4"-дезоксид-4"-епіметиламіноавермектину В1 розчиняють у 100мл етилацетату. Далі додають 15,6г бензилбромацетату і 100мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 5 днів, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-бензилоксикарбонілметил-N-метиламіно)авермектину В1.

Стадія 2: 7,8г 4"-дезоксид-4"-епі-(N-бензилоксикарбонілметил-N-метиламіно)авермектину В1 розчиняють у 100мл тетрагідрофурану. Далі додають 780мг паладію (5%-ного на вугіллі) і гідрують при нормальному тиску і кімнатній температурі. Поглинання водню припиняється через годину. Після цього суміш фільтрують через целіт і випарюють розчинник з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-карбоксиметил-N-метиламіно)авермектину В1.

Приклад Р2.6: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-карбоксиметил-N-метиламіно)авермектин В1

Стадія 1: 15г 4"-дезоксид-4"-епіметиламіноавермектину В1 розчиняють у 120мл етилацетату. Далі додають 26г метилбромацетату і 120мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 5 днів, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метоксикарбонілметиламіно-N-метил)авермектину В1.

Стадія 2: 10г 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метоксикарбонілметиламіно-N-метил)авермектину В1 розчиняють у 90мл тетрагідрофурану. Далі додають 10мл води і 440мг моногідрату гідроксиду літію і перемішують при кімнатній температурі протягом 14год. Потім реакційну суміш екстрагують водою і діетиловим ефіром, водну фазу відділяють і ліофілізують. Залишок екстрагують етилацетатом і лимонною кислотою (10%-ною у воді), органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-

(N-карбоксиметил-N-метиламіно)авермектину В1.

Приклад Р2.7: 4"-дезоксид-4"-епі-(N-етил-N-метиламіно)авермектин В1

8,0г 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метиламіноавермектину В1 розчиняють у 50мл етилацетату. Далі додають 15мл етилюдиду і 50мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 2 днів. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинники. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(N-етил-N-метиламіно)авермектину В1.

Приклад Р2.8: 4"-дезоксид-4"-епі-{N-[(1-бензилоксикарбонілетилкарбамоїл)метил]-N-метиламіно}авермектин В1

500мг 4"-дезоксид-4"-епі-(N-карбоксиметил-N-метиламіно)авермектину В розчиняють у 5мл етилацетату, після чого додають 170мг бензильового ефіру L-аланіну, 72мг 1-гідроксид-7-азабензотриазолу і 110мг N,N-дициклогексилкарбодііміду. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 днів. Після цього суміш екстрагують етилацетатом і бікарбонатом натрію (1н. у воді), органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-{N-[(1-бензилоксикарбонілетилкарбамоїл)метил]-N-метиламіно}авермектину В1.

Приклад Р2.9: 4"-дезоксид-4"-епі-{N-[(1-карбоксиметилкарбамоїл)метил]-N-метиламіно}авермектин В1

160мг 4"-дезоксид-4"-епі-{N-[(1-бензилоксикарбонілетилкарбамоїл)метил]-N-метиламіно}авермектину В1 розчиняють у 10мл тетрагідрофурану. Далі додають 50мг паладію (5%-ного на вугіллі) і гідрують при нормальному тиску і кімнатній температурі. Поглинання водню припиняється через 3год. Після цього суміш фільтрують через целіт і випарюють розчинник з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-{N-[(1-карбоксиметилкарбамоїл)метил]-N-метиламіно}авермектину В1.

Приклад Р2.10: 4"-дезоксид-4"-епі-{N-(2-гідроксид-2-метилпропіл)-N-метиламіно}авермектин В1

300мг 4"-дезоксид-4"-епі-(N-метил-N-етоксикарбонілетилметиламіно)авермектину В1 (приклад Р2.2, стадія 1) розчиняють у 6мл тетрагідрофурану. Далі при перемішуванні і при кімнатній температурі додають 0,64мл метилмагнійброміду (Змоля/л у діетиловому ефірі). Через одну годину реакційну суміш екстрагують етилацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинники. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-{N-(2-гідроксид-2-метилпропіл)-N-метиламіно}авермектину В1.

Приклад Р3.1: 4"-дезоксид-4"-епі-[N,N-біс(1-феніл-1-пропен-3-іл)аміно]авермектин В1

3,48г 4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину В1 розчиняють у 40мл етилацетату. Далі додають 4,62г 3-бром-1-феніл-1-пропену і 40мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 60°C протягом 3 днів, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-[N,N-біс(1-феніл-1-пропен-3-іл)аміно]авермектину В1.

Приклад Р3.2: 4"-дезоксид-4"-епі-(азетидин-1-іл)авермектин В1

300мг 4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину В1 розчиняють у 1мл толуолу. Далі додають 0,106мл 1,3-дибромпропану і 1мл бікарбонату натрію (1н. у воді). Суміш інтенсивно перемішують при 90°C протягом 24год, а потім охолоджують. Після цього фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинник. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-(азетидин-1-іл)авермектину В1.

Приклад Р3.3: 4"-дезоксид-4"-епі-[N,N-біс(3,3-диметилбутил)аміно]авермектин В1

0,87г 4"-дезоксид-4"-епіаміноавермектину В1 розчиняють у 10мл тетрагідрофурану. Далі додають 1мл півалінової кислоти, 0,1мл води і 0,60г 3,3-диметилмасляного альдегіду. Після цього додають 0,38г ціаноборогідриду натрію. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 14год. Потім реакційну суміш екстрагують етилацетатом і бікарбонатом натрію (1н. у воді), органічну фазу сушать над сульфатом натрію і відганяють розчинники.

Залишок очищають хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) з одержанням 4"-дезоксид-4"-епі-[N,N-біс(3,3-диметилбутил)аміно]авермектину В1.

Одержання солей формули (I)

Приклад Р4.1: Одержання бензоату 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1

500мг 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламіноавермектину В1 і 67мг бензойної кислоти розчиняють у 5мл дишлорметану. Після цього випарюють розчинник, а залишок суспендують у діетиловому ефірі й відфільтровують через скляну фриту. Фільтрувальний осад промивають діетиловим ефіром і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують бензоат 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1.

Приклад Р4.2: Одержання малеату 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1 (1:1)

500мг 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламіноавермектину В1 і 64мг малеїнової кислоти розчиняють у 5мл дишлорметану. Після цього випарюють розчинник, а залишок суспендують у діетиловому ефірі й відфільтровують через скляну фриту. Фільтрувальний осад промивають діетиловим ефіром і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують малеат 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1.

Приклад Р4.3: Одержання саліцилату 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1

500мг 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламіноавермектину В1 і 76мг саліцилової кислоти розчиняють у 5мл дишлорметану. Після цього випарюють розчинник, а залишок суспендують у діетиловому ефірі й відфільтровують через скляну фриту. Фільтрувальний осад промивають діетиловим ефіром і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують саліцилат 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1.

Приклад Р4.4: Одержання цитрату 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1 (1:1)

500мг 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламіноавермектину В1 і 106мг лимонної кислоти розчиняють у 5мл дишлорметану. Після цього випарюють розчинник, а залишок суспендують у діетиловому ефірі й відфільтровують через скляну фриту. Фільтрувальний осад промивають діетиловим ефіром і сушать на

фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують цитрат 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1.

Приклад Р4.5: Одержання бензолсульфонату 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1

500мг 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1 і 87мг бензолсульфонової кислоти розчиняють у 5мл ацетонітрилу. Після цього випарюють розчинник, а залишок суспендують у діетиловому ефірі й відфільтровують через скляну фритту. Фільтрувальний осад промивають діетиловим ефіром і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують бензолсульфонат 4"-дезоксид-4"-епі-N,N-диметиламоніавермектину В1.

Приклад Р5.1: Одержання бензоату 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектин В1

300мг 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1 і 38мг бензойної кислоти розчиняють у 1мл ацетонітрилу. Після цього випарюють розчинник, а залишок суспендують у невеликій кількості гексану й відфільтровують через скляну фритту. Фільтрувальний осад сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують бензоат 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1.

Приклад Р5.2: Одержання малеату 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1 (1:1)

300мг 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1 і 36мг малеїнової кислоти розчиняють у 1мл ацетонітрилу. Далі додають 3мл толуолу, а потім 20мл гексану. Після цього суміш фільтрують через скляну фритту, промивають гексаном і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують малеат 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1.

Приклад Р5.3: Одержання саліцилату 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1

300мг 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1 і 43мг саліцилової кислоти розчиняють у 1мл ацетонітрилу. Далі додають 3мл толуолу, а потім 20мл гексану. Після цього суміш фільтрують через скляну фритту, промивають гексаном і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують саліцилат 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1.

Приклад Р5.4: Одержання цитрату 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіл амоніавермектину В1 (1:1)

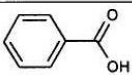
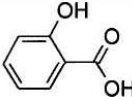
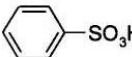
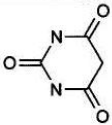
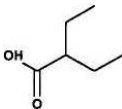
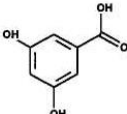
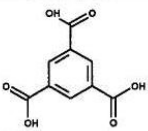
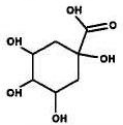
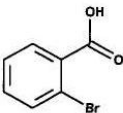
300мг 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопротламіноавермектину В1 і 65мг лимонної кислоти розчиняють у 1мл ацетонітрилу. Далі додають 3мл толуолу, а потім 20мл гексану. Після цього суміш фільтрують через скляну фритту, промивають гексаном і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують цитрат 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1.

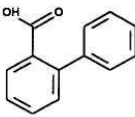
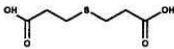
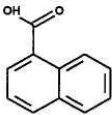
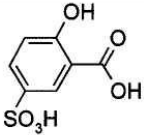
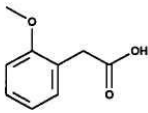
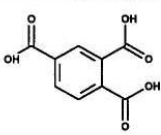
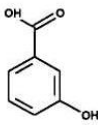
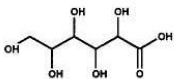
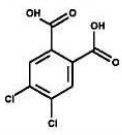
Приклад Р5.5: Одержання бензолсульфонату 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1

300мг 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1 і 49мг бензолсульфонової кислоти розчиняють у 1мл ацетонітрилу. Далі додають 3мл толуолу, а потім 20мл гексану. Після цього суміш фільтрують через скляну фритту, промивають гексаном і сушать на фриті в потоці повітря. Таким шляхом одержують цитрат 4"-дезоксид-4"-епі-N-ізопропіламоніавермектину В1.

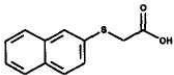
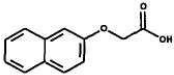
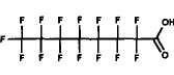
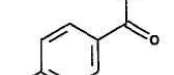
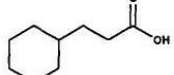
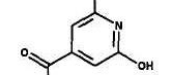
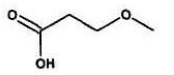
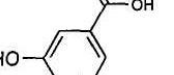
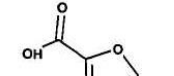
Приклад Р6.1: Аналогічно до описаних вище прикладів можна також одержати сполуки, представлені нижче в таблицях 1-60.

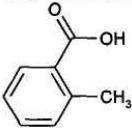
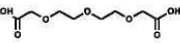
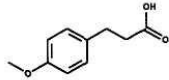
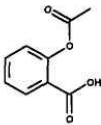
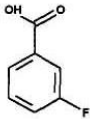
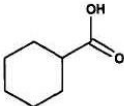
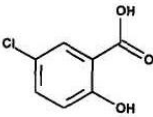
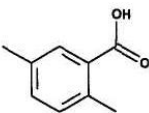
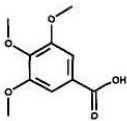
Таблиця А: Для одержання сполук формули (I) можуть використовуватися насамперед наступні кислоти:

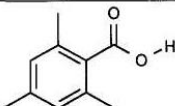
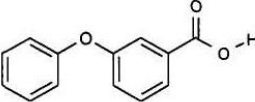
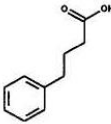
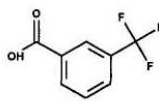
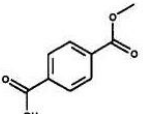
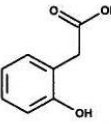
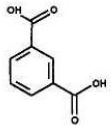
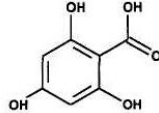
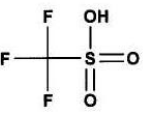
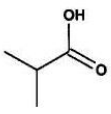
№		
A.1		бензойна кислота
A.2	<i>цис</i> -HOOC-CH=CHCOOH	малеїнова кислота
A.3	<i>транс</i> -HOOC-CH=CHCOOH	фумарова кислота
A.4		2-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота
A.5	HOOC-CH(OH)CH ₂ COOH	яблучна кислота
A.6		бензолсульфонова кислота
A.7		барбітурова кислота
A.8		2-етилмасляна кислота
A.9	HOOC-CH(SH)CH ₂ COOH	тіояблучна кислота
A.10		3,5-дигідроксибензойна кислота
A.11		тримезинова кислота
A.12		D-(-)-хінна кислота
A.13		2-бромбензойна кислота

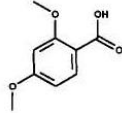
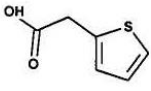
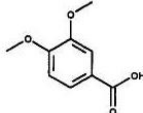
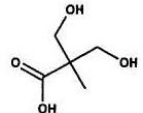
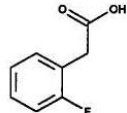
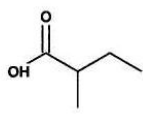
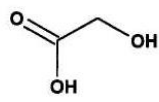
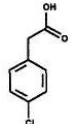
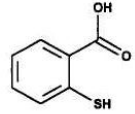
№		
A.14		2-фенілбензойна кислота
A.15		3,3'-тіодипропіонова кислота
A.16		нафталін-1-карбонова кислота
A.17		5-сульфосаліцилова кислота
A.18		2-метоксифенілоцтова кислота
A.19		бензол-1,2,4-трикарбонова кислота
A.20		3-гідроксибензойна кислота
A.21		D-глюконова кислота
A.22		4,5-дихлорфталева кислота
A.23	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	<i>n</i> -гексанова кислота (капронова кислота)
A.24	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	<i>n</i> -гептанова кислота (енантова кислота)
A.25	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	<i>n</i> -октанова кислота (каприлова кислота)
A.26	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	стеаринова кислота

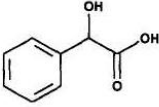
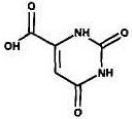
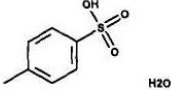
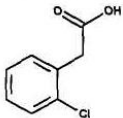
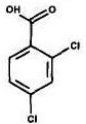
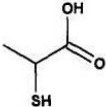
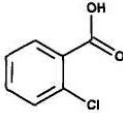
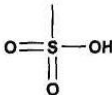
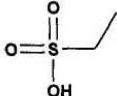
№		
A.27	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	пальмітинова кислота
A.28		2,2'-дигідрокси-1,1'-динафтилметан-3,3'-4,4'-метилєнбіс(3-гідрокси-2-нафтоїна кислота)
A.29		4-метоксифенілоцтова кислота гомоанісова кислота
A.30		2-анісова кислота (2-метоксибензойна кислота)
A.31		адамантан-1-карбонова кислота
A.32		піридин-3,4-дикарбонова кислота
A.33		3,4-дигідроксибензойна кислота
A.34		1-гідрокси-2-нафтоїна кислота (1-нафтол-2-карбонова кислота)
A.35		2,2'-оксидіоцтова кислота (дигліколева кислота)
A.36		О-етилгліколева кислота

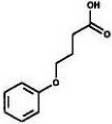
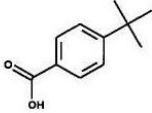
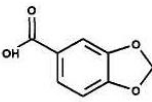

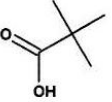
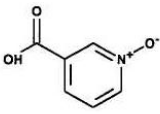
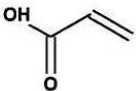
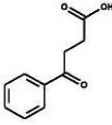
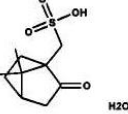
№		
A.37		(2-нафтилтіо)оцтова кислота (S-(2-нафтил)тіогліколева кислота)
A.38		2-нафтоксіоцтова кислота
A.39		перфтороктанова кислота
A.40		<i>p</i> -толуїлова кислота
A.41		циклогексанпропіонова кислота
A.42		2,6-дигідроксипіридин-4-карбонова кислота (цитразинова кислота)
A.43		3-метоксипропіонова кислота
A.44		3,4,5-тригідроксибензойна кислота (гало́ва кислота)
A.45		пірослизова кислота (фуран-2-карбонова кислота)

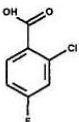
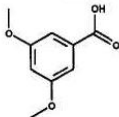
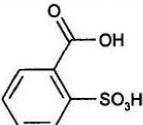
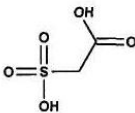
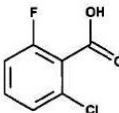
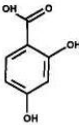
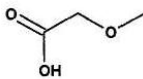
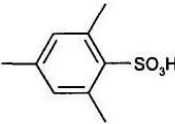
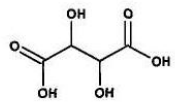
№		
A.46		2-метилбензойна кислота (<i>o</i> -толуїлова кислота)
A.47		3,6,9-триоксанонандикарбонова кислота
A.48		3-(4-метоксифеніл)пропіонова кислота (<i>p</i> -метоксигідрокорична кислота)
A.49		3-(3,4-дигідроксифеніл)пропіонова кислота
A.50		О-ацетилсаліцилова кислота (аспірин)
A.51		3-фторбензойна кислота
A.52		циклогексанкарбонова кислота
A.53		5-хлор-2-гідроксибензойна кислота (5-хлорсаліцилова кислота)
A.54		2,5-диметилбензойна кислота
A.55		3,4,5-триметоксибензойна кислота (триметилгалова кислота)

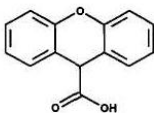
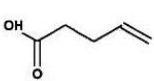
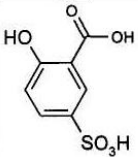
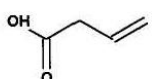
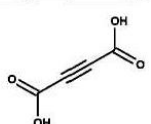
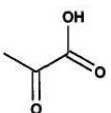
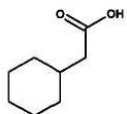
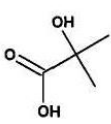
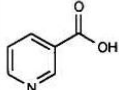
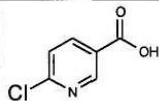
№		
A.56		2,4,6-триметилбензойна кислота
A.57		3-феноксibenзойна кислота
A.58		4-фенілмасляна кислота
A.59		3-трифторметилбензойна кислота
A.60		монометилловий ефір терефталевої кислоти
A.61		o-гідроксифенілоцтова кислота
A.62		ізофталева кислота
A.63		2,4,6-тригідроксibenзойна кислота
A.64		трифторметансульфонова кислота
A.65		2-метилпропіонова кислота (ізомасляна кислота)

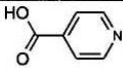
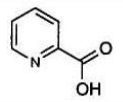
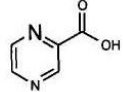
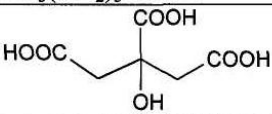
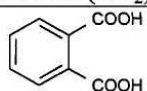

№		
A.66		2,4-диметоксибензойна кислота
A.67		2-тієнілоцтова кислота (тіофен-2-оцтова кислота)
A.68		3,4-диметоксибензойна кислота (вератрова кислота)
A.69		2,2-біс(гідроксиметил)пропіонова кислота
A.70		2-фторфенілоцтова кислота
A.71		2-метилмасляна кислота
A.72		гідроксіоцтова кислота
A.73		4-хлорфенілоцтова кислота
A.74		2-меркаптобензойна кислота (тіосаліцилова кислота)

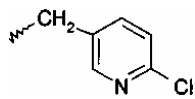
№		
A.75		(+/-)-2-гідроксифенілоцтова кислота (DL-мигдалева кислота)
A.76		2,4-дигідроксипіримідин-6-карбонова кислота
A.77		толуол-4-сульфонова кислота (<i>p</i> -толуолсульфонова кислота)
A.78		2-хлорфенілоцтова кислота
A.79		2,4-дихлорбензойна кислота
A.80		2,6-дихлорбензойна кислота
A.81		2-меркаптопропіонова кислота (тіомолочна кислота)
A.82		2-хлорбензойна кислота
A.83		метансульфонова кислота
A.84		етансульфонова кислота (етилсірчана кислота)

№		
A.85		4-феноксимасляна кислота
A.86		4- <i>трет</i> -бутилбензойна кислота
A.87		3,4-метилendioксибензойна кислота
A.88		біс(2-карбоксіетил)дисульфід
A.89		півалінова кислота (триметилоцтова кислота)
A.90		N-оксид нікотинової кислоти
A.91		акрилова кислота
A.92		3-бензоїлпропіонова кислота (4-оксо-4-фенілмасляна кислота)
A.93		гідрат (1R)-(-)-камфор-10-сульфонової кислоти

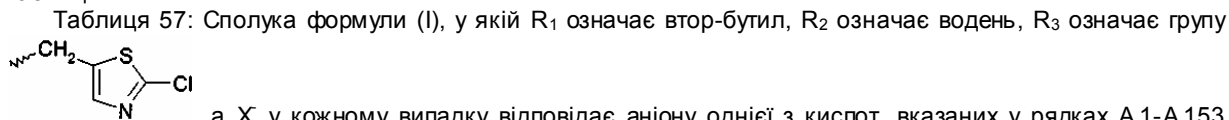
№		
A.94		2-хлор-4-фторбензойна кислота
A.95		3,5-диметоксибензойна кислота
A.96		2-сульфобензойна кислота
A.97		сульфооцтова кислота
A.98		2-хлор-6-фторбензойна кислота
A.99		2,4-дигідроксибензойна кислота
A.100		метоксіоцтова кислота
A.101		2,4,6-триметилбензолсульфонова кислота
A.102		винна кислота

№		
A.103		ксантен-9-карбонова кислота
A.104		4-пентенова кислота (алілоцтова кислота)
A.105		5-сульфосаліцилова кислота
A.106		вінілоцтова кислота
A.107		2-бутиндіова кислота (ацетилендикарбонова кислота)
A.108		2-оксопропіонова кислота (піровиноградна кислота)
A.109		циклогексилоцтова кислота
A.110		2-гідроксіізомасляна кислота
A.111		нікотинава кислота
A.112		6-хлорнікотинава кислота

№		
A.113		ізонікотинова кислота
A.114		піколінова кислота
A.115		піразинкарбонова кислота
A.116	HOOC-COOH	щавлева кислота
A.117	CH ₃ CH ₂ COOH	пропіонова кислота
A.118	CF ₃ CF ₂ COOH	пентафторпропіонова кислота
A.119	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	масляна кислота
A.120	CF ₃ CF ₂ CF ₂ COOH	гептафтормасляна кислота
A.121	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	валеріанова кислота
A.122		лимонна кислота
A.123	HOCH ₂ CH(OH)COOH	гліциринова кислота
A.124	CH ₃ COOH	оцтова кислота
A.125	ClCH ₂ COOH	хлороцтова кислота
A.126	Cl ₂ CHCOOH	дихлороцтова кислота
A.127	CF ₃ COOH	трифтороцтова кислота
A.128	FCH ₂ COOH	фтороцтова кислота
A.129	CH ₃ CH(OH)COOH	молочна кислота
A.130	HOOCCH ₂ COOH	малонова кислота
A.131	HOOC-(CH ₂) ₂ COOH	янтарна кислота
A.132	HOOC-(CH ₂) ₃ COOH	глутарова кислота
A.133	HOOC-(CH ₂) ₄ COOH	адипінова кислота
A.134	HOOC-(CH ₂) ₅ COOH	пімелінова кислота
A.135	HOOC-(CH ₂) ₆ COOH	суберінова кислота
A.136	HOOC-(CH ₂) ₇ COOH	азелаїнова кислота
A.137	HOOC-(CH ₂) ₈ COOH	себацінова кислота
A.138		фталева кислота
A.139		терефталева кислота
A.140	H ₃ PO ₄	фосфорна кислота
A.141	H ₂ SO ₄	сірчана кислота
A.142	HCl	хлористоводнева кислота
A.143	HBr	бромистоводнева кислота
A.144	HI	йодистоводнева кислота



Cl, а X у кожному випадку відповідає аніону однієї з кислот, вказаних у рядках А.1-А.153 таблиці А.



Таблиця 58: Сполука формули (I), у якій R₁ означає втор-бутил, R₂ означає водень, R₃ означає -CH₂-C(=O)OC₂H₅, а X у кожному випадку відповідає аніону однієї з кислот, вказаних у рядках А.1-А.153 таблиці А.

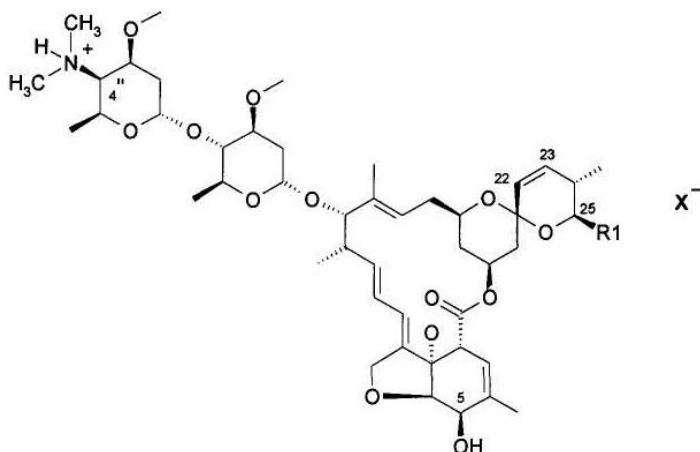
Таблиця 59: Сполука формули (I), у якій R₁ означає втор-бутил, R₂ означає водень, R₃ означає -CH₂-C₆H₄-O-CF₂H, а X у кожному випадку відповідає аніону однієї з кислот, вказаних у рядках А.1-А.153 таблиці А.

Таблиця 60: Сполука формули (I), у якій R₁ означає втор-бутил, R₂ означає метил, R₃ означає -CH₂-CH=CH-C(=O)OCH₂C(=O)C₆H₅, а X у кожному випадку відповідає аніону однієї з кислот, вказаних у рядках А.1-А.153 таблиці А.

У наведених нижче таблицях Б і В представлені експериментально отримані дані про процентний вміст С, Н і N у вищевказаних сполуках формули (I). Оскільки такі сполуки являють собою суміші похідних авермектину В1а і В1b, у яких R₁ означає ізопропіл і втор-бутил відповідно, і оскільки співвідношення між цими похідними в їх суміші змінюється, у наступних таблицях не наведені математично розраховані дані про вміст С, Н і N.

Таблиця Б

Елементний аналіз сполук формули



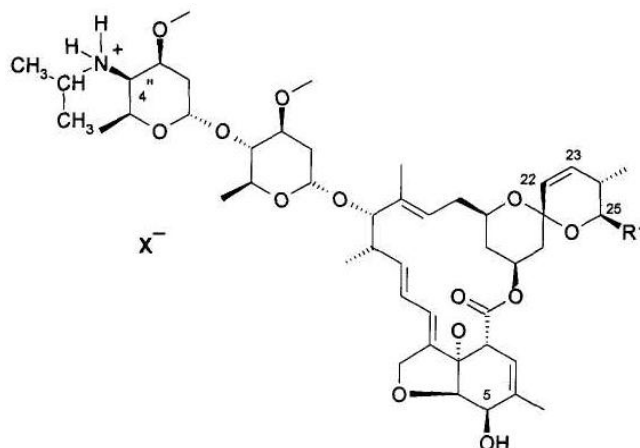
№	X-H	Виявлений вміст (%)		
		С	Н	N
В.1	бензойна кислота	65,9	8,1	1,4
В.2	малеїнова кислота	61,8	8,0	1,4
В.3	2-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота	62,4	7,7	1,3
В.4	бензолсульфонова кислота	61,0	7,8	1,5
В.5	2-етилмасляна кислота	65,4	8,7	1,4
В.6	тіояблучна кислота	60,1	7,9	1,3
В.7	3,5-дигідроксибензойна кислота	62,3	7,9	1,3
В.8	тримезинова кислота	61,2	7,5	1,2
В.9	О(-)-хінна кислота	60,2	8,1	1,3
В.10	2-бромбензойна кислота	60,4	7,4	1,2
В.11	2-фенілбензойна кислота	68,3	8,0	1,2
В.12	3,3'-тіодипропіонова кислота	60,9	8,1	1,3
В.13	нафталін-1-карбонова кислота	67,6	7,9	1,2
В.14	5-сульфосаліцилова кислота	59,4	7,6	1,3
В.15	2-метокси-фенілоцтова кислота	65,1	8,2	1,2
В.16	бензол-1,2,4-трикарбонова кислота	61,7	7,5	1,3
В.17	3-гідроксибензойна кислота	64,0	7,7	1,3
В.18	D-глюконова кислота	56,8	7,9	1,1
В.19	4,5-дихлорфталева кислота	60,0	7,2	1,3
В.20	n-октанова кислота (каприлова кислота)	65,9	8,9	1,3
В.21	2,2'-дигідрокси-1,1'-динафтилметан-3,3'-4,4'-метиленбіс(3-гідрокси-2-нафтоїна кислота)	64,7	7,5	1,2
В.22	4-метоксифенілоцтова кислота (гомоанісова кислота)	65,3	8,0	1,2
В.23	2-анісова кислота (2-метоксибензойна кислота)	65,0	7,9	1,2

V.24	адамантан-1-карбонова кислота	67,3	8,7	1,2
V.25	піридин-3,4-дикарбонова кислота	62,8	8,2	2,9
V.26	3,4-дигідроксибензойна кислота	62,0	7,5	1,2
V.27	1-гідрокси-2-нафтоїна кислота (1-нафтол-2-карбонова кислота)	66,5	8,1	1,2
V.28	2,2'-оксидіоцтова кислота (дигліколева кислота)	60,3	8,2	1,4
V.29	О-етилгліколева кислота	63,6	8,8	1,3
V.30	(2-нафтилтіо)оцтова кислота (8-(2-нафтил)тіогліколева кислота)	67,1	8,2	1,2
V.31	2-нафтоксиоцтова кислота	67,6	8,3	1,1
V.32	п-толуїлова кислота	68,1	8,9	1,3
V.33	циклогексанпропіонова кислота	67,4	9,1	1,3
V.34	3-метоксипропіонова кислота	64,0	8,7	1,4
V.35	3,4,5-тригідроксибензойна кислота (галола кислота)	61,7	8,0	1,3
V.36	пірослизова кислота (фуран-2-карбонова кислота)	64,1	8,6	1,2
V.37	2-метилбензойна кислота (о-толуїлова кислота)	67,3	8,4	1,3
V.38	3,6,9-триоксанонандикарбонова кислота	60,2	8,2	1,1
V.39	3-(4-метоксифеніл)пропіонова кислота (п-метоксигідрокорична кислота)	66,5	8,4	1,2
V.40	О-ацетилсаліцилова кислота (аспірин)	65,2	8,4	1,3
V.41	3-фторбензойна кислота	64,3	8,0	1,3
V.42	циклогексанкарбонова кислота	66,6	9,0	1,4
V.43	5-хлор-2-гідроксибензойна кислота (5-хлорсаліцилова кислота)	63,7	8,1	1,2
V.44	2,5-диметилбензойна кислота	67,7	8,7	1,2
V.45	3,4,5-триметоксибензойна кислота (триметилгалола кислота)	65,9	8,6	1,2
V.46	4-фенілмасляна кислота	67,6	8,6	1,2
V.47	3-трифторметилбензойна кислота	64,3	8,0	1,2
V.48	о-гідроксифенілоцтова кислота	65,0	8,3	1,2
V.49	ізофталева кислота	63,7	7,9	1,1
V.50	2,4,6-тригідроксибензойна кислота	63,2	8,2	1,1
V.51	трифторметансульфонова кислота	66,6	8,9	1,4
V.52	2-метилпропіонова кислота (ізомасляна кислота)	66,0	9,0	1,3
V.53	2-тієнілоцтова кислота (тіофен-2-оцтова кислота)	65,2	8,4	1,2
V.54	3,4-диметоксибензойна кислота (вератрова кислота)	65,1	8,3	1,3
V.55	2,2-біс(гідроксиметил)пропіонова кислота	64,9	8,9	1,2
V.56	2-фторфенілоцтова кислота	66,4	8,4	1,3
V.57	2-метилмасляна кислота	66,2	9,0	1,4
V.58	гідроксіоцтова кислота	61,8	8,6	1,3
V.59	4-хлорфенілоцтова кислота	65,3	8,3	1,1
V.60	2-меркаптобензойна кислота (тіосаліцилова кислота)	63,3	8,1	1,2
V.61	(+/-)-2-гідроксифенілоцтова кислота (DL-мигдалева кислота)	63,1	8,0	1,1
V.62	2,4-дигідроксипіримідин-6-карбонова кислота	55,4	7,9	3,1
V.63	толуол-4-сульфонова кислота (п-толуол-сульфонова кислота)	61,9	8,3	1,2
V.64	2-хлорфенілоцтова кислота	66,1	8,6	1,1
V.65	2,4-дихлорбензойна кислота	61,1	7,6	1,2
V.66	2-меркаптопропіонова кислота (тіомолочна кислота)	62,9	8,7	1,2
V.67	2-хлорбензойна кислота	63,3	7,8	1,1
V.68	метансульфонова кислота	59,7	8,6	1,1
V.69	етансульфонова кислота (етилсірчана кислота)	59,2	8,5	1,3
V.70	4-феноксимасляна кислота	68,1	9,1	1,1
V.71	4-трет-бутилбензойна кислота	68,7	9,0	1,2
V.72	біс(2-карбоксіетил)дисульфід	59,1	8,0	1,1
V.73	півалінова кислота (триметилоцтова кислота)	65,8	8,9	1,4
V.74	акрилова кислота	65,4	8,8	1,3
V.75	3-бензоїлпропіонова кислота (4-оксо-4-фенілмасляна кислота)	67,7	8,8	1,1
V.76	(1R)-(-)-камфор-10-сульфонова кислота гідрат	63,4	8,7	1,1
V.77	2-хлор-4-фторбензойна кислота	62,3	7,9	1,2
V.78	3,5-диметоксибензойна кислота	66,1	8,5	1,2
V.79	2-сульфобензойна кислота	60,3	7,9	1,2
V.80	сульфооцтова кислота	59,6	8,3	1,3
V.81	2-хлор-6-фторбензойна кислота	61,7	7,9	1,3
V.82	2,4-дигідроксибензойна кислота	62,6	8,2	1,3
V.83	метоксіоцтова кислота	63,4	8,7	1,3
V.84	винна кислота	58,4	8,1	1,2
V.85	ксантен-9-карбонова кислота	68,3	8,3	1,1
V.86	4-пентенова кислота (алілоцтова кислота)	66,1	8,9	1,4
V.87	вінілоцтова кислота	64,9	8,6	1,3
V.88	2-бутиндіова кислота (ацетилєндикарбонова кислота)	61,8	8,3	1,4
V.89	2-оксопропіонова кислота (піровиноградна кислота)	62,0	8,6	1,2
V.90	циклогексанооцтова кислота	66,6	9,0	1,3

B.91	2-гідроксіізомасляна кислота	62,4	8,8	1,3
B.92	лимонна кислота	59,5	7,8	1,4
B.93	адипінова кислота	61,1	8,1	1,2
B.94	сірчана кислота	60,7	8,6	1,8
B.95	хлористоводнева кислота	59,7	8,4	1,4

Таблиця В

Елементний аналіз сполук формули



№	X-H	Виявлений вміст (%)		
		C	H	N
C.1	бензойна кислота	66,3	8,2	1,5
C.2	малеїнова кислота	61,8	8,1	1,4
C.3	2-гідроксибензойна кислота, саліцилова кислота	63,6	7,9	1,4
C.4	бензолсульфонова кислота	61,6	7,9	1,4
C.5	лимонна кислота	62,4	7,8	1,5

Приклади композицій (препаративних форм), які використовуються для захисту сільськогосподарських культур (%=мас.%)

Приклад F1: Емульгуювальні концентрати	а)	б)	в)
діюча речовина	25%	40%	50%
додецилбензолсульфонат кальцію	5%	8%	6%
поліетиленгліколевий ефір рицинової олії (36 молів етиленоксиду)	5%	-	-
поліетиленгліколевий ефір трибутилфенолу (30 молів етиленоксиду)	-	12%	4%
циклогексанон	-	15%	20%
суміш ксилолів	65%	25%	20%

Змішуванням тонкоподрібненої діючої речовини з добавками одержують емульгуювальний концентрат, з якого розведенням водою можна одержувати емульсії будь-якої потрібної концентрації.

Приклад F2: Розчини	а)	б)	в)	г)
діюча речовина	80%	10%	5%	95%
момнометилловий ефір етиленгліколю	20%	-	-	-
поліетиленгліколь (MM 400)	-	70%	-	-
N-метилпіролід-2-он	-	20%	-	-
епоксидована кокосова олія	-	-	1%	5%
петролейний ефір (межі кипіння 160-190°C)	-	-	-	94%

Змішуванням тонкоподрібненої діючої речовини з добавками одержують розчин, придатний для використання у вигляді мікрокрапель.

Приклад F3: Гранули	а)	б)	в)	г)
діюча речовина	5%	10%	8%	21%
каолін	94%	-	79%	54%
високодисперсна кремнієва кислота	1%	-	13%	7%
атапульгіт	-	90%	-	18%

Діючу речовину розчиняють у дихлорметані, отриманий розчин напильють на суміш носіїв і розчинник випарюють у вакуумі.

Приклад F4: Змочувані порошки	а)	б)	в)
-------------------------------	----	----	----

діюча речовина	25%	50%	75%
лігносульфонат натрію	5%	5%	-
лаурилсульфат натрію	3%	-	5%
діізобутилнафталінсульфонат натрію	-	6%	10%
поліетиленгліколевий ефір октилфенолу (7-8 молів етиленоксиду)	-	2%	-
високодисперсна кремнієва кислота	5%	10%	10%
каолін	62%	27%	-

Діючу речовину змішують з добавками й отриману суміш подрібнюють у придатному для цієї мети млину, одержуючи в результаті змочувані порошки, які можна розбавляти водою з одержанням суспензій будь-якої необхідної концентрації.

Приклад F5: Емульгувальний концентрат

діюча речовина	10%
поліетиленгліколевий ефір октилфенолу (4-5 молів етиленоксиду)	3%
додецилбензолсульфонат кальцію	3%
поліетиленгліколевий ефір рицинової олії (36 молів етиленоксиду)	4%
циклогексанон	30%
суміш ксилолів	50%

Змішуванням тонкоподрібненої діючої речовини з добавками одержують емульгувальний концентрат, з якого розведенням водою можна одержувати емульсії будь-якої потрібної концентрації.

Приклад F6: Екструдовані гранули

діюча речовина	10%
лігносульфонат натрію	2%
карбоксиметилцелюлоза	1%
каолін	87%

Діючу речовину змішують з добавками, отриману суміш подрібнюють, зволожують водою, екструдують і гранулюють, після чого отримані гранули сушать у потоці повітря.

Приклад F7: Гранули з покриттям

діюча речовина	3%
поліетиленгліколь (ММ 200)	3%
каолін	94%

Тонкоподрібнену діючу речовину рівномірно наносять у змішувачі на каолін, зволожений поліетиленгліколем, одержуючи таким шляхом безпилові гранули з покриттям.

Приклад F8: Суспензійний концентрат

діюча речовина	40%
етиленгліколь	10%
поліетиленгліколевий ефір нонілфенолу (15 молів етиленоксиду)	6%
лігносульфонат натрію	10%
карбоксиметилцелюлоза	1%
водний розчин формальдегіду (37%-ний)	0,2%
водна емульсія силіконового масла (75%-на)	0,8%
вода	32%

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують з добавками, одержуючи суспензійний концентрат, з якого розведенням водою можна одержувати суспензії будь-якої необхідної концентрації.

Біологічні приклади

Приклад B1: Дія проти *Spodoptera littoralis*

Молоді рослини сої обприскували робочим розчином для обприскування у вигляді водної емульсії, який містить 12,5 част./млн тестованої сполуки, і потім після висихання нанесеного обприскуванням покриття рослини заражали 10-ма гусеницями *Spodoptera littoralis* у першій фазі розвитку, після чого поміщали в пластиковий ящик. Через 3 дні в процентному виразі визначали зменшення популяції і нанесену рослинам шкоду від їх поїдання гусеницями (% активності), порівнюючи кількість загиблих гусениць на оброблених рослинах з кількістю гусениць на необроблених рослинах і порівнюючи ушкодження оброблених рослин з ушкодженнями необроблених рослин.

Приклад B2: Дія проти *Spodoptera littoralis*, системна

Паростки кукурудзи поміщали в тестований розчин. Через 6 днів від рослин відрізали листя, які на вологому фільтрувальному папері поміщали в чашку Петрі і заражали 12-15 личинками *Spodoptera littoralis*, які досягла фази L₁. Через 4 дні в процентному виразі визначали зменшення популяції (% активності), порівнюючи кількість загиблих гусениць на оброблених рослинах з кількістю гусениць на необроблених рослинах.

Приклад B3: Дія проти *Heliothis virescens*

У чашку Петрі із шаром штучного корму поміщали на фільтрувальному папері 30-35 яєць *Heliothis virescens*, з моменту кладки яких пройшло від 0 до 24 год. Після цього кожен листок фільтрувального паперу обробляли 0,8 мл тестованого розчину, який додається з допомогою піпетки. Оцінку проводили через 6 днів. Зменшення популяції визначали в процентному виразі (% активності), порівнюючи кількість загиблих яєць і личинок на оброблених рослинах з кількістю яєць і личинок на необроблених рослинах.

Приклад B4: Дія проти гусениць *Plutella xylostella*

Молоді рослини капусти обприскували робочим розчином для обприскування у вигляді водної емульсії, який містить 12,5 част./млн тестованого сполуки. Після висихання нанесеного обприскуванням покриття рослини капусти заражали 10-ма гусеницями *Plutella xylostella* у першій фазі розвитку і поміщали в пластиковий ящик. Оцінку проводили через 3 дні. Зменшення популяції і нанесену рослинам шкоду від їх поїдання гусеницями визначали в процентному виразі (% активності), порівнюючи кількість загблих гусениць на оброблених рослинах з кількістю гусениць на необроблених рослинах і порівнюючи ушкодження оброблених рослин з ушкодженнями необроблених рослин.

Приклад В5: Дія проти *Frankliniella occidentalis*

Шматочки листя бобів поміщали на агар у чашках Петрі й обприскували тестованим розчином у камері для обприскування. Після цього листя заражали змішаною популяцією *Frankliniella occidentalis*. Оцінку проводили через 10 днів. Зменшення популяції визначали в процентному виразі (% активності), порівнюючи кількість шкідників у популяції на оброблених листках з кількістю шкідників у популяції на необроблених листках.

Приклад В6: Дія проти *Diabrotica balteata*

Паростки кукурудзи обприскували робочим розчином для обприскування у вигляді водної емульсії, який містить 12,5 част./млн тестованої сполуки, і потім після висихання нанесеного обприскуванням покриття рослини заражали 10-ма личинками *Diabrotica balteata* у другій фазі розвитку, після чого поміщали в пластиковий ящик. Через 6 днів у процентному виразі визначали зменшення популяції (% активності), порівнюючи кількість загблих личинок на оброблених рослинах з кількістю личинок на необроблених рослинах.

Приклад В7: Дія проти *Tetranychus urticae*

Молоді рослини бобів заражали змішаною популяцією *Tetranychus urticae* і через один день обприскували робочим розчином для обприскування у вигляді водної емульсії, який містить 12,5 част./млн тестованої сполуки. Рослини витримували протягом 6 днів при 25°C і потім проводили оцінку. Зменшення популяції визначали в процентному виразі (% активності), порівнюючи кількість загблих яєць, личинок і дорослих комах на оброблених рослинах з кількістю яєць, личинок і дорослих комах на необроблених рослинах.

В описаних вище в прикладах В1-В7 дослідах сполуки з таблиць виявили хорошу активність. Так, наприклад, у цих дослідах сполуки В.1-В.4, В.11, В.22, В.29, В.32, В.36, В.41, В.44, В.47, В.51, В.52, В.60, В.70, В.71, В.74, В.82, В.83, В.84, В.86, В.91, В.92 і В.94 приводили до зменшення популяції шкідників більш ніж на 80%.