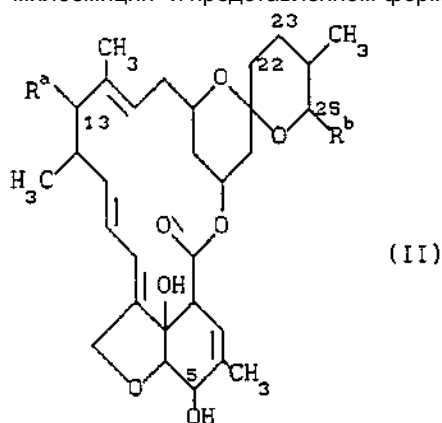


Изобретение относится к ряду новых производных соединений, известных как "милбемицины", которые характеризуются наличием гетероциклической замещенной меркаптоацетокси группы в 13-положении. Изобретение представляет также новые способы и композиции, основанные на использовании этих соединений, для сельскохозяйственного и садоводческого использования, а также процессы их получения.

Существует несколько классов известных соединений со структурой, в основе которой находится 16-членное макролидное кольцо, которые (соединения) получают с помощью ферментации различных микроорганизмов, или они получают полусинтетическим путем с помощью химической дериватизации таких природных продуктов ферментации, и которые проявляют акарицидную, инсектицидную, противогельминтную и антипаразитарную активность. Милбемицины и авермектины являются примерами двух таких классов известных соединений, но существуют также различные другие соединения и идентифицируются они в данной области техники различными наименованиями или кодовыми номерами. Названия этих различных макролидных соединений обычно берутся исходя из названий или кодовых номеров микроорганизмов, которые продуцируют встречающиеся в природе представители каждого класса, и эти названия затем были распространены на химические производные одного и того же класса, в результате чего не было дано стандартизированной систематической номенклатуры для таких соединений.

Во избежание каких-либо недоразумений здесь будет использоваться стандартизированная система номенклатуры, которой следуют в соответствии с обычными правилами названия производных органических соединений, рекомендованная Международным союзом чистой и прикладной химии (IUPAC), Отделом органической химии, Комиссией по номенклатуре органической химии, и которая основана прежде всего на гипотетическом первоначальном (исходном) соединении, называемом здесь "милбемицин" и представленном формулой (II):



где R^a и R^b оба представляют атомы водорода.

В формуле (II) показаны также номера положений системы макролидного кольца, которые применены по отношению к тем положениям, которые наиболее релевантны соединениям изобретения и соединениям известного уровня техники.

Получаемые природным путем милбемицины представляют ряд макролидных соединений, которые, как известно, проявляют противогельминтную, акарицидную и инсектицидную активность. Милбемицин D был описан в патенте США №4346171, где он упоминался как "Соединение В-41D", а милбемицины A₃ и A₄ были описаны в патенте США №3950360. Эти соединения могут быть представлены приведенной выше формулой (II), в которой R^a в положении 13 представляет атом водорода, а R^b в положении 25 представляет металльную группу, этильную группу или изопропильную группу, причем эти соединения обозначаются как милбемицин A₃, милбемицин A₄ и милбемицин D соответственно. Аналог милбемицина, имеющий атом водорода в положении 13 и замещенный в положении 25 втор-бутильной группой описан в патенте США №4173571, где он известен как "13-дезоксид-22, 23-дигидроавермектин В_{1а} агликон".

Впоследствии были получены различные производные первоначальных милбемицинов и авермектинов и исследованы их активности. Например, 5-сложноэфирифицированные милбемицины были описаны в патентах США 4201861, 4206205, 4173571, 4171314, 4203976, 4289760, 4457920, 4579864 и 4547491, в европейских патентных публикациях №8184, 102721, 115930, 180539 и 184989 и в японских патентных заявках Кокай (т.е. выложенных на всеобщее обозрение) №57-120589 и 59-16894.

Производные 13-гидроксид-5-кетомилбемицина описаны в патенте США №4423209. Производные 5-оксима милбемицина были описаны в патенте США №4547520 и в европейской публикации №203832.

Милбемицины, имеющие сложноэфирную связь в 13-положении, являются особенно близкими к изобретению, а ряд соединений, в которых 13-гидроксид группа в соединениях приведенной выше формулы (II) сложноэфирифицирована, описан в японской патентной заявке Кокай №Sho61-180787, которая раскрывает сложные эфиры широкого разнообразия карбоновых кислот, таких как алкановые кислоты. Однако карбоновокислотный фрагмент в 13-положении этих известных соединений не включает каких-либо гетероциклических колец. Другие производные милбемицина, имеющие сложноэфирную связь в 13-положении, описаны в японской патентной заявке Кокай №Hei1-104078, которая, по нашему мнению, является наиболее близким известным источником для соединений изобретения. В данном документе раскрываются соединения, в которых фрагмент карбоновой кислоты имеет боковую цепь, такую как алкильная группа, в α-положении карбоновокислотной группы.

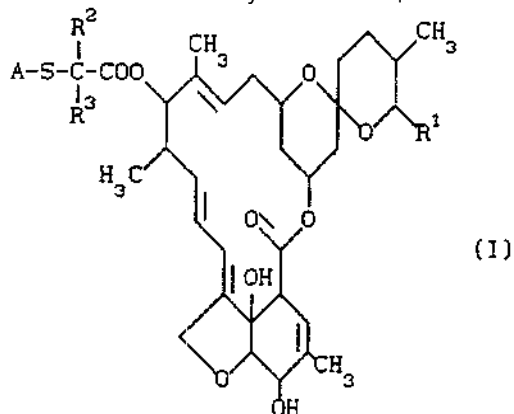
Различные классы родственных милбемицину макролидных соединений, на которые дается ссылка выше, все описаны как обладающие одним или более типов активности в качестве антибиотических,

антигельминтных, эктопаразитицидных, акарицидных или других пестицидных агентов. Однако существует все еще постоянная потребность в предоставлении таких агентов, обладающих улучшенной активностью по отношению к одному или более классам сельскохозяйственных и садовых вредителей.

Теперь было обнаружено, что активность таких родственных милбемицину производных может быть улучшена с помощью соответствующего подбора сочетания заместителей в макролидной кольцевой системе, особенно заместителей в 13-положении. В частности, было найдено, что активность этих соединений может быть улучшена при соответствующем подборе некоторых высокоспецифичных сложноэфирных групп в 13-положении, как описано ниже. В общем, соединения изобретения обладают тенденцией проявлять лучшую пестицидную активность, чем известные соединения, и многие из соединений проявляют весьма значительно более лучшую активность.

Соответственно объектом изобретения является предоставление таких макролидных соединений, имеющих улучшенную активность. Еще одной целью изобретения является предоставление способов получения таких соединений. Еще одной целью изобретения является предоставление пестицидных композиций и способов использования таких соединений.

В соответствии с указанными целями изобретение представляет соединения формулы (I):



где:

R^1 представляет метальную, этильную или изопрсильную группу;

R^2 представляет:

алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода; фенилалкильную группу, в которой алкильная группа, имеющая от 1 до 3 атомов углерода, замещена по крайней мере одной фенильной группой, причем указанная фенильная группа является незамещенной или замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метальной и этильной групп;

циклоалкильную группу, имеющую от 3 до 6 атомов углерода;

циклоалкилметильную группу, в которой циклоалкильная часть имеет от 3 до 6 атомов углерода;

карбоциклическую арильную группу, которая имеет от 6 до 10 кольцевых атомов углерода и которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метальных групп, этильных групп, галоидалкильных групп, имеющих 1 или 2 атома углерода, метокси групп, этокси групп, атомов галогена и amino групп;

гетероциклическую группу, в которой 5-или 6-членное алициклическое кольцо, содержащее 2 атома кислорода, сконденсировано с бензольным кольцом; или

группу формулы R^4 -S-, в которой R^4 представляет 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 2 атома азота;

R^2 представляет атом водорода, метильную группу или этильную группу; или

R^2 вместе с R^3 представляет группу формулы $-(CH_2)_n-$, где n представляет целое число 3,4 или 5; и

A представляет 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 2 или 3 атома азота, которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 4 атомов углерода, метоксигрупп, этокси групп и атомов галогена.

Изобретение далее представляет инсектицидную композицию, включающую инсектицидное соединение в смеси с приемлемым в сельском хозяйстве и садоводстве носителем или разбавителем, в которой указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений формулы (I).

Изобретение представляет также способ защиты растений от повреждений паразитами, выбранных из группы, состоящей из насекомых, который включает применение активного соединения к растениям или частям их или к воспроизводительному началу (например, к семенам) указанных растений, или к локусу, включающему указанные растения или части растений или воспроизводительное начало указанных растений, согласно которому активное соединение выбирается из группы, состоящей из соединений формулы (I).

В соединениях изобретения, когда R^2 представляет алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, она может быть группой с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и примеры их включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, нео-пентил, трет-пентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 4-метилпентил, 3-ментидпентил, 2-ментилпентил, 1-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-этилбутил, гексил и изогексильную группы. Из них предпочтительны алкильные группы, имеющие от 3 до 5 атомов углерода,

более предпочтительны изопропильную и 1-метил-бутильную группы, и наиболее предпочтительны изопропильную группу.

Когда R^2 представляет циклоалкильную группу, она имеет от 3 до 6 атомов углерода, и примеры таких групп включают циклопропильную, циклобутильную, цикlopентильную и циклогексильную группы, из которых предпочтительны циклоалкильные группы, имеющие 5 или 6 атомов углерода, и наиболее предпочтительна циклогексильная группа.

Когда R^2 представляет циклоалкилметильную группу, она имеет от 3 до 6 атомов углерода в циклоалкильном фрагменте, т.е. она имеет в общем от 4 до 7 атомов углерода. Примеры таких групп включают циклопропилметильную, циклобутилметильную, цикlopентилметильную и циклогексилметильную группы, из которых предпочтительны циклоалкилметильные группы, имеющие 5 или 6 атомов углерода в циклоалкильной части, и более предпочтительна циклогексилметильная группа.

Когда R^2 представляет арильную группу, она представляет собой карбоциклическую группу; имеющую от 6 до 10 кольцевых атомов углерода, и эта группа является незамещенной или замещена по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из металльных групп, этильных групп, галоидалкильных групп, имеющих 1 или 2 атома углерода, метокси групп, этокси групп, атомов галогена и аминогрупп. В отношении числа этих заместителей нет каких-либо особых ограничений, за исключением тех, которые могут налагаться числом положений заместителей и, возможно, стерическими или пространственными сдерживающими моментами. Однако обычно предпочитается от 1 до 5 заместителей, причем число от 1 до 3 является более предпочтительным, а 1 или 2 - наиболее предпочтительным. Примеры таких заместителей включают:

алкильные группы, имеющие 1 или 2 атома углерода, т.е. метильную и этильную группы, предпочтительно метильную группу;

галоидалкильные группы, имеющие 1 или 2 атома углерода, и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов галогена, такие, как фторметил, хлорметил, бромметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, трибромметил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил и 2,2,2-трибромэтильную группы, из которых предпочтительны фторалкильные группы, имеющие 1 или 2 атома углерода, и более предпочтительна трифторметильная группа;

алкокси группы, имеющие 1 или 2 атома углерода, т.е. метокси и этокси группы, предпочтительно метокси группа; и

атомы галогена, которыми могут быть атомы фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атомы брома и фтора, и более предпочтительно атом фтора.

Арильные группы, представленное радикалом R^2 , могут иметь от 6 до 10, предпочтительно 6 или 10, кольцевых атомов углерода, и примеры включают фенильную, 1-нафтильную и 2-нафтильную группы, предпочтительно фенильную группу. Число заместителей у этих арильных групп составляет предпочтительно 0,1 или 2, и более предпочтительно 0. В случае фенильной группы, если число заместителей составляет 1, заместитель предпочтительно находится в 2- или 4-положении, более предпочтительно во 2-положении; с другой стороны, если число заместителей составляет 2, они предпочтительно находятся в 2- и 4-, или 2- и 6-положениях; более предпочтительно в 2- и 6-положениях.

Когда R^2 представляет фенилалкильную группу, она является алкильной группой, имеющей от 1 до 3, предпочтительно 1 или 2, атома углерода, замещенная одной или двумя, предпочтительно одной фенильной группой. Фенилалкильная группа в целом имеет предпочтительно от 7 до 12 атомов углерода. Фенильная часть данной фенилалкильной группы может быть незамещенной, или она может быть замещенной по крайней мере одним и предпочтительно 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из металльной и этильной групп. Примеры незамещенных групп включают бензил, α -метилбензил, фенэтил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил и 2-(1-нафтил)-этильную группу, из которых предпочтительна бензильная группа.

Когда R^2 представляет гетероциклическую группу, в которой 5- или 6-членное алициклическое кольцо, содержащее 2 атома кислорода (причем остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), сконденсировано с бензольным кольцом, ею может быть, например, 1,3-бензодиоксолан-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил или 1,3-бензодиоксан-6-ил, из которых предпочтительны те гетероциклические группы, в которых 5- или 6-членное алициклическое кольцо, содержащее 2 атома кислорода сконденсировано с бензольным кольцом. Наиболее предпочтительной из этих групп является 1,3-бензодиоксолан-5-ильная, 1,4-бензодиоксан-6-ильная и 1,3-бензодиоксан-6-ильная группа.

Когда R^2 представляет группу формулы $R^4 - S -$, R^4 представляет 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 2 атома азота (остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), и примеры таких групп включают 3-пиридазинильную, 4-пиридазинильную, 2-пиримидинильную, 4-пиримидинильную, 5-пиримидинильную, 2-пиримидинильную и 3-пиримидинильную группы, из которых предпочтительны 2-пиримидинильная, 4-пиримидинильная и 5-пиримидинильная группы, и более предпочтительна - 2-пиримидинильная группа.

Когда A в соединении формулы (I) представляет 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 2 или 3 атома азота (остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода), данная группа может быть незамещенной или замещенной по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкильных групп, имеющих от 1 до 4 атомов углерода, алкокси групп, имеющих 1 или 2 атома углерода и атомов галогена. Примеры таких заместителей включают:

алкильные группы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, которые могут быть алкильными группами с прямой или разветвленной цепью, такими как метильная, этильная, пропильная, изопропильная, бутильная, изобутильная, втор-бутильная и трет-бутильная группы, из которых предпочтительны алкильные группы, имеющие 1 или 2 атома углерода, более предпочтительна метильная группа;

алкокси группы, имеющие 1 или 2 атома углерода, т.е. метокси или этокси группы, предпочтительно метокси группа; и

атомы галогена, например, атомы фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно атомы фтора или хлора, и более предпочтительно атом хлора.

Ароматическая гетероциклическая группа имеет 6 атомов в кольце, из которых 2 или 3 являются атомами азота, а остальные - атомами углерода, и примеры незамещенных групп включают 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 2-(1,3,5)-триазинил, 3-(1,2,4)-триазинил, 5-(1,2,4)триазинил и 6-(1,2,4)триазинильную группу, из которых предпочтительны 6-членные ароматические гетероциклические группы, содержащие 2 атома азота, более предпочтительна пиримидинильная группа, и наиболее предпочтительна 2-пиримидинильная группа.

Нет каких-либо особых ограничений в отношении числа заместителей, за исключением таких, которые могут налагаться числом замещаемых положений и, возможно, стерическими сдерживающими факторами. Однако когда гетероциклическая группа является замещенной, предпочтаются от 1 до 3 заместителей, причем более предпочтительно присутствие 0,1 или 2 заместителей, и еще более предпочтительно 0 или 1 заместитель; наиболее предпочтительно, однако, когда группа является незамещенной.

Соединения изобретения могут содержать несколько асимметричных атомов углерода в их молекулах, и могут таким образом образовывать оптические изомеры. Хотя все эти соединения представлены здесь единой молекулярной формулой, изобретение включает как индивидуальные, изолированные изомеры, так и их смеси, включая их рацематы. Когда применяются приемы стереоспецифического синтеза или когда в качестве исходных материалов применяются оптически активные соединения, могут быть получены непосредственно индивидуальные изомеры; с другой стороны, если получается смесь изомеров, индивидуальные изомеры могут получаться с помощью обычных приемов разделения. В частности, соединения изобретения могут существовать в альфа- или бета-конфигурации относительно стереохимии 13-положения скелета милбемицина. Хотя все такие изомеры и смеси их образуют часть изобретения, предпочтительной является бета-конфигурация.

Предпочтительными классами соединений изобретения являются соединения формулы (I), в которой:

(a) R^2 представляет:

алкильную группу, имеющую от 2 до 5 атомов углерода;

фенилметильную группу;

циклоалкильную группу, имеющую 5 или 6 атомов углерода;

циклоалкилметильную группу, в которой циклоалкильная часть имеет 5 или 6 атомов углерода;

фенильную группу или 2-нафтильную группу, которая является незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из метильных групп, трифторметильных групп, метокси групп, атомов фтора, атомов хлора и аминогрупп;

бензольное кольцо, сконденсированное с 5- или 6-членной алициклической группой, содержащей 2 атома кислорода.

(b) R^3 представляет атом водорода, метильную группу или этильную группу.

(c) вместо (A) или (B) группа формулы $-(CH_2)_n$ -которая образуется радикалом R^2 вместе с R^3 , представляет триметиленовую группу.

(d) A представляет 6-членную ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 2 или 3 атома азота, которая является незамещенной или замещенной по крайней мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метильных групп, этильных, метокси, этокси групп и атомов галогена.

В частности, из приведенных выше классов соединений предпочтительны соединения, в которых R^2 имеет значения, определенные в разделе (a) выше, R^3 имеет значения, определенные в (b), или R^2 и R^3 вместе имеют значения, определенные в разделе (c), а A имеет значения, определенные выше в (d).

Более предпочтительными классами соединений изобретения являются те соединения формулы (I), в которой:

(e) R^1 представляет металльную или этильную группу.

(f) R^2 представляет:

алкильную группу, имеющую от 3 до 5 атомов углерода; 1-метилбензильную группу; фенильную группу, которая является незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из метильных групп, трифторметильных, метокси групп, атомов фтора, атомов хлора и амино групп; 2-нафтильную группу; 1,3-бензодиоксолан-5-ильную группу; или 1,4-бензодиоксан-6-ильную группу.

(g) R^3 представляет атом водорода.

(h) A представляет 3-пиридазинильную группу, 2-пиридазинильную, 4-пиримидинильную, 2-пиразинильную или 1,3,5-триазин-2-ильную группу, каждая из которых является незамещенной или замещенной 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из метильных групп, этильных групп, метокси групп, этокси групп и атомов галогена.

Из указанных выше классов соединений особенно предпочтительны те соединения, в которых R^1 имеет значения, определенные выше в (e), R^2 имеет значения, определенные в (f), R^3 имеет значения, указанные в (g), и A имеет значения, указанные выше в (h).

Еще более предпочтительными классами соединений изобретения являются соединения формулы (I), в которой:

(i) R^2 - изопропильная группа или фенильная группа, которая является незамещенной или замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из метильных групп, трифторметильных групп, атомов фтора и атомов хлора в 2-положении и/или 6-положении фенильной группы.

(j) A представляет 2-пиримидинильную группу.

В частности, из указанных выше классов соединений предпочтительны соединения, в которых R^1 имеет значения, определенные выше в разделе (e), R^2 - такой, как определен в (i), R^3 - такой, как определен в (g), и A имеет значения, определенные в (j), и из всех классов соединений (a) - (j), приведенных выше, соединения, в которых атом углерода в 13-положении находится в бета-конфигурации.

Наиболее предпочтительными соединениями являются (к) соединения, в которых R^2 представляет изопропильную или фенильную группу, и особенно те, в которых R^1 имеет значения, определенные в (е), R^2 - как определен в (г), и А имеет значения, определенные выше в разделе (j), и особенно те, в которых атом углерода в 13-положении находится в бета-конфигурации.

Специфическими примерами соединений являются те соединения формулы (I), в которых R^1 , R^2 и А имеют значения, указанные в табл.1. Номер каждого соединения имеет приставку К, L, М или N, которая указывает определение группы R^3 . Так, в тех соединениях, в которых приставкой является К, R^3 представляет атом водорода; в тех соединениях, в которых указана приставка L, R^3 представляет металльную группу; в тех соединениях, в которых приставкой является М, R^3 представляет этильную группу; и в соединениях, в которых стоит приставка N, R^2 вместе с R^3 представляет группу формулы $-(CH_2)_n-$, и в данном случае конкретные примеры данной группы показаны в колонке R^2 .

В дополнение к сказанному "оптический изомер" указывается в колонке R^2 , когда в колонке R^2 дается указание на "оптический изомер", соответствующее соединение может существовать в виде оптических изомеров вследствие атома углерода, к которому присоединены R^2 и R^3 ; для любого соединения, для которого устанавливается абсолютная конфигурация, также указываются R или S. Когда присутствие оптических изомеров подтверждалось, но абсолютная конфигурация не была установлена, изомеры обозначаются как "А" и "В".

Из указанных в табл.1 соединений предпочитают следующие: К-1, К2, К3, К4, К5, К-6, К-7, К-8, К-9, К-10, К-11, К-12, К-13, К-14, К-15, К16, К-17, К-18, К-19, К-20, К-21, К-22, К-23, К-24, К-25, К-26, К-27, К-28, К-32, К-33, К-34, К-38, К-39, К-40, К-42, К-43, К-44, К-45, К-46, К-47, К-48, К-49, К-50, К-51, К-52, К-53, К-54, К-56, К-57, К-59, К-60, К-61, К-62, К-63, К-64, К-66, К-67, К-68, К-69, К-70, К-71, К-72, К-73, К-74, К-75, К-76, К-77, К-78, N-79, М-80, N-81, К-82, К-83, К-85, К-88, К-90 и К-93, и более предпочтительными являются следующие: К-3, К-4, К-6, К-7, К-8, К-9, К-11, К-13, К-14, К-16, К-21, К-22, К-25, К-28, К-40, К-42, К-43, К-44, К-47, К-51, К-59, К-61, К-62, К-64, К-66, К-67, К-68, К-69, К-74, К-77, К-78, К-79, М-80, N-81, К-84, и К-88.

Еще более предпочтительными индивидуальными являются соединения:

К-3. 13-[3-Метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_4 ;

К-8. 13-[2-Фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетоксиг]милбемицин A_4 ;

К-40. 13-[3-Метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_3 ;

К-42. 13-[2-Фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетоксиг]милбемицин A_3 ;

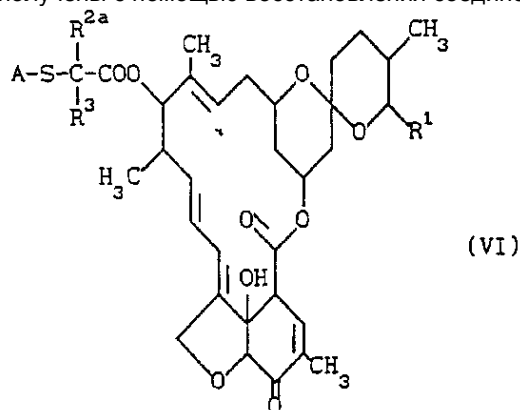
К-67. 13-[(2S)-2-Фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетоксиг]милбемицин A_4 ;

К-68. 13-[(2R)-2-Фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетоксиг]милбемицин A_4 ;

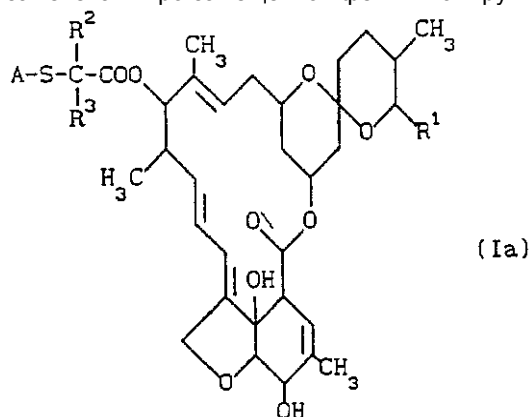
К-77. 13-[(2R)-3-Метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_4 ;

К-78. 13-[(2S)-3-Метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_4 , и их соли.

Соединения изобретения могут быть получены с помощью множества различных способов, которые сами по себе известны для получения соединений данного типа. Например, в общем, они могут быть получены с помощью восстановления соединения формулы (VI)



(где R^1 , R^3 и А имеют значения, определенные выше, и R^{2a} представляет любую из групп или атомов, представленных радикалом R^2 , за исключением того, что любая амино-замещенная фенильная группа заменена нитро-замещенной фенильной группой), с получением соединения формулы (Ia)



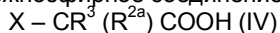
(где R^1 , R^{2a} , R^3 и А имеют значения, определенные выше), и когда R^{2a} представляет нитро-замещенную фенильную группу, с помощью восстановления соединения формулы (Ia) с получением соединения формулы (I), в которой R^2 представляет аминок-замещенную фенильную группу.

Более подробно соединения изобретения могут быть получены, как показано с помощью реакционной схемы А, приведенной в конце описания.

В приведенных выше формулах R^1 , R^{2a} , R^3 и А имеют значения, определенные выше, и Х представляет атом галогена (например, атом хлора или брома) или сульфонилокси группу (например, метансульфонилокси группу).

Соединение формулы (III), которые находятся среди исходных материалов для использования по данной реакционной схеме, могут быть получены с помощью процедуры, описанной в японской патентной заявке Кокай №Sho61-103884, а именно, с помощью превращения гидроксигруппы в 5-положении соответствующего милбемицина в оксо группу, а затем путем гидроксирования метиленовой группы в 13-положении.

На стадии А данной схемы реакции соединение формулы (III) подвергается взаимодействию с карбоновой кислотой формулы (IV) или с ее реакционноспособным производным, давая 13-сложноэфирное соединение формулы V.



(в которой R^{2a} , R^3 и Х имеют значения, определенные выше).

Стадия А состоит из реакции сложной этерификации обычного типа гидроксигруппой в 13-положении соединения формулы (III) и карбоновой кислотой формулы (IV), и, следовательно, она может осуществляться с помощью хорошо известных самих по себе способов сложной этерификации с использованием карбоновой кислотой формулы (IV) или ее реакционноспособного производного. Примеры реакционноспособных производных карбоновой кислоты включают: галоидангидриды кислот (такие, как хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот и иодангидриды кислот), ангидриды кислот, смешанные ангидриды кислот, активные сложные эфиры (такие, как п-нитробензиловый эфир), реакционноспособные амиды и любимые другие соединения, обычно используемые для реакций сложной этерификации.

Когда используется сама карбоновая кислота формулы (IV), реакция предпочтительно осуществляется в присутствии дегидратирующего агента, такого, как дициклогексилкарбодиимид (ДСС), 2-хлор-1-метилпиридинийодид, п-толуолсульфокислота или серная кислота.

Когда используется галоидангидрид карбоновой кислоты формулы (IV), реакция предпочтительно осуществляется в присутствии основания. В отношении природы применяемого основания нет никаких особых ограничений при условии, что оно не оказывает пагубного воздействия на любую часть молекул реагентов, и примеры предпочтительных оснований включают: органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диметиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, 1,5-диазабицикло (4.3.0) нон-5-ен DBN и 1,8-диазабицикло-(5.4.0)ундец-7-ен (DBU); и неорганические основания, такие как бикарбонат натрия, карбонат калия и гидроксид натрия.

Используемое количество галоидангидрида карбоновой кислоты формулы (IV) не является особенно критическим, и обычно оно находится в интервале от 1 до 10 эквивалентов на эквивалент соединения формулы (III), а количество используемого основания обычно лежит в пределах от 2 до 8 эквивалентов.

Реакция обычно и предпочтительно проводится в присутствии растворителя. Нет никаких особых ограничений в отношении природы применяемого растворителя, при условии, что он не оказывает вредного влияния на реакцию или реагенты, участвующие в реакции, и при условии, что он может растворять реагент по крайней мере до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, которые могут быть алифатическими или ароматическими, такими как, гексан, петролейный эфир, бензол, толуол и ксилол; галоидированные углеводороды, такие как хлороформ, метиленхлорид и о-хлорбензол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и этилглицоль-диметиловый эфир; и сложные эфиры, такие как метилацетат.

Реакция может протекать в широком интервале температур, и точная температура реакции не имеет особого значения для изобретения. Обычно считается удобным осуществлять реакцию при температуре от 0 до 100°C, более предпочтительно от 2 до 50°C. Время, необходимое для реакции, также может широко варьировать в зависимости от многих факторов, а именно от температуры реакции и характера реагентов и применяемых растворителей. Однако при условии, что реакция проводится в предпочтительных условиях, охарактеризованных выше, обычно достаточным является период от 30 мин до 3 ч.

Реакции, в которых участвуют другие реакционноспособные производные, осуществляются обычно в аналогичных условиях или в других условиях, как это известно в технике для реакций сложной этерификации.

На стадии В схемы реакций А группа или атом, представленный Х (Х может быть, например, атомом хлора, брома или метансульфонилокси группой) в альфа-положении сложноэфирного фрагмента в 13-положении в соединении формулы (V) замещается группой формулы А-S-(в которой А имеет значения, определенные выше) с помощью реакции соединения формулы (V) с тиольным соединением формулы А - Н в присутствии основания.

Нет никаких особых ограничений в отношении природы применяемого основания при условии, что оно не оказывает вредного влияния на любую часть молекул реагентов, и примеры предпочтительных оснований, которые могут использоваться на данной стадии, включают: органические третичные амины, такие, как триэтиламин, трибутиламин, диэтилизопропиламин, пиридин, 1,4-диазабицикло(2.2.0)октан и 1,8-диазабицикло((5.4.0)ундец-7-ен (DBU); гидриды металлов, включающие гидриды щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, такие как гидрид натрия и гидрид кальция; щелочные металлы, такие как натрий и литий; алкильные соединения щелочных металлов, такие как бутилитий; амиды щелочных металлов, такие как диизопропиламид лития и бис(триметилсилил)амид лития; алколяты щелочных металлов, такие как метилат натрия и трет-бутилат калия; и другие неорганические основания, особенно

карбонаты щелочных металлов и бикарбонаты щелочных металлов, такие как гидроокись натрия, гидроокись калия, карбонат натрия, карбонат калия и бикарбонат натрия.

Используемое количество основания не является особенно существенным, и обычно оно составляет от 1 до 20 эквивалентов, более предпочтительно 1 - 5 эквивалентов, на эквивалент соединения формулы (V).

Реакция может протекать в широком интервале температур; точная температура реакции не является критической для изобретения, и она может широко варьировать в зависимости от природы основания и реакционной способности соединения формулы (V) и тиольного соединения, которые используются. Обычно считается удобным осуществлять реакцию при температуре от - 70 до 90°C, более предпочтительно от 0 до 50°C. Время, требуемое для реакции, может также широко варьировать в зависимости от многих факторов, а именно от температуры реакции и природы применяемых реагентов и растворителя. Однако если реакция проводится в предпочтительных условиях, охарактеризованных выше, обычно достаточным является период от 15мин до 24ч.

Реакция обычно и предпочтительно проводится в присутствии растворителя. В отношении применяемого растворителя нет особых ограничений при условии, что он не оказывает отрицательного влияния на реакцию или на реагенты, участвующие в реакции, и может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: углеводороды, которые могут быть алифатическими или ароматическими, такие как гексан, петролейный эфир, бензол и толуол; галоидированные углеводороды, особенно галоидированные алифатические углеводороды, такие как хлороформ и метиленхлорид; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир и тетрагидрофуран, амиды, такие как диметилформамид; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; нитрилы, такие как ацетонитрил; и смеси любых двух или более указанных выше растворителей.

На стадии C реакционной схемы A карбонильная группа в 5-положении соединения формулы (VI) восстанавливается в гидроксигруппу с помощью реакции соединения формулы (VI) с восстанавливающим агентом, давая соединение формулы (Ia).

Нет никаких особых ограничений в отношении природы используемого восстанавливающего агента, при условии, что он способен восстанавливать карбонильную группу и при условии, что при этом не затрагиваются другие функциональные группы соединения формулы (VI). Примеры таких восстанавливающих агентов включают: восстанавливающие агенты, которые действуют с помощью водородного аниона, такие как боргидрид натрия или диборан, предпочтительно, боргидрид натрия.

Реакция обычно и предпочтительно проводится в присутствии растворителя. Нет каких-либо особых ограничений в отношении природы применяемого растворителя при условии, что он не влияет отрицательно на ход реакции и может растворить реагенты по крайней мере до некоторой степени. Когда используемым восстанавливающим агентом является боргидрид натрия, примеры конкретных предпочтительных растворителей включают низшие спирты, такие как метанол, этанол и пропанол.

Реакция может протекать в широком интервале температур, и точная температура реакции не является критической для изобретения. Обычно удобно осуществлять реакцию при температуре порядка от 0 до 50°C. Время, требуемое для реакции, может также широко варьировать в зависимости от многих факторов, а именно, от температуры реакции и от природы применяемых реагентов и растворителей. Однако при условии, что реакция проводится в предпочтительных условиях, оговоренных выше, обычно достаточным является период от 5мин до 2ч.

На стадии D схемы реакции A соединение формулы (1b), в которой R^{2b} представляет фенильную группу, замещенную амино группой, может получаться с помощью восстановления нитро группы соединения формулы (1a), в которой R^{2a} представляет фенильную группу, замещенную нитро группой. Восстановление нитро группы может осуществляться с помощью обычных средств.

Одним из примеров такой реакции восстановления является каталитическое восстановление с использованием благородного металлического катализатора в присутствии газообразного водорода. Примеры предпочтительных катализаторов, которые могут использоваться в данной реакции, включают палладий на угле, палладий на сульфате бария, окись платины и аналогичные.

Реакция обычно и предпочтительно проводится в присутствии растворителя. Нет никаких особых ограничений относительно природы применяемого растворителя при условии, что он не оказывает отрицательного воздействия на реакцию или на участвующие в ней реагенты, и что он может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени. Примеры подходящих растворителей включают: спирты, такие как метанол или этанол; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран или диоксан; и сложные эфиры, такие как этилацетат.

Реакция может протекать в широком интервале температур, и точная температура реакции не является существенной для изобретения. Обычно удобно осуществлять реакцию при температуре от 10 до 80°C. Время, требуемое для реакции, может варьировать также в широких пределах, в зависимости от многих факторов, а именно, от температуры реакции и характера применяемых реагентов и растворителя. Однако если реакция проводится в предпочтительных условиях, описанных выше, обычно достаточным является период от 10мин до 5ч.

Как еще один пример предпочтительной реакции восстановления восстановление может проводиться с помощью порошка цинка в присутствии уксусной кислоты.

Данная реакция может происходить в широком интервале температур, но точная температура реакции не является существенной для изобретения. Обычно удобно осуществлять реакцию при температуре от 0°C до примерно комнатной температуры. Время, необходимое для реакции, также может широко варьировать в зависимости от многих факторов, а именно, температуры реакции и характера применяемых реагентов и растворителя. Однако если реакция проводится в предпочтительных условиях, описанных выше, обычно достаточным является период от 30мин до 12ч.

В качестве альтернативы реакциям, показанным на реакционной схеме А, соединения формулы (V) могут также получаться с помощью процедуры, обобщенной в реакционной схеме В, приведенной в конце описания.

В приведенных выше формулах R^1 , R^{2a} , R^3 и А имеют значения, определенные выше.

Производное 15-гидроксимибемидина формулы (VII), которое является исходным материалом для данной схемы реакций, может получаться с помощью способа, описанного в японской патентной заявке Кокай SHO60-158191, содержание которого включено в данное описание для сведения.

Стадия Е данной реакционной схемы может осуществляться с помощью подвержения формулы (VII) реакции с карбоновой кислотой формулы (IV) в присутствии кислоты, которая служит в качестве катализатора.

Нет каких-либо особых ограничений в отношении природы кислоты, применяемой в качестве катализатора и здесь в равной степени может использоваться любая кислота, обычно применяемая в реакциях данного типа, включая как неорганические кислоты, так и органические кислоты, например соляную, серную, трифторуксусную, трихлоруксусную кислоты, трифторметансульфокислоту, метансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, п-нитробензолсульфоновую или бензолсульфоновую кислоты, из которых предпочтительны серная кислота, трифторметансульфокислота, метансульфокислота или п-нитробензолсульфокислота.

Применяемое количество кислоты является обычно каталитическим количеством, и, следовательно, достаточно использовать 1 эквивалент или менее на эквивалент соединения формулы (VI). Однако данное количество может варьировать в значительной степени в зависимости от реакционной способности применяемой кислоты, и обычно могут использоваться количества от каталитического количества до 5 эквивалентов.

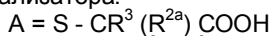
Кроме того, если в реакционную систему добавляется порошок неорганического соединения, реакция иногда ускоряется, и, таким образом, этот прием также может быть предпочтительным. Примеры подходящих неорганических соединений, которые могут использоваться, если необходимо, включает трифторметансульфонат меди, иодид меди (1), иодид цинка, иодид кобальта и иодид никеля, из которых предпочтительно использовать соль меди, такую как трифторметансульфонат меди или иодид меди (1).

Реакция обычно и предпочтительно проводится в присутствии растворителя. Нет никаких особых ограничений в отношении природы применяемого растворителя при условии, что он не оказывает вредного воздействия на реакцию и участвующие в ней реагенты и может растворять реагенты по крайней мере до некоторой степени; чтобы служить в качестве растворителя, может использоваться даже сама карбоновая кислота формулы (IV). Примеры других подходящих растворителей включают: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; галогенированные углеводороды, особенно галогенированные алифатические углеводороды, такие как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан и хлороформ; сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и диметоксиэтан; амиды, также как диметилформамид, диметилацетамид и гексаметилфосфорный триамид; такие как диметилсульфоксид; и нитрилы, такие как ацетонитрил.

Реакция может протекать в широком интервале температур, и точная температура реакции не является критической для изобретения. Обычно удобно осуществлять реакцию при температуре от - 10 до 100°C, более предпочтительно от 0 до 50°C. Время, требуемое для реакции, также может широко варьировать в зависимости от многих факторов, а именно, от температуры реакции и от природы применяемых реагентов и растворителя. Однако при условии проведения реакции в предпочтительных условиях, описанных выше, обычно достаточным является период от 5мин до 6ч, более предпочтительно от 10мин до 2ч.

Альтернативно соединение формулы (VI) может получаться с помощью процесса, показанного в реакционной схеме С, приведенной в конце описания.

Стадия реакционной схемы С осуществляется с помощью подвержения соединения формулы (VII) взаимодействию с карбоновой кислотой формулы (VIII) в присутствии кислоты, которая служит в качестве катализатора:



(в которой R^{2a} , R^3 и А имеют значения, описанные выше).

Нет каких-либо особых ограничений в отношении кислоты, применяемой в качестве катализатора, и любая кислота, обычно используемая в реакциях данного типа, в равной степени может применяться в данном процессе, включая как неорганические кислоты, так и органические кислоты, например, соляную, серную, трифторуксусную, трихлоруксусную кислоту, трифторметансульфоновую, метансульфоновую, п-толуолсульфоновую, п-нитробензолсульфоновую или бензолсульфоновую кислоты, из которых предпочтительны серная кислота, трифторметансульфокислота, метансульфокислота или п-нитробензолсульфокислота.

Количество применяемой кислоты обычно является каталитическим, и, следовательно, достаточно применять 1 эквивалент или менее на эквивалент соединения формулы (VII). Однако данное количество может варьировать в значительных пределах, в зависимости от реакционной способности применяемой кислоты, и обычно могут использоваться количества в пределах от каталитического количества до 5 эквивалентов.

Данная реакция может ускоряться добавлением порошкообразного неорганического соединения к реакционной системе, и этот прием, следовательно, иногда предпочитается. Примеры таких неорганических соединений включают: соли металлов, такие как трифторметансульфонат меди, иодид меди, йодистый цинк, йодистый кобальт или йодистый никель; целит (торговая марка); силикагель; глинозем или окись алюминия и аналогичные; из них мы предпочитаем соли меди, такие как трифторметансульфонат меди и иодид меди; и наиболее предпочтительно трифторметансульфонат меди или иодид меди.

Реакция обычно и предпочтительно проводится в присутствии растворителя. Нет никаких особых ограничений в отношении характера применяемого растворителя, при условии, что он не оказывает вредного воздействия на реакцию и участвующие в ней реагенты, и может растворять реагенты, по крайней мере, в некоторой степени. При некоторых обстоятельствах в качестве растворителя для данной реакции может служить сама карбоновая кислота формулы (VIII). Примеры других подходящих растворителей включают: ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол; галогенированные углеводороды, особенно галогенированные алифатические углеводороды, такие как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан и хлороформ; сложные эфиры, такие как этилацетат и пропилацетат; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и диметоксиэтан; амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид и гексаметилфосфорный триамид; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; и нитрилы, такие как ацетонитрил.

Реакция может протекать в широком интервале температур, но точная температура реакции не является критической для изобретения. Обычно удобно осуществлять реакцию при температуре от -10 до 100°C, более предпочтительно от 0 до 50°C.

Время, необходимое для реакции, также может варьировать в зависимости от многих факторов, а именно, от температуры реакции и от характера применяемых реагентов и растворителя. Однако, если реакция проводится в предпочтительных условиях, описанных выше, обычно достаточным будет период от 5 мин до 6 ч, более предпочтительно от 10 мин до 2 ч.

После завершения реакции желаемые соединения формул (V), (VI), (Ia) и (Ib) могут выделяться из реакционной смеси с помощью обычных средств. Продукт, полученный таким образом, может, если необходимо, дополнительно очищаться с помощью таких приемов, как различные приемы хроматографии, а именно, хроматография на колонке.

Милбемицины и аналогичные природные продукты, которые могут использоваться в качестве исходных материалов для синтеза соединений формулы (III) или (VII), обычно получают в виде смесей с различными соотношениями соответствующих соединений, и они могут вводиться в реакции после того, как они разделяются на различные фракции, или они могут использоваться в вышеуказанных реакциях в виде смесей, будь то природная смесь или искусственно полученная смесь. Следовательно, соединение, используемое на каждой стадии указанных выше реакций, может быть или в виде одного соединения, или в виде смеси соединений. Соответственно соединение формулы (I) может получаться в виде единственного соединения или в виде смеси соединений, и, если они получаются в виде смеси соединений, они могут использоваться такими, как они есть, или могут разделяться перед использованием на индивидуальные соединения.

Соединения изобретения обладают сильной инсектицидной активностью, и, следовательно, они могут использоваться в качестве инсектицидов. Активные соединения изобретения проявляют явный защитный эффект против вредных насекомых, но при этом они не обнаруживают фитотоксичности, и поэтому сельскохозяйственные растения никогда не повреждаются этими соединениями. Соединения изобретения могут использоваться для уничтожения разнообразных вредных насекомых, включая вредных насекомых, которые повреждают растения путем высасывания или поедания их, вредных насекомых, паразитирующих на растениях, вредных насекомых, которые повреждают материалы, находящиеся на хранении, бытовых насекомых и аналогичных.

Примеры вредных насекомых, которые восприимчивы к соединениям изобретения, включают насекомых отрядов: Coleoptera, например, *Callosobruchus chinensis*, *Sitophilus zeamais*, *Tribolium castaneum*, *Eplachna vigintioctomaculata*, *Agriotes fuscicollis*, *Anomala rufocuprea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Dibrotica* spp., *Monochamus alternatus*, *Lissorhoptrus oryzophilus* и *Lyctus brunneus*; Lepidoptera, например, *Lymantria dispar*, *Malacosoma neustria*, *Pieris rapae*, *Spodoptera litura*, *Mamestra brassicae*, *Chilo suppressalis*, *Pyrausta nubilalis*, *Ephestia cautella*, *Adophophyes ozana*, *Carpocapsa pomonella*, *Agrotis fucosa*, *Galleria mellonella*, *Plutella mylostella* и *Phyllonistis citrella*; Hemiptera, например, *Nephotettix cincticeps*, *Nilaparvata lugens*, *Pseudococcus comstocki*, *Unaspis yanonensis*, *Myzus persicae*, *Aphis pomi*, *Aphis gossypii*, *Rhopalosiphum pseudobrassicarum*, *Stephanitis nashi*, *Nazara* spp., *Cimex lectularius*, *Trialeurodes vaporariorum* и *Psylla* spp.; Orthoptera, например, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Gryllotalpa africana* и *Locusta migratoria*, *migratorioides*; Isoptera, например, *Deucotermes speratus* и *Coptotermes formosanus*; и Diptera, например, *Musca domestica*, *Aedes aegypti*, *Hylemia platura*, *Culex pipiens*, *Anopheles sinensis* и *Culex tritaeniorhynchus*.

Композиция изобретения, предназначенная для сельскохозяйственного использования или для использования в садоводстве, возможна в виде множества форм и готовых форм препаратов. Например, она может формироваться в виде дустов, грубых дустов, растворимых порошков, микрогранул, тонкодисперсных микрогранул, смачиваемых порошков, разбавленных эмульсий, эмульгируемых концентратов, водных или масляных суспензий или водных или масляных растворов (которые могут непосредственно распыляться или могут использоваться с разбавлением), аэрозолей или капсул в полимерных веществах. Используемый носитель может быть природным или синтетическим и органическим или неорганическим, и он обычно применяется для того, чтобы способствовать достижению активным соединением обрабатываемого субстрата, и для упрощения хранения, транспортировки или обращения с активным соединением. Твердые, жидкие и газообразные носители могут выбираться из носителей, хорошо известных в технике для использования с композициями данного типа.

Такие готовые формы препаратов могут получаться с помощью обычных приемов, например, путем тщательного смешения и/или измельчения активного ингредиента(ов) с носителем или разбавителем (растворителем) или необязательно поверхностно-активным агентом.

Примеры подходящих растворителей включают: ароматические углеводороды, в частности, (8 - 12) C фракции от перегонки нефти, такие как ксилольные смеси или замещенные нафталины; сложные эфиры фталевой кислоты, такие как дибутил- или диоктил-фталат; алифатические или алициклические углеводороды, такие как циклогексан или парафины; спирты, такие как этанол, этиленгликоль,

этиленгликольмонометиловый эфир или моноэтиловый эфир этиленгликоля; гликоли или их простые эфиры; кетоны, такие как циклогексанон; полярные растворители, такие как N-метил-2-пирролидон, диметилсульфоксид или диметилформамид; необязательно окисдированные растительные масла, такие как окисдированное кокосовое масло или соевое масло; и вода.

Примеры носителей, которые могут использоваться, например, в дустах и диспергируемых порошках, включают: природные минеральные наполнители, такие как кальцит, тальк, каолин, монтмориллонит или аттапульгит. Для улучшения физических свойств композиции можно также добавлять высоко диспергированную кремневую кислоту или высоко диспергированные абсорбентные полимеры. Пример подходящих гранулированных адсорбтивных носителей включает: пористые вещества, такие как пемза, кирпичная крошка, сепиолит, бентонит; и непористые вещества, такие как кальцит и песок. Может использоваться широкое разнообразие предварительно гранулированных материалов, органических или неорганических, примеры которых включают доломит и измельченные растительные остатки.

В качестве поверхностно-активных агентов могут использоваться катионные, анионные и неионные соединения, имеющие хорошие эмульгирующие, диспергирующие и смачивающие свойства, которые обычно применяются. Может также использоваться один такой агент или их смеси.

Композиции могут также содержать одну или более добавок из группы, состоящей из стабилизаторов, пеногасителей, регуляторов вязкости, связующих и адгезивов или любого их сочетания, а также удобрений и других активных агентов, для достижения особых эффектов.

Инсектицидные композиции обычно содержат от 0,01 до 99%, более предпочтительно от 0,1 до 95% активного соединения; от 1 до 99,99% твердой или жидкой добавки; и от 0 до 25%, более предпочтительно от 0,1 до 25% поверхностно-активного агента. Когда промышленно выпускаемые продукты обычно являются твердыми, в виде концентрированных композиций, они обычно разбавляются конечным пользователем их до концентраций от 0,001 до 0,0001% по весу (от 10 до 1 части на миллион),

В приведенном выше описании проценты даны по весу.

Соединения изобретения могут формироваться в виде смеси или использоваться в сочетании с другими активными соединениями, например, инсектицидами, ядовитыми кормовыми приманками, бактерицидами, акарицидами, нематоцидами, фунгицидами, регуляторами роста растений или гербицидами. Примеры указанных инсектицидов включают: органические фосфорные химические соединения, карбаматные химикаты, карбоксилатные химикаты, хлорированные углеводородные химикаты и инсектицидные вещества, продуцируемые микроорганизмами.

Соединения изобретения могут также формироваться в смеси с синергистами или использоваться в сочетании с синергистами. Требуется, чтобы препараты таких химических веществ и форма предлагаемого использования были промышленно полезными. Синергистом является, независимо от активности, соединение, способное усиливать эффект активных соединений.

Соединения в дальнейшем иллюстрируются следующими неограничивающими примерами, которые иллюстрируют получение некоторых соединений изобретения и получение некоторых агрохимических препаративных форм, содержащих соединения изобретения. В этих примерах "стадии" относятся к стадиям предшествующей реакционной схемы. Соединения изобретения идентифицируются номерами, присвоенными им в табл.1.

Пример 1 (стадия А). 13-(2-бром-фени-лацетокси)-5-кетомилбемицин A_4 [(Y) : R^1 = этил, R^{2a} = фенил, R^3 = водород, X = бром]

0,75мл (9,3ммоля) пиридина добавлялось к раствору 3,5мл (6,3ммоля) 13-гидрокси-5-кетомилбемицина A_4 в 2мл дихлорэтана и затем к смеси добавлялось 2,93г (12,6ммоля) 2-бром-2-фенилацетилхлорида. Получающаяся в результате смесь затем перемешивалась при комнатной температуре в течение 12ч. По окончании данного периода времени реакционная смесь вливалась в воду и экстрагировалась этилацетатом. Экстракт промывался насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушился над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель удалялся с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток затем очищался с помощью хроматографии на колонке через силикагель, с использованием 3 : 1 по объему смеси гексана и этилацетата в качестве элюента, давая 2,41г (выход 51,0%) целевого соединения. Спектр ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δмлн. дол.: 6,54 (1H, широкий синглет); 5,72 - 5,90 (2H, мультиплет); 4,96 (1H, дублет, J = 10,4Гц); 3,85 (1H, синглет); 3,49 - 3,68 (2H, мультиплет); 3,04 (1H, триплет, J = 8,8Гц).

Пример 2 (стадия В). 13-[3-метил-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)бутиролокси]-5-кетомилбемицин A_4 [(VI): R^1 , R^{2a} = изопропил, R^3 = водород, A = 5-метил-2-пиримидинил]

7,3мг (0,087ммоля) бикарбоната натрия добавлялось к раствору 33мг (0,26ммоля) 5-метилпиримидин-2-тиола в смеси 0,3мл воды и 0,3мл N,N-диметилформамида, и получающаяся в результате смесь перемешивалась при 80°C в течение 40мин. После этого смеси давалась возможность охладиться и затем добавлялось 50мг (0,07ммоля) 13-(2-бром-3-метилбутиролокси)-5-кетомил-бемицина A_4 (полученного, как описано в примере 5), и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2ч. В конце данного периода времени реакционная смесь вливалась в воду и экстрагировалась этилацетатом. Экстракт промывался насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушился над безводным сульфатом магния-. Растворитель затем удалялся с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью хроматографии на колонке через силикагель, с использованием ступенчатого метода градиентного элюирования смесью гексана и этилацетата, варьирующей от 3 : 1 до 1 : 1 по объему в качестве элюента, давая 84мг (выход 79%) целевого соединения.

Спектр ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δмлн. дол.: 6,54 (1H, мультиплет); 5,74 - 5,91 (2H, мультиплет); 4,97 и 4,96 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,6Гц); 4,75 (2H, широкий синглет); 4,10 (1H, широкий синглет); 3,50 - 3,68 (2H, мультиплет).

Пример 3 (стадия С). 13-[3-метил-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)бутиролокси]милбемицин A_4 (соединение K-21) [(Ia) : R^1 = этил, R^{2a} = изопропил, R^3 = водород, A = 5метил-2-пиримидинил]

8,4мг (0,22ммоль) боргидрида натрия добавлялось к раствору 84мг (0,11ммоль) 13-[3-метил-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)-бутирилокси]-5-кетомилбемицина A_4 (полученного, как описано в примере 2) в 4мл метанола, и получающаяся в результате смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 30мин. В конце данного периода времени реакционная смесь вливалась в воду и экстрагировалась этилацетатом. Экстракт промывался насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушился над безводным сульфатом магния. Растворитель затем удалялся с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью хроматографии на колонке через силикагель, с использованием ступенчатого метода градиентного элюирования смесью гексана и этилацетата, варьирующей от 7 : 3 до 1 : 1 по объему в качестве элемента, давая 69мг (выход 82%) целевого соединения.

Масс-спектр (m/z) : 766 (M^+), 540, 522, 504, 412. Спектр ($CDCl_3$, 200МГц) δ млн. дол.: 4.97 и 4.96 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10.6$ Гц); 4.68 (2H, широкий синглет); 4.29 (1H, дублет, $J = 6.6$ Гц); 3.95 (1H, дублет, $J = 6.0$ Гц).

Пример 4 (стадия D). 13-[2-(4-аминофелин)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 (соединение K-12) [(I) : $R^1 =$ этил, $R^{2b} =$ аминокфелил, R^3 , A = 2-пиримидинил]

18,5мг порошка цинка добавлялось к раствору 25мг (0,03ммоль) 13-[2-(4-нитрофенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицина A_4 (полученного таким же образом, как описано в примерах 1 - 3) в 1мл 90%-ного (вес/объем) водного раствора уксусной кислоты, с одновременным охлаждением льдом, и получающаяся в результате смесь перемешивалась в течение 10ч. В конце данного периода времени реакционная смесь разбавлялась этилацетатом, и нерастворимые материалы отфильтровывались. Фильтрат смешивался с водой, и смесь экстрагировалась этилацетатом. Экстракт промывался насыщенным водным раствором хлористого натрия и сушился над безводным сульфатом натрия; растворитель затем удалялся с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью хроматографии на колонке через силикагель, с использованием ступенчатого метода градиентного элюирования смесями гексана и этилацетата, варьирующими от 1 : 3 до 100% гексана в качестве элюента, давая 14мг (выход 58%) целевого соединения.

Масс-спектр (m/z): 760 ($M^+ - 41$), 731, 690, 651. Спектр ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δ млн. дол.: 5,78 - 5,86 (2H, мультиплет); 5,22 - 5,38 (4H, мультиплет); 4,95 и 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10.0$ Гц); 4,29 (1H, дублет, $J = 5.2$); 3,95 (1H, дуплет, $J = 6.4$ Гц).

Пример 5 (стадия E). 13-(2-бром-3-метилбутирилокси)-5-кетомилбемицин A_4 [(Y) : $R^1 =$ этил, $R^{2a} =$ изопропил, $R^3 =$ водород, X = бром]

3 капли трифторметансульфоновой кислоты при комнатной температуре и в струе аргона добавлялось к раствору 315мг (0,666ммоль) 15-гидрокси-5-кетомилбемицина A_4 и 510мг (2,83ммоль) 2-бром-3-метилмасляной кислоты в 6,3мл метилхлорида, и получающаяся в результате смесь перемешивалась в течение 1ч. В конце данного периода времени, реакционная смесь выливалась в воду и смесь экстрагировалась этилацетатом. Экстракт промывался 4%-ным (вес/объем) водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлористого натрия в указанном порядке, после чего сушился над безводным сульфатом магния; растворитель затем удалялся при помощи перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью хроматографии на колонке через силикагель с использованием 7 : 3 по объему смеси гексана и этилацетата в качестве элюента, давая 288мг (выход 71%) целевого соединения. Спектр ЯМР ($CDCl_3$, 270МГц) δ млн. дол.: 5.80 - 5.93 (2H, мультиплет); 5.32 - 5.49 (4H, мультиплет); 4.98 и 4.97 (вместе 1H, каждый дуплет; $J = 10.5$ Гц); 4.72 и 4.78 (2H, АВ - квартет, $J = 14.9$ Гц); 4.03 и 4.00 (вместе 1H, каждый дуплет, $J = 8.0 <$); 3.86 (1H, синглет); 3,51 - 3.66 (2H, мультиплет).

Пример 6 (стадия F). 13-[1-(2-пирими-динолтио)циклопентанкарбоксы]-5-кетомилбемицин A_4 [(VI) : $R^1 =$ этил, $R^{2a} + R^3 = - (CH_2)_4 -$, A = 2-пиримидинил]

68,1мг (0,358ммоль) йодистой меди (2), с последующим добавлением 79,1мкл (0,895ммоль) трифторметансульфоновой кислоты, добавлялось при комнатной температуре и в струе газообразного азота к 10мл метилхлоридного раствора, содержащего 100мг (0,179ммоль) 15-гидрокси-5-кетомилбемици-на A_4 и 200мг (0,895ммоль) 1-(2-пиримидинилтио)пиримидинилтио)циклопентанкарбоновой кислоты. Смесь затем перемешивалась в течение 1ч при комнатной температуре. В конце данного периода времени, реакционный раствор вливался в воду и экстрагировался этилацетатом. Экстракт промывался 4%-ным (вес/объем) водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлористого натрия, в указанном порядке. Получающаяся в результате смесь над безводным сульфатом магния, и растворитель удалялся при помощи перегонки при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке с использованием метода градиентного элюирования смесями гексана и этилацетата, варьирующими от 10 : 1 до 1 : 1 по объему в качестве элюента, с получением 94,5мг (выход 69,1%) целевого соединения. Масс-спектр (m/z): 762 (M^+), 538, 520. Спектр ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δ млн. дол.: 8.60 (2H, дублет, $J = 5.1$ Гц); 6.92 (1H, триплет, $J = 1$ Гц); 6.54 (1H, триплет, $J = 1,9$ Гц); 5.70 - 5.90 (2H, мультиплет); 5.26 - 5.46 (3H, мультиплет); 4.93 (1H, дуплет, $J = 10,6$ Гц); 3,83 (1H, синглет).

Пример 7 (стадия E). 13-[(2s)-2-метансульфонилокси-2-фенилацетокси]-5-кетонил-бемицин A_4 [(Y) : $R^1 =$ этил, $R^{2a} =$ (S) - фенил, $R^3 =$ водород, X = метансульфонилокси]

3 капли трифторметансульфоновой кислоты добавлялось при комнатной температуре и в струе газообразного азота к 6,0мл метилхлоридного раствора, содержащего 300мг (0,54ммоль) 15-гидрокси-5-кетомил-бемицина A_4 и 503мг (2,28ммоль) (2s)-метансульфонилокси-2-фенилуксусной кислоты. Смесь затем перемешивалась в течение 2ч при комнатной температуре. В конце данного периода времени реакционный раствор вливался в воду и экстрагировался этилацетатом. Экстракт промывался 4%-ным (вес/объем) водным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным водным раствором хлористого натрия, после чего он сушился над безводным сульфатом магния, и растворитель удалялся с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью

хроматографии на силикагельной колонке с использованием ступенчатого метода градиентного элюирования смесями гексана и этилацетата, варьирующими от 7 : 3 до 1 : 1 по объему в качестве элюента, с получением 200мг (выход 48%) целевого соединения.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 6.53 (1H, мультиплет); 5.70 - 5.92 (3H, мультиплет); 4.95 (1H, дублет, J = 10.6Гц); 3.99 (1H, синглет); 3.84 (1H, синглет).

Пример 8 (стадия В). 13-[(2R)-фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]-5-кетомилбемицин A_4 [(VI): R^1 = этил, R^{2a} = (r)-фенил, R^3 = водород, A = 2-пиримидинил]

6,6мг (0,078ммоль) бикарбоната натрия добавлялось к смеси 0,3мл воды и 0,3мл N,N-диметилформамида, содержащей 17,5мг (0,16ммоль) пиримидин-2-тиола. Смесь затем перемешивали в течение 10мин при комнатной температуре, после чего к реакционной смеси добавлялось 0,3мл N,N-диметилформамидного раствора, содержащего 30мг (0,039ммоль) 13-[(25)-2-метансульфонилокси-2-фенилацетокси]-5-кетомилбемицина A_4 (полученного, как описано в примере 7), и смесь перемешивалась в течение 1ч при комнатной температуре. В конце данного периода времени реакционный раствор вливался в воду и экстрагировался этилацетатом. Экстракт промывался водой и затем насыщенным водным раствором хлористого натрия. Затем он сушился над безводным сульфатом магния, и растворитель удалялся с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке, с использованием 7 : 3 по объему смеси гексана и этилацетата в качестве элюента, с излучением 13,2мг (выход 43%) целевого соединения.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 6.53 (1H, мультиплет); 5.71 - 5.90 (1H, мультиплет); 5.54 (1H, синглет); 4.96 (1H, дублет, J = 10.6Гц); 4.04 (1H, синглет); 3.85 (1H, синглет).

Пример 9 (стадия С). 13-[(2R)-2-фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 (соединение K-68). [(Ia): R^1 = этил, R^{2a} = (R)-фенил, R^3 = водород, A = 2-пиримидинил]

1,3мг (0,034ммоль) боргидрида натрия добавлялось к 1мл раствора метанола, содержащего 13мг (0,017ммоль) 13-[(2R)-2-фенил(2-пиримидинилтио)ацетокси]-5-кетомилбемицина A_4 (полученного, как описано в примере 8), и смесь перемешивалась в течение 30мин при комнатной температуре. В конце данного периода времени реакционный раствор вливался в воду и экстрагировался этилацетатом. Экстракт промывался водой и затем насыщенным водным раствором хлористого натрия. Затем он сушился над безводным сульфатом магния, и растворитель удался с помощью перегонки при пониженном давлении. Получающийся в результате остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке с использованием ступенчатого метода градиентного элюирования смесями гексана и этилацетата, варьирующими от 7 : 3 до 1 : 1 по объему в качестве элюента, с получением 7,2мг (выход 54%) целевого соединения. Масс-спектр (m/z): 786 (M^+), 658, 540, 522, 504. Спектр (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,74 - 5,85 (2H, мультиплет); 5,53 (1H, синглет); 5,25 - 5,41 (4H, мультиплет); 4,96 (1H, дублет, J = 10,5Гц); 4,08 (1H, широкий синглет); 3,95 (1H, дублет, J = 6,2Гц).

Примеры 10 - 99.

Следующий способ, по которому были синтезированы соединения примеров 10 - 99, аналогичен тому, как описано в вышеуказанных примерах.

Для того чтобы проиллюстрировать более подробно способы применяемые в процессе изобретения, - используемые стадии и выход (в%) на каждой стадии указывается после каждого номера соединения. Звездочка обозначает, что полученный продукт использовался в последующих реакциях без дальнейшей очистки, и, таким образом, выход не оценивается в данной стадии.

Пример 10. 13-[2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_4 [(соединение K-1: стадия Е (x) - стадия В (61%) - стадия С (71%)]

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,72 - 5,90 (2H, мультиплет); 5,28 - 5,48 (4H, мультиплет); 4,95 и 5,00 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,06 (1H, синглет); 3,97 (1H, дублет, J = 5,8Гц).

Пример 11. 13-[2-(2-пиримидинилтио)пентаноил]милбемицин A_4 [соединение K-2: стадия Е (x) - стадия В (96%) - стадия С (49%)]

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол. 5,72 - 5,90 (2H, мультиплет); 5,29 - 5,44 (4H, мультиплет); 4,94 - 4,99 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,2Гц); 4,06 (1H, синглет); 3,97 (1H, дублет, J = 5,9Гц).

Пример 12. 13-[3-метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_4 [соединение K-3: стадия Е (x) - стадия В (50%) - стадия С (86%)]

Масс-спектр (m/z): 558 (M^+ - 194), 540, 522.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,72 - 5,90 (2H, мультиплет); 5,28 - 5,46 (4H, мультиплет); 4,96 - 5,01 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,8Гц); 4,07 (1H, синглет); 3,98 (1H, дублет, J = 5,9Гц).

Пример 13. 13-[2-(2-пиримидинилтио)гексаноилокси]милбемицин A_4 [соединение K-4: стадия Е (86%) - стадия В (100%) - стадия С (81%)] Масс-спектр (m/z): 766 (M^+), 637, 540, 522.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,79 - 5,88 (2H, мультиплет); 5,26 - 5,43 (4H, мультиплет); 4,98 и 4,93, (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,29 (1H, дублет, J = 6,4Гц); 3,96 (1H, дублет, J = 6,5Гц).

Пример 14. 13-[3-метил-2-(2-пиримидинилтио)пентаноилокси]милбемицин A_4 [соединение K-5: стадия Е (88%) - стадия В (49%) - стадия С (82%)] Масс-спектр (m/z): 766 (M^+), 540, 522, 488.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,72 - 5,89 (2H, мультиплет); 5,26 - 5,46 (4H, мультиплет); 4,99 - 4,96 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,29 (1H, дублет, J = 6,0Гц); 3,96 (1H, дублет, J = 6,4Гц).

Пример 15. 13-[2-циклопентил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение K-6: стадия Е (x) - стадия В (63%) - стадия С (65%)] Масс-спектр (m/z): 778 (M^+), 760, 540, 522.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,71 - 5,89 (2H, мультиплет); 5,23 - 5,48 (4H, мультиплет); 5,00 - 4,95 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,08 (1H, синглет); 3,97 (1H, дублет, J = 5,8Гц).

Пример 16. 13-[2-циклогексил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение K-7: стадия Е (x) - стадия В (97%) - стадия С (43%)] Масс-спектр (m/z): 792 (M^+), 734, 698, 540.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,70 - 5,99 (2H, мультиплет); 5,20 - 5,44 (4H, мультиплет); 4,92 и 4,99 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,7\text{Гц}$); 4,19 (1H, синглет); 3,95 (1H, дублет, $J = 5,8\text{Гц}$).

Пример 17. 13-[2-фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-8: стадия А (51%) - стадия В (70%) - стадия С (60%)] Масс-спектр (m/z): 559 (M^+ 2227), 541, 523.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 270МГц) δ млн. дол.: 5,72 - 5,85 (2H, мультиплет); 5,24 - 5,45 (4H, мультиплет); 4,96 и 4,92 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,5\text{Гц}$); 4,08 и 4,05 (вместе 1H, каждый синглет); 3,23 - 3,29 (1H, мультиплет).

Пример 18. 13-[2-(2-метилфенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-9: стадия А (51%) - стадия В (49%) - стадия С (59%)] Масс-спектр (m/z): 800 (M^+), 652, 540.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,68 - 5,84 (2H, мультиплет); 5,23 - 5,48 (4H, мультиплет); 4,92 и 4,98 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,7\text{Гц}$); 4,08 - (1H, дублет, $J = 4,8\text{Гц}$); 3,96 (1H, дублет, $J = 5,8\text{Гц}$).

Пример 19. 13-[2-(4-хлорфенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-10: стадия Е (65%) - стадия В (66%) - стадия С (81%)] Масс-спектр (m/z): 820 (M^+), 710, 674.

Спектр (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,82 - 5,77 (2H, мультиплет); 5,41 - 5,29 (4H, мультиплет); 4,95 и 4,94 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,7\text{Гц}$); 3,96 (1H, дублет, $J = 5,9\text{Гц}$); 3,75 - 3,45 (1H, мультиплет).

Пример 20. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-11: стадия А (72%) - стадия В (49%) - стадия С (62%)] Масс-спектр (m/z): 711 (M^+ - 109), 652, 572, 588.

Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 6,06 - 6,16 (1H, мультиплет); 5,71 - 5,86 (2H, мультиплет); 5,20 - 5,43 (3H, мультиплет); 4,97 и 4,94 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 8,5$); 4,28 (1H, дублет, $J = 5,2\text{Гц}$); 3,55 (1H, мультиплет); 3,25 (1H, мультиплет); 3,03 (1H, мультиплет).

Пример 21. 13-[2-(2-фторфенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-13: стадия А (77%) - стадия В (60%) - стадия С (68%)]

Масс-спектр (m/z): 804 (M^+), 766. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,93 (1H, дублет, $J = 5,5\text{Гц}$); 5,77 - 5,40 (3H, мультиплет); 4,97 и 4,92 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,3\text{Гц}$); 4,08 и 4,07 (вместе 1H, каждый синглет); 3,95 (1H, синглет, $J = 6,2\text{Гц}$); 3,43 - 3,70 (1H, мультиплет); 3,24 - 3,27 (1H, мультиплет); 2,95 - 3,10 (1H, мультиплет).

Пример 22. 13-[2-(2-пиримидинилтио)-2-(2-трифторметилофенил)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-14: стадия Е (x) - стадия В (75%) - стадия С (72%)] Масс-спектр (m/z): 854 (M^+), 744, 726, 540. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,72 - 5,83 (2H, мультиплет); 5,21 - 5,42 (4H, мультиплет); 4,89 и 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, $\delta = 10,2\text{Гц}$); 4,08 (1H, дублет, $J = 4,3\text{Гц}$);

Пример 23. 13-[2-(2,6-дифторфенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-15: стадия Е (x) - стадия В (94%) - стадия С (80%)] Масс-спектр (m/z): 822 (M^+), 724, 688, 583. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,68 - 5,82 (2H, мультиплет); 5,27 - 5,46 (4H, мультиплет); 4,92 и 4,99 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 14,1\text{Гц}$); 4,07 (1H, синглет); 3,95 (1H, дублет, $J = 5,8\text{Гц}$).

Пример 24. 13-[3-метил-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A_4 [соединение К-16: стадия Е (71%) - стадия В (38%) - стадия С (79%)] Масс-спектр (m/z): 766 (M^+), 736, 706, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 4,97 (1H, дублет, $J = 10,4\text{Гц}$); 4,68 (2H, широкий синглет); 4,29 (1H, дублет, $J = 5,6\text{Гц}$); 4,06 (1H, широкий синглет); 3,95 (1H, дублет, $J = 5,6\text{Гц}$);

Пример 25. 13-[2-(4-метил-2-пиримидинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-17: стадия Е (72%) - стадия В (76%) - стадия С (68%)] Масс-спектр (m/z): 800 (M^+), 782, 764. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 4,95 и 4,94 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,5\text{Гц}$); 4,05 и 4,04 (вместе 1H, каждый синглет); 3,95 (1H, дублет, $J = 6,2\text{Гц}$); 3,65 - 3,47 (1H, мультиплет); 3,28 - 3,21 (1H, мультиплет); 3,10 - 2,97 (1H, мультиплет).

Пример 26. 13-[2-(4-хлорфенил)-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-18: стадия Е (61%) - стадия В (78%) - стадия С (65%)] Масс-спектр (m/z): 834 (M^+), 674, 628. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 5,81 - 5,77 (2H, мультиплет); 5,39 - 5,28 (4H, мультиплет); 4,95 и 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,6\text{Гц}$); 4,28 (1H, дублет, $J = 5,9\text{Гц}$); 4,10 - 4,00 (1H, широкий); 3,95 (1H, дублет, $J = 6,2\text{Гц}$).

Пример 27. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-19: стадия А (70%) - стадия В (55%) - стадия С (88%)] Масс-спектр (m/z): 834 (M^+), 816, 798. Спектр ЯМР (SOCl_2 , 200МГц) δ млн. дол.: 4,96 (1H, дублет, $J = 10,3\text{Гц}$); 3,95 (1H, дублет, $J = 6,2\text{Гц}$); 3,68 - 3,43 (1H, мультиплет); 3,28 - 3,21 (1H, мультиплет); 3,11 - 2,95 (1H, мультиплет).

Пример 28. 13-[2-(2-фторфенил)-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-20: стадия А (88%) - стадия В (59%) - стадия С (60%)] Масс-спектр (m/z): 540 (M^+ - 278), 505, 412, 279. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 4,95 (1H, дублет, $J = 10,3\text{Гц}$); 4,60 - 4,70 (2H, мультиплет); 4,27 (1H, дублет, $J = 4,6\text{Гц}$); 4,00 - 4,10 (1H, широкий синглет); 3,95 (1H, дублет, $J = 6,2\text{Гц}$); 3,35 - 3,65 (1H, мультиплет); 3,20 - 3,30 (1H, мультиплет); 2,95 - 3,10 (1H, мультиплет).

Пример 29. 13-[2-(5-метил-2-пиримидинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-22: стадия Е (72%) - стадия В (78%) - стадия С (84%)] Масс-спектр (m/z): 801 (M^+ + 1), 783, 765. Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 4,94 и 4,92 (вместе 1H, каждый дублет, $J = 10,5\text{Гц}$); 4,09 и 4,05 (вместе 1H, каждый синглет); 3,95 (1H, дублет, $J = 6,2\text{Гц}$); 3,63 - 3,43 (1H, мультиплет); 3,29 - 3,21 (1H, мультиплет); 3,11 - 2,95 (1H, мультиплет).

Пример 30. 13-[2-(2-метилфенил)-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-23: стадия А (x) - стадия В (x) - стадия С (12%)] Масс-спектрометр (m/z): 814 (M^+). Спектр ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ млн. дол.: 4,95 (1H, дублет, $J = 10,5\text{Гц}$); 4,10 (1H, синглет); 3,96 (1H, дублет, $J = 6,2\text{Гц}$); 3,70 - 3,45 (1H, мультиплет); 3,28 - 3,21 (1H, мультиплет); 3,10 - 2,97 (1H, мультиплет).

Пример 31. 13-[2-(4-хлорфенил)-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A_4 [соединение К-24: стадия Е (61%) - стадия В (45%) - стадия С (69%)] Масс-спектр (m/z): 834 (M^+), 816, 540. Спектр ЯМР

(CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5.82 - 5.77 (2H, мультиплет); 5.39 - 5.28 (4H, мультиплет); 4.94 и 4.92 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10.6Гц); 4.29 (1H, дублет, J = 5.2Гц); 3.95 (1H, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 32. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-25: стадия А (70%) - стадия В (77%) - стадия С (79%)] Масс-спектр (m/z): 834 (M⁺), 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) млн. дол.: 4.96 - 4.92 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10.5Гц); 4.29 (1H, дублет, J = 5.1Гц); 3.95 (1H, дублет, J = 6.2Гц); 3.63 - 3.48 (1H, мультиплет); 3.28 - 3.21 (1H, мультиплет); 3.10 - 2.97 (1H, мультиплет).

Пример 33. 13-[2-(2-фторфенил)-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-26: стадия А (88%) - стадия В (47%) - стадия С (37%)] Масс-спектр (m/z): 818 (M⁺), 800, 704. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) млн.дол.: 4.98 и 4.91 (вместе 1H, каждый дублет, J = 5.8Гц); 4.65 - 4.70 (2H, мультиплет); 4.28 (1H, дублет, J = 4.5Гц); 3.90 - 4.10 (1H, широкий синглет); 3.95 (1H, дублет, J = 5.1Гц); 3.44 - 3.68 (1H, мультиплет); 3.20 - 3.30 (1H, мультиплет); 2.90 - 3.10 (1H, мультиплет).

Пример 34. 13-[2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)-3-метилбутирилокси]милбемицин A₄ [соединение K-27: стадия Е (71%) - стадия В (х) - стадия С (44%)] Масс-спектр (m/z): 780 (M⁺), 762, 744, 700. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5.71 - 5.89 (2H, мультиплет); 5.27 - 5.44 (4H, мультиплет); 4.99 и 4.95 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10.5Гц); 4.29 (1H, дублет, J = 5.8Гц); 4.08 (1H, широкий синглет); 4.03 (1H, широкий синглет); 3.96 (1H, дублет, J = 5.8Гц).

Пример 35. 13-[2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-28: стадия Е (72%) - стадия В (78%) - стадия С (85%)] Масс-спектр (m/z): 814 (M⁺), 676. Спектр ЯМР (COCl₂, 200МГц) δмлн. дол.: 4.90 и 4.85 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10.5Гц); 3.95 (1H, широкий синглет); 3.88 (1H, дублет, J = 6.2Гц); 3.63 - 3.40 (1H, мультиплет); 3.20 - 3.23 (1H, мультиплет); 3.00 - 2.90 (1H, мультиплет).

Пример 36. 13-[2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)-2-(2-метилфенил)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-29: стадия Е (х) - стадия В (х) - стадия С (8%)] Масс-спектр (m/z): 828 (M⁺), 810, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,99 и 4.92 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10.6Гц); 4.03 (1H, широкий синглет); 3.94 (1H, дублет, J = 6.2Гц); 3.63 - 3.47 (1H, мультиплет); 3.28 - 3.22 (1H, мультиплет); 3.10 - 2.97 (1H, мультиплет).

Пример 37. 13-[2-(4-хлорфенил)-2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-30: стадия Е (61%) - стадия В (60%) - стадия С (58%)] Масс-спектр (m/z): 848 (M⁺), 804, 582. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) млн. дол.: 5.81 - 5.76 (2H, мультиплет); 5.43 - 5.28 (4H, мультиплет); 4.98 и 4.92 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10.7Гц); 4.29 (1H, дублет, J = 6,0Гц); 4.04 (1H, широкий синглет); 3.95 (1H, дублет, J = 6.9Гц).

Пример 38. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-31: стадия А (70%) - стадия В (71%) - стадия С (80%)] Масс-спектр (m/z): 830(M⁺ - 18), 810. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 4,97 и 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,6Гц); 4,07 (1X, широкий синглет); 4,03 (1H, широкий синглет); 3,95 (1H, дублет, J = 6,2Гц); 3,63 - 3,49 (1X, мультиплет); 3,27 - 3,22 (1H, мультиплет); 3,09 - 2,95 (1H, мультиплет).

Пример 39. 13-[2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)-2-(2-фторфенил)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-32: стадия А (88%) - стадия В (58%) - стадия С (77%)] Масс-спектр (m/z): 706 (M⁺ - 126), 670, 626. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,97 и 4,94 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,50 - 4,70 (2H, широкий синглет); 4,28 (1H, широкий дублет, J = 5,6Гц); 4,05 (1H, широкий синглет); 3,94 (1H, дублет, J = 6,2Гц); 3,45 - 3,65 (1H, мультиплет); 3,20 - 3,30 (1H, мультиплет); 2,95 - 3,10 (1H, мультиплет).

Пример 40. 13-2-(5-хлор-2-пиримидинилтио)-3-метилбутирилоксимилбемицин A₄ [соединение K-33: стадия Е (71%) - стадия В (63%) - стадия С (42%)] Масс-спектр (m/z): 786 (M⁺), 768, 750, 720, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,97 и 4,96 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,68 (2H, широкий синглет); 4,29 (1H, дублет, J = 6,1 = Гц); 3,95 (1H, дублет, J = 6,1Гц); 3,48 - 3,66 (1H, мультиплет); 3,26 (1H, мультиплет); 3,02 (1H, триплет, J = 8,8).

Пример 41. 13[2-(5-хлор-2-пиримидинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-34: стадия Е (72%) - стадия В (79%) - стадия С (69%)] Масс-спектр (m/z): 820 (M⁺), 802, 692. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,94 и 4,92 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,6Гц); 4,10 (1H, широкий синглет); 4,04 (1H, широкий синглет); 3,96 (1H, дублет, J = 6,2Гц); 3,64 - 3,47 (1H, мультиплет); 3,20 - 3,12 (1H, мультиплет); 3,10 - 2,97 (1H, мультиплет).

Пример 42. 13-[2-(4-хлорфенил)-(5-хлор-2-пиримидинилтио)-2-ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-35: стадия Е(61%) - стадия В (52%) - стадия С (50%)] Масс-спектр (m/z): 709 (M⁺ - 145), 600, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,83 - 5,77 (2H, мультиплет); 5,44 - 5,26 (4H, мультиплет); 4,94 и 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,0Гц); 4,68 (25H, синглет); 4,29 (1H дублет, J = 6,3Гц); 3,95 (1H, дублет, J = 6,6Гц).

Пример 43. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(5хлор-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-36: стадия А (70%) - стадия В (73%) - стадия С (64%)] Масс-спектр (m/z): 854 (M⁺), 836, 710. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,96 и 1,93 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,6); 4,05 (1H, широкий синглет); 3,96 1H, дублет, J = 6,2Гц); 3,60 - 3,47 (1H, мультиплет); 3,28 - 3,21 (1H, мультиплет); 3,10 - 3,00 (1H, мультиплет).

Пример 44. 13-[3-метил-2-(4-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение K-37: стадия Е (71%) - стадия В (38%) - стадия С (62%)] Масс-спектр (m/z): 752 (M⁺), 723, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,98 и 4,97 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,69 (2H, широкий синглет); 4,28 (1H, дублет, J = 6,2Гц); 4,05 (1H, широкий синглет); 3,96 (1H, дублет, J = 6,2Гц); 3,48 - 3,68 (1H, мультиплет).

Пример 45. 13-[2-фенил-2-(4-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-38: стадия А (31%) - стадия В (х) - стадия С (58%)] Масс-спектр (m/z): 786 (M⁺), 768, 750, 692. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,75 - 5,84 (2H, мультиплет); 5,24 - 5,45 (4H, мультиплет); 4,92 и 4,98 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,2Гц); 3,95 и 3,97 (вместе 1H, каждый дублет, J = 6,4Гц).

Пример 46. 13-[3-метил-2-(2-пиразинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение К-39: стадия Е (71%) - стадия В (46%) - стадия С (43%)] Масс-спектр (m/z): 752 (M⁺), 540, 504, 460. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,70 - 5,80 (2Н, мультиплет); 5,25 - 5,45 (4Н, мультиплет); 4,96 и 4,97 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4,68 (2Н, широкий синглет); 4,29 (1Н, дублет, J = 5,3Гц); 4,05 (1Н, широкий синглет); 3,95 (1Н, дублет, J = 6,2Гц); 3,45 - 3,65 (1Н, мультиплет); 3,20 - 3,30 (1Н, мультиплет); 3,03 (1Н, триплет, J = 9,5Гц).

Пример 47. 13-[3-метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение К-40: стадия Е (91%) - стадия В (34%) - стадия С (76%)] Масс-спектр (m/z): 739 (M + 1), 526, 508, 398. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5,75 - 5,82 (2Н, мультиплет); 5,30 - 5,38 (2Н, мультиплет); 4,98 и 4,96 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10,5 -Гц); 4,28 (1Н, триплет, J = 6,5Гц); 4,06 (1Н, дублет, J = 1,6Гц); 3,90 (1Н, дублет, J = 6,5Гц).

Пример 48. 13-[2-фенил-2-(пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₃ [соединение К-42: стадия Е (87%) - стадия В (59%) - стадия С (90%)] Масс-спектр (m/z) : 733 (M + 1), 726, 712, 526. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5.73 - 5.80 (2Н, мультиплет); 5.24 - 5.41 (4Н, мультиплет); 4.95 и 4.92 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц); 4.28 (1Н, триплет, J = 6.4Гц); 3.95 и 3.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 6.4Гц).

Пример 49. 13-[2-фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-43: стадия Е(44%) - стадия В (х) - стадия С (19%)] Масс-спектр (m/z): 800 (M⁺), 756, 554, 516. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5.77 - 5.80 (2Н, мультиплет); 5.28 - 5.39 (4Н, мультиплет); 4.95 и 4.93 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц); 4.29 (1Н, широкий синглет); 4/06 (1Н, дублет, J = 4.4Гц); 3.97 (дублет, J = 6.5Гц) и 3.95 (дублет, J = 6.0Гц), вместе 1Н.

Пример 50. 13-[2-циклопентил-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-44: стадия Е (68%) - стадия В (71%) - стадия С (75%)] Масс-спектр (m/z): 792 (M⁺), 756, 630, 540, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5.77 - 5.84 (2Н, мультиплет); 5.28 - 5.40 (4Н, мультиплет); 4.97 4.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц); 4.29 (1Н, дублет, J = 6.0Гц); 3.96 (1Н, дублет, J = 6.0Гц).

Пример 51. 13-[2-5-хлор-2-пиримидинилтио)-2-циклопентилацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-45: стадия Е (68%) - стадия В (67%) - стадия С (64%)] Масс-спектр (m/z):722 (M⁺ - 40), 730, 681, 631, 520, 502. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.80 - 5.85 (2Н, мультиплет); 5.33 - 5.40 (4Н, мультиплет); 4.97 и 4.95 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5); 4.69 (1Н, широкий синглет); 3.96 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 52. 13-[2-циклопентил-2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)ацетокси]-милбемицин A₄ [соединение К-46: стадия Е (68%) - стадия В (50%) - стадия С (40%)] Масс-спектр (m/z):782 (M⁺ - 24), 752, 552, 516. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.77 - 5.82 (2Н, мультиплет); 5.30 - 5.40 (4Н, мультиплет); 4.95 (1Н, дублет, J = 10.3Гц); 4.68 (1Н, синглет); 3.96 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 53. 13-[2-циклопентил-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)ацетоксимилбемицин A₄ [соединение К-47: стадия Е (68%) - стадия В (47%) - стадия С (74%)] Масс-спектр (m/z):791 (M⁺), 756, 724, 504, 486. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.78 - 5.83 (2Н, мультиплет); 5.30 - 5 - 40 (4Н, мультиплет); 4.96 и 4.95 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10,5Гц); 4.69 (1Н, широкий синглет); 3.96 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 54. 13-[2-циклогексил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-48: стадия Е (86%) - стадия В (37%) - стадия С (36%)] Масс-спектр (m/z):820 (M⁺), 504, 413, 315. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 6.66 (1Н, синглет); 5.78 - 5.83 (2Н, мультиплет); 5.29 - 5.39 (4Н, мультиплет); 4.97 и 4.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10 : 4Гц); 4.30 (1Н, дублет, J = 6/0Гц); 3.63 (1Н, дублет, J = 6.0Гц).

Пример 55. 13-[2-циклогексил-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-49: стадия Е (86%) - стадия В (29%) - стадия С (21%)] Масс-спектр (m/z): 806 (M⁺), 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 8.29 (1Н, дублет, J = 5.3Гц); 6.80 (1Н, дублет, J = 5.1Гц); 5.79 - 5.84 (2Н, мультиплет); 5.28 - 5.39 (4Н, мультиплет); 4.96 (1Н, дублет, J = 10.5Гц); 4.29 (1Н, дублет, J = 6,0Гц); 3.96 (1Н, дублет, J = 6.0Гц).

Пример 56. 13-[2-(5-хлор-2-пиримидинилтио)-2-(2,6-дифторфенил)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-50: стадия Е (40%) - стадия В (40%) - стадия С (16%)] Масс-спектр (m/z): 724 (M⁺ - 132), 540, 504, 279. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.73 - 5.79 (2Н, мультиплет); 5.26 - 5.39 (4Н, мультиплет); 4.98 и 4.93 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 11.0Гц); 4.28 (1Н, мультиплет); 4.07 (1Н, синглет); 3.95 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 57. 13-[2-(2,6-дифторфенил)-2-(5-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-51: стадия Е (X) - стадия В (25%) - стадия С (25%)] Масс-спектр (m/z): 605 (M⁺ - 231), 540, 412, 301. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.73 - 5.78 (2Н, мультиплет); 5.27 - 5.38 (4Н, мультиплет); 4.93 и 4.98 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 12,4Гц); 4.25 - 4.31 (1Н, мультиплет); 4.07 (1Н, синглет); 3.95 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 58. 13-[2-(2,6-дифторфенил)-2-(4-метил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-52: стадия Е (37%) - стадия В (74%) - стадия С (24%)] Масс-спектр (m/z): 724 (M⁺ - 112), 522, 307, 279. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.74 - 5.78 (2Н, мультиплет); 5.29 - 5.38 (4Н, мультиплет); 4.94 и 4.99 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 11.4Гц); 4.56 (2Н, синглет); 3.95 (1Н, дублет, J = 6.02Гц).

Пример 59. 13-[2-(2,6-дифторфенил)-2-(4,6-диметил-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-53: стадия Е (43%) - стадия В (44%) - стадия С (19%)] Масс-спектр (m/z):540 (M⁺ - 310), 522, 311, 293. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5.75 - 5.79 (2Н, мультиплет); 5.29 - 5.45 (4Н, мультиплет); 4.94 и 5.00 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10,4Гц); 4.66 (2Н, синглет); 3.95 (1Н, дублет, J = 6.3Гц).

Пример 60. 13-[2-циклогексил-2-(5метил-2-пиримидинилтио)ацетоксимилбемицид A₄ [соединение К-54: стадия Е (86%) - стадия В (37%) - стадия С (47%)] Масс-спектр (m/z):806 (M⁺), 540, 504, 440. Спектр ЯМР (COCl₃, 270МГц) млн. дол.: 8.30 (2Н, синглет); 5.77 - 5.88 (2Н, мультиплет); 5.32 - 5.40 (4Н, мультиплет); 4.96 и 4.95 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц); 4.30 (1Н, J = 6,0Гц); 3.96 (1Н, дублет, J = 6.0Гц).

Пример 61. 13-[2-(5-хлор-2-пиримидинилтио)-2-циклогексилацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-55: стадия Е (86%) - стадия В (50%) - стадия С (32%)] Масс-спектр (m/z): 826 (M⁺), 540, 504, 412. Спектр ЯМР

(CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 8.41 (2Н, мультиплет), 5.35 - 5.39 (4Н, мультиплет), 4.97 (1Н, дублет, J = 10.5), 4.30 (1Н, дублет, J = 6.4Гц), 3.97 (1Н, дублет, J = 6.4Гц).

Пример 62. 13-[2-циклогексил-2-(2-пиразинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-56: стадия Е (86%) - стадия В (50%) - стадия С (16%)] Масс-спектр (m/z): 792 (M⁺), 756, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 5.76 - 5.87 (2Н, мультиплет), 5.29 - 5.39 (4Н, мультиплет), 4.95 (1Н, дублет, J = 10.5Гц), 4.29 (1Н, дублет, J = 6.4Гц), 3.95 (1Н, дублет, J = 6.4).

Пример 63. 13-[2-фенил-2-(2-пиразинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-57: стадия Е (68%) - стадия В (89%) - стадия С (96%)] Масс-спектр (m/z): 786 (M⁺, 540, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.77 - 5.81 (2Н, мультиплет), 5.30 - 5.38 (4Н, мультиплет), 4.94 и 4.29 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.6Гц), 4.67 (1Н, синглет), 3.95 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 64. 13-[2-фенил-2-(2-пиразинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-58: стадия Е (68%) - стадия В (68%) - стадия С (84%)] Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.79 - 5.84 (2Н, мультиплет), 5.30 - 5.39 (4Н, мультиплет), 4.96 и 4.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.6Гц), 4.29 (1Н, дублет, J = 6.3Гц), 3.96 (1Н, дублет, J = 6.3Гц).

Пример 65. 13-[3-циклопентил-2-(2-пиримидинилтио)пропионилокси]милбемицин А₄ [соединение К-59: стадия Е (*) - стадия В (55%) - стадия С (58%)] Масс-спектр (m/z): 792 (M⁺), 758, 541, 504, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.78 - 5.83 (2Н, мультиплет); 5.28 - 5.42 (4Н, мультиплет), 4.94 и 4.97 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.6Гц), 4.27 (1Н, мультиплет), 4.07 (1Н, дублет, J = 1.6Гц), 3.96 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 66. 13-(3-циклогексил-2-(2-пиримидинилтио)пропионилокси]милбемицин А₄ [соединение К-60: стадия Е (*) - стадия В (*) - стадия С (47%)] Масс-спектр (m/z): 806 (M⁺), 678, 540, 522, 460, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.79 - 5.98 (2Н, мультиплет), 5.29 - 5.48 (4Н, мультиплет), 4.94 (дублет, J = 10.6Гц) и 4.98 (дублет, J = 10.5Гц), вместе 1Н, 4/06 (1Н, широкий синглет), 3.96 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 67. 13-[(3-метил-2-(2-пиримидинилтио)гексаноил]милбемицин А₄ [соединение К-61: стадия Е (58%) - стадия В (58%) - стадия С (84%)] Масс-спектр (m/z): 780 (M⁺), 540, 412, 249, 223. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5.77 - 5.84 (2Н, мультиплет); 5.28 - 5.43 (4Н, мультиплет), 4.97 и 4.99 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.3Гц), 4.26 - 4.033 (1Н, мультиплет), 4.05 - 4.08 (1Н, широкий синглет), 3.96 (1Н, дублет, J = 6.0Гц).

Пример 68. 13-[2-фенил-2-(3-пиримидинилтио)ацетоксимилбемицин А₄ [соединение К-62: стадия Е (72%) - стадия В (66%) - стадия С (51%)] Масс-спектр (m/z): 786 (M⁺), 672, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 70МГц) δмлн.дол.: 5.77 - 5.83 (2Н, мультиплет), 5.28 - 5.38 (4Н, мультиплет), 4.95 и 4.87 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц), 4.09 (1Н, синглет), 3.95 и 3.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 6.04Гц).

Пример 69. 13-[3-метил-2-(3-пиридазинилтио)буторилокси]милбемицин А₄ [соединение К-63: стадия Е (*) - стадия В (18%) - стадия С (52%)] Масс-спектр (m/z): 752 (M⁺), 706, 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 5.76 - 5.82 (2Н, мультиплет); 5.30 - 5.39 (4Н, мультиплет), 4.89 и 4.87 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 6.85Гц), 4.09 (1Н, синглет), 3.96 (1Н, дублет, J = 6.0Гц).

Пример 70. 13-[2-(1,3-бензодиоксолан-5-ил)-2-(пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-64: стадия (*) - стадия С (7%)] Масс-спектр (m/z): 830 (M⁺), 652, 592, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5.74 - 5.83 (2Н, мультиплет); 5.28 - 5.41 (4Н, мультиплет), 4.94 и 4.96 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц), 4.08 (1Н, широкий синглет), 3.96 (1Н, дублет J = 6.2Гц).

Пример 71. 13-[2-(2-(2-нафтил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-65: стадия Е (*) - стадия (60%) - стадия (83%)] Масс-спектр (m/z): 536 (M⁺), 800, 540, 412, 279. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 4.98 и 5.00 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.4Гц), 4.25 - 4.23 (1Н, мультиплет); 4.04 и 4.05 (вместе 1Н, каждый синглет), 3.94 и 3.96 (вместе 1Н, дублет J = 6.2Гц).

Пример 72. 13-[2-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-2-фенилацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-66: стадия Е (68%) - стадия В (*) - стадия С (27%)] Масс-спектр (m/z): 847 (M⁺, 811, 753, 676, 638, 596, 540, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.76 - 5.82 (2Н, мультиплет); 5.30 - 5.39 (4Н, мультиплет), 4.95 и 4.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц), 4.29 (1Н, триплет, J = 7.1Гц).

Пример 73. 13-[[2S]-2-фенил-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-67: стадия Е (50%) - стадия В (70%) - стадия В (61%)] Масс-спектр (m/z): 786 (M⁺), 658, 540, 522, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 4.95 (1Н, дублет, J = 10.5Гц), 4.28 (1Н, дублет, J = 6.3Гц), 4.05 (1Н, широкий синглет); 3.95 (1Н, дублет, J = 6.3Гц).

Пример 74. 13-[2-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-69: стадия (34%) - стадия С (41%)] Масс-спектр (m/z): 844 (M⁺, 810, 606, 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 5.73 - 5.82 (2Н, мультиплет); 5.25 - 5.42 (4Н, мультиплет); 4.93 и 4.95 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц), 4.07 (1Н, синглет), 3.96 (1Н, дублет, J = 6.2Гц).

Пример 75. 13-[2-(6-метокси-3-пиридазинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-70: стадия Е (72%) - стадия В (*) - стадия С (22%)] Масс-спектр (m/z): 816 (M⁺, 702, 654, 60. Спектр ЯМР (CDCl₃, 70МГц) δмлн.дол.: 5.77 - 5.89 (2Н, мультиплет), 5.28 - 5.38 (4Н, мультиплет), 4.93 и 4.89 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5), 3.95 3.94 (вместе 1Н, дублет, J = 6.4Гц).

Пример 76. 13-[2-(6-метокси-3-пиридазинилтио)-3-метилбутирилокси]милбемицин А₄ [соединение К-71: стадия Е (58%) - стадия В (*) - стадия С (2%)] Масс-спектр (m/z): 782 (M⁺), 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5.76 - 5.83 (2Н, мультиплет); 5.34 - 5.39 (4Н, мультиплет), 4.97 и 4.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.1Гц); 4.29 (1Н, дублет, J = 5.2Гц), 4.96 (1Н, дублет, J = 6.4Гц).

Пример 77. 13-[2-(6-хлор-3-пиридазинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин А₄ [соединение К-72: стадия Е (86%) - стадия В (54%) - стадия С (57%)] Масс-спектр (m/z): 540 (M⁺ - 280), 522, 504. Масс-спектр (m/z) : 820 (M⁺ - 63), 706, 672, 640. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 5.76 - 5.79 (2Н, мультиплет), 5.28 - 5.38 (4Н, мультиплет); 4.92 и 4.89 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 10.5Гц), 4.28 (1Н, широкий синглет), 4.07 (1Н, синглет), 3.95 и 3.94 (вместе 1Н, каждый дублет, J = 6.5Гц).

Пример 78. 13-[2-(6-хлор-3-пиридазинилтио)-3-метилбутирилокси]милбемицин A₄ [соединение K-73: стадия E (58%) - стадия B (*) - стадия C (24%)] Масс-спектр (m/z): 786 (M⁺), 540, 522, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5,76 - 5,87 (2H, мультиплет), 5,30 - 5,39 (4H, мультиплет), 4,96 - 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,29 (1H, триплет, J = 6,4Гц), 4,07 (1H, синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 6,4).

Пример 79. 13-[2-(6-метил-3-пиридазинилтио)-2-фенилацетокси]-милбемицин A₄ [соединение K-74: стадия E (86%) - стадия B (*) - стадия C (28%)] Масс-спектр (m/z): 768 (M⁺ - 32), 666, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 5,75 - 5,79 (2H, мультиплет), 5,28 - 5,39 (4H, мультиплет), 4,94 и 4,88 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,27 (1H, триплет, J = 6,5Гц), 4,05 (1H, широкий синглет), 3,95 и 3,94 (вместе 1H, каждый дублет, J = 6,5Гц).

Пример 80. 13-[3-метил-2-(6-метил-3-пиридазинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение K-75: стадия E (58%) - стадия B (*) - стадия C (2%)] Масс-спектр (m/z): 766 (M⁺), 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 5,78 - 5,82 (2H, мультиплет), 5,30 - 5,3 (4H, мультиплет), 4,98 (дублет, J = 10,3Гц) и 4,90 (дублет, J = 9,3Гц), вместе 1H, 4,06 (1H, синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 6,0Гц).

Пример 81. 13-[2-Метил-2-(2-пиримидинилтио)пропионилокси]милбемицин A₄ [соединение L-76: стадия E (72%) - стадия B (11%) - стадия C (36%)] Масс-спектр (m/z): 739 (M⁺), 704, 626, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 4,94 (1H, b et, J = 10,5Гц), 4,29 (1H, дублет, J = 6,0Гц), 4,02 (1H, широкий синглет), 3,95 (1H, дублет, J = 6,0Гц).

Пример 82. 13-[(2R-3-метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение K-77: стадия E (66%) - стадия B (39%) - стадия C (62%)] Масс-спектр (m/z): 752 (M⁺), 640, 558, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 4,99 (1H, дублет, J = 10,5Гц), 4,40 (1H, дублет, J = 3,4Гц), 4,29 (1H, триплет, J = 6,0Гц), 4,06 (1H, синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 6,0Гц).

Пример 83. 13-[(2R)-3-метил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение K-78: стадия E (52%) - стадия B (50%) - стадия C (91%)] Масс-спектр (m/z): 752 (M⁺), 716, 540, 522, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 4,96 (1H, дублет, J = 10,5Гц), 4,43 (1H, дублет, J = 6,5Гц), 4,29 (1H, дублет, J = 5,8Гц), 4,03 (1H, широкий синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 5,8Гц).

Пример 84. 13-[1-(2-пиримидинилтио)циклопентанкарбонилокси]милбемицин A₄ [соединение N-79: стадия F (69%) - стадия C (51%)] Масс-спектр (m/z): 656 (M⁺ - 110), 638, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,95 и 4,98 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,29 (1H, дублет, J = 6,0Гц), 4,03 (1H, широкий синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 6,0Гц).

Пример 85. 13-[2-этил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение M-80: стадия F (49%) - стадия C (53%)] Масс-спектр (m/z): 656 (M⁺ - 110), 638, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 4,95 и 4,98 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,29 (1H, дублет, J = 3,0Гц), 4,03 (1H, широкий синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 6,0Гц).

Пример 86. 13-[1-(2-пиримидинилтио)циклобутанкарбонилокси]милбемицин A₄ [соединение N-81: стадия F (24%) - стадия C (45%)] Масс-спектр (m/z): 751 (M⁺), 540, 522, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн.дол.: 4,94 (1H, дублет, J = 10,7Гц), 4,28 (1H, дублет, J = 6,0Гц), 4,04 (1H, широкий синглет), 3,95 (1H, дублет, J = 6,0Гц).

Пример 87. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(3-пиридазинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-82: стадия E (75) - стадия B (*) - стадия C (5,2%)] Масс-спектр (m/z): 766 (M⁺ - 44), 726, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5,76 - 5,79 (мультиплет), 5,26 - 5,39 (4H, мультиплет), 4,89 (1H, дублет, J = 10,5Гц), 4,27 (1H, широкий синглет), 3,94 (1H, дублет, J = 6,04Гц).

Пример 88. 13-[2-(2-хлорфенил)-2-(3-пиридазинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-83: стадия E (72%) - стадия B (*) - стадия C (4%)] Масс-спектр (m/z): 770 (M⁺ - 50), 724, 706, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5,72 - 5,80 (2H, мультиплет), 5,30 - 5,38 (4H, мультиплет), 4,98 (1H, дублет, J = 10,5Гц), 1,28 (1H, широкий синглет), 4,01 (1H, синглет), 3,95 (1H, дублет, J = 6,5Гц).

Пример 89. 13-[2-(2-хлорфенил)-2(6-метил-3-пиридазинилтио)-ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-84: стадия E (75%) - стадия B (*) - стадия C (6%)] Масс-спектр (m/z): 796 (M⁺ - 38), 755, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 5,71 - 5,80 (2H, мультиплет), 5,25 - 5,38 (4H, мультиплет), 4,97 - 4,90 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,28 (1H, широкий синглет), 4,07 (1H, широкий синглет), 3,95 и 3,94 (вместе 1H, каждый дублет, J = 6,4Гц).

Пример 90. 13-[1-(2-пиримидинилтио)циклогексанкарбонилокси]милбемицин A₄ [соединение N-85: стадия F (7%) - стадия C (50%)] Масс-спектр (m/z) : 778 (M⁺), 666, 540, 522, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн. дол.: 5,73 - 5,87 (2H, мультиплет), 5,22 - 5,41 (H, мультиплет), 4,94 (1H, дублет, J = 10,7Гц), 3,95 (1H, дублет, J = 6,3).

Пример 91. 13-[2-(3,6-диметил-2-пиридазинилтио)-2-фенил-ацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-86: стадия E (57%) - стадия B (100%) - стадия C (67%)] Масс-спектр (m/z): 814 (M⁺), 779, 676, 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,74 - 5,79 (2H, мультиплет), 5,24 - 5,37 (4H, мультиплет), 4,90 и 4,99 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,4Гц), 4,09 (1H, синглет), 3,92 и 3,93 (вместе 1H, каждый дублет, J = 6,1Гц).

Пример 92. 13-[2-(5-этил-2-пиримидинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-87: стадия E (68%) - стадия B (51%) - стадия C (57%)] Масс-спектр (m/z): 774 (M⁺ - 40), 692, 646, 564, 540, 522, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,76 - 5,80 (2H, мультиплет), 5,20 - 5,44 (4H, мультиплет); 4,98 и 4,97 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,68 (1H, дублет, J = 6,2Гц), 4,29 (1H, триплет, J = 7,0Гц), 3,97 (1H, дублет, J = 6,2).

Пример 93. 13-[2-(5-бром-2-пиримидинилтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A₄ [соединение K-88: стадия E (35%) - стадия B (68%) - стадия C (45%)] Масс-спектр (m/z): 864 (M⁺), 736, 615, 540, 522, 504. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,72 - 5,80 (2H, мультиплет), 5,23 - 5,38 (4H, мультиплет), 4,94 и 4,92 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,6Гц), 4,08 (1H, дублет, J = 7,0Гц), 3,95 (1H, дублет, J = 5,9Гц).

Пример 94. 13-[2-(4-метоксифенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-89: стадия F (*) - стадия С (13,5%)] Масс-спектр (m/z): 816 (M⁺), 706, 652, 576, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,71 - 5,90 (2H, мультиплет); 5,21 - 5,48 (4H, мультиплет); 4,94 и 4,93 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,29 (1H, широкий синглет), 3,95 (1H, дублет, J = 6,2Гц).

Пример 95. 13-[3-фенил-2-(2-пиримидинилтио)бутирилокси]милбемицин A₄ [соединение К-90: стадия (*) - стадия С (9,0%)] Масс-спектр (m/z): 814 (M⁺), 776, 686, 563, 540, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,68 - 5,84 (2H, мультиплет), 5,16 - 5,45 (4H, мультиплет), 4,28 (1H, мультиплет), 4,04 (1H, широкий синглет), 3,95 (1H, дублет, J = 6,2Гц).

Пример 96. 13-[2-(2-метоксифенил)-2-(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-91: стадия F (*) - стадия С (11,0%)] Масс-спектр (m/z): 816 (M⁺), 786, 540, 522, 412. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,69 - 5,84 (2H, мультиплет), 5,19 - 5,43 (4H, мультиплет); 4,94 и 4,98 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,4Гц), 4,28 (1H, широкий синглет), 4,06 (1H, синглет), 3,95 (1H, дублет, J = 6,2 Гц).

Пример 97. 13-[2-(6-метил-1,2,4-триазин-5-илтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-92: стадия F (70%) - стадия С (60%)] Масс-спектр (m/z): 801 (M⁺) 676, 540. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц), каждый дублет, J = 10,5Гц), 4,29 (1H, дублет, J = 6,0Гц), 3,59 и 3,96 (вместе 1H, каждый дублет, J = 6,0Гц).

Пример 98. 13-[2-(5-метил-1,2,4-триазин-6-илтио)-2-фенилацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-93: стадия (*) - стадия С (50%)] Масс-спектр (m/z): 801 (M⁺), 676, 617, 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 270МГц) δмлн.дол.: 4,96 и 4,87 (вместе 1H, каждый дублет, J = 10,4Гц), 4,29 (1H, дублет, J = 6,0Гц), 3,95 и 3,96 (вместе 1H, каждый дублет, J = 6,0Гц).

Пример 99. 13-[2,2-бис(2-пиримидинилтио)ацетокси]милбемицин A₄ [соединение К-94: стадия Е (38%) - стадия В (41%) - стадия С (43%)] Масс-спектр (m/z): 598 (M⁺ - 222), 540, 522. Спектр ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δмлн. дол.: 5,73 - 5,82 (2H, мультиплет), 5,27 - 5,39 (4H, мультиплет), 4,98 (1H, дублет, J = 10,5Гц), 4,26 - 4,33 (1H, мультиплет), 4,05 (1H, синглет), 3,96 (1H, дублет, J = 6,2Гц).

Агрохимические готовые формы препаратов

Когда соединения данного изобретения предназначаются для сельскохозяйственных и садоводческих целей применения, возможно большое разнообразие форм и готовых форм препаратов или препаративных форм, и ниже представлены их примеры. В этих примерах все проценты выражены по весу, а соединения изобретения идентифицируются по номерам, присвоенным им в табл.1.

Пример 100. Смачиваемые порошки.

Смесь, включающая 10% соединения К-10, 2,5% додецилбензолсульфоната натрия, 2,5% лигнинсульфоната натрия и 85% диатомовой земли, тщательно смешивалась и пульверизовалась, давая смачиваемый порошок.

Пример 101. Эмульгируемые концентраты.

Смесь, включающая 5% соединения К-3, 10% сорпола SM100 (торговая марка эмульгирующего агента, Того Кемикал Инк.) и 85% ксилола, тщательно смешивалась, давая эмульгируемый концентрат.

Пример 102. Гранулы.

Смесь, включающая 3% соединения К-17, 1% белой сажы, 5% лигнинсульфоната натрия и 91% глины, тщательно перемешивалась и пульверизовалась. К получающейся смеси добавлялась вода, смесь перемешивалась, гранулировалась и сушилась, давая гранулы.

Пример 103. Эмульгируемые концентраты.

Смесь, включающая 5% соединения К-6, 45% циклогексанона, 11% полиоксизтилен-нонилфенилового эфира, 4% додецилбензол-сульфоната кальция и 35% метилнафталина гомогенно, растворялась, давая эмульгируемый концентрат.

Пример 104. Эмульгируемые концентраты.

Смесь, включающая 5% соединения К-8, 10% сорпола SM100 (торговая марка эмульгирующего агента, Того Кемикал Инк.) и 85% ксилола, тщательно смешивалась, давая эмульгируемый концентрат.

Пример 105. Смачиваемые порошки.

Смесь, включающая 10% соединения К-22, 5% лигнинсульфоната натрия, 3% лаурилсульфата калия, 5% высокодиспергированной кремниевой кислоты и 77% каолина, тщательно смешивалась и пульверизовалась, давая смачиваемый порошок.

Пример 106. Эмульгируемые концентраты.

Смесь, включающая 5% соединения К-13, 3% октил-фенол-полиэтилен-гликолевого эфира (4 - 5 молей окиси этилена), 3% додецилбензолсульфоната, 4%, касторового масла полигликолевого эфира (36 молей окиси этилена), 35% циклогексанона и 50% ксилола, гомогенно растворялась, давая эмульгируемый концентрат.

Пример 107. Дусты.

Смесь, включающая 5% соединения К-31 и 95% талька, тщательно смешивалась и пульверизовалась, давая дуст.

Пример 108. Эмульгируемые концентраты.

Смесь, включающая 1% соединения К-3, 20% паракола, KPS (эмульгирующий агент, Ниппон Ньюкази Ко. Лтд.) и 79% ксилола, тщательно смешивалась, давая эмульгируемый концентрат.

Биологическая активность.

Активность соединений изобретения далее иллюстрируется с помощью следующих биологических испытаний. В табл.2, 3 и 4 все из соединений (CD, (C2) и (C3), которые используются в качестве контрольных, для целей сравнения раскрываются в японской патентной заявке Кокай Хеи 1-104078 и имеют формулы, показанные ниже. Соединения (C4), (C5) и (C6) все включены в объем японской заявки Кокай Хеи 1-104078, но конкретно не описываются в ней. Эти соединения были впервые синтезированы нами и имеют формулы, показанные на схеме Д, представленной в конце описания.

Эксперимент 1. Инсектицидная активность против *Plutella mylostella*.

Эмульгируемые концентраты, полученные, как описано в примере 108, и содержащие 1% активного ингредиента, разбавлялись водой для доведения конечной концентрации до 1 част./млн. Листья капусты погружались в получающийся в результате смеси на 10с, а затем сушились на воздухе, после чего каждый лист помещался в полиэтиленовую чашку с диаметром 8см. В каждую чашку помещались личинки в количестве 10шт. в возрасте 3дней, и чашка затем накрывалась крышкой. Чашку оставляли стоять в термостате, поддерживаемом при температуре 25°C, в течение 3 дней, после чего определялся процент смертности (включая особей с симптомами различных нарушений). Каждое испытание осуществлялось в двойном повторении параллельно. Результаты показаны в табл.2, в которой соединения изобретения идентифицируются номерами, предписанными им в табл.1.

Эксперимент 2. Инсектицидная активность против *Spodoptera fitura*.

Эмульгируемые концентраты, приготовленные, как описано в примере 108 и содержащие 1% активного ингредиента, разбавлялись водой для доведения конечной концентрации до 10 част./млн. 5г искусственного корма (Инсекта L), погружались в каждую из полученных смесей на 20с, и корм затем сушился на воздухе. Затем он помещался в полиэтиленовую чашку с диаметром 8см. В каждую чашку помещалось 10 трехдневных личинок *Spodoptera fitura*, и чашки накрывались крышками. Чашки оставлялись стоять в термостате при 25°C в течение 3 дней, после чего определялся процент смертности (включая симптомы нарушений). Каждое испытание осуществлялось дважды параллельно. Результаты показаны в табл.3.

Эксперимент 3. Инсектицидная активность против *Adoxophyes orana*.

Эмульгируемые концентраты, полученные, как описано в примере 108, и содержащие 1% активного ингредиента, разбавлялись водой для доведения конечной концентрации до 10 част./млн. 5г искусственного корма (Инсекта L), погружались в каждую из полученных смесей на 20мин, и корм затем сушился на воздухе. Затем он помещался в полиэтиленовые чашки, имеющие диаметр 8см. В каждую чашку помещалось 10 четырехдневных личинок *Adoxophyes orana*, и чашки накрывались крышкой. Чашки оставлялись стоять в термостате, поддерживаемом при 25°C, в течение 5 дней, после чего определялся процент смертности (включая особей с симптомами нарушений). Каждое испытание осуществлялось с двойным повторением параллельно. Результаты показаны в табл.4.

Схема А

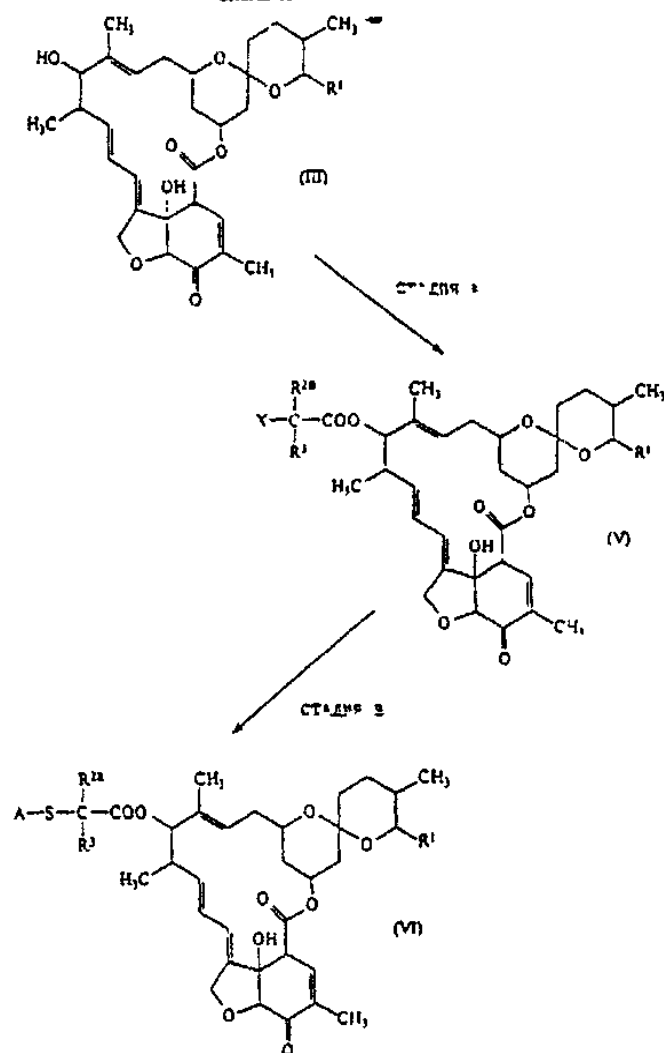
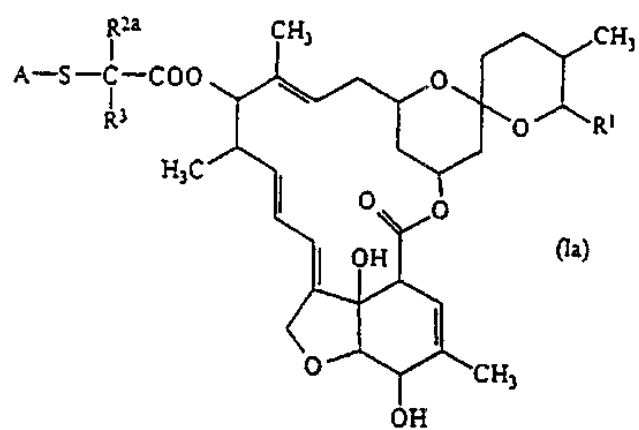


Схема А (продолжение)

СТАДИЯ С



СТАДИЯ D

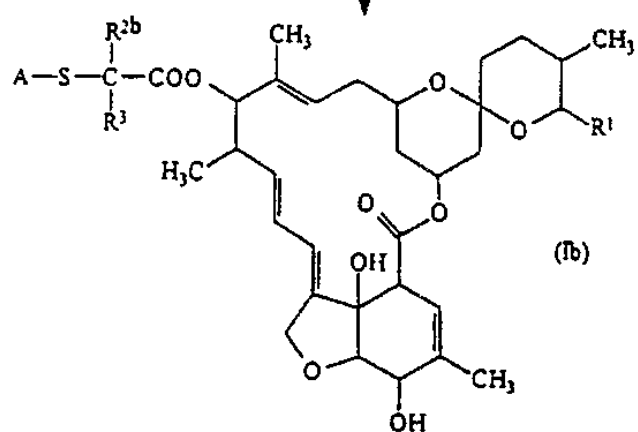
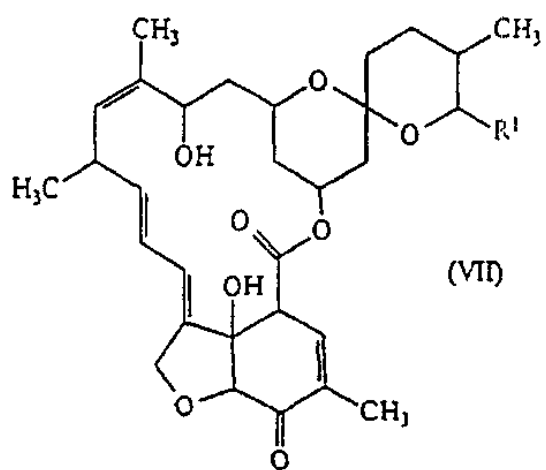


Схема В



СТАДИЯ Е

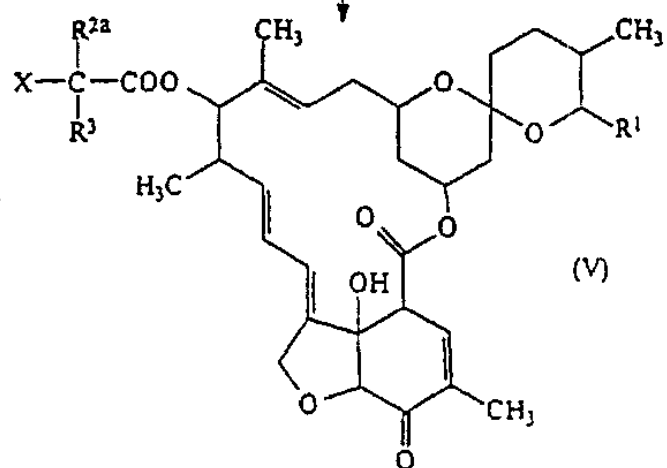


Схема Д

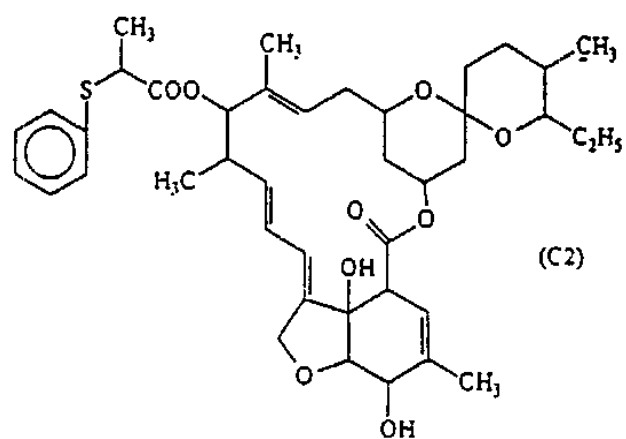
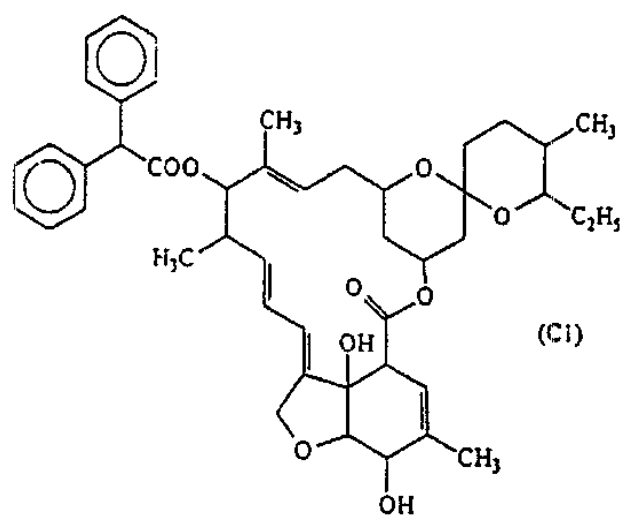


Схема Д (продолжение)

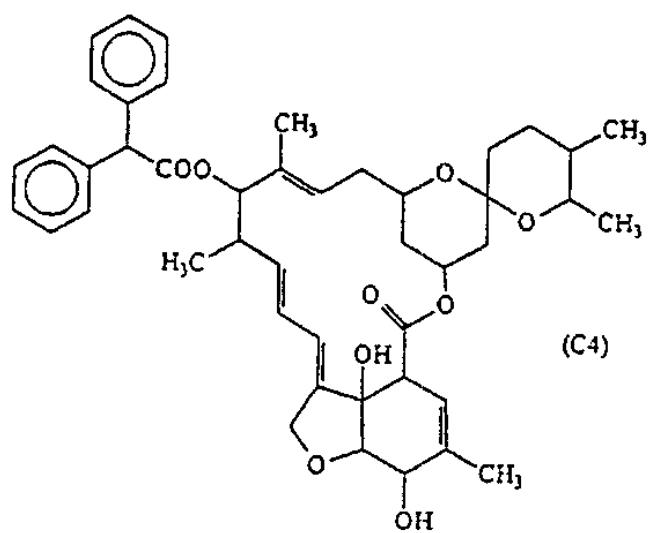
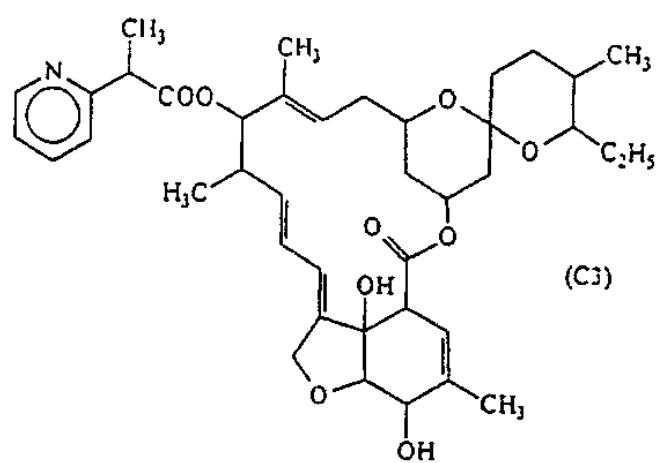


Схема Д (продолжение)

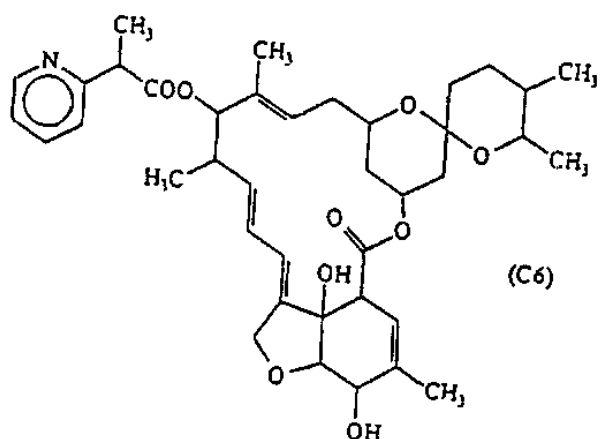
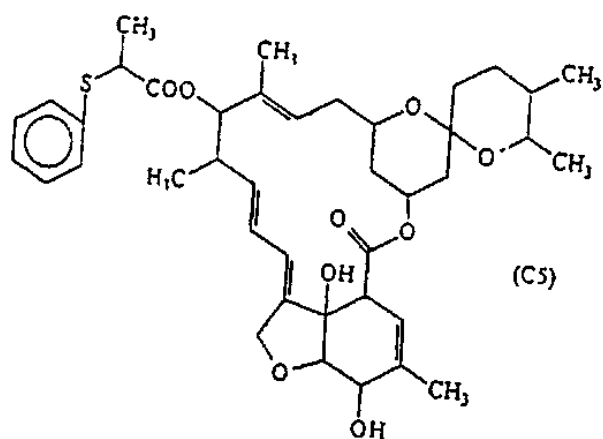


Таблица 1

№ соединения	R ¹	R ²	A
K-1	этил	этил	2-пиримидинил
K-2	этил	пропил	2-пиримидинил
K-3	этил	изопропил	2-пиримидинил
K-4	этил	бутил	2-пиримидинил
K-5	этил	втор-бутил	2-пиримидинил
K-6	этил	циклопентил	2-пиримидинил
K-7	этил	циклогексил	2-пиримидинил
K-8	этил	фенил	2-пиримидинил
K-9	этил	2-толил	2-пиримидинил
K-10	этил	4-хлорфенил	2-пиримидинил
K-11	этил	2-хлорфенил	2-пиримидинил
K-12	этил	4-аминофенил	2-пиримидинил
K-13	этил	2-фторфенил	2-пиримидинил
K-14	этил	2-трифторметилфенил	2-пиримидинил
K-15	этил	2,6-дифторфенил	2-пиримидинил
K-16	этил	изопропил	4-метил-2-пиримидинил
K-17	этил	фенил	4-метил-2-пиримидинил
K-18	этил	4-хлорфенил	4-метил-2-пиримидинил
K-19	этил	2-хлорфенил	4-метил-2-пиримидинил
K-20	этил	2-фторфенил	4-метил-2-пиримидинил
K-21	этил	изопропил	5-метил-2-пиримидинил

K-22	этил	фенил	5-метил-2-пиримидинил
K-23	этил	2-толил	5-метил-2-пиримидинил
K-24	этил	4-хлорфенил	5-метил-2-пиримидинил
K-25	этил	2-хлорфенил	5-метил-2-пиримидинил
K-26	этил	2-фторфенил	5-метил-2-пиримидинил
K-27	этил	изопропил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-28	этил	фенил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-29	этил	2-толил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-30	этил	4-хлорфенил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-31	этил	2-хлорфенил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-32	этил	2-фторфенил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-33	этил	изопропил	5-хлоропиримидинил
K-34	этил	фенил	5-хлоропиримидинил
K-35	этил	4-хлорфенил	5-хлоропиримидинил
K-36	этил	2-хлорфенил	5-хлоропиримидинил
K-37	этил	изопропил	4-пиримидинил
K-38	этил	фенил	4-пиримидинил
K-39	этил	изопропил	2-пиразинил
K-40	метил	изопропил	2-пиримидинил
K-41	метил	циклопентил	2-пиримидинил
K-42	метил	фенил	2-пиримидинил
K-43	изопропил	изопропил	2-пиримидинил
K-44	этил	циклопентил	5-метил-2-пиримидинил
K-45	этил	циклопентил	5-хлор-2-пиримидинил
K-46	этил	циклопентил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-47	этил	циклопентил	4-метил-2-пиримидил
K-48	этил	циклогексил	2-пиримидинил
K-49	этил	циклогексил	4-метил-2-пиримидил
K-50	этил	2,6-дифторфенил	5-хлор-2-пиримидинил
K-51	этил	2,6-дифторфенил	5-метил-2-пиримидинил
K-52	этил	2,6-дифторфенил	4-метил-2-пиримидил
K-53	этил	2,6-дифторфенил	4,6-диметил-2-пиримидинил
K-54	этил	циклогексил	5-метил-2-пиримидинил
K-55	этил	циклогексил	5-хлор-2-пиримидинил
K-56	этил	циклогексил	2-пиразинил
K-57	этил	фенил	2-пиразинил
K-58	этил	циклопентил	2-пиразинил
K-59	этил	циклопентилметил	2-пиримидинил
K-60	этил	циклопентилметил	2-пиримидинил
K-61	этил	1-метилбугил	2-пиримидинил
K-62	этил	фенил	3-пиридазинил
K-63	этил	изопропил	3-пиридазинил
K-64	этил	1,3-бензодиоксолан-5-ил	2-пиримидинил
K-65	этил	2-нафтил	2-пиримидинил
K-66	этил	фенил	4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил
K-67	этил	фенил (оптический изомер)	2-пиримидинил
K-68	этил	фенил (оптический изомер, Р)	2-пиримидинил
K-69	этил	1,4-бензодиоксан-6-ил	2-пиримидинил
K-70	этил	фенил	6-метокси-3-пиридазинил

K-71	этил	изопропил	6-метокси-3-пиридазинил
K-72	этил	фенил	6-хлор-3-пиридазинил
K-73	этил	изопропил	6-хлор-3-пиридазинил
K-74	этил	фенил	6-метил-3-пиридазинил
K-75	этил	изопропил	6-метил-3-пиридазинил
L-76	этил	метил	2-пиримидинил
K-77	этил	изопропил (оптический изомер, R)	2-пиримидинил
K-78	этил	изопропил (оптический изомер, S)	2-пиримидинил
N-79	этил	-(CH ₂) ₄ -	2-пиримидинил
M-80	этил	этил	2-пиримидинил
N-81	этил	-(CH ₂) ₃	2-пиримидинил
K-82	этил	2-хлорфенил (оптический изомер А)	3-пиримидазинил
K-83	этил	2-хлорфенил (оптический изомер В)	3-пиримидазинил
K-84	этил	2-хлорфенил	6-метил-3-пиридазинил
N-85	этил	-(CH ₂) ₅ -	2-пиримидинил
K-86	этил	фенил	3,6-диметил-2-пиразинил
K-87	этил	фенил	5-этил-2-пиримидинил
K-88	этил	фенил	5-бром-2-пиримидинил
K-89	этил	4-метоксифенил	2-пиримидинил
K-90	этил	α-метилбензил	2-пиримидинил
K-91	этил	2-метоксифенил	2-пиримидинил
K-92	этил	фенил	6-метил-1,2,4-триазин-5-ил
K-93	этил	фенил	5-метил-1,2,4-триазин-6-ил
K-94	этил	2-пиримидинилтио	2-пиримидинил

Таблица 2

Соединение №	Смертность (%)	Соединение №	Смертность (%)
K-3	95	K-26	100
K-4	100	K-28	90
K-6	100	K-29	100
K-7	100	K-30	100
K-8	95	K-31	100
K-9	100	K-32	100
K-10	100	K-34	100
K-11	100	K-35	95
K-12	100	K-36	100
K-13	100	K-38	100
K-14	100	K-39	100
K-15	100	K-40	100
K-16	90	K-42	100
K-17	100	K-43	95
K-18	100	K-44	100
K-19	100	K-45	100
K-20	100	K-46	100
K-21	100	K-47	100
K-22	100	K-48	90
K-23	100	K-49	100

K-24	100	K-50	100
K-25	100	K-51	100
K-52	100	N-79	95
K-53	100	M-80	95
K-54	90	N-81	95
K-56	100	K-84	100
K-57	100	K-86	100
K-59	100	K-87	100
K-60	95	K-88	95
K-61	95	K-89	100
K-62	100	K-90	95
K-64	100	K-91	100
K-65	100	K-52	100
K-66	100	K-93	100
K-67	100	K-94	95
K-68	100	Контроль (С1)	50
K-69	100	Контроль (С2)	20
K-70	100	Контроль (С3)	0
K-74	95	Контроле (С4)	50
K-77	100	Контроль (С5)	30
K-78	95	Контроль (С6)	10

Таблица 3

Соединение №	Смертность (%)}	Соединение №	Смертность (%)
K-1	100	K-43	100
K-2	100	K-44	85
K-3	100	K-47	95
K-4	100	K-51	95
K-5	90	K-59	95
K-6	100	K-60	80
K-7	100	K-61	100
K-8	100	K-62	100
K-9	95	K-63	100
K-11	100	K-64	90
K-13	100	K-66	100
K-14	100	K-67	100
K-16	95	K-68	100
K-21	100	K-69	100
K-22	100	K-70	100
K-25	100 -	K-71	100
K-27	90	K-72	100
K-28	100	K-73	100
K-33	90	K-74	100
K-40	100	K-75	95
K-42	100	L-76	100
K-77	100	N-88	80
K-78	100	K-90	85
N-79	100	K-93	100
M-80	100	Контроль 1	55

N-81	100	Контроль 2	10
K-82	100	Контроль 3	10
K-83	100	Контроль 4	60
K-84	100	Контроль 5	20
N-85	100	Контроль 6	5

Таблица 4

Соединение №	Смертность (%)	Соединение №	Смертность (%)
K-1	100	K-24	100
K-2	100	K-25	90
K-3	100	K-26	100
K-4	100	K-27	100
K-5	100	K-28	100
K-6	100	K-28	100
K-7	100	K-33	100
K-8	100	K-34	100
K-9	100	K-37	100
K-10	100	K-38	100
K-11	100	K-39	100
K-12	100	K-40	100
K-13	100	K-42	100
K-14	95	K-43	100
K-15	100	K-44	100
K-16	100	K-45	100
K-17	100	K-46	100
K-18	95	K-47	100
K-19	95	K-48	95
K-20	100	K-49	100
K-21	100	K-50	100
K-22	100	K-51	100
K-23	95	K-52	100
K-53	100	K-75	100
K-54	100	L-76	100
K-55	100	K-77	100
K-56	100	K-78	100
K-57	100	N-79	100
K-58	100	M-80	100
K-59	100	N-81	100
K-61	100	K-82	100
K-62	100	K-83	100
K-63	100	K-84	100
K-64	95	N-85	100
K-66	100	K-88	95
K-67	100		
K-68	95	Контроль 1	60
K-69	95	Контроль 2	10
K-71	100	Контроль 3	0
K-72	95	Контроль 4	60
K-73	95	Контроль 5	10

К-74	100	Контроль 6	20
------	-----	------------	----