



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 211 221** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 H 17/08, 19/01, A 61 K 31/7048**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

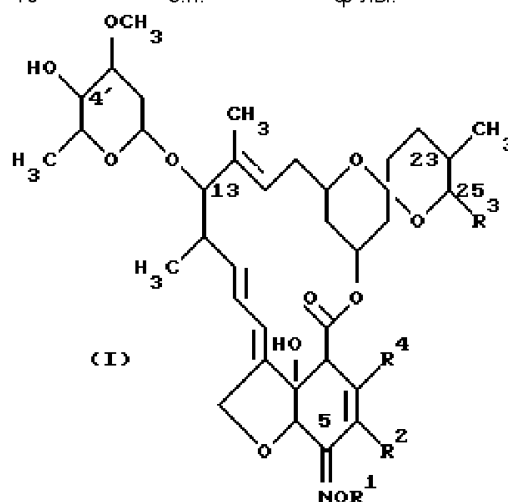
(21), (22) Заявка: 2000101832/04, 25.06.1998
(24) Дата начала действия патента: 25.06.1998
(30) Приоритет: 23.07.1997 WO PCT/IB97/00916
(46) Дата публикации: 27.08.2003
(56) Ссылки: RU 94040915, 20.07.1996. WO 9415944, 21.07.1994. WO 9522552, 24.08.1995. EP 0379341, 25.07.1990.
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 21.01.2000
(86) Заявка PCT: IB 98/00988 (25.06.1998)
(87) Публикация PCT: WO 99/05156 (04.02.1999)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 0112

(71) Заявитель: ПФАЙЗЕР ИНК. (US)
(72) Изобретатель: ХОНДА Масанори (JP), КАДОИ Хироси (JP), МОРИТА Хиромаса (JP), НАГАКУРА Исао (JP)
(73) Патентообладатель: ПФАЙЗЕР ИНК. (US)
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЯ АВЕРМЕКТИНА

(57) Изобретение описывает способ получения соединения авермектина формулы (I), где R^1 - H, аллил, метилаллил, кротил, хлораллил, циннамил; R^2 - H, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкоксигруппа; R^3 - C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил или C_{3-8} -циклоалкил; и R^4 - H, галоген, C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкоксигруппа. Способ включает стадии (а) взаимодействия производного авермектина В2 с агентом окисления с образованием 5-оксосоединения; (б) взаимодействия 5-оксосоединения с соединением формулы R^1-O-NH_2 , где R^1 представляет собой H или гидроксиминозащитную группу, с образованием 5-аминосоединения; (в) взаимодействия 5-аминосоединения с агентом введения тионкарбонильной группы с образованием 4", 23-бистионкарбонильного сложного эфира; (г) взаимодействия 4", 23-бистионкарбонильного сложного эфира с дезоксигенирующим агентом с образованием 4", 23-дидеоксисоединения; (д)

взаимодействия 4", 23-дидеоксисоединения с кислотой с образованием соединения формулы (I), и когда R_1 - аллил, стадию (д) проводят в присутствии палладиевого катализатора. Способ дает высокий выход I. 10 з.п. ф-лы.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 211 221** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 H 17/08, 19/01, A 61 K**
31/7048

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

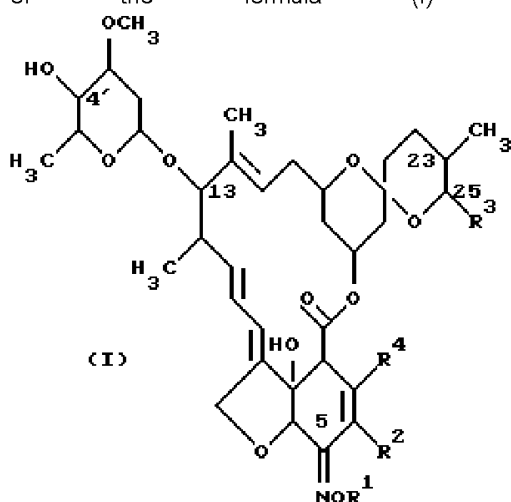
(21), (22) Application: 2000101832/04, 25.06.1998
(24) Effective date for property rights: 25.06.1998
(30) Priority: 23.07.1997 WO PCT/IB97/00916
(46) Date of publication: 27.08.2003
(85) Commencement of national phase: 21.01.2000
(86) PCT application:
IB 98/00988 (25.06.1998)
(87) PCT publication:
WO 99/05156 (04.02.1999)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25,
stroenie 3, OOO "Juridicheskaja firma
Gorodisskij i Partnery", pat.pov.
N.G.Lebedevoy, reg.No 0112

(71) Applicant:
PFAJZER INK. (US)
(72) Inventor: KhONDA Masanori (JP),
KADOI Khirosi (JP), MORITA Khiromasa
(JP), NAGAKURA Isao (JP)
(73) Proprietor:
PFAJZER INK. (US)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **METHOD FOR PREPARING AVERMECTIN COMPOUND**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology. SUBSTANCE: invention describes method for preparing the avermectin compound of the formula (I)



where R^1 is allyl, methylallyl, crotyl, chloroallyl, cinnamyl; R^2 is hydrogen atom,

C_{1-4} -alkyl or C_{1-4} -alkoxy group; R^3 is C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl or C_{3-8} -cycloalkyl; R^4 is hydrogen, halogen atom, C_{1-4} -alkyl or C_{1-4} -alkoxy group. Method involves the following steps: (a) interaction of avermectin derivative B2 with oxidizing agent to yield 5-oxo-compound; (b) interaction of 5-oxo-compound with compound of the formula R^1-O-NH_2 where R^1 means hydrogen atom or hydroxyimino-protective group to yield 5-imino-compound; (c) interaction of 5-imino-compound with agent providing addition of thionocarbonyl group to yield 4",23-bis-thionocarbonyl ester; (d) interaction of 4",23-bis-thionocarbonyl ester with deoxygenizing agent to yield 4", 23-dideoxy-compound; and (e) interaction of 4", 23-dideoxy-compound with acid to yield compound of the formula (I) and

when R_1 means allyl then the stage (e)

is carried out in the presence of palladium catalyst. EFFECT: improved preparing method, enhanced yield. 11 cl, 2 ex

Область техники

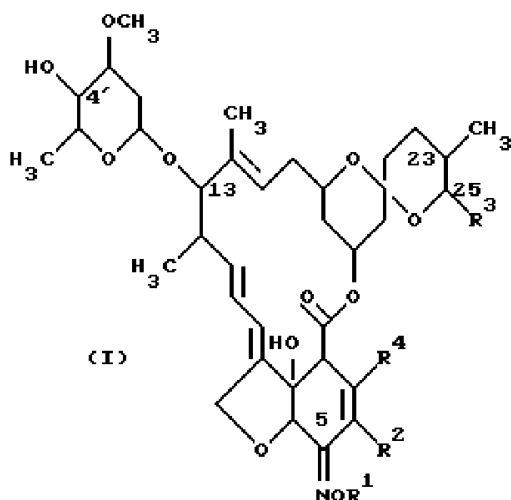
Настоящее изобретение относится к новому и улучшенному способу получения соединения авермектина, формулы (I) из соединения авермектина В2 формулы (II), авермектинового продукта, получаемого ферментацией. Соединение авермектина формулы (I), как известно, является ценным антипаразитическим агентом. Предлагаемый способ дает значительное улучшение общего выхода.

Уровень техники

В соответствии с известным уровнем техники описаны некоторые соединения, которые представляют ценность в качестве антипаразитических агентов. Среди них есть такие авермектиновые соединения, которые описаны и заявлены Bishop Bernard Frank и др. в международной публикации WO 94/15944, а также Ficher, Michael H. и др. в европейской публикации EP 0379341 A2. Однако в описанных обычных способах выход конечного продукта реакции не всегда удовлетворителен. Целью настоящего изобретения является превращение авермектинового соединения формулы (II) в авермектиновое соединение формулы (I) с высоким выходом.

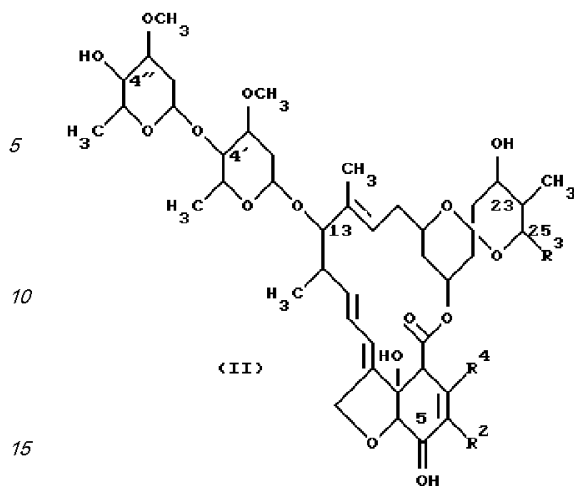
Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает способ получения соединения формулы (I):



где R^1 представляет собой H или гидроксиминозащитную группу; R^2 представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-алкоксигруппу; R^3 представляет собой C₁₋₈-алкил (предпочтительно C₁₋₄-алкил), C₂₋₈-алкенил (предпочтительно C₂₋₅-алкенил) или C₃₋₈-циклоалкил (предпочтительно циклогексил); и R^4 представляет собой H, атом галогена, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-алкоксигруппу, и этот способ включает стадии:

(а) взаимодействия соединения формулы (II):



с окисляющим агентом с образованием 5-оксосоединения;

(б) взаимодействия 5-оксосоединения с соединением формулы R^1-O-NH_2 , где R^1 представляет собой H или гидроксимино-защитную группу, с образованием 5-иминосоединения;

(в) взаимодействия 5-имино-соединения с агентом тионкарбонизации с образованием 4'',23-бистионокарбонильного сложного эфира;

(г) взаимодействия 4'', 23-бистионокарбонильного сложного эфира с деоксигенирующим агентом с образованием 4'',23-дидеоксисоединения;

и (д) взаимодействия 4'', 23-дидеоксисоединения с кислотой с образованием соединения формулы (I).

Когда R^1 представляет собой H, этот способ дополнительно включает добавление галогентрифенилсилана, трет-бутилдиметилсилана, галогентриметилсилана, галоген(галогенметил)силана, галогеналлилдиметилсилана, галогентриэтилсилана, галогентриизопропилсилана, галоген(3-цианопропил)диметилсилана, галогендиметилоктилсилана, галогентрибензилсилана, галогентригексилсилана или других подобных соединений (предпочтительно галогентрифенилсилана) и триэтиламина, три-н-пропиламина, диизопропилэтиламина, имидазола, пиридина или 4-диметиламинопиридина после стадии (б) для защиты гидроксиминогруппы. Также реакция на стадии (д) (за которой необязательно следует реакция снятия защитной группы) может быть проведена в присутствии палладиевого катализатора, когда R^1 представляет собой аллильную группу. Как указывалось выше, конечные продукты, получаемые способом настоящего изобретения, могут быть использованы в качестве антипаразитарных агентов.

Подробное описание изобретения.

В данном описании понятие "C₁₋₈-алкил" означает линейный или разветвленный радикал из 1-8 атомов углерода, включая, но, не ограничиваясь только ими: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т.п.

Понятие "C₂₋₈-алкенил" в данном описании

означает линейный или разветвленный ненасыщенный радикал, содержащий 2-8 атома углерода, включая, но, не ограничиваясь только ими, 1-этилен, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метил-1-пропенил и т.п.

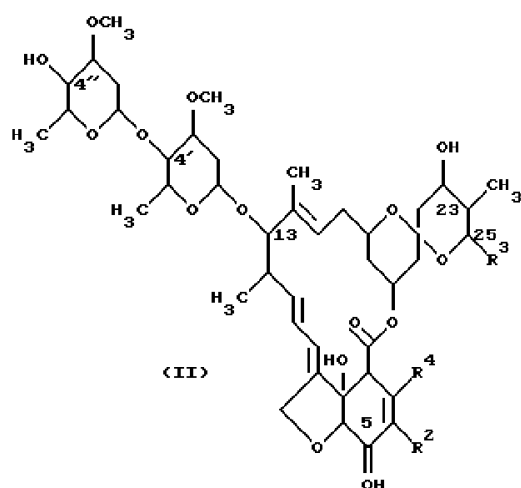
Понятие "С₃₋₈-циклоалкил" в данном описании означает карбоциклический радикал, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, в том числе, но, не ограничиваясь только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и др.

Понятие "галоген" означает атомы фтора, хлора, брома или йода.

Используемое в данном описании понятие "аллильная группа" означает алкильную или замещенную алкильную группу, содержащую углерод-углеродную двойную связь в 2,3-положении, включая, но, не ограничиваясь только ими, аллил, метилаллил, кротил, хлораллил, циннамил и т.п.

Способ настоящего изобретения более подробно описан ниже.

В реакции на стадии (а) соединение формулы (II):



взаимодействует с окислительным агентом с образованием соответствующего 5-оксосоединения. Более конкретно, в этой реакции гидроксильная группа в 5-м положении соединения (II) превращается путем окисления в оксогруппу. Соединение формулы (II) является авермектином В2, который представляет собой полученный путем ферментации авермектиновый продукт. Соединение формулы (II) может быть выделено посредством ферментации авермектин-продуцирующих штаммов *Streptomyces avermitilis*, таких как ATCC 31267, 31271 или 31272, как это описано в патенте США 5089480. Другим способом получения соединения формулы (II) является выделение из ферментационного бульона *Streptomyces avermitilis* ATCC 53568, как это описано Dutton и др. в *Journal of Antibiotics*, 44, 357-65 (1991).

Приемлемыми агентами окисления являются, например, диоксид марганца, пероксид никеля или дихромат пиридиния. Предпочтительным является диоксид марганца с точки зрения селективности окисления α -положения двойной связи. Окислительный агент, используемый на стадии (а), может быть введен в реакцию в количестве от 1 до 200 эквивалентов, предпочтительно в количестве от 10 до 70

эквивалентов, в расчете на соединение формулы (II), которое должно быть обработано. Реакция на стадии (а) может быть проведена при температуре от 0 до 80 °C в течение от 10 минут до 10 часов. Реакция может быть проведена в инертном растворителе, выбираемом, но без ограничения ими, из хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, диоксана, диметилформамида, ацетона, ацетонитрила, трет-бутилметилового эфира и их смесей. Предпочтительным является дихлорметан.

В реакции на стадии (б) полученное 5-оксосоединение взаимодействует с соединением формулы R¹-O-NH₂, где R¹ представляет собой H или гидроксиминозащитную группу, с образованием 5-иминосоединения. Подходящими гидроксиминозащитными группами являются, например,

трифенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, тетрагидропиранил, метилтиометил, аллил, метилаллил, кротил, хлораллил, циннамил или аллилоксикарбонил (предпочтительно триметилсилил или аллил [CH₂=CHCH₂-]). Иминирование агент (агент для введения

иминогруппы) на стадии (б) (R¹-O-NH₂) может быть использован в количестве от 0,5 до 50 эквивалентов, предпочтительно от 1 до 10 эквивалентов в расчете на 5-оксосоединение, которое необходимо обработать. Реакцию на стадии (б) проводят при температуре от -10 до 80 °C в течение от 5 минут до 20 часов. Эта реакция может быть проведена в инертном растворителе, выбираемом, но не ограничиваемом только ими, из хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, диоксана, диметилформамида, метанола, трет-бутилметилового эфира, ацетонитрила, изопропанола, воды и их смесей. Предпочтительна смесь метанола, диоксана и воды.

В реакции на стадии (в) 5-иминосоединение взаимодействует с агентом тиокарбонизации (агентом для введения тиокарбонильной группы) с образованием 4'', 23-бистионкарбонильного сложного эфира. Подходящими агентами тиокарбонизации являются, например,

R⁵O-C(S)-галоген или R⁵S-C(S)-галоген (галоген предпочтительно представляет собой атом хлора), где R⁵ представляет собой C₁₋₄-алкил, фенил или нафтил, причем фенил или нафтил могут необязательно быть замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкоксигруппы, галогензамещенного C₁₋₄-алкила,

галогензамещенной C₁₋₄-алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы и атома галогена. Предпочтительно используется фенилхлортионоформат. Агент тиокарбонизации, используемый на стадии (в), может быть введен в реакцию в количестве от 1 до 20 эквивалентов, предпочтительно от 2 до 5 эквивалентов, в расчете на 5-иминосоединение, которое должно быть обработано. Реакцию проводят при температуре от 0 до 130 °C в течение от 5 минут до 10 часов в инертном растворителе, выбираемом, но не ограничиваемом только

ими, из хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, диоксана, диметилформамида, ацетонитрила, этилацетата и их смесей. Предпочтительным является толуол.

В реакции на стадии (г) 4",23-бистионоккарбонильный сложный эфир реагирует с радикальным агентом дезоксигенации с образованием 4",23-дидеоксисоединения. Приемлемыми дезоксигенирующими агентами являются, например, гидрид трибутилолова, трис(триметилсилил)силан, триэтилсилан, трипропилсилан, фенилсилан, дифенилсилан, трифенилсилан, диалкилфосфит или гипофосфористая кислота. Предпочтительным агентом является трис(триметилсилил)силан с инициатором радикалов. Подходящим радикальным инициатором является азобисизобутиронитрил. Радикальный дезоксигенирующий агент, используемый на стадии (г), может быть введен в реакцию в количестве от 1 до 10 эквивалентов, предпочтительно от 2 до 4 эквивалентов, из расчета на обрабатываемый 4",23-бистионоккарбонильный эфир. Реакцию проводят при температуре от 0 до 140 °C в течение от 5 минут до 15 часов в инертном растворителе, выбираемом, но не ограничиваемом только ими, из хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, диоксана, диметилформамида и их смеси. Предпочтительным растворителем является толуол.

В реакции на стадии (д) 4",23-дидеоксисоединение взаимодействует с кислотой с образованием соединения формулы (I). Подходящими кислотами являются, например, п-толуолсульфокислота, бензолсульфокислота, HF, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ и HClO₄. Предпочтительной является п-толуолсульфокислота. Кислота, используемая на стадии (д), используется в количестве от 0,01 до 20 эквивалентов, предпочтительно от 0,5 до 5 эквивалентов, в расчете на 4",23-дидеоксисоединение, которое должно быть обработано. Реакцию проводят при температуре от 0 до 100 °C в течение от 5 минут до 15 часов, в инертном растворителе, выбираемом, но не ограничиваемом только ими, из хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ксилола, тетрагидрофурана, диоксана, диметилформамида, метанола, этанола, изопропанола, бутанола, ацетона, этилацетата, воды и их смеси. Предпочтительным растворителем является метанол.

Кроме того, на стадии (д), когда с целью снятия защиты с аллильной группы, реакцию снятия защиты проводят в присутствии палладиевого катализатора, палладиевый катализатор представляет собой палладиевое соединение, способное легко образовывать π -аллильный комплекс при взаимодействии с аллильным соединением. Более приемлемым палладиевым катализатором является, например, катализатор, который имеет лиганд, такой как тетракис (трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(ацетонитрил) палладий(II) и дихлорбис(триизо-пропоксифосфин)палладий

(II) или диацетат палладия(II) в сочетании с трифенилфосфином или триэтилфосфитом (см. Jiro Tsuji, "Transition metals in organic synthesis", Kagakudojin, 1991). В обычных способах с использованием муравьиной кислоты в качестве снимающего защиту агента реакцию проводят в кипящем диоксане (Yamada T., et. al. Tetrahedron Lett., 27, 2368 (1986)). Однако в способе настоящего изобретения снятие защиты протекает при комнатной температуре, благодаря высокой скорости реакции в присутствии данной реакционной системы.

Катализатор на основе комплекса палладия может быть использован в количестве, достаточном для катализа реакции снятия защиты, обычно в количестве от 0,1 до 50 мольных процентов, предпочтительно от 1 до 10 мольных процентов, в расчете на 4",23-дидеоксисоединение, которое должно быть обработано на стадии (д).

Реакцию снятия защиты проводят в подходящем инертном растворителе. Подходящими растворителями являются растворители, содержащие гидроксильную группу, такие как спирты, например, метанол, этанол и вода; а также растворители, не содержащие гидроксильную группу, например, галогеналкильные соединения, такие как дихлорметан и хлороформ; сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир и тетрагидрофуран; нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; и ароматические углеводороды, такие как бензол и толуол; а также их смесь.

Реакция снятия защиты может быть проведена, по существу, при нейтральных условиях. Таким образом, способ настоящего изобретения может быть полезен при синтезе с использованием исходных материалов и конечных соединений, которые чувствительны к кислым и щелочным условиям.

Условия проведения реакции снятия защиты могут быть определены в зависимости от типа соединения, которое подвергается обработке, агентов для снятия защиты, катализаторов, используемых растворителей и др. В общем случае реакцию снятия защиты проводят при температуре от -20 до 100°C, предпочтительно от 10 до 40 °C, в течение от 1 минуты до 18 часов, предпочтительно от 5 минут до 6 часов.

Соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве антипаразитарных агентов и, следовательно, при лечении заражения блохами и глистами у собак и кошек, круглые червями у кошек, или др.

Следующие типичные примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения его объема.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение. Однако следует понимать, что изобретение не ограничивается конкретными деталями настоящих примеров. Масс-спектр на отрицательных ионах при бомбардировке быстрыми атомами (FABMS) записывают на приборе JEOL JMS-700. Спектры поглощения инфракрасных лучей (ИК) записывают на инфракрасном спектрометре Shimadzu (FTIR-8200PC). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывают при

рабочей частоте 270 МГц и 67,5 МГц соответственно на ЯМР-спектрометре JEOL (JNM-LA270). Химические сдвиги выражены в миллионных долях (δ) относительно тетраметилсилана для ^1H -ЯМР и относительно $\text{CHCl}_3(\delta)$ для ^{13}C -ЯМР.

Пример 1

1-А. 5-Оксо-25-циклогексилавермектин В2
5-Оксо-25-циклогексилавермектин В2 (2,00 г, 2,18 ммоль) растворяют в метилхлориде (20 мл) и добавляют активированный диоксид марганца (8,0 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем фильтруют с вспомогательным фильтрующим агентом (3 г). Осадок на фильтре промывают метилхлоридом (20 мл). Растворы в метилхлориде объединяют и концентрируют в вакууме, получают названное соединение с количественным выходом в виде смолоподобных желтых кристаллов (1,99 г). Спектр ЯМР (ядерный магнитный резонанс) названного соединения согласуется с характеристическими сигналами 5-оксоавермектина В1а и 5-оксоавермектина В2а, приведенными в J. Agric. Food. Chem., 29, 881 (1981).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6,60 (с, 1H, 3H), 3,42 (с, 2 • 3H, 4'-OCH₃, 4"-OCH₃).

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 1720, 1680, 1455.

1-Б.
5-(О-Трифенилсилилоксиимино)-25-циклогексилавермектин

В смеси метанола (9,6 мл) и диоксана (9,6 мл) растворяют 5-оксо-25-циклогексилавермектин В2 (1,92 г, 2,10 ммоль) и добавляют водный раствор (2 мл) гидрохлорида гидроксиламина (451 мг, 6,49 ммоль). Через 2,5 часа добавляют водный раствор (2 мл) гидрохлорида гидроксиламина (500 мг), затем через 3,5 часа добавляют водный раствор (3 мл) гидрохлорида гидроксиламина (1,0 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов и после добавления воды экстрагируют этилацетатом. Слой этилацетата промывают насыщенным водным раствором соли (NaCl), сушат сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток растворяют в метилхлориде. При добавлении гексана выпадает осадок белого твердого вещества, который отфильтровывают. После сушки в вакууме получают

5-гидроксиимино-25-циклогексилавермектин В2 (1,90 г, выход 97%).

Полученный 5-гидроксиимино-25-циклогексилавермектин В2 (1,00 г, 1,08 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (5,0 мл)

и охлаждают до 3-5°C. Добавляют хлортрифенилсилан (951 мг, 3,23 ммоль) и триэтиламин (0,60 мл, 4,30 ммоль). После нагревания реакционного раствора до комнатной температуры и перемешивания в течение 30 минут реакционную массу экстрагируют этилацетатом, добавляя воду. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: гексан-этилацетат, 1:1 - 2:3), получают названное соединение в виде белых смолоподобных кристаллов (1,09 г, выход 85%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,75-7,60 (м, 6H, аром.), 7,48-7,32 (м, 9H, аром.), 3,44 (с,

2 • 3H, 4'-OCH₃, 4"-OCH₃).

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 1187 (M)⁻.

1-В.

4",23-Бис(фенокситионокарбонил)-5-(О-трифенилсилилоксиимино)-25-циклогексилавермектин В2

В толуоле (11 мл) растворяют 5-(О-трифенилсилилоксиимино)-25-циклогексилавермектин В2 (1,09 г, 0,918 ммоль) и добавляют пиридин (3,3 мл, 40,8 ммоль). Раствор нагревают до 80°C и по каплям добавляют фенилхлортионоформат (0,635 мл, 4,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80°C в течение 50 минут и охлаждают до 3-5°C. После добавления 0,5 н. водного раствора соляной кислоты (20 мл) смесь экстрагируют толуолом (10 мл). Водный слой экстрагируют толуолом (10 мл). Толуольные экстракты объединяют и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и насыщенным водным раствором соли (NaCl, 20 мл). После сушки сульфатом натрия и фильтрации фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 7:2), получают названное соединение в виде белых смолоподобных кристаллов (1,26 г, выход 94%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,70-7,61 (м, 6H, аром.), 7,48-7,24 (м, 15H, аром.), 7,15-7,07 (м, 4H, аром.), 3,46 (с, 3H, -OCH₃), 3,43 (с, 3H, -OCH₃).

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3480, 2931, 1716.

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 1459 (M)⁻, 1201 (M-Ph₃SiH)⁻.

1-Г.

4"-Деокси-22,23-дигидро-5-(О-трифенилсилилоксиимино)-25-циклогексилавермектин В1

В толуоле (12,6 мл) растворяют 4",23-бис(фенокситионокарбонил)-5-(О-трифенилсилилоксиимино)-25-циклогексилавермектин В2 (1,26 г, 0,862 ммоль). Затем добавляют гидрид трибутиллолова (0,93 мл, 3,46 ммоль) и азобисизобутиронитрил (142 мг, 0,865 ммоль). Раствор нагревают до 100°C, перемешивают в течение 55 минут и концентрируют в вакууме (3 мл). Полученный таким образом остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 4:1 - 5:2), получают названное соединение в виде белых смолоподобных кристаллов (748 мг, выход 75%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,70-7,60 (м, 6H), 7,48-7,30 (м, 9H), 5,99-5,91 (м, 1H), 5,85-5,69 (м, 2H), 5,50-5,33 (м, 2H), 5,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,81-4,62 (м, 2H), 4,00-3,52 (м, 6H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,25 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,38-2,12 (м, 3H), 2,08-1,90 (м, 4H), 1,85-1,05 (м, 38H), 0,90-0,70 (м, 4H).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 173,2; 157,8; 155,6; 138,6; 138,2; 135,8; 135,0; 133,3; 132,7; 130,0; 127,6; 125,3; 124,8; 121,2; 118,4; 99,2; 97,4; 94,9; 81,9; 80,2; 79,3; 78,9; 78,5; 72,9; 72,3; 68,7; 68,6; 67,3; 67,1; 64,4; 56,6; 55,2; 46,4; 41,1; 39,9; 39,1; 38,5; 36,9; 36,2; 35,6; 34,6; 34,1; 33,9; 31,2; 30,6; 28,0; 26,9; 26,5; 25,1;

24,7; 23,4; 21,3; 20,1; 18,3; 17,5; 17,4; 15,1.

ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3481, 2929, 2854, 1716.

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 1155 (M)⁻, 896 ($M-\text{Ph}_3\text{SiH}$)⁻.

1-Д. Моносахарид

22,23-дигидро-5-гидроксимино-25-циклогексиллавермектина В1

В метаноле (22,5 мл) растворяют 4"-деокси-22,23-дигидро-5-(О-трифенилсилил оксимино)-25-циклогексиллавермектин В1 (748 мг, 0,647 ммоль) и добавляют п-толуолсульфокислоту (246 мг, 1,29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 60 минут добавляют триэтиламин (0,2 мл) и концентрируют в вакууме. Концентрированный остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:1), получают названное соединение в виде бесцветных смолоподобных кристаллов (290 мг, выход 58%). Спектр ЯМР (ядерный магнитный резонанс) названного соединения согласуется с характеристическими сигналами моносахарида

22,23-дигидро-5-гидроксимино-25-циклогексиллавермектина В1, синтезированного способом, описанным в международной публикации WO 94/15944

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8,10 (с, 1H, =N-OH), 3,47 (с, 3H, 4'-OCH₃), 3,18 (т, J=9,1 Гц, 1H, 4'-H).

ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3450, 2920, 1715.

Пример 2

2-А.

5-(О-Аллилоксиимино)-25-циклогексиллавермектин В2

В смеси метанола (7,0 мл) и диоксана (7,0 мл) растворяют 5-оксо-25-циклогексиллавермектин В2 (993 мг, 1,09 ммоль), который получен согласно Примеру 1-А, и затем добавляют водный раствор гидрохлорида О-аллилгидроксиламина (597 мг, 5,44 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 17 часов добавляют воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл). Фазу этилацетата промывают насыщенным водным раствором соли (NaCl), сушат сульфатом магния и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, получают названное соединение в виде светло-желтых смолоподобных кристаллов (992 мг, выход 94%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6,10-5,70 (м, 5H), 5,45-5,20 (м, 4H), 5,04-4,95 (м, 1H), 4,80-4,65 (м, 4H), 4,60 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,90-3,37 (м, 17H), 3,25 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,15 (т, J=9,1 Гц, 1H), 2,60-2,20 (м, 6H), 2,03-1,40 (м, 22H), 1,34-1,15 (м, 12H), 0,96-0,80 (м, 4H).

ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3527, 2931, 1735, 1718.

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 968 (M -H)⁻.

2-Б.

5-(О-Аллилоксиимино)-4",23-бис(фенокситион окарбонил)-25-циклогексиллавермектин В2

В толуоле (10,7 мл) растворяют 5-(О-аллклоксиимино)-25-циклогексиллавермектин В2 (992 мг, 1,02 ммоль) и добавляют пиридин (3,7 мл, 45,7 ммоль). Раствор

нагревают до 70°C и по каплям добавляют фенилхлортионоформат (0,64 мл, 4,62 ммоль). После перемешивания при температуре 80-85°C в течение 90 минут смесь охлаждают до комнатной температуры и осажденное черное масло промывают толуолом (10 мл). Толуольные фракции объединяют и разбавляют этилацетатом (60 мл).

Раствор в этилацетате промывают водой (20 мл), 1 н., водным раствором соляной кислоты (10 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл). После сушки сульфатом натрия и фильтрования полученный фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат 60:16), получают названное соединение в виде светло-красных смолоподобных кристаллов (949 г, выход 75%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7,50-7,05 (м, 10H, аром.), 4,62 (с, 1H, 6H), 3,48 (с, 3H, -OCH₃) 3,43 (с, 3H, -OCH₃).

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 1241 (M)⁻.

2-В. 5-(О-Аллилокси)-4"-деокси-22,23 дигидро-25-циклогексиллавермектин В1

В толуоле (25 мл) растворяют 5-(О-аллилокси)-4",23-бис(фенокситионкарбонил)-25-иклогексиллавермектин В2 (949 мг, 0,764 ммоль). Затем добавляют трис(триметилсилил)силан (0,71 мл, 2,36 ммоль) и азобисизобутиронитрил (125 мг, 0,761 ммоль). Раствор перемешивают при температуре 80~100°C в течение 50 минут и концентрируют в вакууме. Полученный таким образом остаток очищают хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат/ 4: 1), получают названное соединение в виде светло-желтых смолоподобных кристаллов (356 мг, выход 50%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3,42 (с, 3H, 4'-OCH₃) 3,37 (с, 3H, 4'-OCH₃).

Все сигналы ароматических протонов исчезают.

ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3481, 2929, 2854, 1716, 1450.

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 173,3; 150,3; 138,3; 135,0; 134,0; 132,4; 124,8; 124,5; 121,3; 118,4; 117,7; 99,2; 97,5; 94,9; 81,9; 80,3; 79,4; 78,6; 78,5; 75,9; 73,2; 72,4; 68,7; 67,3; 67,1; 64,5; 56,6; 55,2; 46,4; 41,0; 39,9; 39,2; 38,6; 36,9; 36,3; 35,7; 34,6; 34,1; 31,2; 30,6; 28,1; 26,8; 26,6; 24,7; 21,4; 20,1; 18,3; 17,4; 15,2.

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 937 (M)⁻.

2-Г. Моносахарид

5-(О-Аллилоксиимино)-22,23-дигидро-25-циклогексиллавермектина В1

В метаноле (12 мл) растворяют 5-(О-аллилоксиимино)-4"-деокси-22,23-дигидро-о-25-циклогексиллавермектин В1 (356 мг, 0,379 ммоль) и добавляют п-толуолсульфокислоту (108 мг, 0,568 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (12 мл). Таким образом получают белое твердое вещество, которое отфильтровывают,

промывают водой, затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:гексан/этилацетат, 3:1), получают названное соединение в виде бесцветных смолоподобных кристаллов (218 мг, выход 73%).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д: 6,10-5,90 (м, 2H), 5,82-5,68 (м, 2H), 5,50-5,40 (м, 1H), 5,35-5,18 (м, 2H), 4,98 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,82 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,80-4,62 (м, 4H), 4,60 (с, 1H), 4,00-3,80 (м, 4H), 3,72-3,50 (м, 3H), 3,47 (с, 3H, 4'-OCH₃), 3,39 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,16 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,62-2,45 (м, 2H), 2,40-2,18 (м, 3H), 2,03-1,09 (м, 31H), 0,91-0,72 (м, 4H).

Масс-спектр (отрицательные ионы, бомбардировка быстрыми атомами): m/e 809 (M)⁻.

2-Д. Моносахарид

22,23-дигидро-5-гидроксиимино-25-циклогексилвермектина В1

К хлороформу (2,5 мл) добавляют моносахарид

5-(О-аллилоксиимино)-22,23-дигидро-25-циклогексилвермектина В1 (218 мг, 0,269 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (32 мг, 0,028 ммоль) и бензолсульфиновую кислоту (69 мг, 0,485 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1,5 часов добавляют трифенилфосфин (72 мг, 0,274 ммоль) и через 2 часа добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (52 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания в течение 5,5 часов реакционный раствор очищают хроматографией на силикагеле (элюент:гексан-этилацетат, 2:1-1:1), получают названное соединение в виде бесцветных смолоподобных кристаллов (175 мг, выход 85%). Спектр ЯМР (ядерный магнитный резонанс) названного соединения согласуется с характеристическими сигналами моносахарида

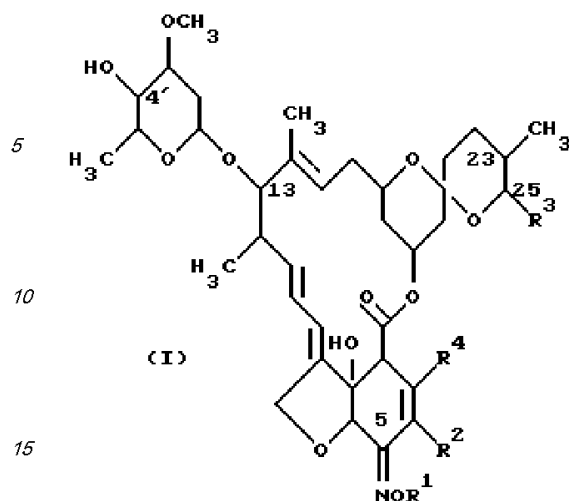
22,23-дигидро-5-гидроксиимино-25-циклогексилвермектина В1, синтезированного способом, описанным в международной публикации WO 94/15944.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д: 8,10 (с, 1H, =N-OH), 3,47 (с, 3H, 4'-OCH₃), 3,18 (т, $J=9,1$ Гц, 4'-H).

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3450, 2920, 1,715.

Формула изобретения:

1. Способ получения соединения авермектина формулы (I)



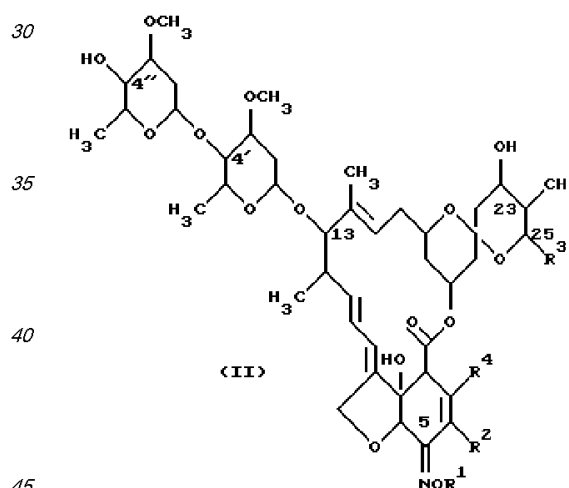
где R¹ представляет собой H или аллил, метилаллил, кротил, хлораллил, циннамил;

R² представляет собой H, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-алкокси группу;

R³ представляет собой C₁₋₈-алкил, C₂₋₈-алкенил или C₃₋₈ циклоалкил;

R⁴ представляет собой H, атом галогена, C₁₋₄-алкил или C₁₋₄-алкоксигруппу, включающий стадии

(а) взаимодействия соединения формулы (II)



с окислительным агентом с образованием 5-оксосоединения;

(б) взаимодействия полученного 5-оксосоединения с соединением формулы R¹-O-NH₂, с образованием 5-имино-соединения, где R¹ представляет собой гидроксииминозащитную группу, такую, как трифенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, тетрагидропиранил, метилтиометил, аллил, метилаллил, кротил, хлораллил, циннамил или алкоксикарбонил;

(в) взаимодействия полученного 5-иминосоединения с агентом введения тионкарбонильной группы с образованием 4'', 23-бистионокарбонильного сложного эфира;

(г) взаимодействия полученного 4'', 23-бистионокарбонильного сложного эфира с дезоксигенирующим агентом с образованием 4'', 23-дидеоксисоединения,

(д) взаимодействия полученного 4'', 23-дидеоксисоединения с кислотой, и при необходимости получения соединения (I), где R¹ представляет собой H, из соединения (I),

где R¹ представляет собой аллил, стадию (д) проводят в присутствии палладиевого катализатора.

2. Способ по п. 1, в котором окислительный агент на стадии (а) представляет собой диоксид марганца, пероксид никеля или дихромат пиридиния.

3. Способ по п. 1, в котором реакцию стадию (а) проводят при температуре 0 - 80 °С в течение 10 мин - 10 ч.

4. Способ по п. 1, в котором реакцию стадию (б) проводят при температуре 5 - 80 °С в течение 5 мин - 20 ч.

5. Способ по п. 1, в котором агент введения тионкарбонильной группы на стадии (в) представляет собой R⁵O-C(S)-галоген или R⁵S-C(S)-галоген, где заместитель R⁵ представляет собой C₁₋₄-алкил, фенил или нафтил, причем фенил или нафтил могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкоксигруппы, галогензамещенного C₁₋₄-алкила, галогензамещенной C₁₋₄-алкоксигруппы, нитрогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы и атома галогена.

6. Способ по п. 1, в котором реакцию

стадию (в) проводят при температуре 0 - 130 °С в течение 5 мин - 10 ч.

7. Способ по п. 1, в котором радикальный дезоксигенирующий агент на стадии (г) представляет собой гидрид трибутилолова, трис(гриметилсилил)силан, триэтилсилан, трипропилсилан, фенилсилан, дифенилсилан, трифенилсилан, диалкилфосфит или гипофосфористую кислоту.

8. Способ по п. 1, в котором реакцию стадию (г) проводят при температуре 0 - 140 °С в течение 5 мин - 15 ч.

9. Способ по п. 1, в котором кислота на стадии (д) представляет собой п-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, HF, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ или HClO₄.

10. Способ по п. 1, в котором реакцию стадию (д) проводят при температуре 0 - 100 °С в течение от 5 мин - 15 ч.

11. Способ по п. 1, в котором палладиевый катализатор представляет собой тетраakis(трифенилфосфин)палладий (О), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), дихлорбис(ацетонитрил) палладий (II), дихлорбис(триизопропоксифосфин)палладий (II) или диацетат палладия (II).

25

30

35

40

45

50

55

60