



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42707** (13) **C2**

(51) 7 C07H19/01, 17/08, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

# ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ АВЕРМЕКТИНУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА АБО ВЕТЕРИНАРНА КОМПОЗИЦІЯ**

(21) 95073243

(22) 12.01.1994

(24) 15.11.2001

(31) 9300883.7

(32) 18.01.1993

(33) GB

(86) PCT/EP94/00095, 12.01.1994

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Бішоп Бернард Френк, GB, Пейсі Майкл Стефен, GB, Перрі Девід Остен, US

(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

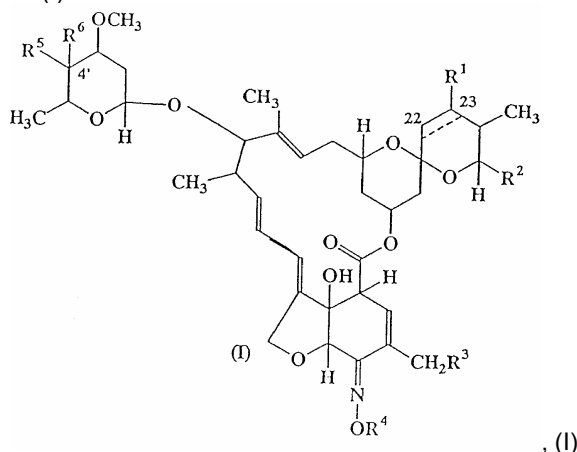
(56) EP 0428286 A2, 1991.

EP 0428285 A2, 1991.

RU 94040915 A2 (Пфайзер Инк) 20.07.1996.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986. - Ч. 2. - С. 366-373

(57) 1. Производные авермектина общей формулы (I):



в которой

пунктирная линия в 22 (23) положении обозначает необязательную связь и, если эта связь присутствует, то R<sup>1</sup> отсутствует, или эта связь отсутствует и R<sup>1</sup> представляет собой H, OH, оксогруппу или оксиминогруппу, необязательно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкилом,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атом серы или кислорода, причем это кольцо насыщено или полностью или частично не насыщено и необязательно замещено одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилами или атомами галогена,

R<sup>3</sup> представляет собой H или OH, и

R<sup>4</sup> представляет собой H или группу, способную гидролизоваться in vivo с образованием соединения, у которого R<sup>4</sup> представляет собой H,

R<sup>5</sup> представляет собой OH, необязательно замещенную группой, способной гидролизоваться in vivo с образованием соединения, у которого R<sup>5</sup> представляет собой OH, и

R<sup>6</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, или R<sup>6</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> является аминокгруппой, необязательно замещенной по меньшей мере одной группой, выбранной из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила и ацила.

2. Соединение по п. 1, **отличающееся** тем, что группы, способные гидролизоваться in vivo, являются независимо замещенными или незамещенными C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алканоилом, ароилом, карбамоилом, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксикарбонилом или остатком дикарбоновой кислоты или аминокислоты.

3. Соединение по п. 1, **отличающееся** тем, что группа, способная гидролизоваться in vivo, представляет собой ацетил, трет-бутилкарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензоил, метилпиперазинкарбонил, N-метилкарбамоил, N,N-диметилкарбамоил, формилфенилкарбамоил, N-(4-диэтиламинометилфенил)карбамоил, N-(4-метил-1-пиперазинметилфенил)карбамоил, N-(3-пиридилкарбонил)карбамоил, N-(3-пиридил)карбамоил, аллилкарбамоил, сукциноил, метоксисукциноил, 4-метилпиперазинсукциноил, пирид-4-иламинсукциноил, лизинил или N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)лизинил.

4. Соединение по пп. 1, 2 или 3, **отличающееся** тем, что R<sup>2</sup> представляет собой алкил или циклоалкил.

5. Соединение по п. 4, **отличающееся** тем, что R<sup>2</sup> представляет собой циклогексил, изопропил или втор-бутил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, **отличающееся** тем, что R<sup>3</sup> представляет собой H и необязательная дополнительная связь в 22 (23) положении присутствует или эта связь отсутствует и R<sup>1</sup> представляет собой H или OH.

7. Соединение по п. 1, у которого R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой H.

8. Соединение по п. 1, выбранное из:  
моносахарид 5-оксимино-22,23-дигидроавермектина B1a,

моносахарид 5-оксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1,  
 моносахарид 5-оксимино-25-циклогексилавермектина В1,  
 моносахарид 5-оксимино-25-циклогексилавермектина В1,  
 моносахарид 4'-эпи-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4а-гидрокси-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-оксимино-25-(4-тетрагидропиранил)-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-О-ацетил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-метил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-ацетиламино-4'-дезоксид-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-оксимино-23-оксо-25-циклогексилавермектина В2,  
 моносахарид 5-оксимино-23-метоксимино-25-циклогексилавермектина В2,  
 моносахарид 4'-О-сукциноил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-О-(3-метоксикарбонилпропаноил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-О-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонилпропаноил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-О-(3-(пирид-4-иламино)карбонилпропаноил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-О-(N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)лизинил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 4'-О-лизинил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(триметилацетилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(бензоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(N-метилкарбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(N,N-диметилкарбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(4-метилпиперазинил-1-карбонилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(трет-бутилоксикарбонилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(N-(4-формилфенил)карбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(N-(4-диэтиламинометил)фенил)карбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(N(4'-(4-метил-1-пиперазинил)метил)фенил)карбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,  
 моносахарид 5-(N-(3-пиридилкарбонил)карбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,

моносахарид 5-(N-(3-пиридил)карбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1,

моносахарид 5-(N-аллилкарбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1.

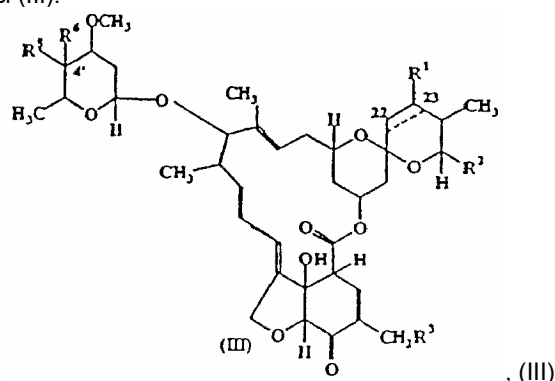
9. Фармацевтическая или ветеринарная композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-8 и фармацевтически пригодный носитель или наполнитель.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, полезное для применения в лечении животных и человека.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, полезное для применения в качестве антипаразитарного средства.

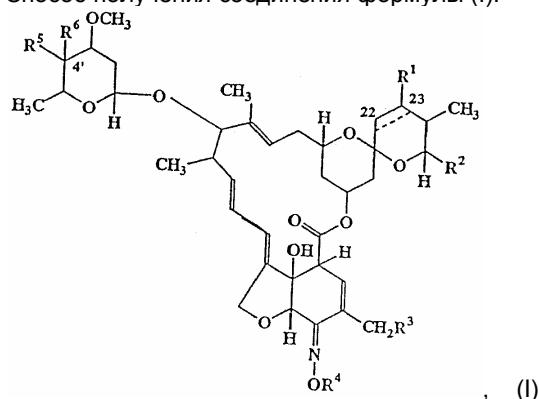
12. Соединение по любому из пп. 1-8, полезное для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения или профилактики инвазии блохами.

13. Производные авермектина общей формулы (III):



в которой пунктирная линия, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>6</sup> имеют значения, указанные в п. 1, или R<sup>5</sup> представляет собой α-олеандрозилоксигруппу и R<sup>6</sup> представляет собой H.

14. Способ получения соединения формулы (I):



в которой

пунктирная линия в 22 (23) положении обозначает необязательно дополнительную связь и, если эта связь присутствует, то R<sup>1</sup> отсутствует или эта связь отсутствует и R<sup>1</sup> представляет собой H, OH, оксогруппу или оксиминогруппу, необязательно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкилом,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил, или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее атом серы или кислорода, причем это кольцо насыщено, или полностью, или частично не насыщено и необязательно замещено одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилами или атомами галогена,

$R^3$  представляет собой H или OH,

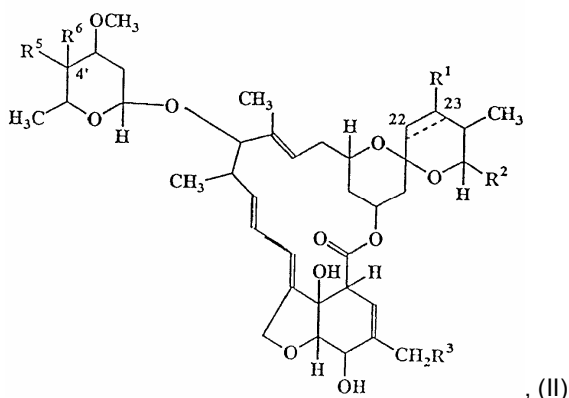
$R^4$  представляет собой H или группу, способную гидролизаться *in vivo* с образованием соединения, у которого  $R^4$  представляет собой водород,

$R^5$  представляет собой OH, необязательно замещенный группой, способной гидролизаться *in vivo* с образованием соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH, и

$R^6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_4$ -алкил, или  $R^6$  представляет собой H и  $R^5$  является аминокгруппой, необязательно замещенной по меньшей мере одной группой, выбранной из  $C_1$ - $C_8$ -алкила и ацила,

который включает стадии

(i) окисления соединения формулы (II)

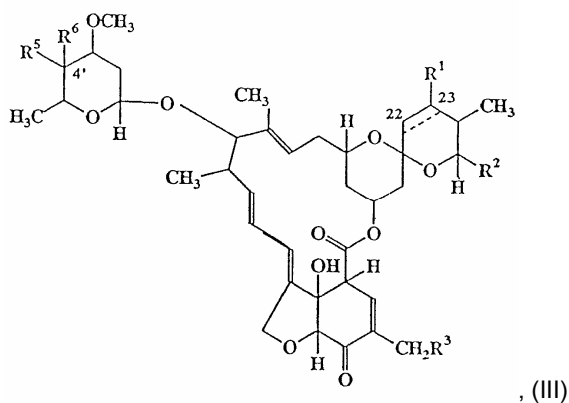


в которой

пунктирная линия,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^6$  имеют указанные выше значения, и

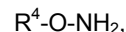
$R^5$  имеет указанные выше значения или  $R^5$  представляет собой  $\alpha$ -олеандрозилоксигруппу, и  $R^6$  представляет собой H,

с образованием соединения формулы (III):



и

(ii) реакции соединения формулы (III) с соединением формулы



где

$R^4$  имеет указанные выше значения, и

$R^5$  представляет собой  $\alpha$ -олеандрозилоксигруппу, и гидролиза полученного соединения в соединении формулы (I), и

(iii) если необходимо, замещения группы  $R^4$ , когда она представляет собой H, группой, способной гидролизаться *in vivo* с образованием соединения, у которого  $R^4$  представляет собой H,

причем, если необходимо, этот способ получения включает также дополнительно одну или несколько следующих стадий, проводимых до или после стадий (i), (ii) и (iii):

(iv) замещение группы  $R^5$ , когда она представляет собой OH, группой, способной гидролизаться *in vivo* с образованием соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH,

(v) окисление группы  $R^1$ , когда она является OH, в оксогруппу,

(vi) реакцию соединения, полученного на стадии (v), с гидросиламином, необязательно замещенным  $C_1$ - $C_8$ -алкилом, для получения соединения, у которого  $R^1$  представляет собой необязательно замещенную оксогруппу,

(vii) гидрирование соединения для восстановления двойной связи в положении 22 (23) в одинарную связь,

(viii) окисление соединения, у которого  $R^3$  представляет собой H, в соединение, у которого  $R^3$  является OH,

(ix) окисление соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH и  $R^6$  представляет собой H, в соединение, у которого  $R^5$  является оксогруппой и  $R^6$  отсутствует, и или

(x) восстановление соединения, полученного на стадии (ix), в соединение, у которого  $R^5$  представляет собой эгидроксиогруппу, или

(xi) реакцию соединения, полученного на стадии (ix), с реактивом Гриньяра для получения соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH и  $R^6$  является алкилом, или

(xii) восстановительное аминирование соединения, полученного на стадии (ix), в соединение, у которого  $R^5$  представляет собой аминок- или алкиламиногруппу, и, если необходимо, ацилирование полученного соединения, причем, если необходимо, свободные гидроксигруппы защищают в любой из приведенных выше стадий.

Настоящее изобретение относится к новым антипаразитическим средствам, родственным милбемицинам и авермектинам, способам их получения и их препаратам.

Авермектины являются группой антипаразитических средств широкого спектра действия, их ранее именовали соединениями C-076. Их получают ферментацией с участием штамма микроорганизма *Streptomyces avermitilis* в аэробных условиях в водной питательной среде, содержащей неорганические соли и ассимилируемые источни-

ки углерода и азота. Выделение и химическая структура восьми индивидуальных компонентов, которые составляют комплекс C-076, указывается подробно в описании Британского патента № 1573955.

Комплекс C-076 содержит восемь различных, но близко родственных соединений, описанных как C-076 A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a и B2b. Ряд "a" соединений относится к природным авермектинам, у которых 25-заместитель является (S)-втор-бутилом, и ряд "b" относится к тем соеди-

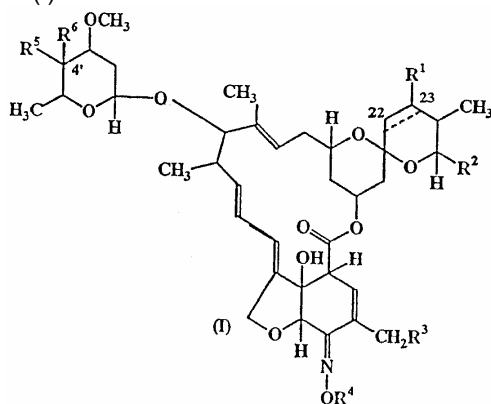
нениям, у которых 25-заместитель является изо-пропилом. Обозначения "А" и "В" относятся к авермектинам, у которых 5-заместитель является метоксигруппой или гидроксигруппой соответственно, и цифра "1" относится к авермектинам, у которых двойная связь присутствует в положении 22 (23), цифра "2" относится к авермектинам, которые не имеют 22 (23)-двойной связи и содержат водород в 22-положении и гидроксигруппу в 23-положении.

В наших заявках на Европейские патенты № 0214731, 0284176, 0317148, 0308145, 0340832, 0335541 и 0350187 описываются способы получения соединений, родственных авермектинам, но имеющих в 25-положении группу, отличную от изо-пропила или (S)-втор-бутила, найденного в первоначальных авермектинах, указанных в описании патента Англии № 1573955. Такие соединения можно получить ферментацией с участием определенных штаммов *Streptomyces avermitilis* в присутствии органических кислот или их производных. Получение таких авермектинов описывается в *Journal of Antibiotics* (1991), 44, № 3, pp. 357-365.

Милбемицины образуют другую группу родственных макролидов, которые отличаются от авермектинов отсутствием остатка сахара, присоединенного в С-13-положении. Примеры таких соединений описываются в патенте Англии № 1390336 и Европейских патентных публикациях № 170006, 254583, 334484 и 410615. Кроме этих продуктов ферментации большое число публикаций описывает соединения, полученные полусинтетически из этих продуктов ферментации, многие из которых обладают пригодной антипаразитарической активностью. Часть этих способов рассматривается в *Macrolide Antibiotics*, Omura S., Ed., Academic press, New York (1984) и Davies, H.G., Green, R.H. в *Natural product Reports* (1986), 3, 87-121 и в *Chem. Soc. Rev.*, 1991, 20, 271-339.

Было показано, что некоторые соединения, которые можно получить синтетически из известных авермектинов и производных авермектинов, обладают неожиданно полезными биологическими свойствами.

В соответствии с одним из аспектов настоящего изобретения предложены соединения формулы (I):



в которой

пунктирная линия в 22 (23)-положении обозначает возможную дополнительную связь и, если эта связь присутствует, то R<sup>1</sup> отсутствует, если эта связь отсутствует, то R<sup>1</sup> представляет собой

H, OH, оксигруппу или оксиминогруппу, возможно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкилом,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкил или 3-6-членное гетероциклическое ядро, содержащее атом серы или кислорода, причем это ядро насыщено или полностью или частично ненасыщено и возможно замещено одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилами или атомами галогена,

R<sup>3</sup> представляет собой H или OH и

R<sup>4</sup> представляет собой H или группу, способную гидролизоваться *in vivo* с образованием соединения, у которого R<sup>4</sup> представляет собой H,

R<sup>5</sup> представляет собой OH, возможно замещенный группой способной гидролизоваться *in vivo* с образованием соединения, у которого R<sup>5</sup> представляет собой OH, и

R<sup>6</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или R<sup>6</sup> представляет собой H и R<sup>5</sup> является аминогруппой, возможно замещенной по меньшей мере одной группой, выбранной из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила и ацила (ацил может быть алканойлом).

Если контекст не оговорен особо, все алкильные и алкенильные заместители, имеющие 3 или более атомов углерода, могут иметь цепь нормального или разветвленного строения. Термин "арил" включает фенил, который может быть замещен по меньшей мере одним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, гидроксигруппой, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксигруппой, галогеном, нитрогруппой или CF<sub>3</sub>. В настоящем изобретении термин "алкил" обозначает алкилы с 1-8 атомами углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил, гексил и подобные алкилы, с цепью нормального или разветвленного строения. Термин "алканойл" обозначает алканойлы с 1-8 атомами углерода, например формил, ацетил, пропионил, бутирил, пентаноил, гексаноил и подобные радикалы.

Термин "карбамоил" обозначает группу -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, в которой R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub>, одинаковые или разные, представляют собой H, алкил, арил, гетероарил или образуют 4-8-членное ядро, содержащее один или несколько атомов O, N или S.

Указанная выше структурная формула приведена без определения стереохимии. Однако, в результате синтетических методик, применяемых для получения таких соединений, продукты их могут быть смесью стереоизомеров. В частности, стереоизомеры в 4'-, 4-, 5-, 13- и 23-положениях могут быть α- или β-ориентированы, т. е. группы в этих положениях находятся ниже или выше общей плоскости молекулы соответственно. В каждом таком случае, как α-, так и β-конфигурация, включены в объем настоящего изобретения. В определенных случаях термин "эпи" применяют для определения стереоизомера, имеющего конфигурацию, противоположную природному соединению, у одного определенного асимметричного атома углерода.

Группы, гидролизующиеся *in vivo* с образованием соответствующих соединений, у которых эта группа замещена на H, в общем хорошо известны в фармации, целый ряд таких групп пригоден для применения в соединениях настоящего изобретения. Примерами таких групп являются C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алканойл, ароил, карбамоил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкоксикарбонил и остатки дикарбоновых кислот и аминокислот.

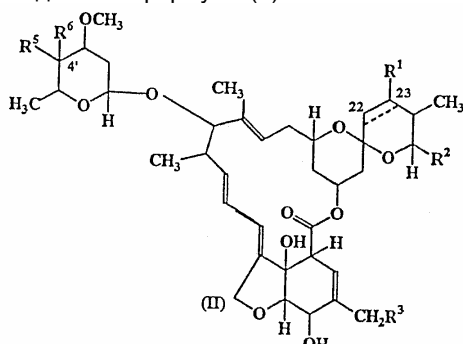
Конкретные такие группы указываются в приведенных ниже примерах. Предпочтительны те соединения, у которых  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_8$ -алкил нормального или разветвленного строения или циклоалкил, например циклогексил, изопропил или втор-бутил,  $R^3$  представляет собой H и возможная связь в 22 (23)-положении присутствует или эта возможная связь отсутствует и  $R^1$  представляет собой H или OH.

В частности, предпочтительны окислы моносахаридов, у которых  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой H.

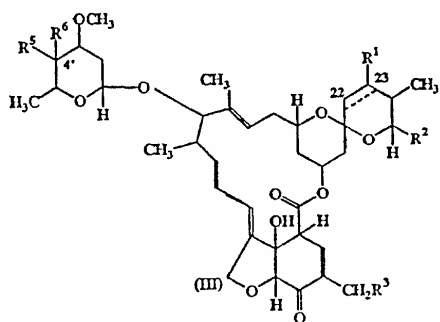
Индивидуальные соединения изобретения описаны в примерах, приведенных ниже.

Наиболее предпочтительным соединением является моносахарид 5-оксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1.

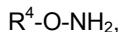
В соответствии с другим аспектом изобретения предложен способ получения такого соединения, который предусматривает стадии (1) окисления соединения формулы (II):



в которой пунктирная линия,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^6$  имеют указанные выше значения, и  $R^5$  имеет указанные выше значения или  $R^5$  представляет собой  $\alpha$ -олеандрозилосигруппу и  $R^6$  представляет собой H, для образования соединения формулы (III):



и (ii) реакции соединения формулы (III) с соединением формулы



где

$R^4$  имеет указанные выше значения, и

$R^5$  представляет собой  $\alpha$ -олеандрозилосигруппу, и гидролиза полученного соединения в соединение формулы (I) и (iii), если необходимо, замещения группы  $R^4$ , когда она представляет собой H, группой, способной гидролизоваться *in vivo* с образованием соединения, у которого  $R^4$  представляет собой H. Если необходимо, этот способ получения включает также дополнительно одну или несколько следующих стадий, проводимых до или после стадий (i), (ii) и (iii):

(iv) замещение группы  $R^5$ , когда она представляет собой OH, группой, способной гидролизоваться *in vivo* с образованием соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH;

(v) окисление группы  $R^1$ , когда она является OH, в оксогруппу;

(vi) реакцию соединения, полученного на стадии (v), с гидросиламином, возможно замещенным  $C_1$ - $C_8$ -алкилом, для получения соединения, у которого  $R^1$  представляет собой возможно замещенную оксогруппу;

(vii) гидрирование соединения для восстановления двойной связи в положении 22 (23) в одностороннюю связь;

(viii) окисление соединения, у которого  $R^3$  представляет собой H, в соединение, у которого  $R^3$  является OH;

(ix) окисление соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH и  $R^6$  представляет собой H, в соединение, у которого  $R^5$  является оксогруппой и  $R^6$  отсутствует, и или

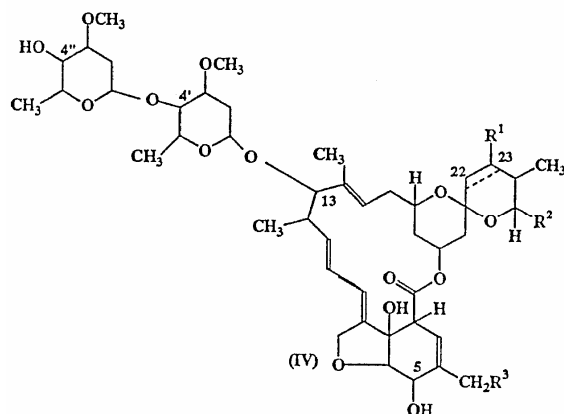
(x) восстановление соединения, полученного на стадии (ix), в соединение, у которого  $R^5$  представляет собой эпигидроксигруппу, или

(xi) реакцию соединения, полученного на стадии (ix), с реактивом Гриньяра для получения соединения, у которого  $R^5$  представляет собой OH и  $R^6$  является алкилом, или

(xii) восстановительное аминирование соединения, полученного на стадии (ix), для получения соединения, у которого  $R^5$  представляет собой амино- или алкиламиногруппу, и, если необходимо, ацилирование полученного соединения, причем, если необходимо, свободные гидроксигруппы защищают в процессе любой из приведенных выше стадий.

Получение соединений изобретения обсуждаются и иллюстрируются ниже.

Соединения настоящего изобретения можно получить из соединений формулы (iv), которые можно получить, как описано в указанных выше патентных публикациях.



Соединение Па Двойная связь присутствует,  $R^1$  отсутствует.

Соединение Пб Двойная связь отсутствует,  $R^1$  = H.

Соединение Пс Двойная связь отсутствует,  $R^1$  = OH.

Полусинтетические модификации, требуемые для получения соединений формулы I, могут требовать последовательные реакции в положениях

4', 4'', 4a, 13, 22, 23, 25 и 5, точный порядок проведения таких превращений может изменяться. Кроме того, в процессе указанных выше реакций окисления и замещения необходимо защитить 5-гидроксигруппу для избежания замещения или окисления в этом положении. При защищенной 5-гидроксигруппе реакции можно проводить в положениях 4''- или 4'- без затрагивания остальной части молекулы. После любой из указанных выше реакций защитную группу можно удалить и незащищенный продукт выделить. Для соединений настоящего изобретения превращение 5-гидроксигруппы в кетогруппу или кетоксимогруппу предпочтительно проводят после замещения в положениях 4', 23 и 4a. Идеальна применяемая в 5-положении защитная группа, которая легко синтезируется, не затрагивается реакциями в положениях 4'' и 4' и которую можно удалить без затрагивания любой другой функциональной группы молекулы. Одним предпочтительным типом защитной группы молекулы типа авермектина является тризамещенный силлил, предпочтительно три(низший алкил)силлил. Одним особенно предпочтительным примером такой группы является трет-бутилдиметилсиллил. Получение защищенного соединения проводят реакцией гидроксисоединения с соответствующим защищенным силлилгалогенидом, предпочтительно силлилхлоридом, в апротонном растворителе, например хлористом метиле, бензоле, толуоле, этилацетате, тетрагидрофуране, диметилформамиде и подобном растворителе. Для того, чтобы свести к минимуму побочные реакции, в реакционную смесь вводят основание для реакции его с кислотой, выделяемой в процессе реакции. Предпочтительными основаниями для этой цели являются амины, например имидазол, пиридин или триэтиламин. Основание требуется в количестве, эквивалентном количеству выделяемого галогенводорода, однако, обычно применяют несколько эквивалентов амина. Реакцию проводят при перемешивании при температуре от 0°C до температуры кипения реакционной смеси и завершают ее в течение от 1/2 до 16 часов. Силильную группу обычно удаляют обработкой силлилзамещенного соединения безводной системой пиридин-фтористый водород в тетрагидрофуране. Реакция заканчивается в течение от 3 до 24 часов при температуре от 0° до 25°C. По другому варианту силильную группу можно удалить перемешиванием силлированного соединения в метаноле в присутствии катализатора, в качестве которого применяют кислоту, предпочтительно моногидрат сульфокислоты, например, моногидрат п-толуол-сульфокислоты. Реакция заканчивается за время от около 1 до 12 часов при температуре от 0° до 50°C. Соединения, имеющие 23-гидроксигруппу (или ее защищенное производное), можно превратить в соответствующее 22,23-дигидросоединение или соответствующее соединение, имеющее двойную связь в 22 (23)-положении, при помощи способов, описанных в патенте США № 4328335. Последние соединения можно также гидрировать превратив в 22,23-дигидросоединения при применении катализатора Вилкинсона в условиях, описанных в патенте США № 4199569.

Получения соединений изобретения можно достичь прежде превращением указанных выше

дисахаридов Па, b и c в их соответствующие моносахариды гидролизом. Другой способ получения моносахаридов состоит в прямой ферментации соответствующего агликона, как описано в заявке на Европейский патент № 463677. 5-Гидроксигруппу затем защищают для избежания замещения в этом положении в процессе проведения реакции в положениях 4' или 23. 4'-Гидроксигруппа более реакционноспособна, чем 23-гидроксигруппа, поэтому дополнительная пригодная защита в положении C-4' позволяет проводить селективную реакцию в C-23-положении.

По другому способу соединения изобретения можно получить проведением указанных выше синтетических превращений на дисахаридах Па, b или c и последующим гидролизом их в конце в целевые моносахариды.

При желании гидроксигруппы можно ацилировать для получения эфиров с применением таких реагентов, как ангидриды или хлорангидриды и амины кислот в соответствии с общими известными в этой области методиками. Гидроксигруппы можно превратить в оксогруппы окислением диоксидом магния или перрутеном тетрапропиламония. Оксоединение можно обработать гидроксиламином или его O-замещенным аналогом для получения соответствующего оксима.

Соединения, у которых R<sup>3</sup> представляет собой OH, получают из подходящим образом 5-защищенных производных, во-первых гидроксильрованием 4a-метила способом, описанным в выложенной заявке на патент Японии № 83-59988.

Соединения, у которых R<sup>5</sup> представляет собой аминогруппу, возможно замещенную одним или несколькими алкилами или ацилами, можно получить восстановительным аминированием соответствующего соединения, у которого R<sup>5</sup> представляет собой оксогруппу, например реакцией с солью аммония или солью амина и цианоборогидридом натрия известным образом. Аминогруппу можно затем заместить ацетилированием, например при помощи уксусного ангидрида.

Соединения, у которых R<sup>5</sup> представляет собой эпигидроксигруппу, можно получить восстановлением такого оксоединения. Оксоединение можно превратить в соединение, у которого R<sup>5</sup> представляет собой OH и R<sup>6</sup> является алкилом, реакцией с реактивом Гриньяра известным образом.

Соединения изобретения эффективны при лечении различных состояний, вызванных эндопаразитами, включая в частности гельминтоз, который наиболее часто вызывается группой паразитических червей, которые описаны как нематоды и которые могут вызвать тяжелые экономические потери при разведении свиней, овец, лошадей и крупного рогатого скота, а также поражают домашних животных и птицу. Эти соединения эффективны также против других нематод, которые поражают различные виды животных, включая например *Dirofilaria* у собак, и различных паразитов, которые могут заражать скот, сопровождающих людей животных, например кошек и собак, а также людей, включая желудочно-кишечных паразитов, например, *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, и паразитов, которые найдены в крови или других тканях и органах, например фи-

лярии и внекишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

Эти соединения особенно ценны также при лечении заражения эктопаразитами, включая в частности заражения членистоногими эктопаразитами человека, животных и птиц, например иксодовыми клещами, клещами, вшами, блохами, падальными мухами, жалящими насекомыми и мигрирующими личинками двукрылых насекомых, которые поражают крупный рогатый скот и лошадей.

Соединения являются также инсектицидами, активными против домашних насекомых-вредителей, например тараканов, моли, кожеедов и комнатных мух, а также пригодными против членистоногих насекомых-вредителей хранимого зерна и сельскохозяйственных культур, например клеща паутиного, тли, гусениц и против мигрирующих ортоптеранов, например саранчи. Мы обнаружили, что соединения в пределах объема настоящего изобретения характеризуются как безопасностью, так и обладают неожиданно очень сильной системной активностью против крылатых насекомых и других важных членистоногих паразитов кошек и собак.

Соединения формулы (I) можно вводить в виде состава, соответствующего конкретному предусматриваемому способу введения и данным видам животных, которых лечат этими соединениями и которые заражены паразитами или насекомыми. Соединения можно вводить инъекцией подкожно или внутримышечно. Их можно также вводить перорально в форме капсулы, болюса, таблетки, жевательной таблетки или жидкости для вливания лекарственного средства в ротовую полость животного, а также их можно вводить в виде состава для местного введения или имплантата. Для местного введения можно применять состав для окунания, состав для разбрызгивания, порошок, дуст, состав для выливания на животное, состав для нанесения пятен, жидкость для опрыскивания, шампунь, ошейник, ярлык или сбрую. Такие составы получают обычным образом в соответствии со стандартной практикой ветеринарии. Так, например, капсулы, болюсы или таблетки можно получить смешиванием активного компонента с пригодным, мелко измельченным разбавителем или носителем, дополнительно содержащим дезинтегрирующее средство и/или связующее, например крахмал, лактозу, тальк или стеарат магния. Состав для вливания в ротовую полость животного можно получить диспергированием активного компонента в водном растворе вместе с диспергирующими или смачивающими средствами и инъеклируемые препараты можно получить в форме стерильного раствора или эмульсии. Составы для выливания или нанесения пятен можно получить растворением активного компонента в пригодном жидком носителе-наполнителе, например бутилдиголе, жидком парафине или нелетучем сложном эфире с возможным добавлением летучего компонента, например изопропанола. По другому варианту препараты для выливания, нанесения пятен или разбрызгивания на животное можно получить капсулированием для оставления остатка активного компонента на поверхности этого животного. Эти составы будут изменяться в соответствии с массой активного компонента, зависящей от

вида обрабатываемого животного-хозяина, тяжести и типа инфицирования и массы тела носителя инфекции. Соединения можно вводить непрерывно, в частности для профилактики, известными методами. Обычная доза для перорального, парентерального введения и введения выливанием на животное от около 0,001 до 10 мг на 1 кг массы тела животного (в виде разовой дозы или в виде разделенной общей дозы на курс лечения от 1 до 5 дней) бывает достаточной, но конечно могут быть случаи, когда есть показания на более высокие или более низкие пределы доз и это входит в объем настоящего изобретения.

По другому варианту соединения можно вводить вместе с кормом для животного и для этой цели можно получить концентрированную кормовую добавку или премикс для смешивания с обычным кормом для животных.

Для применения в качестве инсектицида и для борьбы с сельскохозяйственными вредителями соединения наносят в виде состава для разбрызгивания, дуста, состава для выливания, эмульсий и подобных форм в соответствии с обычной сельскохозяйственной практикой.

Человеку эти соединения вводят в виде фармацевтически пригодного препарата в соответствии с обычной медицинской практикой.

Получение соединений в соответствии с изобретением иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Моносахарид 22,23-дигидроавермектина B1a

22,23-Дигидроавермектин B1a (50 г) растворяли в смеси изопропанола (100 мл) и серной кислоты (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 48 часов. Реакционную смесь выливали на измельченный лед и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенный экстракт промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая белые кристаллы (14 г), которые отделяли фильтрованием. Масс-спектр и ЯМР-спектр продукта полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

B1b-аналог получали идентичным способом из 22,23-дигидроавермектина B1b.

Пример 2. Моносахарид 5-оксо-22,23-дигидроавермектина B1a

Моносахарид 22,23-дигидроавермектина B1a (14 г) растворяли в диэтиловом эфире (200 мл) и в раствор добавляли активированный диоксид марганца (14 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме, получая загустевший продукт (11,4 г). ЯМР-спектр которого полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

B1b-Аналог получали идентичным способом из моносахарида 22,23-дигидроавермектина B1b.

Пример 3. Моносахарид 5-оксимино-22,23-дигидроавермектина B1a

Моносахарид 5-оксо-22,23-дигидроавермектина B1a (1 г) растворяли в сухом пиридине (25 мл) и в раствор добавляли гидроклорид гидроксил-амин (1 г). Реакционную смесь при перемешивании кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов и после охлаждения выливали на из-

мельченный лед и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенный экстракт сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме, получая неочищенную смолу (1,1 г). Это вещество очищали жидкостной хроматографией при высоком давлении на колонке (41,4×250 мм, 8 мкм, ODS-диоксид кремния, Rainin) Dynamax (товарный знак), элюируя смесью метанол-вода (83:17) со скоростью 42 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха, получая заглавный продукт в виде белого твердого вещества с т. пл. 180°–190°C. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

5-Оксимино-22,23-дигидроавермектин B1b получали аналогичным способом из моносахарида 5-оксо-22,23-дигидроавермектина B1b.

Пример 4. Моносахарид 22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина B1

25-Циклогексилавермектин B1 (9,9 г) растворяли в толуоле (1 л) и добавляли катализатор Вилкинсона [хлорид три(трифенил-фосфин)родия (1)] (9,25 г). Раствор гидрировали на большом вибраторе Парра (товарный знак) при комнатной температуре и давлении водорода 3,5 ат. Через 3 часа давление в реакционном сосуде сбрасывали и выдерживали реакционную смесь 12 часов до добавления следующей порции катализатора (5 г) и гидрировали как и ранее еще 2 часа, после чего в реакционной смеси не осталось исходного соединения. Раствор фильтровали, выпаривали досуха в вакууме и остаток хроматографировали на диоксиде кремния, элюируя дихлорметаном и затем смесью дихлорметана с метанолом (9:1). Неочищенный продукт затем снова хроматографировали на диоксиде кремния (200 г) при элюировании смесью дихлорметана и метанола (19:1), получая после выпаривания растворителя в вакууме нечистый 22,23-дигидро-25-циклогексилавермектин B1 в виде коричневой пены (10 г). Этот продукт растворяли в смеси изопропанола (200 мл) и серной кислоты (2 мл) и коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов и затем выливали в смесь льда и воды (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната калия (100 мл), водой (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали в вакууме, получая неочищенную смолу, которую хроматографировали на диоксиде кремния (100 г) при элюировании дихлорметаном, затем смесью дихлорметана и этилацетата (2:1), получая заглавное соединение (8,2 г). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывается с предполагаемой структурой.

Пример 5. Моносахарид 5-оксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина B1

Моносахарид 22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина B1 (8,2 г) окисляли в 5-оксопроизводное при помощи диоксида марганца в безводном диэтиловом эфире в соответствии со способом примера 2. Неочищенный продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния (50 г), получая 5-оксосоединение (3,22 г) в виде желтой пены. Его растворяли в безводном пиридине (60 мл) и в раствор добавляли гидрохлорид гидроксилamina

(3,22 г). После перемешивания в течение 15 часов при комнатной температуре добавляли еще одну порцию гидрохлорида гидроксилamina (3,22 г) и раствор нагревали при температуре до 50°C до тех пор, пока в реакционной смеси не оставалось исходного соединения. Раствор выливали в воду (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Органический слой промывали водой, насыщенным раствором хлористого натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме. Неочищенный продукт хроматографировали на диоксиде кремния (25 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (4:1), и наконец очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением при помощи колонки (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния 8 мкм, Rainin) Dynamax (торговая марка), элюируя смесью метанола и воды (9:1) со скоростью 65 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение (1,53 г). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 6. Моносахарид 25-циклогексилавермектина B2.

25-Циклогексилавермектин B2 (10 г) суспендировали в изопропаноле (100 мл) и в суспензию добавляли раствор серной кислоты (2 мл) в изопропаноле (100 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов прозрачный раствор выливали на лед (600 г) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха. Остаток растворяли в тетрагидрометане и раствор выдерживали при 4°C. Кристаллы, которые выделялись медленно, периодически отделяли фильтрованием. Показали, что эти кристаллы представляли собой чистое заглавное соединение. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 7. Моносахарид 5-оксимино-25-циклогексилавермектина B2

Способами примеров 2 и 3 моносахарид 25-циклогексилавермектина B2 превращали в заглавное соединение. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 8. Моносахарид 25-циклогексилавермектина B1

25-Циклогексилавермектин B1 (20 г) растворяли в тетрагидрофуране (250 мл) и в раствор добавляли смесь тетрагидрофурана (250 мл), воды (10 мл) и серной кислоты (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 15 часов и затем выливали в смесь льда (500 г) и воды (1 л) и экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая пенообразный продукт. Его хроматографировали на диоксиде кремния (150 г) при элюировании смесью этилацетата и дихлорметана (1:1), получая неочищенный продукт (13,3 г). Конечную очистку проводили жидкостной хроматографией высокого разрешения (ЖХВР) с обратной фазой, применяя колонку (41,4×250 мм, ODS-



диоксид кремния 8 мкм, Rainin) Dynamaх (торговая марка). Элюировали смесью метанола и воды (4:1) со скоростью 70 мл в минуту, получая чистое заглавное соединение. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 9. Моносахарид 5-оксимино-25-циклогексилавермектина В1

Способами примеров 2 и 3 моносахарид 25-циклогексилавермектина В1 превращали в заглавное соединение. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 10. Моносахарид 5-О-трет-бутилдиметилсил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 22,23-дигидро-25-циклогексил-авермектина В1 (пример 4) (12,1 г) и имидазол (7,2 г) растворяли в сухом диметилформамиде (10 мл). В этот раствор при комнатной температуре добавляли хлористый трет-бутилдиметилсил (7,9 г). Через 18 часов смесь выливали в смесь льда и воды (200 мл), подкисляли до pH 2 при помощи 2 ННCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×80 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт (14,9 г). Продукт далее очищали хроматографией на диоксиде кремния (кieselгель 60, 230-240 меш, Merck) (300 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (9:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха, получая заглавный продукт (8,35 г). ЯМР-спектр его полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

Пример 11. 5-Оксавермектин В1а

Авермектин В1а (2,4 г) растворяли в диэтиловом эфире (50 мл) и в раствор добавляли активированный диоксид марганца (2,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, фильтровали и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавный продукт, ЯМР-спектр которого полностью согласовывался с предложенной структурой.

Пример 12. 5-Оксиминоавермектин В1а

5-Оксавермектин В1а (800 мг) (пример 11) растворяли в пиридине (10 мл) и в раствор добавляли гидрохлорид гидроксилламина (800 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь выливали в смесь льда (50 г) и воды (50 мл), подкисляли до pH 4 концентрированной соляной кислотой и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенный экстракт промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (1 г). Продукт хроматографировали на диоксиде кремния (кieselгель 60, 230-400 меш, Merck) (100 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (2:1), и, наконец, очищали жидкостной хроматографией при высоком давлении, применяя колонку (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния 8 мкм, Rainin) Dynamaх (торговая марка) и элюируя смесью метанола и воды (85:15) со скоростью 70 мл в минуту. Нужные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение

(290 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 13. Моносахарид 5-оксиминоавермектина В1а

5-Оксиминоавермектин В1а (50 мг) (пример 12) растворяли в смеси изопропанола (1 мл) и серной кислоты (10 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота 48 часов. Затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт (25 мг) очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (24×250 мм, ODS-диоксид кремния 5 мкм, Beckman) Ultrasphere (торговая марка), элюируя смесью метанола и воды (85:15) со скоростью 20 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли, получая заглавный продукт. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 14. Моносахарид 4'-О-ацетил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 5-О-трет-бутилдиметилсил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 10) (216 мг) растворяли в дихлорметане (25 мл), содержащем пиридин (400 мг). В этот раствор при комнатной температуре медленно добавляли уксусный ангидрид (225 мг) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь выдерживали в течение 72 часов. Затем раствор выливали в воду (20 мл), органический слой промывали водным раствором лимонной кислоты (20%, 2×10 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната калия (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме. Полученный неочищенный продукт хроматографировали на диоксиде кремния (25 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (9:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая моносахарид 4'-О-ацетил-5-О-трет-бутилдиметилсил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1, который растворяли в метаноле (20 мл), содержащем п-толуолсульфо-кислоту (230 мг). При перемешивании при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (5 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2×10 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме досуха, получая заглавное соединение в виде белого порошка (139 мг), ЯМР-спектр которого полностью согласовывался с предполагаемой структурой. Этот продукт применяли в следующем примере без дополнительной очистки.

Пример 15. Моносахарид 4'-О-ацетил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-О-ацетил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (139 мг) (пример 14) окисляли в 5-оксопроизводное при помощи активированного диоксида марганца (140 мг) в диэтиловом эфире (20 мл) в соответствии со способом, описанным в примере 2. В раствор этого моносахарида 4'-О-ацетил-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 в смеси метанола и диок-

сана (1:1, 20 мл) добавляли раствор гидрохлорида гидроксилamina (176 мг) в воде (5 мл). Эту смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов до прерывания реакции добавлением твердого карбоната калия (200 мг) и диэтилового эфира (50 мл). Органический экстракт промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт затем очищали хроматографией на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (10 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (4:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая целевое соединение, которое далее очищали жидкостной хроматографией при высоком давлении на колонке (10×250 мм, С-диоксид кремния, 5 мкм, Beckman) Ultrasphere (торговая марка), элюируя смесью ацетонитрила, метанола и воды (71:14:15) со скоростью 5 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха, получая заглавное соединение в виде белого твердого вещества (46 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 16. Моносахарид 4'-оксо-5-О-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 5-О-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 10) (1,4 г) растворяли в дихлорметане (300 мл) при комнатной температуре вместе с N-оксидом N-метилморфолина (3,14 г) и перрутеном тетра-н-пропиламмония (233 мг). Затем добавляли порошкообразные молекулярные сита 4А (187 мг) и смесь перемешивали. Через 1 час добавляли водный раствор сульфата натрия (50 мл, 5%) и отделенную органическую фазу промывали второй порцией водного раствора сульфата натрия (50 мл, 5%), водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток затем хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (9:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая заглавный продукт в виде твердого вещества (857 мг). ЯМР-спектр его полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

Пример 17. Моносахарид 4'-эпи-5-О-трет-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-оксо-5-О-трет-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (200 мг) растворяли в метаноле (10 мл) при 0°C и по частям при перемешивании добавляли борогидрид натрия (20 мг). Через 15 минут смесь выливали в воду, экстрагировали диэтиловым эфиром (2×30 мл) и объединенный органический экстракт промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После выпаривания растворителя в вакууме получали заглавный продукт в виде белого твердого вещества (141 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 18. Моносахарид 4'-эпи-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-эпи-5-О-трет-бутилдиметилсилил-22,23-дигидроавермектина В1 (141 мг) растворяли в метаноле (20 мл), содержащем п-толуолсульфокислоту (200 мг). Через 18 часов реакционную смесь подщелачивали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната калия (20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенный экстракт промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (2 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (4:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавный продукт (100 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 19. Моносахарид 4'-эпи-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-эпи-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (196 мг) окисляли активированным диоксидом марганца в соответствии со способом, описанным в примере 2. ЯМР-спектр продукта полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

Пример 20. Моносахарид 4'-эпи-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-эпи-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (160 мг) обрабатывали гидрохлоридом гидроксилamina (150 мг) в смеси метанола, диоксана и воды (1:1:0,5) (25 мл) и продукт экстрагировали в соответствии с методикой, описанной в примере 15. Очистку продукта проводили жидкостной хроматографией при высоком давлении на колонке (10×250 мм, О-диоксид кремния, 5 мкм, Beckman) Ultrasphere (торговая марка), элюируя смесью ацетонитрила, метанола и воды (61:14:25) со скоростью 4 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде твердого вещества (25 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 21. Моносахарид 4а-гидрокси-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор моносахарида 25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 4) (5 г) в дихлорметане (150 мл) добавляли раствор диоксида селена (370 мг) и трет-бутилгидропероксида (70%, 3,7 мл) в дихлорметане (50 мл) и смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Затем опять добавляли раствор, содержащий диоксид селена (370 мг) и трет-бутилгидропероксид (70%, 3,7 мл) в дихлорметане (50 мл), и перемешивание продолжали в течение 24 часов. После добавления воды (20 мл) реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл) и объединенный экстракт промывали 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт в виде желтой пены (4,5 г). Этот продукт далее очищали хроматографией на диок-

сиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (120 г), элюируя смесью дихлорметана и метанола (93:7). Собирали фракции по 200 мл. Фракции 21-24 объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 22. Моносахарид 4а-трет-бутилдиметилсилилокси-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4а-гидрокси-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (1,26 г), триэтиламин (0,2 мл) и 4-диметиламинопиридин (26 мг) растворяли при перемешивании в сухом дихлорметане (120 мл) и по частям в раствор добавляли хлористый трет-бутилдиметилсилил (0,32 г). Всю смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 часов, после чего добавляли дополнительные количества триэтиламина (0,4 мл), 4-диметиламинопиридина (252 мг) и хлористого трет-бутилдиметилсилила (0,64 г) и перемешивание продолжали еще в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли водный раствор бикарбоната натрия (10%, 100 мл), органический слой отделяли, промывали водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт очищали хроматографией на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (120 г), элюируя смесью дихлорметана и метанола (98:2). Отбирали фракции по 130 мл. Фракции 12-14 объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого твердого вещества (1,1 г). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 23. Моносахарид 4а-трет-бутилдиметилсилилокси-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4а-трет-бутилдиметилсилилокси-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (1,1 г) окисляли активированным диоксидом марганца (1 г) в диэтиловом эфире (10 мл) по способу, описанному в примере 2, получая заглавное соединение (0,9 г), ЯМР-спектр которого полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

Пример 24. Моносахарид 4а-гидрокси-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4а-трет-бутилдиметилсилилокси-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (0,9 г) растворяли в смеси метанола и диоксана (1:1, 36 мл) и в раствор добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,9 г), растворенный в воде (18 мл). Эту реакционную смесь нагревали при 40°C при перемешивании в течение 1 часа, затем концентрировали приблизительно до объема 20 мл выпариванием в вакууме и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенный экстракт промывали водным раствором бикарбоната натрия (10%, 30 мл), водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (50 г), элюируя смесью дихлорметана и метанола с градиентом 99:1-96:4. Собирали фракции по

50 мл в течение 1,5 часов. Фракции 50-54 объединяли и выпаривали в вакууме, получая продукт, который далее очищали хроматографией под высоким давлением на колонке (24×250 мм, Одиоксид кремния, 5 мкм, Rainin) Dynatax (торговая марка), элюируя смесью метанола и воды (80:20) со скоростью 20 мл в минуту. Пригодные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 25. Моносахарид 4'-метил-5-О-трет-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-оксо-5-О-трет-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 16) (174 мг) растворяли в сухом диэтиловом эфире (15 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В этот раствор добавляли по каплям раствор бромид метилмагния (115 мкл, 3 М) в диэтиловом эфире и перемешивание продолжали еще в течение 1 часа. После прерывания реакции путем добавления водного раствора хлористого аммония (10 мл, 10%) органический слой отделяли, промывали водой (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (20 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (9:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая продукт, который применяли без дальнейшей очистки.

Пример 26. Моносахарид 4'-метил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-метил-5-О-трет-бутилдиметилсилил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (74 мг) (пример 25) растворяли в метаноле (20 мл), содержащем п-толуолсульфокислоту (36 мг), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли твердый бикарбонат калия (50 мг) и смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×20 мл). Объединенный экстракт промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (10 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (4:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая продукт, который очищали препаративной жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (10×250 мм, ODS-диоксид кремния, 5 мкм, Beckman) Ultrasphere (торговая марка), элюируя смесью метанола и воды (85:15) со скоростью 5 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавный продукт в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 27. Моносахарид 4'-метил-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-метил-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (225 мг) окисляли активированным диоксидом марганца (250 мг) в диэти-

ловом эфире (50 мл) в соответствии со способом, описанным в примере 2, получая заглавное соединение (208 мг), ЯМР-спектр которого полностью согласовывался с предложенной структурой.

Пример 28. Моносахарид 4'-метил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор моносахарида 4'-метил-5-оксо-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (208 мг) в смеси метанола и диоксана (1:1) (40 мл) добавляли раствор гидрохлорида гидроксиламина (416 мг) в воде (10 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре и через 3 часа добавляли дополнительное количество гидрохлорида гидроксиламина (208 мг) и перемешивание продолжали при 50°C в течение 5 часов, после чего в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (20 мл) и диэтиловый эфир (50 мл). Органический экстракт промывали последовательно водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлористого натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт. Этот продукт затем хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (10 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (4:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая целевое соединение, которое далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (10×250 мм, О-диоксид кремния, 5 мкм, Beckman) Dynapax (торговая марка), элюируя смесью ацетонитрила, метанола и воды (63:12:25) со скоростью 5 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха, получая заглавный продукт в виде белого твердого вещества (63 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 29. Моносахарид 5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексил-авермектина В1

Способ 1. Моносахарид 5-оксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (5,93 г) (пример 5), хлористый трет-бутилдиметилсил (2,11 г) и имидазол (1,9 г) растворяли в дихлорметане (20 мл) и смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительные количества хлористого трет-бутилдиметилсил (2,11 г) и имидазола (1,9 г) и реакционную смесь перемешивали при 40°C еще 0,5 часа. Смесь промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната калия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт. Очистку проводили хроматографией на диоксиде кремния (250 мг), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (9:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая заглавное соединение в виде белого порошка (4,0 г).

Способ 2. Моносахарид 22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 4) окисляли в 5-оксопроизводное при помощи диоксида марганца в безводном диэтиловом эфире в соответствии со способом примера 2. Моносахарид 5-оксо-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (5,0 г) растворяли в дихлорметане (200 мл) и в раствор добавляли О-(трет-бутилдиметилсилил)-гидроксиламин (2,5 г) и ледяную уксусную кислоту

(10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 часов и затем промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната калия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт. Окончательную очистку проводили хроматографией на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck), элюируя смесью гексана и диэтилового эфира с градиентом, изменяющимся от 2:1 до 1:1. Нужные фракции объединяли и выпаривали, получая заглавное соединение в виде белого порошка (3,9 г).

ЯМР-спектры продуктов этих двух способов полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 30. Моносахарид 4'-ацетиламино-4'-дезоксид-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор моносахарида 5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (620 мг) (пример 29) в дихлорметане (40 мл) добавляли перрутат тетрапропиламмония (100 мг) и N-оксид N-метилморфолина (600 мг). Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре и затем вводили сверху в хроматографическую колонку с диоксидом кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck), (30 г). После элюирования дихлорметаном подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая 4-оксопроизводное, которое применяли непосредственно в следующей стадии путем растворения в метаноле (10 мл), добавления ацетата аммония (1,0 г) и затем по частям цианобогрида натрия до тех пор, пока ТСХ не покажет, что реакция восстановления закончилась. Растворитель удаляли затем выпариванием при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и в раствор добавляли триэтиламин (500 мл) и уксусный ангидрид (200 мл). После того, как ТСХ показала, что реакция завершилась, смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и в раствор добавляли твердую п-толуолсульфокислоту до достижения pH раствора 3,0. Через 1 час ТСХ показала, что реакция удаления защитной группы завершена. Реакционную смесь выливали в смесь водного раствора бикарбоната натрия и диэтилового эфира (1:1, 20 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт. Очистку проводили жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (24×250 мм, ODS-диоксид кремния, 5 мкм, Rainin) Dynapax (торговая марка), элюируя смесью метанола и воды (82:18) со скоростью 20 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая продукт, который далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (24×250 мм, ODS-диоксид кремния, 5 мкм, Rainin) Dynapax (торговая марка), элюируя смесью метанола и воды (82:18) со скоростью 20 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (50 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 31. 5-Оксимино-25-циклогексилавермектин В2

25-Циклогексилавермектин В2 (50 г) окисляли в его 5-оксопроизводное активированным диоксидом марганца (2×50 г) в диэтиловом эфире (500 мл) в соответствии со способом, описанным в примере 2. Дальнейшую реакцию с гидрохлоридом гидроксиламина (53 г) в смеси водного метанола, диоксана и воды (1:1:1, 900 мл) проводили в соответствии со способом, описанным в примере 28. Заглавный продукт выделяли из реакционной смеси выливанием ее в воду (500 мл) и экстракцией диэтиловым эфиром (3×500 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали досуха в вакууме, получая продукт (53 г), который применяли непосредственно в следующем примере без дальнейшей очистки.

Пример 32. Моносахарид 5-оксимино-23-оксо-25-циклогексилавермектина В2

Смесь 5-оксимино-25-циклогексилавермектина В2 (500 мг) и дихромата пиридиния (1,87 г) в диметилформамиде (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота 18 часов. Реакционную смесь затем выливали в смесь льда (25 г) и воды (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенный эфирный экстракт промывали 2 N соляной кислотой (20 мл), водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали досуха в вакууме, получая остаток (350 мг), который растворяли в изопропанол-2 (25 мл), содержащем 1%-ную серную кислоту (об./об.). После перемешивания реакционной смеси в течение 18 часов в атмосфере азота ее выливали в смесь льда и воды (50 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт (300 мг), который очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (21,2×250 мм, ODS-диоксид кремния, 8 мкм, Rainin) Zorbax элюируя смесью метанола и воды (78:22) со скоростью 9 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласуются с предполагаемой структурой.

Пример 33. Моносахарид 5-оксимино-23-метоксимино-25-циклогексилавермектина В2

В раствор моносахарида 5-оксимино-23-оксо-25-циклогексилавермектина В2 (300 мг) (пример 32) в диоксане (150 мл), содержащем ацетат натрия (320 мг) и гидрохлорид метоксиламина (370 мг), добавляли ледяную уксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивали 18 часов при комнатной температуре и затем выливали в воду (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенный экстракт промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (10 г), элюируя смесью гексана и диэтилового эфира с градиентом от 1:1 до 0:1. Нужные фракции объединяли и

выпаривали, получая продукт (98 мг), который далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (21,2×250 мм, ODS-диоксид кремния, 8 мкм, Rainin) Zorbax, элюируя смесью метанола и воды (82:18) со скоростью 9 мл в минуту. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (60 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 34. Моносахарид 4'-О-сукциноил-5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор моносахарида 5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 29) (530 мг), диизопротилэтиламина (770 мг) и 4-диметиламинопиридина (73 мг) в дихлорметане (50 мл) добавляли янтарный ангидрид (3,6 г). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и затем промывали водой (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (20 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата с градиентом от 9:1 до 4:1. Нужные фракции объединяли и выпаривали, получая твердый продукт, который суспендировали в дихлорметане (20 мл), фильтровали и фильтрат выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния, 8 мкм, Rainin) Dynamax (торговая марка), элюируя со скоростью 9 мл в минуту смесью метанола и воды сначала с соотношением 90:10 и изменяя соотношение их до 95:5 через 40 минут. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (407 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 35. Моносахарид 4'-О-сукциноил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Раствор моносахарида 4'-О-сукциноил-5-О-третбутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 34) (50 мг) и п-толуолсульфокислоты (50 мг) в смеси диоксана и воды (10:1, 11 мл) перемешивали 2 часа при комнатной температуре. В эту реакционную смесь затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (5 мл) и воду (10 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (3×10 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (0,5 г), элюируя этилацетатом. Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая твердый продукт (46 мг), который далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке

(10×250 мм, 5 мкм, ODS-диоксид кремния, Beckman) Ultrasphere, элюируя со скоростью 5 мл в минуту смесью метанола и воды, сначала с соотношением 80:20 и при изменении его до 85:15 через 20 минут и до 90:10 через 40 минут. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая калиевую соль заглавного соединения в виде белого порошка (32 мг). Это соединение растворяли в диэтиловом эфире (10 мл), промывали водным раствором лимонной кислоты (20 масс/об. %, 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (25 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 36. Моносахарид 4'-О-(3-метоксикарбонилпропаноил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Раствор моносахарида 4'-О-сукциноил-5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 34) (50 мг) и п-толуолсульфокислоты (50 мг) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В эту реакционную смесь затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (2 мл) и воду (10 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (3×5 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (1 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата (9:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая заглавное соединение в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 37. Моносахарид 4'-О-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонилпропаноил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор моносахарида 4'-О-сукциноил-5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 34) (100 мг), 1-гидроксibenзотриазола (15 мг) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (24 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли N-метилпиперазин (11 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После выливания смеси в воду (20 мл) продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенный экстракт промывали водой (3×5 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (10 г), элюируя смесью дихлорметана и метанола (95:5). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая продукт (85 мг), который растворяли в метаноле (10 мл), содержащем п-толуолсульфокислоту (85 мг), и полученную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. В эту реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната

калия (5 мл) и воду (20 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (3×5 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (10 г), элюируя смесью дихлорметана и метанола (95:5). Подходящие фракции объединяли и выпаривали, получая заглавное соединение в виде белого порошка (52 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 38. Моносахарид 4'-О-(3-(пирид-4-иламино)карбонилпропаноил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор моносахарида 4'-О-сукциноил-5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 34) (100 мг), 1-гидроксibenзотриазола (30 мг), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (48 мг) и диизопропилэтиламина (39 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 4-аминопиридин (21 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После выливания в этилацетат (20 мл) полученный раствор промывали водой (3×10 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая продукт (90 мг), который растворяли в метаноле (10 мл), содержащем п-толуолсульфокислоту (20 мг). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре и затем в нее добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (5 мл) и воду (20 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (3×5 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (5 г), элюируя этилацетатом. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (29 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 39. Моносахарид 4'-О-(N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)лизинил)-5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)лизина (1,32 г) в дихлорметане (250 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (230 мг) и смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 0,5 часа и фильтровали через слой Hyflo (торговая марка) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема приблизительно 100 мл, получая раствор целевого ангидрида N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)лизина. В этот раствор добавляли моносахарид 5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-22,23-дигидро-25-циклогексилавермектина В1 (пример 29) (670 мг), диизопропилэтиламин

(294 мг) и 4-диметиламинопиридин (185 мг). Эту реакционную смесь перемешивали 90 часов при комнатной температуре и затем концентрировали досуха при пониженном давлении, получая остаток, который хроматографировали на диоксиде углерода (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (200 г), элюируя сначала дихлорметаном и затем смесью его с этилацетатом (9:1) после отбора 11 фракций. Нужные фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (850 мг). ЯМР-спектр его полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

Пример 40. Моносахарид 4'-О-(N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)-лизинил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-О-(N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)-лизинил)-5-О-трет-бутилдиметилсилилоксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (850 мг) (пример 39) растворяли в метаноле (20 мл), содержащем п-толуолсульфокислоту (20 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре 2 часа. В эту реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната калия (5 мл) и воду (20 мл) и продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой (3×5 мл), насыщенным водным раствором хлористого натрия (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт. Продукт хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (25 г), элюируя смесью дихлорметана и этилацетата с соотношением 9:1, которое изменяли до 4:1 после отбора 200 мл элюата. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (247 мг). ЯМР-спектр его полностью согласовывался с предполагаемой структурой.

Пример 41. Моносахарид 4'-О-лизинил-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 4'-О-(N,N'-бис-(9-флуоренилметоксикарбонил)-лизинил)-5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (247 мг) (пример 40) растворяли в ацетонитриле (30 мл), содержащем пиперидин (150 мг), и смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре и затем концентрировали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (25 г), элюируя смесью дихлорметана, метанола и 0,880 М раствора аммиака (80:20:1). Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение, которое сушили вымораживанием из трет-бутанола. Получали белый порошок (157 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 42. Моносахарид 5-(триметилацетил)оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В перемешиваемый раствор моносахарида 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (50 мг) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли триэтил-

амин (72 мл), затем хлористый триметилацетил (80 мл). После выдерживания смеси в течение 18 часов добавляли водный раствор лимонной кислоты (10 масс./об. %, 2 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия (2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который хроматографировали на диоксиде кремния (кизельгель 60, 230-400 меш, Merck) (5 г), элюируя диэтиловым эфиром. Нужные фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая продукт (53 мг), который далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке 21,2×250 мм, ODS-диоксид кремния, 5 мкм, Rainin) Dynamax (торговая марка), элюируя со скоростью 20 мл в минуту смесью метанола и воды (95:5). Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (18 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 43. Моносахарид 5-(бензоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Моносахарид 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (70 мг) в дихлорметане (30 мл) обрабатывали триэтиламин (50 мл) и хлористым бензоилом (100 мл) и целевой продукт экстрагировали методом, идентичным описанному в примере 42. Очистку проводили жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния 8 мкм, Rainin) Dynamax (торговая марка), элюируя со скоростью 45 мл в минуту смесью метанола и воды (90:10). Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (28 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 44. Моносахарид 5-(N-метилкарбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В перемешиваемый раствор моносахарида 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (106 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли метилизоцианат (15 мл) и смесь перемешивали 1 час. Затем добавляли дополнительное количество метилизоцианата (30 мл) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 72 часов до добавления насыщенного водного раствора хлористого натрия (10 мл) и диэтилового эфира (30 мл). Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт (150 мг), который очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния, 8 мкм, Rainin) Dynamax (торговая марка), элюируя со скоростью 45 мл в минуту смесью метанола и воды (91:9). Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (80 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 45. Моносахарид 5-(N,N-диметилкарбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В перемешиваемый раствор моносахарида 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (50 мг) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (72 мл) и 4-диметиламинопиридин (1 мл), затем хлористый N,N-диметилкарбамоил (58 мл). Через 3 часа добавляли дополнительное количество хлористого N,N-диметилкарбамоила (58 мл) и реакционную смесь выдерживали в течение 18 часов. Затем добавляли водный раствор лимонной кислоты (10 масс./об. %, 2 мл) и диэтиловый эфир (20 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлористого натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (21,2×250 мм, ODS-диоксид кремния, 5 мкм, Rainin) Dynatax (торговая марка), элюируя со скоростью 10 мл в минуту смесью метанола и воды (90:10). Нужные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (18 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 46. Моносахарид 5-(4-метилпиперазинил-1-карбонилоксиимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В перемешиваемый раствор N-метилпиперазина (0,65 мл) и триэтиламина (1,3 мл) в толуоле (25 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор фосгена в толуоле (20%, 5,1 мл) в течение 15 минут. Реакционную смесь выдерживали для нагревания до комнатной температуры, перемешивали 3 часа, фильтровали и концентрировали приблизительно до 10 мл при пониженном давлении, получая раствор 1-хлоркарбонил-4-метилпиперазина, который обрабатывали моносахаридом 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (300 мг), триэтиламином (110 мл) и 4-диметиламинопиридином (5 мг) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре в соответствии с методом, описанным в примере 45. Очистку продукта проводили хроматографией на диоксиде кремния (кieselгель 60, 230-400 меш, Merck) (35 г), элюируя дихлорметаном. Нужные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая продукт (53 мг), который далее очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (21,1×250 мм, ODS-диоксид кремния, 5 мкм, Rainin) Dynatax (торговая марка), элюируя со скоростью 20 мл в минуту смесью метанола и воды (95:5). Нужные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 47. Моносахарид 5-(трет-бутилокси-карбонилоксиимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В перемешиваемый раствор моносахарида 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (60 мг) и триэтиламина (50 мл) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутиловый эфир угольной кислоты (60 мг). После выдерживания в течение 48 часов реакционную смесь выпаривали досуха в

вакууме, получая остаток, который растворяли в дихлорметане и раствор хроматографировали на диоксиде кремния (кieselгель 60, 230-400 меш, Merck) (5 г), элюируя дихлорметаном. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (45 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 48. Моносахарид 5-(N-(4-формилфенил)-карбамоилоксиимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

4-Формилфенилизотиоцианат, полученный в соответствии с методикой, описанной в J. Med. Chem., 32 (10), 2354 (1989), обрабатывали моносахаридом 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (500 мг) в сухом дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа в соответствии со способом, описанным в примере 43. Очистку целевого продукта проводили на диоксиде кремния (кieselгель 60, 230-400 меш, Merck) (125 г), элюируя смесью гексана и диэтилового эфира с градиентом от 1:1 до 20:80. Нужные фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (300 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 49. Моносахарид 5-(N-(4-диэтиламинометил)фенил)карбамоилоксиимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Хлористый 4-диэтиламинометилбензоил, полученный в соответствии с методикой, описанной в публикации патента США US - 4623486, обрабатывали моносахаридом 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (100 мг) в сухом дихлорметане (50 мл), содержащем триэтиламин (450 мл) и 4-диметиламинопиридин (126 мл), при комнатной температуре в течение 1 часа в соответствии со способом, описанным в примере 45. Очистку целевого продукта проводили на диоксиде кремния (кieselгель 60, 230-400 меш, Merck) (5 г), элюируя смесью метанола и дихлорметана с градиентом от 0:100 до 10:90. Подходящие фракции объединяли и выпаривали досуха в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (11 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 50. Моносахарид 5-(N-(4-(4-метил-1-пиперазинилметил)фенил)-карбамоилоксиимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Хлористый 4-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензоил, полученный в соответствии с методикой, описанной в патентной публикации США US - 4623486, обрабатывали моносахаридом 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) способом, идентичным описанному в примере 48. Заглавное соединение получали в виде белого порошка (18 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 51. Моносахарид 5-(N-(3-пиридилкарбонил)карбамоилоксиимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В перемешиваемый раствор никотинамида (4,88 г) в сухом 1,2-дихлорэтаноле (500 мл) добав-



ляли по каплям хлористый оксалил (5,24 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4,5 часов, затем охлаждали и фильтровали. Полученный раствор, содержащий никотиноилизоцианат (50 мл), обрабатывали моносахаридом 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (500 мг) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре. После стояния реакционной смеси в течение 18 часов добавляли дополнительное количество раствора никотиноилизоцианата (25 мл) и смесь выдерживали при комнатной температуре еще 18 часов. Затем смесь выпаривали досуха в вакууме, получая остаток, который очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния, 8 мкм, Rainin) Dynamaх (торговая марка), элюируя со скоростью 45 мл в минуту смесью метанола, ацетонитрила и воды (20:65:15). Нужные фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка. Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 52. Моносахарид 5-(N-(3-пиридил)-карбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

В раствор дигидрохлорида гидразида никотиновой кислоты (2 г) в воде (10 мл) добавляли раствор нитрита натрия (1,6 г) в воде (10 мл), поддерживая температуру ниже 20°C. Затем добавляли диэтиловый эфир (50 мл) и смесь подщелачивали осторожным добавлением твердого бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали досуха в вакууме, получая никотинилазид (1,1 г) с т. пл. 54°C. Этот азид (1,1 г) перемешивали в сухом толуоле (10 мл) и нагревали при 100°C в атмосфере азота в течение 8 часов, получая раствор, содержащий 3-

пиридилизоцианат. Часть этого раствора (1 мл) обрабатывали моносахаридом 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (100 мг) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа, затем смесь выливали в смесь диэтилового эфира и воды (1:1, 30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали досуха в вакууме, получая остаток (130 мг), который очищали жидкостной хроматографией под высоким давлением на колонке (41,4×250 мм, ODS-диоксид кремния, 8 мкм, Rainin) Dynamaх (торговая марка), элюируя со скоростью 45 мл в минуту смесью метанола и воды с соотношением 85:15, которое изменяли через 15 минут до соотношения 87:13. Подходящие фракции объединяли и выпаривали в вакууме, получая заглавное соединение в виде белого порошка (52 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 53. Моносахарид 5-(аллилкарбамоилоксимино)-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1

Реакцией моносахарида 5-оксимино-25-циклогексил-22,23-дигидроавермектина В1 (пример 5) (500 мг) с аллилизотиоцианатом (108 мг) в дихлорметане (50 мл) в соответствии со способом, описанным в примере 43, получали заглавное соединение в виде белого порошка (352 мг). Масс-спектр и ЯМР-спектр его полностью согласовывались с предполагаемой структурой.

Пример 54. Получение ветеринарной композиции для перорального введения

Любой из полученных в вышеуказанных примерах продукт смешивают с порошком лактозы и заполняют полученной смесью твердые желатиновые капсулы из расчета 1,0 мг активного соединения на капсулу.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---