SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(21) Číslo prihlášky: 3543-91

(22) Dátum podania: 22.11.91

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 8518999, 8520069, 8610063, 8610862

(32) Dátum priority: 27.07.85, 09.08.85, 24.04.86, 02.05.86

(33) Krajina priority: GB, GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 12.08.92

(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 06.08.97

(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

278 513

(13) Druh dokumentu: **B6**

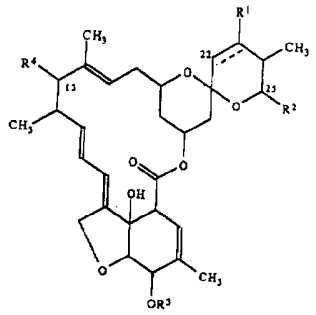
(51) Int. Cl.[6] :
C 07D 493/22
C 07H 17/04
A 61K 31/70
C 12P 17/08
A 23 K 1/17
A 01N 62/02, 43/22
C 12P 19/62 //
(C 07D 493/22,
313:00, 311:00,
307:00)
(C 12P 17/08,
C 12R 1:465)
(C 12P 19/62
C 12R 1:465)

(73) Majiteľ patentu: PFIZER LIMITED, Sandwich, Kent, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Gibson Stephen Paul, Westbrook, Margate, Kent, GB;
Holdom Kelvin Scott, Minister, Ramsgate, Kent, GB,
Goudie Alexander Crossan, St. Peters Broadstairs,Kent, GB;

(54) Názov vynálezu: **Antiparazitické avermektínové deriváty a prostriedok na liečenie parazitických infekcií tieto deriváty obsahujúci**

(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde prerušovaná čiara znamená prípadnú dvojitú väzbu a R^1 je H alebo OH a dvojitá väzba nie je prítomná, prípadne za prítomnosti dvojitej väzby, nie je prítomný substituent R^1. R^2 je α-rozvetvená C_{3-8} alkylová, α-rozvetvená C_{3-8} alkenylová, α-rozvetvená C_{3-8} alkoxyalkylová alebo alkoxytioalkylová skupina, α-rozvetvená C_{4-8} alkinylová skupina, C_{5-8} cykloalkyl-α-rozvetvená C_{2-5} alkylová skupina, C_{3-8} cykloalkylová , C_{5-8} cykloalkenylová skupina, heterocyklus s 3 až 6 členmi kruhu, obsahujúci O alebo S, nasýtený, celkom alebo čiastočne nenasýtený, pričom všetky skupiny môžu byť substituované metylénovou, C_{1-4} alkylovými skupinami alebo atómami halogénov. R^3 je H alebo CH_2, R^4 je H alebo 4'-(α-L-oleandrozyl)-α-L-oleandrozyloxy skupina, bližšie opísaná v opisnej časti. Antiparazitický prostriedok, obsahujúci zlúčeniny všeobecného vzorca (I).



Oblasť techniky

Vynález sa týka antiparazitických látok, konkrétne zlúčenín patriacich do skupiny avermektínov a milbemycínov, pričom však tieto zlúčeniny podľa vynálezu majú inú substitučnú skupinu v 25. polohe a prostriedku na liečenie parazitických infekcií u ľudí a zvierat, ktorá uvedené zlúčeniny obsahuje.

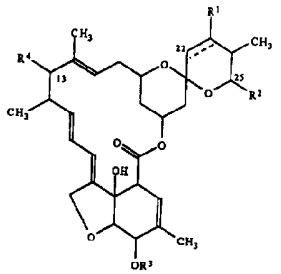
Doterajší stav techniky

Avermektíny predstavujú skupinu antiparazitických činidiel, ktoré majú široké spektrum účinnosti, pričom tieto zlúčeniny sú označované C-076. Zlúčeniny sú produkované fermentáciou kmeňa mikroorganizmu Streptomyces avermitilis ATCC 31267, 31271 alebo 31272 za aeróbnych podmienok vo vodnom živnom prostredí, ktoré obsahuje anorganickú soľ alebo anorganické soli a asimilovateľný zdroj alebo zdroje uhlíka a dusíka. Morfologické a kultivačné vlastnosti kmeňov mikroorganizmov ATCC 31267, 31271 a 31272 sú podrobne opisované v patente Veľkej Británie č. 1 573 955, v ktorom sa rovnako opisuje postup izolovania tejto látky a chemická štruktúra ôsmich individuálnych zložiek, ktoré tvoria tento C-076 komplex. Tieto milbemycíny sa štrukturálne vzťahujú na makrolidové antibiotiká, ktoré nemajú zvyšky cukrov na 13. polohe. Tieto látky je možné pripraviť fermentáciou, ako je to opisované podrobnejšie v patente Veľkej Británie č. 1390336 a vo zverejnenej európskej patentovej prihláške č. 0170006.

Podstata vynálezu

Podľa uvedeného vynálezu sa zistilo, že pridaním určitých ďalej špecifikovaných karboxylových kyselín alebo derivátov odvodených od týchto kyselín k fermentačnému prostrediu, v ktorom sa produkuje avermektín, je možné pripraviť nové zlúčeniny, ktoré patria do skupiny avermektínov, ale ktoré majú substitučnú skupinu na 25. polohe, ktorá sa bežne na tomto mieste v danej zlúčenine v prírode nevyskytuje, namiesto izopropylovej alebo sekundárnej butylovej skupiny, ktoré sú normálne na tejto polohe prítomné. Tieto nové zlúčeniny podľa vynálezu predstavujú vysoko účinné antiparazitické látky, pričom hlavne je možné tieto látky použiť ako antelmintické, ektoparazitické, insekticídne a akaricídne činidlá.

Podstatu uvedeného vynálezu tvoria avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I),



(I)

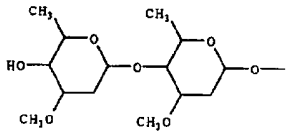
v ktorom znamená:
prerušovaná čiara medzi 22 a 23 polohou prípadne prítomnú dvojitú väzbu,

R^1 je atóm vodíka alebo hydroxylová skupina OH a dvojitá väzba nie je prítomná,
alebo dvojitá väzba je prítomná a substituent R^1 nie je prítomný,

R^2 predstavuje alfa-rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alfa rozvetvenú alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alfa rozvetvenú alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka alebo alfa rozvetvenú alkyltioalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alfa-rozvetvenú alkinylovú skupinu obsahujúcu 4 až 8 atómov uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu, kde cykloalkylová časť obsahuje 5 až 8 atómov uhlíka a alkylová skupina je alfa-rozvetvená alkylová skupina obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ďalej cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka a cykloalkenylovú skupinu obsahujúcu 5 až 8 atómov uhlíka, pričom ľubovoľná z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná metylénovou skupinou alebo jednou alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogénovými atómami; alebo ďalej 3-členný až 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci kyslík alebo síru, ktorý môže byť nasýtený alebo celkom alebo čiastočne nenasýtený, pričom môže prípadne obsahovať jeden alebo viacero substituentov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka a halogénované atómy,

R^3 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R^4 je atóm vodíka alebo 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L--oleandrozyloxy skupinu vzorca



s podmienkou, že ak R^2 je alkylová skupina, potom to nie je izopropylová skupina alebo sekundárna butylová skupina, a
v prípade, že R^4 je atóm vodíka, potom R^2 nie je 2-butén-2-ylová skupina, 2-pentén-2-ylová skupina alebo 4--metyl-2-pentén-2-ylová skupina.

V uvedených definíciách sa alkylovými skupinami, ktoré obsahujú 3 alebo viac uhlíkových atómov, myslia alkylové skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom. Halogénom sa myslí atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu. Alfa - rozvetvenými skupinami sa mieni, že uhlíkový atóm pripojený na 25. polohu kruhu je sekundárny uhlíkový atóm pripojený k dvom ďalším uhlíkovým atómom alebo v prípade, kedy substituent R^2 predstavuje alkoxyalkylovú skupinu alebo alkyltioalkylovú skupinu, je pripojený na ďalší uhlíkový atóm a kyslíkový atóm alebo atóm síry. V prípade, že R^2 je alkylová skupina obsahujúca 5 alebo viac uhlíkových atómov, potom môže byť zvyšok tohto uhlíkového reťazca priamy reťazec alebo rozvetvený reťazec.

Výhodnými zlúčeninami uvedeného všeobecného vzorca (I) sú zlúčeniny, v ktorých substituentom R^4 je 4'--(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina.
Rovnako sú výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (I) zlúčeniny, v ktorých substituentom R^2 je cykloalkylová alebo cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 alebo 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými alkylovými skupinami

obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, pričom výhodná je v tomto prípade najmä cyklopentylová skupina. Do ďalšej skupiny výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu patria zlúčeniny, v ktorých substituentom R^2 je cyklobutylová skupina. Do ďalšej skupiny výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu patria zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých substituentom R^2 je cyklobutylová skupina. Ďalšiu skupinu výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu tvoria zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých substituentom R^2 je 5-členný alebo 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci kyslík alebo síru, najmä vhodnými substituentmi sú v tomto prípade 3-tienylový kruh alebo 3-furylový kruh, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými alkylovými skupinami, obsahujúcimi jeden až štyri atómy uhlíka alebo atómy halogénu. Ďalšiu skupinu výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu tvoria zlúčeniny, v ktorých substituentom R^2 je alkyltioalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka, najmä výhodná je 1-metyltioetylová skupina.

Podľa uvedeného vynálezu sa avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^1 je hydroxylová skupina OH a dvojitá väzba nie je prítomná alebo dvojitá väzba je prítomná a substituent R^1 nie je prítomný a substituent R^4 predstavuje 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupinu, pripravia fermentáciou mikroorganizmu produkujúceho avermektín, ako je napríklad kmeň mikroorganizmu Streptomyces avermitilis ATCC 31267, 31271 alebo 31272, v prítomnosti vhodnej karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca

$$R^2COOH,$$

v ktorom R^2 má rovnaký význam ako bolo uvedené alebo soli odvodené od tejto zlúčeniny, esteru alebo amidu tejto zlúčeniny alebo oxidačného prekurzora tejto zlúčeniny. Uvedená kyselina sa pridáva k fermentačnému prostrediu buď v okamihu inokulácie alebo v určitých časových intervaloch počas fermentácie. Postup výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I) je možné monitorovať tak, že sa z fermentačného prostredia odoberajú vzorky, tieto vzorky sa extrahujú organickým rozpúšťadlom a potom sa analyzuje prítomnosť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) chromatografickou metódou, napríklad použitím kvapalinovej chromatografickej metódy za vysokého tlaku. Inkubácia sa uskutočňuje tak dlho, až výťažok zlúčeniny všeobecného vzorca (I) nie je maximálny, všeobecne sa táto operácia uskutočňuje počas 4 až 6 dní.

Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa hladina každého prídavku karboxylovej kyseliny alebo derivátu tejto kyseliny pohybuje v rozmedzí od 0,05 do 1,0 gramu na liter. Najlepšie výsledky sa pri uskutočňovaní postupu prípravy uvedených zlúčenín všeobecného vzorca dosiahnu v prípadoch, kedy sa kyselina pridáva k fermentačnému prostrediu postupne, napríklad vo forme denných prídavkov kyseliny alebo derivátu tejto kyseliny v priebehu intervalu niekoľko dní. Táto kyselina sa vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu pridáva vo forme soli, ako je napríklad sodná alebo amónna soľ, avšak je možné túto kyselinu rovnako pridávať vo forme esteru, ako je napríklad metylester alebo etylester alebo vo forme amidu. V alternatívnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu je možné ako substráty použité vo fermentačnom prostredí použiť deriváty, ktoré predstavujú oxidačné prekurzory karboxylových kyselín. V tomto smere je možné uviesť ako vhodné substráty napríklad aminokyseliny všeobecného vzorca

$$R^2CH(NH_2)CO_2H,$$

kde R^2 má už uvedený význam,
ďalej glyoxalové kyseliny všeobecného vzorca

$$R^2COCO_2H,$$

kde R^2 má už uvedený význam,
ďalej metylamínové deriváty všeobecného vzorca

$$R^2CH_2NH_2,,$$

v ktorom R^2 má už uvedený význam,
ďalej substituované nižšie alkánové kyseliny všeobecného vzorca

$$R^2(CH_2)_nCO_2H,$$

kde n je 2, 4 alebo 6 a R^2 má rovnaký význam ako bolo uvedené,
ďalej metanolové deriváty všeobecného vzorca

$$R^2CH_2OH,$$

v ktorom R^2 má už uvedený význam,
alebo aldehydy všeobecného vzorca

$$R^2CHO,$$

kde R^2 má už uvedený význam.

Médium použité pre fermentáciu môže byť bežne používané komplexné médium, ktoré obsahuje asimilovateľný zdroj uhlíka, dusíka a ostatné stopové prvky. Avšak podľa uvedeného vynálezu bolo zistené, že lepšie výťažky zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné dosiahnuť s použitím kmeňa mikroorganizmu odvodeného od Streptomyces avermitilis ATCC 31271, ak sa kultivácia uskutočňuje v polosyntetickom médiu, pričom toto vyhotovenie má tú výhodu, že rozpúšťadlové extrakty v surovom stave obsahujú podstatne menej nežiaduceho materiálu, čo značne zjednodušuje následne uskutočňovanú izoláciu a čistenie. Tento kmeň mikroorganizmu bol uložený v zbierke National Collection of Industrial Bacteria (NCIB) dňa 19. júla 1985 pod registračným číslom NCIB 12121. Morfologické a kultivačné charakteristiky tohto kmeňa sú inak všeobecne rovnaké ako charakteristiky uvedené v patente Veľkej Británie č. 1573955 pre kmeň ATCC 31267.

Po fermentácii, ktorá sa uskutočňuje počas niekoľkých dní pri teplote pohybujúcej sa vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu v rozmedzí od 24 do 33 °C, sa fermentačné médium odstredí alebo sfiltruje a koláč mycelia sa extrahuje acetónom alebo metanolom. Takto získaný rozpúšťadlový extrakt sa potom skoncentruje a požadovaný produkt sa potom extrahuje do organického rozpúšťadla, nemiešateľného s vodou, ako je napríklad metylénchlorid, etylester kyseliny octovej, chloroform, butanol alebo metylizobutylketón. Tento rozpúšťadlový extrakt sa potom skoncentruje a surový produkt, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I), sa ďalej podľa potreby čistí chromatografickým postupom, napríklad s použitím metódy s preparatívnou reverznou fázou, kvapalinovou chromatografickou metódou s použitím vysokého tlaku.

Takto pripravený produkt sa zvyčajne získa ako zmes

zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^4 znamená 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupinu, substituent R^1 je hydroxylová skupina OH a dvojitá väzba nie je prítomná alebo substituent R^1 je neprítomný a dvojitá väzba je prítomná a ďalej substituent R^3 je atóm vodíka alebo metylová skupina, pričom však vzájomný pomer medzi týmito zlúčeninami sa môže meniť v závislosti od konkrétnej použitej karboxylovej kyseliny a od použitých podmienok.

Podľa uvedeného vynálezu bolo zistené, že k fermentačnému prostrediu je možné pridávať ľubovoľnú kyselinu zo širokého rozmedzia možností, pričom táto kyselina má všeobecný vzorec

$$R^2CO_2H,$$

v ktorom R^2 má už uvedený význam,
pričom sa získajú týmto postupom avermektínové zlúčeniny, ktoré majú novú substitučnú skupinu na 25. polohe. Ako príklad týchto konkrétnych kyselín, ktoré je možné použiť v postupe podľa uvedeného vynálezu, je možné uviesť nasledujúcu skupinu látok:
kyselina 2-metylvalerová,
kyselina 2-metyl-4-pentánová,
kyselina 2-metyltiopropiónová,
kyselina 2-cyklopropylpropiónová,
kyselina cyklobutánkarboxylová,
kyselina cyklopentánkarboxylová,
kyselina cyklohexánkarboxylová,
kyselina cykloheptánkarboxylová,
kyselina 2-metylcyklopropánkarboxylová,
kyselina 3-cyklohexén-1-karboxylová,
a tiofén-3-karboxylová kyselina.

Vo výhodnom vyhotovení podľa uvedeného vynálezu sa fermentácia uskutočňuje v prítomnosti sodnej soli cyklopentánkarboxylovej kyseliny, pričom za týchto podmienok vznikne prevažne zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^1 je hydroxylová skupina OH, dvojitá väzba je neprítomná, substituent R^2 je cyklopentyl, substituent R^3 je metylová skupina a substituent R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl) -alfa-4-oleandrozyloxy skupina.

Podľa ďalšieho vyhotovenia postupu podľa uvedeného vynálezu, sa fermentácia uskutočňuje v prítomnosti sodnej soli tiofén-3- karboxylovej kyseliny, pričom sa týmto spôsobom pripraví hlavne zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^1 je hydroxylová skupina OH, dvojitá väzba je neprítomná, substituent R^2 predstavuje 3-tienylovú skupinu, substituent R^3 je metylová skupina a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-4- oleandrozyloxy skupina.

Podľa ďalšieho vyhotovenia postupu podľa uvedeného vynálezu, sa fermentácia uskutočňuje v prítomnosti sodnej soli 2-metyl-tiopropiónovej kyseliny, pričom za týchto podmienok vznikne prevažne zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituentom R^1 je hydroxylová skupina OH, dvojitá väzba je neprítomná, substituentom R^2 je 1-metyltioetylová skupina, substituentom R^3 je metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L--oleandrozyl)-alfa-4-oleandrozyloxy skupina.

Avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I) podľa uvedeného vynálezu, v ktorých dvojitá väzba je prítomná a substituent R^1 nie je prítomný, môžu byť podľa alternatívneho vyhotovenia pripravené zo zodpovedajúcich avermektínových derivátov všeobecného vzorca (I), v ktorých substituentom R^1 je hydroxylová skupina OH a dvojitá väzba je neprítomná, dehydratačnou reakciou. Táto reakcia sa vykoná tak, že sa najprv selektívne uskutoční chránenie hydroxylovej skupiny, resp. hydroxylových skupín na polohách 5 a 4", čo je možné uskutočniť napríklad t-butyldimetylsilyloxyacetylovým derivátom, pričom potom nasleduje reakcia so substituovaným tiokarbonylhalogenidom, ako je napríklad (4-me-tylfenoxy) tiokarbonylchlorid, potom nasleduje zahrievanie v rozpúšťadle s vysokým bodom varu ako je napríklad trichlórbenzén, a tým sa uskutoční dehydratácia. Takto získaný produkt sa v konečnej fáze zbaví chrániacej skupiny, čím sa získa nenasýtená zlúčenina. Tieto stupne spoločne s vhodnými reakčnými činidlami na uskutočnenie týchto stupňov a rovnako reakčné podmienky sú opísané v patente Spojených štátov amerických č. 4 328 335.

Avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých substituent R^3 znamená atóm vodíka, môžu byť pripravené zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých substituentom R^3 je metylová skupina CH_3, demetyláciou. Táto reakcia sa uskutoční spracovaním 5-metoxyzlúčeniny alebo vhodného chráneného derivátu odvodeného od tejto zlúčeniny, acetátom ortuti, potom nasleduje hydrolýza takto získaného výsledného 3--acetoxyenoléteru zriedeným roztokom kyseliny, čím vznikne 5-ketozlúčenina. Táto zlúčenina sa potom redukuje s použitím napríklad borohydridu sodného, pričom sa získa 5-hydroxy-derivát. Vhodné reakčné činidlá a reakčné podmienky pre vykonanie týchto stupňov možno nájsť v patente Spojených štátov amerických č. 4423209.

Avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých substituentom R^1 je atóm vodíka a dvojitá väzba nie je prítomná, je možné pripraviť zo zodpovedajúcich zlúčenín, v ktorých je dvojitá väzba prítomná a substituent R^1 nie je prítomný, selektívnou katalytickou hydrogenáciou, pričom sa použije vhodný katalyzátor. Napríklad je možné uviesť, že táto reakcia môže byť uskutočňovaná s použitím chloridu tris(trifenylfosfín)ródneho, ako je to uvedené vo zverejnenej európskej patentovej prihláške č. 0001689.

Avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorých substituentom R^4 je atóm vodíka, sa pripravia zo zodpovedajúcich zlúčenín, v ktorých substituentom R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina, pričom sa odstráni táto 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L--oleandroxyskupina miernou hydrolýzou uskutočňovnou kyselinou vo vodnom organickom rozpúšťadle, čím sa získa glykón, ktorý má hydroxyskupinu na 13. polohe, potom sa táto zlúčenina halogénuje, napríklad reakciou s benzénsulfonylhalogenidom a týmto spôsobom sa získa 13-deoxy-13-halogénový derivát, ktorý sa nakoniec selektívne redukuje, napríklad s použitím tributylcínhydridu. S tým, aby sa predišlo nežiaducim bočným reťazcom, je nutné chrániť všetky ostatné hydroxyskupiny, ktoré môžu byť prítomné, napríklad s použitím terciárnej butyldimetylsilylovej skupiny. Táto chrániaca skupina sa potom ľahko odstráni po uskutočnenej halogenácii alebo redukcii spracovaním s metanolom, ktorý obsahuje stopové množstvá kyseliny. Všetky tieto stupne súčasne s uvedením vhodných reakčných podmienok a reakčných činidiel pre toto vyhotovenie postupu, sú uvedené a podrobne opísané vo zverejnenej európskej patentovej prihláške č. 0002615.

Avermektínové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^4 predstavuje atóm vodíka, substituent R^1 je buď atóm vodíka alebo hydroxylová skupina OH a dvojitá väzba nie je prítomná, môžu byť rovnako

pripravené pridaním vhodnej karboxylovej kyseliny alebo soli, esteru alebo amidu odvodeného od tejto zlúčeniny alebo oxidačného prekurzora tejto zlúčeniny, do fermentačného média obsahujúceho mikroorganizmus produkujúci milbemycín, potom nasleduje izolovanie požadovaného milbemycínového derivátu, ktorý má na 25. polohe substitučnú skupinu v prírode sa bežne nevyskytujúcu v tejto polohe tejto zlúčenine. Ako príklad mikroorganizmov produkujúcich milbemycín je možné uviesť napríklad Streptomyces hygroscopicus NRRL 5739, ktorý je uvádzaný v patente Veľkej Británie č. 1390336, ďalej Streptomyces cyaneogriseus subsp. noncyanogenus NRRL 15773, ktorý je uvádzaný vo zverejnenej patentovej európskej prihláške č. 0170006 a Streptomyces thermoarchaenis NCIB 12015, ktorý je opisovaný v patente Veľkej Británie č. 2166436 A.

Avermektínové deriváty podľa uvedeného vynálezu sú vysoko účinné antiparazitické činidlá, ktoré majú využitie najmä ako antihelmintické činidlá, ektoparazitické činidlá, insekticídne činidlá a akaricídne činidlá.

Tieto zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu sú účinné pri liečení rôznych stavov spôsobených endoparazitmi, ktorými sú napríklad helmintiáza, ktorá je najčastejšie spôsobovaná skupinou parazitických červov opisovaných ako nematódy (hlísty), pričom tieto parazitické ochorenia spôsobujú značné ekonomické straty pri pestovaní prasiec, oviec, koní a dobytku (hovädzieho), pričom rovnako tieto parazity napádajú domáce zvieratá a hydinu. Tieto zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu sú rovnako účinné voči ďalším iným nematódam, ktoré napádajú rôzne druhy zvierat, ako je napríklad Dirofilaria u psov a ďalším rôznym parazitom, ktoré môžu infikovať ľudský organizmus vrátane gastro - intestinálnych parazitov ako sú napríklad Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Trichuris, Enterobius a parazity, ktoré sa vyskytujú v krvi alebo v iných tkanivách a orgánoch, ako sú napríklad filiariálne červy a mimointestinálne fázy Strongyloides a Trichinella.

Zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu sú rovnako vhodné na liečenie ektoparazitických infekcií, vrátane najmä artropódnych ektoparazitov vyskytujúcich sa u zvierat a vtákov, ako sú napríklad kliešte, roztoče, vši, blchy, mäsiarky, hryzavý hmyz a migrujúce larvy dvojkrídleho hmyzu, ktoré môžu napádať hovädzí dobytok a kone.

Zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu sú rovnako účinné insekticídne prostriedky, ktoré sú účinné voči domácemu hmyzu, ako sú napríklad šváby, šatové mole, kobercové chrobáky a mucha domáca a rovnako tak sú vhodne využiteľné proti škodlivému hmyzu vyskytujúcemu sa v skladovanom obilí, ako sú napríklad druhy roztočov, vošky, húsenice a ďalej sú tieto zlúčeniny účinné voči migrujúcemu rovnokrídlemu hmyzu ako sú napríklad saranče.

Zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca (I) sa aplikujú vo forme prípravkov vhodných na dané konkrétne použitie, predpokladané u daného hmyzu alebo parazitov a ďalej je možné ich aplikovať na hosťujúce zvieratá, ktoré sú určené na ošetrenie. V prípade použitia týchto zlúčenín ako antihelmintických činidiel môžu byť tieto zlúčeniny podávané orálne vo forme kapsúl, bolusov, tabletiek alebo vo výhodnom vyhotovení ako kvapalných prípravkov alebo v alternatívnom vyhotovení, je možné tieto zlúčeniny podávať vo forme injekcií alebo implantátov. Tieto prostriedky sa pripravia bežným spôsobom, pričom sa použijú štandardné metódy známe z veterinárnej praxe. Napríklad je možné uviesť, že kapsule, bolusy alebo tabletky je možné pripravovať zmiešaním účinnej látky s vhodným, jemne rozdrveným riedidlom alebo nosičovou látkou, ktoré ďalej obsahujú dezintegračné činidlo a/alebo spojivo ako sú napríklad škrob, laktóza, mastenec, stearát horečnatý atď. Kvapalné prípravky je možné pripraviť dezintegrovaním účinnej látky a ich rozpustením vo vodnom roztoku spoločne s dispergačným alebo zmáčacím činidlom atď., a prípravky vo forme injekcií je možné pripraviť vo forme sterilných roztokov, ktoré môžu obsahovať ďalšie látky, ako sú napríklad soli alebo glukóza, pričom účelom je pripraviť roztok izotonický s krvou. Tieto prostriedky môžu byť rôzne, čo sa týka hmotnosti účinnej látky obsiahnutej v týchto prostriedkoch, čo závisí od druhu hosťujúceho zvieraťa, ktoré sa má ošetrovať, od intenzity a typu infekcie a od telesnej hmotnosti hosťa. Všeobecne je možné uviesť, že orálne dávkované množstvo sa pohybuje v rozmedzí od asi 0,001 do 10 miligramov na kilogram telesnej hmotnosti zvieraťa, pričom túto dávku je možné podávať vo forme jedinej dávky alebo vo forme rozdelených dávkových foriem v intervale od 1 do 5 dní, pričom toto množstvo sa považuje za dostatočné, avšak je samozrejmé, že môžu nastať prípady, kedy je určená dávka vyššia alebo nižšia, čo rovnako patrí do rozsahu uvedeného vynálezu.

V alternatívnom vyhotovení je možné zlúčeniny podľa uvedeného vynálezu podávať spoločne s krmivom pre zvieratá, a preto sa pripraví koncentrované aditívum pre krmivo alebo predbežná zmes (premix), ktoré sa potom zmiešajú s normálnym krmivom pre zvieratá.

V prípade použitia látok podľa uvedeného vynálezu ako insekticídnych prostriedkov a na ošetrovanie pred škodlivým poľnohospodárskym hmyzom, sa zlúčeniny podľa vynálezu aplikujú vo forme postrekov (sprejov), popraškov, emulzií a v podobnej ďalšej forme, pričom sa použijú štandardné techniky používané v poľnohospodárstve.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Uvedený vynález bude v ďalšom ilustrovaný s pomocou príkladov, pričom príklady 1 až 19 predstavujú príklady prípravy zlúčenín podľa uvedeného vynálezu všeobecného vzorca I, príklad 20 je príklad kvapalného prípravku a príklady 21 a 22 ilustrujú antiparazitickú a insekticídnu účinnosť zlúčenín podľa uvedeného vynálezu. Rovnako je potrebné poznamenať, že tieto príklady neobmedzujú rozsah vynálezu a slúžia iba na ilustratívne účely.

Príklad 1

Postup prípravy 25-cyklopentyl-avermektínu A2

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu, bola suspenzia kultúry S. avermitilis NCIB 12121 zo šikmého agaru inokulovaná do 600 mililitrov média obsahujúceho laktózu (v množstve 12,0 gramov), destilačné výpalky (v množstve 8,0 gramov) a kvasinkový extrakt (v množstve 3,0 gramy), pričom toto médium bolo obsiahnuté v 3 litrovej nádobe a inkubovanie bolo uskutočňované pri teplote 28 °C počas 3 dní. Takto získané inokulum bolo potom použité na inokulovanie 16 litrov média obsahujúceho rozpustný škrob (v množstve 640 gramov), síran amónny (v množstve 32 gramov) hydrogénfosforečnan draselný (v množstve 16 gramov), chlorid sodný (v

množstve 16 gramov), heptahydrátu síranu horečnatého (v množstve 16 gramov), uhličitan vápenatý (v množstve 32 gramov), rozpustný kvasinkový extrakt (v množstve 6,4 gramov), heptahydrátu síranu železnatého (v množstve 0,016 gramov), heptahydrátu síranu zinočnatého (v množstve 0,016 gramov) a chlorid mangánu vo forme tetrahydrátu 4 H_2O (v množstve 0,016 gramov), pričom tieto látky boli obsiahnuté vo fermentore s objemom 20 litrov. Toto fermentačné prostredie bolo inkubované pri teplote 28 °C za miešania pri otáčkach 250 otáčok za minútu a pri prevzdušňovaní v rozsahu 15 litrov za minútu. Po 24 hodinách bola k tomuto prostrediu pridaná sodná soľ cyklopentánkarboxylovej kyseliny (v množstve 1,6 gramu) a potom znova po 48 hodinách a po 72 hodinách inkubovania a potom fermentácia pokračovala počas 120 hodín. Po tomto intervale bolo získané mycelium odstránené filtráciou a extrahované acetónom a 1 N kyselinou chlorovodíkovou v pomere 100 : 1, pričom boli použité tri podiely po 7 litroch. Takto získaný extrakt bol potom skoncentrovaný na objem približne 2 litre za zníženého tlaku a potom bola takto získaná látka extrahovaná metylénchloridom vo forme dvoch podielov po 5 litroch. Takto získaný metylénchloridový extrakt bol skoncentrovaný do sucha, pričom bol získaný surový produkt ako mobilný olej, ktorý bol rozpustený v dietylétere a táto látka bola vložená do kolóny naplnenej silikagélom (v množstve 1 kilogram). Kolóna bola eluovaná dietyléterom, pričom boli odoberané 100 mililitrové frakcie. Takto získané frakcie 20 - 40 boli spojené a použité rozpúšťadlo odparené, pričom bol získaný čiastočne vyčistený materiál. Takto získaný produkt bol rozpustený v zmesi metanolu a vody (v pomere 4 : 1) a potom bolo uskutočňované chromatografické spracovávanie v kolóne C 18 Micro-Bondapack (s rozmermi 50 milimetrov x 50 centimetrov), Waters Prep 500, čo je vysokotlaková kolóna, v ktorej sa uskutočňuje kvapalinová chromatografická metóda a pri tomto spracovaní bolo použité rovnaké rozpúšťadlo a prietočné množstvo zodpovedalo 100 mililitrom za minútu. Frakcie 35 až 50, obsahujúce požadovaný produkt, boli spojené a podrobené chromatografickému spracovaniu na kolóne C 18 Zorbax ODS (obchodná značka, Dupont) s rozmermi 21 milimetrov x 25 centimetrov, pričom ako eluačné činidlo bola použitá zmes metanolu a vody v pomere 4 : 1 a prietočné množstvo zodpovedalo 9 milimetrom za minútu. Požadované frakcie boli spojené a rozpúšťadlo bolo odparené, pričom bola týmto postupom získaná zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituentom R^1 je hydroxylová skupina OH, dvojitá väzba nebola prítomná, substituentom R^2 bola cyklopentylová skupina, substituentom R^3 metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 4'-(alfa- L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina a táto zlúčenina bola vo forme bieleho prášku, teplota topenia 150,5 - 151 °C. Štruktúra tohto produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou s C^{13} spektroskopickou metódou, nukleárna magnetická rezonancia, pričom boli získané nasledujúce výsledky.

Hmotová spektroskopia s rýchlymi nastreľovanými atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070E - hmotový spektrometer, pričom sa použila vzorková matrica trietylénglykol s pevným chloridom sodným: $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 939 (teoretická hodnota 939).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledovné:

335, 317, 275, 257, 251, 233, 205, 181, 179, 145, 127, 113, 111, 95 a 87.

Hodnoty ^{13}C nukleárnej magnetickej rezonancie boli zistené pomocou prístroja Brucker Model WM-250 - - spektrometer s koncentráciou vzorky 20 mg/mililiter v deuterochloroforme. Chemický posun v dieloch na milión dielov relatívne k tetrametylénsilánu bol nasledovný:

14,1,	25,9,	39,8,	57,8,	70,5,	81,8,	125,0,
15,3,	26,2,	40,5,	67,4,	76,0,	94,9,	135,8,
17,8,	29,3,	41,0,	67,6,	77,6(2C),	98,7,	136,3,
18,5,	34,4(2C),	41,3,	68,0,	78,3,	99,8,	137,8,
19,9,	34,7,	45,8,	68,3,	79,5,	117,7,	140,1, a
20,3,	36,7,	56,4,	68,7,	80,7(2C),	118,5,	173,8.
24,6,	37,8,	56,6,	69,9,	1	119,8,	

Príklad 2

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bola suspenzia kultúry S. avermitilis ATCC 31271 zo šikmého agaru inokulovaná do 50 mililitrov média obsahujúceho laktózu (v množstve 1,0 gram), destilačné výpalky (v množstve 0,75 gramu) a kvasinkový extrakt (v množstve 0,25 gramu), pričom toto médium bolo obsiahnuté v 350 mililitrovej nádobe a inokulácia bola uskutočňovaná pri teplote 28 °C počas 3 dní. Takto získané inokulum (v množstve 4 mililitre) bolo použité na inokulovanie každej z 50 nádob obsahujúcich 50 mililitrov média obsahujúceho kukuričný škrob (v množstve 2,0 gramov), ďalej sójovú múčku (v množstve 0,35 gramu) a kvasnicový extrakt (v množstve 0,25 gramu), pričom nádoby mali objem 350 mililitrov a inkubácia sa uskutočňovala pri teplote 28 °C.

Po 24 hodinách bola do každej nádoby pridaná sodná soľ cyklopentánkarboxylovej kyseliny (v množstve 5 miligramov) a inkubácia sa uskutočňovala ďalej počas 5 dní. Po tomto časovom intervale bol obsah nádoby vybraný a mycelium bolo oddelené odstreďovaním. Takto získané mycelium bolo extrahované acetónom a 1 N kyselinou chlorovodíkovou vo forme zmesi v pomere uvedených látok 100 : 1 a potom bol acetónový extrakt koncentrovaný do sucha. Takto získaný extrakt bol analyzovaný vysokotlakovou kvapalinovou chromatografickou metódou, pričom sa potvrdilo, že obsahoval produkt identický s produktom podľa príkladu 1.

Príklad 3

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bolo inokulum pripravené rovnakým spôsobom ako podľa príkladu 1, pričom toto inokulum sa použilo na inokulovanie 50 mililitrov média rovnakého ako bolo použité v príklade 1, ktoré bolo obsiahnuté v 350 mililitrových nádobách. Po inkubovaní, ktoré sa uskutočňovalo počas 24 hodín, bolo do fermentačného prostredia pridaných 5 miligramov 2-aminocyklopentyloctovej kyseliny (cyklopentylglycín) a potom bola fermentácia uskutočňovaná počas ďalších 5 dní. Takto získaný produkt bol regenerovaný extrakciou mycelia acetónom a metylénchloridom. Takto získaný extrakt bol analyzovaný vysokotlakovou kvapalinovou chromatografickou metódou, pričom sa potvrdilo, že tento produkt obsahoval identickú zlúčeninu ako zlúčenina podľa príkladu 1.

Príklad 4

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu sa použili rovnaké podmienky ako v príklade 3 s tým rozdielom, že ako substrát bol použitý cyklopentylmetanol, pričom sa dosiahli podobné výsledky.

Príklad 5

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu sa použili rovnaké podmienky ako v príklade 3 s tým rozdielom, že ako substrát bol použitý metylester kyseliny cyklopentánkarboxylovej, ktorý bol rozpustený v metanole a podľa tohto vyhotovenia sa dosiahli podobné výsledky.

Príklad 6

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu sa použili rovnaké podmienky ako v príklade 3 s tým rozdielom, že ako substrát bola použitá cyklopentánkarboxylová kyselina, ktorá bola rozpustená v metanole a pri tomto vyhotovení sa dosiahli podobné výsledky.

Príklad 7

Postup prípravy 25-(tién-3-yl)avermektínu

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bola suspenzia kultúry S. avermitilis NCIB 12121 zo šikmého agaru inokulovaná do 600 mililitrov média, ktoré obsahovalo laktózu (v množstve 12,0 gramov), destilačné výpalky (v množstve 8,0 gramov) a kvasnicový extrakt (v množstve 3,0 gramov), pričom toto médium bolo v 3 litrovej nádobe a inkubácia sa uskutočňovala pri teplote 28 °C počas 3 dní. Toto inokulum sa použilo na inokulovanie 16 litrov média, ktoré obsahovalo rozpustný škrob (v množstve 640 gramov), síran amónny (v množstve 32 gramov), hydrogénfosforečnan draselný (v množstve 16 gramov), chlorid sodný (v množstve 16 gramov), heptahydrátu síranu horečnatého (v množstve 16 gramov), uhličitan vápenatý (v množstve 32 gramov), rozpustný kvasnicový extrakt (v množstve 6,4 gramov), heptahydrátu síranu železnatého (v množstve 0,016 gramu), heptahydrátu síranu zinočnatého (v množstve 0,016 gramu) a chlorid mangánu vo forme tetrahydrátu 4 H_2O (v množstve 0,016 gramu), pričom toto médium bolo obsiahnuté v 20 litrovom fermentore. Toto fermentačné prostredie bolo inkubované pri teplote 28 °C za súčasného miešania pri 250 otáčkach za minútu a prevzdušňovanie bolo uskutočňované s množstvom 15 litrov za minútu. Po 24 hodinách bola pridaná do tohto prostredia sodná soľ tiofén-3-karboxylovej kyseliny (v množstve 1,6 gramu) a táto látka bola potom znova pridávaná po 48 hodinách a po 72 hodinách inkubovania, pričom fermentovanie bolo uskutočňované ďalej počas 120 hodín. Po tomto časovom intervale bolo mycelium odstránené odfiltrovaním a toto mycelium bolo extrahované acetónom a 1 N chlorovodíkovou kyselinou vo forme zmesi v pomere 100 : 1, pričom boli použité 3 podiely po 7 litroch. Takto získaný extrakt bol skoncentrovaný na približne 2 litre a toto skoncentrovanie bolo uskutočňované za zníženého tlaku a tento zvyšok bol extrahovaný metylénchloridom (vo forme dvoch podielov po 5 litrov). Takto získaný metylénchloridový extrakt bol skoncentrovaný do sucha, pričom sa získal surový produkt vo forme mobilného oleja, ktorý bol rozpustený v dietylétere a tento roztok bol nanesený na silikagélovú kolónu (v množstve silikagélu 1 kilogram). Táto kolóna bola potom eluovaná dietyléterom, pričom sa odoberali 200 mililitrové frakcie. Takto získané frakcie 32 až 45 boli spojené a spojený podiel bol zbavený rozpúšťadla odparovaním, čím sa získal čiastočne vyčistený materiál. Získaný produkt bol rozpustený v zmesi metanolu a vody v pomere 3 : 1 a potom bol tento produkt podrobený chromatografickému spracovávaniu v kolóne C 18 Micro-Bondapack (s rozmermi 50 milimetrov x 50 centimetrov) v prístroji Waters Prep 500, čo je chromatograf na uskutočnenie kvapalinovej chromatografie za vysokého tlaku, pričom bolo použité rovnaké rozpúšťadlo a prietokové množstvo bolo 100 milimetrov za minútu. Frakcie 27 až 36, ktoré obsahovali požadovaný produkt, boli spojené, pričom spojený podiel bol spracovávaný znova chromatografickou metódou v kolóne C 18 Zorbax ODS (obchodné označenie, Dupont) s rozmermi 21 milimetrov x 25 centimetrov, pričom ako eluačné činidlo sa použila zmes metanolu a vody v pomere 3 : 1 a prietokové množstvo bolo 9 mililitrov/minúta. Relevantné frakcie boli spojené a z tohto spojeného podielu bolo potom odstránené rozpúšťadlo odparením a týmto spôsobom sa získala požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituentom R^1 je hydroxylová skupina CH, dvojitá väzba nebola prítomná, substituentom R^2 bola 3-tienylová skupina, R^3 metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina, pričom tento produkt bol vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 167 °C.

Štruktúra produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou uskutočňovanou nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektroskopia s rýchlymi nastreľovanými atómami bola uskutočnená pomocou prístroja VG Model 7070E - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice s trietylénglykolom a pevným chloridom sodným. $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 953 (teoretická hodnota 953).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená s pomocou prístroja VG Model 7070F - hmotový spektrometer.

Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledujúce:

249, 331, 275, 265, 257, 247, 237, 219, 195, 145, 127, 113, 95 a 87.

Príklad 8

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bola suspenzia vegetatívnych buniek S. avermitilis NCIB 12121, ktorá bola udržiavaná pri teplote -60 °C v 10 % obj./obj. vodnom glycerole (o objeme 2 mililitre), inokulovaná do 50 mililitrov média, ktoré obsahovalo laktózu (v množstve 1,0 gramu), destilačné výpalky (v množstve 0,75 gramu) a kvasnicový extrakt (v množstve 0,25 gramu), pričom toto médium bolo obsiahnuté v 300 mililitrovej kónickej nádobe a inkubácia sa uskutočňovala pri teplote 28 °C počas 24 hodín za súčasného pretrepávania. Potom bolo toto inokulum pridané do 600 mililitrov uvedeného média, ktoré bolo obsiahnuté v 3 litrovej nádobe a takto získaná zmes bola inkubovaná pri teplote 28 °C počas 24 hodín za súčasného premiešavania. Takto získaný produkt bol použitý na inokulovanie 10 litrov uvedeného média, ktoré bolo obsiahnuté v 16 litrovom fermentore, a inkubovanie bolo uskutočňované pri teplote 28 ° počas 24 hodín za miešania, pričom rýchlosť premiešavania bola 350 otáčok za minútu a prevzdušňovanie sa uskutočňovalo s množstvom vzduchu 10 litrov za minútu. Toto fermentačné médium (v množstve 600 mililitrov) bolo použité na inokulovanie 16 litrov média, ktoré obsahovalo čiastočne hydrolyzovaný škrob (v množstve 640 gramov), síran amónny (v množstve 32 gramov), hydrogénfosforečnan draselný (v množstve 16 gramov), chlorid sodný (v množstve 16 gramov), síran horečnatý heptahydrát 7 H_2O (v množstve 16 gramov), uhličitan

vápenatý (v množstve 32 gramov), rozpustný kvasnicový extrakt (v množstve 6,4 gramov), heptahydrátu síranu železnatého (v množstve 0,016 gramov), heptahydrátu síranu zinočnatého (v množstve 0,016 gramu) a chlorid mangánu vo forme tetrahydrátu 4 H_2O (v množstve 0,016 gramu), pričom toto médium bolo obsiahnuté v 20 litrovom fermentore. Fermentačné médium bolo inkubované pri teplote 28 °C za súčasného premiešavania pri otáčkach 350 otáčok za minútu a prevzdušňovanie bolo uskutočňované s 15 litrami vzduchu za minútu. Potom bola po 24 hodinách pridaná sodná soľ cyklobutánkarboxylovej kyseliny (v množstve 1,6 gramu) a znova bola táto látka pridaná po 48 hodinách a po 72 hodinách inkubovania a fermentácia sa uskutočňovala ďalej počas 120 hodín. Po tomto časovom intervale bolo mycelium odstránené odfiltrovaním a potom sa extrahovalo acetónom vo forme 3 podielov po 7 litroch. Takto získaný extrakt bol skoncentrovaný na objem približne 2 litre, čo sa uskutočňovalo za zníženého tlaku a získaný objem bol extrahovaný metylénchloridom vo forme dvoch podielov po 5 litroch. Metylénchloridový podiel bol skoncentrovaný do sucha, pričom sa získal surový produkt vo forme mobilného oleja. Tento olej bol vložený do izooktánu (v množstve 150 mililitrov) a získaný roztok bol extrahovaný zmesou metanolu (v množstve 95 mililitrov) a vody (v množstve 5 mililitrov). Odparovaním metanolického extraktu sa získal čiastočne čistený materiál, ktorý bol rozdelený do dvoch jednotlivých zložiek chromatografickou kvapalinovou metódou uskutočňovanou za vysokého tlaku nasledujúcim spôsobom: zvyšok bol rozpustený v malom podiele metanolu a podrobený chromatografickému spracovaniu v kolóne C 18 Micro-Bondapack (s rozmermi 50 milimetrov x 50 centimetrov) v prístroji Waters Prep 500 - čo je chromatograf na uskutočnenie kvapalinovej chromatografickej metódy za vysokého tlaku, s použitím zmesi metanolu a vody v pomere 4 : 1, pričom prietočné množstvo bolo 100 mililitrov za minútu. Frakcie 1 až 4 boli potom spojené a spojený podiel bol použitý pre postup podľa príkladu 9, pričom frakcie 5 až 9 boli spojené a použité na postup podľa príkladu 1C, ďalej frakcie 10 až 19 boli spojené a použité pre postup podľa príkladu 11 a nakoniec frakcie 20 a 35 boli spojené a použité pre postup podľa príkladu 12.

Príklad 9

Postup prípravy 25-cyklobutyl-avermektínu B2
(R^1 = OH, R^3 = H)

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu boli spojené frakcie 1 až 4, získané postupom podľa príkladu 8, odparené do sucha a takto získaný zvyšok bol potom spracovaný chromatografickým spôsobom v kolóne C 18 Zorbax ODS (obchodné označenie Dupont) s rozmermi 21 milimetrov x 25 centimetrov), pričom ako eluačné činidlo sa použila zmes metanolu a vody v pomere 3 : 1 a prietočné množstvo bolo 9 mililitrov za minútu. Získané relevantné frakcie boli spojené a získaný spojený podiel bol zbavený rozpúšťadla odparením a vzniknutý produkt bol podrobený konečnému vyčisteniu v kolóne s náplňou Silica - pherisorb 5 mikrónov (obchodné označenie kvapalinovej chromatografickej metódy za vysokého tlaku), kolóna s rozmermi 10,5 milimetra x 25 centimetrov, pričom ako eluačné činidlo sa použila zmes metylénchloridu a metanolu v pomere 98 : 2 a prietočné množstvo bolo 4 mililitre za minútu.

Relevantné frakcie boli spojené a spojený podiel bol zbavený rozpúšťadla odparením, pričom bola pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^1 je hydroxylová skupina OH, dvojná väzba je neprítomná, substituentom R^2 je cyklobutylová skupina, substituentom R^3 je atóm vodíka a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L- oleandrozyl)-L-oleandrozyloxy skupina a táto zlúčenina bola vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 110 - 112 °C.

Štruktúra produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi nastreľovanými atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070E - hmotový spektrometer, pričom ako vzorková matrica bol použitý trietylénglykol s pevným chloridom sodným $(M + Na)^+$, pozorované pri m/e 911 (teoretická hodnota 911).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na prístroji VG Mode 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledovné:
321, 303, 261, 257, 237, 219, 209, 191,
179, 167, 145, 127, 113, 111, 95 a 87.

Príklad 10

Postup prípravy 25-cyklobutyl-avermektínu A2
(R^1 = OH, R^3 = CH_3)

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu boli spojené frakcie 5 až 9 získané postupom podľa príkladu 8 odparené do sucha a takto získaný zvyšok bol spracovaný chromatografickou metódou dvakrát na kolóne C 18 Zorbax ODS (obchodné označenie Dupont), pričom rozmery kolóny boli 21 milimetrov x 25 centimetrov a ako eluačné činidlo bola použitá zmes metanolu a vody v pomere 77 : 23 a prietočné množstvo zodpovedalo 9 mililitrom za minútu. Vhodné frakcie boli potom spojené a odparené, pričom sa získala zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituentom R^1 je skupina OH, dvojná väzba nie je prítomná, substituentom R^2 je cyklobutylová skupina, substituentom R^3 metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-L-
-oleandrozyloxy skupina a táto zlúčenina bola vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 135 - 140 °C.

Štruktúra tohto produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi nastreľovanými atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070E - hmotový spektrometer, pričom bola použitá vzorková matrica trietylénglykolu s pevným chloridom sodným $(M+Na)^+$, pozorované pri m/e 925 (teoretická hodnota 925).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na zariadení VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnota m/e pre základné fragmenty bola nasledovná:
596, 454, 321, 303, 275, 237, 219, 209,
191, 179, 167, 145, 127, 113, 111, 95,
a 87.

Príklad 11

Postup prípravy 25-cyklobutyl-avermektínu B1
(22, 23 - dvojitá väzba prítomná, R^3 = H)

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu boli spojené frakcie 10 až 19, pripravené postupom podľa

príkladu 8, zbavené rozpúšťadla odparovaním do sucha, pričom takto získaný zvyšok bol rozpustený v metanole a tento podiel bol spracovávaný chromatografickým spôsobom na kolóne C 18 Zorbax ODS (obchodné označenie, Dupont), pričom kolóna mala rozmery 21 milimetrov x 25 centimetrov a ako eluačné činidlo bola použitá zmes metanolu a vody v pomere 4 : 1 a prietočné množstvo zodpovedalo 9 mililitrom za minútu. Relevantné frakcie boli spojené a použité rozpúšťadlo bolo odparené, pričom sa získal produkt, ktorý bol potom opäť spracovávaný chromatografickým spôsobom na kolóne Silica Zorbax SIL (obchodné označenie Dupont) s rozmermi 21 milimetrov x 25 centimetrov, pričom ako eluačné činidlo sa použila zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98,5 : 1,5 a prietočné množstvo bolo 9 mililitrov za minútu. Relevantné frakcie boli potom spojené a použité rozpúšťadlo bolo odparené, pričom sa získala zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^1 je neprítomný, dvojitá väzba je prítomná, R^2 je cyklobutylová skupina, substituentom R^3 je atóm vodíka a R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-L-oleandrozyloxy skupina a táto zlúčenina bola pripravená vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 135 - 138 °C.

Štruktúra tohto produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi nastreľovanými atómami bola uskutočnená pomocou prístroja VG Model 7070E - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice trietylénglykol s pevným chloridom sodným $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 893 (teoretická hodnota 893).

Hmotová spektrometria s nárazovými elektrónmi bola uskutočnená s použitím prístroja VG Model 7070F - -hmotový spektrometer. Hodnota m/e pre základné fragmenty bola nasledujúca:
303, 261, 257, 219, 191, 167, 145, 127,
118, 111, 95 a 87.

Príklad 12

Postup prípravy 25-cyklobutyl-avermektínu A1
(22, 23 - dvojitá väzba je prítomná, $R^3 = CH_3$)

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu boli spojené frakcie 20 až 35 z príkladu 8 odparené do sucha a takto získaný zvyšok bol podrobený spracovávaniu chromatografickou metódou v kolóne C 18 Zorbax ODS (obchodné označenie Dupont) s rozmermi 21 milimetrov x 25 centimetrov, pričom prietočné množstvo zodpovedalo 9 mililitrom za minútu. Relevantné frakcie boli spojené, použité rozpúšťadlo bolo odparené a takto získaný produkt bol opätovne spracovávaný chromatografickým spôsobom na náplni Silica pherisorb 5 mikrónov (obchodné označenie pre kvapalinovú chromatografickú technológiu uskutočňovanú za vysokého tlaku) v kolóne s rozmermi 10,5 milimetra x 25 centimetrov, pričom ako eluačné činidlo sa použila zmes dichlórmetánu a metanolu v pomere 98,5 : 1,5 a prietočné množstvo bolo 4 mililitre za minútu. Relevantné frakcie boli spojené, pričom získaný spojený podiel bol odparený, čím sa získala zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituent R^1 nie je prítomný, dvojná väzba je prítomná, substituentom R^2 bola cyklobutylová skupina, substituentom R^3 bola metylová skupina CH_3 a R^4 je 4'-(alfa-L- oleandrozyl)-L--oleandrozyloxy skupina a táto zlúčenina bola získaná vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 120 - 124 °C.

Štruktúra tohto produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria uskutočňovaná s rýchlymi atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070E - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice trietylénglykol s pevným chloridom sodným $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 907 (teoretická hodnota 907).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledujúce:
578, 303, 275, 257, 219, 191, 167, 145,
127, 113, 111, 95 a 87.

Príklad 13

Postup prípravy 25-(cyklohex-3-enyl)avermektín A2

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bolo použité rovnaké médium a podmienky ako v príklade 1, pričom ako substrát boli použité na rozdiel od príkladu 1 sodné soli 3-cyklohexénovej kyseliny, pričom týmto spôsobom bola pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^1 je hydroxylová skupina OH, dvojitá väzba nie je prítomná, substituentom R^2 je cyklohex-3-enylová skupina, substituentom R^3 je metylová skupina a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L- oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxylová, pričom produkt bol získaný vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 131 - 135 °C.

Štruktúra tohto produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi atómami bola uskutočnená na prístroji Model VG 7070E - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice trietylénglykol s pevným chloridom sodným $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 951 (teoretická hodnota 951).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty zodpovedali nasledujúcemu:
624, 480, 347, 329, 275, 263, 245, 235,
217, 205, 193, 179, 145, 127, 113, 111,
95 a 87.

Príklad 14

Postup prípravy 25-cyklohexylavermektínu A2

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bolo použité rovnaké médium a podmienky ako v príklade 1 s tým rozdielom, že ako substrát bola v tomto príklade použitá sodná soľ kyseliny cyklohexánkarboxylovej, pričom podľa tohto vyhotovenia bola pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^1 je hydroxylová skupina OH, substituentom R^2 je cyklohexylová skupina, substituentom R^3 je metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 112 - 117 °C.

Štruktúra produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070E - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice trietylénglykol s pevným chloridom sodným. $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 953 (teoretická hodnota 953).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi

bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledujúce:
624, 482, 349, 331, 275, 265, 247, 237,
219, 207, 195, 179, 145, 127, 113, 111,
95 a 87.

Príklad 15

Postup prípravy 25-(1-metyltioetyl)avermektínu A2

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bolo použité rovnaké médium a rovnaké podmienky ako v príklade 1 s tým rozdielom, že ako substrát bola v tomto vyhotovení použitá sodná soľ 2-metyltiopropiónovej kyseliny, pričom bola pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituent R^1 je hydroxylová skupina OH, substituentom R^2 je 1-metyltioetylová skupina, substituentom R^3 je metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-oleandrozyloxy skupina a zlúčenina bola získaná vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 134 - 138 °C.

Štruktúra takto vyrobeného produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice trietylénglykol s pevným chloridom sodným. $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 945 (teoretická hodnota 945).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledujúce:
341, 323, 275, 263, 257, 239, 211, 187,
179, 145, 127, 113, 111, 95 a 87.

Príklad 16

Postup prípravy 25-(2-metylcyklopropyl)avermektínu A2

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bolo použité rovnaké médium a rovnaké podmienky ako v príklade 1 s tým rozdielom, že ako substrát bola v tomto vyhotovení použitá sodná soľ 2-metylcyklopropánkarboxylovej kyseliny, pričom bola pripravená zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituent R^1 predstavuje hydroxylovú skupinu OH, substituentom R^2 je 2-metylcyklopropylová skupina, substituentom R^3 je metylová skupina CH_3 a substituentom R^4 je 4'-(alfa-L--oleandrozyl)-oleandrozyloxy skupina a získaná zlúčenina bola vo forme bieleho prášku.

Teplota topenia: 147 - 150 °C.

Štruktúra takto vyrobeného produktu bola potvrdená hmotovou spektrometrickou analýzou, ktorá bola uskutočnená nasledujúcim spôsobom:

Hmotová spektrometria s rýchlymi atómami bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer s použitím vzorkovej matrice trietylénglykol s pevným chloridom sodným. $(M + Na)^+$ pozorované pri m/e 925 (teoretická hodnota 925).

Hmotová spektrometria s nastreľovanými elektrónmi bola uskutočnená na prístroji VG Model 7070F - hmotový spektrometer. Hodnoty m/e pre základné fragmenty boli nasledujúce:
596, 454, 303, 275, 237, 219, 209, 191,
179, 167, 145, 127, 113, 111, 95 a 87.

Príklad 17

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bol opakovaný postup podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že ako substrát sa použili namiesto cyklopentánkarboxylovej kyseliny nasledujúce karboxylové kyseliny, pričom sa získali zodpovedajúce 25 - substituované avermektínové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom substituent R^1 znamená hydroxylovú skupinu OH, pričom dvojitá väzba nie je prítomná alebo dvojitá väzba je prítomná a substituent R^1 je neprítomný, substituent R^3 predstavuje atóm vodíka alebo hydroxylovú skupinu OH a substituent R^4 je 4'-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina:
2-metylvalerová kyselina,
2,3-dimetylmaslová kyselina,
2-metylhexánová kyselina,
2-metyl-4-penténová kyselina,
2-metylpentánová kyselina,
2-cyklopropylpropiónová kyselina,
cykloheptánkarboxylová kyselina,
4,4-difluórcyklohexánkarboxylová kyselina,
4-metyléncyklohexánkarboxylová kyselina,
3-metylcyklohexánkarboxylová kyselina,
cyklopentén-1-karboxylová kyselina,
1-cyklohexénkarboxylová kyselina,
tetrahydropyrán-4-karboxylová kyselina,
tiofén-2-karboxylová kyselina,
3-furoová kyselina a
2-chlór-tiofén-4-karboxylová kyselina.

Príklad 18

Postup prípravy 25-cyklobutyl-22,23-dihydro-avermektínu B1

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bol produkt pripravený postupom podľa príkladu 1 v benzéne hydrogenovaný v prítomnosti chloridu tris(trifenylfosfín)-ródneho, pričom bol použitý postup podľa európskeho patentu EP-A-0001689 a postupom podľa tohto vyhotovenia sa získala zodpovedajúca zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorej substituentom R^1 je atóm vodíka a dvojitá väzba nie je prítomná.

Príklad 19

Postup prípravy A2-aglykónu 13-deoxy-25-cyklopentyl--avermektínu

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bol produkt podľa príkladu 1 spracovávaný zriedeným roztokom kyseliny sírovej pri teplote miestnosti, pričom takto získaný aglykónový produkt bol potom izolovaný a uvedený do reakcie s t-butyldimetylsilylchloridom v dimetylformamide, pričom týmto spôsobom sa získa 23-0-t--butyldimetylsilyl aglykónový derivát. Táto zlúčenina bola rozpustená v metylénchloride, ktorý obsahoval 4--dimetylaminopyridín a diizopropyletylamín, táto zmes bola chladená na ľadovom kúpeli a potom bola spracovávaná 4-nitrobenzénsulfonylchloridom, ktorý bol pridávaný po kvapkách, čím sa získal 13-chlór-13-deoxy produkt. Tento produkt bol nakoniec dehalogénovaný reakciou s tributylcínhydridom a potom bol zbavený chrániacej skupiny reakciou s metanolom, ktorý obsahoval stopové množstvo para-toluénsulfónovej kyseliny, pričom potom nasledovalo spracovávanie rovnakým spôsobom ako v európskom patente EP-A-0002615 za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty R^1 a R^4 predstavujú atóm vodíka, substituentom R^3 je hydroxylová skupina OH, dvojitá väzba nie je prítomná a substituentom R^2 je cyklopentylová skupina.

Príklad 20

Postup prípravy kvapalného prípravku

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bol produkt podľa niektorého z predchádzajúcich príkladov rozpustený v polyetylénglykole (priemerná molekulová hmotnosť 300), pričom sa získal roztok obsahujúci účinnú látku v množstve 400 mikrogramov/mililiter a tento roztok bol použitý ako kvapalný prípravok.

Príklad 21

Antihelmintická účinnosť

Antihelmintická účinnosť bola zhodnotená na Caenorhabditis elegans, pričom bol použitý in vitro test, ktorý je opísaný K. G. Simpkinom a G. L. Colesom v Parisitology, 1979, 79, 19. Produkty podľa príkladu 1, 7 a 9 - 16 zahubili 100 % červov pri koncentrácii 0,1 mikrogramov na mililiter.

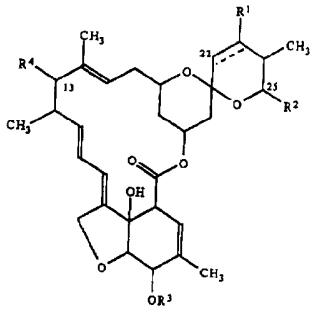
Príklad 22

Insekticídna účinnosť

Pri uskutočňovaní postupu podľa tohto príkladu bola demonštrovaná účinnosť voči vzrastlým muchám domácim Musca domestica, pričom bol použitý štandardný testovací postup, pri ktorom sa postupovalo tak, že muchy boli najprv anestetikované pod oxidom uhličitým a s použitím 0,1 mikrolitra acetónu, ktorý obsahoval testovanú zlúčeninu, pričom tento roztok bol nanesený na hrudník samičiek týchto múch. Produkt podľa príkladu 1, 7 a 9 - 16 zahubil 100 % ošetrovaných múch pri dávke 0,01 mikrogramu na jednu muchu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Avermektínový derivát všeobecného vzorca (I), :



(I)

v ktorom znamená :

prerušovaná čiara na 22-23 polohe prípadne prítomnú dvojitú väzbu, pričom

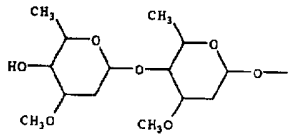
R^1 predstavuje atóm vodíka alebo hydroxylovú skupinu OH a dvojitá väzba nie je prítomná, alebo

dvojitá väzba je prítomná a substituent R^1 nie je prítomný,

R^2 predstavuje alfa rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alfa rozvetvenú alkenylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alfa-rozvetvenú alkoxyalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alebo alfa rozvetvenú alkyltioalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alfa rozvetvenú alkinylovú skupinu obsahujúcu 4 až 8 atómov uhlíka, ďalej cykloalkylalkylovú skupinu obsahujúcu v cykloalkylovej časti 5 až 8 atómov uhlíka , kde alkylová časť je alfa-rozvetvená alkylová skupina, obsahujúca 2 až 5 atómov uhlíka, ďalej cykloalkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 8 atómov uhlíka, alebo cykloalkenylovú skupinu, obsahujúcu 5 až 8 atómov uhlíka, pričom ľubovoľná z uvedených skupín môže byť prípadne substituovaná metylénovou skupinou, alebo jednou, alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alebo halogénovými atómami, alebo ďalej predstavuje 3--členný, až 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci kyslík, alebo síru, ktorý môže byť nasýtený, alebo úplne, alebo čiastočne nenasýtený a ktorý môže byť prípadne substituovaný jednou, alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alebo halogénovými atómami,

R^3 znamená atóm vodíka, alebo metylovú skupinu,

R^4 znamená atóm vodíka, alebo 4´-(alfa-L-oleandrozyl)--alfa-L-oleandrozyloxy skupinu vzorca :



s tou podmienkou, že ak R^2 znamená alkylovú skupinu, potom nepredstavuje izopropylovú skupinu, alebo sekundárnu butylovú skupinu,

a v prípade, že substituent R^4 je atóm vodíka, potom substituent R^2 nie je 2-butén-2-ylová skupina, 2-pentén--2-ylová skupina, alebo 4-metyl-2-pentén-2-ylová skupina.

2. Avermektínový derivát podľa nároku 1všeobecného vzorca (I) , v ktorom substituentom R^4 je 4´-(alfa-L-oleandrozyl)-alfa-L-oleandrozyloxy skupina.

3. Avermektínový derivát podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je cykloalkylová skupina, alebo cykloalkenylová skupina obsahujúca 5, alebo 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná , jedným alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka.

4. Avermektínový derivát podľa nároku 3 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je cyklopentylová skupina.

5. Avermektínový derivát podľa nároku 3 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je cyklohexylová skupina.

6. Avermektínový derivát podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je cyklobutylová skupina.

7. Avermektínový derivát podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je 5-členný , alebo 6-členný heterocyklický kruh obsahujúci kyslík, alebo síru, ktorá môže byť prípadne substituovaný jednou, alebo viacerými alkylovými skupinami obsahujúcimi 1 až 4 atómy uhlíka, alebo halogénovými atómami.

8. Avermektínový derivát podľa nároku 7 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je 3-tienylová skupina.

9. Avermektínový derivát podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je alkyltioalkylová skupina obsahujúca 3 až 8 atómov uhlíka.

10. Avermektínový derivát podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom substituentom R^2 je 1-metyltioetylová skupina.

11. Prostriedok na liečenie a prevenciu parazitických infekcií u ľudí a zvierat, vrátane ektoparazitického, insekticídneho, akaricídneho a antihelmintického prostriedku, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca podľa nárokov 1 až 10 spoločne s inertným riedidlom alebo nosičovou látkou.

12. Prostriedok podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že je vo forme kvapalného prípravku alebo formulácie na orálne podanie, alebo formulácie na injekcie.

13. Prostriedok podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,** že je vo forme krmiva pre zvieratá, alebo vo forme predbežne pripravenej zmesi, alebo prísady dodávanej do krmiva pre zvieratá.

14. Avermektínový derivát všeobecného vzorca (I), podľa nárokov 1 až 10 na prípravu liečiva na liečenie, alebo prevenciu parazitických infekcií u ľudí, alebo zvierat.

Koniec dokumentu