

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2564/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07D 493/22**  
A61K 31/335, A01N 43/22

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1993

(45) Ausgabetag: 25. 1.1994

(30) Priorität:

29.10.1986 GB 8625854 beansprucht.  
8. 4.1987 GB 8708423 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

AMERICAN CYANAMID COMPANY  
07470 WAYNE (US).

(56) Entgegenhaltungen:

GB-A-2187742

(54) MACROLID-VERBINDUNGEN, DIESE ENTHALTENDE MITTEL UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

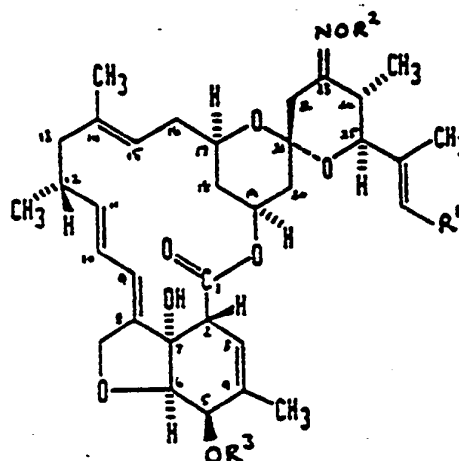
(57) Verbindungen I, worin

R<sup>1</sup> eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenylgruppe bedeutet, wobei die Gruppe =NOR<sup>2</sup> in E-Konfiguration vorliegt, und

OR<sup>3</sup> eine Hydroxygruppe oder eine substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, sowie die Salze davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Bekämpfung von Insekten, Acarina, Nematoden und anderen Schädlingen eingesetzt werden.

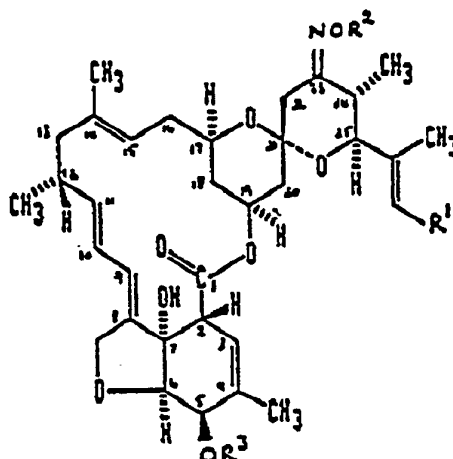


Die Erfindung betrifft neue antibiotisch wirksame Verbindungen, ein Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel.

In der GB-PS 2 166 436 ist die Herstellung der Antibiotika S541 beschrieben, die aus den Fermentationsprodukten eines neuen *Streptomyces* sp.-Stammes isoliert wurden.

In der GB-A1 2187742 ist eine ähnliche Verbindung, welche eine Ketogruppe in der 5- und eine Hydroxygruppe in der 23-Position aufweist, beschrieben. Es wird nun eine weitere Gruppe von Verbindungen mit antibiotischen Eigenschaften bereitgestellt, die durch chemische Modifikation der Antibiotika S541 hergestellt werden können.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel



**I**

worin  $R^1$  eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet,  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-8}$ -Alkylgruppe oder eine  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe bedeutet,  $OR^3$  eine Hydroxygruppe oder eine substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet und die Gruppe  $=NOR^2$  in der E-Konfiguration vorliegt, sowie die Salze davon.

Im Unterschied zur in der obgenannten GB-A1 2187742 beschriebenen Verbindung weist also die erfindungsgemäße Substanz eine gegebenenfalls substituierte Hydroxygruppe in der 5- und eine Oxim-Gruppe in der 23-Position auf.

Der Ausdruck „Alkyl“ oder „Alkenyl“, der im Zusammenhang mit einer Gruppe oder mit einem Teil einer Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I benutzt wird, bezeichnet eine gerade oder verzweigte Gruppe.

Bedeutet R<sup>2</sup> bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I eine C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe, dann kann es sich beispielsweise um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder t-Butylgruppe und vorzugsweise um eine Methylgruppe handeln.

Bedeutet  $R^2$  eine  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe, dann handelt es sich beispielsweise um eine Allylgruppe.

Bedeutet die Gruppe  $\text{OR}^3$  bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I eine substituierte Hydroxygruppe, dann kann es sich um eine Acyloxygruppe (d. h. eine Gruppe der Formeln  $-\text{OCOR}^4$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^4$  oder  $-\text{OCSOR}^4$ , worin  $\text{R}^4$  eine aliphatische, araliphatische oder aromatische Gruppe, beispielsweise eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe bedeutet), eine Formyloxygruppe, eine Gruppe  $-\text{OR}^5$ , worin  $\text{R}^5$  die oben für  $\text{R}^4$  angegebene Bedeutung besitzt, eine Gruppe  $-\text{OSO}_2\text{R}^6$ , worin  $\text{R}^6$  eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl- oder  $\text{C}_{6-10}$ -Arylgruppe bedeutet, eine cyclische oder acyclische Acetaloxygruppe, eine Gruppe  $\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^7$ , worin  $\text{R}^7$  ein Wasserstoffatom oder eine wie bei  $\text{R}^4$  definierte Gruppe bedeutet und n für 0, 1 oder 2 steht, oder eine Gruppe  $\text{CONR}^8\text{R}^9$  handeln, worin  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, beispielsweise eine Methylgruppe, bedeuten können.

Stehen  $R^4$  und  $R^5$  für Alkylgruppen, dann kann es sich beispielsweise um  $C_{1-8}$ -Alkylgruppen handeln. Dazu zählen beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl und n-Heptyl. Diese Alkylgruppen können substituiert sein. Bedeutet  $R^4$  eine substituierte Alkylgruppe, dann kann diese Gruppe beispielsweise durch ein oder mehrere, beispielsweise zwei oder drei, Halogenatome (z. B. Chlor- oder Bromatome) oder Carboxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy- (z. B. Methoxy, Ethoxy), Phenoxy- oder Silyloxygruppen substituiert sein. Bedeutet  $R^5$  eine substituierte Alkylgruppe, dann kann diese durch eine Cycloalkylgruppe, beispielsweise eine Cyclopropylgruppe, substituiert sein.

Bedeutet  $R^4$  oder  $R^5$  Alkenyl- oder Alkinylgruppen, dann kann es sich beispielsweise um  $C_{2-8}$ -Alkenylgruppen, z. B. Allyl, oder  $C_{2-8}$ -Alkinylgruppen handeln.

Stehen R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> für Cycloalkylgruppen, dann können diese beispielsweise C<sub>3-12</sub>-Cycloalkylgruppen, wie

C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen, beispielsweise Cyclopentylgruppen, sein.

Bedeutet R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> Aralkylgruppen, dann enthalten diese vorzugsweise 1 - 6 Kohlenstoffatome in den Alkyleinheiten. Die Arylgruppe (oder die Arylgruppen) kann (können) carbocyclisch oder heterocyclisch sein und enthält (enthalten) vorzugsweise 4 - 15 Kohlenstoffatome, z. B. Phenyl. Derartige Gruppen sind beispielsweise Phenyl- und Benzylgruppen.

Falls R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> für Arylgruppen stehen, dann können diese carbocyclisch oder heterocyclisch sein und enthalten vorzugsweise 4 - 15 Kohlenstoffatome. Es kann sich beispielsweise um eine Phenylgruppe handeln.

Enthält R<sup>4</sup> einen Silyloxysubstituenten, dann kann die Silylgruppe drei Gruppen tragen, die gleich oder verschieden sind und die ausgewählt sind unter Alkyl-, Alkenyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl- und Aryloxygruppen. Diese Gruppen können wie oben im Zusammenhang mit dem Rest R<sup>4</sup> definiert sein und sind insbesondere Methyl-, t-Butyl- und Phenylgruppen. Derartige Silyloxygruppen sind beispielsweise Trimethylsilyloxy- und t-Butyldimethylsilyloxygruppen.

Bedeutet -OR<sup>3</sup> eine Gruppe -OSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, dann kann es sich beispielsweise um eine Methylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe handeln.

Bedeutet -OR<sup>3</sup> eine cyclische Acetaloxygruppe, dann kann diese beispielsweise 5 - 7 Ringglieder besitzen. Es kann sich beispielsweise um eine Tetrahydropyranyloxygruppe handeln.

Steht OR<sup>3</sup> für eine Gruppe OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, dann kann es sich beispielsweise um eine Gruppe OCOCO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup> oder OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7a</sup> handeln, worin R<sup>7a</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe (z. B. Methyl oder Ethyl) bedeutet.

Zu den Salzen, die mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I gebildet werden können, welche eine saure Gruppe enthalten, zählen Salze mit Basen, z. B. Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I ist die Gruppe R<sup>1</sup> vorzugsweise eine Isopropylgruppe.

Die Gruppe OR<sup>3</sup> ist vorzugsweise eine Methoxycarbonyloxygruppe und insbesondere eine Acetoxy-, Methoxy- oder Hydroxygruppe.

Im allgemeinen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I insbesondere bevorzugt, bei denen OR<sup>3</sup> eine Hydroxygruppe bedeutet.

Wichtige erfindungsgemäße Verbindungen sind diejenigen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup> eine Isopropylgruppe, R<sup>2</sup> eine Methylgruppe und OR<sup>3</sup> eine Hydroxy-, Acetoxy- oder Methoxycarbonyloxygruppe bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, wie bereits oben ausgeführt, als Antibiotika Anwendung finden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Zwischenverbindungen für die Herstellung weiterer wirksamer Verbindungen eingesetzt werden. Werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als Zwischenverbindungen eingesetzt, dann kann die -OR<sup>3</sup>-Gruppe eine geschützte Hydroxygruppe sein. Erfindungsgemäß sind insbesondere derartige geschützte Verbindungen umfaßt. Die zusätzliche Funktionalität einer derartigen Gruppe sollte so gering wie möglich sein, so daß keine zusätzlichen Reaktionen stattfinden können. Diese Gruppe sollte zudem derart beschaffen sein, daß eine Hydroxygruppe daraus selektiv wieder erzeugt werden kann. Beispiele für derartige geschützte Hydroxygruppen sind gut bekannt und beispielsweise beschrieben in „Protective Groups in Organic Synthesis“ von Theodora W. Greene (Wiley-Interscience, New York 1981) und „Protective Groups in Organic Chemistry“ von J.F.W. McOmie (Plenum Press, London, 1973). Zu den geschützten Hydroxygruppen OR<sup>3</sup> zählen beispielsweise Phenoxyacetoxy, Silyloxyacetoxy (z. B. Trimethylsilyloxyacetoxy und t-Butyldimethylsilyloxyacetoxy) und Silyloxy, wie Trimethylsilyloxy und t-Butyldimethylsilyloxy. Erfindungsgemäße Verbindungen, die derartige Gruppen enthalten, werden vorwiegend als Zwischenverbindungen eingesetzt. Andere Gruppen, beispielsweise eine Acetoxygruppe, können als geschützte Hydroxygruppen Anwendung finden, können aber auch in den aktiven Endverbindungen vorhanden sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine antibiotische Aktivität, wie eine antihelminthische Aktivität, beispielsweise gegen Nematoden, und insbesondere eine anti-endoparasitische und anti-ectoparasitische Aktivität.

Ectoparasiten und Endoparasiten infizieren Menschen und verschiedene Tiere und sind insbesondere bei Tieren anzutreffen, die auf Farmen gehalten werden. Dazu zählen Schweine, Schafe, Rinder, Ziegen und Geflügel (z. B. Hühner und Truthühner), Pferde, Kaninchen, Jagdvögel, Käfigvögel und Haustiere, wie Hunde, Katzen, Meerschweinchen, und Hamster. Eine parasitische Infektion des Tierbestandes, die zu Anämie, Unterernährung und Gewichtsverlust führt, ist überall auf der Welt eine Hauptursache für wirtschaftliche Verluste.

Diese Tiere und/oder Menschen werden beispielsweise durch folgende Genera von Endoparasiten infiziert: Ancylostoma, Ascaridia, Ascaris, Aspicularis, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Cyathostomes, Dictyocaulus, Dirofilaria, Dracunculus, Enterobius, Gastrophilus, Haemonchus, Heterakis, Hyostomylus, Loa, Metastrongylus, Necator, Nematodirus, Nematospirides, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca,

Ostertagia, Oxyuris, Parafilaria, Parascaris, Probstmayria, Strongylus, Strongyloides, Syphacia, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichonema, Trichostrongylus, Trichinella, Trichuris, Triodontophorus, Uncinaria und Wuchereria.

Zu den Ectoparasiten, die Tiere und/oder Menschen infizieren, zählen beispielsweise arthropode Ectoparasiten, wie beißende Insekten, Schmeißfliegen, Fliegen, Läuse, Milben, saugende Insekten, Zecken und andere zweiflügelige Schädlinge.

Zu diesen Ectoparasiten, welche Tiere und/oder Menschen befallen, zählen beispielsweise diejenigen der folgenden Genera: Amblyomma, Anopheles, Boophilus, Chorioptes, Culex pipiens, Culliphore, Demodex, Damalinia, Dermatobia, Haematobia, Haematopinus, Haemophysalis, Hyalomma, Hypoderma, Ixodes, Linognathus, Lucilia, Melophagus, Oestrus, Otobius, Otodectes, Psorergates, Psoroptes, Rhipicephalus, Sarcopes, Solenopotes, Stomoxys und Tabanus.

Es hat sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl in vitro als auch in vivo gegen eine Vielzahl von Endoparasiten und Ectoparasiten wirksam sind. Die antibiotische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise anhand ihrer Aktivität gegen frei lebende Nematoden, z. B. Caenorhabditis elegans und Nematospiroides dubius, gezeigt werden.

Eine wichtige, wirksame, erfindungsgemäße Verbindung ist diejenige der Formel I, worin:  $R^1$  eine Methylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Methoxygruppe bedeuten.

Eine weitere wichtige, erfindungsgemäße Verbindung ist diejenige der Formel I, worin:  $R^1$  eine Ethylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeuten.

Eine insbesondere wichtige erfindungsgemäße Verbindung ist diejenige der Formel I, worin:  $R^1$  eine Isopropylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeuten.

Die Verbindung der Formel I, worin  $R^1$  eine Isopropylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeuten, ist gegen eine Vielzahl von Endoparasiten und Ectoparasiten wirksam. Es hat sich beispielsweise herausgestellt, daß diese Verbindung in vivo wirksam ist gegen parasitische Nematoden, wie Ascaris, Cooperia curticei, Cooperia oncophora, Cyathostomes, Dictyocaulus viviparus, Dirofilaria immitis, Gastrophilus, Haemonchus contortus, Nematodirus battus, Nematodirus helvetianus, Nematodirus spathiger, Nematospiroides dubius, Nippostrongylus braziliensis, Oesophaostrongylus, Onchocerca gutturosa, Ostertagia circumcincta, Ostertagia ostertagi, Oxyuris equi, Parascaris equorum, Probstmayria, Strongylus edentatus, Strongylus vulgaris, Toxocara canis, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus vitrinus, Triodontophorus und Uncinaria stenocephala und gegen parasitische Larven, Räude milben, Zecken und Läuse, wie Amblyomma hebraeum, Anopheles stevensi, Boophilus dicoloratus, Boophilus microplus, Chorioptes ovis, Culex pipiens molestus, Damalinia bovis, Dermatobia, Haematopinus, Hypoderma, Linognathus vituli, Lucilia sericata, Psoroptes ovis, Rhipicephalus appendiculatus und Sarcopes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Bekämpfung von Insekten-, Acarina- und Nematodenschädlingen in der Landwirtschaft, im Gartenbau und in der Forstwirtschaft, bei der Volksgesundheit und bei gelagerten Produkten Anwendung finden. Schädlinge für Grünfütter und Pflanzenfrüchte, einschließlich Getreiden (z. B. Weizen, Gerste, Mais und Reis), Baumwolle, Tabak, Gemüse (z. B. Soja), Früchten (z. B. Äpfeln, Weintrauben und Zitrusfrüchten) sowie von Wurzelgemüse (Zuckerrüben, Kartoffeln) können behandelt werden. Zu derartigen Schädlingen zählen insbesondere Frucht milben und Blattläuse, wie Aphis fabae, Aulacorthum circumflexum, Myzus persicae, Nephrotettix cincticeps, Nilparvata lugens, Panonychus ulmi, Phorodon humuli, Phyllocoptruta oleivora, Tetranychus urticae und Mitglieder der Genera Trialeurodes; Nematoden, wie Mitglieder der Genera Aphelenchoides, Globodera, Heterodera, Meloidogyne und Panagrellus; Lepidopteren, wie Heliothis, Plutella und Spodoptera; Insekten, die Kornvorräte befallen, wie Anthonomus grandis und Sitophilus granarius; Blumenkäfer, wie Tribolium castaneum; Fliegen, wie Musca domestica; Feuerameisen, Minierfliegen; Pear psylla; Thrips tabaci; Kakerlaken, wie Blattella germanica und Periplaneta americana und Moskitos, wie Aedes aegypti.

Es wurde insbesondere gefunden, daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  eine Isopropylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeuten, wirksam ist gegen Tetranychus urticae (gezogen auf franz. Bohnenblatt), Myzus persicae (gezogen auf einem Chinakohlblatt), Heliothis virescens (gezogen auf einem Baumwollblatt), Nilaparvata lugens (gezogen auf einer Reispflanze), Musca domestica (in einem Plastiktopf mit einer Baumwolle/Zuckerlösung), Blattella germanica (in einem Plastiktopf mit Nahrungspelletts), Spodoptera exiqua (gezogen auf einem Baumwollblatt) und Meloidogyne incognita.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Bekämpfung von Pilzen eingesetzt werden, beispielsweise gegen Stämme von Candida sp., wie Candida albicans und Candida glabrata, und gegen Hefen, wie Saccharomyces carlsbergensis.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den obigen Definitionen bereitgestellt, die als Antibiotika Anwendung finden können. Diese Verbindungen können insbesondere zur Behandlung von Tieren und Menschen mit endoparasitischen Infektionen, ectoparasitischen Infektionen und/oder Pilzinfektionen und in der Landwirtschaft, im Gartenbau und in der Forstwirtschaft als Pestizide zur Bekämpfung von Insekten-, Acarina- und Nematodenschädlingen eingesetzt werden. Sie können auch im allgemeinen als Pestizide zur

Bekämpfung oder zur Kontrolle von Schädlingen bei anderen Bedingungen, z. B. in Lagern, Gebäuden und an anderen öffentlichen Stellen oder Orten (außer dem Menschen), wo die Schädlinge anzutreffen sind, eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder an den Wirt (Tier oder Mensch oder Pflanze oder Vegetation) gegeben werden oder auf einen Locus davon oder auf die Schädlinge selbst aufgetragen werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Verabreichung auf jede beliebige Weise für die Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin formuliert werden. Gegenstand der Erfindung sind somit auch pharmazeutische Mittel, welche eine zur Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin geeignete Verbindung enthält. Derartige Mittel können auf übliche Weise einen oder mehrere geeignete Träger oder Excipienten enthalten. Die erfindungsgemäßen Mittel können insbesondere derart formuliert sein, daß sie parenteral (einschließlich intramammär), oral, rektal, topisch, intraruminal, als Implantat, ophthalmologisch oder nasal oder in den Genital-Urinaltrakt verabreicht werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Injektionen zur Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin formuliert sein und können in Form einer Dosisseinheit, in Ampullen oder in anderen Behältern für Dosisseinheiten oder in Mehrfachdosisbehältern vorliegen, wobei erforderlichenfalls ein Konservierungsmittel zugegeben ist. Die Mittel für Injektionszwecke können als Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen oder in nicht-wäßrigen oder wäßrigen Trägern vorliegen und können Formulierungshilfsmittel, wie Suspendiermittel, Stabilisierungsmittel, Emulgatoren, Solubilisierungsmittel und/oder Dispergiertmittel, enthalten. Der Wirkstoff kann in alternativer Weise in Form eines sterilen Pulvers vorliegen, das vor der Anwendung mit einem geeigneten Träger, beispielsweise mit sterilem, pyrogenfreiem Wasser rekonstituiert wird.

Ölige Träger sind beispielsweise Polyalkohole und deren Ester, wie Glycerinester, Fettsäuren, pflanzliche Öle, wie Erdnußöl, Baumwollsamöl oder fraktioniertes Kokosnußöl, Mineralöle, wie flüssiges Paraffin, Isopropylmyristat und Ethyloleat und andere ähnliche Verbindungen. Es können auch andere Träger zur Anwendung gebracht werden, die Materialien, wie Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Ethanol oder Glycofurol enthalten. Übliche nicht-ionische, kationische oder anionische grenzflächenaktive Mittel können allein oder in Kombination in den erfindungsgemäßen Mitteln zu Anwendung gebracht werden.

Die Mittel zur Anwendung in der Veterinärmedizin können als intramammäre Präparate formuliert sein, die entweder in langsam wirkenden oder schnell abgebenden Basen vorliegen und können sterile Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder öligen Trägern sein, die gewünschtenfalls ein Verdickungs- oder Suspendiermittel, wie weiche oder harte Paraffine, Bienenwachs, 12-Hydroxystearin, hydriertes Castoröl, Aluminiumstearate oder Glycerinmonostearat, enthalten. Übliche nicht-ionische, kationische oder anionische grenzflächenaktive Mittel können allein oder in Kombination in den Mitteln zur Anwendung gebracht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin auch in einer für eine orale Verabreichung geeigneten Form vorliegen. Dazu zählen Lösungen, Sirupe, Emulsionen oder Suspensionen oder ein Trockenpulver zur Konstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Anwendung. Gewünschtenfalls können Geschmacks- und Farbstoffe vorhanden sein. Es können auch feste Mittel, wie Tabletten, Kapseln, Pastillen, Pillen, Boluses, Pulver, Pasten, Granulate, Kügelchen oder Premix-Präparate, eingesetzt werden. Feste und flüssige Mittel zur oralen Verabreichung können nach gut bekannten Verfahren hergestellt werden. Derartige Mittel können auch einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger oder Excipienten enthalten, die fest oder flüssig sein können. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger zur Anwendung in festen Dosierungsformen sind beispielsweise Bindemittel (z. B. pregelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffe (z. B. Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumphosphat); Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talk oder Silika); disintegrierende Mittel (z. B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykolat); oder Benetzungsmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat). Die Tabletten können auf an sich bekannte Weise mit einem Überzug ausgestattet sein.

Geeignete pharmazeutisch verträgliche Additive zur Anwendung in flüssigen Dosierungsformen sind beispielsweise Suspendiermittel (z. B. Sorbitsirup, Methylcellulose oder hydrierte genießbare Fette); Emulgatoren (z. B. Lecithin oder Acacia); nicht-wäßrige Träger (z. B. Mandelöl, ölige Ester oder Ethylalkohol); und Konservierungsmittel (z. B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure). Auch Stabilisierungs- und Solubilisierungsmittel können vorhanden sein.

Pasten für eine orale Verabreichung können nach bekannten Verfahren formuliert sein. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Additive zur Anwendung in Pasten sind beispielsweise suspendierende und gelbildende Agentien (z. B. Aluminiumdistearat oder hydriertes Castoröl); Dispergiertmittel (z. B. Polysorbate); nicht-wäßrige Träger (z. B. Erdnußöl, ölige Ester, Glykole oder Macrogole); und Stabilisierungs- und Solubilisierungsmittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Veterinärmedizin auch dadurch verabreicht werden, daß sie den flüssigen oder festen täglichen Nahrungsmitteln der Tiere, beispielsweise als Teil der täglichen Tiernahrung oder des Trinkwassers, einverleibt werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel können in der Veterinärmedizin auch oral in Form eines Flüssigkeitstranks

verabreicht werden. Es handelt sich dabei beispielsweise um eine Lösung, eine Suspension oder eine Dispersion des Wirkstoffs zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger oder Excipienten.

Die erfindungsgemäßen Mittel können beispielsweise auch als Suppositorien formuliert sein und können beispielsweise übliche Suppositorienbasen zur Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin enthalten. Sie können auch als Pessare formuliert sein, die beispielsweise übliche Pessarbasen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel können für die topische Verabreichung zur Anwendung in der Veterinär- und Humanmedizin als Salben, Cremes, Lotionen, Shampoos, Pulver, Sprays, Dips, Aerosole, Tropfen (beispielsweise Augen- oder Nasentropfen) oder als „pour-ons“ formuliert sein. Salben und Cremes können beispielsweise zusammen mit einer wäßrigen oder öligen Base unter Zugabe geeigneter Verdickungs- und/oder gelbildender Mittel formuliert sein. Salben, die in die Augen verabreicht werden, werden auf sterile Weise unter Verwendung sterilisierter Bestandteile hergestellt. „Pour-ons“ für die Anwendung in der Veterinärmedizin können beispielsweise in organischen Lösungsmitteln oder als wäßrige Suspension formuliert sein und können Wirkstoffe, welche die perkutane Adsorption fördern und Formulierungsagentien enthalten, welche solubilisieren, stabilisieren, konservieren oder auf andere Weise die Lagereigenschaften und/oder die „Leichtigkeit“ der Anwendung fördern.

Lotionen können mit einer wäßrigen oder öligen Base formuliert sein und enthalten im allgemeinen auch ein oder mehrere Emulgiermittel, Stabilisierungsmittel, Dispergierrmittel, Suspendiermittel, Verdickungsmittel oder färbende Mittel.

Pulver können mit Hilfe jeder geeigneten Pulverbasis formuliert sein. Tropfen können mit einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Base formuliert sein, die auch ein oder mehrere Dispergierrmittel, Stabilisierungsmittel, Solubilisierungsmittel oder Suspendiermittel enthalten. Sie können auch ein Konservierungsmittel enthalten.

Zur Verabreichung per Inhalation können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Anwendung in der Veterinär- oder Humanmedizin in Form eines Aerosols, Sprays oder mit Hilfe eines Insufflators abgegeben werden.

Die tägliche Gesamtdosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin liegt zweckmäßigerweise im Bereich von 1 - 2000 µg/kg Körpergewicht, vorzugsweise im Bereich von 5 - 800 µg/kg. Diese Dosierungen können in aufgeteilten Dosen, z. B. ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Natürlich hängt die Dosierung von dem Alter und dem Zustand des Patienten, dem behandelten Organ, der Art der Verabreichung und der bestimmten Mittelformulierung ab. Die Dosierungen für einen gegebenen Wirt kann man auf übliche Weise festlegen, beispielsweise durch Vergleich der Aktivitäten der eingesetzten Verbindung und eines bekannten antibiotischen Agens.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf jede beliebige Weise für die Verwendung im Gartenbau und in der Landwirtschaft formuliert werden. Erfindungsgemäß sind daher auch Mittel umfaßt, die eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, die für die Anwendung im Gartenbau und in der Landwirtschaft geeignet ist. Es kann sich dabei um trockene oder flüssige Formulierungen handeln, beispielsweise Stäube, einschließlich Staubbasen oder Konzentrate, Pulver, einschließlich lösliche oder benetzbare Pulver, Granulate, einschließlich Mikrogranulate und dispergierbare Granulate, Pellets, fließfähige Präparate, Emulsionen, wie verdünnte Emulsionen oder emulgierbare Konzentrate, Dips, wie Wurzeldips und Samendips, Samendressings, Samenpellets, Ölkonzentrate, Öllösungen, Injektionen, z. B. Dampfinjektionen, Sprays, Rauch und Nebel.

Derartige Formulierungen enthalten im allgemeinen die Verbindung zusammen mit einem geeigneten Träger oder Verdünnungsmittel. Derartige Träger können flüssig oder fest sein und dienen dazu, die Anwendung der Verbindung zu unterstützen, indem sie diese entweder dispergieren, wo sie aufgetragen werden, oder indem sie eine Formulierung bereitstellen, die vom Anwender in ein dispergierbares Präparat überführt werden können. Derartige Formulierungen sind im Stand der Technik gut bekannt und können nach üblichen Verfahren hergestellt werden. Dazu zählen beispielsweise das Vermischen und/oder das Mahlen des Wirkstoffs (oder der Wirkstoffe) zusammen mit dem Träger oder dem Verdünnungsmittel, beispielsweise einem festen Träger, mit einem Lösungsmittel oder einem grenzflächenaktiven Agens.

Geeignete feste Träger zur Anwendung in den Formulierungen, wie Stäuben, Granulaten und Pulvern, können beispielsweise ausgewählt sein unter natürlichen Mineralfüllstoffen, wie Diatomit, Talk, Kaolinit, Montmorillonit, Prophyllit oder Attapulgit. Hochdispergierte Kieselsäure und hochdispergierte absorbierende Polymere können gewünschtenfalls dem Mittel einverleibt sein. Granulierte adsorptive Träger, die man einsetzen kann, können porös (Bimstein, gemahlener Ziegelstein, Sepiolit oder Bentonit) oder nicht-porös (beispielsweise Calcit oder Sand) sein. Geeignete prägranulierte Materialien, die Anwendung finden können und die organisch oder anorganisch sein können, sind Dolomit und gemahlene Pflanzenreste.

Geeignete Lösungsmittel für Träger oder Verdünnungsmittel sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Glykole oder Ether davon, Ester, Ketone, Säureamide, stark polare Lösungsmittel, gewünschtenfalls epoxidierte pflanzliche Öle und Wasser.

Übliche, nicht-ionische, kationische oder anionische grenzflächenaktive Mittel, beispielsweise ethoxylierte Alkylphenole und Alkohole, Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze von Alkylbenzolsulfonsäuren, Lignosulfonsäuren

oder Sulfobernsteinsäuren oder Sulfonate von polymeren Phenolen, die gute emulgierende, dispergierende und/oder benetzende Eigenschaften besitzen, können allein oder in Kombination in den Mitteln eingesetzt werden. Stabilisierungsmittel, ein Zusammenbacken verhindernde Mittel, Antischaummittel, Viskositätsregulatoren, Bindemittel und Adhäsivmittel, Photostabilisatoren sowie Düngemittel, Mittel, welche die Nahrungsaufnahme stimulieren und andere wirksame Substanzen können gewünschtenfalls den Mitteln einverleibt sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zusammen mit anderen Insektiziden, Milbenbekämpfungsmitteln und Würmerbekämpfungsmitteln formuliert sein.

Die Konzentration des aktiven Materials in den Formulierungen beträgt im allgemeinen 0,01 - 99 % und vorzugsweise 0,01 % bis 40 Gew.-%.

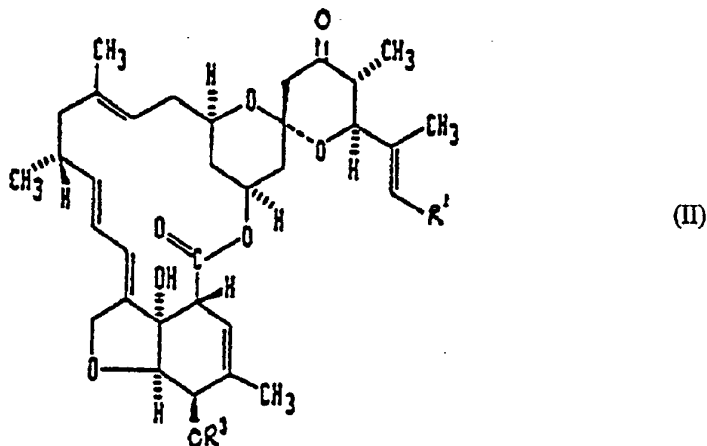
Handelsprodukte werden im allgemeinen als konzentrierte Mittel bereitgestellt, die für die Anwendung auf eine geeignete Konzentration verdünnt werden, beispielsweise von 0,001 bis 0,0001 Gew.-%.

Die Menge, in der eine Verbindung zur Anwendung gebracht sind, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Dazu zählen die Art des zu bekämpfenden Schädlings und das Ausmaß des Befalls. Im allgemeinen werden jedoch 10 g/ha bis 10 kg/ha zur Anwendung gebracht, vorzugsweise 10 g/ha bis 1 kg/ha für die Kontrolle von Milben und Insekten und 50 g/ha bis 10 kg/ha für die Kontrolle von Nematoden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Kombination mit anderen Wirkstoffen verabreicht oder eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können insbesondere in Kombination mit anderen bekannten antihelminthischen Wirkstoffen verabreicht oder eingesetzt werden (wurmtötende Mittel). Durch Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung mit anderen wurmtötenden Mitteln wird das Spektrum der Parasiteninfektion erweitert, die wirksam bekämpft werden können. Es können daher Parasiteninfektionen bekämpft bzw. beseitigt werden, gegen welche die einzelnen Komponenten unwirksam oder nur gering wirksam sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen kann man mit Hilfe der nachstehend beschriebenen Verfahren herstellen. Bei einigen dieser Verfahren kann es erforderlich sein, eine Hydroxylgruppe in der 5-Stellung der Ausgangsverbindung vor der Durchführung der dort beschriebenen Umsetzung zu schützen. In diesen Fällen kann es dann erforderlich sein, dieselbe Hydroxygruppe nach der Reaktion zu entschützen bzw. von der Schutzgruppe zu befreien, um die gewünschte erfindungsgemäße Verbindung zu erhalten. Zur Einführung und zur Abspaltung der Schutzgruppen können übliche Verfahren eingesetzt werden, wie sie beispielsweise in den zuvor erwähnten Büchern von Greene und McOmie beschrieben sind.

Was die Herstellung der neuen Verbindungen betrifft, ist beispielsweise ein Verfahren (A) vorgesehen, gemäß welchem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^1$  und  $OR^3$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Reagens  $H_2NOR^2$  oder einem Salz davon, worin  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umgesetzt und gewünschtenfalls aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine geschützte Hydroxygruppe bedeutet, die Schutzgruppe entfernt und gewünschtenfalls in ein Salz überführt.

Die Umsetzung zur Bildung des Oxims kann man in einem wäßrigen oder nicht-wäßrigen Reaktionsmedium durchführen. Man arbeitet zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von  $-20^\circ C$  bis  $+100^\circ C$ , beispielsweise bei  $-10^\circ C$  bis  $+50^\circ C$ . Es ist zweckmäßig, das Reagens  $H_2NOR^2$  in Form eines Salzes, beispielsweise eines Säureadditionssalzes, wie des Hydrochlorids, einzusetzen. Verwendet man ein derartiges Salz, dann kann man die Umsetzung in Anwesenheit eines säurebindenden Agens durchführen.

Als Lösungsmittel können Wasser und mit Wasser mischbare Lösungsmittel, wie Alkohole (z. B. Methanol oder Ethanol), Amide (z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid), Ether

(z. B. cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, und acyclische Ether, wie Dimethoxyethan oder Diethylether), Nitrile (z. B. Acetonitril), Sulfone (z. B. Sulfolan), Kohlenwasserstoffe, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Methylenchlorid) und Ester, wie Ethylacetat, sowie Mischungen zweier oder mehrerer dieser Lösungsmittel zur Anwendung kommen.

Arbeitet man unter wäßrigen Bedingungen, dann kann man die Umsetzung zweckmäßigerweise unter Puffern mit einer geeigneten Säure, Base oder einem Puffer bei einem gepufferten pH-Wert von 2-9 durchführen. Geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salz- oder Schwefelsäure, und Carbonsäuren, wie Essigsäure. Geeignete Basen sind beispielsweise Alkalimetallcarbonate und -bicarbonate, wie Natriumbicarbonat, Hydroxide, wie Natriumhydroxid und Alkalimetallcarboxylate, wie Natriumacetat. Ein geeigneter Puffer ist Natriumacetat/Essigsäure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind entweder bekannte, in der GB-PS 2 176 182 beschriebene Verbindungen oder können aus bekannten, dort beschriebenen Verbindungen nach üblichen Verfahren hergestellt werden.

Ein weiteres Verfahren (B) bzw. eine Weiterreaktion zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^2$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl- oder  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe bedeutet und  $OR^3$  eine substituierte Hydroxygruppe ist, sieht vor, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeutet, mit einem Reagens zur Umwandlung einer Hydroxygruppe in eine substituierte Hydroxygruppe umsetzt, wobei man gewünschtenfalls anschließend in ein Salz überführt.

Die Acylierungs-, Formylierungs-, Sulfonylierungs-, Veresterungs- und Silylierungsumsetzungen und die Umsetzungen zur Bildung eines Acetals kann man nach den unten beschriebenen üblichen Verfahren durchführen.

So kann man beispielsweise die Acylierung mit Hilfe eines Acylierungsmittels, wie einer Säure der Formel  $R^4COOH$  oder eines reaktiven Derivats davon, wie eines Säurehalogenids (beispielsweise Säurechlorids), Säureanhydrids oder eines aktivierten Esters oder eines reaktiven Derivats einer Carbonsäure  $R^4COOH$  oder einer Thiocarbonsäure  $R^4C(=S)OH$  durchführen.

Acylierungen, bei denen Säurehalogenide und Säureanhydride zur Anwendung kommen, kann man gewünschtenfalls in Anwesenheit eines säurebindenden Agens, wie eines tertiären Amins (beispielsweise Triethylamin, Dimethylanilin oder Pyridin), anorganischer Basen (z. B. Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat) und von Oxiranen, wie niedrigen 1,2-Alkylenoxiden (z. B. Ethylenoxid oder Propylenoxid), welche das bei der Acylierungsreaktion freigesetzte Wasserstoffhalogenid binden, durchführen.

Acylierungen unter Einsatz von Säuren führt man zweckmäßigerweise in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, beispielsweise eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Ethyl-N'-dimethylaminopropylcarbodiimid; einer Carbonylverbindung, wie Carbonyldiimidazol oder eines Isoxazoliumsalzes, wie N-Ethyl-5-phenylisoxazoliumperchlorat, durch.

Einen aktivierten Ester kann man zweckmäßigerweise in situ unter Verwendung beispielsweise von 1-Hydroxybenzotriazol in Anwesenheit eines Kondensationsmittels der oben beschriebenen Art bilden. In alternativer Weise kann man den aktivierten Ester vorher herstellen.

Die Acylierungsreaktion kann man in einem wäßrigen oder nicht-wäßrigen Reaktionsmedium zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+100^\circ\text{C}$ , beispielsweise von  $-10^\circ\text{C}$  bis  $+50^\circ\text{C}$  durchführen.

Eine Formylierung kann man unter Einsatz eines aktivierten Derivats von Ameisensäure, z. B. N-Formylimidazol, oder eines Ameisensäure-Essigsäureanhydrids unter üblichen Reaktionsbedingungen durchführen.

Eine Sulfonylierung kann man mit einem reaktiven Derivat einer Sulfonsäure  $R^6SO_3H$ , wie einem Sulfonylhalogenid, beispielsweise einem Chlorid  $R^6SO_2Cl$ , oder einem Sulfonsäureanhydrid, durchführen. Die Sulfonylierung führt man vorzugsweise in Anwesenheit eines wie oben beschriebenen geeigneten säurebindenden Mittels durch.

Eine Veretherung kann man mit Hilfe eines Reagens der Formel  $R^5Y$  durchführen, worin  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und Y eine austretende Gruppe, beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Hydrocarbylsulfonyloxygruppe, wie eine Metyloxy- oder Tosyloxygruppe, oder eine Haloalkanoyloxygruppe, wie eine Dichloracetoxgruppe, bedeutet. Die Umsetzung kann man unter Bildung eines Magnesiumalkoxids unter Verwendung eines Grignard-Reagens, wie Methylmagnesiumhalogenid, beispielsweise Methylmagnesiumjodid, oder unter Einsatz eines Trialkylsilylmethylmagnesiumhalogenids, beispielsweise Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorids, durchführen. Es schließt sich eine Behandlung mit dem Reagens  $R^5Y$  an.

In alternativer Weise kann man die Umsetzung in Anwesenheit eines Silbersalzes, beispielsweise Silberoxid, Silberperchlorat, Silbercarbonat oder Silberalicylat oder von Mischungen davon, durchführen. Dieses System ist insbesondere dann zweckmäßig, wenn man die Veretherung unter Einsatz eines Alkylhalogenids (z. B. Methyljodid) durchführt.

Die Veretherung kann man zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether, wie Diethylether, durchführen.



Ein Acetal stellt man z. B. her, indem man mit einem cyclischen oder acyclischen Vinylether umsetzt. Dieses Verfahren ist insbesondere für die Herstellung von Tetrahydropyranylethern unter Verwendung von Dihydropyran als Reagens, oder von 1-Alkoxyalkylethern, wie 1-Ethoxyalkylether, unter Verwendung eines Alkylvinylethers als Reagens nützlich. Die Umsetzung führt man zweckmäßigerweise in Anwesenheit einer starken Säure als Katalysator, beispielsweise einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure, oder einer organischen Sulfonsäure, wie p-Toluolsulfonsäure, in einem im wesentlichen wasserfreien Lösungsmittel, das keine Hydroxygruppen aufweist, durch.

Zu den Lösungsmitteln, die bei den obigen Umsetzungen eingesetzt werden können, zählen Ketone (z. B. Aceton), Amide (z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid), Ether (z. B. cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, und acyclische Ether, wie Dimethoxyethan und Diethylether), Nitrile (z. B. Acetonitril), Kohlenwasserstoffe, wie halogenierte Kohlenwasserstoffe (z. B. Methylenchlorid) und Ester, wie Ethylacetat, sowie die Mischungen zweier dieser Lösungsmittel oder mehrerer dieser Lösungsmittel.

Eine Silylierung kann man durch Umsetzen mit einem Silylhalogenid (z. B. Chlorid), vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Base, wie Imidazoltriethylamin oder Pyridin, unter Einsatz eines Lösungsmittels, beispielsweise Dimethylformamid, durchführen.

Eine Carbamoylierung zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine Gruppe  $OC(=O)NR^8R^9$  bedeutet, kann man durchführen, indem man mit einem geeigneten Acylierungsmittel (d. h. einem Carbamoylierungsmittel) umsetzt. Geeignete Carbamoylierungsmittel, die man zur Herstellung von Verbindungen einsetzen kann, bei denen einer der Reste  $R^8$  und  $R^9$  ein Wasserstoffatom und der andere eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeuten, sind Isocyanate der Formel  $R^{10}NCO$ , worin  $R^{10}$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeutet. Die Carbamoylierungsumsetzung kann man in Anwesenheit eines Lösungsmittels oder einer Lösungsmittelmischung durchführen. Diese Lösungsmittel sind ausgewählt unter Kohlenwasserstoffen (beispielsweise aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol und Toluol), halogenierten Kohlenwasserstoffen (z. B. Dichlormethan), Amiden (z. B. Formamid und Dimethylformamid), Estern (z. B. Ethylacetat), Ethern (z. B. cyclischen Ethern, wie Tetrahydrofuran und Dioxan), Ketonen (z. B. Aceton), Sulfoxiden (z. B. Dimethylsulfoxid) und Mischungen dieser Lösungsmittel. Die Umsetzung führt man zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von  $-80^\circ C$  bis zur Siedetemperatur der Reaktionsmischung, beispielsweise bei  $100^\circ C$ , vorzugsweise zwischen  $-20^\circ C$  und  $+30^\circ C$ , durch.

Die Carbamoylierung kann man dadurch unterstützen, daß man eine Base zugibt, beispielsweise eine tertiäre organische Base, wie Tri-(niedrigalkyl)-amin (z. B. Triethylamin).

Ein weiteres nützliches Carbamoylierungsmittel ist Cyansäure, die man zweckmäßigerweise in situ erzeugt, beispielsweise aus einem Alkalimetallcyanat, wie Natriumcyanat. Die Reaktion wird durch Anwesenheit einer Säure, beispielsweise einer starken organischen Säure, wie Trifluoressigsäure, begünstigt. Der Einsatz von Cyansäure führt zu den gleichen Verbindungen wie die Umsetzung mit den oben erwähnten Isocyanatverbindungen, worin  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom bedeutet. Diese Reagentien überführen Verbindungen der allgemeinen Formel II direkt in ihre Carbamoyloxy-Analoga (d. h. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine  $OC(=O)NH_2$ -Gruppe bedeutet).

In alternativer Weise kann man die Carbamoylierung durch Umsetzen mit Phosgen oder Carbonyldiimidazol und durch anschließende Umsetzung mit Ammoniak oder dem in geeigneter Weise substituierten Amin gewünschtenfalls in einem wäßrigen oder nicht-wäßrigen Reaktionsmedium durchführen.

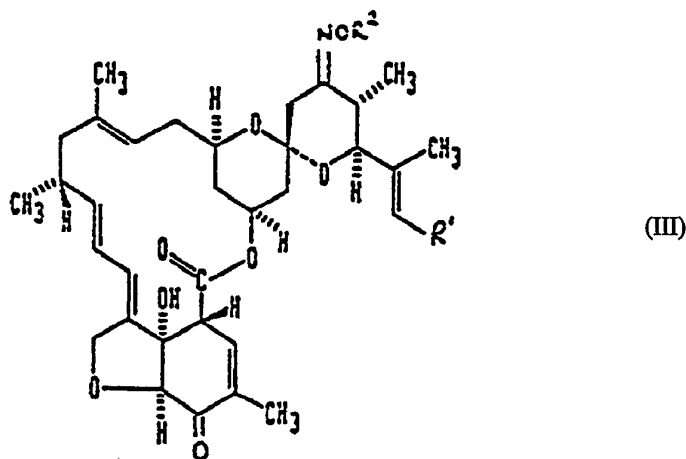
Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine Gruppe  $OCO(CH_2)_nCO_2R^7$  bedeutet, kann man durch Acylieren der entsprechenden 5-Hydroxyverbindung mit einer Säure  $HO_2C(CH_2)_nCO_2R^7$  oder einem reaktiven Derivat davon herstellen. Man bringt dabei das oben beschriebene Acylierungsverfahren zur Anwendung.

Weiters bietet sich ein Weiterreaktions-Verfahren (C) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^2$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl- oder  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe bedeutet an, das darin besteht, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $R^2$  ein Wasserstoffatom bedeutet und  $OR^3$  für eine substituierte Hydroxygruppe steht, mit einem Veretherungsmittel  $R^2Y$ , worin  $R^2$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl- oder  $C_{3-8}$ -Alkenylgruppe bedeutet und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt und gewünschtenfalls, falls der Rest  $OR^3$  eine geschützte Hydroxygruppe ist, die Schutzgruppe von der Verbindung der allgemeinen Formel I absplittet und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz überführt.

Die Veretherung kann man beispielsweise durchführen, indem man ein Magnesiumalkoxid unter Verwendung eines Grignard-Reagens, beispielsweise eines Methylmagnesiumhalogenids, wie Methylmagnesiumjodid, herstellt. Anschließend behandelt man mit dem Reagens  $R^2Y$ . In alternativer Weise kann man die Umsetzung in Anwesenheit eines Silbersalzes, beispielsweise Silberoxid, Silberperchlorat, Silbercarbonat und Silberacylat oder Mischungen davon, oder in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid, durchführen. Die Veretherung führt man zweckmäßigerweise in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, oder in einem Amid, wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder einer Mischung dieser Lösungsmittel bei Raumtemperatur durch. Bei diesen

Bedingungen bleibt die Konfiguration der Oximinogruppe bei der Veretherung im wesentlichen unverändert.

Gemäß einem, einen weiteren Erfindungsgegenstand darstellenden Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I worin  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeutet, wird so vorgegangen, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

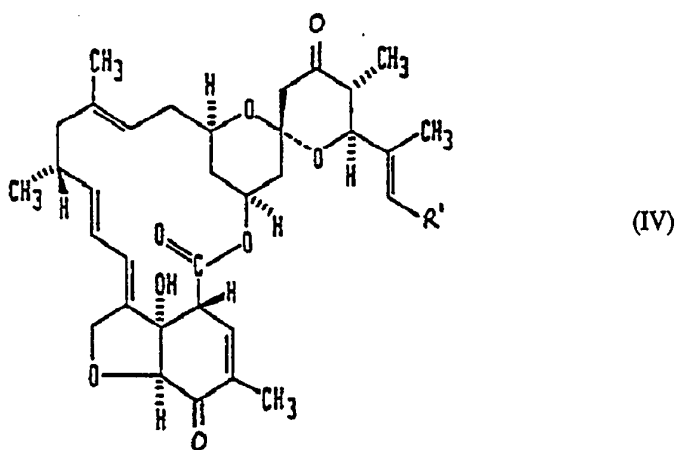


reduziert und gewünschtenfalls anschließend in ein Salz überführt.

Die Reduktion kann man mit einem Reduktionsmittel durchführen, das in der Lage ist, die 5-Ketogruppe stereoselektiv zu reduzieren. Geeignete Reduktionsmittel sind Borhydride, beispielsweise Alkalimetallborhydride, wie Natriumborhydrid, und Lithiumalkoxyaluminiumhydrid, beispielsweise Lithiumtributoxyaluminiumhydrid.

Die Umsetzung unter Einsatz eines Borhydrid-Reduktionsmittels führt man in Anwesenheit eines Lösungsmittels, beispielsweise eines Alkanols, wie Isopropylalkohol oder Isobutylalkohol, zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , beispielsweise bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durch. Die Umsetzung unter Einsatz eines Lithiumalkoxyaluminiumhydrids führt man in Anwesenheit eines Lösungsmittels, beispielsweise eines Ethers, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, zweckmäßigerweise bei einer Temperatur von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durch.

Die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel III kann man aus einem 5,23-Diketon der allgemeinen Formel IV



herstellen, indem man mit einem Äquivalenz eines Reagens  $H_2NOR^2$  behandelt, worin  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt. Man arbeitet dabei unter den oben beschriebenen Bedingungen, die zur Herstellung der Oxime der Verbindungen der allgemeinen Formel I angewandt wurden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV kann man durch Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel V



15

25

30

35

40

45

50

55

- 11 -

Hilfe üblicher Isolations- und Abtrenntechniken abtrennen. Man kann eine Vielzahl von Fraktionierungstechniken zur Anwendung bringen; beispielsweise Adsorption-Elution, Präzipitation, fraktionierte Kristallisation und Lösungsmittelextraktion. Auch beliebige Kombinationen sind möglich. Für die Isolierung und Abtrennung der Verbindung hat sich die Lösungsmittelextraktion und die Chromatographie als am geeignetsten erwiesen. Ein geeignetes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V unter Anwendung dieser Verfahren ist in dem nachstehend beschriebenen Präparatbeispiel 1 näher erläutert.

Zur variablen Produktion von Endverbindungen (I) kann ein Nach-Reaktions-Verfahren (D) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeutet dienlich sein, gemäß welchem man von einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine wie oben beschriebene geschützte Hydroxygruppe bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet.

So kann man beispielsweise eine Acylgruppe, wie eine Acetylgruppe, durch basische Hydrolyse entfernen, wobei man Natrium- oder Kaliumhydroxid in wässrigem Alkohol zur Anwendung bringt. Man kann auch eine saure Hydrolyse einsetzen, wobei man konzentrierte Schwefelsäure in Methanol verwendet. Acetalgruppen, wie Tetrahydropyran, kann man beispielsweise mit Hilfe einer sauren Hydrolyse entfernen, wobei man eine Säure, wie Essig- oder Trifluoressigsäure oder eine verdünnte Mineralsäure, einsetzt. Silylgruppen kann man entfernen, indem man Fluoridionen (z. B. aus einem Tetralkylammoniumfluorid, wie Tetra-n-butylammoniumfluorid), Fluorwasserstoff in wässrigem Acetonitril oder eine Säure, wie p-Toluolsulfonsäure (z. B. in Methanol) einsetzt. Arylmethylgruppen kann man mit Hilfe einer Lewis-Säure (z. B. Bortrifluoretherat) in Anwesenheit eines Thiols (z. B. Ethanthiol) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei beispielsweise Raumtemperatur, entfernen.

Salze der Säuren der allgemeinen Formel I kann man auf übliche Weise herstellen, beispielsweise indem man die Säure mit einer Base behandelt oder indem man ein Salz durch Ionenaustausch in ein anderes überführt.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Präparatbeispiele und der Beispiele näher erläutert, welche die Erfindung nicht begrenzen sollen. Die Temperaturen sind dabei in °C angegeben. "l" steht für Liter. "EtOH" bedeutet Ethanol.

In den nachstehenden Beispielen und Herstellungsvorschriften sind die Verbindungen nach den bekannten "Faktoren", Faktoren A, B, C und D, bezeichnet. Faktor A ist eine Verbindung der Formel VI, worin  $R^1$  für Isopropyl und  $R^3$  für Wasserstoff stehen; Faktor B ist eine Verbindung der Formel VI, worin  $R^1$  für Methyl und  $R^3$  für Methyl stehen; Faktor C ist eine Verbindung der Formel VI, worin  $R^1$  für Methyl und  $R^3$  für Wasserstoff stehen; Faktor D ist eine Verbindung der Formel VI, worin  $R^1$  für Ethyl und  $R^3$  für Wasserstoff stehen.

Nachstehend sind Formulierungsbeispiele aufgeführt. Der darin benutzte Ausdruck „Wirkstoff“ bezeichnet eine erfindungsgemäße Verbindung. Es kann sich dabei beispielsweise um eine gemäß Vorschrift 3 zur Herstellung der Wirkstoffe erhältliche Verbindung handeln.

#### Beispiele:

##### Parenterale Mehrfachdosis-Injektion

##### Beispiel 1:

	<u>% G/V</u>	<u>Bereich</u>
Wirkstoff	2,0	0,1 - 6,0 % G/V
Benzylalkohol	1,0	
Polysorbat 80	10,0	
Glycerin (glycerol formal)	50,0	
Wasser für Injektionszwecke bis	100,0	

Man löst den Wirkstoff in Polysorbat 80 und Glycerin. Man gibt den Benzylalkohol zu und füllt mit Wasser für Injektionszwecke bis zum Endvolumen auf. Man sterilisiert das Produkt nach üblichem Verfahren, beispielsweise durch sterile Filtration oder durch Erhitzen in einem Autoklaven und aseptisches Verpacken.

##### Beispiel 2:

	<u>% G/V</u>	<u>Bereich</u>
Wirkstoff	4,0	0,1 - 7,5 % G/V
Benzylalkohol	2,0	
Glyceryltriacetat	30,0	

Propylenglykol bis

100,0

Man löst den Wirkstoff in Benzylalkohol und Glyceryltriacetat. Man gibt Propylenglykol zu und füllt bis zum Endvolumen auf. Man sterilisiert das Produkt nach üblichen pharmazeutischen Verfahren, beispielsweise durch sterile Filtration, und verpackt dann aseptisch.

Beispiel 3:

	<u>%</u>	<u>Bereich</u>
Wirkstoff	2,0 G/V	0,1 - 7,5 % G/V
Ethanol	36,0 V/V	
nicht ionisches grenzflächenaktives Mittel (z. B. Synperonic PE L44*)	10,0 G/V	
Propylenglykol bis	100,0	

\* Warenzeichen der ICI

Man löst den Wirkstoff in Ethanol und dem grenzflächenaktiven Mittel und füllt bis zum Endvolumen auf. Man sterilisiert das Produkt nach üblichen pharmazeutischen Verfahren, beispielsweise durch sterile Filtration, und verpackt aseptisch.

Beispiel 4:

	<u>%</u>	<u>Bereich</u>
Wirkstoff	2,0 G/V	0,1 - 3,0 % G/V
nicht-ionisches grenflächen- aktives Mittel (z. B. Synperonic PE F68*)	2,0 G/V	
Benzylalkohol	1,0 G/V	
Miglyol 840**	16,0 V/V	
Wasser für Injektionszwecke bis	100,0	

\* Warenzeichen der ICI

\*\* Warenzeichen der Dynamit Nobel

Man löst den Wirkstoff in Miglyol 840. Man löst das nichtionische grenzflächenaktive Mittel und den Benzylalkohol im Hauptteil des Wassers. Man stellt die Emulsion her, indem man die ölige Lösung zu der wäßrigen Lösung gibt, wobei man auf übliche Weise homogenisiert. Man füllt bis zum Endvolumen auf. Man arbeitet aseptisch und verpackt aseptisch.

Aerosolspray

	<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
Wirkstoff	0,1	0,01 - 2,0 % G/G
Trichlorethan	29,9	
Trichlorfluormethan	35,0	
Dichlordifluormethan	35,0	

Man vermischt den Wirkstoff mit Trichlorethan und gibt in einen Aerosolbehälter. Man spült den Kopfraum mit dem gasförmigen Treibmittel und bündelt das Ventil auf. Man füllt das erforderliche Gewicht des flüssigen Treibstoffs unter Druck durch das Ventil ein. Man stattet mit einer Betätigungsvorrichtung und mit einer Schutzkappe aus.

TabletteHerstellungsverfahren - Naßgranulation

		<u>mg</u>
5	Wirkstoff	250,0
	Magnesiumstearat	4,5
	Maisstärke	22,5
	Natriumstärkeglykolat	9,0
10	Natriumlaurylsulfat	4,5
	mikrokristalline Cellulose	bis zu einem Gewicht des Tablettenkerns von 450 mg

Man gibt eine ausreichende Menge einer 10%igen Stärkepaste zum Wirkstoff, um eine für die Granulierung geeignete nasse Masse herzustellen. Man stellt die Kügelchen her und trocknet unter Verwendung eines Teller- oder Fluid-Bett-Trockners. Man siebt durch ein Sieb, gibt die übrigen Bestandteile zu und komprimiert zu Tabletten.

Erforderlichenfalls stattet man die Tablettenkerne mit einem Filmüberzug aus, wobei man Hydroxypropylmethylcellulose oder ein ähnliches filmbildendes Material, entweder in einem wäßrigen oder in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittelsystem zur Anwendung bringt. Ein Gleitmittel und ein geeigneter Farbstoff können der Lösung zur Herstellung des Filmüberzugs einverleibt sein.

20 Veterinärtablette für kleine Tiere und Haustiere  
Herstellungsverfahren - Trockengranulation

		<u>mg</u>
25	Wirkstoff	50,0
	Magnesiumstearat	7,5
	mikrokristalline Cellulose	
	bis zu einem Gewicht des Tablettenkerns von	75,0

30 Man vermischt den Wirkstoff mit dem Magnesiumstearat und der mikrokristallinen Cellulose. Man kompaktiert die Mischung zu Rohlingen. Man bricht die Rohlinge auf, indem man sie durch einen Rotationsgranulator passieren läßt, wobei man freifließende Kügelchen erhält. Man komprimiert zu Tabletten.

Man kann die Tablettenkerne gewünschtenfalls wie oben beschrieben mit einem Filmüberzug ausstatten.

35 Intramammäre Veterinärinjektion

		<u>mg/Dosis</u>	<u>Bereich</u>
40	Wirkstoff	150 mg	0,05 - 1,0 g
	Polysorbat 60	3,0 % G/G	bis 3 oder 15 g
	weißes Bienenwachs	6,0 % G/G	
	Erdnußöl	91,0 % G/G	

45 Man erhitzt das Erdnußöl, das weiße Bienenwachs und das Polysorbat 60 unter Rühren auf 160 °C. Man hält 2 h bei 160 °C und läßt dann unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Man gibt aseptisch den Wirkstoff zum Träger und dispergiert unter Verwendung eines hochtourigen Mixers. Man verfeinert, indem man durch eine Kolloidmühle gibt. Man füllt das Produkt aseptisch in sterile Kunststoffspritzen.

50 Veterinärbolus mit langsamer Abgabe

		<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
55	Wirkstoff		0,25 - 2 g
	kolloidales Siliciumdioxid	2,0	bis zum erforderlichen
	mikrokristalline Cellulose bis	100,0	Füllgewicht

Man vermischt den Wirkstoff mit dem kolloidalen Silikondioxid und der mikrokristallinen Cellulose, wobei man eine geeignete „Aliquot-Vermischtechnik“ zur Anwendung bringt, um eine zufriedenstellende Verteilung des Wirkstoffs im Träger zu erzielen. Man inkorporiert in eine Vorrichtung zur langsamen Abgabe, aus der der Wirkstoff konstant oder in Schüben abgegeben wird.

5

Veterinärer oraler Trank

		<u>% G/V</u>	<u>Bereich</u>
10	Wirkstoff	0,35	0,01 - 2 % G/V
	Polysorbat 85	5,0	
	Benzylalkohol	3,0	
	Propylenglykol	30,0	
	Phosphatpuffer pH 6,0 - 6,5		
15	Wasser bis	100,0	

Man löst den Wirkstoff in dem Polysorbat 85, in dem Benzylalkohol und in dem Propylenglykol. Man gibt einen Teil des Wassers zu und stellt den pH mit dem Phosphatpuffer erforderlichenfalls auf 6,0 - 6,5 ein. Man füllt mit Wasser bis zum Endvolumen auf und gibt das Produkt in einen Trankbehälter.

20

Veterinäre Oralspaste

		<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
25	Wirkstoff	4,0	1 - 20 % G/G
	Saccharinnatrium	2,5	
	Polysorbat 85	3,0	
	Aluminiumdistearat	5,0	
	fraktioniertes Kokosnußöl bis	100,0	

30

Man dispergiert das Aluminiumdistearat im fraktionierten Kokosnußöl und dem Polysorbat 85 unter Erhitzen. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und dispergiert das Saccharinnatrium in dem öligen Träger. Man dispergiert den Wirkstoff in der Base und füllt in Kunststoffspritzen ab.

35

Kügelchen zur veterinären Verabreichung im Futter

		<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
40	Wirkstoff	2,5	0,05 - 5 % G/G
	Calciumsulfat, Hemihydrat bis	100,0	

Man vermischt den Wirkstoff mit dem Calciumsulfat. Man stellt Kügelchen nach einem Naßgranulationsverfahren her und trocknet unter Verwendung eines Teller- oder Fluid-Bett-Trockners. Man füllt in einen geeigneten Behälter ab.

45

Veterinärer "Pour-on"

		<u>% G/V</u>	<u>Bereich</u>
50	Wirkstoff	2,0	0,1 - 30 %
	Dimethylsulfoxid	10,0	
	Methylisobutylketon	30,0	
	Propylenglykol (und Pigment) bis	100,0	

55

Man löst den Wirkstoff im Dimethylsulfoxid und im Methylisobutylketon. Man gibt das Pigment zu und füllt bis zum Endvolumen mit Propylenglykol auf. Man füllt in einen Pour-on-Behälter ab.

Emulgierbares Konzentrat

Wirkstoff	50 g
anionischer Emulgator	40 g
(z. B. Phenylsulfonat CALX)	
nicht ionischer Emulgator	60 g
(z. B. Synperonic NP13*)	
aromatisches Lösungsmittel (z. B. Solvesso 100) bis 11.	

10

\* Warenzeichen der ICI

Man vermischt alle Bestandteile und rührt, bis alles gelöst ist.

15

Kügelchen

(a) Wirkstoff	50 g
Baumharz	40 g
Gipskügelchen (20-60 mesh) bis	1 kg
(z. B. Agsorb 100A)	
b) Wirkstoff	50 g
Synperonic NP13*	40 g
Gipskügelchen (20-60 mesh) bis	1 kg

20

25

\* Warenzeichen der ICI

Man löst alle Bestandteile in einem flüchtigen Lösungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, und gibt zu Kügelchen in einem Trommelmischer. Man trocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen.

30

Um die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre Aktivität gegen Schädlinge zu untersuchen, wurde das nachstehend beschriebene allgemeine Verfahren zur Anwendung gebracht, indem verschiedene Schädlinge und deren Wirte eingesetzt wurden.

Das Produkt wurde in Form eines flüssigen Präparats zur Anwendung gebracht. Die Präparate wurden durch Lösen des Produkts in Aceton hergestellt. Die Lösungen wurden dann mit Wasser verdünnt, das 0,1 % oder 0,01 Gew.-% eines Benetzungsmittels enthielt, bis die flüssigen Präparate die erforderliche Konzentration des Produkts enthielten.

35

Bei dem Testverfahren, das bei den meisten der Schädlinge eingesetzt wurde, wurden verschiedene Schädlinge auf einem Medium gehalten, bei dem es sich gewöhnlich um eine Wirtspflanze handelt. Dann wurde entweder das Medium mit dem Präparat (residual test) behandelt, oder im Fall von *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae*, *Nilaparvata lugens* und *Musca domestica* wurden sowohl die Schädlinge als auch das Medium mit dem Präparat (Kontakttest) behandelt. Im Falle von *Meloidogyne incognita* wurde die Lösung auf den Boden aufgetragen, indem Tomatenpflanzen wuchsen. Anschließend wurden Nematoden ausgesetzt. Es wurde die Reduktion der Zahl der befallenen Wurzelknötchen festgestellt, verglichen mit einer Kontrollpflanze.

40

Mit Hilfe dieser Verfahren wurde festgestellt, daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup> für Isopropyl, R<sup>2</sup> für Methyl und R<sup>3</sup> für Wasserstoff stehen, wirksam ist bei Konzentrationen (bezogen auf das Gewicht des Produkts) von 100 Teilen/Million oder weniger.

45

Herstellungs-Beispiel:23 [E]-Methoxyimino-Faktor A

50

(a) 5.23-Diketo-Faktor A

Eine mit Eis gekühlte Lösung (hergestellt aus konzentrierter Schwefelsäure (1,2 ml) und Natriumdichromat (120 mg) in Wasser (2 ml)) gibt man während eines Zeitraums von 15 min zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 5-Keto-Faktor A (200 mg) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (15 mg) in Ethylacetat (4 ml); wobei man heftig rührt. Nach 1 h verdünnt man die Mischung mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt das erhaltene gummiartige Material mittels Chromatographie an Merck Kieselgel 60 230-400 mesh (100 ml). Elution mit 10 % Ethylacetat in Dichlormethan ergibt die Titelverbindung als hellgelben Schaum (86 mg).

55



$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): u. a. 6,57 (m, 1H); 2,50 (s, 2H) und 1,89 (m, 3H).

(b) 5-Keto, 23 [E]-Methoxyimino-Faktor A

5,23-Diketo-Faktor A (475 mg), Methoxylamin-hydrochlorid (69 mg) und wasserfreies Natriumacetat (135 mg) löst man in Methanol. Nach 1,5 h bei Raumtemperatur hält man die Lösung 16 h bei  $-18^\circ$ , verdünnt mit Ethylacetat und wäscht nacheinander mit 1N Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung. Die getrocknete organische Phase engt man ein und reinigt den gelben Schaum chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (120 ml). Elution der Säule mit Hexan : Ethylacetat (4 : 1) ergibt die Titelverbindung als gelben Schaum (255 mg).

10  $[\alpha]_D^{21} +80^\circ$  (c 1,20;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 241 nm ( $\epsilon$  27 500);  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ): 3530, 3460 (OH), 1708 (C=O), 1676 (C=C-C=O), 986 (C-O),  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 6,58 (s, 1H); 3,84 (s, 4H); 3,80 (s, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,30 (d14, 1H); 1,00 (d6, 3H);  
 0,96 (d6, 3H); 0,92 (d6, 3H).

15 (c) 23 [E]-Methoxyimino-Faktor A

(i) Natriumborhydrid (6,5 mg) gibt man zu einer eiskalten Lösung von 5-Keto, 23-[E]-Methoxyimino-Faktor A (83 mg) in Isopropanol (20 ml). Man rührt die gelbe Mischung 35 min in einem Eisbad, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht nacheinander mit 1N Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt das erhaltene, gelbe, gummiartige Material chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (60 ml). Elution der Säule mit Hexan : Ethylacetat (2 : 1) ergibt die Titelverbindung als gelben Schaum (58 mg).

Nach Kristallisation aus Hexan erhält man die Titelverbindung mit Fp. =  $203^\circ\text{C}$ .

25  $[\alpha]_D^{21} +133^\circ$  (c 1,20;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  26 200);  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 4,29 (t7, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,29 (d15, 1H).

30 (ii) Eine Lösung aus 5-Keto, 23[E]-Methoxyimino-Faktor A (50 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) gibt man zu einer gekühlten ( $-78^\circ$ ) Lösung von Lithium-tris-*t*-butoxyaluminiumhydrid (261 mg) in trockenem Tetrahydrofuran (3 ml). Nach 0,75 h bei  $-78^\circ$  verdünnt man die Lösung mit Ethylacetat (30 ml) und wäscht nacheinander mit 0,5N Salzsäure und Wasser. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt das rohe Produkt chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (40 ml). Man eluiert mit 25 % Ethylacetat in Hexan und erhält die Titelverbindung als weißen Schaum.

35  $[\alpha]_D^{21} +128^\circ$  (c 0,95;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 4,29 (t7, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,29 (d15, 1H)

Herstellungsvorschriften:

Präparatvorschrift: 5-Keto-Faktor A (Ausgangsverbindung)

40 Sporen von *Streptomyces thermoarchaensis* NCIB 12015 inokuliert man auf Schrägagare, die folgende Bestandteile aufweisen:

	<u>g l<sup>-1</sup></u>
45 Hefeextrakt (Oxoid L21)	0,5
Malzextrakt (Oxoid L39)	30,0
mykologisches Pepton (Oxoid L40)	5,0
Agar Nr. 3 (Oxoid L13)	15,0
destilliertes Wasser bis 1 l	
50 pH = 5,4	
Man inkubiert 10 Tage bei $28^\circ\text{C}$ .	

Den entwickelten Schrägagar bedeckt man dann mit 6 ml einer 10%igen Glycerinlösung und kratzt mit einem sterilen Werkzeug, um die Sporen und das Myzel zu lockern. 0,4 ml Aliquots der erhaltenen Sporensuspension überführt man in sterile Polypropylenstrohhalm, die man dann hitzeverschließt und in flüssigem Stickstoff bis zur Verwendung aufbewahrt.

Zwei 250 ml-Erlenmeyer-Kolben, die 50 ml eines wie folgt zusammengesetzten Impfm mediums:

## AT 397 096 B

	<u>gl<sup>-1</sup></u>	
	D-Glucose	15,0
	Glycerin	15,0
5	Sojapepton	15,0
	NaCl	3,0
	CaCO <sub>3</sub>	1,0
	destilliertes Wasser bis 1 l	
10	(der nicht eingestellte pH-Wert des Mediums beträgt 6,7. Man stellt den pH-Wert auf 7,0 vor dem Autoklavieren mit wäßrigem Natriumhydroxid ein. Der pH-Wert des Mediums nach dem Autoklavieren beträgt 7,3) enthalten, inokuliert man mit 0,2 ml der aus einem Strohhalm entnommenen Sporensuspension.	
	Die Kolben inkubiert man 3 Tage bei 28° auf einem Drehschüttler bei 250 UpM mit einem Durchmesser der Drehbewegung von 50 mm.	
15	Den Inhalt beider Kolben verwendet man dazu, ein 70 l Fermentiergefäß zu inokulieren, das 40 l desselben Mediums enthält, das mit Polypropylen 2000 (0,06 % V/V) versetzt ist. Polypropylen 2000 gibt man während der Fermentation soweit erforderlich zur Kontrolle der Schaumbildung zu. Die Fermentation führt man bei 28° unter Bewegen durch. Man belüftet dabei derart, daß der Gehalt an gelöstem Sauerstoff höher ist als bei 30%iger Sättigung. Nach 24-stündiger Fermentation überführt man einen 9 l-Teil der Brühe in einen 700 l Fermenter, der 450 l eines wie folgt zusammengesetzten Mediums enthält:	
20		

		<u>gl<sup>-1</sup></u>
25	D-Glucose	2,8
	Malz-Dextrin (MD30E)	27,8
	Arkasoy 50	13,9
	Molassen	1,7
	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,14
	CaCO <sub>3</sub>	1,39
30	Silikon 525 (Dow Coming)	0,06 % (V/V)

vor dem Sterilisieren stellt man den pH-Wert auf 6,5 ein.

Man führt die Fermentation bei 28° unter Bewegen und Belüften durch. Man gibt Polypropylen 2000-Antischaum erforderlichenfalls zu und hält den pH-Wert durch Zugabe von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bei pH 7,2 bis zur Ernte. Man erntet die Fermentation nach 5 Tagen ab.

Man klärt die Brühe (450 l) mit einer Westfalia KA 25-Zentrifuge. Den verbleibenden Überstand ersetzt man durch 20 l Wasser. Die gewonnenen Zellen (25,5 kg) rührt man 1 h mit einem Silverson-Mischer Model BX in einer solchen Methanolmenge, daß man ein Gesamtvolumen von 75 l erhält. Man filtriert die Suspension und reextrahiert den festen Rückstand mit Methanol (35 l) und filtriert. Das vereinigte Filtrat (87 l) verdünnt man mit Wasser (40 l) und extrahiert mit Petrolether 60°-80° (30 l). Nach 30 min trennt man die Phasen mit Hilfe einer Westfalia MEM 1256-Zentrifuge. Die untere Methanolphase reextrahiert man mit Petrolether 60°-80° (30 l) nach Zugabe von Wasser (40 l). Nach Abtrennen der unteren Phase extrahiert man wiederum mit Petrolether 60°-80° (30 l). Die vereinigten Petroletherphasen (85 l) konzentriert man, indem man dreimal durch einen Pfaudler 8,8-12v-27-Filmverdampfer unter Abstreifen des Films passieren läßt (Dampfdruck 0,1 bar, Dampftemperatur 20°, Heißdampftemperatur 127°). Das Konzentrat (9 l) trocknet man mit Natriumsulfat (2 kg) und engt bei vermindertem Druck und bei 40° in einem Rotationsfilmverdampfer weiter ein.

Den öligen Rückstand (130 g) löst man in Chloroform, so daß man 190 ml erhält. Dies gibt man auf eine Säule von Merck 7734 Silica 60 (200 x 4 cm), gepackt in Chloroform. Man wäscht die Säule mit Chloroform (500 ml) und eluiert mit Chloroform:Ethylacetat (3 : 1). Man sammelt Fraktionen von etwa 40 ml nach einem Vorlauf von 1400 ml.

Man vereinigt die Fraktionen 32-46 und engt zu einem Öl ein (21,2 g). Die Fraktionen 47-93 vereinigt man und engt zu einem Öl (20,1 g) ein, das man in Chloroform : Ethylacetat (3 : 1) löst, so daß man 50 ml erhält. Diese gibt man auf eine Säule von Merck 7734 Silica 60 (200 x 4 cm), gepackt in Chloroform : Ethylacetat (3 : 1). Man sammelt Fraktionen von etwa 40 ml nach einem Vorlauf von 1400 ml. Die Fraktionen 22-36 vereinigt man und engt man zu einem Öl (3,1 g) ein, das man zu dem aus den Fraktionen 32-46 der ersten Säule erhaltenen Öl gibt. Man löst die vereinigten Öle in siedendem Methanol (4 ml), das man dann zu heißem Propan-2-ol (20 ml) gibt. Man läßt anschließend kristallisieren.

Die Mutterflüssigkeit nach der Kristallisation engt man zu einem Öl ein, das man in einem gleichen Volumen Methylenchlorid löst und auf eine Säule (30 x 2,2 cm) von Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM, Art. Nr. 7734), gepackt in Methylenchlorid gibt. Man wäscht das Bett mit Methylenchlorid (2 Bett-Volumina) und eluiert mit Chloroform : Ethylacetat (3 : 1; 2 Bett-Volumina). Nach Abziehen des Eluats erhält man ein Öl, das man in Methanol löst und einer präparativen Hockdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) an Spherisorb S5-ODS-2 (250 mm x 20 mm, Phase Sep. Ltd.) unterwirft. Portionen der Probe (5 ml) pumpt man während eines Zeitraumes von 1 min auf die Säule und man eluiert die Säule mit Acetonitril : Wasser (7 : 3) unter den folgenden Bedingungen:

	<u>Zeit (min)</u>	<u>Fluß (ml/min)</u>	
10	0,00	0,00	} Injektionszeit
	1,00	0,00	
	1,10	30,00	
	39,90	30,00	
15	40,00	35,00	
	75,00	35,00	

Das von der HPLC-Säule eluierte Material wurde mittels UV-Spektroskopie bei 238 nm überwacht.

Nach Abziehen der vereinigten Fraktionen mit Peaks, die bei 33,4 min eluieren, erhält man die Titelverbindung (34 mg) als einen Feststoff.

Die E.I.-Massenspektroskopie ergibt ein Molekülion bei 610 und charakteristische Fragmente bei:

592
574
556
422
259
241.

Vorschriften zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen:

#### 30 Vorschrift 1:

##### 23 [E]-Methoxvimino-Faktor A, 5-Acetat

Eine Lösung aus wasserfreiem Natriumacetat (2,8 g) in Wasser (15 ml) gibt man zu einer Lösung von 23-Keto-Faktor A, 5-Acetat (3,13 g, Beispiel 18 in der GB-PS 2 176 182) in Methanol. Anschließend gibt man Methoxyaminhydrochlorid (3,01 g) zu. Die erhaltene Lösung rührt man 1,5 h bei 20°, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht dann nacheinander mit 0,5N Salzsäure, Wasser und Kochsalzlösung. Die getrocknete organische Phase engt man fast zur Trockene ein und reinigt den nicht ganz weißen Schaum chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh, (600 ml). Nach Elution oder Säure mit Hexan : Ethylacetat (4 : 1) erhält man die Titelverbindung als farblosen Schaum (2,14 g).

40  $[\alpha]_D^{21} +128^\circ$  (C 1,35; CHCl<sub>3</sub>);  
 $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\max}$  27 250);  
 $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>): 3560, 3480 (OH), 1733 (Acetat), 1715 (C=O), 995 (C-O),  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem 5,5 - 5,6 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,29 (d15, H), 2,16 (s, 3H).

#### 45 Vorschrift 2:

##### 23 [E]-Hydroxvimino-Faktor A, 5-Acetat

Man setzt 23-Keto-Faktor A, 5-Acetat gemäß der im Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise mit Hydroxylaminhydrochlorid um. Man reinigt das Rohprodukt chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh, wobei man mit Ethylacetat : Acetonitril (4 : 1) eluiert. Man erhält die Titelverbindung als farblosen Schaum.

50  $[\alpha]_D^{21} +132^\circ$  (c 1,01; CHCl<sub>3</sub>);  
 $\lambda_{\max}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\max}$  27 800);  
 $\nu_{\max}$  (CHBr<sub>3</sub>): 3565, 3470 (OH), 1732 (Acetat), 1712 (C=O), 993 (C-O),  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem 8,12 (S; 1H); 5,5 - 5,6 (m : 2H), 3,42 (d15 : 1H); 2,16 (S; 3H).

55

Vorschrift 3:23 [E]-Methoxyimino-Faktor A

Eine Lösung des Produkts gemäß Vorschrift 1 (1,88 g) in Methanol kühlt man in einem Eisbad und gibt 1N wäßrige Natriumhydroxidlösung (5,6 ml) zu. Man rührt die Lösung 1,5 h in einem Eisbad. Man verdünnt die Lösung mit Ethylacetat und wäscht nacheinander mit 0,5N wäßriger Chlorwasserstoffsäure, Wasser und Kochsalzlösung. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt den erhaltenen Schaum chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh, (400 ml). Nach Elution der Säule mit Hexan : Ethylacetat (2 : 1) erhält man einen farblosen Schaum (1,429 g). Nach Kristallisation aus Hexan erhält man die reine Titelverbindung mit  $F_p = 203^\circ$ .

$[\alpha]_D^{21} +132^\circ$  (c 1,21;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}} 29\,200$ );  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3540, (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O),  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 4,29 (t7:1H); 3, 84 (s:3H); 3,29 (d15:1H).

Vorschrift 4:23 [E]-Hydroxyimino-Faktor A

Nach Hydrolyse des Produkts gemäß Vorschrift 2 nach der dort beschriebenen Arbeitsweise erhält man ein Produkt, das man chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (400 ml) reinigt, wobei man mit Hexan : Ethylacetat (1 : 1) eluiert. Man erhält die Titelverbindung als farblosen Schaum.

$[\alpha]_D^{21} +140^\circ$  (c 1,24;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}} 26\,700$ );  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3565, 3490 (OH), 1710 (C=O), 994 (C-O),  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 8,11 (s:1H); 4,29 (t7:1H); 3,41 (d15:1H).

Vorschrift 5:23 [E]-Ethoxyimino-Faktor A

Eine Lösung aus wasserfreiem Natriumacetat (140 mg) in Wasser (3 ml) gibt man zu einer Lösung von 23-Keto-Faktor A (200 mg; Beispiel 23 in der GB-PS 2 176 182) und Ethoxyamin-hydrochlorid (126 mg) in Methanol (20 ml). Nach 2 h bei  $20^\circ$  verdünnt man die Lösung mit Ether und wäscht mit Wasser. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt den erhaltenen nicht ganz weißen Schaum chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh, (90 ml). Nach Elution der Säule mit Hexan : Ethylacetat (2 : 1) erhält man die Titelverbindung als farblosen Schaum (189 mg).

$[\alpha]_D^{21} +125^\circ$  (c 1,00;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}} 28\,200$ );  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3540, 3480 (OH), 1705 (C=O), 990 (C-O),  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 4,30 (t7:1H); 4,10 (q7:2H); 3,31 (d15:1H), 1,24 (t7:3H).

Die Verbindungen gemäß Vorschriften 6, 7 und 8 stellt man in ähnlicher Weise aus 23-Keto-Faktor A und dem geeigneten Alkoxyamin her.

Vorschrift 6:23 [E]-Allyloxyimino-Faktor A

$[\alpha]_D^{21} +124^\circ$  (c 1,17;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}} 28\,400$ );  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550, 3490 (OH), 1708 (C=O), 990 (C-O),  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 5,98 (m; 1H); 5,28 (dd17,2; 1H); 5,15 (dd9,2; 1H); 4,5-4,7 (m; 2H); 4,29 (t7; 1H); 3,36 (d14; 1H); hergestellt aus Allyloxyamin-hydrochlorid.

Vorschrift 7:23 [E]-Isopropoxyimino-Faktor A

$[\alpha]_D^{21} +116^\circ$  (c 0,97;  $\text{CHCl}_3$ );  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}} 25\,000$ );  
 $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3550, 3490 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O),  
 $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 4,2-4,4 (m; 2H); 3,30 (d14; 1H); 1,21 (d7; 3H); 1,20 (d7; 3H); hergestellt aus Isopropoxyamin-hydrochlorid.

Vorschrift 8:23 [E]-n-Butoxyimino-Faktor A

$[\alpha]_D^{21} +115^\circ$  (c 1,10;  $\text{CHCl}_3$ );

$\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  31 800);

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3540, 3460 (OH), 1708 (C=O), 992 (C-O),

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 4,28 (t6, 1H); 4,03 (m, 2H); 3,96 (d6, 1H); 3,31 (d14, 1H), 0,9-1,1 (m, 15H); hergestellt aus n-Butoxyamin-hydrochlorid

Vorschrift 9:23 [E]-Methoxyimino-Faktor A, 5-Acetat

(i) Eine 3-molare Lösung von Methylmagnesiumjodid in Ether (0,16 ml) gibt man unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung des Produkts aus Vorschrift 2 (120 mg) in trockenem Hexamethylphosphoräuretriamid (5 ml). Man gibt Jodmethan (0,09 ml) zu und verdünnt die Mischung nach 1 h mit Ethylacetat (30 ml) und wäscht nacheinander mit 2N Salzsäure und Wasser. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt das gelbe gummiartige Material chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh, (80 ml). Nach Elution der Säule mit Hexan : Ethylacetat (2 : 1) erhält man die Titelverbindung als weißen Schaum.

$[\alpha]_D^{21} +123^\circ$  (c 1,25;  $\text{CHCl}_3$ );

$\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 254 nm ( $\epsilon_{\text{max}}$  30 300);

Das NMR entspricht dem in Vorschrift 1 beschriebenen.

(ii) Man löst das Produkt gemäß Vorschrift 2 (0,082 g) in Diethylether (10 ml), das Silberoxid (0,4 g) enthält, frisch hergestellt aus wässrigem Silbernitrat und 2M Natriumhydroxid. Man rührt die Mischung 2 h bei Raumtemperatur. Danach filtriert man sie und zieht das Lösungsmittel ab, wobei man ein rohes, gelbes, gummiartiges Material erhält. Man reinigt diesen Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Merck 5717), wobei man mit Dichlormethan : Aceton (25 : 1) eluiert.

Die Hauptbande extrahiert man mit Aceton und engt ein, wobei man die Titelverbindung (0,059 g) erhält. Das NMR entspricht dem in Vorschrift 1 beschriebenen.

Vorschrift 10:23 [E]-Methoxyimino-Faktor A, 5-Methylcarbamat

Methylisocyanat (0,13 ml; 125 mg) und Triethylamin (2 Tropfen) gibt man zu einer Lösung von 23 [E]-Methoxyimino-Faktor A (350 mg) in trockenem Dimethylformamid (0,75 ml). Man verschließt den Kolben mit einem Stopfen und erhitzt 5,5 h unter Rühren auf  $80^\circ$ . Man gießt die Reaktionsmischung in Wasser (50 ml) und filtriert die erhaltene Mischung durch Kieselgur. Man wäscht den Filterkuchen mit Wasser (150 ml) und extrahiert dann mit Dichlormethan (75 ml). Man trocknet den Extrakt über  $\text{MgSO}_4$  und engt ein, wobei man einen gelben Schaum erhält, den man durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Silica (125 g, Merck Kieselgel 60, 230 - 400 mesh) reinigt. Nach Elution mit Hexan : Ethylacetat (1 : 1) erhält man die Titelverbindung als weißen Schaum (206 mg).

$[\alpha]_D^{21} +99^\circ$  (c 0,55;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 244,4 nm ( $\epsilon$  28 710);

$\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3530 (OH), 3455 (NH), 1720 (Ester), 1720 + 1510 (Carbamat) und  $993\text{ cm}^{-1}$  (C-O);

$\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) unter anderem 1,78 (s, 3H); 2,86 (d, 5Hz, 3H); 3,29 (d, 14Hz,  $\mu\text{H}$ ); 3,83 (s, 3H); 4,80 (q, 5Hz, 1H) und 5,50 (m, 2H).

Vorschrift 11:23 [E]-Methoxyimino-Faktor A, 5-Methylcarbonat

Zu einer Lösung von 23 [E]-Methoxyimino-Faktor A (150 mg) in Dichlormethan (15 ml) und Pyridin (0,3 ml) gibt man unter Rühren bei  $0^\circ$  Methylchlorformiat (0,7 ml einer 1,0M Lösung in Dichlormethan). Man rührt die Reaktionsmischung 20 min bei  $0-3^\circ$  und gibt sie dann zu Dichlormethan (70 ml). Man wäscht mit 2N Salzsäure (50 ml) und Wasser (50 ml). Man trocknet die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  und zieht das Lösungsmittel ab, wobei man einen Schaum erhält, den man durch Mitteldrucksäulenchromatographie an Silica (40 g, Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh) reinigt. Nach Elution mit Dichlormethan : Ethylacetat (30 : 1) erhält man die Titelverbindung als weißen Schaum (127 mg).

$[\alpha]_D^{21} +145^\circ$  (c = 0,41;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

$\lambda_{\max}$ (EtOH) 244,4 nm ( $\epsilon$  31 210);  
 $\nu_{\max}$ (CHBr<sub>3</sub>): 3460 + 3540 (OH), 1742 (Carbonat), 1710 (Ester) und 992 cm<sup>-1</sup> (C-O);  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem 1,82 (s, 3H); 3,29 (d 14Hz, 1H); 3,82, (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 5,2-5,4 (m, 3H); 5,56 (s, 1H).

5

Vorschrift 12:23 IEI-Methoxyimino-Faktor D, 5-Acetat

Eine Lösung aus 23-Keto-Faktor D, 5-Acetat (251 mg, Beispiel 119 in der GB-PS 2 176 182), Natriumacetat (250 mg) und Methoxyamin-hydrochlorid (250 mg) in Methanol (40 ml) hält man 24 h bei 20°. Anschließend engt man auf ca. 10 ml ein, verdünnt mit Ethylacetat (50 ml) und wäscht nacheinander mit 0,5N Salzsäure und Wasser. Man engt die getrocknete organische Phase ein und erhält einen gelben Schaum, den man chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230 - 400 mesh (120 ml) reinigt. Nach Elution der Säure mit Hexan erhält man die Titelverbindung als hellgelben Schaum (144 mg).

15

$\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  26 400);  
 $\nu_{\max}$ (CHBr<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 3500 (OH), 1732 (OAc), 1710 (C=O);  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem 5,54 (m, 2H); 4,92 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,30 (d14, 1H); 2,17 (s, 3H); 1,91 (d14, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 1,01 (t7, 3H); 0,99 (d6, 3H); 0,92 (d6, 3H).

20

Vorschrift 13:23 IEI-Methoxyimino-Faktor D

Eine Lösung aus dem Produkt gemäß Vorschrift 12 (140 mg) und 1N Natriumhydroxid (0,6 ml) in Methanol (8 ml) rührt man 1,5 h in einem Eisbad. Man verdünnt die Lösung mit Ethylacetat (30 ml) und wäscht nacheinander mit 1N Salzsäure und Wasser. Man engt die organische Phase ein und erhält einen gelben Schaum, den man chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (50 ml) reinigt. Nach Elution der Säure mit Hexan : Ethylacetat (2 : 1) erhält man die Titelverbindung als nicht ganz weißen Schaum (105 mg).

25

$[\alpha]_D^{21} +96^\circ$  (c 1,38; CHCl<sub>3</sub>);  
 $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  26 700);  
 $\nu_{\max}$ (CHBr<sub>3</sub>) (cm<sup>-1</sup>): 3550, 3500 (OH), 1710 (C=O);  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem 4,93 (m, 1H); 4,30 (t6, 1H); 3,95 (d6, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,30 (d14, 1H); 3,27 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 1,01 (t7, 3H); 1,00 (d6, 3H); 0,92 (d6, 3H).

30

Vorschrift 14:23 IEI-Methoxyimino-Faktor B

Eine Lösung von 23-Keto-Faktor B (1 g, Beispiel 19 in der GB-PS 2 176 182), Natriumacetat (400 mg) und Methoxyaminhydrochlorid (400 mg) rührt man 20 h bei 20°. Man engt auf ca. 10 ml ein, verdünnt mit Ethylacetat und wäscht mit Wasser. Man wäscht die organische Phase nacheinander mit 0,5N Salzsäure und Wasser. Man engt die getrocknete organische Phase ein und reinigt das Rohprodukt chromatographisch an Merck Kieselgel 60, 230-400 mesh (200 ml). Nach Elution der Säule mit Ethylacetat : Dichlormethan (1 : 9) erhält man die Titelverbindung als weißen Schaum (500 mg).

40

$[\alpha]_D^{21} +128^\circ$  (c 1,09; CHCl<sub>3</sub>);  
 $\lambda_{\max}$ (EtOH) 244 nm ( $\epsilon$  30 100);  
 $\nu_{\max}$ (CHBr<sub>3</sub>): 3540, 3460 (OH), 1708 (C-O);  
 $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) unter anderem 5,46 (q6, 1H); 4,03 (d5, 1H); 3,97 (d5, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,29 (d14, 1H); 1,82 (s, 3H); 1,68 (d6, 3H); 1,00 (d6, 3H); 0,92 (d6, 3H).

45

Vorschrift 15:23 IEI-Methoxyimino-Faktor C

Wäßriges Natriumacetat (0,54 g) und Methoxyamin-hydrochlorid (0,58 g) gibt man zu einer Lösung von 23-Keto-Faktor C (1,97 g; Beispiel 12 in der GB-PS 2 176 182) in Methanol (30 ml), das 5 ml Wasser enthält. Man rührt die Mischung 30 min bei Raumtemperatur. Man gibt Ethylacetat (30 ml) und 0,5M Salzsäure (30 ml) zu und reextrahiert die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (15 ml). Man wäscht die vereinigten organischen Schichten wiederum mit 0,5M Salzsäure, 5 % gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat und 10 % gesättigtem wäßrigem Natriumchlorid und engt dann im Vakuum zu einem gelben Schaum ein, den man chromatographisch an Merck 9385 Silikagel reinigt, wobei man die Säure am Anfang mit Dichlormethan entwickelt und dann mit Dichlormethan eluiert,

55

das geringe Mengen Ethylacetat (bis zu 10 %) enthält. Man erhält so die Titelverbindung (1,0 g).

$[\alpha]_D^{21} +64^\circ$  (c 1,0; CH<sub>3</sub>OH);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) weist die folgenden Signale auf:  $\delta$  4,95 (m, 1H); 4,29 (t, 1H, 7Hz); 3,96 (d, 1H, 7Hz); 3,85 (s, 3H [= NOCH<sub>3</sub>]); 3,66 (d, 1H, 10Hz); 1,51 (s, 3H), 1,42 (t, 1H, 12Hz).  
IR (CHBr<sub>3</sub>): 3620 - 3340 cm<sup>-1</sup> (-OH), 1711 cm<sup>-1</sup> (C=O).

#### Tablette

#### 10 Herstellungsverfahren - Naßgranulation

	mg
Wirkstoff	250,0
Magnesiumstearat	4,5
15 Maisstärke	22,5
Natriumstärkeglykolat	9,0
Natriumlaurylsulfat	4,5
mikrokristalline Cellulose	bis zu einem Gewicht des Tablettenkerns von 450 mg

20 Man gibt eine ausreichende Menge einer 10%igen Stärkepaste zum Wirkstoff, um eine für die Granulierung geeignete nasse Masse herzustellen. Man stellt die Kügelchen her und trocknet unter Verwendung eines Teller- oder Fluid-Bett-Trockners. Man siebt durch ein Sieb, gibt die übrigen Bestandteile zu und komprimiert zu Tabletten.

25 Erforderlichenfalls stattet man die Tablettenkerne mit einem Filmüberzug aus, wobei man Hydroxypropylmethylcellulose oder ein ähnliches filmbildendes Material, entweder in einem wäßrigen oder in einem nicht-wäßrigen Lösungsmittelsystem zur Anwendung bringt. Ein Gleitmittel und ein geeigneter Farbstoff können der Lösung zur Herstellung des Filmüberzugs einverleibt sein.

#### Veterinärtablette für kleine Tiere und Haustiere

#### 30 Herstellungsverfahren - Trockengranulation

	mg
Wirkstoff	50,0
Magnesiumstearat	7,5
35 mikrokristalline Cellulose	
bis zu einem Gewicht des Tablettenkerns von	75,0

40 Man vermischt den Wirkstoff mit dem Magnesiumstearat und der mikrokristallinen Cellulose. Man kompaktiert die Mischung zu Rohlingen. Man bricht die Rohlinge auf, indem man sie durch einen Rotationsgranulator passieren läßt, wobei man freifließende Kügelchen erhält. Man komprimiert zu Tabletten.

Man kann die Tablettenkerne gewünschtenfalls wie oben beschrieben mit einem Filmüberzug ausstatten.

#### Intramamäre Veterinärinjektion

		mg/Dosis	Bereich
Wirkstoff		150 mg	0,05 - 1,0 g
Polysorbat 60	3,0 % G/G	bis 3 g	bis 3 oder 15 g
50 weißes Bienenwachs	6,0 % G/G		
Erdnußöl	91,0 % G/G		

55 Man erhitzt das Erdnußöl, das weiße Bienenwachs und das Polysorbat 60 unter Rühren auf 160 °C. Man hält 2 h bei 160 °C und läßt dann unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Man gibt aseptisch den Wirkstoff zum Träger und dispergiert unter Verwendung eines hochtourigen Mixers. Man verfeinert, indem man durch eine Kolloidmühle gibt. Man füllt das Produkt aseptisch in sterile Kunststoffspritzen.

Veterinärbolus mit langsamer Abgabe

	<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
Wirkstoff	0,25 - 2 g	
5    kolloidales Silikondioxid	2,0	bis zum erforderlichen Füllgewicht
mikrokristalline Cellulose bis	100,0	

Man vermischt den Wirkstoff mit dem kolloidalen Silikondioxid und der mikrokristallinen Cellulose, wobei man eine geeignete „Aliquot-Vermischtechnik“ zur Anwendung bringt, um eine zufriedenstellende Verteilung des Wirkstoffs im Träger zu erzielen. Man inkorporiert in eine Vorrichtung zur langsamen Abgabe, aus der der Wirkstoff konstant oder in Schüben abgegeben wird.

Veterinärer oraler Trank

	<u>% G/V</u>	<u>Bereich</u>
15    Wirkstoff	0,35	0,01 - 2 % G/V
Polysorbat 85	5,0	
Benzylalkohol	3,0	
Propylenglykol	30,0	
Phosphatpuffer    pH 6,0 - 6,5		
20    Wasser bis	100,0	

Man löst den Wirkstoff in dem Polysorbat 85, in dem Benzylalkohol und in dem Propylenglykol. Man gibt einen Teil des Wassers zu und stellt den pH mit dem Phosphatpuffer erforderlichenfalls auf 6,0 - 6,5 ein. Man füllt mit Wasser bis zum Endvolumen auf und gibt das Produkt in einen Trankbehälter.

Veterinäre Oralpaste

	<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
30    Wirkstoff	4,0	1 - 20 % G/G
Saccharinnatrium	2,5	
Polysorbat 85	3,0	
Aluminiumdistearat	5,0	
fraktioniertes Kokosnußöl bis	100,0	

Man dispergiert das Aluminiumdistearat im fraktionierten Kokosnußöl und dem Polysorbat 85 unter Erhitzen. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und dispergiert das Saccharinnatrium in dem öligen Träger. Man dispergiert den Wirkstoff in der Base und füllt in Kunststoffspritzen ab.

Kügelchen zur veterinären Verabreichung im Futter

	<u>% G/G</u>	<u>Bereich</u>
40    Wirkstoff	2,5	0,05 - 5 % G/G
Calciumsulfat, Hemihydrat bis	100,0	

Man vermischt den Wirkstoff mit dem Calciumsulfat. Man stellt Kügelchen nach einem Naßgranulationsverfahren her und trocknet unter Verwendung eines Teller- oder Fluid-Bett-Trockners. Man füllt in einen geeigneten Behälter ab.

Veterinärer "Pour-on"

	<u>% G/V</u>	<u>Bereich</u>
50    Wirkstoff	2,0	0,1 - 30 %
Dimethylsulfoxid	10,0	
55    Methylisobutylketon	30,0	
Propylenglykol (und Pigment) bis	100,0	



Man löst den Wirkstoff im Dimethylsulfoxid und im Methylisobutylketon. Man gibt das Pigment zu und füllt bis zum Endvolumen mit Propylenglykol auf. Man füllt in einen Pour-on-Behälter ab.

#### Emulgierbares Konzentrat

5	Wirkstoff	50 g
	anionischer Emulgator	40 g
	(z. B. Phenylsulfonat CALX)	
	nicht-ionischer Emulgator	60 g
10	(z. B. Synperonic NP13*)	
	aromatisches Lösungsmittel (z. B. Solvesso 100) bis 1 l.	

---

\* Warenzeichen der ICI

15 Man vermischt alle Bestandteile und rührt, bis alles gelöst ist.

#### Kügelchen

20	(a) Wirkstoff	50 g
	Baumharz	40 g
	Gipskügelchen (20-60 mesh) bis	1 kg
	(z. B. Agsorb 100A)	
	(b) Wirkstoff	50 g
25	Synperonic NP13*	40 g
	Gipskügelchen (20-60 mesh) bis	1 kg

---

\* Warenzeichen der ICI

30 Man löst alle Bestandteile in einem flüchtigen Lösungsmittel, beispielsweise Methylenchlorid, und gibt zu Kügelchen in einem Trommelmischer. Man trocknet, um das Lösungsmittel zu entfernen.

Um die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre Aktivität gegen Schädlinge zu untersuchen, wurde das nachstehend beschriebene allgemeine Verfahren zur Anwendung gebracht, indem verschiedene Schädlinge und deren Wirte eingesetzt wurden.

35 Das Produkt wurde in Form eines flüssigen Präparats zur Anwendung gebracht. Die Präparate wurden durch Lösen des Produkts in Aceton hergestellt. Die Lösungen wurden dann mit Wasser verdünnt, das 0,1 % oder 0,01 Gew.-% eines Benetzungsmittels enthielt, bis die flüssigen Präparate die erforderliche Konzentration des Produkts enthielten.

40 Bei dem Testverfahren, das bei den meisten der Schädlinge eingesetzt wurde, wurden verschiedene Schädlinge auf einem Medium gehalten, bei dem es sich gewöhnlich um eine Wirtspflanze handelt. Dann wurde entweder das Medium mit dem Präparat (residual test) behandelt, oder im Fall von *Tetranychus urticae*, *Myzus persicae*, *Nilaparvata lugens* und *Musca domestica* wurden sowohl die Schädlinge als auch das Medium mit dem Präparat (Kontakttest) behandelt. Im Falle von *Meloidogyne incognita* wurde die Lösung auf den Boden aufgetragen, in dem

45 Tomatenpflanzen wuchsen. Anschließend wurden Nematoden ausgesetzt. Es wurde die Reduktion der Zahl der befallenen Wurzelknötchen festgestellt, verglichen mit einer Kontrollpflanze.

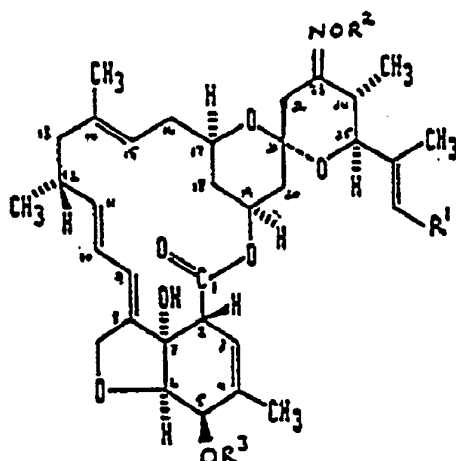
Mit Hilfe dieser Verfahren wurde festgestellt, daß die Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup> für Isopropyl, R<sup>2</sup> für Methyl und R<sup>3</sup> für Wasserstoff stehen, wirksam ist bei Konzentration (bezogen auf das Gewicht des Produkts) von 100 Teilen/Million oder weniger.

50

## PATENTANSPRÜCHE

55

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I:



(I)

worin

$R^1$  eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe bedeutet,

$R^2$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppe oder eine  $C_3$ - $C_8$ -Alkenylgruppe bedeutet, wobei die Gruppe  $=NOR^2$  in E-Konfiguration vorliegt, und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe oder eine substituierte Hydroxygruppe mit bis zu 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, sowie die Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine Methoxycarbonyloxy-, Acetoxy-, Methoxy- oder Hydroxygruppe bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, worin  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeutet.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  eine Isopropylgruppe bedeutet.

5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der allgemeinen Formel I, worin  $R^2$  eine Methylgruppe bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  eine Isopropylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxy-, Acetoxy- oder Methoxycarbonyloxygruppe bedeuten.

7. Verbindung nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  eine Isopropylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeuten.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  eine Methylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Methoxygruppe oder  $R^1$  eine Ethylgruppe,  $R^2$  eine Methylgruppe und  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeuten.

9. Mittel für die Humanmedizin, das eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren Trägern und/oder Excipienten enthält.

10. Mittel für die Veterinärmedizin, das eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren Trägern und/oder Excipienten enthält.

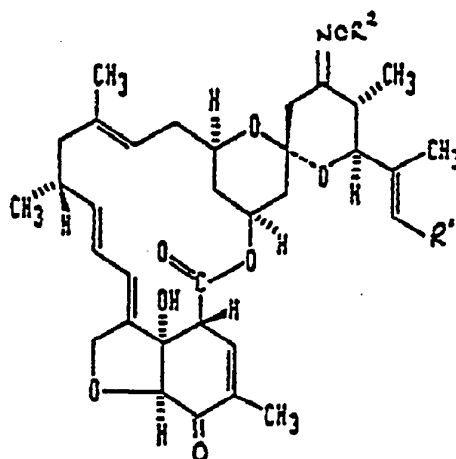
11. Schädlingsbekämpfungsmittel, das eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren Trägern und/oder Excipienten enthält.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 9 bis 11, das eine wirksame Menge der Verbindung nach Anspruch 7 zusammen mit einem oder mehreren Trägern und/oder Excipienten enthält.

13. Verfahren zur Schädlingsbekämpfung in der Landwirtschaft, im Gartenbau oder in der Forstwirtschaft oder in Lagern, Gebäuden oder anderen öffentlichen Plätzen oder Orten (außer dem Menschen), wo Schädlinge anzutreffen sind, wobei man auf die Pflanzen oder auf andere Gewächse oder auf die Schädlinge selbst oder auf den Ort, wo sich die Schädlinge befinden, eine wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen nach Anspruch 1 aufbringt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Schädlinge Insekten, Acarina oder Nematoden sind.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in derselben  $OR^3$  eine Hydroxygruppe bedeutet und  $R^1$  und  $R^2$  die im Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



(III)

reduziert und gewünschtenfalls in ein Salz überführt.