

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 493/22

(45) 공고일자 1991년08월24일
(11) 공고번호 특1991-0006443

(21) 출원번호	특1984-0007147	(65) 공개번호	특1985-0003539
(22) 출원일자	1984년11월14일	(43) 공개일자	1985년06월20일
(30) 우선권주장	213588 1983년11월14일 일본(JP)		
(71) 출원인	상교가부시끼가이샤 가와무라 요시부미 일본국 도오교도 줌오쿠 니혼바시 혼쵸 3쵸메 5방 1고		
(72) 발명자	이데 준야 일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교가부시끼가이샤 가가꾸겐꾸쇼나이 기따노 노리토시 일본국 도오교도 시나가와구 히로마찌 1쵸메 2방 58고 상교가부시끼가이샤 세이부쓰겐꾸쇼나이		
(74) 대리인	이준구, 백락신		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2435호)

(54) 밀베마이신 5-카르보네이트 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

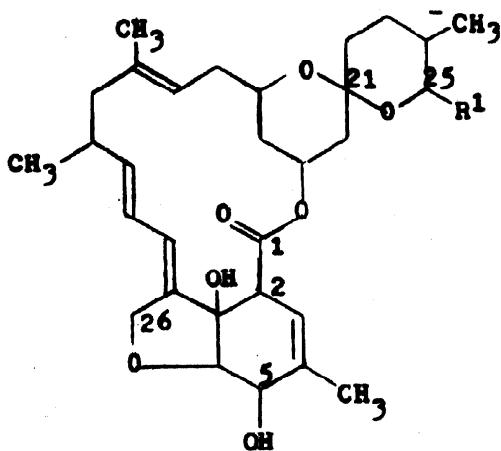
[발명의 명칭]

밀베마이신 5-카르보네이트 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본발명은 " 밀베마이신(milbemycins) " 으로 알려진 화합물, 특히 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄ 및 밀베마이신 D의 신규 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

밀베마이신 D는 미합중국 특허 제4,346,171호에 " 화합물 B-41D " 로서 기재되어 있고 밀베마이신 A₃ 및 A₄는 미합중국 특허 제3,950,360호에 기재되어 있다. 이들 화합물들은 하기 일반식(1)로 표시될 수 있다.



상기식중 R¹은 메틸기, 에틸기 또는 이소프로필기를 나타내며, 이에따라 화합물은 각각 밀베마이신 A₃, 밀베마이신 A₄ 및 밀베마이신 D이다. 상기 식에서 보여준 번호 붙이기(numbering system)은 본발명의 화합물을 포함해서 모든 밀베마이신 유도체에 사용된다.

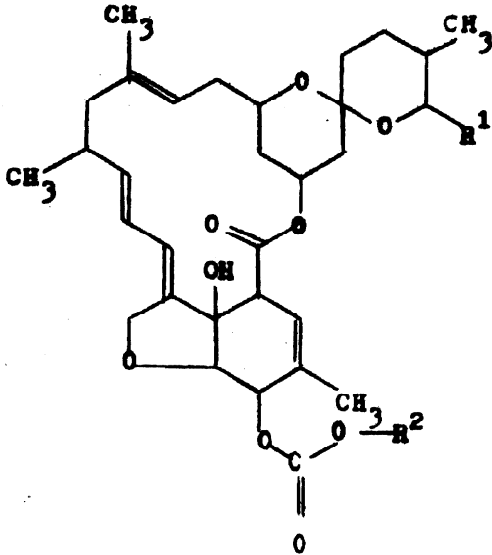
이들 밀베마이신 화합물들은 발효 연구소(Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of International Trade and Industry, Japan)에 기탁번호

FERM-1438로 기탁된 스트렙토마이세스 균주 B-41-146의 배양액으로부터 분리될 수 있다. 이 화합물들은 우수한 구충 및 살비작용을 한다.

어떤 밀베마이신D의 5-(저금알카노일) 옥시유도체가 일본 특허 공개 공보 제120589/82호에 기재되어 있고, 미합중국 특허 제4,201,861호에는 제 5호위에 아실옥시기 또는 당-옥시기가 있는 C-076 매크로리드 유도체(밀베마이신과 유사)가 기재되어 있다.

본 발명자들은 어떤 시험계에서 모체 화합물의 상응하는 활성보다 더 우수한 활성, 특히 내부 기생체 및 외부 기생체에 대한 활성이 증명된 일련의 밀베마이신 A₃, A₄ 및 D의 유도체를 발견하였다.

본 발명의 화합물은 밀베마이신 5-카르보네이트 유도체이며 하기 일반식(II)로 표시될 수 있다.



(상기식중, R¹은 메틸기, 에틸기 또는 이소프로필기를 나타내고 : R²는 임의 보호된 당 알코올, 당 또는 알돈산으로부터 ω-알코올성 히드록시를 제거하여 형성된 기, 또는 -A-R³기를 나타내고: A는 알킬렌 또는 알킬리덴기를 나타내고 R³는 수소 또는 할로겐원자, -Q-R⁴기, -O.CO.R⁵기 또는 -NH.CO.R⁶기를 나타내고 :Q는 산소 또는 황원자 또는 아미노기를 나타내고 : R⁴는 수소원자, C₁-C₆ 알킬기 또는 치환 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고: R⁵는 C₁-C₆ 알킬기, 치환 C₁-C₆ 알킬기, 아릴기, 복소환기 또는 임의 보호된 알돈산 또는 우론산으로부터 카르복시기 하나를 제거하여 형성된 기를 나타내고 : R⁶는 C₁-C₆ 알킬기 또는 아릴기를 나타내고 : 상기 치환 C₁-C₆ 알킬기에 있어서 치환체는 히드록시기, C₁-C₆ 알콕시기, 아릴옥시기, 아미노기, 아실아미노기, C₁-C₆ 알킬아미노기, 디(C₁-C₆ 알킬) 아미노기, 아릴아미노기, 메르캅토기, C₁-C₆ 알킬티오기 및 아릴티오기 중에서 선택된 1종 이상의 기이다.

본 발명은 또한 일반식(II)의 화합물들 중에서 선택된 구충, 살비 및 살충화합물, 및 약학적, 농업적 또는 원예적으로 무해한 담체 또는 희석제를 함유하는 구충, 살비 및 살충 조성물을 제공한다.

또한 본 발명은 기생충, 진드기 및 곤충 등의 기생물이 기생하는 인체 또는 동물에 일반식(III)의 화합물중에서 선택된 활성화 화합물을 사용 또는 투여함을 특징으로 하는 인체 또는 동물의 치료방법을 제공한다.

또한 본 발명은 진드기, 기생충 및 곤충 등의 기생물로부터 손상을 입고 있는 동물, 식물 또는 식물의 종자 또는 그들을 포함하는 장소에 일반식(III)의 화합물 중에서 선택된 활성화 화합물을 사용함을 특징으로 하는 상기 동물 또는 식물의 보호방법을 제공한다.

R²가 당 알코올로부터 유도된 기를 나타낼 경우 당의 예를들면 글리세롤, 에리트리톨, 트레이톨, 아라비톨, 아도니톨, 크실리톨, 소르비톨, 만니톨 또는 돌시톨일 수 있다.

R²가 당으로부터 유도된 기를 나타낼 경우 당알코올의 예를들면 글리세르알데히드 : 에리트리오스, 트레오스, 아라비노오스, 리보오스, 크실로오스, 락소오스, 글루코오스, 만노오스 또는 갈락토오스와 같은 알도오스 : 프룩토오스 또는 소르보오스와 같은 케토오스 : 또는 말토오스, 락토오스 또는 슈크로오스와 같은 이당류가 있다.

R² 또는 R⁵가 알돈산으로부터 유도된 기를 나타낼 경우 알돈산의 예를 들면 아라아본산, 글루콘산, 만논산 또는 갈락톤산이 있다.

R⁵가 우론산으로부터 유도된 기를 나타내는 경우 우론산의 예를들면 글루쿠론산 또는 갈락투론산이 있다.

상술한 당알코올, 당 알돈산 및 우론산의 히드록시기의 보호기의 예를들면 포르밀 또는 아세틸과 같은 지방족 아실기 : 테트라히드로-2-피라닐 또는 테트라히드로-2-피라닐과 같은 환 에테르기 : 1-메톡시에틸 또는 1-에톡시에틸과 같은 1-알콕시 에틸기 : 트리메틸실릴, 트리에틸실릴 또는 t-부틸디

메틸실릴과 같은 실릴기가 있다. 1,2-디올 또는 1,3-디올 분자체의 히드록시기 두 개를 하나의 보호기로 보호하고자 할 때 그 예를들면 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌, 벤질렌 또는 시클로헥산렌과 같은 알킬렌, 아르알킬렌 또는 시클로알킬렌기가 있다. 알돈산 및 우론산의 카르복시기용 보호기의 예를들면 t-부틸 및 2,2,2-트리클로로에틸기가 있다.

A로 표시되는 알킬렌 또는 알킬기엔기는 메틸렌, 에틸렌, 에틸리덴, 트리메틸렌, 프로필렌, 프로필리덴, 테트라메틸렌 펜타메틸렌 또는 헥사메틸렌과 같은 C₁~C₆ 알킬렌 또는 알킬리덴기이다. 이들 중 메틸렌 및 에틸렌기가 바람직하다.

R³로 표시되는 할로겐원자는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자이며, 이들 중 염소 또는 요오드 원자가 바람직하다.

일반식(II)의 화합물에 있어서, R⁴, R⁵ 또는 R⁶가 C₁~C₆ 알킬기 또는 치환 알킬기를 나타내는 경우 이것은 직쇄기 또는 측쇄기일 수 있으며, 바람직하게는 C₁~C₅ 알킬기, 예를들면 메틸, 에틸, 프로필 부틸 또는 펜틸기이며 그중 C₁~C₃ 알킬기가 바람직하다.

R⁴ 및 R⁵로 표시되는 치환알킬기 상의 치환체, 즉 C₁~C₆ 알콜시기, 모노-또는 디(C₁~C₆ 알킬)아미노기 또는 C₁~C₆알킬티오기의 알킬 분자체는 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필기이다.

R⁴ 및 R⁵로 표시되는 치환 알킬기 R⁵ 및 R⁶로 표시되는 알릴기상의 치환체 즉, 아릴옥시기, 아릴아미노기 또는 아릴티오기의 아릴 분자체는 바람직하게는 페닐, 톨릴 또는 나프틸기이고, 더 바람직하게는 페닐기이다.

R⁴ 및 R⁵로 표시되는 치환 알킬기내의 아크릴아미노 치환체의 아실 분자체는 바람직하게는 알카노일기(예, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 또는 부티릴) 또는 벤조일기이며, 더 바람직하게는 아세틸기이다.

R⁴ 및 R⁵로 표시되는 치환 알킬기의 특히 바람직한 예를들면 2-히드록시에틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 2-페녹시에틸, 2-아미노에틸, 2-포르밀아미노에틸, 2-아세틸아미노에틸, 2-메틸아미노에틸, 2-에틸아미노에틸, 2-디메틸아미노에틸 2-메르캅토에틸 2-메틸티오에틸, 2-에틸티오에틸, 2-페닐티오에틸, 2-히드록시프로필, 3-히드록시프로필, 3-메톡시프로필, 3-에톡시프로필, 3-아미노프로필, 3-디메틸아미노프로필, 3-메르캅토프로필, 3-메틸티오프로필, 2-히드록시부틸, 4-히드록시부틸, 4-아미노부틸, 4-디메틸아미노부틸, 4-메르캅토부틸, 2-히드록시펜틸 및 4-히드로록시펜틸기가 있다.

R⁵로 표시되는 복소환기의 예를 들면 고리산소 또는 황원자를 함유하는 5-또는 6-원환기, 특히 푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 디히드رو피라닐, 테트라히드로피라닐, 티에닐 및 테트라히드로티에닐기이며, 더 바람직하게는 피라닐, 디히드로피라닐 및 테트라히드로피라닐기이다.

일반식(II)의 화합물에 있어서 R²로 표시되는 몇몇 기는 비대칭 탄소원자를 함유하며 그러므로 임의로 활성 화합물을 형성할 수 있다. 라세미체와 같은 이들 임의 활성 화합물(임의 불활성 형태) 또한 본 발명의 범주에 속한다. 특히, 당 알코올, 당, 알돈산 및 우론산으로부터 유도된 기의 경우에는 자연 발생 형태 및 자연적으로 발생하지 않는 형태 둘다를 사용할 수 있다.

바람직한 부류의 일반식(II) 화합물은 하기와 같다.

1. R²가 임의 보호된 당 알코올로부터 W-알코올성 히드록시를 제거하여 형성된 기를 나타내는 화합물,
2. R²가 일반식 -A-R³ {식중, A는 C₁~C₂ 알킬렌기를 나타내고 : R³는 할로겐원자, 일반식 -Q-R⁴ {식중, Q는 산소 또는 황원자를 나타내고, R⁴는 C₁~C₃ 알킬기 또는 치환 C₁~C₃ 알킬기(이때, 치환체는 히드록시, C₁~C₃ 알콜시기, 아미노기, 아세틸아미노기 및 모노- 및 디-(C₁~C₃ 알킬) 아미노기 중에서 선택된 것이다.)를 나타낸다} 또는 일반식 -OCOR⁵ [식중, R⁵는 C₁~C₃ 알킬기, 치환 C₁~C₃ 알킬기(이때, 치환체는 상기 R⁴에서 정의한 바와 같다). 산소원자를 함유하는 5-또는 6-원 복소환기 또는 임의 보호된 알돈산에서 카르복시기를 제거하여 형성된 기를 나타낸다}의 기를 나타낸다.}의 기를 나타내는 화합물.
3. R¹이 에틸 또는 이소프로필기를 나타내는 화합물(즉, 밀베마이신A₄ 및 D유도체)

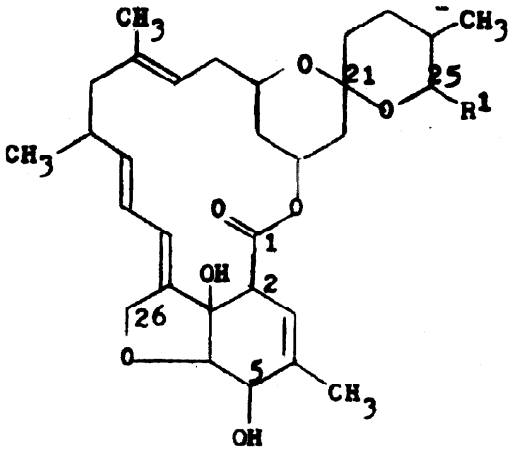
본 발명 화합물의 예를 들면 하기와 같다 :

1. Q^1 - (팔로르메루시카르보닐) 질베마이신 D
2. Q^2 - (디팔로르메루시카르보닐) 질베마이신 D
3. Q^3 - (트요드메루시카르보닐) 질베마이신 D
4. Q^4 - [(3, 4- 디히드로-2 β -리판-2-일카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
5. Q^5 - [(1, 2, 3, 4- 디이소프롤리핀갈락투오닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
6. Q^6 - (N-아세틸갈리실옥시 메루시카르보닐) 질베마이신 D
7. Q^7 - (4-히도루시부리일옥시 메루시카르보닐) 질베마이신 D
8. Q^8 - [2-(N, N- 디메틸아미노) 에틸피오메루시카르보닐] 질베마이신 D
9. Q^9 - (2, 2- 디에틸-1, 3- 디옥솔란-4-일메루시카르보닐) 질베마이신 D
10. Q^{10} - (2, 3- 디메르옥시프로옥시카르보닐) 질베마이신 D
11. Q^{11} - (2, 2- 디에틸-1, 3- 디옥솔란-4-일메루시카르보닐) 질베마이신 A₁
12. Q^{12} - (2, 3- 디히도루시프로옥시카르보닐) 질베마이신 A₁
13. Q^{13} - [(2-부틸카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
14. Q^{14} - [(3-부틸카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
15. Q^{15} - [(4, 5- 디히드로-2-부틸카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
16. Q^{16} - [(4, 5- 디히드로-3-부틸카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
17. Q^{17} - [(메트라히드로-2-부틸카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
18. Q^{18} - [(메트라히드로-3-부틸카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
19. Q^{19} - [(메트라히드로-2-피리닐카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
20. Q^{20} - [(2-피오벤카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
21. Q^{21} - [(3-피오벤카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
22. Q^{22} - [(메트라히드로-3-피오벤카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
23. Q^{23} - [(메트라히드로-3-피오벤카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
24. Q^{24} - [(2-피리딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
25. Q^{25} - [(3-피리딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
26. Q^{26} - [(4-피리딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
27. Q^{27} - [(2-피리피딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
28. Q^{28} - [(3-피리피딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
29. Q^{29} - [(4-피리피딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
30. Q^{30} - [(2-피롤카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
31. Q^{31} - [(3-피롤카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
32. Q^{32} - [(2-피롤리딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 A₁
33. Q^{33} - [(3-피롤리딘카르보닐옥시) 메루시카르보닐] 질베마이신 D
34. Q^{34} - (2-에틸-1, 3- 디옥솔란-4-일메루시카르보닐) 질베마이신 D
35. Q^{35} - (2, 2- 디메루시-1, 3- 디옥솔란-4-일메루시카르보닐) 질베마이신 D
36. Q^{36} - (2-에틸-1, 3- 디옥솔란-4-일메루시카르보닐) 질베마이신 A₁
37. Q^{37} - (2, 3, 4- 트리아메루시부옥시카르보닐) 질베마이신 A₁
38. Q^{38} - (2-히도루시-3, 4- 이소프롤리핀디옥시부옥시카르보닐) 질베마이신 D
39. Q^{39} - (2, 3- 디아세루시프로옥시카르보닐) 질베마이신 D
40. Q^{40} - (2, 3, 4- 트리아세루시부옥시카르보닐) 질베마이신 A₁
41. Q^{41} - (2, 3, 4, 5- 테트라히드록시벤옥시카르보닐) 질베마이신 D
42. Q^{42} - [2, 3, 4, 5- 미스(이소프롤리핀디옥시) 벤옥시카르보닐] 질베마이신 A₁
43. Q^{43} - (1, 2, 3, 4- 디-Q- 이소프롤리핀-D-갈락토프라닐옥시카르보닐) 질베마이신 A₁
44. Q^{44} - (1, 2, 3, 4- 디-Q- 이소프롤리핀-D-글루투옥시카르보닐) 질베마이신 D
45. Q^{45} - (D-갈락토프라닐옥시카르보닐) 질베마이신 D
46. Q^{46} - 글루투오닐 질베마이신 A₁

본 발명의 화합물은 하기의 방법 A 및 B 중 하나에 의해 제조될 수 있다.

[방법 A]

일반식(II)의 화합물은 하기 일반식(I)의 화합물을 하기 일반식(III)의 할로 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.



상기식중, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같다.)



(상기식중, X는 할로겐원자, 바람직하게는 염소, 또는 브롬원자를 나타내고, R² 는 상기에서 정의한 바와 같다.)

반응은 불활성 용매 및 염기 존재하에서 바람직하게 수행된다. 염기는 산 결합제로서 작용하여 반응물에 악영향을 미치지 않으면서 역할을 다 할 수 있는 것이면 어느 염기나 사용될 수 있다. 바람직하게는 트리에틸아민, N,N디메틸아닐린, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,5-디아자비시클로-[4,3,0]논-5-엔 또는 1,8-디아자비시클로-[5,4,0]운데크-7-엔과 같은 유기염기이다. 이 반응에 사용되는 용매의 성질은 반응에 악영향을 미치지 않는 한 특별히 제한되어 있지 않다. 적당한 용매에는 헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 탄화수소류 ; 디메틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 에틸렌글리콜디메틸에테르와 같은 에테르류 ; 메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트와 같은 에스테르류 ; 또는 산결합제로서 사용되는 과량의 유기염기가 있다.

반응온도는 특별히 한정되어 있지 않으나 일반적으로 0~50°C 범위내의 온도에서 반응을 수행하는 것이 좋다. 반응에 필요한 시간은 반응물의 성질 및 반응온도에 따라 변하지만 일반적으로 30분~3시간이면 충분하다.

일반식(III) 화합물의 R²가 히드록시기, 아미노기, 메르캅토기 또는 카르복시기 또는 이들 둘이상을 함유하는 경우에는 부 반응을 억제하기 위해서 이들 기들을 우선 보호하는 것이 바람직하다. 반응후에 필요하다면 공지의 방법으로 보호기를 제거한다. 적당한 히드록시-보호기는 시클릭에테르기, 1-알콕시에틸기, 실릴기, 알킬렌기, 시클로알킬렌기 및 지방족 아실기이다.

히드록시-보호기가 시클릭에테르기, 1-알콕시에틸기, 실릴기, 알킬렌기 또는 시클로알킬렌기인 경우에는 화합물을 불활성 용매 존재하에 산과 접촉시킴으로써 바람직하게 제거된다. 이때 산은 무기산(예, 염산, 질산 또는 황산) 또는 유기산(예, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산)일 수 있다. 불활성 용매의 성질은 반응에 악효과를 미치지 않는 한 특별히 제한되지 않는다. 적당한 용매는 헥산, 벤젠 또는 톨루엔과 같은 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르류 ; 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 에틸렌그리콜과 같은 알코올류 ; 물 ; 및 이들 용매 둘 이상의 혼합물이다.

히드록시보호기가 실릴기일 경우에는 화합물을 0~100 °C에서 30분~3시간동안 테트라부틸 암모늄 플루오라이드로 처리함으로써 바람직하게 제거된다.

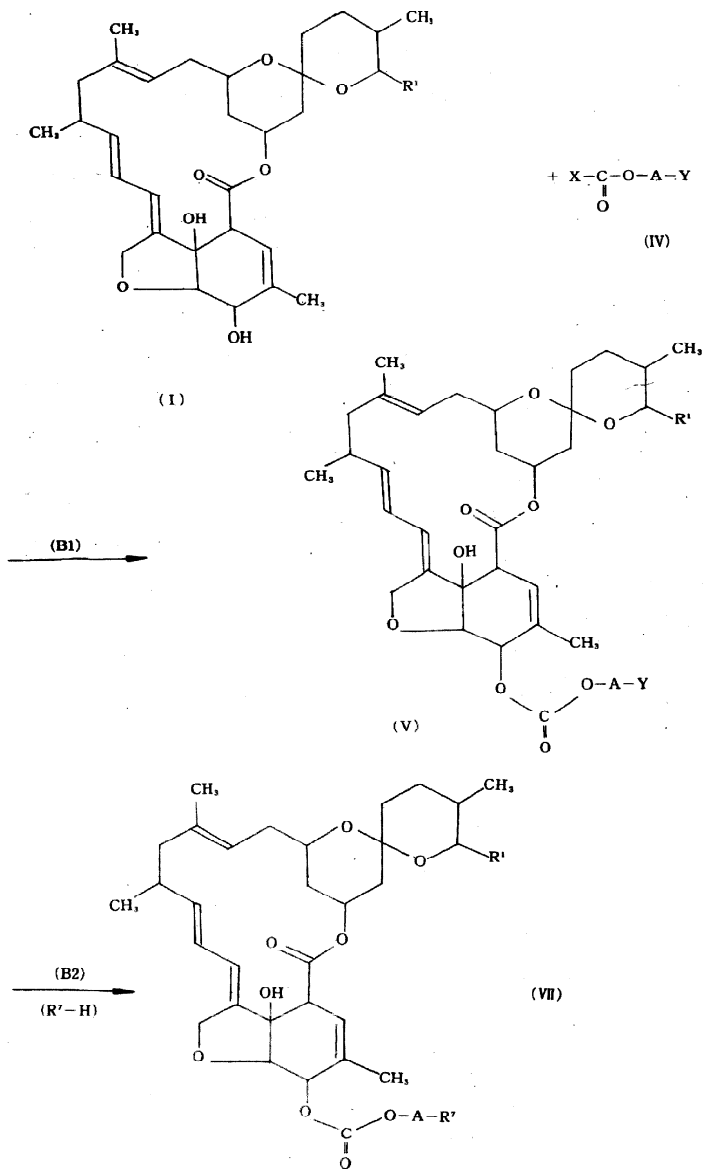
히드록시-보호기가 지방족 아실기인 경우에는 화합물을 물 또는 알코올(예, 메탄올 또는 에탄올)내에서 약 실온으로 30분~5시간동안 암모니아와 같은 염기로 처리함으로써 제거될 수 있다.

바람직한 카르복시-보호기는 t-부틸 및 2,2,2-트리클로로에틸기이며, 바람직한 아미노- 및 메르캅토-보호기는 t-부틸기이다. 보호기가 t-부틸기인 경우에는 상술한 히드록시-보호기의 제거와 마찬가지로 산으로 처리함으로써 제거될 수 있다.

카르복시-보호기가 2,2,2-트리클로로에틸기인 경우에는 화합물을 실온에서 30분~3시간 동안 아연 및 아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있다.

방법 B

본 발명 화합물의 또 다른 제조방법은 하기의 반응도식으로 설명된다 :



(상기식중, R¹, A 및 X는 상기에서 정의한 바와 같으며 : R⁷은 -Q-R⁴기 또는 -O.CO.R⁵(식중 Q 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같으며, R⁴는 C₁~C₆알킬기 또는 치환 C₁~C₆알킬기를 나타내고 이때 치환체는 상기에서 정의한 바와 같다.)기를 나타내며 : Y는 할로겐원자, 바람직하게는 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다.)

상기 공정에서 단계B(1)은 일반식 (I)의 대응 밀베이마신을 일반식(IV)의 화합물과 반응시킴으로써 일반식(V)의 화합물을 제조하는 것이다. 이 단계는 방법 A의 공정과 유사하며 그 공정과 동일한 조건하에서 수행될 수 있다.

생성된 일반식(V)의 화합물은 필요하다면 원래의 할로겐원자 대신에 다른 할로겐원자 Y를 갖는 유사한 화합물로 전환시킬 수도 있다. 이 반응은 할로겐원자 교환시 사용되는 공지의 수단에 의해 수행될 수도 있다.

예를들면, 일반식(V)화합물이 Y 원자로서 염소 또는 브롬원자를 함유할 경우, 이것은 불소원자로 전환될 수 있으며, 이 반응은 출발물질을 불화칼륨과 반응시킴으로써 수행된다. 또한, 일반식(V)의 화합물이 원래 r 원자로서 염소원자를 함유할 경우에는 출발물질을 알칼리금속 브롬화물 또는 알칼리 금속 요오드화물 각각, 특히 브롬화나트륨, 브롬화칼륨, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨과 반응시킴으로써 브롬 또는 요오드원자로 전환될 수 있다.

상기 할로겐 교환 반응은 바람직하게는 극성용매(예, 아세토니트릴 또는 에틸렌글리콜)내에서 0~100℃온도로 30분~5시간 동안 수행되며, 크라운 에테르, 예를들어 12-크라운-4, 15-크라운-5 또는 18-크라운-6 존재하에서는 더욱 촉진될 수도 있다.

단계(B2)에서는 일반식(V)의 화합물을 불활성 용매내에서 하기 일반식(VI)의 화합물과 반응시킴으로써 일반식(VII)의 화합물을 제조한다.

R^7-H (VI)

(상기식중, R^7 은 상기에서 정의한 바와 같다.)

R^7 이 $-OR^4$, $-SR^4$ 또는 $-O.CO.R^5$ 기를 나타낼 경우에는 일반식(VI)의 화합물을 반응 전에 또는 반응 도중에 알칼리금속(예, 리튬, 나트륨 또는 칼륨)을 사용해서 그의 염으로 전환시키는 것이 좋다. R^7 이 $-O.CO.R^5$ 기를 나타낼 경우에는 일반식(VI)의 화합물을 트리ethyl아민 또는 디시클로hexyl아민과 같은 유기아민과의 염의 형태로도 역시 사용할 수 있다.

R^7 이 $-NH.R^4$ 기를 나타낼 경우에는 일반식(V)와 (VI)의 화합물의 반응을 필수적이지는 않지만 유기아민(예로서는 방법 A에 제시한 것이 있다.) 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

상기 반응에 사용되는 용매는 반응에 악영향을 미치지 않는 한 제한되지 않는다, 적당한 용매는 디ethyl포름아미드, 디ethyl아세트아미드 또는 hexa메틸포스포트리아미드와 같은 아미드류 : 디ethyl숄폭시드와 같은 숄폭시드류 : 아세톤 또는 메틸ethyl케톤 과 같은 케톤류 : 및 아세토니트릴과 같은 니트릴류이다.

반응 온도는 특별히 제한되지 않으며 0 °C~100 °C 범위가 바람직하다. 반응에 필요한 시간은 물론 반응물의 성질 및 반응온도에 따라 좌우되지만 일반적으로 30분~5시간이면 충분하다.

상기 반응에 사용되는 일반식(VI) 화합물에서 R^7 이 히드록시기, 아미노기 또는 메르캅토기를 함유할 경우에는 이들 기들을 보호시키는 것이 좋다. 반응 후에 필요하다면 보호기를 공지의 방법에 의해 제거할 수도 있다. 보호기 및 그들의 제거방법은 방법 A에서와 동일하다.

상술한 반응들을 완결한 후에는 공지의 방법에 의해 반응 혼합물로부터 목적 생성물을 회수할 수 있다.

한 적절한 회수 방법의 예를들면, 반응 혼합물(필요하다면 용매를 유지한 후)을 빙수에 붓고, 필요하다면 이 혼합물을 염기 또는 산으로 중화시킨 다음 수산화성 유기 용매로 추출한다. 유기 추출물을 건조시키고 용매를 제거한 후, 남은 잔류물을 필요하다면 재결정 및/또는 칼럼 크로마토그래피 같은 공지의 기술로 더 정제할 수 있다.

본 발명의 화합물은 예를들어 과수, 채소 및 꽃에 기생하는 테트라니쿠스(Tetranychus), 파노니쿠스(Panonychus), 붉은병무늬병진드기(rust mites)의 성충, 유충 및 알에 대해 강한 살비성을 갖는다. 그들은 또한 동물에 기생하는 악소디다크(Ixodidae), 데르마니시드(Dermanyssidae) 및 사르코프티아에(Sarcoptidae)에 대한 활성이 있다. 나아가 동물 및 조류 특히 가축 및 가금류에 기생하는 오에스트루스(Oeetrus), 루실리아(Lucilia), 히포데르마(Hypoderma), 가스테로필루스(Gasterophilus), 이 및 벼룩 : 돈벌레 및 집파리와 같은 가내 곤충 : 및 진디 및 유충 레피도프테라(Lepidoptera)와 같은 농업 및 원예에 해로운 각종 기타 곤충에 대한 활성이 있다.

그들은 또한 토양의 멜로이도기네(Moloidogyne), 부르사펠렌쿠스(Bursaphelenchus) 및 피조글리푸스(Phizoglyphus)에 대해 효과적이다. 그들은 또한 콜레오프테라(Coleoptera), 호모프테라(Homoptera), 헤테로프테라(Heteroptera), 디프테라(Diptera), 티사노프테라(Thysanoptera), 오르토프테라(Orthoptera), 아노플루라(Anoplura), 시포나프테라(Siphonaptera), 말로파게(Mallophage), 티사누라(Thysanura), 이소프테라(Isoptera), 소코프테라(Psocoptera) 및 히메노프테라(Hymenoptera)종의 곤충에 대해 효과적이다.

본 발명의 화합물은 기타 식물을 손상시키는 곤충, 특히 식물을 먹음으로써 손상을 입히는 곤충은 억제하는데 사용될 수 있다. 본 화합물은 채소작물[예, 레프티노타르사 데켄리네이타(Leptinotarsa decemlineata) 및 미주스 페르시카에(Myzus persicae)에 대해] 및 벼작물[예, 칠로 수프레살리스(Chilo suppressalis) 및 라오델팍스(Laodelphax)에 대해] 뿐 아니라 장식용 식물 및 생산성 식물, 특히 목화[예, 스포도프테라 리토랄리스(Spodoptera littoralis) 및 헬리오티스 버레스센스(Hliothis virescens)에 대해]를 보호하는데 사용될 수 있다.

본발명의 화합물의 활성은 체계적으로 판명된다. 따라서 본 화합물은 공지의 조성물로 억제하기 어려운 흡인성 곤충(sucking insects) 특히 호모프테라(Homoptera)중 및 더 특히 아피디다에(Aphididae)과의 곤충(예,아피스 파바에, 아피스 크라시보라 및 미주스 페르시카에)에 대해 매우 효과적이다.

따라서, 본 발명의 화합물은 상기 예시한 곤충들로부터 보호하기 위해 모든 종류의 식물(그 식물의 종자 및 그 식품을 포함한 주위환경 포함)을 처리하는데 사용될 수 있다. 그러한 식물로는 곡류(예, 옥수수 또는 벼), 채소류(예,감자 또는 콩), 과일 및 기타식물(예,목화)가 있다.

본 발명의 화합물은 본 화합물을 동물 또는 동물의 주위환경, 예를 들면 가축우리, 동물사육장, 도살장 목초지 및 기타 초지 및 감염될 수 있는 기타 장소에 사용함으로써 각종 체외 기생물로부터 동물을 보호하는데 사용될 수 있다. 본 화합물은 또한 바람직하게는 감염되기 전에 동물의 외부에 사용될 수도 있다. 더우기 본 발명의 화합물은 각종 기생충에 대해 효과적이다. 이들 기생충들은 가축, 가금 및 애완동물(예, 돼, 양, 염소, 소, 말, 개 고양이 및 새)를 공격하여 심한 경제적 손해를 야기시킬 수 있다. 기생충중에서 특히 선충류는 심각한 감염을 일으킨다. 상기 동물에 기생하며 본 발명의 화합물이 효과를 나타내는 대표적인 선충류 종속은 하기와 같다 :하에몬쿠스(Haemonchus), 트리코스트롱길루스(Trichostrongylus), 오스테르타지아(Ostertagia), 네미토디루스(Nematodirus), 코오페리아(Cooperia), 아스카리스(Ascaridia), 부노스토뭉(Bunostomum), 오에스파고스토뭉(Oesophagostomum), 차베르티아(Chabertia),트리츄리스(Trichuris), 스트롱길루스(Strongylus),트리코네나(Trichonema), 디티오카울루스(Dictyocaulus), 카필라리아(Capillaria), 헤테라키스

(Heterakis), 독소카라(Toxocara), 아스카리디아(Ascaridia), 옥시우리스(Oxyuris), 안실로스토마(Ancylostoma), 운시나리아(Uncinaria), 독사스카리스(Toxascaris) 및 파라스카리스(Parascaris).

네마토디루스 코오페리아 및 오에소파고스토뭉 속의 어떤 종류는 장을 공격하며, 하에몬쿠스 및 오스테르타지아 속의 어떤 종류는 위에 기생하고, 디티오카울루스속에 속하는 기생충은 폐에서 발견된다. 필라리이다에 및 세타리이다에과에 속하는 기생충은 내부조직 및 기관, 예를들어 심장, 혈관, 피하조직 및 림프관에서 발견된다. 본 발명의 화합물은 이와 같은 모든 기생충에 대해 활성이 있다.

본 발명의 화합물은 또한 인체를 감염시키는 기생충에 대해서도 역시 효과가 있다. 인체의 소화기관에서 가장 흔히 발견될 수 있는 기생충의 대표적인 예로는 안실로스토마(Ancylostoma), 네카토르(Necator), 아스카리스(Ascaris), 스트롱길로이데스(Strongyloides), 트리키넬라(Tsichinella), 카필라리아(Capillaria), 트리쿠리스(Trichinella) 및 엔테로비우스(Enterobius) 속의 기생충이 있다. 본 화합물은 또한 특히 장외관을 감염시키는 필라리이다에(Filariidae)과의 우에케레리아(Wuechereria), 브루기아(Brugi), 온코세르카(Onchocerca) 및 로아(Loa) 속의 기생충(이들은 소화기관 이외에도 혈액, 조직 및 기타 기관에서 발견되며 의학적으로 중요하다.) 드라쿤쿨루스(Dracunculus) 속의 기생충 및 스트롱길로이데스(Strongyloides) 및 트리키넬라(Trichinella) 속의 기생충에 대해 활성이 있다.

본 발명의 조성물의 형태 및 사용된 담체 또는 희석제의 성질은 조성물의 용도에 따라 변화된다. 예를들면, 본 발명의 화합물이 인체 및 기타 동물용 구충제로 사용될 때, 바람직하게는 경구, 비경구 또는 국부적으로 투여되며 조성물의 형태는 투여 경로에 따라 적당한 형태로 취해진다.

경구 투여의 경우, 본 발명의 조성물은 바람직하게는 활성 화합물을 현탁제(벤토나이트), 수화제 또는 기타 희석제와 혼합하여 물 또는 기타 비독성 액체 중에 용해, 현탁 또는 분산시킨 비독성 수용액, 현탁액 또는 분산액을 함유하는 액체 드링크의 형태이다. 일반적으로 드링크는 거품 방지제를 함유한다. 활성 화합물은 은 보통 0.01~0.5중량%, 바람직하게는 0.01~0.1중량%의 양이 드링크에 존재한다.

경구 투여용 활성 조성물은 필요량의 활성 화합물을 함유한 캡슐, 환약 또는 정제와 같은 건조 고체형, 바람직하게는 단위 투여형일 수 있다.

이들 조성물은 화합물을 적당한 미분쇄된 희석제, 충전제, 분해제, 및/ 또는 결합제, 예를들면 녹말, 락토오스, 활석 마그네슘스테아레이트 및 식물성 고무와 균일하게 혼합함으로써 제조될 수 있다. 제제의 중량 및 함량은 동물의 특성, 감염도, 기생충의 특성 및 처리될 동물의 중량에 따라 넓은 범위로 변화한다.

본 화합물은 또한 사료에 균일하게 분산될 수 있는 경우 동물사료에 첨가되어 투여될 수 있으며, 탑드레싱(top dressing) 으로서 사용되거나 펠릿형으로 사용될 수 있다. 사료에서 활성 화합물의 함량은 바람직한 구충성을 얻기 위해 0.0001~0.02%가 바람직하다.

비경구 투여의 경우, 본 발명의 화합물은 액체부형제, 바람직하게는 낙화생유 또는 면실유와 같은 식물유에 용해 또는 현탁된다. 처리될 동물에 따라 피하, 전위, 근육 또는 기관에 주사될 수 있다. 이와 같은 제제는 보통 0.05~50%중량 농도의 활성 화합물을 함유한다.

본 발명의 화합물은 디메틸술폭시드 또는 탄화수소 용매와 같은 적당한 담체와 혼합하여 국소적으로 투여될 수 있다. 이와 같은 제제는 분무(예를 들면 손분무 또는 분무기), 침지(예를 들면 플런지침지), 용액에 붓기 또는 수공법(예를 들면 핸드-드레싱)에 의해 동물 외부에 직접 사용된다.

활성 화합물의 투여량은 처리될 동물의 특성 및 기생감염의 성질 및 정도에 따라 변화될 수 있다. 그러나 경구 투여시 체중 1kg 당 0.01~100mg, 더 바람직하게는 0.5~50mg 의 양으로 최대의 효과를 얻을 수 있다, 화합물은 일회 투여 또는 1~5일의 비교적 단기간 동안 분할 투여될 수 있다.

본 발명의 조성물의 농업 또는 원예에 사용될 때, 각종 형태 및 제제가 가능하다. 예를 들면 분진, 조분진, 수용성 분말, 미세과립, 극미세과립, 수화분말, 희석유액, 유화농축물, 수성 또는 유성 현탁액 또는 용액(직접분무 또는 희석하여 분무 될 수 있는), 에어로솔 또는 중합물질의 캡슐로서 제제될 수 있다, 담체는 천연 또는 합성 유기 또는 무기일 수 있다. 담체는 활성 화합물이 처리될 기질에 도달하는 것을 돕고, 활성 화합물을 저장, 운반 또는 취급하기 쉽게 한다. 고체, 액체, 및 기체, 담체는 공지의 담체로부터 선택되어 같은 형태의 조성물과 함께 사용될 수 있다.

이와같은 제제는 공지의 방법, 예를들면 활성성분을 담체 또는 희석제, 예를들면 용매, 고체담체 또는 임의로 표면활성제와 혼합 및/또는 마쇄함으로써 제조될 수 있다.

적당한 용매는 방향족 탄화수소, 바람직하게는 크실렌혼합물 또는 치환된 나프탈렌과 같은 석유 증류로부터의 C₆~C₁₂ 분획; 디부틸 또는 디옥틸 프탈레이트와 같은 프탈산의 에스테르; 시클로헥산 또는 파라핀과 같은 지방족 또는 지환족 탄화수소; 에탄올, 에틸렌글리콜, 에틸렌글리콜 모노메틸에테르 또는 에틸렌글리콜 모노에틸에테르와 같은 알콜 및 글리콜 또는 그의 에스테르; 시클로헥산과 같은 케톤; N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폭시드, 또는 N,N -디메틸포름아미드와 같은 강한 극성 용매; 에폭시화 코코넛유 또는 대두유와 같은 임의 에폭시화식물유; 및 물이 있다.

분진 및 분산성 분말에 사용될 수 있는 고체담체는 예를 들면 방해석, 활석, 카올린, 모노릴로나이트 또는 애터필라이트와 같은 천연광물 충전제가 있다. 조성물의 물리적 성질을 향상시키기 위해, 고도로 분산된 규산 또는 고도로 분산된 흡수성중합체를 가할 수 있다. 적당한 과립 흡착담체는 경석, 벽돌흙, 세피오라이트 또는 벤토나이트와 같이 다공성이거나 또는 방해석 또는 모래와 같은 바 다공성일 수 있다. 각종 유기 또는 무기의 전과립화 물질이 사용될 수 있다. 예를 들면 백운석 및 땅속식물 잔류물이 있다.

사용될 수 있는 표면활성제는 공지의 것이며 우수한 유화, 분산화 및 수화성을 갖는 비이온, 양이온

또는 음이온성 시약일 수 있다. 이들 시약의 혼합물이 사용될 수도 있다.

조성물은 안정제, 거품방지제, 점도조절제, 결합제 또는 부착제 또는 이들의 배합물 및 특별한 효과를 얻기 위해 비료 또는 기타 활성물질을 함유할 수 있다.

살충 조성물은 일반적으로 0.01~99% 바람직하게는 0.1~95중량%의 활성 화합물: 1~99,99%의 고체 또는 액체 첨가물: 및 0~25%, 더 바람직하게는 0.1~25%의 표면활성제를 함유한다. 시판생성물은 농축된 조성물로서 고체이며, 최종 사용시에는 활성성분이 0.001~0.0001중량%(10~1ppm)의 농도가 되도록 희석한다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 더욱 상세히 설명되며, 실시예 1~11은 본 발명의 각종 화합물의 제법을, 실시예 12~14는 본 발명의 화합물의 활성을 설명하고, 실시예의 출발물질의 제법은 하기 예비제법에 기술한다.

[예비제법]

2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메틸 클로로포르메이트

10% W/V의 벤젠 중의 포스겐용액 10ml을 메틸렌클로라이드 5ml 에 2,3-이소프로필리덴글리세롤 1.0g을 용해시킨 용액에 가하고, 그 혼합물을 실온에서 밤새 반응시킨다. 혼합물을 감압하에 증발 농축시켜서 액체 상태의 표제 화합물 1.47g 을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(액체 필름) $\nu_{max}cm^{-1}$:1775

[실시예 1]

(a) 0⁵-(클로로메톡시카르보닐)밀베마이신 D

(a) 0⁵-(디클로로메톡시카르보닐)밀베마이신 D

벤젠 5ml 에 피리딘 158mg을 용해시킨 용액을 빙냉각시키면서 벤젠 10ml 에 밀베마이신 D 1.11g 및 불순클로로메톡시카르보닐 크로라이드(40중량%의 디클로로메톡시카르보닐 클로라이드함유) 243mg 을 용해시킨 용액에 적가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 불순 클로로메톡시카르보닐 클로라이드 30mg 및 피리딘 20mg을 더 가한다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 에틸아세테이트를 가한다. 혼합물을 물, 묽은 염산, 물, 중탄산나트륨 수용액 및 물로 차례대로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발 제거한 다음 잔류물을 용리액으로서 헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(100% 헥산~7 : 3 부피비)을 사용해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시킨다. 그리하여 표제 화합물인 모노클로로메톡시 화합물 627mg 및 대응 디클로로메톡시 화합물 380mg을 수득한다.,

클로로메톡시 화합물

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸-mull) $\nu_{max} cm^{-1}$:3475, 1770, 1740, 1710

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl₃) δ ppm : 1.53(3H, 단일선, 14-CH₃) : 1.82(3H, 넓은 단일선, 4-CH₃):

4.65(2H, 넓은 단일선, 26-CH₂) : 5.70(1H, 이중선, J=6.0HZ, -CHHCl) : 5.81(1H, 이중선, J =6.0 Hz, -CHHCl

디클로로메톡시 화합물

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸-mull) $\nu_{max}cm^{-1}$: 3470, 1780, 1705.

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl₃) δ ppm : 1.53(3H, 단일선, 14-CH₃) : 1.84(3H, 넓은 단일선, 4-CH₃) : 5.66(2H, 넓은 단일선, 26-CH₂) : 7.72(1H, 단일선, -CHCl₂)

매스 스펙트럼(m/e) : 682(m+), 209, 181

[실시예 2]

0⁵-(요오드메톡시카르보닐)밀베마이신 D

0⁵-(클로로메톡시카르보닐)밀베마이신 D(실시예 1에서와 같은 방법으로 제조) 1.18g 및 요오드화나트륨 0.85g 을 아세트니트릴 10ml 에 현탁시킨 현탁액을 환류하에 1시간 동안 가열한 에틸아세테이트로 희석시킨다. 희석된 혼합물을 티오황산나트륨수용액 및 물로 차례로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발 건조시킨다. 잔류물을 헥산과 에틸아세테이트의 8 : 2 부피 혼합물을 사용해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피해서 정제시켜 표제화합물 950mg 을 수득한다.

핵자기 공명 스펙트럼 (CDCl₃) δ ppm : 1.52(3H, 단일선, 14-CH₃): 1.80(3H, 넓은 단일선, 4-CH₃) : 4.59(2H, 넓은 단일선, 26-CH₂) : 5.90(2H, 단일선, -CH₂I)

[실시예 3]

0⁵-(3,4-디히드로-2H -피란-2-일카르보닐옥시)메톡시카르보닐밀베마이신 D

디메틸아세트아미드 2ml 에 0⁵-(요오드메톡시카르보닐)밀베마이신 D (실시예 2에서와 같은 방법으로 제조)200mg 및 소듐 3,4-디히드로-2H -피란-2-일카르복실레이트 52.7mg을 용해시킨 용액을 실온에

서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시킨 다음 최종적으로 감압하에 증발 건조시킨다. 잔류물을 헥산과 에틸아세테이트의 8 : 2 부피 혼합물을 사용해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제화합물 175mg을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 μll) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3475, 1765, 1740, 1710, 1650

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl_3) δ ppm : 1.53(3H, 단일선, 14- CH_3) : 1.82(3H, 넓은 단일선, 4- CH_3) : 4.65(2H, 넓은 단일선, 26- CH_2) : 5.80(1H, 이중선, $J=8.0\text{Hz}$, -OCHH-) : 5.93(1H, 이중선, $J=8.0\text{Hz}$, -OCHH-) : 6.43(1H, 이중선, $J=6.0\text{Hz}$, 피란의 6-H)

질량 스펙트럼(m/e) : 740(M+), 209, 181

[실시예 4]

0^5 -(1,2,3,4-디-0-이소프로필리덴갈락투로닐옥시)메톡시카르보닐말베마이신 D

아세트니트릴 30ml에 0^5 -(클로로메톡시카르보닐)말베마이신 D (실시예 1에서와 같은 방법으로 제조)

1.7g 및 요오드화나트륨 1.2g 을 현탁시킨 현탁액을 환류하에 1.5시간 동안 가열한 다음 감압하에 증발 건조시킨다. 잔류물에 에틸아세테이트를 가한 다음 혼합물을 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압하에 증발 건조시켜서 조 요오드화합물 2.047g을 수득한다.

상기 조 요오드화합물 전체를 디메틸아세트아미드 10ml 에 용해시키고, 거기에 포타슘 1,2,3,4-디이소프로필리덴갈락투로네이트 960mg을 가한 다음 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시킨 다음 감압하에 증발 건조시킨다. 잔류물을 헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(9 : 1~6.4)을 사용해 계속해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피한다. 생성물을 에틸아세테이트와 클로로포름의 1 : 9 부피혼합물로 용출시킨 실리카겔 로바(Silica gel Lobar : 상표명칼럼(Merck and CO. Inc 제사이즈 B)으로 더 정제시켜 표제화합물 1.5g을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 μll) ν_{max}^{-1} : 3500, 1790, 1765, 1710

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl_3) δ ppm : 1.33(6H, 단일선 $2 \times$ 이소프로필리덴의 CH_3) : 1.44(3H, 단일선, 14- CH_3) : 1.53(6H, 단일선, $2 \times$ 이소프로필리덴의 CH_3) : 1.82(3H, 넓은 단일선, 4- CH_3) : 4.63(2H, 넓은 단일선, 26- CH_2)

질량 스펙트럼 (m/e) : 866(M+), 209, 181

[실시예 5]

0^5 -(N-아세틸글리실옥시메톡시카르보닐)말베마이신 D

디메틸아세트아미드 10ml에 0^5 -(요오드메톡시카르보닐)말베마이신 D (실시예 2에서와 같은 방법으로 제조) 740mg 및 N- 아세틸글리실 152mg 을 용해시킨 용액에 트리에틸아민 131mg 을 가하고 실온에서 30분간 교반한다. 이 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시킨 다음 감압하에 증발 건조 시킨다. 잔류물을 헥산과 에틸아세테이트의 혼합물(1 : 1~ 1 : 9)을 사용해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물 470mg을 수득한다,

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 μll) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3350, 1765, 1740, 1660

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl_3) δ ppm(1.54(3H, 단일선, 14- CH_3) : 1.83(3H, 넓은 단일선, 4- CH_3) : 2.04(3H, 단일선, 아세틸) : 4.65(2H, 넓은 단일선, 26- CH_2) : 5.86(2H, 단일선, -OCH₂O-) : 6.17(1H, 넓은 단일선, NH)

질량 스펙트럼(m/e) : 556(M+173), 209, 181

[실시예 6]

0^5 -(4-히드록시부리릴옥시메톡시카르보닐)말베마이신 D

디메틸아세트아미드 5ml에 소듐 4-히드록시부티레이트 176mg 을 현탁시킨 현탁액에 0^5 -(요오드메톡시카르보닐)말베마이신 D(실시예 2에서와 같은 방법으로 제조) 500mg을 방냉각시키면서 가하고 실온에서 30분간 교반한다. 이 혼합물을 에틸아세테이트와 헥산의 2 : 1부피혼합물로 희석시키고, 물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시킨 다음 감압하에 증발 건조시켜 표제화합물 430mg을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 μll) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3475, 1765, 1740, 1710

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl_3) δ ppm : 1.53(3H, 단일선, 14- CH_3) ; 1.83(3H, 넓은 단일선, 4- CH_3) ; 2.27(6H, 단일선, $2 \times$ 디메틸아미노의 CH_3) ; 2.45~2.95(4H, 다중선, -SCH₂CH₂-N) ; 4.65(2H, 넓은 단일선, 26- CH_2) ; 5.30(2H, 단일선, -OCH₂S-).

질량 스펙트럼(m/e): 556(M+-160), 209, 181

[실시예 7]

O^5 -[2-(N,N,-디메틸아미노)에틸티오메톡시카르보닐]밀베마이신 D

55% w/w 광물성 오일내의 수소화나트륨 현탁액 200mg 및 메탄올 10ml 를 사용해서 소듐메톡시드 용액을 제조한다. 이 용액을 얼음으로 냉각시키면서 거기에 N,N-디메틸아미노에탄티올 히드로클로라이드 326mg 및 O^5 -[요오드메톡시카르보닐]밀베마이신 D (실시예 2에서와 같은 방법으로 제조) 1.7g을 차례로 가한다. 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 다음 에틸아세테이트로 희석시킨다. 그런 다음 물 및 티오황산나트륨 수용액으로 차례로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발 건조시킨다. 잔류물을 클로로포름과 메탄올의 혼합물(100% 클로로포름~95 : 5부피비)을 사용해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 그런다음 클로로포름과 이소프로판올과 메탄올의 90:7:3의 부피혼합물로 용출시킨 실리카겔 칼럼(Merck 사이즈 B)크로마토그래피로 더 정제해서 표제 화합물 530mg을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼 (뉴졸 mull) $\nu_{max}cm^{-1}$: 3475, 1745, 1710.

핵자기 공명 스펙트럼 (CDCl₃) δ ppm : 1.53(3H, 단일선, 14-CH₃); 1.83(3H, 넓은 단일선, 4-CH₃); 2.27(6H, 단일선, 2×디메틸아미노의 CH₃); 2.45~2.95(4H, 다중선, -SCH₂CH₂-N); 4.65(2H, 넓은 단일선, 26-CH₂); 5.30(2H, 단일선, -OCH₂S-).

질량 스펙트럼(m/e) : 556(M+-161), 209, 181

[실시예8]

O^5 -(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메톡시카르보닐)밀베마이신 D

에틸아세테이트 10ml 에 밀베마이신 D 0.60g 및 피리딘 1ml를 용해시킨 빙냉각된 용액에 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메틸클로로포르메이트(예비제법에서와 같은 방법으로 제조) 1.47g 을 두부분으로 나누어 적가한다. 이 혼합물을 에틸아세테이트 첨가 종료시의 온도와 동일한 온도에서 1시간 동안 반응시킨다.

이 혼합물을 물, 포타슘 비술파이트 수용액, 중탄산나트륨 수용액 및 염화나트륨 수용액으로 차례로 세척한 다음 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발 제거하고, 잔류물을 클로로포름과 에틸아세테이트의 혼합물(100% 클로로포름~20:1 부피비)을 사용해서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

유리형태의 표제화합물 0.80g을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 mull) $\nu_{max}cm^{-1}$:3410, 1725.

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl₃) δ ppm : 1.33(3H, 단일선, 디옥솔란의 2위의 CH₃) : 1.40(3H, 단일선, 디옥솔란의 2위의 CH₃) : 1.51(3H, 단일선, 14-CH₃) : 1.78(3H, 넓은 단일선, 4-CH₃) : 4.01(1H, 단일선, 7-OH) : 4.56(2H, 넓은 단일선, 26-CH₂)

질량 스펙트럼(m/e) : 714(M +), 537, 519

[실시예9]

O^5 -(2,3-디히드록시프로폭시카르보닐)밀베마이신 D

O^5 -(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메톡시카르보닐)밀베마이신 D (실시예 8에서와 같이 제조) 0.70g, 아세트산 7ml 및 물 21ml 를 40°C에서 3시간 동안 반응시킨다. 반응종료시 용매를 감압하에 유거한 다음 톨루엔을 가한다. 이 혼합물을 가능한 많은 량의 물 및 아세트산을 등비물질 형태로 제거한다. 잔류물을 클로로포름과 에틸아세테이트의 1:1 부피혼합물로 용출시킨 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제해서 분말 형태의 표제화합물 0.56g 을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 mull) : $\nu_{max}cm^{-1}$ 3430, 1735

핵자기 공명 스펙트럼(CDCl₃) δ ppm : 1.53(3H, 단일선, 14-CH₃); 1.82(3H, 넓은 단일선, 4-CH₃); 2.67~3.22(3H다중선, 2 XOH & 25-H) : 3.43~3.85(3H, 다중선, -CH₂OH & 17-H) : 3.86~4.13(1H, 다중선, 프로필의 2-H) : 4.12(1H, 이중선, J=6.5Hz, 6-H); 4.24(1H, 단일선, 7-OH); 4.13~4.45(2H, 다중선, 프로필의 1H×2); 4.66(2H, 넓은 단일선, 26-CH₂),

질량 스펙트럼(m/e) :556, 429, 410

[실시예 10]

O^5 -(2,2-디메틸-1,3- 디옥솔란-4-일메톡시카르보닐)밀베마이신 A₄

밀베마이신 A₄ 0.50g, 피리딘 0.5ml 및 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메틸클로로포르메이트 1.30g 을 사용함을 제외하고 실시예 8의 방법을 반복해서 유리상태의 표제화합물 0.589g 을 수득한다.

핵자기 공명 스펙트럼(CDCI₃) δ ppm : 1.36(3H, 단일선, 디옥솔란의 2-메틸) : 1.44(3H, 단일선, 디옥솔란의 2-메틸) : 1.53(3H, 단일선, 14-CH₃) : 1.81(3H, 단일선, 4-CH₃) : 3.80(1H, 단일선, 7-OH) : 4.64(2H, 넓은 단일선, 26-메틸렌),

질량 스펙트럼(m/e) : 699.523, 506

[실시에 11]

0⁵-(2,3-디히드록시프로폭시카르보닐)밀베아신 A₄

0⁵-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메톡시카르보닐)밀베마이신 A₄ (상기 실시에 10에서와 같은 제조) 593mg를 사용함을 제외하고 실시에 9의 방법을 반복해서 분말 형태의 표제화합물 335mg 을 수득한다.

적외선 흡수 스펙트럼(뉴졸 mull) u_{max}cm⁻¹ : 3640, 1745

핵자기 공명 스펙트럼(CDCI₃) δ ppm: 1.53(3H, 단일선, 14-CH₃) : 1.82(3H, 단일선, 4-CH₃) : 3.08(1H, 삼중선, 25-H) : 3.33(1H, 다중선, 2-H) : 3.6~3.75(2H, 다중선, CH(OH)CH₂ OH) : 3.99(1H, 다중선, CH(OH)CH₃ OH) : 4.12(1H, 이중선, 6-H) : 4.2~4.35(2H, 다중선, OCH₂CH(OH)CH₂ OH) : 4.64(2H, 넓은 단일선, 26-메틸렌).

질량 스펙트럼(m/e) : 542, 414, 396

[실시에 12]

위의 폐로 이동하는 아스카리스 수웜(Ascaris suum) 유충에 대한 구충 효과

사용되는 시험동물은 체중 25~30g 의 수컷 ddy 계 생쥐이며, 각 시험마다 5마리씩의 그룹으로 사용한다.

실험을 시작하면 각 생쥐(대조용 비감염 그룹 제외)에 아스카리스 수웜의 알 약 3000개를 위튜브를 통해 경구투여하여 감염시킨다.

24시간 후, 시험할 화합물을 각 쥐(대조용 비감염 그룹 및 대조용 감염 그룹 제외)에게 0.8mg/ 체중(kg) 만큼씩 경구 또는 피하 주사 투여한다. 시험 화합물은 시험 화합물 1.0g, 부틸화히드록시톨루엔 0.1g 및 아세트아미드 10ml 를 충분한 량의 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)과 혼합해서 총 부피가 100ml가 되도록 제조된 제제형태로 투여된다.

감염시킨 지 7일째날에 모든 쥐를 죽여서 해부하여 폐의 장애도 및 폐로 이동한 유충의 수를 조사한다. 장애도는 브라운색 등의 방법[Am. J. Vet. Res. 16, 613-615(1995)]에 따라등급 짓는다. 유충을 베어만방법(Berman's method)에 의해 모아서 희석방법(dilution method)으로 그 수를 계산한다.

각 쥐의 체중을 감염시키기전과 해부시에 측정한다. 두 측정간의 체중변화를 대조용 비감염 그룹의 쥐의 평균체중 변화로 나누어서 체중 유지율을 계산하여 퍼센트로 나타낸다.

유충수의 감소율은 대조용 감염 그룹의 평균 유충수와 시험 그룹의 유충수간의 차를 대조용 감염 그룹의 유충수로 나누어서 계산하며 퍼센트로 나타낸다.

결과를 표1(경구 투여시) 및 2(피하 주사시)에 제시한다.

[표 1]

(경구투여)

시험 화합물	장애도	체중 유지율(%)	유충 감소율(%)
1(a)	3.6	80.2	65.1
4	3.4	79.8	66.9
6	3.4	80.5	65.5
7	3.4	86.1	70.8
9	3.0	83.0	65.3
대조:			
비감염	0	100	-
감염	3.5	81.1	0

[표 2]

(피하투여)

시험 화합물	강 애 도	체중 유지율(%)	유충 감소율(%)
1(a)	3.6	81.4	67.9
4	3.4	81.9	61.1
6	3.6	81.3	65.5
7	3.4	84.4	69.6
9	3.4	78.8	58.3
대조:			
비감염	0	100	-
감 염	4.0	81.2	0

[실시에 13]

데로필라리아 이미티스(Derofilaria immitis)에 대한 구충효과

시험 동물로서 데로필라리아 이미티스에 의해 자연 감염된 체중8~17kg의 개를 사용한다. 표 3 및 4에 기재된 각각의 시험 화합물 1.0을 부틸화하이드록시톨루엔 0.1g, 아세트아미드 10ml 및 충분한량의 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)과 혼합해서 총 부피가 100ml가 되도록 한다.

각 개에게 체중 kg당 시험 화합물 0.1mg이 투여되도록 충분한량의 상기 조성물을 경구 또는 피하주사 투여한다.

조성물 투여전 및 투여한지 1주 및 2주후에 개의 시페나로부터 혈액 샘플을 취한다. 잘리피펫(Zahli pipette)을 사용해서 혈액 샘플 0.02ml를 유리 슬라이드에 두껍게 바른 다음, 혈액을 지엠사 용액(Giemsa solution)으로 착색시키고 현미경을 통해 마이크로필라리아의 수를 세고 4개의 유리슬라이드의 평균을 구한다.

조성물 투여전의 값으로부터 투여한지 1주 또는 2주후의 값의 마이크로필라리아 감소율을 표 3 및 4에 기재한다.

[표 3]

(경구투여)

시험 화합물	마이크로필라리아 감소율(%)	
	1 주 후	2 주 후
1(a)	80.1	83.3
3	83.8	85.1
6	95.5	94.9
9	99.4	99.6
10	84.3	54.5

[표 4]

(피하주사)

시험 화합물	마이크로필라리아 감소율(%)	
	1 주 후	2 주 후
1(a)	42.8	79.8
3	72.6	74.1
6	97.7	97.6
9	88.9	88.0

[실시에 14]

테트라니쿠스 우르티카에(Tetranychus urticae)에 대한

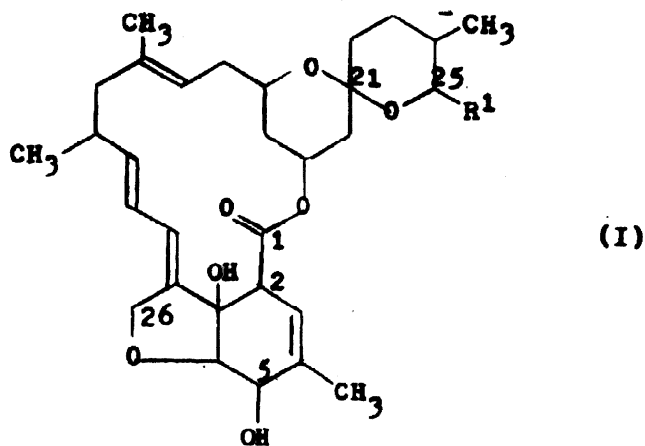
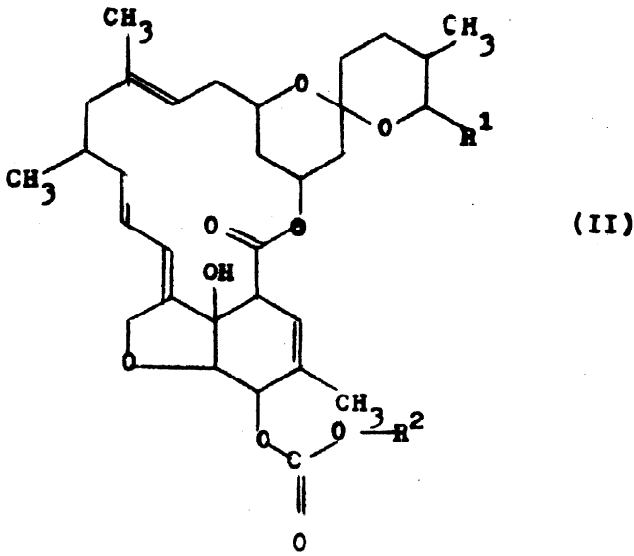
살비효과

파세올루스 불가리스(Phaseolus vulgaris)식물종의 제1엽을 테트라니쿠스 우르티카에(유기인산염에 민감)종의 진딧물 매스 배양물에 감염된 잎을 접촉시켜 감염시킨다. 감염시킨지 16시간 후, 감염된 식물에 농도 0.2, 0.6 또는 1.0ppm의 시험 화합물을 함유하는 시험 용액을 흠뻑 젖을 때까지 분무한다. 24시간 후 및 7일 후에 쌍안 현미경으로 성충 및 유충(움직이는 것)을 검사하여 생존 및 사망수를 측정한다. 한 식물에 각 농도의 각 시험 화합물을 사용한다. 시험 동안 식물을 25℃의 온실에서 유지시킨다. 실시예 1~11의 화합물은 각각 시험 기간동안 0.6~1.0ppm 범위의 농도에서 테트라니쿠스 우르티카에 종의 진딧물에 대해 100% 치사율을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물을 하기 일반식(II)의 화합물과 반응시키고, 나아가 일반식(III)의 화합물에서 Z가 AY일 경우에는 생성된 생성물을 일반식 R⁷-H (식중, R⁷는 하기에 정의하는 바와 같다.)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(II)의 화합물의 제조방법.



[화학식 3]

X.CO.OZ

(III)

[상기식중, R¹은 메틸기, 에틸기 또는 이소프로필기를 나타내고; Z¹는 R² 또는 AR⁷을 나타내며; R²는 임의 보호된 당알코올, 당 또는 알돈산에서 ω-알코올성 히드록시기를 제거하여 형성된 기, 또는 -A-R³기를 나타내고; A는 알킬렌 또는 알킬리덴기를 나타내고; R³는 수소 또는 할로겐원자, -O-R⁴기, -O.CO.R⁵기 또는 -NH.CO.R⁶기를 나타내고; Q는 산소 또는 황원자 또는 이미노기를 나타내고; R⁴수소원자, C₁-C₆알킬기 또는 치환 C₁-C₆알킬기를 나타내고; R⁵는 C₁-C₆알킬기, 치환 C₁-C₆알킬기, 아릴기, 복소환기 또는 임의 보호된 알돈산 또는 우론산에서 하나의 카르복시기를 제거하여 형성된 기를 나타내고; R⁶는 C₁-C₆알킬기 또는 아릴기를 나타내고; R⁷은 -Q-R⁴ 또는 -O.CO.R⁵는 C₁-C₆알킬기 또는 치환 C₁-C₆알킬기를 나타낸다)기를 나타내며; X는 할로겐원자를 나타내며; Z는 R² 또는 AY(식중 R² 및 A는 상기에서 정의한 바와 같고 Y는 할로겐원자를 나타냄)를 나타내며; 상기 치환 C₁-C₆알킬기에 있어서의 치환체는 히드록시, C₁-C₆알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아실아미노, C₁-C₆알킬아미노, 디(C₁-C₆알킬)아미노, 아릴아미노, 메르캅토, C₁-C₆알킬티오 및 아릴티오기 중에서 선택된 하나 이상의 기이다.]

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물에서 Z₁가 임의 보호된 당 알코올에서 ω-알코올성 히드록시기를 제거하여 형성된 기를 나타냄을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물에서 Z^1 가-A-R³ {식중, A는 C₁~C₆ 알킬렌기를 나타내고, R³는 할로겐원자-Q-R⁴ (식중, Q는 산소 또는 황원자를 나타내고, R⁴는 C₁~C₆ 알킬기 또는 치환 C₁~C₃ 알킬기를 나타내며, 이때 치환체는 히드록시기, C₁~C₃ 알콕시기, 아미노기, 아세틸아미노기 및 모노- 및 디-(C₁~C₃ 알킬)아미노기중에서 선택된다)기 또는 -OCOR⁵ [식중, R⁵는 C₁~C₃ 알킬기, 치환 C₁~C₃ 알킬기(이때 치환체는 상기 R⁴에서 정의한 바와 같다.), 산소원자를 함유하는 5-또는 6-원 복소환기 또는 임의 보호된 알돈산에서 카르복시기를 제거하여 형성된 기를 나타낸다]기를 나타냄을 특징으로하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 2항에 있어서, 화합물에서 R₁이 에틸 또는 이소프로필기를 나타냄을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-(클로로메톡시카르보닐)밀베마이신 D임을 특징으로하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-(3,4-디히드로-2H-피란-2-일카르보닐옥시)메톡시카르보닐 밀베마이신 D임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-(1,2,3,4,-디-0-이소프로필리덴갈락투로닐옥시)메톡시카르보닐 밀베마이신 D임을 특징으로하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 일반식(III)의 화합물이 0⁵-(4-히드록시부틸옥시메톡시카르보닐)밀베마이신 D임을 특징으로하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오메톡시카르보닐]밀베마이신 D임을 특징으로하는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-(2,3-디히드록시프로폭시카르보닐)밀베마이신 A₄임을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-(2,3-디히드록시프로폭시카르보닐)밀베마이신 D임을 특징으로하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이 0⁵-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일메톡시카르보닐)밀베마이신 A₄임을 특징으로 하는 방법.