(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 493/22

(45) 공고일자 1999년01월15일
(11) 등록번호 특0168848
(24) 등록일자 1998년10월08일

(21) 출원번호 특1991-003395
(22) 출원일자 1991년02월28일
(65) 공개번호 특1991-016757
(43) 공개일자 1991년11월05일

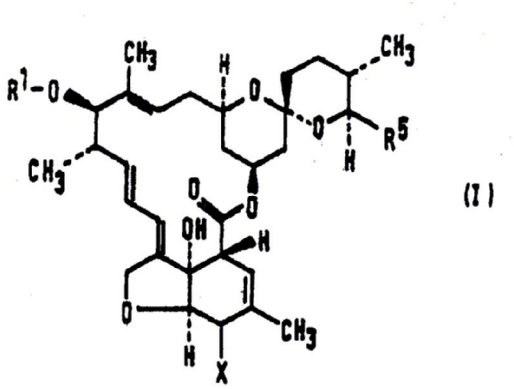
(30) 우선권주장 2-50760 1990년03월01일 일본(JP)
(73) 특허권자 상꾜 가부시끼가이샤 가와무라 요시부미
일본국 도오꾜도 쥬오꾸 니혼바시혼쪼 3쪼메 5방 1고
(72) 발명자 모리사와 야스히로
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1쪼메 2방 58고 상꾜가부시끼가이샤 나이
사이또 아끼오
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1쪼메 2방 58고 상꾜가부시끼가이샤 나이
도야마 도시미쓰
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1쪼메 2방 58고 상꾜가부시끼가이샤 나이
가네꼬 스스무
일본국 도오꾜도 시나가와꾸 히로마찌 1쪼메 2방 58고 상꾜가부시끼가이샤 나이
(74) 대리인 박해선

심사관 : 신동인

(54) 밀베마이신 에테르 유도체, 그의 제법 및 그의 치료적 및 농화학적 용도

요약

하기식 (I) 의 화합물 :



(I)

[식중, R^1 은 각종 유기기이고 ; R^2 는 수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알콕시알콕시, 또는 하기 식의 기 :

$-(CH_2)NHR^9$

$-(CH_2)_nNR^9COR^6$

$-(CH_2)_nNR^9COCOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9COCOOR^7$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCONHR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCOOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)YR^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6R^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NR^6R^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NHZ$

$-(CH_2)_nNR^9C(=NR^{10})NHR^{10}$

$-(CH_2)_nNR^9C(=NR^{10})R^6$

또는

$-(CH_2)_nNR^9SO_mR^6$

(식중, m 은 1 또는 2 이고 ; n 은 0, 1 또는 2 이며 ; R^6 은 각종 유기기이고 ; R^7 은 알킬, 시클로알킬 또는 아랄킬이며 ; R^9 는 수소 또는는 알킬이고 ; R^{10} 은 R^6중 임의의 것이거나, 시아노, 니트로, $-COOR^7$ 또는 $-COR^6$ 이며 ; Y 는 산소 또는 황이고 ; Z 는 $-COOR^7$, $-COR^6$ 또는 $-SO_2R^6$ 이다.)

이며 ; Q 는 메틸렌, 에틸렌 또는 $-OCH_2-$ 이고 ; P 는 메틸렌, 에틸렌, 산소 또는 단일 결합이며 ; V 및 W 는 각각 메틸렌, 카르보닐 또는 티오카르보닐을 나타내고 ; R^3 및 R^4 는 수소, 알킬 또는 알콕시이며 ; R^{11} 은 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알카노일옥시, 알콕시카르보닐, 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디 - 알킬아미노, 카르바모일, 모노 - 또는 디 - 알킬카르바모일, 또는 알카노일아미노이고 ; R^{12} 는 수소 또는 알킬이며 ; R^{13} 은 알킬이고 ; R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 2급 - 부틸이며 ; X 는 히드록시, 알카노일옥시 또는 히드록시이미노이다.] 및 그의 염 및 에스테르는 가치 있는 구충, 살비 및 살충 활성을 갖는다. 또한 상기 화합물의 제조방법을 제공한다.

명세서

[발명의 명칭]

밀베마이신 에테르 유도체, 그의 제법 및 그의 치료적 및 농화학적 용도

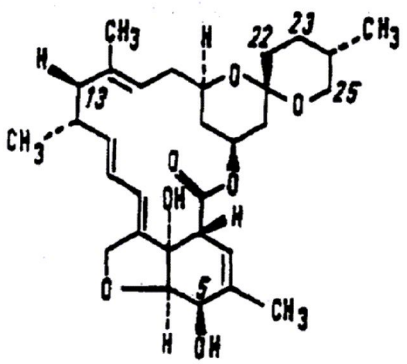
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 밀베마이신 및 아베르멕틴으로서 공지된 화합물을 포함하는 공지의 특정 거대 분자류와 화학적으로 관련된 일련의 신규한 거대 분자 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 유용한 살비, 살충 및 구충 작용을 갖는다. 본 발명은 또는 이들 화합물의 제조방법, 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다.

각종 미생물의 발효에 의해 수득되거나 또는 그러한 천연 발효 생산물로 부터 화학적 유도화에 의한 반합성법으로 수득되며, 살비, 살충, 구충 및 기생충 방제작용을 나타내는, 16 - 원 거대분자 고리에 기초를 둔 구조를 갖는 여러 공지의 화합물 군이 있다. 밀베마이신 및 아베르멕틴은 이런 두 공지 화합물 군의 예이지만, 다른 각종 화합물도 존재하며 다른 명칭 및 코드 번호로서 확인되어 있다. 이러한 각종 거대분자 화합물의 이름은, 일반적으로 각 군에 속하는 천연 화합물을 생산하는 미생물의 명칭 또는 코드 번호로 부터 취해지며, 이들 명칭이 동일한 군의 화학적 유도체까지 포함하도록 확장되어 사용되어 왔기 때문에 이러한 화합물의 표준화된 체계적인 명명법이 아직 없었다.

혼란을 피하기 위하여, 본 명세서에서는 순수 및 응용 화학 국제 연합(IUPAC), 유기 화학 분과, 유기 화학 명명법 위원회에 의해 추천된 유기 화합물 유도체를 명명하는 통상의 법칙을 따르며, 하기 일반식 (A) 로 표시되는 밀베마이신이라 정의된 가설적인 모 화합물에 기초를 둔 표준화된 명명법을 사용한다:

화학식 1



(A)

의문점을 없애기 위하여, 일반식 (A) 의 거대분자 고리계 중에서 본 발명 및 선행기술의 화합물과 가장 많이 관련된 위치에 번호를 매겼다.

천연적으로 생산되는 밀베마이신은 구충, 살비 및 살충작용을 갖는 것으로 알려진 일련의 거대 분자 화합물이다. 밀베마이신 D 는 미합중국 특허 제 4,346,171 호에 화합물 B - 41D로 게재되어 있으며, 밀베마이신 A_3 및 A_4 는 미합중국 특허 제 3,950,360 호에 게재되어 있다. 밀베마이신 A_3 , 밀베마이신 A_4 및 밀베마이신 D 로 불리우는 이들 화합물은 각각 식중 13 위치에 수소원자가 있으며 25 위치가 메틸기, 에틸기 또는 이소프로필기로 치환된 상기 일반식(A)의 화합물로 나타낼 수 있다. 13 위치에 수소원자를 가지며 25 위치가 2급 - 부틸기로 치환된 밀베마이신 유사체가 미합중국 특허 제 4,173,571 호에 게재되어 있으며, 여기에서 그것은 13 - 데옥시 - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘으로서 공지되어 있다. 본 발명의 특정 화합물들이 이의 유도체 및 관련 화합물로서 명명되어, 번호를 매기는 체계는 상기 일반식 (A) 에 나타낸 바와같다.

한편, 원 밀베마이신 및 아베르멕틴의 각종 유도체가 제조 되었으며, 그 작용도 연구되었다. 예를들어, 5 - 에스테르화 밀베마이신은 미합중국 특허 제 4,201,861호, 4,206,205호, 4,173,571호, 4,171,314호, 4,203,976호, 4,289,760호, 4,457,920호, 4,579,864호, 및 4,547,491호, 유럽특허 공고 제 8184호, 102,721호, 115,930호, 180,539호 및 184,989호, 및 일본국 특허출원 공개 제 57-120589호 및 59-16894호에 기재되어 있다.

13 - 히드록시 - 5 - 케토밀베마이신 유도체는 미합중국 특허 제 4,423,209호에 기재되어 있다. 밀베마이신 5 - 옥심 유도체는 미합중국 특허 제 4,547,520호 및 유럽특허공고 제 203 832호에 기재되어 있다.

13 위치에 에테르 결합을 갖는 밀베마이신이 본 발명과 특히 관련되어 있으며, 저급알킬, 페닐 및 벤질 에테르가 미합중국 특허 제 4,696,945호에 개괄적으로 기재되어 있으나 단지 메틸 및 에틸 에테르만이 실시예에 구체적으로 기재되어 있다. 13 - 에테르 기를 갖는 몇가지 다른 밀베마이신 유도체가 유럽 특허 공고 제 356 460호에 기재되어 있다.

밀베마이신과 마찬가지로, 아베르멕틴도 동일한 16 - 원 고리 거대분자 화합물에 기초를 두고 있다. 아베르멕틴은 예를 들어, 문헌 [J. Antimicrob. Agents Chemother., 15(3), 361 ~ 367 (1979)] 에 기재되어 있다. 이들 화합물은 상기 일반식 (A) 로 나타낼 수 있지만, 22 및 23 위치에 C-C 이중 결합을 갖고, 13 위치가 4' - (α - L - 올레안드로실) - α - L - 올레안드로실 옥시기에 의해 치환되었다는 점에서 다르다. 25 위치가 이소프로필기 또는 2급 - 부틸기에 의해 치환될 수 있는데, 이들 화합물은 각각 아베르멕틴 B_{1b} 및 아베르멕틴 B_{1a} 로 나타낼 수 있다. 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 및 B_{1b} 는 22 및 23 위치 사이의 이중 결합을 환원시킴으로써 얻을 수 있으며, 미합중국 특허 제 4,199,569 호에 기재되어 있다. 밀베마이신 유사체인 아베르멕틴의 아글리콘 유도체는 문헌에 가끔 C-076화합물로 표기되기도 하며, 이들의 각종 유도체가 알려져 있다. 예를들어, 미합중국 특허 제 4,201,861호에는 13 위치가 저급 알카노일기에 의해 치환된 이러한 유도체가 기재되어 있다.

유럽특허 공고 제 170 006호에는 발효에 의해 생산되며 LL-F28249 의 코드 번호로서 집합적으로 동일시되는 생물활성 화합물 일족이 기재되어 있다. 이들중 몇몇은 식중 23 위치가 히드록시기로 치환되고, 25 위치가 1 - 메틸 - 1- 프로페닐, 1 - 메틸 - 1 - 부테닐 또는 1, 3 - 디메틸 - 1 - 부테닐기로 치환된, 상기 일반식(A)에 해당하는 16 - 원 거대 분자 구조를 갖는다. 이들 화합물에서, 5 위치의 히드록시기는 메톡시기에 의해 치환될 수도 있다.

영국 특허 공고 제 2,176,182 호에는 5 위치에 히드록시 또는 치환된 히드록시기를 갖고, 23 위치에 히드록시, 치환된 히드록시 또는 케토기를 갖고, 25 위치에 α - 측쇄 알케닐기를 갖는 상기 일반식 (A) 에 해당하는 또 다른 거대 분자 항생 물질군이 기재되어 있다.

상술한 각종 계열의 밀베마이신 - 관련 거대분자 화합물은 모두 항생, 구충, 외부 기생충 박멸, 살비 또는 기타 살충제 등의 하나 또는 그 이상의 종류의 작용성을 갖는 거승로 기재되어 있다. 그러나, 하나 또는 그 이상의 해충계에 대하여 개선된 작용성을 갖는 이러한 약제의 제공이 끊임 없이 요구되고 있다.

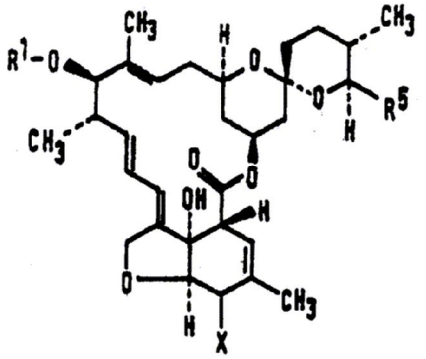
거대분자 고리계 상의 치환체, 특히 13 위치의 치환체의 배합을 적절히 선택함으로써 이러한 밀베마이신

- 관련 유도체의 작용성을 개선할 수 있음을 발견하였다. 특히, 13 위치의 특정 에테르기를 후술하는 대로 적절히 선택함으로써 그 화합물의 작용성을 개선할 수 있음을 이제 발견하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 개선된 작용성을 갖는 이러한 거대 분자 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 사용하는 살충 조성물 및 그의 사용 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적에 따라, 본 발명은 하기 일반식 (I) 을 갖는 화합물 및 그의 염 및 에스테르를 제공한다 :

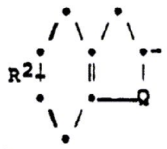
화학식 2



(I)

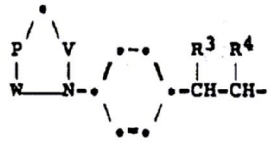
식중, R^1 은 C_4 ~ C_8 알킬기; C_4 ~ C_8 시클로알킬기; 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖거나 비치환된 것일 수 있는 C_3 ~ C_8 시클로알킬기로 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기; 또는 하기 식의 기 :

화학식 3



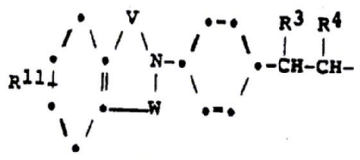
(i)

화학식 4



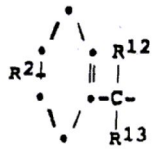
(ii)

화학식 5



(iii)

화학식 6



(iv)

{식중, R^2 는 수소원자; 할로겐원자; 시아노기; 니트로기; C_1 ~ C_4 알킬기; 치환체 (a) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 C_1 ~ C_4 알킬기; C_1 ~ C_4 알콕시기; 총탄소수 2 ~ 6 의 알콕시알콕시기; 또는 하기식으로 표시되는 기 :

$-(CH_2)_nNHR^9$

$-(CH_2)_nNR^9COR^6$

$-(CH_2)_nNR^9COCOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9COCOOR^7$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCONHR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCOOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CH^6NHCOOR^7$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)YR^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6R^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NR^6R^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NHZ$

$-(CH_2)_nNR^9C(=NR^{10})NHR^{10}$

$-(CH_2)_nNR^9C(=NR^{10})R^6$

또는

$-(CH_2)_nNR^9SO_mR^6$

(식중 : m 은 1 또는 2 이고; n 은 0, 1 또는 2 이며; R^6 은 수소원자; C_1 ~ C_8 알킬기; 치환체 (b) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 C_1 ~ C_8 알킬기; 1 또는 2 개의 C-C 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 C_2 ~ C_8 지방족 탄화수소기; C_3 ~ C_8 시클로알킬기; 치환체 (c)로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 C_3 ~ C_8 시클로알킬기; 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖거나 비치환된, 6 ~ 14 개의 고리 탄소원자를 갖는 아릴기; 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖거나 비치환된, 6 ~ 14 개의 고리 탄소원자를 갖는 아릴옥시기; 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖거나 비치환된, 6 ~ 14 개의 고리 탄소원자를 갖는 아릴티오기; 또는 3 ~ 6 개의 고리원자를 갖는 헤테로고리기 (고리원자중 적어도 하나는 질소, 산소 및 황 헤테로원자로 구성된 군에서 선택되고, 상기 헤테로고리기는 비치환되거나 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 것이며, 모노시클릭 고리이거나 1 또는 2 개의 벤젠 또는 모노시클릭 방향족 헤테로고리기에 융합되어 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계를 형성한다. (상기 모노시클릭 방향족 헤테로고리기는 5 또는 6 개의 고리원자를 가지며 그중 1 ~ 3 개는 질소, 산소, 및 황 헤테로원자로 구성된 군에서 선택된 헤테로 원자이다.))이고; R^6 으로 표시되는 기 또는 원자가 둘 이상 존재할 경우에 이들은 동일 또는 상이하거나; R^6 으로 표시되는 2개의 기가 하나의 질소 원자와 결합된 경우에, 이들 R^6 기는 결합된 질소 원자와 함께 융합되어 3 ~ 7 개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하거나 (이 고리는 상기 질소 원자외에도 산소, 질소 및 황원자로 구성된 군에서 선

택된 0 또는 1 개의 헤테로 원자를 더 함유한다.); R^6 으로 표시되는 2개의 기가 인접한 질소 원자와 결합된 경우에, 이들 R^6 기는 결합된 질소 원자와 함께 융합되어 3 ~ 7 개의 고리원자를 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하고, (이 고리는 상기 질소원자 외에도 산소, 질소 및 황원자로 구성된 0 또는 1개의 헤테로 원자를 더 함유한다.);

R^7 은 C_1 ~ C_4 알킬기, C_3 ~ C_7 시클로알킬기, 또는 C_1 ~ C_4 알킬기가, 6 ~ 10 개의 고리 탄소원자를 가지며 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 1 ~ 3 개의 아릴기에 의해 치환된 아랄킬기를 나타내며;

R^9 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고;

R^{10} 은 R^6 에서 정의된 기 또는 원자 중 임의의 것을 나타내거나, 시아노기, 니트로기, 식 $-COOR^7$ (R^7 은 상기 정의된 바와같다) 의 기 또는 $-COR^6$ (R^6 은 상기 정의된 바와같다) 의 기를 나타내며;

Y 는 산소원자 또는 황원자를 나타내고; Y로 표시되는 2개 이상의 기가 존재할 경우 이들은 동일 또는 상이하며;

Z 는 식 $-COOR^7$ (R^7 은 상기 정의된 바와같다) 의 기, 식 $-COR^6$ (R^6 은 상기 정의된 바와같다) 의 기 또는 식 $-SO_2R^6$ (R^6 은 상기 정의된 바와같다) 의 기를 나타낸다.) 를 나타내고, Q 는 메틸렌기, 에틸렌기 또는 식 $-OCH_2-$ 의 기를 나타내며;

P 는 메틸렌기, 에틸렌기, 산소원자 또는 W 로 표시된 기와 P가 결합되어 있는 것으로 표시된 메틸렌기 사이의 직접 C-C 단일 결합을 나타내고;

V 및 W 는 동일 또는 상이하며 각각 메틸렌기, 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 나타내고;

R^3 및 R^4 는 수소원자, C_1 ~ C_4 알킬기 및 C_1 ~ C_4 알콕시기로 구성된 군에서 독립적으로 선택되며;

R^{11} 은 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기, C_1 ~ C_4 알킬티오기, C_1 ~ C_5 알카노일옥시기, C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기, 할로겐원자, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 알킬아미노기, 각각의 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 디알킬아미노기, 카르바모일기, 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 알킬카르바모일기, 각각의 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 디알킬카르바모일기, 또는 C_1 ~ C_5 알카노일아미노기를 나타내고;

R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며;

R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타낸다.} 를 나타내고;

R^5 는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기 또는 2급 - 부틸기를 나타내며;

X 는 히드록시기, 치환체 (d) 로 구성된 군으로 부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖거나 비치환된 C_1 ~ C_5 알카노일옥시기, 또는 히드록시이미노기를 나타낸다;

치환체 (a) :

할로겐원자, C_1 ~ C_4 알콕시기, C_1 ~ C_4 알킬티오기 및 C_1 ~ C_5 알카노일옥시기;

치환체 (b) :

C_3 ~ C_8 시클로알킬기; C_1 ~ C_4 알콕시기; C_1 ~ C_4 알킬티오기; C_2 ~ C_5 시아노알킬티오기; C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기; 할로겐원자; 시아노기; 니트로기; 아미노기; 6 내지 14 개의 고리 탄소원자를 가지며 비치환되거나 치환체 (c) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 아릴기; 5 내지 6 개의 고리원자를 가지며, 비치환되거나 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 방향족 헤테로고리기 (상기 헤테로고리기는 1 또는 2개의 벤젠 또는 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭기에 융합되어 비시클릭 또는 트리시클릭기를 형성할 수 있다. (상기 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭기는 5 또는 6개의 고리원자를 가지며, 그 중 1 ~ 3 개는 질소, 산소 및 황 헤테로원자로 구성된 군에서 선택된 헤테로 원자이다.)); 6 ~ 14 개의 고리 탄소원자를 가지며, 비치환되거나 치환체(c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 아릴티오기;

치환체 (C) :

C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기, C_1 ~ C_4 알킬티오기, C_1 ~ C_5 알카노일옥시기, C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기, 할로겐원자, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 알킬부가 C_1 ~ C_4 인 알킬아미노기, 각 알킬부가 C_1 ~ C_4 알킬기로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 디알킬아미노기, 카르바모일기, 알킬부가 C_1 ~ C_4 인 알킬카르바모일기, 각 알킬부가 C_1 ~ C_4 알킬기로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 디알킬카르바모일기, 및 C_1 ~ C_5 알카노일 아미노기;

치환체 (d) :

할로겐원자, C_1 ~ C_4 알코시기, C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기 및 카르복시기.

본 발명은 또는 약학적으로, 농업적으로, 수의학적으로 또는 원예학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 배합된, 일반식 (I) 의 화합물 및 그의 염 및 에스테르로 구성된 군으로 부터 선택된 구충, 살비 및 살충용 화합물을 함유하는 구충, 살비 및 살충 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 장내 기생충, 진드기 및 해충으로 구성된 군으로 부터 선택된 기생충에 의해 기생당하는 사람 또는 사람이외의 동물에 일반식 (I) 의 화합물 및 그의 염 및 에스테르로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 화합물을 투여함으로써 그 동물을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 적어도 하나의 일반식 (I) 의 화합물 및 그의 염 및 에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 유효 화합물을 동물, 식물 또는 그 식물의 씨앗에 또는, 동물, 식물 또는 씨앗을 포함하는 구역에 공급함을 특징으로 하는, 동물 또는 식물을 진드기, 장내 기생충 및 해충으로 구성된 군에서 선택된 기생충에 의한 피해로 부터 보호하는 방법을 제공한다.

본 발명의 화합물에서, R^1 이 C_4 ~ C_8 알킬기를 나타낼 경우, 이는 직쇄 또는 측쇄기일 수 있고, 바람직하게는 4~8개의 탄소원자를 갖는 측쇄기, 더욱 바람직하게는 4 ~ 6 개의 탄소원자를 갖는 측쇄기이며, 예를들면 부틸, 이소부틸, 2급 - 부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 1, 3 - 디메틸부틸, 헵틸, 옥틸, 1 - 메틸헵틸 및 2 - 에틸헥실기가 있다. 그중, 부틸, 이소부틸, 2급 - 부틸 및 3급 - 부틸이 더욱 바람직하며 3급 - 부틸이 가장 바람직하다.

R^1 이 시클로알킬기를 나타낼 경우, 이는 4 ~ 8 개의 탄소원자를 가지며, 그예로서 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로 옥틸기를 들 수 있다.

R^2 가 할로겐 원자를 나타낼 경우, 이는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드원자, 바람직하게는 염소 또는 브롬원자일 수 있다.

R^2 가 알킬기를 나타낼 경우, 이는 C_1 ~ C_4 직쇄 또는 측쇄 알킬기일 수 있고, 그 예로서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급 - 부틸 및 3급 - 부틸기를 들 수 있고, 그 중에서도 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 2급 - 부틸기가 바람직하며,가장 바람직한 것은 메틸기 또는 에틸기이다. 이들 기는 비치환된 것이나, 상기 정의되고 하기에 예시된 치환체 (a) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 가질 수 있다. 상기 기가 치환될 경우, 치환체의 수에는 제한이 없다. 단, 치환 가능한 위치의 수 및 입체 장애를 고려하여 부과한다. 치환체 (a) 로 표시될 수 있는 기 및 원자의 예로서, 하기의 것을 들 수 있다 :

플루오르, 염소, 브롬 및 요오드 원자와 같은 할로겐 원자;

예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 2급 - 부톡시 및 3급 - 부톡시기, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시기, 가장 바람직하게는 메톡시기인 C_1 ~ C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시기 일 수 있는 C_1 ~ C_4 알콕시기;

예를 들면, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 이소부틸티오, 2급 - 부틸티오 및 3급 - 부틸티오기, 바람직하게는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오 및 이소부틸티오기, 가장 바람직하게는 메틸티오기인, C_1 ~ C_4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬티오기 일 수 있는 C_1 ~ C_4 알킬티오기; 및 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피온일옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 발레릴옥시, 이소발레릴옥시 및 피발로일옥시기, 바람직하게는 포르밀옥시, 프로피온일옥시, 부티릴옥시, 이소발레릴옥시 및 피발로일옥시기와 같이 직쇄 또는 측쇄기 일 수 있는 C_1 ~ C_5 알카노일옥시기.

R^2 가 알콕시기를 나타낼 경우, 이는 C_1 ~ C_4 직쇄 또는 측쇄 알콕시기일 수 있고, 그 예로서, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 2급 - 부톡시기 및 3급 - 부톡시기, 바람직하게는메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시 및 2급 - 부톡시기, 가장 바람직하게는 메톡시기를 들수 있다.

R^2 가 알콕시 알콕시기를 나타낼 경우, 이는 총 2 ~ 6개의 탄소원자를 함유하며, 각 알콕시부는 직쇄인 것이 바람직하지만 직쇄 또는 측쇄기일 수 있다. 각 알콕시부는 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는데, 단 총 탄소수가 6을 넘지 않는다. 이러한 기의 예로서, 메톡시메톡시, 에톡시메톡시, 프로폭시메톡시, 부톡시메톡시, 메톡시에톡시, 에톡시에톡시 및 부톡시에톡시기를 들 수 있다.

R^6 가 알킬기를 나타낼 경우는 탄소수 1 ~ 8, 바람직하게는 1 ~ 4 의 직쇄 또는 측쇄 알킬기일 수 있으며, 비치환되거나 적어도 하나의 상기 정의 및 하기 예시된 치환체 (b) 에 의해 치환될 수 있다. 이런 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급 - 부틸, 3급 - 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 2급 - 헥실, 3급 - 헥실, 헵실, 이소헵실 및 옥틸기가 있으며, 이들 중에서 바람직한 것은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급 - 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 2급 - 헥실 및 헵틸기이다. 치환체 (b) 에 포함될 수 있는 기 및 원자의 예를 들면 다음과 같다 :

탄소수 3 ~ 8 의 시클로알킬기, 예컨대, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸기;

할로겐원자, 탄소수 1 ~ 4 의 알콕시기 및 탄소수 1 ~ 4 의 알킬티오기 (예. 치환체 (a) 에 대해 예시한 바와 동일함);

에테르 2 ~ 5 의 시아노알킬티오기, 예컨대, 시아노메틸티오, 1 - 시아노에틸티오, 2 - 시아노에틸티

오, 1 - 시아노프로필티오, 2 - 시아노프로필티오 및 1 - 시아노부틸티오기;

탄소수 2 ~ 5 의 알콕시카르보닐기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡카르보닐, 2급 - 부톡시카르보닐, 및 3급 - 부톡시카르보닐기, 바람직하게는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐 및 부톡시카르보닐기;

시아노기, 니트로기, 및 아미노기;

고리 탄소수가 6 ~ 14, 바람직하게는 6 ~ 10, 보다 바람직하게는 6 또는 10 이며, 비치환되거나 하기 정의 및 예시된 페닐, 나프틸 (1 - 또는 2 -) 및 안트릴기 (이들 중에서 바람직한 것은 페닐 및 나프틸기이고 가장 바람직한 것은 페닐기이며, 이들 기는 비치환되거나 치환될 수 있다) 등의 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 탄소고리형 아릴기;

고리원자수가 5 또는 6 이며, 비치환되거나 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 방향족 헤테로고리기 (비치환된 기의 예로는 피리딜, 티엔일, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴 및 옥사졸릴기가 있으며, 이들 기는 인돌릴기 등과 같이 적어도 하나의 벤젠고리에 융합될 수 있고, 이들 기중 임의의 기는 비치환되거나 상기 정의 및 하기 예시된 적어도 하나의 치환체 (c) 에의해 치환될 수 있다);

고리 탄소원자수가 6 ~ 14 이며, 비치환되거나 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 아릴옥시기; 및 고리탄소원자수가 6 ~ 14 이며, 비치환되거나 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 아릴티오기 (각 경우에 이들 기의 아릴부는 아릴기에 대해 상기 예시한 것일 수 있다.)

치환체 (c) 로 표시될 수 있는 기 및 원자의 예를 들면 다음과 같다 :

탄소수 1 ~ 4의 알킬기, 탄소수 1 ~ 4 의 알콕시기, 탄소수 1 ~ 4 의 알킬티오기, 탄소수 1 ~ 5 의 알카노일옥시기, 탄소수 2 ~ 5 의 알콕시카르보닐기 및 할로겐원자 (그의 예로는 치환체 (a) 및/또는 (b) 에 대해 상기 예시한 것을 들 수 있음);

시아노기, 니트로기 및 아미노기;

각 알킬부가 탄소수 1 ~ 4 를 갖는 알킬아미노기 및 디알킬아미노기, 예컨대 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, N - 부틸 - N - 메틸아미노, N - t - 부틸 - N - 메틸아미노, N - 메틸 - N - 프로필아미노, N - 에틸 - N - 프로필아미노, 디프로필아미노, 디이소프로필아미노, 부틸아미노, 이소부틸아미노, 디부틸아미노 및 디이소부틸아미노기, 특별하게는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노 및 디에틸아미노기;

카르바모일기, 각 알킬부가 탄소수 1 ~ 4 의 알킬기로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 알킬카르바모일기 및 디알킬카르바모일기, 예컨대 카르바모일, 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 프로필카르바모일, 이소프로필카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, N - 부틸 - N - 메틸카르바모일, N - t - 부틸 - N - 메틸카르바모일, N - 메틸 - N - 프로필카르바모일, N - 에틸 - N - 프로필카르바모일, 디프로필카르바모일, 디이소프로필카르바모일, 부틸카르바모일, 이소부틸카르바모일, 디부틸카르바모일 및 디이소부틸카르바모일기, 특별하게는 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 프로필카르바모일, 부틸카르바모일, 디메틸카르바모일 및 디에틸카르바모일기; 및

탄소수가 1 ~ 5 이며, 직쇄 또는 측쇄기 일 수 있는 알카노일아미노기, 예컨대 포름아미도, 아세트아미도, 프로피온아미도, 부티르아미도, 이소부티르아미도, 발레르아미도, 이소발레르아미도 및 피발로일아미노기, 바람직하게는 포름아미도, 아세트아미도, 프로피온아미도 및 부티르아미도기.

R^6 가 1 또는 2개의 탄소 - 탄소 이중 또는 삼중 결합을 갖는 지방족 탄화수소기일 경우에는 알켄일기, 알카디엔일기 또는 알킨일기인 것이 바람직하며, 탄소수 2 ~ 8, 바람직하게는 2 ~ 6, 보다 바람직하게는 3 또는 4 의 직쇄 또는 측쇄기일 수 있다. 알켄일기의 예로는 비닐, 알릴, 메탈릴, 1 - 프로펜일, 이소프로펜일, 1 - 부텐일, 2 - 부텐일, 3 - 부텐일, 1 - 펜텐일, 2 - 펜텐일, 3 - 펜텐일 및 4 - 펜텐일기가 있으며, 이들 중에서 바람직한 것은 알릴, 메탈릴, 1 - 프로펜일, 이소프로펜일 및 부텐일기이고, 가장 바람직한 것은 알릴, 메탈릴, 1 - 프로펜일, 이소프로펜일 및 부텐일기이고, 가장 바람직한것은 알릴 및 2 -부텐일기이다. 알카디엔일기의 예로는 탄소수 3 ~8, 바람직하게는 4 ~ 8의 기 (예. 부타디엔일 및 헥사디엔일기), 보다 바람직하게는 헥사디엔일기가 있다. 알킨일기의 예로는 에틴일, 프로파르길 (2 - 프로핀일), 1 - 프로핀일, 1 - 부틴일, 2 - 부틴일, 3 - 부틴일, 1 - 펜틴일 2-펜틴일, 3-펜틴일 및 4 - 펜틴일기가 있으며, 이들중에서 바람직한 것은 프로핀일 및 부틴일기이고, 가장 바람직한 것은 프로파르길 및 2 - 부틴일기 이다.

R^6 가 시클로알킬기를 나타낼 경우에는 탄소수 3 ~ 8 이며, 그의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸기가 있고, 이것은 비치환되거나 상기 정의 및 예시된 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 가질 수 있다.

R^6 가 아릴, 아릴옥시 또는 아릴티오기를 나타낼 경우에는 치환체 (b) 에 대해 상기 예시한 바와 동일한 것일 수 있다.

R^6 가 헤테로고리기를 나타낼 경우에는 고리원자수 3 ~ 6 의 포화 또는 불포화 기 일 수 있으며, 고리원자 중에서 적어도 1개, 바람직하게는 1 ~ 3 개는 질소, 산소 또는 황원자이다. 보다 바람직한 것은 질소원자 0 ~ 3 개, 산소원자 0, 1 또는 2개 및 황원자 0 , 1 또는 2개인 기이며, 단 헤테로원자의 총수는 1 이상 3 이하이다. 보다 바람직한 것은, 기가 2 또는 3개 헤테로 원자를 가질 경우, 이들 중 적어도 하나는 질소원자이고 나머지 1 또는 2개는 질소, 산소 및 황 헤테로원자에서 선택된다. 기가 불포화일 경우는 비방향족 또는 방향족 특성일 수 있다. 기는 모노시클릭이거나 1개 또는 2개 벤젠고리에 융합되

어 비시클릭 또는 트리시클릭기를 생성할 수 있는데, 헤테로고리부는 방향족 또는 비방향족 특성일 수 있다. 이런 기의 예로는 옥시라닐, 옥세타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 티라닐, 티에타닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐, 이소벤조티에닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 크산테닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라질, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리다지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 인돌리닐, 테트라히드로퀴놀릴, 피롤리도닐, 피페리도닐, 피리도닐, 티안트레닐, 크로메틸, 페녹사티이닐, 2H - 피롤릴, 이소인돌릴, 3H - 인돌릴, 인다졸릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 카르바졸릴, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페나지닐페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 피라졸리닐, 인돌리닐 및 이소인돌리닐기가 있다. 이런 기는 비치환되거나 상기 정의 및 예시된 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 가질 수 있다.

R^2 가 식 $-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6R^6$ 의 기를 나타낼 경우에 단일 질소원자에 결합된 2개의 기 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있으며, 상기 정의 및 예시된 R^6 로 표시된 기에서 선택될 수 있다. 또는, 2개 기 R^6 은 그들이 결합된 질소원자와 함께 질소 - 함유 헤테로고리기를 형성할 수 있고, 이 기는 임의로 추가의 질소, 산소 또는 황 헤테로 원자를 가질 수 있으며 상기 질소원자를 포함하여 총 3 ~ 7 개의 원자를 함유할 수 있고 포화 또는 불포화일 수 있다. 불포화기 일 경우 불포화는 방향족 또는 비방향족 특성일 수 있으며, 단, 기는 $-NR^6R^6$ 의 질소원자를 제공할 수 있는 질소원자를 갖는다. 이런 기의 예로는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페라질, 테트라히드로피리미디닐, 디히드로피리다지닐, 피롤리도닐, 피페리도닐, 피리도닐, 피라졸리닐, 아제피닐, 퍼히드로아제피닐, 옥사제피닐 및 티아제피닐기가 있다. 이런 기는 비치환되거나 상기 정의 및 예시된 치환체 (c) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 가질 수 있다.

R^2 가 식 $-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NR^6R^6$ 의 기를 나타낼 경우에 단일 질소원자에 결합된 2개의 기 R^6 은 동일하거나 상이할 수 있으며, 상기 정의 및 예시된 R^6 로 표시된 기에서 선택될 수 있다. 또는, 2개 기 R^6 은 그들이 결합된 질소원자와 함께 질소 - 함유 헤테로고리기를 형성할 수 있고, 이 기는 임의로 추가의 질소, 산소 또는 황 헤테로 원자를 가질 수 있으며 상기 질소원자를 포함하여 총 3 ~ 7 개의 원자를 함유할 수 있고 상기 정의 및 예시한 바와 같이 포화 또는 불포화일 수 있다. 또는, 상이한 질소원자에 결합된 2개의 R^6 은 적어도 2개의 질소원자 및 임의로 질소, 산소 및 황 헤테로고리기를 형성할 수 있다. 이런 기의 예로는 고리계의 2개의 인접한 각 질소원자에서 수소원자를 제거하여 유도된 2가의 기, 예컨대 디아지리딘, 디아제트, 디아제티딘,피라졸리딘, 피라졸린, 1, 2 - 디히드로피리다진, 1, 2, 3, 4 - 테트라히드로피리다진, 1, 2, 5, 6 - 테트라히드로피리다진, 퍼히드로피리다진, 1, 2 - 디히드로 - 1, 2 - 디아제핀 및 퍼히드로 - 1, 2 - 디아제핀이 있다.

R^7 가 탄소수 1 ~ 4 의 알킬기를 나타낼 경우, 이는 R^1 로 표시된 기에 대해 상기 정의 및 예시한 것일 수 있다.

R^7 가 아랄킬기를 나타낼 경우에 알킬부는 탄소수가 1 ~ 4 이고 상기 예시된 알킬기중 어느 것일 수 있으나, 바람직한 것은 탄소수 1 ~ 3 의 알킬기이고, 보다 바람직한 것은 메틸 또는 에틸기이다. 아릴부는 그 고리내에 6 ~ 10 개의 탄소원자를 가질 수 있으며 예시된 아릴기의 어느 것일 수 있다. 이런 아릴기는 1 ~ 3개가 존재할 수 있다. 이런 아랄킬기의 예로는 벤질, 펜에틸, α - 메틸벤질, 1 - 페닐프로필, 2 - 페닐프로필, 3 - 페닐프로필, 4 - 페닐부틸, 벤즈히드릴 및 트리틸기가 있으며, 이들 중에서 바람직한 것은 벤질 및 펜에틸기 이다.

X 가 알카노일옥시기를 나타내는 경우에는 1 ~5 개의 탄소원자를 함유하며 직쇄 또는 측쇄기 일 수 있다. 이런 기의 예로는 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피온일옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 발레릴옥시, 이소발레릴옥시 및 피발로일옥시기가 있다. 이런 기는 비치환되거나 상기 정의 및 하기 예시된 치환체 (d) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 가질 수 있다.

치환체 (d) 로 표시될 수 있는 기 및 원자의 예를 들면 다음과 같다 :

할로겐원자 및 탄소수 1 ~ 4의 알콕시기, 그의 예는 치환체 (a) 에 대해 예시한 것과 동일함;

탄소수 2 ~ 5 의 알콕시카르보닐기, 그의 예는 치환체 (b) 에 대해 예시한 것과 동일함; 및 카르복시기.

일반적으로, 상기에서 치환기로 언급될 경우, 당 분야에 공지된 치환가능한 위치의 수 또는 입체적 제한에 의한 것일 경우를 제외하고는 치환체의 수는 특별히 한정되지 않는다. 그러나, 통상적으로는 3개 이하, 때로는 그 보다 적게 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖는 것이 바람직하다. 보다 바람직한 것은, 치환체가 할로겐원자일 경우는 치환체 수가 1, 2 또는 3 이고 기타 경우는 1인 것이다.

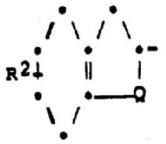
R^7 가 수소원자를 나타내거나 치환체 (d) 가 카르복시기일 경우, 화합물은 각종 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 이런 염의 예로는 알칼리 금속 (예. 리튬, 나트륨 또는 칼륨) 염, 알칼리 토금속 (예. 칼슘 또는 바륨) 염, 기타 금속 (예. 마그네슘 또는 알루미늄) 염, 및 유기 아민 (예. 트리에틸아민 또는 트리에탄올아민) 염이 있다.

본 발명의 식 (I) 화합물중, 대표적으로 바람직한 유형은 아래와 같다 :

(1) R^1 이 부틸, 이소부틸, 2급 - 부틸, 3급 - 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급 - 펜틸, 1 - 메틸부

틸 및 헥실기와 같은 C_4 ~ C_6 알킬기; 시클로부틸, 시클로펜틸, 1 - 메틸시크로펜틸, 시클로헥실 및 1 - 메틸시클로헥실기와 같은, 적어도 하나의 C_1 ~ C_4 알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C_4 ~ C_8 시클로알킬기; 또는 시클로펜틸메틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실메틸, 시클로헥실에틸기와 같은, C_3 ~ C_8 시클로알킬기에 의해 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내는 화합물;

(2) R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :



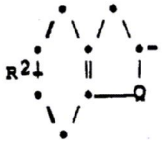
(i)

(식중, R^1 는 수소원자 또는 식 $-NR^{9a}COR^{6a}$ 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; R^{6a} 는 수소원자; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 플루오로메틸, 브로모에틸, 디플루오로메틸, 시아노메틸, 시아노프로필, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메틸티오메틸, 시아노메틸티오메틸 및 페녹시메틸기와 같은, 할로겐원자, 시아노기, C_1 ~ C_3 알콕시기, C_1 ~ C_3 알킬티오기, 시아노메틸티오기 또는 페녹시기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기; 비닐 및 알릴기와 같은 알켄일기; 페닐기; 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기로 치환된 페닐기; 피리딜기; 피리미딜기; 피라지닐기; 푸릴기; 또는 티엔일기를 나타낸다.)

를 나타내고; Q 는 메틸렌기 또는 에틸렌기를 나타낸다.)

(3) R^1 이 하기식
(i) 의 기를 나타내는 화합물 :

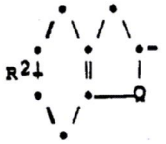


(i)

(식중, R^1 는 식 $R^{6b}-CO-CO-N(R^{9a})$ 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; R^{6b} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 비닐 및 알릴기와 같은 C_2 ~ C_4 알켄일기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기를 나타낸다.)
를 나타낸다.)

(4) R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

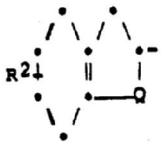


(i)

(식중, R^2 는 식 $R^{6c}-Y-CY-N(R^{9a})-$ 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; Y 는 산소원자를 나타내며; R^{6c} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 플루오로에틸, 트리클로로에틸, 메톡시에틸 및 에톡시에틸기와 같은, 할로겐원자 또는 C_1 ~ C_3 알콕시기로 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기; 비닐기; 알릴기; 벤질기; 또는 니트로벤질기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

(5) R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

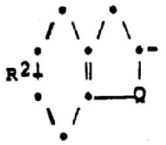


(i)

(식중, R^2 는 식 $R^{6d}N(R^{6e})$-CY-$N(R^{9a})$- 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; Y 는 산소원자를 나타내며; R^{6d} 및 R^{6e} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기를 나타내거나; R^{6d} 및 R^{6e} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘, 트리아조피리딘 또는 아지리딘 고리를 형성한다) 를 나타낸다.)

(6) R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

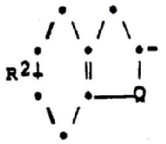


(i)

(식중, R^2 는 식 $R^{6h}N(R^{6g})N(R^{6f})$-CY-$N(R^{9a})$- 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; Y 는 산소원자를 나타내며; R^{6f} , R^{6g} 및 R^{6h} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기이거나; R^{6g} 및 R^{6h} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 또는 아지리딘 고리를 형성하거나; R^{6g} 및 R^{6h} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피라졸리딘 또는 테트라히드로피리디진 고리를 형성한다.) 를 나타낸다.)

(7) R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

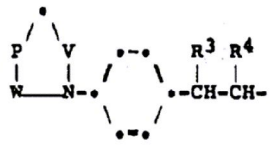


(i)

(식중, R^2 는 식 R^{6r}-$S(O)_m$-$N(R^{9a})$- 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; m 은 1 또는 2 이며; R^{6r} 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시아노메틸 및 시아노에틸기와 같은 시아노기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기; 페닐기; 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

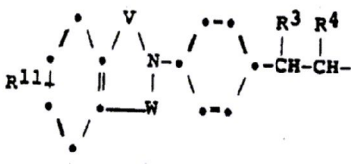
(8) R^1 이 하기식 (ii) 의 기를 나타내는 화합물 :



(ii)

(식중, R^3 및 R^4 는 동일 또는 상이하고, 각각 수소원자 또는 메틸기를 나타내며; P 는 메틸렌기, 에틸렌기, 산소원자 또는 직접 C-C 단일 결합을 나타내고; V 및 W 는 동일 또는 상이하며 각각 메틸렌기 또는 카르보닐기를 나타낸다.)

(9) R^1 이 하기식 (iii) 의 기를 나타내는 화합물 :



(iii)

(식중, R^3 및 R^4 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 또는 메틸기를 나타내며; R^4 은 수소원자, 메틸기, 플루오르원자 또는 염소 원자를 나타내고; V 및 W 는 동일 또는 상이하며 각각 메틸렌기 또는 카르

보닐기를 나타낸다.)

(10) R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :

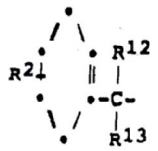


(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며; R^2 는 수소원자 또는 식 $-NR^{9a}COR^{6a}$ 의 기 :

(식중, R^{6a} 는 수소원자; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 플루오로메틸, 브로모에틸, 디플루오로메틸, 시아노메틸, 시아노프로필, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메틸티오메틸, 시아노메틸티오메틸 및 페녹시메틸기와 같은, 할로겐원자, 시아노기, C_1 ~ C_3 알콕시기, C_1 ~ C_3 알킬티오기, 시아노메틸티오기 또는 페녹시기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기; 비닐 및 알릴기와 같은 C_2 ~ C_4 알켄일기; 페닐기; 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기로 치환된 페닐기; 피리딜기; 피리미딜기; 피라지닐기; 푸릴기; 또는 티엔일기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

(11) R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :

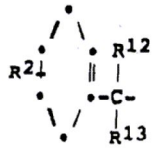


(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6b}-CO-CO-N(R^{6a})-$ 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; R^{9b} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 비닐 및 알릴기와 같은 C_2 ~ C_4 알켄일기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기로 치환된 페닐기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

(12) R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :

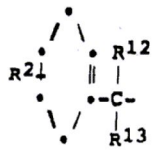


(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6c}-Y-CY-N(R^{9a})-$ 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; Y는 산소원자를 나타내며; R^{6c} 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 플루오로에틸, 트리클로로에틸, 메톡시에틸 및 에톡시에틸기와 같은, 할로겐원자 또는 C_1 ~ C_3 알콕시기로 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기; 비닐기; 알릴기; 벤질기; 메톡시벤질기; 또는 니트로벤질기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

(13) R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :

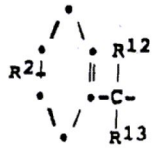


(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6d}N(R^{6e})$-CY-$N(R^{9a})$- 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; Y는 산소원자를 또는 황 원자를 나타내며; R^{6d} 및 R^{6e} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기를 나타내거나; R^{6d} 및 R^{6e} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘, 트리아조피리딘 또는 아지리딘 고리를 형성한다.) 를 나타낸다.)

(14) R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :

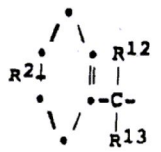


(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6h}N(R^{6g})N(R^{6f})$-CY-$N(R^{9a})$- 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; Y는 산소원자를 나타내며; R^{6f} ,R^{6g} 및 R^{6h} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실기와 같은 C_3 ~ C_5 시클로알킬기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기를 나타내거나; R^{6g} 및 R^{6h} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘 또는 아지리딘 고리를 형성하거나; R^{6f} 및 R^{6g} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피라졸리딘 또는 테트라히드로피리다진 고리를 형성한다.) 를 나타낸다.)

(15) R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :



(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며; R^2 는 수소원자 또는 식 R^{6r}-$S(O)_m$-$N(R^{9a})$- 의 기 :

(식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고; m 은 1 또는 2 이며; R^{6r} 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 부틸기와 같은 C_1 ~ C_4 알킬기; 시아노메틸, 및 시아노에틸기와 같은, 시아노기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기; 페닐기; 또는 톨릴, 메톡시페닐, 플루오로페닐 및 니트로페닐기와 같은, C_1 ~ C_3 알킬기, C_1 ~ C_3 알콕시기, 할로겐원자 또는 니트로기에 의해 치환된 페닐기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

(16) R^5 가 에틸기인, 상기 (1) ~ (15) 의 어느 하나에서 정의된 화합물; 및

(17) X 가 히드록시기인, 상기 (16) 에서 정의된 화합물.

본 발명 화합물의 전형적인 예는 하기와 같다. :

13 - 부톡시밀베마이신 A_4,

13 - 이소부톡시밀베마이신 A_4,

13 - 2급 - 부톡시밀베마이신 A_4,

13 - 2급 - 부톡시밀베마이신 A_4,

13 - (1, 1 - 디메틸프로폭시) 밀베마이신 A_4,

13 - (1, 2 - 디메틸프로폭시) 밀베마이신 A_4,

13 - (1, 2, 2 - 트리메틸프로폭시) 밀베마이신 A_4,

13 - (3, 3 - 디메틸부톡시) 밀베마이신 A_4,

13 - 펜틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - 이소펜틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - 네오펜틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - 네오펜틸옥시밀베마이신 A_3,

13 - 네오펜틸옥시밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - 네오펜틸옥시 - 22, 23 - 디히드로 아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - 3급 - 펜틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - 헥실옥시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로부틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로부틸메톡시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로펜틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로펜틸메톡시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로펜틸에톡시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로헥실옥시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로헥실메톡시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로헥실에톡시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로헥실에톡시밀베마이신 A_3,

13 - 시클로펜틸옥시밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - 시클로펜틸옥시 - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - (2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 니트로 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 시아노아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 시아노아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_3,

13 - (5 - 시아노아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - (5 - 시아노아세트아미도 - 2 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (N - 시아노아세틸) 메틸아미노 - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 메톡시아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 플루오로아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 디플루오로아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 메톡시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 메톡시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_3,

13 - (5 - 메톡시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - (5 - 메톡시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (N - 메톡시카르보닐) 메틸아미노 - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 에톡시아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 에톡시아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_3,

13 - (5 - 에톡시아세트아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - (5 - 에톡시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (N - 에톡시카르보닐) 메틸아미노 - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 프로폭시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 이소프로폭시카르보닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 메탄술포닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 메탄술포닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_3.

13 - (5 - 메탄술포닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - (5 - 메탄술포닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (N - 메탄술포닐) 메틸아미노 - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_3,

13 - (5 - 에탄술포닐아미도 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_3,

13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [(5 - (1, 3 - 디메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 에틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 에틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_3,

13 - [5 - (3 - 에틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - [5 - (3 - 에틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (3 - 에틸 - 1 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 시클로프로필우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 메틸티오우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 메틸티오우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_3,

13 - [5 - (3 - 메틸티오우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - [5 - (3 - 메틸티오우레이도) - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (1, 3 - 디메틸티오우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 페닐우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 페닐우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_3,

13 - [5 - (3 - 페닐우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - [5 - (3 - 페닐우레이도) - 2 - 인다닐옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} 아글리콘,

13 - [5 - (1 - 메틸 - 3 - 페닐우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3, 3 - 디메틸카르바조일아미노) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (1 - 피롤리디닐페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - [2 - (4 - 피페리디노페닐) 에톡시] 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소아제티딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피롤리딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피페리드 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (1, 1 - 디옥시 - 1, 2 - 티아졸리딘 - 2 - 일)페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 1, 3 - 옥사졸리딘 - 3 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 퍼히드로 - 1, 3 - 옥사진 - 3 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - [2 - (4 - 숙신이미도페닐) 에톡시] 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 아자인단 - 2 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (1, 1 - 디옥시 - 1 - 티아 - 2 - 아자인단 - 2 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - (α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_3,

13 - (α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 D,

13 - 데옥시 - 13 - (α - 메틸벤질옥시) - 22, 23 - 디히드로아베르멕틴 B_{1a} - 아글리콘,

13 - (α - 에틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (α, α - 디메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 플루오로 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (α - 메틸 - 4 - 메톡시벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 니트로 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 아미노 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 시아노아세트아미도 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 메톡시카르보닐아미도 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 에톡시카르보닐아미도 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 메탄술포닐아미도 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 에탄술포닐아미도 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - [4 - (3 - 메틸우레이도) - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [4 - (3 - 에틸우레이도) - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4,

13 - [4 - (3 - 시클로프로필우레이도) - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - [4 - (3 - 메틸티오우레이도) - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - (1, 2, 3, 4 - 테트라히드로나프탈렌 - 2 - 일 옥시) 밀베마이신 A_4,

상기 열거한 화합물 중에서, 하기 화합물들이 바람직하고 :

13 - 3급 - 부톡시밀베마이신 A_4,

13 - 시클로펜틸옥시밀베마이신 A_4,

13 - (4 - 니트로 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피롤리딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피페리드 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 1, 3 - 옥사졸리딘 - 3 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - {2 - [4 - (1 - 옥소 - 2 - 아자인단 - 2 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4,

13 - (5 - 에톡시카르보닐아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4,

13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4, 및

13 - [2 - (4 - 피페리디노 페닐) 에톡시] 밀베마이신 A_4,

이들중 하기 화합물이 가장 바람직하다 :

13 - 3급 - 부톡시밀베마이신 A_4,

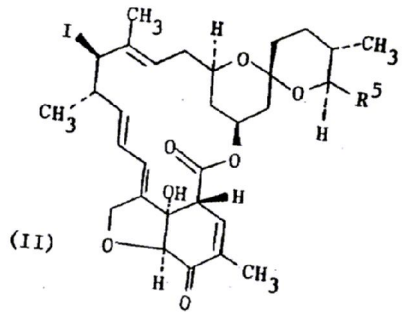
13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 1, 3 - 옥사졸리딘 - 3 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4, 및

13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4.

상기 화합물로 부터 수득 가능하다면, 염들도 바람직하다.

본 발명의 화합물은 이러한 형태의 화합물 제조 기술 분야에서 공지되어 있는 여러가지 방법에 의해 제조된다. 일반적으로 적당한 제조방법은 하기 식 (II) 의 화합물을 임의의 순서로 (a) 및 (b) 단계 처리하고 :

화학식 7



(II)

(식중, R^5 는 상기 정의한 바와 같다)

(a) 하기식 (IIa) 의 알코올과 반응시킴 : 및

R^1-OH (IIa)

(식중 R^1 은 상기 정의한 바와 같다.)

(b) (b^i) 환원제와 반응시켜 5 - 위치의 산소원자를 히드록시기로 환원시킨 다음, 필요하다면 아실화제와 반응시켜, X 가 비치환되거나 치환체 (d) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 갖는 C_1 ~ C_5 알카노일옥시기를 나타내는 식 (I) 의 화합물을 수득하거나;

(b^{ii}) 히드록실아민 또는 그의 염과 반응시켜 X 가 히드록시이미노기를 나타내는 식 (I) 의 화합물을 수득함 :

이어서, 필요하다면, 그 생성물을 단계 (c) 및 (d) 의 어느 하나 또는 둘다에 의해 처리한다 :

(c) R^1 으로 표시된 기를 R^1 으로 표시된 임의의 다른 기로 변환시킴 ; 및

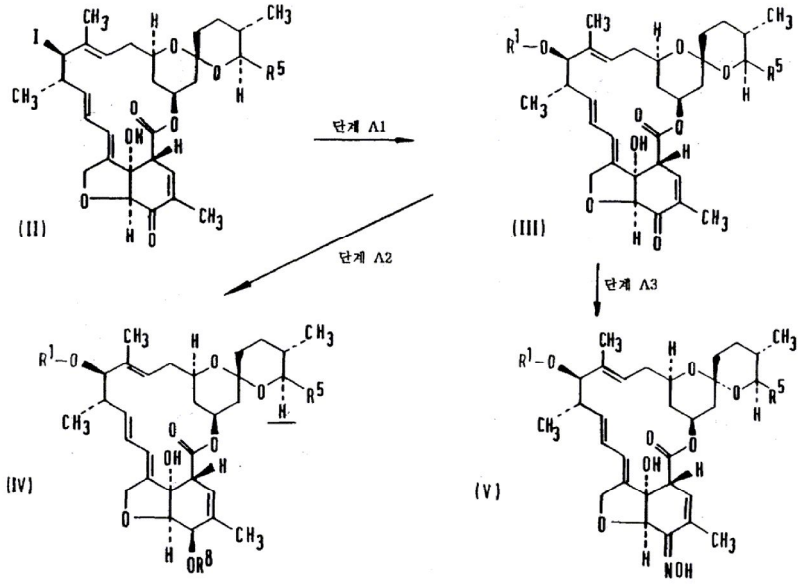
(d) 생성물을 염형성 또는 에스테르화함.

상기 공정에서, 단계 (a) 가 단계 (b) 에 앞서 수행되거나 단계 (b) 가 단계 (a) 에 앞서 수행될 수 있다. 단계 (a) 가 단계 (b) 에 앞서 수행되는 것이 바람직하다.

더욱 상세하게는, 본 발명의 바람직한 구현예로서, 본 발명의 일반식 (I) 화합물은 하기 반응도 A 에 나

타난 바대로 일반식 (II) 의 13 - 요오도 밀베마이신으로부터 제조될 수 있다:

반응식 1



상기 식에서, R^1 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같고 R^8 은 수소원자 또는 C_1 ~ C_5 알카노일기나 상기 정의된 치환체 (d) 로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 치환체를 가진 C_1 ~ C_5 알카노일기 (즉, X의 알카노일옥시기에 대해 상기 정의된 알카노일기) 를 나타낸다.

단계 A1 에서, 일반식 (III) 의 화합물은 촉매 존재하에, 일반식 (II) 의 화합물을 일반식 (IIa) 의 알코올과 반응시킴으로써 제조된다. 당 기술 분야에서 잘 알려져 있는 바와같이, 그러한 에테르화 반응을 촉매할 수 있는 어떠한 촉매라도 특별한 제한없이 이 반응에서 동일하게 사용된다. 적당한 촉매의 예로는 수은이나 은의 산화물 및 염, 바람직하게는 산화 은, 과염소산 은 또는 트리플루오로메탄 술폰산 은과 같은 은 화합물, 또는 산화 수은, 요오드화 수은, 브롬화 수은 또는 트리플루오로메탄 술폰산 수은과 같은 수은 화합물이 포함된다.

특정 경우에, 산 - 결합체를 첨가시킴으로써 반응이 가속화되기도 한다. 산 - 결합체는, 그것이 반응에 악 영향을 주지않는 한, 그것의 성질에 있어서 특별한 제한은 없으나, 2,6 - 루티딘 및 탄산칼슘이 바람직한 예이다.

반응은 용매의 존재하에 통상적으로 및 바람직하게 수행된다. 반응에 사용된 용매는, 그것이 반응 상에 악 영향을 주지 않으며 출발 화합물을 최소한 어느 정도까지 용해시킬 수만 있으면, 그것의 종류에 있어서 특별한 제한은 없다. 적절한 용매의 예로서는, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 방향족 탄화수소 ; 할로겐화된 탄화수소, 특히 메틸렌 클로라이드, 1,2 - 디클로로에탄 또는 클로로포름과 같은 할로겐화된 지방족 탄화수소 ; 에틸 아세테이트 또는 프로필 아세테이트와 같은 에스테르 ; 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르 ; 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 또는 헥사메틸포스포릭트리아미드와 같은 아미드 ; 및 디메틸술폭시드와 같은 술폭시드가 포함된다.

반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 정확한 반응온도가 본 발명에서는 중요하지 않다. 일반적으로, -10℃ 내지 100℃, 바람직하게는 0℃ 내지 50℃ 의 온도에서 반응을 수행함이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약과 용매의 종류에 따라 광범위하게 변화된다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 1 시간 내지 2 일이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 회수한다. 예를들어, 반응 혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기용매로 희석시킨 후, 필요하다면, 여과에 의해 불용성 물질을 제거한다. 그리고 나서 여액을 요오드화 칼륨 수용액, 산 및 물로 연속적으로 세척하고, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 방법, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

단계 A2 에서, 일반식 (III) 화합물의 5 - 위치에 있는 카르보닐기를 히드록시기로 환원시킨 다음, 필요하다면, 아실화시켜 R^8 이 알카노일기를 나타내는 일반식 (IV) 의 화합물을 생성함으로써 일반식 (IV) 의 화합물이 제조된다. 본 환원반응에서 사용되는 환원제는, 그것이 카르보닐기를 환원시킬 수 있으며 일반식 (III) 의 화합물 내의 다른 관능기 상에 악 영향을 주지 않는한, 종류에 특별한 제한은 없다. 그러한 환원제로는, 예를들어, 수소화 붕소 나트륨이나 디보란과 같은 수소화물 생성제, 바람직하게는 수호화 붕소 나트륨이 포함된다.

반응은 용매의 존재하에 통상적으로 및 바람직하게 수행되는데, 용매는 반응에 악 영향을 주지 않는 한, 그것의 종류에 마찬가지로 특별한 제한은 없으나, 수소화 붕소나트륨을 환원제로 사용하는 경우 저급 알코올 (메탄올, 에탄올 또는 프로판올) 이 바람직하게 사용된다.

반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 본 발명에서 정확한 반응온도는 중요치 않다. 일반적으로, 0℃ 내지 50℃ 의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 성질에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 5분 내지 2 시간이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수할 수 있다. 예를들어, 반응 혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석하고 물로 세척한 후, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 방법, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

그리하여 제조된 환원 반응 생성물을 필요하다면, 아실화하여 R^8 이 알카노일기인 화합물을 수득한다. 이는 도입시키고자하는 알카노일기에 상응하는 산이나 상기 산의 반응성 유도체를 아실화제로 사용하여 비활성 용매 중에서 수행된다. 반응능 통상의 에스테르화 반응 기술을 사용하여 수행할 수 있다. 산의 적당한 활성 유도체의 예로는 산 할로겐화물 (예, 산염화물이나 산브롬화물), 산무수물, 혼합산무수물, 반응성 에스테르 (예, N - 히드록시벤즈트리아졸 에스테르) 및 반응성 아미드 (예, 이미다졸리드) 와 같은 에스테르화 반응에 보통 사용되는 임의의 것들이 포함된다.

산이 그 자체로 사용되는 경우, 탈수제 (예, 디시클로헥실 카르보디이미드, p - 톨루엔술폰산 또는 황산) 가 또한 바람직하게 사용된다. 산의 반응성 유도체가 사용되는 경우, 산 - 결합제가 또한 바람직하게 사용된다. 산 - 결합제는 그것이 산을 제거하는 능력을 지니고만 있으면, 그것의 종류에 특별한 제한은 없으며, 예를들면, 트리에틸아민, N,N - 디에틸아닐린, 피리딘, 4 - 디메틸아미노피리딘 또는 1,8 - 디아자비시클로 [5,4,0] 운데센 - 7 과 같은 유기아민이 사용될 수 있다.

사용되는 용매는 반응이나 사용되는 시약에 악 영향을 주지 않는 한, 그의 종류에 특별한 제한은 없다. 적절한 용매의 예로는 : 헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같이 지방족, 방향족 또는 지환족인 탄화수소 ; 특히 메틸렌클로라이드, 1,2 - 디클로로에탄 또는 클로로포름과 같은 할로겐화된 지방족 탄화수소 ; 에틸아세테이트나 프로필아세테이트와 같은 에스테르 ; 및 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르가 포함된다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수할 수 있다. 예를들어, 반응 혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석하고 산, 알칼리 및 물로 차례로 세척한 후, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 방법, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

단계 A3 에서, 일반식 (III) 화합물의 5 - 위치를 히드록실 아민이나 그의 염 (예. 염산, 질산 또는 황산과 같은 무기산관의 염) 으로 옥심화시켜 일반식 (V) 의 화합물을 제조한다.

반응은 보통 불활성 용매 내에서 수행되는데, 용매가 반응이나 사용되는 시약에 악 영향을 주지 않고, 반응물을 적어도 어느 정도까지 용해시킬 수 있는 한, 그의 종류는 중요치 않다. 적당한 용매의 예로는 : 메탄올이나 에탄올과 같은 알코올 ; 테트라히드로푸란이나 디옥산과 같은 에테르 ; 아세트산과 같은 지방산 ; 또는 상기 용매중 임의의 하나 또는 그 이상과 물과의 혼합물이 포함된다.

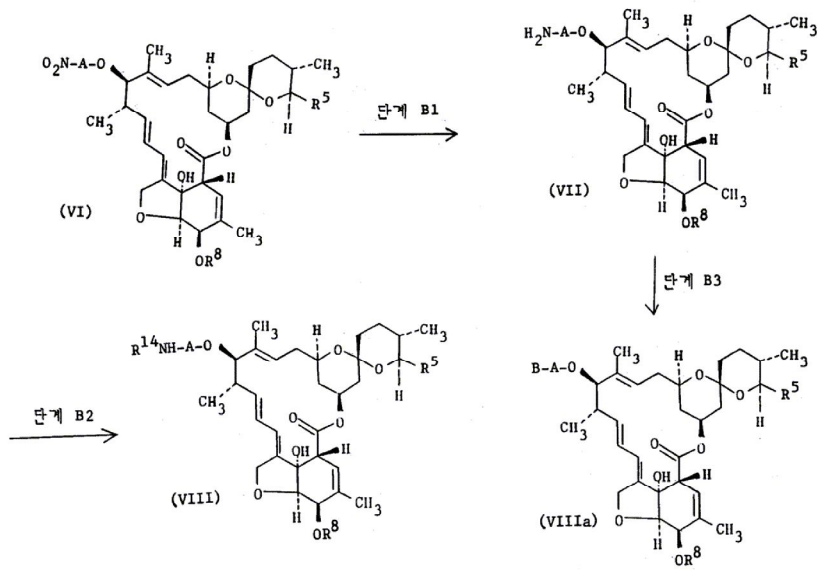
반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 본 발명에서 정확한 반응 온도는 중요치 않다. 일반적으로, 10℃ 내지 80℃ 의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 성질에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 1 내지 24 시간이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수할 수 있다. 예를들어, 반응 혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석하고 물로 세척한 후, 용매를 증류 제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 방법, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

상기 방법의 대안으로서, 단계 A2 또는 A3 의 반응을 먼저 수행하여 X 가 히드록시, 알카노일 옥시 또는 히드록시 이미노기인 화합물을 제조한 후, 13 - 위치의 요오드 원자를 적절한 에테르기로 치환시킨다.

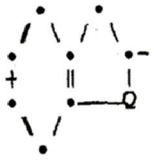
R^1 이 임의로 치환된 아미노기를 포함하는 기인 식 (IV) 의 화합물은 하기 반응도 B 에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 2



상기 식에서 : R^5 및 R^8 은 상기 정의한 바와 같고 ; A 는 하기식 (i') 의 기 :

화학식 8

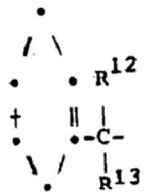


(i')

(식중, Q 는 상기 정의한 바와 같다.)

또는 하기식 (iv') 의 기 :

화학식 9



(iv')

(식중 R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 같다.)

를 나타내고 ; R^{14} 는 $R^6-(Y)_n-\overset{Y}{\overset{\|}{C}}-$ 의 기 :

(식중, R^6 는 상기 정의한 바와 같고 ; Y 는 산소원자, 황원자 또는 이미노기를 나타내며 ; n 은 0 또는 1 이다.)

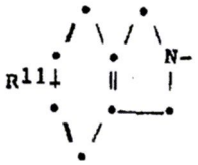
또는 식 $R^6S(O)n-$ 의 기 (식중, R^6 은 상기 정의한 바와 같고 n 은 1 또는 2 이다.) 를 나타내며 ; B 는 하기식의 기 :

화학식 10



또는 하기식의 기 :

화학식 11



(식중, R^{11} 은 상기 정의한 바와 같다.) 를 나타낸다.

단계 B1 에서, 일반식 (VI) 화합물의 니트로기를 아미노기로 환원시켜 일반식 (VII)의 화합물을 제조한다. 이 반응은 니트로기를 아미노기로 환원시키는 통상의 환원 방법에 의해 수행된다. 이러한 한 가지 방법으로는, 귀금속 촉매를 사용하는 촉매적 환원 반응이 있다. 바람직하게 사용되는 촉매의 예로는 탄소상의 팔라듐, 황산 바륨 상의 팔라듐 및 산화 백금이 포함된다.

반응은 용매 존재하에 보통 및 바람직하게 수행되며, 반응이나 사용된 시약에 악 영향을 주지 않는 한, 사용되는 용매의 종류에 특별한 제한은 없다. 적당한 용매의 예로는 : 메탄올이나 에탄올과 같은 알코올 ; 테트라히드로푸란이나 디옥산과 같은 에테르 ; 및 에틸 아세트와 같은 에스테르가 포함된다.

반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 본 발명에서 정확한 반응 온도는 중요치 않다. 일반적으로, 10℃ 내지 80℃ 에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 종류에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 10 분 내지 5 시간이면 보통 충분하다.

또 다른 바람직한 환원 방법은 아세트산 중 아연 분말로 환원시키는 것이다. 이 반응은 0℃ 내지 실온에서 바람직하게 수행되며, 반응 시간은 보통 10 분 내지 2 시간이다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수한다. 예를들어, 반응 혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석시키고, 필요하다면 여과에 의해 불용성 물질을 제거한다. 그리고 나서 여액을 물로 세척하고, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 방법, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

단계 B2 에서, 일반식 (VII) 화합물을 아미노기와 반응성이 있는 시약과 반응시켜서 R^{14}로 표시되는 기를 도입함으로써, 일반식 (VIII)의 화합물을 제조한다.

사용되는 시약의 종류는 물론, 도입하고자 하는 R^{14} 기의 종류에 의해 정해진다. 그러나, 일반적으로, 산 할로겐화물, 산무수물, 혼합산무수물, 반응성 에스테르 또는 반응성 아미드와 같은 아실화제로서 보통 사용되는 종류의 반응성 카르복실산 유도체를 사용할 수 있다. 그렇지 않으면, 메틸 클로로포르메이트나 벤젠 클로로포르메이트와 같은 클로로포르메이트 ; 에틸클로로티오포르메이트와 같은 티오클로로포르메이트 ; 메탄 술포닐클로라이드나 벤젠술포닐 클로라이드와 같은 술포닐 클로라이드 ; 이소시아네이트 ; 티오이소시아네이트 ; 또는 이미노에테르를 사용하기도 한다. 그렇지 않으면, 예를 들어 디시클로헥실카르보디이미드로 활성화될 경우에는, 카르복실산이 그 자체로서 사용되기도 한다.

산 할로겐화물과 같은 할로겐화물이 시약으로 사용되는 경우, 산 - 결합제로서, 트리에틸아민, N,N - 디에틸아닐린, 피리딘, 4 - 디메틸아미노피리딘 또는 1,8 - 디아자비시클로 [5,4,0] 운데센과 같은 유기 염기 존재하에 반응을 수행하는 것이 보통 바람직하다.

반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 본 발명에서 정확한 반응 온도는 중요치 않다. 일반적으로, 0℃ 내지 80℃, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 종류에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 10 분 내지 10 시간이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수할 수 있다. 예를들어, 반응혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석한 다음, 필요한 경우 불용성 물질을 여과에 의

해 제거하고 물로 세척한 후, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재 결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 방법, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

단계 B3 에서는, 식 (VII) 화합물을 환원제의 존재하에 디알데히드와 반응시켜 식 (VIIIa)의 화합물을 제조한다.

사용되는 디알데히드는 화합물에 도입하고자하는 B 기의 성질에 따라 좌우되지만, 예를들면 숙신 디알데히드 및 글루타르 디알데히드와 같은 지방족 디알데히드 ; 및 o - 프탈 디카르복스알데히드와 같은 방향족 디알데히드를 들 수 있다.

상기 단계에서 사용되는 환원제는 그것이 이미드기를 환원시킬 수 있고 식 (VII) 화합물의 다른 작용기에 악 영향을 주지 않는 한, 특히 중요한 것은 아니다. 이러한 환원제로서 수소화 시아노붕소 나트륨 및 디보란과 같은 수소화물계 환원제, 바람직하게는 수소화 시아노붕소 나트륨을 들 수 있다.

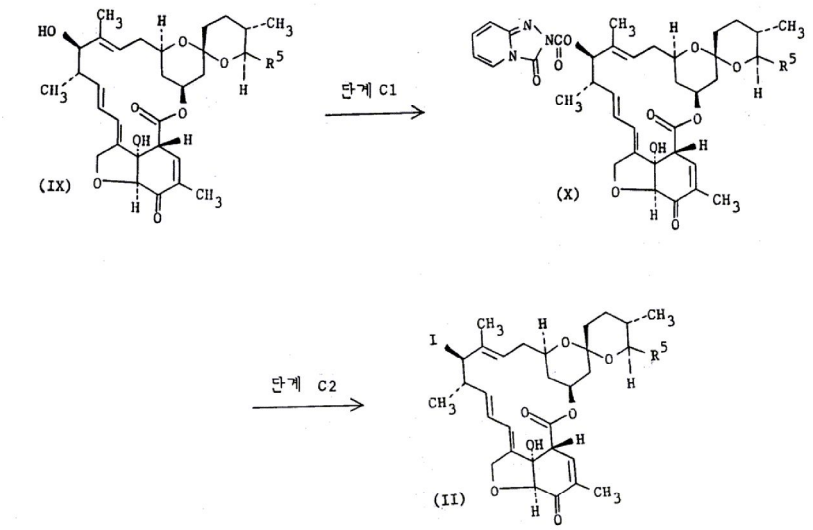
반응은 용매의 존재하에 통상적으로 및 바람직하게 수행된다. 사용되는 용매의 종류는 그것이 반응이나 사용되는 반응물에 악영향을 주지 않고 반응물을 적어도 어느 정도까지는 용해시킬 수 있는 것이라면 특별히 제한되지는 않는다. 적절한 용매로서는, 메탄올 및 에탄올과 같은 알코올, 테트라히드로푸란 및 디옥산과 같은 에테르를 들 수 있다.

반응은 넓은 온도 범위에서 수행될 수 있고, 정확한 반응 온도는 본 발명에서 중요치 않다. 일반적으로, 0℃ 내지 80℃ 의 온도에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 종류에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 10 분 내지 5 시간이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로부터 반응 생성물을 용이하게 수거할 수 있다. 예를들어, 반응혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석하고, 불용물을 여과에 의해 제거한 다음, 필요하다면 여액을 물로 세척하고 용매를 증발시킨다. 필요하다면, 생성물을 재결정 및 여러가지 크로마토그래피 기술, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

상기 반응 단계에서 출발물질로 사용되는 일반식 (II) 의 화합물은, 하기 반응도 C 에 예시된 바에 따라, 일반식 (IX) 로 표시된 13 - 히드록시 - 5 - 옥소밀베마이신으로부터 유리하게 합성될 수 있다 :

반응식 3



상기 식에서, R^5 는 상기에 정의된 바와 같다.

단계 C1 에서 일반식 (IX) 화합물을 산 - 결합제의 존재하에 2 - 클로로포르밀 - 1,2,4 - 트리아졸로 [4,3a] 피리딘 - 3 -온과 반응시킴으로써, 일반식 (X)의 화합물이 제조된다.

사용되는 산 - 결합제는 그것이 생성되는 임의의 산을 제거하는 능력만 지니고 있으면, 그의 종류에 특별한 제한은 없다. 예를들어, 트리에틸아민, N,N - 디에틸아닐린, 피리딘, 4 - 디메틸아미노피리딘 또는 1,8 - 디아자비시클로 [5,4,0] 운데센과 같은 유기아민이 상용된다.

반응은 또한 불활성 용매 존재하에 바람직하게 수행되는데, 그 용매가 반응이나 사용된 시약에 악 영향을 주지 않는 한 그의 종류는 중요치 않다. 적당한 용매의 예로는 : 헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 지방족, 방향족 또는 지환족 탄화수소 ; 할로겐화된 탄화수소, 특히 메틸렌클로라이드, 1,2 - 디클로로에탄 또는 클로로포름과 같은 할로겐화된 지방족 탄화수소 ; 에틸아세테이트나 프로필 아세테이트와 같은 에스테르 ; 및 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르가 포함된다.

반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 본 발명에서 정확한 반응 온도는 중요치 않다. 일반적으로, 0℃ 내지 50℃에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 종류에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 5 분 내지 2 시간이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수할 수 있다. 예를들어, 반응혼합물을 물과 혼합되지 않는 유기 용매로 희석한 다음, 필요한 경우, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 요오드화 칼륨 수용액, 산 및 물로 차례로 세척시킨 후, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다.

단계 C2 에서, 일반식 (X) 의 화합물을 요오드화 아연과 반응시킴으로써, 일반식 (II) 로 표시된 13 - 요오도 밀베마이신을 제조한다.

이 반응은 보통 용매내에서 수행된다. 사용되는 용매는 그것이 반응이나 사용된 시약에 악 영향을 주지 않는 한 그의 성질에 특별한 제한은 없다. 적당한 용매의 예로는 : 헥산, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 지방족, 방향족 또는 지환족인 탄화수소 ; 할로겐화된 탄화수소, 특히 메틸렌클로라이드, 1,2 - 디클로로에탄 또는 클로로포름과 같은 할로겐화된 지방족 탄화수소 ; 에틸아세테이트나 프로필 아세테이트와 같은 에스테르 ; 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄과 같은 에테르가 포함된다.

반응은 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있으며, 본 발명에서 정확한 반응 온도는 중요치 않다. 일반적으로, 0℃ 내지 실온에서 반응을 수행하는 것이 편리하다는 것을 알아냈다. 반응에 필요한 시간 또한 여러가지 요인에 따라, 특히 반응온도 및 시약의 종류에 따라 광범위하게 변화한다. 그러나, 반응이 상기에 요약된 바람직한 조건하에서 수행되는 경우, 10 분 내지 2 시간이면 보통 충분하다.

반응 완료 후, 통상의 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 반응 생성물을 용이하게 회수할 수 있다. 예를들어, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고 여액을 물로 차례로 세척시킨 후, 용매를 증류제거하여 소망하는 생성물을 수득한다. 필요한 경우, 생성물을 재결정화 또는 여러가지 크로마토그래피 기술, 특히 컬럼 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 더욱 정제한다.

따라서, 상기 일련의 반응에서의 최종 출발 물질인 일반식 (IX) 의 화합물이, 일본국 특허 출원 공개 제소화 61-103884 호에 기재된 방법에 의해 천연 또는 반합성 밀베마이신이나 아베르멕틴으로 부터 제조될 수 있다.

밀베마이신 및 유사천연 생성물은 관련 화합물이 여러가지 비율로 혼합된 혼합물로서 보통 수득되며, 이들은 여러가지 분획으로 분리된 후 반응되거나, 또는 천연 혼합물이나 인공적으로 제조된 혼합물인 혼합물로서 사용된다. 그러므로, 상기 반응의 각 단계에서 사용된 화합물은 단일 화합물이거나 화합물들의 혼합물이 된다. 따라서, 일반식 (I) 의 화합물은 단일 화합물로서 또는 화합물들의 혼합물로서 제조되며, 화합물들의 혼합물로서 제조될 경우에는 그대로 사용되거나, 사용전에 각각의 화합물로 분리될 수 있다.

본 발명 화합물들은 과실수, 채소 및 꽃에 기생하는 테트라니쿠스 (Tetranichus), 파노니쿠스 [Panonychus (예, 사과응애 (Panonychus ulmi) 및 귤응애 (Panonchus citri)], 아쿨로파 페레카리 (Aculopa pelekassi) 및 녹응애의 성체 및 알에 대하여 강력한 살균 활성을 가진다. 이들은 또한 동물에 기생하는 참진드기과 (Ixodidae), 가죽진드기아과 (Dermanyssinae) 및 옴진드기과 (Sarcoptidae) 에 대한 활성을 갖는다. 놀랍게도, 이들은 최근 중요한 문제로 되고 있는, 공지된 살비제에 대해 저항력이 있는 진드기에 대해서 조차 강력한 활성을 갖는다. 나아가, 이들은 동물 및 조류, 특히 가축 및 가금류에 기생하는 오에스트루스 (Oestrus), 루실리아 (Lucilia), 하이포더마 (Hypoderma), 가우트로필루스 (Gautrophilus) 와 같은 체외 기생충 ; 바퀴벌레 및 집파리와 같은 집안에서 기생하는 곤충 ; 및 진디 및 나비목 (Lepidoptera) 유충과 같이 농작지 및 원예 농작지에 기생하는 각종 해충들에 대한 활성도 갖는다. 또한 토양 내의 멜로이도진 (Meloidogyne), 부르사펠레쿠스 (Bursaphelenchus) 및 리이조글리푸스 (Rhizoglyphus) 에 대하여도 유효하다. 또한, 딱정벌레목 (Coleoptera), 호모프테라 (Homoptera), 헤테로프테라 (Heteroptera), 파리목 (Diptera), 총채벌레목 (Thysanoptera), 메뚜기목 (Orthoptera), 아노플루라 (Anoplura), 시포나프테라 (Siphonaptera), 말로파게 (Mallophage), 티사누라 (Thysanura), 흰개미목 (Isoptera), 프소코프테라 (Psocoptera) 및 벌목 (Hymenoptera) 에 대하여도 유효하다.

본 발명 화합물은 식물 - 상해 곤충, 특히 식물을 먹어 치움으로써 해를 끼치는 곤충들에 대하여도 동일하게 사용할 수 있다. 이들 화합물들을 관상용 식물 및 생산용 식물, 특히 목화 [예, 스포도프테라 리토랄리스 (Spodoptera littoralis) 및 헬리오티스 비레센스 (Heliothis virescens)], 뿐만아니라 채소 [예, 레프티노타르사 디셈리네아타 (Leptinotarsa decemlineata), 및 복숭아혹진딧물 (Myzus persicae)] 및 벼 [예, 이화명 나방 (Chilo suppressalis) 및 라오델팍스 (Laodel phax)] 의 보호용으로 사용할 수도 있다.

따라서, 본 발명 화합물들을 모든 종류의 식물 (식물이 성장할 종자, 및 상기 식물을 포함하는, 성장 또는 보관하기 위한 환경도 포함한다) 의 처리에 사용하여 이들을 상기에 예시한 해충들로 부터 보호할 수 있다. 이들 식물의 예로는 곡류 (예, 옥수수 또는 벼), 채소 (예, 감자 또는 대두), 과일 및 기타 다른 식물 (예, 목화) 이 있다.

유사하게, 본 발명 화합물들을 동물에 투여하거나 또는 동물의 주변환경, 예를들면 가축우리, 동물 상자, 도살장, 목초지 및 다른 목장, 뿐만 아니라 감염되기 쉬운 기타 다른 지역에 살포하여 각종 기생충들로 부터 동물들을 보호시키기 위해 사용할 수도 있다. 또한 화합물들을 동물의 외부에, 바람직하게는 그들이 감염되기 전에 살포할 수도 있다.

게다가, 본 발명 화합물들은 각종 장내 기생충들에 대하여도 유효하다. 이들 기생충들은 가축, 가금류 및 애완 동물 (예, 돼지, 양, 염소, 소, 말, 개, 고양이 및 가금) 에 침투하여 심각한 경제적 손실을 유

발한다. 장내 기생충들 중에서도, 특히 선충은 때때로 심각한 감염을 유발한다. 이들 동물들에 기생하며, 본 발명 화합물이 유효하게 작용하는 전형적인 선충의 종들로는 하기의 것들이 포함된다. :

하에몬쿠스 (Haemonchus),

트리코스트롱길루스 (Trichostrongylus),

오스테르타기아 (Ostertagia),

네마토디루스 (Nematodirus),

코오페리아 (Cooperia),

아스카리스 (Ascaris),

부노스토뭄 (Bunostomum),

오에소파고스토뭄 (Oesophagostomun),

카베르티아 (Chabertia),

트리쿠리스 (Trichuris),

스트롱길루스 (Strongylus),

트리코네마 (Trichonema),

딕티오카울루스 (Dictyocaulus),

카필라리아 (Capillaria),

헤테라키스 (Heterakis),

톡소카라 (Toxocara),

아스카리디아 (Axcaridia),

옥시우리스 (Oxyuris),

안실로스토마 (Ancylostoma),

운시나리아 (Uncinaria),

톡사스카리스 (Toxascaris) 및

파라스카리스 (Parascaris).

네마토디루스, 코오페리아 및 오에소파고스토뭄 속의 특정한 기생충 종들은 소장에 침투하고, 반면 하에몬쿠스 및 오스테르타기아 속의 특정한 종들은 위에 기생하며, 및 딕티오 카울루스 속에 속하는 기생충들은 폐에서 발견된다. 필라리이다에 (Filariidae) 및 세타리이다에 (Setariidae) 과에 속하는 기생충들은 내부조직 및 기관, 예를 들면 심장, 혈관, 피하 조직 및 림프관에서 발견된다. 본 발명 화합물들은 이들 모든 기생충들에 대한 활성을 갖는다.

본 발명 화합물들은 또한 인체에 감염하는 기생충들에 대하여도 유효하다. 인체의 소화관 내에서 가장 통상적으로 발견되는 전형적인 기생충들은 안실로스토마 (Ancylostoma), 네카터 (Necator), 아스카리스 (Ascaris), 스트롱길로이데스 (Strongyloides), 트리키넬라 (Trichinella), 카필라리아 (Capillaria), 트리쿠리스 (Trichuris) 및 엔테로비우스 (Enterobius) 속의 기생충들이다. 또한, 본 발명 화합물들은 필라리이다에 (Filariidae) 과의 우케레리아 (Wuchereria), 브루기아 (Brugia), 온코세르카 (Onchocerca) 및 로아 (Loa) 속의 기생충 (혈액, 조직 및 소화관 이외의 기관에서 발견되며 의학상 중요함), 드라쿤쿨리다에 (Dracunculidae) 과의 드라쿤쿨루스 (Dracunculus) 속의 기생충 및 스트롱길로이데스 (Strongyloides) 및 트리키넬라 (Trichinella) 속의 기생충들 (일반적으로는 장내 기생충들이나 특별한 상황에서는 장관 외부에 기생하기도 한다) 에 대한 활성도 갖는다.

본 발명 조성물의 형태 및 그들 중에 사용되는 담체 또는 희석제의 종류는 조성물의 의도하는 용도에 따라 다르다. 예를 들어, 본 발명 화합물을 구충제로 이용할 경우, 경구, 비경구, 또는 국소 투여하는 것이 바람직하고, 조성물의 형태는 의도하는 투약 경로에 따라 알맞게 선택한다.

경구 투여용으로서는, 본 발명 화합물이 활성 화합물의 비 - 독성 용액, 현탁액 또는 분산액을 현탁제 (예, 벤토나이트), 습윤제 또는 다른 희석제, 바람직하게는 물 또는 다른 비독성 용매와 혼합한 액체 드링크 형태인 것이 바람직하다. 드링크는, 일반적으로 기포방지제를 함유한다. 활성 화합물은 통상적으로 드링크제제내에 0.01 ~ 0.5 중량 %, 보다 바람직하게는 0.01 ~ 0.1 중량 % 존재한다.

경구 투여용 조성물들은 건조 고체형, 바람직하게는 원하는 양의 활성 화합물을 함유하는 캡슐, 환제 또는 정제 등과 같은 단위 투약 형태일 수도 있다. 이들 조성물들은 활성 화합물들을 알맞은 희석제, 충전제, 봉해제 및 / 또는 결합제, 예를 들면 전분, 락토오스, 탈크, 스테아린산 마그네슘 및 식물성 고무와 균일하게 혼합함으로써 제조된다. 제제의 중량 및 함량은 치료할 동물의 종류, 감염 정도, 기생충의 종류 및 치료할 동물의 체중에 따라 광범위하게 변화된다.

또한, 화합물들을 동물 사료 내에 배합하여 투여할 수도 있으며, 이때는 탑드레싱(top dressing) 또는 펠릿 형태로서 사료 내에 균일하게 분산시킨다. 사료 내의 활성 화합물의 함량은 의도하는 구충 활성을 성취하기 위해서는 0.0001 ~ 0.02 % 가 바람직하다.

비경구 투여용으로서는, 본 발명 화합물을 액체 부형제, 바람직하게는 낙화생유 또는 면실유와 같은 식물성 오일 내에 용해 또는 현탁시키는 것이 바람직하다. 화합물이 일반식 (I) 의 화합물의 염일 경우에는, 액체 부형제로서 물 또는 다른 수성매질이 바람직하다. 치료할 동물에 따라, 피하 또는 프로벤트리쿨루스 내에, 근육 또는 기관 주사한다. 이들 제제는 통상적으로 활성 화합물을 0.05 ~ 50 중량 % 농도로 함유한다.

본 발명 화합물은 또한 디메틸 술폭시드 또는 탄화수소 용매와 같은 알맞은 담체와 혼합하여 국소 투여할 수도 있다. 이들 제제는 분무 (예, 수동식 분무 또는 스프레이레이스), 침지 (플런지 침지), 쏟아 붓는 용액 또는 수세방법 (예, 핸드 드레싱) 으로 동물의 외부에 가할 수 있다.

활성 화합물의 투약량은 치료할 동물의 종류 및 기생충 감염의 종류 및 정도에 따라 다르다. 그러나, 체중 1kg 당 0.01 ~ 100 ㎎, 바람직하게는 0.5 ~ 50 ㎎ 의 투여량이 경구 투여시 가장 좋은 결과를 나타낸다. 화합물은 1회 투여량으로, 또는 비교적 짧은 기간 (예를들면 1 ~ 5 일) 동안 분할된 투여량으로 투여할 수 있다.

본 발명 조성물을 농작물 또는 원예 작물용으로 사용할 경우에는, 각종 형태 및 제제가 가능하다. 예를들면, 분제, 조분제, 가용성 분말, 마이크로 과립제, 미세 과립제, 수화제, 묽은 유액, 유화 농축물, 수성 또는 오일상의 현탁액, 분산액 또는 용액 (직접 분무 살포하거나 또는 희석액으로 사용함), 에어로졸 또는 캡슐 (예, 중합물질 내) 형태로 제조 가능하다. 사용하는 담체는 천연 또는 합성 및 유기 또는 무기계의 것으로서 ; 일반적으로 활성 화합물이 치료할 물질에 도달하는 것을 보조하고, 및 활성 화합물의 보관, 운반 또는 취급을 용이하게 하도록 하기 위해 사용된다. 이러한 유형의 조성물과 함께 사용되는, 이들 분야에 공지된 담체들 중에서, 고체, 액체 및 기체 담체들이 사용 가능하다.

이들 제제들은 종래의 방법, 예를 들면 활성 성분 (들) 을 담체 또는 희석제, 예를 들면 용매, 고형 담체 또는, 임의로 계면 활성제와 함께 균일하게 혼합 및 / 또는 그라인딩하여 제조 가능하다.

알맞은 용매로는 : 방향족 탄화수소, 바람직하게는 크실렌 혼합물 또는 치환된 나프탈렌과 같은, 석유 증류물로 부터의 C_8 ~ C_{12} 분획 ; 디부틸 또는 디옥틸 프탈레이트와 같은 프탈산의 에스테르 ; 시클로헥산 또는 파라핀과 같은 지방족 탄화수소 ; 에탄올, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와 같은 알코올 및 글리콜 또는 그들의 에스테르 ; 시클로헥산온과 같은 케톤 ; N - 메틸 - 2 - 피롤리돈, 디메틸술폭시드 또는 N,N - 디메틸포름아미드와 같은 강한 극성용매 ; 에폭시화 코코낫 오일 또는 대두오일과 같은 임의 에폭시화된 식물성 오일 ; 및 물이 있다.

예를 들어 분제 및 분산용 분말 내에 사용 가능한 고체담체로는 칼사이트, 탈크, 카올린, 몬모릴로나이트 또는 아타펄자이트와 같은 천연 광물성 충전제들을 들 수 있다. 조성물의 물성을 향상시키기 위해서 고도로 분산된 규산 또는 흡수성 중합체를 첨가하는 것도 또한 가능하다. 알맞은 과립화 흡수성 담체는 다공성 (예. 퓨마이스, 그라운드 브릭, 세피올라이트 또는 벤토나이트) 또는 비 - 다공성 (예. 칼사이트 또는 모래) 일 수 있다. 광범위한 각종 예비 과립화한 유기 또는 무기물질, 예를들어 돌로마이트 또는 분마한 식물 찌꺼기도 또는 사용 가능하다.

사용 가능한 계면 활성제는 이들 분야에 공지된 것들로서 양호한 유화, 분산 및 습윤 특성들을 갖는 비 - 이온성, 양 이온성 또는 음 이온성 제제일 수 있다. 이들 제제의 혼합물을 사용할 수도 있다.

또한, 조성물은 안정화제, 기포 방지제, 점도 조절제, 결합제, 또는 부착제, 또는 이들의 조합물, 뿐만 아니라 비료 또는 특별한 효과를 성취하기 위한 다른 활성 성분들을 함유할 수도 있다.

살충 조성물은, 일반적으로 0.01 ~ 99 %, 보다 바람직하게는 0.1 ~ 95 중량 % 의 활성 화합물 ; 1 ~ 99.99 % 의 고체 또는 액체 첨가물 ; 및 0 ~ 25%, 보다 바람직하게는 0.1 ~ 25% 의 계면활성제를 함유한다. 한편, 시판 상품은 일반적으로 농축시킨 조성물로서 시판되며, 일반적으로 최종 - 사용자가 이들을 0.001 ~ 0.0001% (10 ~ 1 ppm) 농도로 희석한다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 제조방법을 예시하는 실시예, 및 본 발명 화합물의 생물학적 활성을 예시하는, 이어지는 시험예에 의해서 더욱 설명된다. 하기 실시예에서, 핵 자기 공명 스펙트럼은 다른 언급이 없는 한, 270 ㎒ 에서 측정된다.

[실시예 1]

(13 - (2 - 시클로헥실에톡시) 밀베마이신 A_4)

(1(a) 13 - (2 - 시클로헥실에톡시) - 5 - 옥소밀베마이신 A_4)

13 - 요오도 - 5 - 옥소밀베마이신 A_4 0.333g 을 1,2 - 디클로로에탄 2.50 ㎖ 에 용해시키고, 2 - 시클로헥실에탄올 0.640 g 및 산화은 1.000 g 을 얻어진 용액에 가한 후, 혼합물을 실온에서 30 분간 교반한다. 에틸 아세테이트 30 ㎖ 를 반응 혼합물에 가하고, 셀라이트 (상표명) 필터를 사용하여 불용성 물질을 여과제거한다. 이어서, 여액을 티오황산나트륨 10 % w/v 수용액 및 물의 순서로 세척한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거한다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [용리액 : 에틸아세테이트 및 시클로헥산의 1:4 부피비 혼합물] 로 정제하여 표제 화합물 0.242 g 을 수득한다.

(1(b) 13 - (2 - 시클로헥실에톡시) 밀베마이신 A_4)

13 - (2 - 시클로헥실에톡시) - 5 - 옥소밀베마이신 A_4 [상기단계 (a) 에서 제조] 0.121 g 을 메탄올 5 ㎖ 에 용해시키고 얻어진 용액에 수소화 붕소나트륨 0.007 g 을 빙냉하에 가한 후, 혼합물을 30 분간 교반한다. 에틸 아세테이트 20 ㎖ 를 반응 혼합물에 가하고, 얻어진 혼합물을 물로 2 회 세척한 다음 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 이어서 용매를 감압하에 증발 제거시킨다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼

크로마토그래피 [용리액 : 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 3:7 부피비 혼합물] 로 정제한다. 15 - 위치에 치환된 이성체를 ODS 역상 크로마토그래피 [용리액 : 85 % v/v 아세토니트릴수용액] 로 분리하여 표제 화합물 0.075 g 을 수득한다. ODS 는 옥타데실실란이다.

질량 스펙트럼 m/z : 668 (M^+, $C_{40}H_{60}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s);

3.17 (1H, d, J=9.6Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz).

[실시예 2]

(13 - (2 - 시클로헥실에톡시) 밀베마이신 A_4 5 - 옥심)

13 - (2 - 시클로헥실에틸옥시) - 5 - 옥소밀베마이신 A_4 [실시예 1(a) 에서 제조] 0.121 g 을 메탄올 1.4 ㎖ 에 용해시키고, 물 0.70 ㎖, 디옥산 1.4 ㎖ 및 히드록실아민 히드로클로라이드 0.123 g 을 얻어진 용액에 가한 후, 혼합물을 35℃ 에서 3 시간동안 교반한다. 이어서, 에틸아세테이트 20 ㎖ 를 반응 혼합물에 가하고, 얻어진 혼합물을 물로 2 회 세척한 다음 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발제거시킨다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [용리액 : 에틸 아세테이트 및 시클로헥산의 1:3 부피비 혼합물] 로 정제한다. 15 - 위치에 치환된 이성체를 ODS 역상 크로마토그래피 [용리액 : 85 % v/v 아세토니트릴수용액] 로 분리하여 표제 화합물 0.075 g 을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z : 681 (M^+, $C_{40}H_{59}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.94 (3H, s);

3.18 (1H, d, J=9.9Hz) ;

4.66 (1H, s).

[실시예 3]

(13 - 시클로헥실옥시밀베마이신 A_4)

2 - 시클로헥실에탄올을 시클로헥산올로 대체하는 것 이외에는, 실시예 1 에서와 유사한 절차를 수행하여 표제 화합물을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z : 640 (M^+, $C_{38}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.34 (1H, d, J=8.7Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz).

[실시예 4]

(13 - (5 - 니트로 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4)

(4(a) 5 - 옥소 - 13 - (5 - 니트로 - 2 - 인다닐옥시) 옥소밀베마이신 A_4)

13 - 요오도 - 5 - 옥소밀베마이신 A_4 0.50 g 을 1,2 - 디클로로에탄 3.0 ㎖ 에 용해시키고, 5 - 니트로 - 2 - 인다놀 1.00 g 및 요오드화 수은 (II) 0.52 g 을 얻어진 용액에 가한 후, 혼합물을 실온에서 2.5 시간동안 교반한다. 이어서, 2,6 - 루티딘 0.10 ㎖ 를 혼합물에 가하고 그 혼합물을 1 시간동안 더 교반한다. 에틸 아세테이트 10 ㎖ 를 반응 혼합물에 가하고, 불용성 물질을 여과제거한다. 여액을 10 % w/v 요오드화칼륨 수용액 (2회), 10 % w/v 티오황산 나트륨 수용액 및 물의 순서로 세척한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 용매를 감압하에 증류제거시킨다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [용리액 : 에틸아세테이트 및 헥산의 25:75 부피비 혼합물] 로 정제하여 표제 화합물 0.39 g 을 수득한다.

(4(b) 13 - (5 - 니트로 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4)

5 - 옥소 - 13 - (5 - 니트로 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4 [상기단계 (a) 에서 제조] 0.39 g 을 메탄올 7 ㎖ 에 용해시키고, 수소화붕소 나트륨 0.020 g 을 빙냉하에 상기 용액에 가한 후, 혼합물을 20 분 동안 교반한다. 에틸 아세테이트 10 ㎖ 를 반응 혼합물에 가하고, 얻어진 혼합물을 물로 2 회 세척한 다음 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증발제거시켜 표제 화합물 0.38 g 을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z : 719 (M^+, $C_{41}H_{53}O_{10}$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.37 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz).

[실시예 5 ~ 27]

실시예 4 에서와 동일한 방법을 사용하여 실시예 5 ~ 27 의 화합물을 제조한다.

[실시예 5]

13 - 이소부톡시밀베마이신 A_4

질량 스펙트럼 m/z : 614 (M^+, $C_{36}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.18 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4Hz).

[실시예 6]

13 - 3급 - 부톡시밀베마이신 A_4

질량 스펙트럼 m/z : 614 (M^+, $C_{36}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.16 (9H, s) ;

1.87 (3H, s) ;

3.57 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.95 (1H, d, J=5.9Hz).

[실시예 7]

(13 - 2급 - 부톡시밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 614 (M^+, $C_{36}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.32 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz).

[실시예 8]

(13 - (1,1 - 디메틸프로폭시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 628 (M^+, $C_{37}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.83 (3H, s) ;

3.57 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4Hz).

[실시예 9]

(13 - (1,2 - 디메틸프로폭시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 628 (M^+, $C_{37}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.33 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.3Hz).

[실시예 10]

(13 - (1,2,2 - 트리메틸프로폭시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 642 (M^+, $C_{38}H_{58}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.32 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=6.4Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=5.9Hz).

[실시예 11]

(13 - (3,3 - 디메틸부톡시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 642 (M^+, $C_{38}H_{58}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.19 (1H, d, J=9.5Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.6Hz).

[실시예 12]

(13 - 네오펜틸옥시밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 628 (M^+, $C_{37}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.14 (1H, d, J=9.5Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz).

[실시예 13]

(13 - 시클로부틸옥시밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 612 (M^+, $C_{36}H_{52}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.20 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2HZ).

[실시예 14]

(13 - 시클로펜틸옥시밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 626 (M^+, $C_{37}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.26 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2HZ).

[실시예 15]

(13 - 시클로펜틸메톡시밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 640 (M^+, $C_{38}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.18 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2HZ).

[실시예 16]

(13 - (2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 674 (M^+, $C_{41}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.38 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2HZ).

[실시예 17]

(13 - (1,2,3,4 - 테트라히드로나프탈렌 - 1 - 일옥시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 688 (M^+, $C_{42}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.47 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4HZ).

[실시예 18]

(13 - [(R) - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 662 (M^+, $C_{40}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.86 (3H, s) ;

3.12 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.94 (1H, d, J=6.2HZ) ;

4.32 (1H, q, J=6.2Hz).

[실시예 19]

(13 - [(S) - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 662 (M^+, $C_{40}H_{54}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.47 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.95 (1H, d, J=6.2HZ) ;

4.33 (1H, q, J=6.3Hz).

[실시예 20]

(13 - (α - 에틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 676 (M^+, $C_{41}H_{56}O_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.11 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.95 (1H, d, J=6.2HZ).

[실시예 21]

(13 - (4 - 니트로 - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 707 (M^+, $C_{40}H_{52}NO_{10}$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.07 (0.5H, d, J=9.5Hz) ;

3.49 (0.5H, d, J=9.5HZ) ;

3.95 (0.5H, d, J=5.9Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=6.6Hz).

[실시예 22]

(13 - {2 - [4 - (2 - 옥소아제티딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 695 (M^+ -32).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.10 (2H, d, J=4.4Hz) ;

3.20 (1H, d, J=9.8HZ) ;

3.61 (1H, d, J=4.4Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4Hz).

[실시예 23]

(13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피롤리딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 745 (M^+, $C_{44}H_{59}NO_9$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.60 (2H, m) ;

3.21 (1H, d, J=9.8HZ) ;

3.84 (2H, m) ;

3.98 (1H, d, J=6.4Hz).

[실시예 24]

(13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피페리드 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 741 (M^+ -18).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

2.55 (2H, m) ;

3.22 (1H, d, J=9.8HZ) ;

3.60 (2H, m) ;

3.96 (1H, d, J=6.4Hz).

[실시예 25]

(13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 1,3 - 옥사졸리딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4)

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.21 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.95 (1H, d, J=6.3HZ) ;

3.04 (2H, m) ;

4.47 (2H, m).

[실시예 26]

(13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 2 - 아자인단 - 2 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 757 (M^+ -18).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.23 (2H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4HZ) ;

4.85 (2H, m).

[실시예 27]

(13 - {2 - [4 - (1,1 - 디옥시 - 1 - 티아 - 2 - 아자인단 - 2 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4)

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.14 (2H, d, J=9.8Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4HZ) ;

5.06 (2H, s).

[실시예 28]

(13 - (5 - 아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4)

0.38 g 의 13 - (5 - 니트로 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4 (실시예 4 에서 제조) 를 4 ㎖ 의 90 % v/v 아세트산 수용액에 용해시키고, 생성된 용액에 빙냉하에 0.40 g 의 아연분말을 가한다. 생성된 혼합물을 20 분간 교반한다. 이후에, 반응 혼합물에 20 ㎖ 의 에틸아세테이트를 가하고, 여과에 의해 불용성 물질을 제거한다. 여액을 물로 3 회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 이어서, 용매를 감압하에 증발 제거한다. 잔류물을 ODS 컬럼 크로마토그래피 (75 % v/v 아세토니트릴 수용액으로 용리) 에 의해 정제하여 0.34 g 의 표제 화합물을 수득한다.

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.36 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz).

[실시예 29]

13 - (4 - 아미노 - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4

실시예 21에서 수득한 13 - (4 - 니트로 - α - 메틸벤질옥시] 밀베마이신 A_4 를 실시예 28과 같이 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

[실시예 30]

(13 - (5 - 에톡시카르보닐아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4)

0.130 g 의 13 - (5 - 아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4 (실시예 28 에서 제조) 을 1.5 ㎖ 의 1,2 - 디클로로에탄에 용해시키고, 생성된 용액에 0.016 ㎖ 의 피리딘과 0.022g 의 에틸 클로로포르메이트를 가한 후, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 0.1N 염산수용액, 물, 4 % w/v 탄산수소나트륨 수용액 및 물을 순서로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 감압하에 용매를 증발 제거한다. 잔류물을 ODS 컬럼 크로마토그래피 (80 % v/v 아세토니트릴 수용액으로 용리) 로 정제하여 0.118 g 의 표제 화합물을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z : 761 (M^+, $C_{44}H_{59}NO_{10}$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.88 (3H, s) ;

3.35 (0.5H, d, J=9.5Hz) ;

3.36 (0.5H, d, J=9.9Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.2Hz) ;

4.21 (2H, q, J=7.2Hz).

[실시예 31 및 32]

실시예 31 과 32 의 화합물은 상기의 실시예 30 과 같은 방법으로 제조한다.

[실시예 31]

(13 - (4 - 메탄술포닐아미노 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4)

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

2.99 (1.5H, s) ;

3.03 (1.5H, s) ;

3.09 (0.5H, d, J=9.8Hz) ;

3.47 (0.5H, d, J=9.9Hz) ;

3.94 (0.5H, d, J=6.4Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=6.4Hz) ;

4.3 ~ 4.4 (1H, m).

[실시예 32]

(13 - (4 - 시아노아세틸아미노 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z : 744 (M^+, $C_{43}H_{56}N_2O_9$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.08 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.55 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.56 (1H, s) ;

3.94 (1H, d, J=6.3Hz) ;

4.2 ~ 4.4 (1H, m).

[실시예 33]

(13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시] 밀베마이신 A_4)

0.130 g 의 13 - (5 - 아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4 (실시예 28 에서 제조) 를 1.5 ㎖ 의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 생성된 용액에 2 방울의 메틸이소시아네이트를 가한 후, 혼합물을 1.5 시간 동안 교반한다. 이후에, 감압하에 증발에 의해 반응 혼합물로부터 용매와 과량의 메틸이소시아네이트를 제거하고, 잔류물을 20 ㎖ 의 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 생성된 용액을 물로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하에서 증발에 의해 용매를 제거한다. 잔류물을 ODS 컬럼 크로마토그래피 (80 % v/v 아세토니트릴 수용액으로 용리) 로 정제하여 0.136 g 의 표제 화합물을 수득한다.

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.21 (1H, d, J=9.9Hz) ;

3.95 (1H, d, J=6.2Hz) ;

6.56 (1H, s) ;

6.61 (1H, s).

[실시예 34 및 35]

실시예 34 과 35 의 화합물은 상기의 실시예 33 과 같은 방법으로 제조한다.

[실시예 34]

(13 - [4 - (3 - 메틸우레이도) - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z ; 703 (M^+ -31).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

2.83 (1.5H, d, J=5.4Hz) ;

2.85 (1.5H, d, J=5.4Hz) ;

3.11 (0.5H, d, J=9.8Hz) ;

3.47 (0.5H, d, J=9.8Hz) ;

3.93 (0.5H, d, J=5.9Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=6.4Hz) ;

4.01 ~ 4.34 (1H, m).

[실시예 35]

(13 - [4 - (3 - 메틸티오우레이도) - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4)

질량 스펙트럼 m/z ; 761 (M^+, $C_{44}H_{59}NO_{10}$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.13 ~ 3.17 (3H, m) ;

3.10 (0.5H, d, J=10.25Hz) ;

3.49 (0.5H, d, J=9.8Hz) ;

3.94 (0.5H, d, J=6.4Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=5.9Hz) ;

4.29 ~ 4.34 (1H, m).

[실시예 36]

(13 - [2 - (4 - 피페리디노페닐) 에톡시] 밀베마이신 A_4)

0.130 g 의 13 - (4 - 아미노펜에틸옥시) 밀베마이신 A_4 (실시예 29 에서 제조) 를 1.5 ㎖ 의 메탄올에 용해시키고, 생성된 용액에 0.040 ㎖ 의 에틸아세테이트를 가한 후, 혼합물을 하룻밤 교반한다. 반응혼합물을 20 ㎖ 의 에틸아세테이트로 희석하고, 물, 4 % w/v 탄산수소나트륨 수용액 및 물의 순서로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 감압하에 증발에 의해서 용매를 제거한다. 잔류물을 ODS 컬럼 크로마토그래피 (80 % v/v 아세토니트릴 수용액으로 용리) 로 정제하여 0.090 g 의 표제 화합물을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z : 745 (M^+, $C_{45}H_{63}NO_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

3.24 (1H, d, J=10.3Hz) ;

3.96 (1H, d, J=6.4Hz) ;

4.64 (4H, s).

[실시예 39]

(13 - (4 - 메틸 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4)

5 - 니트로 - 2 인단올 대신에 4 - 메틸 - α - 메틸벤질 알코올을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 4 의 방법을 반복하여 표제 화합물을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z ; 676 (M^+, $C_{41}H_{56}NO_8$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

2.36 (3H, s) ;

3.11 (0.5H, d, J=9.8Hz) ;

3.46 (0.5H, d, J=10.3Hz) ;

3.94 (0.5H, d, J=6.3Hz) ;

3.96 (0.5H, d, J=5.9Hz) ;

4.2 ~ 4.0 (1H, m).

[실시예 40]

(13 - (6 - 니트로 - 1,2,3,4 - 테트라히드로나프탈렌 - 2 - 일옥시) 밀베마이신 A_4)

5 - 니트로 - 2 인단올 대신에 2 -히드록시 - 6 - 니트로 - 1,2,3,4 - 테트라히드로나프탈렌을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 4 와 같은 방법을 반복하여 표제 화합물을 수득한다.

질량 스펙트럼 m/z : 733 (M^+, $C_{42}H_5NO_{10}$).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$), δppm :

1.87 (3H, s) ;

2.70 ~ 3.20 (2H, m) ;

3.43 (1H, d, J=9.8Hz) ;

3.95 (1H, d, J=6.3Hz) ;

7.20 (1H, d, J=8.8Hz) ;

7.93 (1H, dd, J=2.4 8.8Hz) ;

7.96 (1H, d, J=2.4Hz).

[시험예]

쥐에 기생하는 선충인 닙포스톤길루스 브라실리엔시스 (Nippostongylus brasiliensis) 에 대한 구충제활성을, 체중이 40 ~ 60 g 범위인 위스타종 쥐 각 3 마리씩의 군을 가지고 조사한다.

각 쥐에 대하여 약 100 마리의 선충 유충을 경피적으로 감염시킨다. 다양한 농도의 시험화합물을 함유하는 용액들을 감염 3 일후에 경구 투여한다. 각 용액은 시험 화합물 1.0 mg 을 디메틸포름아미드 0.1㎖ 에 용해시킨 다음, 10 ㎖ 의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400) 을 그 용액에 첨가하여 제조한다. 다음에 PEG 400 을 첨가함으로써 용액의 농도가 0.250 또는 0.125 mg/kg 이 되게 한다.

감염 4일 후 쥐를 죽이고 소장내의 기생충 수를 센다. 얻어진 결과를 표1에 요약한다.

표에서, 구충 활성은 하기식에 의해 계산된 것이다.

$$\text{구충 활성 (\%)} = \frac{\text{미처리군의 기생충수} - \text{처리군의 기생충수}}{\text{미처리군의 기생충 수}} \times 100$$

[표 1]

화합물 경구 투여의 효과

	구충 활성 (%)*	
	0.250**	0.125**
1) 실시예 6 의 화합물	84.8	62.8
2) 실시예 16 의 화합물	99.2	73.3
3) 실시예 17 의 화합물	—	89.8
4) 실시예 18 의 화합물	93.3	57.1
5) 실시예 19 의 화합물	96.2	—
6) 실시예 21 의 화합물	—	93.5
7) 실시예 23 의 화합물	—	91.2
8) 실시예 24 의 화합물	—	97.3
9) 실시예 25 의 화합물	—	96.9
10) 실시예 30 의 화합물	—	97.6
11) 실시예 33 의 화합물	—	98.0
12) 실시예 36 의 화합물	—	87.6
13) 13 - 메톡시밀베마이신 A_4***	44.0	49.5
14) 밀베마이신 A_4	24.8	—

** 투여량 : mg/kg

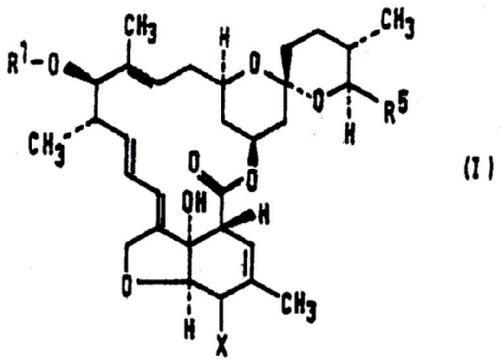
*** 미합중국 특허 제 4 696 945 호에 기재된 화합물.

상기 표에서 대시 기호는 화합물이 특정 농도에서 시험되지 않았음을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

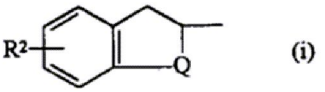
하기식 (I) 의 화합물 및 그의 염 및 에스테르

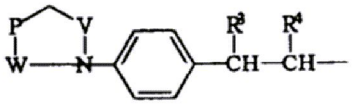


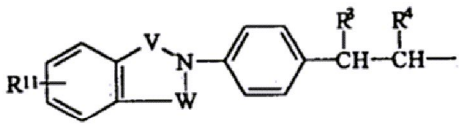
(I)

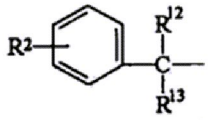
[식중, R^1 은 C_4 ~ C_8 알킬기; C_4 ~ C_8 시클로알킬기 ; 치환체 (c) 중 하나 이상으로 치환되었거나 비치

환된 C_3 ~ C_8 시클로알킬기에 의해 치환된, C_1 ~ C_4 알킬기 ; 또는 하기식 (i) ~ (iv)의 기 :


(i)


(ii)


(iii)


(iv)

{식중, R^2 는 수소원자 ; 할로겐원자 ; 시아노기 ; 니트로기 ; C_1 ~ C_4 알킬기 ; 치환체 (a) 중 하나 이상으로 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; 총 탄소원자수 2 ~ 6 의 알콕시알콕시기 ; 또는 하기식으로 표시되는 기 :

$-(CH_2)_nNHR^9$

$-(CH_2)_nNR^9COR^6$

$-(CH_2)_nNR^9COCOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9COCOOR^7$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCONHR^6$

$-(CH_2)_nNR^9CHR^6NHCOOR^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)YR^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6R^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NR^6R^6$

$-(CH_2)_nNR^9C(=Y)NR^6NHZ$

$-(CH_2)_nNR^9C(=NR^{10})NHR^{10}$

$-(CH_2)_nNR^9C(=NR^{10})R^6$

또는

$-(CH_2)_nNR^9SO_mR^6$

(식중 : m 은 1 또는 2 이고 ; n 은 0, 1 또는 2 이며 ; R^6 은 수소원자 ; C_1 ~ C_8 알킬기 ; 또는 치환체 (b) 중 하나 이상으로 치환된 C_1 ~ C_8 알킬기 이고 ; R^6 으로 표시되는 기 또는 원자가 둘 이상 존재할 경우에 이들은 동일 또는 상이하거나; R^6 으로 표시되는 2개의 기가 하나의 질소 원자와 결합된 경우에, 이들 R^6 기는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 융합되어 3 ~ 7 개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릭기를 형성하거나 (이 고리는 상기 질소 원자외에도 산소, 질소 및 황 원자로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개의 헤테로 원자를 더 함유한다.) ; R^6 으로 표시되는 2개의 기가 인접한 질소 원자들과 결합된 경우에, 이들 R^6 기는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 융합되어 3 ~ 7 개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릭 기를 형성하고, (이 고리는 상기 질소원자들 외에도 산소, 질소 및 황 원자로 구성된 0 또는 1개의 헤테로

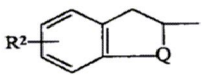
원자를 더 함유한다.) ; R^7 은 C_1 ~ C_4 알킬기, C_3 ~ C_7 시클로알킬기, 또는 C_1 ~ C_4 알킬기가, 6 ~ 10 개의 고리 탄소원자를 가지며 치환체 (c) 중 하나 이상으로 치환되었거나 비치환된 1 ~ 3 개의 아릴기에 의해 치환된 아랄킬기를 나타내며; R^9 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고 ; R^{10} 은 R^6 에서 정의된 기 또는 원자 중 임의의 것을 나타내거나, 시아노기, 니트로기, 식 $-COOR^7$ (R^7 은 상기 정의된 바와 같다) 의 기 또는 $-COR^6$ (R^6 은 상기 정의된 바와 같다) 의 기를 나타내며 ; Y 는 산소원자 또는 황 원자를 나타내고 ; Y 로 표시되는 2개 이상의 기가 존재할 경우 이들은 동일 또는 상이하며 ; Z 는 식 $-COOR^7$ (R^7 은 상기 정의된 바와 같다) 의 기, 식 $-COR^6$ (R^6 은 상기 정의된 바와 같다) 의 기 또는 식 $-SO_2R^6$ (R^6 은 상기 정의된 바와 같다) 의 기를 나타낸다.)를 나타내고, Q 는 메틸렌기, 에틸렌기 또는 식 $-OCH_2-$ 의 기를 나타내며 ; P 는 메틸렌기, 에틸렌기, 산소원자 또는 W 로 표시된 기와 P가 결합되어 있는 것으로 표시된 메틸렌기 사이의 직접 C-C 단일 결합을 나타내고 ;V 및 W 는 동일 또는 상이하며 각각 메틸렌기, 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 나타내며 ; R^3 및 R^4 는 동일 또는 상이하며 수소원자, C_1 ~ C_4 알킬기 및 C_1 ~ C_4 알콕시기로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고 ; R^{11} 은 C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기, C_1 ~ C_4 알킬티오기, C_1 ~ C_5 알카노일옥시기, C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기, 할로겐원자, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 알킬아미노기, 각각의 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 알킬아미노기, 각각의 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 디알킬아미노기, 카르바모일기, 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 알킬카르바모일기, 각각의 알킬부가 1 ~ 4 개의 탄소원자를 갖는 디알킬카르바모일기, 또는 C_1 ~ C_5 알카노일아미노기를 나타내고 ; R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며 ; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타낸다.} 를 나타내며 ; R^5 는 메틸기, 에틸기, 이소프로필기 또는 2급 - 부틸기를 나타내고 ; XX 는 히드록시기, 치환체 (d) 중 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_1 ~ C_5 알카노일옥시기, 또는 히드록시이미노기를 나타낸다 ; 치환체 (a) : 할로겐원자 및 C_1 ~ C_4 알콕시기 ; 치환체 (b) : C_3 ~ C_8 시클로알킬기 ; C_1 ~ C_4 알콕시기 ; C_1 ~ C_4 알킬티오기 ; C_2 ~ C_5 시아노알킬티오기 ; C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기 ; 할로겐원자 ; 시아노기 ; 니트로기 ; 아미노기 ; 6 내지 14 개의 고리 탄소원자를 가지며 비치환되거나 치환체 (c) 중 하나 이상으로 치환된 아릴기 ; 5 내지 6 개의 고리원자를 가지며, 비치환되거나 치환체 (c) 중 하나 이상으로 치환된 방향족 헤테로고리기 (상기 헤테로고리기는 1 또는 2개의 벤젠 또는 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭기에 융합되어 비시클릭 또는 트리시클릭기를 형성할 수 있다. (상기 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭기는 5 또는 6개의 고리원자를 가지며, 그 중 1 ~ 3 개는 질소, 산소 및 황 헤테로원자로 구성된 군에서 선택된 헤테로 원자이다.)) ; 6 ~ 14 개의 고리 탄소원자를 가지며, 비치환되거나 치환체(c) 중 하나 이상으로 치환된 아릴티오기 ; 치환체 (C) : C_1 ~ C_4 알킬기, C_1 ~ C_4 알콕시기, C_1 ~ C_4 알킬티오기, C_1 ~ C_5 알카노일옥시기, C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기, 할로겐원자, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 알킬부가 C_1 ~ C_4 인 알킬아미노기, 각 알킬부가 C_1 ~ C_4 인 디알킬아미노기, 카르바모일기, 알킬부가 C_1 ~ C_4 인 알킬카르바모일기, 각 알킬부가 C_1 ~ C_4 인 디알킬카르바모일기, 및 C_1 ~ C_5 알카노일아미노기 ; 치환체 (d) : 할로겐원자, C_1 ~ C_4 알코시기, C_2 ~ C_5 알콕시카르보닐기 및 카르복시기.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 C_1 ~ C_4 알킬기 ; 하나 이상의 C_1 ~ C_4 알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 C_4 ~ C_8 시클로알킬기 ; 또는 C_3 ~ C_8 시클로알킬기에 의해 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

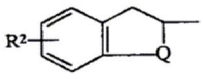


(i)

(식중, R^2 는 수소원자 또는 식 $-NR^{9a}COR^{6a}$ 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; R^{6a} 는 수소원자 ; C_1 ~ C_4 알킬기 ; 또는 할로겐원자, 시아노기, C_1 ~ C_3 알콕시기, C_1 ~ C_3 알킬티오기, 시아노메틸티오기 또는 페녹시기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기를 나타낸다.)를 나타내고, ; Q 는 메틸렌기 또는 에틸렌기를 나타낸다.)

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

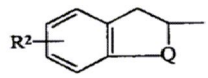


(i)

(식중, R^2 는 식 $R^{6b}-CO-CO-N(R^{9a})$ 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; R^{6b} 는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타낸다.)를 나타낸다.)

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

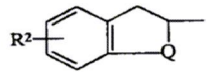


(i)

(식중, R^2 는 식 R^{6c}-Y-CY-N(R^{9a})- 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소 원자 또는 메틸기를 나타내고 ; Y 는 산소 원자를 나타내며 ; R^{6c} 는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; 또는 할로겐원자 또는 C_1 ~ C_3 알콕시기로 치환된 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

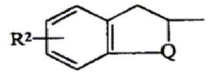


(i)

(식중, R^2 는 식 $R^{6d}N(R^{6e})$-CY-N(R^{9a})- 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; Y 는 산소 원자 또는 황원자를 나타내며 ; R^{6d} 및 R^{6e} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 ; 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내거나 ; R^{6d} 및 R^{6e} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘, 트리아조피리딘 또는 아지리딘 고리를 형성한다) 를 나타낸다.)

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

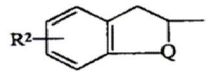


(i)

(식중, R^2 는 식 $R^{6h}N(R^{6g})N(R^{6f})$-CY-N(R^{9a})- 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; Y 는 산소원자를 나타내며 ; R^{6f} , R^{6g} 및 R^{6h} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 ; 또는 C_1 ~ C_4 알킬기이거나 ; R^{6g} 및 R^{6h} 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 또는 아지리딘 고리를 형성하거나 ; R^{6g} 및 R^{6h} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피라졸리딘 또는 테트라히드로피리디진 고리를 형성한다.) 를 나타낸다.)

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (i) 의 기를 나타내는 화합물 :

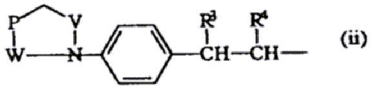


(i)

(식중, R^2 는 식 R^{6r}-$S(O)_m$-N(R^{9a})- 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; m 은 1 또는 2 이며 ; R^{6r} 은 C_1 ~ C_4 알킬기 ; 시아노기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (ii) 의 기를 나타내는 화합물 :

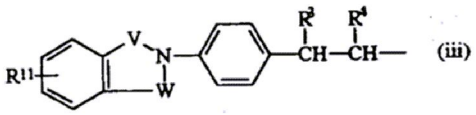


(ii)

(식중, R^3 및 R^4 는 동일 또는 상이하고, 각각 수소원자 또는 메틸기를 나타내며, P 는 메틸렌기, 에틸렌기, 산소원자 또는 직접 C-C 단일 결합을 나타내고 : V 및 W 는 동일 또는 상이하며 각각 메틸렌기 또는 카르보닐기를 나타낸다.)

청구항 10

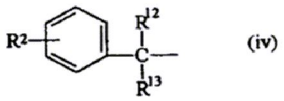
제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iii) 의 기를 나타내는 화합물 :



(식중, R^3 및 R^4 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 또는 메틸기를 나타내며 ; R^4 은 수소원자, 메틸기, 플루오르원자 또는 염소 원자를 나타내고 ; V 및 W 는 동일 또는 상이하며 각각 메틸렌기 또는 카르보닐기를 나타낸다.)

청구항 11

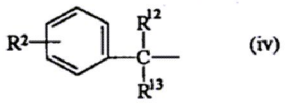
제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :



(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고 ; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며 ; R^2 는 수소원자 또는 식 $-NR^{9a}COR^{6a}$ 의 기 : (식중, R^{6a} 는 수소원자 ; C_1 ~ C_4 알킬기 ; 또는 할로겐원자, 시아노기, C_1 ~ C_3 알콕시기, C_1 ~ C_3 알킬티오기, 시아노메틸티오기 또는 페녹시기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

청구항 12

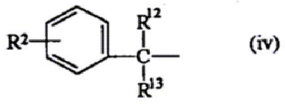
제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :



(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고 ; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며 ; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6b}-CO-CO-N(R^{6a})-$ 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; R^{9b} 는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

청구항 13

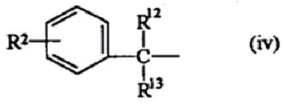
제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :



(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고 ; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며 ; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6c}-Y-CY-N(R^{9a})-$ 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; Y는 산소원자를 나타내며 ; R^{6c} 는 C_1 ~ C_4 알킬기 ; 또는 할로겐원자 또는 C_1 ~ C_3 알콕시기로 치환된 C_1 ~ C_3 알킬기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

청구항 14

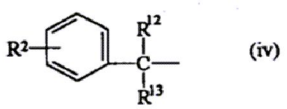
제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :



(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고 ; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며 ; R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6d}N(R^{6e})-CY-N(R^{9a})-$ 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; Y는 산소원자를 또는 황 원자를 나타내며 ; R^{6d} 및 R^{6e} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 ; 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내거나 ; R^{6d} 및 R^{6e} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘, 트리아조피리딘 또는 아지리딘 고리를 형성한다.) 를 나타낸다.)

청구항 15

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :

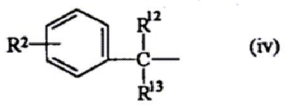


(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고 ; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며, R^2 는 수소원자 또는 식 $R^{6h}N(R^{6g})N(R^{6f})$-CY-$N(R^{9a})$- 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; Y는 산소원자를 나타내며; R^{6f} ,R^{6g} 및 R^{6h} 는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 ; 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내거나 ; R^{6g} 및 R^{6h} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 피롤리딘 또는 아지리딘 고리를 형성하거나 ; R^{6f} 및 R^{6g} 는 그들이 결합된 질소원자와 함께 피라졸리딘 또는 테트라히드로피리다진 고리를 형성한다.) 를 나타낸다.)

청구항 16

제1항에 있어서, R^1 이 하기식 (iv) 의 기를 나타내는 화합물 :



(iv)

(식중, R^{12} 는 수소원자 또는 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내고; R^{13} 은 C_1 ~ C_4 알킬기를 나타내며 ; R^2 는 수소원자 또는 식 R^{6r}-$S(O)_m$-$N(R^{9a})$- 의 기 : (식중, R^{9a} 는 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 ; m 은 1 또는 2 이며 ; R^{6r} 은 C_1 ~ C_4 알킬기 ; 또는 시아노기로 치환된 C_1~ C_3 알킬기를 나타낸다.) 를 나타낸다.)

청구항 17

제1항에 있어서, R^5 가 에틸기를 나타내는 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, X 가 히드록시기를 나타내는 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서,

13 - 3급 - 부톡시밀베마이신 A_4, 13 - 시클로펜틸옥시밀베마이신 A_4, 13 - (4 - 니트로 - α - 메틸벤질옥시) 밀베마이신 A_4, 13 - {2 - [4 - (2 - 옥소피롤리딘 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4, 13-{2-[4 - (2 - 옥소피페리드 - 1 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4, 13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 1, 3 - 옥사졸리딘 - 3 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4, 13 - {2 - [4 - (1 - 옥소 - 2 - 아자인단 - 2 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4, 13 - (5 - 에톡시카르보닐아미노 - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4, 13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4, 및 13 - [2 - (4 - 피페리디노 페닐) 에톡시] 밀베마이신 A_4, 및 그들의 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 20

13 - 3급 - 부톡시밀베마이신 A_4 및 그의 염.

청구항 21

13 - {2 - [4 - (2 - 옥소 - 1, 3 - 옥사졸리딘 - 3 - 일) 페닐] 에톡시} 밀베마이신 A_4 및 그의 염.

청구항 22

13 - [5 - (3 - 메틸우레이도) - 2 - 인다닐옥시) 밀베마이신 A_4 및 그의 염.

청구항 23

장내 기생충, 진드기 또는 해충에 의해 기생당한 인간을 제외한 동물에 제1항 내지 제22항중 어느 한항에 따르는 하나 이상의 화합물을 투여함으로써 그 인간을 제외한 동물을 치료하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항중 어느 한항에 따르는 하나 이상의 화합물을 인간을 제외한 동물, 식물 또는 그 식물