

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 170046 B1

(21) Patentansøgning nr.: 1499/87	(51) Int.Cl.6	C 07 D 493/22
(22) Indleveringsdag: 24 mar 1987		A 01 N 43/90
(41) Alm. tilgængelig: 26 sep 1987		/(C 07 D 493/22,
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 08 maj 1995		C 07 D 307:00,
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 311:00,
(30) Prioritet: 25 mar 1986 JP 61/66315	13 jun 1986 JP 61/137568	C 07 D 313:00)

(73) Patenthaver: *Sankyo Company Limited; 5-1, Nihonbashi Honcho; 3-Chome; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Kazuo *Sato; JP, Toshiaki *Yanai; JP, Takao *Kinoto; JP, Toshimitsu *Toyama; JP, Keiji *Tanaka; JP, Akira *Nishida; JP, Bruno *Frei; CH, Anthony *O'Sullivan; CH

(74) Fuldmægtig: Chas. Hude

(54) Milbemycinderivater og midler indeholdende disse samt en fremgangsmåde til beskyttelse af planter mod parasitter

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1499-87

Forbindelser med en 16-leddet macrolidring, som er beslægtede med milbemycinerne og avermectinerne, og som har substituentter i stillingerne 5, 13, 25 og eventuelt også 23, har akaricide, insekticide og anthelmintiske egenskaber. De kan anvendes til behandling af forskellige skadedyr i planter og dyr.

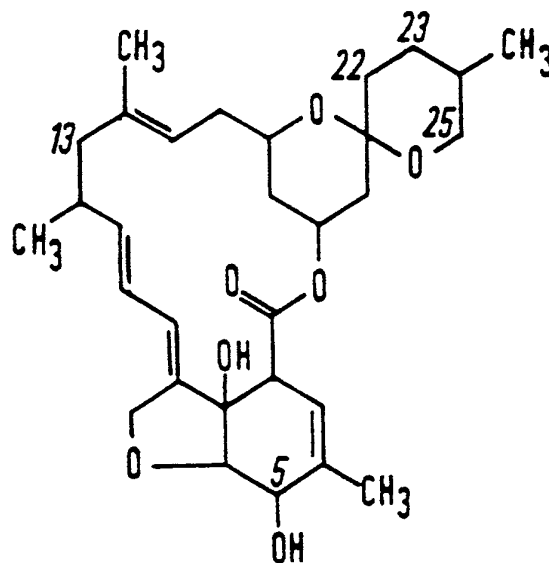
DK 170046 B1

Den foreliggende opfindelse angår en række hidtil ukendte milbemycinderivater, der er kemisk beslægtede med visse kendte klasser af macrolider indbefattende milbemycinerne og avermectinerne. Disse derivater har værdifulde acaricide, insecticide og anthelmintiske virkninger. Opfindelsen angår også midler indeholdende disse forbindelser og en fremgangsmåde til beskyttelse af planter mod parasitter.

Der findes flere klasser af kendte forbindelser med en struktur på basis af en 16-leddet macrolidring, der opnås ved fermentering af forskellige mikroorganismer eller halvsyntetisk ved hjælp af kemisk derivatisering af sådanne naturlige fermenteringsprodukter, og som udviser acaricide, insecticide, anthelmintiske og antiparasitiske virkninger. Milbemycinerne og avermectinerne er eksempler på to sådanne klasser af kendte forbindelser, men forskellige andre eksisterer også og identificeres ved hjælp af forskellige navne eller kodenumre. Navnene på disse forskellige macrolidforbindelser har generelt været taget fra navnene på eller kodenumrene for de mikroorganismer, som producerer de naturligt forekommende medlemmer af hver klasse, og disse navne har derefter været udstrakt til at dække de kemiske derivater tilhørende samme klasse, med det resultat, at der ikke har foreligget nogen standardiseret systematisk nomenclatur for sådanne forbindelser generelt.

For at undgå forveksling vil der her blive benyttet et standardiseret nomenclatursystem, som følger de normale regler for navngivning af derivater af organiske forbindelser, og som er baseret på den hypotetiske stamforbindelse, der herved defineres som "milbemycin" repræsenteret ved formlen (A):

2



(A)

For at undgå tvivl viser formelen (A) også nummereringen af stillinger i macrolidringssystemet, hvilken nummerering anvendes til de stillinger, der er mest relevante for forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse.

5 De naturligt producerede milbemyciner er en række macrolidforbindelser, der vides at have anthelmintisk, acaricid og insecticid virkning. Milbemycin D blev omtalt i US-patentskrift nr. 4346171, hvor den blev omtalt som "forbindelse B-41D", og milbemycinerne A₃ og A₄ blev omtalt i US-patentskrift nr. 3950360. Disse forbindelser kan være repræsenteret ved oven-

10 nævnte formel (A), hvori stillingen 25 er substitueret med en methylgruppe, en ethylgruppe eller en isopropylgruppe, idet disse forbindelser betegnes som hhv. milbemycin A₃, milbemycin A₄ og milbemycin D. Den milbemycin-analog, der i 25-stillingen er substitueret med en sec-butylgruppe, blev omtalt i US-

15 patentskrift nr. 4173571.

Derefter er forskellige derivater af de oprindelige milbemyciner blevet fremstillet, og deres virkninger er blevet undersøgt. F.eks. er epoxy milbemyciner blevet omtalt i beskrivelserne til de japanske patentansøgninger Kokai (d.v.s. gjort

20 tilgængelige for offentlig inspektion) nr. 57-139079, nr.

57-139080, 59-33288 og nr. 59-36681 samt i US-patentskrift nr. 4530921. 5-Esterificerede milbemyciner har været omtalt i US-patentskrifterne nr. 4201861, nr. 4206205, nr. 4173571, nr. 4171314, nr. 4203976, nr. 4289760, nr. 4457920, nr. 4579864 og nr. 4547491, i de europæiske offentliggørelsesskrifter nr. 8184, nr. 102721, nr. 115930, nr. 180539 og nr. 184989 samt i beskrivelserne til de japanske patentansøgninger Kokai nr. 57-120589 og nr. 59-16894.

10 13-Hydroxy-5-ketomilbemycin-derivater har været omtalt i US-patentskrift nr. 4423209. Milbemycin-5-oxim-derivater blev omtalt i US-patentskrift nr. 4547520 og i europæisk offentliggørelsesskrift nr. 203832.

15 Milbemycin-derivater, der er esterificerede i 13-stillingen, har særlig relevans for den foreliggende opfindelse og har været omtalt i US-patentskrift nr. 4093629 og i europæisk offentliggørelsesskrift nr. 186043 samt i britisk offentliggørelsesskrift nr. 2168345, som omtaler milbemycin-derivater med en carboxy-substituent eller en esterificeret carboxy-substituent i 13-stillingen i kombination med en hydroxy-substituent eller en esterificeret hydroxy-substituent i 5-stillingen.

Lige som milbemycinerne er avermectinerne baseret på den samme 16-leddede macrolidringforbindelse. Avermectinerne er f.eks. 25 omtalt i J. Antimicrob. Agents Chemother., 15(3), 361-367 (1979). Disse forbindelser kan angives ved hjælp af den ovennævnte formel (A), men med en carbon-carbon-dobbelbinding i stillingerne 22 og 23 og med 13-stillingen substitueret med en 4'-(α -L-oleandrosyl)- α -L-oleandrosyloxy-gruppe. 25-stillingen 30 kan være substitueret med en isopropylgruppe eller en sec-butylgruppe, idet disse forbindelser betegnes hhv. avermectin B_{1b} og avermectin B_{1a}. 22,23-Dihydroavermectinerne B_{1a} og B_{1b} kan opnås ved reduktion af dobbelbindingen mellem 22- og 23-stillingerne og er omhandlet i US-patentskrift nr. 4199569. 35 Aglyclon-derivaterne af avermectinerne, som er milbemycinanaloge, har undertiden været omtalt i litteraturen som C-076-forbindelser, og forskellige derivater af disse kendes. F.eks. omhandler US-patentskrift nr. 4201861 sådanne derivat-

er, der er substitueret med en lavere alkanoylgruppe i 13-stillingen.

5 Europæisk offentliggørelsesskrift nr. 170006 omhandler en familie af bioaktive forbindelser, der fremstilles ved hjælp af fermentering og kollektivt identificeres ved hjælp af kodenallet LL-F28249. Nogle af disse har en 16-leddet macrolidstruktur svarende til ovennævnte formel (A), der er substitueret med hydroxy i 23-stillingen og med 1-methyl-1-propenyl, 10 1-methyl-1-butenyl eller 1,3-dimethyl-1-butenyl i 25-stillingen. I disse forbindelser kan hydroxy i 5-stillingen også være erstattet af methoxy.

15 Britisk offentliggørelsesskrift nr. 2176182 omhandler en anden gruppe macrolidantibiotika svarende til ovennævnte formel (A) med en hydroxygruppe eller en substitueret hydroxygruppe i 5-stillingen, en hydroxygruppe, en substitueret hydroxygruppe eller en ketogruppe i 23-stillingen, og en α -forgrenet alkenylgruppe i 25-stillingen.

20 Endnu en yderligere gruppe beslægtede macrolidderivater er omhandlet i beskrivelsen til japansk patentansøgning Kokai nr. 62-29590. Disse derivater har en struktur svarende til ovennævnte formel (A) med en hydroxy- eller methoxygruppe i 5-stillingen. Ringens 13-stilling kan være substitueret med en 25 4'-(α -L-oleandrosyl)- α -L-oleandrosyloxygruppe, lige som i avermectinerne, og der kan være en carbon-carbon-dobbeltbinding mellem stillingerne 22 og 23, eller alternativt kan 23-stillingen være substitueret med hydroxy. Substituenten i 25-stillingen er af en type, der ikke findes i de naturligt fremstillede avermectiner og milbemyciner og indbefatter forskellige α -forgrenede alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, alkylthioalkyl- og cykloalkylalkylgrupper eller cykloalkyl-, cykloalkenyl- eller heterocykliske grupper. Denne 25-substituent indføres ved at sætte den tilsvarende carboxylsyre eller et 30 derivat deraf til fermenteringsvæsken indeholdende en avermectinproducerende mikroorganisme.

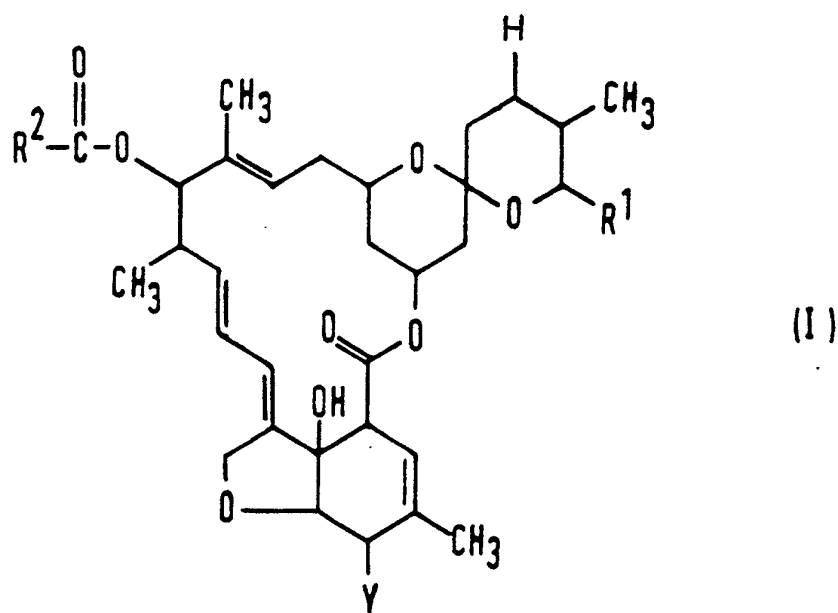
De forskellige klasser af ovenfor beskrevne milbemycinbeslægtede macrolidforbindelser er alle omtalt som havende en

eller flere aktivitetstyper som antibiotiske, anthelmintiske, ectoparasiticide, acaricide eller andre pesticide midler. Der findes imidlertid stadig et fortsat behov for opnåelse af sådanne midler med forbedret virkning mod en eller flere skadedyrsklasser.

Det har nu vist sig, at virkningen af sådanne milbemycinbeslægtede derivater kan forøges ved passende udvælgelse af kombinationen af substituentter på macrolidringsystemet, især substituentterne i stillingerne 5 og 13. Specielt har det nu vist sig, at virkningen af de 13-esterificerede derivater ifølge den ovenfor nævnte kendte teknik kan forbedres ved passende valg af visse estergrupper i denne stilling, således som nedenfor anført.

Den foreliggende opfindelse tager følgelig sigte på angivelse af sådanne milbemycinderivater med forbedret virkning. Et andet formål med opfindelsen er at angive pesticide midler indeholdende nævnte derivater samt en fremgangsmåde til beskyttelse af planter mod skade forvoldt af parasitter.

I overensstemmelse hermed angår opfindelsen milbemycinderivater med formlen



hvori

Y betegner gruppen $=N-OR^3$ eller gruppen $-OR^4$, hvori R^3 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med mindst én carboxygruppe; en
 5 phenyl- C_{1-4} -alkylgruppe, en C_{2-6} alkanoylgruppe eller en C_{14} di-alkylcarbamoylegruppe; og R^4 betegner et hydrogenatom, en lavere alkanoylgruppe, der eventuelt er substitueret med et halogenatom eller en carboxylgruppe, eller en lavere alkoxy-carbonylgruppe;

10 R^1 betegner en C_{1-4} alkylgruppe;

R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$ (når Y betegner nævnte gruppe $=N-OR^3$) eller gruppen $A-(W)_n-C(R^6R^7)-$ (når Y betegner nævnte gruppe $-OR^4$), hvori $n = 0$ eller 1, og, når R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$, hvori $n = 0$,

15 betegner R^5 et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer eller en C_{1-6} alkylgruppe, der er substitueret med mindst én substituent valgt blandt:

C_{3-8} cykloalkylgrupper, halogenatomer, phenylgrupper; phenylgrupper, der er substitueret med et eller flere halogenatomer,
 20 C_{1-4} alkylgrupper, C_{3-6} cykloalkylgrupper, C_{1-4} halogenalkylgrupper eller nitrogrupper; og phenyloxygrupper, der er substitueret med et halogenatom;

eller R^5 betegner en furylgruppe, en 2,2-dichlorvinyl-3,3-dimethylcyklopropylgruppe, en adamantylgruppe, en xanthenyl-
 25 gruppe, en 2-ethylthio-3-pyridylgruppe eller en 1-phenylcyclopentylgruppe;

og, når R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$, og $n = 1$,

R^5 betegner en C_{1-4} alkylgruppe, der eventuelt er substitueret med mindst én substituent valgt blandt:

C₁₋₄alkoxygrupper, halogenatomer og di-C₁₋₄-alkyl-dioxolanylgrupper,

R⁶ betegner en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en phenylgruppe,

5 R⁷ betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer,

eller R⁶ og R⁷ betegner sammen med det carbonatom, hvortil de er knyttet, en cykloalkylidengruppe med 3 til 6 ringcarbonatomer;

10 W betegner en methylen­gruppe eller et oxygen- eller svovlatom; og

A betegner en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med mindst én substituent valgt blandt alkyl-, alkoxy- og alkylthiogru­pper, der hver har 1 til 4 carbonatomer, halogenatomer, 15 trifluormethylgrupper, nitrogrupper og phenoxygrupper;

og salte og simple estere af nævnte forbindelser med formlen I, idet nævnte estere kan dannes, når Y indeholder en carbo­oxygruppe.

Opfindelsen angår endvidere et anthelmintisk, acaricid­ og 20 insecticid­ middel omfattende en effektiv mængde af en forbindelse ifølge opfindelsen i blanding med en farmaceutisk, landbrugs­mæssigt, veterinært eller havebrugs­mæssigt acceptabelt bærer eller fortyndings­middel.

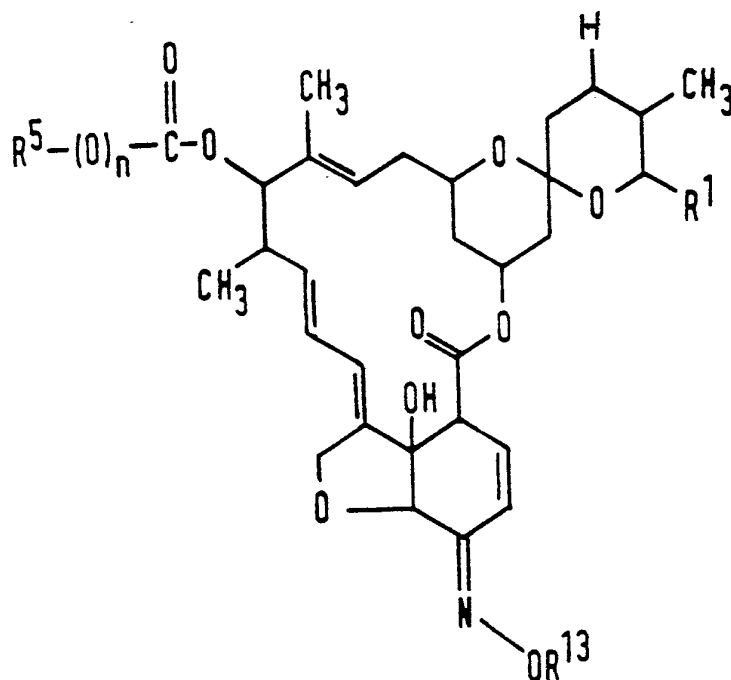
Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til beskyttelse 25 af planter mod beskadigelse forvoldt af parasitter valgt blandt mider og insekter, hvilken fremgangsmåde omfatter tilførsel til nævnte planter eller til frø af nævnte planter eller til et sted med nævnte planter eller frø af en effektiv mængde af en forbindelse ifølge opfindelsen.

I forbindelserne med formlen (I), hvor R^1 betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, kan denne alkylgruppe have lige eller forgrenet kæde, og eksempler på sådanne grupper indbefatter methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl, sec-butyl og t-butylgrupper. Ifølge en foretrukken udførelsesform for opfindelsen kan denne alkylgruppe være methylgruppen, ethylgruppen, isopropylgruppen eller sec-butylgruppen.

I ovenstående formel (I), hvori R^3 betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, kan denne have en lige eller forgrenet kæde og kan f.eks. være enhver af de ovenfor for R^1 nævnte alkylgrupper med 1-4 carbonatomer. Alkylgruppen R^3 kan også evt. være substitueret med en eller flere carboxygrupper.

Forbindelserne med formlen (I), hvori R^3 er et hydrogenatom, er oximer og kan derfor danne de ovenfor definerede esterderivater. Den biologiske virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen hidrører fra den i formlen (I) viste struktur og afhænger ikke i væsentlig grad af naturen af estergruppen.

Sådanne oximestere er forbindelser med følgende formel (X):



hvori R^1 , R^5 og n har de tidligere definerede betydninger, og R^{13} betegner en af følgende grupper (a)-(b):

(a) gruppen $-COR^{14}$, hvori R^{14} betegner en C_{3-5} -alkylgruppe,

(b) gruppen $-CO-NR^{15}R^{16}$, hvori R^{15} og R^{16} kan være ens eller
5 forskellige og hver betegner en C_{1-4} -alkylgruppe.

En foretrukken gruppe af forbindelser med formlen (I) er de
forbindelser, hvori R^3 betegner hydrogen, C_{2-6} alkanoyl eller
di(C_{1-4} -alkyl)carbamoyl. Af disse forbindelser er de mere
foretrukne de forbindelser, hvori R^3 er hydrogen, og C_{2-6} -
10 alkanoylestrene, og de allermest foretrukne er de forbindel-
ser, hvori R^3 er hydrogen, samt propionyl- og pivaloylestrene.

I forbindelserne med formlen (I), hvor Y betegner gruppen -
 OR^4 , kan R^4 betegne et hydrogenatom, så at substituenten i 5-
stillingen er en hydroxygruppe. Som det let vil fremgå for
15 fagmanden på området kan denne hydroxygruppe danne de ovenfor
definerede estere uden signifikant på uheldig måde at påvirke
forbindelsens biologiske virkning.

Når R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$, og R^5 betegner en alkylgrup-
pe, kan denne have en lige eller forgrenet kæde med 1-6 car-
20 bonatomer. Eksempler indbefatter methyl, ethyl, propyl, iso-
propyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl og hexyl.

Forbindelserne med formlen (I) indbefatter nogle, hvori en
carboxylgruppe kan være til stede i substituenten Y. Som det
let vil forstås kan simple estere og salte af sådanne forbin-
25 delser dannes ved hjælp af konventionel teknik, og sådanne
simple estere og salte er også omfattet af opfindelsen.

Sådanne salte indbefatter især salte med alkalimetaller, såsom
lithium, natrium eller kalium, jordalkalimetaller, såsom cal-
cium eller barium, andre metaller, såsom magnesium eller alu-

minium, og organiske aminer, især tertiære aminer, såsom triethylamin og triethanolamin. Alkalimetalsaltene foretrækkes, og især natrium- og kaliumsaltene.

Det vil også fremgå af formlen (I), at forbindelserne ifølge opfindelsen kan eksistere i form af forskellige isomerer. Substituenten i macrolidringens 13-stilling kan foreligge i enten α - eller β -konfigurationen. Forbindelserne, som har β -konfiguration i 13-stillingen, foretrækkes, men opfindelsen omfatter begge sæt af stereoisomerer samt blandinger deraf. Ligeledes kan de forbindelser, der har en oximgruppe i 5-stillingen, d.v.s. når Y betegner gruppen $=N-OR^3$, eksisterer i form af syn- og anti-isomerer, og de individuelle syn- og anti-isomerer er omfattet af opfindelsen tilligemed blandinger deraf.

De følgende tabeller giver eksempler på individuelle forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse, idet forbindelserne identificeres ved hjælp af de i ovenstående formel (I) viste substituentgrupper. I alle forbindelserne vist i tabellerne 1(A)-(D) betegner Y i formlen (I) gruppen $=N-OR^3$, medens Y i alle forbindelserne i tabel 2(A) betegner gruppen $-OR^4$.

20

TABEL I(A)

I alle de følgende forbindelser betegner R^1 en methylgruppe, og R^2 og R^3 har de viste betydninger.

	R^2	R^3
	t-butyl	acetyl
25	t-butyl	propionyl
	t-butyl	dimethylcarbamoyl
	2-chlorethyl	hydrogen
	p-fluorphenoxymethyl	hydrogen
	p-fluorphenoxymethyl	pivaloyl
30	ethoxy	hydrogen
	methyl	hydrogen

	methoxy	hydrogen
	ethoxy	pivaloyl
	methoxy	dimethylcarbamoyl
	ethyl	acetyl
5	t-butyl	hydrogen
	2,2,2-trichlorethoxy	hydrogen
	2,2-dichlorethyl	hydrogen
	trichlormethyl	hydrogen
	jodmethyl	hydrogen
10	2,2,2-trichlorethoxy	dimethylcarbamoyl
	2,2,2-trichlorethyl	dimethylcarbamoyl
	trichlormethyl	propionyl
	2,2,2-trichlorethoxy	propionyl
	2,2,2-trichlorethoxy	isobutyryl
15	2,2,2-trichlorethoxy	acetyl
	benzyl	hydrogen
	benzyl	dimethylcarbamoyl
	2-methoxyethoxy	hydrogen
	2-methoxyethoxy	dimethylcarbamoyl
20	(2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl)methoxy	hydrogen
	(2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl)methoxy	dimethylcarbamoyl
	hydrogen	hydrogen
25	2-furyl	hydrogen
	2-furyl	dimethylcarbamoyl
	jodmethyl	propionyl
	2,2,2-trifluorethyl	diethylcarbamoyl
	2,2-difluorethoxy	diisopropylcarbamoyl
30	fluormethoxy	methylethylcarbamoyl
	2,2,2-tribromethoxy	methylisopropylcarbamoyl
		acetyl
	2,2-dibromomethyl	acetyl
	2,2-dichlorethoxy	butyryl
35	methoxymethyl	carboxymethyl
	ethoxymethoxy	propionyl

	2-(2,2-dichlorovinyl)-3,3-dimethylcyklopropyl	dimethylcarbamoyl
	2-(2,2-dichlorovinyl)-3,3-dimethylcyklopropyloxy	propionyl
5	2-chlor-1,1-dimethylethyl	hydrogen
	2,2-dichlor-1,1-dimethylethyl	hydrogen
	1,1-bis(chlormethyl)ethyl	hydrogen
	α,α -dimethylbenzyl	hydrogen
10	α -methylbenzyl	hydrogen
	1,1-dichlorethyl	hydrogen
	2-fluor-1,1,-dimethylethyl	hydrogen
	1-adamantyl	hydrogen
	α -methylbenzyl	hydrogen
15	α,α -dimethylbenzyl	hydrogen
	2-(2,2-dichlorovinyl)-3,3-dimethylcyklopropyl	hydrogen
	methoxymethyl	hydrogen
	1-methoxy-1-methylethyl	hydrogen
20	2,2,2-trifluorethyl	hydrogen.
	1-chlor-2,2,2-trifluorethyl	hydrogen
	1,2,2,2-tetrachlorethyl	hydrogen
	trichlorovinyl	hydrogen
25	1,1-dichlor-2,2,2-trifluorethyl	hydrogen
	1-chlor-1-methylethyl	hydrogen
	1,1-dichlorethyl	hydrogen
	t-pentyl	hydrogen
30	neopentyl	hydrogen
	chlormethyl	hydrogen
	2-fluor-1,1-dimethylethyl	hydrogen
	2,2-dichlor-3,3,3-trifluorpropoxy	hydrogen
35	9-xanthenyl	hydrogen
	2-ethylthio-3-pyridyl	hydrogen
	phenethyl	hydrogen

	α -methyl-p-nitrobenzyl	hydrogen
	α -methyl-o-fluorbenzyl	hydrogen
	α -cyklohexylbenzyl	hydrogen
	1-phenylcyklopentyl	hydrogen
5	α -sec-butylbenzyl	hydrogen
	α -methyl-o-methylbenzyl	hydrogen
	(S)- α -methylbenzyl	hydrogen
	(R)- α -methylbenzyl	hydrogen
	α,α -dimethyl-p-chlor-	hydrogen
10	benzyl	
	α -methyl-p-chlorbenzyl	hydrogen
	α -methyl-o-trifluor-	hydrogen
	methylbenzyl	
	α -methyl-o-chlorbenzyl	hydrogen
15	α -methylbenzhydryl	hydrogen
	α -ethyl- α -methylbenzyl	hydrogen
	α,α -dimethyl-p-fluor-	hydrogen
	benzyl	
	1-methyl-1-(p-chlorphenoxy)-	hydrogen
20	ethyl	
	benzhydryl	hydrogen
	α -ethylbenzyl	hydrogen
	α -methylbenzyl	pivaloyl

Tabel 1(B)

25 De i Tabel I(A) angivne forbindelser, men hvori R¹ betegner en isopropylgruppe.

Tabel 1(C)

De i Tabel I(A) angivne forbindelser, men hvori R¹ betegner en sec-butylgruppe.

30

Tabel 1(D)

De i Tabel I(A) angivne forbindelser, men hvori grupperne R¹,

R^2 og R^3 har de nedenfor viste betydninger.

	R^1	R^2	R^3
	butyl	α, α -dimethylbenzyl	hydrogen
5	isobutyl	α -methyl- <u>o</u> - fluorbenzyl	hydrogen

Tabel 2 (A)

I forbindelserne har R^1 , R^2 og Y de nedenfor viste betydninger.

	R^1	R^2	Y
10	methyl	α -methylbenzyl	-OH
	ethyl	α -methylbenzyl	-OH
	isopropyl	α -methylbenzyl	-OH
	sec-butyl	α -methylbenzyl	-OH
	ethyl	α -ethylbenzyl	-OH
15	ethyl	α -propylbenzyl	-OH
	ethyl	α -isopropylbenzyl	-OH
	ethyl	α -butylbenzyl	-OH
	ethyl	α -sec-butylbenzyl	-OH
	ethyl	benzhydryl	-OH
20	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	-OH
	sec-butyl	α, α -dimethylbenzyl	-OH
	ethyl	α -ethyl- α -methylbenzyl	-OH
	ethyl	α -isopropyl- α -methylbenzyl	-OH
	ethyl	α -methylbenzhydryl	-OH
25	ethyl	α, α -diethylbenzyl	-OH
	ethyl	α -methoxybenzyl	-OH
	ethyl	α -ethoxybenzyl	-OH
	ethyl	1-methyl-2-phenylethyl	-OH
	ethyl	1,1-dimethyl-2-phenylethyl	-OH
30	ethyl	1-phenoxyethyl	-OH
	ethyl	1-methyl-1-phenoxyethyl	-OH

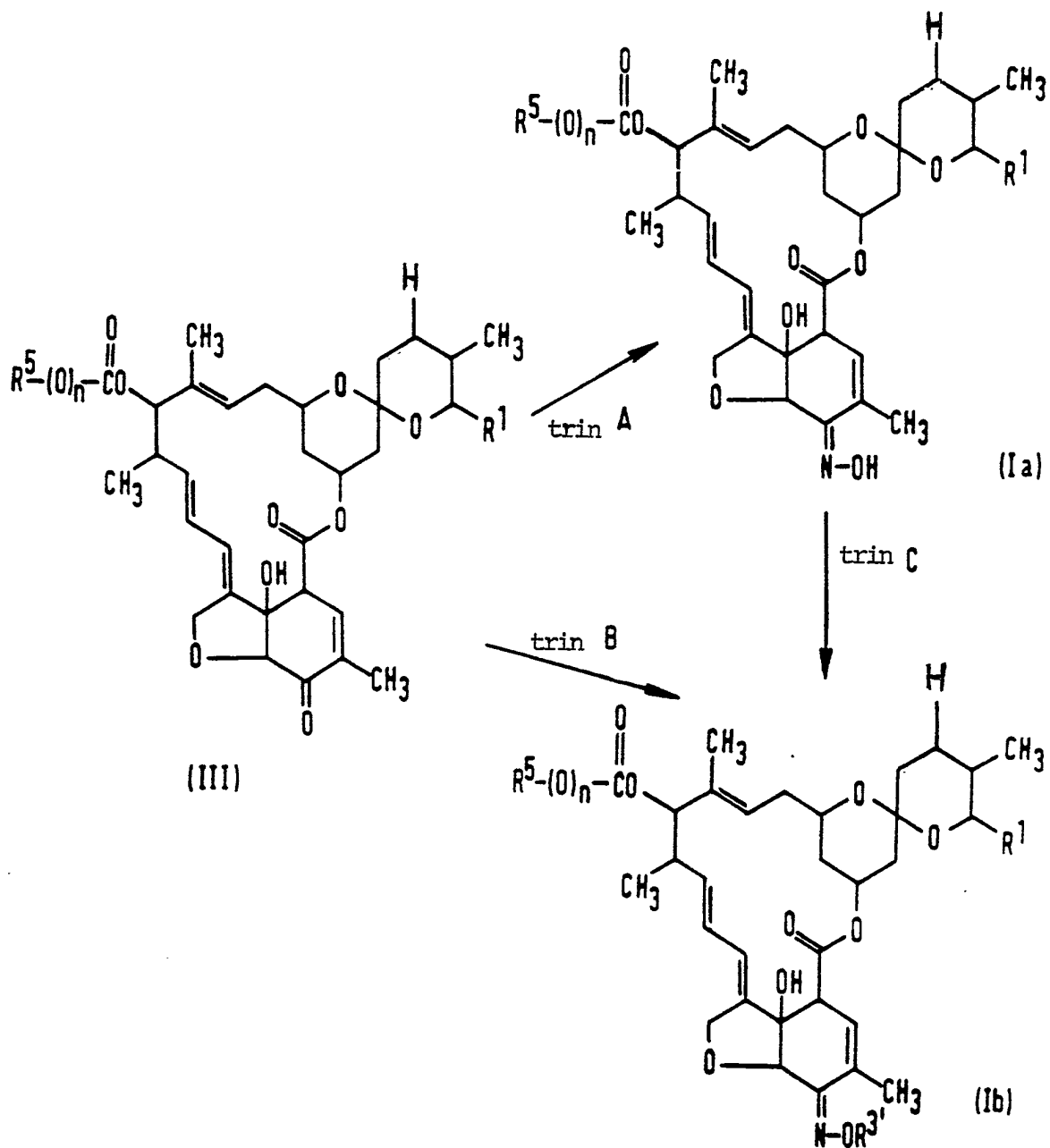
	ethyl	1-phenylcyklopropyl	-OH
	ethyl	(<u>S</u>)- α -methylbenzyl	-OH
	ethyl	(<u>R</u>)- α -methylbenzyl	-OH
	butyl	α, α -dimethylbenzyl	-OH
5	ethyl	α -methylbenzyl	acetoxo
	ethyl	α -methylbenzyl	chloracetoxo
	ethyl	α -methylbenzyl	propionyloxy
	ethyl	α -methylbenzyl	ethoxycar-
			bonyloxy
10	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	propionyloxy
	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	chloracetoxo
	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	3-carboxy-
			propionyloxy
	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	ethoxycar-
15			bonyloxy
	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	chloracetoxo

De allermost foretrukne forbindelser er forbindelserne i Tabel 2(A), hvori R^1 , R^2 og Y har følgende betydninger:

	R^1	R^2	Y
20	ethyl	α -methylbenzyl	-OH
	ethyl	α -ethylbenzyl	-OH
	ethyl	α -isopropylbenzyl	-OH
	ethyl	α, α -dimethylbenzyl	-OH
	ethyl	α -ethyl- α -methylbenzyl	-OH
25	ethyl	α -methylbenzyl	chloracetoxo

Forbindelserne med formlen (I), hvori Y betegner gruppen $=N-OR^3$, og R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$, kan fremstilles ud fra de tilsvarende 13-substituerede 5-ketomilbemyciner med formlen (III) ved hjælp af fremgangsmåderne vist i reaktions-

30 skema nr. 1, hvori R^1 , R^5 og n har de allerede definerede betydninger, og $R^{3'}$ har samme betydning som R^3 defineret ovenfor, bortset fra hydrogen.

REAKTIONSSKEMA NR. 1

I reaktionsskema nr. 1 anvendes trin A til fremstilling af en forbindelse med formlen (Ia) ved at lade en forbindelse med formlen (III) reagere med hydroxylamin eller med et af saltene deraf (f.eks. saltet med en uorganisk syre, såsom saltsyre, salpetersyre eller svovlsyre) med henblik på indføring af oximgruppen i 5-stillingen. Reaktionen udføres sædvanligvis i

et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol, såsom methanol eller ethanol, en ether, såsom tetrahydrofuran eller dioxan, en alifatisk syre, såsom eddikesyre, vand eller en blanding af sådanne opløsningsmidler. Reaktionstemperaturen er fortrinsvis fra 10-80°C, og reaktionen kræver sædvanligvis fra 1 time til 24 timer for at være afsluttet.

Trin B anvendes til fremstilling af en forbindelse med formlen (Ib) ved at lade forbindelsen (III) reagere med en oximforbindelse med den almene formel $\text{NH}_2\text{OR}^{3'}$ (hvor $\text{R}^{3'}$ har samme betydning som ovenfor anført) eller med et salt deraf (f.eks. de samme salte som i trin A) til indføring af oximgruppen i 5-stillingen. De til denne reaktion krævede betingelser svarer til de for trin A anførte.

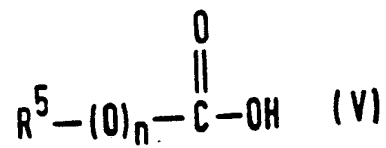
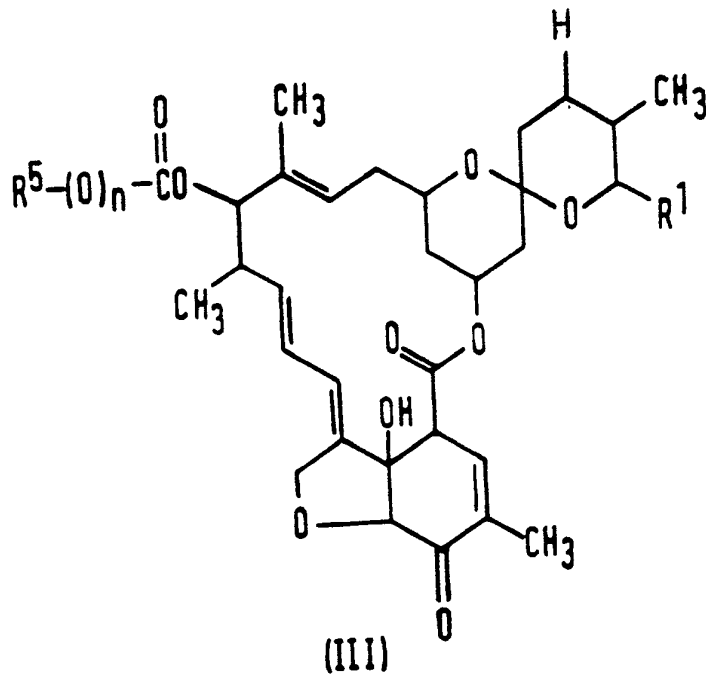
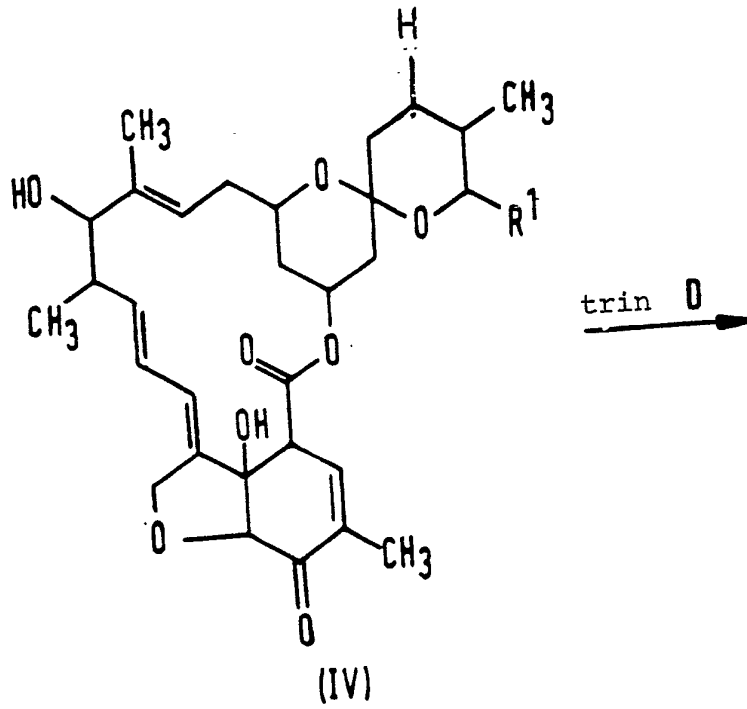
Trin C anvendes til fremstilling af en esterforbindelse med formlen (Ib) ved esterifikation af oximgruppen i forbindelsen (Ia). Denne reaktion kan anvendes til fremstilling af de foretrukne forbindelser med ovenstående formel (X), hvori gruppen svarende til $\text{R}^{3'}$ er R^{13} som defineret ovenfor, ved at lade en forbindelse (Ia) reagere med et tilsvarende syrehalogenid, sædvanligvis i et indifferent opløsningsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af en base. Denne metode er en foretrukken udførelsesform.

Den benyttede base er ikke særlig begrænset, forudsat at den har en syrebindingsevne, og der foretrækkes en organisk amin, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]octan, 5-diazabicyklo[4.3.0]nonen-5 eller 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undecen-7.

Det benyttede indifferente opløsningsmiddel er ikke særlig begrænset, forudsat at det ikke generer reaktionen, og der foretrækkes en hydrocarbon, såsom hexan, benzen, toluen eller xylene, en ether, såsom diethylether, tetrahydrofuran eller dioxan, eller en halogeneret hydrocarbon, såsom methylenchlorid, chloroform eller carbontetrachlorid.

Efter afslutning af hver af disse reaktioner kan reaktionens målforbindelse let opnås ud fra reaktionsblandingen ved hjælp af konventionelle midler. F.eks. udhældes reaktionsblandingen i vand, og om nødvendigt efter frafiltrering af det uopløselige materiale efterfulgt af neutralisation med en syre eller en base ekstraheres den med et med vand blandbart organisk opløsningsmiddel. Det organiske lag tørres, og opløsningsmidlet afdestilleres til opnåelse af det ønskede produkt. Om ønsket kan der anvendes rensning ved hjælp af konventionelle midler, såsom rekrystallisation, søjlekromatografi, etc.

Udgangsmaterialet med formlen (III) kan fremstilles ud fra en 13-hydroxy-5-ketomilbemycinforbindelse med den almene formel (IV) ved hjælp af reaktionen vist i reaktionsskema nr. 3, hvori R^1 , R^5 og n har de allerede definerede betydninger.

REAKTIONSSKEMA NR. 3

Trin D anvendes til fremstilling af en forbindelse med formlen (III) ved at lade en 13-hydroxy-5-ketonilbemycinforbindelse vist ved hjælp af formlen (IV) reagere med en carboxylsyre med formlen (V) eller et reaktivt derivat deraf. Forbindelser med
5 formlen (IV) kendes fra US-patentskrift nr. 4423209.

Reaktionen i trin D er en esterifikation af hydroxylgruppen i stillingen 13 i forbindelsen (IV) med en carboxylsyre (V) og
10 kan udføres i overensstemmelse med enhver af de konventionelle procedurer, der kendes til esterifikationsreaktioner. Det reaktive derivat af en benyttet carboxylsyre kan f.eks. være et syrehalogenid (et syrechlorid, syrebromid e.l.) et syreanhydrid, et blandet syreanhydrid, en aktiv ester, såsom en p-
15 nitrobenzylester, et aktivt amid e.l., som konventionelt kan anvendes til esterifikationer.

Når en carboxylsyre med formlen (V) anvendes som sådan, foretrækkes det at anvende et dehydratiserende middel, såsom dicyklohexylcarbodiimid (DCC), p-toluensulfonsyre eller svovlsyre.
20 Især foretrækkes det at anvende DCC, og når DCC anvendes, kan der samtidig fortrinsvis anvendes en katalytisk mængde pyridin eller 4-pyrrolidinopyridin.

Når DCC anvendes som det dehydratiserende middel, er mængderne deraf sædvanligvis fra 1-5 ækvivalenter, fortrinsvis fra 1,5
25 til 4 ækvivalenter.

Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel. Det benyttede opløsningsmiddel er ikke særlig begrænset, forudsat at
30 det ikke generer reaktionen, og en hydrocarbon, såsom hexan, petroleumsether, benzen, toluen, xylen, chloroform, methylenchlorid eller o-chlorbenzen, en æther, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan eller ethylenglycoldimethylether, eller en ester, såsom methylacetat eller ethylacetat, e.l. kan
35 anvendes.

Reaktionen udføres sædvanligvis ved fra 0°C til 50°C, fortrinsvis fra 0°C til 20°C. Reaktionen kræver sædvanligvis fra 30 minutter til 3 timer for at være afsluttet.

Når et syrehalogenid afledt af en carboxylsyre med formlen (V) anvendes, udføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af en base, fortrinsvis en organisk base, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN) eller 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7 (DBU).

Mængden af dette syrehalogenid er sædvanligvis fra 1 til 10 ækvivalenter, og sædvanligvis anvendes fra 2 til 5 ækvivalenter af basen.

Opløsningsmidlet, reaktionstemperaturen og reaktionstiden, der benyttes til denne reaktion, svarer til opløsningsmidlet, reaktionstemperaturen og reaktionstiden, når der anvendes en carboxylsyre.

Efter reaktionens afslutning kan målforbindelsen med formlen (III) isoleres fra reaktionsblandingen ved hjælp af konventionelle midler, og om ønsket renses den yderligere ved hjælp af konventionelle midler, såsom søjlekromatografi.

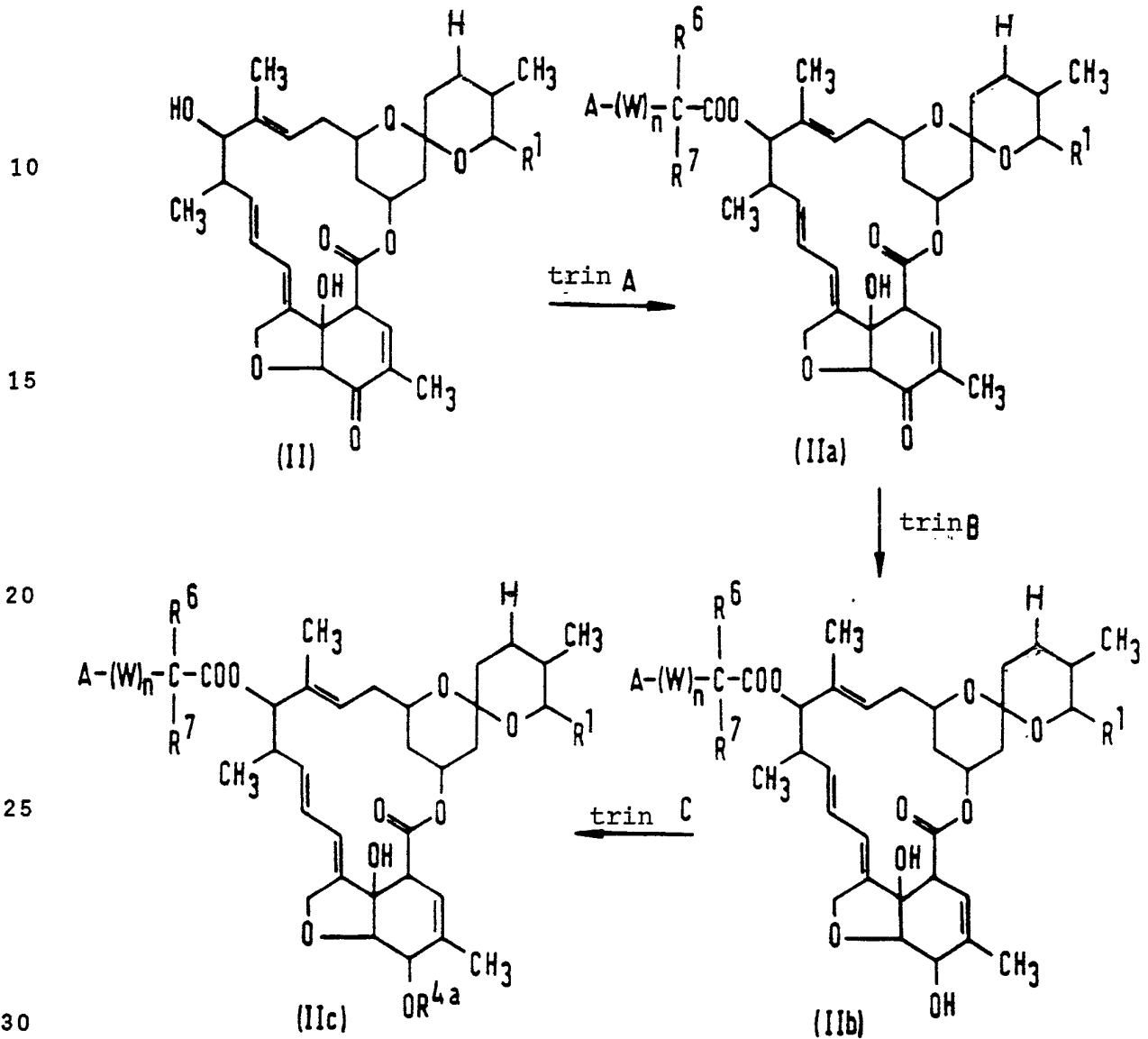
Udgangsmaterialet med formlen (IV) kan afledes af en af milbemycinerne eller en milbemycinanalog af naturlig oprindelse ved hjælp af metoder, der kendes per se, såsom de metoder, der er beskrevet i de forskellige kendte litteratursteder, som tidligere er nævnt i denne beskrivelse. Naturlige milbemyciner fremstilles som blandinger af forskellige forbindelser, der produceres med forskellige hastigheder. Hver fraktion kan underkastes reaktion efter isolation deraf eller i form af blandinger af de individuelle produkter. Forbindelsen med formlen (IV) kan derfor være enten en enkelt forbindelse eller en blanding deraf, som kan resultere i dannelse af forbindelsen (I) enten som en enkelt forbindelse eller som en blanding.

Forbindelserne med formlen (I), hvori Y betegner gruppen $-OR^4$, og R^2 betegner gruppen $A-(W)_n-C(R^6R^7)-$, kan fremstilles ud fra de tilsvarende 13-hydroxy-5-ketomilbemyciner med formlen (II) ved hjælp af de fremgangsmåder, der er vist i reaktionsskema nr. 2, hvori R^1 , R^6 , R^7 , X, A, W og n har

de allerede definerede betydninger, og R^{4a} har samme betydning som R^4 bortset fra hydrogen.

REAKTIONSSKEMA NR. 2

5



Af udgangsforbindelserne (II) kan de, hvori R^1 er methyl-, ethyl, isopropyl- eller sec-butylgruppen, fremstilles ved hjælp af de metoder, der er omhandlet i US-patentskrift nr. 4423209 eller i japansk patent Kokai nr. 61-103884.

35

Trin A i reaktionsskema nr. 2 omfatter omsætning af en forbindelse med formlen (II) med en carboxylsyre med formlen (VI):



(hvor R^6 , R^7 , W , n og A er som ovenfor defineret) eller et reaktivt derivat deraf til opnåelse af 13-esterforbindelsen med formlen (IIa).

Trin A består i en esterifikationsreaktion mellem hydroxygruppen i 13-stillingen i forbindelse (II) og carboxylsyren (VI), og den kan derfor foretages ved hjælp af en hvilken som helst konventionel metode, der er kendt per se.

Det reaktive derivat af carboxylsyren (VI) indbefatter f.eks. syrehalogenider (såsom syrechloridet, syrebromidet eller syrejodidet), syreanhydrider, blandede syreanhydrider, aktive estere (såsom *p*-nitrobenzylester) og aktive amider, der normalt kan anvendes til esterifikationsreaktioner.

Når en carboxylsyre med formlen (VI) anvendes som sådan, anvendes der fortrinsvis et dehydratiserende middel, såsom dicyklohexylcarbodiimid (DCC), *p*-toluensulfonsyre eller svovlsyre, mere foretrukket DCC. Når DCC anvendes, benyttes der fortrinsvis en katalytisk mængde pyridin, 4-pyrrolidinopyridin e.l. Mængden af DCC er normalt fra 1-5 ækvivalenter, fortrinsvis fra 1,5 til 4 ækvivalenter.

Reaktionen gennemføres normalt i nærværelse af et opløsningsmiddel, hvis natur ikke er afgørende, forudsat at det ikke har nogen uheldig virkning på reaktionen. Egnede opløsningsmidler indbefatter f.eks. hydrocarboner, såsom hexan, petroleums-ether, benzen, toluen, xylen, chloroform, methylenchlorid eller *o*-chlorbenzen, ethere, såsom diethylether, tetrahydro-

furan, dioxan eller ethylenglycol-dimethylæter, og estere, såsom methylacetat eller ethylacetat. Normalt udføres reaktionen ved en temperatur i intervallet fra 0°C til 100°C, fortrinsvis fra 20°C til 50°C, i et tidsrum fra 30 minutter til 3
5 timer.

Når et syrehalogenid af carboxylsyren (VI) anvendes, udføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af en base.

Egnede baser indbefatter f.eks. triethylamin, N,N-dimethylanilin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]nonen-5 (DBN) og 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undecen-7 (DBU).
10

Normalt er mængden af syrehalogenidet af carboxylsyren (VI) fra 1 til 10 ækvivalenter, og mængden af basen er fra 2 til 8 ækvivalenter.

Naturen af benyttede opløsningsmidler, reaktionstemperaturen og reaktionstiden svarer til de der anvendes, når en carboxylsyre som sådan anvendes.
15

Trin B består i reduktion af carbonylgruppen i 5-stillingen i forbindelsen (IIa) til hydroxygruppen, og dette kan gennemføres ved hjælp af enhver reduktionsmetode, der er kendt per se (se japansk patentansøgning nr. 60-210748). Det er imidlertid nødvendigt ikke at beskadige nogen del af molekylet bortset fra 5-stillingen, og derfor er det ønskeligt, at reduktionen udføres med anionisk hydrogen. Reagenser, der kan frigøre anionisk hydrogen, indbefatter f.eks. natriumborhydrid og diboran, hvoraf natriumborhydrid er det mest foretrukne. Mængden af reduktionsmiddel er normalt fra 1 til 5 ækvivalenter, fortrinsvis fra 1 til 2 ækvivalenter.
20
25

Reaktionen udføres normalt i nærværelse af et opløsningsmiddel, hvis natur ikke er afgørende, forudsat at det ikke har

nogen uheldig virkning på reaktionen. Eksempler på egnede opløsningsmidler indbefatter f.eks. methanol, ethanol, diethyl ether, tetrahydrofuran og benzen.

Reaktionen gennemføres normalt ved en temperatur i intervallet fra -10°C til 50°C , fortrinsvis fra 0°C til 20°C i et tidsrum fra 30 minutter til 3 timer.

5

Trin C består i omsætning af en forbindelse med formlen (IIb) med en carboxylsyre eller kulsyreester eller et reaktivt derivat deraf til opnåelse af et 5-esterderivat med formlen (IIc).

10 Denne reaktion er en esterifikations-reaktion mellem hydroxygruppen i 5-stillingen i forbindelsen (IIb) og en syre, og den kan derfor gennemføres ved hjælp af enhver esterifikationsreaktion, der er kendt per se, ligesom i trin A.

15 Naturen af det reaktive derivat af syren, det dehydratiserende middel, opløsningsmidlet, reaktionstemperaturen, reaktionstiden og basen kan alle være det samme som i trin A.

Efter afslutning af reaktionen i hvert trin kan den ønskede forbindelse med formlerne (IIa), (IIb) og (IIc) udvindes fra reaktionsblandingen ved hjælp af velkendte midler og renses om 20 nødvendigt yderligere ved hjælp af sådan konventionel teknik, såsom søjlekromatografi.

Forbindelserne med formlen (II), der anvendes som udgangsmaterialer, er milbemycinforbindelser eller milbemycinanaloge, som er fermenteringsprodukter eller kan opnås fra de naturlige 25 produkter ved hjælp af kendte metoder, såsom de metoder, der er nævnt i de tidligere i denne beskrivelse anførte kendte

litteratursteder. Milbemycinerne fremstilles normalt som blandinger af flere forbindelser, idet de forskellige forbindelser produceres med forskellige hastigheder. Hver forbindelse kan isoleres og derefter udsættes for reaktionerne. Alternativt kan blandinger af forbindelserne udsættes for reaktionerne.

Forbindelsen med formlen (II) kan således enten være en enkelt forbindelse eller en blanding af forbindelser, og forbindelsen med formlen (I) kan derfor være enten en enkelt forbindelse eller en blanding af forbindelser.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har en kraftig acaricid virkning mod f.eks. voksne, fuldt udviklede individer samt æg af Tetranychus, Panonychus (f.eks. Panonychus ulmi og Panonychus citri), Aculopa pelekassi og rustmider, der er parasitiske overfor frugttræer, grøntsager og blomster. De er også aktive overfor Ixodidae, Dermanyssidae og Sarcoptidae, som er parasitiske overfor dyr. Endvidere er de aktive overfor exoparasitter, såsom Oestrus, Lucilia, Hypoderma, Gautrophilus, lus og lopper, der er parasitiske overfor dyr og fugle, især kvæg og fjerkræ, husinsekter, såsom kakerlakker og stuefluer, og forskellige skadelige insekter på landbrugs- og havebrugsarealer, såsom bladlus og larve-Lepidoptera. De er også effektive overfor Meloidogyne i jord, Bursaphelenchus og Rhizoglyphys. De er også effektive overfor insekter tilhørende ordenerne Coleoptera, Homoptera, Heteroptera, Diptera, Thysanoptera, Orthoptera, Anoplura, Siphonaptera, Mallophage, Thysanura, Isoptera, Psocoptera og Hymenoptera.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan ligeledes anvendes til bekæmpelse af andre plantebeskadigende insekter, især insekter, der skader blade ved at spise dem. Forbindelserne kan benyttes til at beskytte såvel pryddplanter som produktive planter, især bomuld (f.eks. mod *Spodoptera littoralis* og *Heliothis virescens*), samt grøntsagsafgrøder (f.eks. mod *Leptinotarsa decemlineata* og *Myzus persicae*) og risafgrøder (f.eks. mod *Chilo suppressalis* og *Laodelphax*).

10 Virkningen af forbindelserne ifølge opfindelsen er udpræget både systemisk og ved kontakt. Forbindelserne er følgelig meget effektive overfor sugende insekter, især sugende insekter tilhørende ordenen Homoptera og mest udpræget familien Aphididae (såsom *Aphis fabae*, *Aphis craccivora* og *Myzus persicae*), der er vanskelige at bekæmpe med kendte midler.

15 Følgelig kan forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes til behandling af alle slags planter (samt frøene, hvoraf sådanne planter dyrkes, og omgivelserne, uanset om de tjener til vækst eller lagring, indeholdende sådanne planter) med henblik på beskyttelse af dem mod insekter, såsom de ovenfor eksemplificerede. Sådanne planter indbefatter kornarter (f.eks. majs eller ris), grøntsager (f.eks. kartofler eller sojabønner), 20 frugt og andre planter (f.eks. bomuld).

Når midlet ifølge opfindelsen er beregnet til landbrugsmæssig eller havebrugsmæssig anvendelse, er en række forskellige 25 former og præparater mulige. Midlet kan f.eks. sammensættes som puddere, grove puddere, opløselige pulvere, mikrogranulater, fine mikrogranulater, befugtelige pulvere, fortyndede emulsioner, emulgerbare koncentrat, vandige eller olieagtige suspensioner, dispersioner eller opløsninger (der kan være 30 direkte til at sprøjte eller være beregnet til fortynding), aerosoler eller kapsler i f.eks. polymere materialer. Den benyttede bærer kan være naturlig eller syntetisk og organisk eller uorganisk. Den anvendes generelt med henblik på at hjæl-

pe den aktive forbindelse til at nå substratet, der skal behandles, og for at gøre det lettere at lagre, transportere eller håndtere den aktive forbindelse. Faste, flydende og gasformige bærere kan anvendes og vælges blandt bærere, der er
5 velkendte til anvendelse i midler af denne type.

Sådanne præparater kan fremstilles ved hjælp af konventionelle midler, f.eks. ved intim blanding og/eller formaling af den aktive bestanddel eller de aktive bestanddele sammen med bæreren eller fortyndingsmidlet, f.eks. et opløsningsmiddel, en
10 fast bærer eller evt. et overfladeaktivt middel.

Egnede opløsningsmidler indbefatter aromatiske hydrocarboner, fortrinsvis C₈ til C₁₂-fraktionerne fra jordoliedestillation, såsom xylenblandinger eller substituerede naphthalener, estere af phthalsyre, såsom dibutyl- eller dioctylphthalat, alifatiske hydrocarboner, såsom cyklohexaner eller paraffinerne,
15 alkoholer og glycoler eller estere deraf, såsom ethanol, ethylenglycol, ethylenglycol-monomethylether eller ethylenglycol-monoethylether, ketoner, såsom cyklohexanon, stærkt polære opløsningsmidler, såsom N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylsulf-oxid eller N,N-dimethylformamid, evt. oxiderede vegetabiliske
20 olier, såsom epoxideret kokosnødolie eller sojabønneolie, og vand.

Faste bærere, der kan anvendes, f.eks. i puddere og dispergerbare pulvere, indbefatter naturlige uorganiske fyldstoffer, såsom calcit, talc, kaolin, montmorillonit eller attapulgit.
25 Med henblik på forbedring af midlets fysiske egenskaber er det også muligt at tilsætte højdispers kiselsyre eller højdisperse absorberende polymerer. Egnede granulerede adsorptive bærere kan være porøse (såsom pimpsten, formalet mursten, sepiolit eller bentonit) eller ikke-porøse (såsom calcit eller sand).
30 En række forskellige prægranulerede materialer, organiske eller uorganiske, kan også anvendes. Eksempler herpå indbefatter dolomit og formalede planterester.

Overfladeaktive midler, som kan anvendes, er velkendte og kan være ikke-ioniske, kationiske eller anioniske midler med gode
35 emulgerende, dispergerende og befugtende egenskaber. Blandinger af sådanne midler kan også anvendes.

Midlerne kan også indeholde stabilisatorer, antiskummemidler, viskositetsregulatorer, bindemidler eller klæbestoffer eller enhver kombination deraf tillige med gødningsstoffer eller andre aktive stoffer til opnåelse af særlige virkninger.

5

Pesticide midler vil generelt indeholde: fra 0,01 til 99%, mere foretrukket fra 0,1 til 95 vægt% af den aktive forbindelse, fra 1 til 99,99% af et fast eller flydende additiv og fra 0 til 25%, mere foretrukket fra 0,1 til 25% af et overfladeaktivt middel. Medens kommercielle produkter generelt sælges som koncentrerede midler, bliver de generelt fortyndet af den endelige bruger til en koncentration fra 0,001 til 0,0001 vægt% (fra 10 til 1 ppm).

10

Opfindelsen illustreres yderligere af de følgende eksempler og fremstillinger.

15

Eksemplerne 1 til 128 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (I), hvori Y betegner gruppen $=N-OR^3$, og R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$.

20

Eksemplerne 129 til 163 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (I), hvori Y betegner gruppen $-OR^4$, og R^2 betegner gruppen $A-(W)_n-C(R^6R^7)-$, men for kortheds skyld er symbolet Z blevet benyttet i stedet for $A-(W)_n-C(R^6R^7)-$ i disse eksempler.

25

Fremstillingerne 1 til 4 illustrerer syntesen af udgangsmaterialer til anvendelse ved fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen.

30

Eksemplerne 164 til 168 illustrerer virkningen af forbindelserne ifølge opfindelsen over for forskellige skadedyr.

Eksemplerne 1 til 94 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (Ia) ud fra udgangsmaterialer med formlen (III) ved hjælp af reaktionen i trin A i det ovenfor nævnte reaktionsskema nr. 1.

EKSEMPEL 113-p-Fluorphenoxyacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{p-fluorphenoxyethyl}$, $n = 0$).

En opløsning af 121 mg 13-p-fluorphenoxyacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin i en blanding af 4 ml methanol og 4 ml dioxan blev dråbevis sat til 3 ml af en vandig opløsning indeholdende 59 mg hydroxylamin-hydrochlorid, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 8 timer. Efter reaktionens afslutning blev blandingen udhældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetat-ekstrakterne blev vasket med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit natriumsulfat og derpå inddampet. Resten underkastedes søjlekromatografi over silicagel til opnåelse af 76 mg af målproduktet (udbytte: 61,8%).

Massespektrum (m/z): 709(M⁺), 675.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,06 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

Ved at følge proceduren ifølge eks. 1 opnåedes forbindelserne ifølge de følgende eksempler 2-94 med de viste karakteristika.

EKSEMPEL 213-Ethoxycarbonyloxy-5-keto-25-isopropylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{isopropyl}$, $R^5 = \text{ethyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 657(M⁺), 639.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,94 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,46 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,49 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 11,7 Hz).

5

EKSEMPEL 313-Acetoxy-5-keto-25-isopropylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

10 $R^1 = \text{isopropyl}$, $R^5 = \text{methyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 618(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

15 3,92 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,8 Hz).

EKSEMPEL 4

20 13-p-Chlorbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{p-chlorphenyl}$, $n = 0$).

25 Massespektrum (m/z): 709(M^+), 675.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

30 3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,70 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,20 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 513-p-t-Butylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

35

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{p-t-butylphenyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 731(M⁺), 713, 553.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,19 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 6

10 13-o-Trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = o-trifluormethylphenyl, n = 0).

15 Massespektrum (m/z): 743(M⁺), 725, 709.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,23 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 7

13-(2-Furoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

25 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2-furyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 665(M⁺), 647, 631.

30 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,17 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 813-Benzoyloxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

5

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{benzyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 705(M^+), 553.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

10

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,76 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

EKSEMPEL 9

15

13-Methoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 8:2)

20

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = \text{methyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 629(M^+).

25

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

30

4,7- 4,85 (3H, multiplet, CH_2 i 27-stillingen, H i 13-stillingen).

EKSEMPEL 1013-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonoxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

35

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = 2,2,2\text{-trichlorethyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 745(M⁺), 727.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5
3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,80 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 11

10 13-(2-Butenoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methyl
milbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,6:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

15 R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = propenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 639(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20
3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,01 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 12

25 13-[2-(2,2-Dichlorvinyl)-3,3-dimethylcyklopropyl-carbonylo-
xy]-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-
oxim

30 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,6:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2-(2,2-dichlorvinyl)-3,3-di-
methylcyklopropyl, n = 0).

35 Massespektrum (m/z): 761(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,40 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 11 Hz).

5

EKSEMPEL 1313-Phenylacetoxo-5-keto-25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,8:1)

10

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = benzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 689(M⁺), 655.

15

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,93 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

20

EKSEMPEL 1413-[2-Hydroxy-3-(t-butyldimethylsiloxy)propoxy-carbonyloxy]-
5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 3,4:1)

25

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2-hydroxy-3-(t-butyldimethyl-
siloxy)propyl, n = 1).

30

Massespektrum (m/z): 803(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,74 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 9,7 Hz).

EKSEMPEL 15

13-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolanylethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

5 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

10 $R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = 2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolanylethyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 729 og 715(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

15 3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,65 - 4,85 (3H, multiplet, CH_2 i 27-stillingen, H i
13-stillingen).

EKSEMPEL 16

20

13-(2,3-Dihydroxypropoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethyl-milbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

25 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = 2,3\text{-dihydroxypropyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 689 og 675(M^+).

30

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,74 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

35

EKSEMPEL 1713-(3-Chlorpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

5 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,7:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2-chlorethyl, n = 0).

10 Massespektrum (m/z): 662(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
15 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,00 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 1813-(2-Methoxyethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-
20 5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2-methoxyethyl, n = 1).

25 Massespektrum (m/z): 673(M⁺), 655, 640.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
30 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,75 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 1913-Pivaloyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

35 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = t-butyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 655(M⁺), 637, 621.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,91 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,2 Hz).

EKSEMPEL 20

10 13-Trichloracetoxymethyl-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = trichlormethyl, n = 0).

15 Massespektrum (m/z): 715(M⁺), 697.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,99 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 21

13-Jodacetoxymethyl-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

25 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = jodmethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 739(M⁺), 721.

30 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,94 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,8 Hz).

EKSEMPEL 2213-Formyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

5

R¹ = ethyl, R⁵ = hydrogen, n = 0).

Massespektrum (m/z): 599(M⁺), 585, 581.

10

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,05 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

15

EKSEMPEL 2313-p-Brombenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

20

R¹ = ethyl, R⁵ = p-bromphenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 753(M⁺, med Br⁷⁹), 735, 719.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25

3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,19 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,4 Hz).

EKSEMPEL 2413-Cyklobutylcarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = cyklobutyl, n = 0).

35

Massespektrum (m/z): 653(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,94 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

5

EKSEMPEL 25

13-o-Chlorobenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

10

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = o-chlorphenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 709(M⁺).

15

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,23 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

20

EKSEMPEL 26

13-(2,4-Dichlorbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

25

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2,4-dichlorphenyl, n = 0).

30

Massespektrum (m/z): 743(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,23 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

35

EKSEMPEL 2713-m-Fluorbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

5 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = m-fluorphenyl, $n = 0$).

10 Massespektrum (m/z): 693(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,71 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 15 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,21 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 2813-m-Trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

20

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = m-trifluormethylphenyl, $n = 0$)

Massespektrum (m/z): 743(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

30 4,00 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,24 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

EKSEMPEL 2913-(2,5-Dichlor-6-methoxybenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

35

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = 2,5-dichlor-6-methoxyphenyl,
 $n = 0$).

5 Massespektrum (m/z): 773(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,90 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 10 4,69 (1H, singlet, OH i 6-stillingen),
 5,20 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 30

15 13-Cyklohexylcarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-
methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

20 R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = cyklohexyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 681(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

25 3,90 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,93 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 30

30 13-(2-Phenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-
methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

35 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = α -methylbenzyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 703(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5 4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 32

13-o-Brombenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

10 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{o-bromphenyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 753(M^+ , med Br^{79}).

15 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,71 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,94 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

20 EKSEMPEL 33

13-(2,2-Dichlorpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og
-25-methylmilbemycin-5-oxim

25 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = 1,1\text{-dichlorethyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 695(M^+).

30

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
35 4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

EKSEMPEL 3413-Cyklopropylcarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{cyklopropyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 639(M^+).

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,90 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,98 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

15

EKSEMPEL 3513-(1-Methylcyklohexylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

20

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = 1\text{-methylcyklohexyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 695(M^+).

25

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,94 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

30

EKSEMPEL 3613-Octanoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

35

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = heptyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 697(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

5

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,2$ Hz).

10

EKSEMPEL 37

13-Palmitoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

15

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = pentadecyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 809(M^+).

20

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,96 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

25

EKSEMPEL 38

13-Isonicotinyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

30

R^1 = ethyl, R^5 = 4-pyridyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 676(M^+).

35

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

4,01 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,70 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,22 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 3913-m-Toluoyl-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

5 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = m-tolyl, n = 0).

10 Massespektrum (m/z): 689(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,99 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
15 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,21 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 4013-Pentafluorbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

20 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = pentafluorphenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 765(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,21 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 41

35 13-(3-Adamantylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 3-adamantyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 733(M⁺).

5 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,92 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

10 EKSEMPEL 42

13-[3,5-Bis(trifluormethyl)benzoyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

15

R¹ = ethyl, R⁵ = 3,5-bis(trifluormethyl)phenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 811(M⁺).

20 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,26 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

25

EKSEMPEL 43

13-(2-Thenoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 1,2:1)

30

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2-thienyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 681(M⁺).

35

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,14 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 4413-(2,6-Difluorbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-oxim

5 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,6:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2,6-difluorphenyl, n = 0).

10 Massespektrum (m/z): 711(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
15 4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,21 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 45

20 13-Chlorpivaloyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methyl-
milbemycin-5-oxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 1,1-dimethyl-2-chlorethyl,
n = 0).

Massespektrum (m/z): 689(M⁺).

30 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

35

EKSEMPEL 4613-(1-Methylcyklopropylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = 1\text{-methylcyklopropyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 653(M^+).

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

15

EKSEMPEL 4713-(α,α -Dimethylbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

20

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha,\alpha\text{-dimethylbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 717(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

25

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

30

EKSEMPEL 4813-o-Acetoxybenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

35

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = o\text{-acetoxyphenyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 699($M^+ - 34$).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,80 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen),
4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,18 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

5

EKSEMPEL 4913-Methoxycarbonylacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

10

R¹ = ethyl, R⁵ = methoxycarbonylmethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 671(M⁺), 653, 629.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
5,02 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,7 Hz).

EKSEMPEL 5013-t-Butoxycarbonylacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

20

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = t-butoxycarbonylmethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 713(M⁺), 695, 679.

25

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
5,00 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

30

EKSEMPEL 5113-(3-Fluor-2,2-dimethylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

35

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2-fluor-1,1-dimethylethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 658, 640, 538, 520.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

5

EKSEMPEL 52

13-p-(Trifluormethyl)benzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

10 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = p-(trifluormethyl)phenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 743(M⁺), 725, 709, 553.

15 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,23 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 53

20

13-(3,3,3-Trifluorpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R¹ = ethyl, R⁵ = 2,2,2-trifluorethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 681(M⁺), 663, 647.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,02 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 54

35

13-p-Nitrobenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = p-nitrophenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 720(M⁺), 702, 589, 553, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,23 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,9 Hz).

EKSEMPEL 55

13-o-Phenoxybenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

10 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = o-phenoxyphenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 767(M⁺), 733, 707, 553, 519.

15 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,14 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 56

20

13-(2,6-Dimethylbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R¹ = ethyl, R⁵ = 2,6-xylyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 703(M⁺), 685, 669, 645, 553, 536.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,26 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 57

35

13-(2,4,6-Trimethylbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = mesityl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 717(M⁺), 699, 683, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,25 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,7 Hz).

EKSEMPEL 58

10

13-m-Phenoxybenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = m-phenoxyphenyl, n = 0).

15

Massespektrum (m/z): 767(M⁺), 749, 733, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

20

5,18 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 59

13-(2,5,7,8-Tetramethyl-6-methoxy-2-chromanylcarbonyloxy)-
5-keto-25-ethylmilbemycin--5-oxim

25

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2,5,7,8-tetramethyl-6-methoxy-2-chromanyl,
n = 0).

30

Massespektrum (m/z): 817(M⁺), 799, 783, 589, 571.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,65 - 4,85 (5H, multiplet).

35

EKSEMPEL 6013-(9-Fluorenylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 9-fluorenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 763(M⁺), 745.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,80 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,4 Hz).

EKSEMPEL 6113-(2,3-Dihydro-3-oxopyrido-[2,1-c]-1,2,4-triazol-2-yl-carbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2,3-dihydro-3-oxopyrido-[2,1-c]-1,2,4-triazol-2-yl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 688(M⁺-44), 676, 571, 553, 537, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,70 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,16 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 6213-(9-Xanthenylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 9-xanthenyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 779(M⁺), 761, 745, 701, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,64 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,76 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 63

5 13-(3-Chlor-2-benzothienoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-
oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

10 R¹ = ethyl, R⁵ = 3-chlor-2-benzothieryl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 765(M⁺), 749, 731, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,22 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 64

20 13-(2,6-Dichlorisonicotinoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-
5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2,6-dichlor-4-pyridyl, n = 0).

25 Massespektrum (m/z): 744(M⁺), 726, 710, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,21 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 65

13-(3-Methyl-1-oxa-3-cyklobutylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethyl-
milbemycin-5-oxim

35 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 3-methyl-1-oxa-3-cyklobutyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 669(M⁺), 651, 635.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,00 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 66

10 13-(2-Ethylthionicotinoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2-ethylthio-3-pyridyl, n = 0).

15 Massespektrum (m/z): 736(M⁺), 720, 702, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 4,69 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,22 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 67

13-(3-Phenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R¹ = ethyl, R⁵ = phenethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 703(M⁺), 685, 645, 553, 536, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 4,68 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,96 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,4 Hz).

EKSEMPEL 68

35 13-Cyklohexylacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = cyklohexylmethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 811(M⁺), 793, 777, 603, 552, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,96 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 70

13-(2-[p-(5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]-propionyl-
oxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 1-[p-(5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)
phenoxy]ethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 880(M⁺), 537, 368, 327.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,98 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 71

13-(2-p-Nitrophenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-
5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = α-methyl-p-nitrobenzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 748(M⁺), 730, 714, 553, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,92 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz),
4,93 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 7213-(2-o-Fluorphenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethyl-milbemycin-5-oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha\text{-methyl-o-fluorbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 721(M^+), 703, 687.

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,7$ Hz).

EKSEMPEL 73

15

13-(α -Cyklohexylbenzylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

20

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha\text{-cyklohexylbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 771(M^+), 755, 737, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

25

4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,90 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 74

30

13-(1-Phenylcyklopentylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

35

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = 1\text{-phenylcyklopentyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 743(M^+), 725, 709, 553, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,80 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 75

5 13-[2-(Phenylthio)propionyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-
5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

10 R¹ = ethyl, R⁵ = 1-(phenylthio)ethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 735(M⁺), 717, 701, 553, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,94 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 76

20 13-(3-Methyl-2-phenylvaleryloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-
5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = α-sec-butylbenzyl, n = 0).

25 Massespektrum (m/z): 745(M⁺), 727, 711, 530, 515.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,87 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz),
4,90 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 77

35 13-(1-Phenylcyklopropylcarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-
5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 1-phenylcyklopropyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 715(M⁺), 697, 681, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 78

13-(2-o-Tolylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

10 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = α-methyl-o-methylbenzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 702(M⁺), 684, 670, 538, 520.

15 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,90 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 79

13-[2-(S)-Phenylpropionyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25 R¹ = ethyl, R⁵ = (S)-α-methylbenzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 703(M⁺), 685, 670, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30 4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 80

35 13-[2-(R)-Phenylpropionyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = (\text{R})\text{-}\alpha\text{-methylbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 703(M^+), 685, 669, 519.

5 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,90 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

EKSEMPEL 81

10 13-(2-p-Chlorphenyl-2-methylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmil-
bemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

15 $R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha, \alpha\text{-dimethyl-p-chlorbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 751(M^+), 717, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

20 4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,88 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,7$ Hz).

EKSEMPEL 82

25 13-(2-p-Chlorphenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-
5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

30 $R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha\text{-methyl-p-chlorbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 737(M^+), 719, 703, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

35 4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,90 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 8313-[2-o-(Trifluormethyl)phenylpropionyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha\text{-methyl-o-trifluormethylbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 771(M^+), 753, 737.

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,88 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

15 EKSEMPEL 84

13-(2-o-Chlorphenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

20 $R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha\text{-methyl-o-chlorbenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 737, 719, 703, 553.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

25 4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,92 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 85

30 13-(2-Methoxy-2-phenylacetoxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

35 $R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \alpha\text{-methoxybenzyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 719(M^+), 701, 685, 553.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,94 (0,6H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz),
 4,96 (0,4H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 86

5

13-(2,2-Diphenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

10

R¹ = ethyl, R⁵ = α -methylbenzhydryl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 779(M⁺), 761, 745.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,98 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 87

20

13-(2-Methyl-2-phenylbutyryloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

25

R¹ = ethyl, R⁵ = α -ethyl- α -methylbenzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 731(M⁺), 713, 589, 553, 535, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

30

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,88 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz),
 4,90 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 88

35

13-(2-p-Fluorphenyl-2-methylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = α,α -dimethyl-p-fluorbenzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 735(M⁺), 717, 701, 553, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 89

10

13-[2-Methyl-2-(p-chlorphenoxy)propionyloxy]-5-keto-25-ethyl-
milbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

15

R¹ = ethyl, R⁵ = 1-methyl-1-(p-chlorphenoxy)-ethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 767(M⁺), 733, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20

4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,01 (1H, dublet, H i 13-stillingen, j = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 90

25

13-Diphenylacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = benzhydryl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 765(M⁺), 747, 731.

30

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,99 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

35

EKSEMPEL 9113-(2-Phenylbutyryloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

5

R¹ = ethyl, R⁵ = α -ethylbenzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 717(M⁺), 699, 683, 553, 536, 519.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

10

4,66 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,90 (0,2H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz),

4,91 (0,8H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 92

15

13-[2-(2-Pyridon-1-yl)propionyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

20

R¹ = ethyl, R⁵ = 1-(2-pyridon-1-yl)ethyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 720(M⁺), 702, 553, 520.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,95 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz),

4,97 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 93

30

13-(2,6-Difluorbenzoyloxy)-5-keto-23-hydroxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)milbemycin-5-oxim

(Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

35

R¹ = 1,3-dimethyl-1-butenyl, R⁵ = 2,6-difluorphenyl, X = -OH, n = 0).

Massespektrum (m/z): 780(M⁺ 1), 762, 746, 744.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,21 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,5$ Hz).

5

EKSEMPEL 94

13-(2-Phenylpropionyloxy)-5-keto-23-hydroxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)milbemycin-5-oxim

10 (Forbindelse med formlen (Ia), hvori:

$R^1 = 1,3\text{-dimethyl-1-butenyl}$, $R^5 = \alpha\text{-methylbenzyl}$,
 $X = \text{-OH}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 773(M^+), 755, 739, 331.

15

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

4,65 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,5$ Hz).

20

Eksemplerne 96 til 97 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (Ib) ud fra udgangsmaterialer med formlen (III) ved hjælp af omsætningen i trin B i ovennævnte reaktionsskema.

25

EKSEMPEL 95

13-Benzyloxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-0-carboxymethyloxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,5:1)

30

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = \text{benzyl}$, $R^3 = \text{carboxymethyl}$,
 $n = 1$).

35

Ved at følge proceduren ifølge eksempel 1 og omsætte 180 mg af en blanding af 13-benzyloxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin og -25-methylmilbemycin (i forholdet 2,3:1) med 340 mg 0-carboxymethylhydroxylamin-hydrochlorid opnåedes 198 mg af målproduktet (udbytte: 99%).

Massespektrum (m/z): 671(M⁺-92), 627.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5
3,70 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,70 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,72 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

10 Forbindelserne ifølge eksemplerne 96 og 97 blev fremstillet ud fra de tilsvarende hydroxylamin-hydrochlorider under anvendelse af proceduren ifølge eksempel 95.

EKSEMPEL 96

15 13-p-Trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-O-benzylloxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 3:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

20 R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = p-trifluormethylphenyl,
R³ = benzyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 833(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 3,89 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,61 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,22 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 97

30 13-p-Trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-O-methyloxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,6:1)

35 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = p-trifluormethylphenyl,
R³ = methyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 758(M⁺), 743.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 3,94 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,22 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

10 Eksemplerne 96 til 128 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (Ib) ud fra udgangsmaterialer med formlen (Ia) ved hjælp af omsætningen i trin C i reaktionsskema nr. 1.

EKSEMPEL 98

13-Ethoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-pivaloyloxim

15 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = ethyl, R³ = pivaloyl, n = 1).

20 Til en opløsning af 129 mg 13-ethoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim i 5 ml benzen sættes 22 µl pivaloylchlorid og 31 µl triethylamin under isafkøling, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Efter reaktionens afslutning udhældtes blandingen i vand og blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med en
 25 mættet opløsning af natriumchlorid, tørredes over vandfrit natriumsulfat og inddampedes. Resten underkastedes søjlekromatografi over silicagel til opnåelse af 113 mg af målproduktet (udbytte: 77,4%).

30 Massespektrum (m/z): 727(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,75 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

Forbindelserne ifølge eksemplerne 99 til 127 blev fremstillet ud fra de tilsvarende syrehalogenider ved hjælp af proceduren ifølge eksempel 98.

EKSEMPEL 9913-p-Fluorphenoxyacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-pivaloyloxim

5 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{p-fluorphoxymethyl}$, $R^3 = \text{pivaloyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 745($M^+ - 62$), 689.

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,99 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,05 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

15

EKSEMPEL 10013-p-t-Butylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

20 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{p-t-butylphenyl}$, $R^3 = \text{N,N-dimethylcarbamoyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 697($M^+ - 106$).

25

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,99 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,58 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,20 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

30

EKSEMPEL 10113-o-Trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

35

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{o-trifluormethylphenyl}$, $R^3 = \text{N,N-dimethylcarbamoyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 753(M⁺-61), 709.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 3,99 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,58 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,24 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 102

10 13-(2-Furoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-(N,N-dimethyl-
 carbamoyl)oxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

15 R¹ = ethyl, R⁵ = 2-furyl, R³ = N,N-dimethylcarbamoyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 675(M⁺-61), 649, 631.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,58 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,17 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 103

25 13-Benzyloxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-
 (N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

30 R¹ = ethyl, R⁵ = benzyl, R³ = N,N-dimethylcarbamoyl, n = 1).

Massespektrum (m/z): 688(M⁺-88).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,56 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,76 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 10413-Methoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{methyl}$, $R^3 = \text{N,N-dimethylcarbamoyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 700(M^+).

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,72 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 11$ Hz).

15

EKSEMPEL 10513-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

20 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = 2,2,2\text{-trichlorethyl}$, $R^3 = \text{N,N-dimethylcarbamoyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 815(M^+).

25

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,59 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

30 4,81 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

EKSEMPEL 10613-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolanylethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-0-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

35

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = 2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl-methyl, R^3 = N,N-dimethylcarbamoyl, $n = 1$).

5 Massespektrum (m/z): 734(M^+ -66).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 10 4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 4,74 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 12,8$ Hz).

EKSEMPEL 107

15 13-(3-Chlorpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-tosyl-oxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R^1 = ethyl, R^5 = 2-chlorethyl, R^3 = tosyl, $n = 0$).

20 Massespektrum (m/z): 644(M^+ -155).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,84 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 25 4,51 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
 5,00 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 108

30 13-(3-Chlorpropionyloxy)-5-keto-25-methylmilbemycin-5-O-tosyl-oxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R^1 = methyl, R^5 = 2-chlorethyl, R^3 = tosyl, $n = 0$).

35 Massespektrum (m/z): 630(M^+ -155).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,84 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
 4,51 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

5,00 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 109

5 13-(2-Methoxyethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-
0-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

10 R¹ = ethyl, R⁵ = 2-methoxyethyl, R³ = N,N-dimethylcarbamoyl,
n = 1).

Massespektrum (m/z): 744(M⁺), 640.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
4,75 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 110

20 13-[2-(2,2-Dichlorvinyl)-3,3-dimethylcyklopropylcarbonyloxy]-
5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-0-pro-
pionyloxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,6:1)

25 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2-(2,2-dichlorvinyl)-
3,3-dimethylcyklopropyl, R³ = propionyl, n = 0).

30 Massespektrum (m/z): 745(M⁺-72).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

35 3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),
4,60 (1H, singlet, H i 6-stillingen),
5,43 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 11113-Trichloroacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-propionyl-oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = \text{trichlormethyl}$, $R^3 = \text{propionyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 771(M^+).

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,61 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

4,99 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

15

EKSEMPEL 11213-Ethoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-0-acetyloxim

20 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,8:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl eller methyl}$, $R^5 = \text{ethyl}$, $R^3 = \text{acetyl}$, $n = 1$).

25 Massespektrum (m/z): 685(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen),

4,60 (1H, singlet, H i 6-stillingen),

30

4,75 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 11$ Hz).

EKSEMPEL 11313-Ethoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-0-palmitoyloxim

35

(Blanding af to forbindelser i forholdet 3,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = ethyl, R^3 = palmitoyl, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 610(M^+ -271).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

5

3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,59 (1H, singlet, H i 6-stillingen)a,

4,70 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

10

EKSEMPEL 114

13-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemy-
cin-5-O-propionyloxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

15

R^1 = ethyl, R^5 = 2,2,2,-trichlorethyl, R^3 = propionyl, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 801(M^+).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

20

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,60 (1H, singlet, H i 6-stillingen);

4,81 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz).

25

EKSEMPEL 115

13-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemy-
cyn-5-O-(N,N-dimethylcabamoyl)oxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvor:

30

R^1 = ethyl, R^5 = 2,2,2-trichlorethyl,

R^3 = N,N-dimethylcarbamoyl, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 815(M^+).

35

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3,97 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,59 (1H, singlet, H i 6-stillingen);

4,81 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,8$ Hz).

EKSEMPEL 11613-(2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemy-
cin-5-O-acetyloxim

5 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = 2,2,2\text{-trichlorethyl}$, $R^3 = \text{acetyl}$, $n = 1$).

Massespektrum (m/z): 787(M^+).

10 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,96 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,60 (1H, singlet, H i 6-stillingen);

4,82 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,7$ Hz).

15

EKSEMPEL 11713-p-Brombenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-octanoyloxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

20

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = p\text{-bromphenyl}$, $R^3 = \text{octanoyl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 719($M^+ - 161$, med Br^{79}).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

25

3,6 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);

4,61 (1H, singlet, H i 6-stillingen);

5,19 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,4$ Hz).

30

EKSEMPEL 11813-Pivaloyl-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-diethoxythiophospho-
ryloxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

35

$R^1 = \text{ethyl}$, $R^5 = t\text{-butyl}$, $R^3 = \text{diethoxythiophosphoryl}$, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 649($M^+ - 158$), 621.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 3,85 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 4,70 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
 5 4,91 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 119

13-o-Trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-pentaacetylgluconyloxim

10

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = o-trifluormethylphenyl, R³ = pentaacetylgluconyl, n = 0).

15

Massespektrum (m/z): 727(M⁺-404).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 3,93 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 4,54 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
 20 5,42 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 120

13-[2-(2,2-Dichlorvinyl)-3,3-dimethylcyklopropylcarbonyloxy]-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-O-(N,N-dimethylcarbamoyl)oxim

25

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,6:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

30

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = 2-(2,2,-dichlorvinyl)-3,3-dimethylcyklopropyl, R³ = N,N-dimethylcarbamoyl, n = 0).

35

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 2,99 (6H, singlet, N(CH₃)₂);
 3,98 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 4,57 (1H, singlet, H i 6-stillingen);

4,72 (2H, singlet, CH₂) i 27-stillingen);
4,96 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz);
5,00 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

5

EKSEMPEL 121

13-Jodacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-O-propionyloxim

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

10

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = jodmethyl,
R³ = propionyl, n = 0).

15

Massespektrum (m/z): 295(M⁺), 781, 703.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,68 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,60 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
4,91 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz);
5,01 (0,5H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

20

EKSEMPEL 122

13-Acetoxyacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-O-propionyloxim

25

(Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

30

R¹ = ethyl eller methyl, R⁵ = acetoxymethyl,
R³ = propionyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 727(M⁺), 637.

35

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,94 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
5,03 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 12313-Propionyloxyacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin- og -25-methylmilbemycin-5-0-propionyloxim

5 (Blanding af to forbindelser i forholdet 2,3:1)

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

10 R^1 = ethyl eller methyl, R^5 = propionyloxymethyl,
 R^3 = propionyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 741(M^+), 703.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

15 3,95 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
5,02 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 12413-Pivaloyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-pentaacetylglucosyloxim

20

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R^1 = ethyl, R^5 = t-butyl, R^3 = pentaacetylgluconyl, $n = 0$).

25 Massespektrum (m/z): 1044(M^++1), 943, 941, 655, 639, 637.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

30 4,53 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
4,83 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 12513-(2-Phenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-pivaloyloxim

35

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R^1 = ethyl, R^5 = α -methylbenzyl, R^3 = pivaloyl, $n = 0$).

Massespektrum (m/z): 801(M⁺), 536, 279.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 4,55 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
4,88 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 126

10 13-(2,6-Difluorbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-piva-
loyloxim

(Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2,6-difluorphenyl, R³ = pivaloyl, n = 0).

15 Massespektrum (m/z): 795(M⁺), 694, 676, 535.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 4,58 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
5,22 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 127

13-(2-Furoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-0-pentaacetylglu-
conyloxim

25 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = 2-furyl, R³ = pentaacetylgluconyl, n = 0).

Massespektrum (m/z): 648(M⁺-405), 646, 631, 535, 519.

30 Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

4,54 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
5,18 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

35

EKSEMPEL 12813-Pivaloyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-(N-methylcarbamoyl)oxim

5 (Forbindelse med formlen (Ib), hvori:

R¹ = ethyl, R⁵ = t-butyl, R³ = N-methylcarbamoyl, n = 0).

10 Til en opløsning af 131 mg 13-pivaloyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim i 5 ml tetrahydrofuran sættes 1 ml methylisocyanat, og man lod blandingen henstå i 8 timer. Efter reaktionens afslutning blev opløsningsmidlet destilleret af, og resten blev underkastet søjlekromatografi over silicagel til opnåelse af 118 mg af målproduktet (udbytte: 83,1%).

15 Massespektrum (m/z): 655(M⁺-57), 637, 553.

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

20 3,90 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,67 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
4,91 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

25 Eksemplerne 129 til 157 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (IIb) ud fra udgangsmaterialer med formlen (IIa) ved hjælp af omsætningen ifølge trin B i reaktionsskema nr. 2 ovenfor.

EKSEMPEL 12913-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

30 (Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α,α-dimethylbenzyl, Y = -OH).

35 3,5 mg natriumborhydrid blev under isafkøling sat til en opløsning af 123 mg 13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin i 5 ml methanol, hvorpå blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter. Ved afslutningen af dette tidsrum blev reaktionsblandingen udhældt i vand og ekstraheret

med ethylacetat. Ekstrakten vaskedes på sin side med vand og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørredes over magnesiumsulfat og koncentreredes ved inddampning. Resten rensedes ved søjlekromatografi gennem silicagel til opnåelse af 85 mg (udbytte: 69%) af titelforbindelsen.

Massespektrum (m/z): 704(M⁺), 686, 646, 576, 540, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,94 (1H, doublet, H i 6-stillingen, J = 6,6 Hz);
4,07 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,28 (1H, dublet af dublet, H i 5-stillingen, J = 6,6, 6,6 Hz);
4,65 (2H, multiplet, H i 27-stillingen);
4,86 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz);
7,28 (5H, multiplet).

Ved at følge proceduren ifølge eksempel 129 fremstilledes forbindelserne ifølge eksemplerne 130 til 157, der har de viste karakteristika.

EKSEMPEL 130

13-(2-phenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α-methylbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 690(M⁺), 632, 562.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,947 og 3,952 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);
4,05 og 4,08 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,89 (1H, singlet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

35

EKSEMPEL 13113-(2-phenylbutyryloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

5

R¹ = ethyl, Z = α -ethylbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 704(M⁺), 686.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

10

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);

4,05 og 4,08 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,89 og 4,90 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 132

15

13-(3-methyl-2-phenylvaleryloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

20

R¹ = ethyl, Z = α -sec-butylbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 732(M⁺), 714, 604, 540, 522, 504.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

25

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,1 Hz);

4,09 (1H, multiplet, OH i 7-stillingen);

4,86 og 4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 133

30

13-Benzhydrylcarbonyloxy-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = benzhydryl, Y = -OH).

35

Massespektrum (m/z): 752(M⁺), 734, 716.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, $J = 6,1$ Hz);
 4,07 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 4,98 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 9,2$ Hz).

5

EKSEMPEL 13413-(2-methyl-2-phenylbutyryloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

10 $R^1 = \text{ethyl}$, $Z = \alpha\text{-ethyl-}\alpha\text{-methylbenzyl}$, $Y = \text{-OH}$).

Massespektrum (m/z): 718(M^+), 700.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl_3) δ ppm:

15 3,94 (1H, dublet, H i 6-stillingen, $J = 6,2$ Hz);
 4,08 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);
 4,87 og 4,90 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz).

EKSEMPEL 13520 13-(2,2-diphenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $Z = \alpha\text{-methylbenzhydryl}$, $Y = \text{-OH}$).

25 Massespektrum (m/z): 766(M^+), 748, 730.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl_3) δ ppm:

30 4,28 (1H, dublet, H i 5-stillingen, $J = 5,9$ Hz);
 4,61 (1H, dublet, H i 27-stillingen, $J = 15,2$ Hz);
 4,68 (1H, dublet, H i 27-stillingen, $J = 15,2$ Hz);
 4,97 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,6$ Hz);
 5,25 - 5,48 (4H, multiplet, H i 3-, 11-, 15- og 19-stillingen);
 35 5,70 - 5,82 (2H, multiplet, H i 9- og 10-stillingen).

EKSEMPEL 13613-(2-o-chlorphenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (I Ib), hvori:

5

R¹ = ethyl, Z = α -methyl-o-chlorbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 724(M⁺), 706.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

10

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);

4,08 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,92 og 4,94 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 137

15

13-[2-o-(-trifluormethyl)phenylpropionyloxy]-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (I Ib), hvori:

20

R¹ = ethyl, Z = α -methyl-o-(trifluormethyl)-benzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 758(M⁺), 740, 722.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

25

4,31 (1H, bred singlet, H i 5-stillingen);

4,67 (2H, bred singlet, 2H i 27-stillingen);

4,88 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz);

5,25 - 5,41 (4H, multiplet, H i 3-, 11-, 15- og 19-stillingen);

30

5,70 - 5,86 (2H, multiplet, H i 9- og 10-stillingen).

EKSEMPEL 13813-(2-p-nitrophenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

35

(Forbindelse med formlen (I Ib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α -methyl-p-nitrobenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 735(M⁺), 607, 589, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

- 5 3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,1 Hz);
 4,07 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 4,91 og 4,92 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 139

10 13-(2-methyl-2-p-chlorphenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α,α-dimethyl-p-chlorbenzyl, Y = -OH).

15 Massespektrum (m/z): 738(M⁺), 610, 576.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

- 3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);
 4,07 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
20 5,01 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 140

13-(2-methyl-2-p-fluorphenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

25 (Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α,α-dimethyl-p-fluorbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 722(M⁺), 704, 686.

30 Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

- 3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);
 4,07 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);
 4,86 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

35

EKSEMPEL 14113-(α -methoxybenzylcarbonyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α -methoxybenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 706(M⁺), 688.

Kernmagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,94 og 3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);

4,10 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);

4,94 og 4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 14213-[2-methyl-2-(p-chlorphenoxy)propionyloxy]-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-methyl-1-(p-chlorphenoxy)ethyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 754(M⁺), 736, 718.

Kernmagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);

4,07 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

5,01 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 14313-(2-[p-(phenoxy)phenoxy]propionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-[-(phenoxy)phenoxy]ethyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 798(M⁺), 780, 762, 670, 540, 522, 504.

Kernmagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,96 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);
 4,06 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 4,95 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

5

EKSEMPEL 144

13-(2-[p-(5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]-propionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

10

R¹ = ethyl, Z = 1-[p-(5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]-ethyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 867(M⁺), 849, 831, 813, 540, 522, 504.

15

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,96 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);
 4,10 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);
 4,98 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

20

EKSEMPEL 145

13-(2-o-fluorphenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

25

R¹ = ethyl, Z = α-methyl-o-fluorbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 708(M⁺), 694, 690, 580, 540, 523.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

30

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,1 Hz);
 4,29 (1H, dublet, H i 5-stillingen, J = 6,1 Hz);
 4,91 og 4,93 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 146

35

13-(1-phenylcyklohexylcarbonyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α -cyklohexylbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 758(M⁺), 740, 630, 540, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

5

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,4 Hz);

4,08 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,86 og 4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 147

10

13-(1-phenylcyklopentylcarbonyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

15

R¹ = ethyl, Z = 1-phenylcyklopentyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 730(M⁺), 712, 602, 540, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

20

3,94 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);

4,07 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,80 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 148

25

13-[2-(phenylthio)propionyloxy]-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-(phenylthio)ethyl, Y = -OH).

30

Massespektrum (m/z): 722(M⁺), 704, 594, 540, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

35

3,96 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,5 Hz);

4,04 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);

4,93 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 14913-(1-phenylcyklopropylcarbonyloxy)-25-ethylmibemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-phenylcyklopropyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 702(M⁺), 684, 574, 540, 522, 504.

Kernmagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);

4,02 (1H, singlet, OH 7-stillingen);

4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 15013-(2-o-tolylpropionyloxy)-25-ethylmibemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α-methyl-o-methylbenzyl, U = -OH).

Massespektrum (m/z): 704(M⁺), 690, 686, 646, 604, 576, 540,
522.

Kernmagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,23 (1H, multiplet, H i 5-stillingen);

4,66 (2H, bred singlet, 2H i 27-stillingen);

4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz);

5,25 - 5,42 (4H, multiplet, H i 3-, 11-, 15- og 19-stillingen);

5,7 - 5,8 (2H, multiplet, H i 9- og 10-stillingen).

EKSEMPEL 15113-[2-(S)-phenylpropionyloxy]-25-ethylmibemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = (S)-α-methylbenzyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 690(M⁺), 672, 632, 562, 540, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

- 5
3,94 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,0 Hz);
4,04 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,88 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 152

10 13-[2-(R)-phenylpropionyloxy]-25-ethylmibemycin

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethy, Z = (R)-α-methylbenzyl, Y = -OH).

15 Massespektrum (m/z): 690(M⁺), 672, 632, 562, 540, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

- 20
3,95 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,0 Hz);
4,08 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);
4,89 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

EKSEMPEL 153

13-(2-p-aminophenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

25 (Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α-methyl-p-aminophenyl, Y = -OH).

30 En opløsning af 131,8 mg 13-(2-methyl-2-p-nitrophenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin i 8 ml methanol blev under omrøring hydrogeneret i 6 timer ved stuetemperatur i nærværelse af 3 mg 5% palladium-på-trækul. Ved afslutningen af dette tidsrum blev reaktionsblandingen filtreret, og filtratet indampedes under formindsket tryk. Resten blev rensat ved søjlekromatografi
35 gennem silicagel til opnåelse af 65,0 mg (udbytte: 51,4%) af titelforbindelsen.

Massespektrum (m/z): 705(M⁺), 687, 671, 540, 522, 504.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,98 (1H, dublet, H i 56-stillingen, J = 6,1 Hz);
 4,05 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 5 4,30 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,1 Hz);
 4,65 - 4,8 (2H, multiplet, 2H i 27-stillingen);
 5,16 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,4 Hz);
 5,3 - 5,5 (4H, multiplet);
 5,8 - 5,95 (2H, multiplet);
 10 6,66 (2H, dublet, J = 8,5 Hz);
 7,85 (2H, dublet, J = 8,5 Hz).

EKSEMPEL 154

13-[2-(2-pyridon-1-yl)propionyloxy]-25-ethylmilbemycin

15

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-(2-pyridon-1-yl)ethyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 707(M⁺), 689, 540, 522, 504, 460, 442,
 20 412, 394.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,96 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,0 Hz);
 4,04 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 25 4,96 og 4,98 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 155

13-[2-(2-piperidon-1-yl)propionyloxy]-25-ethylmibemycin

30

(Forbindelse med formlen (Iib), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-(2-piperidon-1-yl)ethyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 540(M⁺-171), 522, 504, 412, 394, 195,
 35 167, 154.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,71 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
 3,97 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,1 Hz);

3,93 og 4,96 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 156

13-[-2-(2-pyridyl)propionyloxy]-25-ethylmilbemycin.

5

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = ethyl, Z = 1-(2-pyridyl)ethyl, Y = -OH).

Massespektrum (m/z): 591(M⁺), 673, 540, 522, 504.

10

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,70 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

3,92 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,5 Hz);

15

4,12 og 4,28 (1H, triplet, H i 5-stillingen, J = 6,5 Hz);

4,62 - 4,73 (2H, multiplet, 2H i 27-stillingen).

EKSEMPEL 157

13-(2-phenylpropionyloxy)-23-hydroxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)milbemycin

20

(Forbindelse med formlen (IIb), hvori:

R¹ = 1,3-dimethyl-1-butenyl, Z = α-methylbenzyl, X = -OH,
Y = -OH).

25

Massespektrum (m/z): 760(M⁺), 742, 725, 710, 331.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,94 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,4 Hz);

30

4,28 (1H, triplet, H i 5-stillingen, J = 6,4 Hz);

4,65 (2H, bred singlet, 2H i 27-stillingen);

4,88 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

Eksemplerne 158 til 163 illustrerer fremstillingen af forbindelser med formlen (IIc) ud fra udgangsmaterialer med formlen (IIb) ved hjælp af omsætningen i trin C i ovenstående reaktionskema nr. 2.

35

EKSEMPEL 15813-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-0-propionyl-25-ethylmilbemycin

5

(Forbindelse med formlen (IIc), hvori:

$R^1 = \text{ethyl}$, $Z = \alpha, \alpha\text{-dimethylbenzyl}$, $Y = \text{propionyloxy}$).

10

15

51 μl propionylchlorid og 38 μl pyridin blev under isafkøling sat til en opløsning af 91 mg 13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin i methylenchlorid, og blandingen omrørtes derpå ved stuetemperatur i 3 timer. Ved afslutningen af dette tidsrum blev reaktionsblandingen udhældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev på sin side vasket med vand og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørret over magnesiumsulfat og koncentreret ved inddampning. Resten rensedes ved søjlekromatografi gennem silicagel til opnåelse af 75 mg (udbytte: 76%) af titelforbindelsen.

20

Massespektrum (m/z): 760(M^+), 686, 596, 540, 522, 504.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl_3) δ ppm:

25

30

3,99 (1H, bred singlet, Oh i 7-stillingen);
 4,04 (1H, dublet, H i 6-stillingen, $J = 5,9$ Hz);
 4,53 (1H, dublet, H i 27-stillingen, $J = 14,3$ Hz);
 4,62 (1H, dublet, H i 27-stillingen, $J = 14,3$ Hz);
 4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, $J = 10,3$ Hz);
 5,25 - 5,45 (3H, multiplet);
 5,5 - 5,6 (2H, multiplet);
 5,65 - 5,8 (4H, multiplet);
 7,2 - 7,4 (5H, multiplet).

EKSEMPEL 159

35

5-0-(3-carboxypropionyl)-13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIc), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α - α -dimethylbenzyl,
Y = 3-carboxypropionyloxy).

5 Ved at følge proceduren ifølge eksempel 158, men ved anvendelse af 76 mg 13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-25-ethylmilbemycin og 100 mg ravsyreanhydrid, opnåedes 51 mg (udbytte: 70%) af titelforbindelsen.

Massespektrum (m/z): 804(M⁺), 704, 686, 668.

10 Kernmagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,03 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 5,9 Hz);
4,53 (1H, dublet, H i 27-stillingen, J = 14,2 Hz);
4,62 (1H, dublet, H i 27-stillingen, J = 14,2 Hz);
15 4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz);
5,35 - 5,5 (3H, multiplet);
5,5 - 5,6 (2H, multiplet);
5,65 - 5,8 (2H, multiplet);
7,3 (5H, multiplet).

20 Forbindelserne ifølge eksemplerne 10 og 162 blev også fremstillet ved at følge proceduren ifølge eksempel 158.

EKSEMPEL 160

25 13-(2-o-chlorphenylpropionyloxy)-5-o-chloracetyl-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (IIc), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α -methyl-o-chlorbenzyl, Y = chloracetoxy.

30

Massespektrum (m/z): 800(M⁺), 782, 616, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

35 4,57 (1H, dublet, H i 27-stillingen, J = 15,1 Hz);
4,62 (1H, dublet, H i 27-stillingen, J = 15,1 Hz);
4,92 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz);
5,27 - 5,41 (3H, multipliet, H i 11-, 15- og 19-stillingen);
5,56 (1H, multiplet, H i 3-stillingen);
5,72 - 5,82 (2H, multiplet, H i 7- og 10-stillingen).

EKSEMPEL 16113-(2-o-chlorphenylpropionyloxy)-5-0-ethoxycarbonyl-25-ethyl-
milbemycin

5 (Forbindelse med formlen (IIc), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α -methyl-o-chlorbenzyl, Y = ethoxycarbonyl-
oxy).

10 Massespektrum (m/z): 796(M⁺-18), 738, 688, 612, 522, 504.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,06 (1H, bred singlet, OH i 7-stillingen);
4,10 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,2 Hz);
15 4,90 og 4,91 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,6 Hz).

EKSEMPEL 16213-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-0-chloracetyl-25-ethyl-
milbemycin

20

(Forbindelse med formlen (IIc), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α,α -dimethylbenzyl, Y = chloracetoxy).

25 Massespektrum (m/z): 780(M⁺, 616, 597, 522.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

4,03 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,08 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,5 Hz);
30 4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,5 Hz).

EKSEMPEL 16313-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-0-acetoxyacetyl-25-eth-
thylmilbemycin

35

(Forbindelse med formlen (IIc), hvori:

R¹ = ethyl, Z = α,α -dimethylbenzyl, Y = acetoxyacetoxy).

123 mg natriumjodid blev sat til en opløsning af 129 mg 13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-0-chloracetyl-25-ethylmilbemycin i methylenchlorid, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 4 timer. Ved afslutningen af dette tidsrum udhældtes reaktionsblandingen i vand og ekstraheredes derpå med ethylacetat. Ekstrakten blev på sin side vasket med vand og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til rå 13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-0-jodacetyl-25-ethylmilbemycin.

10 Dette rå produkt blev opløst i 15 ml N,N-dimethylacetamid, 135 mg natriumacetat blev tilsat, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Ved afslutningen af dette tidsrum udhældtes reaktionsblandingen i vand og blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev på sin side vasket med vand og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og derpå inddampet. Resten blev rensat ved hjælp af præparativ tyndtlagtkromatografi (Merch Art 5717, 20 x 20 cm, tykkelse 2 mm), og der fremkaldtes med en 1:1 blanding efter volumen af hexan og ethylacetat til opnåelse af 93,8 mg (udbytte: 70,6%) af titel-

15

20 forbindelsen.

Massespektrum (m/z): 804(M⁺), 640, 622, 540, 522, 504.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

25 4,03 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,05 (1H, dublet, H i 6-stillingen, J = 6,1 Hz);
4,5 - 4,7 (4H, multiplet);
4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,4 Hz);
30 5,25 - 5,4 (2H, multiplet);
5,5 - 5,6 (2H, multiplet);
5,7 - 5,8 (2H, multiplet);
7,2 - 7,35 (5H, multiplet).

35 Fremstillingerne 1 til 4 illustrerer syntesen af udgangsmaterialer til anvendelse ved fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen ved hjælp af de ovenfor beskrevne reaktioner.

Fremstilling 113-p-fluorphenoxyacetoxy-5-keto-25-ethylmilbemycin

(Forbindelse med formlen (III), hvori:

5 R¹ = ethyl, R² = p-fluorphoxymethyl, n = 0).

23 mg 1,3-dicyklohexylcarbodiimid, 62 mg 13-hydroxy-5-keto-25-ethylmilbemycin og et spor eller en antydning af 4-pyrrolidinopyridin blev successivt til sat en opløsning af 17 mg p-fluorphenoxyeddikesyre i 15 ml methylenchlorid, og den resulterende blanding blev derpå omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur. Efter reaktionens afslutning blev blandingen filtreret, og filtratet blev udhældt i vand efterfulgt af ekstraktion med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev vasket med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleredes fra ekstrakten, og resten underkastedes søjlekromatografi over silicagel til opnåelse af 44 mg af den ønskede forbindelse.

20 Massespektrum (m/z): 708(M⁺).

Kernemagnetisk resonansspektrum (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3,86 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);

4,01 (1H, singlet, H i 6-stillingen);

25 5,06 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz).

Fremstilling 25-keto-23-hydroxy-25(1,3-dimethyl-1-butenyl)milbemycin.

30 0,64 g aktiveret mangandioxid blevsat til en opløsning af 61,2 mg 23-hydroxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)milbemycin i 5 ml acetone, og den resulterende blanding omrørtes kraftigt i 30 minutter. Blandingens blev derpå filtreret over "Celite"-filterhjælpemiddel, og filtratet indampedes til opnåelse af 59,3 mg af den rå, ønskede forbindelse.

Massespektrum (m/z): 610, 592, 574.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,78 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
3,84 (1H, singlet, H i 6-stillingen).

5

Fremstilling 3

13,23-dihydroxy-5-keto-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)milbemycin

10 Det ifølge fremstilling 2 ovenfor opnåede rå 5-keto-23-hydroxy-25-(1,3-dimethyl-1-butynyl)milbemycin opløstes i 3 ml myresyre, hvorpå 13 mg seleniumdioxid blev sat til opløsning, og den resulterende blanding omrørtes i 1½ time ved stuetemperatur. Blandingen filtreredes derpå over "Celite"-filterhjelpe-
15 middel, og filtratet udhældtes i vand og ekstraheredes derefter med ethylacetat. Ekstrakten blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet. Resten opøstes i en blanding af 2 ml methanol, 3 ml dioxan og 1 ml 2N saltsyre. Opløsningen blev holdt under omrøring natten over ved stuetemperatur, udhældtes derpå i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakten
20 blev tørret over magnesiumsulfat og inddampet. Resten blev reneset ved hjælp af præperativ tyndtlagskromatografi (Merck, Art 5715, 20 x 20 cm, 2 mm tyk) og fremkladtes med en 1:1 blanding efter volumen af hexan og ethylacetat til opnåelse af 13,2 mg af den ønskede forbindelse (udbytte: 21,7%).

25

Massespektrum (m/z): 626(M⁺-36), 608, 590, 349, 331, 259,
242, 179.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃ + D₂O) δ ppm:

30

3,73 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 9,7 Hz);
3,75 (1H, dublet, H i 25-stillingen, J = 10,5 Hz);
3,84 (1H, singlet, H i 6-stillingen).

Fremstilling 4

35

13-(2-methyl-2-phenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin

1,6 g 2-methyl-2-phenylpropionylchlorid og 0,73 ml pyridin blev i rækkefølge sat til en opløsning af 557 mg 13-hydroxy-

5-keto-25-ethylmilbemycin i 20 ml chloroform, og blandingen blev derpå omrørt ved 60°C i 3 timer. Ved afslutningen af dette tidsrum blev reaktionsblandingen udhældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten vaskedes i rækkefølge med en vandig opløsning af natriumbicarbonat, vand og en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørredes over magnesiumsulfat og koncentreredes ved inddampning. Resten blev rensat ved søjlekromatografi gennem silicagel til opnåelse af 353 mg (udbytte: 50%) af titelforbindelsen.

Massespektrum (m/z): 702(M⁺), 684, 538, 520.

Kernemagnetisk resonansspektrum (CDCl₃) δ ppm:

3,84 (1H, singlet, H i 6-stillingen);
4,01 (1H, singlet, OH i 7-stillingen);
4,80 (2H, multiplet, H i 27-stillingen);
4,87 (1H, dublet, H i 13-stillingen, J = 10,3 Hz);
5,3 - 5,5 (3H, multiplet, H i 11-, 15 og 19-stillingen);
5,7 - 5,9 (2H, multiplet, H i 9- og 10-stillingen);
6,53 (1H, multiplet, H i 3-stillingen);
7,3 (5H, multiplet).

EKSEMPEL 164

Akaricid virkning over for Tetranychus urticae

De primære blade hos foderplanter af arten *Vigna sinensis* Savi blev inficeret med mider (*Tetranychus urticae*), der er følsomme over for organisk fosfat. En dag efter infektionen blev de inficerede planter under anvendelse af en Mizuho rotations-sprøjte besprøjtet med 7 ml af en forsøgsopløsning indeholdende forsøgsforbindelsen i en koncentration på 3 ppm i en mængde på 3,5 mg af forsøgsopløsningen pr. 1 cm² blad. Planterne blev bedømt efter 3 dage ved undersøgelse af voksne mider under et dobbeltmikroskop til bestemmelse af levende og døde individer. To planter blev benyttet for hver koncentration og hver forsøgsforbindelse. Planterne blev under forsøget opbevaret i rum i drivhuse ved 25°C. Resultaterne fremgår af den følgende tabel.

	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Dødelig- hed (%)	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Dødelig- hed (%)
	2	99	80	100
	10	93	82	100
5	11	97	83	100
	12	100	84	93
	13	94	86	98
	17	93	87	100
	18	100	88	97
10	19	97	89	97
	41	93	90	100
	44	92	91	100
	62	100	98	94
	66	96	101	91
15	68	90	102	97
	71	100	103	100
	72	100	100	94
	73	100	105	100
	74	100	106	96
20	76	100	109	100
	78	100	110	100
	79	95	112	92
	114	100		
	115	100		
25	116	98		
		Kontrolforbindelse 1		40
		Kontrolforbindelse 2		3
		Kontrolforbindelse 3		12
30		Kontrolforbindelse 4		45

Kontrolforbindelserne var som følger:

1. 25-ethylmilbemycin (milbemycin A₄).
2. 5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim.
- 35 3. 5-keto-25-ethylmilbemycin-5-O-dimethylcarbamoxyloxim.
4. 5-keto-ethylmilbemycin-5-O-pivaloyloxim.

Som det tydeligt kan ses ud fra ovenstående resultater har forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse en langt

5 kraftigere akaricid virkning end virkningen af kontrolforbindelse nr. 1 (dvs. det naturligt producerede milbemycin A₄) og også i forhold til de andre milbemycinderivater, som er usubstitueret i 13-stillingen, og som benyttes som kontrolforbindelser 2, 3 og 4.

EKSEMPEL 165

Akaricid virkning over for Tetranychus urticae

10 Procedurerne ifølge eksempel 164 blev gentaget med et anderledes sæt af forsøgsforbindelser, med den undtagelse, at koncentrationen af forbindelsen i prøveopløsningen var 0,3 ppm. De opnåede resultater er vist i den følgende tabel.

15	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Dødelighed (%)	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Dødelighed (%)
	129	100	137	70
	130	95	139	70
	131	95	140	85
20	132	100	141	100
	133	95	142	100
	134	100	145	95
	135	70	158	80
	136	100		
25		Kontrolforbindelse 1		20
		Kontrolforbindelse 5		45
		Kontrolforbindelse 6		45
		Kontrolforbindelse 7		30

30 Kontrolforbindelserne var som følger:

1. 25-ethylmilbemycin (milbemycin A₄)
5. 13-benzoyloxy-25-ethylmilbemycin.
6. 13-pivaloyloxy-25-ethylmilbemycin.
- 35 7. 13-phenylacetoxy-25-ethylmilbemycin.

Disse resultater viser tydeligt den udtalt overlegne akaricide virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen sammenlignet

med kontrolforbindelse nr. 1 (dvs. det naturligt producerede milbemycin A₄) og også sammenlignet med de 13-substituerede derivater, der blev benyttet som kontrolforbindelserne 5, 6 og 7.

5

EKSEMPEL 166Akaricid virkning mod Boophilus microplus

Grupper på 10 forspiste hunblodmider af arten Boophilus microplus blev immobiliseret på polyvinychloridplader ved hjælp af dobbeltsidet klæbebånd. Forsøgsforbindelserne blev administreret til hver gruppe i varierende doser gående fra 0,0005 µg til 5 µg, der var opløst i 2 eller 1 µl opløsningsmiddel, med henblik på bestemmelse af deres IR₉₀-værdi - dvs. koncentrationen af forsøgsforbindelse, som ville resultere i 90% inhibering af formering ved deling, 3 dage efter behandling.

15

Forbindelserne ifølge eksemplerne 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 18 og 19 viste sig at udvise en IR₉₀-værdi på 0,5 µg/gruppe.

20

EKSEMPEL 167Virkning mod Dermanyssus gallinae

Forbindelser ifølge opfindelsen blev afprøvet for virkning mod mider af arten Dermanyssus gallinae. Grupper bestående af 100-200 mider i forskellige vækststadier blev overført til reagensglas indeholdende 2-3 ml af en opløsning af forsøgsforbindelsen i en koncentration på 100 ppm. Reagensglassene blev tilproppet med bomuldsvat og rystet i 10 minutter, hvorpå opløsningen blev suget ud gennem bomuldsvattet, og man lod reagensglassene med de behandlede mider henstå i 3 dage ved stuetemperatur.

25

30

35

Forbindelserne ifølge eksemplerne 6-13, 15, 17-20, 22-25, 27, 31-36, 38, 39, 43-47, 51-53, 56, 57, 64, 65, 67, 68, 74, 75, 77-79, 81, 82, 84, 87-89, 91, 98, 102-106, 109-119, 124, 127, 129-131, 134-137, 140-142, 146-151, 158 og 159 blev testet på denne måde, og hver forbindelse frembragte 100% dødelighed i forsøgsgrupperne.

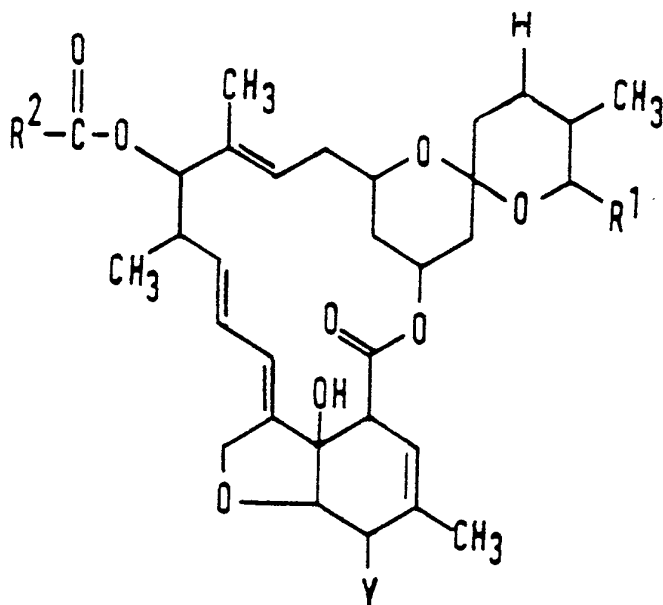
EKSEMPEL 168Virkning mod lucilia sericata

Grupper bestående af 30-50 æg fra arten Lucilie sericata, der var indsamlet umiddelbart efter æglægning, blev indført i reagensglas, der hver indeholdt 1 ml af et flydende dyrkningsmedium og 1 ml af forsøgsforbindelsen i opløsning i en koncentration på 100 ppm. Reagensglassene blev tilproppet med bomuldsvat, og man lod dem henstå i 4 dage ved 30°C. Den procentiske dødelighed i hver forsøgsgruppe blev fastslået efter de 4 dage.

Forbindelserne ifølge eksemplerne 6, 7, 9, 13, 17, 19, 20, 23-29, 31,36, 38, 41, 43-45, 47, 51-53, 56-58, 62, 65, 66, 68-70, 73, 74, 76-79, 81-84, 87-91, 96, 101, 105, 108, 111-114, 116, 124, 127, 129-137, 140-143, 146, 147, 149-151 og 158-161 blev testet på denne måde, og hver frembragte 100% dødelighed i forsøgsgrupperne.

P a t e n t k r a v .

1. Milbemycinderivater med formlen



(I)

hvori Y betegner gruppen $=N-OR^3$ eller gruppen $-OR^4$, hvori R^3 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med mindst én carboxygruppe; en phenyl- C_{1-4} -alkylgruppe, en C_{2-6} alkanoylgruppe eller en C_{1-4} di-alkylcarbamoylgruppe; og R^4 betegner et hydrogenatom, en lavere alkanoylgruppe, der eventuelt er substitueret med et halogenatom eller en carboxylgruppe, eller en lavere alkoxy-carbonylgruppe;

R^1 betegner en C_{1-4} alkylgruppe;

10 R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$ (når Y betegner nævnte gruppe $=N-OR^3$) eller gruppen $A-(W)_n-C(R^6R^7)-$ (når Y betegner nævnte gruppe $-OR^4$), hvori $n = 0$ eller 1, og, når R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$, hvori $n = 0$,

15 betegner R^5 et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer eller en C_{1-6} alkylgruppe, der er substitueret med mindst én substituent valgt blandt:

C_{3-8} cykloalkylgrupper, halogenatomer, phenylgrupper; phenylgrupper, der er substitueret med et eller flere halogenatomer, C_{1-4} alkylgrupper, C_{3-6} cykloalkylgrupper, C_{1-4} halogenalkylgrupper eller nitrogrupper; og phenyloxygrupper, der er substitueret med et halogenatom;

25 eller R^5 betegner en furylgruppe, en 2,2-dichlorvinyl-3,3-dimethylcyklopropylgruppe, en adamantylgruppe, en xanthenylgruppe, en 2-ethylthio-3-pyridylgruppe eller en 1-phenylcyclopentylgruppe;

og, når R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$, og $n = 1$,

R^5 betegner en C_{1-4} alkylgruppe, der eventuelt er substitueret med mindst én substituent valgt blandt:

C_{1-4} alkoxygrupper, halogenatomer og di- C_{1-4} -alkyl-dioxolanylgrupper,

R^6 betegner en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 4 carbonatomer eller en phenylgruppe,

5 R^7 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer,

eller R^6 og R^7 betegner sammen med det carbonatom, hvortil de er knyttet, en cykloalkylidengruppe med 3 til 6 ringcarbonatomer;

10 W betegner en methylengruppe eller et oxygen- eller svovlatom; og

A betegner en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med mindst én substituent valgt blandt alkyl-, alkoxy- og alkylthiogru-
per, der hver har 1 til 4 carbonatomer, halogenatomer,

15 trifluormethylgrupper, nitrogrupper og phenoxygrupper;

og salte og simple estere af nævnte forbindelser med formlen I, idet nævnte estere kan dannes, når Y indeholder en carbonylgruppe.

2. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at
20 R^2 betegner gruppen $R^5-(O)_n-$ som defineret i krav 1, og Y betegner gruppen $=N-OR^3$ som defineret i krav 1.

3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner en methyl-, ethyl-, isopropyl- eller sec-butylgruppe.

25 4. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^2 betegner gruppen $A-(W)_n-C(R^6R^7)-$ som defineret i krav 1, og at Y betegner gruppen $-OR^4$ som defineret i krav 1.

5. Forbindelser ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at R^4 betegner et hydrogenatom.
6. Forbindelser ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^5 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer.
7. Forbindelser ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^5 betegner en t-butyl- eller fluor-t-butylgruppe.
8. Forbindelser ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at R^6 betegner en methyl-, ethyl- eller phenylgruppe, at R^7 betegner hydrogen eller en methylgruppe, og at gruppen $A-(W)_n$ betegner en phenyl- eller halogenphenylgruppe.
9. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt:
- 13-pivaloyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 15 13-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolanyl)methoxycarbonyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 13-o-trifluormethylbenzoyloxy-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 13-(2-furoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 20 13-(3-fluor-2,2-dimethylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 13-(2,6-difluorbenzoyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 13-(2-phenylpropionyloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,
- 13-(2-phenylbutyryloxy)-5-keto-25-ethylmilbemycin-5-oxim,

13 - (2-phenylpropionyloxy) -25-ethylmilbemycin,

13 - (2-phenylbutyryloxy) -25-ethylmilbemycin,

13 - (2-methyl-2-phenylpropionyloxy) -25-ethylmilbemycin,

13 - (2-methyl-2-phenylbutyryloxy) -25-ethylmilbemycin, og

5 13 - (2-o-chlorphenylpropionyloxy) -25-ethylmilbemycin.

10. Anthelmintisk, akaricid og insekticid middel, kendt
tegn ved, at det omfatter en effektiv mængde af en
forbindelse ifølge krav 1 i blanding med en farmaceutisk,
landbrugsmæssigt, veterinært eller havebrugsmæssigt acceptabel
10 bærer eller fortyndingsmiddel.

11. Fremgangsmåde til beskyttelse af planter mod skade for-
voldt af parasitter valgt blandt mider og insekter, ken-
dtegn ved, at man til nævnte planter eller til frø
af nævnte planter eller til et sted med nævnte planter eller
15 frø tilfører en effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav
1.