

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A01N 43/16

(11) 공개번호 10-2004-0097182
(43) 공개일자 2004년11월17일

(21) 출원번호	10-2004-7014663		
(22) 출원일자	2004년09월17일		
번역문 제출일자	2004년09월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/008516	(87) 국제공개번호	WO 2003/079786
(86) 국제출원출원일자	2003년03월20일	(87) 국제공개일자	2003년10월02일

(30) 우선권주장 60/366,147 2002년03월20일 미국(US)

(71) 출원인 이 아이 듀폰 디 네모아 앤드 캄파니
미합중국 델라웨어주 (우편번호 19898) 월밍톤시 마아켓트 스트리트 1007

(72) 발명자 할라한,데이비드,엘.
미국 19808 델라웨어주 월밍톤 뉴 켄트 로드 5117

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 방충제로서의 디히드로네페탈락톤

요약

네페타 카타리아 (*Nepeta cataria*)와 같은 개박하 (네페타 종)의 향유의 미량의 천연 성분인 디히드로네페탈락톤은 효과적인 방충 화합물로 확인되었다. 디히드로네페탈락톤의 합성은 개박하 향유의 주요 성분인 네페탈락톤을 수소화 시킴으로써 달성된다. 이 화합물은 방향성 뿐만 아니라 방충성도 가지고 있기 때문에 상업적으로 사용할 수 있다.

대표도

도 1

색인어

방충제, 곤충, 디히드로네페탈락톤

명세서

본 출원은 2002년 3월 20일에 출원된 미국 가출원 제60/366,147호의 이점을 주장하고 있으며, 상기 문헌은 그 전문이 모든 목적을 위하여 본원의 일부로 포함되는 것으로 간주한다.

기술분야

본 발명은 방충제 분야, 및 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 방충성 물질로서의 일반적인 용도에 관한 것이다.

배경기술

일반적으로, 방충성 물질은 곤충이 접근할 수 있는 먹이 공급원 또는 서식지로부터 곤충을 퇴치하거나, 또는 곤충이 이를 거부하도록 한다. 대부분의 공지된 방충제는 단지 약간의 독성을 가지고 있다. 사실, 몇몇 공지된 방충제는 전혀 활성 독물이 아니며, 오히려 곤충의 먹이 공급원이나 생존 조건을 비호의적이거나 공격적으로 조성함으로써 식물/동물 또는 제품에 대한 손상을 방지한다. 최근의 상업적인 방충제는 대부분 이들의 제1 활성 성분으로서 합성 화합물인 N,N-디에틸-m-톨루아미드 (DEET)를 함유한다. 예를 들어, 오프 (Off; 등록상표), 딥 우즈 오프 (Deep Woods Off; 등록상표) 및 커터 (Cutter; 등록상표)와 같은 주요 상표명으로 시판되는 방충제는 모두 DEET 기재의 제품이며, 이들은 방충제 판매량의 85%를 차지한다 (소비자 구매 안내 보고서 (Consumer Reports Buying Guide), 1994 연말 특별호 (Special Year-End Issue)). 또한, 소비자 시험 보고서는 DEET의 농도가 가장 높은 제품이 모기에 대하여 그 효과가 가장 오래 지속된다는 것을 나타낸다. 이 화합물은 효과적인 방충제이지만, 몇몇 결점을 갖는다. 구체적으로, 이 화합물은 불쾌한 향을 가지고 있으며, 피부에 끈적한 느낌을 준다. 최근 미국에서 상기 제품의 용도가 EPA에 의해 재등록되었지만, 이들의 안정성 (특히, 아동에게 사용하였을 경우의 안정성)에 대한 관심이 높아지고 있다 (문헌 [Briassoulis, G.; Narlioglou, M.; Hatzis, T. (2001) Human & Experimental Toxicology 20(1), 8-14]). 고농도의 DEET가 어떤 개인에서는 알레르기성 또는 독성 반응을 일으킬 수 있다는 것이 연구를 통해 입증되었다. DEET와 관련된 다른 불리한 점으로는, 1) DEET가 활성 스펙트럼이 제한된 합성 화합물이라는 점; 2) DEET가 강한 가소제이기 때문에 다수의 플라스틱, 및 페인트 칠한 표면을 용해시키거나 훼손시킬 것이라는 점; 및 3) DEET가 효과 지속 시간을 연장시키기 위해 국소 제제에 통상적으로 사용되는 비활성 성분을 가소화한다는 점이 있다. 이는 DEET 제제의 사용자 허용성을 낮아지게 한다.

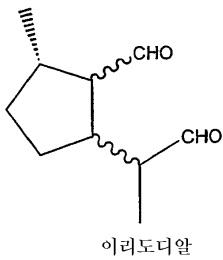
상기 제한의 결과로서, 소비자 선호도가 높고, 방충 활성을 나타내는 DEET-무함유 제품을 찾고 있으며, 천연 생성물 (DEET와 같은 합성 화합물이 아님)을 함유하는 조성물에 대한 요구가 증가하고 있다. 이들 DEET-무함유 방충제 화합물은 우수한 방충성, 높은 잔류 활성, 및 인간 (또는 애완동물) 및 환경에 대한, 비교적 약한 독성 또는 무독성의 조합을 필요로 한다. 이러한 소비자의 요구에 대응하여, 천연 식물 물질로부터 수득하거나 합성할 수 있으며, 사용하기 좋은 새로운 방충제 화합물의 개발이 계속 요구되고 있다.

다수의 식물 종이 방충성 및 방향성 화합물의 천연 공급원으로 사용되는 향유 (방향족 오일)를 생성한다 (문헌 [Hay, R.K.M., Svoboda, K.P., Botany, in 'Volatile Oil Crops: their biology, chemistry and Production'. Hay, R.K.M., Waterman, P.G. (eds.). Longman Group UK Limited (1993)]). 시트로넬라 오일 (곤충에 대하여 전반적인 방충성을 갖는 것으로 알려져 있음)은 벼과 식물인 심보포곤 윈테리아누스 (*Cymbopogon winterianus*) 및 씨. 나르두스 (*C. nardus*)로부터 수득한다. 방향성 화합물의 공급원으로 사용되는 식물의 예로는 멜리사 오피시날리스 (*Melissa officinalis*) (멜리사; Melissa), 페릴라 프루테스센스 (*Perilla frutescens*) (페릴라; Perilla), 포소스테몬 카블린 (*Posostemon cablin*) (페트초울리; Patchouli) 및 다양한 라반둘라 종 (*Lavandula* spp.) 식물 (라벤더; Lavender)이 있다. 상기 향수 산업에 가치있는 오일을 생성하는 식물의 예는 모두 꿀풀과 (Labiatae) (라미아시예; *Lamiaceae*) 족의 구성원이다. 네페타 속의 식물 (개박하)도 또한 상기 족의 구성원이며, 소수의 상품인 향유를 생성한다. 이 오일은 이리도이드 (iridoid)로 공지된 모노테르페노이드 화합물 군 (문헌 [Inouye, H. Iridoids. Methods in Plant Biochemistry 7:99-143 (1991)])에 풍부하며, 보다 구체적으로는 메틸시클로펜타노이드 네페탈락톤 (문헌 [Clark, L.J. et al. The Plant Journal, 11:1387-1393 (1997)]) 및 유도체에 풍부하다.

이리도이드 모노테르페노이드는 오랫동안 다양한 곤충 종에 대하여 효과적 인 방충제인 것으로 알려져 왔다 (문헌 [Eisner, T. Science 146:1318-1320 (1964)]; [Eisner, T. Science 148:966-968 (1965)]; [Peterson, C. and J. Coats, Pesticide Outlook 12:154-158 (2001)]; 및 [Peterson, C. et al. Abstracts of Papers American Chemical Society, (2001) 222 (1-2): AGR073]). 미국 특허 제4,663,346호는 비시클릭 이리도이드 락톤 (예를 들어, 이리도미르메신 (iridomyrmecin))을 함유하는 조성물을 포함하는 방충제를 개시하고 있다. 또한, 미국 특허 제4,869,896호는 비시클릭 이리도이드 락톤 조성물의, DEET와 혼합하여 효능화된 방충제에 있어서의 용도를 개시하고 있다.

디히드로네페탈락톤 (네페탈락톤으로부터 유도된 이리도이드 모노테르페노이드의 한 균임 (도 1 참조))의 방충성에 관한 형식적인 연구는 거의 결론을 내리지 못했으며, 이들 화합물이 인간 사회에 통상적으로 존재하는 해충에 대한 방충 효과를 나타낼 것이라는 것을 교시하거나 암시하는데 실패하였다. 예를 들어, 이리도미르메신 니티두스 (*Iridomyrmex nitidus*) 개미의 항문샘으로부터 분비된 조성물에 대한 연구 결과는 이소디히드로네페탈락톤이 이소이리도미르메신과 함께 탐지가능한 양으로 존재한다는 것을 입증하였다 (문헌 [Cavill, G.W.K., and D.V. Clark. J. Insect Physiol. 13:131-135 (1967)]). 당시 이소이리도미르메신은 양호한 '압도적인' 살충 활성을 갖는 것으로 알려져 있었지만, 이소디히드로네페탈락톤이 이와 유사한 활성을 갖는다는 것을 지지하는 증거는 제공되지 않았으며, 이 화합물의 (살충 활성과는 다른) 방충 효과에 대한 조사도 이루어지지 않았다.

그 이후의 문헌 [Cavill, G.W.K., et al. (Tetrahedron 38:1931-1938 (1982))]에서, 개미의 방어 분비물에 디히드로네페탈락톤이 존재함이 재차 보고되었지만, 상기 문헌의 저자는 디히드로네페탈락톤이 아닌 이리도디알 (iridodial) 화합물이 기초 방충제 성분이라는 결론을 내렸다.

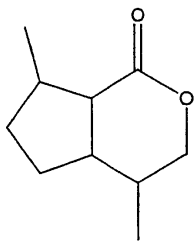


가장 최근에, 문헌 [Jefson, M., et al. (J. Chemical Ecology 9:159-180 (1983))]은 디히드로네페탈락톤의 방충 효과를 기재하고 있다. 희석하지 않은 화합물에 의해 유발되는 초기 방충성을, 먹이를 공급하는 동안 개미 종인 모노모름 데스트럭터 (*Monomorium destructor*)에 대하여 측정하였다. 순수한 디히드로네페탈락톤에 25 초 동안 노출시킨 후, 대략 50 내지 60%의 개미들이 먹이 섭취를 중지하였다. 하지만, 보다 장시간에 걸친 추가의 방충성 분석을 수행하지 않았으며, 희석하지 않은 순수 화합물 이외의 다른 어떤 것에 대한 분석도 수행하지 않았다. 농축된 화합물을 사용하여, 상기와 같이 단시간 (초)에 걸쳐 관찰한 방충성은 실제 사용시 국소 방충제와 같은 효능을 나타낼 것으로 기대하기에는 충분하지 않다.

결과적으로, 방충성이 (DEET보다) 개선되고, 인간에게 실질적으로 무독성이거나 또는 약간만 독성인 생물학적-기재의 화합물에 대한 필요성이 계속 대두되고 있다. 바람직한 방충제는 무는 곤충 (biting insect), 목재-천공 곤충, 유해 곤충, 가내 해충 등을 비롯한 매우 다양한 곤충에 대한 활성을 가질 것이다. 본 발명자들은 디히드로네페탈락톤이 선행 기술의 조성물이 갖는 불리한 특성을 나타내지 않는 새로운 군의 효과적인 방충제 화합물로서 수행기능이 탁월하다는 것을 발견하였다.

<발명의 요약>

본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식의 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 함유하는 방충제 조성물 또는 제품에 관한 것이다:



본 발명의 다른 실시양태는, 상기 기재된 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 조성물 또는 제품으로서 제공하거나, 또는 조성물 또는 제품에 혼합시킴으로써 방충제 조성물 또는 방충제 제품을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 추가 실시양태는 상기 기재된 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 제품에 혼합시킴으로써 제품의 방충 효과를 부여하거나, 증가시키거나 또는 강화시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 실시양태는 상기 기재된 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체 혼합물의 방충제로서의 용도에 관한 것이며, 따라서 곤충 퇴치 방법에서는, 곤충을 상기 기재된 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물에 노출시킨다.

도면의 간단한 설명

도 1은 자연-발생 이리도이드 (메틸시클로펜타노이드) 네페탈락톤 화합물의 구조를 도시하고 있다.

도 2는 상업적으로 시판되는 개박하 오일의 증류된 네페탈락톤-풍부 분획을, 기체 크로마토그래피/질량 분광법 (GC-MS)으로 조합 분석하여 얻은 이온 크로마토그램 (A)과 함께 상기 분획을 수소화하여 생성된 물질을 기체 크로마토그래피/질량 분광법 (GC-MS)으로 조합 분석하여 얻은 이온 크로마토그램 (B)을 모두 도시하고 있다.

도 3은 GC-MS 분석에 의해 확인된 네페탈락톤-풍부 분획의 주요 성분에 대한 질량 스펙트럼 (A)과, 수소화된 물질의 주요 성분에 대한 질량 스펙트럼 (B)을 도시하고 있다.

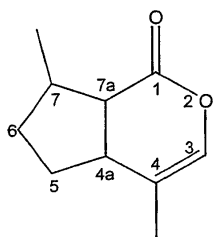
도 4는 상업적으로 시판되는 개박하 오일의 증류된 네페탈락톤-풍부 분획으로 수행한 ^{13}C NMR 분석 결과를 도시하고 있다.

도 5는 상업적으로 시판되는 개박하 오일의 증류된 네페탈락톤-풍부 분획을 수소화시킴으로써 생성된 디히드로네페탈락톤을 분석하여 수득한 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시하고 있다.

도 6은 시험관 내 방충성 시험에서 시험 시간에 걸쳐 암컷 아데스 에집티 (*Aedes aegyptii*) 모기가 디히드로네페탈락톤으로 처리한 막 위로 착륙하는 횟수의 분포를 도시하고 있다.

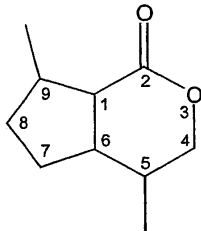
발명의 상세한 설명

본원에 사용된 용어 '네페탈락톤'은 하기 구조를 갖는 화합물을 나타낸다:

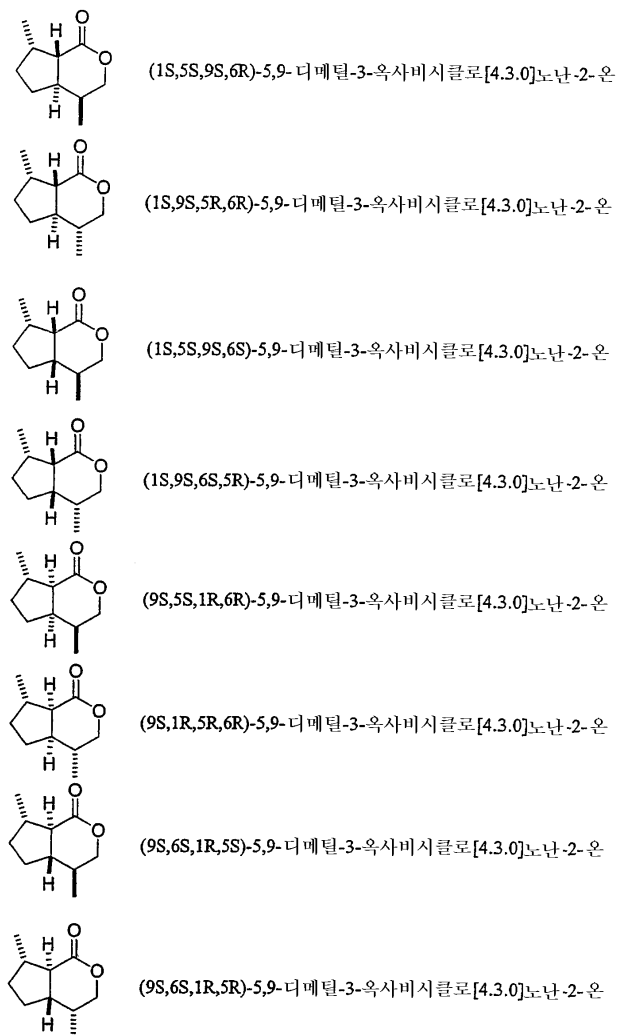


상기 도시한 바와 같이, 4 개의 키랄 중심이 네페탈락톤의 메틸시클로펜타노이드 골격의 4, 4a, 7 및 7a 탄소 위치에 존재한다. (7S)-네페탈락톤은 여러 식물 및 곤충에 의해 생성된다. 디히드로네페탈락톤은 화학식 1에 의해 정의된다:

화학식 1



상기 식에서, 1, 5, 6 및 9는 분자의 4 개의 키랄 중심을 나타내며, 이 구조식은 가능한 디히드로네페탈락톤의 입체 이성질체를 모두 포함한다. (7S)-네페탈락톤으로부터 유도될 수 있는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 구조가 하기에 도示되어 있다.



본원에 사용된 용어 '디히드로네페탈락톤' 또는 '디히드로네페탈락톤 혼합물'은 임의의 디히드로네페탈락톤 입체이성질체 혼합물을 나타낸다. 전체 디히드로네페탈락톤 조성물에 대한 상기 이성질체 각각의 몰 또는 질량 조성은 달라질 수 있다. 디히드로네페탈락톤은 'DHN'으로 약기한다.

본원에 사용된 용어 '곤충'은, 성충 단계에서 (비-성충 단계는 유충 및 번데기 단계를 포함함) 몸이 머리, 가슴 및 배, 3쌍의 다리, 및 가끔씩 (항상은 아님) 2쌍의 막형 날개로 구분되는 것을 특징으로 하는 무척추동물의 대규모 군 중 임의의 구성원을 나타낸다. 따라서, 이 정의는 여러 무는 곤충 (예를 들어, 개미, 벌, 흑파리, 모래벼룩, 벼룩, 녹색 머리 파리, 모기, 쇠파리, 진드기, 말벌), 목재-천공 곤충 (예를 들어, 흰개미), 유해 곤충 (예를 들어, 집파리, 바퀴, 이, 바퀴벌레, 목재 이), 및 가내 해충 (예를 들어, 밀가루 및 콩 딱정벌레, 먼지 진드기, 나방, 좀벌레, 바구미)을 포함한다.

본원에 사용된 용어 '숙주'는 이후부터 곤충에 의해 영향을 받는 임의의 식물 또는 동물을 지칭한다. 통상적으로, 숙주는 곤충이 접근할 수 있는 먹이 공급원 또는 곤충이 접근할 수 있는 서식지인 것으로 간주한다.

본원에 사용된 용어 '곤충 수용성 제품'은 곤충에 의해 영향을 받는, 인간에 의해 창조된 임의의 상업 제품을 나타낼 것이다. 이러한 제품으로는 빌딩, 가구 등이 있다. 통상적으로, 이러한 제품은 곤충이 접근할 수 있는 먹이 공급원 또는 곤충이 접근할 수 있는 서식지인 것으로 간주한다.

본원에 사용된 용어 '방충제' 또는 '방충제 조성물' 또는 '방충성 조성물'은 이들의 바람직한 숙주 또는 곤충에 적합한 제품으로부터 곤충을 퇴치하는 화합물 또는 조성물을 나타낼 것이다. 대부분의 공지된 방충제는 전혀 활성 독물이 아니며, 오히려 곤충 먹이 공급원이나 생존 조건을 비호의적이거나 공격적으로 조성함으로써 식물/동물 또는 제품에 대한 손상을 방지한다. 통상적으로, 방충제는 숙주에 국소 도포할 수 있는 화합물 또는 조성물이거나, 또는 곤충 수용성 제품에 혼입되어 숙주 또는 제품이 존재하는 3차원 공간 주변으로부터 곤충을 퇴치하는 방충제 제품을 생성하는 화합물 또는 조성물이다. 상기 각 경우에서, 방충제의 효과는 1) 숙주 (이로써 곤충이 숙주를 '무는' 횟수를 최소화함), 또는 2) 곤충 수용성 제품 (이로써 곤충에 의한 손상으로부터 제품을 보호함)으로부터 곤충을 퇴치하거나, 곤충이 이를 거부하도록 하는 것이다. 방충제는 기체 (후각), 액체 또는 고체 (미각)의 형태일 수 있다.

공지된 방충제의 몇몇 예로는 벤질; 벤질 벤조에이트; 2,3,4,5-비스(부틸-2-엔)테트라히드로푸르푸랄 (MGK 방충제 11); 부톡시폴리프로필렌 글리콜; N-부틸아세트아닐리드; 노르말-부틸-6,6-디메틸-5,6-디히드로-1,4-피론-2-카르복실레이트 (인달론; Indalone); 디부틸 아디페이트; 디부틸 프탈레이트; 디-노르말-부틸 숙시네이트 (타바트렉스; Tabatrex); N,N-디에틸-메타-톨루아미드 (DEET); 디메틸 카르베이트 ((엔도,엔도)-디메틸 비스클로[2.2.1]헵트-5-엔-2,3-디카르복실레이트); 디메틸 프탈레이트; 2-에틸-2-부틸-1,3-프로판디올; 2-에틸-1,3-헥산디올 (루트거스 612; Rutgers 612); 디-노르말-프로필 이소신코메로네이트 (MGK 방충제 326); 2-페닐시클로헥사놀; p-메탄-3,8-디올 및 노르말-프로필 N,N-디에틸숙시나메이트가 있다. 모기, 진드기 등에 사용하는 표준 방충제로는 시트로넬라 오일 (하기에 논의됨), 디메틸 프탈레이트, 노르말-부틸메시틸 옥시드 옥살레이트 및 2-에틸 헥산디올-1,3 (문헌 [Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd Ed., Vol. 11:724-728] 및 [The Condensed Chemical Dictionary, 8th Ed., p 756] 참조)이 있다.

상기 화학 조성물 이외에도, 다양한 효과적인 방충제는 향유 및(또는) 향유의 활성 성분으로 이루어져 있다. '향유'는 향 및 식물의 다른 특성을 갖는 식물로부터 수득한 임의의 휘발성 오일 군으로 정의된다. 향유인 방충성 화합물의 예로는 아몬드 비터 오일, 아니스 오일, 바질 오일, 월계수 오일, 캐러웨이 오일, 카르다뭉 오일, 시더 오일, 셀러리 오일, 카모밀라 오일, 시나몬 오일, 시트로넬라 오일, 클로브 오일, 고수풀 오일, 커민 오일, 딜 오일, 유칼리 오일, 회향 오일, 생강 오일, 자몽 오일, 레몬 오일, 라임 오일, 민트 오일, 파슬리 오일, 페퍼민트 오일, 페퍼 오일, 장미 오일, 스피어민트 오일 (멘톨), 스위트 오렌지 오일, 백리향 오일, 강황 오일, 및 노루발풀 오일이 있다. 향유의 활성 성분의 예로는 시트로넬라, 메틸 살리실레이트, 에틸 살리실레이트, 프로필 살리실레이트, 시트로넬롤, 사프롤 및 리모넨이 있다.

'방충제'와는 반대로, '살충제'는 구강 섭취를 통해, 곤충 큐티클과의 접촉에 의해, 또는 공기를 통한 소독 작용에 의해 곤충을 해칠 수 있는 화합물 또는 혼합물이다. 따라서, 살충제는 인간에게 해로운 (즉, 질환 벡터로서 직접적인 해를 끼치거나, 또는 농작물, 음식물 또는 섬유 직물을 파괴함으로써 간접적으로 해를 끼치는), 곤충의 수명을 제어하도록 고안된 구충제의 일종이다. 몇몇 공지된 살충제로는 무기 화합물 (예를 들어, 비소, 납 및 구리); 자연 발생 유기 화합물 (예를 들어, 로테논, 피레트린, 니코틴, 구리 나프테네이트 및 석유 유도체); 및 합성 유기 화합물 (예를 들어, DDT, 디엘드린, 엔드린, 클로르단, 린단, 파라-디클로로벤젠 및 파라티온)이 있다.

본원에 사용된 용어 '효능화된 방충제 조성물'은 단독으로 또는 상가적으로 공지된 성분의 효과로부터 타당하게 예상하거나 기대할 수 있는 방충성보다 실질적으로 과다한 방충성을 나타내는 조성물을 나타낸다. 본 발명에서, 효능화된 방충제 조성물은 디히드로네페탈락톤 또는 그의 혼합물, 및 디히드로네페탈락톤이 아닌 1종 이상의 다른 방충제 화합물 (때로는, 디히드로네페탈락톤 이외의 방충제 화합물로 언급함)을 포함할 것이다.

'방충제 조성물'은 '방충제 제품'의 성분으로 사용될 수 있으며, 여기서 용어 '방충제 제품'은 방충제 조성물에 의해 방충성이 강화, 변경, 또는 증가된 제품을 나타낸다. 본원에서 방충성과 관련하여 다양한 형태로 사용된 용어인 '변경' 및 '변형'은 조성물에 방충성을 공급 또는 부여하거나, 천연 방충성이 불충분한 경우에 기존의 방충 특성을 증가시키거나, 또는 기존의 방충성을 보충하여 그의 질 또는 특성을 변형시키는 것을 의미한다. 용어 '강화'는 방충제 조성물 또는 방충제 제품에서 1종 이상의 방충성을 (방충성의 종류 또는 질을 변화시키지 않고) 강화시키는 것을 의미한다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방충제 조성물은 또한 방충제 조성물 또는 방충제 제품에 좋은 방향성 또는 향을 부여할 수 있기 때문에 방향성 조성물로서도 작용한다. 디히드로네페탈락톤은 방충제 조성물 또는 제품에서 이 조성물 또는 제품의 전체적인 향 또는 방향성을 강화, 변경, 또는 증가시키는데 유용하다. 방향성과 관련하여 다양한 형태로 사용된 용어인 '변경' 및 '변형'은 방향성이 낮은 물질에 방향성 또는 향 특성이나 향취를 공급 또는 부여하거나, 천연 향이 불충분한 경우에 기존의 향 특성을 증가시키거나, 또는 기존의 향 효과를 보완하여 그의 질, 특성 또는 향을 변형시키는 수단을 나타낸다. 용어 '강화'는 1종 이상의 향 느낌 및 방향성 향료 조성물 또는 1종 이상의 향료 제품에 의한 이러한 향 느낌의 감각수용 효과를 (향의 종류 또는 질을 변화시키지 않고) 강화시키는 것을 의미한다.

용어 '방향성 조성물'은 본원에서 유기 화합물 (예를 들어, 알코올, 알데히드, 케톤, 니트릴, 에스테르, 락톤, 천연 향유, 합성 향유, 및 메르캅탄)의 혼합물을 의미하는 것으로 사용되며, 이 화합물들은 혼합되어 개별 성분의 향들이 조합되어 좋은 또는 원하는 방향성을 생성한다. 상기 조성물은 통상적으로 (1) 조성물의 주요 향취 (note) 또는 '향기 (bouquet)' 또는 기본 향; (2) 주요 향취를 세련되게 하거나 수반하는 변형제; (3) 모든 향 발산 단계를 통해 향기에 특정 향취를 부가하는 방향성 물질 및 향 발산 지연 물질을 포함하는 정착제; 및 (4) 통상적으로 비등점이 낮고, 향이 신선한 물질인 첫번째 향취 (top note)를 함유한다.

방향성 또는 향 조성물에서, 각각의 성분은 그의 특정 후각 특성에 기여할 것이지만, 조성물의 전체적인 효과는 각각의 성분의 각각의 효과의 합일 것이다. 따라서, 본 발명의 디히드로네페탈락톤 또는 그의 혼합물은, 예를 들어 조성물의 다른 성분에 의해 조성된 후각 반응을 강조하거나 완화시킴으로써, 상기 조성물의 향 특성을 변경하는데 사용할 수 있다.

디히드로네페탈락톤은 문헌에, 예를 들어 여러 네페타 속 꿀풀과 식물의 향유의 미량의 성분으로서 공지되어 있다 (

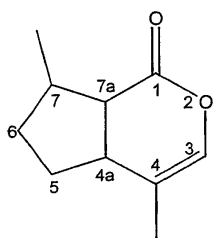
문헌 [Regnier, F.E., et al. Phytochemistry 6:1281-1289 (1967)]; [DePooter, H.L., et al. Flavour and Fragrance Journal 3:155-159(1988)]; [Handjieva, N.V. and S.S. Popov. J. Essential Oil Res. 8:639-643 (1996)]]. 또한, 디히드로네페탈락톤은 로브 (rove) 딱정벌레 (문헌 [Jefson, M., et al. J. Chem. Ecol. 9:159-180 (1983)] 및 개미, 구체적으로 이리도미르멕스 (*Iridomyrmex*) 종 (문헌 [Cavill, G.W.K. and D.V. Clark. J. Insect Physiol. 13:131-135 (1967)]])을 비롯한 특정 곤충의 방어 분비물의 성분으로 확인되어 있다. 디히드로네페탈락톤을 가진 종에서, 이들은 이리도이드 모노테르펜 이리도디알로부터 생합성적으로 유도되는 것으로 제안되었다.

디히드로네페탈락톤 및 그의 관련된 이리도이드 모노테르페노이드 화합물의 화학적 합성 과정이 기재되어 있으며, 다양한 방식으로 수행된다는 것이 밝혀졌다. 합성과 관련하여 유용한 참고문헌은 다음과 같다:

- 1) Abelman, M.M. et al., J. Am. Chem. Soc. 104(14):4030-2 (1982)
- 2) Fleming, I. and N.K. Terrett. Tetrahedron Lett. 25(44):5103-5104 (1984); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: 2645-2650 (1998).
- 3) Lee, E. and C.H. Yoon. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 4:479-81 (1994).
- 4) Nagata, H. and K. Ogasawara. Tetrahedron Lett. 40(36):6617-6620 (1999).
- 5) Nangia, A. et al. Tetrahedron Lett. 35(22):3755-8 (1994).
- 6) Tanimori, S. and M. Nakayama. Agric.Biol. Chem. 55(4):1181-1184 (1991).
- 7) Uyehara, T. et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 2:113-14 (1989); Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koe n Yoshishu 32:441-6 (1990); J. Org. Chem. 57(11):3139-3145 (1992).
- 8) Wolinsky, J. and E.J. Eustace. J. Org. Chem. 37(21):3376-8 (1972).
- 9) Wolinsky, J. and D.L. Nelson. Tetrahedron 25(17):3767-74 (1969).

본 발명의 디히드로네페탈락톤 혼합물을 합성하는 바람직하고 편리한 한 가지 방법은 네페탈락톤을 수소화시키는 것이다. 산화백금, 및 탄산 스트론튬 상에서 지지되는 팔라듐과 같은 촉매는 디히드로네팔락톤을 24 내지 90%의 수율로 제공한다 (문헌 [Regnier, F.E., et al. Phytochemistry 6:1281-1289 (1967)]]. 네페탈락톤은 네페타 속 식물 (개박하)로부터 여러 수단에 의해 분리된 향유로부터 비교적 순수한 형태로 편리하게 수득할 수 있는 공지된 물질이다. 상기 오일의 분리법은 당업계에 공지되어 있으며, 오일 추출 방법의 예로는 증기 증류법, 유기 용매 추출법, 마이크로파 보조의 유기 용매 추출법, 초임계 유체 추출법, 기계적 추출법 및 냉침법 (처음에 지방으로 냉각 추출한 후 유기 용매로 추출함)이 있으나 이에 한정되지 않는다.

다른 네페타 종으로부터 분리된 향유는 네페탈락톤의 자연-발생 입체이성질체 각각의 비율이 다른 것으로 공지되어 있다 (문헌 [Regnier, F.E., et al. Phytochemistry 6:1281-1289 (1967)]]; [DePooter, H.L., et al. Flavour and Fragrance Journal 3:155-159 (1988)]; [Handjieva, N.V. and S.S. Popov. J. Essential Oil Res. 8:639-643 (1996)]]. 따라서, 네페탈락톤의 혼합물을 함유하는 임의의 네페타 종에서 유래한 오일로부터, 수소화시에 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물이 생성될 것이다. 하기 도시한 바와 같이, 4 개의 키랄 중심이 네페탈락톤의 메틸시클로펜타노이드 골격의 4, 4a, 7 및 7a 탄소 위치에 존재한다.



따라서, 총 8쌍의 디히드로네페탈락톤 에난티오머가 수소화시킨 후에 생성가능하다는 것이 명확해졌다. 이들 중, 지금까지 기재된 자연 발생 입체이성질체는 (9S)-디히드로네페탈락톤이다. 본 발명에 있어서 바람직한 방출성 물질은 임의의 또는 모든 가능한 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 보다 바람직한 방출성 물질은 (9S)-디히드로네페탈락톤의 혼합물을 포함한다. 가장 바람직한 물질은 (7S)-네페탈락톤으로부터 유도된 (9S)-디히드로

네페탈락톤 입체이성질체이다. 도 1에 나타난 바와 같이 이는 통상적으로 시스,트랜스-네페탈락톤; 시스,시스-네페탈락톤; 트랜스,시스-네페탈락톤 및 트랜스,트랜스-네페탈락톤으로 공지된 화합물을 포함한다.

수소화 반응 완결시, 생성된 이성질체 생성물의 혼합물은 통상적인 방법 (예 를 들어, 정제용 액체 크로마토그래피)에 의해 분할되어 각각 고도로 정제된 디히드로네페탈락톤 부분입체이성질체의 쌍을 생성할 수 있다.

다른 네페타 종 사이에 네페탈락톤 입체이성질체 함량이 다양하다는 것 이외에도, 종내 다양성 또한 존재한다는 것이 공지되어 있다. 주어진 종의 식물은 이들의 성장 조건 및 수확시 성장 단계에 따라 조성이 다른 오일을 생성할 수 있다. 또한, 단일 종 (네페타 라세모사; *Nepeta racemosa*) 내에서, 성장 조건 또는 수확시 성장 단계와 무관하게 오일 조성이 달라진다는 것이 입증되었다 (문헌 [Clark, L.J., et al. The Plant Journal, 11:1387-1393 (1997)]). 조성이 다른 오일을 생성하는 단일 종 식물을 케모타입 (chemotype)으로 언급하며, 다른 네페탈락톤 입체이성질체의 비율이 확연하게 다른 케모타입이 네페타 라세모사에 존재함이 입증되었다 (클라크 엘. 제이. (Clark, L.J.) 등의 상기 문헌). 따라서, 특정 디히드로네페탈락톤 에난티오머를 생성하는 바람직한 방법은 특정 네페탈락톤 입체이성질체를 함유하는 것으로 공지된 네페타 케모타입으로부터 수득한 오일을 수소화시키는 것이다.

따라서, 본 발명에서 화학식 1의 디히드로네페탈락톤을 제조하는 바람직한 방법은, 정해진 네페탈락톤 입체이성질체 함량의 오일을 포함하는 식물로부터 수득한 네페탈락톤을 수소화시키는 것이며, 이 방법은 생산 비용 및 생물학적 기초 지식의 관점에서 산업상 이로운 접근법이다. 다른 방법은 2002년 4월 3일에 출원된 미국 가출원 제60/369,470호에 개시되어 있다.

본 발명의 디히드로네페탈락톤은 독특한 방충성을 나타내며, 특히 무는 곤충, 목재-천공 곤충, 유해 곤충 및 가내-해충을 비롯한 광범위한 보통의 해충에 대하여 효과적이다.

디히드로네페탈락톤 또는 그의 혼합물을 함유하는 본 발명의 방충제 조성물은 인간 사회에 해를 끼치는 다수의 곤충에 대하여 효과적이다. 이러한 곤충으로는 여러 무는 곤충 (예를 들어, 개미, 벌, 흑파리, 모래벼룩, 벼룩, 녹색 머리 파리, 모기, 쇠파리, 진드기, 말벌), 목재-천공 곤충 (예를 들어, 흰개미), 유해 곤충 (예를 들어, 집파리, 바퀴, 이, 바퀴벌레, 목재 이), 및 가내 해충 (예를 들어, 밀가루 및 콩 딱정벌레, 먼지 진드기, 나방, 좀벌레, 바구미)이 있다. 병원성 미생물을 옮기는 모기의 경우에는, 이러한 방충성이 상기 미생물에 의한 질환으로 감염되는 것을 예방하는데 있어 추가로 효과적이다.

매우 다양한 화합물이 방충제 활성 및(또는) 모기 방충제 활성을 가지며, 이는 1) 방충 활성을 함유하는 것으로 USD A에 의해 보고된 화학 구조의 다양성 (문헌 [Chemicals Evaluated as Insecticides and Repellents Orlando, Fla., compiled by W.V. King, U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Agriculture Handbook No. 69]); 및 2) 방충제에 존재하는 다양한 방충 활성 물질 (예를 들어, 유럽특허출원 제97,812호 및 제97,813호, 및 미국 특허 제4,127,672호, 제4,756,905호, 제5,465,685호, 제5,489,433호, 제5,565,208호, 제5,672,337호 및 제5,716,602호 참조)에 의해 입증된다. 일반적으로, 활성은 알코올, 아마이드, 에스테르, 케톤, 산, 락톤 및 락탐에서 발견되며; 방충 활성은 이 화합물의 물리적 성질에 따라 어느 정도 다르게 나타나는 것으로 보인다.

대부분의 (모두는 아님)의 방충제가 그 구조 내에 극성 및 무극성 영역 둘 모두를 함유하기 때문에 전체적인 방충성에 중요한 특성 중 하나는 표면 활성이다. 두번째 특성을 휘발성이다. 방충제는, 곤충의 공격으로부터 숙주를 보호하거나 곤충에 의한 손상으로부터 제품을 보호하는 정도에 의해 측정된 바와 같이, 효과를 위해 활성 성분이 숙주의 표피 또는 방충제 제품으로부터 반드시 증발되어야 하는 독특한 화합물 군을 형성한다. 국소 방충제의 경우에는, 곤충을 퇴치하기 위해 특정 최소 농도의 방충제가 대기 공간에서 상기 숙주의 표피 바로 위에 존재해야 할 필요가 있으며, 이 농도가 방충제 효능의 측정치이다. 그러나, 증발 속도는 피부 흡수 속도에 의해서도 영향을 받으며, 대부분의 경우에는 피부로 그리고 피부를 통해 침투하여 화합물이 표피로부터 바람직하지 못한 방식으로 손실된다. 제품을 둘러싸고 있는 3-차원 대기 공간에 필요한 방충제의 최소 농도와 관련하여, 방충제 제품에 대해서도 유사하게 고려해야 한다.

연구자는 상기 증발 (임의로는, 침투) 성질의 균형을 맞추기 위해 다양한 전략을 이용할 수 있다. 첫째, 물리적 성질의 균형이 올바른 단일 활성 성분을 찾을 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 숙주의 표피 상에서 또는 방충제 제품 내에서 활성 성분의 지속성을 변형시킬 목적으로 활성 성분과 첨가되는 중합체 및 비활성 성분과 함께 제제화될 수 있다. 그러나, 활성 성분과 비활성 성분을 추가하는 것은 방충성 필름 또는 제품의 표면 상에 존재하는 활성 성분의 분자수를 제한한다. 분자는 증발되기 위해서 표면에 위치해야 하기 때문에 증발 속도가 감소한다. 이는 숙주 표피에 도포하거나, 방충제 제품 표면에 존재할 수 있는 활성 성분의 농도를 희석하게 되는 부정적인 결과를 초래한다. 다시말해, 비활성 성분을 함유하는 제제의 전체적인 효능이 감소한다. 3번째 별법으로, 활성 성분을 미세캡슐에 함유시켜 숙주의 표피 또는 방충제 제품으로부터 손실되는 속도를 제어할 수 있다. 마지막으로, 활성 성분의 증발 속도를 제한하는 다른 기술은 표피 또는 방충성 제품 상에서 서서히 분해되어 활성 성분을 방출시키는 전구체 분자를 합성하는 것이다.

예를 들어, 활성 성분의 방출은 μm 이하의 캡슐화에 의해 진행될 수 있으며, 여기서 활성 성분은 공기가 풍선 내부에

포획되는 것과 같은 방식으로 피부 자양 단백질 내에 캡슐화된다 (둘러싸임). 상기 단백질은 예를 들어, 20% 농도로 사용될 수 있다. 사용되는 방충제는 수성 로션 또는 스프레이 도포용 물에 현탁시킨 다수의 상기 단백질 캡슐을 함유한다. 피부와 접촉된 후에, 단백질 캡슐은 파괴되어 캡슐화된 디히드로네페탈락톤을 방출하기 시작한다. 각각의 초소형 캡슐이 고갈될 때까지 상기 과정을 계속 진행한 후, 피부와 접촉하여 활성 성분을 방출하는 새로운 캡슐로 연속적으로 대체한다. 이 과정은 1회 시행시 24 시간까지 소요될 수 있다. 단백질의 피부에 대한 접착성이 매우 효과적이기 때문에, 이 제제는 땀 (발한으로 인한 제거) 및 물에 대한 내성이 매우 높다. 도포시, 이들은 끈적거림 없이 건조되어 편안하다. 이 시스템은 매우 효과적으로 보호하지만, 의류는 단백질 방출 능력이 없기 때문에 피부에 사용되는 경우에만 효과적이다. 다른 시스템은 방충제를 둘러싸고 있는 중합체를 사용하며, 이 중합체는 초기 증발 속도를 완화시켜 나중에 증발할 수 있는 디히드로네페탈락톤을 보다 많이 남기게 된다. 이 시스템은 종종 중합체로 둘러싸이지 않은 생성물과 비교하여 방충제의 효과 지속 시간을 25% 내지 50% 증가시킬 수 있지만, 중합체의 존재 때문에 종종 끈적거림이 느껴진다. 또다른 별법에서는, 상승제 (synergist)를 사용하여 조성물에서 디히드로네페탈락톤의 증발을 촉진된 상태로 유지한다.

방충제의 휘발성을 조절하기 위해 이용되는 특정한 전략과는 무관하게, 각각의 방충제는 표피 또는 방충제 제품으로부터 최소 유효 증발 속도 (MEER)로 증발하여, 효과적인 방충성을 위해 대기 공간의 표피/제품 바로 위에서 방충제의 필수 최소 농도를 유지해야 한다. 증발 속도가 최소 유효 증발 속도 (MEER)보다 높은 경우에는 방충제가 바람직하지 못한 방식으로 상당량 손실된다. 그러나, 이 문제는 MEER이 경작지의 조건에 대한 함수로서 달라질 것이기 때문에 보다 복잡하다. 곤충의 공격성 또는 무는 경향 및 숙주 환경에서의 곤충 개체수 둘 모두를 고려해야 한다. 예를 들어, 모기의 공격성이 증가할수록, 보다 높은 MEER가 요구될 것이다. 굶주리지 않은 모기의 개체수가 적은 환경에서, MEER는 2, 또는 보다 통상적으로는 5 또는 6만큼 낮을 수 있다. 반면, 굶주린 모기의 개체수가 많은 환경에서, MEER는 12 내지 15만큼 높을 수 있다. 본 발명에서는, 표피 증발 속도가 바람직하게는 약 5 시간에 걸쳐 최소 유효 증발 속도 이상인 곤충 조성물이 바람직하다.

본 발명에서, 상기-개시된 디히드로네페탈락톤의 경우에 다양한 담체 또는 희석제를 사용할 수 있다. 담체는 제제의 방충제 분자를 유효 농도로 조정해 준다. 국소 방충제의 제제화시, 바람직하게는, 방충제 분자는 피부확장 허용되는 담체와 혼합한다. 담체는 또한 방수성을 제공하고, 피부 자극을 방지하고(하거나) 피부를 진정 및 조절할 수 있다. 임의의 방충제를 제제화하기 위해 담체를 선택할 때 고려해야 할 인자로는 상업적 입수가능성, 비용, 방충성, 증발 속도, 향 및 안정성이 있다. 몇몇 담체는 그 자체가 방충성을 가질 수 있다.

본 발명에 있어서, 최종 생성물과 원하는 정도로 밀접하게 혼합시키는 데 사용하기 위해 선택된 특정 담체는 방충제 제제화에 통상적으로 사용되는 임의의 담체일 수 있다. 또한, 담체는 바람직하게는 환경에 해롭지 않은 것이어야 한다. 따라서, 담체는 상업적으로 시판되는 다양한 유기 및 무기 액체, 고체 또는 반-고체 담체, 또는 방충제 제품 제조에 사용가능한 담체 제제 중 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, 담체는 실리콘, 바셀린, 라놀린, 또는 다수의 다른 공지된 담체 성분일 수 있다.

유기 액체 담체의 예로는 액체 지방족 탄화수소 (예를 들어, 펜탄, 헥산, 헵탄, 노난, 데칸 및 이들의 유사체) 및 액체 방향족 탄화수소가 있다. 다른 액체 탄화수소의 예로는 석탄의 종류, 및 여러 중 및 등급의 석유 화학 원액 (석유의 분별 종류에 의해 수득한 등유 포함)의 종류에 의해 생성된 오일이 있다. 다른 석유 오일로는 일반적으로 농업용 스프레이 오일로 언급되는 오일 (예를 들어, 석유 종류물 중 중간 분획으로 이루어져 있으며 약간만 휘발성인, 소위 스프레이 경유 및 중유)이 있다. 통상적으로, 상기 오일은 고도로 정제되어 있으며, 불포화된 화합물을 소량만 함유할 수 있다. 또한, 상기 오일은 일반적으로 파라핀 오일이며, 따라서 물 및 유화제로 유화시키고, 보다 낮은 농도로 희석하여, 스프레이로 사용할 수 있다. 파라핀 오일과 같이 목재 펄프의 술페이트 분해로부터 수득한 톨유도 유사하게 사용할 수 있다. 다른 유기 액체 담체는 알파-피넨, 디펜텐, 테르펜올 등 과 같은 액체 테르펜 탄화수소 및 테르펜 알코올을 포함할 수 있다.

다른 담체로는 실리콘, 바셀린, 라놀린, 액체 탄화수소, 농업용 스프레이 오일, 파라핀 오일, 톨유, 액체 테르펜 탄화수소 및 테르펜 알코올, 지방족 및 방향족 알코올, 에스테르, 알데히드, 케톤, 미네랄 오일, 고급 알코올, 미분된 유기 및 무기 고체 물질이 있다.

상기-언급된 액체 탄화수소 이외에도, 담체는 디히드로네페탈락톤 화합물이 최종 사용을 위해 물에 분산되거나 물로 희석될 수 있게 하는 통상적인 유화제를 함유할 수 있다.

또 다른 액체 담체로는 지방족 및 방향족 알코올, 에스테르, 알데히드 및 케톤과 같은 유기 용매가 있을 수 있다. 지방족 1가 알코올로는 메틸, 에틸, 노르말-프로필, 이소프로필, 노르말-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸 알코올이 있다. 적합한 알코올로는 글리콜 (예를 들어, 에틸렌 및 프로필렌 글리콜) 및 피나콜이 있다. 적합한 폴리히드록시 알코올로는 글리세롤, 아라비톨, 에리트리톨, 소르비톨 등이 있다. 마지막으로, 적합한 시클릭 알코올로는 시클로헥산 및 시클로헥실 알코올이 있다.

통상적인 방향족 및 지방족 에스테르, 알데히드 및 케톤은 담체로 사용될 수 있으며, 때로는 상기-언급된 알코올과 함께 사용된다. 또 다른 액체 담체로는 미네랄 오일 및 고급 알코올 (예를 들어, 세틸 알코올)과 같이 상대적으로 비중 점이 높은 석유 생성물이 있다. 또한, 통상적인 소위 '안정화제' (예를 들어, tert-부틸 솔피닐 디메틸 디티오키르보네이트)는 담체 또는 본 발명의 조성물을 구성하는 담체(들)과 함께, 또는 담체(들)의 성분으로서 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 고체 담체는 미분된 유기 및 무기 고체 물질을 포함한다. 미분된 고체 무기 담체로 적합한 것으로는 합성 및 천연 점토, 벤토나이트, 애타펄자이트 (attapulgit), 백토, 규조토, 고령토, 운모, 활석, 미분된 석영 등과 같은 규질 미네랄 뿐만 아니라, 실리카 에어로겔 및 침전된 열분해 실리카와 같은 합성으로 제조된 규질 물질이 있다. 미분된 고체 유기 물질의 예로는 셀룰로스, 톱밥, 합성 유기 중합체 등이 있다. 반-고체 또는 콜로이드성 담체의 예로는 왁스성 고체, 젤 (예를 들어, 석유 젤리), 라놀린 등, 및 반-고체 담체 생성물을 제공할 수 있는 공지된 액체 및 고체 물질의 혼합물이 있으며, 이들은 본 발명의 범위 내에서 효과적인 방충성은 제공하기 위한 것이다.

디히드로네페탈락톤을 함유하는 본 발명의 방충제 조성물은 또한 개인 위생 용품 제조 업계에 공지된 아주반트 (adjuvant) (예를 들어, 증점제, 완충제, 킬레이트제, 보존제, 방향제, 향산화제, 겔화제, 안정화제, 계면활성제, 연화제, 착색제, 알로에 베라, 왁스, 다른 침투 증강제 및 이들의 혼합물) 및 치료상 또는 화장학상 활성인 제제를 함유할 수 있다.

또한, 본 발명의 조성물은 다른 아주반트, 예를 들어 1종 이상의 치료상 또는 화장학상 활성 성분을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물에 유용한 치료상 또는 화장학상 활성 성분의 예로는 살진균제, 일광차단제, 일광 블로킹제, 비타민, 썬탠용 제제, 식물 추출물, 소염제, 향산화제, 라디칼 제거제, 레티노이드, 알파-히드록시산, 연화제, 방부제, 향생제, 향균제 또는 향히스타민제가 있으며, 원하는 치료 또는 화장 결과를 달성하기에 유효한 양으로 존재할 수 있다.

디히드로네페탈락톤은 본 발명에서 개별적으로 또는 임의의 비율로 조합하여 사용할 수 있다. 당업계에서 통상적인 것처럼, 방충성을 갖는 주어진 곤충 수용성 제품에 첨가되는 방충제 조성물의 요망되는 양은 제품 및 다른 인자의 특성에 의해 결정된다. 이러한 인자로는 방충제 조성물 또는 방충제 제품에 포함된 다른 성분의 비용 및 특성, 이들의 양 및 원하는 방충 효과에 대한 고려가 있다. 일반적으로, 방충제 조성물은 장기간에 걸쳐 (바람직하게는, 수 시간 이상의 기간 동안) 곤충을 숙주로부터 퇴치하는 데 효과적인 활성 방충제 물질을 충분한 양으로 함유해야 한다.

본 발명에 따른 방충제 조성물 또는 방충제 제품에 포함된 화학식 1의 디히드로네페탈락톤 또는 이들의 혼합물 각각의 양은 일반적으로 최종 생성물의 중량을 기준으로 약 80 중량%를 초과하지 않을 것이지만, 특정한 경우에는 보다 많은 양을 사용할 수 있으며, 이 양은 제한되지 않는다. 보다 바람직하게는, 디히드로네페탈락톤의 적합한 양은 조성물 또는 제품의 중량을 기준으로 약 0.001 중량% 이상, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.01 내지 약 20 중량%일 것이다. 구체적인 조성은 의도하는 용도에 따라 달라질 것이다.

본 발명의 디히드로네페탈락톤 방충제 조성물은 담체 없이 제제화 될 수 있으며, 이것이 효과적일 수 있다. 그러나, 방충제 조성물은 주로 담체를 포함하고, 개시된 화합물을 약 0.001 내지 50 중량% 함유할 것이며, 상기 화합물은 통상적으로 무는 곤충, 목재-천공 곤충, 유해 곤충, 가내 해충 등과 같은 통상적인 해충을 퇴치하기 위한 위치에 활성 물질을 운반하도록 담체와 밀접하게 혼합시킨다.

본 발명의 조성물은 제제화되고 포장되어, 바람직한 사용 방법에 따라 용액, 현탁액, 크림, 연고, 젤, 필름 또는 스프레이를 비롯한 다양한 형태로 생성물을 전달할 수 있다. 담체는 디히드로네페탈락톤이 압축 기체에 의해 대기 중에 분산되도록 개조된 에어로졸 조성물일 수 있다.

몇몇 경우에는, 본 발명의 디히드로네페탈락톤 방충제 조성물은 디히드로네페탈락톤이 아닌 1종 이상의 다른 방충제와 함께 제제화되어 효능화된 방충제 조성물 (예를 들어, 미국 특허 제4,869,896호 참조)을 생성할 수 있다. 이러한 경우에, 디히드로네페탈락톤 및 1종 이상의 다른 방충제의 효과는 단독으로 또는 상가적으로 공지된 성분의 효과로부터 타당하게 예상하거나 기대할 수 있는 것보다 실질적으로 과다한 방충성을 생성한다. 효능화된 방충제 조성물에 디히드로네페탈락톤과 함께 사용될 수 있는 다른 방충제 화합물의 예로는 벤질; 벤질 벤조에이트; 2,3,4,5-비스(부틸-2-엔)테트라히드로푸르푸랄 (MGK 방충제 11); 부톡시폴리프로필렌 글리콜; N-부틸아세트아닐리드; 노르말-부틸-6,6-디메틸-5,6-디히드로-1,4-피론-2-카르복실레이트 (인달론); 디부틸 아디페이트; 디부틸 프탈레이트; 디-노르말-부틸 숙시네이트 (타바트렉스); N,N-디에틸-메타-톨루아미드 (DEET); 디메틸 카르베이트 (엔도,엔도)-디메틸 비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2,3-디카르복실레이트; 디메틸 프탈레이트; 2-에틸-2-부틸-1,3-프로판디올; 2-에틸-1,3-헥산디올 (루트거스 612); 디-노르말-프로필 이소신코메로네이트 (MGK 방충제 326); 2-페닐시클로헥사놀; 노르말-프로필 N,N-디에틸숙시 나메이트, 1-피페리딘카르복실산 2-(2-히드록시메틸) 1-메틸프로필에스테르 (바이레펠; Bayrepel) 및 p-메탄-3,8-디올이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 디히드로네페탈락톤 (또는 이들의 혼합물), 및 DEET, 바이레펠 또는 p-메탄-3,8-디올을 포함하는 효능화된 방충제 조성물이 바람직하다. 디히드로네페탈락톤 (또는 이들의 혼합물), 및 p-메탄-3,8-디올과 같은 다른 천연 방충성 분자를 포함하는 효능화된 방충제 조성물이 가장 바람직하다.

국소 방충제 제품의 바람직한 특성으로는 낮은 독성, 수 침지 또는 발한에 의한 손실에 대한 내성, 미향 또는 무취, 또는 적어도 기분좋은 향, 도포의 용이성, 및 숙주의 피부에서 점성이 없는 무수 표면 필름을 빠르게 형성시키는 특성이 있다. 이러한 특성을 수득하기 위하여, 국소 방충제 제품에 사용하는 제제는 곤충이 서식하는 동물 (예를 들어, 벼룩이 있는 개, 이가 있는 가금류, 진드기가 있는 암소, 및 인간)의 피부, 모피 또는 깃털을 동물 숙주로부터 곤충을 퇴치하는데 유효한 양의 방충제 제품과 접촉시킴으로써 상기 동물을 본 발명의 방충제 조성물로 처리할 수 있어야 한다. 따라서, 제품을 공기 중으로 분산시키거나, 또는 조성물을 액체 분무액 또는 미세 먼지로 분산시키면 방충제 조성물이 원하는 숙주 표면에 떨어질 것이다. 이와 마찬가지로, 숙주에 액체/반-고체/고체 방충제 제품을 직접 살포하는 것은 숙주의 표면을 유효량의 방충제 조성물과 접촉시키는 효과적인 방법이다.

국소 방충제 제품으로 사용될 수 있는 본 발명의 실시양태로는 코롱, 로션, 스프레이, 크림, 젤, 연고, 목욕 및 샤워 젤, 발포성 제품 (예를 들어, 면도 거품), 화장품, 방취제, 샴푸, 헤어 래커/헤어 린스 및 인체용 비누 조성물 (예를 들어, 핸드 비누 및 목욕/샤워 비누)가 있으나, 이들로 한정되지 않는다.

또한, 본 발명은 디히드로네페탈락톤 혼합물의, 곤충에 의해 공격받을 수 있는 여러 제품에 대한 방충제로서의 용도에 관한 것이다. 이들 외부 소비성 제품은 일반적으로 본 발명의 방충제 조성물을 포함하지만 (필수적이지는 않음), 유효량의 디히드로네페탈락톤을 함유할 것이다. 디히드로네페탈락톤 및 이들의 혼합물을 사용함으로써 개선될 수 있는 통상적인 제품으로는 공기 청정기, 양초, 방향성 제품, 섬유, 시트, 의류 (예를 들어, 의류, 그물망 (모기장) 및 다른 직물), 종이, 페인트, 잉크, 점토, 목재, 가구 (예를 들어, 테라스 및 갑판의 경우), 카페트, 위생용품, 플라스틱, 중합체 등이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

본 발명의 디히드로네페탈락톤 조성물은 중합체와 블렌딩할 수 있으며, 이 중합체는 또한 제어 방출 시스템과 연관될 수 있다. 상용성 중합체는 생분해성일 수도, 또는 아닐 수도 있다. 중합체의 예로는 고밀도 폴리에틸렌 또는 저밀도 폴리에틸렌, 생분해성 열가소성 폴리에틸렌, 생분해성 에틸렌 중합체, 및 미국 특허 제4,496,467호, 미국 특허 제4,69,613호 및 미국 특허 제4,548,764호에 개시된 것을 함유하는 폴리(ϵ -카프롤락톤) 단독중합체 및 조성물이 있다.

디히드로네페탈락톤은 여러 가지 이유로 본 발명의 제제에 방충성 물질로 사용하기에 특히 유리하다.

첫째, 상기 화합물의 생산 비용 (효과적인 방충제 선택시 소비자가 중요하게 고려하는 사항)이 효율적이다. 상업적으로 시판되는 다수의 방충제 제품은 비교적 농축인 형태일 경우에만 효과적이다 (담체 중에 방충제가 총 중량을 기준으로 5 내지 30% 이상 포함된 경우). 맥거번 (McGovern) 등의 미국 특허 제4,416,881호는 예를 들어, 담체 중 방충제의 농도가 6.25 내지 25%인 방충제를 개시하고 있다.

둘째, 상기 화합물은 공지된 천연 화합물이기 때문에, 방충제 조성물의 제1 활성 성분으로서의 DEET와 같은 합성 화합물에 대하여 제기되는 문제를 극복할 수 있다.

마지막으로, 상기와 같이 제조된 디히드로네페탈락톤 혼합물의 천연 방충성 이외에도, 조성물은 또한 독특하고 좋은 방향성을 갖는다. 본 발명 화합물의 방향성 향취는, 예를 들어 조성물의 다른 성분들 중 하나 이상에 의해 조성되는 후각 반응을 이용하거나 완화시킴으로써, 상기 화합물이 방충제 조성물 또는 제품의 전체적인 후각 성분을 부여, 변경, 증가 또는 강화시키는 데 유용하게 한다. 구체적으로, 본 발명의 디히드로네페탈락톤 또는 그의 혼합물은 최종 방충제 조성물 또는 제품을 제조할 때 다른 성분들에 의해 조성된 향을 차단하거나 변형시키는 데 사용할 수 있고(있거나), 특징적인 향수 또는 향을 부여함으로써 제품에 대한 소비자의 선호도를 높이는 데 사용할 수 있다. 디히드로네페탈락톤의 좋은 방향성은 제품에 대한 소비자의 선호도를 다른 방충제 화합물, 특히 DEET보다 훨씬 높게 증가시킬 것으로 예상되고 있다.

또한, 디히드로네페탈락톤 및 이들의 용도는 2003년 1월 23일에 출원된 미국 출원 제10/349,865호에 기재되어 있으며, 이 문헌은 그 전문이 모든 목적을 위하여 본원의 일부로 포함되는 것으로 간주한다.

실시예

본 발명은 하기 실시예에서 추가로 정의되었다. 이 실시예들은 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타내고 있지만, 단지 설명의 목적을 위해 제시되는 것으로 이해해야 한다. 상기 논의 및 이 실시예들로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특성을 확인할 수 있으며, 본 발명을 본 발명의 취지 및 범위에 벗어나지 않고 다양한 용도 및 조건에 적합하도록 다양하게 변화 및 변형시킬 수 있다. 하기 중량/부피 표기는 용액 100 mL에 포함된 활성 성분의 중량 (g)을 나타낸다.

약어의 의미는 다음과 같다: 'h'는 시간을 의미하고, 'min'은 분을 의미하고, 'sec'는 초를 의미하고, 'd'는 일을 의미하고, 'mL'은 밀리리터를 의미하고, 'L'은 리터를 의미하고, 'm/z'는 전하 (z)에 대한 질량 (m)의 비를 의미하고, 'ppm'은 백만 당 부를 의미하고, 'mol%'는 몰 기준으로 표현한 비율을 의미하고, 'Hz'는 헤르츠 (1/sec)를 의미하며, 'psig'는

게이지 제곱 인치 당 파운드를 의미한다.

실시예 1

네페타 카타리아 (*Nepeta cataria*) 오일의 분별 증기 증류에 의한 네페탈락톤 제조

네페타 카타리아 (개박하)로부터 채취한 허브 물질을 증기 증류하여 제조된, 상업적으로 시판되는 개박하 오일의 샘플을 수득하였다 (미국 뉴저지주 블룸필드 소재의 버제 (Berje)). 이 오일을 기체 크로마토그래피-질량 분광법 (GC-MS)으로 분석한 결과는 주요 성분이 네페탈락톤 입체이성질체라는 것을 나타낸다 (데이터는 나타내지 않음).

상기 오일을 분별 증류함으로써 네페탈락톤 분획을 추가로 정제하였다. 도 2A는 네페타 카타리아 향유의 상업적인 샘플을 분별 증류하여 제조된, 네페탈락톤이 풍부한 분획의 GC-MS 총 이온 크로마토그램을 나타낸다. 사용한 조건은 다음과 같다: 컬럼 HP5-MS, 25 m×0.2 mm; 오븐 120 °C, 2 분, 15 °C/분, 210 °C, 5 분; He @ 1 ml/분. m/z가 166인 피크가 네페탈락톤이었다. 비표지된 피크는 미량의 세스퀴테르페노이드 오염물질에 상응한다. 도 3A에, 도 2A의 주요 피크 (6.03 분, 네페탈락톤)의 질량 스펙트럼을 도시하였다. 또한, 오일 및 정제된 물질의 ¹H 및 ¹³C NMR 분석을 수행하였으며, ¹³C 데이터를 나타내었다 (도 4). 문헌에 기록되어 있는 가능한 4 가지 입체이성질체에 대한 ¹³C 화학 이동 (chemical shift)을 샘플에 대하여 수득한 스펙트럼과 비교하였다. 3 가지의 입체이성질체가 검출되었으며, 이들의 양을 170 ppm 주위에서 카르보닐 영역을 기준으로 정량하였다. 원래의 오일 및 풍부화 물질 둘 모두에 대한 화학 이동을 표 1에서 제공하였다. 네페탈락톤의 각 탄소 원자는 도 4에 도시한 바와 같이 확인되었다.

[표 1]

개박하 (네페타 카타리아) 향유의 상업적인 샘플, 및 증기 증류에 의해 정제

된 분획에 존재하는 네페탈락톤 입체이성질체의 ¹³C 화학 이동 및 몰% 값

원자	향유			정제된 분획		
	시스, 트랜스-	트랜스, 시스-	시스,시스-	시스, 트랜스-	트랜스, 시스-	시스,시스-
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
a	170.9	170.1		170.8	170.1	
b	133.7	135.9	134.2	133.7	135.9	134.2
c	115.3	120.4		115.3	120.4	
d	40.8	37.3	39.6	40.8	37.4	39.5
e	49.4	49.1	46.4	49.5	49.1	46.3
f	39.7	32.1	38.4	39.8	32.1	38.4
g	33.0	30.0	32.7	33.1	30.0	32.7
h	30.9	26.1	30.4	31.0	26.1	30.5
j	20.2	17.5	17.1	20.3	17.6	17.2
i	15.4	14.2	14.7	15.5	14.2	14.8
몰%	80.20%	17.70%	2.10%	84.50%	14.30%	1.20%

상기 분석은 오일에 네페탈락톤이 하기의 비율로 존재한다는 것을 나타낸다: 시스,트랜스-네페탈락톤 80.2 몰%, 트랜스,시스-네페탈락톤 17.7 몰% 및 시스,시스-네페탈락톤 2.1 몰%. 이 데이터는 정제된 물질 내의 네페탈락톤 비율이, 시스,트랜스-네페탈락톤 84.5 몰%, 트랜스,시스-네페탈락톤 14.3 몰% 및 시스,시스-네페탈락톤 1.2 몰%임을 나타낸다. 이 정제된 분획의 GC-MS 분석 결과는, 이 분획이 주로 상기 네페탈락톤 (m/z 166)으로 이루어져 있으며, 그 뒤쪽의 미량의 세스퀴테르페노이드 카리오필렌 및 휴몰렌의 피크가 수반된다는 것을 나타낸다 (데이터는 나타내지 않음).

실시예 2

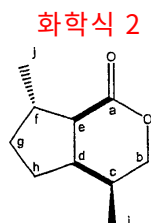
디히드로네페탈락톤의 제조

실시예 1에 기재된 바와 같이 제조된 개박하 오일의 증류된 네페탈락톤 분획 107 g을 에탄올 (200 ml)에 용해시키고, 2% Pd/SrCO₃ (알드리치 (Aldrich) 41, 461-1) 12.7g과 함께 피셔 포터 (Fisher-Porter) 용기에 넣었다. 튜브를 탈기시키고, H₂로 다시 2회 채운 후에, 30 psig의 H₂로 충전시켰다. 실온에서 48 시간 동안 교반한 후에, 튜브를 통기시키고, 내용물을 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거하였다. 진공하에 용매를 제거하여, 맑은 오일을 수득하였다.

상기 물질에 대하여 GC-MS 분석 (컬럼 HP5-MS, 25 m×0.2 mm; 오븐 120 °C, 2 분, 15 °C/분, 210 °C, 5 분; He @ 1 ml/분)을 수행하였다. 총 이온 크로마토그램을 도 2B에 나타내었다. 이 분석 결과는 주요 성분 (65.43% 면적; Rt 7.08 분)이 m/z가 168인 디히드로네페탈락톤 이성질체라는 것을 나타내며, 이 성분의 질량 스펙트럼을 도 3B에 나타내었다. 이 스펙트럼은 m/z가 113인 이온을 함유하며, 이는 디히드로네페탈락톤에 대한 것이다 (문헌 [Jefson, M., et al. J. Chemical Ecology 9:159-180 (1983)]). 출발 물질에 존재하는 3 가지 네페탈락톤으로부터 유도될 수 있는 나머지 디히드로네페탈락톤 부분입체이성질체를 나타내는 5개의 추가 피크도 크로마토그램에 나타내었다. 이들은 5.41 분, 6.8% 면적, m/z 168; Rt 5.93 분, 1.2% 면적, m/z 168; Rt 6.52 분, 4.88% 면적, 질량 168; Rt 6.76 분, 13.8% 면적, m/z 168; 및 Rt 7.13 분, 1.25% 면적, m/z 168에서 발생하였다. GC-MS에 의해서는 잔류 네페탈락톤이 검출되지 않았다.

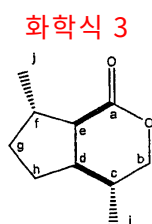
^1H , ^{13}C 및 일련의 2D NMR 분석을 수행하였다. ^{13}C NMR 스펙트럼의 카르보닐 영역 (도 5)은 5 개 이상의 스피 시스템을 나타내며, 이들 중 1 개의 양이 다른 4 개의 양보다 많았다 (약 75%). 잔류 네페탈락톤이 극히 소량으로 검출되었다.

관찰된 다른 NOE 교차 피크의 커플링 상수 및 강도에 대한 분석을 기초로 하여, 물질의 주요 성분의 입체 화학은 화학식 2의 디히드로네페탈락톤 ((9S,5S,1R,6R)-5,9-디메틸-3-옥사비시클로[4.3.0]노난-2온)인 것으로 결정되었다.



메틸 기 (i)와 양성자 (d) 사이의 거리는 메틸 기 (j)와 양성자 (e) 사이의 거리보다 길었다 (시스-트랜스 입체화학 배위와 일치하는 결과임).

이소디히드로네페탈락톤 입체이성질체인 (9S,5R,1R,6R)-5,9-디메틸-3-옥사비시클로[4.3.0]노난-2온 (화학식 3)이 ^{13}C 화학 이동에 의해 유사하게 확인되었으며, 이는 3.6% 존재하였다.



따라서, GC-MS 및 NMR 데이터는 네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 수소화 시키면 예상된 바와 같이 상응하는 디히드로네페탈락톤 부분입체이성질체가 생성된다는 것을 나타낸다. 시스,트랜스-네페탈락톤 (출발 물질의 84.5 몰 %)으로부터 유도된 한 쌍의 부분입체이성질체 (화학식 2 및 화학식 3)가 우세한 디히드로네페탈락톤으로, 수소화시킨 혼합물의 78.6%를 차지하였다.

실시예 3

디히드로네페탈락톤 혼합물의 방충성 시험

실시예 2에 따라 제조한 디히드로네페탈락톤 혼합물을 암컷 아데스 에집티 (*Aedes aegypti*) 모기에 대한 방충 효과에 대하여 평가하였다. 이들 시험을 인섹트 컨트롤 앤 리서치, 인크 (Insect Control & Research, Inc; 메릴랜드주, 발티모어)사와 계약하여 수행하였다.

대략 250 마리의 암컷 아데스 에집티 모기를 각각 보드뤼슈 (Baudruche) 막에 의해 덮인 5 개의 웰을 함유하는 챔버로 도입하였다. 웰을 시트르산 나트륨 (응혈 방지) 및 ATP (혈액 26 ml 당 ATP 이나트륨 염 72 mg)를 함유하는 소혈액으로 채우고, 37 °C로 가열하였다. 방충제로 추정되는 화합물을 함유하는 25 µl 부피의 이소프로필 알코올 (표 2)을 각각의 막에 도포하였다.

[표 2]

목적	화합물	농도
비처치 대조군	이소프로필 알코올	100%
양성 대조군	DEET를 포함하는 이소프로필 알코올	1.0% (중량/부피)
시험 샘플	디히드로네페탈락톤을 포함하는 이소프로필 알코올	1.0% (중량/부피)
		2.5% (중량/부피)
		5.0% (중량/부피)

5 분 후에, 생후 4 일된 암컷 모기를 챔버에 넣었다. 각각의 처치군에 대하여 막을 프로빙 (probing)한 모기의 수를 20 분에 걸쳐 2 분 간격으로 기록하였다. 나타난 모든 데이터는 3회 반복 실험한 결과로부터 수득하였다.

표 3은 암컷 에이. 에집티 (*A. aegypti*) 모기가 각각의 막을 처음으로 프로빙하기 전에 소요된 시간에 대한 디히드로네페탈락톤 농도의 효과를 나타낸다.

[표 3]

방충제 농도	평균 시간 (분)
이소프로필 알코올 (비처치 대조군)	4.6
1% DEET (양성 대조군)	12
1% DHN	8
2.5% DHN	9.3
5% DHN	18

모기는 4.6 분 이내에 비처치 대조군 웰에 착륙하기 시작하였다. 디히드로네페탈락톤은 5% 농도에서 모기가 '처음으로 프로빙'하는 것을 대략 18 분 동안 저지하는 반면, DEET는 (1 중량/부피%에서) 12 분 저지하는 것으로 밝혀졌다. 보다 낮은 농도 (1 중량/부피% 및 2.5 중량/부피%)의 디히드로네페탈락톤은 각각 평균 8 분 및 9.3 분 동안 처음으로 프로빙하는 것을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

디히드로네페탈락톤을 처리한 막 위로 암컷 에이. 에집티 모기가 착륙하는 횟수의 분포를 시간에 대해 분석하였으며, 이를 도 6에 그래프로 나타내었다. 디히드로네페탈락톤은 5% 농도에서 20 분 동안 모기의 착륙을 거의 완벽하게 저지하는 반면, DEET는 (1 중량/부피%에서) 이 시험에서 모기 2 마리의 착륙을 허용하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 보다 낮은 농도 (1 중량/부피% 및 2.5 중량/부피%)의 디히드로네페탈락톤은 (비처치 대조군에 비하여) 방충 효과를 나타내기는 하지만, 양성 대조군 (1 중량/부피%의 DEET)보다는 낮은 수준인 것으로 밝혀졌다.

시험 과정 동안 각각의 막에 허용된 총 착륙 횟수를 측정하고, 이 결과를 표 4에 요약하였다.

[표 4]

방충제 농도	평균 착륙 횟수
이소프로필 알코올 (비처치 대조군)	58.99
1% DEET (양성 대조군)	4.66
1% DHN	14
2.5% DHN	6.33
5% DHN	0.33

또한 이 데이터는, 디히드로네페탈락톤은 5% (중량/부피)에서만 1% DEET보다 유의하게 증가된 방충성이 관찰되지만, 디히드로네페탈락톤이 시험된 모든 농도에서 방충성이라는 것을 나타낸다.

또한, 이 데이터는 시험된 3 가지 농도 모두에서, 디히드로네페탈락톤으로 처리하면 이소프로필 알코올로 처리하는 경우에 비해 시험 과정 (20 분)에 걸쳐 막의 프로빙을 유의하게 감소시킨다는 것을 나타낸다. 디히드로네페탈락톤은 2.5% 및 5.0%의 농도에서 전체 관찰 기간 동안 모기의 방충제로서 효과를 나타내었다. 또한, 디히드로네페탈락톤 농도와 모기가 처음으로 착륙하여 막을 프로빙하는 데 경과된 시간 사이에는 직접적인 상관관계가 존재하였다. 전반적으로, 상기 데이터는 이들 시험에 사용된 디히드로네페탈락톤의 혼합물은 고농도에서만 DEET와 동등한 방충성이 관찰되기는 하지만, 이 디히드로네페탈락톤이 효과적인 방충제라는 것을 나타낸다.

실시예 4

트랜스,시스-네페탈락톤으로부터의 디히드로네페탈락톤 제조

트랜스,시스-네페탈락톤 (4aS,7S,7aS- 또는 E,Z-네페탈락톤)이 동일 계통의 바퀴벌레를 퇴치하는데 있어서 시스,트랜스-(Z,E)-네페탈락톤 또는 비분획화된 개박하 향유보다 효과적이라는 것이 밝혀졌다 (문헌 [Peterson, C.J. et al. (2002) Household and Structural Insects, 95(2), 377-380]). 따라서, 본 발명자들은 상응하는 디히드로네페탈락톤으로 수소화시키기 위하여 트랜스,시스-네페탈락톤을 정제하기로 결정하고, 이 유도체의 방충성을 시험하였다. 다수의 식물을 개박하 네페타 라세모사 (*Nepeta racemosa*) (영국 컴브리아 (Cumbria) 소재의 칠턴 시즈 (Chiltern Seeds)) 종자로부터 재배하였다. 각각의 식물로부터 뽑은 한 쌍의 잎을 에틸 아세테이트에 담그고, 2 시간 후에 용매를 제거하고, 추출물을 기체 크로마토그래피에 의해 분석하였다. 이와 같이 하여, 오일 중에 트랜스,시스-네페탈락톤을 우세하게 생산하는 식물을 식별하였으며 (문헌 [Clark, L.J., et al. (1997) The Plant Journal, 11:1387-1393]), 이를 완전히 성장할 때까지 재배하였다. 이 식물들로부터 잎 물질을 수확하고, 동결-건조시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 농축하였다. 네페탈락톤을 농축된 추출물로부터 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 (9:1))에 의해 정제한 후, 동일한 용매 혼합물을 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 제거하고, 헥산에 다시 용해시킨 후에, 트랜스,시스-네페탈락톤을 드라이아이스 상에서 결정화하였다. GC-MS 및 NMR (^1H 및 ^{13}C) 분석으로 결정질 물질이 트랜스,시스-네페탈락톤임을 확인하였다. 표 1의 화학 이동과 비교하여, ^{13}C 화학 이동을 표 5에 나타내었다.

[표 5]

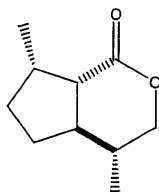
트랜스,시스-네페탈락톤 (표 1)의 화학 이동과 실시예 4에서 제조된 네페탈

락톤 샘플의 ^{13}C 화학 이동의 비교

원자	트랜스,시스-네페탈락톤	샘플
	δ (ppm)	δ (ppm)
a	170.1	170.3
b	135.9	136.0
c	120.4	120.5
d	37.3	37.5
e	49.1	49.3
f	32.1	32.2
g	30.0	30.1
h	26.1	26.3
j	17.5	17.7
i	14.2	14.4

상기와 같이 제조된 트랜스,시스-네페탈락톤의 수소화는 에탄올 중에서 ESCAT #142 촉매 (잉글레하트; Englehart)를 사용하여 4 시간 동안 50 °C에서 수행하였다. GC-MS 및 NMR (^1H 및 ^{13}C)에 의해, 트랜스,시스-네페탈락톤이 상응하는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체로 정량적으로 전환된다는 것을 확인하였다 (이 중 하나는 상당히 과량임). 주요 부분입체이성질체의 NMR 분석 결과: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): d 0.97 (d, 3H, $J = 6.28$ Hz), 0.98 (d, 3H, $J = 6.94$ Hz) d 1.24 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.12 (dd, 1H, $J = 6.86$ 및 13.2 Hz), 2.51 (m, 1H), 3.78 (tr, 1H, $J = 11.1$ Hz), 4.33 (dd, 1H, $J = 5.73$ 및 11.32 Hz); ^{13}C (500 MHz, CDCl_3): d 15.43, 18.09, 27.95, 30.81, 31.58, 35.70, 42.51, 51.40, 76.18, 172.03. ^{13}C NMR 스펙트럼은 이 주요 부분입체이성질체가 제제의 약 93.7%를 차지한다는 것을 나타낸다. 메틸렌이 락톤 산소, 입체 메틴 탄소를 지닌 메틸 기, 메틸 기 자체 및 교두 (bridgehead) 메틴에 커플링된다는 관찰에 기초하여, 부분입체이성질체가 화학식 4의 (1S,9S,5R,6R)-5,9-디메틸-3-옥사비시클로[4.3.0]노난-2온인 것으로 거의 결론을 내렸다.

화학식 4



관찰된 커플링 정도는 상기 구조식에서의 양성자와, 이웃하는 탄소 원자 사이의 카플러스 (Karplus) 방정식에 따른 2면각 (dihedral angle)과 일치한다 (문헌 [Spectrophotometric Identification of Organic Compounds, 4th. edition, Robert M. Silverstein, G. Clayton Bassler and Terence C. Morill, 1981, page 208-210] 참조).

실시예 5

트랜스,시스-네페탈락톤을 수소화하여 제조한 디히드로네페탈락톤의 방출성 시험

실시예 4에 따라 제조된 디히드로네페탈락톤 (주로 1S,9S,5R,6R-5,9-디메틸-3-옥사비시클로[4.3.0]노난-2-온 (화학식 4)으로 이루어짐)을 본질적으로 실시예 3에 기재된 바와 같이 아데스 에집티 모기에 대한 방출성에 대하여 시험하였다. 실험 고안을 표 6에 요약하였으며, 나타난 모든 데이터는 5회 반복 실험한 결과로부터 수득하였다.

[표 6]

목적	화합물	농도
----	-----	----

비처치 대조군	이소프로필 알코올	100%
양성 대조군	DEET를 포함하는 이소프로필 알코올	1.0% (중량/부피)
시험 샘플	디히드로네페탈락톤을 포함하는 이소프로필 알코올	1.0% (중량/부피)
		0.5% (중량/부피)
		0.2% (중량/부피)

표 7은 암컷 에이. 에집티 모기가 각각의 막을 처음으로 프로빙하기 전에 소요된 시간에 대한 디히드로네페탈락톤 농도의 효과를 나타낸다.

[표 7]

방충제 농도	평균 시간 (분)
이소프로필 알코올 (비처치 대조군)	8.0
1% DEET (양성 대조군)	14.8
1% DHN	16.0
0.5% DHN	10.4
0.2% DHN	8.4

디히드로네페탈락톤이 1% 농도에서 대략 16 분 동안, 동일한 농도에서 처음으로 프로빙하는데 소요된 평균 시간이 14.8 분인 DEET보다 근소한 차이로 (통계학적으로는 구별할 수 없음) 양호하게 모기가 '처음으로 프로빙'하는 것을 저지하는 것으로 밝혀졌다. 보다 낮은 농도 (0.5 중량/부피% 및 0.2 중량/부피%)의 디히드로네페탈락톤은 각각 평균 10.4 분 및 8.4 분 동안 처음으로 프로빙하는 것을 억제하는 것으로 밝혀졌다.

디히드로네페탈락톤을 처리한 막 위로 암컷 에이. 에집티 모기가 착륙하는 횟수의 분포를 시간에 대해 분석하였으며, 이를 도 7에 그래프로 나타내었다. 디히드로네페탈락톤은 1.0% 농도에서 10 분 동안 모기 착륙을 완전하게 저지하는 반면, DEET (1 중량/부피%)는 8 분 만에 모기의 착륙을 허용하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 보다 낮은 농도 (0.5 중량/부피% 및 0.2 중량/부피%)의 디히드로네페탈락톤은 (비처치 대조군에 비하여) 방충 효과를 나타내기는 하지만, 양성 대조군 (1 중량/부피%의 DEET)보다는 낮은 수준인 것으로 밝혀졌다.

시험 과정 동안 각각의 막에 허용된 총 착륙 횟수를 측정하고, 이 결과를 표 8에 요약하였다.

[표 8]

방충제 농도	평균 착륙 횟수
이소프로필 알코올 (비처치 대조군)	18.17
1% DEET (양성 대조군)	4.8
1% DHN	4.0
0.5% DHN	16.2
0.2% DHN	23.2

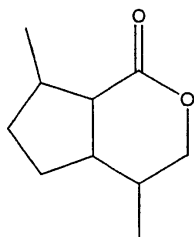
또한, 이 데이터는 1%의 디히드로네페탈락톤이 1%의 DEET와 동일한 방충 활성을 나타낸다는 것을 나타낸다.

또한, 이 데이터는 시험된 3 가지 농도 모두에서, 디히드로네페탈락톤으로 처리하면 이소프로필 알코올로 처리하는 경우에 비해 시험 과정 (20 분)에 걸쳐 막의 프로빙을 유의하게 감소시킨다는 것을 나타낸다. 시험된 모든 농도에서, 디히드로네페탈락톤은 전체 관찰 기간 동안 모기의 방충제로서 효과를 나타내었다. 또한, 디히드로네페탈락톤 농도와 모기가 처음으로 착륙하여 막을 프로빙하는데 경과된 시간 사이에는 직접적인 상관관계가 존재하였다. 전반적으로, 상기 데이터는 트랜스,시스-네페탈락톤을 수소화시켜 유도된 디히드로네페탈락톤이 효과적인 방충제이며, 이 시험에서 DEET와 동등한 효능을 나타낸다는 것을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 포함하는 방충제 조성물.



청구항 2.

제1항에 있어서, 디히드로네페탈락톤 입체이성질체가 (7S)-네페탈락톤으로부터 유도된 (9S)-디히드로네페탈락톤 입체이성질체인 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 1S,9S,5R,6R-5,9-디메틸-3-옥사비시클로[4.3.0]노난-2온을 포함하는 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 디히드로네페탈락톤을 조성물 총 중량의 약 0.001 중량% 이상의 양으로 포함하는 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 디히드로네페탈락톤을 조성물 총 중량의 약 0.001 내지 약 80 중량%의 양으로 포함하는 조성물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 디히드로네페탈락톤을 조성물 총 중량의 약 0.01 내지 약 50 중량%의 양으로 포함하는 조성물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 아주반트 (adjuvant), 담체, 및 디히드로네페탈락톤이 아닌 방충제 화합물로 이루어진 군의 구성원 중 하나 이상을 포함하는 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 아주반트가 증점제, 완충제, 킬레이트제, 보존제, 방향제, 향산화제, 젤화제, 안정화제, 계면활성제, 연화제, 착색제, 알로에 베라, 왁스, 및 치료상 또는 화장학상 활성 성분으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 9.

제7항에 있어서, 담체가 실리콘, 바셀린, 라놀린, 액체 탄화수소, 농업용 스프레이 오일, 파라핀 오일, 톨유 (tall oil), 액체 테르펜 탄화수소 및 테르펜 알코올, 지방족 및 방향족 알코올, 에스테르, 알데히드, 케톤, 미네랄 오일, 고급 알코올, 미분된 유기 및 무기 고체 물질로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 10.

제7항에 있어서, 담체가 디히드로네페탈락톤이 압축 기체에 의해 대기 중으로 분산되도록 개조한 에어로졸 조성물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11.

제7항에 있어서, 히드로네페탈락톤이 아닌 방충제가 벤질, 벤질 벤조에이트, 2,3,4,5-비스(부틸-2-엔)테트라히드로 푸르푸랄, 부톡시폴리프로필렌 글리콜, N-부틸아세트아닐리드, 노르말-부틸-6,6-디메틸-5,6-디히드로-1,4-피론-2-카르복실레이트, 디부틸 아디페이트, 디부틸 프탈레이트, 디-노르말-부틸 숙시네이트, N,N-디에틸-메타-톨루아미드, 디메틸 카르베이트, 디메틸 프탈레이트, 2-에틸-2-부틸-1,3-프로판디올, 2-에틸-1,3-헥산디올, 디-노르말-프로필 이소신코메로네이트, 2-페닐시클로헥사놀, p-메탄-3,8-디올 및 노르말-프로필 N,N-디에틸숙시나메이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 무는 곤충 (biting insect), 목재-천공 곤충, 유해 곤충 및 가내 해충을 포함하는 곤충에 대한 방충제인 조성물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 모기에 대한 방충제인 조성물.

청구항 14.

제1항에 있어서, 표피 증발 속도가 최소 유효 증발 속도 이상인 조성물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 표피 증발 속도가 적어도 5 시간 동안 최소 유효 증발 속도 이상인 조성물.

청구항 16.

제1항에 있어서, 코롱 (cologne), 로션, 스프레이, 크림, 젤, 연고, 목욕 또는 샤워 젤, 발포성 제품, 화장품, 방취제, 샴푸, 헤어 래커 또는 린스, 또는 인체용 비누 형태의 조성물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 방충제 제품 형태의 조성물.

청구항 18.

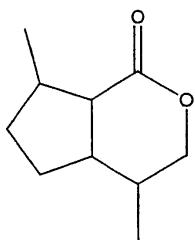
제17항에 있어서, 인간 또는 동물 숙주에게 도포하는 제품.

청구항 19.

제17항에 있어서, 공기 청정기, 양초, 방향성 제품, 섬유, 시트, 의류, 종이, 페인트, 잉크, 점토, 목재, 가구, 카펫, 위생용품, 플라스틱 및 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 제품.

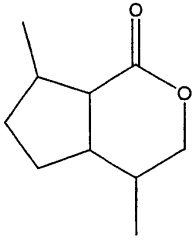
청구항 20.

하기 화학식의 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 조성물 또는 제품으로서 제공하거나, 또는 조성물 또는 제품에 혼입시키는 것을 포함하는, 방충제 조성물 또는 방충제 제품의 제조 방법.



청구항 21.

하기 화학식의 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물을 제품에 혼입시키는 단계를 포함하는, 제품의 방충 효과를 부여하거나, 증가시키거나 또는 강화시키는 방법.



청구항 22.

제20항에 있어서, 디히드로네페탈락톤 입체이성질체가 (7S)-네페탈락톤으로부터 유도된 (9S)-디히드로네페탈락톤 입체이성질체인 방법.

청구항 23.

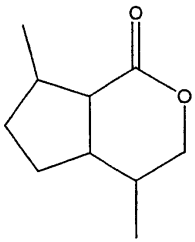
제20항에 있어서, 제품이 코롱, 로션, 스프레이, 크림, 젤, 연고, 목욕 또는 샤워 젤, 발포성 제품, 화장품, 방취제, 샴푸, 헤어 래커 또는 린스, 인체용 비누 조성물, 공기 청정기, 양초, 방향성 제품, 섬유, 시트, 의류, 종이, 페인트, 잉크, 점토, 목재, 가구, 카펫, 위생용품, 플라스틱 및 중합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 제품을 인간 또는 동물 숙주에게 도포하는 방법.

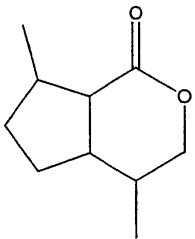
청구항 25.

곤충을 하기 화학식의 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물에 노출시키는 것을 포함하는 방충 방법.



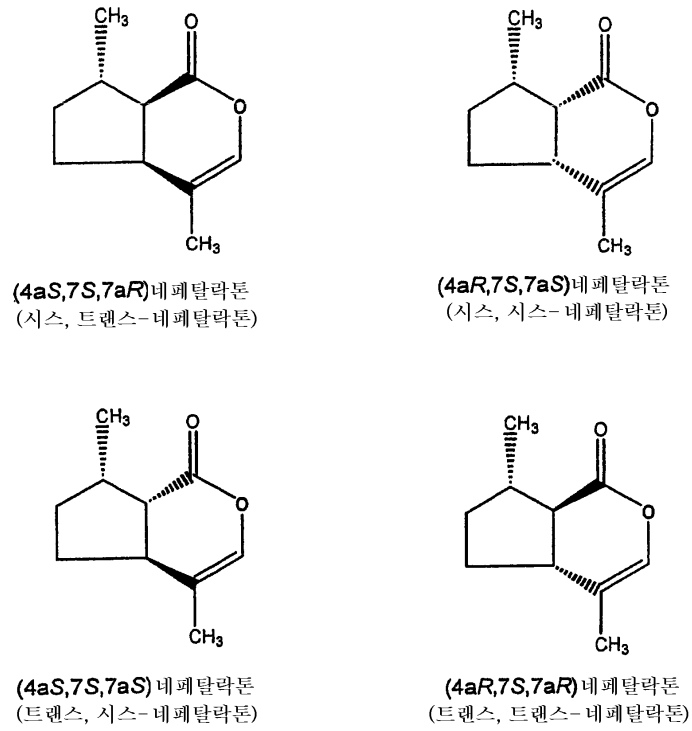
청구항 26.

하기 화학식의 디히드로네페탈락톤 또는 디히드로네페탈락톤 입체이성질체의 혼합물의 방충제로서의 용도.

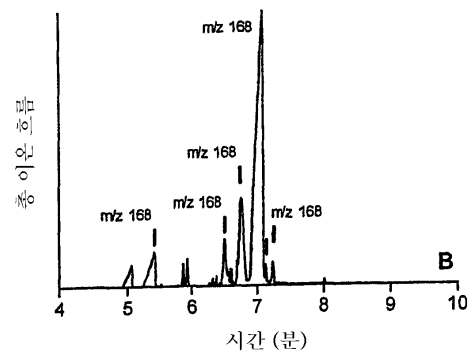
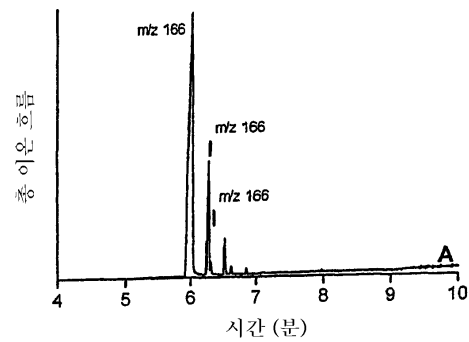


도면

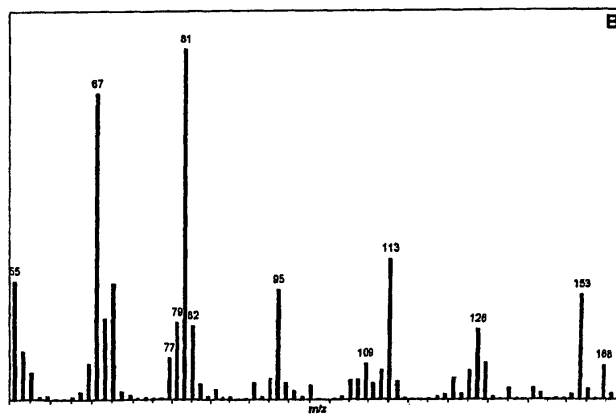
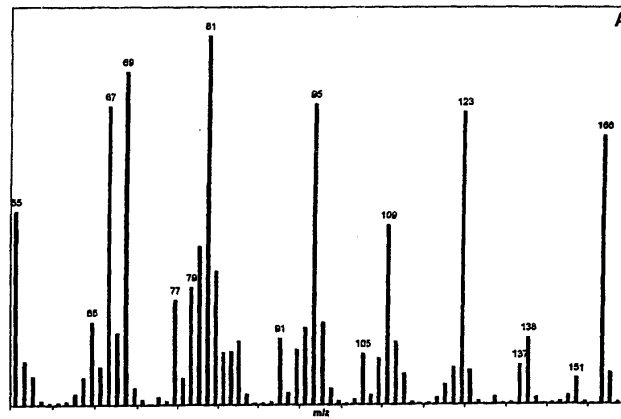
도면1



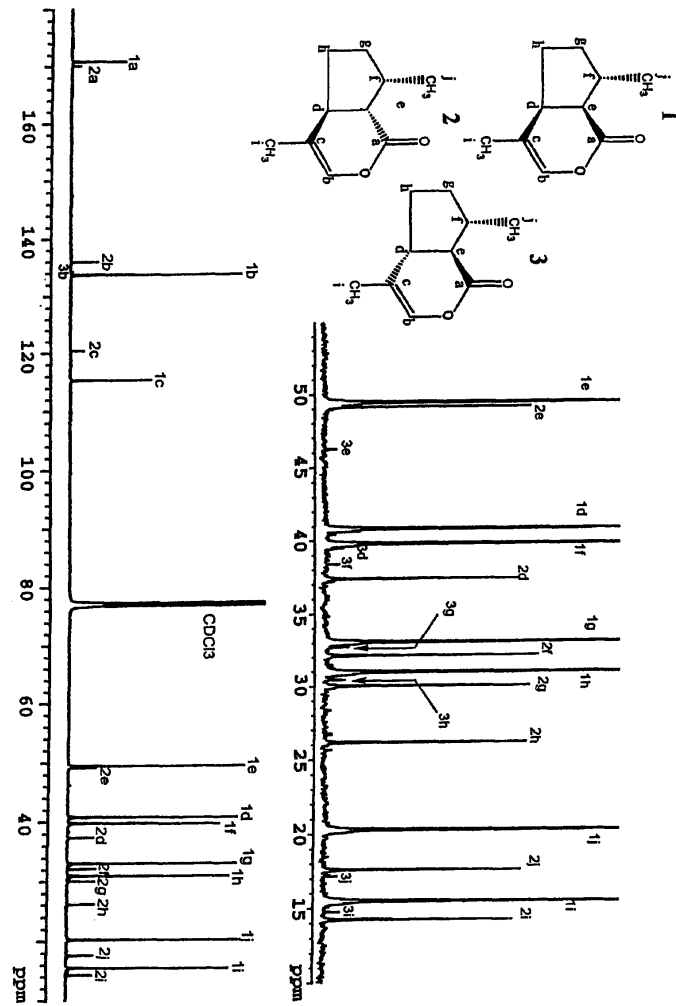
도면2



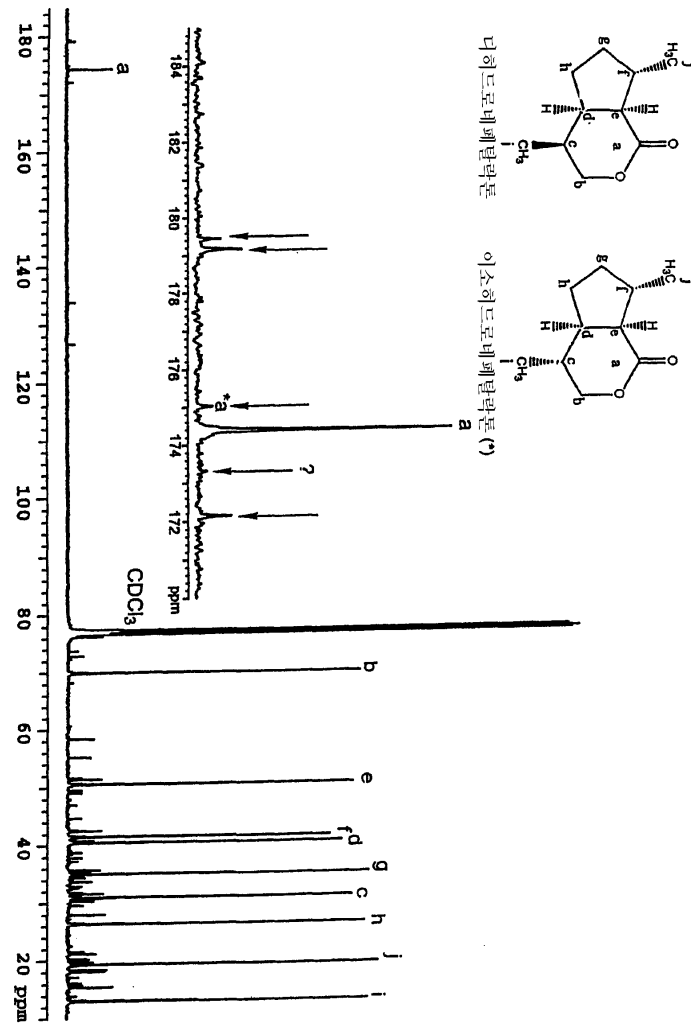
도면3



도면4



도면5



도면6

