

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 277/42

(45) 공고일자 1988년06월 18일
(11) 공고번호 특1988-0001049

(21) 출원번호	특1983-0006083	(65) 공개번호	특1984-0006982
(22) 출원일자	1983년12월21일	(43) 공개일자	1984년12월04일
(30) 우선권주장	225271 1982년12월21일 일본(JP)		
(71) 출원인	시오노기세이야꾸 가부시끼가이샤 요시또시 가즈오 일본국 오오사카후 오오사카시 히가시구 도쇼오마찌 3쵸메 12반찌		
(72) 발명자	마끼스미 야스오 일본국 효오고오쎄 가우니시시 미도리다리 2-5-17 무라바야시 야끼라 일본국 오오사카후 아바라끼시 가미쥬우쵸 2-12-3 다와라 가쯔야 일본국 오오사카후 이바라끼시 히가시오오따 1-1-814 와따나베 기찌하찌 일본국 시가쎄 오오쯔시 쎄고꾸다이 4-1 다까하시 도시오 일본국 효오고오쎄 니시노미야시 구마노쵸 9-21-306		
(74) 대리인	이준구, 백락신		

심사관 : 정진수 (책자공보 제1409호)

(54) 프로피닐 아미노티아졸 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

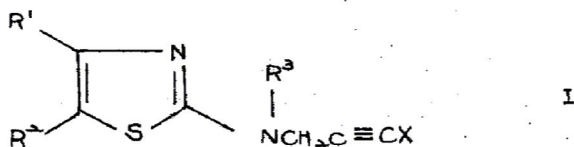
프로피닐 아미노티아졸 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항-세균 활성을 갖는 2-(2-프로피닐 아미노)티아졸 및 2-(3-요오드-2-프로피닐아미노)티아졸 유도체에 관한 것이다.

공지 기술에서, 2-(3-할로-2-프로피닐티오)벤조티아졸은 항-세균활성을 갖고 있는 것으로 알려져 있다(일본 특허 공보, 공고번호 26938/1971). 또한 3-(3-요오드-2-프로피닐옥시)벤조티아졸도 같은 활성을 갖는다는 것이 알려져 있다(일본 공개특허공보, 79862/1978). 3-(3-요오드-2-프로피닐옥시)-5-메틸이소옥사졸은 일본 공개특허공보 22365/1979에 잡초를 위한 항-진균 및 방부제로서 발표되었다. 한편 2-(2-프로피닐아미노)티아졸 및 2-(3-요오드-2-프로피닐아미노)티아졸은 항-세균제로서 발표 또는 발견된 적이 없다.

본 발명의 목적은 하기 일반식 I의 새로운 (2-프로피닐아미노)티아졸 유도체 및 (3-요오드-2-프로피닐아미노)티아졸 유도체를 제공하는 것이다.



위의 식에서, R¹은 수소, C₁₋₄ 알킬, 카르복시, 포르밀, 히드록시 C₁₋₄ 알킬, 모노-또는 디-C₁₋₄ 알킬-아미노

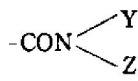
메틸, C₁₋₄ 알콕시-카르보닐, 히드록시이미노메틸, 페닐 또는 여기서 Y는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬

기이고, Z는 수소원자이다), C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 히드록시-C₁₋₄ 알킬 또는 카르복시 C₁₋₄ 알킬기이고 ; R²는 수소, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시-카르보닐 또는 할로겐원자이고 ; R¹ 및 R²는, 인접 탄소를 함께 가질때 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시를 구성하는 기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 벤젠고리이고 ; R³는 수소 또는 C₁₋₄ 알킬기이고 ; 및 X는 수소 또는 요오드 이다.

본 발명의 다른 목적은 상기의 유도체를 함유하는 항-세균 조성물을 제공하는 것이고, 의학 및 농업에 이용될 수 있다. 또 다른 목적은 항-세균 조성물을 인체 및 농·원예작물을 보호하고, 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 새로운 2-(2-프로피닐아미노)티아졸 유도체 특히, 2-위치에 2-프로피닐아미노 또는 3-요오드-2-프로피닐아미노가 치환된 티아졸 유도체에 관한 것이다. 최근에, 많은 페니실린 및 세팔로스포린 유도체들이 연구되고 개발되었고, 그람-양성 및 그람-음성 박테리아에 대항하는 많은 약제가 시판되고 있다. 이에 반해, 침투 세균에 의한 내부 기관의 치료가 어려운 파부 진균증 및 진균증이 현저히 증가하고 있다. 그러나, 시판되는 살균제는 부작용 때문에 이러한 질병에 사용하는 것이 제한되고 있다. 따라서, 어떤 부작용이 없는 새로운 살균제의 개발이 기대되고 있다. 본 발명의 화합물은 이러한 요구를 만족시킨다.

본 발명의 바람직한 화합물은 상기에 제시된 일반식 I로 표시된다. 정의에서, "C₁₋₄ 알킬기"는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 t-부틸과 같은 1-4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 알킬을 포함한다. "C₁₋₄ 알콕시기"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 및 부톡시와 같은 직쇄 및 측쇄 알콕시를 포함한다. "히드록시-C₁₋₄ 알킬", "모노-또는 디-C₁₋₄ 알킬-아미노메틸", "C₁₋₄ 알콕시-카르보닐", "카르복

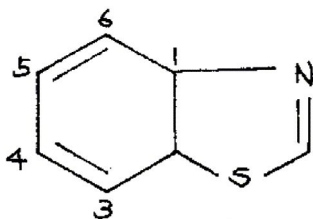


시-C₁₋₄ 알킬" 및 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \diagdown \\ \text{-CON} \\ \diagup \\ \text{Z} \end{array}$ 에 사용된 알킬 및 알콕시는 "C₁₋₄ 알킬" 및 "C₁₋₄ 알콕시"의 정의의 범주에 속한다.

본 발명은 화합물 I의 염, 예를 들어, 산부가염 및 금속염들을 포함한다. 산부가염으로서 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소, 질산염, 황산염, 인산염, 메탄황산염, 아세테이트, 시트레이트, 말레에이트, 말레이트, 숙시네이트, 프탈레이트, 신나메이트, 벤조에이트, 아스코르빈산염 등이 예시될 수 있다. 금속염의 실시에는 알칼리금속(즉, 나트륨 또는 칼슘), 알칼리토금속(즉, 칼슘 또는 바륨)염이다.

바람직한 R¹은 수소, C₁₋₄ 알킬 및 페닐이고, 특히 수소, 메틸 및 페닐, 특히 바람직하게 수소 및 메틸이다. 바람직한 R²는 수소, C₁₋₄ 알킬 및 할로겐 원자, 특히 수소, 메틸, 에틸, 프로필 및 염소원자이고, 더 특히 수소, 메틸, 에틸, 프로필기가 바람직하다.

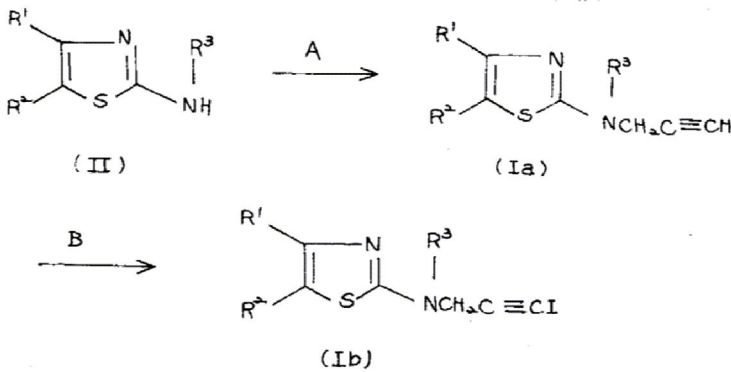
더욱더 R¹ 및 R²가 인접한 탄소에 함께 붙어 있을때, 바람직하게는 C₁₋₄ 알킬 및 C₁₋₄ 알콕시를 구성하는 기로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환된 벤젠고리(예를 들어, 벤젠 또는 C₁₋₄ 알킬-, 디-C₁₋₄ 알킬-, C₁₋₄ 알콕시-, 디-C₁₋₄ 알콕시-또는 C₁₋₄ 알킬-C₁₋₄ 알콕시-벤젠, 더 특히 벤젠, 메틸벤젠, 디메틸벤젠, 메톡시벤젠 또는 디메톡시벤젠, 가장 바람직하게는 벤젠, 6-메틸벤젠 또는 4, 5-디메틸벤젠)가 하기처럼 형성된다.



바람직한 R³는 수소, 메틸, 에틸 및 프로필기 ; 특히 수소 및 메틸기이다.

X가 요오드인 화합물 I은 X가 수소인 화합물 I보다 강한 항세균활성을 갖고 있다. 따라서, 후자의 화합물 I이 전자의 출발물질로서 바람직하게 사용된다.

바람직한 화합물 I은 하기에 제시된 여러 경로중 어느 한 경로를 통해 제조 될수 있다.



위의 식에서, R¹, R² 및 R³은 상기에서 정의된 것과 같다.

출발물질 2-아미노티아졸 유도체 (II)를 2-프로피닐할라이드와 반응시키고 이때 얻어진 2-(2-프로피닐아미노)티아졸 유도체 (Ia)를 요오드화 시켜 상기의 경로에 따라 2-(3-요오드-2-프로피닐아미노)티아졸 유도체 (Ib)를 얻는다. 위치 4 및 5의 치환기는, 쉽게 변하는 작용기를 갖고 있는 경우에 상기의 공정중에 보호되고, 탈보호되고 또는 변화될 수 있다. 단계 A(1) 및 단계 B(2) 및 위치 4 및 5에서 치환기의 변화(3)은 하기에 제시되었다.

(1) 단계 A : 2-프로피닐기의 유입

2-프로피닐기는 2-프로피닐할라이드 또는 디-(2-프로피닐)술페이드와 화합물(II)의 반응에 의해 화합물(II)에 도입된다. 화합물 II와 2-프로피닐할라이드(즉, 요오드화 2-프로피닐, 또는 브롬화 2-프로피닐)와의 반응은 불활성용매(즉, 에테르, 벤젠, 할로겐화 탄화수소, 에스테르 또는 아마이드)에서 염기의 존재(즉, 수소화나트륨, 부틸리튬, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨)하에 냉각하에, 실온에서, 또는 가열하에 실행한다. 테트라히드로푸란 및 디메틸포름아미드가 바람직하고, 테트라히드로푸란이 더 바람직하다. 디-(2-프로피닐)술페이드와의 반응은 보통 실온에서, 필요하다면 냉각 또는 가열하에서 일반적으로 사용되는 상-전환시약(즉, 벤질트리에틸암모늄클로라이드 또는 테트라부틸암모늄클로라이드)의 존재하에 불활성용매(즉, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 또는 베젠) 및 수산화알칼리금속(즉, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨)의 수용액의 혼합물에서 실시한다.

R³이 수소인 화합물(II)를 출발물질로 사용한 경우에는, 적당한 아미노-보호기를 이용하여 티아졸 고리의 2위치의 아미노기를 모노-치환된 아미노기로 전환시켜야 한다. 아미노-보호기는 통상의 방법에서는, 2-프로피닐기의 유입후에 제거된다.

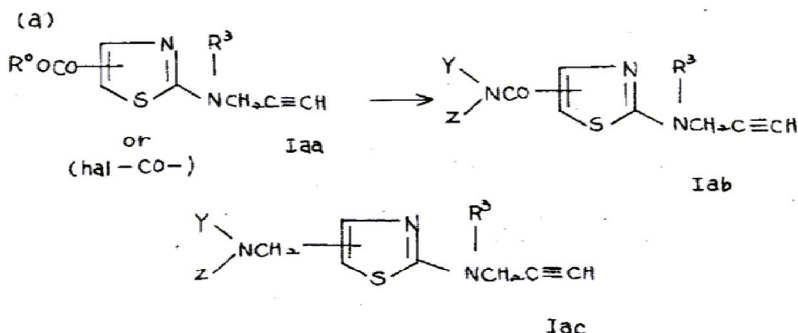
아미노-보호기를 이용한 변형은 통상의 방법 ; 예를 들어 실온 또는 가열하에 불활성용매(즉, 에테르, 벤젠, 할로겐화 탄화수소 또는 에스테르)에서 염기(즉, 피리딘)의 존재하에 염화아실(즉, 염화아세틸 또는 염화에톡시카르보닐) 또는 염화알콕시알킬(즉, 염화메톡시메틸)를 이용하여 실시한다. 아미노 보호기의 제거는 보통의 방법에서 산(즉, 염산)또는 알칼리(즉, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)를 이용하여 실시한다.

(2) 단계 B : 화합물 Ia의 요오드화,

화합물 Ia의 요오드화는 보통의 방법으로 실시한다. 이것은 실온 또는 냉각하에 불활성용매에서 알칼리 금속 화합물 (즉, 부틸리튬, 수산화칼슘, 수산화나트륨 또는 탄산칼륨)과 요오드를 이용하여 실시한다. 반응은 알칼리리튬을 염기로 사용할때에는 테트라히드로푸란, 에테르 등과 같은 에테르에서, 또는 수산화알칼리금속을 사용할때에는 수용성 또는 무수알코올에서 원할하에 수행된다.

(3) 치환기의 변화

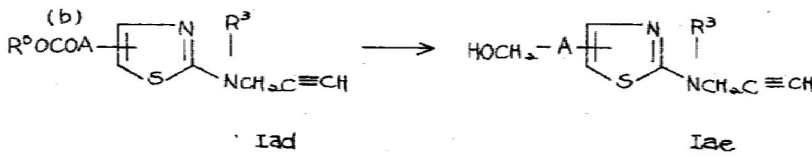
티아졸고리의 위치 4 및/또는 5에서 치환기 또는 치환기들을 갖는 목적 화합물 Ia 또는 Ib는 단계 A 및 B의 반응에서 해당하는 치환기를 갖는 화합물 II에 의해 제조될 수 있다. 이 반응에서, 목적 치환기가 단계 A 및/또는 B의 반응 조건에 민감할때에는 보호 또는 변형시킬 수 있는데, 이때 중간체의 반응성 및 수율에 끼치는 영향도 고려해야 한다. 보호 및 탈보호 반응을 포함하는 치환기의 변화는 일반적인 방법에 의해 실행된다. 몇가지 예를 아래에서 설명하였다.



위의 식에서, R⁰는 C₁₋₄ 알킬이고, hal은 할로겐이고, R³, Y 및 Z는 위에서 정의한 것과 같다.

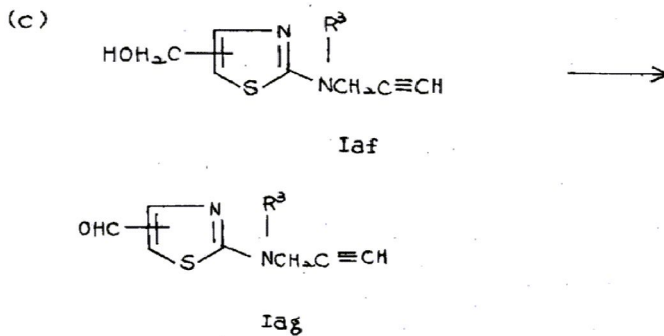
화합물 lab에서 로 나타내진 치환된 아미노 카르보닐기는 알콕시카르보닐 R⁰CO 또는 재환성화된 기, 할로게노카르보닐 hao-CO-와 아민, 과의 반응에 의해 형성된다. 반응은 실온 또는 가열하에 알코올 용액에서 실행된다.

화합물 lac에서 로 나타내진 알킬아미노메틸 또는 디알킬아미노메틸기는 에테르(즉, 테트라히드로푸란) 내에서 대응하는 아미드, 화합물 lab의 를 수소화 알칼리금속(즉, 수소화알루미늄리튬)으로 환원시켜 형성한다.



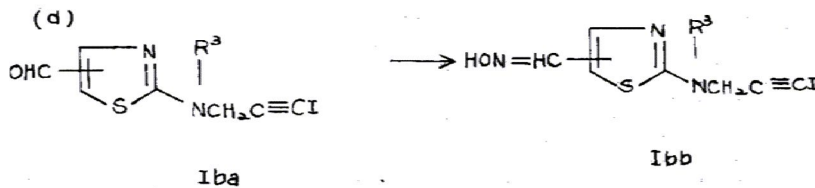
위의 식에서, A는 C₁₋₄ 알킬렌기이고 R⁰ 및 R³는 각각 상기에 정의한 것과 같다.

화합물 Iae에서 HOCH₂-A-로 나타낸 히드록시알킬기는 대응 카복실산에스테르 ROCOA-를 환원시켜 형성한다. 환원은 상기(a)와 같은 방법으로 실시한다.



위의 식에서, R³는 상기에서와 같은 의미를 갖는다.

화합물 Iag의 위치 4 또는 5의 포르밀기는 히드록시메틸기를 산화하여 형성한다. 산화 반응은 보통의 방법 ; 즉 이산화마그네슘 또는 삼산화크롬을 이용하여 실시한다.



R³는 상기에 정의한 것과 같다.

화합물 Ibb의 히드록시이미노메틸기는 알코올내에서 포르밀기와 히드록시아민기를 반응시켜 형성된다. 상기의 과정은 합성분야에서 잘알려져 있고 원하는 화합물에 따라 이용될 수 있다.

Ia 및 Ib의 화합물 뿐만 아니라 그의 염도 항-세균 활성을 갖는다. 그러나, 화합물 Ib는 그 활성에서 화합물 Ia보다 훨씬 우수하다. 따라서 화합물 Ia는 위에서 지적한 것처럼 화합물 Ib의 중간체로서 바람직하게 사용된다.

인체 및 가축의 병원성 세균 뿐만 아니라 농·원에 균류에 대응하는 항-세균 활성에 대한 화합물 I의 몇 가지 시험결과를 아래에 제시하였다.

시험 A-1 항-세균 활성(MIC)

다음 결과 (표 A)는 칸디다 알비칸스(Candida albicans) M-9, 아스퍼길루스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus) 및 트리코피톤 아스테로이드스(Trichophyton asteroides)에 대응하는 시험관내 항-세균 활성

시험으로 얻어졌다. 시험세포의 농도는 1×10^5 cells/ml이고, 활성은 마이크로웰(microwell) 희석 방법에 의해 결정된다. 시험 화합물의 수는 실시예에서 요오드 화합물의 수에 해당된다.

시험 A-2 항-세균 활성(MCC)

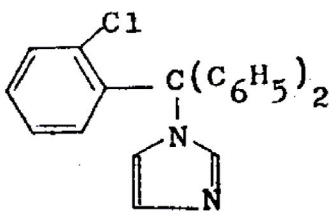
몇가지 MCC(Minimal Cidal Concentration) 값(표 1)은 다음 방법에 의해 칸디다 알비칸스 및 트리코피톤 아스테로이드스에 대해 얻었다. MIC값을 마이크로웰 방법에 의해 얻은 후, 루우프풀(loopful)양을 균주의 성장이 눈에 보이지 않는 배지로 부터 꺼내고, 수보우라우드(Subouraud)의 글루코오스 한천배지의 재 접종하고, C.알비칸스의 경우에 2일, T.아스테로이드스의 경우에 7일 동안 28°C에서 배양한다. 균주가 성장하지 않는 최소의 농도를 MCC값으로 간주한다.

[표 A]

화합물 번호	MIC(r/ml)			MCC(r/ml)	
	칸디다 알비칸스 M-9	이스커질루스 푸리카우스	트리코피톤 아스테로이드스	칸디다 알비칸스 M-9	트리코피톤 아스테로이드스
1	1.6	1.6	0.8		
2	0.1	1.6	1.6	3.1	0.4
3	0.4	0.8	0.8	12.5	0.8
4	0.8	1.6	1.6		
5	0.4	0.4	0.2	25	1.6
6	3.1	3.1	1.6		
7	0.8	1.6	0.8	50	3.1
8	3.1	3.1	1.6		
9	6.2	6.2	3.1		
10	1.6	1.6	0.4		
11	12.5	> 100	6.3		
12	50	> 100	3.1		
13	> 100	> 100	3.1		
14	0.8	3.1	1.6		
15	25	100	> 100		
16	50	> 100	1.6		
17	25	25	1.6		
18	0.8	6.3	3.1		
19	6.3	12.5	0.4		
20	3.1	3.1	1.6		
21	0.4	0.8	1.6		
22	0.4	0.4	0.8		
23	3.1	6.2	1.6		
24	> 100	> 100	6.3		
25	> 100	> 100	12.5		
26	50	100	12.5		
27	> 100	> 100	> 100		
28	3.1	6.3	1.6		
클로트리마졸	6.3	12.5	0.2	> 100	53

주) : 1) 화합물번호 5, 7, 8, 9 및 10은 염산염이다. 화합물번호 15는 나트륨염이다.

2) 클로트리마졸 :



시험 B-1오이의 회색 곰팡이병의 조절시험

오이(품종 : 마쓰가제)의 묘종을 직경 9cm의 영화비닐컵에 심고, 온실에서 성장시킨다. 제1본엽 단계에서, 시험 화합물의 상기 제시된 농도를 함유하는 용액 2.5ml을 1일 동안 25~26°C로 유지되는 오이의 묘위에 뿌린다. 직경 6mm의 탈지면 5조각을 제1본엽위에 놓고, 회색 곰팡이병(Botrytis cinerea)의 포자 현탁액을 솜위에 떨어뜨려 접종시켰다. 처리된 오이는 온실에서 (20°C) 3일 동안 유지하고 감염정도를 관찰하였다.

조사기준

- (1) 발병이 없음 - ×0
- (2) 시험잎의 뒷면에 약간 얼룩진 손상 - ×5
- (3) 잎의 뒷면의 약간 시들음 - ×10
- (4) 접종된 부분이 시들고, 시들음이 점차 확장됨 - ×20

$$\text{발병도} = \frac{20x(4)+10x(3)+5x(2)+0x(1)}{20 \times \text{조사수}} \times 100$$

$$\text{방제율(\%)} = \frac{(\text{무처리군의 발병도}) - (\text{처리군의 발병도})}{\text{무처리군의 발병도}} \times 100$$

결과

[표 B-1]

화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)
1	500	100
5	500	100
6	500	100
무처리	-	0

시험 B-2 오이의 균핵병(Sclerotinia Rot)에 대한 조절시험

오이묘종을 시험 B-1과 같은 방법으로 시험용액 2.5ml로 분무 처리하였다. 분무 후, 씨앗을 25~26℃에서 하루동안 유지하고, 균핵병의 직경 4mm균사를 제1엽에 놓고 PD 브로쓰 10μl을 균사위에 떨어뜨린다. 처리된 묘종을 온실(20℃)에서 2일 동안 유지하고 질병 반점의 직경을 슬라이드 캘리퍼스의 쌍으로 측정하였다.

PD 브로쓰=감자-포도당 브로쓰

$$\text{방제율(\%)} = \frac{(\text{무처리군의 질병반점직경}) - (\text{처리군의 질병반점직경})}{\text{무처리군의 질병반점직경}} \times 100$$

결과 :

[표 B-2]

화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)	화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)
1	500	100	7	500	100
2	500	100	17	500	83
5	500	100	무처리	-	0
6	500	100			

시험 B-3 오이의 노균병에 대한 조절시험

오이묘종 각각을 시험 B-1과 같은 방법으로 시험용액 2.5ml로 분무 처리한다. 분무 후, 묘종을 25~26℃에서 하루동안 유지하고, 노균병(Pseudoperonosporacubensis)의 유주가 현탁액을 제1본엽의 잎에 대해 반점의 비율로 접종시켰다. 처리된 묘종을 온실에서 7일동안 유지시키고 관찰하였다.

조사기준

- (1) 발병이 없음 - ×0
- (2) 접종 반점에 약간의 질병 - ×5
- (3) 접종 반점과 같은 크기의 질병 반점 (확대없이) - ×10
- (4) 접종 반점보다 큰 질병 반점 - ×20

방제율은 시험 B-1과 같은 방법으로 계산하였다.

결과 :

[표 B-3]

화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)	화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)
2	500	100	16	500	100
3	500	100	17	500	100
5	500	90	무처리	-	0
13	500	100			

시험 B-4 오이의 탄저병에 대한 조절 시험

오이묘종 각각을 시험 B-1과 같은 방법으로 시험용액 2.5ml로 분무 처리한다. 분무후 묘종을 25~26℃에서 하루동안 유지하고, 탄저병균(Colletotrichumlagenarium)의 분생포자 현탁액을 1×10⁶ 코니디아/ml의

농도로 포화된 직경 6mm의 5개 여과지 조각으로 접종시켰다. 처리된 묘종을 온실(25℃)에서 3일동안 유지하고, 25℃이하에서 3일간 더 유지시킨후 관찰하였다.

조사기준

시험 B-3와 같다.

결과 :

[표 B-4]

화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)	화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)
1	500	100	13	500	100
2	500	100	16	500	100
3	500	100	17	500	100
7	500	100	무처리	--	0

시험 B-5 오이의 흰가루병에 대한 조절시험

각각의 오이묘종을 시험 B-1과 같은 방법으로 시험 용액 2.5ml로 분무 처리한다. 분무 후 묘종을 25~26℃에서 1일 동안 유지하고, 흰가루병(Sphaerotheca fuliginea)의 분생포자 현탁액(1×10⁵ 코니디아/ml)을 25ml/cup의 비율로 100 ppm 산포용액(20% 폴리옥시에틸렌 글리콜알킬페놀에테르 및 12% 리그닌 술페이트를 함유하는)으로 분무하였다.

묘종을 온실(25℃)에서 2주간 유지하고 관찰하였다.

조사의 기준

$$\text{발병도} = \frac{\text{반점면적}}{\text{잎면적}} \times 100$$

방제율은 시험 B-1과 같은 방법으로 계산하였다.

결과 :

[표 B-5]

화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)	화합물 번호	농도(ppm)	방제율(%)
1	500	100	7	500	100
2	500	100	16	500	100
3	500	100	17	500	100
5	500	100	18	500	100
6	500	100	무처리	--	0

위의 시험에서 모든 화합물 1은 인체 및 농작물의 질병을 일으키는 균주에 대한 항-세균 활성을 보여준다.

상기의 시험 화합물 및 그 염을 포함하는 화합물 1은 항-진균 및 항-세균 활성을 갖고 있고 의학, 농·원에 및 산림분야에 항-미생물제로서 유용하다. 따라서, 화합물 1은 의학 및 농학에 유용한 항-미생물 조성물의 유효 성분으로서 이용된다. 하기 이하 "농업"은 농업, 원예 및 산림을 포함한다.

화합물 1이 의약으로서 이용될때, 담체, 희석제, 유동화제, 방향성 및 계면 활성제와 같은 제약에 수용할 수 있는 적당한 보조제에 녹여 혼합되고, 경구 투여를 위해 정제, 캡슐, 분말로 제제되고, 비경구 투여를 위해 주사, 연고 좌약으로 제제된다. 예를 들어, 조성물은 효과적인 양의 화합물 1을 함유하도록 적당한 보조제와 혼합하여 제조된다.

투여량은 질병의 종류, 환자의 나이 및 체중등에 따라 결정된다. 예를 들어, 화합물 1의 양은 경구투여될때 성인 환자를 위해 하루에 약 100mg~약 500mg이다.

화합물 1은 농업에 이용하기 위해 유효 성분으로서 화합물 1의 약 0.01~약 90 무게%를 적당한 고체 또는 액체 담체 및 계면 활성제, 희석제, 분무제 및 공력제와 같은 적당한 보조제와 혼합하여 제조된다. 고체 담체로는 활석, 점토, 벤토나이트, 피로필라이트, 카올린, 규조토, 실리카등을 포함한다. 액체담체로는 물, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디메틸포름아미드, 에테르, 벤젠, 크실렌, 톨루엔, 나프타 등을 포함한다. 계면 활성제로는 비이온 계면 활성제(특, 폴리옥시에틸렌 알킬페닐 에테르 또는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르), 음이온 계면 활성제(즉, 알킬 벤젠 술포산염, 리그닌술포산염 또는 디나프릴메탄술포산염), 폴리비닐알코올, CMC, 아라비아고무등을 포함한다.

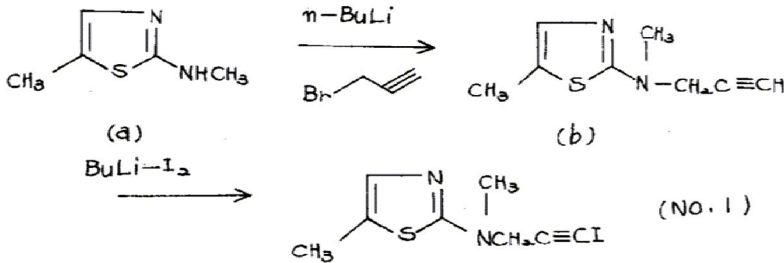
항-세균 조성물은 분말, 수화분말, 과립, 유제, 현탁액, 용액등으로 제제되고 농작물, 묘종, 씨앗 및 토양등을 살균하기 위해 사용된다. 예를 들어, 화합물 1은 유제 및 용액으로 제제하기 위해 적당한 계면 활성제와 더불어 탄화수소 또는 알코올에 녹인다. 이것을 적당한 계면활성제와 더불어 무기분말로 혼합하고, 분쇄하여 고운 분말로 균질화하여 수화분말을 얻는다. 즉, 제조된 조성물은 원하는 농도로 물로 희석하고 분무된다. 또한 무기분말로 희석되고, 균일하게 분쇄되어, 혼합하여 분제로서 사용된다. 마지막으로, 조성물은 효과적인 양의 화합물 1을 함유하도록 희석된다. 조성물은 또한 다른 농약, 즉, 살충

제, 살균제, 제초제, 식물성장 조절제, 살진드기제등과 혼합할 수 있다. 또한 영양물과 혼합할 수도 있다.

조성물이 농작물에 분무될때 보통 화합물 1의 농도가 약 50~약 1000ppm으로 사용된다. 추가해서, 화합물 1은 도장(Paintiong), 목재, 종이, 의복등을 위한 살균제의 유효 성분으로써 사용될 수 있다. 예를 들어, 화합물 1의 효과적인 양은 배에 조개 및 조류가 적합되는 것을 막기위해 페인트에 혼합하여 사용될 수 있다. 효과적인 농도의 화합물 1을 함유하는 살균제는 벽지 및 벽지천에 분무될 수 있다.

다음의 실시예는 본 발명의 이해를 돕고자 포함시켰고, 본 발명의 요지 및 범위를 벗어남이 없이 이 분야의 공지된 기술에 의해 변할 수 있다.

[실시예 1]



(NO. 1)

(1) 2-메틸아미노-5-메틸티아졸(a)(1.00g)을 테트라히드로푸란(30ml)에 녹이고, -78℃에서 부틸리튬의 헥산용액(6.7ml)을 가한다. 혼합물을 1시간 저어주고 2-브롬화프로필(1.14g)을 여기에 가한다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 반응시키고 테트라히드로푸란을 증발시켜 제거한다. 물을 가한후, 잔류물을 에테르로 추출한다. 추출액을 물로 씻고 증발시켜 용매를 제거한다. 얻어진 잔류물을 클로로포름용매 및 실리카겔 흡착제(30g)를 사용하여 컬럼크로마토그래피로 분리하여 오일로서 2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-5-메틸티아졸(b)(950mg, 수득율 73%)을 얻는다.

NMR δ CDCl₃ (J=Hz) 2.25d(1)3H, 2.25 1H, 3.00s 3H, 4.18d(2) 2H, 6.78q(1) 1H.

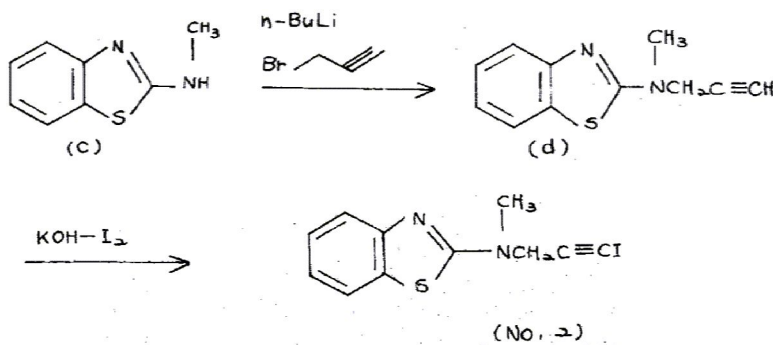
(2) 화합물(b)(950mg)를 무수테트라히드로푸란(30ml)에 녹이고, 부틸리튬의 헥산용액(4.5ml)을 -78℃에서 가한다. 30분후, 요오드(1.6g)을 위의 혼합물에 가하고, 실온에서 10분동안 방치한 다음 증발시켜 테트라히드로푸란을 제거한다. 물을 잔류물에 가하고, 에테르로 추출한다. 추출액을 물로 씻고 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물은 실리카겔 흡착제(25g) 및 클로로포름 용매를 사용하여 컬럼크로마토그래피로 분리하여 2-(N-메틸-3-요오드-2-프로피닐아미노)-5-메틸티아졸(번호 1)(1.38g, 수득율 83%)을 얻는다. 녹는점 97-98℃(염화수소 : 녹는점 205~213℃(분해))

원소분석(C₈H₉N₂S) :

계산값 : C, 32.89 ; H, 3.11 ; N, 9.59 ; S, 10.98 ; I, 43.44

실험값 : C, 32.74 ; H, 3.20 ; N, 9.38 ; S, 11.20(%)

[실시예 2]



(1) 2-메틸아미노벤조티아졸(c)(14.0g)을 무수테트라히드로푸란(250ml)에 녹이고 부틸리튬(6.55g)의 헥산용액(73ml)을 -78℃에서 가한다. 혼합물을 냉각하에 1.5시간동안 저어주고, 브롬화 2-프로피닐을 여기에 한방울씩 가한다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 방치하고 증발시켜 용매를 제거한다. 물을 가한후, 잔류물을 에테르로 추출한다. 추출용액을 물로 씻고, 건조 시킨 다음 용매를 제거한다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 흡착제(280g) 및 클로로포름을 사용하여 컬럼크로마토그래피로 분리하여 2-(N-메틸-N-프로피닐아미노)벤조티아졸(d)(14.5g, 수득율 94%)을 얻는다.

녹는점 58~59℃(에테르-헥산)

원소분석(C₁₁H₁₀N₂S) :

계산값 : C, 65.32 ; H, 4.98 ; N, 13.85 ; S, 15.85

실험값 : C, 65.20 ; H, 4.86 ; N, 13.67 ; S, 16.03(%)

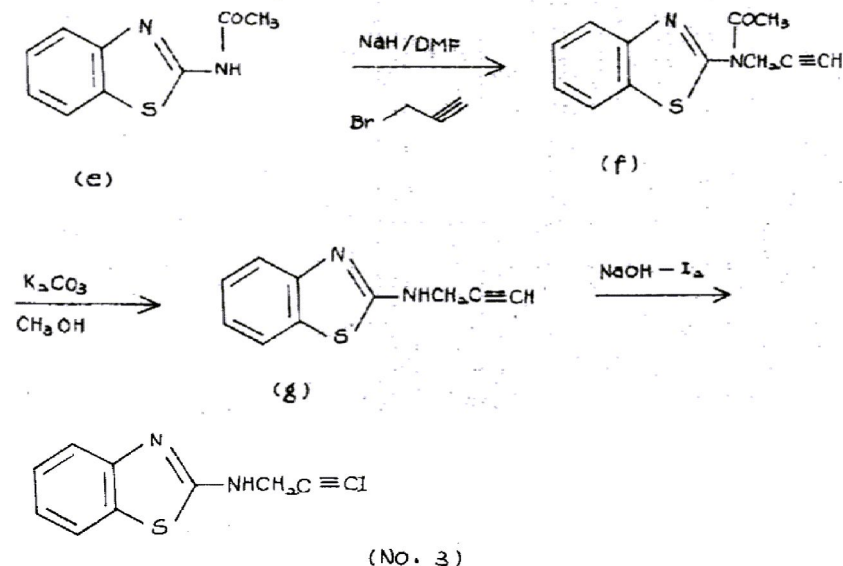
(2) 화합물(d)(2.02g)을 메탄올(35ml), 물(10ml) 및 86% 수산화칼륨(1.4g)의 혼합용매에 녹이고, 요오드(2.66g)을 얼음 냉각하에 저어주면서 소량씩 가한다. 혼합물을 1.5시간 저어주고 여기에 물을 가한다. 얻어진 결정을 거르고, 물로 씻어 말리면 2-(N-메틸-3-요오도-2-프로피닐아미노)벤조티아졸(No. 2)(3.27g, 수득율 100%)가 얻어진다. 녹는점 100~101°C(분해)(아세톤-헥산), 염산염 ; 녹는점 156~160°C(분해), 질산염 ; 녹는점 108~109°C(분해), 브롬산염 ; 녹는점 158~160°C(분해)

원소분석(C₁₁H₉N₂S1) ;

계산값 : C, 40.26 ; H, 2.76 ; N, 8.54 ; S, 9.77 ; I, 38.67,

실험값 : C, 40.51 ; H, 2.84 ; N, 8.37 ; S, 9.57 ; I, 38.53(%)

[실시예 3]



(1) 2-아세틸아미노벤조티아졸(e)(6.0g)을 디메틸포름아미드(50ml)에 녹이고 50% 수산화나트륨(1.648g)을 얼음 냉각하에 저어주면서 소량씩 가한다. 혼합물을 50°C에서 1시간 가열하고 실온으로 식힌다. 여기에 브롬화 2-프로피닐(3.0ml)을 가한다. 혼합물을 60°C에서 4시간 가열하고 잔류물을 에테르로 추출한다. 추출액을 물로 씻고 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 실리카겔(120g) 및 클로로포름 용매를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2-(N-아세틸-N-프로피닐아미노)벤조티아졸(f)(4.43g 수득율 62%)을 얻는다.

녹는점 138~139°C (에테르-헥산)

(2) 화합물(f)(1.0g), 80% 메탄올(20ml) 및 탄산칼륨(1.0g)의 혼합물을 1시간 동안 환류하고 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 클로로포름으로 추출하고, 추출액을 물로 씻고 건조시킨 다음 용매를 제거한다. 잔류물은 실리카겔(20g) 및 클로로포름용매를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2-(2-프로피닐아미노)벤조티아졸(g)(829mg, 수득율 100%)을 얻는다.

녹는점 134~135°C(아세톤-헥산).

(3) 화합물 (g)(328mg)을 수산화칼륨 대신에 수산화나트륨을 사용하여 실시예2(2)와 같은 방법으로 요오드화 시켜 결정을 얻는다. 클로로포름-메틸렌클로라이드로 재결정하여 2-(3-요오도-2-프로피닐아미노)벤조티아졸(번호.3)(65mg, 수득율 12%)을 얻는다.

녹는점 141~142°C(분해)

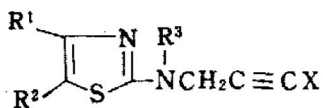
원소분석(C₁₀H₇N₂S1)

계산값 : C, 38.23 ; H, 2.25 ; N, 8.92 ; S, 10.21 ; I, 40.40,


실험값 : C, 38.53 ; H, 2.51 ; N, 9.18 ; S, 10.49 ; I, 40.31(%)

[실시예 4~19]

실시예 1~3과 같은 순서를 사용하여 표 1에 제시된 화합물을 얻는다.

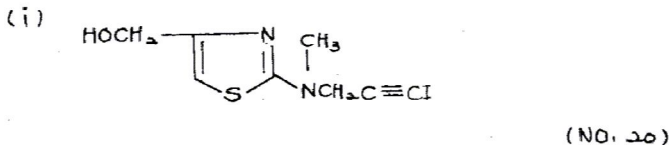
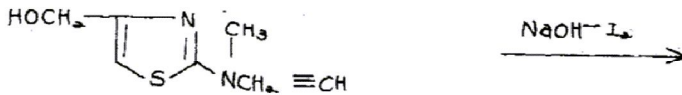
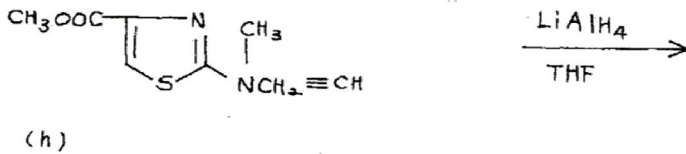


[표 1]

실시예 번호	R ¹	R ²	R ³	화합물 Ia (X=H)	화합물 Ib (X=I)	
				mp(°C) or NMR(δ CDCl ₃ , (J=Hz))	mp(°C)	정산 mp(°C)
4	H	H	CH ₃	오일 δ 2.27t(3), 3.07s, 4.28d(2), 6.52d(3), 7.17d(3)	60-2	
5	"	Et	"	δ 1.23t(7), 2.23t(2), 2.67q(7), 3.02s, 4.20d(2), 6.82brs	오일	130-2
6	"	Pr	"	δ 0.93t(7), 1.55m, 2.27t(2), 2.63t(2), 3.03s, 4.23d(2), 6.83brs	49-50	118-9(d)
7	CH ₃	H	"	δ 2.23s, 2.25t(2), 3.03s, 4.27d(2), 6.07brs	오일	143-4(d)
8	"	"	Et	δ 1.27t(7), 2.23t(2), 2.23s, 3.53q(7), 4.27d(2), 6.67brs	"	136-7(d)
9	"	"	Pr	δ 0.93t(7), 1.70m, 2.22s, 2.27t(3), 3.40t(7), 4.25d(3), 6.02brs	"	146-8(d)
10	"	CH ₃	CH ₃	δ 2.13s, 2.17s, 2.23t(2.5), 2.97s, 4.17d(2.5)	"	151-3(d)
11	"	ROOC	"	mp. 46°	121-2	
12		H	"	오일 δ 2.18t(2), 3.02s, 4.26d(2), 6.65s	86-7	142-4(d)
13	"	Cl	"	δ 2.23t(3), 3.02s, 4.23d(3)	85-6(d)	
14	CH ₃ OOC-	H	"	mp. 69-9.5°	150-2	
15	NaOOC-	"	"		나트륨염 200-210(d)	
16	C	-CH	CH=CH-	mp. 41-1.5°	95-6	153-5(d)
17	-CH=C	-C-	-CH-	mp. 100-1°	141-2, 148-150(d)	
18	-CH=CH-	-C-	-CH-	mp. 42.5-4°	97-7.5	
19	-CH=CH-	-C-	-CH-	mp. 62-4°	oil	옥살레이트 136-8(d)

주 : Et=에틸, Pr=프로필, d=분해.

[실시예 20]



(1) 수소화알루미늄리튬(900mg)을 무수테트라히드로푸란(20ml)에 가하고 테트라히드로푸란(30ml)에 2-(N-메틸-2-프로필아미노)-4-메톡시카르보닐티아졸(h)(5.0g)을 녹인 용액을 얼음 냉각하에 저어주면서 여기에 한방울씩 가한다. 혼합물을 2시간 동안 환류하고, 물을 조심스럽게 얼음-냉각하면서 가하고, 증발시켜 테트라히드로푸란을 제거한다. 잔류물을 클로로포름으로 추출하고 추출액을 물로 씻은 다음 말리고 에테르-헥산으로 재결정시켜 2-(N-메틸-2-프로필아미노)-4-히도록시메틸티아졸(i)(3.75g, 수득율 86.5%)를 얻는다.

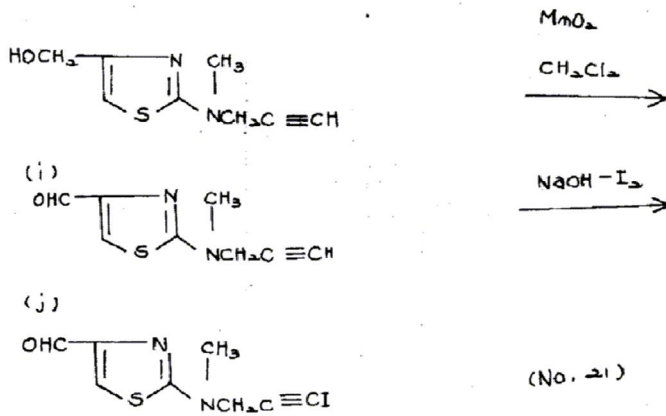
녹는점 69~70°C (에테르).

원소분석(C₈H₉N₂OSI) ;

계산값 : C, 31.18 ; H, 2.94 ; N, 9.09 ; S, 10.41 ; I, 41.18

실험값 : C, 31.52 ; H, 3.08 ; N, 9.29 ; S, 10.52 ; I, 40.96(%)

[실시예 21]



(1) 2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-4-히드록시메틸티아졸(i)(4.36g)을 메틸렌클로라이드(20ml)에 녹이고, 이산화망간(10g)을 여기에 가한다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 저어주고 여과한다. 여과액을 증발시키고 잔류물을 실리카겔(50g) 및 클로로포름-에테르(3 : 1) 혼합용매를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-4-프르밀타아졸(j)(2.56g, 수득율 59%)로 얻는다.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3300, 1696 cm^{-1} .

NMR δ CDCl₃(J=Hz) 2.33t(2) 1H, 3.17s3H, 4.37d(2) 2H, 7.50s1H, 9.77s1H.

(2) 화합물(j)을 실시예3(3)과 같은 방법으로 처리하여 2-(N-메틸-3-요오드-프로피닐아미노)-4-프로티아졸(번호 21)을 얻는다.

녹는점 141~143°C(분해).

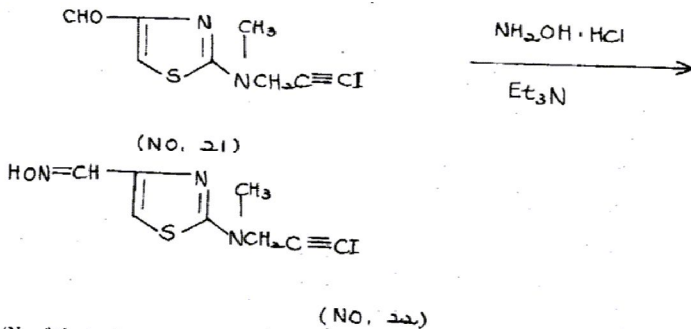
IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2175, 1692 cm^{-1} .

원소분석(C₈H₇N₂OSI) :

계산값 : C, 31.39 ; H, 2.30 ; N, 9.15 ; S, 10.57 ; I, 41.45

실험값 : C, 31.61 ; H, 2.46 ; N, 9.29 ; S, 10.87 ; I, 41.03(%)

[실시예 22]



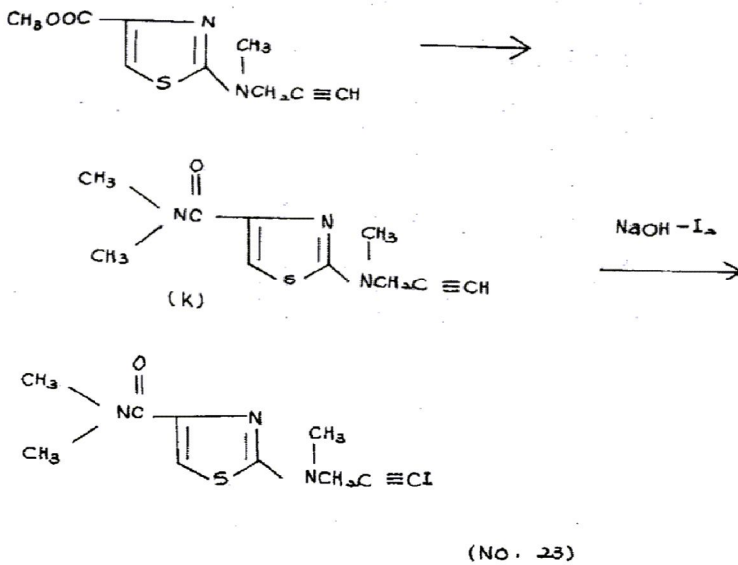
2-(N-메틸-3-요오드-2-프로피닐아미노)-4-포밀티아졸(No.21)(72mg)에 메탄올(5ml) 트리에틸아민(0.2ml) 및 히드록시아민 히드로클로라이드(24mg)을 가하고 혼합물을 실온에서 4시간동안 저어주고 용매를 증발 제거한다. 5% 탄산칼륨 수용액을 가한후, 잔류물을 클로로포름으로 추출한다. 추출액을 물로 씻고 건조시킨 다음 증발시켜 용매를 제거한다. 얻어진 결정을 아세톤으로 처리하여 155~156°C(분해)에서 녹는 2-(N-메틸-3-요오드-2-프로피닐아미노)-4-히드록시이미노메틸티아졸(번호 22)을 얻는다.

원소분석(C₈H₆N₃OSI) :

계산값 : C, 29.92 ; H, 2.51 ; N, 13.08 ; S, 9.98

실험값 : C, 30.27 ; H, 2.57 ; N, 13.36 ; S, 10.03(%)

[실시예 23]



(1) 메탄올(10ml) 및 1M 수산화나트륨(2.4ml)와 더불어 2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-4-메톡시카르보닐티아졸(h)(420mg)을 30분간 환류한다. 혼합물을 1M 염산(2.4ml)로 중화시키고 증발시켜 용매를 제거하고 말린다. 메틸렌클로라이드(20ml) 및 염화티오닐(0.28ml)을 가한후, 잔류물을 1시간 동안 환류하고 용매를 제거한다. 메틸렌클로라이드(30ml)을 잔류물에 가하고 디에틸아민의 10% 에탄올 용액(4ml)을 실온에서 저어주면서 여기에 가한다. 혼합물을 30분간 저어주면서 여기에 가한다. 잔류물을 클로로포름으로 추출하고 추출액을 물로 씻고 건조시켜 용매를 제거하면 결정 잔류물이 얻어진다. 잔류물을 실리카겔(4g) 및 클로로포름으로 추출하고 추출액을 물로 씻고 건조시켜 용매를 제거하면 결정 잔류물이 얻어진다. 잔류물을 실리카겔(4g) 및 클로로포름 용매를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하면 2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-4-디메틸아미노카르보닐티아졸(k)(344mg)을 얻는다. 녹는점 99~100°C(에테르)

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3300, 1620 cm^{-1}

(2) 화합물(k)를 실시예 3(3)과 같은 방법으로 처리하여 2-(N-메틸-3-요오드-2-프로피닐아미노)-4-디메틸아미노카르보닐티아졸(번호 23)을 얻는다.

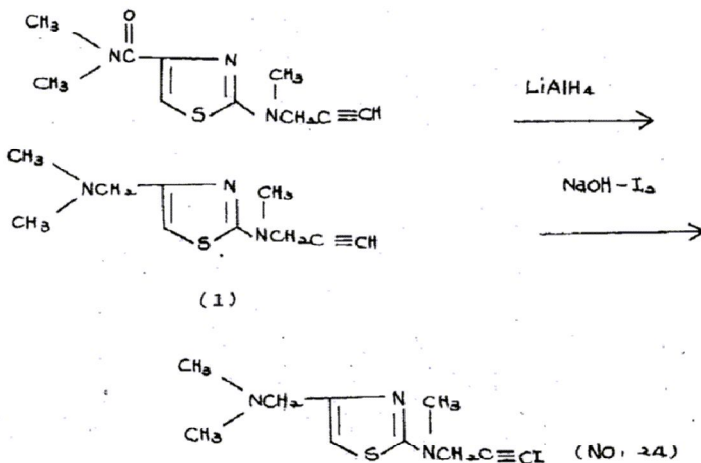
녹는점 148~150°C(에테르)

원소분석($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OSI}$) :

계산값 : C, 34.40 ; H, 3.46 ; N, 12.03 ; S, 9.18 ; I, 36.34

실험값 : C, 34.73 ; H, 3.49 ; N, 11.87 ; S, 9.34 ; I, 36.28(%)

[실시예 24]



2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-4-디메틸아미노카르보닐티아졸(k)(474mg)을 테트라히드로푸란(15ml)에 녹이고, 수산화알루미늄리튬(250mg)을 실온에서 저어주면서 여기에 가한다. 혼합물을 1시간 환류한후, 여분의 수산화알루미늄리튬을 물로 분해시키고 테트라히드로푸란을 증류하여 제거한다. 잔류물을 클로로포름으로 추출하고, 추출액을 물로 씻고 건조시킨 다음 용매를 제거한다. 잔류물을 실리카겔(10g) 및 클로로포름-메탄올(10 : 1)의 혼합 용매를 사용하여 컬럼크로마토그래피로 분리하여 2-(N-메틸-2-프로피닐아미노)-4-디메틸아미노메틸티아졸(번호 24)을 얻는다.

NMR : δ CDCl_3 (J=Hz) 2.27s6H, 2.27t(2)1H, 3.07s3H, 3.37s2H, 4.28d(2)2H, 6.33s1H.

(2) 화합물(1)을 실시예 3(3)과 같은 방법으로 처리하여 2-(N-메틸-3-요오드-2-프로피닐아미노)-4-디메틸아미노메틸티아졸(번호 24)을 얻는다.

녹는점 98~100°C

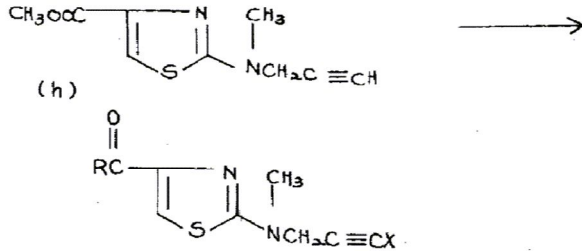
원소분석($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$) :

계산값 : C, 35.83 ; H, 4.21 ; N, 12.54 ; S, 9.57,

실험값 : C, 35.61 ; H, 4.28 ; N, 12.75 ; S, 9.51(%)

[실시예 25~28]

실시예 23과 같은 방법으로 다음 화합물을 얻는다.



[표 2]

실시예 번호	R	X=H	X=I
		mp(°C) or NMR CDCl_3 (J=Hz)	mp(°C)
25	$\begin{matrix} \text{HOCH}_2\text{CH}_2 \\ \text{N} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	오일, 2.37(2), 3.1s, 3.77m, 4.23(2), 4.67, 7.15s	109-111
26	$\text{HOOCCH}_2\text{NH}-$	(에틸 에스테르) mp. 100-102	164-165(d)
27	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$	오일 2.37t(2), 3.08s, 3.6m, 4.15br. 4.3d(2), 7.33s, 7.63br.	158-159
28	$\text{CH}_3\text{ONH}-$	2.33t(2), 3.07s, 3.83s 4.25d(2), 7.37s, 9.83s.	154-155(d)

[실시예 29] (다음에서 "부"는 무게의 비에 의한 부이다.)

3부의 화합물 번호 5*, 25부의 흰색 바셀린, 25부의 스테아릴알코올, 12부의 프로필렌알코올, 1.5부의 황산나트륨라우릴염, 0.025부의 에틸 P-히드록시벤조에이트, 0.015부의 프로필 P-히드록시벤조에이트 및 정제된 물일정량(전체 100부)를 연고로 제제한다(*요오드).

[실시예 30]

100부의 화합물 번호 22.50부의 히드록시프로필 전분, 결정성 셀룰로오스 및 알루미늄 실리케이트(60 : 20 : 20) 혼합물을 혼합하고 정제로 제제한다.

[실시예 31]

5부의 화합물 번호 21을 100부의 땅콩오일에 녹여 주사용액으로 제제한다.

[실시예 32]

5부의 화합물 번호 1의 염산, 20부의 프로필렌알코올, 5부의 폴리옥시에틸렌 알킬페닐에티르 및 70부의 물을 혼합하고 용액으로 녹인 다음 화합물 번호 1의 효과적인 농도가 50~500ppm이 되도록 물로 희석하여 잎 및 줄기에 분무한다.

[실시예 33]

5부의 혼합물 번호 2, 6부의 소듐알킬벤젠설포네이트, 4부의 소듐리그닌설포에이트 및 40부의 정토를 혼합하고 수화분말로 분쇄하고, 화합물 번호 2의 효과적인 농도가 50~500ppm이 되도록 희석하고 과일에 분무한다.

[실시예 34]

5부의 화합물 번호 5*, 90부에 벤토나이트 및 활석동량의 혼합물 및 5부의 소듐알킬벤젠설포네이트를 혼

합하고 분쇄하여 과립으로 제제한다(*요오드).

[실시예 35]

25부의 화합물 번호 6*, 8부의 폴리옥시에틸렌알킬페닐에테르, 2부의 소듐알킬벤젠술포네이트 및 65부의 크실렌을 혼합하고, 녹여 농축된 유제로 만든 다음 화합물 번호 6의 효과적인 농도가 50~500ppm이 되도록 희석하여 잎 및 줄기에 분무한다(*요오드).

[실시예 36]

1부의 화합물 번호 13*을 99부의 활석과 혼합하여 분제로 제제한다(*요오드).

[실시예 37]

용액을 화합물 번호 1대신에 화합물 17*을 사용하여 실시예 32와 같은 방법으로 제제한다(*요오드).

[실시예 38]

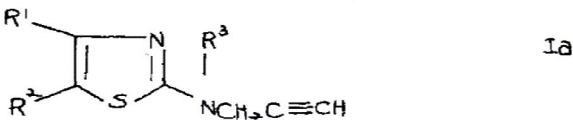
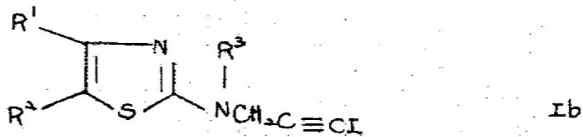
연고는 화합물 번호 5대신에 화합물 번호 17* 또는 화합물 번호 3을 사용하여 실시예 29와 같은 방법으로 제제한다(*요오드).

본 발명의 바람직한 구현이 특이한 향으로 제시되었으나 이러한 묘사는 단지 설명하기 위한 목적일 뿐이고, 다음 청구범위의 개념 및 범위를 벗어남이 없이 변화될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음식 1a의 화합물을 요오드화 시킴을 특징으로 하는 다음식 1b의 화합물의 제조방법.



위의 식에서, R¹은 수소, C₁₋₄알킬, 카르복시, 포르밀, 히드록시 C₁₋₄알킬, 모노-또는 디-C₁₋₄알킬-아미노메

틸, C₁₋₄알콕시-카르보닐, 히드록시이미노메틸, 페닐 또는 $\begin{matrix} \text{Y} \\ \diagup \\ \text{-CON} \\ \diagdown \\ \text{Z} \end{matrix}$ (여기서, Y는 수소 또는 C₁₋₄알킬이고, Z는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 히드록시-C₁₋₄알킬 또는 카르복시-C₁₋₄알킬이다)이고 ; R²는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시-카르보닐 또는 할로겐원자이고 ; R¹ 및 R²는 인접한 탄소를 함께 가질때, C₁₋₄알킬 및 C₁₋₄알콕시기를 구성하는 기로부터 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 벤젠고리이고 ; R³는 수소 또는 C₁₋₄알킬기이다.