

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 213/89

(45) 공고일자 1995년 07월 14일
(11) 공고번호 특 1995-0007754

(21) 출원번호	특 1987-0003684	(65) 공개번호	특 1987-0010001
(22) 출원일자	1987년 04월 17일	(43) 공개일자	1987년 11월 30일
(30) 우선권 주장	P 36 13 061.3 1986년 04월 18일 독일(DE) P 36 26 211.0 1986년 08월 02일 독일(DE)		
(71) 출원인	헥스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 벡커, 베른하르트 벡 독일연방공화국 데 6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 45		
(72) 발명자	게르하르트 로하우스 독일연방공화국 데 6233 켈크하임(타우누스) 올란드베크 4 발터 디트마르 독일연방공화국 데 6238 호프하임 암 타우누스 올란스트라세 10 하인즈 해넬 독일연방공화국 데 6380 바트 훔부르그 탄넨발달레 80 볼프강 라에테르 독일연방공화국 데 6072 드라이아이히 팔켄스타인스트라세 6 디터 로 이슬링 독일연방공화국 데 6308 부츠바흐 베토벤스트라세 27 벵트 -토마스 그뢰벨 독일연방공화국 데 6232 바드 소덴 암 타우누스 임 하인파드 10		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 정진수 (특자공보 제4046호)

(54) 1-하이드록시-2-피리돈의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

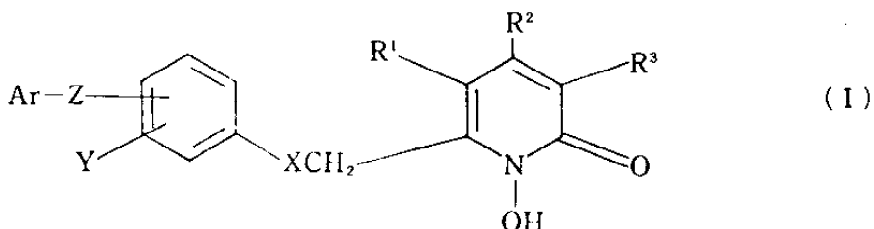
[발명의 명칭]

1-하이드록시-2-피리돈의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(I)이 1-하이드록시-2-피리돈의 제조방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



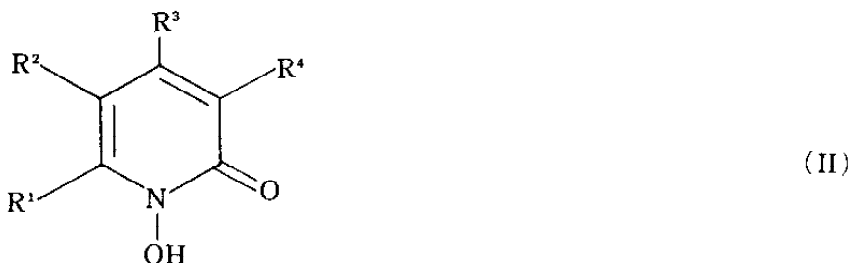
상기식에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 저급알킬이며, R^1 및 R^3 는 바람직하게는 수소이고, R^2 는 바람직하게는 메틸이며, X는 S 또는, 바람직하게는 산소이며, Y는 수소 또는 2개 이하의 할로겐 원자, 즉 염소 및/또는 브롬이고, Z는 단일결합 ; 2가 라디칼 산소 또는 S ; 2가 라디칼 $-CR_2$ (여기서, R은 H 또는 C_1-C_4 알킬이다) 또는 탄소수 2 내지 10의 기타 2가 라디칼 ; 또는 산소원자 및/또는 황원자와 결합하여 섀를 형성하는 $-CR_2-$ (여기서, R은 H 또는 C_1-C_4 알킬이다) 또는 탄소수 2 내지 10의 기타 2가 라디칼이고, 이때, 산소원자 및/또는 황원자와 결합하여 섀를 형성하는 상기 2가 라디칼이 2개 이상의 산소원자 및/또는 황원자를 함유하는 경우, 이들 원자

는 2개 이상의 탄소원자에 의해 분리되어야 하며, 인접한 2개의 탄소원자는 또한 이중 결합에 의해 함께 결합될 수 있으며, 자유 원자의 탄소원자는 H 및/또는 C₁-C₄ 알킬 그룹에 의해 포화될 수 있으며, Ar은 2개 이하의 환을 포함하며, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로 메톡시를 포함하는 그룹중에서 선택된 3개 이하의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환될 수 있는 방향족 환 시스템이다.

본 발명은 또한 신규한 1-하이드록시-2-피리돈의 제조시 형성되는 특정 중간체에 관한 것이기도 하다.

독일연방공화국 특허 제2,234,009호에는 하기 일반식(II)의 화합물이 기술되어 있다.

[화학식 2]



상기식에서, R¹은 특히 알킬의 탄소수가 1 내지 4인 아릴옥시알킬 또는 아릴머캅토알킬이다.

상기한 라디칼들의 구체적인 예로는 페닐옥시메틸 또는 페닐머캅토메틸이 있다. 독일연방공화국 특허 제2,234,009호에 따라, R¹은, 아릴옥시알킬 또는 아릴머캅토알킬 뿐만 아니라, 또한 아릴, 알킬의 탄소수가 1 내지 4인 아르알킬, 알케닐의 탄소수가 2 내지 4인 아릴알케닐, 알킬의 탄소수가 1 내지 4인 벤즈하이드릴 및 페닐설폰알킬과 같은 기타의 다양한 라디칼을 나타낼 수도 있다. 이들 라디칼에 대해 기술한 상기 특허 명세서에서, 이들 라디칼은, 나프틸로도 기술될 수 있는 아릴 라디칼 자체를 제외하고는 항상 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 그룹, 니트로 그룹, 시아노 그룹 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 페닐 라디칼이다.

이와는 달리, 본 발명은 6-위치에서의 치환체[일반식(II)의 R¹]가, 임의로 치환된 2개 이상의 분리된 방향족 환을 함유하며, 옥시메틸그룹 또는 티오메틸그룹을 통해 피리돈 잔기에 결합된 방향족 환 시스템을 함유하는 일반식(I)의 1-하이드록시-2-피리돈에 관한 것이다.

이와 같이, 본 발명은 상기한 바와 같은 일반식(I)의 1-하이드록시-2-피리돈에 관한 것이다.

상기한 일반식(I)에 있어서, 라디칼 Z중의 C쇄 성분은 바람직하게는 CH₂ 그룹이다. CH₂ 그룹이 C₁-C₄ 알킬 그룹에 의해 치환될 경우, 바람직한 치환체는 CH₃ 및 C₂H₅이다.

Z 라디칼의 예에는 -O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m- (여기서, m은 2 내지 10의 수이다), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -SCH(C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -O-CH₂-CH=CH-CH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-CH₂CH₂S-, -S-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-S-등이 있다.

방향족 환 시스템이란 용어는 페닐 ; 및 나프틸, 테트라하이드로나프틸 및 인데닐과 같은 융합된 시스템(fused system) 뿐만 아니라 비페닐, 디페닐 알칸, 디페닐에테르 및 디페닐 티오 에테르로부터 유도된 것과 같은 분리 시스템(isolated system)을 포함한다.

일반식(I)의 화합물류의 대표적인 중요한 예에는 하기와 같은 화합물들이 있다 :

- (1) 6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 167℃),
- (2) 6-[4-(2, 4-디클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 162℃),
- (3) 6-[비페닐릴-4-옥시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 184℃),
- (4) 6-[4-벤질페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 149℃),
- (5) 6-[4-(2, 4-디클로로벤질옥시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 172℃),
- (6) 6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-3, 4-디메틸-2-피리돈(용점 : 155℃),
- (7) 6-[4-(2, 4-디클로로벤질)페녹시메틸]-1-하이드록시-3, 4-디메틸-2-피리돈(용점 : 169℃),
- (8) 6-[4-(신나밀옥시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 179℃),
- (9) 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(4-트리플루오로메틸페녹시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 149℃),
- (10) 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(1-나프틸메톡시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 179℃),
- (11) 6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4, 5-디메틸-2-피리돈,
- (12) 6-[4-(4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 158℃),
- (13) 6-[2, 6-디클로로-4-(2-나프틸티오메틸)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 138℃)

℃),

(14) 6-[2, 6-디클로로-4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 190℃),

(15) 6-[4-(4-클로로벤질옥시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 173℃),

(16) 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(4-트리플루오로메톡시벤질옥시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 143℃),

(17) 6-[4-(4-3급-부틸벤질옥시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 181℃),

(18) 6-[2-(4-클로로벤질옥시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 161℃),

(19) 1-하이드록시-4-메틸-6-[2-(나프트-1-일메톡시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 150℃),

(20) 1-하이드록시-4-메틸-6-[3-(1-나프틸메톡시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 155℃),

(21) 6-[3-(4-클로로벤질옥시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 149℃),

(22) 6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-2-피리돈(용점 : 180℃),

(23) 6-[2, 6-디클로로-4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 150℃),

(24) 6-(4-벤질옥시-2, 6-디클로로페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 161℃),

(25) 6-(2, 6-디클로로-4-페닐페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 195℃),

(26) 6-[4-(4-브로모-2-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 174℃),

(27) 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(3, 4, 5-트리에톡시벤질옥시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 154℃),

(28) 6-[4-(2, 4-디클로로벤질)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 173℃),

(29) 6-[2, 6-디브로모-4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈,

(30) 6-(2, 6-디브로모-4-페닐페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈,

(31) 6-(2-브로모-4-페닐페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 245℃),

(32) 6-(2-브로모-6-클로로-4-페닐페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈,

(33) 6-[4-(4-플루오로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 151℃),

(34) 6-[3-(4-클로로페닐티오)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈,

(35) 1-하이드록시-4-메틸-6-[3-(1-나프틸메틸티오)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 144℃),

(36) 1-하이드록시-4-메틸-6-[3-(1-나프틸메톡시)페닐티오메틸]-2-피리돈(용점 : 163℃),

(37) 1-하이드록시-4-메틸-6-(2-페닐페녹시메틸)-2-피리돈(용점 : 179℃),

(38) 6-(2-벤질페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 155℃),

(39) 1-하이드록시-3, 4-디메틸-6-[3-(1-나프틸메틸티오)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 143℃),

(40) 6-(2, 4-디브로모-6-페닐페녹시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 130℃),

(41) 6-[4-(4-(4-클로로페녹시)페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 100℃),

(42) 6-[3-(4-클로로벤질옥시)페닐티오메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 94℃),

(43) 6-[4-(4-클로로페닐티오)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 158℃),

(44) 1-하이드록시-6-[4-(4-메톡시페닐티오)페녹시메틸]-4-메틸-2-피리돈(용점 : 162℃),

(45) 1-하이드록시-4-메틸-6-[3-(2-페녹시에톡시)페녹시메틸]-2-피리돈(용점 : 148℃),

(46) 6-[4-(4-클로로페녹시프로폭시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 162℃),

(47) 6-[3-(4-클로로페닐티오프로필티오)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 102℃),

(48) 6-[3-(4-클로로페닐티오부톡시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 104℃),

(49) 6-[3-(4-클로로페닐티오에톡시에톡시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 98℃),

(50) 6-[4-(α , α -디메틸-4-메톡시벤질)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 156℃),

(51) 6<3-[1-(4-클로로페닐티오)-2, 2-디메틸프로프-3-일티오]페녹시메틸>-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 134℃),

(52) 6<4-[1-(4-클로로페닐)부트-2-엔-4-일옥시]페녹시메틸>-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 167℃),

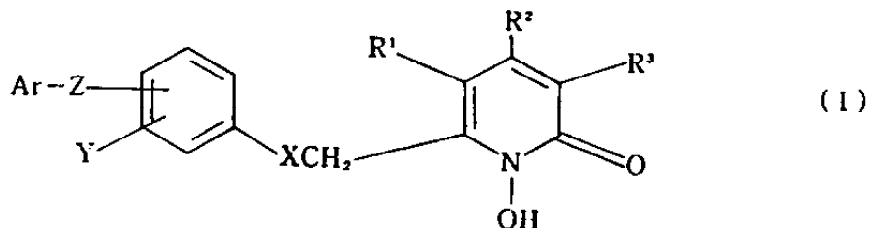
(53) 6-[3-(4-클로로페닐티오에톡시에톡시메틸티오)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점

: 95℃), 및

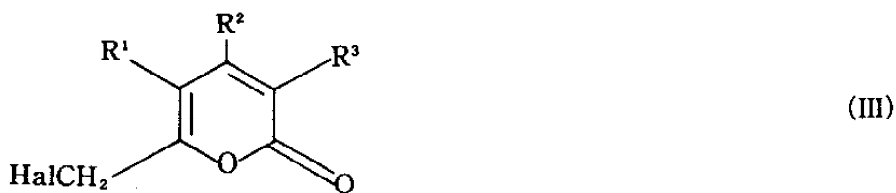
(54) 6- < 4-[1-(4-클로로페닐)-5-펜틸]페녹시메틸 > -1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(용점 : 159℃).

본 발명에 따른 화합물은 자체가 공지된 각종 방법에 의해 제조할 수 있으며, 예를 들면 하기와 같이 일반식(III)의 6-할로게노메틸-2-피론을 임의로 적절히 치환된 일반식(IV)의 페놀 또는 티오펜올과 반응시키고, 이로부터 생성된 일반식(V)의 아릴옥시메틸피론 또는 아릴티오메틸피론을 하이드록실아민에 의해 하이드록시피리돈으로 전환시킴으로써 제조할 수 있다.

[화학식 1]



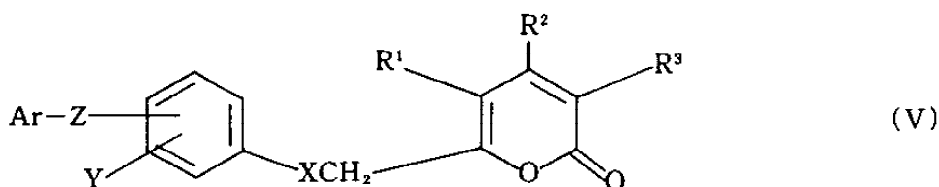
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



상기식에서 R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z 및 Ar은 상기한 바와 같고, Hal은 할로겐 원자, 특히 염소 또는 브롬이다.

알킬화는 편리하게는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 디메틸포름아미드 또는 디메틸 설폭사이드와 같은 양성자성 또는 비양성자성 용매내에서 수행하며, 바람직하게는 비양성자성 용매내에서 수행한다. 유리된 할로겐화수소를 결합시키기 위해, 특히 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산칼슘, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 디아자비스아이크로노난, N-메틸피페리딘과 같은 무기 또는 유기 염기를 1당량 이상의 양으로 사용한다. 일반적으로, 반응온도는 실온 내지 약 80℃의 온도이나, 특정한 경우에는 110℃ 또는 0℃와 같이 고온 또는 저온을 이용하는 것이 유리할 수도 있다.

2-피론을 1-하이드록시-2-피리돈으로 전환시키기 위해, 일반적으로 하이드록실아민염에 대해 약 1당량 이상의 염기의 존재하에서 하이드록실 아민을 무기 또는 유기산, 바람직하게는 염산, 황산 또는 아세트산과 그의 염 형태로 반응시킨다. 하이드록실 아민 염의 양은 피론의 사용량에 대해 약 1몰 이상이다. 그러나, 반응속도 및 수율을 증가시키기 위해서는, 과량 즉, 1몰에 대해 2 내지 10몰을 반응시간 동안 조금씩 첨가하는 것이 바람직하다. 이 반응에 적합한 염기는 유기 및 무기 염기이다. 바람직한 유기염기는 2-아미노피리딘, 2-아미노피콜린, 2-메틸아미노피리딘, 이미다졸 및 2-메틸이미다졸과 같은 아미노피리딘(유도체) 및 이미다졸(유도체)이다. 바람직한 무기 염기는 알칼리 금속의 탄산염 및/또는 중탄산염(Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $RbCO_3$, $CsHCO_3$ 등)이다. 상술한

무기 염기중에서, 나트륨 및 칼륨의 탄산염 및 중탄산염, 특히 Na_2CO_3 가 적합하다.

동시에 용매로도 작용할 수 있는 유기염기는 일반적으로 사용된 피론 1몰당 약 1 내지 20몰, 바람직하게는 약 3 내지 10몰의 양으로 사용하며, 이는 또한 사용된 하이드록실암모늄염에 대해 약 1당량 이상의 염기가 존재하는 조건에 적합하다.

물론, 예를 들어 반응을 저온에서 수행할 경우 시스템의 융점을 낮추기 위해 이들 염기의 혼합물도 또한 사용할 수 있다. 일반적으로, 이에 대해 반응온도는 약 20°C 내지 150°C , 바람직하게는 약 50°C 내지 100°C 이다.

무기염기를 사용하는 경우, 유기염기에서와 같이, 사용된 하이드록실암모늄염의 양에 대해 적어도 등량의 양으로 가하는 것이 편리하다. 예를 들어, 하이드록실암모늄클로라이드 1몰에 대해 Na_2CO_3 1/2몰 이상 또는 NaHCO_3 1몰 이상을 사용해야 한다. 또한, 무기 염기는 단독적으로 사용하거나 임의의 바람직한 혼합물 형태로 모두 사용할 수 있다.

무기 염기를 사용하여 공정을 수행하기 위해, 2-피론을 하이드록실암모늄염, 바람직하게는 하이드록실 암모늄설페이트, 및 알칼리 금속 탄산염 및/또는 중탄산염과 혼합시키고, 가능한한 피론이 전환될 때까지 생성되는 결정 과당을 가열시키는 것이 유리하다. 무기염을 제거한 후, 생성되는 2-피리돈은 직접 분리할 수 있거나, 보다 바람직하게는 예를 들어 에탄올아민염과 같은 유기 염기의 염으로서 분리할 수 있다.

상기 공정을 수행할 때에 온도는 약 120°C 를 초과해서는 안된다. 약 50°C 이상, 바람직하게는 약 60°C 내지 105°C 가 편리하다.

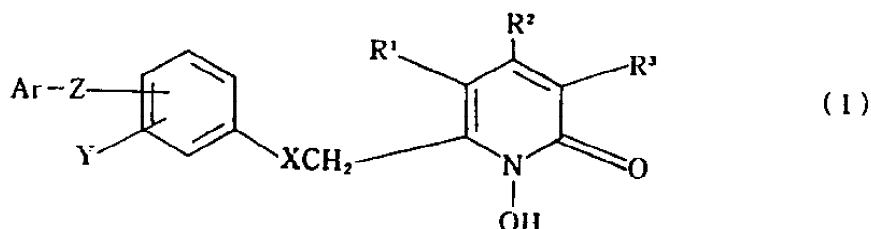
또한, 유기염기 및 무기염기를 사용하는 공정에 있어서, 불활성 용매 또는 희석제를 첨가할 수 있다. 이는 일반적으로 필수적인 것은 아니나, 각 경우에 장점을 가질 수 있다. 용매 또는 희석제를 첨가할 경우, 일반적으로 소량, 통상적으로 총반응 혼합물의 약 50중량% 이하의 양으로 첨가한다. 바람직한 양은 약 3 내지 15중량%이다.

용매 또는 희석제는 극성 또는 비극성 및 수-혼화성 또는 비-수-혼화성일 수 있다. 사용가능한 물질의 예에는 물, 저분자량 알코올(예 : 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 및 프로필렌글리콜), 아미드(예 : 디메틸포름아미드 및 디에틸포름아미드), 에테르(예 : 디이소프로필에테르), 염소화된 탄화수소(예 : 클로로벤젠), 니트릴(예 : 아세토니트릴), 또는 천연 지방족, 지환족 또는 방향족 탄화수소가 있다.

6-할로게노메틸-2-피론, 특히 염소 화합물은 예를 들어 하기 문헌에 기술되어 있는 방법으로 제조할 수 있다[참조문헌 : Chemische Berichte 100(1967), page 658].

하이드록시피리돈을 합성하는 다른 방법에는 2-할로게노-6-피콜린을 촉매 할로겐화시켜 일반식(VI)의 2-할로게노-6-할로게노메틸피리딘을 수득하고, 할로게노메틸 그룹을 임의로 적절히 치환된 페놀과 반응시키며, 산화시켜, N-옥사이드를 수득하고 직접 또는 간접적인 수단에 의해 핵상의 헬로겐을 가수분해시키는 방법이 포함된다.

[화학식 1]



[화학식 4]



상기식에서, R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, Ar 및 Hal은 상기한 바와 같다.

할로게노메틸 그룹과 페놀의 반응은 바람직하게는 할로게노메틸피론과 페놀의 반응에 대해 상술한 것과 같은 조건하에서 수행한다. 피리돈을 그의 N-옥사이드로 전환시키는데 사용되는 산화제는 과산화수소, 퍼포름산, 퍼아세트산, 퍼벤조산, 3-클로로퍼벤조산 및 3급-부틸 하이드로퍼옥사이드와 같은 무기 또는 유기 산화제이고, 상기 전환 공정은, 경우에 따라, 바람직하게는 실온 내지 약 100°C 의 온도에서 황산, 과염소산, 톨루엔설펜산, 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로메탄설펜산과 같은 강산에 의한 촉매화에 의해 수행된다. 핵상의 할로겐의 가수분해는 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화바륨과 같은 염기와 반응시킴으로써 직접 수행할 수 있거나, 3급-부탄올 또는 2-메톡시 에탄올과 같이 다시 용이하게 제거할 수 있는 알코올로 에테르화시킴으로써 간접적으로 수

행할 수 있다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물의 대표적인 제조방법은 하기 실시예에 나타내었다.

상술한 방법 중의 하나가 Ar 또는 피론 환내에 반응성 치환제를 여전히 함유하는 중간체를 제공하는 경우, 상기 치환제를 통해 R¹ 내지 R³의 정의에 상응하는 기타 그룹 및 Ar에 대해 정의된 치환체가 도입될 수 있다. 예를 들어, 유리 하이드록실 또는 머캅토 그룹을 계속 에테르화시킬 수 있거나, 예를 들어, 알데하이드 그룹을 환원시켜 형성된 하이드록시메틸 그룹을 할로게노메틸 그룹으로 전환시킨 후, 할로겐을 다시 페놀 또는 티오펜올과 친핵적으로 교환시킬 수 있다. 이와 유사하게, 여전히 반응성 치환제를 함유하는, 디할로게노피콜린(V)과 페놀을 반응시켜 생성된 피리딘 유도체 또는 이로부터 산화에 의해 수득된 N-옥사이드를 다른 유형의 치환 생성물로 전환시킬 수 있다.

본 발명은 또한 특허청구범위 제1항에 기술된 중간체로서 적합한 일반식(V)의 화합물에 관한 것이기도 하다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물은 피부사상균(사상체진균) 및 피부 및 점막에 영향을 주는 진균[예 : 칸디다종(Candida spp.)]과 같은 병원성 진균 및 사상균[예 : 아스퍼질러스 나이거(Aspergillus niger)]에 대해 광범위한 활성 작용과 함께 우수한 국소적 항진균성을 나타낸다. 따라서, 이들 화합물은 인술 및 수의학, 예를 들어 개, 고양이 및 새와 같은 가축, 및 반추동물, 말 및 돼지와 같은 통상적인 가축에 있어서 상기 병원균에 의한 감염을 치료하는데 사용할 수 있다. 하이드록시 피리돈은 액제, 현탁제, 크림제, 연고제, 산제 또는 좌제(질정)와 같이 통상의 진균 방제용 제제내에서 유리형태 또는 무기 또는 유기염기(예 : NaOH, KOH, Ca(OH)₂, NH₃, H₂NCH₂CH₂OH 등)와의 생리학적으로 허용되는 염으로서 사용할 수 있다. 본 발명의 신규 생성물은 특히 우수한 살진균 활성 및 감염 부위에 대한 긴 체류시간에 의해 특징화되며, 바로 이 점이, 후술될 대조시험에서 입증되는 바와 같이, 본 발명의 신규 생성물이 통상의 표준 생성물에 비해 우수한 점이다. 또한, 이들 화합물은 항균 작용 및, 예를 들어, 헤르페스(Herpes) 바이러스에 대한 항균 및 항바이러스 작용을 나타낸다.

[실시예]

실시예 1

6-[4-(2, 4-디클로로벤질)페녹시메틸]-1-하이드록시-3, 4-디메틸-2-피리돈(화합물 7)

6-클로로메틸-3, 4-디메틸-2-피론[화합물(A)] 19.85g 및 4-(2, 4-디클로로벤질)페놀 25.3g을 디메틸포름아미드 700ml에 용해시키고, 미분된 탄산칼륨 20g을 첨가하며, 상기 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반시킨다. 그 후, 염화메틸렌 200ml 및 물 500ml를 첨가하고, 층을 분리시키며, 유기상을 각각 물 100ml로 2회 세척하고, 수 펌프 진공(water pump vacuum)하에서 건조 및 증발시킨다. 잔류물 42.7g을 박층크로마토그래피에 의해 대체로 정제시키고, 2-아미노피리딘 200g과 함께 75°C에서 56시간 동안 가열시키며, 처음 41시간 동안에는 하이드록실 아민 하이드로클로라이드 총 41.7g을 5회에 걸쳐 첨가한다. 그 후, 염화메틸렌 250ml를 첨가하고, 유기상을 묽은 염산으로 1회 세척하며, 물로 2회 세척하고, 용매를 감압하에서의 증류에 의해 제거한다. 잔류물 39.7g을 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르로부터 재결정화하고, 융점이 169°C인 순수한 하이드록시피리돈 32.5g을 수득한다.

실시예 2 내지 19

실시예 1과 동일한 방법에 의해, 4-(4-클로로페녹시)페놀 및 화합물(A)로부터 화합물(6)을 수득하고 : 3-(1-나프틸메틸티오)페놀 및 화합물(A)로부터 화합물(39)을 수득하며 : 4-(4-클로로페녹시)페닐 및 6-클로로메틸-4-메틸-2-피론[화합물(B)]로부터 화합물(1)을 수득하고 : 4-(2, 4-디클로로페녹시)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(2)을 수득하며 : 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(9)을 수득하고 : 2, 6-디클로로-4-(4-클로로페녹시)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(23)을 수득하며, 2, 6-디클로로-4-페닐페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(25)을 수득하고 : 4-(4-플루오로페녹시)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(23)을 수득하며 : 3-(4-클로로페닐티오)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(34)을 수득하고 : 3-(1-나프틸메틸티오)페닐 및 화합물(B)로부터 화합물(35)을 수득하며 : 2, 4-디브로모-6-페닐페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(40)을 수득하고 : 4-[4-(4-클로로페녹시)페녹시]페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(41)을 수득하며 : 4-(4-클로로페닐티오)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(43)을 수득하고 : 4-벤질페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(4)을 수득하며, 2-벤질페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(38)을 수득하고 : 4-페닐페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(3)을 수득하며 : 4-(4-브로모-2-클로로페녹시)페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(26)을 수득하고 : 4-[1-(4-클로로페닐)-5-페닐]페놀 및 화합물(B)로부터 화합물(54)을 수득한다.

실시예 20

1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(1-나프틸메톡시)페녹시메틸]-2-피리돈[화합물(10)]

6-클로로메틸-4-메틸-2-피론 100g, 하이드로퀴논 210g, 탄산칼륨 132g 및 디메틸포름아미드 400ml의 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하며, 상기 혼합물을 염산으로 중화시키고, 침전물을 흡인여과하며, 물로 세척하고 건조시킨다. 염화메틸렌으로 처리하고, 아세트니트릴로부터 재결정화하여, 융점이 179°C인 경의 순수한 6-(4-하이드록시페녹시메틸)-4-메틸-2-피론 68g을 수득한다. 이 화합물 4.8g을 1-클로로메틸나프탈렌 4g, 디메틸포름아미드 20ml 및 탄산칼륨 8g과 함께 실온에서 72시간 동안 교반시킨 후, 묽은 수산화나트륨 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 염화메틸렌과 함께 진탕시키며, 유기상을 물로 세척하고 건조시키며, 용매는 증류에 의해 제거한다. 잔류물 7.0g을 실리카겔을 함유하는 컬럼상의 염화메틸렌중에서 크로마토그래피시키고, 융점이 132°C인 순수한 4-메틸-6-[4-(1-나프틸메톡시)페녹시메틸]-2-피론 4.6g을 수득한다. 이 생성물을 75°C에서 2-아미노피리딘 15g과 함께 가열하고, 32시간 동안 교반시키면서 하이드록실아민 하이드로클로라이드 7g을 4회에 걸쳐 첨가한다. 총 42시간으로 반응을 지속시킨 후, 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고,

그 용액은 묽은 염산 및 물로 세척하고 건조시키며, 용매는 증류에 의해 제거하고, 잔류물을 아세트 니트릴로부터 재결정화한다. 융점이 179℃인 순수한 화합물(10) 1.9g을 분리한다.

실시에 21 내지 30

실시에 20과 동일한 방법에 의해, 중간체 6-(4-하이드록시페녹시메틸-4-메틸-2-피론을, 염화물인 2, 4-디클로로벤질클로라이드, 신나밀 클로라이드, 4-클로로벤질클로라이드, 4-트리플루오로메톡시벤질 클로라이드, 4-3급-부틸벤질 클로라이드, 3, 4, 5-트리메톡시벤질 클로라이드, 1-클로로-3-(4-클로로페녹시)프로판 및 1-클로로-4-(4-클로로페녹시)-2-부텐을 사용하여 알킬화시키고, 생성된 피론을 하이드록시피리돈으로 전환시킴으로서 화합물(5), (8), (15), (16), (17), (27), (46) 및 (52)를 수득한다. 하이드로퀴논 대신에 카테콜을 사용하고, 1-나프틸메틸 클로라이드를 사용하여 알킬화시키면, 화합물(19)가 생성되고, 레졸시놀 및 4-클로로벤질 클로라이드를 사용하면 화합물(21)이 생성된다.

실시에 31

6-[2, 6-디클로로-4-(2-나프틸티오메틸)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈[화합물(13)]

나트륨 4.8g 및 3, 5-디클로로-4-하이드록시벤즈알데하이드 42g을 메탄올 250ml에 용해시키고, 용매는 감압하에서의 증류에 의해 제거하며, 잔류물은 디메틸포름아미드 200ml에 용해시키고, 6-클로로 메틸-4-메틸-2-피론 32g을 첨가하며, 상기 혼합물을 실온에서 3일 동안 정치시킨다. 그후, 디메틸포름아미드를 감압하에서 증류에 의해 제거하고, 메탄올을 첨가하며, 융점이 180℃인 6-(2, 6-디클로로-4-포르밀페녹시메틸)-4-메틸-2-피론 총 44g을, 모액을 냉각 및 농축시킴으로써 수개의 분획물로 분리시킨다. 이 화합물 34.5g을 실온에서 수소화붕소나트륨 1.5g을 사용하여 테트라하이드로푸란 250ml 및 메탄올 100ml의 혼합물중에서 환원시킨 후, 상기 혼합물을 50℃로 가열하고, 농축 황산 10ml를 첨가하며, 증류에 의해 용매를 거의 제거하고, 잔류물을 물과 함께 진탕시키며, 고체를 흡인 여과하고, 물로 세척하며, 건조시킨다. 이 생성물(33.1g ; 융점 : 154℃)을 염화메틸렌 200ml 중에서 현탁시키고, 디메틸포름아미드 0.1ml를 가한후, 실온에서, 티오닐 클로라이드 11ml를 조금씩 첨가한다. 24시간 후에, 용매는 증류에 의해 제거하고, 잔류물은 메탄올 200ml와 함께 비등시키며, 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 생성물을 흡인여과하고, 세척 및 건조시킨다. 융점이 136℃인 순수한 6-(2, 6-디클로로-4-클로로메틸페녹시메틸)-4-메틸-2-피론 30.1g을 수득한다.

생성된 화합물 7.5g을 2-티오니프톨 4g, 디메틸포름아미드 30ml 및 탄산칼륨 7g과 함께 실온에서 24 시간 동안 교반시킨 후, 물을 첨가하고, 이 혼합물을 염화메틸렌과 함께 진탕시키며, 그 용액은 물로 세척하고, 건조시키며, 실리카겔을 함유하는 컬럼상에서 크로마토그래피시킨다. 융점이 125℃인 6-[2, 6-디클로로-4-(2-나프탈티오메틸)페녹시메틸]-4-메틸-2-피론 8.5g을 수득한다. 상기 생성물을 75℃에서 2-아미노피리딘 25g과 함께 가열시키고, 37시간 내에, 히드록실아민 하이드로 클로라이드 총 8g을 4회에 걸쳐 첨가한다. 48시간 동안 반응을 지속시킨 후, 잔류물은 염화메틸렌에 용해시키고, 유기상은 묽은 염산 및 물로 세척하고, 건조시키며, 용매는 증류에 의해 제거한다. 잔류물을 아세트니트릴로부터 1회 재결정화한후, 에틸아세테이트로부터 1회 재결정화하여, 융점이 138℃인 순수한 화합물(13) 2.1g을 수득한다.

실시에 32 및 33

실시에 31의 방법과 유사한 방법에 의해, 중간체 6-(2, 6-디클로로-4-클로로메틸페녹시메틸)-4-메틸-2-피론을 4-페닐페놀과 반응시키고, 생성된 피론을 하이드록시피리돈으로 전환시킴으로써 화합물(14)을 수득한다. 3, 5-디클로로-4-하이드록시벤즈알데하이드 대신에 4-하이드록시벤즈알데하이드를 사용하고, 상기와 유사하게 환원시키며, 티오닐 클로라이드와 함께 반응시키고, 4-(4-클로로페녹시)페놀과 함께 축합반응시키며, 하이드록실아민과 반응시켜 화합물(12)을 수득한다.

실시에 34

6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-2-피리돈[화합물(22)]

2-브로모-6-피콜린 30g을 N-브로모석신아미드 31.6g, 디벤조일 퍼옥사이드 0.015g 및 사염화탄소 150ml와 함께 UV조사하에서 30시간 동안 환류가열하고, 상기 혼합물을 여과시키며, 여과물은 탄산 나트륨 수용액으로 1회 세척하고 물로 3회 세척하며, 건조시키고, 용매는 감압하에서의 증류에 의해 제거한다. 잔류물 40.1g을 헥산 150ml와 함께 진탕시키고, 흡인여과하여 주로 목적하는 모노브로모 메틸 화합물 및 또한 소량으로 존재하는 디브로모메틸 화합물로 이루어진 혼합물 27.3g을 수득한다. 상기 혼합물을 4-(4-클로로페녹시)페놀 21.4g, 탄산칼륨 20.7g 및 디메틸포름아미드 50ml와 함께 실온에서 48시간 동안 교반시킨 후, 염화메틸렌 200ml를 첨가하고, 유기 용액은 물로 3회 세척하고 농축시키며, 실리카겔 상에서 크로마토그래피시키고 디이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 2-브로모-6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]피리딘 16.3g을 분리한다.

생성된 화합물 15.8g을 50℃에서 30시간 동안 빙초산 50ml중의 퍼아세트산 8.5g 용액과 함께 가열시킨 후, 40℃에서 감압하에서의 증류에 의해 용매를 부분적으로 제거하고, 잔류물을 각각 물 200ml와 함께 3회 진탕시키고, 중탄산나트륨 수용액과 함께 1회 진탕시키며, 각각 따라 붓고, 최종적으로 디이소프로필 에테르 100ml로 처리하며, 생성물을 흡인여과 및 건조시킨다. 이 방법에 의해, 융점이 100℃인 거의 순수한 N-옥사이드 10.2g을 수득한다. 상기 N-옥사이드 5g을 70℃에서 물 9ml와 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 20ml의 혼합물중의 수산화나트륨 1.2g의 용액과 함께 가열시킨다. 이 공정을 수행하는 동안, 알코올과 함께 반응시키면, 융점이 125℃인 N-옥사이드의 메톡시메틸 에테르가 빠르게 형성되며, 그후 이 에테르를 서서히 가수분해시킨다. 60시간 후에, 용매를 감압하에 증류에 의해 제거하고, 잔류물은 염화메틸렌 200ml 및 묽은 황산 50ml와 함께 진탕시키고, 유기상을 분리, 건조 및 증발시킨다. 잔류물을 아세트니트릴로부터 재결정화하여, 융점이 180℃인 순수한 화합물(22) 2.5g을 수득한다.

실시예 35

1-하이드록시-4-메틸-6-[3-(1-나프틸메톡시)페닐티오메틸]-2-피리돈

모노티오레졸시놀 26g 및 6-클로로메틸-4-메틸-2-피톤 31.8g을 디메틸포름아미드 100ml에 용해시키고, 얼음중에서 교반 및 냉각시키면서 분말화된 탄산칼륨 38g을 30분내에 첨가한 후, 상기 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반시키고, 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후, 염화메틸렌 300ml를 첨가하고, 유기상은 물과 함께 3회 진탕시킴으로써 추출하며, 분리 및 건조시키고, 용매는 증류에 의해 제거한다. 잔류물을 메탄올로부터 재결정화시키고, 융점이 129℃인 6-(3-하이드록시페닐티오메틸)-4-메틸-2-피론[화합물(C)] 44g을 수득한다.

1-클로로메틸나프탈렌 8.9g을 아세톤 200ml중의 요오드화 나트륨 8g용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후, 화합물(C) 12.4g을 0℃로 냉각시킨 상기 혼합물에 용해시키고, 분말화된 탄산칼륨 6.9g을 5시간내에 조금씩 첨가한다. 0℃에서 총 79시간 동안 반응시킨 후에, 용매를 수 펌프 진공하에서 증류에 의해 제거하고, 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키며, 이 용액을 물로 세척하고, 분리, 건조 및 농축시키며, 생성물은 실리카겔을 함유하며 이동상으로서 염화메틸렌을 사용하는 컬럼상에서 크로마토그래피시키고, 주요분획을 메탄올로부터 재결정화시킨다. 융점이 139℃인 순수한 4-메틸-6-[3-(1-나프틸메톡시)페닐티오메틸]-2-피론 9g을 수득한다.

상기 화합물 8.5g을 2-아미노피리딘 50g과 함께 75℃에서 가열시키고, 40시간내에, 하이드록실아민 하이드로 클로라이드 8.9g을 조금씩 첨가한다. 60시간 동안 반응시킨 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염화 메틸렌을 첨가하며, 유기상은 묽은 염산으로 1회 세척하고 물로 3회 세척하며 건조시키고, 용매는 증류에 의해 제거한다. 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 융점이 163℃인 하이드록시 피리돈 4g을 수득한다.

실시예 36

피론(C)(참조 : 실시예 35)를 4-클로로벤질 클로라이드와 반응시키고, 나머지 반응을 실시예 35에서와 같이 수행하는 경우, 화합물(42)을 수득한다.

실시예 37

1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-2-피리돈

톨루엔 50ml중의 4-메틸-6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-2-피론 171.4g (0.5몰)을 80℃로 가열한다. 그후, 하이드록실암모늄 설페이트 59.9g (0.36몰) 및 탄산나트륨 38.3g(0.36몰)을 첨가한다. 10분후에, 하이드록실암모늄 설페이트 59.9g(0.36몰) 및 탄산나트륨 38.3g(0.36몰)을 추가로 첨가한다. 약 4시간 후에, 가열을 중지하고, 약 40℃에서 염화메틸렌 500ml를 첨가한다. 그후, 용해시킨 반응생성물을 불용성 염으로부터 여과한다. 여과물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 염화메틸렌을 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트 500ml와 함께 교반시킬 경우, 반응생성물이 결정화된다. 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시 메틸]-2-피리돈을 디메틸포름아미드로부터 재결정화함으로써 최종적으로 정제한다. 수득량 : 80.5g(45%) : 융점 168 내지 170℃.

실시예 38

1-하이드록시-4-메틸-6-[3-(2-페녹시에톡시)페녹시메틸]-2-피리돈(화합물 45)

6-클로로메틸-4-메틸-2-피론 80g, 레졸시놀 220g, 디메틸포름아미드 400ml 및 미분된 탄산칼륨 105g의 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시킨 후, 염화메틸렌을 첨가하고, 유기상은 물과 함께 수회 진탕시킴으로써 추출하고 건조시키며, 용매는 감압하에서의 증류에 의해 제거한다. 점성 잔류물을 223g을 물로 연마시킨 후, 메탄올로부터 재결정화하고, 융점이 145℃인 6-(3-하이드록시페녹시메틸)-4-메틸-2-피론[화합물(D)] 53g을 분리시킨다.

화합물(D) 10g을 1-요오드-2-페녹시에탄(2-페녹시 에탄올을 SOCl_2 와 반응시킨 후, 염소를 요오드로 대체하여 아세톤중의 요오드화나트륨과 반응시킴으로써 제조) 11.2g, 탄산칼륨 6.9g 및 디메틸포름아미드 50ml와 함께 50℃에서 35시간 동안 교반시키고, 염화메틸렌을 첨가하며, 이 용액을 물로 수회 세척하고 건조시키며, 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨다. 분리된 주생성물은 융점이 95℃인 4-메틸-6-[3-(2-페녹시에톡시)페녹시메틸]-2-피론 10.4g이다. 상기 피론 10g을 75℃에서 63시간 동안 2-아미노피리딘 50g과 함께 가열시키면서 하이드록실아민 하이드로클로라이드 8.5g을 조금씩 첨가한 후, 잔류물은 염화메틸렌에 용해시키며 용액을 묽은 염산(수성상의 pH : 3 내지 4)과 함께 진탕시킴으로써 추출하고 건조시키며, 용매는 증류에 의해 제거하고, 잔류물은 아세토니트릴로부터 결정화시킨다. 융점이 148℃인 순수한 하이드록시피리돈 4.3g을 수득한다.

실시예 39 내지 40

실시예 38에서와 동일한 방법에 의해, 중간체(D) 및 1-(4-클로로페닐티오)-4-요오도부탄으로부터 화합물(48)을 수득하고, 화합물(D) 및 2-(4-클로로페닐티오)에틸 2'-요오도에틸 에테르로부터 화합물(49)을 수득한다.

실시예 41

6-[3-(4-클로로페닐티오프로필티오)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈(화합물 47)

모노티오레졸시놀 12.6g, 1-(4-클로로페닐티오)-3-요오도프로판(염소를 요오드로 대체하여 아세톤중의 요오드화 나트륨과 4-클로로티오페놀 및 1-브로모-3-클로로프로판을 반응시킴으로써 제조) 31.3g, 탄산칼륨 16.6g 및 아세톤 60ml의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨 후, 용매를 감압하에서의 증류에 의해 제거하고, 염화메틸렌을 첨가시키며, 용액을 물로 수회 세척시키고 건조시킨 후, 3-(4-클로로페닐티오프로필티오)페놀 14.5g을 이동상으로서 염화메틸렌을 사용하는 실리카겔상

에서 크로마토그래피에 의해 분리한다. 상기 생성물을 6-클로로메틸-4-메틸-2-피론 9.5g, 탄산칼륨 10.4g 및 아세톤 60ml의 함께 50℃에서 31시간 동안 교반시킨 후, 용매는 감압하에서의 증류에 의해 제거하고, 잔류물은 염화메틸렌에 용해시키며, 용액을 물로 수회 세척하고 건조시키며, 실리카겔상에서 크로마토그래피시킨다. 주요 분획 11.2g을 2-아미노피리딘 50g과 함께 75℃에서 65시간 동안 가열시키고, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 총 12g을 수회에 걸쳐 첨가한다. 그후, 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고, 유기상은 묽은 염산 및 물과 함께 수회 진탕시킴으로써 추출하며 건조시키고, 용매는 증류에 의해 제거한다. 잔류량은 9.9g이다. 메탄올로 처리하여 융점이 102℃인 순수한 하이드록시피리돈 2.7g을 수득한다.

실시에 42 내지 43

동일한 반응 순서 및 조건하에, 모노티오레졸시놀 및 1-(4-클로로페닐티오)-2, 2-디메틸-3-요오도프로판으로부터 화합물(51)을 수득하고, 모노티오레졸시놀 및 4-(클로로페닐티오)에톡시에톡시에틸 요오다이드로부터 화합물(53)을 수득한다.

활성에 대한 연구

항진균 물질에 대한 시험관내 연구에 있어서는, 미생물을 증식시키는 효과(제진균 작용)와 미생물을 휴지시키는 효과(살진균 활성)를 구별할 필요가 있다.

성장하지 않은 진균에 대해 시험한 살진균 활성은 좀더 설득력있는 모델로서 분류된다. 이는 미세역가판(microtiter plate)(31.25 내지 0.25 μ g/ml : 8단계)내에서 시험될 일련의 생성물을 희석시킬 필요가 있다. 상기 판 상의 각 U-자형 웰(U-shaped well)에 10⁴ 콜로니-형성 단위 CPU : colony-forming unit 의 피부 진균 모창 백선균(배지 : 생리적 식염수)을 접종시킨다. 30℃에서 18시간 동안 배양한 후, 미생물을 50% 폴리에틸렌 글리콜 400 및 NaCl용액(2회 원심분리)으로 세척하고, 미생물의 수를 측정하기 위해, 자동 장치를 이용한 맥아-한천판(malt -agar plate)상에서 스트리킹한다. 30℃에서 3일 동안 배양한 후, 콜로니 수를 계측하고, CFU/ml를 계산한다. 비처리된 대조물과 비교하여, 미생물 수의 감소도(%)를 계산한다. 비처리된 대조물과 비교하여, 미생물 수의 감소도(%)를 측정한다. 대조물 :0%, 활성 강도는 표준 생성물, 예를들어 클로트리마졸에 대해 측정한다. 클로트리마졸은 하기 화합물의 속명이다.

[화합식 6]

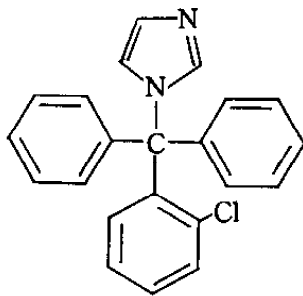


표 1에서 명백하게 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 표준 생성물, 클로트리마졸에 비해서 매우 소수의 CFU를 나타낸다. 즉, 본 발명에 따른 화합물의 살진균 또는 치사 효과는 표준제(standard agent)의 그것들 보다 더욱 명백하게 나타난다.

[표 1]

생성물 번호	ml당 CFU의 수 $\bar{X}(n=4)$	대조물과 비교한 CFU의 감소도(%)
1	0	100
9	0	100
15	1	99.32
17	1.5	98.98
클로트리마졸	63.6	57
비처리된 대조물	147.9	0

n=측정수,

X=평균,

본 발명에 따른 화합물의 생체내 활성에 있어서의 대표적인 예로서, 실험적으로 모창 백선균으로 감염시킨 실험용 동물의 치료 결과를 나타내었다. 이는 표피내에 1.5 \times 10⁴ 코니디아(conidia)동물로 각 각 감염된 체중이 450 내지 500g인 2 또는 4마리의 기니아 피그(guinea pig)[퍼브라이트(Pirbright)백색 종]를 필요로하며, 각 경우 감염 부위는 6군데 이상으로 분포시킨다. 각 경우, 상기 동물을 감염시키기 3 또는 4일전에 상기 동물의 등온편 상의 3군데의 감염 부위에 0.3% 농도의 상기 생성물 용액을 적요시킴으로써 처리한다. 각 경우, 3군데의 감염부위를 가진 상기 동물의 등 원편을 어떠한 생성물도 함유하지 않는 비히클(vehicle)을 사용하여 동일 방법으로 처리한다(비히클 대조물).

본 발명에 따른 물질로 처리된 동물 뿐만 아니라, 2마리의 동물을 대조 물질인 클로트리마졸로 처리

하며, 감염된 2마리의 동물을 처리하지 않은 상태로 방치한다(감염 대조물).

표 2로부터 명백하게 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 표준 물질인 클로트리마졸 보다 진균증의 직경(mm)에 있어서 명백하게 더 큰 차이를 나타낸다. 즉, 본 발명에 따른 화합물의 항진균 효과는 클로트리마졸의 것보다 훨씬 우수하다.

[표 2]

농 도	생성물 번호	동물수	진균증[직경(mm)] 비히클 대조물			생성물+비히클			차 이	
			n	\bar{x}_1	(s)	n	\bar{x}_2	(s)	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	(%)
과 부 2×0.3%	1	4	12	14.8	(2.7)	12	9.2	(3.4)	5.6	(160.0)
	3	4	12	13.7	(2.2)	12	8.3	(1.2)	5.4	(154.2)
	9	2	6	14.0	(3.4)	6	9.1	(1.8)	4.9	(140.0)
	26	2	6	15.0	(1.5)	6	7.8	(0.4)	7.2	(205.7)
	클로트리마졸	4	12	13.9	(2.0)	12	10.4	(1.8)	3.5	(100.0)
감염 대조물	—	2	12	13.7	(1.1)					

n=측정수,

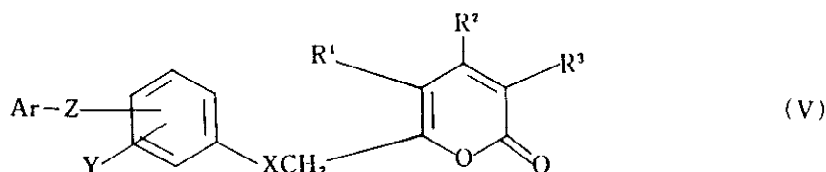
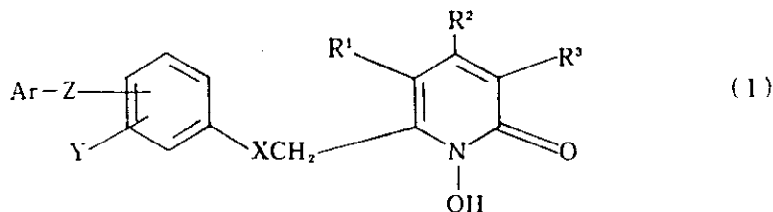
x=평균

(s)=표준편차

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(III)의 6-할로게노메틸-2-피론을 일반식(IV)의 페놀 또는 티오펜올과 반응시키고, 이로부터 생성된 일반식(V)의 아릴옥시메틸피론 또는 아릴티오메틸피론을 하이드록실아민에 의해 일반식(I)의 하이드록시피리돈으로 전환시키는 것을 포함하여, 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 저급 알킬이며, X는 S 또는 산소이고, Y는 수소 또는 2개 이하의 할로겐 원자이며, Z는 단일결합 : 2가 라디칼 산소 또는 S : 2가 라디칼 -CR₂-(여기서, R은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이다) 또는 탄소수 2 내지 10의 기타 2가 라디칼 : 또는 산소원자, 황원자 또는 이들 둘다의 결합하여 채를 형성하는 -CR₂-(여기서, R은 H 또는

C₁-C₄ 알킬이다) 또는 탄소수 2 내지 10의 기타 2가 라디칼이고, 이때 산소원자, 황원자 또는 이들 둘다와 결합하여 쇠를 형성하는 상기 2가 라디칼이 산소원자 및 황원자 중에서 선택된 동일하거나 상이한 원자를 2개 이상 함유하는 경우, 이들 원자는 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되어야 하며, 인접한 2개의 탄소원자는 또한 이중결합에 의해 함께 결합될 수 있고, 자유 원자가의 탄소원자는 H, C₁-C₄ 알킬 그룹 또는 이들 둘다에 의해 포화될 수 있으며, Ar은 2개 이하의 환을 포함하며, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로 메톡시로 이루어진 그룹 중에서 선택된 3개 이하의 라디칼에 의해 치환될 수 있는 방향족 환 시스템이고, Hal은 할로겐 원자이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Ar이 치환되지 않거나, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 그룹 중에서 선택된 3개 이하의 라디칼에 의해 치환된 페닐환인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, Ar이 치환되지 않거나, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C₁-C₄ 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 그룹 중에서 선택된 3개 이하의 라디칼에 의해 치환된 분리된 비사이클릭 시스템(isolated bicyclic system)인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 4

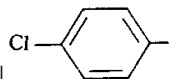
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 단일 결합인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 산소 이거나 또는 산소를 함유하는 라디칼인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹, R³ 및 Y가 H이고, R²가 CH₃이며, X가 산소이고, XCH₂ 그룹에 대해 4-위치에 존재



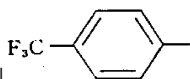
하는 Z가 산소이며, Ar이 인 일반식(1)의 화합물인 6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈을 제조하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, R¹, R³ 및 Y가 H이고, R²가 CH₃이며, X가 산소이고 Z가 단일 결합이며, XCH₂ 그룹에 대해 4-위치에 존재하는 Ar이 C₆H₅ 인 일반식(1)의 화합물인 6-(4-비페닐일옥시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈을 제조하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, R¹, R³ 및 Y가 H이고, R²가 CH₃이며, X가 산소이고, XCH₂ 그룹에 대해 4-위치에 존재하



는 Z가 산소이며, Ar이 인 일반식(1)의 화합물인 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(4-트리플루오로메틸페녹시)페녹시메틸]-2-피리돈을 제조하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 일반식(V)의 아릴옥시메틸피린 또는 아릴티오메틸피론을 일반식(1)의 하이드록시피리돈으로 전환시키는 단계를 하이드록실암모늄 염 1당량에 대하여 하나 이상의 유기 또는 무기 염기 1당량 이상의 존재하에서, 일반식(V)의 화합물 1몰에 대해 하이드록실암모늄 염 1몰 이상을 반응시킴으로써 수행하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 사용되는 염기가 알칼리금속의 탄산염, 알칼리 금속의 중탄산염 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 사용되는 하이드록실암모늄 염이 하이드록실암모늄 설페이트인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, R¹ 및 R³가 수소이고, R²가 메틸이며, Y가 동일하거나 상이할 수 있는, 염소 및 브롬 중에서 선택된 2개 이하의 할로겐 원자이고, Hal이 염소 또는 브롬인 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 13

제3항에 있어서, Ar이 비페닐, 디페닐알칸 또는 디페닐 에테르로부터 유도된, 분리된 비사이클릭 시스템인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 14

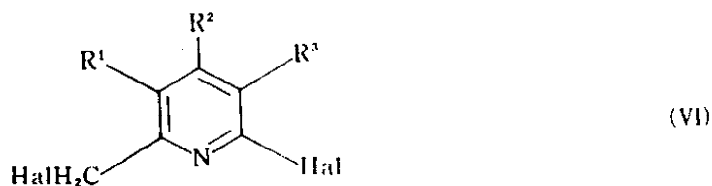
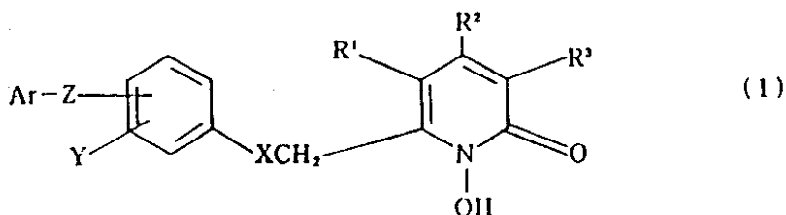
제10항에 있어서, 사용되는 염기가 나트륨 탄산염, 나트륨 중탄산염, 칼륨 탄산염, 칼륨 중탄산염 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 사용되는 염기가 Na_2CO_3 인 방법.

청구항 16

일반식(VI)의 디할로게노피콜린을 일반식(IV)의 페놀과 반응시키고, 생성된 화합물을 산화시켜 N-옥사이드를 수득하고, 핵 상의 할로겐을 가수분해시킴으로써 상기 화합물을 일반식(I)의 화합물로 전환시킴을 포함하여, 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, R^1, R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하고, 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 저급 알킬이며, X는 S 또는 산소이고, Y는 수소 또는 2개 이하의 할로겐 원자이며, Z는 단일결합 : 2가 라디칼 산소 또는 S : 2가 라디칼 $-\text{CR}_2-$ (여기서, R은 H 또는 C_1-C_4 알킬이다) 또는 탄소수 2 내지 10의 기타 2가 라디칼 : 또는 산소원자, 황원자 또는 이들 둘다의 결합하여 채를 형성하는 $-\text{CR}_2-$ (여기서, R은 H 또는 C_1-C_4 알킬이다) 또는 탄소수 2 내지 10의 기타 2가 라디칼이고, 이때 산소원자, 황원자 또는 이들 둘다와 결합하여 채를 형성하는 상기 2가 라디칼이 산소원자 및 황원자 중에서 선택된 동일하거나 상이한 원자를 2개 이상 함유하는 경우, 이들 원자는 2개 이상의 탄소원자에 의해 분리되어야 하며, 인접한 2개의 탄소원자는 또한 이중결합에 의해 함께 결합될 수 있고, 자유 원자가의 탄소원자는 H, C_1-C_4 알킬 그룹 또는 이들 둘다에 의해 포화될 수 있으며, Ar은 2개 이하의 환을 포함하며, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C_1-C_4 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로 메톡시로 이루어진 그룹중에서 선택된 3개 이하의 라디칼에 의해 치환될 수 있는 방향족 환 시스템이고, Hal은 할로겐 원자이다.

청구항 17

제16항에 있어서, Ar이 치환되지 않거나, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C_1-C_4 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 그룹중에서 선택된 3개 이하의 라디칼에 의해 치환된 페닐환인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, Ar이 치환되지 않거나, 불소, 염소, 브롬, 메톡시, C_1-C_4 알킬, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 이루어진 그룹중에서 선택된 3개 이하의 라디칼에 의해 치환된 분리된 비사이클릭 시스템(isolated bicyclic system)인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 19

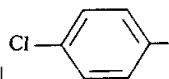
제16항 내지 제18항중 어느 한항에 있어서, Z가 단일 결합인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 20

제 16항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 산소이거나 또는 산소를 함유하는 라디칼인 일반식 (1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 21

제 16항에 있어서, R^1 , R^3 및 Y가 H이고, R^2 가 CH_3 이며, X가 산소이고, XCH_2 그룹에 대해 4-위치에 존재



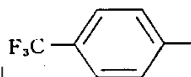
하는 Z가 산소이며, Ar이 인 일반식 (1)의 화합물인 6-[4-(4-클로로페녹시)페녹시메틸]-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈을 제조하는 방법.

청구항 22

제 16항에 있어서, R^1 , R^3 및 Y가 H이고, R^2 가 CH_3 이며, X가 산소이고, Z가 단일 결합이며, XCH_2 그룹에 대해 4-위치에 존재하는 Ar이 C_6H_5 인 일반식 (1)의 화합물인 6-(4-비페닐일옥시메틸)-1-하이드록시-4-메틸-2-피리돈을 제조하는 방법.

청구항 23

제 16항에 있어서, R^1 , R^3 및 Y가 H이고, R^2 가 CH_3 이며, X가 산소이고, XCH_2 그룹에 대해 4-위치에 존재



하는 Z가 산소이며, Ar이 인 일반식 (1)의 화합물인 1-하이드록시-4-메틸-6-[4-(4-트리플루오로메틸페녹시)페녹시메틸]-2-피리돈을 제조하는 방법.

청구항 24

제 16항에 있어서, R^1 및 R^3 가 수소이고, R^2 가 메틸이며, Y가 동일하거나 상이할 수 있는, 염소 및 브롬 중에서 선택된 2개 이하의 할로겐 원자이고, Hal이 염소 또는 브롬인 일반식 (1)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 25

제 18항에 있어서, Ar이 비페닐, 디페닐알칸 또는 디페닐 에테르로부터 유도된, 분리된 비사이클릭 시스템인 일반식 (1)의 화합물을 제조하는 방법.