(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 487/04
A01N 43/90

(45) 공고일자 1999년02월01일
(11) 등록번호 특0172965
(24) 등록일자 1998년10월27일

(21) 출원번호 특1991-003033
(22) 출원일자 1991년02월25일
(65) 공개번호 특1991-021403
(43) 공개일자 1991년12월20일

(30) 우선권주장 484,960 1990년02월26일 미국(US)
(73) 특허권자 다우 엘란코 로날드 지. 브루켄스
미합중국 인디애나 46268 인디애나폴리스 퍼듀 로드 9002
(72) 발명자 라비 비. 샹카
미합중국 미시간 48640 미들랜드 콘그레스 4300
알. 가쓰 퓨즈
미합중국 미시간 48640 미들랜드 안드레 스트리트 4403
(74) 대리인 김창세, 장성구

심사관 : 길이용

(54) 5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아닐리드의 제조방법

요약

본 발명은 산성 조건하에서, N-(3-(((아릴)아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민을 말로닐 할로겐화물로 사이클화시켜 5,7-디하이드록시-N-(아릴)-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피라미딘-2-설폰아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 포스포러스 옥시할라이드의 첨가와 함께, 말론산을 말론산 할로겐화물 대신에 사용할 수 있고, 5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘을 직접적으로 상응하는 5,7-디할로 유도체로 전환시킬 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

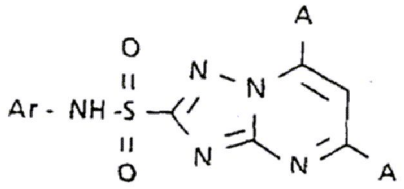
5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]-피리미딘-2-설폰아닐리드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 N-(3-(((아릴)아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일) 아민을 말로닐 할로겐화물로 사이클화시켜 5,7-디하이드로시-N-(아릴)-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드를 제조하는 방법에 관한 것이다. 옥시할로겐화인을 첨가하면, 말로닐 할로겐화물 대신에 말론 산을 용할 수 있고, 5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아닐리드를 상응하는 5,7-디할로 유사체로 직접 전환시킬 수 있다.

하기 일반식(I)의 치환된 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아닐리드는 농경 작물에서 잡초를 선택적으로 방제하는데에 가치 있는 제초제이다.

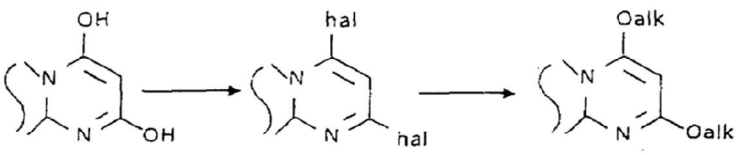
화학식 1



(I)

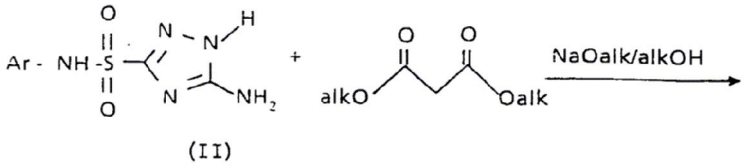
일반식(I)의 제초제중 보다 가치 있는 제초제는 치환체 A가 둘 모두 할로, 하이드록시 또는 알콕시인, 미합중국 특허 제4,818,273호에 기술된 제초제이다. 상기 계통의 화합물은 일반적으로 5,7-디하이드록시 화합물의 중간체를 통해 제조해왔다. 예를들어, 디하이드록시 화합물은 5,7-디할로 유사체로 할로겐화시킬 수 있고, 이어서, 이를 알콕시드와 반응시켜 상응하는 5,7-디알콕시 화합물을 얻을 수 있다.

반응식 1



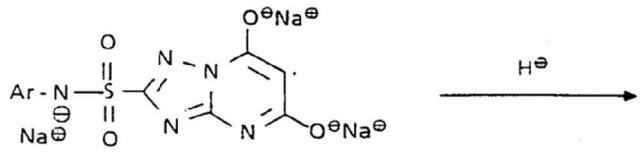
5,7-디하이드록시 화합물은 알콜중의 나트륨 알콕시드의 존재하에서 하기 일반식(II)의 N-(3-(((아릴)-아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민을 디알킬 말로네이트로 사이클화시키고, 이어서 중간체인 하기 일반식(III)의 트리나트륨 염을 산성화시켜 제조하는 것으로 개시되어 있다.

반응식 2



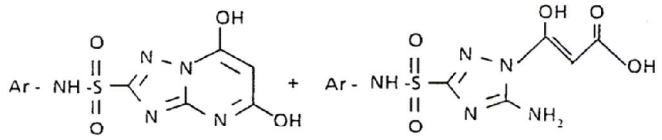
(II)

반응식 3



(III)

반응식 4



(IV) (V)

상기 방법은 하기의 불리한 점들을 갖는다.

(1) 사이클화를 위한 반응시간이 일반적으로 24 내지 48시간(hr)이고;

(2) 상기 방법이 값비싼 나트륨 알콕시드 염기 3당량을 요구하며;

(3) 산성화시, 중간체인 트리나트륨 염(III)은 상기 일반식(IV)의 목적하는 생성물을 단리시키는 동안 손실될 수 있는 대략 5 내지 25%의 상기 일반식(V)의 개환된 생성물을 생성하며;

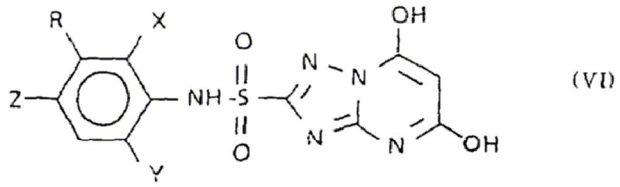
(4) 중화 공정이 3당량의 산을 요구하고, 상당한 양의 폐기 염수를 생성시킨다.

설폰 아미드(I)의 가치있는 제조 성질의 관점에서, 불필요한 수율 손실을 피할 수 있는 N-(아릴)-5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아미드의 제조방법이 바람직하다. 나트륨 알콕시드 염기를 제거하고 다량의 폐기 염수를 생성하지 않으며, 연장된 반응시간을 요구하지 않는 방법이 또한 바람직하다.

본 발명은 하기 일반식(VII)의 N-(3-(((아릴)아미노)-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민과 말로닐 할로겐화물을 극성의 비양자성 용매중에서 산성 조건하에 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(VI)

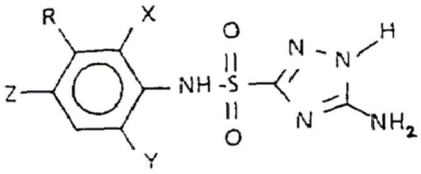
의 N-(아릴)-5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아미드의 제조방법에 관한 것이다.

반응식 5



(VI)

반응식 6



(VII)

상기식에서, X는 H, F, Cl, Br, 저급알킬 또는 저급 알콕시를 나타내고,

Y는 H, F, Cl 또는 Br을 나타내며,

R은 H, 저급 알킬 또는 저급 알콕시를 나타내고,

Z는 H, Cl 또는 Br을 나타낸다.

옥시할로겐화인의 존재하에서 반응을 수행함으로써, 말로닐 할로겐화물을 말론산으로 대체할 수 있고 5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아닐리드를 상응하는 5,7-디할로 유사체로 직접 전환시킬 수 있다. 달리는, 환화 반응 혼합물을 옥시할로겐화인으로 추후 처리하여 5,7-디할로 유도체를 제조할 수 있다.

본 발명은 어떠한 염기의 사용없이, 일단계 공정으로 5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로-[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아닐리드를 제조할 수 있다는 잇점을 갖는다. 산성화 단계를 피함으로써, 수율 손실이 크게 감소된다. 유사하게, 폐기 염수의 생성이 제거된다. 마지막으로, 후속 할로겐화 단계가 사이클화 단계와 조합시켜 상응하는 5,7-디할로 유도체를 제조하는 전공정을 간단하게 할 수 있다.

본 명세서에서 사용된 저급알킬 및 저급 알콕시란 용어는 탄소원자 1 내지 4개의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 알킬 또는 알콕시 그룹을 나타낸다.

할로겐 계통의 개개의 구성원이 특정하게 열거되지 않은 경우, 본 명세서에 사용된 할로겐, 할로겐화물, 할로 및 할 이란 일반적 용어는 클로로 및 브로모로 제한되는 것으로 이해되어야 한다.

말로닐 할로겐화물은 시판되는 출발물질이다. 보다 값싼 비용 및 보다 용이한 이용성 때문에, 말로닐 클로라이드가 말로닐 브로마이드보다 바람직하였다. 말로닐 할로겐화물은 사용전 새로이 증류시키는 것이 바람직하였다.

N-(3-(((아릴)아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민은 공지된 화합물이며, 미합중국 특허 제4,734,123호에 기술되어 있다. 이들 출발물질에서, X 및 Y는 H, F 또는 Cl인 것이 바람직하다. Z는 H 또는 Br인 것이 바람직하다. R에 대하여, 바람직한 저급알킬 및 저급 알콕시 그룹은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_3$ 이다. 가장 바람직한 그룹은 $-CH_3$ 이다.

사이클화 반응에서, N-(3-(((아릴)-아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민을 말로닐 할로겐화물과 축합시킨다. 원칙적으로, 각 시약의 1당량이 요구되나; 실질적으로, 약간 과량의 말로닐 할로겐화물이 바람직하다. 일반적으로는 1.0 내지 2.0당량의 말로닐 할로겐화물이 사용되지만 1.0 내지 1.2당량이 바람직하다.

산성 조건하에서 반응을 수행한다는 것은 생성물이 음이온 성분을 포함하는 어떤 염도 형성되지 않는 조건하에서 수행함을 의미한다. 선행기술의 염기성 축합에서는, 트리나트륨(III)염이 원하는 생성물(IV)을 얻기 위해서 산으로 중화시켜야만 하는 반응 중간체로서 형성된다. 본 발명은 중간체로서의 상기와 같은 염의 형성을 피할 수 있다. 할로겐화수소는 본 발명 공정의 부산물이기 때문에, 반응 조건은 고유적으로 산성이다. 반응 도중에 생성된 산의 존재하에서 작업하는 것이 바람직하다.

사이클화 반응은 조건에 불활성인 무수상태의 극성 비양자성 용매의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다. 바람직한 용매로는 예를 들면 아세토니트릴 또는 부티로니트릴과 같은 알킬니트릴; 예를들면 테트라

하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르; 및 예를 들면 에틸 아세테이트와 같은 카복실산 에스테르가 있지만, 이들로 국한되는 것은 아니다. 용매는 새로 증류한 다음 건조시켜 사용하는 것이 바람직하다.

말로닐 할로겐화물에 의한 사이클화 반응은 일반적으로는 실온 내지 100℃, 바람직하게 주위온도 내지 50℃에서 수행한다.

사이클화 반응은 임의로 불활성 대기하에서, 예를들면 질소 또는 아르곤 블랭킷(blanket)하에서 수행한다. 편리하게는 대기압에서 수행하지만, 반응은 바람직하지 않은 대기 수분을 몰아내는데 도움이 되는 5psig(135.8 kPa) 이하의 약간 양(+)의 질소 압력하에서 수행하는 것이 바람직하다.

전형적인 반응에서는, N-(3-(((아릴)아미노)-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민을 무수상태의 극성 비양자성 용매중에 용해시키고 새로이 증류된 말로닐 할로겐화물 1당량과 함께 교반한다. 반응의 완결후, 통상 8 내지 24시간후에, 통상적인 기법, 예로, 여과, 추출 또는 재결정화에 의해 5,7-디하이드록시 화합물을 회수할 수 있다.

임의로, 말로닐 할로겐화물을 말론산 및 상응하는 옥시할로겐화인으로 대체할 수도 있다. 말론산 1당량에 대해 적어도 2당량의 옥시할로겐화인이 요구된다. 종종 과량의 옥시할로겐화인을 사용하는 것이 편리하다. 과량이란 이상적인 화학양론적으로 요구되는 당량보다 2 내지 10당량 및 그 이상을 의미한다. 과량의 옥시할로겐화인을 사용할 때, 임의로는 극성의 비양자성 유기 용매를 제거할 수 있으며, 효과적으로는 옥시할로겐화인으로 대체할 수 있다. 말로닐 할로겐화물 대신에 말론산 및 옥시할로겐화인을 사용할 때, 반응은 70 내지 90℃에서 수행하는 것이 바람직하다.

5,7-디할로-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아닐리드를 원할 때, 5,7-디하이드록시 화합물을 하이드록시 그룹을 할로겐화물로 전환시키기에 충분한 양의 옥시할로겐화인과 반응시킬 수 있다. 치환하려는 각각의 하이드록시 그룹에 대해 1당량의 옥시할로겐화인이 요구된다. 따라서, 전형적으로 5,7-디하이드록시 화합물을 그의 상응하는 5,7-디할로 대응물로 전환시키는 데에는 적어도 2당량의 옥시할로겐화인이 이용된다. 보통 사이클화 하기 전에 말로닐 할로겐화물과 동시에 첨가할 수 있거나 사이클화 후 반응 혼합물에 첨가할 수 있는 과량의 옥시할로겐화인을 사용하는 것이 가장 편리하다.

가장 바람직한 태양에서는, 적어도 1당량의 말론산과 적어도 4당량의 옥시할로겐화인을 동시에 사용하여 연속적으로 사이클화 반응 및 할로겐화 반응을 수행하므로써 N-(3-(((아릴)아미노)-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민으로부터 5,7-디할로-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아닐리드를 직접 제조한다. 보통은 상기 시약들을 화학량론적 과량으로 사용하는 것이 유리하다. 반응은 70 내지 100℃에서 수행하는 것이 바람직하다.

몇몇 경우, 반응을 위한 촉매로서 예를들어 디메틸아닐린과 같은 3차 아민을 사용하는 것이 도움이 된다. 촉매를 사용하는 것이 유리한 경우, 3차 아민은 일반적으로 N-(3-(((아릴)아미노)-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민 출발물질의 0.1 내지 40 몰%의 범위, 보다 바람직하게는 1 내지 20 몰%의 범위로 사용한다.

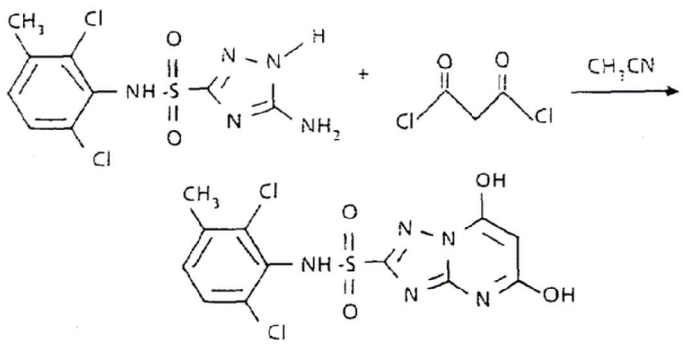
대표적인 반응에서는, N-(3-(((아릴)아미노)-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민, 1당량의 말론산 및 상당한 과량의 옥시할로겐화인을 교반하면서 가열한다. 반응이 완결된 후, 5,7-디할로 화합물을 통상적인 기법에 의해 회수할 수 있다. 예를들어, 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 주의깊게 물로 희석시키고, 생성물을 여과, 추출등으로 단리시킬 수 있다.

하기 실시예들은 본 발명을 예시하기 위하여 제공된 것이며 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 모든 융점은 보정되지 않는 것이다.

[실시예 1]

반응식 7

5,7-디하이드록시-N-(2,6-디클로로-3-메틸페닐)-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아미드의 제조



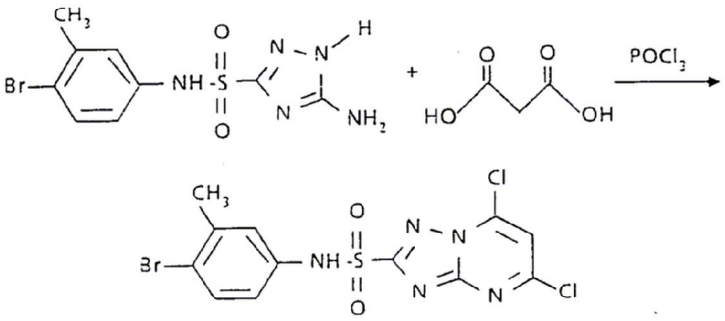
질소하에서 무수 아세토니트릴 100㎖ 중의 N-(3-(((2,6-디클로로-3-메틸페닐)-=아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민 2.52g(0.0078 몰)의 교반된 용액에 새로이 증류된 말로닐 클로라이드

1.5g(0.01 몰)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 방새(14hr) 교반하였으며, 황색 침전물이 형성되었다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하여 건조시켰다; 융점 280 내지 282℃(분해). 여액은 추가의 생성물을 함유하는 것으로 밝혀졌으며, 여액을 건조 농축시켜 회수하였다. 생성물의 합한 수율은 2.58g(85% 수율)이었다.

[실시예 2]

반응식 8

5,7-디클로로-N-(4-브로모-3-메틸페닐)-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드의 제조

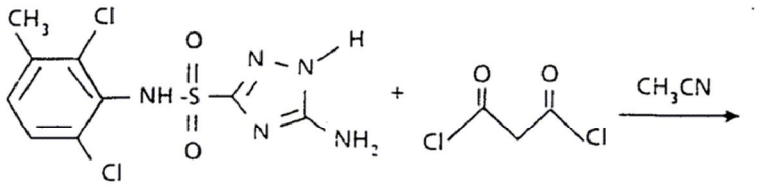


기계 교반기 및 환류 응축기가 장치된 3구 플라스크를 N-(3-(((4-브로모-3-메틸페닐)아미노)-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민 6.62g(0.02 몰), 말론산 2.08g(0.02 몰) 및 옥시염화인 20㎖(0.21 몰)를 충전시켰다. 혼합물을 교반하고 오일 배쓰에서 90℃로 24시간동안 가열하였다. 혼합물이 냉각시켜 빙수에 부었다. 생성된 고체 생성물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 약 85 내지 88%의 추정 순도를 갖는 담갈색 고체 8.4g(96% 수율)을 수득하였다. 대략 7g의 생성물을 뜨거운 o-디클로로벤젠 50㎖ 중에 슬러리화시키고, 잔류 고체를 여과에 의해 제거하였다. 냉각하자마자, 여액으로부터 5.2g의 생성물을 오렌지색 고체로서 수득하였다; 융점 232 내지 234℃(분해).

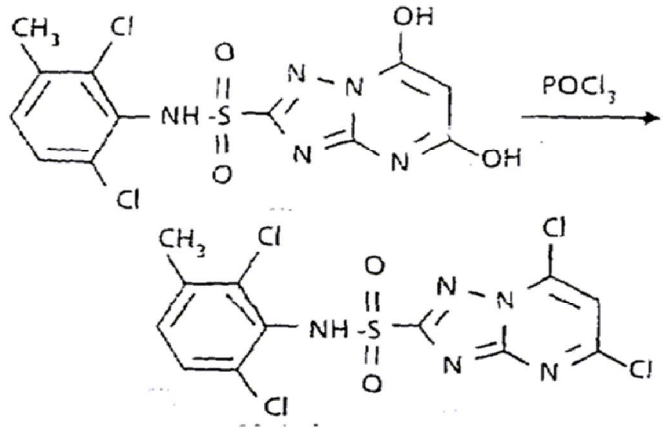
[실시예 3]

반응식 9

5,7-디클로로-N-(2,6-디클로로-3-메틸페닐)-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드의 제조



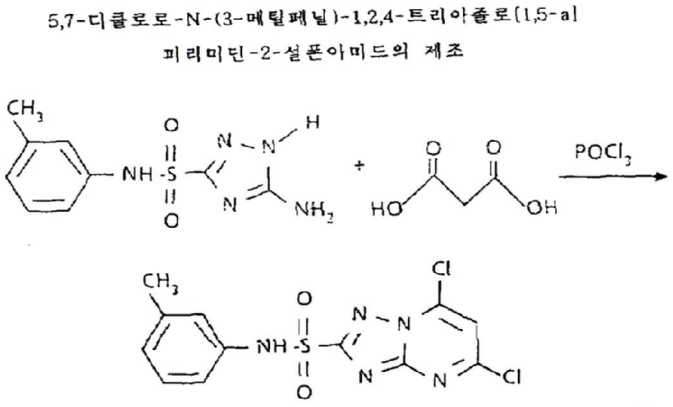
반응식 10



무수 아세토니트릴 100㎖ 중의 N-(3-(((2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민 6.44g(0.02 몰)의 교반된 용액에 새로이 증류된 말로닐 클로라이드 2.82g(0.02 몰)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였으며, 이후에도 약간의 출발물질이 남아 있었다. 추가의 말로닐 클로라이드(0.56g)를 첨가하고, 4시간동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 건조 농축시키고, 잔사를 $POCl_3$(122g; 0.8 몰)로 슬러리화시켜 90℃에서 9시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 감압하에서 농축시킨 다음, 잔사를 빙수에 부었다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜 75%의 순도(73% 수율)를 갖는 생성물 8.35g을 수득하였다.

[실시예 4]

반응식 11

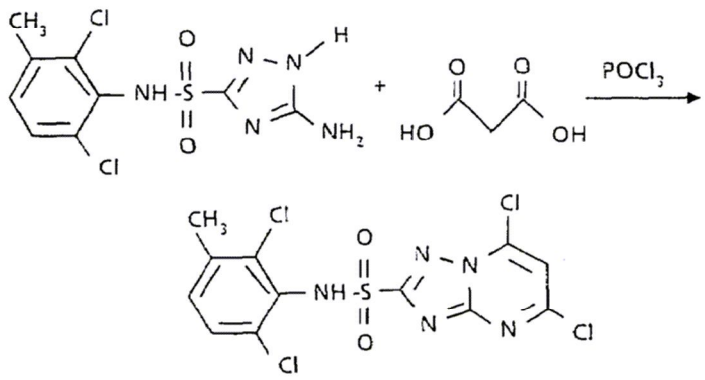


N-(3-(((3-메틸페닐)아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-아민 19.9g(0.075 몰), 말론산 7.9g(0.075 몰) 및 옥시염화인 115g의 혼합물을 60 내지 70℃에서 15시간동안 교반하였다. HPLC 분석 결과는 원하는 생성물로 오직 55%만이 전환되었음을 나타냈다. 추가로 말론산 0.5g, $POCl_3$ 20g 및 촉매로서 디메틸 아닐린 0.5g을 첨가하고, 반응이 완결될때까지 교반 및 가열을 계속하였다. 체이서(chaser)로서 o-크실렌 약 50㎖를 첨가하고, 감압하에서 70 내지 80℃에서 증류하여 대략 115g의 $POCl_3$를 회수하였다. 냉각후, o-크실렌으로 부터 원하는 생성물을 70% 수율로 회수하였다.

[실시예 5]

반응식 12

5,7-디클로로-N-(2,6-디클로로-3-메틸페닐)-1,2,4-
트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드의 제조

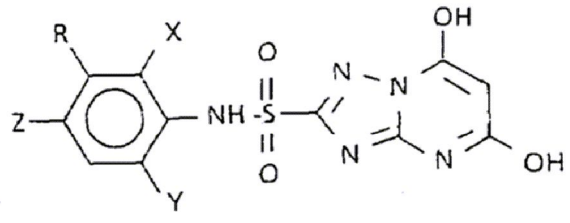


N-(3-(((2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노)설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민 6.44g(0.02 몰), 말론산 2.1g(0.02 몰) 및 $POCl_3$ 122g(0.8 몰)의 혼합물을 90℃에서 24시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 감압하에서 농축시킨 다음, 잔사를 빙수에 부었다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜 순도 88%의 생성물 7.85(81% 수율)을 수득하였다.

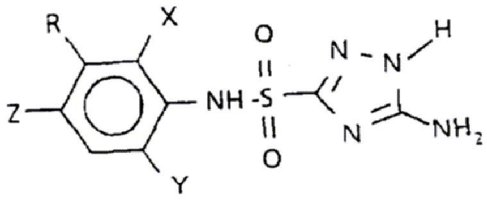
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(VII)의 N-(3-(((아릴)아미노-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민과 말로닐 할로겐화물을 극성의 비양자성 용매중에서 산성 조건하에 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(VI)의 N-(아릴)-5,7-디하이드록시-1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드의 제조방법



(VI)



(VII)

상기식에서, X는 H, F, Cl, Br, 저급알킬 또는 저급 알콕시를 나타내고, Y는 H, F, Cl 또는 Br을 나타내며, R은 H, 저급 알킬 또는 저급 알콕시를 나타내고, Z는 H, Cl 또는 Br을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, X 및 Y가 H, F 또는 Cl이고, Z가 H 또는 Br이며, R이 CH_3인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 극성 비양자성 용매가 알킬 니트릴, 에테르 또는 카복실산 에스테르인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 온도가 주위온도 내지 100℃ 사이에서 유지되는 방법.

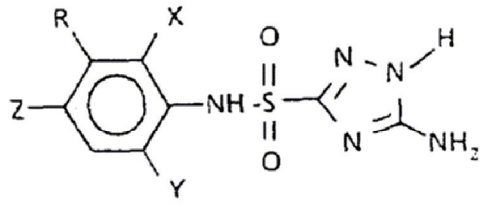
청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응 혼합물과 옥시할로겐화인을 직접 반응시켜 N-아릴-5,7-디하이드록시-

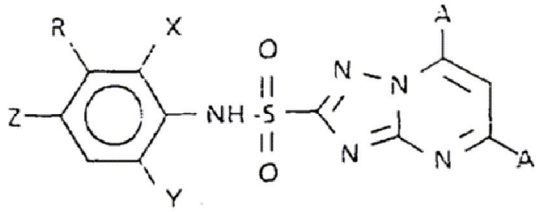
1,2,4-트리아졸로-[1,5-a]피리미딘-2-설폰아미드를 상응하는 5,7-디할로 화합물로 전환시키는 추가의 단계를 특징으로 하는 방법.

청구항 6

하기 일반식(VII)의 n-(3-(((아릴)아미노-설포닐)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아민과 1당량 이상의 말론산 및 4당량 이상의 옥시할로겐화인을 산성 조건하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(VIII)의 N-(아릴)-5,7-디할로-1,2,4-트리아졸로[1,5-a] 피리미딘-2-설폰아미드의 제조방법.



(VII)



(VIII)

상기식들에서, A는 Cl 또는 Br을 나타내고, X는 H, F, Cl, Br 또는 저급 알킬을 나타내며, Y는 H, F, Cl 또는 Br을 나타내고, R은 H, 저급 알킬 또는 저급 알콕시를 나타내며, Z는 H, Cl 또는 Br을 나타낸다.

청구항 7

제6항에 있어서, A가 Cl이고, 옥시할로겐화인이 $POCl_3$인 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, X 및 Y가 H, F 또는 Cl이고, Z가 H 또는 Br이며, R이 CH_3인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 과량의 $POCl_3$가 용매로 사용되는 방법.

청구항 10

제6항, 제7항 또는 제9항에 있어서, 온도가 70 내지 100℃로 유지되는 방법.