

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 265/30

(45) 공고일자 1984년09월28일
(11) 공고번호 특허1984-0001472

(21) 출원번호	특1980-0003239	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1980년08월16일	(43) 공개일자	
(30) 우선권주장	7560179 1979년08월17일 스위스(CH)		
(71) 출원인	에프. 호프만 라투스 앤드컴파니 쿠르트 네젤보쉬 스위스연방 바슬 그렌자체르 스트라세 124-184에프. 호프만 라투스 앤드컴파니 한스 스투클린 스위스연방 바슬 그렌자체르 스트라세 124-184		
(72) 발명자	알버트 피프너 스위스연방 빌라흐 그람펜베크 10		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 백남훈 (책자공보 제976호)

(54) 모르폴린 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

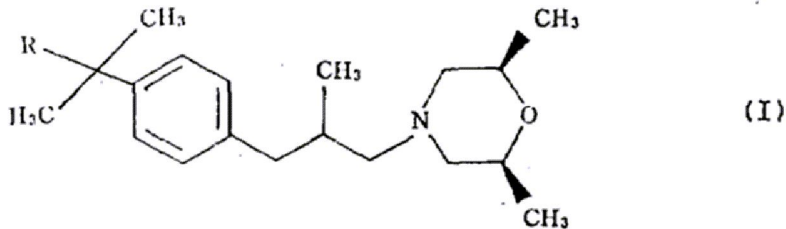
명세서

[발명의 명칭]

모르폴린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 살진균제로서 유용한 다음 일반식(I)의 모르폴린 유도체, 그의 염 및 N-옥사이드의 제조방법에 관한 것이다.

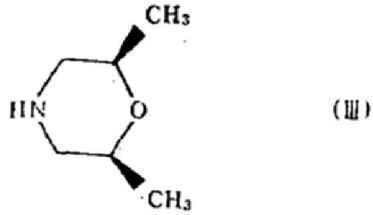
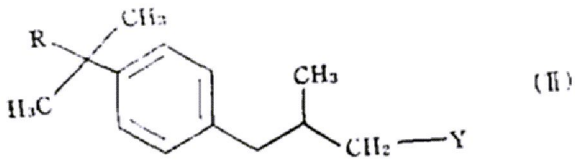


상기식에서

R은 에틸 또는 페닐이다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물 및 이들의 염 및 N-옥사이드의 제조방법은 다음과 같다.

a) 다음 일반식(II)의 할라이드를 다음 구조식(III)의 화합물과 반응시키거나

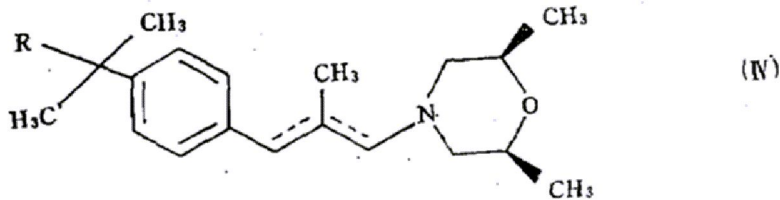


상기식에서

R은 전술한 바와 같고

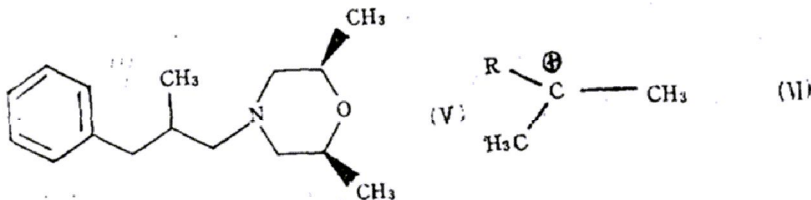
Y는 염소, 브롬 또는 요드를 나타낸다.

(b) 다음 일반식(IV)의 화합물을 환원시키거나



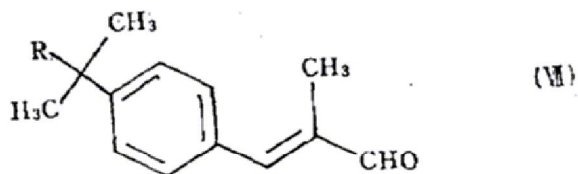
상기식에서 R은 전술한 바와 같고 2개의 점선중 하나는 부가결합을 나타낸다.

(c) 다음 구조식(V)의 화합물을, 일반식(VI)의 카보늄 이온을 생성하는 화합물과 반응시키거나



상기식에서 R은 전술한 바와 같다.

(d) 다음 일반식(VII)의 화합물을 수소첨가 조건하에서 상기 구조식(III)의 화합물과 반응시켜 상기 일반식(I)의 화합물을 제조하고,



(상기식에서 R은 전술한 바와 같다.)

N-옥사이드를 제조하기 위해서는 일반식(I)의 화합물을 과산화수소 또는 과산으로 처리하고 또는 염을 제조하기 위하여는 일반식(I)의 염기를 공지의 방법에 의해 산을 사용하여 염으로 전환시킨다.

상기 방법(a)에서 일반식(II)의 할라이드를 구조식(III)의 아민과 편리하기로는 디에틸에테르, 테트라하이드푸란 또는 디옥산과 같은 에테르, 디메틸설폭사이드, 또는 바람직하기로는 에틸렌 글리콜 또는 글리세린과 같은 고비점 알콜등의 불활성 용매내에서 트리에틸아민등의 염기존재하에서, 또는 과량의 구조식(III)의 아민과 반응시킨다. 이 반응은 바람직하기로는 50 내지 150°C의 온도범위에서 수행한다. 불활성 용매로는 에틸렌글리콜이 특히 바람직하며 온도는 100° 내지 110°C가 특히 바람직하다.

상기 방법(b)에서는 일반식(IV)의 화합물을 환원시킨다. 일반식(IV)의 화합물에서 2중 결합이 모르폴린 환에 대하여 α -위치에 있는 것을 출발물질로 사용할 때는 촉매를 사용하거나 포름산을 사용하여 환원시킨다.

특히 바람직한 촉매는 백금, 팔라듐(임의로 목탄상에 지지시킨것)과 같은 귀금속 촉매 및 라니니켈이다. 목탄상팔라듐 촉매가 바람직한 촉매이다. 촉매적 환원에 적합한 용매는 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌등의 탄화수소 및 메탄올, 에탄올등의 알콜이다. 이중에서도 톨루엔이 바람직한 용매이다. 촉매적 환원반응은 0° 내지 50°C, 바람직하기로는 실온에서 수행한다. 포름산으로 일반식(IV)의 화합물을 환원시킬때는 용매부재하에 0° 내지 100°C, 바람직하기로는 50° 내지 70°C에서, 필요하면 냉각시키면서, 구조식(IV)의 화합물에 포름산을 적가한다.

2중결합이 페닐환에 대하여 α -위치에 있는 일반식(IV)의 화합물을 출발물질로서 사용하였을때는 촉매를 사용하여 환원시킨다. 촉매로는 백금이나 팔라듐이 바람직하며 물이나 알콜을 용매로 사용한다.

일어날 수 있는 가수소분해를 방지하기 위해, 적어도 1당량의 산, 바람직하게는 염산을 환원혼합물에 가한다.

상기 방법(c)서 일반식(VI) 화합물의 알킬화는 적량의 프리델-그래프트(Friedelcrafts) 촉매 존재하에 수행한다. 프리델-그래프트 촉매로서 적합한 것은 예를들어 염화알루미늄, 염화철, 염화아연, 3불화붕소, 염화주석, 불화수소, 황산 및 인산이 있다. 본 발명에는 황산이 특히 적합하다.

방법(c)에서 불활성 유기용매의 사용은 필수적인 것은 아니나 사용하는 것이 바람직하다. 특히 적합한 불활성 유기용매는 헥산, 사이클로헥산등의 알칸 및 클로로포름, 에틸렌 디클로라이드 및 메틸렌클로라이드등의 염소화탄화수소 등이 있으며 메틸렌클로라이드가 가장 바람직하다. 알킬화의 반응 온도는 한정되어 있지 않지만 일반적으로는 0° 내지 50°C이며, 바람직하기로는 18° 내지 20° 이다.

방법(c)에서 특히 황산을 촉매로 사용했을 때는 알킬화 반응이 완결된 후 염의 형태로 수득된 생성물을 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 유기용매로 추출하는 것이 바람직하다. 필요한 경우 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 수산화칼슘 등의 적절한 염기를 사용하여 유리아민을 수득할 수 있다.

일반식(VI)의 카보늄 이온을 생성시키는 화합물로서 바람직한 것은 2-메틸-2-부탄올 등의 상용하는 3급 알콜 또는 2-클로로-2-메틸-부탄등의 3급클로라이드 등이다.

상기 방법(d)에서 일반식(VII)의 치환된 신남알데히드와 구조식(III)의 시스-2,6-디메틸-모르폴린의 반응은 예를들어 팔라듐 촉매(예 : 에탄올중의)를 사용하여 수소첨가 조건하에서 수행한다.

일반식(I) 화합물의 N-옥사이드를 제조하기 위해, 일반식(1)의 화합물을 과산화 수소나 과산으로 처리한다. 과산화수소를 산화제로 사용할 경우, 메탄올, 에탄올 또는 바람직하기로는 이소프로판올 등의 알콜을 용매로 사용한다. 이 산화반응은 0°C 내지 50°C, 특히 40°C에서 수행한다. 여기에 사용되는 과산의 예로는 과아세트산, 과벤조산, 메타글로로 과벤조산, 과아디프산 등이 있다. 과산의 용매로서 바람직한 것은 염화메틸렌, 클로로포름 또는 에틸렌 클로라이드 등의 할로겐하탄화수소이다. 과산을 사용한 산화반응은 과산화수소를 사용한 산화반응에서와 같은 온도에서 수행하는 것이 적합하다.

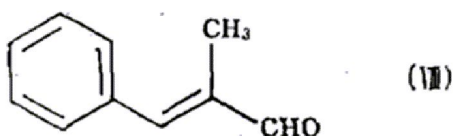
일반식(1)의 화합물은 유기 또는 무기산과염을 형성한다. 일반식(1)의 화합물의 염중 바람직한 염은 생리학적으로 무독한 산과의 염이다. 이러한 염으로는 특히 할로겐화 수소산(예를들어 염산이나 브롬산), 인산, 질산, 1작용기 및 2작용기 카복실산, 및 하이드록시 카복실산(예 : 아세트산, 말레산, 석심산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 살리실산, 소르빈산 및 락트산) 및 설펡산(예 : 1,5-나프탈렌-디설펡산)등과의 염이다. 이러한 염들은 통상의 방법으로 제조한다.

일반식(II)와 (VI)의 출발물질은 기지의 화합물이다. 구조식(III)과 일반식(IV)의 출발물질은 시스/트랜스 혼합물로서 알려져 있다. 구조식(III) 및 일반식(IV)의 시스 출발물질은 시스/트랜스혼합물의 제조와 유사한 방법으로 제조한다.

2중결합이 모르폴린 환에 대해 α -위치에 있는 일반식(IV)의 출발물질의 예를들어 상응하게 치환된 페닐-2-메틸-프로피온알데하이드를 시스-2,6-디메틸-모르폴린과 반응시켜 제조한다. 이렇게 수득된 일반식(IV)의 화합물의 수소첨가는 동일반응계 내에서 수행하는 것이 편리하다.

2중결합이 페닐환에 대하여 α -위치에 있는 일반식(IV)의 출발물질은 예를들어 2중결합이 페닐환에 대하여 α -위치에 있는 일반식(II)에 상응하는 할라이드를 시스-2,6-디메틸-모르폴린과 반응시켜 제조한다.

구조식(V)의 출발물질은 다음 구조식(VIII)의 화합물을 상기 구조식(III)의 화합물과 혼합하고 이 혼합물을 촉매적으로 수소첨가하여 제조한다.



용매로서는 유기용매(예 : 메탄올과 같은 알콜)이 바람직하다. 온도는 한정되지 않으나 일반적으로 0°C 내지 50°C이다.

촉매적 수소첨가는 백금, 라니니켈 또는 팔라듐등의 통상적 촉매를 사용하여 수행하며 5% pd/c 촉매가 특히 바람직하다.

본 발명에 의해 제공되는 화합물은 모르폴린환과 p-치환 페닐환을 연결하는 프로필렌 체인내에 비대칭 탄소원자를 가지므로 라세미체 및 광학적 대장체의 형태로 존재한다. 광학적 대장체는 라세미체를 광학적 활성산, 예를들어 (+)-캄포산, (+)-캄포-10-설폰산, 0,0'-디벤조일타타르산(L-또는 D-형), L(+)-타타르산, D(-)-타타르산, L(+)-글루탐산 4-설포네이트, L(-)-말산 또는 D(+)-말산등을 사용하여 분할함으로써 수득할 수 있다. 이 분할은 통상의 분할방법에 의한다.

본 발명의 화합물은 살진균작용을 가지므로 농작물이나 원예작물에서 진균을 박멸하는데 사용될 수 있다. 본 화합물은 특히 에리시페 그라미니스(곡물의 백분병균), 에리시페 시코라세아룸(오이의 백분병균), 포도스페라 류코트리카(사과의 백분병), 스파에로테카 판노사(장미의 백분병균), 오이디움투케리(포도나무의 백분병균)등의 백분병균, 제레라푸치니아, 우로마이세스 및 헤밀레이아등의 녹병균, 특히 푸치니아 그라미니스(곡물의 줄기녹병), 푸치니아코로나타(귀리의 판녹병), 푸치니아 소르기(옥수수 녹병), 푸치니아 스트리이포르미아(밀의 줄녹병) 푸치니아 레콘디타(곡물의 잎녹병), 우로마이세스 파바에 및 아펜디클라투스(콩녹병) 및 헤밀레이아 바스타르릭스(커피녹병) 및 프라그미디움 무크로나툼(장미의 잎녹병)등의 녹병균을 제거하는데 적합하다.

더우기 본 화합물은 또한 다음과 같은 식물병원성 진균에 대해서도 유효하다.

우스틸라고 아베나에(귀리의 걸깜부 기병균), 벤투리아 이나에쿠알리스(사과의 붉은 곰팡이병), 세르코스포라 아라키디콜라(땅콩의 조기 잎점무늬병), 오피오보루스 그라미니스(곡물의 맥류 마름병), 세프토리아노도룸(곡물의 잎점무늬병) 또는 마르소니나로자에(장미의 검은 점무늬병), 본 화합물들 중에는 부수적으로 다음 중의 다양한 종류에 대하여 탁월한 효과를 나타내는 것이 있다 : 리족토니아, 킬레티아, 헬민토스포리움 및 또한 페로노스포라, 코니오포라, 렌지테스, 코르티시움, 티엘라비오프시스 및 푸상리움등.

본 발명의 일반식(1) 화합물은 또한 크산토모나스 베시카토리아, 크산토모나스 오리자에와 기타 크산토모나데스 및 에르위니아 트라케이필라 등의 다양한 에르위니아 등의 식물병원성 세균에 대하여도 유효하다.

그러나 우선, 본 발명 화합물의 진균증식지 활성 및 살진균활성을 고려할때 본 발명의 화합물은 진균 및 효모에 의한 감염을 방지하는데 유용하다. 그러한 종류의 예로는 캔디다, 트리코피테스 또는 히스토플라스마 등에 의한 것이 있다. 본 화합물은 특히 캔디다 알비칸스와 같은 캔디다종에 대하여 활성을 나타내며 피부나 점막, 특히 생식기의 표면감염(예 : 질염, 특히 캔디다에 의한 것)의 국소치료에 적합하다. 투여 경로는 국소이므로 본 화합물은 연고, 콘(cone), 좌약, 질정 또는 기타 적합한 형태의 치료제로 만들어 사용할 수 있다.

상기 치료약제들은 본 발명의 화합물을 통상의 유기 또는 무기담체 및/또는 보조물질, 예를들어 물, 젤라틴, 락토즈, 전분, 마그네슘, 스테아레이트, 탈크, 식물유, 폴리알킬렌글리콜, 석유젤리, 방부제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 삼투압조절을 위한 염, 또는 완충제등과 혼합하여 공지의 방법으로 제조할 수 있다.

투여용량은 각 환자에 따라 다르나 1일에 50내지 100mg의 활성성분(즉 본 발명의 화합물)을 함유하는 정제 1 내지 2정을 수일동안 투여하는 것이 바람직하다. 연고는 0.3 내지 5% 바람직하기로는 0.5 내지 2% 특히 0.5 내지 1%의 활성성분을 함유하도록 한다.다음의 실험기록이나 표에 나타난 그 결과들은 활성성분의 적절한 투여량에 관한 정보를 제공한다.

본 발명 화합물의 질 캔디다증의 캔디다 알비칸스에 대한 활성을 Path. Microbiol. 23 : 62-68(1960)의 방법에 의해 쥐를 사용하여 시험하여 다음의 결과를 얻었다.

화 합 물	ED50활성이 나타나는 농도(%)
시스-4-[3-(p-3급 아밀-페닐)-2-메틸페닐]-2,6-디메틸-모르폴린	0.01
시스-4-[3-(p- α , α -디메틸-벤질)-페닐]-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린	0.01

다음의 실시예로 본 발명의 방법을 설명한다.

[실시예 1]

230g의 3-(p-3급 아밀-페닐)-2-메틸-프로피온알데히드와 137g의 시스-2,6-디메틸-모르폴린을 1000ml의 톨루엔내에서 물 분리기를 사용하여 물의 제거가 완결될때까지 16시간동안 질소개스를 주입하며 환류하에 가열한다. 실온에서 17.5g의 5% 팔리듐/목탄을 가하고 뒤이어 이혼합물을 수소의 흡수가 완결될 때까지 수소첨가시킨다. 촉매를 여과하고 톨루엔을 진공에서 증발시킨다. 잔사를 증류하여 순수한 시스-4-[3-(p-3급 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린을 수득한다.

[실시예 2]

실시예 1과 유사한 방법으로 3-[p-(α , α -디메틸-벤질)페닐]-2-메틸-프로피온 알데히드를 시스-2,6-디메틸-모르폴린과 반응시킨 후 수소첨가시키면 시스-4-[3-[p-(α , α -디메틸-벤질)-페닐]-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린을 수득한다.

비점 : 162°C/0.04토르

[실시예 3]

4 l 의 염화메틸렌중의 1223g의 시스-4-(2-메틸-3-페닐-프로필)-2,6-디메틸-모르폴린에-5℃에서 4941g의 농황산을 45분 이내에 가하고 뒤이어 520g의 2-메틸-2-부탄올을 60분 이내에 가한다. 이 용액을 얼음으로 냉각시키며 물로 처리하고 수성상을 염화메틸렌으로 수회 세척한다. 유기 추출물을 수산화나트륨으로 세척한 후 물로 세척하고 탈수, 증발시키고 오일상의 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린을 진공에서 증류한다.

비점 : 120℃/0.1토르

출발물질인 시스-4-(2-메틸-3-페닐-프로필)-2,4-디메틸-모르폴린은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

1000g의 α -메틸-신남알데히드, 10 l 의 메탄올 및 789g의 시스-2,6-디메틸-모르폴린을 질소하에서 50g의 5% 팔라듐/목탄촉매로 처리한다. 뒤이어 이 혼합물을 물로 30℃로 냉각시키면서 수소의 흡수가 완결될때까지 수소첨가시킨다. 촉매를 여과하고 메탄올을 감압하에서 증류제거한후로 시스-4-(2-메틸-3-페닐-프로필)-2,6-디메틸-모르폴린을 증류한다. 생성물의 순도는 99%이며 비점은 109℃/0.055 토르이다.

[실시예 4]

20.0g의 p-(α , α -디메틸-벤질)- α -메틸-신남알데히드 및 9.6g의 시스-2,6-디메틸-모르폴린을 60ml의 메탄올 내에서 아르곤 가스를 주입하며 1g의 5% 팔라듐/목탄으로 처리하고 이 혼합물을 수소의 흡수가 완결될때까지 수소첨가시킨다. 촉매를 제거한 후 감압하에서 증발시켜 산화알루미늄(활성등급 11) 상에서 클로로포름을 사용하여 크로마토 그래피시킨 후 고진공내에서 증류한다. 시스-4-[3-[p-(α , α -디메틸-벤질)-페닐-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린이 수득된다.

비점 : 162℃/0.04토르

[실시예 5]

실시예 4에서와 유사한 방법으로 p-(3급, 아민-페닐)- α '-메틸-신남알데히드와 시스-2,6-디메틸-모르폴린으로부터 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린을 얻는다.

[실시예 6]

22.7g의 시스-2,6-디메틸-모르폴린을 70ml의 에틸렌글리콜에 용해한 용액에 125℃에서 44.3g의 3-(p-3급 아밀-페닐)-2-메틸-프로필 브로마이드를 천천히 적가하고 이 혼합물로 이 온도에서 48시간동안 교반한다. 냉각시킨 후 이 혼합물을 2N 염산으로 처리하고 중성의 성분을 에테르로 추출한다. 뒤이어 염산 용액을 5N 수산화나트륨 용액으로 알칼리성화한 후 에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 물로 세척하면 황산나트륨 상에서 탈수하고 증발시킨다. 증류하면 순수한 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린이 수득된다.

비점 : 120℃/0.1토르

[실시예 7]

22.7g의 2,6-시스-디메틸-모르폴린을 80ml의 에틸렌글리콜에 용해한 용액에 51.8g의 3-[p-(α , α -디메틸-벤질)-페닐]-2-메틸-프로필브로마이드를 125℃에서 천천히 적가하고 이 혼합물을 이 온도에서 48시간동안 교반한다. 실시예 6과 유사한 과정을 거친후 증류시키면 순수한 시스-4-[3-[p-(α , α -디메틸-벤질)-페닐]-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린이 수득된다.

비점 : 162℃/0.04토르.

[실시예 8]

266g의 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린을 500ml의 무수 에탄올에 용해하고 실온에서 500ml의 28% 염화수소/에탄올 용액을 적가한다. 이 균질용액을 회전증발기상에서 농축 건조시키고 잔사를 100ml의 물로부터 재결정화한다. 이 결정을 물로 세척하고 진공건조 오븐내에서 55℃로 건조시킨다. 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린 하이드로클로라이드가 백색의 약간 흡습성 결정으로 수득된다. 용점 204° 내지 206℃.

[실시예 9]

21g의 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸포르몰린에, 60ml의 아세트산 무수물에 60ml의 30% 과산화수소를 용해한 용액을 적가하는데 이때 아세톤/드라이아스로 냉각시켜 온도가 50℃를 초과하지 않도록 하고 이 혼합물을 실온에 16시간동안 방치시킨다. 박층 크로마토그래피로(핵산/에테르 1 : 1) 산화과정을 체크한다. 과량의 과산화물을 분해하기 위해 용액을 -10℃까지 냉각시키고 200ml의 40% 수산화칼륨으로 처리한다. 20시간동안 교반한후 이 혼합물을 500ml의 물로 희석하고 클로로포름으로 철저히 추출한다. 클로로포름 추출물은 합하고 세척하여 중성화한후 탈수 및 증발시킨다. 잔사를 100ml의 펜탄으로부터 재결정화하면 순수한 시스-4-[3-(p-3급, 아밀-페닐)-2-메틸-프로필]-2,6-디메틸-모르폴린 4-옥사이드가 수득된다.

다음의 실시예는 본 발명에 의한 약제에 관한 것이다.

[실시예 10]

다음의 성분들을 함유한 질정을 통상의 방법으로 제조한다.

시스-4-(3-(p-3급, 아밀-케닐)-2-메틸-프로필-2,6-디에틸-모르폴린	50mg	폴리비닐피롤리돈	25mg
2급 칼슘포스페이트 디하이드레이트	400mg	시트르산	5mg
적점 압축가능한 진분(STA-RX 1500)	261mg	마그네슘 스테아레이트	6mg
락토즈(분무-건조)	100mg		<u>847mg</u>

[실시예 11]

다음 성분들을 함유한 연고를 제조한다.

시스-4-(3-(p-(α, α -디메틸-벤질)-케닐)-2-메틸-프로필-2,6-디에틸-모르폴린	0.7g	바셀린(백색)	79.3g
세틸알콜	3.6g	파라핀 오일	7.4g
라놀린	9.0g		<u>100.0g</u>

[실시예 12]

다음 성분을 함유한 크림제를 제조한다.

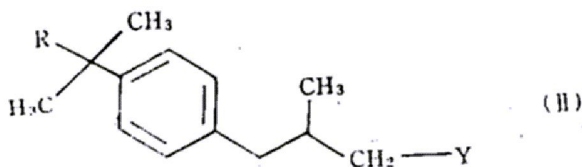
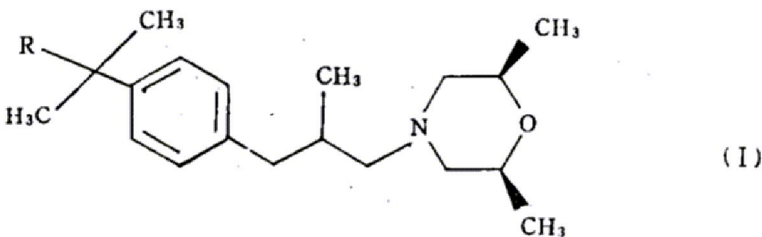
시스-4-(3-(p-3급, 아밀-케닐)-2-메틸-프로필-2,6-디에틸-모르폴린	0.7g
폴리옥시에틸렌 스테아레이트	3.3g
스테아린알콜	8.0g
접성 파라핀유	10.0g
바셀린(백색)	10.0g
카복시 비닐폴리머 1.0g CARBOPOL 934ph	0.3g
수산화나트륨(순수한것)	0.07g
탈이온수를 가하여	100.0g

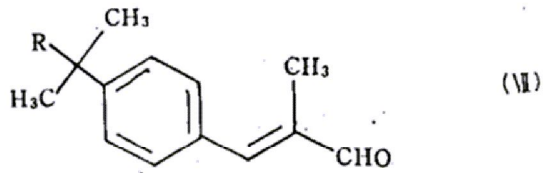
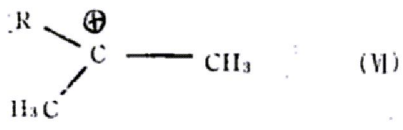
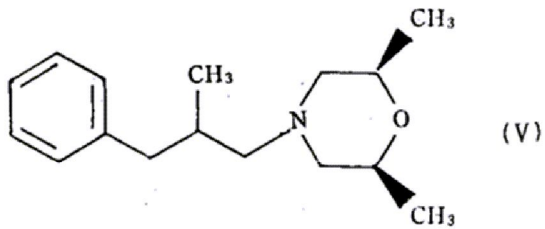
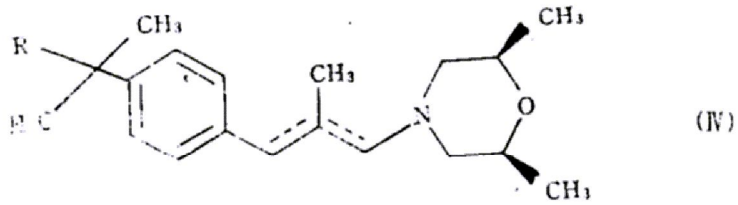
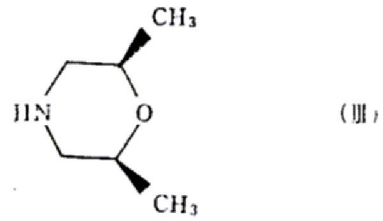
으로 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 할라이드를 구조식(III)의 화합물과 반응시키거나, 일반식(IV)의 화합물을 환원시키거나, 구조식(V)의 화합물을 일반식(VI)의 카보늄 이온을 생성하는 화합물과 반응시키거나, 일반식(VII)의 화합물을 구조식(III)의 화합물과 수소첨가 조건하에 반응시키거나, 생성된 일반식(I) 화합물을 과산화수소 또는 과산으로 처리함을 특징으로 하여 일반식(I)의 모르폴린 유도체 및 그의 염 및 N-옥사이드를 제조하는 방법.





상기식에서

R은 에틸 또는 페닐을 나타내며

Y는 염소, 브롬 또는 요드를 나타내고 일반식(IV)에서 두개의 점선중 하나는 부가 결합을 나타낸다.