



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0097889
(43) 공개일자 2009년09월16일

(51) Int. Cl.

C07C 229/36 (2006.01) C07C 229/76 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01) C05D 9/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7012738

(22) 출원일자 2007년12월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년06월19일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/064370

(87) 국제공개번호 WO 2008/077897

국제공개일자 2008년07월03일

(30) 우선권주장

06127041.9 2006년12월22일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

트레이드코포레이션, 에스.에이.

스페인 이-28027 마드리드 2에이 플란타 씨/알칼라 498

(72) 발명자

시에라, 미구엘 에이.

스페인 이-28040 마드리드 패컬타드 드 퀴미카 디 파르타멘토 드 퀴미카 오르가니카 유니버시다드 콜롬루텐세

고메즈-갈레고, 마르

스페인 이-28040 마드리드 패컬타드 드 퀴미카 디 파르타멘토 드 퀴미카 오르가니카 유니버시다드 콜롬루텐세

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김문중, 손은진

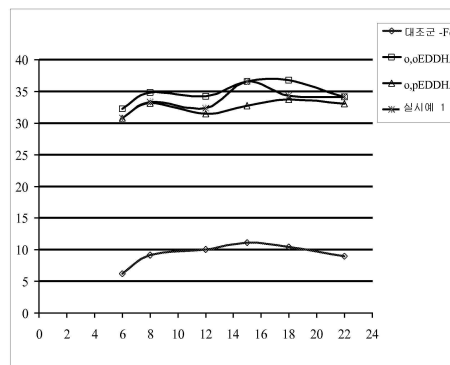
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 철황백증의 치료용 새로운 생성물

(57) 요약

본 발명은 철황백증의 치료용 신제품의 합성으로 이루어진다. 이들 제품들은 현재 공지된 치료법들에 관련하여 향상된 특성들을 가진다. 상기 신제품들은 금속 킬레이트 화합물을 만들 수 있는 단지 5개의 배위자리를 가지는 비대칭 에틸렌 디아미노 하이드록시페닐 아세트산 유도체이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

에스쿠데로, 로사

스페인 이-28040 마드리드 궤컬타드 드 퀴미카 디
파르타멘토 드 퀴미카 오르가니카 유니버시다드 콜
롬루텐세

루세나, 후안 제이.

스페인 이-28049 마드리드 씨브이 투 궤컬타드 드
씨엔씨아스 디파르타멘토 드 퀴미카 아그리콜라 유
니버시다드 오토노마

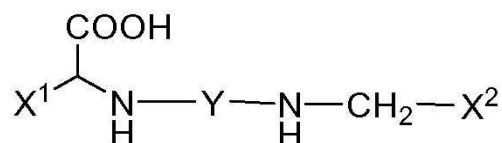
가르시아-마르코, 소니아

스페인 이-28049 마드리드 씨브이 투 궤컬타드 드
씨엔씨아스 디파르타멘토 드 퀴미카 아그리콜라 유
니버시다드 오토노마

특허청구의 범위

청구항 1

다음 식(I)의 화합물로서,

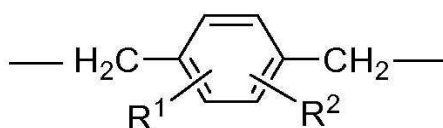


(I)

여기에서, 상기 X^1 는 알파 위치에 하이드록시군을 가지는 방향족계이며, 포스포, 설퍼, 할로, 카르복시, 아세톡시, C_1 - C_4 알콕시 또는 선형 또는 분기형 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개에 이르는 치환기들에 의해 임의로 치환되며,

상기 X^2 는 알파 위치의 하이드록시군 또는 N, O 및 S로 이루어지며, 임의로 그 구조에 N, O 또는 S의 다른 원자들을 포함하는 군으로부터 선택된 헤테로 원자를 알파 위치에서 구비하는 5개 또는 6개 요소의 헤테로사이클을 가지며, 0-3 개의 이중결합을 가지는 C_6 또는 C_{10} 방향족계이며, 상기 방향족계 또는 헤테로사이클계는 포스포, 설퍼, 할로, 카르복시, 아세톡시, C_1 - C_4 알콕시 또는 선형 또는 분기형 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개에 이르는 치환기들에 의해 임의로 치환되며,

Y는 $(CH_2)_n$ 이거나 또는 다음 식의 크실릴렌(xylylene)군이며,



n은 2,3 및 4로부터 선택된 정수이며,

R^1 , R^2 는 H, 선형 또는 분기형 C_1 - C_4 알킬, C_6 또는 C_{10} 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 식(I)의 화합물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 X^2 는 포스포, 설퍼, 할로젠, C_1 - C_4 알콕시, 카르복시, 아세톡시, 선형 또는 분기형 C_1 - C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 2개 또는 하나의 치환기로 임의로 치환된 2-하이드록시페닐, 2-하이드록시-나프틸, 2-푸릴, 2-티에닐, 2-피롤릴, 2-피리딜, 4-피리디미딜, 2-피라지닐로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 X^1 은 메탈 또는 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 또는 하나의 치환기로 임의로 치환된 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시나프틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 X^1 은 2-하이드록시페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1항 내지 4항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 Y는 $(CH_2)_n$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

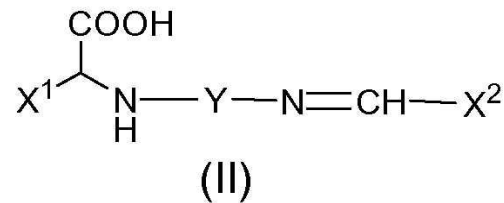
청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 n은 2인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

식(II)의 화합물을 환원하는 단계를 포함하며,

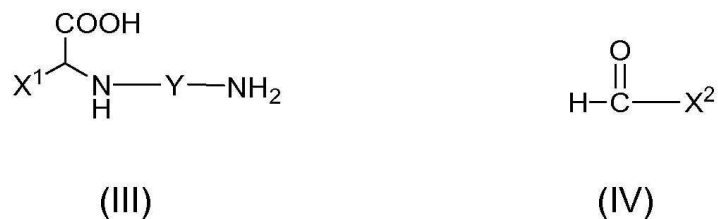


상기 X^1 , X^2 및 Y는 상기 정의한 바와 같이, 환원제의 존재하의, 적절한 용매계인 것을 특징으로 하는 제 1항 내지 6항에 정의된 식(I)의 화합물 제조 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서,

식(III)의 화합물을 식(IV)의 화합물과 반응시켜 식(II)의 화합물을 제조하는 단계를 이전에 더 포함하며,



상기 X^1 , X^2 및 Y는 상기 정의한 바와 같이, 적절한 용매계인 것을 특징으로 하는 화합물 제조 방법.

청구항 9

다가원자 금속을 위한 복합(complex) 형성제로서 제 1항 내지 6항에 정의된 식(I)의 화합물의 용도.

청구항 10

하나 이상의 다원자가 물질을 가지는 제 1항 내지 6항에 정의된 식(I)의 화합물의 킬레이트.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 다원자가 물질은 철, 니켈, 아연, 망간, 이테르븀, 가돌리늄, 코발트, 동, 팔라듐, 백금 및 금으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 다원자가 금속인 킬레이트.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 다원자가 금속은 철인 것을 특징으로 하는 킬레이트.

청구항 13

제 1항 내지 6항에 정의된 식(I)의 화합물 또는 그의 다원자가 금속 킬레이트를 포함하는 화학비료 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

에틸렌-다이아민-4초산(ethylene-diamine-tetracetic acid:EDTA), 디에틸렌 트리아민 5초산(diethylene triamine pentacetic acid:DTPA), N,N'-에틸렌-비스-(2-하이드록시페닐)글리신(o,o-EDDHA) 및 N,N'-에틸렌-(2-하이드록시페닐)-글리시닐-(4-하이드록시페닐)글리신(o,p- EDDHA)으로 이루어진 군으로부터 선택된 킬레이트제를 더 포함하는 화학비료 조성물.

청구항 15

식물병해에 관련된 철 결핍을 치료하는 조성물의 제조를 위한 제 1항 내지 제 6항에 정의된 화합물 또는 그의 다원자가 금속 킬레이트의 용도.

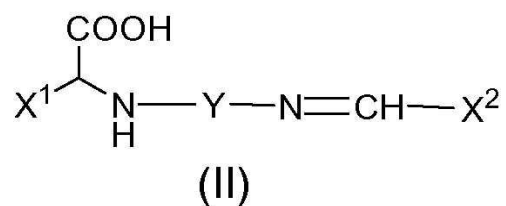
청구항 16

제 15항에 있어서,

상기 병해는 철황백증인 제 1항 내지 제 6항에 정의된 화합물 또는 그의 다원자가 금속 킬레이트의 용도.

청구항 17

식(II)의 중간생성물로서,



상기 X^1 , X^2 및 Y는 정의된 바와 같이 고체 형태인 식(II)의 중간생성물.

청구항 18

제 17항에 있어서,

상기 X^1 은 2-하이드록시페닐인 식(II)의 중간생성물.

청구항 19

제 18항에 있어서,

상기 Y는 $(CH_2)_n$ 인 식(II)의 중간생성물.

청구항 20

제 1항 내지 6항에 정의된 식(I)의 화합물 제조를 위한 제 17항 내지 19항에 정의된 식(II)의 중간생성물의 용도.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 새로운 비대칭 에틸렌 디아미노 하이드록시페닐 아세트산 유도체들에 관한 것이다. 이들 생성물은 철 황백증의 치료에 유용하다.

배경기술

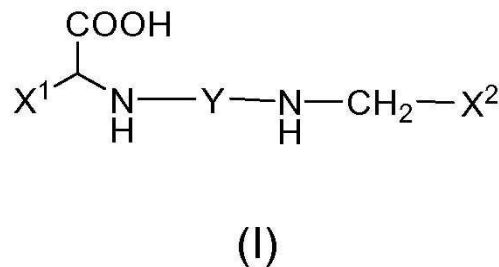
- <2> 철황백증(iron chlorosis)은 일반적인 녹색식물 조직의 황변화 또는 백색화와 엽록소 양의 감소를 초래하는 식물의 영양 장애이다. 이는 수확물의 감소를 야기하여 다수의 작물 개발에 영향을 미치는 농업에 만연한 문제이다.
- <3> 식물에 동화할 수 형태의, 원래는, 철분염 형태의 철을 식물에 공급함에 의해 이러한 철 결핍을 고치기 위한 시도가 있어 왔다. 철분염은 엽상 침투에 의해 일정 정도에서 작용하지만, 토양 처리에 사용될 때에는 실질상 효과가 없다. 백화 현상의 제어에 가장 효과적인 철의 침투는 뿌리를 통해서이다. 이와 관련하여, 단일 철 염(simple iron salts)은 킬레이트 또는 동-배위로 알려진 단일 유기분자의 여러 점들에 부착된 철원자로 이루어진 수용성 복합체인 철킬레이트로 교체되어 왔다. 에틸렌-디아민-4초산(ethylene-diamine-tetracetic acid:EDTA) 또는 디에틸렌 트리아민 5초산(diethylene triamine pentacetic acid:DTPA) 또는 N,N'-에틸렌-비스-(하이드록시페닐)글리신(EDDHA)을 가지는 철 복합체와 같은 6가 리간드로서 알려진 이들 생성물들의 일부는 백화현상에 대해 성공적으로 사용되어 왔다.
- <4> N,N'-에틸렌-비스(2-하이드록시페닐)글리신(o,o-EDDHA)은 금속들을 함성하는데 가장 적합한 화합물 중의 하나로서, 철에 대한 복합화 친화력(complexation affinity)이 특히 강하기 때문에 식물의 양분 또는 비료로 사용하기에 가장 적합한 것으로서 종종 기재된다. o,o-EDDHA의 철킬레이트는 6개의 배위수를 나타내며, 식물양분 또는 식물비료로서 화학비료의 목적으로, 및 수확식물의 백화현상 치료에 광범위하게 사용된다.
- <5> N,N'-에틸렌-(2-하이드록시페닐)-글리신-4-(4-하이드록시페닐)글리신(o,p-EDDHA)도 또한 본 기술분야에 공지되었다. o,o-EDDHA에 대조적으로, o,p-EDDHA에서 하이드록시군의 이성체 하나는 벤젠 고리의 파라 위치(para-position)에 있다. 이러한 이유로, o,p-EDDHA의 철킬레이트는 5개의 배위수를 나타내며, o,o-EDDHA 보다 철에 대한 복합화 친화력이 약하다. 이러한 화합물은 o,o-EDDHA의 제조 공정에 의해 발생하는 소망하지 않은 부산물로서 종종 간주되어 왔다.
- <6> 고메즈-갈레고 외(Chem.Eur.J. 2005, 11, 5997-6005)는 철킬레이트 환원효소에 의한 Fe(III)-o,o-EDDHA 킬레이트의 환원을 설명하는 일 모델을 제시한다. 그것에 의하여, 상기 킬레이트의 환원은 o,o-EDDHA의 6개의 킬레이트 점들이 Fe(III)에 배위결합하는 팔면체 폐쇄 형태의 복합체 상에서 발생하지 않지만, 산성 pH의 근권(rhizosphere)에서 형성된 헥사코디네이트(hexacoordinate)의 개방형 중들 상에서는 발생한다. 상기 보고서의 도식 5에 보여진 바와 같이, 오르토 위치(ortho position)의 하이드록시군 중의 하나는 Fe(III)에 배위결합하지 않을 것이며, 따라서 물분자로 채워질 빈 배위자리를 만든다. 하이드록시군 중의 하나가 파라위치에 있는 복합체 Fe(III)-o,o-EDDHA는 요구된 개방 형태로 이미 있을 것이며, 효소에 의해 직접 환원될 수 있다.
- <7> 국제공개팜플렛 제W02005/095305호는 (o,o-EDDHA) 및 (o,p-EDDHA) 모두를 포함한 이성질체 혼합물(isomeric mixture)을 개시하며, 농업 수확식물을 위한 양분 및 상기 식물의 백화현상 치료를 위한 작용제로서, 상기 (o,o-EDDHA) 대 (o,p-EDDHA)의 몰비는 0.8:1보다 높다.

발명의 상세한 설명

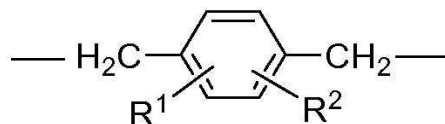
- <8> EDDHA 및 그의 공지된 유도체들에 기반한 것들과 같은, 식물병해(예, 철황백증)와 관련한 철 결핍을 처리하는데 현재 사용되는 상업가능한 킬레이트제의 특성들은 여전히 완벽히 만족되지 않는다. 예를 들어, o,o-EDDHA에 기반한 현재 백화현상의 처리법은 식물에서 지연효과를 나타내고 있음이 관찰된다. 국제공개팜플렛 제

WO2005/095305호는 상기와 같이, o,o-EDDHA 및 o,p-EDDHA의 이성질체 혼합물을 사용함에 의해 이러한 문제를 해결하는 것을 제시한다. 그러나, o,p-EDDHAZFe³⁺는 o, o-EDDHA/Fe³⁺보다 낮은 안정성을 나타낸다(Yunta et al. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51, 5391 -5399). 때문에 그것은 토양에 상당히 반응적이다.

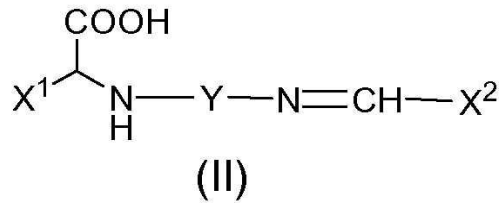
- <9> 철황백증의 처리에 유용한 화합물의 바람직한 특성들이 Lucena, J.J.의 Iron Fertilizers in Correcting Iron Deficiencies in Plants. 5단락, In Iron Nutrition in Plants and Rhizosphere Microorganism 2006, 103-127 페이지, Springer-Verlag Academic Publishers에 기재된다.
- <10> 본 발명에 의해 해결될 문제는 식물병해에 관련한 철 결핍 치료에 사용될 수 있는 대안적 생성물을 제공하는 것이다. 이들 생성물들은 현재 공지된 치료법들에 관하여 향상된 특성들을 가질 수 있다.
- <11> 상기 해결책은 본 발명자들이 EDDHA의 카르복실군 중의 하나를 제거하고, 하이드록시페닐군을 유지 또는 변경함에 의해 다가원자 금속, 특히 철에 대한 킬레이트 친화력이 보유되면서, 특히 철황백증의 처리에 유용하게 하는 다른 특성들이 향상될 수 있다는 것을 확인했다는 점에 기반한다. 추가 설명을 위해 작업 실시예들 1-7를 참조.
- <12> 이에 따라, 본 발명의 제1측면은 식(I)의 화합물에 관한 것이다:



- <13>
- <14> 상기 X¹는 알파위치의 하이드록시군을 가지는 방향족계이며, 포스포, 설폰, 할로, 카르복시, 아세톡시, C₁-C₄ 알콕시 또는 선행 또는 분기형 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개에 이르는 치환기들에 의해 임의선택적으로 치환된다.
- <15> 상기 X²는 알파위치의 하이드록시군 또는 N, O 및 S로 이루어지며, 임의선택적으로 구조에 다른 N, O 또는 S 원자들을 포함하는 군으로부터 선택된 헤테로 원자를 알파위치에서 구비하는 5개 또는 6개 요소의 헤테로사이클을 가지며, 0-3 개의 이중결합을 가지는 C₆ 또는 C₁₀ 방향족계이며, 상기 방향족계 또는 헤테로사이클계는 포스포, 설폰, 할로, 카르복시, 아세톡시, C₁-C₄ 알콕시 또는 선행 또는 분기형 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개에 이르는 치환기들에 의해 임의선택적으로 치환된다.
- <16> Y는 (CH₂)_n이거나 또는 다음 식의 크실릴렌(xylylene)군이다.



- <17>
- <18> n은 2,3 및 4로부터 선택된 정수이며,
- <19> R¹, R²는 H, 선행 또는 분기형 C₁-C₄ 알킬, C₆ 또는 C₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- <20> 본 발명의 제2측면은 본 발명의 제1측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 바와 같은 도(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 식(II)의 화합물을 환원하는 단계를 포함한다:



<21>

<22> 상기 X^1 , X^2 및 Y는 상기 정의한 바와 같이, 환원제의 존재하의, 적절한 용매계이다.

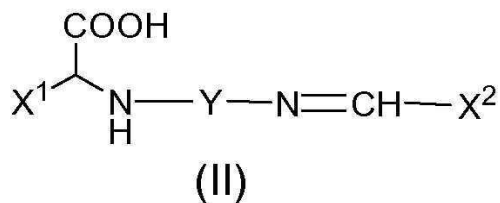
<23> 제3측면에서 본 발명은 본 발명의 제1측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 식(I)의 화합물을 다원자가 금속을 위한 복합형성제로서 사용하는 것에 관련한다.

<24> 제4측면에서 하나 이상의 다원자가 금속을 가지는, 본 발명은 본 발명의 제1측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 식(I)에 있어서의 화합물의 킬레이트에 관한 것이다.

<25> 제5측면에서 본 발명은 본 발명의 제1측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 식(I)의 화합물 또는 그의 다원자가 금속 킬레이트를 포함하는 화학비료 조성물에 관한 것이다.

<26> 제6측면에서, 본 발명은 식물병해에 관련한 철 결핍을 치료하는 조성물의 제조를 위해, 본 발명의 제1측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 화합물 또는 그의 다원자가 금속 킬레이트를 사용하는 것에 관한 것이다.

<27> 제7측면에서, 본 발명은 식(II)의 중간생성물에 관한 것이다:



<28>

<29> 상기 X^1 , X^2 및 Y는 상기 정의한 바와 같이 고체 형태이다.

<30> 제8측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 식(I)의 화합물 제조를 위해, 본 발명의 제7측면 및 그의 대응하는 실시형태들에 정의된 식(II)의 중간생성물을 사용하는 것에 관련한다.

<31> Chem. Eur. J. 2005, 11, 5997에 보고된 바와 같이, 이론에 속박되지 않고, 철황백증을 경감시키기 위한 Fe(III)-o,o-EDDHA의 효과성은 빈 배위자리의 생성을 필요로 한다. 이러한 사실은 폐놀군들 중의 하나가 금속에 배위결합할 수 없는 화합물 o,p-EDDHA의 높은 효율성을 설명한다. 이롭게도, 본 발명에 기재된 새로운 화합물은 금속과 배위결합할 수 있는 오직 5개의 군을 가진다. 이러한 점은 그들의 활성도에 중요하다.

<32> 또한, 식물병해에 관련한 철 결핍을 치료하는데 사용되는 이 기술분야에 공지된 대부분의 EDDHA 유도체들은 EDDHA의 이성체인 o,p-EDDH를 제외하고 대칭적 화합물이다. 대조적으로, 식(I)의 모든 화합물들은 그들이 EDDHA의 두 카르복실기들 중의 하나가 없기 때문에 비대칭적인 화합물이다. 따라서, EDDHA 유도체들의 공지된 제조 방법은 본 발명의 화합물들에 직접적으로 적용될 수 없었다. 이것이 본 발명자들이 상기 식(I)의 화합물들을 제조하는 새로운 합성 방법을 개발하게 했다.

<33> 상기 설명 및 청구항 전체에 걸쳐, 용어 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 상기 단어의 변형은 다른 기술적 특징, 첨가제, 구성성분 또는 단계들을 배제하는 것을 의도하는 것은 아니다. 우선권 청구된 출원의 내용과 상기 우선 출원 및 본 출원의 요약 내용들은 여기 참조로서 병합된다.

<34> 본 발명의 추가적 목적, 이점 및 특징들은 상기 기재의 심사에 있어서 본 기술분야의 당업자에게 명백할 것이며, 또는 본 발명의 실행으로 학습될 것이다. 다음의 실시예들은 도시를 위한 목적으로, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

실시예

<38> 정의

<39> 선형 또는 분기형 C₁-C₄ 알킬은 4개에 이르는 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분기형 알킬군을 의미한다. 따라서, 이는 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.

<40> C₁-C₄ 알콕시에 의해, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 이소프로필, tert-부톡시 등을 포함하는 산소를 통해 결합되는 상술한 알킬군을 의미한다.

<41> 본 발명에서 용어 할로는 F, Cl, Br, I, 바람직하게는 Cl을 나타낸다.

<42> C₆ 또는 C₁₀ 방향족계 또는 C₆ 또는 C₁₀ 아릴군은 페닐 및 나프틸을 포함한다.

<43> 상기 정의한 바와 같이, 식(I)에 있어서의 화합물의 X²는 알파위치의 하이드록시군 또는 N, O 및 S로 이루어지며, 임의선택적으로 구조에 다른 N, O 또는 S 원자들을 포함하는 군으로부터 선택된 헤테로 원자를 알파위치에서 구비하는 5개 또는 6개 요소의 헤테로사이클을 가지며, 0-3 개의 이중결합을 가지는 C₆ 또는 C₁₀ 방향족계이며, 상기 방향족계 또는 헤테로사이클계는 포스포, 설퍼, 할로, 카르복시, 아세톡시, C₁-C₄ 알콕시 또는 선형 또는 분기형 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개에 이르는 치환기들에 의해 임의선택적으로 치환된다. 여기서 의미된 헤테로사이클은 비방향족 헤테로사이클(예, 2-아제티디닐, 2-피롤리딘기, 2-피페리디닐), 및 헤테로방향족 고리들 모두를 포함한다.

<44> 식(I)의 바람직한 화합물은, X²가 포스포, 설퍼, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시, 아세톡시, 선형 또는 분기형 C₁-C₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 2개 또는 하나의 치환기로 임의선택적으로 치환된 2-하이드록시페닐, 2-하이드록시-나프틸, 2-푸릴, 2-티에닐, 2-피롤릴, 2-피리딜, 4-피리디미디닐, 2-피라지닐로 이루어진 군에서 선택되는 것들이다. 바람직한 임의의 치환기는 메틸, 페닐, 포스포, 설퍼, 카르복시, 아세틸을 포함한다.

<45> 식(I)의 더욱 바람직한 화합물은 X¹이 메틸 또는 메톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2개 또는 하나의 치환기로 임의선택적으로 치환된 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시나프틸인 것들이다.

<46> 식(I)의 화합물에서, 바람직하게는 Y는(CH₂)_n이며, 더 바람직하게는 n은 2이다. Y가 상기 정의한 바와 같이 크실릴렌(xylylene)군일때, 바람직하게는 R₁ 및 R₂ 모두는 H이다.

<47> 일 바람직한 실시형태에서, 식(I)의 화합물은 Y가 (CH₂)_n이며, 더 바람직하게는 n이 2이며, X¹은 2-하이드록시페닐이고, X²는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 카르복시, 설퍼, 아세톡시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 2개 또는 하나의 치환기로 임의선택적으로 치환된 2-하이드록시페닐, 2-하이드록시-나프틸, 2-푸릴, 2-티에닐, 2-피롤릴, 2-피리딜, 4-피리디미디닐, 2-피라지닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<48> 특히 가장 바람직한 화합물은:

<49> 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산,

<50> 2-(2-((2-하이드록시-1-나프틸)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산,

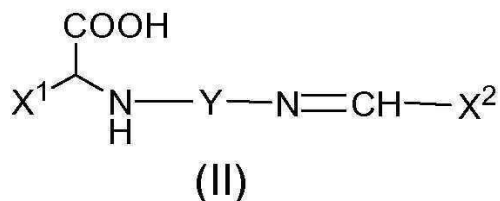
<51> 2-(2-((피리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산,

<52> 2-(2-((1H--피롤-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<53> 바람직한 방법들은 하기 기재된 것들을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 실행된 성분치환에 사용된 적합 물질들 및 시약들에 적절한 용매에서 반응이 실행된다. 유기합성의 전문가가 분자에 존재하는 기능군들이 제시된 성분치환들(transformations)과 연관되어야만 한다는 것을 이해할 것이다. 발명의 소망하는 화합물을 얻기 위해, 일부 경우, 합성단계의 순서를 변경하거나 또는 다른 것보다 하나의 특정 방법을 선택하는 것을 필요로

할 수 있다. 또한, 하기 기재된 일부 절차들에서, 종래의 보호군들을 가지고 이 발명의 화합물 또는 중간생성물에 있는 시약 기능군들을 보호하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있다. 다양한 보호군들 및 그들을 도입하고 제거하는 절차들이 그린 및 워츠(Greene and Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999)에 기재된다. 여기 인용된 모든 참고문헌들은 참조로서 완전히 여기 병합된다.

<54> 상기 정의된 식(I)의 화합물은 식(II)의 화합물을 환원하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.



<55>

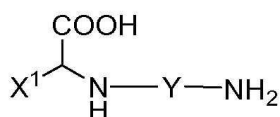
<56> 상기 X^1 , X^2 및 Y는 상기 정의한 바와 같이, 환원제의 존재하의, 적절한 용매계이다.

<57> 반응들이 상이한 용매계에서 실행될 수 있다. 적합한 용매계는 메탄올과 에탄올과 같은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알코올, 아세트산, 물 및 그의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 반응들은 메탄올에서 실행된다.

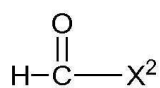
<58> 적합한 환원제는 금속 촉매를 가지는 수소 및 수소화물이다. 바람직하게는 상기 환원제는 소듐 시아노붕소수소화물, 소듐 트리아세톡시붕소수소화물, 소듐 붕소수소화물과 같은 붕소수소화물들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 사용된 환원제가 소듐 붕소수소화물이거나 또는 Pd 수소화 환원공정(hydrogenation)일 때, 더욱 좋은 결과가 획득된다.

<59> 바람직하게는 15°C 내지 40°C 범위의 온도에서 반응이 실행된다. 18°C 내지 25°C 에서 실행될 때 더 나은 결과가 획득된다.

<60> 일 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 제2측면에 따른 식(I)의 화합물을 제조하는 방법은 식(III)의 화합물을 식(IV)의 화합물과 반응시켜 식(II)의 화합물을 제조하는 단계를 이전에 더 포함한다:



(III)



(IV)

<61>

<62> X^1 , X^2 및 Y는 상기 정의한 바와 같이, 적절한 용매계이다.

<63> 식(III)의 화합물과 식(IV)의 화합물 간의 반응은 상이한 용매계에서 실행될 수 있다. 적합한 용매계는 메탄올 및 에탄올과 같은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알코올; 물; 아세트니트릴과 같은 니트릴; 2-부타논과 같은 케톤; 및 그의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 반응은 메탄올, 에탄올, 물 또는 그의 혼합물에서 실행된다.

<64> 일 바람직한 실시형태에서, 식(III)의 화합물과 식(IV)의 화합물 간의 반응 및 식(I)의 화합물을 제조하기 위해 획득된 식(II)의 화합물의 다음 환원은 단일 용기 반응(one-pot reaction)으로서 실행된다.

<65> 상기 공정을 실행하기 위한 최적 조건은 출발물질, 온도 및 유사한 것과 같은 본 기술분야의 당업자에 의해 고려되는 매개변수들에 의해 달라진다. 상기 반응조건들은 일상 실험에 의해 및 이 문서에 포함된 실시예들의 개시로 본 기술분야의 당업자에 의해 용이하게 측정될 수 있다.

<66> 식(III)의 화합물은 상기 문헌에 기재되거나 상업적으로 가용한 생성물로부터 본 기술수준(예를 들어, 미국특허 제US 5,679,704호, 독일특허 제DE3329028 A1호 및 국제공개팜플렛 제WO-2006045852 A1호)에 공지된 것들과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

- <67> 상기 정의된 식(I)의 화합물은 다원자가 물질을 위한 복합형성제(complex forming agent)로서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 다원자가 물질은 철, 니켈, 아연, 망간, 이테르븀, 가돌리늄, 코발트 및 동으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 다원자가 물질이다. 더 바람직하게는 상기 금속은 철이다.
- <68> 상기 정의된 식(I)의 화합물은 하나 이상의 다원자가 물질을 가지는 킬레이트를 형성할 수도 있다. 바람직하게는 상기 다원자가 물질은 철, 니켈, 아연, 망간, 이테르븀, 가돌리늄, 코발트, 동, 팔라듐, 백금 및 금으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 다원자가 금속이다. 더 바람직하게는 상기 금속은 철이다. 상기 킬레이트는 소듐, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘과 같은, 특히 소듐과 같은 예를 들어 알칼리-또는 알칼리 토류 금속을 더 함유할 수 있다.
- <69> 본 발명에 따른 킬레이트는 단독 활성 성분으로 또는 식물양분 또는 식물비료와 같은 다른 농업 활성성분과 조합하여 농업적으로 허용가능한 조성물에서 활성 성분으로서 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화학비료 조성물은 상기 정의된 식(I)의 화합물, 또는 그의 금속 킬레이트를 포함한다. 상기 조성물은 농업적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수도 있다. 상기 조성물은 바람직하게는 용액 또는 현탁액 형태로 토양에 주입함에 의해 적용된다.
- <70> 다른 농업적으로 허용가능한 활성 성분들은 소망하는 경우, 추가적인 화학 비료, 미량영양소 공여체 또는 식물 성장 및 발달에 영향을 주는 다른 조제품 또는 선택적 제초제 또는 살충제, 곰팡이 제거제, 살균제, 선충 박멸제, 달팽이류 박멸제와 같은 식물보호 생성물, 또는 상기 조제품들의 여러 혼합물들일 수 있다.
- <71> 농업적으로 허용가능한 활성성분들은 또한 다른 킬레이트제를 포함할 수 있다. 상기 킬레이트제는 에틸렌-다이아민-4초산(EDTA), 디에틸렌 트리아민 5초산(DTPA), o,o-EDDHA 및 o,p-EDDHA를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화학비료 조성물도 o,o-EDDHA를 포함한다.
- <72> 농업적으로 허용가능한 담체는 천연적 또는 재생성된 무기물, 용매, 분산제, 습윤제, 점착부여제, 증점제 또는 결합제일 수 있다. 상기 담체들 및 첨가제들은 예를 들어 국제공개팜플렛 제WO 95/30651호에 기재된다.
- <73> 본 발명에 따른 식(I)의 화합물은 식물병해에 관련된 철 결핍을 치료하는데 유용하다. 바람직하게는 상기 질병은 철황백증이다.
- <74> 식(II)의 바람직한 중간생성물은 X^1 이 2-하이드록시페닐인 것이다.
- <75> 실시예
- <76> **실시예 1: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산**
- <77> 단계 1. 식(II)($X^1 = 2$ -하이드록시페닐, $Y = (CH_2)_2$, $X^2 = 2$ -하이드록시벤질)의 중간생성물
- <78> pH 7.3의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염 용액에 에탄올의 살리실알데히드가 등몰량으로 첨가되었다. 실내온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프 염기(title Schiff base)가 여과되었으며, 80% 수율의 고체로서 획득되었다.
- ^1H -NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 2.5, ppm): $\delta = 8.54$ (s, 1H, CH=N), 7.48 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.34 (t, 1H, $J = 7.62$ Hz, Ar), 7.30 (d, 1H, $J = 7.32$ Hz, Ar), 7.18 (m, 1H, Ar), 6.92-6.70 (m, 4H, Ar), 4.62 (s, 1H, CH), 3.83 (m, 4H, CH₂), 3.15 (m, 1H, CH₂), 3.02 (m, 1H, CH₂).
- <79>
- <80> 단계 2: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산
- <81> 실내온도의 MeOH (10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프 염기(Schiff base)의 수소화는 갈색 고체로 타이틀 생성물을 수율하였다(80%).
- ^1H -NMR (500 MHz, D₂O, 4.8(HDO), ppm): $\delta = 7.20$ -7 (m, 4H, Ar), 6.79-6.66 (m, 4H, Ar), 4.36 (s, CH), 3.87 (s, 2H, CH₂), 2.84-2.69 (m, 4H, CH₂).
- <82>
- <83> **실시예 2: 2-(2-((2-하이드록시-1-나프틸)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산**

<84> 단계 1. 식(II)($X^1 = 2$ -하이드록시페닐, $Y = (CH_2)_2$, $X^2 = 2$ -하이드록시-1-나프틸)의 중간생성물

<85> 실시예 1에 따르지만, 등몰량의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염과 1-포르밀- β -나프톨을 출발물질로, 타이틀 쉬프 염기가 70%의 수율로 황색 고체로 획득되었다.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO, 2.5, ppm): $\delta = 9.11$ (s, 1H, CH-N), 8.055 (d, 1H, $J = 8.35$ Hz, Ar), 7.72 (d, 1H, $J = 9.44$ Hz, Ar), 7.63 (d, 1H, $J = 7.10$ Hz, Ar), 7.42 (d, 2H, $J = 7.07$ Hz, Ar), 7.25 (d, 1H, $J = 9.44$ Hz, Ar), 7.17 (d, 2H, $J = 7.11$ Hz, Ar), 6.75-6.67 (m, 2H, Ar), 4.43 (s, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H, CH_2), 3.2-3.02 (m, 1H CH_2), 2.92-2.8 (m, 1H, CH_2).

<86>

<87> 단계 2. 2-(2-((2-하이드록시-1-나프틸)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<88> 등몰량의 단계 1에서 획득된 쉬프 염기, $NaBH_3CN$ 및 촉매량의 Zn_2Cl 의 혼합물이 MeOH에서 3시간 동안 실내온도로 교반되었다. 상기 용매는 증기에 의해 제거되었고, 타이틀 생성물이 갈색 고체로서 획득되었다(85% 수율).

^1H -NMR (500 MHz, D_2O , 4.8 (HDO), ppm): $\delta = 7.7$ -7.55 (m, 3H, Ar), 7.45-7.37 (m, 1H, Ar), 7.3-7.15 (m, 2H, Ar), 7.06 (d, 1H, $J = 5.67$ Hz, Ar), 6.95 (d, 1H, $J = 9.17$ Hz, Ar), 6.8-7.2 (m, 2H, Ar), 5.02 (s, 1H), 4.23(s, 2H), 3.22-3.073 (m, 4H).

<89>

<90> 실시예 3: 2-(2-((피리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<91> 단계 1. 식(II)($X^1 = 2$ -하이드록시페닐, $Y = (CH_2)_2$, $X^2 =$ 피리딘-2-일)의 중간생성물

<92> 실시예 1의 절차가 따르지만, pH 7에서의 등몰량의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염과 2-피리딘카르복살데히드를 출발물질로 한다. 실내온도에서 20시간 후에, 상기 용매는 제거되었고, 타이틀 쉬프 염기가 90%수율의 황색 고체로서 획득되었다.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO, 2.5, ppm): $\delta = 8.63$ (bs, 1H, $J = 4.77$ Hz, CH=N), 8.5-8.1 (m, 1H, Ar), 8.0-7.84 (m, 2H, Ar), 7.46 (t, 1H, Ar $J = 6.58$ Hz), 7.21-7.1 (m, 1H, Ar), 7.05-6.95 (m, 1H, Ar), 6.88-6.73 (m, 2H, Ar), 4.59 (s, 1H, CH), 3.9 (m, 2H, CH_2), 3.1-3.0 (m, 2H, CH_2).

<93>

<94> 단계 2. 2-(2-((피리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<95> 등몰량의 단계 1에서 획득된 쉬프 염기와 $NaBH_4$ 의 혼합물이 MeOH에서 20시간 동안 실내온도로 교반되었다. 상기 용매는 증발로 제거되었으며, 타이틀 생성물이 백색 고체로서 획득되었다(95%수율).

^1H -NMR (300 MHz, D_2O , 4.8 (HDO) ppm): $\delta = 8.4$ -8.36 (m, 1H, Ar), 7.82 (td, 1H, $J_1 = 7.65$ Hz, $J_2 = 1.38$ Hz, Ar), 7.77-7.72 (m, 2H, Ar), 7.36-7.25 (m, 2H, Ar), 7.2-7.0 (m, 1H, Ar), 6.74-6.65 (m, 1H, Ar), 4.38 (s, CH), 3.76 (s, 2H, CH_2), 2.78-2.6 (m, 4H, CH_2).

<96>

<97> 실시예 4: 2-(2-((1H-피롤-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<98> 단계 1. 식(II)($X^1 = 2$ -하이드록시페닐, $Y = (CH_2)_2$, $X^2 = 1H$ -피롤-2-일)의 중간생성물

<99> 실시예 1의 절차가 따르지만, 등몰량의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염과 피롤-2-카르복살데히드를 출발물질로, 20시간 동안 실내온도로 교반 후에 타이틀 쉬프 염기가 90%수율의 오렌지색 고체로서 획득되었다.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO, 2.5, ppm): δ = 8.09 (s, 1H, CH=N), 7.35-7.20 (m, 1H, Ar), 7.0-6.95 (m, 1H, Ar), 6.87 (s, 1H, Ar), 6.75-6.65 (m, 1H, Ar), 6.5-6.4 (m, 1H, Ar), 6.3-6.2 (m, 1H, Ar), 6.115-6.05 (m, 1H, Ar), 4.11 (s, 1H, CH), 3.65-3.5 (m, 2H, CH₂), 2.9-2.6 (m, 2H, CH₂).

<100>

단계 2: 2-(2-((1H-피롤-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<101>

등물량의 단계 1에서 획득된 쉬프 염기와 NaBH₄의 혼합물이 MeOH에서 20시간 동안 실내온도로 교반되었다. 상기 용매는 증발로 제거되었으며, 타이틀 생성물이 오렌지색 고체로서 획득되었다(94%수율).

<102>

¹H-NMR (500 MHz, D₂O, 4.8(HDO), ppm): δ = 7.2-7.1. (m, 2H, Ar), 6.80-6.69 (m, 3H, Ar), 6.15-6.25 (m, 2H, Ar), 4.44 (s, 1H), 3.70 (s, 2H, CH₂), 2.85-2.6 (m, 4H, CH₂).

<103>

실시예 5: 2-(2-((이미다졸-4(5)-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<104>

단계 1. 식(II)(X¹= 2-하이드록시페닐, Y=(CH₂)₂, X²=이미다졸-4(5)-일)의 중간생성물

<105>

pH 7.2의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염 용액에 메탄올의 4(5)-포르밀이미다졸이 등물량으로 첨가되었다. 실내온도에서 24시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프 염기가 여과되었으며, 양적 수율(quantitative yield)의 고체로서 획득되었다.

<106>

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, 3.31 ppm): δ = 8.21 (broad s, 1H, CH=N), 7.76 (s, 1H, CH=N), 7.49 (s, 1H, CH=N), 7.23 (dt, 1H, J₁ = 7.56 Hz, J₂ = 1.35 Hz, Ar), 7.10 (td, 1H, J₁ = 1.38 Hz, J₂ = 7.56 Hz, Ar), 6.77 (m, 2H, Ar), 5.74 (1H, NH), 4.44 (s, 1H, CH), 3.72-3.70 (m, 2H, CH₂), 3.08-3.0 (m, 1H, CH₂), 2.95-2.34 (m, 1H, CH₂).

<107>

단계 2: 2-(2-((이미다졸-4(5)-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<108>

실내온도의 MeOH (10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프 염기의 수소화는 고체로서 타이틀 생성물을 수율하였다(35%).

<109>

¹H-NMR (500 MHz, D₂O, 4.8 (HDO) ppm): δ = 7.55 (s, 1H, C=N), 7.06-7.0.3 (m, 2H, Ar), 6.88 (s, 1H, C=N), 6.68-6.64 (m, 2H, Ar), 4.33 (s, 1H, CH), 3.59 (s, 2H, CH₂), 2.76-2.56 (m, 4H, CH₂).

<110>

실시예 6: 2-(2-((1H-이미다졸-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<111>

단계 1. 식(II)(X¹= 2-하이드록시페닐, Y=(CH₂)₂, X²=1H-이미다졸-2-일)의 중간생성물

<112>

pH 7.2의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염 용액에 메탄올의 포르밀이미다졸이 등물량으로 첨가되었다. 실내온도에서 24시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프 염기가 여과되었으며, 양적 수율의 고체로서 획득되었다.

<113>

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD, 3.31 ppm) δ = 8.24 (broad s, 1H, CH=N), 7.18 (s, 2H, CH=N), 7.10-6.97 (m, 2H, Ar), 6.79-6.73 (m, 2H, Ar), 5.72 (broad s, 1H, NH), 4.36 (s, 1H, CH), 3.79-3.75 (m, 2H, CH₂), 3.03-2.94 (m, 1H, CH₂), 2.89-2.84 (m, 1H, CH₂).

<114>

단계 2: 2-(2-((1H-이미다졸-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<115>

<116> 실내온도의 MeOH(10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프 염기의 수소화는 고체로서 타이틀 생성물을 수율하였다(34%).

^1H -RMN (500 MHz, D_2O , 4.8 (HDO) ppm) δ = 7.55 (s, 1H, C=N), 7.06-7.03 (m, 2H, Ar), 6.88 (s, 1H, C=N), 6.68-6.64 (m, 2H, Ar), 4.33 (s, 1H, CH), 3.59 (s, 2H, CH_2), 2.76-2.56 (m, 4H, CH_2).

<117>

<118> 실시예 7: 2-(2-((피페리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<119> 단계 1. 식(II)(X^1 = 2-하이드록시페닐, $\text{Y}=(\text{CH}_2)_2$, X^2 =피페리딘-2-일)의 중간생성물

<120> pH 7.2의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염 용액에 메탄올의 2-포르밀-N-테르부톡시카르보닐-피페리딘이 등몰량으로 첨가되었다. 실내온도에서 24시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프 염기가 여과되었으며, 양적 수율의 고체로서 획득되었다.

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 2.5, ppm): δ = 7.57 (s, 1H, C=N), 7.28-7.26 (m, 2H, Ar), 7.0- 6.96 (m, 2H, Ar), 4.5 (s, 1H, CH), 4.14-4.05 (m, 1H, CH), 3.3-2.80 (m, 6H, CH_2), 1.49-1.36 (m, 6H, CH_2), 1.36 (s, 9H, CH_3).

<121>

<122> 단계 2: 2-(2-((피페리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<123> 실내온도의 MeOH(10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프 염기의 수소화는, 24시간 동안 실내온도로 10mL의 디옥산에서 1mL의 10% H_2SO_4 으로 테르부톡시카르보닐(BOC) 군을 제거함에 뒤따라 고체로서 타이틀 생성물을 수율하였다(60%)

^1H -RMN (500 MHz, D_2O , 4.8 (HDO) ppm): δ = 7.21-7.16 (m, 2H, Ar), 6.72-6.67 (m, 2H, Ar), 4.35 (s, 1H, CH), 3.56-3.51 (m, 1H, CH), 3.1-2.52 (m, 8H, CH_2), 1.49-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.13-1.03 (m, 4H, CH_2).

<124>

<125> 실시예 8: 2-(2-((피롤리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<126> 단계 1. 식(II)(X^1 = 2-하이드록시페닐, $\text{Y}=(\text{CH}_2)_2$, X^2 =피롤리딘-2-일)의 중간생성물

<127> pH 7.2의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산 염산염 용액에 메탄올의 2-포르밀-N-테르부톡시카르보닐-피롤리딘이 등몰량으로 첨가되었다. 실내온도에서 24시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프 염기가 여과되었으며, 양적 수율의 고체로서 획득되었다.

^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 2.5, ppm): δ = 7.57 (broad s, 1H, C=N), 7.27 (d, 1H, J = 7.35 Hz, Ar), 7.01- 6.91 (m, 1H, Ar), 6.66- 6.59 (m, 2H, Ar), 4.6 (m, 1H, CH), 3.92 (s, 1H, CH), 2.71-2.6 (m, 1H, CH_2), 2.59-2.45 (m, 1H, CH_2), 1.99-1.75 (m, 4H, CH_2), 1.38-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.37 (s, 9H, CH_3).

<128>

<129> 단계 2: 2-(2-((피롤리딘-2-일)메틸아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산

<130> 실내온도의 MeOH(10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프 염기의 수소화는, 24시간 동안 실내온도로 10mL의 디옥산에서 1mL의 10% H_2SO_4 을 가지고 BOC군을 제거함에 뒤따라 고체로서 타이틀 생성물을 수율하였다(50%).

^1H -RMN (500 MHz, D_2O , 4.8 (HDO) ppm): δ = 7.31-7.26 (m, 2H, Ar), 6.91-6.87 (m, 2H, Ar), 5.1 (s, 1H, CH), 3.9-3.83 (m, 1H, CH), 3.44-3.20 (m, 8 H, CH_2), 1.96-1.65 (m, 4 H, CH_2).

<131>

<132> 실시예 9: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시-4-메틸페닐)아세트산

<133> 단계 1. 식(II) ($X^1=2$ -하이드록시-4-메틸페닐, $Y=(CH_2)_2$, $X^2=2$ -하이드록시벤질)의 중간생성물

<134> pH 7.2의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시-4-메틸페닐)아세트산 염산염 용액에 에탄올의 살리실 알데히드가 등몰량으로 첨가되었다. 실내온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프트 염기가 여과되었으며, 65% 수율의 황색 고체로서 획득되었다.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO-*d*6, 2.5, ppm): δ = 8.54 (s, 1H, CH=N), 7.45 (d, 1H, J = 7.78 Hz, Ar), 7.33 (td, 1H, J_1 = 1.63 Hz, J_2 = 8.2 Hz, Ar), 7.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar), 6.9 (t, 2H J = 7.27 Hz Ar), 6.61-6.58 (m, 2H, Ar), 4.56 (s, 1H, CH), 3.85-3.81 (m, 2H, CH₂), 3.17-3.09 (m, 1H, CH₂), 3.09-2.95 (m, 1H, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃).

<135>

<136> 단계 2: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시-4-메틸페닐)아세트산

<137> 실내온도의 MeOH(10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프트 염기의 수소화는 갈색 고체로서 타이틀 생성물을 수율 하였다(75%).

^1H -NMR (500 MHz, D₂O, 4.8 (HDO), ppm): δ = 7.22-7.1 (m, 3H, Ar), 6.72-6.64 (m, 4H, Ar), 4.37 (s, 1H, CH), 3.92 (s, 2H, CH₂), 2.59-2.81 (m, 4H, CH₂), 2.23 (s, 3H, CH₃).

<138>

<139> 실시예 10: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시-5-메틸페닐)아세트산

<140> 단계 1. 식(II) ($X^1=2$ -하이드록시-5-메틸페닐, $Y=(CH_2)_2$, $X^2=2$ -하이드록시벤질)의 중간생성물

<141> pH 7.2의 물속의 2-(2-아미노에틸아미노)-2-(2-하이드록시-5-메틸페닐)아세트산 염산염 용액에 에탄올의 살리실 알데히드가 등몰량으로 첨가되었다. 실내온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 타이틀 쉬프트 염기가 여과되었으며, 52% 수율의 황색 고체로서 획득되었다.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO-*d*6, 2.5, ppm): δ = 8.55 (s, 1H, C=N), 7.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz, Ar), 7.32 (t, 1H, J = 8.81 Hz, Ar), 7.02 (s, 1H, Ar), 6.90 (t, 3H, J = 7.56 Hz, Ar), 6.68 (d, 1H, J = 8.13, Ar), 4.52 (s, 1H, CH), 3.85-3.80 (m, 2H, CH₂), 3.2-3.12 (m, 1H, CH₂), 3.01- 2.94 (s, 1H, CH₂) , 2.17 (s, 3H, CH₃).

<142>

<143> 단계 2: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시-5-메틸페닐)아세트산

<144> 실내온도의 MeOH(10 % Pd/C)에서 단계 1에서 획득된 쉬프트 염기의 수소화는 갈색 고체로서 타이틀 생성물을 수율 하였다(70%).

^1H -NMR (500 MHz, D₂O, 4.8 (HDO), ppm): δ = 7.18 (t, 1H, J = 6.14 Hz, Ar), 7.2-7.15 (m, 2H, Ar), 6.92-6.89 (s, 1H, Ar), 6.89-6.68 (m, 3H, Ar), 5.15 (s, 1H, CH), 4.16 (s, 2H, CH₂), 3.36-3.19 (m, 4H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃).

<145>

<146> 실시예 11: 철킬레이트의 제조

<147> 본 발명의 철킬레이트를 제조하는데 사용되는 일반 절차는 다음과 같다:

<148> NaOH에서의 식(I)에 의한 리간드 용액(1:3의 리간드:NaOH 몰비)에, 물속의 FeCl₃·6H₂O 용액이 등몰량으로 첨가 되었다. 상기 첨가 동안에, 용액의 pH는 NaOH 또는 HCl의 첨가에 의해 6.0 내지 8.0 사이로 유지되어야 하며, 최종적으로 7로 조정되어야 한다. 최종 용액은 사용하기 전에 0.45 μm의 셀룰로오스막을 통해 여과된다.

- <149> **실시예 12: 킬레이트제의 적정 순도 측정**
- <150> 광도적정법(Photometric titration)
- <151> 킬레이트제 용액은 필요량의 NaOH 용액에 상당한 킬레이트제를 용해함에 의해 제조되었다. 이어서 pH는 MES 생물완충용액[2-(N-모르폴리노)에탄술폰산]의 첨가에 의해 6으로 조정되어, 적정 동안에 NaOH 용액과 함께 이러한 pH를 유지한다. 이온강도는 NaCl으로 0.1M에 고정되고, 상부 대기는 CO₂가 없는 N₂였다. 상기 실험 용액은 기체 입구관 및 출구관, 복합 pH 유리전극, 광도 검출기 및 끝(tip)이 용액의 표면 아래에 연재하는 두 개의 피스톤 뷰렛을 장비한 밀폐캡, 및 자기 교반기를 구비한 온도조절되는 피복된 반응용기(thermostated jacketed reaction vesse)(즉, 100 ml 또는 150 ml의 용량)에 놓여졌다.
- <152> 광도적정은, 480 nm의 흡광도가 변화를 나타내지 않을 때까지, 킬레이트제로, 원자흡수분광에 의해 사전에 표준화된 Fe(III) 표준 용액의 첨가가 있었다. 종료점의 적정은 두 선형 세그먼트들의 교점에 대해 측정될 수 있으며, 또한 평탄한 제2유도 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- <153> 전위차 적정법
- <154> 킬레이트제 순도는 전과 동일한 조건에서 Cu²⁺ 이온선택전극을 가지고 전위차 적정법에 의해 측정될 수도 있다. 킬레이트제 용액은 선택 Cu(II) 전극 및 참조 전극을 이용한 Cu(II) 용액으로 적정되며, Cu²⁺ 자유 양이온은 선택 전극으로 측정된다. 전위차 적정법의 종료점은 Gran 등식법(Gran equation method) 또는 제1유도법을 사용하여 측정될 수 있다. 이전에, 적정 용액으로서 사용되는 Cu(II) 용액은 EDTA-Na₂ 용액으로 표준화되고, 선택 전극의 슬로프는 적정 용액으로서 Cu(II)로 pH=6에 고정되는 NaCl 용액의 적정에 의해 측정된다.
- <155> **실시예 13: 화학비료 활성도 측정**
- <156> 수정법의 대두 식물에 Fe를 제공하기 위한 Fe 킬레이트의 효능
- <157> 대두 씨앗들(Glycine max L. cv. Stine 0480)이 2일 동안 어둡게 1M의 CaSO₄으로 축축해진 종이 상에서 30℃의 60% RH에서 발아되었다. 이후에, 씨앗들은 1/5 희석된 EDTA 완충영양액(미세영양분(mM)- 1.0 Ca(NO₃)₂, 0.9 KNO₃, 0.3 MgSO₄, 0.1 KH₂PO₄; 양이온 미세영양분(μM)-5.0 EDTA/Fe³⁺, 2.5 MnSO₄, 1.0 CuSO₄, 10 ZnSO₄, 1.0 CoSO₄, 1.0 NiCl₂, 115.5 Na₂EDTA; 음이온 미세영양분(μM)-35 NaCl, 10 H₃BO₃, 0.05 Na₂MoO₄; 0.1 mM HEPES)으로 채워진 10L의 용기들(용기당 50개의 씨앗들)에 6일 동안 놓여졌다. 7일째에, 철황백증을 야기하기 위해서, 씨앗들은 Fe³⁺-킬레이트를 제외한 탄산가스가 든 최대인장의 EDTA 완충영양액(aerated full strength EDTA buffered nutrient solution)을 함유하는 12L의 폴리프로필렌 버킷으로 이동된다. 식물들은 철 결핍에 대한 확실한 증상이 관측될 때까지(7일) 이러한 환경하에서 자랐고, 이어서 식물들은 빛노출을 피하기 위해서 검은 플라스틱으로 커버된 2L의 포트들(포트당 6개 식물)에 놓였다. 상이한 Fe 킬레이트 및 용량(dose)들의 영향이 Fe 소스로서 비교되었다. 상기 치료에 사용된 킬레이트들은 o,o-EDDHA/Fe³⁺, o,p-EDDHA/Fe³⁺, EDTA/Fe³⁺ 및 실시예 1/Fe³⁺였다. 마지막 것은 실시예 1에 있어서의 화합물의 Fe 킬레이트이다: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산(DCHA).
- <158> 양분 용액은 묘목 기간에 대한 미세영양분과 양이온 영양분, 및 다음의 양이온 미세영양분 조성물:(μM)1.0 MnSO₄, 0.5 CuSO₄, 0.5 ZnSO₄, 0.1 NiCl₂ 및 0.1 CoSO₄을 함유했다. 또한, pH를 7.5로 및 석회질 토양의 식물레이트 환경에 완충하기 위해 양분 용액에 1g·L⁻¹의 CaCO₃가 첨가되었다. 16시간/30℃ 및 50%의 습기가 있는 낮과 8시간/25℃ 및 70%의 습기가 있는 밤의 상황으로, 형광 및 나트륨 증기 램프들이 설치된 성장실에서 이러한 양분 용액에 식물들이 21일 동안 성장했다. 2일 마다 물이 첨가되었으며, 상기 양분용액은 7일 마다 새것과 바꿨다(renew). 완전한 무작위의 설계로 처리법이 4번 반복되었다. 식물들은 7, 14 및 21일 후에 수확되었다.
- <159> 상기 실험 동안에, 엽록소 측정(Minolta SPAD-502)에 관한 SPAD가 2일마다 모든 잎 단계(단계당 평균 2개 또는 3개의 관독)들에 취해졌다. 가장 어린 완전히 핀 잎들에 대해서만 측정된 값(2일째의 제2단계, 10일째의 제3단계 및 20일째의 제4단계)이 여기 나타난다(표 1).

표 1

측정된 SPAD 지수상의 Fe 킬레이트 처리 효과

처리법들	SPAD		
	처리 후 시간(일)		
	2(제2단계)	10(제3단계)	20(제4단계)
T0 대조군(Fe 없음)	5.0 d	3.4 d	-
T1 5μM 실시예 1/Fe ³⁺	8.4 abc	32.8 a	34.8 a
T2 10 μM 실시예 1/Fe ³⁺	8.8 ab	35.7 a	35.0 a
T3 5 μM o,o-EDDHA/Fe ³⁺	6.2 cd	26.7 b	30.2 a
T4 10 μM o,o-EDDHA/Fe ³⁺	9.1 ab	31.6 ab	32.4 a
T5 5 μM o,p-EDDHA/Fe ³⁺	8.1 abc	30.9 ab	32.2 a
T6 10 μM o,p-EDDHA/Fe ³⁺	10.4 a	33.1 a	32.9 a
T7 5 μM EDTA/Fe ³⁺	6.8 bcd	6.9 d	11.4 c
T8 10 μM EDTA/Fe ³⁺	8.1 abc	16.6 c	19.9 b

<160>

<161>

<162>

세로칸의 상이한 글자들은 사후검증(Duncan test)에 따른 처리법 간의 상당한 차이($\alpha=0.05$)를 표시한다

처리법의 적용 후 엽록소 및 식물의 회복은 SPAD 지수에 의해 측정되었다. 표 1은 이러한 매개변수의 시간과정을 나타낸다. 처리 적용의 이틀 후, 10 μm의 o,p-EDDHA/Fe³⁺로 치료된 식물들은 최고 SPAD 지수값을 보였지만, 이는 단지 5 μm의 o,o-EDDHA/Fe³⁺, 5 μm의 EDTA/Fe³⁺ 및 -Fe 치료법들과 상당한 차이를 보였다. 10일 이후, 5 μm 및 10 μm의 실시예 1/Fe³⁺ 및 10 μm의 o,p-EDDHA/Fe³⁺로 치료된 식물들은 5 μm의 o,o-EDDHA/Fe³⁺, 5 μm 및 10 μm의 EDTA/Fe³⁺ 및 -Fe 치료법들과 관련하여 현저히 재녹색화(regreen)되었다. 용량(dose)과 상관없이, 상기 실험의 종료에는(상기 처리법들의 적용 20일 이후), 실시예 1, o,o-EDDHA 및 o,p-EDDHA Fe 킬레이트(T1, T2, T3, T4, T5 및 T6)로 처리된 식물들은 5 μm 및 10 μm 용량의 EDTA/Fe³⁺ 및 -Fe 치료법들과 관련하여 현저한 SPAD 지수를 보이며 완전히 재녹색화되었다.

<163>

낮은 적용 투여량 및 관찰된 추세를 고려하여, 실시예 1에 획득된 생성물은 o,p-EDDHA와 유사하지만, o,o-EDDHA보다 높게 철황백증을 치료하는 빠른 작용을 나타낸다는 것을 결론할 수 있다.

<164>

뿌리와 슈트(shoot)가 트윈-80(마크)과 HCl 용액을 사용하여 분리 세척되었으며, 신선 건조한(오븐 건조절차 후) 질량들이 측정되었다. 건본들이 그라운드되었으며, 머플 용광로(muffle furnace)(480℃)에서 건식회화(dry digestion)한 후에, 재들이 HCl에서 용해되었다. Fe, Mn, Cu 및 Zn이 원자흡광광도법에 의해 분석되었다.

<165>

표 2에서 낮게 Fe 적용된 처리법들에 대한 각 건본추출액의 식물들 Fe 함량이 나타난다. 새로운 화합물인 실시예 1/Fe³⁺가 다른 처리법들보다, 심지어 제3건본추출액의 o,p-EDDHA보다, 이러한 실험 환경에서 더 빠르며, 현저히 높은 철의 양을 제공한다는 것을 관찰할 수 있다. 그러나, 대용량의 Fe가 사용될 때(10 μm, 표 3), EDTA/Fe³⁺을 가지는 치료법에 대해서만이 상당한 차이가 있다. 실시예 1/Fe³⁺는 철황백증을 고치기 위해 다른 킬레이트보다 낮은 농도로 사용될 수 있음을 결론할 수 있다.

표 2

저용량의 킬레이트로 처리된 식물에서의 Fe 함량(식물당 Fe(μ g))

Fe 함량(식물당 Fe(μ g))	Fe 함량(식물당 Fe(μ g))		
	치료7일 후 제1 견본추출	치료14일 후 제2 견본추출	치료 21일 후 제3 견본추출
대조군(Fe 없음)	20.3 c	10.0 c	11.2 c
5 μ M 실시예 1/Fe ³⁺	57.4 a	152 a	268 a
5 μ M o,o-EDDHA/Fe ³⁺	26.0 bc	83.6 b	202 b
5 μ M o,p-EDDHA/Fe ³⁺	43.0 ab	128 a	223 b
5 μ M EDTA/Fe ³⁺	14.2 c	19.6 c	22.6 c

세로칸의 상이한 글자들은 사후검증(Duncan test)에 따른 처리법 간의 상당한 차이($\alpha=0.05$)를 표시한다

표 3

고용량의 킬레이트로 처리된 식물에서의 Fe 함량(식물당 Fe(μ g))

Fe 함량(식물당 Fe(μ g))	Fe 함량(식물당 Fe(μ g))		
	치료7일 후 제1 견본추출	치료14일 후 제2 견본추출	치료 21일 후 제3 견본추출
대조군(Fe 없음)	20.3 b	10.0 b	11.2 b
10 μ M 실시예 1/Fe ³⁺	69.3 a	136 a	235 a
10 μ M o,o-EDDHA/Fe ³⁺	61.4 a	129 a	254 a
10 μ M o,p-EDDHA/Fe ³⁺	77.8 a	129 a	259 a
10 μ M EDTA/Fe ³⁺	27.7 b	32.6 b	47.6 b

세로칸의 상이한 글자들은 사후검증(Duncan test)에 따른 처리법 간의 상당한 차이($\alpha=0.05$)를 표시한다

토양환경의 대두 식물에 Fe를 제공하기 위한 Fe 킬레이트의 효능

대두 씨앗들(Glycine max L. cv. Stine 0480)이 2일 동안 어둡게 1M의 CaSO₄으로 축축해진 종이 상에서 30℃의 60% RH에서 발아되었다. 이후에, 씨앗들은 1/5 희석된 EDTA 완충영양액(미세영양분(mM)- 1.0 Ca(NO₃)₂, 0.9 KNO₃, 0.3 MgSO₄, 0.1 KH₂PO₄; 양이온 미세영양분(μ M)-5.0 EDTA/Fe³⁺, 2.5 MnSO₄, 1.0 CuSO₄, 10 ZnSO₄, 1.0 CoSO₄, 1.0 NiCl₂, 115.5 Na₂EDTA; 음이온 미세영양분(μ M)-35 NaCl, 10 H₃BO₃, 0.05 Na₂MoO₄; 0.1 mM HEPES)으로 채워진 10L의 용기들(용기당 50개의 씨앗들)에 4일 동안 놓여졌다. 이어서 철황백증을 야기하기 위해서, 철이 결여된 양분용액을 2일 이상 사용하였고, 다음으로 식물들은 빛노출을 피하기 위해서 700g의 석회질 토양(380 mg·Kg⁻¹ 탄산칼슘, 89 g·Kg⁻¹ CaCO₃ 활성, pH 7.70) 및 300g의 석회모래를 포함하는 검은 플라스틱으로 덮힌 1L의 포트들(포트당 3개 식물)로 이동되었다. 상이한 Fe 킬레이트의 효과가 Fe 소스: o,o-EDDHA/Fe³⁺, o,p-

EDDHA/Fe³⁺, EDTA/Fe³⁺ 및 실시예 1/Fe³⁺로서 비교되었다. 마지막 것은 실시예 1에 있어서의 화합물의 Fe 킬레이트이다: 2-(2-((2-하이드록시벤질)아미노)에틸아미노)-2-(2-하이드록시페닐)아세트산(DCHA).

<172> 16시간/30℃ 및 50%의 습기가 있는 낮과 8시간/25℃ 및 70%의 습기가 있는 밤의 상황으로, 형광 및 나트륨 증기 램프들이 설치된 성장실에서 이 토양환경에 식물들이 21일 동안 성장했다. 완전한 무작위의 설계로 처리법이 5번 반복되었다. 단일 식물들은 2, 7 및 21일 후에 수확되었다.

<173> 상기 실험 동안에, 엽록소 측정(Minolta SPAD-502)에 관한 SPAD가 2일마다 모든 잎 단계(단계당 평균 2개 또는 3개의 관독)들에 취해졌다. 2일째의 제2단계, 12일째의 제3단계 및 22일째의 제4 및 제5단계)에 대한 측정값이 여기 나타난다(표 4).

표 4

토양 실험에서 측정된 SPAD 지수 상의 Fe 킬레이트 치료의 효과

처리법들	SPAD			
	처리 후 시간(일)			
	2	12	22	22
	(제2단계)	(제3단계)	(제4단계)	(제5단계)
대조군(-Fe)	19.1	12.6	9.0	-
o,o-EDDHA/Fe ³⁺	22.4	42.1	34.1	28.8
o,p-EDDHA/Fe ³⁺	25.8	41.2	33.0	21.0
실시예 1 /Fe ³⁺	23.9	41.0	34.1	26.6

<174>

<175> 세로칸의 상이한 글자들은 사후검증(Duncan test)에 따른 처리법 간의 상당한 차이(α=0.05)를 표시한다.

산업상 이용 가능성

<176> 도 1에서 보여지는 바와 같이, 모든 킬레이트 처리법들은 대조군보다 높은 SPAD 를 나타낸다. 이러한 눈에 보이는 증상들은 이들 킬레이트들을 사용하여 백화현상이 완벽히 회복했다는 것을 나타낸다. 치료 적용의 이들 후, o,p-EDDHA/Fe³⁺ 및 실시예 1/Fe³⁺로 처리된 식물들은 이들 화합물의 빠른 작용으로 인해 더 나은 회복을 나타내었으며, 후에 이는 실시예 1/Fe³⁺과 유사하지만 o,o-EDDHA/Fe³⁺으로의 처리가 가장 높은 값을 제공한다.

<177> 각각의 건본추출때에, 슈트(shoot)가 트윈-80(머크)과 HCl 용액을 사용하여 분리 세척되었으며, 신선 건조한(오븐 건조절차 후) 질량들이 측정되었다. 건본들이 그라운드되었으며, 머플 용광로에서 건식회화(480℃)한 후에, 재들이 HCl에서 용해되었다. Fe, Mn, Cu 및 Zn이 원자흡광광도법에 의해 분석되었다.

<178> 도 2에서, 상기 슈트에 대해 획득된 건조 질량이 나타난다. 다시금 실시예 1/Fe³⁺이 철황백증을 고치는 유효한 것으로 밝혀졌다. 또한 도 3에서 잎들의 철농도는 세번의 건본추출때에 나타난다. 상기 3개의 철킬레이트는 대조군과 관련하여 철농도를 상당히 증가시킨다.

<179> 이 실험으로부터, 단지 한번의 처리법 적용으로, 실시예 1에서 얻어진 생성물이 고도의 석회 환경에서 철황백증을 해결하는데 효과적이라는 것을 결론할 수 있다. 그의 효능은 그의 빠른 작용 메커니즘에 관련한다.

도면의 간단한 설명

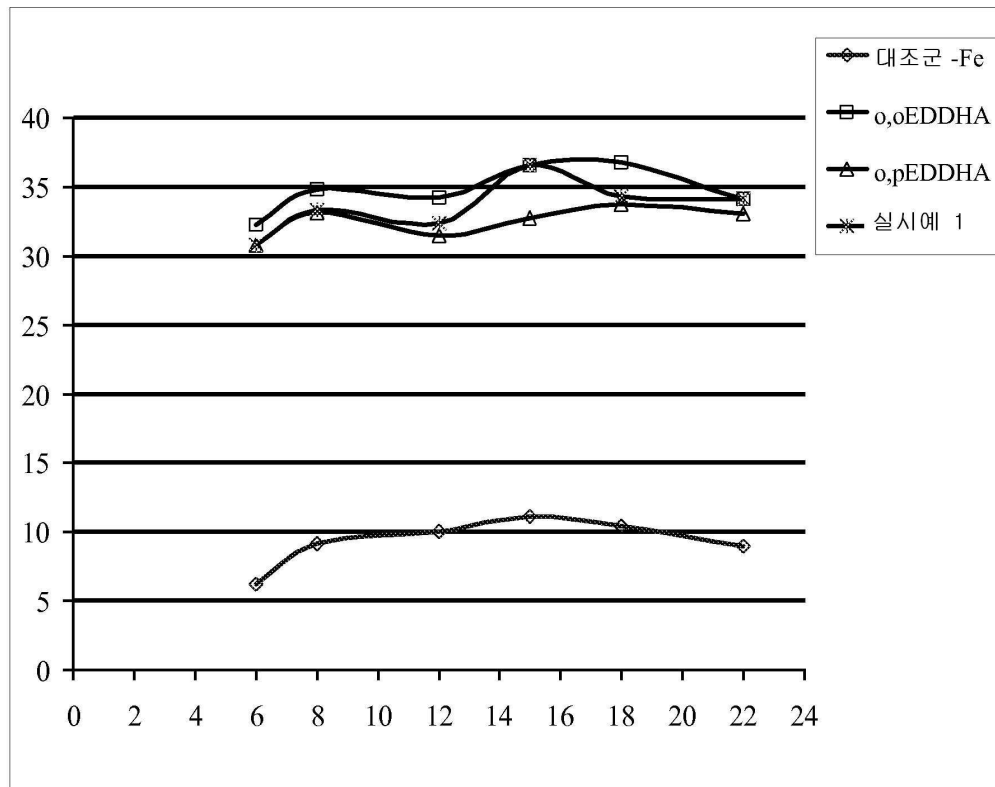
<35> 도 1은 각각의 시험 화합물들과 대조군으로 처리된 토양에서 성장한 식물들에 대한, 치료일로 비교한 것을 나타내는 4개 레벨의 SPAD 지수를 나타낸다.

<36> 도 2는 세번의 건본추출 때에, 시험 화합물들과 대조군으로의 토양 실험에 있어서의 슈트(shoot)(g으로 표시)의 건조 질량을 나타낸다.

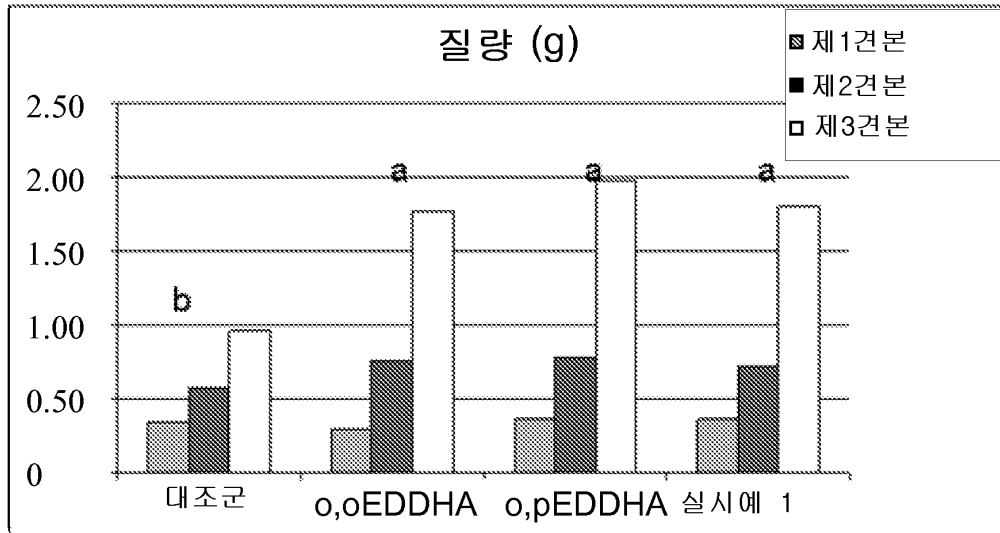
<37> 도 3은 세번의 건본추출 때에, 시험 화합물들과 대조군으로 처리된 식물 잎의 철 농도를 나타낸다.

도면

도면1



도면2



도면3

