

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 487/08

(11) 공개번호 특2002 - 0008218
(43) 공개일자 2002년01월29일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7015705
(22) 출원일자 2001년12월06일
 번역문 제출일자 2001년12월06일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2000/01591
(86) 국제출원출원일자 2000년06월08일

(87) 국제공개번호 WO 2000/75141
(87) 국제공개일자 2000년12월14일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑈, 적도기네,

(30) 우선권주장 99/07283 1999년06월09일 프랑스(FR)

(71) 출원인 게르브
미셸 게르브
프랑스공화국, 빌르뵘트 (93420), 뤼 데 바네스 15

(72) 발명자 뽀르뜨마르끄
프랑스공화국듀이이라바르뤼드베르당86

(74) 대리인 김명신
이기성
이용진

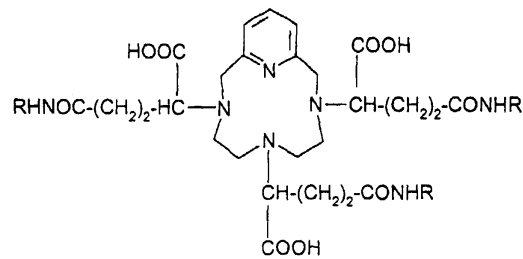
심사청구 : 없음

(54) 두고리형 폴리아미노산 금속착화합물, 그의 제조방법 및의료조영에서의 용도

요약

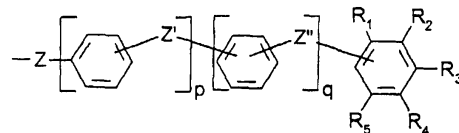
본 발명은 의료조영에 사용하기 위한, 화학식 1의 아미드의 금속 킬레이트에 관한 것이다:

(화학식 1)



(상기 화학식 1에서, R은 하기 화학식 2의 구조를 나타낸다)

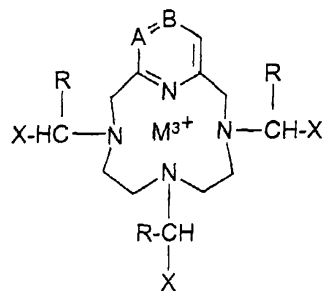
(화학식 2)



명세서

본 발명은 피리딜 핵으로 축합된 사질소 거대고리로부터 유도된 금속킬레이트, 그의 제조방법 및 의료조영(medical i maging)에 있어서 그의 용도에 관한 것이다.

상자성 또는 방사성 양이온에 의한, 상기 축합 거대고리의 특정 유도체의 킬레이트의 조영에 있어서의 용도는 여러 문헌에 제시되어 있다. 특허 EP - A - 0,438,206, EP - A - 0,570,575 및 EP - A - 0,579,802를 참고하며, 여기에는 하기 구조식의 화합물이 개시되어 있다.



(상기 구조식에서, X는 카르복실레이트 또는 포스페이트기일 수 있으며, R은 알킬기 또는 페닐기일 수 있거나, 또는 R 기중 하나는 생물학적 대분자와 결합을 형성하는 기이다)

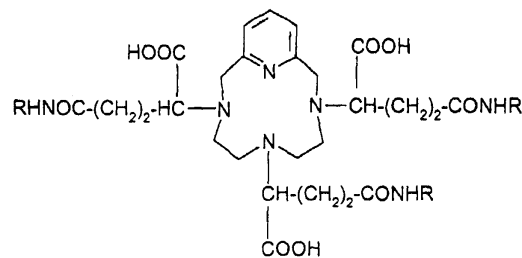
상기 화합물중에서, A=B=CH, R=H, X=CO₂⁻ 및 M=Gd인 화합물(PCTA로 알려짐)은 Inorganic Chemistry, 36(14), 2992 - 3000(1997) 및 Magn. Reson. Chem., 36, S200 - 208(1998)에서 심층연구대상이었으며; 저자는 특히, PCTA가 인체내 자기공명 조영에서 조영제로서 사용되는 가돌리늄 킬레이트보다 약 2배이기 때문에 특히 높은 세로방향이완(r₁)을 가진다는 점에서 주목할 만하다고 언급하고 있다.

r₁은 영상의 강한 조영을 발생시키는데 있어서 상자성 생성물의 유효성을 특징으로 하는 것으로 알려져 있으며, 0.5테슬라(tesla)의 자기장 뿐만 아니라 가장 통상적인 조영장치의 자기장인 1테슬라의 자기장 및 심지어는 최상의 성능을 갖는 장치의 자기장인 1.5테슬라의 자기장에 대해, 본 발명의 상자성 생성물이 상업용 화합물보다 10배 내지 15배의 이완(r₁)을 나타낸다는 점이 특히 유리하고, 예기치 못한 것이다.

바람직한 자성에 더해, 상기 킬레이트는 착화합물의 가능한 분해에 관해 시험관내 및 생체내에서 안정하고, 낮은 삼투물농도와 양호한 치료지수(therapeutic index)를 가지며, R기의 성질에 따라 우수한 관 지속성 또는 기관 특이성을 나타낼 수 있기 때문에, 금속이온이 방사성 원소일때 이들은 자기공명 조영용 또는 핵의학용 조영제로서 인체에 유리하게 사용될 것이다.

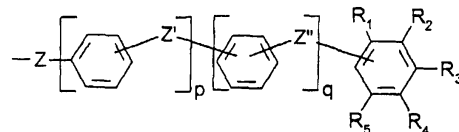
본 발명은 하기 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트에 관한 것이다.

화학식 1



(상기 화학식 1에서, R은 하기 화학식 2의 구조를 가진다:

화학식 2



(상기 화학식 2에서,

Z는 CH₂, CH₂ - CO - NH 또는 (CH₂)₂ - NH - CO기로부터 선택된 기 또는 결합이며,

Z'는 O, S, NQ, CH₂, CO, CO - NQ, NQ - CO, NQ - CO - NQ 또는 CO - NQ - CH₂ - CO - NQ기로부터 선택되는 기 또는 결합이고,

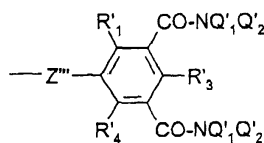
Z''는 CO - NQ, NQ - CO 또는 CO - NQ - CH₂ - CO - NQ기로부터 선택되는 기 또는 결합이고,

p 및 q는 합이 0 내지 3인 정수이며,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 서로 독립적으로 H, Br, Cl, I, $\text{CO}-\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 및 $\text{NQ}_1-\text{CO}-\text{Q}_2$ 기로부터 선택되며, 같거나 다른 Q_1 및 Q_2 는 하나 또는 그 이상의 산소원자에 의해 선택적으로 인터럽트(interrupt)된 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)알킬 또는 H이며, R_1 내지 R_5 중 적어도 하나는 아미도기이거나, 또는 R_1, R_3 및 R_5 는 각각 H, Br, Cl 또는 I이며, 및

R_2 및 R_4 는 하기 화학식 3의 구조를 가진다:

화학식 3



(상기 화학식 3에서,

Z''' 는 $\text{CO}-\text{NQ}$, $\text{CONQ}-\text{CH}$, $\text{CO}-\text{NQ}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NQ}$, $\text{CO}-\text{NQ}-(\text{CH}_2)_2-\text{NQ}-\text{CO}$ 및 $\text{NQ}-\text{CO}-\text{NQ}$ 기로부터 선택되는 기이며, 같거나 다른 R'_1, R'_3 및 R'_5 는 H, Br, Cl 또는 I이며, 같거나 다른 Q'_1 및 Q'_2 는 하나 또는 그 이상의 산소원자에 의해 선택적으로 인터럽트된 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)알킬 또는 H이다)

Q 는 H 또는 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)알킬이고, 상기 알킬기는 선택적으로 모노히드록시화 또는 폴리히드록시화된다))

금속이온은 상자성 이온, 가령 Gd^{3+} , Fe^{3+} , Tb^{3+} , Mn^{2+} , Dy^{3+} 또는 Cr^{3+} , 또는 방사성 이온, 가령 $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga 또는 ^{111}In 이며; 덜 안정한 킬레이트를 형성하고, 금속교환반응을 일으킬 수 있는 이온, 가령 Ca^{2+} 또는 Zn^{2+} 도 본 발명의 일부를 형성하며; Gd^{3+} 및 Mn^{2+} 의 상자성 킬레이트가 자기공명 조영에 특히 적합하다. Gd^{3+} 의 상자성 킬레이트가 매우 특히 바람직하다.

화합물의 보다 나은 친수성 및 생체적합성을 위해, 같은 페닐고리상의 R_1 내지 R_5 기가 6 내지 20개의 OH기를 포함하거나, 또는 CONQ_1Q_2 기 또는 상황에 따라 $\text{CONQ}'_1\text{Q}'_2$ 가 6 내지 10개의 OH기를 포함하는 것이 바람직하며; 또한, R_2 와 R_4 는 동일하고, $\text{CO}-\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 이며, 각각 6 내지 10개의 OH기를 포함하거나, 각 $\text{CONQ}'_1\text{Q}'_2$ 가 6 내지 10개의 OH기를 포함하는 III기인 것이 바람직하며; 또한, 존재하는 경우에 R'_1, R'_3 및 R'_5 뿐만 아니라 R_1, R_3 및 R_5 가 요오드 또는 브롬원자인 화합물을 제공하는 것이 바람직하다.

화합물의 이완 및 그의 생체내 약동학은 특히 페닐고리의 수에 따라 다르다. 예를 들어, R_2 및 R_4 가 $\text{CO}-\text{NQ}_1\text{Q}_2$ 인 경우에 p 및 q 가 0인 화합물 및, p 와 q 의 합이 1 내지 3 또는, 1 또는 2이고, R_2 및 R_4 가 화학식 3의 구조를 가지는 화합물을 구별할 수 있다.

화학식 1의 화합물에서, R_2 및 R_4 가 CONQ_1Q_2 인 경우에, Q_1 및 Q_2 는 산소원자에 의해 선택적으로 인터럽트된 C_2 내지 C_6 알킬기인 것이 바람직하다.

그리고, 화학식 1의 화합물중에서, Q 가 H인 화합물 및, 그 중에서 Z 가 CH_2 또는 CH_2CONH 이고, Z' 가 CONH , $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ 또는 NHCONH 로부터 선택되는 기이며, Z'' 가 CONH 및 $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ 인 화합물을 제공하는 것이 바람직하며, Z''' 가 CONH 또는 $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ 인 화합물도 바람직하다.

마지막으로, 특정 화합물의 다른 군은 p 와 q 가 1이고, Z 가 CH_2 또는 CH_2CONH 이며, Z' 및 Z'' 가 CONH 및 $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ 로부터 선택되며, R_2 및 R_4 가 CONQ_1Q_2 이고, 여기에서 R_1, R_3 및 R_5 가 Br 및 I에서 선택되는 것이 바람직한 화합물로 구성되어 있다.

다른 바람직한 화합물은 하기에서 (i) 내지 (ix)로 정의되어 있다:

(i) p와 q가 0이고, 동일한 R_2 및 R_4 가 $-CO-NQ_1Q_2$ 이고, 각 $-CO-NQ_1Q_2$ 기는 6 내지 10개의 $-OH$ 기를 포함하는 화학식 1의 화합물의 킬레이트;

(ii) p와 q가 0이고, R_1 , R_3 및 R_5 가 동일하며, Br 및 I로부터 선택되고, 동일한 R_2 및 R_4 가 $-CO-NQ_1Q_2$ 이고, 각 $-CO-NQ_1Q_2$ 기는 6 내지 10개의 $-OH$ 기를 포함하는 화학식 1의 화합물의 킬레이트;

(iii) 합 $p+q$ 가 0이 아니며, $-CO-NQ_1Q_2$ 기는 6 내지 10개의 $-OH$ 기를 포함하며, R_2 및 R_4 는 화학식 3의 구조를 가지 않는 화학식 1의 화합물의 킬레이트. 상기 화합물중에서, $p+q$ 가 1 또는 2인 화합물이 보다 바람직함.

(iv) 합 $p+q$ 가 0이 아니며, R_1 , R_3 및 R_5 가 동일하고, Br 및 I로부터 선택되며, 동일한 R_2 및 R_4 가 $-CO-NQ_1Q_2$ 이고, R_2 및 R_4 는 각각 6 내지 10개의 $-OH$ 기를 포함하는 화학식 1의 화합물의 킬레이트. 상기 화합물중에서, $p+q$ 가 1 또는 2인 화합물이 보다 바람직함.

(v) Z가 CH_2 또는 $CH_2-CO-NH$ 이며, Z'가 $CO-NH$, $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 및 $NH-CO-NH$ 로부터 선택되며, Z"가 $CO-NH$ 및 $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 로부터 선택되며, 동일한 R_2 및 R_4 는 $-CO-NQ_1Q_2$ 이고, R_2 및 R_4 가 각각 6 내지 10개의 $-OH$ 기를 포함하며, R_1 , R_3 및 R_5 가 동일하고, Br 및 I로부터 선택되는 화학식 1의 화합물의 킬레이트. 상기 화합물중에서, $p+q$ 가 1 또는 2인 화합물이 보다 바람직함.

(vi) Z가 CH_2 또는 $CH_2-CO-NH$ 이고, Z'가 $CO-NH$, $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 또는 $NH-CO-NH$ 로부터 선택되는 것이며, Z"가 $CO-NH$ 및 $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 로부터 선택되고, Z' ' '는 $CO-NH$ 또는 $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 이며, 합 $p+q$ 는 1 또는 2인 화학식 1의 화합물의 킬레이트.

(vii) R_2 및 R_4 가 $CONQ_1Q_2$ 이고, Q_1 과 Q_2 가 산소원자에 의해 선택적으로 인터럽트된 폴리히드록시화 C_2 내지 C_6 알킬기인 화학식 1의 화합물의 킬레이트.

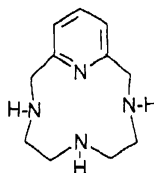
(viii) Z가 CH_2 또는 $CH_2-CO-NH$ 이고, Z' 및 Z"가 $CO-NH$ 및 $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 로부터 선택되며, p와 q는 1이며, R_2 및 R_4 가 $CONQ_1Q_2$ 인 화학식 1의 화합물의 킬레이트. 상기 화합물중에서, R_2 및 R_4 가 함께 6 내지 20개의 O H기를 포함하거나, 또는 R_1 , R_3 및 R_5 가 동일하고, Br 및 I로부터 선택되며, R_2 및 R_4 가 각각 6 내지 10개의 O H기를 포함하는 화합물을 제공하는 것이 바람직함.

(ix) 합 $p+q$ 가 0이고, R_2 및 R_4 는 화학식 3의 구조를 가지고, R_1 , R_3 및 R_5 는 동일하고, Br 및 I로부터 선택되는 화학식 1의 화합물의 킬레이트.

본 발명은 또한,

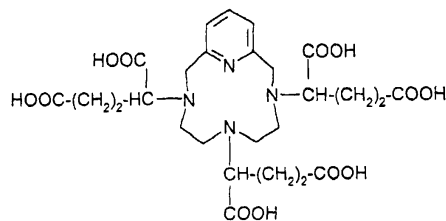
- 하기 화학식 4의 축합 거대고리를

화학식 4



구조식 $R'OOC-CHX-(CH_2)_2-COOR'$ (여기에서, X는 이탈기, 가령 할로젠 원자, 바람직하게는 브롬, 또는 (C_1-C_3) 알칸설폰네이트, 토실레이트 또는 트리플레이트기이며, R'는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬 또는 벤질임)의 화합물과 반응시키고, R'가 H 이외일때 에스테르 작용기를 가수분해하거나 또는 수소화하여 하기 화학식 5의 헥사산(hexaacid)을 얻는 단계,

화학식 5



- 염기와 함께, 대응 킬레이트 또는 그의 염중 하나를 얻기 위해 착화 금속의 염 또는 산화물을 핵산과 반응시키는 단계,

- 및, 카르복시산 작용기를 활성화시키는 제제의 존재하에서 아민 RNH_2 (여기에서, R은 화학식 1에서와 같은 의미를 가짐)를 킬레이트와 반응시켜 화학식 1의 트리아미드를 얻는 단계로 구성된 화학식 1의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 5의 산 및 그의 금속 킬레이트, 특히 화학식 1의 생성물을 합성하는데 있어서 매개하는, NaOH와 같은 염기를 갖는 가돌리늄의 산 및 그의 염은 본 발명의 또다른 대상이다.

본 발명은 또한, M이 상자성 양이온을 나타낼때 자기공명 조영을 위한, M이 방사성원소를 나타낼때 핵의학을 위한, M이 X-선 흡수 중원자의 양이온일때 방사선학을 위한, 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이며, 여기에서 상기 조성물은 경구투여 또는 비경구투여를 위해 통상적인 부형제 및 첨가제를 포함할 수 있다.

마지막으로, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계 및 얻어진 연구영역을 자기공명에 의해, 신티그래피에 의해 또는 X-선을 사용하여 관찰하는 단계로 구성된 의료조영방법에 관한 것이다.

본 발명의 진단용 조성물은 화학식 1의 화합물과 함께, 첨가제, 가령 산화방지제, 완충제, 삼투물농도 조절제, 안정화제, 칼슘, 마그네슘 또는 아연 염 또는, 적은 비율의 상기 양이온의 다른 킬레이트 또는 착화합물의 다른 킬레이트를 포함할 수 있다. 배합예는 일반적인 문헌과, 특히 Remington's for Pharmaceutical Science, 18th Edition (1990), Mack. Pub. Co.에 개시되어 있다.

단위 투여량은 조영제의 성질, 투여경로, 환자 및 특히 연구되는 질병의 성질에 따라 다를 것이다. 자기공명에 의한 관찰 및 정맥주사를 위해, 용액의 농도는 0.001 내지 0.5mol/l 일 것이며, 환경에 따라 0.001 내지 0.1millimol/kilo가 환자에게 투여될 것이다.

본 발명의 조영제는 뇌, 기관 가령 심장, 간 또는 신장 및 혈관계의 전체 또는 일부를 가시화하기 위해, 그리고 상기 영역의 관류를 연구하기 위해, 투과성, 종양성, 염증성 또는 허혈성 이상을 특징화하기 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물의 여러 합성단계는 같은 유형의 반응에 대한 문헌에 기술된 것과 유사한 조건하에서 실시된다.

화학식 4의 거대고리는 Inorg. Chem., 32, 5257 - 5265(1993)에 기술되어 있는 Richman 및 Atkins의 방법에 의해 제조될 수 있다.

질소원자는 무기염기 또는 유기염기, 가령 NaOH, Na_2CO_3 또는 $N(C_2H_5)_3$ 의 존재하에서, 알콜과 같은 극성 용매, 또는 바람직하게는 아세토니트릴 또는 테트라히드로푸란과 같은 비양성자성 용매내 용액의 존재하에서 α -브로모글루타르산 에스테르의 작용에 의해 치환된다.

에스테르 작용기는 수성 또는 수성/알콜 매질에서 염기 또는 산의 작용에 의해 가수분해된다.

착화는 종래대로, 가령 US 5,554,748 또는 Helv. Chim. Acta, 69, 2067 - 2074 (1986)에 개시된 바대로 실시된다.

가돌리늄 킬레이트를 얻기 위해, $GdCl_3$ 또는 Gd_2O_3 은 5 내지 6.5의 pH에서 수용액내 화학식 5의 화합물과 반응될 수 있다. 화학식 5 또는 화학식 1의 화합물로부터 유도된 착화합물의 양이온은 두개의 착화합물의 비교안정도가 허용할때 특히 이온교환수지에 의해 교환될 수도 있다.

3개의 비대칭 탄소의 존재로 인한, 얻은 혼합물내 이성질체의 상대비율은 몇일동안 80°C 이상의 온도에서 3의 영역내 pH를 갖는 킬레이트의 수용액을 유지함으로써 변형될 수 있다.

아미드화 반응은 수성 매질내에서, 선택적으로는 제3 용매, 가령 디옥산 또는 테트라히드로푸란의 존재하에서 활성화제, 가령 가용성 카르보디이미드에 의해 실시될 수 있으며, 가령 아민기를 운반하는 반응은 J. Org. Chem., 21, 439 - 441 (1956) 및 26, 2525 - 2528 (1961)에 기술되어 있으며, US 3,135,748에 개시되어 있으며, 또는 사차암모늄기를 운반하는 반응은 Org. Synth. V, 555 - 558에 기술되어 있으며, 이는 1 - 에틸 - 3 - (3 - 디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDCI) 및 1 - 시클로헥실 - 3 - (2 - 모르폴리노에틸)카르보디이미드 메토 - p - 톨루엔설포네이트에 관한 것이다. 또한, Bioconjugate Chem., 5, 565 - 576 (1994)에 기술된 바대로 N - 히드록시설포숙신이미드에 의해 실시될 수 있거나, 또는 Tetrahedron Letters, 30, 1927 - 1930(1989)에 기술된 바대로 2 - 숙신이미도 - 1,1,3,3 - 테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 유사물에 의해 실시될 수 있다.

다른 방법은 카르보디이미드, 가령 EDCI의 존재하에서 예를 들어, N - 히드록시설포숙신이미드(NHS) 또는 히드록시벤조트리아졸(HOBT)을 무기 양이온, 가령 암모늄 또는 나트륨에 의한 염화에 의해 용해될 수 있는 킬레이트 V와 반응시킴으로써 중간물질 활성화 에스테르를 형성하는 단계로 구성된다.

2 - 에톡시 - 1 - 에톡시카르보닐 - 1,2 - 디히드로퀴놀린(EEDQ)에 의해, 반응은 수성/알코올 매질내에서 실시될 수 있다.

RNH_2 아민의 일부는 공지화합물이며; 나머지는 유사 방법에 의해, 바람직하게는 환경에 따라 Z, Z' 또는 Z'' 를 형성하기에 적당한 치환체 및 R_1 내지 R_5 기를 포함하는 페닐로부터 단계적으로 페닐핵을 부착시킴으로써 제조될 것이다.

Z가 CH_2CONH , $p=q=0$, $R_1=R_3=R_5$ = 할로젠 또는 H, 및 $R_2=R_4=CONQ_1Q_2$ 인 화합물을 제조하기 위해서는 특허 WO 96/09281 또는 WO 97/01359를 참고한다.

전구물질 아미노알콜 HNQ_1Q_2 중 일부에 있어서, Q_1 및/또는 Q_2 는 $CH_2(CHOH)_n(CH_2OCH_2)_r(CHOH)_tCH_2OH$ 기(여기에서, $t=0$, $r=0$ 또는 1 및 $n=0$ 내지 4임)를 나타내며; 이들은

- EP - A - 675105 또는 EP - A - 558395에 개시된 바에 따라 얻은 이민을 환원시키기 전에 당이 반응되는, 일차 알킬아민 또는 아미노알콜로부터,

- 또는 축매수소화에 의해 벤질기를 제거하기 전에, 당 및 선택적으로 히드록시화 $C_1 - C_6$ 알킬 설페이트 또는 할로겐 화물이 반응되는 벤질아민으로부터 제조될 수 있다.

반응되는 당의 구성에 따라 다른 입체이성질체가 얻어질 것이다.

$r=1$ 및 $n=t=0$ 인 경우에, 아미노알콜은 2 - 아미노에톡시에탄올로부터 제조될 수 있으며, 이는 히드록실화 알킬 할로젠화물 또는 에폭시드 또는, 선택적으로 단당류와 같은 히드록실화 지방족 알데히드와 반응되어 이민을 형성하며, 계속해서 축매적으로 또는 화학적으로 환원된다.

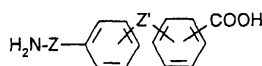
$r=n=1$ 인 경우에, 아미노알콜은 에폭시드 $CH_2-CH-CH_2-O-CH_2-(CHOH)_p-CH_2OH$ 와 적당한 일차 아미노알콜과의 반응에 의해 제조될 수 있으며, 상기 에폭시드는 J. Org. Chem., 26, 659 - 663(1961) 및 48, 888 - 890(1983)에 기술된 바에 따라 과산 또는 퍼옥시이미드산에 의해 대응 에틸렌화 유도체를 산화함으로써 얻어진다.

상기 방법에 의해 제조된 아미노알콜중에서, $Q_1 = \text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$ 및 $Q_2 = Q_1$ 또는 $\text{CH}_2(\text{CHOH})\text{CH}_2\text{OH}$, $Q_1 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{CHOH})_2\text{CH}_2\text{OH}$ 및 $Q_2 = \text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 또는 $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $Q_1 = \text{CH}_2(\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$ 및 $Q_2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 인 아미노알콜을 언급할 수 있다.

p 및/또는 q가 0 이외인 경우에, Z" 브릿지는 환경에 따라, Z' 브릿지의 전후에서 두개의 페닐핵사이에서 형성될 것이다.

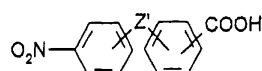
예를 들어, 하기 화학식 7의 디페닐 유도체 또는 그의 에스테르로부터 하기 화학식 6의 화합물이 제조될 수 있다.

화학식 6



(상기 화학식 6에서, Z는 결합이다)

화학식 7



(상기 화학식 7에서, Z'는 화학식 2에서와 같은 의미를 가진다)

Z'가 O인 화학식 7의 화합물은 Makromolekulare Chemie, 130, 103 - 144 (1969)에 기술되어 있으며, Z'가 NH인 화학식 7의 화합물은 Indian J. Chem., 13, 35 - 37 (1975)에 기술되어 있고, Z'가 CH_2 또는 CO인 화학식 7의 화합물은 J. Pharm. Sci., 55(3), 295 - 302 (1966)에 기술되어 있으며, Z'가 결합인 화학식 7의 화합물은 Synth. Comm., 24(22), 3307 - 3313 (1994)에 기술되어 있고, Z'가 S인 화학식 7의 화합물은 Il Farmaco, 44(7 - 8), 683 - 684 (1989)에 기술되어 있다.

다른 종류의 화학식 7의 화합물은 Synth. Communications, 25(18), 2877 - 2881 (1995)에 기술된 바에 따라, 유사한 방법에 의해 제조될 수 있는데; 가령, Z'가 HNCONH인 경우에 무수매질에서 $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NCO}$ 를 $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ 와 반응시킴으로써, Z'가 NHCO 또는 CONH인 경우에 양성자성 용매, 가령 CH_2Cl_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ 또는 $\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 내 용액에서 방향족 산 염화물을 적당한 아nil린과 반응시킴으로써, 또는 설폰산 염화물, 트리에틸아민 및 디메틸아미노피리딘의 존재하에서 방향족 산을 아nil린과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 7의 NO_2 기를 NH_2 로 환원시키는 것은 촉매의 존재하에서 또는 화학적으로 수소에 의해 공지방법으로 실시될 수 있다.

화학식 6에서 Z가 $\text{CH}_2 - \text{CONH}$ 인 경우, 산성 작용기가 활성화되고, NH_2 기가 보호되는 글리신은 화학식 6(Z는 결합임)의 화합물과, 또는 선택적으로 보호되는, Z'에 대한 전구물질 기를 운반하는 아nil린과 반응된다.

글리신은 카르바메이트 형태로, 특히 t-부틸 카르바메이트(Synthesis, 48, (1986)) 및 벤질 카르바메이트(Chem. Ber., 65, 1192 (1932)), 프탈이미드 형태(Tetrahedron Letters, 25, 20, 2093 - 2096 (1984))로, 벤질(Bull. Soc. Chim. Fr., 1012 - 1015 (1954)) 또는 N-알릴(Tetrahedron Letters, 22, 16, 1483 - 1486 (1981))에 의해 보호된다. (또한, Protective Groups in Organic Synthesis, 315 - 349, T.W. Greene (John Wiley & Sons Inc.)를 참조한다). Z에 부착된 NH_2 에 대한 보호기는 보통, R기가 형성된 후에만 제거되며; 종래에는, 프탈이미도기는 히드라진의 작용에 의해 제거된 반면, 벤질옥시카르보닐 또는 벤질기는 촉매수소화에 의해 제거된다.

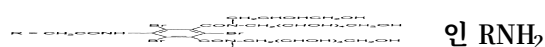
$Z=CH_2$ 및 $Z'=CONH$ 또는 $CONHCH_2CONH$ 인 경우에, J. Org. Chem., 43, 2320 - 2325 (1978) 또는 Rec. Trav. Chim. Pays - Bas, 79, 688 (1960)에 기술된 바와 같이, NH_2 기가 카르바메이트 형태 또는 이미드 형태로 보호되는 4 - 아미노메틸벤조산은 치환된 벤조산, 에스테르화에 의해 인터럽트된 산 작용기와 반응될 수 있다.

Z가 $(CH_2)_2NHCO$ 인 경우에, RNH_2 는 과량의 에틸렌디아민을 선택적 보호되는 Z'에 대한 전구물질기 또는 R의 보다 완전한 프랙션을 운반하는 적당한 벤조산 에스테르와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

NH_2 를 보호하고, 펩티드 결합제에 의해, 또는 산 염화물 형태로 활성화한후, 화학식 6의 화합물은 탈보호후, RNH_2 를 제공하기 위해 R_1 내지 R_5 에 의해 적당하게 치환된, 말단 페닐핵에 의해 운반되는 Z"에 대한 전구물질기와 반응할 것이다.

RNH_2 아민을 제조하기 위한 조건은 하기의 실시예에서 더 잘 이해될 것이다. 상기 생성물, 가령 실시예의 생성물의 질량 스펙트럼(전기분무)은 예상구조에 대응한다.

화합물 A 및 A':



화합물 A:

(a) α - D - 갈락토스로부터의 1 - 데옥시 - 1 - (2,3 - 디히드록시프로필)아미노 - D - 갈락티톨:

60°C에서 이민을 수소화하기 위해, 10% 목탄상 팔라듐 촉매 5g 및 물 40ml를 넣기 전에, 3 - 아미노프로판디올 17g을 포함하는 메탄올 100ml내에 D - 갈락토스 35g을 용해시키고, 그 혼합물을 25°C에서 12시간동안 교반한다. 여과에 의해 상기 촉매를 제거하고, 그 혼합물을 85ml로 농축한다. 약 35°C에서 농축액을 이소프로판올 30ml에 첨가할때 침전에 의해 아미노알콜을 분리시킨다.

(b) 5 - 아미노 - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산:

5 - 아미노이소프탈산 50g 및 37% 염산 55ml의 수용액 300ml에 브롬 156g을 천천히 첨가한다. 밤새 교반한후, 침전물을 분리시키기 전에 수성 이황화나트륨 용액을 첨가하여 과량의 브롬을 중화한다.

수율: 90%

(c) 5 - (프탈이미도아세트아미도) - 2,4,6 - 트리브로모 - 이소프탈산:

10°C에서 200ml 디메틸아세트아미드내 N - 프탈로일글리신 69g 용액에 염화티오닐 27ml를 천천히 첨가하고, 2시간 교반한후 상기 얻은 산 100g을 약 15 - 20°C에서 첨가한다. 실온에서 밤새 둔후, 상기 혼합물을 온수 800ml에 붓는다. 그후, 최종 생성물 140g을 분리시킨다.

(d)상기 이산의 염화물:

18°C에서 디옥산 300ml 및 디메틸포름아미드 50ml내 이산 100g의 용액에 염화티오닐 70ml를 천천히 첨가한다. 실온에서 3일간 교반한후 형성된 황색 침전물을 여과제거하고, 메틸 t - 부틸 에테르에 의해 세척한다. 그후, 베이지색의 고체 70g을 얻었다.

(e)N,N' - 비스(2,3,4,5,6 - 펜타히드록시헥실) - N,N' - 비스(2,3 - 디히드록시프로필) - 2,4,6 - 트리브로모 - 5 - (프탈이미도 - 아세트아미도)이소프탈아미드:

60°C에서 Na_2CO_3 17g 및 염화이산 102g을 넣기 전에, 80°C에서 (a)에서 얻은 갈락티톨 - 유도성 아민 125g을 N - 메틸피롤리돈 610ml에 용해시킨다. 상기 온도에서 2시간후에, 반응혼합물을 실온으로 되돌리고, 그후 여과한다. 여과물을 이소프로판올 1.5 l에 넣고; 형성된 침전물을 물에 용해시키고, 이온 - 교환수지상에서 H^+ 형태로 크로마토그래프 분리하여 출발 아민을 제거한다. 그후, 고체 생성물 136g을 얻었다.

(f) 화합물 A:

70°C에서 N-메틸피롤리돈 520ml 및 물 175ml내에 상기 프탈이미드 125g을 용해시키고, 90°C에서 2시간동안 상기 혼합물을 유지시키기 전에 히드라진 수화물 8ml를 첨가한다. 계속해서 상기 혼합물을 약 20°C로 냉각하고, 에탄올 1.6 l에 붓는다. 이온-교환 수지를 통해 그의 수용액을 H⁺ 형태로 통과시킴으로써 형성된 침전물을 정제한다.

화합물 A' :

(a') 화합물 A를 제조하기 위한 단계 (a)와 같은 조건하에서 3-아미노프로판디올을 D-글루코스과 반응시킴으로써, 1-테옥시-1-(2,3-디히드록시프로필)아미노-D-글루시톨을 얻었다.

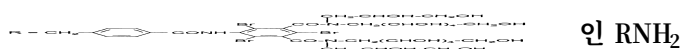
화합물 A'는 (a')에서 얻은 글루시톨-유도성 아민으로부터 화합물 A를 제조하기 위해 상기 기술된 단계 (b) 내지 (f)를 실시함으로써, 또는 하기 단계 (e')를 실시함으로써, 얻어질 수 있다.

(e') 65°C에서, 화합물 A를 제조하는 상기 단계(d)에 기술된 염화이산 117g 및 트리에틸아민 32ml를 첨가하기 전에, 90°C에서 디메틸아세트아미드 460ml에 (a')에서 얻은 글루시톨 - 유도성 아민 95g을 용해시킨다. 55 - 60°C에서 4시간 30분후, 상기 반응혼합물을 실온으로 되돌리고, 여과한다. 50°C에서, 얻은 용액을 수성 히드라진 용액(물 115ml내 11 ml)에 붓고; 80°C에서 3시간후에, 실온으로 되돌린 상기 혼합물을 N 수성 HCl 용액을 첨가함에 의해 pH 1로 산성화한다. 침전물을 분리제거하고, 상기 여과물을 교반하면서 에탄올 3 l에 붓는다. 형성된 침전물을 건조시키고, 디아여과에 의해 정제하여 저질량의 분자를 대부분 제거하고, 얻은 용액을 음이온 - 교환수지 및 양이온 - 교환수지상에서 크로마토 그래프 분석한다. 수율 60%.

최종 아민은 동결건조시킬 수 있다.

용리액 2에 의한 컬럼 2상에서 HPLC 분석: 수중 CF_3COOH (pH 3.3)/ CH_3CN

화합물 B:



(a)4 - 프탈이미도메틸벤조산:

4-아미노페틸벤조산 10g, 카르브에톡시프탈이미드 14.5g, 트리에틸아민 9.2ml 및 테트라히드로푸란 140ml의 혼합물을 환류온도에서 72시간동안 유지한다. 형성된 침전물을 실온에서 분리하고; 수성 산성용액에 의해 세척하고 건조시킨 후, 생성물 14.5g을 얻었다. M.p.=264°C.

(b)상기 산의 염화물:

트리카프릴일메틸암모늄 염화물(Aliquat(상표명) 336) 1g 및 염화티오닐 5.3ml를 디옥산 55ml내 산 13.5g의 용액에 첨가한다. 80℃에서 12시간동안 교반한후, 그 혼합물을 농축건조시키고, 남은 고체를 디이소프로필 에테르에 의해 세척한다. w=14g.

(c) 2,4,6 - 트리브로모 - 5 - (프탈이미도메틸 - 벤즈아미도) 이소프탈산:

산 염화물 14g 및 5 - 아미노 - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산 15g을 N - 메틸피롤리돈 50ml에 용해시키고, 그 혼합물을 100°C에서 수시간동안 유지한다. 약 20°C에서 상기 용액을 물 300ml에 붓고, 형성된 침전물을 이소프로판올로부터 재결정화하여 최종 생성물 5.5g을 얻는다.

HPLC(고해상도 액체 크로마토그래피): 컬럼 제1호: Symmetry(상표명) C18; 100 Å; 5µm; l=25cm; d=4.6mm(Waters).

용리액 제1호: 수중 CH₃COONH₄ (0.005M)/CH₃CN.

구배: 15분간 80% 내지 20%(v/v); 유속 1ml/분;

t_r=4.5분.

(d) 상기 산의 염화물:

5°C 이하의 온도를 유지하면서 디옥산 40ml내 산 5.5g의 용액에 디메틸포름아미드 5.6ml 및 염화티오닐 9ml를 첨가한다. 30분후, 그 혼합물을 물 150ml내에 붓고, 형성된 침전물을 분리한다. w=4.6g.

(e) 화합물 B:

65°C에서 N - 메틸피롤리돈 15ml내 아미노알콜 1 - 테옥시 - 1 - (2,3 - 디히드록시프로필)아미노 - D - 갈락티톨 4g의 용액에 산 염화물 2.3g을 첨가한다. 3시간 30분후, 물 4ml를 첨가하고, 히드라진 수화물 0.3ml를 첨가하기 전에 그 혼합물을 90°C로 한다. 90°C에서 2시간후, 실온에서 상기 용액을 에탄올 80ml에 붓는다. 분리된 침전물을 물 10ml에 용해시키고, Amberlite(상표명) 종류의 OH⁻ 형태의 음이온 수지를 통한, IMAC(상표명) 종류의 H⁺ 형태의 양이온 수지를 통한, 및 OH⁻ 음이온 수지를 통한 크로마토그래피에 의해 pH 1에서 그 용액을 정제한다. 아민 2g을 얻었다.

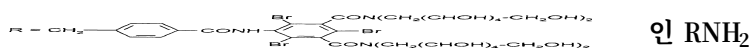
HPLC: 컬럼 제2호: LiChrospher(상표명); 100 RP18; 5µm; l=25cm; d=4mm(Merck(상표명)).

용리액 제2호: 수중 CF₃COOH pH 3.3/CH₃CN.

구배: 25분간 98% 내지 77%(v/v); 유속 1ml/분;

t_r: 18 내지 22분.

화합물 C:

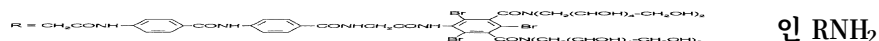


N - 메틸피롤리돈 30ml내 디소르비틸아민 5.5g의 용액에 65°C에서 상기 단계 (d)에 따라 제조된 산 염화물 2.3g을 첨가한다. 65°C에서 4시간후, 물 8ml를 첨가하고, 90°C에서 히드라진 수화물 0.3ml를 첨가하고; 상기 온도에서 2시간후에 약 20°C의 반응혼합물을 물 130ml에 붓는다. 형성된 침전물을 에탄올로 세척하고, 그후 물 10ml에 재용해시키고, 그 용액을 pH 1.5로 한후, 음이온 및 양이온 수지를 통한 크로마토그래피에 의해 정제한다. 그후, 아민 1.7g을 얻었다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제2호;

t_r: 18분.

화합물 D:



(a) N, N' - [비스(2,3,4,5,6 - 펜타히드록시헥실)] - 2,4,6 - 트리브로모 - 5 - (글리실아미노)이소프탈아미드:

1. 80°C에서 N - 메틸피롤리돈 60ml에 디소르비틸아민 15g을 용해시키고, 60°C에서 이 혼합물에 건조 탄산나트륨 1.6g을 첨가한후, 5 - (프탈이미도아세트아미도) - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산 염화물 9.6g을 첨가한다. 상기 온도에서 1시간 및 실온에서 16시간 교반한후, 침전물을 제거하고, 용액을 이소프로판올 160ml에 붓는다. 분리된 침전물의 중량은 20g이었다.

2. 히드라진첨가분해반응(Hydrazinolysis):

70°C에서 물 40ml에 상기 생성물 20g 및 히드라진 수화물 1.7ml을 첨가한다. 3시간동안 교반한후, 실온에서 6N 염산을 첨가함으로써 상기 혼합물을 pH 4로 산성화한다. 형성된 침전물을 제거하고, 그 여과물을 1N 수성 NaOH 용액 첨가에 의해 중화한다. 과량의 히드라진을 역삼투법으로 제거한다. 잔류액을 강한 양이온 수지 1ml로 처리하고 그후 약한 음이온 수지 6.5ml로 처리한다.

그후, H^+ 형태의 강한 양이온 수지에 부착함으로써, 최종생성물을 용액으로부터 추출하고, 수성 NaCl 희석액(0.1M)으로 용리한다. w=8g.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제3호;

구배: 수중 CF_3COOH (pH 3.4)/ CH_3CN 95% 내지 50%(v/v), 50분간; 유속 1ml/분;

t_r : 7분.

(b) 4 - [4 - 니트로벤즈아미도]벤조산:

25°C 이하의 온도를 유지하면서 4 - 아미노벤조산 7.4g 및 디메틸아세트아미드 36ml에 4 - 니트로벤조산 염화물 10g을 천천히 첨가한다. 24시간 교반한후, 염화메틸렌 50ml를 10°C에서 첨가하여 원하는 생성물을 침전시킨다. 물로 세척하고, 건조시킨후, 생성물 14.5g을 분리한다.

(c) 4 - [4 - 아미노벤즈아미도]벤조산:

1N 수성 NaOH 용액 24ml 및 목탄상 팔라듐(10%) 1.4g을 첨가한, 물 180ml내 상기 산 13.6g의 현탁액에 4시간동안 0.6MPa의 수압을 가했다.

촉매를 제거하기 위해, Celite(상표명)를 통해 여과하기 전에 최종 현탁액의 pH를 약 10으로 한다. pH 5.3으로 여과물을 산성화하는 동안 형성된 침전물을 분리하고, 건조시킨다.

w=10.6g; M.p. > 260°C.

(d) 4 - [4 - (프탈이미도아세트아미도)벤즈아미도]벤조산:

10°C에서 디메틸아세트아미드 40ml내 프탈이미도아세트산 9g의 용액에 염화티오닐 3.2ml를 적하첨가하고, 3시간동안 교반한후 이미 얻어진 아미노산 10.5g을 20°C 이하의 온도에서 첨가한다.

12시간동안 교반한후, 상기 혼합물을 물 400ml에 붓고, 분리된 침전물을 온수로 세척한다. 건조후 중량은 18g이었다. M.p. > 260°C.

(e)상기 산의 염화물:

디옥산 50ml 및 디메틸포름아미드 1ml내에 현탁한 산 10g에 염화티오닐 2.5ml를 첨가하고, 그 혼합물을 50°C에서 5시간동안 교반한다. 디이소프로필 에테르 1부피를 첨가한후, 침전물 10g을 분리한다.

상기 산을 또한, 촉매로서 트리카프릴일메틸암모늄 염화물과 함께 톨루엔내에 현탁될 수 있다.

(f)N,N' - 비스(2,3,4,5,6 - 펜타히드록시헥실) - 2,4,6 - 트리브로모 - 5 - (4 - [4 - (프탈이미도아세트아미도) - 벤즈아미도]벤조일글리실아미노)이소프탈아미드:

N,N' - 비스(2,3,4,5,6 - 펜타히드록시헥실) - 2,4,6 - 트리브로모 - 5 - (글리실아미노)이소프탈아미드 5g를 갖는 산 염화물 2.25g 및 디메틸아세트아미드 25ml 또는 N - 메틸피롤리돈 25ml내 트리에틸아민 0.7ml의 용액을 12시간동안 교반하고, 에탄올 60ml에 붓는다. 침전물 6.2g을 분리한다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제3호;

t_r = 27 - 35분(이성질체 혼합물).

(g)히드라진첨가분해반응:

80°C에서 물 10ml내 히드라진 수화물 0.6ml 용액을 디메틸아세트아미드 40ml내 상기 프탈이미드 10g의 용액에 첨가한다. 상기 온도에서 3시간동안 교반한후, 냉각된 혼합물을 에탄올 125ml에 붓는다. 침전물 9g을 분리하고, 강한 음이온(OH⁻) 수지 및 약한 양이온(H⁺) 수지에 의해 수용액을 처리함으로써 그 생성물을 정제한다.

w=8g.

수성 에탄올로부터 최종 침전하기 전에, 한외여과에 의해 침전된 프탈로히드라지드를 분리하고, 용매 및 저질량 분자를 제거하기 위해, 상기 반응혼합물을 산성화할 수 있다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제3호, 1ml/분에서 이소크래틱(isocratic) 용리액내 90/10(v/v);

t_r = 28 - 35분.

화합물 E:



(a)5 - (4 - 니트로벤즈아미도) - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산:

디옥산 400ml내 5 - 아미노 - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산 75g 및 파라 - 니트로벤조산 염화물 50g을 환류온도에서 18시간동안 유지한다. 냉각후, 침전물을 여과제거하고, 디옥산 50ml로 세척한후 건조시킨다.

w=115g.

(b)5 - (4 - 아미노벤즈아미도) - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산:

156Pt(Johnson Matthey) 종류의 존재하에 5×10^{-5} Pa의 압력하에서 7시간동안 5N 수성 NaOH 용액을 첨가하고, 수소화함으로써, 물 600ml내 상기 니트로 유도체 180g의 용액을 pH 6으로 한다. 여과에 의해 촉매를 분리제거하고, 감압하에 물을 증발시킨다. w=80g.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제4호; 메탄올과 함께 수중 CF_3COOH (pH 2.8)(99/1, v/v); 유속 1ml/분;

$t_r = 3.6$ 분(니트로 유도체에 대해 18.8분)

(c) 5 - (4 - [4 - (프탈이미도메틸)벤즈아미도] - 벤즈아미도) - 2,4,6 - 트리브로모이소프탈산:

테트라히드로푸란 140ml내 트리에틸아민 9.2ml, N - 카르브에톡시프탈이미드 14.5g 및 4 - 아미노메틸벤조산 10g의 혼합물을 환류온도에서 72시간동안 유지한다. 실온에서 반응혼합물로부터 여과에 의해 분리된 침전물을 디에틸 에테르 및 1N 수성 염산용액으로 세척한다. 고체 14.5g을 얻고, 그중 12.2g을 10°C에서 N,N - 디메틸아세트아미드 90ml 및 염화티오닐 3.5ml에 용해시키고; 3시간동안 교반한후, 상기 단계에서 얻은 아닐린 23.4g을 혼합물에 첨가하고, 물 90ml에 붓기 전에 그 혼합물을 밤새 교반한다. 물로 세척한 분리된 침전물을 디옥산 200ml로부터 재결정화한다.

w=30g.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 H_2O 내 CF_3COOH (0.1M)/ CH_3CN (90/10, v/v), 20분후 구배 30분간 40/60 이하; 유속 1ml/분;

$t_r = 26$ 내지 29분.

(d) 산 염화물:

디메틸포름아미드 26ml로 구성된 디옥산 150ml내에 상기 단계에서 얻은 이소프탈산 유도체 30.3g을 용해시키고, 염화티오닐 42ml를 5°C에서 적상첨가한다. 0°C에서 30분후, 상기 혼합물을 물 500ml에 붓고, 형성된 침전물을 여과제거하고, 물과 디이소프로필 에테르로 세척한다.

건조후 w=26g.

(e) N,N' - 비스(2,3,4,5,6 - 펜타히드록시헥실) - N,N' - 비스(2,3 - 디히드록시프로필) - 2,4,6 - 트리브로모 - 5 - [4 - (4 - 아미노 - 메틸벤즈아미도)벤즈아미도]이소프탈아미드:

1. 60°C에서 N - 메틸피롤리돈 100ml내 1 - 데옥시 - 1 - (2,3 - 디히드록시프로필)아미노 - D - 갈락티톨 15g의 용액에 산 염화물 10g을 첨가한다. 상기 온도에서 4시간동안 교반한후, 실온으로 되돌린 그 혼합물을 이소프로판올 1ℓ에 붓는다. 형성된 침전물을 분리하고 건조한다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제5호: H_2O 내 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (0.01M)/ CH_3CN ; 20분간 구배 85% 내지 50%(v/v); 유속 1ml/분;

$t_r = 16$ 분.

2. 프탈이미드기 제거

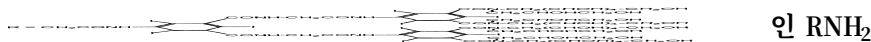
80°C에서 N,N - 디메틸아세트아미드 80ml내에 상기 고체 20.4g을 교반하면서 첨가하고, 물 20ml내 히드라진 수화물 1.6ml를 첨가한다. 상기 온도에서 3시간후, 반응혼합물을 실온에서 에탄올 1ℓ에 붓는다. 형성된 침전물을 분리하고,

건조시키고, 물 40ml내에 용해한다. 6N 수성 HCl 용액 약 2ml를 0°C에서 첨가하여 pH를 2로 낮추고; 그 혼합물을 Celite(상표명)를 통해 여과한후, 이온 - 교환 수지(음이온성 Amberlite(상표명) 및 양이온성 IMAC(상표명))를 통해 통과시킴으로써 정제한다. 원하는 생성물 6g을 얻었다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제5호

t_r = 24 내지 29분.

화합물 F:



(a) 120°C에서 디메틸아세트아미드 300ml내에 1 - 디옥시 - 1 - (2,3 - 디히드록시프로필)아미노 - D - 갈락티톨 50g을 용해하고, 80°C에서 5 - (프탈이미도아세트아미도) - 2,4,6 - 트리이오도이소프탈산 염화물(US 4,283,381에 따라 제조됨) 38g 및 트리에틸아민 17ml를 신속하게 첨가한다. 80°C에서 5시간동안 교반한후, 그 혼합물을 실온에서 여과하고, 여과물을 이소프로필 알콜 800ml에 첨가하고, 침전물을 분리 및 건조시켰다.

상기 침전물의 수용액을 H⁺ 수지를 통해 크로마토그래피함으로써 과량의 출발 아미노알콜을 제거한다.

프탈이미드기를 수성 매질내에서 히드라진첨가분해반응시켜, N,N' - 비스 (2,3,4,5,6 - 펜타히드록시헥실) - N,N' - 비스 (2,3 - 디히드록시프로필) - 2,4,6 - 트리이오도 - 5 - (글리실아미노)이소프탈이미드를 생성한다.

(b) 디메틸아세트아미드 200ml내 용액내 (a)에서 얻은 아민 70g에 5 - (프탈이미도아세트아미도) - 2,4,6 - 트리이오도이소프탈산 염화물 23g 및 트리에틸아민 12ml를 첨가한다. 실온에서 24시간동안 교반한후, 반응혼합물을 이소프로필 알콜 1500ml에 붓고, 형성된 침전물을 분리한다.

pH 5의 물 160ml내 용액에서 얻은 조 프탈이미드를 Amberlite(상표명) XAD 16 수지 650g을 통해 크로마토그래피 분석하며, 용리는 물/메탄올(65/35 v/v) 혼합물로 실시한다.

프탈이미드의 아미노기를 히드라진첨가분해반응에 의해 탈보호하고; 프탈이미드 57g을 80°C에서 물 200ml내 NH₂ - NH₂ 3ml로 처리하고; 3시간후 프탈로히드라지드를 pH 1에서 침전시키고, 여과물을 증발시켜 오일을 제공하고, 이는 에탄올로부터 침전시킴으로써 정제하고, 음이온성 - 교환 수지(약염기성 Amberlite(상표명)) 및 양이온성 - 교환 수지(Rohm & Haas제 IMAC HPIII)를 통해 크로마토그래프 분석한다.

분석 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제8호: H₂O/CH₃CN; 45분간 95% 내지 80% 구매.

t_r = 33분 내지 49분.

같은 조건하에서, (a)에서 얻은 아민은 t_r = 6 내지 16분으로 정의됨.

화합물 F의 이성질체의 다른 혼합물은 1 - 디옥시 - 1 - (2,3 - 디히드록시프로필)아미노 - D - 글루시톨에 상기 과정을 적용시킴으로써 제조될 수 있다.

분석 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제8호

(a)단계에서 얻은 생성물: t_r = 7분 내지 24분

최종 생성물: $t_r = 30$ 분 내지 40분

하기에서는, 본 발명의 특정 킬레이트의 제법이 상술의 방법으로 기술되어 있다.

실시예 1

3,6,9,15 - 테트라아자비시클로[9.3.1]펜타데카 - 1(15),11,13 - 트리엔 - 3,6,9 - 트리(α - 글루타르산)(화학식 5) 및 가돌리늄 착화합물:

1. 이종고리 3,6,9,15 - 테트라아자비시클로[9.3.1]펜타데카 - 1(15),11,13 - 트리엔 20g을 아세토니트릴 570ml에 용해시키고, 80°C에서 Na_2CO_3 34g 및 아세토니트릴 110ml 용액내 메틸 α - 브로모글루타레이트 77g을 천천히 첨가한다. 그의 환류온도에서 24시간후에, 상기 혼합물을 약 20°C에서 여과하고, 그 여과물을 건조시킨다. 잔류 고체를 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하고, 에틸 아세테이트/헵탄(6/4, v/v) 혼합물에 의해 용리를 실시한다. $w=25\text{g}$.

2. 가수분해:

메탄올 15ml내 상기 단계에서 얻은 생성물 5.8g의 용액에 5N 수성 NaOH 용액 42ml를 첨가하여 70°C에서 3일간 유지한다. 물 100ml를 첨가하고, 양이온 수지(H^+)를 첨가함으로써 용액의 pH를 6.5로 하였으며, 여과후 상기 용액을 음이온 수지(OH^-)와 접촉시킨다. 생성물을 아세트산/물(50/50, v/v) 혼합물과 함께 수지로부터 방출시킨다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제6호: H_2O 내 H_2SO_4 (0.037N)/ CH_3CN ; 50분간 구배 100% 내지 20%(v/v); 유속 1ml/분;

$t_r=12.5$ 내지 13.5분(피크 여러개).

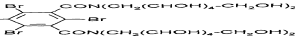
3. 착화:

산 3g 및 GdCl_3 1.9g을 물 54ml에 용해시킨다. 그 혼합물을 55°C로 하고, N 수성 NaOH 용액을 첨가함으로써 pH를 5로 한다. 60°C에서 3시간후, 그 혼합물을 약 20°C에서 여과하고, 그후 에탄올 100ml에 부은다. 착화물의 나트륨염을 분리하여 70%의 수율을 얻는다.

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제6호;

$t_r=15$ 내지 16분(피크 여러개).

실시예 2

$R = \text{CH}_2\text{CONH}$  인 화학식 1의 화합물

실시예 1에서 얻은 착화합물 0.5g과 아민 RNH_2 3.15g을 물 10ml에 첨가한다. 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸 카르보디이미드 히드로클로라이드(EDCI) 2당량을 첨가하기 전에 수성 NaOH 용액(0.1N)을 첨가함으로써 pH를 6으로 한다. 40°C에서 3시간후, 상기 혼합물을 에탄올 100ml에 붓고, 침전물을 분리한다.

폴리에테르설포박을 통해 그의 수용액을 한외여과함으로써 3Kdaltons의 컷오프 임계값으로 정제를 실시하고, 실란화 실리카의 컬럼, Merck제 LiChroprep(상표명)(RP2 및 RP18(50/50) 참고혼합물)상에서 크로마토그래피 분석하고, 물/ CH_3CN 혼합물(구배 98% 내지 95%)에 의해 용리를 실시한다.

$w=0.8\text{g}$

HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제7호: H_2O/CH_3CN ;

20분간 구배 98% 내지 70%(v/v); 유속 1ml/분;

$t_r = 10$ 분.

실시예 3



인 화학식 1의 화합물

A) 갈락토스 유도체:

실시예 1에서 얻은 착화합물 1.8g 및 화합물 A 8.3g을 물 100ml에 용해시킨다. N 수성 HCl 용액을 첨가함으로써 pH를 6으로 한후, EDCI 2.7g 및 N - 히드록시숙시미드 - 3 - 설폰산(NHS)의 나트륨염 150mg을 첨가한다. 2시간동안 교반한후, 상기 용액을 에탄올 300ml에 붓고, 형성된 침전물을 분리한다. LiChrospher(상표명) C18, 100Å, 12μm(Merck)상에서 제조식 고압 액체크로마토그래피에 의해, 또는 한외여과에 의해 정제될 수 있다.

분석용 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제7호;

$t_r = 12$ 분.

A') 글루코스 유도체:

A에서와 같은 동작조건하에서 화합물 A'를 실시예 1에서 얻은 착화합물과 반응시킴으로써, 화학식 1의 대응하는 조화합물을 얻는다. Purospher(상표명) RP18 컬럼상 크로마토그래피에 의해 후자를 정제할 수 있으며, 용리는 H_2O/CH_3CN 혼합물에 의해 실시한다.

최종 수율: 40%

실시예 4



인 화학식 1의 화합물

실시예 1에 따라 얻은 착화합물 2.5g 및 화합물 B 11g를 물 60ml에 용해시키고; pH 6이 얻어질때까지 1N 수성 HCl 용액을 첨가한후, 히드록시벤조트리아졸 수화물(HOBT) 0.5g 및 EDCI 2.3g을 첨가한다. N 수성 NaOH 용액을 첨가함으로써 pH를 6으로 주기적으로 되돌리면서 상기 반응혼합물을 약 20°C에서 4시간동안 교반한다. 상기 용액을 에탄올 500ml에 붓고, 분리된 침전물을 건조시킨다.

w=11.7g.

LiChrospher(상표명) C18 컬럼(10μm; l=25cm; d=50mm)(Merck)상 압력하에 제조식 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하고, 95% 내지 90%의 구배를 갖는 물/아세트니트릴 혼합물에 의해 20분간, 그리고 85%에 의해 25분간 용리를 실시하며; 유속은 80ml/분이다.

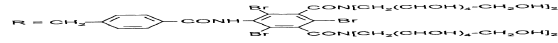
수율=45%.

분석용 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제8호: H₂O/CH₃CN; 45분간 95% 내지 80%;

$t_r = 31$ 분

실시예 5

화합물 C외에, 실시예 4에 기술된 방법에 따라 물을 제조한다.



인 화학식 1의 화합물

분석용 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제8호.

보유시간 25 내지 29분.

실시예 6



인 화학식 1의 화합물

실시예 1의 착화물 1.6g 및 아민 E 7g을 물 40ml에 용해한다. HOBT 0.3g 및 EDCI 1.5g을 pH 6에서 첨가하고, 아세트론 30ml를 첨가한다. 약 6의 pH를 유지하면서 상기 혼합물을 4시간동안 교반한다. 에탄올 450ml내에 상기 용액을 부음으로써 얻은 침전물을 Purospher(상표명) 컬럼(l=250mm; d=40mm; RP18; 10μm; 120Å)(Merck)상 압력하에 고압 제조식 크로마토그래피에 의해 정제하고, 물/아세트니트릴 혼합물에 의해 (5분간 95% 내지 80%의 구배) 용리를 실시하며; 유속은 80ml/분이다.

분석용 HPLC: 컬럼 제3호; Purospher(상표명); RP18 말단 - 캡화; 5μm; l=250mm; d=4mm(Merck); 용리액 제7호: 20분후 10분간(v/v) 구배 85% 내지 70%;

$t_r = 29$ 분

실시예 7



인 화학식 1의 화합물

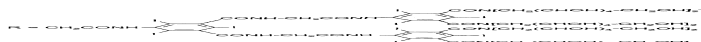
상기 생성물은 아민 D에 상기 실시예에서 기술된 방법을 적용시킴으로써 제조한다.

분석용 HPLC: 컬럼 제4호: Zorbax(상표명) 3005B - C18; l=250mm, d=4mm, Hewlett Packard(상표명);

용리액 제1호; 60분간 구배 90% 내지 82%;

$t_r = 42$ 내지 49분.

실시예 8



인 화학식 1의 화합물

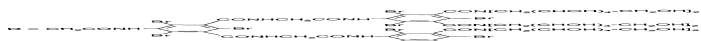
상기 생성물은 상기 실시예의 조건과 유사한 아미드화 조건을 사용하여 제조한다.

분석용 HPLC: 컬럼 제2호

용리액 제7호, 40분간 구배 98% 내지 85%;

$t_r = 24$ 분

실시예 9



인 화학식 1의 화합물

분석용 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액: 95/5(v/v)의 H_2O/CH_3CN 및 20분후 구배를 10분간 85/15에 도달시킴; 유속=1 ml/분.

$t_r = 26$ 분.

실시예 10



인 화학식 1의 화합물은 화합물 F를 실시예 1의 착화

합물과 반응시킴으로써 제조한다:

착화합물 1g 및 아민 F 12g을 물 200ml에 용해하고, 6N 수성 HCl 용액을 첨가함으로써 pH를 6으로 한다. EDCI 0.1 g 및 HOBT 0.25g을 첨가하고; 그 혼합물을 48시간동안 교반하고, 2% 수성 $NaHCO_3$ 용액을 첨가함으로써 pH를 6으로 되돌렸다. 에탄올 10부피에 상기 혼합물을 첨가함으로써 최종 조 생성물을 분리하고, Purospher(상표명) RP18, 10 μ m, 120Å 컬럼(Merck)상 제조식 크로마토그래피에 의해 정제하고, H_2O/CH_3CN 혼합물에 의해 용리를 실시한다. 수율: 30%.

분석용 HPLC: 컬럼 제2호; 용리액 제8호.

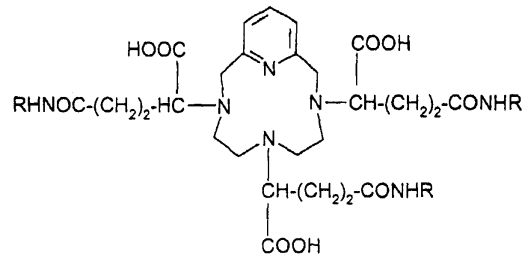
$t_r = 12$ 분.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

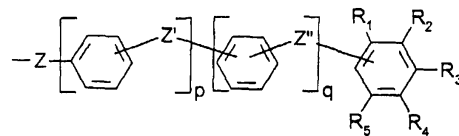
하기 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

(화학식 1)



(상기 화학식 1에서, R은 하기 화학식 2의 구조를 가진다:

(화학식 2)



(상기 화학식 2에서,

Z는 CH₂, CH₂ - CO - NH 또는 (CH₂)₂ - NH - CO기로 구성된 그룹으로부터 선택된 기 또는 결합이며,

Z'는 O, S, NQ, CH₂, CO, CO - NQ, NQ - CO, NQ - CO - NQ 및 CO - NQ - CH₂ - CO - NQ 라디칼로 구성된 그룹으로부터 선택되는 라디칼 또는 결합이고,

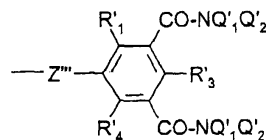
Z''는 CO - NQ, NQ - CO 또는 CO - NQ - CH₂ - CO - NQ기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 라디칼 또는 결합이고,

p 및 q는 합이 0 내지 3인 정수이며,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 서로 독립적으로 H, Br, Cl, I, CO - NQ₁Q₂ 및 NQ₁ - CO - Q₂ 기로부터 선택되며, 같거나 다른 Q₁ 및 Q₂는 하나 또는 그 이상의 산소원자에 의해 선택적으로 인터럽트된 (C₁ - C₆)알킬 또는 H이며, R₁ 내지 R₅ 기중 적어도 하나는 아미도기이거나, 또는 R₁, R₃ 및 R₅는 각각 H, Br, Cl 또는 I이며, 및

동일한 R₂ 및 R₄는 하기 화학식 3의 구조를 가진다:

(화학식 3)



(상기 화학식 3에서,

Z'''는 CO - NQ, CO - NQ - CH - CO - NQ, CO - NQ - CH₂, CO - NQ - (CH₂)₂ - NQ - CO 및 NQ - CO - NQ기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 기이며, 같거나 다른 R'₁, R'₃ 및 R'₅는 H, Br, Cl 또는 I이며, 같거나 다른 Q'₁ 및 Q'₂는 하나 또는 그 이상의 산소원자에 의해 선택적으로 인터럽트된 (C₁ - C₆)알킬 또는 H이다)

Q는 H 또는 $(C_1 - C_4)$ 알킬이고, 상기 알킬기는 선택적으로 모노히드록시화 또는 폴리히드록시화된다))

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

p 및 q는 0이고, R_2 및 R_4 는 $CO - NQ_1 Q_2$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

p+q는 0이 아니고, R_2 및 R_4 는 화학식 3의 구조를 가지지 않는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

p+q는 1 또는 2이며, R_2 및 R_4 는 화학식 3의 구조를 가지지 않는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

같은 페닐고리상의 R_1 내지 R_5 기는 6 내지 20개의 OH를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

$CONQ_1 Q_2$ 기 또는 특정 $CONQ'_1 Q'_2$ 기는 존재시에 6 내지 10개의 OH를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 , R_3 및 R_5 가 동일하고 Br 및 I로부터 선택되며, 존재시에 R'_1 , R'_3 및 R'_5 가 동일하고, Br 및 I로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z는 CH_2 또는 $CH_2 - CO - NH$ 이고, Z'는 $CO - NH$, $CO - NH - CH_2 - CO - NH$, $NH - CO - NH$ 로부터 선택되며, Z''는 $CO - NH$ 및 $CO - NH - CH_2 - CO - NH$ 로부터 선택되고, Z'''는 존재시에 $CO - NH$ 또는 $CO - NH - CH_2 - CO - NH$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2 및 R_4 는 $CONQ_1Q_2$ 를 나타내며, Q_1 및 Q_2 는 $C_2 - C_6$ 알킬기이며, 선택적으로 산소원자에 의해 인터럽트되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

Z 는 CH_2 또는 CH_2CONH 이고, Z' 및 Z'' 는 $CO-NH$ 및 $CO-NH-CH_2-CO-NH$ 로부터 선택되며, p 및 q 는 1이고, R_2 및 R_4 는 $CONQ_1Q_2$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 11.

제 1 항에 있어서,

$p=q=0$; $Z=CH_2CONH$; $R_1=R_3=R_5=Br$; $R_2=R_4=CON(CH_2(CHOCH)_4CH_2OH)_2$ 또는 $\begin{matrix} CON-CH_2(CHOH)_4CH_2OH \\ | \\ CH_2-CHOH-CH_2OH \end{matrix}$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 12.

제 1 항에 있어서,

$p=1,2$; $q=0$; $Z=CH_2$; $Z'=CONH$; $R_1=R_3=R_5=Br$; $R_2=R_4=CON(CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 또는 $\begin{matrix} CON-CH_2(CHOH)_4CH_2OH \\ | \\ CH_2-CHOH-CH_2OH \end{matrix}$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 13.

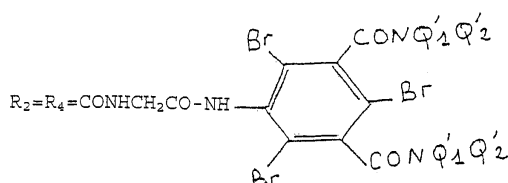
제 1 항에 있어서,

$p=q=1$; $Z=CH_2CONH$; $Z'=CONH$; $Z''=CONH-CH_2CONH$; $R_1=R_3=R_5=Br$; $R_2=R_4=CON(CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

$p=q=0$; $Z=CH_2CONH$; $R_1=R_3=R_5=Br$;



; $Q'_1 = Q'_2 = CH_2 (CHOH)_4 CH_2 OH$ 또는 $Q'_1 = CH_2 (CHOH)_4 CH_2 OH$ 및 $Q'_2 = CH_2 - CHOH - CH_2 OH$ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

p와 q는 0이고, R_2 및 R_4 는 화학식 3의 구조를 가지며, R_1 , R_3 및 R_5 는 동일하고, Br 및 I로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

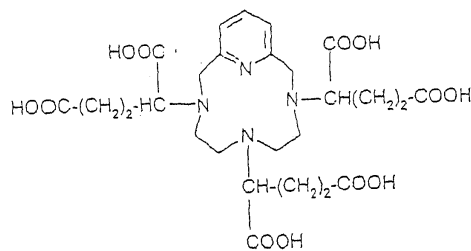
청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

Gd^{3+} 또는 Mn^{2+} 를 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 금속 킬레이트.

청구항 17.

하기 구조식의 화합물의 금속 킬레이트 및, 유기 또는 무기염기를 갖는 그의 염.



청구항 18.

제 17 항에 있어서,

상기 금속은 Gd인 것을 특징으로 하는 금속 킬레이트.

청구항 19.

- 구조식  의 거대고리를 구조식 $R'OOC-CHX-(CH_2)_2-COOR'$ (여기에서, X는 이탈기이며, R' 는 H 또는 $(C_1 - C_3)$ 알킬임)의 화합물과 반응시키고, R' 가 H 이외일때 에스테르기를 가수분해하는 단계,

- 금속염 또는 산화물과 반응시켜서 결과 생성물의 킬레이트 또는 염기를 갖는 그의 염중 하나를 얻는 단계, 및

- 카르복시산기를 활성화시키기 위한 제제의 존재하에서 킬레이트를 아민 RNH_2 와 반응시키는 단계를 포함하는 제 1 항에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 20.

약학적으로 수용가능한 담체 및 선택적으로 통상의 배합물 첨가제를 갖는 제 1 항 내지 제 16 항에 따른 킬레이트를 포함하는 진단용 조영을 위한 조성물.

청구항 21.

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 따른 가돌리늄 킬레이트를 포함하는 핵자기공명 조영을 위한 조성물.