

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 273/08
A61K 31/395

(45) 공고일자 1997년06월03일
(11) 공고번호 특1997-0009042

(21) 출원번호	특 1991-0701044	(65) 공개번호	특 1992-0701184
(22) 출원일자	1991년09월04일	(43) 공개일자	1992년08월11일
(86) 국제출원번호	PCT/HU 90/00070	(87) 국제공개번호	WO 91/10655
(86) 국제출원일자	1990년11월07일	(87) 국제공개일자	1991년07월25일

(30) 우선권 주장 145/90 1990년01월16일 헝가리(HU)

(73) 특허권자 오르스자고스 "후레데릭 졸리웃-큐리" 수가르 바이오로기아이 수가레게 스제귀기 쿠타토 인테제트 기외르기 괴탈레스; 조제프 바르가
헝가리 에이취-1221 부다페스트 펜츠 카로리 우. 5코수트 라조스 투도마 니에기에템 티보르 스자스즈; 에르노 브뤼처

(72) 발명자 헝가리 에이취-4010 데브레센 에기에템 테르 1.
엠리 조제프
헝가리 에이취-4032 데브레센 카르탁스 우. 36
기요리 벨라
헝가리 에이취-4032 데브레센 포로즈레이 우. 79
고박스 졸탄
헝가리 에이취-4000 키스바르다 마티아스 케이. 우. 6
브뤼처 에르노
헝가리 에이취-4032 데브레센 세스타케르트 우. 5
스즈타니크 라즐로 비.
헝가리 에이취-1126 부다페스트 스텐드뢰 우. 8
바르가 라즐로
헝가리 에이취-1024 부다페스트 켈레티 케이. 우. 36
키칼리 외딘
헝가리 에이취-1136 부다페스트 라즈크 엘. 우. 35-37
칸야르 벨라
헝가리 에이취-1136 부다페스트 루다스 라즐로 우. 43

(74) 대리인 문창화

심사관 : 정진수 (책자공보 제5046호)

(54) 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 유도체와 상기 유도체를 함유한 약제학적 조성물

요약

내용없음.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 유도체와 상기 유도체를 함유한 약제학적 조성물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 방사능 동위원소(Sr-85)의 투여후, 대조동물과 시험동물에 대한 생체조직의 방사능 농도 변화를 나타낸 그래프.

제2도는 위스타 쥐의 폐에 방사성 스트론튬을 투여한 후, 실시예 6b)의 활성 화합물의 대조동물과 시험동물에 대한 생체조직의 방사능농도 변화를 나타낸 그래프.

제3도는 암컷 위스타 쥐의 폐에 방사능 동위원소(Ce-144)를 투여한 후, 대조동물과 시험동물에 대한

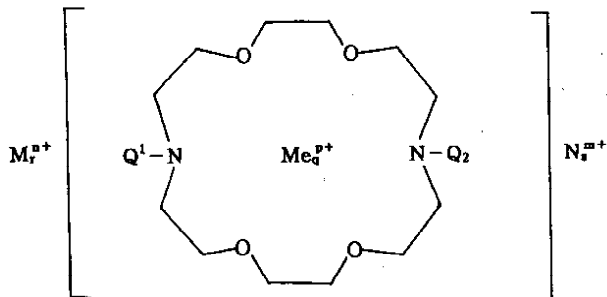
생체조직의 방사능동도변화를 나타낸 그래프.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 부분적으로 신규한 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타 데칸 유도체와, 상기의 유도체를 생체조직에 해로운 금속이온, 특히 방사성 동위원소의 제거용으로 사용하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.

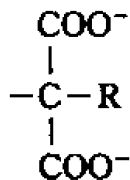
특히, 본 발명은 일반식(I)이 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥사 데칸 유도체의 금속복합체와, 그것이 염 및 이중염, 그리고 상기의 화합물을 함유하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.

[일반식 I]



상기 식에서, Q¹ 및 Q² 중 적어도 어느 하나는 일반식(III)의 그룹을 의미하고(이때 Q¹ 및 Q² 중 일반식(III)의 그룹이 아닌 것은 수소이다.),

[일반식 III]



단, 상기의 일반식(III)에서 R은 각각 수소, 직쇄상 또는 측쇄상의 C₁₋₅ 알킬그룹, 직쇄상 또는 측쇄상의 C₂₋₅ 알케닐 그룹, 페닐 또는 페닐-C₁₋₅ 알킬그룹, 상기 후자의 2개는 그들의 방향족 부분이 1 또는 2 이상의 할로겐, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알콕시, 시아노 또는 니트로 그룹으로 선택적으로 치환된 것이며 ; Me는 알칼리금속, 알칼리토금속 또는 전이금속이온이며 ; q는 0 또는 1이며 ; M 및 N은 각각 독립적으로 수소, 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 임의로 치환된 암모늄이온이며 ; m,n 및 p는 각각 N,M 및 Me의 원자가이며 ; s 및 r은 i) r,s 및 q가 동시에 0일 수 없으며, ii) M 또는 N의 수소의 개수가 0,1, 또는 2이라는 조건하에서, 각각 0,1,2,3 또는 4이다.

상기 화합물에 있어서, Q¹ 및 Q²가 수소인 화합물은 주로 중간체로서 사용된다. 일반식(I)의 화합물은 생체조직에 투여될 때, 혈액순환계와 세포외의 공간에 존재하는 방사성 금속이온, 특히 방사성 스트론튬 및 세슘이온과 결합하여 안정한 복합체를 형성하고, 그 이후 밖으로 방출된다.

상기 일반식(I)의 화합물에 있어서, 신규한 화합물은 일반식(III)의 그룹을 함유하며, 이 경우 R은 수소 이외의 것이거나 ; R이 수소일 때 q는 1, 복합체이거나 ; q는 0일 때 M 및 N은 나트륨 또는 리튬 이온 이외의 것이다.

또한, 본 발명은 일반식(I)의 화합물에 관한 것이다.

단, 상기 식에서, Q¹ 및 Q²는 그들 중 최소한 어느 하나는 일반식(III)의 그룹이고(이 때 Q¹ 및 Q² 중 일반식(III)의 그룹이 아닌 것은 수소이다.)

이 때 상기 일반식(III)에서 R은 각각 수소, 직쇄상 또는 측쇄상의 C₁₋₅ 알킬그룹, 직쇄상 또는 측쇄상의 C₂₋₅ 알케닐그룹, 페닐 또는 페닐-C₁₋₅ 알킬그룹, 상기 후자의 2개는 그들의 방향족 부분이 1 또는 2 이상이 할로겐, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알콕시, 시아노 또는 니트로 그룹으로 선택적으로 치환된 것이며 ; Me는 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 전이금속 이온이며 ; q는 0 또는 1이며 ; M 및 N은 각각 독립적으로 수소, 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 임의로 치환된 암모늄 이온이며 ; m,n 및 p는 각각 N,M 및 Me의 원자가이며 ; s 및 r은 i) r,s 및 q가 동시에 0일 수 없으며, ii) M 또는 N의 수소의 개수가 0,1 또는 2이고, iii) R가 수소일 때 q는 1이며, iv) q가 0일 때 M 및 N은 나트륨 또는 리튬 이온 이외의 것이라는 조건하에서, 각각 0,1,2,3 또는 4이다.

상기 일반식(I)의 치환체에 있어서, R은 C₁₋₅ 알킬그룹이 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필,

n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 또는 이소펜틸 그룹이고, 그중 특히 메틸 또는 에틸 그룹이며 ; C₂₋₅ 알케닐그룹은 비닐 또는 프로페닐 그룹이며 ; 페닐-C₁₋₅ 알킬그룹은 상기에서 정의된 알킬부분을 포함하고 있으며, 그 중 특히 메틸 그룹을 포함하고 있는 것이다.

Me는 알칼리금속이온이 나트륨 이온이거나 칼륨이온인 것이 바람직하고 ; 알칼리토금속 이온은 칼슘

이온이거나 마그네슘이온이 바람직하고 ; 전이금속이온은 3d, 4d 또는 5d 그룹에 속하는 금속의 이온이며, 특히 철(II) 또는 아연 이온이 바람직하다.

M 및 N은 알칼리금속 또는 알칼리토금속으로서 상기에서 정의된 것이 바람직하고 ; 임의로 치환된 암모늄이온은 1,2,3 또는 4의 상기에서 정의된 알킬, 페닐 또는 페닐알킬 그룹을 포함하고 있는 것이다.(입체 장애는 일어나지 않는 것으로 추정됨.)

이 때 테트라메틸 암모늄이온을 함유한 화합물은 그 독성 때문에 생체조직에 투여하는데 사용될 수 없다.

핵 폭발이나 핵반응에 의한 재앙시에, 매우 위험한 방사성 동위원소 예컨대, 요오드-131(¹³¹I), 스트론튬-89 및 -90(⁸⁹St 및 ⁹⁰St), 세슘-134 및 -137(¹³⁴Cs 및 ¹³⁷Cs), 그리고 셀륨-141 및 -144(¹⁴¹Ce 및 ¹⁴⁴Ce)등이 대기중에 확산되어진다는 사실은 잘 알려져 있다.

[Nuclear and Radiochemistry, John Wiley and Sons, P. 158~166, 1981. 참조]

이러한 방사성 동위원소들이 호흡에 의해 폐에 이르거나, 오염된 음식이나 음료를 섭취함으로써 소화계통에 이르거나, 피부를 통하여 재흡수된 후 혈액 순환계통이나 임파계통에 이르게 된 경우, 이들은 생체조직에 침적되어 축적되고, 결국 심각한 건강상의 장애를 일으키게 된다.

[Summary Report on the Post Accident Review meeting on the Chernobyl accident safety Series No. 75, IAEA, Vienna(1986) 참조]

방사능에 오염된 이후, 스트론튬은 수시간내에 뼈속으로 침투하게 되고, 침적된 스트론튬을 생체조직으로부터 제거할 가능성은 없게 된다.

따라서, 방사성 스트론튬의 오염에 대한 방어수단이 특히 문제되고 있다. 오직 가능한 방어수단은 적절한 스트론튬-특수 복합체를 생체조직에 투여함으로써 조직(특히, 뼈조직)에 스트론튬이 침적되는 것을 방지하고, 혈액 순환 계통이나 세포외의 공간에 출현하는 상기의 방사성 동위원소를 안정한 형태로 결합시킨 후, 생체 조직으로부터 밖으로 배출시키는 방법이다.

이러한 해결방법은 더욱 어려운 것인 바, 그 이유는 문헌상에 알려진 복합체(예컨대, 에틸렌디아민 테트라아세트산이나 디에틸렌트리아민펜타아세트산의 칼슘 복합체)가 그들의 스트론튬 복합체보다 훨씬 안정하기 때문이다. [A. Catsch, Radioactive Metal Mobilization in Medicine, Ed. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois(1964) ; A. Catsch : Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen, Therapeutische Grundlagen, Ed. Thiemig, Munch(1968) ; A. CATSCH : Removal of Transuranium Element by Chelating Agents, in : Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA Publication No. STI/PUB/411, IAEA, Vienna, page 295(1976). 등의 문헌 참조].

문제해결을 위한 새로운 연구의 가능성이 크라운 에테르 및 크립탄드형 분자(cryptand type molecules)의 합성으로 새롭게 인식되어지게 되었다. 즉, 이 경우에 복합체 형성의 메카니즘은 새로운 복합체의 분자구조 때문에 종래에 알려진 복합체의 메카니즘과는 다른 것이며, 금속이온은 정밀한 크기의 구멍에 결합되고, 형성된 복합체의 안정성은 주로 상기 금속이온의 크기에 좌우된다는 것이다.

상기에서 예견된 결실은 4,7,13,16,21,24-헥사옥사-1,10-디아자바이씨클로[8,8,8]-헥사코산의 연구 중에 이루어졌는데, 상기의 헥사코산 화합물은 칼슘 복합체의 안정화 상수보다 수배나 높은 안정화 상수를 갖는 스트론튬 복합체를 형성한다.[Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds, Ed. G. A. Melson, Plenum Press(1979) 참조].

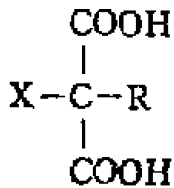
그러나, 이 화합물을 동물실험 해본 결과, 조직밖에서 리간드와 함께 형성된 복합체는 생체조직에 투여된 후 조직내에서 해리되지 않는다는 사실만이 밝혀졌으며, 방사성 스트론튬이 리간드와 함께 형성된 안정한 복합체로서 조직으로부터 제거될 수 있다는 어떠한 증거도 얻을 수 없었다.[W. H. Müller : Naturwiss. 57,248(1970) ; W. H. Müller and W. A. Müller : Naturwiss. 61,455(1974) ; W. H. Müller et al. : Naturwiss. 64,96(1977) ; J. Knajfl et al. : 12th Ann. Meeting of ERSB, Budapest(1976) ; J. Batsch et al. : Nukleonika 23,305(1978) 등의 문헌 참조].

본 발명에 의한 일반식(1)의 화합물은, q가 0일때 염이고 q가 1일때 복합체인 것으로서, 생체조직에 해로운 금속이온과 결합하여 배출시키는 특수한 복합체 성능을 가지고 있다. 이러한 성능은 생체조직에 침적하여 혈액순환 계통과 세포 이외의 공간에 존재하는 방사성 스트론튬 및 세륨에 더욱 효과적이다. 상기 일반식(1)의 화합물을 활성성분으로 함유한 약제학적 조성물은 인체 또는 동물에 투여함으로써 상기의 방사성 스트론튬이 조직내 부위에 침적되는 것을 방지할 수 있고, 그렇게 함으로써 생체조직의 방사능 부하에 의해 야기되는 심각한 건강장애를 피하거나 감소시킬 수 있게 되는 것이다.

에프.드 종 등은 N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자바이씨클로옥타데칸 테트라리튬 염의 제조방법을 공표했다. [Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 102, 164(1983) 참조]. 이 방법의 의하면, 대응하는 크립탄드(cryptand)를 메틸 2-브로모말로네이트와 반응시키고, 수득된 에스테르 유도체를 가수분해시켜 15% 이하의 수율로 리튬염을 얻는 것이었다. 영국 특허 명세서 제2024822호에 의하면, 상기과 같이 수득된 리튬염은 석유화학 산업에서 황산바륨의 용해도를 향상시키기 위한 화합물로 사용될 수 있다고 기재되어 있다. 그와 대응하는 테트라나트륨염도 상기의 명세서에 언급되어 있으나, 상세한 실시예는 전혀 기재되어 있지 않다. 브롬화 나트륨을 함유한 테트라나트륨염의 이중염과, 이 이중염의 약제학적 조성물은 헝가리 특허 출원 제2614/89호에 공표되어 있다.

본 발명에 의한 일반식 (I) 화합물의 수용성 염 및 복합체(단, 상기 식에서 Q^1 , Q^2 , R, Me, M, N, m, p, r, s, 및 q는 상기에서 정의된 바와 동일하다)는, 상기에서 언급된 반응과 유사하게, 일반식 (II)의 할로겐화디카르복시산이나 그의 반응성 유도체(보다 바람직하게는 에스테르)를

[일반식 II]



(단, 상기 식에서, R은 상기에서 정의된 바와 동일하고, X는 할로겐이며 보다 바람직하게는 브롬이다.)

유기 용매내에서 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자싸클로옥타데칸과 반응시키고, 수득된 제품을 강 염기(예컨대, 수산화나트륨)로 가수분해시키거나, 강염기와 복합체 형성금속의 수산화물 또는 그의 염(바람직하게는 할로겐화물)이 적절한 물비로 형성된 혼합물내에서 가수분해시켜 제조한다.

본 발명에 의한 일반식 (I) 화합물의 수용성 염 및 복합체(단, 상기 식에서 M 및 N은 수소이거나 알칼리금속 이온이거나 알칼리토금속 이온이며, Me는 알칼리토금속 이온이다)는 제조하고자 하는 염에 대응하는 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물의 존재하의 PH 6 내지 13의 액상에서 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자싸클로옥타데칸을 일반식 (II)의 2-할로디카르복시산, 보다 바람직하기로는 2-브로모말론산과 반응시켜 제조할 수 있다.

본 발명에 의한 일반식 (I)의 복합체(단, 상기 식에서 q는 1이다)는 일반식 (I)의 알칼리금속염(단, 상기식에서 q는 0이고, M 및 N은 알칼리금속 이온, 보다 바람직하기로는 테트라나트륨 염이다)을 동일한 양의 복합체를 형성하는 금속할로겐화물, 보다 바람직하기로는 금속염화물과 반응시켜 제조할 수 있다.

본 발명에 의한 일반식 (I) 화합물의 효과는 생체조직에 해로운 금속이온을 제거하는데 뛰어나다는 것이 너무도 명백한 것으로서, 방사성 스트론튬과 세슘이온을 스위스 생쥐와 위스타 쥐의 암컷 및 수컷 모두에게 투여함으로써 그 효과를 측정하였다.

제거효과는 여러가지 경로를 통하여 시험동물의 혈액순환계통, 복강, 폐, 근육 또는 피하조직에 들어온 방사성 동위원소에 관하여 측정 연구되었다. 방사성 동위원소의 제거효과를 증진시키는 화합물을 하루에 단 두차례씩 주사, 분말이나 액상의 에어로졸, 또는 경고의 형태로 시험동물의 조직에 투여하였다. 그후 신체의 방사능 농도를 측정하고, 정체커브(retention curve)를 기록하여 대조그룹의 결과와 비교하였다.

정체커브를 컴퓨터로 분석하였으며, 이것을 위하여 비엠디피-3알 코드에 의한 비선형 회귀법[BMDP Statistical Software Manual, UCLA, Los Angeles, 1990, Chief Ed. W. J. Dixon]이라는 소프트웨어를 사용하였다. 분석결과, 상기의 커브는 2성분계로서 지수 함수적으로 감소하는 함수라고 표현할 수 있었다.

방사능 제거효율을 특징짓기 위해 2개의 데이터를 산출하였다. 그중에서 하나는 F 인자로서, 이것은 대조동물에 비하여 제거효과가 향상되었고 시험화합물을 투여하지 않은 동물에 비하여 테스트 화합물을 투여한 경우에 방사성 동위원소의 제거효과가 수배를 나타내었다. [표 1의 (C)항 참조]. 본 발명에 의한 화합물의 예시적인 비교를 위하여 또다른 특성치 데이터, 예컨대 소위 TI값이 주어져 있으며, 이는 대조 그룹에 관한 방사성 동위원소의 제거 정도(E)를 독성값(LD_{50/30}, I)과 곱한 것이다. [표 1 (D)항 참조]. 비록 TI값이 치료율과 수치적으로 일치되지 않는다고 할지라도, 그것은 모든 경우에 약하거나 뛰어난 활성이 있다는 것을 의미한다.

본 발명의 활성 화합물로 처리한 시험동물의 뼈속에서는 방사성 스트론튬이 거의 검출되지 않았으며 몸체 전체에서 측정된 잔류농도(5 내지 10%)는 시험동물의 연조직과 간장에서만 검출된 반면에, 대조동물에서는 전체농도의 대부분(65~70%)이 뼈속에서 검출되었다는 사실은 실험의 매우 중요한 결과로 여겨진다. 본 발명의 시험 화합물을 다양한 경로로 시험동물의 생체조직에 투여하여도 동일한 결과를 얻었다.

일반식 (I)의 화합물에 있어서, Q^1 및 Q^2 는 동일하고 R가 수소일 경우에 뛰어난 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 화합물 중에서도, N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자싸클로옥타데칸 칼슘 복합체 디나트륨 염이 특히 뛰어난 효과를 나타냈다. 일반식 (I) 화합물의 중요성은 또한 그들의 매우 유용한 치료율에 의해서도 밝혀졌다. 그들의 낮은 독성과 높은 제거효율 때문에, 상기의 칼슘 복합체 디나트륨 염이 특히 바람직하다.

일반식 (I)의 화합물은 통상의 담체와 다른 부가재료를 사용하여 통상의 방법으로 약제학적 조성물로 전하시킬 수 있다. 유용한 담체, 부형제, 분해제, 결합제 및 다른 부가재료 등은 다수의 핸드북에 상세히 서술되어 있다.

실시에 1 내지 16에 의한 화합물의 활성을 조사해 본 결과, 주사용액의 형태나 정제, 당의정, 캡슐, 엔테로-용액정제, 분말 또는 액상의 에어로졸, 또는 피부용 경고의 형태로 투여한 이후, 활성성분이 흡수되어 제거효과를 발휘한 것으로 나타났다. 유효투여량은 체중 kg당 1.0 내지 200 μmol 이고, 보다 바람직하게는 체중 kg당 10 내지 100 μmol 이었으며, 하나 또는 그 이상의 부분으로 투여하였다.

일반식 (1)의 화합물을 활성성분으로 포함하는 억제학적 조성물은 생체조직에 해로운 금속이온이 생체조직내에 형성되는 것을 방지하는 데에도 유용하다.

이하, 본 발명을 하기의 비제한적 실시예에 의거 보다 상세히 설명한다.

실시예 1

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라 나트륨염의 제조.

a) 2.74g(14.98mmol)의 2-브로모말론산을 1.0ml의 물속에서 페놀프탈레인 지시약의 존재하에 7.410mole/l의 수산화 나트륨 용액으로 중화시킨다. 그 후 1.95g(7.43mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 상기의용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 10 내지 11시간 동안 60℃로 유지하고, 이 동안에 농도가 7.410mole/l(14.98mmol)인 수산화나트륨 용액 2.02ml을 0.1ml씩 적가한다. 반응을 종결시키고, 필요하다면 용액을 여과하며, 브롬화나트륨을 가하고, 감압하에 증발 건조시키며, 총 20~25ml의 염화메틸렌으로 수회에 걸쳐 추출한다.

상기의 추출물을 증발 건조시키고, 10 내지 15ml의 석유에테르를 가하고, 여과후 침전물을 질소기류로 건조한다. 13.3중량%이 브롬화 나트륨을 함유한 2.27g(4.82mmol)의 생성물(중간 생성물)을 얻고, 이 생성물을 다음의 공정에 사용한다.

중간 생성물의 확인된 데이터는 다음과 같다 ;

¹H-NMP 스펙트럼(200MHz, D₂O, δ ppm) : 3.87(1H,s) ; 3.67(1H,m) ; 2.78~2.92(8H,m).

이렇게 얻은 중간 생성물인 N-디카르복시메틸-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸디소염 1.75g(3.69mol)을 (14.10중량%이 브롬화나트륨 함유하게 한다)을 원료로 하여 상기 반응을 반복한다.

염화메틸렌 추출물의 잔사물을 그것이 완전히 고체물질이 제거될 때까지 60ml의 무수에탄올로 추출한다. 상기 추출 반응의 잔사물을 6 내지 7ml의 물에 용해시키고, 브롬화나트륨을 가한 후, 증발 건조시킨다. 그 후, 30ml의 무수에탄올을 사용하여 상기한 바와 같은 방법으로 추출한다. 상기 2개의 에탄올 추출물을 혼합한 후 증발 건조시켜, 2.71mole의 브롬화나트륨을 함유한 4.89g의 이중염을 생성한다. 수율은 94.1%이다.

상기 이중염의 확인된 데이터는 다음과 같다.

IR 스펙트럼(KBr, cm⁻¹) : 2950,2868(m,1 β_{C-H}) ; 1605(vs,1 β_{COO/as}) ; 1430(m,1 γ_{COO/s}).

다른 특성값(단, 비공식 확인된 주파수임) : 1350(s), 1320(s), 1095(s), 928(w).

¹H-NMR 스펙트럼(200MHz, D₂O, δ ppm) : 4.00(2H,s) ; 3.70(8H,s) ; 3.63(8H,t) ; 2.92(8H,t).

b) 98중량%인 에탄올 50ml로 추출하여 상기의 이중염으로부터 브롬화나트륨을 제거한다. 추출반응의 잔사물을 건조시키고 감압하에서 에탄올을 제거하여 3.22g의 생성물을 수득한다. 수율은 93.2%이다.

생성물의 확인된 데이터는 다음과 같다 ;

¹H-NMR 스펙트럼(200MHz, D₂O, δ ppm) : 3.95(2H,s) ; 3.64(8H,s) ; 3.60(8H,t) ; 2.85(8H,t).

¹³C-NMR 스펙트럼(50MHz, D₂O, δ ppm) : 179.95(C=O) ; 76.45(N-C₂H-(COO)₂) ; 71.66 및 70.84(O-C₂H₂) ; 54.06(N-C₂H₂).

실시예 2

디나트륨 히드록시말로네이트를 함유한 N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라나트륨염의 제조.

반응 혼합물을 50℃로 유지하고 수산화나트륨을 10시간에 걸쳐 적가하고 2.84g(15.54mol)의 2-브로모말론산과, 16.87중량%의 브롬화나트륨을 함유한 2.02g(4.11mmol)이 N-디카르복시메틸-

1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 디소듐 염과 2.01g(7.66mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 원료로 사용한다는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하여 표제 화합물을 얻는다. 염화메틸렌으로 추출하여 수득한 단일치환 중간 생성물의 양은 2.17g(4.41mmol)이고, 브롬화나트륨을 16.93중량% 함유한다. 생성물은 3.92g이고, 수율은 96.5%이다. 생성물은 디소듐 히드록시말로네이트를 1.6중량% 함유한다.

생성물의 ¹H-NMR 스펙트럼(200MHz, D₂O, δ ppm)은 실시예 1의 생성물 스펙트럼과 일치하고, 다만 히드록시말로네이트의 특성값인 공명신호가 4.31(s)에서 나타난다는 것만 다를 뿐이다.

실시예 3

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라칼륨 염의 제조.

a) 1.32(7.22mmol)의 2-브로모말론산을 1.0ml의 물속에서 페놀프탈레인 지시약 존재하에 5.76mol/l의 수산화칼륨 용액으로 중화시키고, 1.25g(4.77mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 첨가한다. 반응 혼합물을 50℃로 26시간 가열하고, 이 동안에 5.76mol/l의 수산화칼륨용

액을 동일한 양만큼 적가한다. 반응 혼합물을 증발시킨 후, 고체 잔사물을 감압하에 건조시키고, 총 20ml의 염화메틸렌으로 추출한다. 증발 후, 잔사물을 건조시켜 16.7중량%의 브롬화칼륨을 함유한 N-디카르복시메틸-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 디칼륨염(중간 생성물)을 얻는다. 이 제품을 다음의 공정(상기의 공정을 반복한다)에 사용한다.

염화메틸렌 추출반응의 잔사물을 60ml의 무수에탄올로 추출하고, 추출물을 증발시킨 후 잔사물을 건조시켜 2.18g의 제품을 얻는다. 수율은 94.0%이다. 생성물은 29.97중량%의 브롬화 칼륨을 함유한 이중염이다.

중간 생성물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 3.86(1H,s) ; 3.63(16H,m) ; 2.89(4H,t) ; 2.78(4H,m).

브롬화 칼륨을 함유한 이중염의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 3.99(2H,s) ; 3.69(8H,s) ; 3.63(8H,t) ; 2.86(8H,t).

b) 브롬화 칼륨이 제거된 순수한 화합물은 상기의 생성물을 97용적%의 에탄올로 추하여 제조될 수 있으며, 1.16g의 표제 화합물을 얻는다. 수율은 76.6%이다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 4.00(2H,broads) ; 3.70(8H,broad s) ; 3.65(8H,broad) ; 2.88(8H,broad).

실시예 4

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 마그네슘 복합체 디나트륨 염의 제조.

2.0ml의 물에 용해된 0.3g(1.46mmol)의 염화마그네슘 헥사하이드레이트를 3.0ml의 물에 용해된 0.81g(1.46mmol)의 실시예 1b) 생성물 용액에 첨가한다. 30분후, 상기의 용액을 감압하에 증발시키고, 잔사물을 건조시켜 17.99중량%의 염화나트륨을 함유한 0.93g(97.8%)의 표제화합물을 얻는다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz , NaOD의 존재하에서 D_2O , δ ppm) : 4.00(2H,s) ; 3.67(8H,s) ; 3.62(8H,broad) ; 2.88(8H,broad). $^{13}\text{C-NMR}$ 스펙트럼($50\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 179.71($\text{C}=\text{O}$) ; 71.88 및 71.05($\text{O}-\text{CH}_2$) ; 54.51($\text{N}-\text{CH}_2$)

각 주: 중수소화(deuteration)때문에 $\text{CH}(\text{COO})_2$ 의 공명신호는 나타나지않음.

실시예5

염화나트륨을 함유한 N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 칼슘 복합체 디나트륨 염의 제조.

0.92g(1.65mmol)의 염화칼슘 디하이드레이트를 사용하고, 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 실시하여 17.57%의 염화나트륨을 함유한 1.08g(98.2%)의 표제화합물을 얻는다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz , D_2O , δ ppm):

실시예 6

디나트륨 하이드록시 말로네이트 및 염화나트륨을 함유한 N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 칼슘 복합체 디나트륨 염의 제조.

1.0ml의 물에 용해된 3.44g(18.825mmol)의 2-브로모말론산을 페놀프탈레인 지시약의 존재하에 8.360mol/l의 수산화나트륨 용액으로 중화시킨 후, 2.01g(7.65mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 가한다. 반응 혼합물을 30 내지 45°C에서 43 내지 48시간 가열하고, 이 동안에 이중치환된 화합물을 얻기 위하여 필요한 양(1.83ml)의 수산화 나트륨 용액을 가한다. 그후, 반응 혼합물을 60°C에서 22 내지 25시간 동안 유지하고, 그 동안에 미반응된 2-브로모말로네이트를 가수분해하기 위하여 필요한 양만큼 염화나트륨을 적가한다. 반응을 완료시킨 후, 용액을 증발시키고, 실시예 1b)의 방법과 동일하게 실시하여 12.0중량%의 디나트륨 말로네이트(실제로 브롬화나트륨은 존재하지 않음)를 함유한 4.72g의 건조된 원료 생성물을 얻는다.

상기 원료 생성물은 다음과 같은 2개의 방법중 어느 것으로도 실시할 수 있다.

a) 상기의 원료 생성물은 3.0ml의 물과 농도 1.000mol/l 인 7.5ml의 염화칼 용액으로 된 혼합물에 용해시킨다. 99.7용적%인 12.0ml의 에탄올과 0.85ml의 염화칼슘을 상기의 용액에 교반하면서 첨가하고, 99.7용적%인 에탄올 105ml를 가하여 상기 용액의 에탄올 함유량이 90용적%가 되도록 한다.

수득한 현탁액을 가열하면서 30 내지 60분 동안 격렬하게 교반하고 고체 침전물을 여과한 다음, 여액을 감압하에 증발시키고, 절반 건조된 제품을 75 내지 85°C의 감압하에서 건조시켜서 4.48(90.6%)의 표제화합물을 얻는다. 상기의 표제화합물은 14중량%의 염화나트륨과 1.08중량%의 디나트륨 하이드록시말로네이트를 함유하고 있다.

표제화합물 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm)은 실시예 5의 생성물 스펙트럼과 일치하며, 단지 하이드록시말로네이트의 특성값의 공명신호가 4.31ppm(1H,s)에서 나타난다는 것만 다를 뿐이다.

b) 상기의 원료생성물을 상기의 a) 방법과 동일한 방법으로 실시하되, 다만 1차로 7.50ml의 염화칼슘용액을 가한 후 2차로 농도 1.000mol/l 인 3.10ml의 염화칼슘용액을 상기의 반응 혼합물에

가하며, 에탄올 114ml를 가하여 상기 혼합물의 에탄올 함유량이 90용적%가 되도록 하며, 수득된 물질을 질소기류로 건조시켜 19.5mol%의 칼슘 복합체의 칼슘염 및 상기 칼슘 복합체의 디나트륨 염을 함유한 5.00g(94.9%)의 생성물을 얻는다.

상기의 생성물은 13.2중량%의 염화나트륨과, 7.35중량%의 물, 그리고 무시할 있을 정도의 디나트륨 하드록시말로네이트를 함유하고 있다.

생성물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm)은 실시예 5의 생성물 스펙트럼과 일치한다.

실시예 7

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 칼슘 복합체 디암모늄의 제조.

0.5ml의 물, 농도 0.998mol/l 인 2.04ml의 염화칼슘 용액, 그리고 30ml의 무수에탄올을 0.554g(1.000mmol)의 실시예 1b) 테트라나트륨염에 첨가한다.

상기의 용액을 최초 용적의 약 1/3 정도까지 증발시키고, 무수에탄올을 충분히 첨가하여 상기 용액의 에탄올 농도가 95-96용적%로 되도록 한다. 그후 상기 용액을 가운하고 30분 동안 교반하며, 침전된 염화나트륨을 여과하고, 무수에탄올로 수세한다. 상기 여액에 0.554g(1.000mmol)의 테트라나트륨염과, 0.214g(4.000mmol)의 염화암모늄과, 그리고 물을 상기의 물질이 용해될 정도의 양만큼 첨가한다. 상기 용액을 증발시킨 후, 잔사물을 75 내지 80°C의 감압하에서 수분을 제거하여 1.452g(98.1%)의 표제화합물을 얻는다. 상기의 표제화합물은 19.91중량%의 염화나트륨과 7.33중량%의 물분자를 함유하고 있다. 염소가 제거된 순수화합물은 무수에탄올로 추출하여 제조될 수 있다.

염소가 제거되고 염화나트륨을 함유한 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm) : 3.90(4H, broad m) ; 3.72(14H, broad m) ; 2.92(4H, broad t) ; 2.72(4H, broad t).

실시예 8

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 칼슘 복합체 칼슘염의 제조.

2.0ml의 물에 용해된 1.743g(9.53mmol)의 2-브로모칼론산을 페놀프탈레인 지시약의 존재하에 수산화칼슘으로 적가하여 중화시킨 후, 1.000g(3.81mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 첨가한다. 반응 혼합물을 40°C, 45°C, 그리고 최종적으로는 50°C에서 총 72시간 동안 가열한다. 이 반응 혼합물을 60°C에서 24시간 가열하고 이 동안에 격렬하게 교반하면서 0.85g(11.47mmol)수산화칼슘을 적가한다. 그리고 나서, 침전물(주요성분은 칼슘 하이드록시말로네이트이다)을 여과하고, 4 내지 5ml의 물로 3차에 걸쳐 수세한다. 여액을 감압하에 증발시키고, 2×35ml의 염화메틸렌을 상기 증발 잔사물로부터 증류시켜서 고체상의 생성물을 얻고 75 내지 85°C의 감압하에서 건조시킨다. 이렇게 하여 수득한 표제화합물은 31.5중량% 브롬화칼슘을 함유한 2.710g(수율 89.7%)이다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm)은 실시예 5의 생성물 스펙트럼과 동일하다.

IR 스펙트럼(KBr, cm^{-1}) : 292

0,2880(m, $\gamma_{\text{C-H}}$) ; 1615(vs, $\gamma_{\text{COO/as}}$) ; 1450(m, $\gamma_{\text{COO/s}}$).

다른 특성값(단, 비공식 확인된 주파수임) : 1355, 290(m), 1250(m), 1085(vs), 950(m).

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥사데칸 철(II) 복합체 디나트륨염의 제조.

질소기체를 사용함으로써 제2철이온에 대한 제1철 이온의 산화를 방지한다는 것을 제외하고는, 0.747g(1.35mmol)의 실시예 1b) 생성물과 0.268g(1.35mmol)의 염화 제1철 테트라하이드레이트를 사용하여 실시예 4와 동일한 방법으로 실시한다. 이러한 방법으로 17.16중량%의 염화나트륨을 함유한 표제화합물 0.835g(수율 : 91.0%)을 얻는다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 상자성체인 제1철이온 때문에 측정할 수 없다.

IR 스펙트럼(KBr, cm^{-1}) : 2910, 2880(m, $\gamma_{\text{C-H}}$) ; 1630(vs, $\gamma_{\text{COO/as}}$) ; 1400(s, $\gamma_{\text{COO/s}}$).

다른 특성값(단, 비공식 확인된 주파수임) : 1355(m), 1330(m), 1100(s), 930(m).

실시예 10

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 아연 복합체 디나트륨염의 제조.

0.735g(1.32mmol)의 실시예 1b) 생성물 0.180g(1.32mmol)의 무수 염화아연을 사용하여 실시예 4의 방법에 의해 실시한다. 16.92중량%의 염화나트륨을 함유한 표제화합물 0.89g(97.5%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm) : 3.6-4.2(18H, broad t band system) ; 3.10(8H, broad t).

실시예 11

N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 트리나트륨 염의 제

조.

1.000g(1.804mmol)의 테트라 나트륨염(실시예 1b)이 5.0ml의 물에 용해된 용액에 1.048mol/l인 1.72ml의 염산을 저온(0~5℃)에서 첨가한 후 이 용액을 증발시키고, 염화메틸렌을 사용하여 잔사물에서 물을 제거하고, 60℃의 감압하에서 건조시켜서, 9.5중량%의 염화나트륨을 함유한 표제화합물 1.069g(수율 96.7%)을 얻는다.

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm) : 4.18(2H, s) ; 3.79(16H, m, broad) ; 3.29(8H, brad s).

NaOD 존재하에 D_2O 에서 측정한 표제화합물의 스펙트럼은 실시예 1b)의 생성물 스펙트럼과 일치한다.

IR 스펙트럼(KBr, cm^{-1}) : 2940, 2850(m, $\nu_{\text{C-H}}$) ; 1655, 1605(vs, $\nu_{\text{COO/as}}$) ; 1440(m, $\nu_{\text{COO/s}}$).

다른 특성값(단, 비공식 확인된 주파수임) : 1345(s) ; 1320(s) ; 1120(s) ; 1100(s) ; 930(m).

실시예 12

N-디카르복시메틸-N'-(1,1'-디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥사데칸데트랄나트륨염의 제조.

0.5ml의 물에 용해된 3.003g(15.25mmol)의 브로모메틸말론산을 페놀프탈레인 지시약 존재하의 0 내지 5℃에서 8.360mol/l의 수산화 나트륨 용액으로 중화시킨 후, 2.000g(7.62mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 가한다. 이 용액을 20 내지 25℃에서 8 내지 10일 동안 유지하고, 이 동안에 8.360mol/l의 수산화 나트륨 용액을 적가한다. 이 반응을 종료한 다음, 혼합물을 55 내지 60℃에서 30분 동안 교반하고, 증발시킨다. 이 건조 잔사물을 수차례에 걸쳐 총 25 내지 30ml의 이 염화메틸렌으로 추출한다. 추출물을 증발시킨 후, 잔류물을 에테르로 처리하고, 고체 침전물을 여과한다. 에테르로 추출한 후의 잔류물질은 소량의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 포함하고 있으며, 상기의 디아자씨클로옥타데칸은 이 염화메틸렌에 상기의 물질을 용해시키고 에테르로 침전시켜서 제거할 수 있다. 이러한 방법으로 13.81중량%의 브롬화 나트륨을 함유한 정제된 N-(1,1'-디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트로옥사-7,13-디아자씨클로옥타데칸 디나트륨염(중간생성물) 1.390g(37.2%)을 얻는다.

에테르 추출물을 건조시킨 후, 1.159g의 순수한 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 회수한다. 따라서, 반응의 실제 수율은 38.5%이다.

상기 중간생성물이 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm) : 3.66(16H, m) ; 2.82(4H, t) ; 2.72(4H, t) ; 1.36(3H, s).

상기의 중간생성물이 이용하여 2중치환된 유도체는 다음과 같이 얻는다.

0.5ml의 물에 용해된 0.483g(2.64mmol)이 2-브로모말론산을 페놀프탈레인 지시약 존재하에서 8.360mol/l인 브롬화나트륨을 중화시킨 후, 13.81중량%의 브롬화 나트륨을 함유한 1.002g(2.04mmol)의 상기 중간생성물을 첨가하고, 반응 혼합물을 30 내지 45℃에서 72시간, 50 내지 60℃에서 24시간 유지하며, 이 동안에 8.360mol/l인 0.32ml(2.64mmol)의 수산화나트륨 용액을 적가한다. 이 반응을 완료한 후, 용액을 증발시키고, 75 내지 80℃의 감압하에서 잔사물을 건조시킨다. 상기의 건조된 잔사물을 무수에탄올로 추출한 다음, 에탄올 추출물을 감압하에 증발시켜 건조시키고, 2.06몰의 브롬화나트륨을 함유한 1.323g(83.0%)의 이중염을 얻는다.

브롬화나트륨이 제거된 화합물은 실시예 1b)에 기술된 방법으로 96용적%의 에탄올을 사용하여 상기의 이중염을 추출함으로써 얻게 되며, 표제화합물 0.532g(54.5%)을 얻는다.

상기의 이중염의 $^1\text{H-NMR}$ 및 IR 스펙트럼은 상기 표제화합물의 스펙트럼과 실제로 일치한다.

IR 스펙트럼(KBr, cm^{-1}) : 2960, 2870(m, $\nu_{\text{C-H}}$) ; 1645, 1600(vs, $\nu_{\text{COO/as}}$) ; 1405, 1440(m, $\nu_{\text{COO/s}}$).

다른 특성값(단, 비공식 확인된 주파수) : 1355(s), 1315(s), 1095(s), 930(m).

$^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼(200MHz, D_2O , δ ppm) : 3.89(1H, s) ; 3.68(16H, m) ; 2.92(4H, t) ; 2.78(4H, t) ; 1.41(3H, s).

실시예 13

N-디카르복시메틸-N'-(1,1'-디카르복시프로필)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라나트륨염 브롬화나트륨 이중염의 제조.

1.608g(7.62mmol)의 2-브로모메틸말론산과 1.000g(3.81mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 사용하고, 실시예 12의 방법과 동일한 방법으로 실시하여, 15.61중량%의 브롬화나트륨을 함유한 0.517g(26.2%)의 N-(1,1'-디카르복시프로필)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 디나트륨염을 얻는다. 에테르에 의한 추출물을 증발시킨 후, 0.508g의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 회수한다. 실제 수율은 53.5%이다.

상기 중간생성물의 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, D_2O , δ ppm) : 3.68(16H, m) ; 2.88(4H, t) ; 2.82(4H, t) ; 1.84(2H, q) ; 0.90(3H, t).

15.61중량%의 브롬화나트륨을 함유한 0.517g(1.00mmol)의 상기 중간생성물과 0.229g(1.20mmol)의 2-브로모말론산을 사용하여, 3.10mole의 브롬화 나트륨을 함유한 표제화합물 0.475g(52.7%)을 얻는다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 3.88(1H, s) ; 3.67(16H, m) ; 2.91(4H, t) ; 2.86(4H, t) ; 1.84(2H, q) ; 0.88(3H, t).

실시예 14

디나트륨 하이드록시말로네이트를 함유한 N-디카르복시메틸-N'-(벤질-디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라나트륨염의 제조.

물과 에탄올이 1 : 1 용적비로 구성된 혼합물 내에서 2.081g(7.62mmol)의 2-브로모-2-벤질말론산과 1.000g(3.81mmol)의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 사용하여 반응시키는 것을 제외하고는, 실시예 12의 방법과 동일한 방법으로 실시하여 11.21중량%의 브롬화나트륨을 함유한 0.372g(17.4%)의 N-(벤질-디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 디나트륨염(중간생성물)을 얻는다. 에테르에 의한 추출물을 증발시킨 후, 0.714g의 1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸을 회수한다. 따라서, 수율은 60.9%이다.

중간생성물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 7.45(2H, d) ; 7.29(3H, m) ; 3.68(12H, m) ; 3.57(4H, t) 3.47(2H, s) ; 2.78(8H, m).

11.21중량%의 브롬화나트륨을 함유한 0.372g(0.662mmol)의 상기 중간생성물과 0.161g(0.880mmol)의 20브로모말론산을 사용하여, 0.42mol의 디나트륨 하이드록시말로네이트를 함유한 표제의 이중염 화합물을 얻는다.

제품을 수득하기 위해서, 염화메틸렌에 의한 추출물과 무수에탄올에 의한 추출물을 처리하여, 0.432(91.4%)의 표제화합물을 얻는다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 7.43(2H, d) ; 7.29(3H, m) ; 3.90(1H, s) ; 3.64(16H, broad) ; 3.34(2H, s) ; 2.91(4H, t) ; 2.80(4H, t).

실시예 15

N,N'-비스(1,1'-디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라나트륨염의 제조.

1.0ml의 물에 용해되어 있는 3.11g(14.79mmol)의 브로모메틸말론산을 페놀프탈레인 지시약의 존재하의 0 내지 5°C에서 8.360mol/l의 수산화나트륨 용액으로 중화시킨 후, 18.6중량%이 브롬화나트륨을 함유한 3.52g(6.565mmol)의 N-(1,1'-디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 디나트륨염(중간생성물)을 가하고, 반응 혼합물을 20 내지 25°C에서 10 내지 12일간 유지하며, 이 동안에 8.360mol/l인 1.77ml(14.79mmol)의 수산화 나트륨 용액을 적가한다. 반응을 완료하기 전에 반응 혼합물을 55 내지 60°C에서 30분간 가열하고, 그 후 증발시킨다. 건조된 잔류물을 수차례에 걸쳐 총 45 내지 50ml의 염화메틸렌으로 추출한다. 추출물을 증발시키고, 잔사물을 에테르로 처리하여, 침전물을 여과하여 건조시킨다. 이러한 방법으로 14.0중량%의 브롬화나트륨을 함유한 2.08g(4.29mmol)의 중간생성물을 얻고, 이를 다음 공정에 사용한다.

염화메틸렌으로 추출하여 잔류하는 고체 물질을 감압하의 75 내지 80°C에서 건조시킨다. 55 내지 60ml의 무수에탄올로 건조 잔사물을 추출한 후, 추출물을 감압하에 증발 건조시키고, 78.2중량%의 브롬화나트륨을 함유한 3.90g(22.2%)의 이중염을 얻는다. 반응에서 사용된 중간생성물의 수율은 64.3%이다.

이중염의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 3.67(8H, t) ; 2.73(8K, t) ; 1.36(6H, s).

실시예 1b)와 동일한 방법으로 78.2중량%의 브롬화나트륨을 함유한 3.90g의 이중염을 96용적%의 에탄올로 추출하여 브롬화 염이 제거된 화합물을 얻는다. 이러한 방법으로 0.489g(57.5%)의 표제화합물을 얻는다. 증발, 건조, 무수에탄올에 의한 반복적인 추출반응을 한 후, 96용적%의 에탄올을 함유한 여액으로부터 80 내지 90중량%의 브롬화나트륨을 함유한 이중염을 얻는다. 상기의 이중염은 다음 공정에서 사용될 수 있다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 3.70(16H, broad m) ; 2.71(8H, 응집된 t) ; (6H, broadened s).

실시예 16

N,N'-비스(벤질-디카르복시메틸)-1,4,10,14-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 테트라나트륨염 브롬화나트륨 이중염의 제조.

실시예 15의 방법으로 실시한다 : 0.362g(1.324mmol)의 2-브로모-2-벤질말론산과 11.21중량%의 브롬화 나트륨을 함유한 0.372g(0.662mmol)의 단일치환된 중간생성물을 물과 에탄올이 1 : 1 용적비로 혼합된 혼합물내에서 반응시키고, 4.2mmol의 브롬화나트륨을 함유한 이중염을 0.085g(수율 : 11.1%) 얻는다.

11.2중량%이 브롬화나트륨을 함유한 0.296g의 중간생성물을 회수한다. 따라서, 반응에서 사용된 중간생성물의 수율은 54.20이다.

표제화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼($200\text{MHz}, \text{D}_2\text{O}$, δ ppm) : 7.64(4H, d) ; 7.45(6H, m) ; 3.65(12H, m) ; 3.52(4H, t) ; 3.31(4H, s) ; 2.68(8H, t).

실시예 17

상기 실시예 1 내지 16에 의거 수득한 독성값을 다음과 같은 방법으로 실험용 새앙쥐 및 쥐를 대상으로 측정하였다.

5중량%의 생리식염수용액 또는 글루코스용액을 사용하여 다양한 농도의 화합물을 함유한 용액을 제조하고, 시험동물의 혈액순환계에 3 내지 5분에 걸쳐 각종 농도의 활성제를 주사하여 투여한다.

6 내지 10마리(양성의 스위스 새앙쥐와 위스타 쥐)로 구성된 그룹을 각종 투여량으로 시험하였다. 그 후, 시험동물을 30일간 관찰했다. LD₅₀(이는 시험동물이 30일 내에 50% 치사율에 이르는 투여량을 의미한다)을 프로비트 분석법[D.J.Finney : Probit analysis(2nd ed.) Cambridge University Press(1952)]에 의해 이 기간중에 죽은 동물의 수로 결정하였다.

본 발명에 의한 활성제에 대한 독성값[mmol/체중 Kg]이 표 1의 (B)항에 요약되어 있다.

[표 1]

본 발명에 의한 화합물의 특성값 데이터

(A)	(B)	(C)	(D)
실시예	독성 LD ₅₀ /kg mmol/Kg	F인자	FI값
1/a	0.327	1.8	5.40
1/b	0.379	2.8	9.66
2	0.368	3.3	11.10
3/a	0.343	2.3	12.30
3/b	0.272	1.7	8.90
4	0.211	2.3	7.30
5	2.5이상	3.7	145.00
6/a	3.0이상	3.9	158.00
6/b	3.0이상	4.2	160.00
7	2.5이상	1.7	65.00
8	1.5이상	1.6	58.00
9	0.250	1.7	8.25
10	0.091	2.3	3.20
11	0.111	2.6	2.90
12	0.305	1.5	7.90
13	0.302	2.1	13.30
14	0.422	1.4	7.40
15	0.450	1.3	6.80
16	0.470	1.3	7.10

실시예 18

실시예 1 내지 16에 의거 수득한 생성물의 방사성 동위원소 제거효과를 스위스 새앙쥐에 대하여 다음과 같이 측정하였다.

37 내지 74kBq(1 내지 2μCi)의 방사성 스트론튬(Sr-85Cl₂)과 방사성 셀륨(Ce-144Cl₃)을 시험 동물의 복강내에 투여하고, 시험동물을 5 내지 10마리로 구성된 처리그룹으로 나누었다. 상기 방사성 동위원소를 투여하고 30 내지 60분후, 시험동물의 조직에 50 내지 100μmol/체중 kg의 활성화합물을 각각 정맥주사하였다. 대조그룹의 동물에 대해서는 활성화합물을 포함하지 않은 채 담체(5중량%의 생리식염수 용액 또는 글루코스 용액)로 처리한 것을 동일하게 투여하였다.

상기의 동물 조직에 투여된 방사능의 양을 상기 방사성 동위원소 투여작후 측정하고, 작은 동물의 몸전체에 대해 측정할 수 있도록 고안된 기구로 매일 2~3일마다 반복하여 측정하였다. 관찰된 결과는 당일(zero day)의 초기 활성치와 상관관계가 있었으며, 소위 정체율/시간 상관관계는 생체조직에 정체되어 있는 방사능의 농도를 측정함으로써 얻어졌다. 시간의 경과에 따른 동물 생체조직의 방사능농도변화를 제1도에 도시하였으며, 가로 축에는 처리 후 경과된 시간(일)을 나타내고 세로 축에는 전몸체의 정체율(retention ; %)을 나타냈다.

제1도에서, 대조동물의 복강내에 투여된 Sr-85의 제거율은 낮다 : 즉, 방사능이 그들의 생체조직에서 제거되는 효율은 1일 경과후 단지 15%, 4일 경과후 25%, 그리고 7일 경과후 30%이었으며, 시간이 경과함에 따라 제거율은 보다 둔화되어졌다.

이에 반하여, 실시예 13에 의한 활성성분을 100 $\mu\text{mol/Kg}$ 으로 단일 처리한 후, 동물 생체조직에서 제거된 방사능은 1일 경과후 40%, 4일 경과 후 65%, 그리고 7일 경과후 67%이었다. 보다 더 유용한 결과는 실시예 5에 의한 활성 성분을 사용할 때 얻어졌으며, 이는 상기의 같은 기간 경과시에 각각 81%, 84%, 85%이었다. 상기의 방법으로 행한 분석에 의할 때, 정제율 그래프는 2성분계의 지수함수적으로 감소하는 성질을 갖는 것으로 해석되었다. 상기에서 언급한 실시예들의 활성성분에 관한 F인자와 티값은 각각 표 1의 (C) 및 (D)항에 요약되어 있다. 각각의 활성제 효율은 특히 티값에 의할 때 매우 다르게 나타났다. 본 발명자들의 견해로는, 활성제의 티값이 0 내지 5는 약하고, 5 내지 50는 중간정도이고, 50 내지 100은 양호하며, 100 이상은 뛰어난 것이라고 여겨진다.

실시예 19

a) 제2도의 그래프는 실시예 6b)의 화합물을 복강내에 투여한 후 위스타 쥐의 기관을 통하여 폐에 들어간 방사성 스트론튬의 제거율을 도시하고 있다.

제2도의 상부 그래프는 단지 용매만으로 처리한 대조동물의 생체조직으로부터 방사성 스트론튬이 낮은 효율로 제거됨을 알 수 있다. 시간이 흘러가도 초기 농도의 30 내지 35% 이상은 제거되지 않았다.

이에 반하여, 본 발명에 의한 활성화합물 50 $\mu\text{mol/kg}$ 을 한번 처리한 그룹(중간 그래프)과 처리후 1일 이내에 3시간 간격으로 2번 처리한 그룹(하부 그래프)은 모두 측정치가 90%(대조그룹)에서 20%까지 대폭적으로 감소하였다. 방사성 동위원소의 제거율은 처리후 수일내에 급속히 감소되어 한 번 처리한 그룹은 88 내지 90%에 이르고 2번 처리한 그룹은 94 내지 96%까지 이르렀다. 이 실험결과, 본 발명에 의한 화합물로 처리한 시험동물의 뼈속에서는 방사성 스트론튬이 거의 또는 전무하게 검출되지 않았으며, 시험 말기에도 죽지 않는다는 사실은 매우 중요하다.

몸체 전체에서 측정된 5 내지 10%의 잔류농도는 시험동물의 연조직과 간장에서 발견된 반면, 대조동물에서는 정제 농도의 대부분(65~70%)이 뼈속에서 발견되었다. 본 발명에 의한 상기 화합물을 정맥 계통으로 투여하거나 피하조직으로 투여하여도 동일한 결과를 얻었다.

b) 다른 방사성 금속(회귀 토금속 그룹에 속하는 셀륨-144)를 동물생체조직으로부터 제거하기 위하여, 방사성 동위원소의 제거효과가 뛰어난 본 발명의 화합물을 사용하였다. 이 실시예에서는 암컷 위스타 쥐의 폐에 들어간 Ce-144Cl_3 의 제거효과를 1회 투여하거나 또는 24시간 후 재투여한 다음 경과된 시간의 함수로 나타내었다.(제3도 참조) 이 실험의 결과, 본 발명에 의한 화합물은 폐속에서 체액에 상대적으로 낮은 용해성을 갖는 상기 방사성 원소의 제거에도 매우 유용하다는 사실을 입증해 주었다. 실험의 마지막 즉, 30일째에, 대조군 동물에 있어서는 투여된 최초 농도의 40%가 잔류되어 있는 반면, 본 발명에 의한 활성화합물을 1회 복강내에 투여한 시험동물에 대해서는 최초 농도의 14%만이 검출되었고, 상기의 방사성 동위원소를 투여한 다음 60분과 24시간 후에 본 발명에 의한 활성화합물을 투여한 시험동물에 대해서는 최초 농도의 5.6%까지 감소되었다. 활성제를 투여한 그룹의 정제율 곡선이 초기에는 급격히 감소하고 시간이 지남에 따라 서서히 감소하는 것은 방사성 오염물질의 용해성과 금속복합체의 제거성능의 상호관계에 기인한 것으로 보인다.

실시예 20

혈액순환계통으로의 투여, 복강내의 투여 또는 피하조직으로의 이후에, 본 발명에 의한 화합물의 동위원소 제거효과는 실시예 17 내지 19에 기술되어 있다. 인체 치료의 관점과 일반대중의 보다 빠르고 효과적인 치료의 관점에서 볼 때, 본 발명의 화합물이 다른 경로를 거쳐 투여되어도, 신체내의 방사성 동위원소의 오염을 제거하는데 유용하다는 것을 규명하는 것이 중요하였다.

위스타 쥐를 이 목적으로 사용하였다. 실험의 일부로서, 방사성 스트론튬을 시험동물의 복강내에 투여하고, 60분후에 본 발명에 의한 활성 화합물을 기관을 통하여 폐에 투여하였다. 표 1에서 티값이 100이상인 화합물을 활성제로 사용하였다. 그 후, 신체의 방사능 농도를 30일 동안 측정하였다.

통상의 방법으로 나타낸 신체의 정제율 곡선을 분석해 본 결과, 본 발명에 의한 활성화합물이 분말 또는 액상의 에어로졸로 흡입된 경우에도 양호한 효과를 발휘한 것으로 밝혀졌다. 대조동물에서는 정제율이 91%로 측정되었던 것이 시험동물에서는 첫날에 15%로 감소되었고 3일째에 10%로 감소되었다. F인자는 7.9이고 티값은 164이었다.(표 1참조)

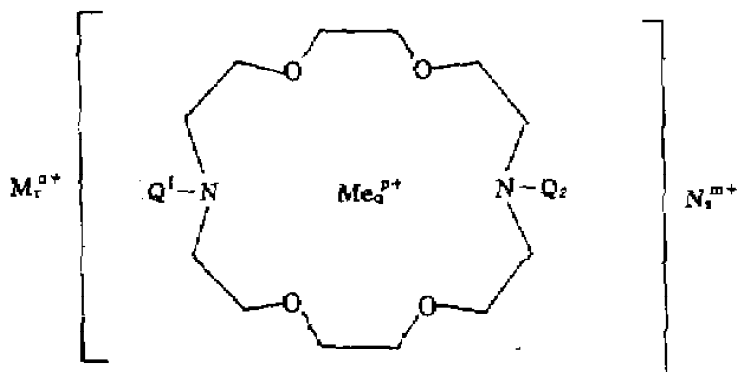
본 발명에 의한 화합물의 피부의 상피를 통해서도 흡착될 수 있는가의 가능성을 알아보기 위해 다른 방법으로 실험했다. 쥐의 피부 살갓을 3×3cm 부위로 털을 뽑았다. 기관을 통하여 시험동물의 폐에 방사성 스트론튬을 투여한 후, 신체의 방사능을 측정하고, 활성제 화합물을 용액으로 만들어 털을 뽑은 살갓 부위에 바른 다음, 씻어냈다. 상기 활성제를 바르고 씻어낸 부위에 반창고로 덮었다. 신체의 방사능을 매일 측정한 결과, 본 발명에 의한 화합물은 피부를 통해서도 방사성 동위원소가 제거효과가 있는 것으로 판명되었다. 측정된 모든 수치를 계산해 볼 때, F인자는 2.5이었고 티값은 105 내지 110이었다.

상기의 실험결과들을 고려해 보면, 본 발명에 의한 활성화합물은 정제, 좌약, 당의정, 캡슐, 또는 반창고 등의 약제학적 조성물 형태로 사용될 수 있는 것이다.

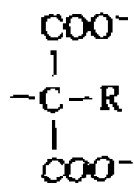
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(1)의 화합물.



(단, 상기 식에서, Q_1 및 Q_2 중 적어도 어느 하나는 일반식(III)의 그룹이고(이 때 Q^1 및 Q^2 중 일반식(III)의 그룹이 아닌 것은 수소이다.),



이때 상기 일반식(III)에서 R은 각각 수소, 직쇄상 또는 측쇄상의 C_{1-5} 알킬그룹, 직쇄상 또는 측쇄상이 C_{2-5} 알케닐 그룹, 페닐 또는 페닐- C_{1-5} 알킬그룹, 상기 후자의 2개는 그들의 방향족 부분이 1 또는 2이상의 할로겐, C_{1-5} 알킬, C_{1-5} 알콕시, 시아노 또는 니트로 그룹으로 선택적으로 치환된 것이며 ; Me는 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 전이금속이온이며 ; q는 0 또는 1이며 ; M 및 N은 각각 독립적으로 수소, 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 선택적으로 치환된 암모늄이온이며 ; m, n 및 p는 각각 N, M 및 Me의 원자개수이며 ; s 및 r은 i) r, s 및 q가 동시에 0일 수 없으며, ii) M 또는 N의 수소의 개수가 0, 1 또는 2이고, iii) R가 수소일 때 q는 1이며, 그리고 iv) q가 0일 때 M 및 N은 나트륨 또는 리튬 이온 이외의 것이라는 조건하에서, 각각 0, 1, 2, 3 또는 4이다.)

청구항 2

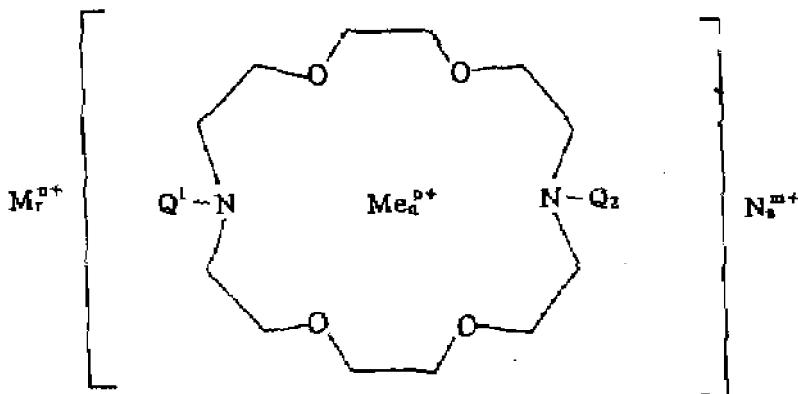
제1항에 있어서, 일반식(1)의 화합물은 Q^1 및 Q^2 가 서로 동일하고 R은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

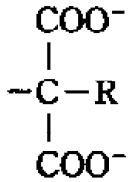
제1항에 있어서, 일반식(1)의 화합물은 N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 칼슘 복합체 디나트륨염임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

최소한 하나 이상의 일반식(1)의 화합물을 유효량 함유하는 것으로서, 생체조직에 해로운 금속이온, 특히 방사성 동위원소의 제거용으로 적합한 약제학적 조성물.



(상기 식에서, Q_1 및 Q_2 중 적어도 어느 하나는 일반식(III)의 그룹을 의미하고(이때 Q^1 및 Q^2 중 일반식(III)의 그룹이 아닌 것은 수소이다.)



단, 상기 일반식(III)에서 R은 각각 수소, 직쇄상 또는 측쇄상의 C₁₋₅ 알킬그룹, 직쇄상 또는 측쇄상의 C₂₋₅ 알케닐 그룹, 페닐 또는 페닐-C₁₋₅ 알킬그룹, 상기 후자의 2개는 그들의 방향족 부분이 1 또는 2이상의 할로겐, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알콕시, 시아노 또는 니트로 그룹으로 선택적으로 치환된 것이며 ; Me는 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 전이금속이온이며 ; q는 0 또는 1이며 ; M 및 N은 각각 독립적으로 수소, 알칼리금속, 알칼리토금속, 또는 선택적으로 치환된 암모늄이온이며 ; m, n 및 p는 각각 N, M 및 Me의 원자가이며 ; s 및 r은 i) r, s 및 q가 동시에 0일 수 없으며, ii) M 또는 N의 수소의 갯수가 0, 1 또는 2이라는 조건하에서 각각 0, 1, 2, 3 또는 4이다.)

청구항 5

제4항에 있어서, 약제학적 조성물은 정제, 당의정, 캡슐, 좌약, 주사용액, 분말 또는 액상의 에어로졸, 또는 피부반창고의 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

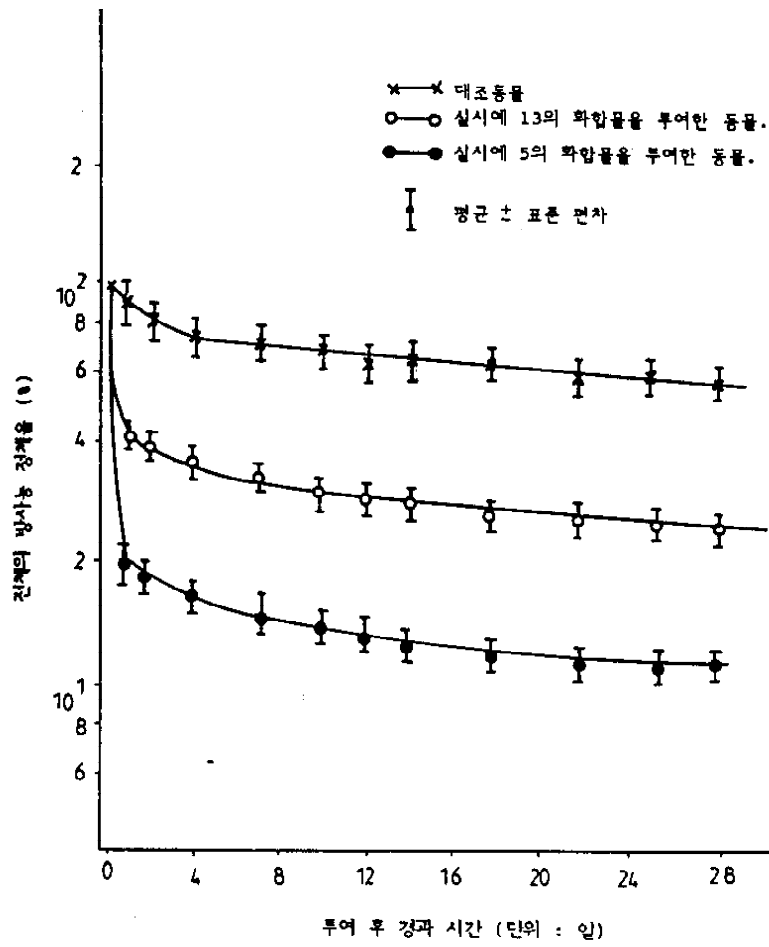
제4항 또는 제5항에 있어서, 약제학적 조성물은 일반식(I)의 화합물(단, 이 식에서 Q¹ 및 Q²는 동일하고, R은 수소이다)을 활성성분으로 포함하고 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

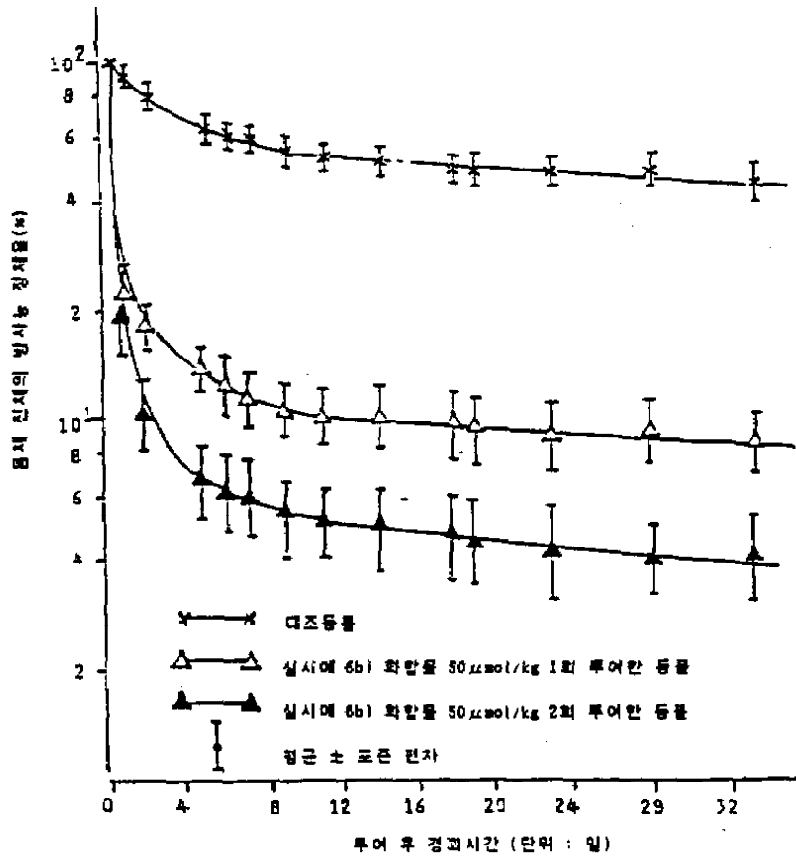
제4항 또는 제5항에 있어서, 약제학적 조성물은 N,N'-비스(디카르복시메틸)-1,4,10,13-테트라옥사-7,16-디아자씨클로옥타데칸 칼슘 복합체 디나트륨염을 활성성분으로서 포함하고 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

도면

도면1



도면2



도면3

