

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07C 211/15

(45) 공고일자 1990년08월24일  
(11) 공고번호 90-006132

(21) 출원번호	특1986-0006895	(65) 공개번호	특1987-0002045
(22) 출원일자	1986년08월21일	(43) 공개일자	1987년03월28일
(30) 우선권주장	767,928 1985년08월21일 미국(US)		
(71) 출원인	메릴 다우 파마슈티컬즈 인코퍼레이티드 게리 디. 스트리트 미합중국, 오하이오 45215, 신시네티, 이스트 갈브레드 로드 2110		
(72) 발명자	프리즈 게르하르트 독일연방공화국, 데-7460 켈 로이테스하임, 라인아우어 스트라세 14 베에르 마몽 프랑스공화국, 에프-67000 스트라스부르그, 루에도슬로 21		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김영우 (책자공보 제1997호)

(54) 쟁-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

쟁-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

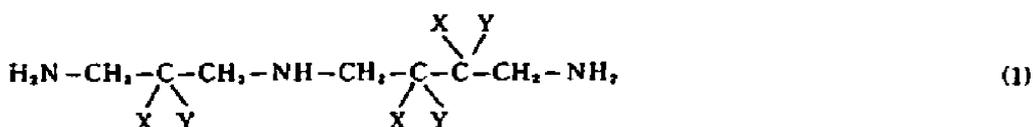
푸트레신(putrescine), 스페르미딘(spermidine) 및 스페르민(spermine)과 같은 천연 폴리아민의 생합성은 정상적인 휴지(休止)의 세포에 비해 신속히 증식하는 세포에서 향상된다는 것이 숙지된 관찰이다. 역으로 푸트레신 및 스페르미딘의 결핍은 세포증식을 축소시킨다는 것도 공지되어 있다.

오르니틴은 푸트레신의 대사 전구물질이고, 푸트레신은 스페르미딘의 대사 전구물질이며, 스페르미딘은 스페르민의 대사 전구물질이다. 대사적으로 이들 생화학적 전환은 각각 효소 오르니틴 디카복실레이스, 스페르미딘 신테이스(synthase) 및 스페르미딘 신테이스에 의해 촉매된다. 또한 스페르미딘 및 스페르민 신테이스 효소는 공동-기질로서 S-아데노실-L-메티오닌 디카복실레이스 효소의 반응 생성물인 탈카복실화된-S-아데노실-L-메티오닌을 사용한다. S-아데노실-L-메티오닌 디카복실레이스의 억제물을 포함하여 이들 효소의 억제물은 푸트레신 및 그로부터 유도되는 고도의 폴리아민, 즉 스페르미딘 및 스페르민의 생합성을 억제하는데 소용되고, 이론적으로 항증식제 및/또는 항종양제로서 효과가 있다.

그러나 과거에는 비가역적인 오르니틴 디카복실레이스 억제물 또는 S-아데노실-L-메티오닌 디카복실레이스, 스페르미딘 신테이스 및 스페르민 신테이스 억제물의 용도가 전적으로 효과적임이 입증되지 않았다. 따라서, 예를들면 푸트레신 및 스페르미딘은 기존의 스페르미딘 풀(pool)이 특정 임계수준 이상 유지되는 한 세포 생존유지에 필수적이지 않았다. 더구나 디카복실레이스 효소의 생체내 완전 억제는 그의 신속한 전환으로 인해 곤란하다.

출원인들은 세포에서 스페르민의 자연적인 수준을 고갈시키는 일군의 화합물을 발견하였다. 이들 화합물은 신속히 증식하는 세포에서 아주 효과적인 세포성장 억제물이다. 따라서 본 발명의 화합물은 항 증식 및 항종양 제제로서 유용하다.

본 발명은 스페르미딘의 특정 선택적 쟁(gem)-디할로 유도체에 관한 것이다. 더욱 특히 본 발명은 일반식(1)의 쟁-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 유도체 및 약제학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.



상기 식에서, X 및 Y는 수소 또는 할로겐을 나타내나, 단지 2개의 할로겐이 어느 특정 시간에 하나의 탄소원자에 존재한다.

더불어 본 발명의 특정 면은 여기에 기술되는 화합물의 제조방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 항종양제로서 이들 화합물의 용도에 관련된다.

상기 일반식(1)에 시사된 바와 같이 본 발명의 화합물은 그들의 약제학적으로 허용되는 염과 함께 짙-디할로 스페르미딘의 특이한 부류를 형성한다. 그러나 계속 사용한 바와 같이 좀더 정의적인 명명법을 사용해서 본 화합물을 짙-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 유도체로 표기할 것이다. 여기에서 사용한 용어 할로겐은 클로로 및 플루오로 치환체를 단독으로 지칭한다.

이 발명에 포함되는 모든 화합물은 짙-디할로 유도체이다. 즉 그들은 청구범위에 기재된 조건 제한에 의해 지적되는 1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 2,2-디할로, 6,6-디할로 또는 7,7-디할로 유도체에 제한된다. 그러므로 청구범위 제1항 영역내에 포함되는 이 발명의 화합물은 다음과 같다:

2,2-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 2,2-디클로로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 2-클로로-2-플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 6,6-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 6,6-디클로로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 6-클로로-6-플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 7,7-디클로로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄, 7-클로로-7-플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄.

약제학적으로 허용되는 염은 상기 일반식(1) 염기 화합물의 비독성 유기 또는 무기산 부가염이다. 예시적인 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 뿐만 아니라 나트륨 모노하이드로겐 오르토 포스페이트 및 황산 수소 칼슘과 같은 금속염이다. 적당한 염을 형성하는 예시적인 유기산은 모노, 디 및 트리카복실산, 예를 들면 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, p-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리사이클릭산, 2-페녹시벤조산 및 메탄 설펜산과 2-하이드록시에탄 설펜산과 같은 설펜산 등이다. 이런 염은 수화 또는 사실상 무수 형태로 존재할 수 있다.

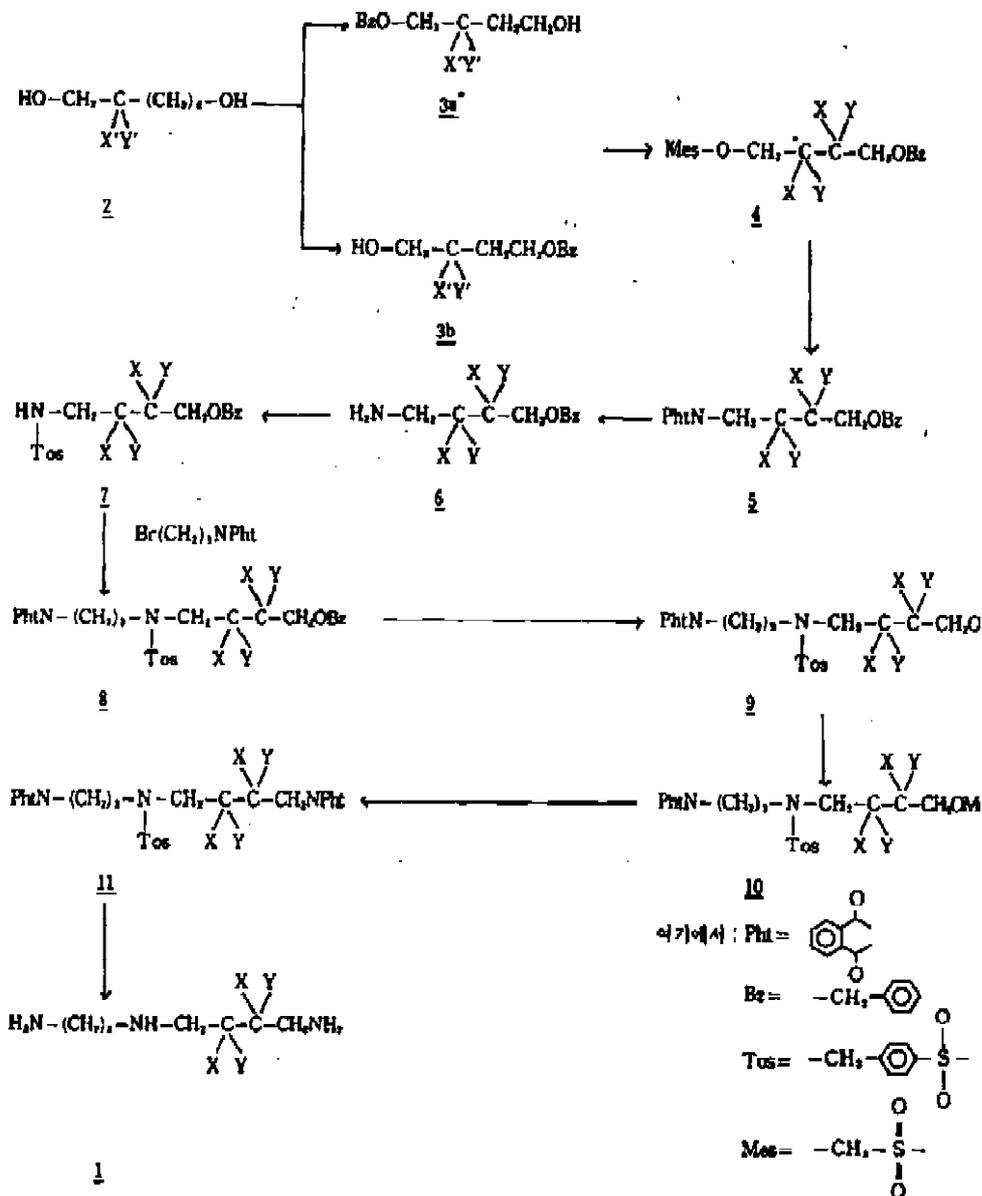
본 발명의 모든 화합물은 일반식(2)의 상응하는 2,2-디할로-1,4-부타디올로 시작해서 논리적인 순서로 제조한다.



상기 식에서, X' 및 Y'은 염소 또는 불소를 나타낸다.

이들 화합물은 적합한 2,2-디할로석신산을 트리플루오로아세트산과 반응시켜 상응하는 무수 2,2-디할로석신산을 형성함으로써 용이하게 제조한다. 무수물을 메탄올로 절단하면 상응하는 메틸 2,2-디할로석시네이트가 형성된다. 상응하는 유리산 작용을 보란-메틸 설파이드(sulfide) 착화합물로 환원시키면 상응하는 알코올, 즉 메틸 2,2-디할로-4-하이드록시부타노에이트가 형성된다. 예를 들면 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 에스테르 작용을 환원시키면 목적하는 출발물질이 형성된다 : 2,2-디할로-1,4-부타디올(2).

6,6-디할로 및 7,7-디할로 유도체는 하기 합성 경로에 따라 제조하며, 여기에서 심볼 X' 및 Y'은 염소 또는 불소를 나타내고, 심볼 X 및 Y는 수소, 염소 또는 불소를 나타낸다.



칼륨 3급-부톡사이드의 존재하에 벤질 브로마이드와 같은 벤질할라이드에 의한 2,2-디할로-1,4-부탄 디올(2)의 조절된 알킬화는 제1알코올의 적합한 보호 형태를 제공한다. 2개의 제1알코올이 존재하는 만큼 1-벤질옥시-2,2-디할로-4-하이드록시부탄(3a) 및 1-벤질옥시-3,3-디할로-4-하이드록시부탄(3b)의 혼합물을 수득한다. 여기에서 사용하는 심볼 Bz는 벤질 그룹을 나타낸다.

이 이성체의 혼합물은 크로마토그래피에 의해 용이하게 분리할 수 있다. 1-벤질옥시-2,2-디할로-4-하이드록시부탄 이성체(3a)를 잔여 반응 과정에서 사용할 경우 쟁-7,7-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄이 수득된다. 역으로 1-벤질옥시-3,3-디할로-4-하이드록시부탄 이성체(3b)를 사용할 경우 쟁-6,6-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄이 수득된다. 반응순서가 정확히 동일하므로, 일반 반응도식은 테트라-할로 치환되는, 사실은 탄소원자 단 하나가 특정 시간에 이치환되는 시점으로부터 시사되고 있다.

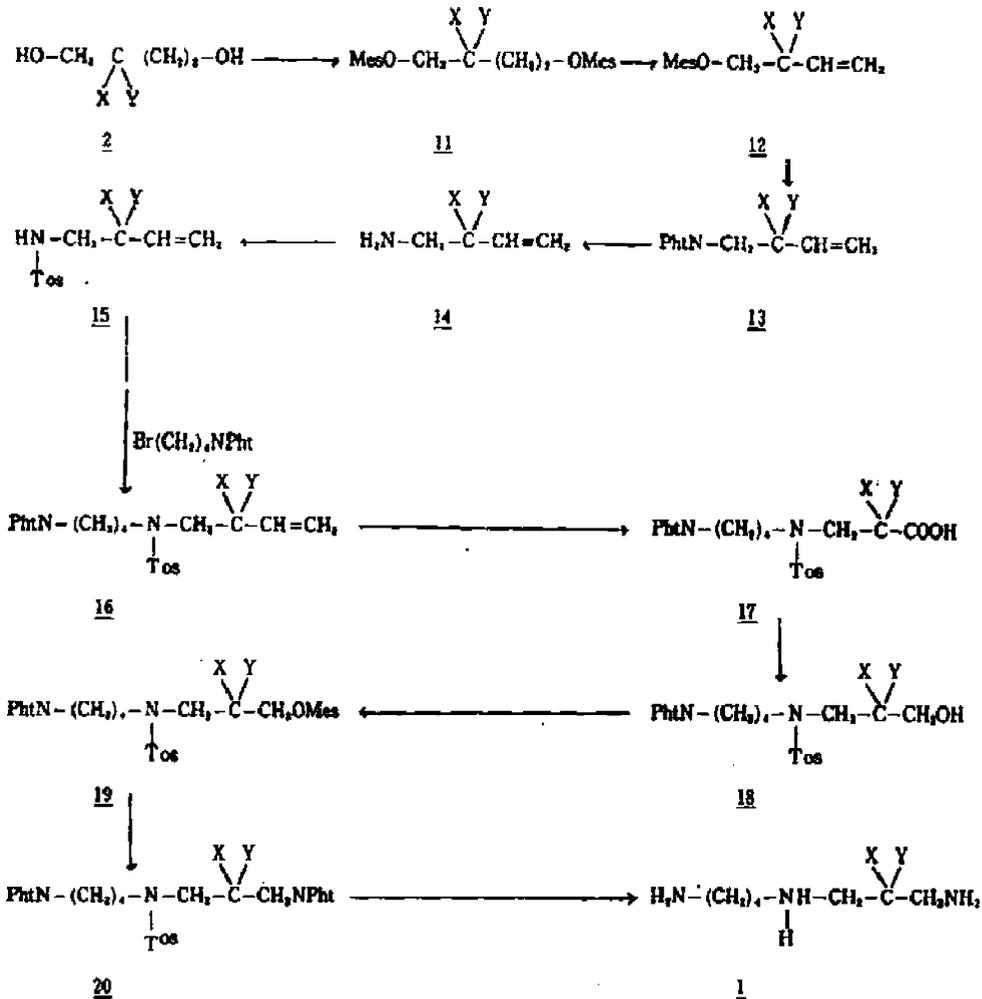
적합한 1-벤질옥시-쟁-디할로-4-하이드록시부탄의 유리 하이드록실 그룹은 디클로로메탄과 같은 무수, 비양성자성 용매중의 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 보호함으로써 상응하는 1-벤질옥시-쟁-디할로-4-메탄설포닐옥시부탄(4)을 수득할 수 있다. 여기에서 사용하는 심볼 Mes는 메탄설포닐 그룹을 나타낸다. 디메틸포름아마이드와 같은 용매중에서(4)를 칼륨 프탈리마이드와 반응 시키면 상응하는 N-(4-벤질옥시-쟁-디할로부틸)프탈리마이드(5)가 형성된다. 이 프탈리마이드(5)상에 에탄올과 같은 용매중의 하이드라진이 작용하면 상응하는 4-벤질옥시-쟁-디할로-부틸아민(6)이 수득되며, 염산염으로서 양호하게 회수된다. 후속적인 알킬화 단계에서 이성체의 혼합물이 수득되는 것을 피하기 위해, 제1아민(6)을 표준 방법대로 P-톨루엔설포닐 클로라이드로 보호하여 상응하는 N-(4-벤질옥시-쟁-디할로부틸)-P-톨루엔설포닐아미드(7)를 산출한다. 보호된 아민(7)을 디메틸포름아이드와 같은 적합한 비양성자성 용매중의 무수 조건하 및 요오드화나트륨 및 칼륨 3급-부톡사이드의 존재하에서 3-브로모프로필프탈리마이드로 알킬화시켜 상응하는 1-프탈리마이드-4-P-톨루엔설포닐-쟁-디할로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄(8)을 산출한다.

상응하는 1-프탈리마이드-4-P-톨루엔설포닐-쟁-디할로-8-하이드록시-4-아자-옥탄(9)는 (8)의 벤질그룹을 트리메틸실릴 요오다이드로 절단하여 제조한다. 디클로로메탄과 같은 무수 용매중에서 피리딘의 존재하에(9)를 메탄설포닐 클로라이드로 반응시키면 상응하는 1-프탈리마이드-4-P-톨루엔설포닐

-젬-디할로-8-메탄설포닐옥시-4-아자-옥탄(10)이 형성된다.

무수 디메틸포름아마이드 중에서 (10)을 칼륨프탈이미드로 반응시키면 1,8-디프탈이미도-4-P-톨루엔설포닐-젬-디할로-4-아자-옥탄(11)이 제조된다. 에탄올과 같은 용매 중에서 (11)을 하이드라진과 가열하면 프탈로일 보호 그룹이 제거되나, 반면에 그렇게 수득한 생성물을 수성 HBr과 후속적으로 가열하면 보호 토실기가 제거되어 목적하는 6,6-또는 7,7-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄(1)이 그들의 하이드로브로마이드 염으로 산출된다.

상응하는 2,2-디할로 유도체는 하기 합성 경로에 따라 제조하며, 여기에서 X 및 Y는 이 경우에 염소 또는 브로민이다.



2,2-디할로-1,4-부탄디올(2)은 피리딘의 존재하에 메탄설포닐 클로라이드 2당량으로 처리하여 상응하는 1,4-비스-메탄설포닐옥시-2,2-디할로부탄(11)을 형성한다. (11)을 디메틸포름아마이드와 같은 용매 중에서 디아자비사이클로 운데센과 가열할 경우, 상응하는 1-메탄설포닐옥시-2,2-디할로-3-부텐(12)이 수득된다.

디메틸포름아마이드와 같은 용매 중에서 (12)를 칼륨 프탈이미드와 반응시켜 상응하는 1-프탈이미도-2,2-디할로-3-부텐(13)을 형성한다. 프탈로일 유도체를 알코올 용매중에서 하이드라진으로 절단하여 상응하는 1-아미노-2,2-디할로-3-부텐(14)을 수득한다.

제1아민(14)은 표준 방법으로 P-톨루엔설포닐 클로라이드와 반응시켜 보호하므로써 상응하는 N-(2,2-디할로-3-부텐일)-P-톨루엔설포나마이드(15)를 수득한다. 디메틸포름아마이드와 같은 적합한 용매중의 무수 조건하에 칼륨 3급-부톡사이드의 존재하에서, 보호된 아민(15)을 4-브로모부틸프탈이미드로 알킬화하여 N-(4-프탈이미도부틸)-N-(2,2-디할로-3-부텐일)-P-톨루엔설포나마이드(16)를 형성한다.

수성 아세트산 용액중에서 2중결합을 KMnO<sub>4</sub>로 산화하여 상응하는(2,2-디할로-8-프탈이미도-4-P-톨루엔설포닐-4-아자-옥타노산(17)을 수득하며, 보란-메틸설파이드 착화합물로 환원시켜 상응하는 2,2-디할로-8-프탈이미도-4-P-톨루엔설포닐-4-아자-옥탄올(18)을 형성한다.

피리딘의 존재하에 디클로로메탄과 같은 무수 용매를 사용하여 (18)을 메탄설포닐 클로라이드와 반응시키면 상응하는 2,2-디할로-1-메탄설포닐옥시-8-프탈이미도-4-P-톨루엔설포닐-4-아자-옥탄(19)이 형성된다.

무수 디메틸포름아마이드 중에서 (19)를 칼륨 프탈이미드와 반응시켜 2,2-디할로-1,8-디프탈이미도-4-P-톨루엔설포닐-4-아자-옥탄(20)을 제조한다. 에탄올과 같은 용매 중에서 (20)을 하이드라진과 가열하여 프탈로일 보호 그룹을 제거하고, 수득한 생성물을 후속적으로 수성 HBr과 가열하여

보호 토실기를 제거하므로써 목적하는 2,2-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄(1)을 그들의 하이드로브로마이드 염으로서 산출한다.

본 발명의 화합물은 항증식 및 항종양 제제로 유용하다. 이 화합물 작용에 의한 기작은 알려져 있지 않다. 알려진 것은 이 발명의 화합물을 래트 간암 조직 배양(HTC) 세포의 생육 배양 배지에 가할 경우, 스페르민의 새로운 합성을 완전히 차단한다는 것이다. 스페르민의 고갈 결과 세포 성장의 현저한 감소가 발생한다. 2-디플루오로메틸-2,5-디아미노펜타노산(DFMO) 및 [2R, 5R]-6-헨틴-2,5-디아민(R, R-MAP)과 같이 공지된 오르니틴 디카복실레이스 억제물과 배합시 스페르민의 더욱 신속하고도 현격한 결핍이 관찰된다.

본 발명의 화합물은 또한 표준 동물 종양 모델에 시험시 종양 세포 증식을 감속시킬 수 있음이 발견되었다. 이 화합물 사용의 바람직한 방법은 DFMO 또는 [R,R]-MAP와의 배합, 또는 동물에서 이상형 상물의 치료시 폴리아민 대사에 영향을 주는 것으로 알려진 기타 치료요법 또는 제제와의 배합이다. 여기에서 사용하는 용어 동물은 마우스, 래트, 개, 고양이, 기니아 피그, 소, 말 및 사람과 같은 온혈 포유류를 의미한다.

이 발명의 화합물은 예방 및 치료적으로 사용할 수 있다. 치료 투여시 활성 성분의 양은 광범위하게 다양하고, 처리 동물의 종류, 연령, 건강상태, 성별, 종량, 특성 및 처리할 조건의 심각성과 같은 요인에 따라 좌우된다. 일반적으로 투여 활성 성분의 효과적 유효량은 일일 약 0.2 내지 5g, 바람직하게는 0.5 내지 3g이다. 예방 투여시 일일 0.05 내지 2g에 상응하는 낮은 용량을 사용할 수 있다.

DFMO 또는 [R, R]-MAP와 같이 다른 오르니틴 디카복실레이스 억제물과 배합해서 투여할 경우, 쟼-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 0.1 내지 4g 및 오르니틴 디카복실레이스 억제물 0.5 내지 10g의 양을 매일 투여한다.

이 발명의 화합물은 경구 투여할 수 있다. 경구 투여시 예시적 용량 수준은 체중kg 당 2 내지 50mg이다. 바람직하게는 kg 당 쟼-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 10 내지 20mg을 분할해서 매일 경구 투여한다. 약제를 비경구 경로를 통해 투여할 경우 상응하는 낮은 용량을 사용한다. 오르니틴 디카복실레이스 억제물과 배합해서 투여하는 경우, 화합물은 정제, 캡슐, 당의정, 로젠지, 엘릭서, 유화액, 현탁액 및 여러가지 정맥내, 근육내 또는 피내(皮內) 현탁액과 같은 표준용량 단위 형태로 투여할 수 있다.

바람직한 용량 형태는 정제 또는 캡슐이다. 물론 각 용량 단위에 포함되는 활성 성분의 양은 사용한 7,7-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 특정 종류 및 사용한 특정의 용량 형태에 따라 다양하다. 일반적으로 주어진 용량 단위는 활성성분 10 내지 500mg의에 다양한 약제학적 부형제를 함유한다. 활성 성분 100 내지 400mg을 함유하는 정제가 바람직한 용량 단위이며, 1일 2회, 또는 1일 3회 또는 1일 4회 투여할 수 있다.

정제와 같은 고체 용량 형태 제조시, 활성성분은 젤라틴, 여러가지 전분, 락토스, 인산칼슘 또는 분말당과 같은 통상의 약제학적 담체 또는 부형제와 혼합한다. 여기에서 사용하는 용어 약제학적 담체는 정제 과립형성의 유동성을 증진시키기 위해 사용하는 운할제를 포함하며, 정제 물질이 정제 주형 및 펀치(punches)의 표면에 부착하는 것을 방지한다. 적합한 운할제는 예를들면 활석, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 아연 스테아레이트이다. 또한 여기에서 사용한 약제학적 담체의 정의에는 투여후 정제의 붕괴 및 용해를 돕기 위해 가하는 붕해제, 뿐만 아니라 정제의 미적 질을 더하고 환자가 더 먹기 좋게 하기 위한 착색제 및/또는 방향제가 포함된다.

액체 용량 단위 형태의 제조시 적합한 액체 부형제는 계면활성제를 첨가한 또는 첨가하지 않은 물 및 에탄올, 벤젠 알코올 및 폴리에틸렌 알코올과 같은 알코올 등이다. 통상 주사제로서 바람직한 액체 부형제는 물, 식염수, 덱스트로스 및 수성 프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜의 수용액과 같은 글리콜 용액이다. 멸균 주사용액으로 사용하는 액체 제제는 보통 용액중에 활성 성분을 약 0.5 내지 약 25중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 10중량% 함유한다. 특정의 국소 및 비경구 제제에서는 여러가지 오일을 담체 또는 부형제로서 사용한다. 그런 오일의 실례는 광유, 돈지(豚脂)오일과 같은 글리세라이드 오일, 대구간 오일, 땅콩 기름, 참깨 기름, 옥수수 기름 및 콩기름 등이다. 불용성 화합물의 경우 현탁제뿐만 아니라 점도를 조절하기 위한 제제, 예를 들면 마그네슘 알루미늄 실리케이트 또는 카복시메틸셀룰로스를 가할 수 있다. 이를 부형제 외에 완충제, 방부제 및 유화제를 가할 수도 있다. 비경구 투여량 단위 형태에 사용되는 활성성분의 비율은 총 액체 조성물의 0.05 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10중량% 범위이고, 기타 성분 또는 성분들은 이미 언급한 여러 가지 약제학적 부형제로 구성된다. 주사 부위의 자극을 최소화 또는 제거하기 위하여 그런 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수-친지질 균형(hydrophile-lipophile balance : HLB)을 갖는 비이온성 계면활성제를 함유한다. 제형중 계면활성제의 양은 약 5 내지 약 15중량%이다. 계면활성제는 상기와 동일한 HLB의 단일 성분, 또는 목적하는 HLB를 갖는 둘 또는 그 이상 성분의 혼합물일 수 있다. 비경구 제형에 유용한 예시적 계면활성제는 소르비탄 모노올레이트와 같은 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 부류 및 프로필렌 글리콜과 프로필렌 옥사이드의 축합에 의해 생성된, 소수성 염기가 있는 고분자량의 에틸렌 옥사이드 부가물이다.

여기에 기술된 발명은 하기 특수 제제와 관련하여 더욱 상세히 설명되고 있으나, 필연적으로 그에 한정되는 것은 아니다

7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 제조

2,2-디플루오로-1,4-부탄디올

2,2-디플루오로석신산(120g, 0.78몰) 및 무수 트리플루오로아세트산(540ml)를 2시간 동안 환류한다(욕온도 80°C). 짧은 비그렉스 칼럼(vigreux column)을 사용하여 대부분의 트리플루오로아세트산을 증류시키고, 최종 미량을 진공(12mmHg, 50°C)하에 제거하며, 카본 테트라 클로라이드로 2회 스트리핑(stripping)한다. 석유 에테르가 줄면서 오일상 잔여물이 고체화된다. 여과하고 석유 에테르로 세

척하여 약간의 자주색 결정으로서 무수 2,2-디플로오로석신산을 수득한다 : 98g(92%)

무수 2,2-디플로오로석신산(98g, 0.72몰)을 디클로로메탄에 용해하여 교반하면서 메탄올에 서서히 가하고 빙욕에서 냉각한다. 혼합물을 실온에서 밤새 유지하고, 증발시키며 카본 테트라 클로라이드로 2회 스트립하여 약간의 브라운색오일로서 메틸 2,2-디플로오로석시네이트를 수득한다 : 121g(100%).

환류 콘덴서 및 11 트롭핑(dropping) 깔때기를 장착한 4리 플라스크에서, 무수 디클로로메탄(11) 중  $BH_3 \cdot Me_2S$  착화합물(10M, 88ml)의 용액을 무수 테트라 하이드로푸란 중 메틸 2,2-디플로오로석시네이트(120g, 0.714 몰)의 교반 용액에 2시간에 걸쳐 서서히 가한다. 약 15분 동안 환류(욕온도 80°C)후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 메탄올(11)을 서서히 가한다. 증발시켜 오일로서 메틸 2,2-디플로오로-4-하이드록시부티레이트를 수득하고 메탄올(11) 및 최종적으로  $CCl_4$  로 스트립시켜 황색오일을 수득한다 : 100g(92%).

에탄올 중 나트륨 보로 하이드라이드(10.3g, 0.272몰)의 냉장(0°C) 용액에, 에탄올 중 메틸 2,2-디플로오로-4-하이드록시부티레이트(55g, 0.36몰)의 용액을 반응 혼합물의 내부 온도를 -5°C 내지 0°C로 유지하면서 서서히 가한다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고 메탄올(200ml) 중 HCl 기체 약 4N 용액을 조심스럽게 가한다. 염화나트륨을 여과하고, 메탄올을 진공하에 제거하며, 잔사를 에탄올에 용해한다. 가외의 NaCl은 여과(막여과)에 의해 다시 제거하고, 여과액을 쿠젤로어(Kugelrohr)에서 150°C/0.05mmHg로 증류시켜 무색 오일로서 화합물 2,2-디플로오로-1,4-부탄디올을 수득한다 : 41g(90%).

#### 1-벤질옥시-2,2-디플로오로부틸아민

질소하에 2,2-디플로오로-1,4-부탄디올(60g, 0.476몰) 및 벤질 브로마이드(81.8g, 0.476몰)의 테트라 하이드로푸란 용액을 빙욕에서 -5°C 내지 0°C의 내부온도로 냉각한다. 고체 칼륨-3급-부톡사이드(53.5g, 0.477몰)를 내부온도 0°C로 유지하면서 부분씩 가한다. 실온에서 밤새 교반후, KBr을 여과하여 제거하고 용매는 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄에 용해하고 1N HCl(2회) 및 물(2회)로 세척한다. 건조( $Na_2SO_4$ ) 및 후속적인 증발로 오일을 수득한다 : 106g(이론치보다 다소 많음 : 약간의  $CH_2Cl_2$ 가 잔유).

생성된 물질은 1-벤질옥시-2,2-디플로오로-4-하이드록시부탄 및 1-벤질옥시-3,3-디플로오로-4-하이드록시부탄의 혼합물을 나타낸다. 실리카상에 크로마토그래피하여 분리한다(1kg : 용출제 : 에틸 아세테이트/pet 에테르 20 : 80 : 분획크기 : 250ml). 분획 17내지 19는 1-벤질옥시-3,3-디플로오로-4-하이드록시부탄(12.85g, 12.5%)을 함유하고, 분획 25내지 40은 1-벤질옥시-2,2-디플로오로-4-하이드록시부탄(45.85g)을 산출하며, 분획 20-24는 두 이성질체 혼합물(27.6g)을 산출한다. 이 혼합물을 다시 크로마토그래피(1kg  $SiO_2$ , 상기와 동일한 용출제)하여 총 수율 62g(60%)에 대해 오일로서 가외의 1-벤질옥시-2,2-디플로오로-4-하이드록시부탄 이성체 16g을 수득한다.

빙욕에 냉각된 디클로로메탄 중 1-벤질옥시-2,2-디플로오로-4-하이드록시부탄(50g, 0.231 몰) 및 무수 피리딘(100ml)의 용액에, 디클로로메탄(100ml)중의 메탄설포닐 클로라이드(26.52g, 0.232몰)를 서서히 가한다. 실온에서 밤새 교반후 혼합물을 2N HCl(2×11) 및 물로 2회 세척한다. 건조 및 용매의 후속적인 증발에 의해 황색 오일로서 1-벤질옥시-2,2-디플로오로-4-메탄 설포닐옥시부탄을 수득한다. 63 : 44g(93%).

1-벤질옥시-2,2-디플로오로-4-메탄설포닐옥시부탄(63.44g, 0.216몰), 칼륨 프탈리마이드(44g, 0.238 몰) 및 무수 DMF(500ml,  $CaH_2$  로부터 증류)의 혼합물을 교반하고 100°C로 가열한다. 잠시후 혼합물이 고체화되면 부가적인 무수 DMF(500ml)를 가한다. 20시간 동안 90-100°C로 가열하고, 염을 여과하여 제거하며, 진공(오일펌프)하에 DMF를 증류시킨다. 잔사를  $CH_2Cl_2$  (800ml)에 용해하고 1N KOH(2회) 및 1N HCl(2회)로 세척한다. 건조( $Na_2SO_4$ ) 및 증발시켜 황색오일로서 N-(4-벤질옥시-3,3-디플로오로부틸)-프탈리마이드를 수득한다 : 68.5g(92%).

화합물 N-(4-벤질옥시-3,3-디플로오로부틸)-프탈리마이드(68.5g, 198.6밀리몰) 및 하이드라진 하이드레이트(10g, 200밀리몰)를 교반하고 90-100°C로 에탄올(200ml) 중에서 밤새 가열한다. 농 HCl(94ml) 및 에탄올(1130ml)의 혼합물을 가하고, 1.5시간 동안 가열한다(90-100°C). 냉각후(빙욕) 여과하여 프탈하이드라지를 제거하고, 여과액을 증발시킨다. 잔사를 물에 취하여 에테르(2×500ml)로 추출한다. 막필터(Millipore)를 통해 여과한 후, 여과액을 증발시켜 백색 결정을 수득한다. 이것을 에탄올에 용해하고, 용액을 여과(Millipore Organic)하며, 여과액을 증발시켜 잔사를 수득하고, 에테르를 가하여 결정화한다 : 34g(68%). 에테르 추출물을 증발시켜 출발물질로 구성된 부분적 결정물질(20g)을 산출한다. 이 혼합물에 하이드라진 절단을 반복하므로써 4-벤질옥시-3,3-디플로오로부틸아민(9.1g)의 2차 수확물을 수득한다. 총량 : 43.2g(86.5%).

#### 1-프탈리마이드-4-P-톨루엔설포닐-7,7-디플로오로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄

화합물 4-벤질옥시-3,3-디플로오로부틸아민, 트리에틸아민(37g, 0.37몰), 및 P-톨루엔설포닐클로라이드(33.8g, 0.177몰)를 무수 디클로로메탄(600ml)중에서 실온으로 밤새 교반한다. 용액을 1N HCl(250ml) 및 물(250ml)로 세척하고, 건조( $Na_2SO_4$ )하며, 증발시켜 고체로서 N-(4-벤질옥시-3,3-디플로오로부틸)-P-톨루엔설포닐아마이드 63.17g을 산출한다(99.5%).

무수 디메틸포름아마이드(400ml) 중 N-(4-벤질옥시-3,3-디플로오로부틸)-P-톨루엔설포닐아마이드(63.17g, 171.2밀리몰) 및 요오드화나트륨(3g)의 용액에 고체 칼륨 3급-부톡사이드(19.2g, 171밀리몰)를 실온으로 교반하면서 가한다. 화합물 3-브로모프로필프탈리마이드(46, 171밀리몰)를 가하고, 혼합물에 실온에서 밤새 교반한다. 염을 여과하고, 여과액을 증발 건조시킨다. 잔사를 디클로로메탄(500ml)에 취해서 여과하고 증발건조시킨다. 에테르(750ml)에 용해하고, 수성 중아황산나트륨

(10g/250ml), 물(3×400ml)로 세척하며, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 증발시켜 황색 오일로서 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄을 산출한다(95.0g, 99.8%). 미량의 에테르는 다음 단계를 위한 물질로 사용하기 전에 클로로포름으로 2회 스트리핑하여 제거한다.

#### 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄

질소하에서, 무수 디클로로메탄(100ml)중에 용해된 트리메틸실릴요다이드(26ml, 182.8밀리몰)를 디클로로메탄 중 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄(95.0g, 170.8밀리몰)의 교반 용액에 실온에서 서서히 가한다. 실온에서 밤새 교반후, 트리에틸아민(25g, 0.25몰)을 서서히 가하고, 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 1N HCl(500ml), 10% 수성  $\text{NaHSO}_3$ (250ml), 및 물(2×250ml)로 세척한다. 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )하여 브라운색 오일(83.8g)을 수득하는데, NMR에 따르면 주로 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-8-하이드록시-4-아자-옥탄의 0-트리메틸-실릴 유도체이다. 이 오일을 메탄올(100ml)에 용해하고, 에테르 중 HCl 기체의 포화용액수 적(滴)를 가하면 결정화된다. 거의 백색인 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-8-하이드록시-4-아자-옥탄의 결정을 수거하여 석유 에테르로 세척한다 : 56.0g(70.4%).

무수 디클로로메탄(400ml)중 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-8-하이드록시-4-아자-옥탄(56.0g, 120밀리몰) 및 무수 피리딘(50ml)의 용액에 디클로로메탄 중 메탄설포닐 클로라이드(14.4g, 1.05 당량)의 용액을 실온에서 서서히 가한다. 실온에서 밤새 교반후 혼합물을 1N HCl(500ml), 10% 수성  $\text{NaHSO}_3$ (250ml), 및 물(250ml)로 세척한다. 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 용매를 증발시켜 오일을 산출하고 오일 펌프 진공하에서 고체로 한다. 아세톤/사이클로헥산 혼합물로 분해하여 무색 결정의 1-프로이마이드-4-p-톨루엔설포닐-5,5-디플루오로-8-메탄설포닐옥시-4-아자-옥탄을 수득한다.

화합물 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-8-메탄설포닐옥시-4-아자-옥탄(61.18g, 112.5밀리몰), 칼륨 프탈이미도(30.5g, 165밀리몰) 및 무수 디메틸포름아마이드(500ml)를 교반하고, 120°C에서 72시간 동안 가열한다. 냉각후 여과하여 염을 제거하고, 진공하에 용매를 제거한다. 잔사를 디클로로메탄(50ml)중에 취하여 2N NaOH(350ml, 유화액) 및 물(2×350ml)로 세척한다. 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 증발시켜 오일을 산출하고, 클로로포름/사이클로헥산으로 스트리핑하여 1,8-디프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-4-아자-옥탄으로 이루어진 흡습성의 고체 포말을 제공한다: 58.95g(88%).

에탄올(235ml, 235밀리몰)중의 화합물 1,8-디프탈이미도-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-4-아자-옥탄(58.5g, 99.07몰) 및 1M 하이드라진 수화물을 교반하고, 밤새 90°C로 가열한다. 농 HCl(150ml)을 가하고, 45분동안 가열(90°C) 및 교반한다. 실온으로 냉각후 프탈하이드라지드를 여과해서 제거하고, 용매를 증발시킨다. 잔사를 물에 용해하고, 용액을 여과하며, 증발시켜 잔사를 산출하고, 아세톤으로 스트리핑하여 고체로 한다. 이 물질을 물(300ml)에 용해하고 수성 NaOH(25g NaOH/150ml 물)를 가하며, 혼합물을 디클로로메탄(3×400ml)으로 추출한다. 물(200ml)로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 용매를 증발시켜 황색오일 35.0g을 산출하며, 6N HCl(300ml)에 용해하고, 증발시키며, 에탄올(2회),  $\text{CCl}_4$ (2회) 및 아세톤(2회)으로 스트리핑하여 백색 고체로서 1,8-디아미노-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-4-아자-옥탄을 산출한다. 이 화합물을 소량의 메탄올에 용해하고 아세톤/에테르를 가하여 재결정화한다 : 31.3g(78%).

수득한 1,8-디아미노-4-p-톨루엔설포닐-7,7-디플루오로-4-아자-옥탄을 48% 수성 HBr 100ml로 20시간 동안 환류시킨다. 실온으로 냉각후 용액을 에테르(5×300ml)로 조심스럽게 추출한다. 용매를 증발시킨 후, 미량의 유리 HBr은 물로 2회 스트리핑하여 제거하며; 에탄올로 스트리핑함에 따라 목적하는 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-아자-옥탄이 트리하이드로 브로마이드로 결정화한다. 아세톤으로 분해하여 백색 결정을 산출하고, 아세톤, 소량의 에탄올, 및 최종적으로 에테르로 세척한다: 12.85g(95%).

$\text{C}_7\text{H}_{20}\text{Br}_3\text{F}_2\text{N}_3$ 의 분석:

이론치 : C ; 19.83, H ; 4.75, N ; 9.91

실측치 : C ; 19.83, H ; 4.58, N ; 9.93

#### 6,6-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 제조

##### 1-벤질옥시-3,3-디플루오로부틸아민

4-벤질옥시-3,3-디플루오로부틸아민 제조의 선행 실시예에서 기술한 바와 같이 수득한 화합물 1-벤질옥시-3,3-디플루오로-4-하이드록시부탄 20(17g, 78.7mM)을 무수 피리딘(35ml) 및 디클로로메탄(100ml)에 용해하고, 메탄설포닐 클로라이드(9g, 78.6mM)를 교반하면서 서서히 가한다. 혼합물을 밤새 실온으로 유지한다. 디클로로메탄을 더 가한 다음 혼합물을 1N HCl(2회), 물(2회)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  로 건조한다. 용액을 증발시켜 오일로서 1-메탄설포닐옥시-2,2-디플루오로-4-벤질옥시부탄을 산출한다 : 22.8g(98%).

화합물 1-메탄설포닐옥시-2,2-디플루오로-4-벤질옥시부탄(21.8g, 74.1mM), 무수 DMF(100ml), 및 칼륨 프탈이미드(15.26g, 10% 과량)를 교반하고 질소하에 120°C로 5일 동안 가열한다. 물(500ml)의 첨가에 이어 혼합물을 에테르로 추출한다. 유기상을 1N HCl 및 이어서 물(2회)로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )하며, 약 100ml 용적으로 농축한다. 석유 에테르를 가함에 따라 결정화가 일어난다. 5°C에서 3시간 동안 냉각한 후, 베이지색 결정의 화합물 N-(4-벤질옥시-2,2-디플루오로부틸)프탈이미드를 수득하며, 여과하여 석유 에테르로 세척한다 : 18g(70%).

화합물 N-(4-벤질옥시-2,2-디플루오로부틸)프탈이미드(8.97g, 26mM) 및 에탄올(26ml)중 하이드라

진 수화물의 1M 용액을 환류하에 교반한다. 수분후, 무거운 침전물이 관찰된다. 방새 교반 및 가열 (육온도 : 90-100 °C)한다. 에탄올(220ml) 및 농 HCl(18ml)을 가하고, 혼합물을  $1\frac{1}{2}$  시간 더 환류시킨다. 냉각(얼음)후, 프탈로일 하이드라지드를 여과하고, 여과액을 증발시킨다. 잔사를 물에 용해하고, 여과하며, 용액을 다시 증발시킨다. 잔여물을 에탄올(2회) 및 CCl<sub>4</sub> (2회)로 스트리핑하여 제거한다. 잔사를 최소량의 에탄올로 용해한다. 물을 가함에 따라 결정화가 일어나고, 5°C로 냉각하여 염산염으로서 4-벤질옥시-2,2-디플루오로부틸아민의 백색 고체를 산출한다 : 5.16g(79%).

#### 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄

무수 디클로로메탄중 4-벤질옥시-2,2-디플루오로부틸아민(5.16g, 20.5mM) 및 트리에틸아민(4.4g, 43.4mM)의 용액에 톨루엔설폰닐 클로라이드(4.14g, 21.7몰)를 가한다. 혼합물을 실온에서 방새 교반한다. 디클로로메탄을 더 가하고, 유기상을 1N HCl로 세척하며, 이어서 물 세척을 한다. 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 및 용매의 증발로 백색 고체를 산출하고 소량의 에테르에 용해한다. 석유 에테르를 가하여 백색 결정으로서 화합물 N-(4-벤질옥시-2,2-디플루오로부틸)-p-톨루엔설폰아마이드를 산출한다 : 7.0g(92%).

무수 DMF(20ml) 중 N-(4-벤질옥시-2,2-디플루오로부틸)-p-톨루엔설폰아마이드(7.0g, 19mM)에 칼륨-3급-부톡사이드(2.34g, 21밀리몰)을 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한다. 이 혼합물에 N-3-브로모프로필-프탈이미드(5.1g, 19밀리몰) 및 요오드화나트륨(0.33g)을 가하고, 전체 혼합물을 질소하에 실온에서 방새 교반한다. 염수를 가한 후, 혼합물을 에테르로 추출하며, 1N HCl(2회), 이어서 염수(2회)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조한다. 용매를 증발시켜 오일로서 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄을 산출하며, 에테르/석유 에테르로 제거하므로써 결정화하여 백색고체를 형성한다 : 9.5g(90%)

#### 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-메탄설폰닐옥시-4-아자-옥탄

무수 디클로로메탄중 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄(9.5g, 17.1mM) 및 트리에틸실릴 요오다이드(2.7ml, 10%과량)의 용액을 질소하에 실온에서 방새 교반한다. 트리에틸아민(3g)을 가하고, 1시간 동안 실온에서 교반한다. 디클로로메탄을 더 가한 다음 반응 혼합물을 1N HCl(2회), 수성 Na<sub>2</sub>H SO<sub>3</sub> (2회), 염수(2회)로 세척하고 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)한다. 용매를 증발 제거하여 오일을 산출한다. 이 오일을 메탄올에 용해하고 HCl 9N 용액 1ml를 가한다. 혼합물을 증발시키고 CCl<sub>4</sub>로 2회 스트리핑시켜 오일을 제거하며, 에테르/석유 에테르로 처리함에 따라 약한 자주색 결정으로서 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-하이드록시-4-아자-옥탄을 산출한다 : 6.8g(85%).

1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-하이드록시-4-아자-옥탄(6.75g, 14.5mM), 무수 디클로로메탄(25ml) 및 무수 피리딘(10ml)의 혼합물에 디클로로메탄(25ml)중 메탄설폰닐 클로라이드(1.7g)의 용액을 교반하면서 서서히 가한다. 반응 혼합물을 방새 실온으로 유지하고 디클로로메탄을 더 가하며, 반응 혼합물을 1N HCl(2회)로 세척하고, 이어서 염수(2회)로 세척한다. 생성 용액을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)하고, 용매를 증발시켜 오일을 산출한다. 이 오일을 에테르/석유 에테르로 처리함에 따라 화합물 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-메탄설폰닐옥시-4-아자-옥탄을 백색 결정으로 수득한다 : 7.64g(97%).

#### 6,6-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄

질소 대기하에서 1-프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-8-메탄설폰닐옥시-4-아자-옥탄(7.6g, 14mM), 칼륨 프탈이미드(2.85g, 10% 과량) 및 무수 DMF(20ml)의 혼합물을 교반하고 20시간 동안 90°C로 가열한다. 물(약 100ml)을 가한 후, 반응물을 디클로로메탄으로 추출하고, 1N KOH(2회)로 세척하며, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)한다. 용매를 증발 제거하여 오일(8.7g)을 산출하며, 취할 100ml 분획으로 실리카상에서 석광-크로마토그래프한다(300g, 용출제 : 에틸 아세테이트/석유 에테르/50-50). 분획 15-29를 모으고, 용매를 증발시켜 1,8-디프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-4-아자-옥탄을 산출하며, 방치함에 따라 결정화한다 : 6.62g(80%).

수득한 1,8-디프탈이미도-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-4-아자-옥탄(6.62g, 11.1mM)을 에탄올(22.5ml)중 하이드라진 수화물의 1M 용액과 함께 질소하에서 100°C로 방새 교반한다. 용매를 감압하

에 제거하고, 잔사를 에탄올(30ml) 및 농 HCl(30ml)로  $1\frac{1}{2}$  시간 동안 환류시킨다. 냉각(얼음)후, 프탈릴하이드라지드를 여과하고, 여과액을 증발시킨다. 잔사를 물(20ml)에 취하고 막 필터(Millipore)를 통해 여과한다. 여과액을 물로 세척하고 용매를 증발시키며, 잔사를 에탄올(2회) 및 CCl<sub>4</sub>(2회)로 스트리핑한다. 아세톤을 가하면 생성물 1,8-디아미노-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-4-아자-옥탄이 결정화하기 시작하며, 에테르를 가함에 따라 완료되어 약한 베이지색 결정을 산출한다 : 4.6g(양적수율).

수득한 1,8-디아미노-4-p-톨루엔설폰닐-6,6-디플루오로-4-아자-옥탄(4.6g)을 47% 수성 HBr(100ml)과 100°C(육온도)에서 20시간 동안 가열한다. 얼음으로 냉각후 용액을 에테르로 3회 추출한다. 수용액을 증발시키고, 잔사를 물(2회), CCl<sub>4</sub> (2회), 및 에탄올(2회)로 스트리핑한다. 잔사를 소량의 에탄올 및 아세톤으로 분해하여 결정화를 유도한다. 수득한 결정을 에탄올, 아세톤 및 에테르로 세척하여 백색 결정으로서 목적하는 1-디아미노-6,6-디플루오로-4-아자-옥탄 4.2g(88%)을 산출한다.

C<sub>7</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>의 분석:

이론치 : C ; 19.83, H ; 4.74, N ; 9.91

실측치 : C ; 19.70, H ; 4.50, N ; 9.83

## 2,2-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 제조

### 1-프탈이미도-2,2-디플루오로-3-부텐

2,2-디플루오로-1,4-부텐디올(12.97g, 103mM), 무수 피리딘(65ml) 및 디클로로메탄(200ml)의 교반 혼합물에 디클로로메탄(50ml)중 메탄설폰닐 클로라이드(23.6g)의 용액을 서서히 가한다. 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 2N HCl(2회), 이어서 10% 수성 NaHCl<sub>3</sub>로 중화될 때까지, 그리고 물로

세척한다. 유기층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 용매를 증발시킴에 따라 약간 황색 오일을 수득한다. 오일을 무수 에테르로 처리하여 결정화를 유도하므로써 백색 결정으로서 화합물 1,4-비스-메탄설폰닐옥시-2,2-디플루오로부텐을 산출한다 : 22.3g(77%).

화합물 1,4-비스-메탄설폰닐옥시-2,2-디플루오로부텐(20g, 71mM) 및 디아자비스아이크로온데센(21.6g, 142mM)을 무수 테트라하이드로푸란(150ml)와 교반하고 질소하에 밤새 80°C로 가열한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔여 오일을 디클로로메탄에 용해하며, 1M HCl(2회), 염소(2회)로 세척하고 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)한다. 용매를 증발시켜 오일로서 화합물 1-메탄설폰닐-2,2-디플루오로-3-부텐을 산출한다 : 11.2g(85%).

화합물 1-메탄설폰닐-2,2-디플루오로-3-부텐(11.2g, 60.2mM), 칼륨 프탈리드(12.3g, 66.4mM) 및 무수 디메틸포름아마이드(30ml)를 교반하고 질소하에 120시간 동안 가열한다(욕온도 110°C). 실온으로 냉각후, 조반용 생성물을 물(약 300ml)을 가하여 침전시키고, 여과하며, 디클로로메탄중에 용해한다. 디클로로메탄 용액을 1N 수산화칼륨(2회), 물(2회)로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)하며, 증발시켜 베이지색 결정으로 1-프탈이미도-2,2-디플루오로-3-부텐을 산출한다 : 11.9g(83%).

### 1-p-톨루엔설폰아미도-2,2-디플루오로-3-부텐

화합물 2-프탈이미도-2,2-디플루오로-3-부텐(11.4g, 48.1mM)을 20시간 동안 가열한다. 병욕에서 냉각후, 여과를 통해 프탈산을 제거하고 여과액을 증발시킨다. 수득한 잔사를 물에 용해하고, 에테르(2회)로 추출하며, 증발 건조시키고, 이소프로판올로 스트립한다. 에테르로 배산시켜 염산염으로서 흡습성 결정인 1-아미노-2,2-디플루오로-3-부텐을 산출한다 : 6.12g(88%).

모두 병욕에서 냉각시킨 1-아미노-2,2-디플루오로-3-부텐 하이드로 클로라이드(6.1g, 42.5mM), 무수 디클로로메탄 50ml 및 트리에틸아민(8.74g, 2당량)의 교반 혼합물에, 50ml 디클로로메탄중의 토실 클로라이드(8.1g, 1당량) 용액을 서서히 가한다. 실온에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물에 디클로로메탄을 더 가하며, 생성된 유기층을 1N HCl(2회), 물(2회)로 세척하고 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)한다. 용매를 증발시켜 브라운색 준고체물질(9.66g)을 산출하고, 실리카상에 섬광 크로마토그래피를 통하여 정제한다(300g, 용출제 : 에틸 아세테이트/석유 에테르 20-80 ; 분획 크기 100ml). 분획 17-25를 합하고 증발시켜 백색 결정으로서 1-p-톨루엔설폰아미도-2,2-디플루오로-3-부텐을 산출한다 ; 4.8g(43%). 에테르/석유 에테르로 재결정화하여 매우 미세하고, 송같은, 침상의 목적 화합물을 수득한다.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S의 분석 :

이론치 : C ; 50.56, H ; 5.02, N ; 5.36

실측치 : C ; 50.93, H ; 5.02, N ; 5.45

7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 및 6,6-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 제조시와 기본적으로 동일한 방법에 따라, 즉 1-메탄설폰닐-2,2-디플루오로부텐을 4-브로모-부틸프탈이미드로 알킬화하고; 2중 결합을 산화하여 카복실산으로 하며; 보란-메틸설파이드 착화합물로 카복실산을 환원하여 제1알코올로 하고; 제1알코올을 메실화하며; 메실 유도체를 칼륨 프탈이미드와 반응시켜 상응하는 1,8-디프탈이미도 유도체를 수득하고; 프탈로일 및 토실 보호 그룹을 제거하여 목적 화합물 2,2-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄을 수득한다.

### 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 항증식 효과 측정

모리스 래트(Morris rat) 간암 7288C(HTC)세포를 10%(V/V) 투석 말의 혈청, 11.0mM 글루코스, 2mM 글루타민, 0.057mM 시스틴, 5.9mM NaHCO<sub>3</sub> 및 50mM N-트리스(하이드록시메틸)메틸글리신을 공급한 스웬의 77배지(Swim's 77 medium)에서 현탁배양으로서 통상적으로 생육시킨다. HTC 세포 배양물을 화합물 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 10 μm의 존재 또는 부재하에 배양하고 11일 동안 관찰한다.

세포를 대수 성장기로 유지하기 위해 세포 배양 배지를 2, 4, 7 및 9일에 교환한다. 실질적 세포수를 세포-계수에 의해 측정하고 상대적 세포 성장을, 사용한 여러가지 희석 요소를 감안하여 계산한다. 세포 성장의 % 억제도를 다음 식에 따라라 계산한다 :

$$100 - 100 \frac{N_{tn} - N_{t0}}{N_{cn} - N_{c0}}$$

상기식에서, N<sub>c0</sub>는 시간=0에서 대조용 배양물의 상대 성장이고, N<sub>cn</sub>는 시간=n에서 대조용 배양물의 상대 성장이며, N<sub>t0</sub>는 시간=0에서 시험 배양물의 상대 성장이고, N<sub>tn</sub>는 시간=n에서 시험 배양물의 상대 성장이다.

클로닝 효율은 세포 증식 억제제 또는 세포 독성제로서의 시험 화합물 작용을 측정하는 데 사용하는 생존성의 측정이다. 클로닝 효율은 각각 하기 클로닝 배지 5ml를 함유하는 60mm 플라스틱 페트리-접시에 세포 0.25-1.25 × 10<sup>3</sup> 개를 접종하므로써 측정한다 : 10%(v/v)말 혈청, 11mM 글루코스, 2mM 글루

타민, 0.057mM 시스틴, 1.8mM CaCl<sub>2</sub>, 17.5mM NaHCO<sub>3</sub> 및 1mM N-트리스(하이드록시메틸) 메틸글리신을 보강한 스웬의 77 배지, 페트리-접시를 CO<sub>2</sub>/공기 대기(5%, v/v)하에 가습 배양기에서 37°C로 12일 동안 배양하고, 그 시각에 생존 세포 콜로니를 측정하며 대조용과 비교한다. 결과는 생존 세포 콜로니의 % 억제도로 나타낸다.

표 I 은 배양 배지에 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 10 μM을 투여한 결과 11일 뒤 97%의 세포 성장을 억제함을 예시하고 있다. 또한 시험 화합물 투여 4일후 세포 생존성은 72%로 감소하였다.

[표 I]

HTC 세포 성장 및 생존에 대한 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄의 효능

시간(일)	상 대 성 장		세포 성장 억제도(%)	생존 세포 콜로니의 억제도(%)
	대조용	시험 화합물		
0	1.00	1.00	0	-
1	1.83	1.46	45	21
2	3.67	2.92	28	-
3	7.29	5.57	27	-
4	14.1	5.99	62	42
5	-	-	-	-
6	55.8	12.5	78	72
7	100	13.4	87	-
8	209	18.9	91	-
9	362	20.7	95	-
10	747	26.1	97	-
11	1133	30.2	97	-

표 II는 비가역적 L-오르니틴 디카복실레이스 억제물, [2R, 5R]-6-헵틴-2,5-디아민(화합물 B)과 배합한 화합물 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄(화합물 A)의 효능을 나타낸다. 이 실험은 배양 배지에 [2R, 5R]-6-헵틴-2,5-디아민 100 μM 투여로 수득한 항증식 효과가 10 μM의 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄이 존재하므로써 증진됨을 시사하고 있다. 따라서 예를 들면 배합물의 세포 생존성은 1일 뒤 44%로 감소하였다.

[표 II]

HTC 세포 성장 및 생존에 대해서 [2R, 5R]-6-헵틴-2,5-디아민(B)과 배합한 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄(A)의 효능

시간(일)	상 대 성 장			세포 성장 억제도(%)		생존세포 콜로니의 억제도(%)	
	대조용	화합물B	화합물A+B	화합물B	화합물A+B	화합물B	화합물A+B
0	1.00	1.00	1.00	0	0	0	0
1	1.92	1.92	1.63	0	31	1	44
2	3.82	2.47	2.08	48	62	22	69
3	7.35	3.51	2.52	60	76	3	77
4	14.60	4.26	2.70	76	88	52	89

표 III은 비가역적 L-오르니틴 디카복실레이스 억제물, DL-α-디플루오로메틸오르니틴(화합물 C) 5ml와 배합한 화합물 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄(화합물 A) 10 μM의 효과를 나타낸다. 이 실험은 화합물 A 및 C의 배합으로 얻어지는 항증식 효과가 화합물A 또는 화합물C 단독 사용시 수득되는 항증식 효과보다 더 크다는 것을 예시하고 있다.

[표 III]

HTC 세포성장 및 생존에 대해서 DL- $\alpha$ -디플루오로에틸오르니틴(C)과 배합한 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄(A)의 효능

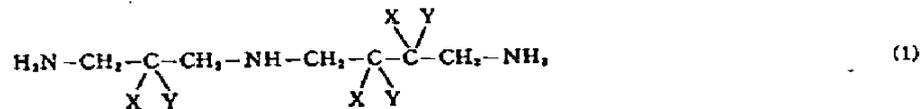
시간(일)	상 대 성 장			세포 성장 억제도(%)	
	대조용	화합물C	화합물A+C	화합물C	화합물A+C
0	1.00	1.00	1.00	0	0
1	1.92	1.92	1.58	0	37
2	3.82	2.58	1.97	44	66
3	7.35	3.51	2.61	61	75
4	14.60	4.49	2.43	74	89

본 발명의 다른 면은  $F^{19}$  NMR 생체내 분광 검사법에 의한 종양 조직 검출 및 진단과  $F^{19}$  NMR 단층촬영법에 의한 종양 영상시 유용한 핵자기 공명(NMR) 영상제(imaging agents)로서 여기에 기술한 불소화 화합물의 용도이다. 본 발명의 불소화 화합물 모두가 진단 및/또는 치료할 포유류에 존재하는 특정 종양의 정확한 위치를 검출 및 측정하기 위한 NMR 제로 유용하나, 항증식 및 항종양제로 유용한 가장 활성적인 화합물이 NMR 종양 영상제로 더욱 바람직하다. 포유류 종양의 검출 및 탐색시 유용한 기타 바람직한 NMR 영상제 종류는 일반식(1)의 불소화 화합물 제조시 사용하는 디플루오로 중간물질, 특히 2,2-디플루오로-1,4-부탄 디아민이다. 이 최종-용도 적용시 화합물은 0.2 내지 5g의 범위로 투여한다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 일반식(1)의 겐(gem)-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 유도체 및 약제학적으로 허용되는 그의 염.



상기식에서, X 및 Y는 수소 또는 할로겐을 나타내고, 단, 단지 두개의 할로겐이 어느 특정시간에 단 하나의 탄소 원자상에 존재한다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 할로겐이 2,2-위치에 있는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 할로겐이 6,6-위치에 있는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 할로겐이 7,7-위치에 있는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 7,7-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염.

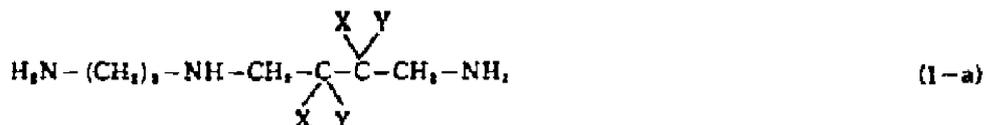
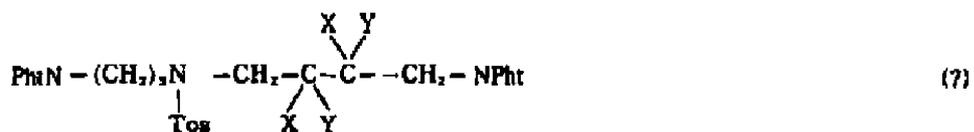
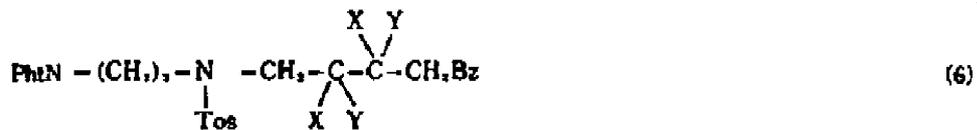
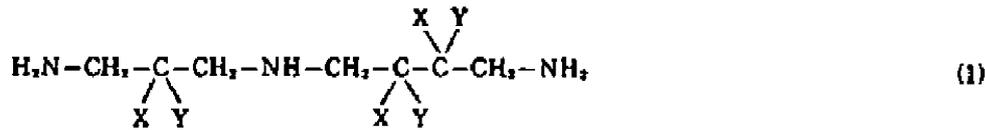
#### 청구항 6

제1항에 있어서, 6,6-디플루오로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄인 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염.

#### 청구항 7

(a) 일반식(2)의 2,2-디할로-1,4-부탄디올을 벤질 브로마이드와 반응시켜 일반식(3)의 상응하는 1-벤질옥시-2,2-디할로-4-하이드록시부탄 및 1-벤질옥시-3,3-디할로-4-하이드록시부탄의 혼합물을 생성시키고; (b) 상기 이성체를 분리하고, 유리 하이드록실 그룹을 메탄설포닐 클로라이드와 반응시킨 다음, 수득된 1-벤질옥시-겐-디할로-4-메탄설포닐옥시부탄을 칼륨 프탈리마이드와 반응시켜 일반식(4)의 상응하는 N-(4-벤질옥시-겐-디할로부틸)프탈리마이드 유도체를 수득하고; (c) 상기 프탈리마이드를 하이드라진과 반응시켜 상응하는 4-벤질옥시-겐-디할로부틸아민을 생성시키고, 유리 아민을 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 보호하여 일반식(5)의 상응하는 N-(4-벤질옥시-겐-디할로부틸)-p-톨루엔 설포나마이드 유도체를 생성시키며; (d) 상기 p-톨루엔설포나마이드 유도체를 3-브로모프로필프탈리마이드로 알킬화하여 일반식(6)의 상응하는 1-프탈리마이드-4-p-톨루엔설포닐-겐-디할로-8-벤질옥시-4-아자-옥탄 유도체를 생성시키며; (e) 상기 벤질옥시 그룹을 분리시켜 제1알코올을 생성시키고, 상기 제1알코올을 메탄설포닐 클로라이드와 반응시킨 다음, 그와 같이 수득된 1-프탈리마이드-

4-p-톨루엔설포닐-젓-디할로-8-메탄설포닐옥시-4-아자-옥탄을 칼륨 프탈리마이드와 반응시켜 일반식 (7)의 상응하는 1,8-디프탈리마이드-4-p-톨루엔설포닐-젓-디할로-4-아자-옥탄 유도체를 수득하고; (f) 상기 1,8-디프탈리마이드-4-p-톨루엔설포닐-젓-디할로-4-아자-옥탄을 에탄올 중 하이드라진과 함께 가열하여 프탈로일 보호 그룹을 제거한 다음, 수성 HBr과 함께 가열하여 토실 보호그룹을 제거하여 일반식(1-a)의 목적하는 6,6-또는, 7,7-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 유도체를 수득함을 특징으로 하여, 하기 일반식(1)의 6,6-디할로 또는 7,7-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 유도체를 제조하는 방법.

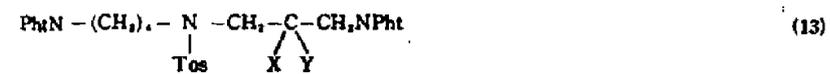
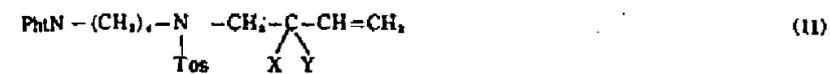
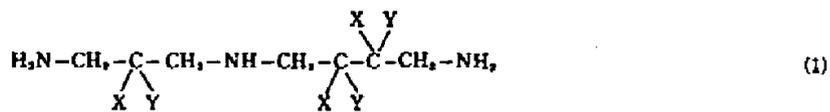


상기식에서, X 및 Y는 수소 또는 할로겐이고, 단, 두개의 할로겐은 어느 특정시간에 단 하나의 탄소 원자상에 존재하며, X' 및 Y'은 염소 또는 불소이며, Bz는 벤질 그룹이며, PhA는 프탈로일 그룹이며, Tos는 p-톨루엔설포닐 그룹이다.

#### 청구항 8

(a) 2,2-디할로-1,4-부탄디올을 메탄설포닐 클로라이드 2당량과 반응시켜 상응하는 1,4-비스-메탄설포닐옥시-2,2-디할로부틸을 생성시킨 다음, 디아자비사이클로온데센과 함께 가열하여 일반식(9)의 상응하는 1-메탄설포닐옥시-2,2-디할로-3-부텐을 제조하고; (b) 상기 1-메탄설포닐옥시 유도체를 칼륨 프탈리마이드와 반응시킨 다음, 생성된 프탈로일 잔기를 분리시켜 일반식(10)의 상응하는 2,2-디할로-3-부테닐아민을 수득하고; (c) 상기 아민을 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 보호한 다음, 사익 보호된 유도체를 4-브로모부틸 프탈리마이드로 알킬화하여 일반식(11)의 상응하는 N-(4-프탈리마이드부틸)-N-(2,2-디할로-3-부테닐)-p-톨루엔 설포나마이드를 수득하고; (d)상기 N-(4-프탈리마이드부틸)유도체의 2중결합을 산화시킨 다음, 보란-메틸설파이드 착화합물로 환원시켜 일반식(12)의 상응하는 8-프탈리마이드-4-p-톨루엔설포닐-2,2-디할로-4-아자-옥탄올을 생성시키고; (e) 상기 2,2-디할로-4-아자-옥탄올을 유도체 메탄설포닐 클로라이드와 반응시켜 상응하는 1-메탄설포닐옥시-8-프탈리마이드-4-p-톨루엔설포닐-4-아자-옥탄을 생성시킨 다음, 칼륨 프탈리마이드와 반응시켜 일반식(13)의 상응하는 2,2-디할로-1,8-디프탈리마이드-4-p-톨루엔설포닐-4-아자-옥탄을 수득하고; (f) 에탄올 중 하이드라진과 함께 가열하여 프탈로일 보호 그룹을 제거한 다음, 수성 HBr과 함께 가열하여 토실 보호그룹을 제거하여 일반식(1-b)의 목적하는 2,2-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄-유도체를 수득함을 특징으로 하여, 하기 일반식(1)의 2,2-디할로-1,8-디아미노-4-아자-옥탄 유도체를 제조하는 방

면.



상기식에서, X 및 Y는 수소 또는 할로겐이고 단, 두개의 할로겐은 어느 특정시간에 단 하나의 탄소 원자상에 존재하며, Mes는 메탄설포닐 그룹이며, Ph는 프탈로일 그룹이며, Tos는 p-톨루엔설포닐 그룹이다.

#### 청구항 9

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와의 배합물 또는 혼합물 형태로 함유하는 증식억제성 또는 항암성 조성물.

#### 청구항 10

제10항에 있어서, 치료학적 유효량의 2-디플루오로메틸-2,5-디아미노펜타노산 또는 [2R, 5R]-6-헵틴-2,5-디아민을 추가로 함유하는 증식억제성 또는 항암성 조성물.