

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07C 129/12

(45) 공고일자 1987년04월04일  
(11) 공고번호 특1987-0000656

(21) 출원번호	특1982-0004571	(65) 공개번호	특1984-0001952
(22) 출원일자	1982년10월07일	(43) 공개일자	1984년06월07일
(30) 우선권주장	81-159503 1981년10월08일	일본(JP)	
(71) 출원인	재단법인 미생물화학연구회	이찌가와 도쿠지	
	일본국 도쿄도 시나가와구 가미오사끼 3쵸메 14반 23고		
(72) 발명자	우메자와 하마오		
	일본국 도쿄도 네리마구 도요따마기다 4쵸메 23반짜		
	다께우찌 도미오		
	일본국 도쿄도 시나가와구 히가시고탄다 5쵸메 1반 11고		
	곤도오 신이찌		
	일본국 가나가와켄 요코하마시 미도리구 이찌게오쵸 1157 반찌노1 아네쯔꾸		
	스 801고		
	이이누마 히로노부		
	일본국 도쿄도 기타구 호리부네 3쵸메 15반 1고		
	이께다 다이시로		
	일본국 도쿄도 시부야구 요요기 5쵸메 29반 8고		
	나카무라 떼루야		
	일본국 시가켄 구사쯔시 노무라쵸 아자 시모하다고 831반노 6		
	후지이 아끼오		
	일본국 가나가와켄 가마꾸라시 오오후네 4쵸메 8반 13고		
(74) 대리인	한규환		

심사관 : 김영우 (책자공보 제1278호)

(54) N-[4-(3-아미노프로필)-아미노부틸]-2-(ω-구아니디노-지방산-아미도)-2-치환된-에탄아미드 및 이들 염의 제조방법

요약

내용 없음.

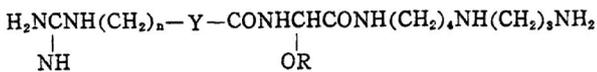
명세서

[발명의 명칭]

N-[4-(3-아미노프로필)-아미노부틸]-2-(ω-구아니디노-지방산-아미도)-2-치환된-에탄아미드 및 이들 염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(1)로 표시되는 제암성(制癌性)물질로서 유용한 N-[4-(3-아미노프로필)-아미노부틸]-2-(ω-구아니디노-지방산-아미도)-2-치환된-에탄아미드 신규 화합물과 이들 염의 제조방법에 관한 것이다.

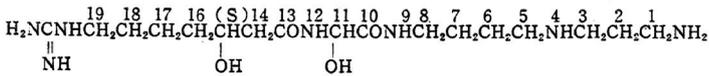


상기 식에서, Y는  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , 또는  $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ OH \end{array}$  를 나타내고, R은 수소원자, 치환체로서 하이드록실기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 벤질기를 나타내며, n은 1 내지 8의 정수이며, Y

$\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ OH \end{array}$  가 이고 n가 4일대, R은 수소원자가 아닌 기를 나타낸다.

제암성 물질에 대해 계통적 연구를 하던중, 본 발명인은 바실러스(Bacillus)속에 속하는 바실러스 라테

로스포르스(Bacillus laterosporus)의 BMG 162-aF<sub>2</sub>종(FERM P-5230 ; ATCC 31932)의 배양 여과액내에서 스퍼구아린(Spergualin)이라 부르는 새로운 제암성 항생물질 BMG 162-aF<sub>2</sub>를 발견

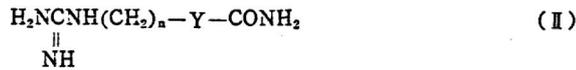


15위치의 배열은 S인데 11위치의 배열은 아직 결정되지 않았다[Jor. of Antibiotics, Vol. 34, 1622(1981)]. 이러한 일반식의 화합물은 산 아미드와 글리옥실릴 스퍼미딘의 축합에 의하여 합성된다. 수득한 에피머화합물은 천연(-)-스퍼구아린과 비천연(+)-스퍼구아린[Jor. of Antibiotics, Vol. 34, 1625(1981)]으로 분해된다.

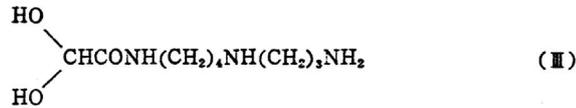
본 발명자는 스퍼구아린에 관련된 여러가지 화합물에 대한 광범위한 연구를 실시하였다. 본 발명은 일반식(Ⅰ)의 화합물이 우수한 제암 작용을 나타내고, 특히 R이 수소원자가 아닌 기인 경우의 화합물이 안정성 면에서 우수함을 발견한 데에 의거한 것이다.

본 발명의 화합물은 아래에 기술한 바와 같이 합성한다.

R이 수소원자인 일반식(Ⅰ)의 화합물은 하기 일반식(Ⅱ)의 ω-구아니디노 지방산 아미도와 하기 일반식(Ⅲ)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시 에탄아미드의 축합에 의하여 제조된다.



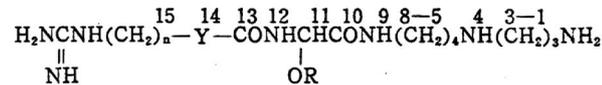
(상기 식에서, Y 및 n은 상술한 바와 같다)



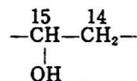
일반식(Ⅰ)의 R이 수소원자가 아닌 다른 기인 경우, 본 발명 화합물은 상기 축합에 의해 수득한 화합물 또는 미생물에 의한 배양 여과액으로부터 얻은 스퍼구아린을 필요에 따라, 아미노 및 아미노기를 보호시키고, 탄소수 1 내지 4의 지방족 1가 또는 2가알콜, 탄소수 1 내지 4의 디아조파라핀 또는 벤질알콜과 반응시킨후, 필요시, 아미노와 아미노 기의 보호기를 제거하여 합성한다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 약물학적으로 허용 가능한 산 부가염의 형태로 사용할 수 있으며, 산 부가염의 예를 들면 염산, 황산, 인산 및 붕산과 같은 무기산 및 아세트산, 시트르산, 타타르산과 글루타르산과 같은 유기산과의 염을 들 수 있다.

일반식(Ⅰ)의 본 발명 화합물들은 각기 11위치에 비대칭 탄소를 가지므로, 11위치의 탄소에 대해 에피머 형태로, 즉 좌선성 에피머의 형태(이후부터(-)로 표시함)와 우선성 에피머의 형태(이후부터(+))로 표시함)로 존재한다.



상기 식에서 Y, R 및 n은 상술한 바와 같다. 특별한 지적이 없는 한, 본 발명 화합물은 에피머 쌍(필요



에 따라 (±)로 표시됨)의 혼합물(대략 1 : 1)이다. Y가 일 때, 본 화합물은 또한 15위치에 비대칭 탄소를 가지므로, 15위치에 S-배열을 가진 한개의 에피머와 15위치에 R-배열을 가진 다른 에피머가 있다. 특별한 지적이 없는 한, 본 발명의 화합물은 (S)-에피머와 (R)-에피머의 혼합물(대략 1 : 1)이다.

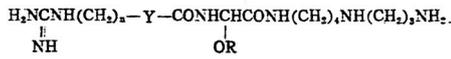
본 발명의 대표적인 화합물의 물리 화학적 및 생물학적 성질은 아래에 기술한 바와 같다.

(1) 물리 화학적 성질

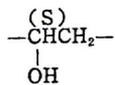
본 발명의 대표적 화합물 명은 표 1에 기재된 바와 같다. 이러한 화합물의 염산염의 분자식 및 원소 분석 결과는 표 2에 요약되어 있으며, 적외선 스펙트라(KBr 정제) 및 양자-NMR스펙트라(내부 표준으로서 deuterio-methanol, tetramethylsilane =TMS 내)의 결과는 표 3에 수록되었고, 본 발명 화합물들의 광학적 이성체의 비선 강도는 표 4에 기재하였다.

본 발명 화합물의 화학적 안정성은 60℃에서 4시간 가열후의 보존력(%)을 측정함으로써 평가하였으며 대조로서 스퍼구아린을 사용하여 이들에 대한 시험한 결과를 표 5에 나타내었다. 보존력은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)의 방법으로 측정하였다. 컬럼은 뉴클레오실(Nucleosil) 5C18로 충전하고 스퍼구아린에 사용된 용매는 아세트니트릴-0.01M 나트륨 펜탄술포네이트 +0.01M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>의 혼합물(6 : 94)(pH3)이며 본 발명의 화합물에 사용된 용매는 아세트니트릴 -0.005M 나트륨 펜탄술포네이트 +0.01M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>의 혼합물(pH3)이다. 후자의 경우, 혼합비는 각 특정 화합물에 따라 다르게 하였다. 예를 들면, 화합물 번호 9의 경우, 혼합비를 10 : 90으로 한 반면, 화합물 번호 22의 경우 혼합비를 7 : 93으로 하였다.

[표 1]



화합물번호	n	Y	R	화합물명
1	1	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-쿠아니디부탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드
2	2	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(5-쿠아디노펜탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드
3	3	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-쿠아니디노헥산아미도)-2-하이드록시에탄아미드
4	4	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드
5	5	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-쿠아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드
6	6	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-쿠아니디노노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드
7	1	"	CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-쿠아니디노부탄아미도)-2-메톡시에탄아미드
8	3	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-쿠아니디노헥산아미도)-2-메톡시에탄아미드
9	4	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노헵탄아미도)-2-메톡시에탄아미드
10	5	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-쿠아니디노옥탄아미도)-2-메톡시에탄아미드
11	6	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-쿠아니디노헵탄아미도)-2-메톡시에탄아미드
12	4	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노노난아미도)-2-에톡시에탄아미드
13	4	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노헵탄아미도)-2-부톡시에탄아미드
14	4	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노헵탄아미도)-2-(2-하이드록시)에톡시에탄아미드
15	4	"	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노헵탄아미도)-2-벤질옥시에탄아미드
16	4	CH=CH	H	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-2-헵텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드
17	5	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-쿠아니디노-2-옥텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드
18	6	"	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-쿠아니디노-2-노넨아미도)-2-하이드록시에탄아미드
19	4	"	CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-2-헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드
20	5	CHCH <sub>2</sub>   OH	H	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-쿠아니디노-3-하이드록시옥탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드
21	6	CHCH <sub>2</sub>   OH	"	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-쿠아니디노-3-하이드록시노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드
22*	4	(S) CHCH <sub>2</sub>   OH	CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-3-하이드록시헵탄아미도)-2-메톡시에탄아미드
23*	4	"	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-3-하이드록시헵탄아미도)-2-에톡시에탄아미드
24*	4	(S) CHCH <sub>2</sub>   OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-3-하이드록시헵탄아미도)-2-부톡시에탄아미드
25*	4	"	CH <sub>2</sub> OH <sub>2</sub> OH	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-3-하이드록시헵탄아미도)-2-(2-하이드록시)에톡시에탄아미드
26	4	"	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-쿠아니디노-3-하이드록시헵탄아미도)-2-벤질옥시에탄아미드



주 : Y가 이고, n이 4이며 R이 수소원자가 아닌 그룹인 일반식(1)의 화합물들은 이후부터 "11-

0-(R의 약칭)-스퍼구아린"으로 약칭함.

[표 2]

화합물번호	분자식	원소분석(%)				
			C	H	N	Cl
1	C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	34.90	7.74	20.35	22.07
		실측치	34.92	7.87	20.21	21.96
2	C <sub>15</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	36.33	7.93	19.77	21.45
		실측치	36.27	8.05	19.68	21.30
3	C <sub>16</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	37.69	8.10	19.23	20.86
		실측치	37.83	8.38	19.18	20.67
4	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	38.97	8.27	18.71	20.30
		실측치	39.10	8.42	18.57	20.18
5	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.19	8.43	18.23	19.77
		실측치	40.31	8.74	17.96	19.51
6	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	41.34	8.58	17.76	19.27
		실측치	41.32	8.79	17.65	19.13
7	C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	36.33	7.93	19.77	21.45
		실측치	36.41	8.10	19.46	21.32
8	C <sub>17</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	38.97	8.27	18.71	20.30
		실측치	39.20	8.31	18.48	20.11
9	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.19	8.43	18.23	19.77
		실측치	40.33	8.51	18.08	20.11
10	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	41.34	8.58	17.76	19.27
		실측치	41.39	8.82	17.62	19.15
11	C <sub>20</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	42.44	8.73	17.32	18.79
		실측치	42.51	8.92	17.33	18.50
12	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	41.34	8.58	17.76	19.27
		실측치	41.44	8.75	17.59	19.11
13	C <sub>21</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	43.48	8.86	16.90	18.34
		실측치	43.61	9.04	16.78	18.43
14	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.18	8.34	17.26	18.73
		실측치	40.07	8.39	17.31	18.58
15	C <sub>21</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	46.94	8.04	15.97	17.32
		실측치	47.03	8.20	15.76	17.12
16	C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	39.12	7.92	18.79	20.38
		실측치	39.10	8.02	19.05	20.07
17	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.34	8.09	18.29	19.85
		실측치	40.53	8.22	18.26	19.69
18	C <sub>19</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	41.49	8.25	17.83	19.34
		실측치	41.46	8.07	17.93	19.20
19	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.34	8.09	18.29	19.85
		실측치	40.09	7.86	18.11	19.71
20	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	39.03	8.19	17.70	19.20
		실측치	38.77	8.05	17.64	20.41
21	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.18	8.34	17.26	18.73
		실측치	40.41	8.60	17.35	18.58
22	C <sub>18</sub> H <sub>39</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	39.03	8.19	17.70	19.20
		실측치	39.03	8.50	17.49	19.15
23	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	40.18	8.34	17.26	18.73
		실측치	40.23	8.75	17.17	18.35
24	C <sub>21</sub> H <sub>45</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	42.32	8.62	16.45	17.84
		실측치	42.37	8.90	16.31	17.74
25	C <sub>19</sub> H <sub>41</sub> N <sub>7</sub> O <sub>5</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	39.08	8.11	16.79	18.21
		실측치	39.15	8.26	16.42	18.10
26	C <sub>20</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> ·3HCl·3/2H <sub>2</sub> O	계산치	45.75	7.84	15.56	16.88
		실측치	45.77	7.93	15.39	16.64

[표 3]

화합물번호	IR 스펙트럼 흡수( $\text{cm}^{-1}$ )	양자 NMR 스펙트럼( $\delta$ 치)
1	3320, 2950, 1655, 1525, 1460, 1365, 1260, 1160, 1115, 1070	1.4~2.4( $\text{CH}_2 \times 4$ ), 2.40( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.55( $\text{CH}$ )
2	3400, 2950, 1660, 1530, 1465, 1170, 1120, 1080, 1020	1.9~2.0( $\text{CH}_2 \times 4$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.53( $\text{CH}$ )
3	3270, 2950, 1560, 1530, 1460, 1370, 1240, 1165, 1120, 1080	1.4~2.0( $\text{CH}_2 \times 5$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.52( $\text{CH}$ )
4	3400, 2950, 1653, 1525, 1460, 1360, 1160, 1120, 1030	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.24( $\text{CH}_2$ ), 2.30( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.56( $\text{CH}$ )
5	3330, 2925, 1655, 1520, 1460, 1360, 1160, 1120, 1080	1.20~2.0( $\text{CH}_2 \times 7$ ), 2.0~2.4( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.52( $\text{CH}$ )
6	3370, 2925, 1655, 1520, 1460, 1155, 1115, 1080	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 8$ ), 2.0~2.4( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.50( $\text{CH}$ )
7	3400, 2930, 1650, 1520, 1460, 1360, 1190, 1160, 1090	1.4~2.4( $\text{CH}_2 \times 4$ ), 2.40( $\text{CH}_2$ ), 2.8~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.38( $\text{OCH}_3$ ), 5.30( $\text{CH}$ )
8	3420, 2940, 1650, 1520, 1460, 1355, 1190, 1160, 1090	1.4~2.0( $\text{CH}_2 \times 5$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.38( $\text{OCH}_3$ ), 5.29( $\text{CH}$ )
9	3420, 2950, 1650, 1520, 1460, 1360, 1190, 1160, 1090	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.37( $\text{OCH}_3$ ), 5.26( $\text{CH}$ )
10	3400, 2925, 1650, 1520, 1455, 1355, 1250, 1190, 1160, 1090	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 7$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.37( $\text{OCH}_3$ ), 5.28( $\text{CH}$ )
11	3400, 2930, 1655, 1520, 1460, 1360, 1190, 1160, 1090	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 8$ ); 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.37( $\text{OCH}_3$ ), 5.29( $\text{CH}$ )
12	3400, 2930, 1655, 1520, 1460, 1360, 1160, 1085	1.23( $\text{CH}_3$ ), 1.3~2.0( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.64( $\text{CH}_2$ ), 5.42( $\text{CH}$ )
13	3380, 2925, 1655, 1520, 1455, 1360, 1155, 1080	0.92( $\text{CH}_3$ ), 1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 8$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.64( $\text{CH}_2$ ), 5.42( $\text{CH}$ )
14	3370, 2930, 1655, 1520, 1455, 1355, 1165, 1110, 1060	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.70( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 5.45( $\text{CH}$ )
15	3340, 2930, 1655, 1520, 1450, 1160, 1065, 1020, 740, 695	1.2~2.0( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.0~2.5( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 4.64( $\text{CH}_2$ ), 5.51( $\text{CH}$ ), 7.32( $\text{C}_6\text{H}_5$ )
16	3350, 2930, 1660, 1520, 1460, 1355	1.4~2.5( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.56( $\text{CH}$ ), 6.01( $\text{CH}$ ), 6.81( $\text{CH}$ )
17	3400, 2925, 1660, 1530, 1460, 1360, 1165, 1115, 1080	1.4~2.5( $\text{CH}_2 \times 7$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.60( $\text{CH}$ ), 6.02( $\text{CH}$ ), 6.85( $\text{CH}$ )
18	3400, 2940, 2850, 1660, 1530, 1460, 1360, 1225, 1115, 1080	1.2~2.5( $\text{CH}_2 \times 8$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 5.65( $\text{CH}$ ), 6.04( $\text{CH}$ ), 6.88( $\text{CH}$ )
19	3400, 2940, 1665, 1520, 1455, 1350, 1195, 1095, 985	1.4~2.5( $\text{CH}_2 \times 6$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.4( $\text{OCH}_3$ ), 5.39( $\text{CH}$ ), 6.09( $\text{CH}$ ), 6.90( $\text{CH}$ )
20	3450, 2925, 1650, 1525, 1460, 1160, 1110, 1075	1.4~2.3( $\text{CH}_2 \times 7$ ), 2.38( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 4.0( $\text{CH}$ ), 5.52( $\text{CH}$ )
21	3400, 2950, 1655, 1520, 1460, 1165, 1110, 1075	1.2~2.4( $\text{CH}_2 \times 8$ ), 2.41( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 4.0( $\text{CH}$ ), 5.58( $\text{CH}$ )
22	3330, 2930, 1655, 1520, 1460, 1360, 1190, 1160, 1090, 1020	1.4~1.9( $\text{CH}_2 \times 5$ ), 2.19( $\text{CH}_2$ ), 2.49( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.41( $\text{CH}_2$ ), 4.04( $\text{CH}$ ), 5.35( $\text{CH}$ )
23	3350, 2925, 1655, 1520, 1460, 1360, 1160, 1085, 1020	1.23( $\text{CH}_3$ ), 1.4~1.9( $\text{CH}_2 \times 5$ ), 2.16( $\text{CH}_2$ ), 2.46( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.64( $\text{CH}_2$ ), 4.02( $\text{CH}_2$ ), 5.43( $\text{CH}$ )
24	3380, 2925, 1655, 1520, 1455, 1370, 1155, 1080, 1020	0.92( $\text{CH}_3$ ), 1.2~1.9( $\text{CH}_2 \times 7$ ), 2.09( $\text{CH}_2$ ), 2.43( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.61( $\text{CH}_2$ ), 4.01( $\text{CH}_2$ ), 5.41( $\text{CH}$ )
25	3375, 2930, 1655, 1520, 1450, 1165, 1115, 1060	1.4~1.9( $\text{CH}_2 \times 5$ ), 2.13( $\text{CH}_2$ ), 2.45( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 3.70( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 4.02( $\text{CH}$ ), 5.44( $\text{CH}$ )
26	3330, 2930, 1655, 1520, 1445, 1360, 1160, 1065, 1020, 740, 695	1.4~1.9( $\text{CH}_2 \times 5$ ), 2.12( $\text{CH}_2$ ), 2.46( $\text{CH}_2$ ), 2.9~3.4( $\text{NCH}_2 \times 5$ ), 4.00( $\text{CH}$ ), 4.64( $\text{CH}_2$ ), 5.50( $\text{CH}$ ), 7.32( $\text{C}_6\text{H}_5$ )

[표 4]

화합물번호	15위치	11위치	비선광도[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
9		(±)	0.0° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(-)	-30.4° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(+)	+29.5° (Cl, H <sub>2</sub> O)
22	(S)	(±)	-1.0° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(-)	-27.3° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(+)	+25.5° (Cl, H <sub>2</sub> O)
23	(S)	(±)	-0.2° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(-)	-25.0° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(+)	+24.2° (Cl, H <sub>2</sub> O)
24	(S)	(±)	+0.5° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(-)	-22.9° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(+)	+23.5° (Cl, H <sub>2</sub> O)
25	(S)	(±)	-2.1° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(-)	-18.7° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(+)	+15.8° (Cl, H <sub>2</sub> O)
26	(S)	(±)	-3.1° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(-)	-24.3° (Cl, H <sub>2</sub> O)
		(+)	+21.0° (Cl, H <sub>2</sub> O)

[표 5]

화합물번호/pH	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9	69.3	89.3	100	100	100	100	100	97.5	97.9
13	72.4	90.1	100	-	100	-	100	98.0	96.0
14	71.8	90.6	100	-	100	-	100	97.5	97.3
15	76.5	91.4	100	-	100	-	100	99.0	96.2
22(-)	79.7	-	100	100	100	100	100	97.6	95.7
(+)	79.7	-	100	100	100	100	100	100	95.6
24	76.3	-	100	100	100	100	100	97.1	94.8
25	68.9	-	100	100	100	100	100	97.7	95.5
26	77.2	-	100	100	100	100	100	95.9	94.5
(-)스피쿠아린	88.1	88.0	87.8	82.5	46.5	12.6	6.1	0	-

(2) 생물학적 성질

본 발명의 모든 화합물들은 특이한 제암 활성을 지니고 있으며, 아래에 기술한 바와 같이 시험관내 시험에서 암세포에 대한 강한 성장-억제 효과 및 이식된 암세포를

1. 시험관내 시험에서 암세포에 대한 성장 억제 작용 DBA/2 생양쥐에 각기 10<sup>5</sup> 새양쥐 백혈병 L-1210세포를 이식하고 투입한지 4일후 새양쥐로부터 무균적으로 수집한 복수(腹水)를 생리 식염수로 3회 세척하여 L-1210세포를 수득하고 이것을 10% 태아 송아지 혈청 및 5μM2-메르캅트 에탄올을 첨가한 RPMI 1640 배지 [G.E. Moore, Journal of the American Medical Association, Vol 199, 519(1967) ; H.J. Morton, In Vitro, Vol 6, 89(1970)]내에 현탁시킨 후 수득한 현탁액을 0.9ml당 5×10<sup>4</sup> L-1210세포가 되도록 희석시킨다. 세포 현탁액 0.9ml와 시험하고자 하는 시료가 함유된 배지 0.1ml를 넣은 마이크로플레이트를 37°C하의 이산화탄소 배양기내에 둔다. 48시간 배양후 코울터 카운터(Coulter Counter)(Coulter Electronics, Inc. U.S.A)로 세포의 수를 측정하여 성장 억제율(%)=(1-T/C)×100=[1-(시료를 함유한 배지중의 성장 세포의 수)/(대조 배지중의 성장세포의 수)]×100을 얻는다. 50% 성장 억제 농도를 여러 시료 농도에서의 성장 억제치로부터 계산한다.

L-1210 세포의 성장 억제에 대한 본 발명의 대표적 화합물의 시험 결과는 표 6에 표시한 바와 같다.

[표 6]

화합물번호	성장억제(%) (1-T/C)×100								50%억제 농도 (mcg/ml)
	시험화합물의 농도 mcg/ml								
	1.25	2.5	5	10	20	40	80	160	
1	-	52.2	89.3	101	100	-	-	-	2.4
2	9.6	30.5	46.9	69.5	77.6	79.6	79.6	-	5.0
3	20.6	36.7	64.2	81.6	86.7	-	-	-	3.7
4	20.0	27.5	29.9	58.4	75.5	78.7	-	-	8.1
5	-	24.9	29.1	40.0	54.2	66.0	88.5	96.8	18
6	38.0	40.3	45.5	50.3	57.5	-	-	-	8.0
7	38.7	80.7	98.5	99.8	99.9	99.3	-	-	1.5
8	-	-	33.2	38.1	46.8	53.5	66.3	88.2	28
9	-	-	35.5	45.9	62.3	78.1	90.9	96.0	12

10	-	-	19.9	23.5	36.5	52.4	62.4	79.5	39
11	-	-	35.0	52.2	59.4	71.8	77.9	-	10
12	-	21.5	31.1	38.4	47.3	58.6	73.5	-	21
13	17.0	21.3	24.0	33.2	65.7	72.5	-	-	14
14	-	-	22.3	24.6	29.9	42.7	58.6	-	52
15	27.1	39.0	71.0	94.5	97.7	100	-	-	3.1
16	-	22.6	31.1	32.5	56.3	-	-	-	17
17	2.1	4.5	13.3	16.5	33.7	52.53	-	-	70
18	-	-	15.7	20.9	29.5	32.3	47.8	-	90
19	29.9	32.2	46.4	56.4	75.6	85.4	93.1	-	6.3
20	17.2	20.1	28.9	30.7	45.7	-	-	-	27
21	14.6	21.5	29.7	37.5	51.6	84.0	94.5	-	18
22	-	60.8	82.6	94.5	96.9	98.3	-	-	1.8
23	-	58.5	85.5	93.0	96.1	96.4	-	-	2.2
24	-	47.3	75.6	89.5	95.0	97.2	-	-	2.6
25	-	9.0	20.0	42.0	63.5	74.7	-	-	7.2
26	-	54.2	79.0	90.2	96.6	97.3	-	-	2.2

II. 새앙쥐내에 이식된 암에 대한 치료 효과

BDF<sub>1</sub>종 숫 새앙쥐(생후 5주)에 10<sup>5</sup> 새앙쥐 백혈병 L-1210세포로 접종시키고, 식염수에 용해시킨 시험 화합물을 접종일로부터 시작하여 연 6일간 1일 1회씩 투여한 후 30일간 관찰하여 생존기간의 연장율=100×T/C=100×(처리된 그룹의 평균 생존일)/(비교 그룹의 평균 생존일)을 측정한다. 새앙쥐 백혈병 L-1210에 대한 대표적인 본 발명 화합물들의 치료 효과를 표 7에 나타내었다.

[표 7]

화합물번호	투약량(mg/kg/일)	생존기간연장율(%) T/C×100	30일동안 생존한 새앙쥐의 수
4	50	0	0/4
	25	336	0/4
	12.5	>357	2/4
	6.25	>369	1/4
	3.13	>364	2/4
	1.56	>429	4/4
	0.78	>429	4/4
	0.39	>390	3/4
	0.20	197	0/4
5	50	0	0/4
	25	306	0/4
	12.5	181	0/4

	6.25	125	0/4
	3.13	118	0/4
	1.56	104	0/4
6	50	0	0/4
	25	0	0/4
	12.5	>429	4/4
	6.25	>429	4/4
	3.13	>386	2/4
	1.56	>393	3/4
	0.78	>429	4/4
	0.39	>383	2/4
	0.20	>354	2/4
9(±)	50	0	0/4
	25	0	0/4
	12.5	>429	4/4
	6.25	>429	4/4
	3.13	>429	4/4
	1.56	>411	1/4
	0.78	>300	2/4
	0.39	171	0/4
	0.20	114	0/4
9(-)	25	0	0/4
	12.5	>390	2/4
	6.25	>336	1/4
	3.13	>411	3/4
	1.56	>356	2/4
	0.78	>370	2/4
	0.39	>342	2/4
	0.20	127	0/4
	0.10	110	0/4
10	50	0	0/4
	25	0	0/4
	12.5	129	0/4
	6.25	107	0/4
	3.13	100	0/4
	1.56	100	0/4
11.	50	0	0/4
	25	0	0/4

	12.5	>357	2/4
	6.25	>393	3/4
	3.13	>357	2/4
	1.56	200	0/4
	0.78	200	0/4
	0.39	143	0/4
	0.20	107	0/4
16	50	0	0/4
	25	236	0/4
	12.5	>354	2/4
	6.25	>350	2/4
	3.13	>343	2/4
	1.56	233	0/4
	0.78	129	0/4
18	12.5	0	0/4
	6.25	>350	2/4
	3.13	>429	4/4
	1.56	<429	3/4
	0.78	200	0/4
	0.39	157	0/4
	0.20	136	0/4
	0.10	129	0/4
19	25	0	0/4
	12.5	>364	2/4
	6.25	>429	3/4
	3.13	>321	2/4
	1.56	>350	2/4
	0.78	164	0/4
	0.39	107	0/4
	0.20	100	0/4
21	50	0	0/4
	25	229	0/4
	12.5	200	0/4
	6.25	164	0/4
	3.13	129	0/4
	1.56	114	0/4
	0.78	100	0/4
	0.39	100	0/4
	0.20	100	0/4
22	50	7	0/8
(S)	25	>414	6/8
(±)	12.5	>380	5/8
	6.25	>332	4/8
	3.13	163	0/8
	1.56	117	0/8
22	25	>423	5/5
(S)	12.5	>408	4/5
(-)	6.25	>400	4/5
	3.13	>290	1/5
	1.56	177	0/5
23	25	200	0/4
	12.5	129	0/4
	6.25	119	0/4
	3.13	104	0/4
25	50	>429	4/4
	25	229	0/4
	12.5	193	0/4
	6.25	107	0/4

### III. 독성

본 발명의 모든 화합물들은 비교적 낮은 독성을 나타내며 연속 투여시 독성의 축적이 적은 특징이 있다. 새양쥐에 1일 복강내 투여시의 본 발명의 대표적 화합물들의 50

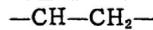
[표 8]

화합물번호	LD <sub>50</sub> *(mg/kg)	최저치용용량**(mg/kg)
1	50<	300<
2	50<	300<
3	50<	300<
4	25~50	150<
5	25~50	150<
6	12.5~25	75<
8	25~50	150<
9	12.5~25	75<
10	12.5~25	75<
11	12.5~25	75<
12	12.5~25	75<
14	25~50	150<
15	12.5~25	75<
16	25~50	150<
17	12.5~25	75<
18	6.25~12.5	37.5<
19	12.5~25	75<
20	50<	300<
21	25~50	150<
22	25~50	150<
23	25<	150<
24	50<	300<
25	50<	300<
26	12.5~25	75<

주 : \* 1회 투여시 50% 치사 용량

\*\* 단위 체중당 일정한 양을 1일 1회에 6일간 계속하여 새앙쥐에 투여했을 때 치사되지 않는 총용량의 최대치.

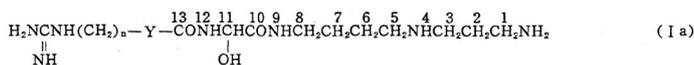
상기 표에서 명백히 나타난 바와 같이, 일반식(1)에 본 발명의 화합물들은 제암제로서 유용하다. 상기한 각 화합물들은 모두 새앙쥐 백혈병 L-1210 세포에 대하여 우수한 성장 억제작용을 나타낸다. 이러한 화합물중 특히 R은 수소원자, 치환체로서 하이드록실기를 가진 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 또는 벤질기



이고, n은 1 내지 6의 정수인(  $\begin{matrix} | \\ \text{OH} \end{matrix}$  인 경우, R은 수소원자가 아닌 기를 나타냄) 화합물은 활성이 매우 높다. 또한 R이 수소원자 또는 치환체로서 하이드록실기를 가진 탄소수 1 또는 2, 바람직하기는 탄소수 1의 알킬기이고, n이 4 또는 6인 화합물들은 이식된 양을 가진 새앙쥐에 대하여 우수한 치료 효과를 나타낸다. 이러한 화합물중에서 R이 메틸기(탄소수 1의 알킬기)인 화합물은 화학적 안정성이 우수한데, 이중 화합물 번호 9, 19 및 22가 가장 바람직하다.

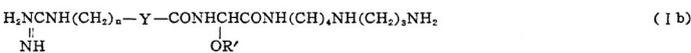
본 발명에 따라 일반식(II)의 ω-구아니디노 지방산 아마이드와 일반식(III)의 디하이드록시에탄아미드의 축합은, 유기 용매내에서 일어날 수 있으나, 일반적으로 소량의 물의 존재하에 수행하는데 그 이유는 일반적으로 산 부가염의 형태로 처리되는 두 화합물들의 용해도 때문이다.

유기 용매를 사용할 때는, 아세트산과 디메틸포름아미드가 적합하나 일반적으로 축합은 유기 용매를 사용하지 않고 소량의 물의 존재하에 수행된다. 사용하고자 하는 물의 양은 두 화합물을 용해시킬 수 있는 최저량이어야 한다. 실제로는 일반식(II)의 구아니디노 지방산 아마이드 1몰에 대하여 2 내지 60, 바람직하기는 4 내지 40몰 범위와 양을 사용한다. 일반식(II) 및 (III)의 화합물들은 통상적으로 산 부가염의 형태로 사용되므로 반응을 위해 용액에 산을 첨가할 필요는 없다. 그러나 축합물의 수율 견지에서, 산 촉매를 사용하는 것이 바람직하다. 적합한 산촉매로는 염산, 황산, 인산 및 붕산과 같은 무기산과 아세트산, 타타르산, 석신산, 글루타르산 및 아디프산과 같은 유기산을 포함하고 있으며, 글루타르산과 같은 다카르복실산이 바람직하다. 사용되는 산의 양은



상기식에서, Y 및 n은 일반식(1)의 화합물에서 정의된 바와 같다.

R이 수소원자가 아닌 다른 기인 일반식(1)의 화합물들은 일반식(1a) 화합물의 11위치에 있는 하이드록실기를 상술한 지방족 알콜, 디아조파라핀이나 벤질 알콜로 알킬화 시킴에 따라 얻어진다. 상기한 축합에 의하여 얻어진 화합물이나 미생물의 배양액으로부터 얻어진 스페르구아린은 일반식(1a)의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다. 알킬화에 의하여 얻어진 화합물은 하기 일반식(1b)로 표시되는 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(ω-구아니디노지방산아미도)-2-알콕시에탄아미드이다.



상기 식 중에서, Y 및 n은 상술한 바와 같으며, R'는 치환체로서 하이드록실기를

알킬화는 다음과 같은 방법으로 수행한다.

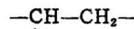
일반식 (I a)의 N-[4-(3-아미노프로필)-아미노부틸]-2-(ω-구아니디노지방산아미도)-2- 하이드록시에탄아미드와 알콜간의 반응은 일반적으로 촉매의 존재하에서 수행한다. 반응전에, 일반식 (I a)의 하이드록시에탄아미드내의 구아니디노기와 아미노기는 반드시 보호시킬 필요는 없으나, 보호시킬수도 있다. 알콜은 일반식 R'-OH(IV)로 나타내며, 식중 R'는 치환체로서 하이드록실기를 가질 수 있는 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 또는 벤질기이다. 이러한 알콜은 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올과 같은 저급알콜, 에틸렌 글리콜 및 프로피렌 글리콜 같은 글리콜 및 벤질알콜이 포함된다. 반응은 불활성 용매를 사용할수도 있으나, 상기 일반식(IV)의 알콜내에서 수행하는 것이 바람직하다. 적합한 산 촉매는 염산 및 황산과 같은 무기산, 아세트산 및 p-톨루엔술폰산과 같은 유기산, 양이온 교환 수지 등이 포함된다. 반응 속도는 0℃ 내지 100℃의 범위이고, 일반적으로는 실온 내지 80℃이지만, 실온이 가장 바람직하다. 반응시간은 반응온도에 따라 변하여 1시간 내지 10일, 바람직하기는 1 내지 2일이다.

일반식(IV)의 알콜에 대한 일반식 (I a)의 하이드록시에탄아미드의 용해도가 낮을 경우, 보호기로 하이드록시에탄아미드의 아미노기와 이미노기를 보호시키면 수율의 증가에 유리하다. 적합한 보호기는 문헌을 참조하여 선택할 수 있다(J.F.W. Mcomie, Ed "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, N.Y. 1973).

일반적으로 펩타이드 합성에서 아미노기에 사용되는 보호기가 유효하다. 이의 예를 들면, 벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보

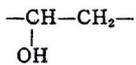
디아조파라핀과의 반응에 의하여 일반식 (I a)의 하이드록시에탄아미드의 11위치에 있는 하이드록실기의 알킬화는 아래와 같은 방법으로 수행한다.

먼저 일반식 (I a)의 하이드록시에탄아미드의 제10아미노기와 이미노기는 상술한 보호기로 보호시킨 다음, 생성된 화합물을 메틸렌 클로라이드나 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 유기용매내에서 디아조파라핀과 -20℃ 내지 20℃, 통상 -10℃ 내지 10℃, 바람직하기는 -3℃ 내지 3℃의 온도에서 1 내지 15시간, 통상 2 내지 8시간 반응시켜 알킬화시킨다. 반응은 반드시 촉매를 필요로 하지는 않으나, 삼불화붕소 염화알루미늄, 하이드로플루오 붕산과 같은 루이스 산 촉매 또는 이산화 세레니움의 존재하에서 반응을 촉진시킬 수 있다. 탄소수 1 내지 4의 디아조파라핀의 예로는 디아조메탄, 디아조에탄, 디아조프로판 및 디아조부탄을 들 수 있다. 이러한 디아조파라핀은 공지된 방법[e.g. "Organic Synthesis" (John Wiley and Sons, Inc.), II, 165(1943) ; III 119(1955) ; Journal of Organic Chemistry, 13, 763(1948) ; "Organic Synthesis" IV, 250(1963) ; Chemische Berichte, 94, 2547(1961) ; Canadian Journal of Research, 28B, 683(1950) ; Organic Synthesis" III, 244(1955) ;

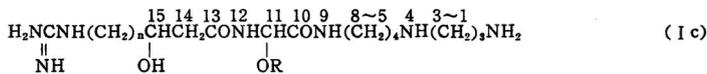


일반식 (I a)의 하이드록시에탄아미드 화합물은 Y가  $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$  일 때 11 및 15 양 위치에 하이드록실기를 가질 수 있다. 이러한 경우, 2개의 하이드록실기간의 반응성의 차이에 기인하여 11위치에 있는 하이드록실기를 선택적으로 알킬화시킬 수 있다.

알킬화된 화합물의 아미노기와 이미노기에 대한 보호기는 통상의 방법에 따라 일반식 (I b)의 알콕시에탄아미드는 남겨둔 채 제거할 수 있다. 예를 들면 보호기가 아르알킬옥시카르보닐기인 경우, 대기압하에서 통상의 촉매적 수소화에 의하여 제거할 수 있다. 반응은 메탄올, 에탄올, 디옥산이나 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매내에서, 촉매로서 필라돔이나 백금 존재하에 수행한다. 반응은 염산이나 아세트산과 같은 산이 첨가됨으로써 촉진된다.



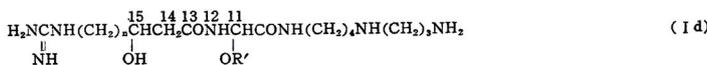
Y가 인 경우, 일반식 (I)의 2-치환된 에탄아미드는 하기 일반식 (I c)로 표시되는 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(ω-구아니디노-β-하이드



상기 식에서 R과 n은 상술한 바와 같으나, 단 n이 4인 경우, R은 수소 원자가 아닌 다른 기를 나타낸다.

이 화합물의 15위치 배열이 (S)나 (R)이고 화합물이 11위치에서의 에피머 혼합물인 경우, 이 화합물은 크로마토그래피 방법에 의하여 두개의 에피머[(+)-형태와 (-)-형태]로 분리할 수 있다. 이러한 목적에는, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)가 적합하다. 예컨대 컬럼 충전제로서 뉴글레오실<sup>®</sup> C18(M. NageI Co.)와 용출제로서 아세토니트릴-나트륨펜탄술포네이트-포스페이트 완충액의 혼합물을 사용함으로써 바람직한 결과를 얻을 수 있다.

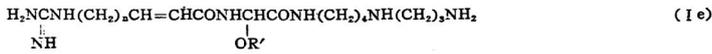
상술한 바와 같이, 11위치에 있는 하이드록실기를 디아조파라핀으로 알킬화하거나 또는 HPLC에 의해 분리시키면 하기 일반식 (I d)로 표시되는 광학적 활성인 N-[4-(3-아미노프로필)-아미노부틸]-2-(ω-구아니디노-β-하이드록시지방산아미도)-2-알콕시에탄아미드가 생성된다.



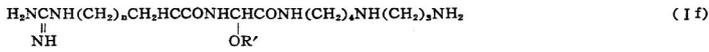
상기식에서, R' 및 n은 상술한 바와 같다.

이 화합물의 15위치에 있는 하이드록실기가 탈수에 의해 제거되거나 탈산소화되는 경우, 하기 일반식 (I e)로 표시되는 광학적 활성인 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(ω-구아니디노-(α, β-불

포화된) 지방산아미도)-2-알콕시에탄아



(상기식에서, R' 및 n은 상술한 바와 같다), 또는 하기 일반식(I f)로 표시되는 광학적 활성인 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(ω-구아니디노(포화된) 지방산아미도)-2-알콕시에탄아미드가 형성될 수 있다.



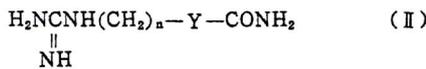
상기식에서 R' 및 n은 상술한 바와 같다.

일반식(I e)의 화합물은 일반식(I d) 화합물의 아미노기와 이미노기를 상술한 보호기로 보호시킨 다음 얻어진 화합물을 탈수화 처리하고 보호기를 제거함으로써 얻어진다. 탈수화는 예컨대 디사이클로헥실카르보디이미드를 염화 제1구리나 제2구리의 존재하에 반응시키는 공지된 방법[Journal of the American Chemical Society, 90, 3245(1965)]으로 수행할 수 있다. 이러한 방법은 완화된 중성 조건하에서 수행하기 때문에 바람직하다. 디사이클로헥실카르보디이미드가 과량으로 존재하면 반응시간이 단축된다. 출발물질의 용해도를 고려할 때, 적합한 용매로는 N,N-디메틸포름아미드를 예로 들 수 있다. 반응 온도는 통상 실온 내지 100°C이며, 반응 시간은 반응 온도에 따라 수시간에서 수일간 소요된다.

15위치에 있는 하이드록실기의 탈산소화에 의해 일반식(I d)의 화합물로부터 형성될 수 있는 일반식(I f)의 화합물은 일반식(I e)의 화합물로부터 이중 결합의 환원에 의하여 유리하게 얻어진다. 이중 결합의 환원은 예컨대 촉매적 환원과 같은 통상의

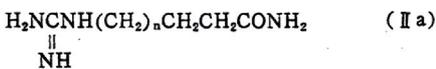
일반식(I b)의 알콕시에탄아미드 화합물에 있어서, R'가 벤질기일 때, 벤질기는 촉매적 환원에 의하여 제거되고 화합물은 일반식(I a)의 하이드록시에탄아미드 화합물로 전환되는 한편, 11위치의 배열은 변하지 않고 그대로 잔류한다. 이러한 경우, 아르알킬옥시카르보닐 보호기의 제거를 위한 촉매적 환원은 대기압하에서 느린 속도로 진행되는 반면 수기압 내지 수십 기압의 고압하에 아세트산 수용액 중에서 반응을 수행함에 따라 단축된 반응시간에서도 만족할만한 결과를 얻을 수 있다.

일반식(I a)화합물의 합성에 사용되는 출발물질인, 하기 일반식(II)의 ω-구아니디노지방산아미드는 다음과 같이 합성한다.



상기식에서, Y 및 n은 상술한 바와 같다.

(a) Y가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-인 일반식(II)화합물의 합성 : 이 화합물은 하기 일반식(II a)로 표시되는 ω-구아니디노포화된 지방산아미드이다.



상기식에서, n은 상술한 바와 같다.

이러한 ω-구아니디노 포화된 지방산아미드는 공지된 화합물이며 공지된 반응에 의하여 원료물질로부터 합성할 수 있다. 예를 들면 하기 일반식(V)은 ω-아미노지



상기식에서, n은 상술한 바와 같다.

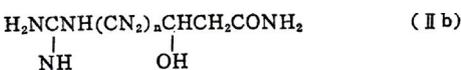
일반식(II a)의 화합물은 또한 디아민을 하기 일반식(IV)로 표시되는, 상응하는 니트릴 화합물로 산화시킨 다음 니트릴기를 가수분해하여 아미드 화합물을 만든 후 아미노기를 구아니디노기로 전환시킴에 딸 제조될 수 있다.



상기식에서, n은 상술한 바와 같다.

일반식(II a)의 특수한 ω-구아니디노 포화된 지방산아미드의 예로는 4-구아니디노부탄아미드, 5-구아니디노펜탄아미드, 6-구아니디노헥산아미드, 7-구아니디노헵탄아미드, 8-구아니디노옥탄아미드, 9-구아니디노노난아미드, 10-구아니디노데칸아미드 및 11-구아니디노운데칸아미드 등이 포함된다.

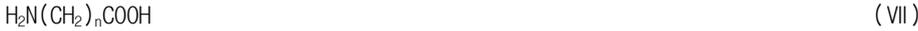
(b) Y가  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  인 일반식(II)화합물의 합성 : 이 화합물은 하기 일반식(II b)로 표시되는 ω-구아니디노-β-하이드록시지방산아미드이고 여러 공지된 반응에 의하여 합성된다.



상기식에서, n은 상술한 바와 같다.

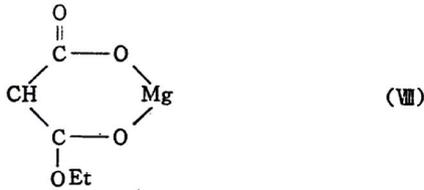
예를 들면, 하기 일반식(VII)로 표시되는 ω-아미노지방산의 아미노기를 보호시킨 다음, 2개의 탄소원자로 탄소쇄를 연장시키고 수득한 화합물을 β-하이드록시카르복실산 유도체를 제조하는데 일반적으로 사

용되는 일련의 반응을 통하여 β-하이드록시 지방산 아마이드로 전환시킨 후 보호기를 제거하여 아미노기를 재생시키고 아미노기를 구아니디노기로 전환시킴으로써 합성된다.



상기식에서 n은 상술한 바와 같다.

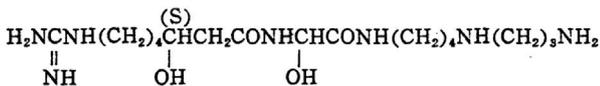
이러한 공정은 실시예를 참조하여 하기에 상세히 기술하였다. ω-구아니디노-β-하이드록시 지방산 아마이드는 일반식(VII)의 ω-아미노지방산의 아미노기를 벤질옥시 카르보닐기 같은 아미노-보호기로 보호시키고 카르복실산을 산 이미다졸리드와 같은 반응성 유도체로 전환시킨 후 반응성 유도체를 하기 일반식(VIII)의 모노에틸 말로네이트의 마그네슘 엔올레이트와 축합시켜[Buletin de la Societe Chimique de France, 945 (1964)] 하기 일반식(IX)의 β-케트 에스테르를 수득하고 케톤 카르보닐기를 환원하여 β-하이드록시 에스테르를 형성시킨 다음 에스테르를 암모니아로 처리하고 아미노 보호기를 제거한 후 재생된 아미노기를 구아니디노기로 전환시킴으로써 제조된다.



상기식에서, X'는 아미노 보호기를 나타내고, n은 상술한 바와 같다.

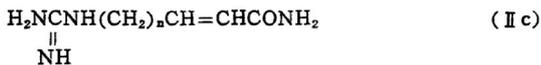
이렇게 제조된 ω-구아니디노-β-하이드록시 지방산아미드의 예로는 4-구아니디노-3-하이드록시부탄아미드, 5-구아니디노-3-하이드록시펜탄아미드, 6-구아니디노-3-하이드록시헥산아미드, 7-구아니디노-3-하이드록시헵탄아미드, 8-구아니디노-3-하이드록시옥탄아미드 및 9-구아니디노-3-하이드록시노난아미드를 들 수 있다.

(S)-7-구아니디노-3-하이드록시헵탄아미드는 예컨대 바실러스(Bacillus) BMG 162-aF<sub>2</sub> (FERM-P 5230 ; ATCC 31932) 같은 바실러스속 미생물의 배양 여과액으로부터 분리된 하기 일반식으로 표시되는 항생물질 BMG 162-aF<sub>2</sub>(스퍼구아린)을 산이나 알카리로 가수분해시킴으로써 수득된다.



또한 문헌[Journal of Antibiotics Vol. 34, 1625(1981)]에 기술된 바와 같이, 아르드-아이스터트(Arndt-Eistert)반응[Journal of Organic Chemistry, Vol. 17, 347(1952)]에 의하여 L-리신으로부터 (S)-3,7-디아미노헵타노산을 형성시킨 다음, β-아미노기를 아질산으로 탈아민화시키고 카르복실기를 아마이드기로 전환시킨 후 다시 아미노기를 구아니디노기로 전환시킴에 따라 합성된다.

(C) Y가 -CH=CH-인 일반식(II)화합물의 합성 : 이 화합물은 하기 일반식(IIc)로 표시되는 ω-구아니디노-α, β-불포화 지방산아미드이다.



상기식에서, n은 상술한 바와 같다.

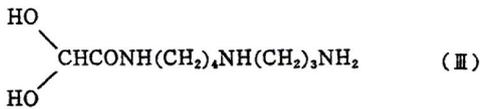
이들 화합물은 일반식(IIb)의 ω-구아니디노 β-하이드록시 지방산 아마이드의 탈수화에 의하여 합성된다. 일반식(IIb)의 제법은 상술한 바와 같다. 탈수화는 β-하이드록시 지방산 아마이드를 탈수화 하는데 통상적으로 사용되는 방법으로 수행할 수 있으나, 반응을 온화한 중성 조건하에서 수행하는 것이 바람직하다. 적합한 방법중의 하나는 염화 제2구리의 존재하에 디사이클로헥실 카르보디이미드가 작용에 의하여 탈수화를 실시하는 것이다[Journal of the American Chemical Society, 90, 3245(1968)].

일반식(IIb)의 화합물은 일반적으로 산부가염의 형태로 사용되기 때문에 산부가염의 용해성 면에서 적합한 용매는 N,N-디메틸포름아미드이다. 반응 온도는 일반적으로 실온 내지 100℃이고 반응 시간은 일반적으로 반응 온도에 따라 수시간 내지 수일이다. 반응시간은 과잉의 디사이클로헥실카르보디이미드를 사용함으로써 감소시킬 수 있다. 이렇게 제조된 ω-구아니디노 α, β-불포화 지방산아미드의 예로는 4-구아니디노-2-부텐아미드, 5-구아니디노-2-펜텐아미드, 6-구아니디노-2-헥산아미드, 7-구아니디노-2-헵텐아미드, 8-구아니디노-2-옥탄아미드 및 9-구아니디노-2-노넨아미드를 들 수 있다.

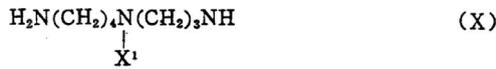
통상의 촉매적 방법이나 또는 염화 니켈이나 염화코발트 같은 전이 금속 화합물의 존재하에 나트륨 보토 하이드라이드를 사용[Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 19, 817(1971)]하여 일반식(IIc)의 ω-구아니디노 α, β-불포화 지방산아미드중의 이중 결합을 환원시키면 일반식(IIa)의 ω-구아니디노 포화 지방산아미드가 얻어진다.

일반식(IIa)의 화합물의 합성에 사용되는 출발물질인 하기 일반식(III)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시에탄아미드는 문헌[Journal of Antibiotics, Vol. 34, 1625(1981)]에 기술된 방법

에 따라 다음과 같이 합성한다.



하기 일반식(X)로 표시되는 화합물의 유리 아미노기는 하기 일반식(XI)으로 표시되는 글리옥실산의 디알킬아세틸 또는 카르복실산의 반응성 유도체로 아실화시킨 다음, 아미노 보호기 X<sup>1</sup> 및 알킬기 X<sup>2</sup>를 제거함으로써 일반식(III)의 화합물이 생성된다.



상기식에서, X<sup>1</sup>은 아미노 보호기를 나타내며, X<sup>2</sup>는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타낸다.

일반식(III)의 화합물은 상술한 항생물질 BMG 162-aF<sub>2</sub>(스퍼구아린)의 가수분해에 의하여 고수율로 수득할 수 있다.

본 발명을 하기 비교실시에 및 실시예로 더욱 상세히 설명한다.

[비교실시에 1]

(S)-7-구아니디노-3-하이드록시헵타나미드의 합성

(a) (S)-3, 7-디아미노헵타노산의 합성 :

150ml의 물에 15g(82.15밀리몰)의 L-리신 염산염을 녹인 용액에 8.7g(82.15밀리몰)의 탄산나트륨과 43.2g(200밀리몰)의 N-에톡시카르보닐프탈이미드를 첨가하고 혼합물을 실온에서 20시간 교반한다. 반응 혼합물을 50ml의 에틸아세테이트로 세척하여 수성층을 6N 염산으로 pH3.0으로 맞춘 후, 100ml의 톨루엔으로 3회 추출한다. 추출물을 100ml의 물(pH2.0)로 2회 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 감압하에 증발, 건조하여 분해점이 71°C 내지 72°C이고  $[\alpha]_D^{22} -32$  (Cl, 메탄올)인 백색 분말 27.95g(84% 수율)의 디-N-프탈로일-L-리신을 얻는다.

27.0g(66.4밀리몰)의 디-N-프탈로일-L-리신에 40ml의 옥살릴 클로라이드를 첨가하고 이혼합물을 오일 베스내에서 90°C로 가열한 다음 40ml의 1,2-디메톡시에탄과 혼합하고 2시간동안 환류시킨다. 반응혼합물을 증발 건조하고 다시 20ml의 1, 2-디메톡시에탄에 용해시킨 후 330밀리몰의 디아조메탄을 함유한 500ml의 에테르 용액에 얼음물내에서 냉각시키면서 적가한 다음 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발, 건조하고 250ml의 무수 메탄올에 용해시킨 후 이 용액에 3.4g(14.8밀리몰)의 은 벤조에이트를 함유한 50ml의 트리에틸아민용액을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 15시간동안 교반하고 여과하여 침전물을 모은 다음 100ml의 클로로포름내에 용해한 후 불용성물질을 여과해 내고 증발, 건조하여 분해점이 118°C 내지 119°C이고  $[\alpha]_D^{11} -$  (C<sub>2</sub>, 클로로포름)인 15.3g(53% 수율)의 (S)-3, 7-디프탈로일아미노헵타노산 메틸 에스테르를 얻는다.

15.0g(34.5밀리몰)의 (S)-3,7-디프탈로일아미노헵타노산 메틸 에스테르에 100ml의 1M에탄올성 하이드라진 수화물 및 100ml의 95% 에탄올을 첨가한다. 혼합물을 환류하에 1시간동안 가열한다(오일베스 온도 : 90°C). 반응 혼합물을 증발, 건조시키고, 250ml의 5% 염산에 용해한 후, 80°C에서 1시간동안 가열한 후,

17%의 암모니아수로 pH7.1로 조정된 다음, 300ml의 엠버라이트 CG-50(70% CH<sub>4</sub>-형)을 충전한 컬럼(27mm 내경)에 통과시킨다. 컬럼을 900ml의 물 및 900ml의 0.2M 암모니아수로 연속 세척하고 0.5M 암모니아수 용액으로 용출시킨다. 다투린 양성 핵분을 수집하고 증발, 건조하여 무색 시럽형태로서  $[\alpha]_D^{21} +2.9$ (Cl, 물)인 3.15g(57% 수율)의 (S)-3, 7-디아미노헵타노산(C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/4H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)을 얻는다.

(b) (S)-7-구아니디노-3-하이드록시헵타나미드의 합성 :

상기 (a)에서 얻은 3.1g(19.3밀리몰)의 (S)-3,7-디아미노헵타노산을 함유한 300ml의 피리딘-물-트리에틸아민(10:10:1)의 혼합물에 4.81g(19.3밀리몰)의 N-벤질옥시카르보닐옥시석신이미드를 서서히 첨가하고 혼합물을 실온에서 5시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발 건조시킨 다음 30ml의 물에 용해시키고 6N 염산으로 pH6.4로 조정된 후 엠버라이트 CG-50(80% NH<sub>4</sub>-형)을 충전한 100ml의 컬럼(내경 16mm)에 통과시킨다. 컬럼을 300ml의 물로 전개시키고 수집된 유출액을 다시 50W-X<sub>4</sub>(H-형)로 충전한 컬럼(내경 16mm)에 통과시킨다. 컬럼을 각각 300ml의 물 및 0.2M 암모니아 수용액으로 연속적으로 세척하고 0.5M 암모니아 수용액으로 용출시킨다(10ml 분획). 분획 16 내지 33을 합하고 증발, 건조시키면 분해점이 143°C 내지 147°C이고  $[\alpha]_D^{22} +14$ (Cl, 메탄올)이며 백색 분말 2.73g(48% 수율)의 (S)-3-아미노-7-벤질옥시카르보닐아미노 헵타노산(C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O)이 얻어진다. 엠버라이트 CG-50 컬럼을 0.5N 암모니아 수용액으로 용출시키면 746mg(24% 회수)의 (S)-3, 7-디아미노 헵타노산이 회수된다.

33%의 아세트산 수용액중의 2.7g(9.17밀리몰)의 (S)-3-아미노-7-벤질옥시카르보닐아미노 헵타노산의 용액에 얼음중에서 냉각시키면서 1시간에 걸쳐 10ml의 물에 1.9g(27.51밀리몰)의 아질산나트륨을 녹인 용액을 적가한다. 혼합물을 1시간동안 교반한 다음, 5°C에서 24시간동안 방치한다. 50ml의 물을 첨가한 후 반응 혼합물을 50ml의 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 탈수한후 증발, 건조시키면 2.16g의 불순한 분말이 얻어진다. 200g의 실리카겔(와크겔 C-200)상에서의 컬럼(내경 28mm)크로마토그래피를 사용하여 상기의 불순한 분말을 클로로포름-메탄올-진한 암모니아 수용액(용량으로 30:10:1) 혼합물로 전개시킨다(20ml 분획). 분획 51 내지 60을 합하고 증발건조하여 분해점이 115°C 내지 117°C이고  $[\alpha]_D^{22} +3$ (C<sub>2</sub>, 메탄올)의 백색분말 460mg(17% 수율)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타노산을 얻는다.

1, 2-디메톡시에탄중의 450ml(1.52밀리몰)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타노산의 용액에 얼음중에서 냉각시키면서, 에테르중의 7ml(4.56밀리몰)의 디아조메탄 용액을 적가한다. 혼합물을 30분간 교반하고 반응 혼합물을 증발, 건조하여  $[\alpha]_D^{22} +1$  인 461mg(98% 수율)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타노산 메틸에스테르를 얻는다.

50ml의 무수 메탄올중의 450ml(1.45밀리몰)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타노산 메틸에스테르의 용액을 -10°C로 냉각시키면서 암모니아 가스로 포화시키고 밀봉된 관내에서 실온에서 3일간 방치한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 50g의 실리카 겔(와크겔 C-200)을 함유한 컬럼(내경 20mm)을 사용하고 클로로포름-메탄올(용량으로 100 : 1)로 전개시켜 크로마토그래피를 실시한다. 분획 82 내지 106(각각 용량으로 10ml)를 합하고 증발, 건조하여 분해점이 126°C에서 127°C이고,  $[\alpha]_D^{22} -3$  (C<sub>5</sub>, 메탄올)이며 백색 분말인 317mg(87% 수율)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타나미드를 얻는다.

10ml의 90%의 메탄올 용액 및 0.01ml의 아세트산의 혼합물에 350mg(1.19밀리몰)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타나미드를 용해시키고 50mg의 5% 팔라듐-탄소를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 수소기류하에 3시간동안 교반한다. 여과에 의하여 촉매를 제거한 후, 여액을 증발, 건조시키고, 다시 소량의 물에 용해시킨 후 30ml의 도웁스 50W-X<sub>4</sub>(H-형)을 함유한 컬럼(내경 12mm)에 통과시킴(C<sub>5</sub>, 물)인 201mg(96% 수율)의 (S)-7-아미노-3-하이드록시헵타나미드를 얻는다.

3ml의 물중의 190mg(1.18밀리몰)의 (S)-7-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시헵타나미드 용액에 0.54ml의 2N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 얻은 용액에 얼음중에서 냉각시키면서 30분간에 걸쳐 129mg(1.08밀리몰)의 2-메틸-1-니트로소우레아를 함유한 1ml의 메탄올 용액을 적가하고 혼합물을 다시 5시간동안 교반한 후 6N 염산으로 pH6.0으로 조정하고 증발, 건조시킨 다음 30g의 실리카 겔(와크겔 "C-200)을 함유한 컬럼(내경 15mm)을 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하고 클로로포름, 메탄올 및 진한 암모니아수(용량으로 60 : 10 : 1)의 혼합물로 전개시킨다. 분획 67 내지 90(6ml 분획)을 합하고 증발 건조하여 분해점이 148°C 내지 149°C이고  $[\alpha]_D^{22} -2$  (C<sub>2</sub>, 메탄올)의 백색 분말인 187mg(70% 수율)의 (S)-7-니트로구아니디노-3-하이드록시헵타나미드를 얻는다.

15ml의 물, 15ml의 메탄올 및 7.5ml의 아세트산의 혼합물에 170mg(0.69밀리몰)의 (S)-7-니트로구아니디노-3-하이드록시헵타나미드를 용해시키고 50mg의 5%팔라듐-탄소를 첨가한 후 혼합물을 실온에서 1시간 동안 수소 기류하에서 교반한다. 여과에 의하여 촉매를 제거한 후 여액을 증발, 건조시켜 165mg의 불순한 분말을 얻는다(20ml 분획). 불순한 분말을 10ml의 물에 용해하고 20ml의 CM-세파덱스 C-LH-20을 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 메탄올로 용출시킨다(1ml 분획). 분획 28 내지 46을 합하고 증발, 건조하여 백색 분말로서  $[\alpha]_D^{22} -2$  (C<sub>2</sub>, 물)인 149mg(91% 수율)의 (S)-7-구아니디노-3-하이드록시헵타나미드 하이드로클로라이드(C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCL)을 얻는다.

#### [비교실시예 2]

##### 7-구아니디노-2-헵타나미드의 합성

20ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드에 955mg(4밀리몰)의 (S)-7-구아니디노-3-하이드록시헵타나미드 하이드로클로라이드를 녹인 용액에 2.48g(12밀리몰)의 디사이클로헥실카르보디이미드와 40mg의 염화 제2구리를 첨가하여 혼합물을 실온에서 2일간 교반한다. 반응 혼합물을 여과하여 침전물을 제거하고 여액을 감압하여 농축시킨다. 잔유물을 10ml의 물에 용해하고 10ml의 에틸 아세테이트로 2회 세척한다. 수성층을 증발, 건조하고 5ml의 물에 용해시킨 다음 50ml의 CM-세파덱스 C-25(Na-형)을 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 컬럼을 200ml의 0.5M 염화나트륨 수용액으로 용출시킨다(10ml 분획). 분획 17 내지 30을 합하고 증발, 건조시키고 메탄올로 3회 추출한다. 메탄올 용액을 150ml의 세파덱스 LH-20을 충전한 컬럼(내경 20mm)을 통과시키고 메탄올로 전개시킨다(5ml 분획). 분획 9 내지 16을 합하고 증발, 건조시킨다. 총량이 950mg인 잔유물을 메탄올-아세톤으로부터 결정화시켜 용점이 162°C 내

양자 NMR(중 메탄올내에서 측정),  $\delta$  : 1.4~1.8(CH<sub>2</sub>×2) ; 2.27(CH<sub>2</sub>) ; 3.20(CH<sub>2</sub>) ; 5.98(CH) ; 6.80(CH)

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정으로 측정), cm<sup>-1</sup> : 3370, 3150, 1660, 1625, 1610, 1590, 1415, 1395, 1370

#### [비교실시예 3]

##### 7-구아니디노헵타나미드 하이드로클로라이드의 합성

7ml의 메탄올에 441mg(2밀리몰)의 7-구아디니노-2-헵탄아미드 하이드로클로라이드를 녹인 용액에 47.5mg(0.2밀리몰)의 염화니켈을 첨가한다. 그 혼합물에 실온에서 교반하면서 189mg(5밀리몰)의 나트륨 보로하이드라이드를 소량씩 첨가한다. 그 혼합물을 다시 1.5시간 동안 교반하고 검은 침전물을 여과한 후 여액을 증발, 건조시킨다. 잔유물을 5ml의 0.5M의 염화나트륨 수용액에 용해하고 100ml의 디아이온<sup>®</sup> HP-20을 충전한 컬럼(내경 30mm)에 통과시키고 30ml의 0.5M 염화나트륨 수용액으로 전개시킨 후 다시 300ml의 물로 전개시킨다(15ml 분획). 분획 25 내지 33을 합하고 증발, 건조한 후 5ml의 메탄올로 3회 추출한다. 메탄올 층을 150ml의 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 메탄올로 전개시킨다(5ml 분획). 분획 8 내지 13을 합하고 증발, 건조하고 에탄올-아세톤으로부터 결정화 시키면 용점이 140°C 내지 141°C인 372mg(83.5% 수율)의 무색 결정 7-구아니디헵탄아미드 하 양자 NMR(중 메탄올중에서 측정),  $\delta$  : 1.2~1.9(CH<sub>2</sub>×4) ; 2.23(CH<sub>2</sub>) ; 3.20(CH<sub>2</sub>).

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정으로 측정), cm<sup>-1</sup> : 3350 3150, 2920, 1655, 1630, 1590, 1455, 1430, 1400, 1220, 1165, 1130, 1065

[비교실시예 4]

8-구아니디노-3-하이드록시옥탄 아미드의 합성

(a) 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-케토옥타노산 에틸 에스테르의 합성 :

25ml의 2N 수산화나트륨 수용액내에 6.56g(50밀리몰)의 6-아미노헥사노산을 용해하고 거기에 5ml의 에틸 에테르를 첨가한 다음 얼음중에서 냉각하고 교반하면서 30분간 걸쳐 10ml의 벤질옥시카르보닐 클로라이드와 37.5ml의 2N 수산화나트륨 수용액을 적가한 후 온도가 실온이 되도록 방치한 후 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 20ml의 에틸 에테르로 2회 세척하고 수성층을 진한 염산으로 산성화하고 50ml의 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 추출용액을 합하고 포화 염수로 세척한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조시킨 후 증류에 의하여 용매를 제거하여 용점이 127°C 내지 128°C인 12.16g(92% 수율)의 6-벤질옥시카르보닐아미노헥사노산을 얻는다.

25ml의 무수 테트라하이드로푸란에 2.65g(10밀리몰)의 6-벤질옥시카르보닐아미노헥사노산 및 1.62g(10밀리몰)의 공융용 1,1'-카르보닐디이미다졸을 녹인 용액을 실온에서 15분간 교반한다. 그 반응 혼합물에, 50ml의 무수 테트라 하이드로푸란에 "

양자 NMR 스펙트럼(중 클로로포름내에서),  $\delta$  : 1.27(CH<sub>3</sub>) ; 1.1~1.9(CH<sub>2</sub>×3) ; 2.52(CH<sub>2</sub>) ; 3.17(NCH<sub>2</sub>) ; 3.40(CH<sub>2</sub>) ; 4.18(CH<sub>2</sub>) ; 5.05(NH) ; 5.09(CH<sub>2</sub>) ; 7.32(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정), cm<sup>-1</sup> : 3360, 2920, 1730, 1710, 1520, 1240

(b) 8-구아니디노-3-하이드록시옥탄아미드의 합성 :

20ml의 에탄올에 상기 (a)에서 얻은 2.01g(6밀리몰)의 에틸 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-케토옥타노에이트를 용해한다. 이 용액에, 실온에서 227mg(6밀리몰)의 나트륨 보로하이드라이드를 교반하면서 소량씩 첨가한다. 혼합물을 30분간 교반한 다음 수적의 아세트산과 혼합하고 100ml의 물에 넣은 후 50ml의 클로로포름으로 3회 추출한다. 클로로포름 층을 합하고 1N 염산, 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 포화 염수

암모니아 가스로 포화시킨 40ml의 메탄올에 1.69g(5밀리몰)의 에틸 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시-옥타노에이트를 용해시킨 용액을 실온에서 3일간 교반하고 반응 혼합물을 증발, 건조시킨다. 잔유물을 에탄올로부터 결정화시켜 용점이 100° 내지 101°C인 1.18g(72.5% 수율)의 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시옥탄아미드를 얻는다.

20ml의 메탄올에 1.04g(3.2밀리몰)의 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-하이드록시옥탄아미드를 녹인 용액에 3.2ml의 1N 염산과 200ml의 10% 팔라듐-탄소를 첨가하고 혼합물을 실온에서 수소 기류하에 3시간동안 교반한다. 여과에 의하여 촉매를 제거하고 여액을 증발, 건조시켜 670g의 8-아미노-3-하이드록시옥탄아미드 하이드로클로라이드를 얻는다.

8ml의 1N 수산화나트륨 수용액에 670g의 8-아미노-3-하이드록시옥탄아미드 하이드로클로라이드를 녹인 용액에 668mg(24밀리몰)의 S-메틸이소티오우레아 헤미술페이트를 첨가한 다음 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응 혼합물을 1N 염산으로 pH6으로 조정하고 증발, 건조시킨 다음 5ml의 1M 염수에 용해한다. 이 용액을 160ml의 디아이온<sup>®</sup> HP-20(미쯔비시 화학회사)의 컬럼에 통과시킨 다음 400ml의 1M 염수, 400ml의 0.8M 염수 및 800ml의 0.6M 염수로 연속 용출시킨다(15g 분획). 분획 41 내지 87을 합하고 증발, 건조시키고 10ml의 메탄올로 3회 추출한다. 그 LH-20의 컬럼에 통과시키고 탈염시키기 위하여 메탄올로 용출시킨다(7ml 분획). 분획 25 내지 35를 합하고 증발, 건조시키면 687mg(85% 수율)의 8-구아니디노-3-하이드록시옥탄아미드 하이드로클로라이드를 얻는다.

양자 NMR 스펙트럼(중메탄올 내에서),  $\delta$  : 1.4~1.8(CH<sub>2</sub>×4) ; 2.36(CH<sub>2</sub>) ; 3.20(NCH<sub>2</sub>) ; 3.95(CH)

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정), cm<sup>-1</sup> : 3350, 3170, 2930, 1655, 1400, 1175

[비교실시예 5]

8-구아니디노-2-옥텐아미드의 합성

비교실시예 2에서 7-구아니디노-2-헵탄아미드의 합성과 유사한 방법으로 270mg의 8-구아니디노-3-하이드

록시 옥탄아미드 하이드로클로라이드로부터 융점이 163℃ 내지 165℃인 218mg(86% 수율)의 8-구아니디노-2-옥텐아미드로클로라이드를 얻는다.

양자 NMR 스펙트럼(중메탄올내에서),  $\delta$  : 1.4~1.9(CH<sub>2</sub>×3) ; 2.25(CH<sub>2</sub>) ; 3.19(NCH<sub>2</sub>) ; 5.94(CH) ; 6.79(CH).

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정), cm<sup>-1</sup> : 3400, 3120, 2920, 1660, 1630, 1400.

[비교실시예 6]

9-구아니디노-3-하이드록시 노난아미드의 합성

비교실시예 4에서 8-구아니디노-3-하이드록시옥탄아미드의 합성과 유사한 방법으로 2.56g의 7-아미노헵타노산으로부터 892mg의 9-구아니디노-3-하이드록시노난아미드 하이드로클로라이드를 얻는다.

양자 NMR 스펙트럼(중메탄올내에서),  $\delta$  : 1.2~1.9(CH<sub>2</sub>×5) ; 2.35(CH<sub>2</sub>) ; 3.19(NCH<sub>2</sub>) ; 3.92(CH).

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정), cm<sup>-1</sup> : 3350, 3180, 2940, 1660, 1400, 1175.

[비교실시예 7]

9-구아니디노-2-노넨아미드의 합성

비교실시예 2에서 7-구아니디노-2-헵탄아미드의 합성과 유사한 방법으로 361mg의 9-구아니디노-3-하이드록시노난아미드 하이드로클로라이드로부터 융점이 132℃ 내지 135℃인 253mg(75% 수율)의 9-구아니디노-2-노넨아미드 하이드로클로라이드를 얻는다.

양자 NMR 스펙트럼(중메탄올),  $\delta$  : 1.2~1.9(CH<sub>2</sub>×4) ; 2.23(CH<sub>2</sub>) ; 3.20(NCH<sub>2</sub>) ; 5.97(CH) ; 6.80(CH).

적외선 흡수 스펙트럼(KBr 정), cm<sup>-1</sup> : 3350, 3175, 2940, 1660, 1620,

[비교실시예 8]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2, 2-디하이드록시에탄아미드의 합성

(a) 모노-N-벤질옥시카르보닐-1,4-부탄디아민의 합성 :

30ml의 50% 수용성 메탄올에 1.7g(20밀리몰)의 1,4-부탄디아민을 용해하고 그 용액에 5.48g(20밀리몰)의 벤질 S-4,6-디메틸피리미드-2-일티오카르보네이트(코쿠산-화학회사)를 첨가하고 혼합물을 3시간 교반한다. 반응 혼합물을 여과하여 침전물[2.08g(29%)의 디-N-벤질옥시카르보닐 화합물이 침전물로부터 얻어진다]를 제거한다. 여액을 증발, 건조시킨 다음, 250ml의 클로로포름에 용해시킨 후 10ml의 물로 5회 세척한다. 클로로포름 층을 무수황산나트륨 상에서 건조하고 증발시켜 무색시럽인 1.0g(23% 수율)의 모노-N-벤질옥시카르보닐-1,4-부탄디아민을 얻는다.

(b) 0-토실-3-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로판올의 합성 :

30ml의 메탄올에 1.5g(20밀리몰)의 3-아미노-1-프로판올을 용해하고 그 용액에 4.8g(20밀리몰)의 t-부틸 S-4,6-디메틸-피리미드-2-일티오카르보네이트를 첨가한 다음 혼합물을 6시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 200ml의 클로로포름에 용해한 후 20ml의 물로 세척한다. 클로로포름 층을 농축하고

300g의 실리카겔(와코겔<sup>®</sup> C-20) 및 전개 용매로서 톨루엔-에틸 아세테이트(용량으로 1 : 1 혼합물(15ml 분획)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 실시한다. 분획 82 내지 151을 합하고 증발, 건조하여 무색 오일상의 물질인 2.95g(84% 수율)의 3-t-부톡시카르

58ml의 피리딘에 2.95g(16.9밀리몰)의 3-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로판올을 용해하고 그 용액에 아르곤 기류하에서 냉각하면서 40분간에 걸쳐 3.36g(17.7밀리몰)의 p-톨루엔 술포닐 클로라이드를 함유한 피리딘 용액을 첨가한다. 그 혼합물을 7℃에서 하룻밤 방치한 후 소량의 물과 혼합하여 증발, 건조시킨다. 잔유물을 200ml의 클로로포름에 용해시킨 다음 5%황산수소칼륨 수용액, 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 연속 세척한 후 무수황산나트륨상에서 탈수시키고 증발 건조한다. 잔유물을 120g의

실리카겔(와코겔<sup>®</sup> C-200)과 전개 용매로서 톨루엔-에틸아세테이트(용량으로 8 : 1)혼합물을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 실시한다(15ml 분획). 분획 35 내지 68을 합하여 증발, 건조하여 무색오일상 물질인 3.06g(55% 수율)의 0-토실-3-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로판올을 얻는다.

(c) N-t-부톡시카르보닐-N-(t-부톡시카르보닐 아미노프로필)-1,4-부탄디아민의 합성

15ml의 N,N-디메틸포름아미드에 상기 (b)에서 얻은 800mg(2.43밀리몰)의 0-토실-3-t-부톡시카르보닐아미노-1-프로판올을 용해하고 510mg(4.8밀리몰)의 브롬화 리튬(LiBr·H<sub>2</sub>O)을 첨가한 후 그 혼합물을 실온에서 24시간 교반시킨다. 브롬화합물을 함유한 반응 혼합물에 상기 (a)에서 얻은 540mg(2.43밀리몰)의 모노-N-벤질옥시카르보닐-1,4-부탄디아민과 0.34ml의 트리에틸아민을 첨가한다. 그 혼합물을 실온에서 48

시간 교반한다. 반응 혼합물에 699mg(2.9밀리몰)의 t-부틸 S-4,6-디메틸-피리미드-2-일티오카르보네이트(와코겔<sup>®</sup> C-200)과 전개용매로서 톨루엔-에틸 아세테이트(용량으로 4 : 1)혼합물을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 실시한다(12ml 분획). 분획 134 내지 165를 합하고 증발, 건조하여 무색 시럽 물질인 608mg(52% 수율)의 N-벤질옥시카르보닐-N'-t-부톡시카르보닐-N'-(t-부톡시카르보닐아미노프로필)-1,4-부탄디아민을 얻는다.

5ml의 메탄올에 144mg(0.3밀리몰)의 상기 시럽 물질을 용해하고 그 용액에 100mg의 5% 팔라듐-탄산바륨을 첨가하여 혼합물을 수소 기류하에 실온에서 5시간 교반한다. 여과에 의하여 촉매를 제거한 후 여액을

증발, 건조하여 103mg(100% 수율)의 N-t-부톡시카르보닐-N'-(t-부톡시카르보닐아미노프로필)-1, 4-부탄디아민을 얻는다.

(d) N-[4-(3-아미노프로필)-아미노부틸]-2,2-하이드록시 에탄 아마이드의 합성

2ml의 에틸 아세테이트에 상기 (c)에서 얻은 100mg(0.29밀리몰)의 N-t-부톡시카르보닐-N-(t-부톡시카르보닐 아미노프로필)-1,4-부탄디아민과 148mg(1밀리몰)의 2,2-디에톡시아세트산을 첨가하여 이 혼합물에 135mg(1밀리몰)의 1-하이드록시벤조트리아졸과 206mg(1밀리몰)의 디사이클로 헥실카르보디아미드를 첨가한 후 그 혼합물을 실온에서 15시간 교반한다. 여과에 의하여 침전을 분리하고 냉각된 C-200의 컬럼과 전개 용매로서 톨루엔-에틸 아세테이트(용량으로 1 : 2)혼합물을 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 실시한다. 분획 14 내지 21을 합하고 증발, 건조하여 무색의 시럽물질인 109mg(79% 수율)의 N-[4-(3-t-부톡시카르보닐아미노프로필(4-t-부톡시카르보닐 아미노부틸)-2,2-디에톡시에탄아미드를 얻는다.

1ml의 디옥산에 44mg(0.13밀리몰)의 상기 시럽 물질을 용해하고 이 용액에 2.5ml의 0.1N 염산을 첨가한 다음 혼합물을 오일 베스내에서 100°C에서 4시간 교반한다. 반응 혼합물을 0.2N 수산화나트륨 수용액으로 pH6으로 중화하고 증발, 건조시킨다. 잔유물을 1.5ml의 메탄올로 추출하고 이 메탄올층을 100ml의 세파덱스 LH-20을 충전한 컬럼(내경 16.5mm)에 통과시키고 메탄올로 전개시킨다(2ml 분획). 분획 22 내지 25 즉 다투리딘 반응에 양성 분획을 합하고 증발, 건조하여 무색 시럽 물질인 13mg(46% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시 에탄아미드 디하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 1]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-구아니디노부탄아미드)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

360mg(2밀리몰)의 4-구아니디노부탄아미드 하이드로클로라이드, 701mg(2.4밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시에 C-25(Na-형)을 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 1.5ℓ의 물과 1.5ℓ의 0.8M 염화나트륨 수용액으로 경사용출(gradient elution)에 의하여 분리시킨다. 0.48 내지 0.56M의 염화나트륨 농도에 해당하는 분획 125 내지 137를 합하고 농축시킨 다음 10ml의 메탄올로 3회 추출한다.

메탄올 층을 150ml의 세파덱스 LH-20을 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 메탄올로 전개시킨다(7ml 분획). 분획 9 내지 15를 합하고 증발, 건조시켜 백색 분말인 318mg(35% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-구아니디노부탄아미드)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 2]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(5-구아니디노펜탄아미드)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

92.4mg(0.48밀리몰)의 5-구아니디노펜탄아미드 하이드로클로라이드, 166.5mg(0.57밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2, 2-디하이드록시 에탄아미드 디하이드로클로라이드, 62.8mg(0.48밀리몰)의 글루타르산 및 0.1ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 반응이 완결된 후, 5ml의 물을 반응 혼합물에 첨가한 후 CM-세파덱스 C-25(Na-형)과 세파덱스 LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 82.5mg(37.1% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(5-구아니디노펜탄아미드)-2-하이드록시에탄아미드 트리

[실시예 3]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-구아니디노헥산아미드)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

446mg(2.14밀리몰)의 6-구아니디노헥산아미드 하이드록시에탄아미드, 750mg(2.57밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시 에탄아미드 디하이드로클로라이드, 283mg(2.14밀리몰)의 글루타르산 및 0.45ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 그 반응이 완결된 후, 5ml의 물을 첨가한 후 얻은 혼합물을 CM-세파덱스 C-25(Na-형)과 세파덱스 LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 459mg(44% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-구아니디노헥산아미드)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 4]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미드)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

360mg(1.62밀리몰)의 7-구아니디노 헵탄아미드 하이드로클로라이드, 568mg(1.94밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시 에탄아미드 디하이드로클로라이드, 214mg(1.62밀리몰)의 글루타르산 및 0.36ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 반응이 완결된 후, 5ml의 물을 반응혼합물에 첨가하여 얻은 혼합물을 CM-세파덱스 C-25(Na-형) 및 세파덱스 LH-20을 사용

[실시예 5]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노옥탄아미드)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

500mg(2.11밀리몰)의 8-구아니디노옥탄아미드 하이드로클로라이드, 740mg(2.53밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시 에탄아미드 디하이드로클로라이드, 335mg(2.53밀리몰)의 글루타르산 및 0.34ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 반응이 완결된 후, 5ml의 물을 첨가하여 얻은 혼합물을 CM-세파덱스 C-25(Na-형) 및 세파덱스 LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제

하여 백색분말인 526mg(49% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노옥탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 6]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

316mg(1.26밀리몰)의 9-구아니디노 노난아미도 하이드로클로라이드, 442mg(1.51밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시 에탄아미드 디하이드로클로라이드, 166mg(1.26밀리몰)의 글루타르산 및 0.01ml의 물의

반응이 완결된 후, 5ml의 물을 반응 혼합물에 첨가한 후에 얻은 혼합물을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형) 및 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 324mg(49% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노 노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 7]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-구아니디노부탄아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

1ml의 무수 메탄올에 45.5mg(0.1몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-구아니디노부탄아미도)-2-하이드록시 에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고, 그 용액에 0.1ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 17시간 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 3ml의 물에 용해시킨 후에 얻은 용액을 150ml의 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25를 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 각각 1ℓ의 물과 1M 염화나트륨 수용액으로 경사 용출로 분리시킨다(17ml 분획). 0.63 내지 0.67M의 염 농도에 해당하는 분획 67 내지 71을 합하고 증발, 건조한 후 5ml의 메탄올로 3회 추출한다. 메탄올층을 150ml의 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 충전한 컬럼(내경 20mm)에 통과시키고 메탄올로 전개시킨다(7ml 분획). 분획 10 내지 14를 합하고 증발, 건조시켜 백색 분말인 31.4mg(67% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(4-구아니디노부탄아미도)-2-메톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 8]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-구아니디노헥산아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

3.6ml의 무수 메탄올에 177mg(0.37몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-구아니디노헥산아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고, 그 용액에 0.36ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 17시간 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 얻은 백색 분말을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 110mg(60% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(6-구아니디노헥산아미도)-2-메톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 9]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

20ml의 무수 메탄올에 920mg(1.85밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고, 그 용액에 2ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 15시간 교반시킨다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 얻은 백색 분말을 15ml의 물에 용해한다. 수용액을 1N 수산화나트륨 수용액으로 pH6으로 조정한다 다음 C-25(Na-형)을 충전한 컬럼(내경 25mm)에 통과시키고 각각 2ℓ의 물과 1M 염화나트륨 수용액으로 용출시킨다(분획 17ml). 0.59 내지 0.65M의 염화나트륨 농도에 해당하는 분획 138 내지 152를 합하고 증발, 건조하고 10ml의 메탄올로 2회 추출한다. 메탄올층을 300ml의 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 충전한 컬럼(내경 25mm)에 통과시키고 메탄올로 전개시킨다(분획 7ml). 분획 18 내지 32를 합하고 증발, 건조하여 백색 분말인 607mg(64% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-메톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 10]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노옥탄아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

4.4ml의 무수 메탄올에 220mg(0.43밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노옥탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고, 그 용액에 0.44ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시킨다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 얻은 백색 분말을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 195mg(86% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노옥탄아미도)-2-메톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 11]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노노난아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

3.2ml의 무수 메탄올에 160mg(0.31밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고, 그 용액에 0.32ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 얻은 백색

분말을 CM-세파덱스<sup>●</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7에서와 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말로서 170mg(65% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노노난아미도)-2-에톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 12]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-에톡시에탄아미드의 합성

100ml(0.20밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드에 10ml의 무수 에탄올과 염화수소 가스로 포화된 1ml의 무수 에탄올을 첨가하고 혼합물을 실온에서 24시간 교반한다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 여과액을 감압하에 농축하여 생성된 백색 분말을 CM-세파덱스<sup>●</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말로서 71mg(68% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-에톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 13]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-부톡시에탄아미드의 합성

100mg(0.2밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드에 10ml의 n-부탄올과 염화수소 가스로 포화된 1ml의 n-부탄올을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2일간 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 여액(n-부탄올용액)을 5ml의 물로 3회 추출한다. 수층을 엠버라이트 1R-410으로 중화시키고 감압하에 농축시킨다. 잔유물을 CM-세파덱스<sup>●</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말로서 15mg(13.5% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-부톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 14]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-(2-하이드록시)-에톡시에탄아미드의 합성

5ml의 에틸렌 글리콜에 100mg(0.20밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고 그 용액에 염화수소가스로 포화된 0.5ml의 에틸렌 글리콜을 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 25ml의 물을 첨가 후 반응 혼합물을 1N<sup>●</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7에서와 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말로서 63mg(58% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-(2-하이드록시)-에톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 15]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-벤질옥시에탄아미드의 합성

100mg(0.20밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드에 10ml의 벤질 알콜과 염화수소 가스로 포화된 1ml의 벤질 알콜을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간 교반한다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 벤질 알콜층을 5ml의 물로 3회 추출한다. 수성층을 엠버라이트<sup>●</sup> 1R-410으로 중화하고 증발, 건조시킨 다음 CM-세파덱스<sup>●</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7에서와 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 61mg(52% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-벤질옥시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 16]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

234.5mg(1.06밀리몰)의 7-구아니디노-2-헵텐아미도 하이드로클로라이드,<sup>●</sup> C-25(Na-형) 및 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 244.6mg(46.5% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 17]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노-2-옥텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

202.4mg(0.86밀리몰)의 8-구아니디노-2-옥텐아미도 하이드로클로라이드, 302.4mg(1.04밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시에탄아미드 디하이드로클로라이드, 113.9mg(0.86밀리몰)의 글루타르산 및 0.2ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 CM-세파덱스<sup>●</sup> C-25(Na-형) 및 세파덱스<sup>●</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 128.3mg(29.2% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노-2-옥텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 18]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노-2-노넨아미도)-

206.2mg(0.84밀리몰)의 9-구아니디노-2-노넨아미도 하이드로클로라이드, 291.0mg(1.00밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시에탄아미드 디하이드로클로라이드, 109.6mg(0.84밀리몰)의 글루타르산 및 0.2ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 135.0mg(31.1% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노-2-노넨아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 19]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

1ml의 무수 에탄올에 50.3mg(0.10밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 용해하고 그 용액에 0.1ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 후 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다. 잔유물을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 7과 유사한 방법으로 정제하여 37.2mg(72.4% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 20]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노-3-하이드록시옥탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

150mg(0.59밀리몰)의 8-구아니디노-3-하이드록시옥탄아미드 하이드로클로라이드, 208mg(0.71밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2, 2,-디하이드록시에탄아미드 디하이드로클로라이드, 78mg(0.59밀리몰)의 글루타르산 및 0.1ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 120.7mg(38.6% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(8-구아니디노-3-하이드록시 옥탄아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 21]

N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노-3-하이드록시노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드의 합성

325.8mg(1.23밀리몰)의 9-구아니디노-3-하이드록시노난아미드 하이드로클로라이드, 428.1mg(1.47밀리몰)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시에탄아미드 디하이드로클로라이드, 161.4mg(1.23밀리몰)의 글루타르산 및 0.3ml의 물의 혼합물을 60°C에서 24시간 가열한다. 완결된 후, 반응 혼합물을 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 220.8mg(33.4% 수율)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(9-구아니디노-3-하이드록시노난아미도)-2-하이드록시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 22]

11-0-메틸스퍼구아린의 합성

35ml의 무수 메탄올에 1.8g(3.51밀리몰)의 (-)-스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 용해하고 그 용액에 3.5ml의 2N 염화수소-메탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 15시간 교반한다. 반응 혼합물을 증발, 건조시킨 다음 30ml의 물에 용해하고 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형) : 600ml의 컬럼에 통과시킨 후 각각 3ℓ의 물과 1M 염화나트륨 수용액으로 경사 용출에 의해서 분리시킨다(분획 17g). 분획 208 내지 230을 합하고 증발, 건조하고 10ml의 메탄올로 3회 추출한다. 메탄올층을 세파덱스<sup>®</sup> LH-20(300ml)의 컬럼에 통과시키고, 탈염시켜 메탄올을 용출시킨다(분획 7g). 분획 19 내지 33를 합하고 증발, 건조하여 백색 분말인 1.528g(82% 수율)의 11-0-메틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

11-0-메틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 이것의 에피머 성분들로 분리시키기 위하여 다음 조건하에서 뉴클레오실<sup>®</sup> 30 C<sub>18</sub>(M. NageI 회사제품)의 역상 충전 물질로 채워진 2cm $\phi$  × 25cm의 컬럼상에서 HPLC를 실시한다.

유속 : 10mm/분

압력 : 30kg/cm<sup>2</sup>

용매 : 아세트니트릴-[0.01M 나트륨 펜탄술포네이트+0.01M<sup>3</sup><sub>24</sub>

투입량 : 6mg

검출 : UV 205nm

HPLC에서, (-)-11-0-메틸 스퍼구아린에 대한 UV 흡수 피크(유지시간, 48.3분)가 먼저 나타나고 (+)-11-0-메틸스퍼구아린에 대한 흡수 피크(유지시간 56.5분)는 다음에 나타난다. 분획화는 12회 반복한다. 각 피크에 해당하는 분획을 수집한 후 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고 실시예 1과 유사한 방법으로 정제하여 백색 분말인 32.9mg의 (-)-11-0-메틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드와 백

색 분말인 24.5mg의 (+)-11-0-에틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 23]

11-0-에틸스퍼구아린의 합성

484mg(0.94밀리몰)의 스퍼구아린 트리하이드로클로라이드[(-)-스퍼구아린 : (+)스퍼구아린=1 : 1]에 20ml의 무수 에탄올과 2ml의 2N 염화수소-에탄올을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 2일간 교반한다. 반응 혼합물을 증발, 건조하고 10ml의 물에 용해시킨 후, 1N 수산화나트륨을 수용액으로 pH4로 조정 한 후 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)와 세파덱스<sup>®</sup> LH-20을 사용하고, 실시예 22와 같은 방법으로 정제하여 백색 분말인 355.6mg(70% 수율)의 11-0-에틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

11-0-에틸 스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 이것의 에피머 성분들로 분리하기 위하여 용매로서 아세트니트릴-[0.01M 나트륨 펜탄술포네이트+0.01M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH<sup>3</sup>)](10.5 : 89.5)의 혼합물을 사용하는 것 이외에는 실시예 22와 같은 방법으로 HPLC를 실시한다. 총 6회의 분획화를 반복하여 백색분말인 11mg의 (-)-11-0-에틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드와 백색 분말인 14.5mg의 (+)-11-0-에틸스퍼구아린 트리하이드로 클로라이드를 얻는다.

[실시예 24]

11-0-n-부틸 스퍼구아린의 합성

498mg(0.96밀리몰)의 (-)-스퍼구아린 트리하이드로클로라이드에 30ml의 n-부탄올과 염화수소로 포화된 3ml의 n-부탄올을 첨가하여 혼합물을 실온에서 2일간 교반한다. 반응 혼합물 중 n-부탄올-가용성 물질을 증발, 건조하고 10ml의 물에 용해한 후 1N 수산화나트륨을 수용액으로 pH4로 조정 한 다음 실시예 22와 같은 방법으로 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)와 세파덱스<sup>®</sup> LH-20으로 정제하여 백색 분말인 114.7mg(21% 수율)의 11-0-n-부틸 스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

11-0-n-부틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 이것의 에피머 성분들로 분리하기 위하여 용매로서 아세트니트릴-[0.01M 나트륨 펜탄술포네이트+0.01M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH3)](14.5 : 85.5)의 혼합물을 사용하는 것 이외에는 실시예 22와 같은 방법으로 HPLC를 실시한다. 총 6회의 분획화를 반복하여 백색분말인 15mg의 (-)-

[실시예 25]

11-0-(2-하이드록시)에틸스퍼구아린의 합성

100ml의 에틸렌 글리콜에 2.88g(5.61밀리몰)의 (-)-스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 용해하고 그 용액에 염화수소로 포화된 10ml의 에틸렌 글리콜을 첨가하여 혼합물을 실온에서 24시간 교반한다. 200ml의 물을 첨가한 후 반응 혼합물을 1N 수산화 나트륨 수용액으로 pH4로 조정하고 실시예 22와 같은 방법으로 CM-세파덱스<sup>®</sup> C-25(Na-형)과 세파덱스<sup>®</sup> LH-20으로 정제하여 백색 분말인 2.7g(73% 수율)의 11-0-(2-하이드록시) 에틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

11-0-(2-하이드록시)에틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 이것의 에피머 성분들로 분리하기 위하여 용매와 투입량을 다음과 같이 하는 것 이외에는 실시예 22와 같은 방법으로 HPLC를 실시한다.

용매 : 아세트니트릴-[0.01M 나트륨 펜탄술포네이트+0.01M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH3)](7 : 93)

투입량 : 200mg

총 6회의 분획화를 반복하여 백색 분말인 2.3mg의 (-)-11-0-(2-하이드록시)에틸스퍼구아린 트리하이드로 클로라이드와 백색 분말인 2.5mg의 (+)-11-0-(2-하이드록시)에틸스퍼구아린 트리하이드로 클로라이드를 얻는다.

[실시예 26]

11-0-벤질스퍼구아린의 합성

2.36g(4.60밀리몰)의 (-)-스퍼구아린 트리하이드로클로라이드에 90ml의 벤질 알콜과 염화수소로 포화된 9ml의 벤질 알콜을 첨가하여 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응 혼합물을 350ml의 물로 추출하고 수성층을 1N 수산화나트륨을 수용액으로 pH6.0으로 조정 한 후 농축 건조한다. 잔유물을 20ml의 1M 염화 나트륨 수용액내에 용해하고 500ml의 디아이온<sup>®</sup> HP-20(미쯔비시 화학회사)의 컬럼에 통과시키고 각각 1.5ℓ의 0.6M 염수, 0.4M 염수 및 물로 연속 용출시킨다. 물로 용출된 부분을 증발, 건조시키고 실시예 1에서와 같이 세파덱스<sup>®</sup> LH-20으로 탈염하여 백색 분말인 1.92g(69% 수율)의 11-0-벤질스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

11-0-벤질스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 이것의 에피머 성분들로 분리하기 위하여 용매로서 아세트니트릴-[0.01M 나트륨 펜탄술포네이트+0.01M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(pH3)](16 : 84)의 혼합물을 사용하는 것 이외에는 실시예 22와 같은 방법으로 HPLC를 실시한다. 총 10회의 분획화를 반복하여 백색분말인 21.2mg의 (-)-11-0-벤질스퍼구아린 트리하이드로클로라이드와 백색 분말인 18.8mg의 (+)-11-0-벤질스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

[실시예 27]

## (-)-11-0-메틸스퍼구아린의 합성

(a) (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐) 스퍼구아린 : 11ml의 N,N-디메틸 HP-20(400ml)의 컬럼에 통과시킨 후 1ℓ의 0.5M 염수로 세척하고 다시 1ℓ의 물로 세척한 후 메탄올로 용출시킨다(분획 15g). 분획 21 내지 30을 합하고 증발, 건조하여 백색 분말인 287mg(82% 수율)의 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)스퍼구아린 하이드로클로라이드를 얻는다.

$[\alpha]_D^{21} -11$  (Cl, 물)

양자 NMR(중메탄올내에서),  $\delta$  : 1.3~2.0(CH<sub>2</sub>×6), 2.38(CH<sub>2</sub>), 2.9~3.4(NCH<sub>2</sub>×5), 4.0(CH), 5.04(CH<sub>2</sub>), 5.07(CH<sub>2</sub>), 5.56(CH), 7.30(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>×2)

(b) (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)-1-0-메틸스퍼구아린 : 12ml의 메틸렌 클로라이드에 78mg(0.484밀리몰)의 상기 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐) 스퍼구아린 하이드로클로라이드를 용해하고 용액을 얼음 중에서 냉각시키면서 4ml의 메틸렌 클로라이드에 0.1ml의 브론 트리플루오라이드-에테르 착화합물을 녹인 용액 2.44ml(0.484밀리몰)을 첨가한다. 이 혼합물에 메틸렌 클로라이드에 디아조메탄 HP-20(100ml)의 컬럼에 통과시키고 300ml의 10% 수용성 메탄올로 세척한 후 메탄올로 용출시킨다(분획 15ml). 분획 25 내지 28을 합하고 증발, 건조시키면 백색 분말로서 262.4mg의 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)-11-0-메틸스퍼구아린 하이드로클로라이드와 미반응된 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)스퍼구아린 하이드로클로라이드를 얻는다(회수, 69.2 중량%)이 혼합물의 조성은 뉴클레오실 R<sub>5</sub>C<sub>18</sub>의 컬럼(4.0×150mm)상에서 HPLC를 실시하여 아세트니트릴과 0.01M(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub>의 혼합물(1 : 1)로서 분당 0.8ml의 유속으로 용출시킨다. (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)-11-0-메틸스퍼구아린 하이드로클로라이드(유지시간 10.47분)와 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)스퍼구아린 하이드로클로라이드(유지시간 7.74분)간의 비는 47 : 50이었다.

상기 혼합물(78.5mg)을 실리카겔 60(벨크회사)의 컬럼에 통과시키고 10% 메탄올-클로로포름 혼합물로 용출시킨다. 용출액을 상술한 바와 같은 조건하에서

$[\alpha]_D^{25} -14.4$  (Cl, 메탄올)

양자 NMR(중메탄올내에서),  $\delta$  : 1.3~2.0(CH<sub>2</sub>×6), 2.42(CH<sub>2</sub>), 2.9~3.4(NCH<sub>2</sub>×5), 3.37(OCH<sub>3</sub>), 4.0(CH), 5.03(CH<sub>2</sub>), 5.08(CH<sub>2</sub>), 5.34(CH), 7.29(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>×2).

(c) (-)-11-0-메틸스퍼구아린 : 5ml의 메탄올, 5ml의 물 및 0.36ml의 1N 염산의 혼합물에 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)-11-0-메틸스퍼구아린 하이드로클로라이드와 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)스퍼구아린 하이드로클로라이드의 상기 혼합물(47 : 50) 130mg을 용해하고 50mg의 10% 팔라듐-탄소를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 수소 기류하에 4시간 교반한다. 여과에 의하여 촉매를 제거하고 여액을 증발, 건조시킨 후, 잔유물을 3ml의 물에 용해하고 150ml의 CM-세파덱스 C-25(Na-형)의 컬럼에 통과시킨 후 각각 900ml의 물과 1M 염화나트륨 수용액으로 경사 용출시킨다(분획 17g). 분획 75 내지 81을 합하고 세파덱스 LH-20을 사용하여 실시예 22와 같이 탈염시켜서 백색 분말인 25.4mg(51% 수율)의 (-)-11-0-메틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

$[\alpha]_D^{25} -27.1$  (Cl, 물)

CM-세파덱스 컬럼으로부터 용출된 분획 83 내지 86을 유사한 방법으로 탈염시켜서 백색 분말인 24.5mg(52% 회수)의 (-)-스퍼구아린 트리하이드로클로라이드를 회수한다.

[실시예 28]

## (-)-11-0-에틸 스퍼구아린의 합성

실시예 27(b)와 유사한 방법으로 디아조메탄의 메틸렌클로라이드 용액을 실시예 27(a)에서 얻은 352mg(0.451밀리몰)의 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)스퍼구아린 하이드로클로라이드와 반응시키면 217.0mg의 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)-11-0-에틸스퍼구아린 하이드로클로라이드와 미반응된 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)스퍼구아린 하이드로클로라이드의 혼합물을 얻는다. 이 혼합물을 실시예 27(c)에서와 같이 처리하면 백색 분말인 41.7mg(총수율 17.1%)의 (-)-11-0-에틸스퍼구아린 트리하이드로클로라이드가 얻어진다.

$[\alpha]_D^{25} -24.8$  (Cl, 물)

[실시예 29]

## (-)-N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노헵탄아미도)-2-메톡시에탄아미드의 합성

(a) (-)-N-[4-(3-벤질옥시카르보닐 아미노프로필)-벤질옥시카르보닐 아

1.2ml의 N,N-디메틸포름아미드에 실시예 27(b)에서 얻은 134.8mg(0.187밀리몰)의 (-)-1-N, 4-비스(벤질옥시카르보닐)-11-0-메틸스퍼구아린 하이드로클로라이드를 용해하고 192.9mg(0.935밀리몰)의 디사이클로헥실카르보디이미드와 5.6mg의 염화구리(CuCl)를 첨가한 후, 그 혼합물을 70℃에서 3시간 가열한다. 냉각

후 여과에 의하여 침전을 제거하고 여액을 감압하에 농축시킨 다음 잔유물을 5ml의 30% 수성 메탄올에 용해하고 pH7로 조정후 디아이온 HP-20의 컬럼(80ml)에 통과시키고 300ml의 물로 세척하고 300ml의 10% 수성 메탄올로 세척한 다음 메탄올로 용출시킨다. 사가구찌 반응에 양성인 분획을 수집하여 감압하에 농축하여 114mg의 불순한 (-)-N-[4-(3-벤질옥시카르보닐 아미노프로필)벤질옥시카르보닐아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드 하이드로클로라이드를 얻는다. 이 물질은 양자 NMR 스펙트럼(중메탄올내에서)의 δ 6.02에서 올레핀 양자의 시그날을 나타내었다.

(b) (-)-N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노 헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드

각각 5ml의 에탄올 및 물의 혼합물에 상기 (a)에서 얻은 114g의 불순한 (-)-N-[4-(3-벤질옥시카르보닐 아미노프로필)벤질옥시카르보닐아미노부틸]-2-(7-구아니디노-2-헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드 하이드로클로라이드를 용해하고 0.32ml의 1N 염산과 50mg의 10% 팔라듐-탄소를 첨가한 후 그 혼합물을 실온에서 수소 기류하에서 1.5시간 교반한다. 여과에 의하여 촉매를 제거하고 여액을 감압하에 C-25(Na-형)의 컬럼에 통과시키고 각각 500ml의 물 및 1M 염화나트륨 수용액으로 경사 용출에 의하여 분획화한다(분획 10g). 분획 69 내지 74를 합하여 감압하에 농축하고 5ml의 메탄올로 3회 추출한 후 메탄올 층을 세파덱스 LH-20의 컬럼(150ml)에 통과시킨 다음에 탈염하고 메탄올로 용출시킨다(분획 5g). 분획 6 내지 21을 합하고 증발, 건조하여 백색 분말인 17.4mg의 (-)-N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(7-구아니디노 헵텐아미도)-2-메톡시에탄아미드 트리하이드로클로라이드를 얻는다.

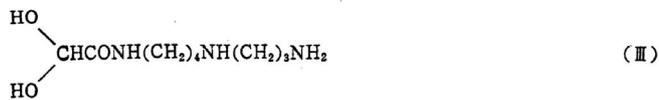
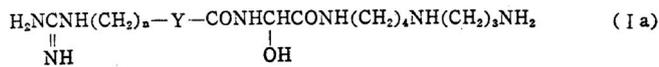
총수율 16.7% ;

$[\alpha]_D^{25} -30.4$  (Cl, 물)

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 ω 구아니디노지방산아미도를 일반식(III)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2,2-디하이드록시에탄아미드와 축합시킴을 특징으로 하는 일반식(Ia)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-ω-구아니디노지방산아미도)-2-하이드록시에탄아미드 및 이의 염의 제조방법.



상기식에서,

Y는  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$  또는  $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ OH \end{array}$  이고,

n은 1 내지 8의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식(II)의 ω-구아니디노지방산 아미드와 일반식(III)의 디하이드록시 에탄아미드와의 축합을 물의 존재하에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

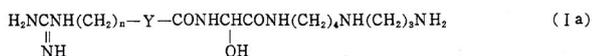
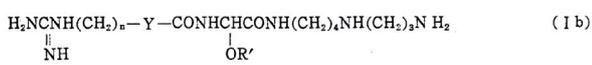
제1항 또는 제3항에 있어서, 일반식(II)의 ω-구아니디노지방산 아미드와 일반식(III)의 디하이드록시 에탄아미드와의 축합을 산 촉매 존재하에 수행하는 것을 트

청구항 4

제1항에 있어서, n이 4 내지 6의 정수인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

일반식(Ia)의 화합물을 탄소수 1 내지 4의 1가 또는 2가 지방족 알콜 또는 벤질알콜과 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(1b)의 N-[4-(3-아미노프로필)아미노부틸]-2-(ω-구아니디노지방산아미도)-2-알콕시에탄아미드 및 이의 염의 제조방법.



상기식에서,

R'은 탄소수 1 내지 4의 알킬기(이들 기는 치환체로서 하이드록시기를 함유할 수 있다) 또는 벤질기이고,

Y는  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  또는  $\begin{matrix} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$  이고,

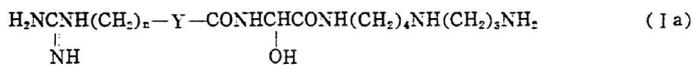
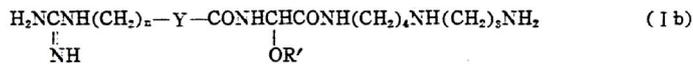
n은 1 내지 8의 정수이다.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 일반식 (1a)의 하이드록시에탄아미드와 탄소수 1 내지 4의 지방족 1가 또는 2가 알콜이나 또는 벤질알콜과의 반응을 알콜내에서 산 촉매의 존재하에 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7**

일반식 (1a)의 화합물의 아미노그룹 및 이미노그룹을 보호시킨 후 탄소수 1 내지 4의 디아조파라핀 또는 벤질알콜과 반응시키고 이어서 보호그룹을 제거함을 특징으로 하는 일반식 (1b)의 화합물 및 이의 염의 제조방법.



상기식에서,

R'은 탄소수 1 내지 4의 알킬기(이들기는 치환체로서 하이드록시기를 함유할 수 있다) 또는 벤질기이고,

Y는  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  또는  $\begin{matrix} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$  이고,

n은 1 내지 8의 정수이다.