



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월19일
(11) 등록번호 10-1167335
(24) 등록일자 2012년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07F 9/38 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7010566
(22) 출원일자(국제) 2004년10월29일
 심사청구일자 2009년10월29일
(85) 번역문제출일자 2006년05월30일
(65) 공개번호 10-2007-0006677
(43) 공개일자 2007년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/NZ2004/000275
(87) 국제공개번호 WO 2005/042471
 국제공개일자 2005년05월12일
(30) 우선권주장
 529249 2003년10월31일 뉴질랜드(NZ)
 535618 2004년09월28일 뉴질랜드(NZ)
(56) 선행기술조사문현
 US06517836 B1*
 WO1993011099 A1*
 Journal of Medicinal Chemistry, vol.39(13),
 pp.2518-2528(Web. 1996.06.21.)*
 Journal of Medicinal Chemistry, vol.40(8),
 pp.1270-1275(Web. 1997.04.11.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 **니트로페닐 머스타드, 니트로페닐아지리딘 알코올 및 이에상응하는 포스페이트, 및 타겟화된 세포독성제로서의 이들의 용도**

(57) 요약

본 발명은 신규한 니트로페닐 머스타드 및 니트로페닐아지리딘 알코올, 이의 상응하는 포스페이트, 타겟화된 세포독성제, 저산소증 종양(hypoxic tumor)에서 생체환원성 약물(bioreductive drug)로서의 이의 용도, 및 니트로환원 효소와 관련하여 유전자-특이적 효소-프로드러그 치료법 (GDEPT) 및 항체-특이적 효소 프로드러그 치료법 (ADEPT)을 포함하는, 세포 절제에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

양, 상진

뉴질랜드 오클랜드 마운트 로스킬 해이코크 애브
뉴 19

월슨, 윌리암, 로버트

뉴질랜드 와이우크 알디2 스미스 로드 199

페터슨, 아담, 보른

영국 오클랜드 1240 와이헤케 만우카 로드 18

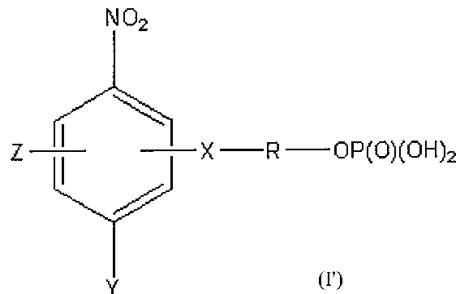
헬스비, 누알라, 안

뉴질랜드 오클랜드 글랜도위 웨스트 타마키 로드
212

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I')의 포스페이트 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 -CONH-이며;

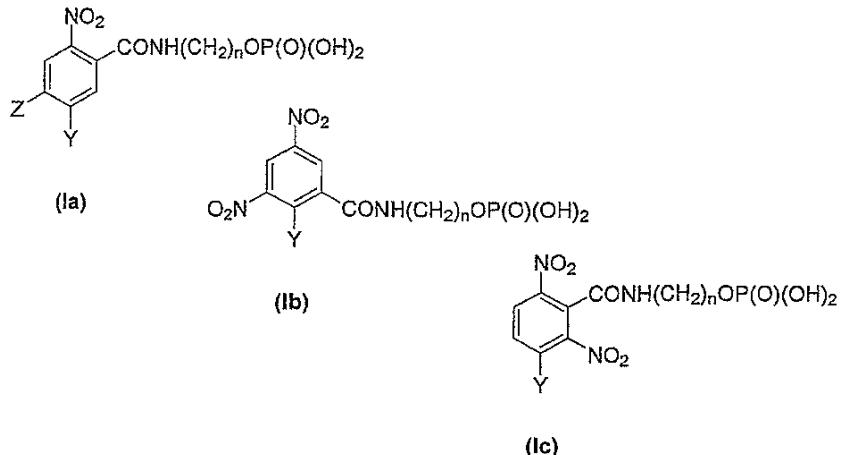
R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 $(\text{CH}_2)_n$ 이고, 여기서 n은 1 내지 6이며;

Y는 $-N\text{-아지리디닐}$, $-N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-N(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 -NO_2 , -할로겐 , -CN , -CF_3 또는 $\text{-SO}_2\text{Me}$ 이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 하기 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)로 표시되는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화학식 (I')의 포스페이트 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, Y 는 W 또는 W' 일 수 있으며,

n 은 1 내지 6 이며,

Z는 -NO_2 , -할로겐 , -CN , -CF_3 또는 $\text{-SO}_2\text{Me}$ 이며;

여기서, 각각의 W 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OSO_2Me$ 로부터 선택된다.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

2-[[2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트;

3-[[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트;

3-[[5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트;

2-[[2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트;

2-[(2-클로로에틸)-2,4-디니트로-6-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

2-({2-[비스(2-브로모프로필)아미노]-3,5-디니트로벤조일}아미노)에틸 디하이드로겐 포스페이트;

2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-6-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

2-[[2-[비스(2-요오도에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트;

2-[(2-요오도에틸)-2,4-디니트로-6-({[2-(포스포노옥시)에틸]아미노}카르보닐)-아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

2-[(2-클로로에틸)-2,4-디니트로-3-[[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

3-({3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,6-디니트로벤조일}아미노)프로필 디하이드로겐 포스페이트;

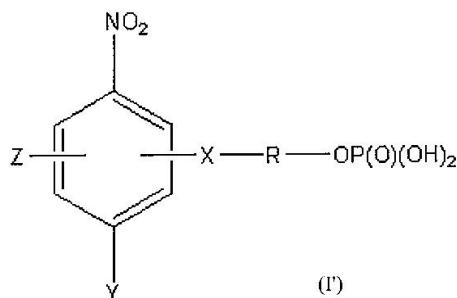
2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-3-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노] 에틸 메탄술포네이트;

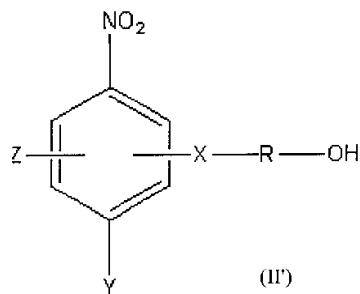
2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-3-[[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트; 또는

2-[(2-요오도에틸)-2,4-디니트로-3-[[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트로부터 선택된, 화학식(I')의 포스페이트 화합물.

청구항 4

(i) 하기 화학식 (II')의 화합물을 포스포릴화시키는 단계를 포함하여, 하기 화학식 (I')로 표시되는 포스페이트 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법:





[상기 식에서,

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 -CONH-이며;

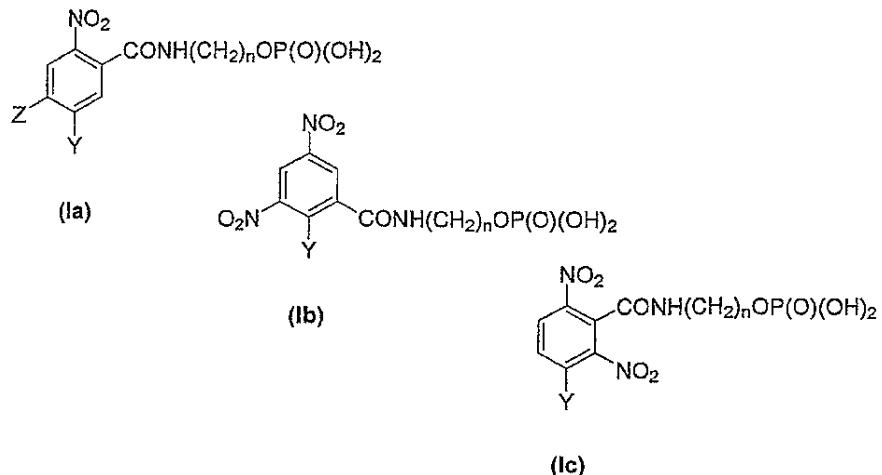
R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 $(\text{CH}_2)_n$ 이고, 여기서 n은 1 내지 6이며;

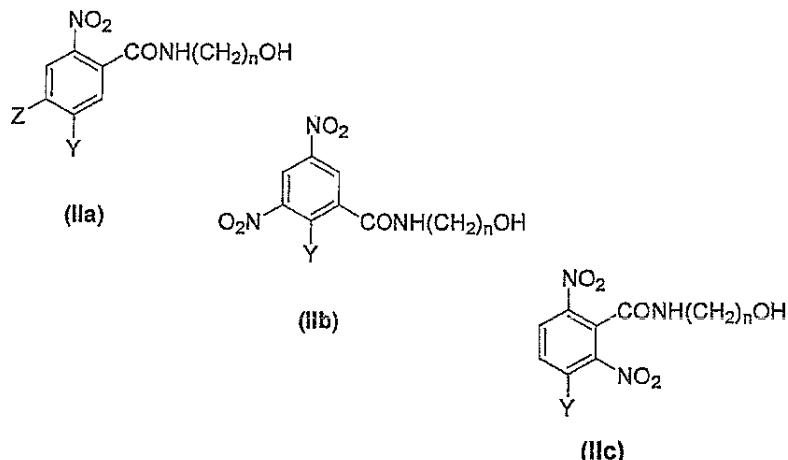
Y는 $-N$ -아지리디닐, $-N(CH_2CH_2W)_2$ 또는 $-N(CH_2CHMeW)_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-OSO_2Me$ 로부터 선택되며,

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-NO_2$, $-Halogen$, $-CN$, $-CF_3$ 또는 $-SO_2Me$ 이다.]

청구항 5

제 4항에 있어서, 하기 화학식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)로 표시되는 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포스포릴화시키는 단계를 포함하여, 하기 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법:





상기 식에서, Y 는 W 또는 W' 일 수 있으며,

n 은 1 내지 6이며,

Z는 -NO_2 , -할로겐 , -CN , -CF_3 또는 $\text{-SO}_2\text{Me}$ 이며;

여기서, 각각의 W 는 독립적으로 할로겐 또는 $-OSO_2Me$ 로부터 선택된다.

청구항 6

제 4항에 따른 방법에 의해 수득되는 화학식 (I')의 포스페이트 화합물.

청구항 7

제 5항에 따른 방법에 의해 수득되는 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물.

청구항 8

치료학적 유효량의 제 1항에 정의된 바와 같은 화학식 (I')의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과, 약제학적으로 허용되는 부형제, 어주번트(adjuvant), 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 암 치료용 약제 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-6-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]-에틸메탄술포네이트;

2-[2-(브로모에틸)-2,4-디니트로-3-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]-에틸메탄술포네이트;

2-[2-(브로모에틸)-2,4-디니트로-3-[[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트; 또는

2-[(2-요오도에틸)-2,4-디니트로-3-[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트로부터 선택된, 화학식(I')의 포스페이트 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-6-[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트

인 화학식(I')의 포스페이트 화합물.

청구항 11

치료학적 유효량의 제 9항에 청구된 바와 같은 화합물과, 약제학적으로 허용되는 부형제, 어주번트, 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 암 치료용 약제 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규한 니트로페닐 머스타드 및 니트로페닐아지리딘 알코올, 이들의 상응하는 포스페이트, 타겟화된 세포독성제; 저산소증 종양(hypoxic tumour)에서 생체환원성 약물(bioreductive drug)로서의 이의 용도, 및 니트로환원 효소와 관련하여 유전자-특이적 효소-프로드러그 치료법(gene-directed enzyme-prodrug therapy; GDEPT) 및 항체-특이적 효소-프로드러그 치료법(antibody-directed enzyme-prodrug therapy; ADEPT)을 포함하는, 세포 절제에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

종양-선택적 프로드러그(생체내에서 보다 활성적인 화합물로 선택적으로 전환될 수 있는 비교적 비활성적인 화합물)의 사용은 암 치료법에서 중요한 개념이다[참조, Denny, Eur.J.Med.Chem. (2001) 36, 577].

[0003]

예를 들어, 프로드러그는 종양 관련 항체에 결합하는 모노클론 항체에 연결될 수 있는 효소의 영향하에서 항종양 제제로 전환될 수 있다. 이러한 프로드러그와 효소 모노클론/항체 콘쥬게이트의 조합은 매우 강력한 임상적 제제(clinical drug)에 해당된다. 종종 "항체 특이적 효소/프로드러그 치료법" (ADEPT)로서 언급되는 암 치료법으로의 이러한 방법은 WO 88/07378호에 기술되어 있다.

[0004]

"바이러스-특이적 효소 프로드러그 치료법" (VDEPT)로 명명된 다른 치료학적 방법은 프로드러그를 사용하여 환자의 종양 세포를 치료하기 위한 방법으로서 제안되었다. 종양 세포는 프로드러그를 활성화시킬 수 있는 효소를 엔코딩하는 유전자를 운반하는 바이러스 벡터의 타겟이 된다. 상기 유전자는 조직 특이적 프로모터 또는 인핸서 서열에 의해 전사적으로 조절될 수 있다. 바이러스 벡터는 종양 세포에 들어가고, 종양 세포 내에서 프로드러그가 활성 약물로 전환되도록 하기 위하여 효소를 발현시킨다[Huber et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991) 88, 8039]. 대안적으로는, 유전자를 전달하기 위한 비-바이러스적 방법이 이용된다. 이러한 방법은 칼슘 포스페이트 공침전, 미세주입, 리포좀, 직접 DNA 섭취(direct DNA uptake), 및 수용체-매개된 DNA 이전을 포함한다. 이는 문헌 [Morgan & French, Annu. Rev. Biochem., 1993, 62; 191]에서 검토되었다. 용어 "GDEPT" (gene-directed enzyme prodrug therapy)는 바이러스 전달 시스템 및 비-바이러스 전달 시스템 모두를 포함하는 것으로 사용된다 [Denny et al., US 제6,310,237호].

[0005]

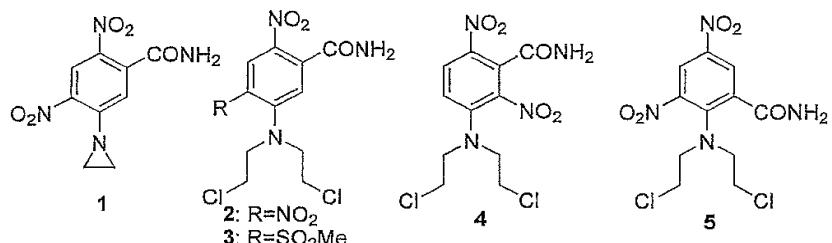
4-니트로방향족 화합물은 포유류 플라보단백질 효소 및 박테리아 플라보단백질 효소 둘 모두에 의해 활성화되는 데, 이는 6개 이하의 전자를 단계적으로 험가시킨다. 주요한 효소 대사산물(enzymatic metabolite)은 대개 4-전자 환원 종 (히드록실아민)이다.

[0006]

여러 니트로페닐 머스타드 및 니트로페닐아지리딘은 니트로환원 효소와 관련하여 유전자-특이적 효소-프로드러그 치료법 (GDEPT)에서 사용하기 위한 프로드러그로서 보고되었다. 특히, CB 1954 [5-(아지리딘-1-일)-2,4-디니트로벤즈아미드] (1) [하기 언급됨]는 대장균(*E. coli* B)으로부터 분리된 호기성 니트로환원효소 NTR

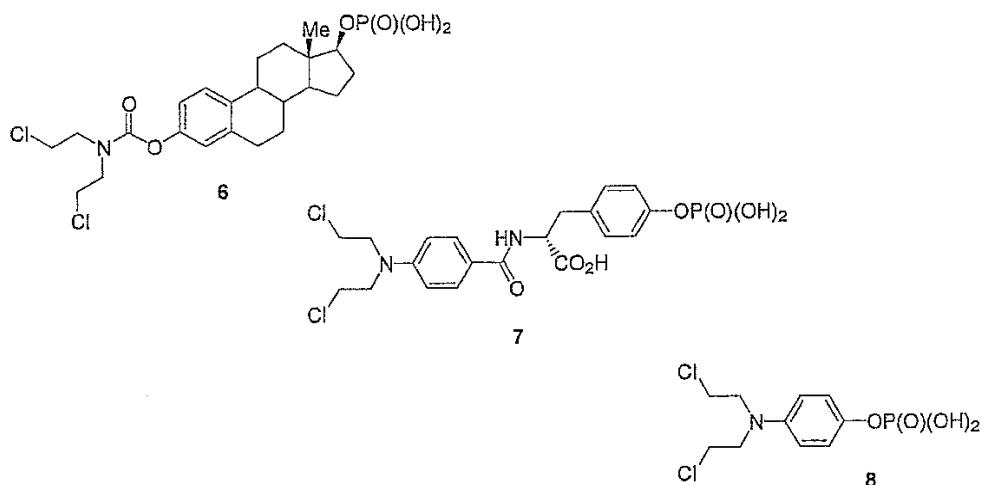
(nfsB 유전자 생성물)에 대한 기질인 것으로 보고되었다 [Boland et al., Biochem. Pharmacol. 1991, 41, 867-875; Anlezark et al., Biochem. Pharmacol. 1992, 44, 2289-2295; Parkinson et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 3624]. 이러한 화합물은 임상시험 [Chung-Faye et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 2662-2668]을 포함하여, ADEPT [Knox et al., Biochem. Pharmacol., 1995, 49, 1641-1647] 및 GDEPT [Bridgewater et al., Eur. J. Cancer, 1995, 31A, 2362-2370; Bailey et al., Gene Ther., 1996, 3, 1143-1150; Bailey and Hart, Gene Ther., 1997, 4, 80-81; Green et al., Cancer Gene Ther., 1997, 4, 229-238] 적용 모두에서 프로드러 그로서 사용되고 있다.

유사하게는, 디니트로페닐 머스타드 SN 23862 (2)는 또한 NTR에 대한 기질이고, 효소를 발현시키는 세포주에 대한 선택적 세포독성을 나타낸다. 이는 니트로기 환원에 의해 활성화된다 [Palmer et al., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1229; Kestell et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2000, 46, 365-374]. 4-SO₂Me 유도체 (3)는 또한 기질이고 [Atwell et al., *Anti-Cancer Drug Des.*, 1996, 11, 553], 위치이성질체 (4) 및 (5)도 마찬가지이다 [Friedlos et al., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 1270].



그러나, 이러한 타입의 화합물은, 이러한 화합물들이 내인성 환원효소에 의해 저산소증 종양 조직에서 활성화되는 경우, 생체환원 프로드러그로서 별로 효과적이지 않으며, 이는 클론원성 분석(clonogenic assay)을 이용하여, 야생형(wild-type) AA8 세포주에서 산소공급이 충분한 조건(oxic condition)에 비해 저산소 조건(hypoxic condition)하에서 2 내지 5 배의 역가비(potency ratio)를 나타낸다[Palmer et al., J.Med.Chem. 1996, 39, 2518-2528].

화합물을 가용화시키기 위한 목적으로, 머스타드의 몇몇 포스페이트 유사체가 기술되었다. 에스트라머스틴 포스페이트(에스트라시트(Estracyt); 6)가 가장 잘 알려져 있는데, 이는 다양한 미소관-연관 단백질 상에서 투불린 결합 도메인(tubulin binding domain)에 결합하는 것으로 나타났으며[Moraga et al., Biochem. Biophys. Acta, 1992, 1121, 97-1103], 진행성 유방암(advanced breast cancer)에서 활성적인 것으로 나타나지만[Keren-Rosenberg et al., Semin. Oncol., 1997, 24 (Suppl. 3), 26-29], NTR 또는 저산소증에 의해 활성화되지 않는다. 다른 연구에서는 또한 에스트라머스틴 포스페이트가 조사 증감제인 것을 나타내었다 [Kim et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994, 29, 555-557]. 폐놀 머스타드 포스페이트 유사체 (7)는 저산소 조건하에서 활성화되지 않는 카르복시펩티드효소 기질이며[Matsui et al., 일본특허 07082280 A2, 1995], 가용화된 머스타드 (8)는 포스페이트효소 억제제로서 기술되고 있으나 저산소 조건하에서 활성적 이지 않은 것으로 나타났다[Workman, Chem.-Biol. Interact., 1978, 20, 103-112].



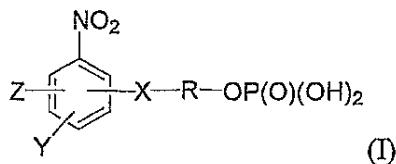
[0011]

[0012] 본 발명의 목적은 타겟화된 세포독성제 또는 생체활원 프로드러그로서 사용되거나, 적어도 유용한 대안물로 일반인에게 제공되는 단쇄 알코올을 갖는 특정 부류의 니트로페닐 머스타드 및 아지리딘, 및 이의 상응하는 포스페이트를 제공하기 위한 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요 및 상세한 설명

[0014] 제 1 양태에서, 본 발명은 신규한 하기 화학식 (I)의 포스페이트 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체를 제공한다:



[0015]

상기 식에서,

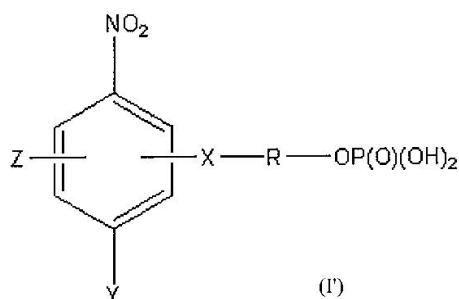
[0017] X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

[0018] R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이며;

[0019] Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0020] Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이다.

바람직한 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I')의 포스페이트 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



상기 식에서,

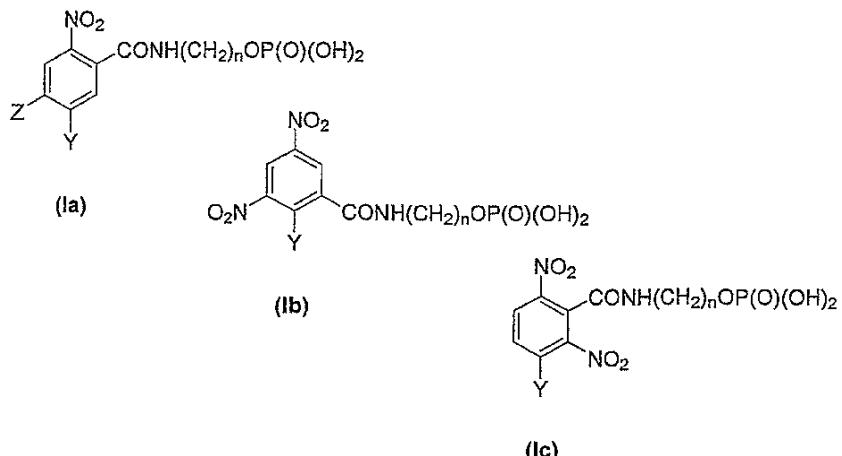
X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$ 이며;

R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 $(\text{CH}_2)_n$ 이고, 여기서 n은 1 내지 6이며;

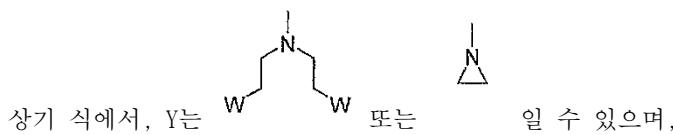
Y는 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이다.

[0021] 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 포스페이트 화합물은 하기 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체로부터 선택된다:



[0022]



[0023]

상기 식에서, Y는

[0024]

n은 1 내지 6 이며,

[0025]

Z는 -NO₂, -할로겐, -CN, -CF₃ 또는 -SO₂Me^o]며;

[0026]

여기서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 -OSO₂Me로부터 선택된다.

[0027]

바람직하게는, 화학식 (I)의 포스페이트 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된다:

[0028]

2-[2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트;

[0029]

3-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트;

[0030]

3-[5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트;

[0031]

2-[2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트;

[0032]

2-[(2-클로로에틸)-2,4-디니트로-6-[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

[0033]

2-(2-[비스(2-브로모프로필)아미노]-3,5-디니트로벤조일)아미노)에틸 디하이드로겐 포스페이트;

[0034]

2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-6-[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

[0035]

2-[2-[비스(2-요오도에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트;

[0036]

2-[(2-요오도에틸)-2,4-디니트로-6-({[2-(포스포노옥시)에틸]아미노}카르보닐)-아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

[0037]

2-[(2-클로로에틸)-2,4-디니트로-3-[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

[0038]

3-({3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,6-디니트로벤조일}아미노)프로필 디하이드로겐 포스페이트;

[0039]

2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-3-[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

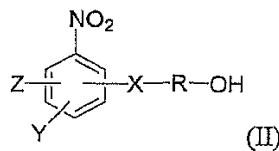
[0040]

2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-3-[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트; 및

[0041]

2-[(2-요오도에틸)-2,4-디니트로-3-[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트.

[0042] 제 2 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 알코올 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체를 제공한다:



[0043]

[0044] 상기 식에서,

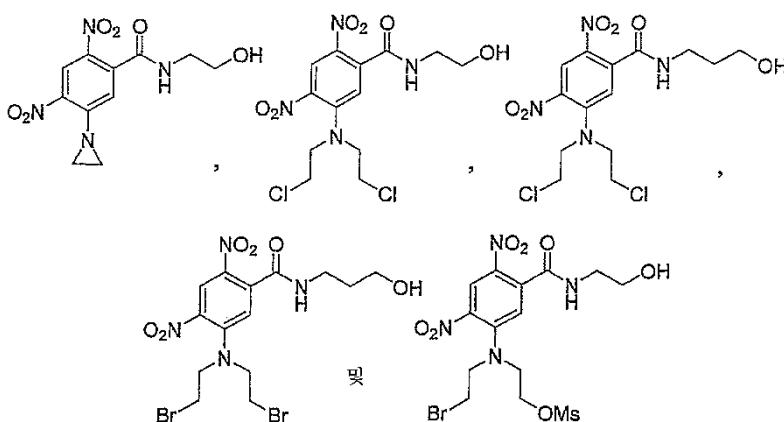
[0045] X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

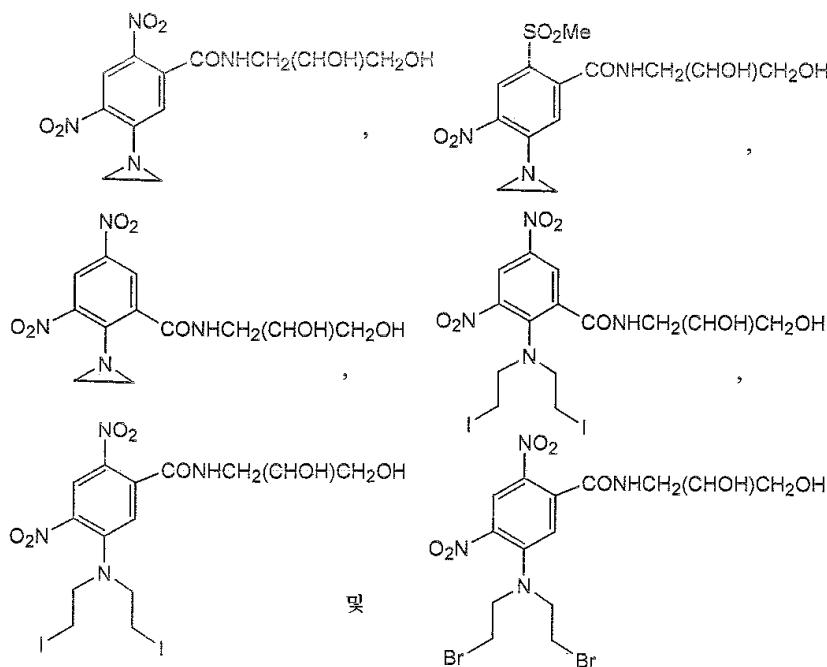
[0046] Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0047] Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,

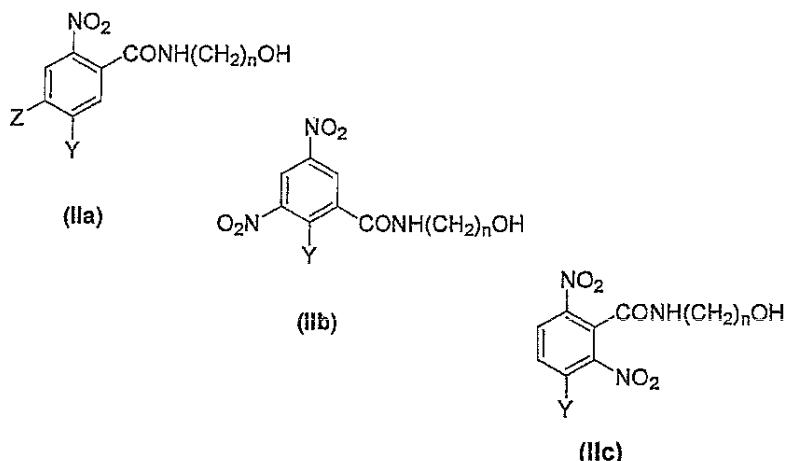
[0048] R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이며;

[0049] 단, Z가 NO_2 이며 Y가 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 인 경우, X 및 R은 함께 $-\text{CONHCH}_2(\text{CHOH})\text{CH}_2-$ 를 나타내지 못하며, 추가로 하기 화합물들은 배제된다:





[0050] 바람직한 구체예에서, 화학식 (II)의 알코올 화합물은 하기 화학식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체로부터 선택된다:



[0051]

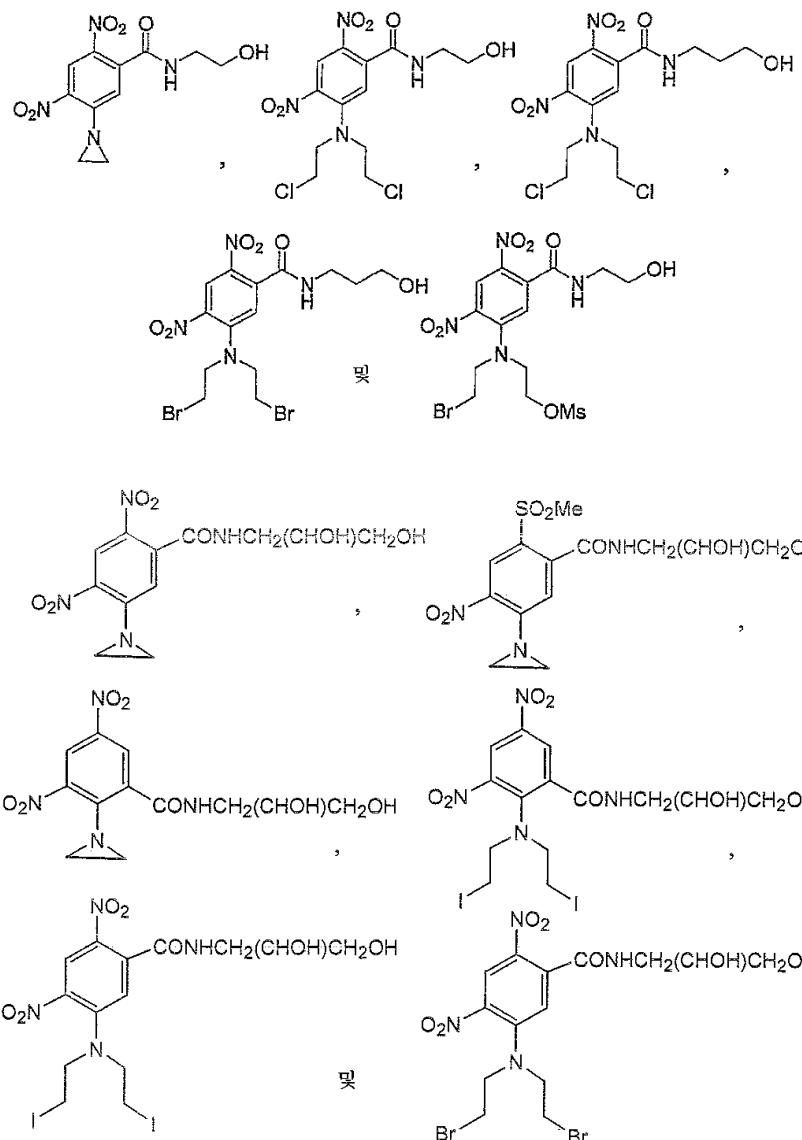
[0052] 상기 식에서, Y는 또는 일 수 있으며,

[0053] n은 1 내지 6이며,

[0054] Z는 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며;

[0055] 여기서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0056] 단, Z가 $-\text{NO}_2$ 이며 Y가 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 인 경우, X 및 R은 함께 $-\text{CONHCH}_2(\text{CHOH})\text{CH}_2-$ 를 나타내지 못하며, 하기 화합물들은 배제된다:



[0057] 바람직하게는, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된다:

[0058] N-(2-히드록시에틸)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드;

[0059] 삍제

[0060] 삍제

[0061] N-(4-히드록시부틸)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드;

[0062] N-(5-히드록시펜틸)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드;

[0063] N-(6-히드록시헥실)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드;

[0064] 5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-4-(메틸су포닐)-2-니트로벤즈아미드;

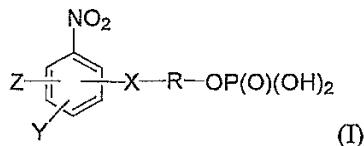
[0065] 2[(2-브로모에틸)-5-[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐]-2,4-디니트로아닐리노]에틸 메탄술포네이트;

[0066] 5-[비스(2-요오도에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-2,4-디니트로벤즈아미드;

[0067] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;

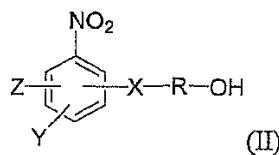
[0068] 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;

- [0069] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(3-히드록시프로필)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0070] 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(3-히드록시프로필)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0071] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(4-히드록시부틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0072] 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(4-히드록시부틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0073] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(5-히드록시펜틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0074] 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(5-히드록시펜틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0075] 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0076] 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0077] 2-[비스(2-브로모프로필)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0078] 2-((2-브로모에틸)-2-{[(2-히드록시프로필)아미노]카르보닐}-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0079] 2-((2-브로모에틸)-2-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0080] 2-((2-클로로에틸)-2-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0081] 2-[비스(2-요오도에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드;
- [0082] 2-((2-요오도에틸)-2-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0083] 3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-2,6-디니트로벤즈아미드;
- [0084] 2-((2-브로모에틸)-3-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0085] 3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(3-히드록시프로필)-2,6-디니트로벤즈아미드;
- [0086] 2-((2-브로모에틸)-3-{[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0087] 3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(4-히드록시부틸)-2,6-디니트로벤즈아미드;
- [0088] 2-((2-브로모에틸)-3-{[(4-히드록시부틸)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트;
- [0089] 2-((2-클로로에틸)-3-{[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트; 및
- [0090] 2-((2-요오도에틸)-3-{[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트.
- [0091] 제 3 양태에서, 본 발명은 (i) 하기 화학식 (II)의 화합물을 포스포릴화시키는 단계를 포함하여, 하기 화학식 (I)로 표시되는 포스페이트, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



- [0092]
- [0093] [상기 식에서,
- [0094] X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-CONH-$, $-SO_2NH-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NHCO-$ 또는 $-NHSO_2-$ 이며;
- [0095] R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이며;
- [0096] Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-N$ -아지리디닐 또는 $-N(CH_2CH_2W)_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-OSO_2Me$ 로부터 선택되며,

[0097] Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 임];



[0098]

[상기 식에서,

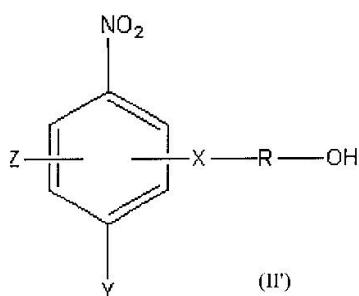
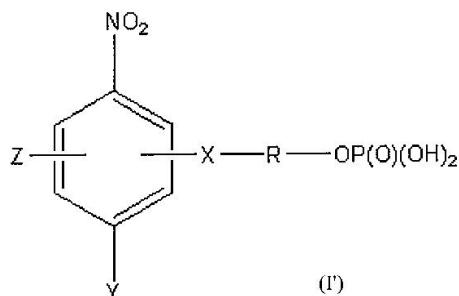
[0100] X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

[0101] Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0102] Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,

[0103] R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬임].

바람직한 구체예에서, 본 발명은 (i) 하기 화학식 (II')의 화합물을 포스포릴화시키는 단계를 포함하여, 하기 화학식 (I')로 표시되는 포스페이트, 이의 약제학적으로 혜용되는 염 및 이의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



[상기 식에서,

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$ 이며;

R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 $(\text{CH}_2)_n$ 이고, 여기서 n은 1 내지 6이며;

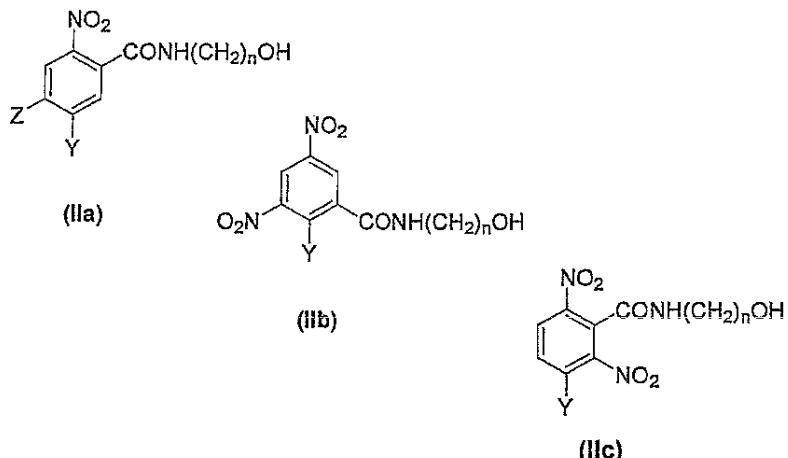
Y는 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이다.]

[0104]

제 4의 양태에서, 본 발명은 가열시키거나 가열시키지 않으면서 용매 중에서 하기 화학식 (IIa'), (IIb') 또는 (IIc')의 화합물을 유효량의 은 메탄솔포네이트 (AgOMs)와 반응시켜 하기 화학식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)를 얻는다.

c)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하여, 화학식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



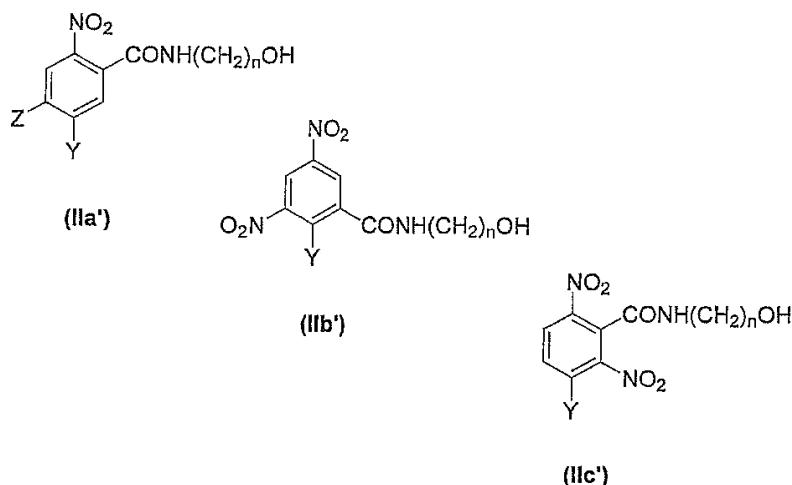
[0105]

[0106] [상기 식에서, Y는 일 수 있으며,

[0107] n은 1 내지 6이며,

[0108] Z는 $-\text{NO}_2$, $-\text{Halogen}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}^\diamond$ 이며;

[0109] 여기서, W_1 은 할로겐이며, W_2 는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 임];



[0110]

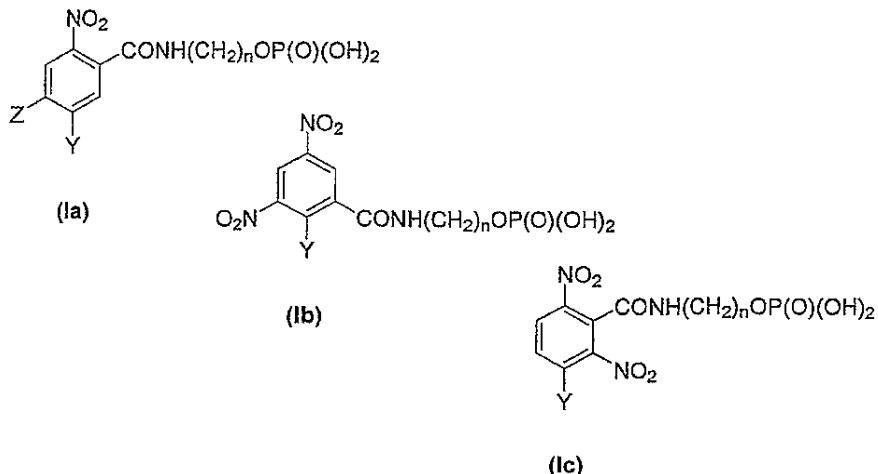
[0111] [상기 식에서, Y는 일 수 있으며, 여기서 W'_1 및 W'_2 는 각각 할로겐임].

[0112] 바로 상기에서 정의된 방법에서 W'_1 및 W'_2 가 요오드 및/또는 브롬인 경우, 요오드 및/또는 브롬은 일부 또는 전부 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로 치환될 수 있는 것으로 인식될 것이다. 이러한 상황에서, W'_1 및 W'_2 중 하나 또는 둘 모두가 염소인 경우, 염소는 불활성으로 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로 치환될 수 없다.

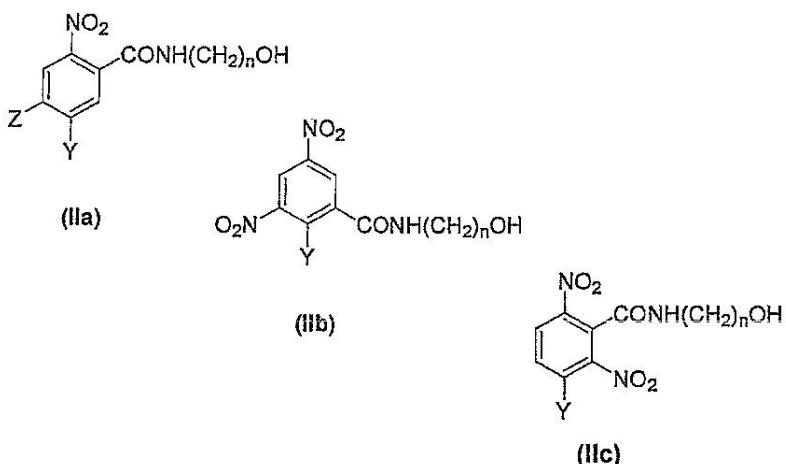
[0113] 바람직하게는, 용매는 MeCN 또는 다른 극성 비양성자성 용매로부터 선택된다.

[0114] 제 5 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)로 표시되는 화합물, 이의 약제학적으로 허용

되는 염 또는 이의 유도체를 포스포릴화시키는 단계를 포함하여, 하기 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



[0115]



[0116]

[0117] 상기 식에서, Y는 또는 일 수 있으며,

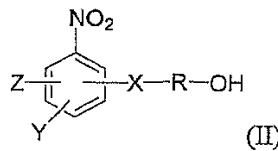
[0118] n은 1 내지 6 이며,

[0119] Z는 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}^\ominus$ 며;

[0120] 여기서, 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택된다.

[0121] 제 6 양태에서, 본 발명은 상기 정의된 제조 방법 중 어느 하나에 의해 수득된 화학식 (I), 화학식 (Ia), (Ib) 또는 (Ic), 또는 화학식 (IIa), (IIb) 또는 (IIc)의 화합물을 제공한다.

[0122] 제 7 양태에서, 본 발명은 종양 세포에 대한 치료학적으로 유효량의 상술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 하기 화학식 (II)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체, 또는 이의 혼합물을 피검체에 투여하는 단계를 포함하여, (i) 하나 이상의 니트로환원 효소와 관련한 GDEPT(유전자-특이적 효소-프로드러그 치료법) 또는 ADEPT(항체 특이적 효소 프로드러그 치료법); 또는 (ii) 하나 이상의 저산소증-선택적 세포독소로서 사용하기에 적합한 프로드러그로서 사용하는 방법을 제공한다:



[0123]

상기 식에서,

[0124]

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

[0125]

Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0126]

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,

[0127]

R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이다.

[0128]

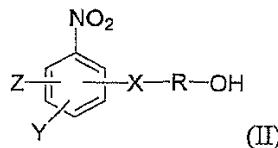
바람직하게는, 니트로환원 효소는 대장균(*E. coli*)의 nfsB 유전자에 의하거나 클로스트리디아(*Clostridia*) 종의 오르톨로거스(orthologous) 유전자에 의해 엔코딩된다.

[0129]

바람직하게는, 이러한 방법은 종양 세포를 조사(irradiation)하는 추가 단계를 포함한다.

[0130]

제 8 양태에서, 본 발명은 타겟 종양 세포에 대한 치료학적 유효량의 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 하기 화학식 (II)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체, 또는 이의 혼합물을 페검체에 투여하는 단계를 포함하여, 항암제로서, 하나 이상의 니트로환원 효소와 관련한 GDEPT(유전자-특이적 효소-프로드러그 치료법) 또는 ADEPT(항체 특이적 효소 프로드러그 치료법)에 대해 적합한 프로드러그로서 사용하기 위한 방법을 제공한다:



[0131]

상기 식에서,

[0132]

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

[0133]

Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0134]

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,

[0135]

R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이다.

[0136]

바람직하게는, 니트로환원 효소는 대장균(*E. coli*)의 nfsB 유전자 또는 클로스트리디아 종의 오르톨로거스 유전자에 의해 엔코딩된다.

[0137]

바람직하게는, 이러한 방법은 종양 세포를 조사하는 추가 단계를 포함한다.

[0138]

ADEPT와 관련하여, 환원 보조-인자(reducing co-factor)를 공급하는 것이 필수적일 수 있는 것으로 인식될 것인데, 이는 이들이 세포 외측에 상당한 농도로 존재하지 않기 때문이다. 합성 보조-인자는 세포내 효소와 같은 효소에 의해 프로드러그의 활성을 자극하는데 사용될 수 있는 것으로 예상된다. 동일한 문제는 GDEPT에서 발생하지 않는데, 이는 NADH 및 NADPH와 같은 수개의 세포내 환원 보조-인자가 상당한 농도로 존재하기 때문이다.

[0139]

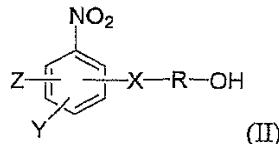
제 9 양태에서, 본 발명은 항암 치료를 제공하는 방법을 제공하는 것으로서, 여기서 상기에서 정의된 바와 같

은 화학식 (I)의 화합물은 유효량으로 피검체에 투여된다.

바람직하게는, 상기 방법의 유효량은 상기 피검체의 최대 내량의 약 20% 내지 100%이다.

바람직하게는, 이러한 방법은 방사선 또는 화학요법 제제를 종양 세포에 적용하는 추가 단계를 포함한다.

제 10 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 니트로환원 효소를 이용하여 세포를 절제하는 방법을 제공하는 것으로서, 여기서 상기 방법은 세포를 절제하기 위한 유효량의, 상기에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 하기 화학식 (II)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체, 또는 이들의 혼합물을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 세포는 하나 이상의 니트로환원 효소를 발현시킨다:



[0142]

상기 식에서,

[0143]

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

[0144]

Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0145]

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}^\ominus$ 이며,

[0146]

R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이다.

[0147]

바람직하게는, 니트로환원 효소는 대장균(*E. coli*)의 nfsB 유전자에 의하거나 클로스트리디아(*Clostridia*) 종의 오르톨로거스(orthologous) 유전자에 의해 엔코딩된다.

[0148]

바람직하게는, 절제를 위한 타겟화된 세포는 피검체 조직의 종양 세포이다.

[0149]

바람직하게는, 하나 이상의 니트로환원 효소를 이용한 세포 절제 방법은 ADEPT 또는 GDEPT 기술에 의해 이행된다.

[0150]

삭제

[0151]

삭제

[0152]

삭제

[0153]

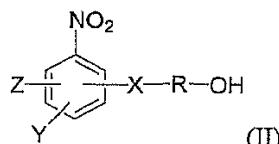
삭제

[0154]

삭제

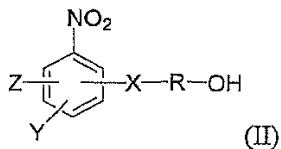
[0155]

제 11 양태에서, 본 발명은 치료학적 유효량의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 하기 화학식 (II)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체, 또는 이의 혼합물과, 약제학적으로 허용되는 부형제, 어주번트(adjuvant), 담체, 완충제 또는 안정화제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다:



[0156]

- [0157] 상기 식에서,
- [0158] X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;
- [0159] Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,
- [0160] Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,
- [0161] R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이다.
- [0162] 약제학적으로 허용되는 부형제, 어주번트, 담체, 완충제 또는 안정화제는 바람직하게는 비독성이어야 하고, 활성 성분의 효능을 손상시키지 않아야 한다. 담체 또는 기타 물질의 세밀한 특성은 경구적이거나, 주사, 예를 들어 피부, 피하 또는 정맥내 주사에 의한 투여 경로에 따라 것이다. 이러한 인자는 과도한 실험 없이 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있는 것으로 인식될 것이다.
- [0163] 경구 투여를 위한 약제 조성물은 정제, 캡슐, 분말제 또는 액체형일 수 있다. 정제는 고형 담체 또는 어주번트를 포함할 수 있다. 액체 약제 조성물은 일반적으로 물, 원유, 동물성 또는 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일과 같은 액상 담체를 포함한다. 생리학적 염수 용액, 텍스트로즈 또는 기타 당류 용액, 또는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 젤라틴과 같은 고형 담체를 포함할 수 있다.
- [0164] 정맥내, 피부 또는 피하 주사를 위해, 활성 성분은 발열원이 없고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용되는 수용액의 형태일 것이다. 당업자는 예를 들어, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 락테이트화된 링거 주사액과 같은 등장성 비히클을 이용하여 적합한 용액을 제조할 수 있다. 방부제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 기타 첨가제는 요망되는 경우 포함될 수 있다.
- [0165] 제 12 양태에서, 본 발명은 피검체의 타겟 암세포에 대해 (i) GDEPT에서 또는 (ii) 저산소증 선택적 세포독소로서 사용하기 위한, 유효량의 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 하기 화학식 (II)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체, 또는 이의 혼합물의 약제의 제조에서의 용도를 제공한다:
- (II)
- [0166]
- [0167] 상기 식에서,
- [0168] X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;
- [0169] Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}-\text{아지리디닐}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,
- [0170] Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,
- [0171] R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이다.
- [0172] 제 13 양태에서, 본 발명은 피검체의 암세포를 타겟화하기 위한 세포 절제 치료법(cell ablation therapy)에서 사용되는 유효량의 상술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 하기 화학식 (II)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 유도체, 또는 이의 혼합물의 약제 제조에서의 용도를 제공한다:



[0173]

상기 식에서,

[0175]

X는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$ 또는 $-\text{NHSO}_2-$ 이며;

[0176]

Y는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{W})_2$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CHMeW})_2$ 이며, 여기서 각각의 W는 독립적으로 할로겐 또는 $-\text{OSO}_2\text{Me}$ 로부터 선택되며,

[0177]

Z는 임의의 이용가능한 고리 위치에서 $-\text{NO}_2$, $-\text{할로겐}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 이며,

[0178]

R은 히드록시, 아미노 및 이로부터의 N-옥사이드, 또는 디알킬아미노 및 이로부터의 N-옥사이드를 포함하는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된 저급의 C_{1-6} 알킬이다.

[0179]

본 발명의 화합물이 통상적으로 인간 피검체의 종양 세포 또는 종양 조직을 타겟화하는데 사용될 것이지만, 이는 다른 영장류와 같은 다른 온혈 동물 피검체, 소와 같은 농장 동물(farm animal), 및 말, 개 및 고양이와 같은 스포츠 동물 및 애완동물의 종양 세포 또는 조직을 타겟화하는데 사용될 수 있다.

[0180]

명세서 전반적으로 사용되는 용어 "치료학적 유효량"은 암세포를 지닌 피검체에게 이로움을 나타내기에 충분한, 상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 상기에 정의된 바와 같은 화합물 Ia-Ic 또는 IIa-IIc 중 어느 하나의 화합물의 양으로서 이해된다. 투여의 실질적인 양, 속도 및 시간-코스는 치료되는 질병의 특성 및 중증도에 따를 것이다. 치료의 처방은 일반 의사(general practitioner) 및 다른 의사(medical doctor)의 책임하에 있다.

[0181]

명세서 전반적으로 사용되는 용어 "할로겐"은 염소, 브롬, 또는 요오드를 포함한다.

[0182]

상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 다른 치료법, 특히 방사선 요법 및 세포독성 화학요법 약물과 조합하여 치료되는 병태에 따라 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있는 것으로 이해된다.

[0183]

명세서 전반에 걸쳐 사용된 약제학적으로 허용되는 유도체 및 이의 염은 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄술폰산, 이세티온산 등으로부터 형성된 산 유도된 염(acid derived salt), 및 소듐 카르보네이트 및 칼륨 카르보네이트, 소듐 히드록사이드 및 칼륨 히드록사이드, 암모니아, 트리에틸아민, 트리에탄올아민 등으로부터 형성된 염기 유도된 염(base derived salt)을 포함한다.

[0184]

명세서 전반에 걸쳐 사용된 용어 세포 절제(cell ablation)는 니트로환원효소(nitroreductase)와 같은 효소에 의해 활성화되는 프로드러그의 투여에 의해, 효소를 발현시키도록 설계된, 세포의 사멸로서 이해된다. 결론적으로, 세포 절제는 예를 들어, 조직에 의해 특이적으로 발현되고 특정된 타겟 세포 또는 조직을 제거하기 위해 프로드러그를 활성 대사물질로 활성화시키는데 사용될 수 있는 니트로환원효소의 특이적 효소 발현을 통해 특정된 타겟 세포 또는 조직을 선택적으로 제거하는데 사용될 수 있다[Gusterson et al. Endocrine Related Cancer, 1997, 4, 67-74].

[0185]

표현 "실질적 최소 바이스탠더 효과(substantially minimal bystander effect)"는 인접한 비타겟화된 세포의 사멸이 최소화되는 것을 의미하는 것으로, 이는 상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 상기에 정의된 바와 같은 화합물 Ia-Ic 또는 IIa-IIc 중 임의의 하나의 화합물 또는 이들의 혼합물의 효소 활성으로부터 발생하는 활성화된 대사물질의 타겟화된 세포와 비타겟화된 세포 간의 확산이 거의 없거나 전혀 없기 때문인 것으로 이해된다.

[0186]

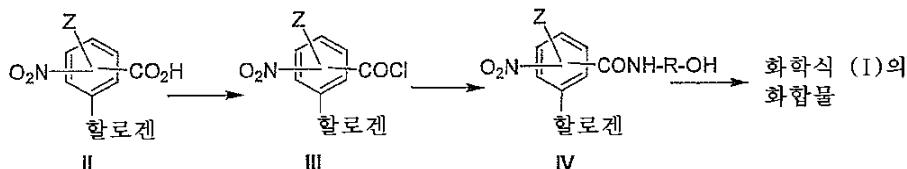
화학식 (I)의 약제학적으로 허용되는 염은 유기산 및 무기산 및/또는 유기 염기 및 무기 염기 모두와 약제학적으로 허용되는 염을 형성하는 화학식 (I)의 염기성 또는 산성 화합물을 포함한다. 염 형성을 위한 적합한 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄술폰산, 이세티온산 등이 있다. 염 형성을 위한 적합한 염기의 예로는 소듐 카르보네이트 및 칼륨 카르보네이트, 소듐 히드록사이드 및 칼륨 히드록사이드, 암모니아, 트리에틸아민, 트리에탄

올아민 등이 있다.

[0187] 본 발명의 또 다른 양태들은 단지 일 예로서 제공된 하기 설명 및 첨부된 합성 반응식을 참조로 하여 명확하게 될 것이다.

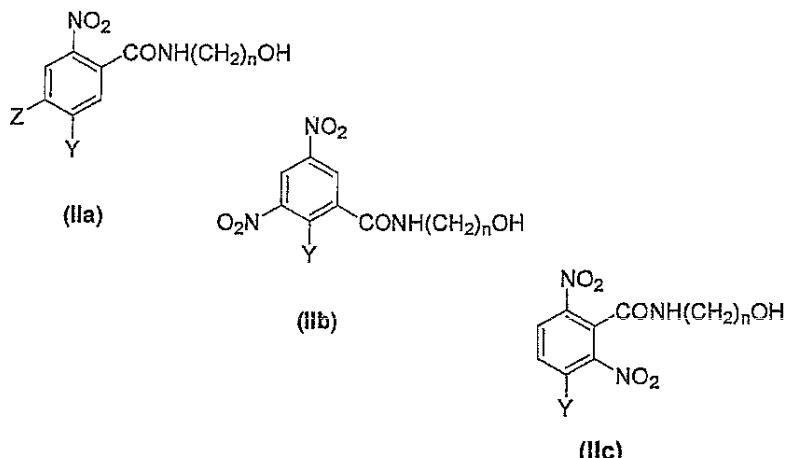
[0188] X가 -CONH-인 화학식 (I)의 화합물의 예는 하기 반응식 1에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다 (여기서, Z는 화학식 (I)에 대해 상기에서 정의된 바와 같다).

[0189] 반응식 1



[0190]

[0191] 하기 표 1a 및 2a는 화학식 (I) 및 (II)에서 이를 대표하고, 본 발명의 방법에 의해 제조될 수 있는 화합물에 대한 물리학적 데이터를 기술한 것이다.



[0192]

[0193] 상기 식에서, Y는

또는

일 수 있다.

[0194]

표 1a. 모 알코올(parent alcohol)의 대표적인 예

화합물 번호	Z	Y	Y (W ₁ ,W ₂)	n	mp	화학식 또는 참조문헌 번호	분석치
IIa-1	NO ₂	아지리딘	-	2	192-193	Ref. 1	C, H, N
IIa-2	NO ₂	-	Cl,Cl	2		Ref. 2	
IIa-3	NO ₂	-	Cl,Cl	3	90-91	Ref 4	C, H, N, Cl
IIa-7	NO ₂	-	Br,Br	2	151-152	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O ₆	C, H, N, Br
IIa-7s	SO ₂ Me	-	Br,Br	2	126-127	C ₁₄ H ₁₉ Br ₂ N ₃ O ₆ S	C, H, N
IIa-8	NO ₂	-	Br,Br	3	85-86	Ref 4	C, H, N, Br
IIa-9	NO ₂	-	Br,Br	4	123-124	C ₁₅ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₆	C, H, N, Br
IIa-10	NO ₂	-	Br,Br	5	검	C ₁₆ H ₂₂ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIa-11	NO ₂	-	Br,Br	6	검	C ₁₇ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIa-12	NO ₂	-	Br,OMs	2		Ref. 2	
IIa-13	NO ₂	-	Br,OMs	3	검	C ₁₆ H ₂₁ BrN ₄ O ₉ S	HRMS
IIa-14	NO ₂	-	I,I	2	142-143	C ₁₃ H ₁₆ I ₂ N ₄ O ₆	C, H, N, I
IIb-1	-	아지리딘	-	6	189-192	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₆	C, H, N
IIb-2	-	-	Cl,Cl	2	109-111	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₆	C, H, N
IIb-3	-	-	Cl,Cl	3	89-91	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₆	C, H, N, Cl
IIb-4	-	-	Cl,Cl	4	검	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIb-5	-	-	Cl,Cl	5	검	C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIb-6	-	-	Cl,Cl	6	검	C ₁₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIb-2m			Cl,OMs	2	검	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₄ O ₉ S	HRMS
IIb-7	-	-	Br,Br	2	105-108	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O ₆	C, H, N, Br
IIb-7a	-	-	Br,Br ^A	2	127-130	C ₁₅ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₆	C, H, N
IIb-8	-	-	Br,Br	3	89-94	C ₁₄ H ₁₈ Br ₂ N ₄ O ₆	C, H, N, Br
IIb-9	-	-	Br,Br	4	검	C ₁₅ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIb-10	-	-	Br,Br	5	검	C ₁₆ H ₂₂ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIb-11	-	-	Br,Br	6	검	C ₁₇ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIb-12	-	-	Br,OMs	2		Ref. 3	
IIb-13	-	-	Br,OMs	3	검	C ₁₅ H ₂₁ BrN ₄ O ₉ S	HRMS

[0195]

IIb-14	-	-	I, I	2	129-131	C ₁₃ H ₁₆ I ₂ N ₄ O ₆	C, H, N
IIb-15	-	-	I, OMs	2	검	C ₁₄ H ₁₉ IN ₄ O ₉ S	HRMS
IIc-6			Cl, OMs	3	104-109	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₉ S	C, H, N
IIc-7	-	-	Br, Br	2	검	C ₁₃ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIc-8	-	-	Br, Br	3	검	C ₁₄ H ₁₈ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIc-9	-	-	Br, Br	4	검	C ₁₅ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₆	HRMS
IIc-12	-	-	Br, OMs	2	94-97	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₄ O ₉ S	C, H, N
IIc-13	-	-	Br, OMs	3	115-117	Ref. 3	C, H, N
IIc-14	-	-	Br, OMs	4	114-117	C ₁₆ H ₂₃ BrN ₄ O ₉ S	C, H, N
IIc-15			I, OMs	3	100-103	C ₁₅ H ₂₁ IN ₄ O ₉ S	C, H, N

^Aα-메틸 미스타드

[0196]

참조

[0198]

공지된 화합물의 참조문헌

[0199]

1. Khan AH, Ross WCJ. Tumor-growth inhibitory nitrophenylaziridines and related compounds. Structure-activity relations. II. *Chem.-Biol. Int.*, 1971, 4, 11-22,

[0200]

2. NZ 특허번호 제240785호.

[02011]

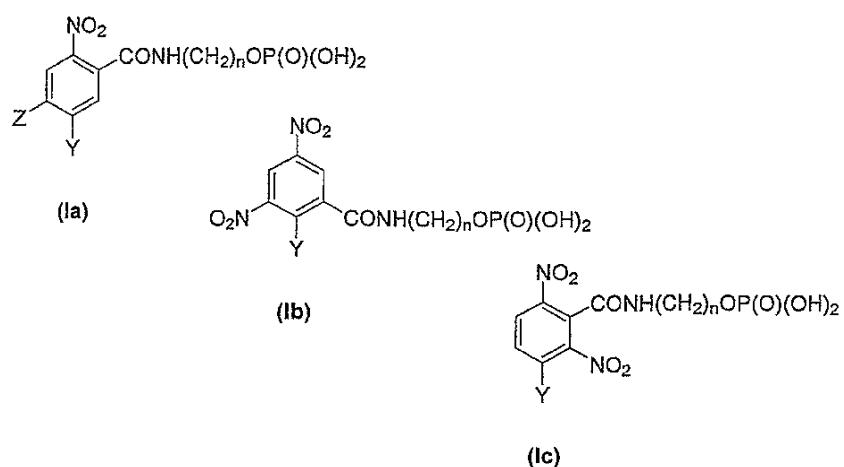
3 공동계류중의 NZ 출원번호 제521851호

〔0202〕

4. Wilson WR, Pullen SM, Hogg A, Helsby NA, Hicks KO, Denny WA. Quantitation of bystander effects in nitroreductase suicide gene therapy using three-dimensional cell cultures. *Cancer Res.*, 2002, 62, 1425-1432.

[0203]

표 1a의 화합물은 반응식 2a 내지 2k에 기술된 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있고, 하기 실시예 1 내지 20에 예시되어 있다.



[0204]

상기 식에서, Y 는  또는

[0205] 살기 심에서 V는 w 또는 w 또는 w 의 수이다

[0206]

표 1b. 화학식 Ia-Ic의 포스페이트의 예

화합물 번호	Z	Y (W ₁ , W ₂)	n	mp	화학식	분석치
Ia-3P	NO ₂	Cl,Cl	3	195-200	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₄ O ₉ P	HRMS
Ia-8P	NO ₂	Br,Br	3	170-174	C ₁₄ H ₁₉ Br ₂ N ₄ O ₉ P	HRMS
Ib-2P	-	Cl,Cl	2	薨	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₄ O ₉ P	HRMS
Ib-2mP	-	Cl,OMs	2	132-134	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₄ O ₁₂ PS	C, H, N
Ib-7P	-	Br,Br	2	薨	C ₁₃ H ₁₇ Br ₂ N ₄ O ₉ P	HRMS
Ib-7aP	-	Br,Br ^A	2	157-161	C ₁₅ H ₂₁ Br ₂ N ₄ O ₉ P	C, H, N
Ib-12P	-	Br,OMs	2	薨	C ₁₄ H ₂₀ BrN ₄ O ₁₂ PS	HRMS
Ib-14P	-	I,I	2	薨	C ₁₃ H ₁₇ I ₂ N ₄ O ₉ P	HRMS
Ib-15P	-	I,OMs	2	147-150	C ₁₄ H ₂₀ IN ₄ O ₁₂ PS	C, H, N
Ic-6P	-	Cl,OMs	3	88-92	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₄ O ₁₂ PS	C, H, N
Ic-8P	-	Br,Br	3	薨	C ₁₄ H ₁₉ Br ₂ N ₄ O ₉ P	HRMS
Ic-12P	-	Br,OMs	2	93-97	C ₁₄ H ₂₀ BrN ₄ O ₁₂ PS	C, H, N
Ic-13P	-	Br,OMs	3	薨	C ₁₅ H ₂₂ BrN ₄ O ₁₂ PS	HRMS
Ic-15P	-	I,OMs	3		C ₁₅ H ₂₂ IN ₄ O ₁₂ PS	

^A알파-Me

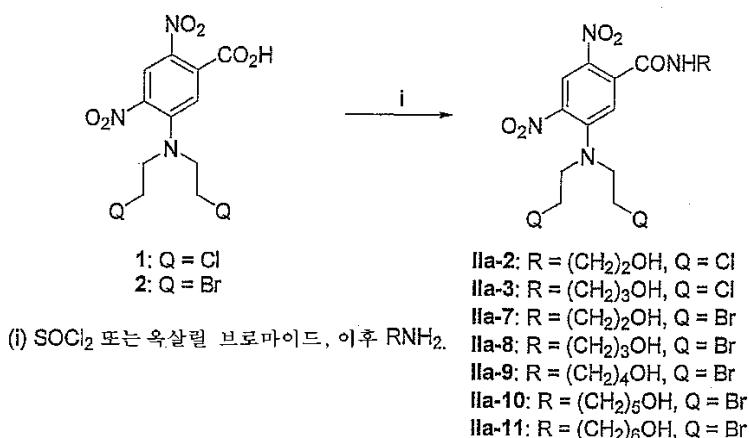
[0207]

[0208]

표 1b의 화합물은 반응식 3에 기재된 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있고, 하기 실시예 26 내지 39에 예시되어 있다.

[0209]

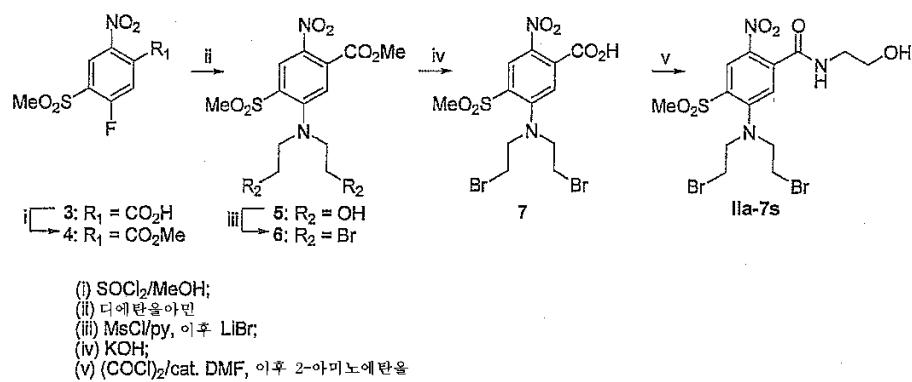
반응식 2a



[0210]

[0211]

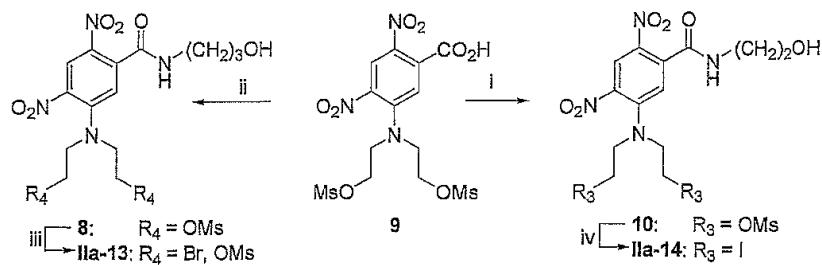
반응식 2b



[0212]

[0213]

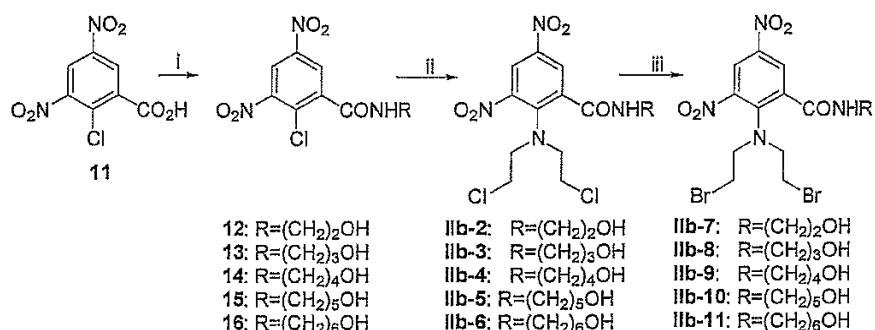
반응식 2c



[0214]

[0215]

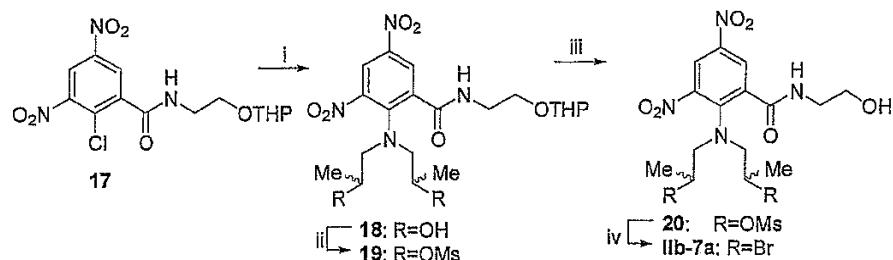
반응식 2d



[0216]

[0217]

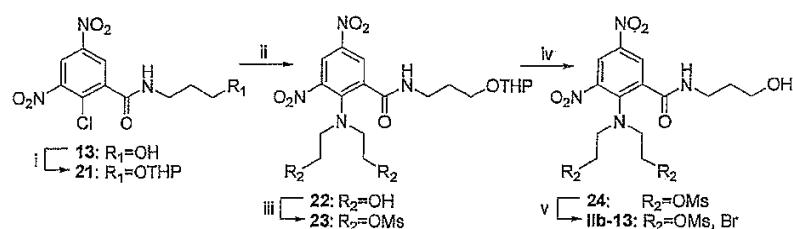
반응식 2e



[0218]

[0219]

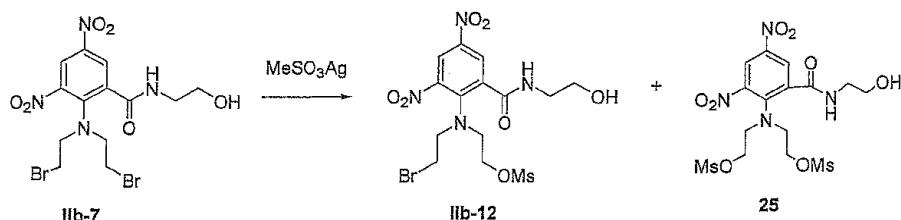
반응식 2f



[0220]

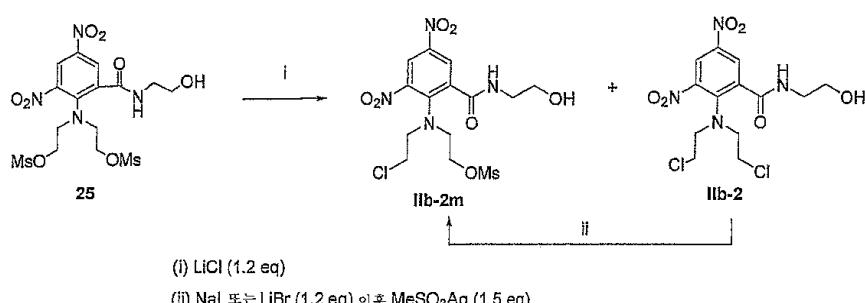
[0221]

반응식 2g



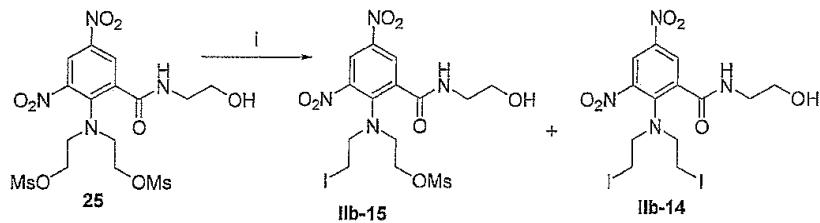
[0222]

반응식 2h



[0224]

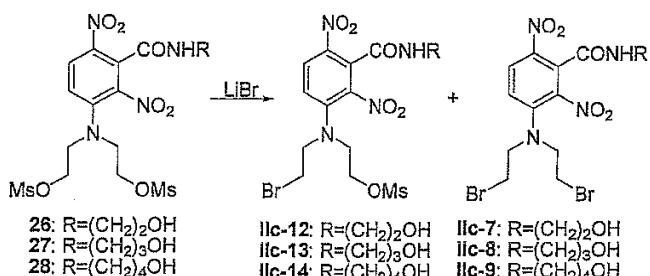
[0225]

반응식 2i

(i) NaI (1.5 eq)

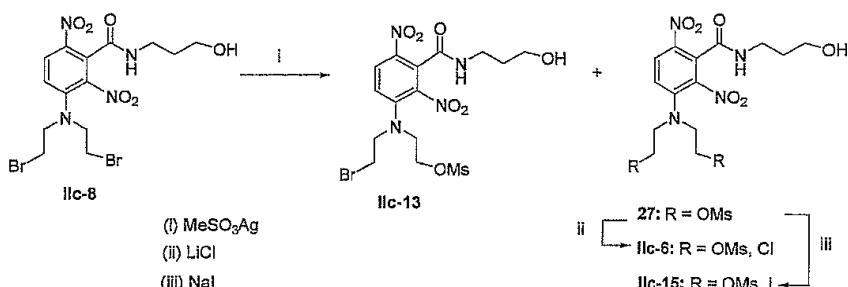
[0226]

[0227]

반응식 2j

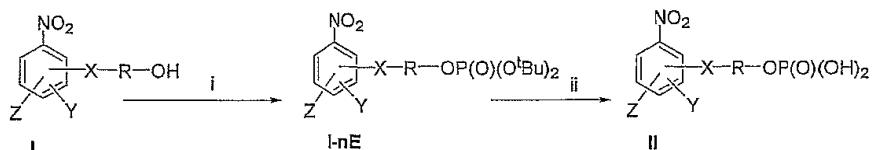
[0228]

[0229]

반응식 2k

[0230]

[0231]

반응식 3

(i) Et₂NP(O*t*Bu)₂ 또는 i-Pr₂NP(O*t*Bu)₂/1H-네트라졸, 이후 mCPBA 또는 H₂O₂
(ii) TFA/CH₂Cl₂

[0232]

[0233]

반응식 3에서, X, Y, Z 및 R은 상기 화학식 (I) 및 (II)에서 특정된 바와 같다.

실시예

[0234]

본 발명 및 이를 수행하기 위한 최상의 모드는 하기 실시예 1 내지 25(알코올) 및 실시예 26 내지 39(포스페이트)에 의해 기술된다.

[0235]

실시예 1 (반응식 2a) N-(3-히드록시프로필)-5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-3). DMF(2 방울)를 함유한 SOCl₂(20 mL) 중의 5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조산[Palmer et al., J.Med. Chem., 1994, 37, 2175](1) (2.50 g, 7.1 mmol)의 혼탁액을 환류하에서 1 시간 동안 가열한 후, 감압하에서 건조상태로 농축시키고, 벤젠과 함께 다시 증발시켰다. 얻어진 미정제 벤조일 클로라이드를

Me₂CO(50 ml)에 용해시키고, 냉각된(-5°C) 용액을 수(25 ml) 중 3-아미노-1-프로판올(1.09 g, 14.5 mmol)의 차가운 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 흔들어 섞은 후, 물(25 ml)로 회색시키고, 부피가 절반이 되게 농축시키고, CH₂Cl₂(2×)로 추출하였다. 유기 추출물을 0.1 N HCl 및 물로 세척한 후, 워크업(work-up)하여 고형물을 수득하고, 이를 실리카겔 상에서 EtOAc로 용리시키면서 크로마토그래피 처리하여 (chromatographed) 화합물(IIa-3)(2.37 g, 82%)을 수득하였다: mp (EtOAc/i-Pr₂O) 90-91°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CONH), 8.53 (s, 1H, H-3), 7.42 (s, 1H, H-6), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H, OH), 3.82 (t, J = 5.9 Hz, 4H, N(CH₂CH₂Cl)₂), 3.68 (t, J = 5.9 Hz, 4H, N(CH₂CH₂Cl)₂), 3.49 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OH), 3.29 (q, 일부 불명료함, J = 5.9 Hz, 2H, CONHCH₂), 1.68 (pent, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂). 분석치 (C₁₄H₁₅Cl₂N₄O₆) C, H, N, Cl.

[0236] **실시예 2 (반응식 2a) N-(3-히드록시프로필)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-8).** 벤젠(170 ml) 중 분말화된 5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조산(2)(1.10 g, 2.49 mmol)의 혼탁액을 20°C에서 옥살릴 브로마이드(1.10 ml, 11.7 mmol) 및 DMF(2 방울)로 처리하였다. 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축시키고, 고진공하에서 벤젠의 존재하에 건조상태로 다시 증발시켰다. 얻어진 산 브로마이드를 Me₂CO(20 ml)에 용해시키고, 용액을 -5°C에서 수(10 ml) 중 3-아미노-1-프로판올(0.39 g, 5.19 mmol)의 차가운 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 5 분 동안 흔들어 섞고, 물로 회색시키고, EtOAc(2×)로 추출하였다. 유기 추출물을 워크업하고, 얻어진 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 화합물(IIa-8)(1.06 g, 85%)을 수득하였다. mp (EtOAc/i-Pr₂O) 85-86°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CONH), 8.53 (s, 1H, H-3), 7.41 (s, 1H, H-6), 3.77-3.64 (m, 8H, N(CH₂CH₂Cl)₂), 4.46 (br s, 1H, OH), 3.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂OH), 3.33-3.25 (m, 일부 불명료함, 2H, CONHCH₂), 1.68 (pent, J = 6.72 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂). 분석치. (C₁₄H₁₃Br₂N₄O₆) C, H, N, Br.

[0237] **실시예 3 (반응식 2a) N-(2-히드록시에틸)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-7).** 화학물(2)의 산 브로마이드와 2-아미노에탄올을 유사하게 반응시켜 화학물(IIa-7)(0.78 g, 46%)을 수득하였다: mp (MeOH/EtOAc/pet. 에테르) 151-152°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CONH), 8.53 (s, 1H, H-3), 7.43 (s, 1H, H-6), 4.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 3.77-3.64 (m, 8H, N(CH₂CH₂Br)₂), 3.53 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OH), 3.31 (q, 일부 불명료함, J = 6.1 Hz, 2H, CONHCH₂). 분석치 (C₁₃H₁₆Br₂N₄O₆) C, H, N, Br.

[0238] **실시예 4 (반응식 2a) N-(4-히드록시부틸)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-9).** 화합물(2)의 산 브로마이드를 차가운 Me₂CO 중 4-아미노-1-부탄올과 유사하게 반응시킨 후, EtOAc로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 고형물의 화합물(IIa-9)(69%)을 수득하였다: mp (EtOAc/iPr₂O) 123-124°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.39 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.78-3.64 (m, 8H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H). 분석치. (C₁₅H₂₀Br₂N₄O₆) C, H, N, Br.

[0239] **실시예 5 (반응식 2a) N-(5-히드록시펜틸)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-10).** 화합물(2)의 산 브로마이드를 차가운 Me₂CO 중 5-아미노-1-펜탄올과 유사하게 반응시킨 후 EtOAc로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 폼(foam)의 화합물(IIa-10)(66%)을 수득하였다: ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.79-3.64 (m, 8H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 1.59-1.29 (m, 4H). HRMS (FAB) C₁₆H₂₃⁷⁹Br₂N₄O₆에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 524.9984, 실험치 524.9964.

[0240] **실시예 6 (반응식 2a) N-(6-히드록시헥실)-5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-11).** 화합물(2)의 산 브로마이드를 차가운 Me₂O 중 6-아미노-1-헥산올과 유사하게 반응시킨 후, EtOAc로 용리시키

면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 품의 화합물(IIa-11)(72%)을 수득하였다; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.31 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.79–3.64 (m, 8H), 3.43–3.36 (m, 2H), 3.27–3.19 (m, 2H), 1.58–1.26 (m, 4H). HRMS (FAB) $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 79 Br 에 대한 이론치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 539.0141, 실험치 539.0137.

[0241] 실시예 7 (반응식 2b) 5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조아미드(IIa-7s). 5-플루오로-4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조산[Atwell et al., ACDD, 1966, 11, 553](3)을 과량의 SOCl_2 /촉매량 DMF 중에서 가열시켜 산 클로라이드(acid chloride)를 수득하고, 이를 건조 MeOH(dry MeOH)와 반응시켜 메틸 5-플루오로-4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조에이트(4)를 수득하였다: mp (EtOAc/헥산) 134–135°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (s, 3H). 분석치. $(\text{C}_9\text{H}_5\text{FNO}_6\text{S})$ C, H, N.

[0242] DMA(6 ml) 중 화합물(4)(1.48 g, 5.34 mmol) 및 디에탄올아민(1.40 g, 13.3 mmol)의 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반한 후, EtOAc(60 ml)로 희석시켰다. 용액을 염수(2×)로 세척하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/MeOH로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, EtOAc/iPr₂O로 재결정화시켜 5-[비스(2-히드록시에틸)아미노]-4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조에이트(5)(1.41 g, 73%)를 수득하였다; mp 99–100°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.62 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59–3.49 (m, 8H), 3.45 (s, 3H). 분석치. $(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8\text{S})$ C, H, N.

[0243] 건조 피리딘(15 ml) 중 화합물(5)(1.48 g, 4.08 mmol)의 용액을 0°C에서 MsCl (0.80 ml, 10.3 mmol)로 적가처리하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, 10% 수성 NaBr에 부었다. 얻어진 미정제 디메실레이트를 수집하고, 물로 잘 세척하고, 건조시키고, DMF(15 ml)에 용해시키고, NaBr(21.6 g, 25 mmol)과 함께 70°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 물에 붗고, 얻어진 고형물을 CH_2Cl_2 로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, CH_2Cl_2 /iPr₂O로 재결정화시켜 메틸 5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조에이트(6)(1.47 g, 74%)를 수득하였다: mp 161–162°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.63 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.48 (s, 3H). 분석치. $(\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S})$ C, H, N.

[0244] 디옥산/MeOH(1:1, 20 ml) 중 화합물(6)(1.00 g, 2.05 mmol)의 용액을 10°C에서 4N 수성 KOH(5 ml)로 처리하고, 10°C에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 수성 HBr로 pH 2까지 산성화시키고, 감압하에서 소량으로 농축시킨 후, 포화된 수성 NaBr(20 ml)로 희석시켰다. 얻어진 반-고형물을 분리하고, MeOH/H₂O로 2회 결정화시켜 5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-4-(메틸술포닐)-2-니트로벤조산(7)(0.70 g, 72%)을 수득하였다: mp 174–176°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.48 (s, 3H). 분석치. $(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S})$ C, H, N.

[0245] 건조 벤젠(50 ml) 중 화합물(7)(260 mg, 0.55 mmol)의 미세하게 분할된(finely-divided) 혼탁액을 $(\text{COBr})_2$ (2.13 ml, 0.20 mmol) 및 촉매량의 DMF로 처리하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 감압하에서 건조상태로 농축시키고, 고진공하에서 벤젠과 함께 다시 증발시켰다. 얻어진 미정제 산 브로마이드(acid bromide)를 Me_2CO (10 ml)에 용해시키고, -5°C에서 수(5 ml) 중 2-아미노에탄올(101 mg, 1.65 mmol)의 차가운 용액으로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 1N 수성 HBr로 pH 4까지 산성화시키고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 화합물(IIa-7s)(222 mg, 78%)을 수득하였다: mp (EtOAc/iPr₂O) 126–127°C; ^1H NMR $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}] \delta$ 8.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.79 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.54 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.31 (D_2O 교환 후, t, $J = 6.0$ Hz, 2H). HRMS (FAB) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 79 Br 에 대한 이론치 $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z 515.9440; 실험치 515.9425.

[0246]

실시예 8 (반응식 2c) 2[(2-브로모에틸)-5-[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐]-2,4-디니트로아닐리노]에틸 메탄슬포네이트(IIa-13) 및 5-[비스(2-요오도에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-2,4-디니트로벤즈아미드(IIa-14). 5-(비스{2-[(메틸슬포닐)옥시]에틸}아미노)-2,4-디니트로벤조산[이러한 화합물의 제조방법은 공동계류중인 NZ 출원번호 521851에 기술됨](9)을 환류하에서 과량의 SOCl_2 (60 ml) 및 촉매량의 DMF 중에서 1시간 동안 가열하였다. 감압하에서 증발시킨 후, 벤젠에서 공비혼합시켜(azeotroping) 미정제 산 클로라이드를 수득하였다. 이를 건조 Me_2CO 에 용해시키고, 0°C에서 0°C의 3-아미노-1-프로판을로 5분 동안 처리하였다. 혼합물을 0.2N HCl로 pH 2-3까지 산성화시키고, 부피가 절반이 되게 농축시킨 후, 고형의 NaBr을 첨가하고, $\text{EtOAc}(2\times)$ 로 추출하였다. 이를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/MeOH (9:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 검(gum)의 2-(5-[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐){2-[(메틸슬포닐)옥시]에틸}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄슬포네이트(8)(68%)를 수득하였다; $^1\text{H NMR}$ [(CD_3)₂SO] δ 8.54 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.43 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.57 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.26 (D_2O 교환 후, t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.12 (s, 6H), 1.66 (pent, $J = 6.7$ Hz, 2H). HRMS (FAB) $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 529.0910; 실험치 529.0904.

[0247]

DMF 중 화합물(8)의 용액을 LiBr(1.4 당량)로 처리하고, 상기와 같이 워크업하고, 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc 로 용리하여 소량의 디브로모 머스타드를 수득하고, EtOAc/MeOH (19:1)로 용리하여 황색 검의 화합물(IIa-13)(31%)을 수득하였다: $^1\text{H NMR}$ [(CD_3)₂SO] δ 8.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.49 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.27 (D_2O 교환 후, t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.68 (pent, $J = 6.7$ Hz, 2H). HRMS (FAB) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_9\text{S}$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 515.0270; 실험치 515.0283.

[0248]

화합물(9)의 산 클로라이드((COCl)₂/DMF로 활성화됨)를 2-아미노에탄올로 유사하게 처리하여 2-(5-[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐){2-[(메틸슬포닐)옥시]에틸}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄슬포네이트(10)를 수득하였다. 건조 MeCN (45 ml) 중 화합물(10)(1.42 g, 2.76 mmol) 및 NaI(3.3 g, 22 mmol)의 교반된 혼합물을 환류하에서 1시간 동안 가열한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 와 물로 분리하고, 유기층을 물로 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:4)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후에, $\text{MeOH}/\text{EtOAc}/i\text{-Pr}_2\text{O}$ 로 재결정화시켜 화합물(IIa-14)(2.9 g, 81%)을 수득하였다: mp 142-143°C; $^1\text{H NMR}$ [(CD_3)₂SO] δ 8.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.34-3.26 (m, 일부 불명료함, 2H). 분석치. ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_6$) C, H, N.

[0249]

실시예 9. 2-(아지리딘-1-일)-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIa-1). EtOAc (200 ml) 중 2-클로로-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드(16)[제법 참조: 하기 실시예 14](118 mg, 0.34 mmol) 및 Et_3N (200 mg)의 용액을 아지리딘(100 mg)으로 실온에서 3시간 동안 처리하였다. 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 물로 세차례 세척하고, 건조시킨 후에, 감압하에서 약 20 ml까지 농축시키고, 황색 고형물을 합치고, 101 mg 생성물(84%)을 수득하였다: $^1\text{H NMR}$ [(CD_3)₂SO] δ 8.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.33 (m, 4H). 분석치. ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$) C, H, N.

[0250]

실시예 10 (반응식 2d). 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-2) 및 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-7). 2-클로로-3,5-디니트로벤조산(1)(18 g, 81 mmol)을 한 방울의 DMF를 함유한 SOCl_2 (250 ml)로 처리하고, 환류하에서 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 증발시킨 후, 벤젠과 공비혼합시켜 미정제 산 클로라이드를 수득하고, 이를 THF(200 ml)에 용해시키고, THF(400 ml) 중 25 ml의 2-아미노에탄올로 이루어진 용액에 적가하고, 드라이아이스-아세톤 욕으로 냉각시켰다. 20분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 1N HCl로 pH 4-5까지 산성화시키고, 대부분

의 용매를 증발시키고, 잔류물을 물(250 ml)과 EtOAc(300 ml)로 분리하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기상을 포화 NaHCO₃, 1N HCl 및 염수로 각각 세척한 후, 농축시켜 백색 고형물의 2-클로로-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(2) 21.34 g(91%)를 수득하였다: mp (EtOAc) 159–160°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.99 (d, J= 2.6 Hz, 1H, H-4), 8.86 (m, 1H, CONH), 8.56 (d, J= 2.6 Hz, 1H, H-6), 4.83 (m, 1H, OH), 3.54 (m, 4 H). 분석치. (C₉H₈ClN₃O₆) C, H, N.

[0251] p-디옥산(60 ml) 중 화합물(12)(1.52 g, 5.3 mmol) 및 Et₃N(4 ml)의 용액을 N,N-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드(3.0 g, 16.5 mmol)로 50°C에서 24 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 물에 끓고, EtOAc로 추출하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(4:1)로 용리하고, 용리액을 감압하에서 농축시켜 소량의 EtOAc에 용해된 오일성 잔류물을 수득하였다. 원유 에테르를 흐리게 되기 시작할 때까지 천천히 첨가하고, 용액을 하룻밤 동안 정치시켜 황색 결정의 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-2)(2.07 g, 100%)를 침전시켰다. mp (EtOAc/원유 에테르) 109–111°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.73 (d, J= 2.6 Hz, 1H, H-4), 8.72 (m, 1H, CONH), 8.34 (d, J= 2.6 Hz, 1H, H-6), 4.83 (m, 1H, OH), 3.72 (m, 4H, 2xCH₂Cl), 3.55 (m, 2H), 3.42 (m, 4H, 2xCH₂N), 3.34 (m, 2H); ¹³C NMR δ 165.3, 145.8, 145.3, 141.0, 136.3, 127.5, 122.1, 59.1, 54.1, 42.1, 41.5. HRMS (FAB) C₁₃H₁₇³⁵Cl₂N₄O₆에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 395.0525. 실험치; 395.0525.

[0252] 3-메틸-2-부타논(20 ml) 중 화합물(IIb-2)(1.20 g, 3.0 mmol) 및 LiBr(5.0 g, 58 mmol)의 용액을 환류하에서 6 시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 물에 부었다. EtOAc로 추출하여 미정제 생성물(<95% 순도)을 수득하고, 이를 3-메틸-2-부타논 중 LiBr(5.0 g, 58 mmol)로 다시 처리한 후, 워크업하고, EtOAc/원유 에테르(1:1 내지 1:0)로 용리시키면서 실리카겔 상에 크로마토그래피 처리하여 화합물(IIb-7)(1.39 g, 95%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 105–108°C; ¹H NMR. [(CD₃)₂SO] δ 8.74 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.73 (m, 1H, CONH), 8.34 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.83 (m, 1H, OH), 3.59–3.29 (m, 12 H); ¹³C NMR δ 165.3, 145.4, 145.3, 141.1, 136.5, 127.4, 122.1, 59.3, 53.9, 42.1, 30.0. HRMS (FAB) C₁₃H₁₇⁷⁹Br₂N₄O₆에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 482.9515. 실험치 482.9492. 분석치. (C₁₃H₁₆Br₂N₄O₆) H, N, Br; C: 실험치, 32.9; 이론치 32.3%.

[0253] 실시예 11 (반응식 2d). 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(3-히드록시프로필)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-3) 및 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(3-히드록시프로필)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-8). 화합물(11)의 산 클로라이드(17 g)를 Me₂CO(120 ml) 중 3-아미노프로판올(7.5 g)과 0°C에서 상술한 바와 같이 반응시켜, 2-클로로-N-(3-히드록시프로필)-3,5-디니트로벤즈아미드(13)(5.06 g, 26%)를 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 120–121°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.99 (d, J= 2.6 Hz, 1H, H-4), 8.79 (m, 1H, CONH), 8.51 (d, J= 2.6 Hz, 1H, H-6), 4.50 (m, 1H, OH), 3.49 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). 분석치. (C₁₃H₁₀ClN₃O₆) C, H, N.

[0254] p-디옥산(60 ml) 중 화합물(13)(1.39 g, 4.58 mmol) 및 Et₃N(4 ml)의 용액을 N,N-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드(2.9 g, 16.0 mmol)로 50°C에서 24 시간 동안 처리하였다. 상술한 바와 같이 워크업하여 화합물(IIb-3)(1.84 g, 100%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 89–91°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.74 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.71 (m, 1H, CONH), 8.30 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.52 (m, 1H, OH), 3.71 (m, 4H, 2xCH₂Cl), 3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 4H, 2xCH₂N), 3.32 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); ¹³C NMR 165.1, 145.7, 145.5, 141.0, 136.4, 127.3, 122.1, 58.4, 54.1, 41.5, 36.7, 31.8. HRMS (FAB) C₁₄H₁₉³⁵Cl₂N₄O₆에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 409.0682. 실험치; 409.0678.

[0255] 화합물(IIb-3)을 3-메틸-2-부타논 중 LiBr로 상술한 바와 같이 2회 처리하여, 화합물(IIb-8)(74% 수율)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 89–94°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.74 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.72 (m,

1H, CONH), 8.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-6), 3.77–3.44 (m, 12H), 1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 165.1, 145.5, 145.3, 141.2, 136.5, 127.3, 122.1, 58.4, 54.0, 36.7, 31.8, 29.9. HRMS (FAB) $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 이론치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 496.9671. 실험치; 496.9658.

[0256] 실시예 12 (반응식 2d). 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(4-히드록시부틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-4) 및 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(4-히드록시부틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-9). 화합물(11)의 산 클로라이드(2.65 g, 10 mmol)를 4-아미노부탄올(1.9 g)과 상기와 같이 반응시킨 후, 1N HCl로 pH 4–5까지 산성화시키고, 대부분의 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 이를 물(50 mL)과 EtOAc(100 mL)로 분리하였다. 수상을 EtOAc로 추출하고, 합쳐진 유기상을 포화 NaHCO_3 , 1N HCl 및 염수로 각각 세척한 후, 농축시켜 2-클로로-N-(4-히드록시부틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(14) 1.11 g(35%)을 수득하였다: mp (EtOAc) 121–124 °C; ^1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 8.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.54 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 162.6, 148.4, 145.9, 140.4, 128.2, 125.8, 120.4, 60.2, 39.1, 29.8, 25.3. 분석치. ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_6$) C, H, N.

[0257] p-디옥산(30 mL) 중 화합물(14)(0.75 g, 2.3 mmol) 및 Et_3N (2 mL)의 용액을 N,N-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드(1.5 g, 8.0 mmol)로 50 °C에서 24 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 물에 끓고, EtOAc로 추출하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(4:1)로 용리하여 황색 품의 화합물(IIb-4)(0.99 g, 100%)을 수득하였다: ^1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 8.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 165.0, 145.7, 145.5, 141.0, 136.4, 127.2, 122.0, 60.2, 54.2, 41.5, 39.2, 29.8, 25.2. HRMS (FAB) $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 이론치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 423.0838. 실험치; 423.0847.

[0258] 3-메틸-2-부타논(15 mL) 중 화합물(IIb-4)(0.96 g, 3.04 mmol) 및 LiBr(5 g)의 용액을 환류하에서 6 시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 물에 부었다. EtOAc로 추출하여 미정제 생성물(<95% 순도)을 수득하고, 이를 3-메틸-2-부타논 중 LiBr(5 g)로 추가 4 시간 동안 다시 처리한 후, 워크업하고, EtOAc/원유 에테르(1:1 내지 3:1)로 용리시켜 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 품의 화합물(IIb-9)(1.01 g, 87%)을 수득하였다: ^1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 8.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.60–3.26 (m, 12 H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 165.0, 145.6, 145.2, 141.2, 136.5, 127.2, 122.0, 60.2, 54.1, 39.2, 29.9, 29.8, 25.2. HRMS (FAB) $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 에 대한 이론치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 510.9828. 실험치; 510.9832.

[0259] 실시예 13 (반응식 2d). 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(5-히드록시펜틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-5) 및 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(5-히드록시펜틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-10). 화합물(11)의 산 클로라이드를 5-아미노펜탄올과 상기와 같이 유사하게 반응시켜 2-클로로-N-(5-히드록시펜틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(15) 1.3 g(39%)을 수득하였다: mp (EtOAc) 105–108 °C; ^1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 8.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.39 (m, 2 H), 3.26 (m, 2 H), 1.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.36 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 162.7, 148.4, 145.9, 140.4, 128.2, 125.8, 120.4, 60.5, 39.1, 32.0, 28.4, 22.8. 분석치. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_6$) C, H, N.

[0260] p-디옥산(30 mL) 중 화합물(15)(0.63 g, 2.3 mmol) 및 Et_3N (2 mL)의 용액을 N,N-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드(1.5 g, 8.0 mmol)로 50 °C에서 24 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 물에 끓고, EtOAc로 추출하여 미정제 생성물을 수득하고, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(4:1)로 용리하여 황색 품의 화합물(IIb-5)(0.82 g, 100%)을 수득하였다: ^1H NMR [(CD_3)₂SO] δ 8.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.40 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 165.0, 145.7, 145.5, 141.0, 136.4, 127.2, 122.0, 60.5,

54.2, 41.5, 39.3, 32.0, 28.3, 22.9. HRMS (FAB) $C_{16}H_{23}^{35}Cl_2N_4O_6$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 437.0995. 실험치; 437.0991.

[0261] 화합물(IIb-5)(1.3 g)을 LiBr로 유사하게 반응시켜 황색 품의 화합물(IIb-10)(1.35 g, 86%)을 수득하였다; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.60-3.26 (m, 12H), 1.55 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 165.0, 145.6, 145.2, 141.2, 136.5, 127.2, 122.0, 60.5, 54.1, 39.3, 32.0, 29.8, 28.4, 22.9. HRMS (FAB) $C_{16}H_{23}^{79}Br_2N_4O_6$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 524.9984. 실험치; 524.9975.

[0262] 실시예 14 (반응식 2d). 2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-6) 및 2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-11). 화합물(11)의 산 클로라이드를 6-아미노헥산올과 상기와 같이 유사하게 반응시켜 2-클로로-N-(6-히드록시헥실)-3,5-디니트로벤즈아미드(16) 0.9 g(26%)를 수득하였다; mp (EtOAc) 88-91°C; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.34 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 162.7, 148.4, 145.9, 140.4, 128.2, 125.8, 120.4, 60.5, 39.1, 32.3, 28.6, 26.2, 25.1. 분석치. ($C_{13}H_{16}ClN_3O_6$) C, H, N.

[0263] p-디옥산(30 mL) 중 화합물(16)(0.67 g, 2.5 mmol) 및 Et_3N (2 mL)의 용액을 N,N-비스(2-클로로에틸)아민 히드로클로라이드(1.5 g, 8.0 mmol)로 50°C에서 24 시간 동안 처리하였다. 혼합물을 물에 끓고, EtOAc로 추출하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. EtOAc/원유 에테르(4:1)로 용리하여 황색 품의 화합물(IIb-6)(0.87 g, 100%)을 수득하였다; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.32 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 165.0, 145.7, 145.6, 141.0, 136.4, 127.2, 122.0, 60.5, 54.2, 41.5, 39.2, 32.3, 28.5, 26.3, 25.1. HRMS (FAB) $C_{17}H_{25}^{35}Cl_2N_4O_6$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 451.1151. 실험치; 451.1154.

[0264] 화합물(IIb-6)(0.97 g)을 LiBr과 유사하게 반응시켜 황색 품의 화합물(IIb-11)(0.96 g, 81%)을 수득하였다; 1H NMR $[(CD_2)_2SO]$ δ 8.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.60-3.26 (m, 12H), 1.54 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.32 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 165.0, 145.6, 145.2, 141.2, 136.5, 127.2, 122.0, 60.6, 54.1, 39.2, 32.4, 29.9, 28.5, 26.3, 25.1. HRMS (FAB) $C_{17}H_{25}^{79}Br_2N_4O_6$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 539.0141. 실험치; 539.0135.

[0265] 실시예 15 (반응식 2e). 2-[비스(2-브로모프로필)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-7a). 2-클로로-3,5-디니트로-N-[2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]벤즈아미드(17)(1.02 g)[제법 참조, 공동계류증인 NZ 출원번호 521851]를 디이소프로판올아민(0.8 g)과 상기와 같이 반응시켜 황색 품의 2-[비스(2-히드록시프로파닐)아미노]-3,5-디니트로-N-[2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]벤즈아미드(18)(1.29 g, 100%)를 수득하였다; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 9.22 (br, 1H), 8.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.85 (br, 1H), 4.62 (br, 1H), 3.94 7 (m, 2 H), 3.77 (m, 2 H), 3.53 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 1.48 (m, 10H), 0.98 (m, 6H); ^{13}C NMR δ 166.5, 147.8, 142.4, 138.2, 132.6, 128.8, 123.8, 98.1, 64.8, 63.5, 61.5, 60.1, 30.1, 25.0, 20.5, 20.2, 19.1. HRMS (FAB) $C_{20}H_{31}N_4O_9$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 471.2091. 실험치; 471.2089.

[0266] 화합물(18)을 $MgCl$ 과 상기와 같이 반응시켜 황색 품의 1-메틸-2-[2-[(메틸술포닐)옥시]프로필]-2,4-디니트로-6-([2-(테트라하이드로-2H-페란-2-일옥시)에틸]아미노)카르보닐아닐리노]에틸 메탄술포네이트(19)(2.52 g, 100%)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

- [0267] THF(150 ml) 중 화합물(19)(2.52 g, 4.03 mmol)의 용액을 1N HCl(100 ml)로 처리하고, 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, 물(100 ml)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(3×80 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/MeOH(100:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 황색 품의 2-(2-[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐)-2-[(메틸술포닐)옥시]프로필)-4,6-디니트로아닐리노)-1-메틸에틸 메탄술포네이트(20)(0.80 g, 37%)를 수득하였다; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.94 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 3.16 (s, 6H), 1.32 (m, 6H); ¹³C NMR δ 165.9, 145.8, 143.4, 139.4, 133.6, 128.0, 123.1, 76.3, 59.2, 57.3, 42.2, 37.7, 18.6. HRMS (FAB) C₁₇H₂₇N₄O₁₂S₂ 에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 543.1067. 실험치; 543.1074.
- [0268] 화합물(20)(0.52 g, 0.96 mmol)을 EtOAc(50 ml) 중 LiBr(0.5 g, 5.8 mmol)로 60°C에서 3시간 동안 처리하고, 생성물을 EtOAc/원유 에테르(2:1에서 1:0로)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 고형물의 화합물(IIb-7a)(0.31 g, 62%)을 수득하였다; mp (EtOAc/원유 에테르) 127-130°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.91 (m, 1H, CONH), 8.70 (d, J= 2.8 Hz, 1H, H-4), 8.32 (d, J=2.8 Hz, 1H, H-6), 4.80 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 1.62 (m, 6H); ¹³C NMR δ 165.8, 144.8, 143.5, 139.6, 133.6, 128.0, 122.9, 60.6, 59.2, 47.9, 42.2, 23.4. 분석치. (C₁₅H₂₀Br₂N₄O₆) C, H, N.
- [0269] **실시예 16 (반응식 2f).**
 2-((2-브로모에틸)-2-[(2-히드록시프로필)아미노]카르보닐)-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트 (IIb-13). 50 ml의 CH₂Cl₂ 중 화합물(13)(1.22 g, 4.0 mmol)의 용액을 염음욕에서 냉각시키고, 3,4-디히드로-2H-피란(1.0 ml) 및 p-톨루엔솔폰산(0.1 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 후, 감압하면서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:2에서 2:1로)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 연한 황색 오일의 2-클로로-3,5-디니트로-N-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로필]벤즈아미드(21)(1.45 g, 94%)를 수득하였다. ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.99 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.81 (m, 1H, CONH), 8.51 (d, J= 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.57 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.46-3.25 (m, 4H), 1.82-1.44 (m, 8H). ¹³C NMR δ 162.7, 148.4, 145.9, 140.3, 128.2, 125.8, 120.5, 98.0, 64.2, 61.3, 36.5, 30.2, 28.9, 24.9, 19.1. HRMS (FAB) C₁₅H₁₉³⁵ClIN₃O₇ 에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 388.0912. 실험치; 388.0915.
- [0270] 화합물(21)(1.45 g, 3.75 mmol)을 디에탄올아민(1.67 g)과 상기와 같이 반응시켜 황색 품의 2-[비스(2-히드록시에틸)아미노]-3,5-디니트로-N-[2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로필]벤즈아미드(22)(1.62 g, 95%)를 수득하였다; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.96 (m, 1H, CONH), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H-4), 8.31 (d, J=2.8 Hz, 1H, H-6), 4.95 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.79-3.16 (m, 14H), 1.80-1.45 (m, 8H); ¹³C NMR δ 166.2, 148.1, 143.6, 139.3, 133.8, 128.9, 123.8, 98.5, 64.8, 61.7, 58.5, 54.6, 37.3, 30.6, 29.2, 25.4, 19.6. HRMS (FAB) C₁₉H₂₉N₄O₆ 에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 457.1935. 실험치; 457.1939.
- [0271] 화합물(22)(1.62 g 3.55 mmol)을 MsCl(2 ml)로 상기와 같이 반응시켜 황색 품의 2-[2-[(2-히드록시프로필)옥시]에틸]-4,6-디니트로-6-([2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로필]-아미노)카르보닐)아닐리노)에틸 메탄술포네이트(23)(2.17 g, 100%)를 수득하였다; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.71 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.31 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.71-3.37 (m, 10H), 3.13 (s, 6H), 3.10 (m, 2H), 1.82-1.43 (m, 8H); ¹³C NMR δ 165.1, 146.3, 145.4, 140.9, 135.9, 127.4, 122.2, 98.0, 67.2, 64.3, 51.4, 45.7, 36.5, 30.2, 28.7, 24.9, 19.1, 8.5. HRMS (FAB) C₂₁H₃₃N₄O₁₃S₂ 에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 613.1486. 실험치; 613.1481.
- [0272] THF(120 ml) 중 화합물(23)(2.95 g, 3.55 mmol)의 용액을 1N HCl(80 ml)로 처리하고, 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, 물(100 ml)로 희석시키고, 포화 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(3×80 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/MeOH(100:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 황색 품의 2-(2-[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐)-2-[(메틸술포닐)옥시]프로필)-4,6-디니트로아닐리노)-1-메틸에틸 메탄술포네이트(24)(0.80 g, 37%)를 수득하였다; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.94 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 3.16 (s, 6H), 1.32 (m, 6H); ¹³C NMR δ 165.9, 145.8, 143.4, 139.4, 133.6, 128.0, 123.1, 76.3, 59.2, 57.3, 42.2, 37.7, 18.6. HRMS (FAB) C₁₇H₂₇N₄O₁₂S₂ 에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 543.1067. 실험치; 543.1074.

진 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc/MeOH(100:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 황색 고형물의 2-(2-((3-히드록시프로필)아미노)카르보닐)-4-(메틸су포닐)옥시]에틸}-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트(24)(1.4 g, 75%)를 수득하였다; mp (EtOAc/원유 에테르) 130-133°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.47 (m, 8H), 3.14 (s, 6H), 1.71 (m, 2H); ¹³C NMR δ 165.2, 146.3, 145.3, 140.8, 135.9, 127.5, 122.3, 67.3, 58.4, 51.4, 36.8, 36.5, 31.7. 분석치. (C₁₆H₂₄N₄O₁₂S₂) C, H, N.

[0273] 화합물(24)(0.25 g, 0.45 mmol)을 EtOAc(50 ml) 중 LiBr(53 mg, 0.61 mmol)로 60°C에서 3 시간 동안 처리하고, 생성물을 EtOAc/원유 에테르(2:1에서 1:0로)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 품의 화합물(IIb-13)(0.16 g, 66%)을 수득하였다; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.65-3.44 (m, 10H), 3.13 (s, 3H), 1.70 (m, 2H); ¹³C NMR δ 165.1, 145.7, 145.4, 141.0, 136.2, 127.3, 122.1, 67.5, 58.4, 51.1, 36.7, 36.5, 31.7, 29.6. HRMS (FAB) C₁₅H₂₂⁷⁹BrN₄O₉S에 대한 이론치 [M+H⁺] m/z 513.0291. 실험치; 513.0281.

[0274] 실시예 17 (반응식 2g). 2-((2-브로모에틸)-2-((2-히드록시에틸)아미노)카르보닐)-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트(IIb-12). 건조 MeCN(15 ml) 중 고형의 화합물(IIb-7)(300 mg, 0.62 mmol) 및 은 메탄술포네이트(130 mg, 0.65 mmol)를 환류하면서 3 시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 여과하였다. 고형의 AgBr을 EtOAc로 세척하여 98% 수율의 AgBr을 수득하였다. 용매를 감압하면서 제거하고, 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:1에서 1:0으로)으로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 분리하여 연속적으로 하기 물질을 수득하였다:

[0275] -출발 물질(IIb-7)(28 mg, 9%),

[0276] -황색 품의 화합물(IIb-12)(123 mg, 38%); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.77 (m, 1H, CONH), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.28 (m, 2H, CH₂OMs), 3.58 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.14 (s, 3H, OSO₂CH₃); ¹³C NMR δ 165.3, 145.8, 145.2, 140.9, 135.1, 127.5, 122.2, 67.5, 59.2, 54.2, 51.0, 42.1, 36.4, 29.7; HRMS C₁₄H₂₀⁷⁹BrN₄O₉S에 대한 이론치 m/z 499.01344; 실험치; 499.01324.

[0277] 컬럼을 최종적으로 EtOAc/MeOH(9:1)로 용리하여 황색 고형물의 2-(2-((2-히드록시에틸)아미노)카르보닐)-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트(25)(159 mg, 53%)를 수득하였다; mp 128-132°C (EtOAc/원유 에테르); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.78 (m, 1H, CONH), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.29 (m, 4H, 2xCH₂OMs), 3.56 (m, 2H), 3.45 (m, 6H), 3.14 (s, 6H, 2xOSO₂CH₃); ¹³C NMR δ 165.4, 146.3, 145.1, 140.6, 135.8, 127.6, 122.3, 67.3, 59.2, 51.3, 42.1, 36.4; HRMS: C₁₅H₂₃N₄O₁₂S₂의 이론치 m/z 515.0754. 실험치: 515.0744.

[0278] 실시예 18 (반응식 2h). 2-((2-클로로에틸)-2-((2-히드록시에틸)아미노)카르보닐)-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄술포네이트(IIb-2m). DMF(100 ml) 중 화합물(25)(5.3 g, 10.3 mmol)을 LiCl(524 mg, 12.4 mmol)로 60°C에서 2 시간 동안 처리한 후, 냉각시키고, 묽은 HCl에 끓고, EtOAc(3×150 ml)로 추출하였다. 워크업시키고, 생성물을 EtOAc/원유 에테르(1:1에서 1:0으로) 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 오일의 화합물(IIb-2)(2.4 g, 59%), 이후 화합물(IIb-2m)(1.94 g, 41%)을 수득하였다; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.77 (m, 1H, CONH), 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-4), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.28 (m, 2H, -CH₂O-Ms), 3.58 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.14 (s, 3H, -OSO₂CH₃); ¹³C NMR δ 165.3, 145.8, 145.2, 140.9, 135.1, 127.5, 122.2, 67.5, 59.2, 54.2, 51.0, 42.1, 36.4, 29.7.

[0279] 화합물(IIb-2m)을 하기와 같이 대안적인 방법으로 제조하였다: 3-메틸-2-부타논(150 ml) 중 화합물(IIb-2)(12.50 g, 31.6 mmol)의 용액을 25°C에서 NaI(5.69 g, 38.0 mmol)로 처리하고, 혼합물을 70°C에서 2 시간

동안 교반한 후, 갑압하에서 농축하였다. 잔류물을 물(250 ml)과 EtOAc(250 ml)로 분리하고, 분리된 유기층을 물로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 갑압하에서 농축하였다. 얻어진 오일(15.23 g)을 CH₃CN(80 ml)에 용해시키고, 은 메탄솔포네이트(9.63 g, 47.4 mmol)로 처리하고, 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 갑압하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc(200 ml)로 추출하고, 여과하고, 고형물을 EtOAc(100 ml)로 세척하고, EtOAc 용액을 출발시키고, 오일성 혼합물을 상기와 같이 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 분리하고, 출발물질(3.61 g, 29%), 화합물(IIb-2m)(4.55 g, 32%) 및 화합물(25)(4.98 g, 31%)를 수득하였다. NaI를 LiBr로 대체하는 경우, 이러한 반응은 유사한 결과를 얻었다.

[0280] 실시예 19 (반응식 2i). 2-[비스(2-요오도에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-3,5-디니트로벤즈아미드(IIb-14) 및 2-((2-요오도에틸)-2-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}-4,6-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIb-15). 화합물(25)(6.7 g, 13.0 mmol)을 EtOAc(200 ml) 중 NaI(2.9 g, 20 mmol)로 60°C에서 3 시간 동안 처리하고, 생성물을 EtOAc/원유 에테르(2:1에서 1:0으로)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 고형물의 화합물(IIb-14)(3.3 g, 44%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 129-131°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.72 (d, J= 2.8 Hz, 1H, H-4), 8.70 (m, 1H, CONH), 8.32 (d, J= 2.8 Hz, 1H, H-6), 4.80 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.31 (m, 6H); ¹³C NMR δ 165.3, 145.2, 144.7, 141.0, 136.3, 127.3, 122.0, 59.3, 54.7, 42.1, 2.94. 분석치 (C₁₃H₁₆N₄I₂O₆) C, H, N.

[0281] 용리시킨 후에 황색 품의 화합물(IIb-15)(1.35 g, 19%)을 수득하였다: ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.74 (d, J= 2.8 Hz, 1H, H-4), 8.74 (m, 1H, CONH), 8.34 (d, J= 2.8 Hz, 1H, H-6), 4.28 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.31 (m, 6H), 3.13 (s, 3H); ¹³C NMR δ 165.3, 145.5, 145.2, 140.8, 136.1, 127.4, 122.1, 67.5, 59.2, 55.4, 50.6, 42.1, 36.5, 2.6. HRMS (FAB) C₁₄H₂₀IN₄O₉S에 대한 이론치 [M+H⁺] m/z 546.9996. 실험치; 546.9997.

[0282] 실시예 20 (반응식 2j). 3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(2-히드록시에틸)-2,6-디니트로벤즈아미드(IIc-7) 및 2-((2-브로모에틸)-3-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIc-12). EtOAc(50 ml) 중 2-(3-{[(2-히드록시에틸)아미노]카르보닐}{2-[(메틸솔포닐]옥시]에틸}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(26)[제법 참조, NZ 출원번호 521851](310 mg, 0.6 mmol)를 LiBr(78 mg, 0.9 mmol)로 처리한 후, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, EtOAc/원유 에테르(1:1에서 1:0으로)로 용리하여 품의 화합물(IIc-7)(70 mg, 25%)을 수득하였다: ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.80 (m, 1H, CONH), 8.24 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 160 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (m, 2H); ¹³C NMR δ 161.4, 145.8, 140.2, 137.5, 129.2, 127.6, 122.6, 59.0, 52.6, 41.7, 30.0. HRMS (FAB) C₁₃H₁₇Br₂N₄O₆에 대한 이론치 [M+H⁺] m/z 482.9515. 실험치; 482.9508.

[0283] EtOAc/MeOH(50:2)로 추가로 용리하여 화합물(IIc-12)(118 mg, 39%)을 수득하였다: mp. 94-97°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.80 (m, 1H, CONH), 8.25 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.15 (s, 3H); ¹³C NMR δ 161.4, 146.2, 140.5, 137.7, 129.2, 127.5, 122.9, 66.8, 59.0, 50.0, 41.7, 36.6, 29.9. 분석치. (C₁₄H₁₉BrN₄O₉S) C, H, N.

[0284] 실시예 21 (반응식 2j). 3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(3-히드록시프로필)-2,6-디니트로벤즈아미드(IIc-8) 및 2-((2-브로모에틸)-3-{[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIc-13). EtOAc(200 ml) 중 2-(3-{[(3-히드록시프로필)아미노]카르보닐}{2-[(메틸솔포닐]옥시]에틸}-2,4-디니트로아닐리노)-에틸 메틸솔포네이트(27)[제법 참조, 공동계류 중인 NZ 출원번호 521851](716 mg, 1.36 mmol)를 LiBr(175 mg, 2.0 mmol)로 처리한 후, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, EtOAc/원유 에테르(1:1에서 1:0로)로 용리하여 황색 고형물의 화합물(IIc-8)(289 mg, 42%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 142-144°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.75 (t, J= 5.8 Hz, 1H, CONH), 8.23 (d, J= 9.4 Hz, 1H, H-5), 7.62 (d, J= 9.4 Hz, 1H, H-6), 4.47 (m, 1H, CHOH), 3.68 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); ¹³C NMR δ 161.2, 146.9, 140.2, 137.5, 129.4, 127.7, 122.6, 58.3, 52.6, 36.4, 31.6, 30.1.

HRMS (FAB) $C_{14}H_{19}^{79}Br_2N_4O_6$ 에 대한 이론치 $[M+H^+]$ m/z 496.9671. 실험치: 496.9667.

[0285] EtOAc/MeOH(50:2)로 추가 용리하여 화합물(IIc-13)(270 mg, 39%)을 수득하였다: mp. 115-117°C; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CONH), 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-5); 7.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-6), 4.43 (m, 1H, CHO H), 4.27 (m, 2H, CH_2OMs), 3.66 (m, 4H, 2x CH_2N), 3.59 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (s, 3H, CH_3SO_3), 1.60 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 161.1, 146.2, 140.5, 137.7, 129.2, 127.6, 122.9, 66.8, 58.2, 52.9, 50.0, 36.6, 36.4, 31.6, 30.0. 분석치. ($C_{15}H_{21}BrN_4O_9S$) C, H, N.

[0286] 실시예 22 (반응식 2j). 3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-N-(4-히드록시부틸-2,6-디니트로벤즈아미드(IIc-9) 및 2-((2-브로모에틸)-3-{{(4-히드록시부틸)아미노}카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIc-14). EtOAc(100 ml) 중 2-(3-{{(4-히드록시부틸)아미노}카르보닐}{2-[(메틸솔포닐)옥시]에틸}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(28)[제법 참조, NZ 출원번호 521851](500 mg, 0.92 mmol)을 LiBr(110 mg, 1.4 mmol)로 처리하고, EtOAc/원유 에테르(1:1에서 1:0로)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 품의 화합물(IIc-9)(100 mg, 21%)을 수득하였다; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.73 (m, 1H, CONH), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.47 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 161.0, 145.8, 140.2, 137.6, 129.3, 127.6, 122.6, 60.2, 52.6, 30.0, 29.6, 24.8. HRMS (FAB) $C_{15}H_{20}^{79}Br_2N_4O_6$ 에 대한 이론치 $[M+H^+]$ m/z 510.9828. 실험치; 510.9819.

[0287] EtOAc/MeOH(50:2)로 추가 용리하여 화합물(IIc-14)(117 mg, 30%)을 수득하였다: mp. 114-117°C; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.74 (m, 1H, CONH), 8.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.47 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 160.0, 146.1, 140.6, 137.8, 129.2, 127.5, 122.9, 66.8, 60.2, 52.9, 50.0, 36.6, 29.9, 29.6, 24.9. 분석치. ($C_{16}H_{23}BrN_4O_9S$) C, H, N.

[0288] 실시예 23 (반응식 2k). 2-(3-{{(3-히드록시프로필)아미노}카르보닐}{2-[(메틸솔포닐)옥시]에틸}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(27) 및 2-((2-브로모에틸)-3-{{(3-히드록시프로필)아미노}카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIc-13). 고형의 화합물(IIc-8)(2.15 g, 4.3 mmol)을 건조 MeCN(40 ml) 중은 메탄솔포네이트(0.992 g, 4.9 mmol)의 뜨거운 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류하면서 3시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 여과하였다. 용매를 감압하면서 제거하고, 잔류물을 EtOAc/원유 에테르(1:1에서 1:0로)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 분리하여, 화합물(IIc-13)(0.5 g, 25%), 화합물(IIc-8)(0.3 g, 14%) 및 화합물(27)(0.4 g, 18%)을 순차적으로 수득하였다.

[0289] 실시예 24 (반응식 2k). 2-((2-클로로에틸)-3-{{(3-히드록시프로필)아미노}카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIc-6). DMF(110 ml) 중 화합물(27)(9.0 g, 17.0 mmol)의 용액을 LiCl(860 mg, 20.4 mmol)로 60°C에서 2시간 동안 처리한 후, 냉각시키고, 묽은 HCl에 붓고, EtOAc(3×150 ml)로 추출하였다. 워크업하고, 생성물을 EtOAc/원유 에테르 1:1에서 1:0으로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피 처리하여 황색 결정의 화합물(IIc-6)(4.0 g, 50%)을 수득하였다: mp 104-109°C; 1H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CONH), 8.24 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-5), 7.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H, H-6), 4.44 (m, 1H, CHO H), 4.26 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.60 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 161.1, 146.4, 140.5, 137.7, 129.2, 127.6, 122.9, 66.8, 58.2, 52.9, 50.1, 41.4, 36.6, 36.4, 31.6. 실험치. ($C_{15}H_{21}ClN_4O_9S$) C, H, N.

[0290] 실시예 25 (반응식 2k). 2-((2-요오도에틸)-3-{{(3-히드록시프로필)아미노}카르보닐}-2,4-디니트로아닐리노)에틸 메탄솔포네이트(IIc-15). EtOAc(250 ml) 중 화합물(27)(5.28 g, 10.0 mmol)의 용액을 NaI(1.8 g, 12.0 mmol)로 60°C에서 2시간 동안 처리하고, 생성물을 EtOAc/원유 에테르 1:2에서 1:0으로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그

래피 처리하여 황색 결정의 화합물(IIc-15)(2.29 g, 41%)을 수득하였다: mp 100–103°C; ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 10.05 (s, 1H), 7.40 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.70 (d, J= 11.5 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (m, 4H); ^{13}C NMR δ 161.1, 145.8, 140.5, 137.7, 129.2, 127.6, 122.9, 66.8, 58.2, 53.9, 49.9, 41.4, 36.6, 36.4, 31.6. 분석치. (C₁₅H₂₁IN₄O₉S) C, H, N.

[0291] **포스페이트의 제조 (반응식 3)**

실시예 26. 2-[2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트 (Ib-7P). N₂하에서 건조 DMF(20 mL) 중 알코올(IIb-7)(2.58 g, 5.33 mmol) 및 디-3차-부틸 디에틸포스포라미디트(93%, 2.0 mL, 6.8 mmol)의 용액을 1H-테트라졸(CH₃CN 중 3 중량%, 55 mL, 18.7 mmol)로 처리하고, 20°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 -50°C로 냉각시키고, 3-클로로페옥시벤조산 용액(55%, 2.68 g, 8.54 mmol)을 온도가 -5°C 이하로 유지되도록 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, CH₂Cl₂(150 mL)로 희석시켰다. 용액을 5% 수성 Na₂S₂O₅(2×50 mL), 10% 수성 NaHCO₃(2×50 mL), 물(2×50 mL)로 세척하고, 건조시키고, 30°C 이하에서 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 i-Pr₂O/헥산과 함께 흔들어 섞고, 냉동시켰다. 얻어진 고형물을 CH₂Cl₂/EtOAc로 용리시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제한 후, CH₂Cl₂/헥산(40°C 이하)으로부터 재결정화시켜 불안정한 황색 고형물의 디-3차-부틸 2-[2-[비스(2-브로모에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 포스페이트(Ib-7E)(2.59 g, 72%)를 수득하였다: mp 99–101°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.93 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.01 (g, J= 6.1 Hz, 2H), 3.62–3.42 (m, 10H), 1.43 (s, 18H). HRMS (FAB) C₂₁H₃₄⁷⁹Br₂N₄O₉P에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 675.0430 실험치 675.0398; C₂₁H₃₄⁷⁹Br⁸¹BrN₄O₉P에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 677.0410, 실험치 677.0397; C₂₁H₃₄⁸¹Br₂N₄O₉P에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 679.0389, 실험치 679.0398. 분석치. (C₂₁H₃₃Br₂N₄O₉P).

건조 CH₂Cl₂(15 mL) 중 화합물(Ib-7E)(2.80 g, 4.14 mmol) 및 TFA(15 mL)의 용액을 20°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축하였다. 잔류하는 TFA를 CH₃CN(2×)과 공비혼합적으로 제거하고, 얻어진 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. 과량의 헥산을 첨가하여 반고형물을 침전시키고, 이를 고진공하, 20°C에서 건조시켜 황색 품의 화합물(Ib-7P)(98%)을 수득하였다. ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 3.97 (q, J= 6.3 Hz, 2H), 3.62–3.43 (m, 10H). HRMS (FAB) C₁₃H₁₈⁷⁹Br₂N₄O₉P에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 562.9178, 실험치 562.9171; C₁₃H₁₈⁷⁹Br⁸¹BrN₄O₉P에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 564.9158, 실험치 564.9152; C₁₃H₁₈⁸¹Br₂N₄O₉P에 대한 이론치 (MH⁺) m/z 566.9137, 실험치 566.9121. 이산(diacid)(Ib-7P)를 NaHCO₃(2.0 당량)로 처리하여 디나트륨염을 수득하였다.

실시예 27. 3-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트 (Ia-3P). 화합물(IIa-3)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, CH₂Cl₂/EtOAc(2:3)로 용리하여 황색 고형물의 디-3차-부틸 3-[5-[비스(2-클로로에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 포스페이트(Ia-3E)(76%)를 수득하였다: mp (EtOAc/i-Pr₂O/헥산) 120–121°C (분해); ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.70 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.96 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.69 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.34 (D₂O 교환 후, t, J= 6.8 Hz, 2H), 1.86 (pent, J= 6.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H). 분석치. (C₂₂H₃₅Cl₂N₄O₉P) C, H, N.

[0295] 에스테르(Ia-3E)를 TFA와 유사하게 처리하여 흡습성 황색 고형물의 이산(Ia-3P)(99%)을 수득하였다. ^1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.71 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.92 (q, J=6.7Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.8Hz, 4H), 3.69 (t, J=5.8Hz, 4H), 3.31 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 1.84 (pent, J= 6.6 Hz, 2H). HRMS (FAB) C₁₄H₂₀³⁵Cl₂N₄O₉P에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 489.0345; 실험치 489.0344. C₁₄H₂₀³⁵Cl³⁷ClN₄O₉P에 대한 이론치 [M+H]⁺

m/z 491.0316; 실험치 491.0317. $C_{14}H_{20}^{37}Cl_2N_4O_9P$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 493.0286; 실험치 493.0312. 이산(I-3P)을 $NaHCO_3$ (2.0 당량)으로 처리하여 디나트륨염을 수득하였다.

[0296] 실시예 28. 3-[[5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트(Ia-8P). 화합물(IIa-8)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, $CH_2Cl_2/EtOAc(1:1)$ 으로 용리하여 황색 고형물의 디-3차-부틸 3-[[5-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,4-디니트로벤조일]아미노]프로필 포스페이트(Ia-8E)(66%)를 수득하였다: mp (EtOAc/i-Pr₂O/헥산) 110-111°C (분해). ¹H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.70 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.96 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.79-3.63 (m, 8H), 3.35 (D_2O 교환후, t, J= 6.8 Hz, 2H), 1.86 (pent, J= 6.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H). 분석치. ($C_{22}H_{35}Br_2N_4O_9P$) C, H, N.

[0297] 에스테르(Ia-8E)를 TFA로 유사하게 처리하여 흡습성 황색 고형물의 이산(Ia-8P)(99%)을 수득하였다. ¹H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.71 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.93 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.79-3.63 (m, 8H), 3.31(q, J= 6.5 Hz, 2H), 1.85 (pent, J= 6.6 Hz, 2H). HRMS (FAB) $C_{14}H_{20}^{79}Br_2N_4O_9P$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 576.9335, 실험치 576.9314; $C_{14}H_{20}^{79}Br_2N_4O_9P$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 578.9314, 실험치 578.9305; $C_{14}H_{20}^{81}Br_2N_4O_9P$ 에 대한 이론치 (MH^+) m/z 580.9294, 실험치 580.9297. 이산(Ia-8P)을 $NaHCO_3$ (2.0 당량)로 처리하여 디나트륨염을 수득하였다.

[0298] 실시예 29. 2-[[2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트(Ib-2P). 화합물(IIb-2)를 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고, $CH_2Cl_2/EtOAc(13:7)$ 으로 용리하여 황색 고형물의 디-3차-부틸 2-[[2-[비스(2-클로로에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 포스페이트(Ib-2E)(72%)를 수득하였다: mp (EtOAc/i-Pr₂O/헥산) 107-108°C (분해); ¹H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.90 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.53 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.43 (s, 18H). 분석치. ($C_{21}H_{33}Cl_2N_4O_9P$) C, H, N, P. CRL 11363.

[0299] 에스테르(Ib-2E)를 TFA로 유사하게 처리하여 황색 품의 이산(Ib-2P)(98%)을 수득하였다. ¹H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.89 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J= 6.2 Hz, 2H), 3.72 (t, J= 6.7 Hz, 4H), 3.51 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J= 6.7 Hz, 4H). HRMS (FAB) $C_{13}H_{18}^{35}Cl_2N_2O_9P$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 475.0189; 실험치 475.0189. $C_{13}H_{18}^{35}Cl^{37}N_2O_9P$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 477.0159; 실험치 477.0167. $C_{13}H_{18}^{35}Cl_2N_2O_9P$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 479.0130; 실험치 479.0160. 이산(Ib-2P)을 $NaHCO_3$ (1.0 당량)로 처리하여 모노나트륨 염을 수득하였다.

[0300] 실시예 30. 2-[(2-클로로에틸)-2,4-디니트로-6-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ib-2mP). 화합물(IIb-2m)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 EtOAc로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 황색 품의 2-[(2-클로로에틸)-2-(6-3차-부톡시-8,8-디메틸-6-옥시도-5,7-디옥사-2-아자-6-포스파논-1-아노일)-4,6-디니트로아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ib-2mE)(80%)를 수득하였다. ¹H NMR $[(CD_3)_2SO]$ δ 8.94 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.74-3.43 (m, 8H), 3.13 (s, 3H), 1.43 (s, 18H). ¹³C NMR δ 265.6, 146.2, 145.3, 140.8, 135.6, 127.5, 122.4, 81.7, 67.5, 64.2, 54.3, 51.3, 41.4, 36.5, 29.5.

[0301] 에스테르(Ib-2mE)를 TFA로 유사하게 처리하여, 황색 고형물의 이산(Ib-2mP)(68%)을 수득하였다. Mp

(EtOAc/CH₂Cl₂): 132–134°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.92 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.29 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 3.98 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 3.58–3.40 (D₂O 교환 후, m, 8H), 3.13 (s, 2H). ¹³C NMR δ 165.5, 146.1, 145.3, 140.8, 135.7, 127.6, 122.3, 67.5, 63.3, 63.2, 54.3, 51.3, 41.3, 36.5. 분석치. (C₁₄H₂₀ClN₄O₁₂PS) C, H, N.

[0302] 실시예 31. 2({2-[비스(2-브로모프로필)아미노]-3,5-디니트로벤조일}아미노)에틸 디하이드로겐 포스페이트 (Ib-7aP). 알코올(IIb-7a)(0.67 g, 1.3 mmol)을 디-3차-부틸 디에틸포스포라미디트(93%, 489 mg, 2.0 mmol)와 유사하게 포스포릴화시킨 후, EtOAc/원유 에테르(1:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피 처리하여 황색 고형물의 화합물(Ib-7aE)(0.74 g, 81%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 121–123°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.09 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 1.44 (s, 18H). ¹³C NMR δ 165.9, 144.8, 143.6, 139.6, 133.2, 128.0, 123.1, 81.6, 64.0, 60.4, 39.9, 29.4, 23.5. 분석치. (C₂₃H₃₇Br₂N₄O₉P) C, H, N.

[0303] 화합물(Ib-7aE)(100 mg)을 TFA(6 mL)로 유사하게 처리한 후, CH₂Cl₂/EtOAc로부터 결정화시켜, 황색 고형물의 화합물(Ib-7aP)(70 mg, 85%)을 수득하였다: mp 157–161°C; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.07 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 1.62 (m, 6H). ¹³C NMR δ 165.9, 144.8, 143.6, 139.7, 133.4, 128.1, 123.1, 63.2, 60.4, 47.9, 39.9, 23.5. 분석치. (C₁₅H₂₁Br₂N₄O₉P) C, H, N.

[0304] 실시예 32. 2-[(2-브로모에틸)-2,4-디니트로-6-[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ib-12P). 화합물(IIa-12)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 EtOAc로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 황색 폼의 2-[(2-브로모에틸)-2-(6-3차-부톡시)-8,8-디메틸-6-옥시도-5,7-디옥사-2-아자-6-포스파논-1-아노일)-4,6-디니트로아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ib-12E)(66%)를 수득하였다. ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.94 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 4.02 (q, J= 6.2 Hz, 2H), 3.62–3.43 (m, 8H), 3.13 (s, 3H), 1.43 (s, 18H). HRMS (FAB) C₂₂H₃₇⁷⁹BrN₄O₁₂PS에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 693.1029; 실험치 693.1010.

[0305] 에스테르(Ib-12E)를 TFA로 유사하게 처리하여 황색 폼의 이산(Ib-12P)(98%)을 수득하였다. ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.92 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 3.98 (q, J= 6.0 Hz, 2H), 3.58–3.40 (D₂O 교환 후, m, 8H), 3.13 (s, 2H). HRMS (FAB) C₁₄H₂₁⁷⁹BrN₄O₁₂PS에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 578.9798; 실험치 578.9784; C₁₄H₂₁⁸¹Br⁸¹N₄O₁₂PS에 대한 이론치 [M+H]⁺ m/z 580.9777; 실험치 580.9784. 이산(Ib-12P)를 NaHCO₃(1.0 당량)로 처리하여 모노나트륨염을 수득하였다.

[0306] 실시예 33. 2-[[2-[비스(2-요오도에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 디하이드로겐 포스페이트 (Ib-14P). 화합물(Ib-14)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 CH₂Cl₂/EtOAc(3:1)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 황색 고형물의 디-3차-부틸-2-[[2-[비스(2-요오도에틸)아미노]-3,5-디니트로벤조일]아미노]에틸 포스페이트(Ib-14E)(67%)를 수득하였다: mp (CH₂Cl₂/i-Pr₂O/헥산) 108–110°C (분해); ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.91 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.01 (q, J= 6.3 Hz, 2H), 3.53 (q, J= 5.7 Hz, 2H), 3.45 (t, J= 7.8 Hz, 4H), 3.24 (D₂O 교환 후, t, J= 7.6 Hz, 4H), 1.44 (s, 18H). 분석치. (C₂₁H₃₃I₂N₄O₉P) C, H, N, P.

[0307] 에스테르(Ib-14E)를 TFA로 유사하게 처리하여 황색 폼의 이산(Ib-14P)(97%)을 수득하였다. ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.90 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J= 6.4 Hz, 2H), 3.49 (D₂O 교환 후, t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J= 7.8 Hz, 4H), 3.29 (t, J= 7.7 Hz, 4H). HRMS (FAB)

$C_{13}H_{18}I_2N_4O_9$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 658.3911; 실험치 658.3907. 이산(Ib-14P)를 $NaHCO_3$ (2.0 당량)로 처리하여 디나트륨염을 수득하였다.

[0308] 실시예 34. 2-[(2-요오도에틸)-2,4-디니트로-6-({[2-(포스포노옥시)에틸]아미노}카르보닐)-아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ib-15P). 알코올(IIb-15)(1.68 g, 3.1 mmol)을 디-3차-부틸 디에틸포스포라미디트(93%, 1.15 g, 4.5 mmol)로 유사하게 포스포릴화시킨 후, EtOAc/원유 에테르(1:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피하고, EtOAc/원유 에테르로부터 결정화시켜, 황색 고형물의 화합물(Ib-15E)(2.23 g, 97%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 109-111°C; 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.98 (m, 1H), 8.76 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 1.43 (s, 18H). ^{13}C NMR δ 165.5, 145.6, 145.2, 140.8, 135.6, 127.4, 122.4, 81.7, 67.5, 64.2, 55.4, 50.7, 39.9, 36.5, 29.3, 2.6. 분석치. ($C_{22}H_{36}IN_4O_{12}PS$), C, H, N.

[0309] 화합물(Ib-15E)(405 mg)을 TFA(6 ml)로 유사하게 처리하고, 생성물을 CH_2Cl_2 /원유 에테르로부터 결정화시켜 황색 고형물의 이산(Ib-15P)(306 mg, 89%)을 수득하였다: mp 147-150°C; 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.93 (m, 1H), 8.74 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.46 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 3.12 (s, 3H). ^{13}C NMR δ 165.5, 145.6, 145.2, 140.8, 135.7, 127.6, 122.3, 67.6, 63.3, 55.5, 50.7, 39.9, 36.5, 10.2.7. 분석치. ($C_{14}H_{20}IN_4O_9PS$), C, H, N.

[0310] 실시예 35. 2-[(2-클로로에틸)-2,4-디니트로-3-[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ic-6P). 화합물(IIc-6)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고 EtOAc/원유 에테르(1:2에서 1:1로)로 용리하여 황색 고형물의 2-[(2-클로로에틸)-3-(7-3차-부톡시-9,9-디메틸-7-옥시도-6,8-디옥사-2-아자-7-포스파헥스-1-아노일)-2,4-디니트로아닐리노]에틸 메탄술포네이트(Ic-6E)(98%)를 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 98-102°C. 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.83 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.92 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.23 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.79 (pent, J= 6.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H). ^{13}C NMR δ 161.3, 146.4, 140.4, 137.6, 129.1, 127.6, 123.0, 81.2, 66.8, 64.1, 64.0, 52.9, 50.1, 41.4, 36.6, 35.9, 29.3. 분석치. ($C_{23}H_{38}ClN_4O_{12}PS$), C, H, N.

[0311] 에스테르(Ic-6E)를 TFA로 유사하게 처리하여 황색 고형물의 이산(Ic-6P)(84%)을 수득하였다: mp (EtOAc/ CH_2Cl_2) 98-102°C; 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.84 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.88 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.53 (D_2O 교환 후, t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.23 (q, J= 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.76 (pent, J= 6.7 Hz, 2H). 분석치. ($C_{15}H_{22}ClN_4O_{12}PS$), C, H, N.

[0312] 실시예 36. 3-(3-[비스(2-브로모에틸)아미노]-2,6-디니트로벤조일)아미노]프로필 디하이드로겐 포스페이트(Ic-8P). 알코올(IIc-8)(1.41 g, 2.83 mmol)을 디-3차-부틸 디에틸포스포라미디트(93%, 1.25 g, 5.0 mmol)로 유사하게 포스포릴화시킨 후, EtOAc/원유 에테르(1:1)로 용리시키면서 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피 처리하여, 황색 고형물의 화합물(Ic-8E)(1.77 g, 91%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 112-114°C; 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.86 (m, 1H), 8.24 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.41 (s, 18H). ^{13}C NMR δ 161.4, 145.9, 139.9, 137.3, 129.2, 127.8, 122.5, 81.3, 64.1, 52.5, 35.9, 30.1, 29.4, 29.1. 분석치. ($C_{22}H_{35}Br_2N_4O_9P$), C, H, N.

[0313] 화합물(Ic-8E)(900 mg)을 TFA(10 ml)로 유사하게 처리하여 황색 품의 이산(Ic-8P)(754 mg, 100%)을 수득하였다: 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.83 (m, 1H), 8.24 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 1.76 (m, 2H). ^{13}C NMR δ 161.3, 145.9, 140.1, 137.4,

129.2, 127.6, 122.5, 62.9, 52.5, 36.0, 30.0, 29.3. HRMS (FAB) $C_{14}H_{20}^{79}Br_2N_4O_9P$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 576.9335, 실험치 576.9326.

[0314] 실시예 37. 2-[(2-브로모에틸)-2,4-디나트로-3-[[[2-(포스포노옥시)에틸]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄솔포네이트(Ic-12P). 화합물(Ic-12)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 EtOAc/원유 에테르(1:2에서 1:0)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 황색 고형물의 화합물(Ic-12E)(99%)을 수득하였다: mp (EtOAc/원유 에테르) 82-86°C (분해). 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 9.00 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.92 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.23 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.42 (s, 18H). 분석치. (C₂₂H₃₆BrN₄O₁₂PS) C, H, N.

[0315] 에스테르(Ic-12E)를 TFA와 유사하게 처리하여 황색 고형물의 이산(Ic-12P)(100%)을 수득하였다: mp (EtOAc/CH₂Cl₂) 93-97°C; 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.99 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.88 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.53 (D₂O 교환 후, t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.23 (q, J= 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H). 분석치. (C₁₄H₂₀BrN₄O₁₂PS) C, H, N.

[0316] 실시예 38. 2-[(2-브로모에틸)-2,4-디나트로-3-[[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄솔포네이트(Ic-13P). 화합물(Ic-13)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 CH₂Cl₂/EtOAc(1:3)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 황색 고형물의 2-[(2-브로모에틸)-3-(7-3차-부톡시-9,9-디메틸-7-옥시도-6,8-디옥사-2-아자-7-포스파헥스-1-아노일)-2,4-디나트로아닐리노]에틸 메탄솔포네이트(Ic-13E)(70%)를 수득하였다: mp (CH₂Cl₂/i-Pr₂O) 95-96°C (분해). 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.83 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.92 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.23 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.79 (pent, J= 6.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 18H). 분석치. (C₂₃H₃₈BrN₄O₁₂PS) C, H, N, P.

[0317] 에스테르(Ic-13E)를 TFA로 유사하게 처리하여 흡습성 황색 고형물의 이산(Ic-13P)(98%)을 수득하였다. 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.84 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.28 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 3.88 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.53 (D₂O 교환 후, t, J= 6.0 Hz, 2H), 3.23 (q, J= 6.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.76 (pent, J= 6.7 Hz, 2H). HRMS (FAB) $C_{15}H_{23}^{79}BrN_4O_{12}PS$ 에 대한 이론치 $[M+H]^+$ m/z 592.9954; 실험치 592.9956. 이산(Ic-13P)을 NaHCO₃(1.0 당량)로 처리하여 모노나트륨염을 수득하였다.

[0318] 실시예 39. 2-[(2-요오도에틸)-2,4-디나트로-3-[[[3-(포스포노옥시)프로필]아미노]-카르보닐]아닐리노]에틸 메탄솔포네이트(Ic-15P). 화합물(Ic-15)을 유사하게 포스포릴화시킨 후, 생성물을 CH₂Cl₂/EtOAc(1:3)로 용리하면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 황색 고형물의 2-[(2-요오도에틸)-3-(7-3차-부톡시-9,9-디메틸-7-옥시도-6,8-디옥사-2-아자-7-포스파헥스-1-아노일)-2,4-디나트로아닐리노]에틸 메탄솔포네이트(Ic-15E)(58%)를 수득하였다: mp (EtOAc/i-Pr₂O) 90-100°C. 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.86 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.91 (q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 3.26-3.17 (D₂O 교환 후, m, 일부 불명료함, 2H), 3.23 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.78 (pent, J= 6.6 Hz, 2H). 분석치 (C₂₃H₃₈IN₄O₁₂PS) C, H, N, P.

[0319] 에스테르(Ic-15E)를 TFA로 유사하게 처리하여 흡습성 황색 고형물의 이산(Ic-15P)(97%)을 수득하였다: mp (CH₃CN/EtOAc) 84-86°C. 1H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.90 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.81 (D₂O 교환 후, q, J= 6.7 Hz, 2H), 3.62 (D₂O 교환 후, t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.56 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 3.26 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.20 (q, J= 6.5 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.73 (pent, J= 6.6 Hz, 2H). HRMS(FAB) $C_{15}H_{22}IN_4O_{12}PS$ 에 대한 이론치 (MH) m/z 640.9816. 실험치: 640.9795.

분석치. ($C_{15}H_{22}IN_4O_{12}PS$) C, H.

[0320] 표 2. 표 1a 및 표 1b의 신규한 화합물에 대한 연소분석 데이터

화합물 번호	실험치				이론치			
	C	H	N	기타	C	H	N	기타
IIa-1	44.5	3.9	18.6		44.6	4.1	18.9	
IIa-3	41.3	4.3	13.7	17.4 (Cl)	41.1	4.4	13.7	17.3 (Cl)
IIa-7	32.6	3.3	11.6	33.3 (Br)	32.3	3.3	11.6	33.0 (Br)
IIa-7s	33.4	3.7	7.8		32.5	3.7	8.1	
IIa-8	33.9	3.6	11.4	32.1 (Br)	33.8	3.6	11.3	32.1 (Br)
IIa-9	35.5	3.8	10.7	31.2 (Br)	35.2	3.9	10.9	31.2 (Br)
IIa-14	27.3	2.6	9.6	43.8 (I)	27.0	2.8	9.7	43.9 (I)
IIb-1	51.2	5.7	15.9		51.3	5.7	15.9	
IIb-3	41.6	4.5	13.6	17.1 (Cl)	41.1	4.4	13.7	17.3 (Cl)
IIb-7	32.9	3.3	11.5	33.3 (Br)	32.3	3.3	11.6	33.0 (Br)
IIb-7a	35.3	3.8	10.9		35.2	3.9	10.9	
IIb-8	34.9	3.7	11.3	32.3 (Br)	33.8	3.6	11.3	33.3 (Br)
IIb-14	27.8	3.1	9.5		27.0	2.8	9.7	
IIc-12	33.8	3.7	11.0		33.7	3.8	11.2	
IIc-13	35.4	3.9	11.0		35.2	4.1	10.9	
IIc-14	36.7	4.5	10.2		36.4	4.4	10.6	
Ib-7E	37.7	4.9	8.3	4.6 (P)	37.3	4.9	8.3	4.6 (P)
Ib-2E	44.8	6.2	9.0	5.1 (P)				
Ib-14E	32.9	4.2	7.2	3.8 (P)	32.7	4.3	7.3	4.0 (P)
Ia-3E	44.2	5.9	9.3		43.9	5.9	9.3	
Ia-8E	38.5	5.0	8.2		38.3	5.1	8.1	
Ic-13E	39.0	5.4	8.9	4.4 (P)	39.2	5.4	7.9	4.4 (P)
Ic-15E	37.0	5.0	7.3	4.2 (P)	36.7	5.1	7.5	4.1 (P)
Ic-15P	28.1	3.5			28.3	3.5		

[0321]

[0322]

화학식 (I)의 대표적인 알코올(표 1a에 기술됨)은 대장균(*E. coli*) 니트로환원효소 cDNA (NTR)(표 3, 컬럼 2 및 3), 또는 저산소 조건하에서 인간 시토크롬 P450 환원효소(P450R)(표 3, 컬럼 4 및 5)로 감염된 인간 암세포주에 대한 선택적 세포독성을 나타낸다. 이러한 표에서, 감도비(sensitivity ratio)는 NTR 발현 (컬럼 3) 또는 저산소증 (컬럼 5)에 대한 선택도를 명시하기 위해 나타낸 것이다. 그러나, P450R의 과발현은 저산소선택성에 대해 요구되지 않는다.

[0323]

IC_{50} 값은, 세포 증식 실험 후, 20% 산소 또는 0% 산소 (무산소, 혼기적 챔버를 이용하여 달성됨)의 가스상 하에서 약물을 4 시간 동안 노출시켜 유도되었다. 세포를 호기성 조건하에서 추가 5 일 동안 성장시키고, 세포 밀도를 술포로드아민 B 검정법(sulphorhodamine B assay)을 사용하여 추정하여, 대조군의 성장을 50% 억제하는데 요구되는 프로드러그의 농도를 결정하였다.

[0324] 표 3. 표 1a의 알코올의 대표적인 예의 선택적 세포독성

화합물 번호	인간 결장 (4 시간)		인간 폐 (4 시간)	
	WiDr (NTR ^{+ve}) IC ₅₀ (μM)	WiDr WT:NTR IC ₅₀ 비율	A549 (P450R ^{+ve}) 산소결핍증 IC ₅₀ (μM)	A549 (P450R ^{+ve}) 20% O ₂ /산소결핍증 IC ₅₀ 비율
IIa-1	5.2	34	3.7	28
IIa-2	48	26	25	3.7
IIa-3	47	36	54	23
IIa-7	1.5	99	6.7	49
IIa-7s	9.3	35	2.1	109
IIa-8	1.6	224	23	6.6
IIa-9	6.4	58	22	9.4
IIa-10	10	22	-	-
IIa-11	11	9	-	-
IIa-12	4.2	116	73	10
IIa-13	5	90	32	18
IIa-14	2.9	49	13	4.5
IIb-1	61	2	384	<1.3
IIb-2	11.8	47	18	20
IIb-3	13.6	59	30	9
IIb-4	14	18	-	-
IIb-5	13	19	-	-
IIb-6	27	5	-	-
IIb-7	0.3	61	0.8	56
IIb-7a	0.5	27	1.0	5.3
IIb-8	0.4	13	1.1	24
IIb-9	0.9	5	1.4	20
IIb-10	0.9	2	2.3	11
IIb-11	1.0	2	6.6	4.5
IIb-12	0.4	48	0.28	133
IIb-13	0.3	27	0.15	138
IIb-14	0.8	12	1.0	27
IIb-15	0.3	31	0.28	118
IIc-7	10	46	3.9	40
IIc-8	5.0	70	6.6	24
IIc-9	31	6	7.3	21
IIc-12	5.0	84	2.6	173
IIc-13	4.3	95	4.5	134
IIc-14	20	16	7.1	57

[0325]

[0326]

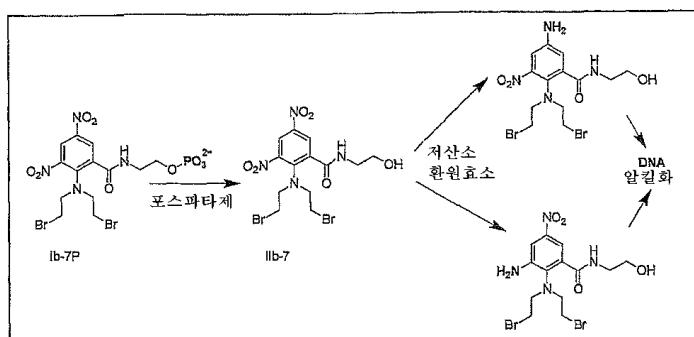
저산소 세포독소로서 포스페이트의 활성은 도 1에 대표적인 예 (Ib-7P)에 대한 데이터에 의해 설명된다. 이는 Rif-1 종양이 제공된 생체내 절단 검정법(in vivo excision assay)을 이용하는 것으로서, 여기서 호기성 종양 세포(oxic tumour cell)은 15 Gy의 방사선을 이용하여 멸균되며, 잔류하는 저산소 세포에 대한 제제의 세포독성은 정량화될 수 있다.

[0327]

예상치 못하게, 포스페이트 (Ib-7P)의 활성은 이들의 개개의 최대 내량(maximum tolerated dose) (Ib-7P=750 μmol/kg; IIb-7=1000 μmol/kg)에서 이의 모 알코올(parent alcohol) (IIb-7)의 것을 초과하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 실험은 포스페이트 (Ib-7P)가 기준 저산소 세포독 티라파자민 보다 저산소 세포에 대해 더욱 활성적으로, 즉 (예를 들어, 방사선을 조사하지 않는 때 보다 후조사를 제공하는 경우) 호기성 세포 보다 저산소 세포에 대해 더욱 활성적임을 설명한다. 따라서, 화합물(Ib-7P)은 생체내에서 저산소-선택성 세포독으로서 작용한다. 호기성 종양 세포에 대해 보다 덜 활성적이지만, 이러한 활성은 화합물이 또한 단일 제제(방사선 조사 없이)로서 유용성을 갖음을 유의미하게 설명한다.

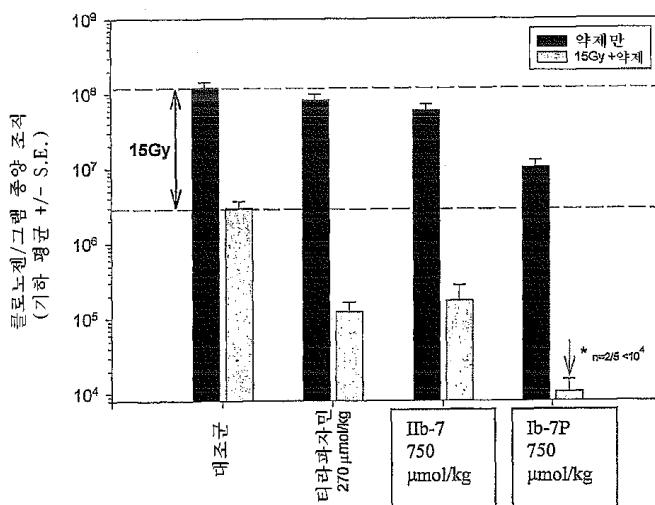
도 1. 공지된 저산소 세포독 티라파자민과 비교하여, IIb-7 및 이의 상응하는 포스페이트 프리-프로드러그(Ib-7P)의 생체네 활성

도 1a.



도 1b.

절단 검정법: 300-500mg Rif-1 이종이식 \rightarrow 15Gy \rightarrow 단일 프로드러그 투약 @ MTD \rightarrow 18hr \rightarrow 절단 \rightarrow 분해 \rightarrow 플레이트 10^2 - 10^5 세포 \rightarrow 12 일 \rightarrow 콜로니 계수



[0328]

인간 종양 이종이식에서 저산소 세포에 대한 화학식 (I)의 포스페이트의 두드러진 활성은 표 4의 데이터에 의해 기술되어 있다. 이러한 실험에서, SiHa 인간 경부 종양 세포를 CD-1 누드 (면역결핍) 마우스에서 피하적으로 성장되었다. 호기성 세포를 멸균시키기에 충분한 이온화 방사선 (코발트-60 감마선)의 전신 선량 (15Gy)을 조사하고 5 분 후에 화합물을 최대 내량(MTD)의 75% 또는 20%에 상응하는 용량으로 투여하였다. 18 시간 후에 종양을 절단하고, 단백질분해효소의 칵테일(cocktail)로 분해하고, 세포 생존율을 클로로제닉 검정법(clonogenic assay)으로 결정하였다. 세포 사멸의 로그값을 처리된 종양과 대조군 종양간의 종양 조직 1 그램 당 클로노젠(clonogen)의 수의 차이로부터 계산하였다. 시험된 모든 포스페이트는 MTD의 75%에서 저산소 세포에 대해 큰 효과를 나타내었다(표 4, 퀼럼 4). 이는 방사선의 부재하에서 보다 적은 세포 사멸에 의해 설명되는 바와 같이 저산소증에 대해 선택적이었다. 그러나, 화합물 만에 의한 세포 사멸은 모든 경우에서 현저하였으며(표 4, 퀼럼 5), 이는 화합물이 또한 단일 제제로서 항종양 활성을 가짐을 설명하는 것이다. 저산소 세포에 대한 활성은 또한 단지 MTD의 20%에 상응하는 투여량에서 동일한 화합물에 대해 설명된다(표 4, 퀼럼 7). 기준물질인 저산소 세포독 티라파자민, 및 기준물질인 질소 머스타드(멜팔란, 클로람부실 및 시클로포스파미드)는 이들의 개개의 MTD의 20%에서 활성이 부족하였다.

[0330]

표 4. 누드 마우스의 SiHa 인간 종양 이종이식에서 호기 및 저산소 세포에 대한 화학식 (I)의 포스페이트의 활성. 화합물은 염수 중 단일 용량으로서 투여되었다.

번호	MTD ($\mu\text{mol/kg}$)	MTD의 75%			MTD의 20%	
		투여량 ($\mu\text{mol/kg}$)	Log 사멸값 화합물 민 ^a 평균±표준편차	Log 사멸값 조사 ^b 후 화합물	투여량 ($\mu\text{mol/kg}$)	Log 사멸값 조사 ^b 후 화합물
Ia-8P	1000	750	ND ^c	ND	200	-0.01 ±0.19
Ib-2P	237	178	ND	ND	47	-0.10 ±0.08
Ib-2mP	1780	1330	2.47 ±0.08	≥ 3.47 ±0.17	356	2.56 ±0.37
Ib-7P	750	562	1.20 ±0.07	2.35 ±0.17	150	1.12 ±0.13
Ib-12P	1330	1000	1.32 ±0.30	≥ 3.38 ±0.28	267	1.65 ±0.19
Ib-14P	562	422	0.92 ±0.06	1.93 ±0.21	113	0.64 ±0.11

[0331]

Ib-15P	1330	1000	2.24 ±0.15	≥ 3.27 ±0.13	267	1.74 ±0.23
Ic-6P	3160	2370	1.11 ±0.20	≥ 2.62 ±0.17	632	1.64 ±0.30
Ic-8P	562	422	ND	ND	113	0.72 ±0.08
Ic-12P	1780	1330	1.04 ±0.29	≥ 2.96 ±0.31	356	2.03 ±0.25
Ic-13P	3160	2370	2.36 ±0.28	≥ 3.23 ±0.08	632	1.60 ±0.20
Ic-15P	1780	1333	2.27 ±0.17	2.80 ±0.40	356	1.81 ±0.23
티라파자민	316	237	-0.02 ±0.01	0.66 ±0.11	63	-0.01 ±0.09
클로람부실	237	178	0.11 ±0.04	0.31 ±0.10	47	0.18 ±0.13
멜팔란	42.2	31.6	ND	ND	8.4	0.04 ±0.05
시클로포스파미드	750	562	ND	ND	150	0.07 ±0.10

[0332]

^a 동일한 실험에서, 대조군과 비교하여 단지 비히클(염수)로 처리되었다. Log 사멸=log10(대조군 종양에 대한 클로노젠/g 종양)-log10(처리된 종양에 대한 클로노젠/g 종양).

[0334]

^b 동일한 실험에서, 단지 조사에 대한 평균과 비교. Log 사멸=log10(단지 조사된 클로노젠/g 종양)-log10(조사 풀러스 화합물로 처리된 종양에 대한 클로노젠/g 종양).

[0335]

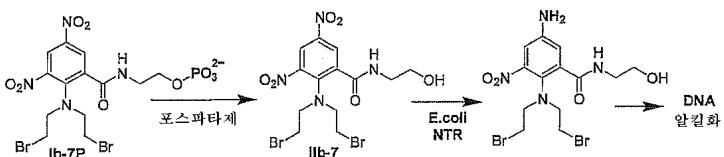
^c 검출되지 않음.

[0336]

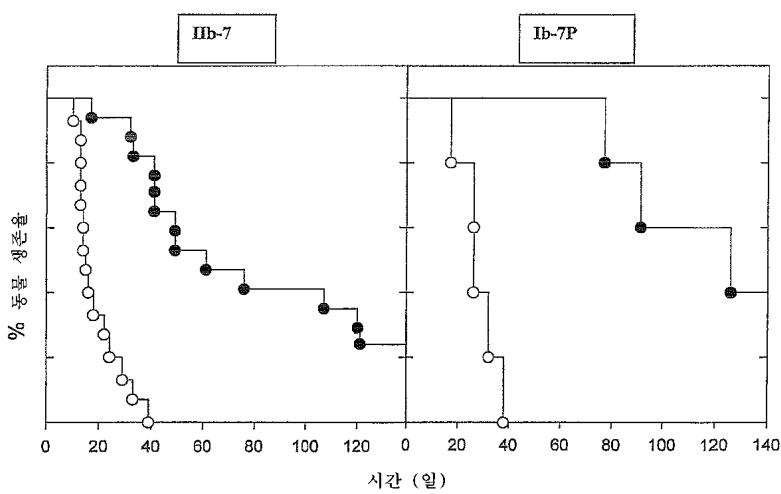
NTR 활성화된 세포독으로서 화학식 (I)의 포스페이트의 대표적인 예는 도 2에 제공되었다. WiDr 생체내 성장지연 검정(WiDr in vivo growth delay assay)에서, WiDr^{WT} 및 WiDr^{NTR} 세포의 혼합물을 함유한 이종이식은 300 mm³까지 성장되었고, 이의 MTD에서 프로드러그의 단일 용량으로 처리되었다. 종양 성장은 시간에 따라 모니터링되었으며, 동물은, 평균 종양 체적이 1600 mm³을 초과한 경우 안락사되었다. 데이터는 사망 시간으로서 나타낸 것이다. 예상치 못하게, 포스페이트(Ib-7P)의 활성을 이들 개개의 최대 내량(750 $\mu\text{mol/kg}$)으로 투여할 경우, 이의 모 알코올(IIb-7)의 활성을 초과한 것으로 판찰되었다. Ib-7P는 (i) 제 1 처리 실패(77일 대 17일)에 대한 시간 및 (ii) 전체 생존율 (40% 대 6%)와 관련하여 IIb-7 보다 우수하다.

도 2. 90%NTR-ve 및 10%NTR+ve Wi Dr 세포의 혼합물을 접종하므로써 성장된 인간 클론 암종 이종이식에 대한, IIb-7 및 이의 상응하는 포스페이트 프리-프로드러그(Ib-7P)의 생체내 활성

도 2a



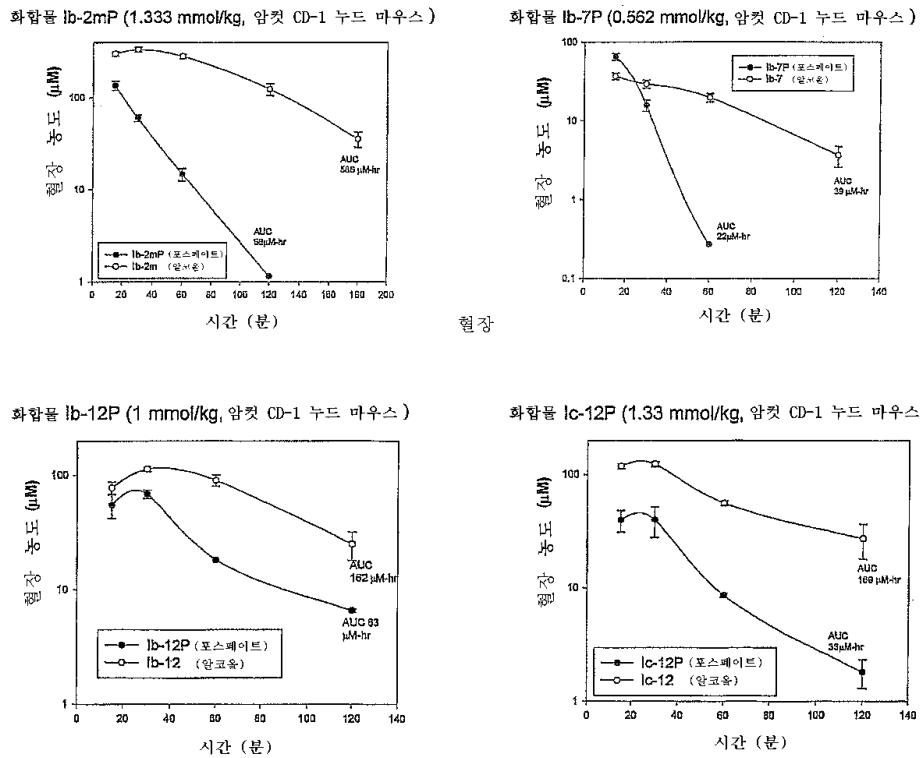
도 2b



설명: 흰색 원: 야생형 WiDR 인간 클론 암종 이종이식
검은색 원: *E. coli* NTR 유전자로 감염된 WiDR 함유 종양

[0337]

하기 그래프는 포스페이트 에스테르(Ib-2mP, Ib-7P, Ib-12P 및 Ic-12P)을 최대 내량의 75%에 상응하는 투여량으로 복강내 주사에 의해 암컷 CD-1 누드 마우스에 투여한 후 이의 약물 동력학을 나타낸 것이다. 화합물의 모노나트륨 염은 나트륨 비카르보네이트의 1 당량의 첨가와 함께 포스페이트 완충 염수, pH 7.4에 용해되었다. 일련의 혈액 샘플은 출현된 작은 꼬리 정맥에 의해 수득되었으며, 10 μ l의 혈장이 각각으로부터 제조되었다. 단백질은 3 부피의 메탄올의 첨가에 의해 침전되었으며, 포스페이트 및 상응하는 알코올의 농도는 UV 또는 질량 분광법 검출을 각각 사용한 HPLC에 의해 결정되었다.



[0339]

[0340] 데이타는 포스페이트 에스테르가 마우스에서 상응하는 알코올로 효과적으로 전환됨을 나타낸다. 알코올은 저산소 세포 또는 NTR-발현 세포에서 니트로환원에 의해 활성화되는 종이다.

[0341]

여기서, 상술된 설명의 참고문헌은 제제, 또는 이의 공지된 당량을 갖는 정수로 이루어지며, 이러한 당량은 개별적으로 본원에 도입된다.

[0342]

본 발명이 특정 구체예 및 실시예와 관련하여 기술되어 있지만, 추가 변형 및 변경이 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 구체예 및 실시예로 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다.