



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월13일
(11) 등록번호 10-1156273
(24) 등록일자 2012년06월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 3/00 (2006.01) C07H 5/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2006-7020704</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2005년03월04일
심사청구일자 2010년03월04일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2006년10월02일</p> <p>(65) 공개번호 10-2007-0007815</p> <p>(43) 공개일자 2007년01월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/AU2005/000314</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2005/085264
국제공개일자 2005년09월15일</p> <p>(30) 우선권주장
2004901103 2004년03월04일
오스트레일리아(AU)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
W01996009828 A1*
Carbohydrate Res. Vol.274:1-9(1995)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌</p> | <p>(73) 특허권자
프로젠 파마슈티칼즈 리미티드
오스트레일리아 퀸즐랜드 4066 투윙 벤슨 스트리트 16</p> <p>(72) 발명자
페로 비토
오스트레일리아 퀸즐랜드 4074 마운트 옴마니 라니 클로즈 8
페어웨더 존 크루거
오스트레일리아 빅토리아 3056 브룬스윅 유니온 스트리트16/20-28
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인, 장성구</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 17 항

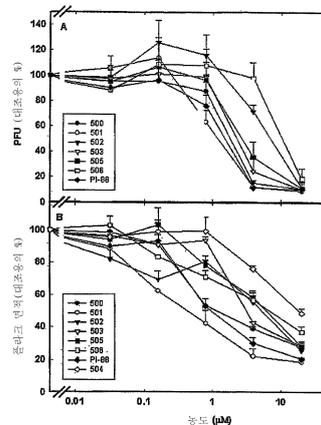
심사관 : 안규정

(54) 발명의 명칭 **황산화 올리고사카라이드 유도체**

(57) 요약

본 발명은 헤파란 설페이트-결합 단백질의 저해제 및 효소 헤파라나제의 저해제로서의 활성을 갖는 다중 황산화(polysulfated) 올리고사카라이드 유도체; 이들 화합물의 제조 방법; 이들 화합물을 포함하는 조성물; 및 포유동물 개체의 혈관신생 방지, 전이 방지, 소염, 항균, 항응집 및/또는 항혈전 치료, 혈중 트라이글라이세라이드 수준 강하 및 심혈관 질환의 억제를 위한 상기 화합물 및 이들의 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

카롤리 토미슬라브

오스트레일리아 퀸즐랜드 4074 미들파크 코스투스
코 스트리트 14

리우 리공

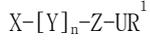
오스트레일리아 퀸즐랜드 4109 서니뱅크 사마라
스트리트 28

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물:

화학식 II



상기 식에서,

X, Y 및 Z는 각각, 단일 결합 또는 다중 결합을 통해 결합된 UR¹을 갖는 모노사카라이드 Z의 탄소-1을 제외한, X, Y 및 Z의 비-결합 탄소 각각에 단일 결합 또는 다중 결합을 통해 결합된 UR 기를 갖는 동일한 모노사카라이드 단위이고;

n은 0 내지 6의 값을 갖는 정수이고;

U는 각각 독립적으로 C, N, S 또는 O이거나, 또는 CO, COO, NO, NO₂, S(O) 및 S(O)O를 포함하는 이들의 더 높은 산화 상태이고;

R은 각각 독립적으로 SO₃M 또는 H이고, 이때 M은 약학적으로 허용가능한 양이온이거나, 또는 알킬, 아릴, 아

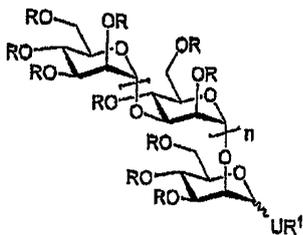
실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 알콕시 PEG, H 또는  이고, 이때 AB 기에서 A는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고 B는 각각 독립적으로 H, 상기 정의된 M, 알킬 또는 아릴이거나; 또는 R은 U와 함께 N₃이고;

R¹은 SO₃M, H, 아릴, 아실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, PEG 또는 알콕시 PEG이거나; 또는 R¹은 U와 함께 N₃, 치환된 트리아졸 또는 유도체, 치환된 테트라졸 또는 유도체, 치환된 아릴 또는 유도체, 또는 치환된 헤테로아릴 또는 유도체이되;

UR¹ 및 UR중 하나 또는 UR¹ 및 UR 둘다는 OSO₃M, NSO₃M, OH 또는 OPO₃M₂가 아니고, R 기의 50 내지 100%는 SO₃M이다.

청구항 2

하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

n은 0 내지 6의 값을 갖는 정수이고;

U는 C, N, S 또는 O이거나, 또는 CO, COO, NO, NO₂, S(O) 및 S(O)O를 포함하는 이들의 더 높은 산화 상태이고;

R은 각각 독립적으로 SO₃M 또는 H이고, 이때 M은 약학적으로 허용가능한 양이온이거나, 또는 알킬, 아릴, 아



실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, PEG, 알콕시 PEG, H 또는 기 이고, 이때 AB 기에서 A는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고 B는 각각 독립적으로 H, 상기 정의된 M, 알킬 또는 아릴이거나; 또는 R은 U와 함께 N₃이고;

R¹은 SO₃M, H, 알킬, 아릴, 아실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, PEG 또는 알콕시 PEG이거나; 또는 R¹은 U와 함께 N₃, 치환된 트라이아졸 또는 유도체, 치환된 테트라졸 또는 유도체, 치환된 아릴 또는 유도체, 또는 치환된 헤테로아릴 또는 유도체이되;

U가 O 또는 N일 때, R¹ 및 R중 하나 또는 R¹ 및 R 둘다는 SO₃M, H 또는 PO₃M₂가 아니고, R 기의 50 내지 100%는 SO₃M이다.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
M이 나트륨인 화합물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
n이 3인 화합물.

청구항 5

제 2 항에 있어서,
R¹이 n-옥틸인 화합물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
R 기의 70 내지 100%가 SO₃M을 포함하는 화합물.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

PG500: 벤질 2,3,4,6-테트라-O-설펜노-α-D-만노피라노실-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→2)-3,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노사이드, 헥사테카나트륨 염;

PG501: 옥틸 2,3,4,6-테트라-O-설펜노-α-D-만노피라노실-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→2)-3,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노사이드, 헥사테카나트륨 염;

PG502: 2,3,4,6-테트라-O-설펜노-α-D-만노피라노실-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→2)-N-(2-페녹시아세틸)-3,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실 아민, 헥사테카나트륨 염;

PG503: 2,3,4,6-테트라-O-설펜노-α-D-만노피라노실-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실)-(1→2)-N-(6-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)헥산아מיד)-3,4,6-트라이-O-설펜노-α-D-만노피라노실 아민, 헥사테카나트륨 염;

PG504: 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실)-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실)-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실)-(1 \rightarrow 2)-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)₅₀₀₀)-3,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노스, 헥사데카나트륨 염;

PG506: 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실)-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실)-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실)-(1 \rightarrow 2)-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)₂₀₀₀)-3,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노스, 헥사데카나트륨 염;

PG512: 벤질 3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-트라이-O-벤질- α -D-만노피라노사이드, 노나나트륨 염;

PG513: 3-O-프로필-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 2)-1,3,4,6-테트라-O-설포노-D-만노피라노스, 트라이데카나트륨 염;

PG514: 6-아지도핵심 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드, 헥사데카나트륨 염; 또는

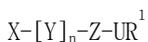
PG515: 벤질 (6-아지도-6-데옥시-2,3,4-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드)-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드)-(1 \rightarrow 3)-(2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드)-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드, 도데카나트륨 염

인 화합물.

청구항 8

(a) 하기 화학식 II의 하나 이상의 화합물, 또는 (b) 제 2 항에 따른 하나 이상의 화합물을 이들을 위한 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집, 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약학 또는 수의학 조성물:

화학식 II



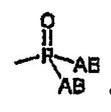
상기 식에서,

X, Y 및 Z는 각각, 단일 결합 또는 다중 결합을 통해 결합된 UR¹을 갖는 모노사카라이드 Z의 탄소-1을 제외한, X, Y 및 Z의 비-결합 탄소 각각에 단일 결합 또는 다중 결합을 통해 결합된 UR 기를 갖는 동일한 모노사카라이드 단위이고;

n은 0 내지 6의 값을 갖는 정수이고;

U는 각각 독립적으로 C, N, S 또는 O이거나, 또는 CO, COO, NO, NO₂, S(O) 및 S(O)₂를 포함하는 이들의 더 높은 산화 상태이고;

R은 각각 독립적으로 SO₃M 또는 H이고, 이때 M은 약학적으로 허용가능한 양이온이거나, 또는 알킬, 아릴, 아

실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 알콕시 PEG, H 또는 기  이고, 이때 AB 기에서 A는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고 B는 각각 독립적으로 H, 상기 정의된 M, 알킬 또는 아릴이거나; 또는 R은 U와 함께 N₃이고;

R¹은 SO₃M, H, 알킬, 아릴, 아실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, PEG 또는 알콕시 PEG이거나; 또는 R¹은 U와 함께 N₃, 치환된 트리아졸 또는 유도체, 치환된 테트라졸 또는 유도체, 치환된 아릴 또는 유도체, 또는

치환된 헥테로아릴 또는 유도체인;

UR¹ 및 UR중 하나 또는 UR¹ 및 UR 둘다는 OSO₃M, NSO₃M, OH 또는 OPO₃M₂가 아니고, R 기의 50 내지 100%는 SO₃M 이다.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 부형제, 완충액, 안정화제, 등장화제, 보존제 또는 산화방지제를 추가로 포함하는 약학 또는 수의학 조성물.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

화합물이 유리 산 또는 염기, 또는 수화물로서 존재하는 약학 또는 수의학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

제 8 항에 있어서,

포유동물 개체가 인간인 약학 또는 수의학 조성물.

청구항 13

제 8 항에 있어서,

혈관신생으로부터 발생하는 장애가 증식성 망막병증, 또는 고형 암의 성장으로부터 발생된 혈관신생인 약학 또는 수의학 조성물.

청구항 14

제 8 항에 있어서,

염증으로부터 발생하는 장애가 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 동종이식 거부 또는 만성 천식인 약학 또는 수의학 조성물.

청구항 15

제 8 항에 있어서,

응집 또는 혈전으로부터 발생하는 장애가 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 혈전 뇌졸중, 말초 동맥 혈전증, 불안정 협심증 또는 심근 경색인 약학 또는 수의학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제 1 항에 있어서,

PG505: 2,3,4,6-테트라-O-설포노-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-설포노-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-설포노-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-설포노-α-D-글루코피라노실-(1→4)-2,3,6-트라이-O-설포노-α-D-글루코피라노실-(1→4)-1-아지도-2,3,6-트라이-O-설포노-α-D-글루코피라노스,

헥사데카나트륨 염

인 화합물.

청구항 19

PG508: 메틸 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드, 데카나트륨 염;

PG509: 메틸 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 3)-2,4,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드, 섉타나트륨 염;

PG510: 메틸 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드, 섉타나트륨 염; 또는

PG511: 메틸 2,3,4,6-테트라-O-설포노- α -D-만노피라노실-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트라이-O-설포노- α -D-만노피라노사이드, 섉타나트륨 염.

청구항 20

제 19 항에 따른 하나 이상의 화합물을 이를 위한 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집, 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약학 또는 수의학 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본원에 기재된 발명은 헤파란 설페이트-결합 단백질의 저해제 및 효소 헤파라나제의 저해제로서의 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 그 범위가 이것으로 반드시 제한되는 것은 아니지만 황산화(sulfated) 올리고사카라이드 유도체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 바람직하게는 환원 말단의 C-1에서 및/또는 비-환원 말단 모노사카라이드 단위의 C-6에서 유도체화가 이루어진 다중 황산화(polysulfated) 올리고사카라이드 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 이들 화합물을 포함하는 조성물, 및 포유동물 개체의 혈관신생 방지, 전이 방지, 소염, 항균, 항응집 및/또는 항혈전 치료를 위한 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다. 이들 화합물 및 조성물은 또한 포유동물 개체에서 혈중 트라이글라이세라이드 수준을 낮추고 심혈관 질환을 억제하는데 사용된다. 이들 화합물은 추가적으로 포유동물 개체에 투여될 때 상기 장애를 예방하는 데에도 사용된다.

배경기술

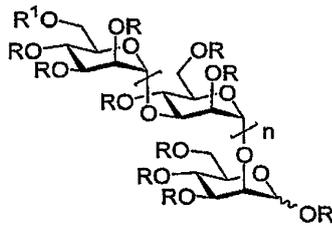
[0002] PI-88(아래 화학식 I의 화합물 참조)로 공지되어 있는[1,2] 황산화 올리고사카라이드는 종양 성장 및 전이의 유망한 억제제로 밝혀져 있으며[1,3], 암 환자에서 II단계 임상 시험이 진행되고 있다[4]. PI-88은 혈관신생 성장 인자(주로 FGF-1, FGF-2 및 VEGF) 및 이들의 수용체와 헤파란 설페이트의 상호작용을 억제함으로써 혈관신생 방지 효과를 나타낸다[1,5]. 또한, PI-88은 효소 헤파라나제, 즉 종양 세포를 둘러싸는 세포외 기질(ECM) 및 기저막의 주요 구성성분인 프로테오글라이칸의 헤파란 설페이트 측쇄를 절단하는 글라이코시다제의 강력한 저해제이다[1,2]. 헤파라나제는 혈관신생에 강하게 연루되어 있는데, 이는 활성 헤파란 설페이트-결합된 혈관신생 성장 인자를 ECM으로부터 유리시킬 수 있고, 새 혈관의 성장에 수반되는 ECM의 열화 및 후속 조직 리모델링에 관련된다[6]. 헤파라나제에 의한 ECM의 열화는 또한 종양 세포를 혈류 내로 통과시켜 먼 부위(여기에서 종양 세포가 전이된 종양을 형성할 수 있음)에 보냄으로써 종양 세포의 전파(전이)에 결정적이다[6,7].

[0003] 혈관신생 방지 효과에 덧붙여, PI-88은 (i) 프로테아제를 고유 경로로 저해하고, (ii) 조직 인자 경로 저해제(TFPI)의 방출을 자극하며, (iii) 토름빈의 헤파린 보조인자 II-매개되는 저해를 활성화시킴으로써 일련의 혈액 응집 과정을 억제한다. 그러나, PI-88은 AT III과 반응하지 않고, 따라서 항-Xa 또는 AT III-매개되는 항

-IIa 활성을 나타내지 않는다[8,9]. 원숭이에서의 생체내 연구에서는, 낮은 투여량의 PI-88이 모든 헤파란 설페이트 결합 TFPI의 혈관 세포벽으로부터의 방출을 자극하는 것으로 밝혀졌다[9]. 응집에 대한 그의 효과와는 별도로, 최근 TFPI는 혈관신생 방지제[10] 및 전이 억제제[11]인 것으로 밝혀졌다. PI-88은 또한 혈관 평활근 세포 증식 및 내막 비후를 차단하고[12], 세포의 단순 헤르페스 바이러스(HSV) 감염 및 HSV-1 및 HSV-2의 세포-대-세포 전파를 억제하며[13], 수동 헤이만(Heymann) 신장염에서 단백뇨를 억제하는[14] 것으로 밝혀졌다.

[0004] PI-88은 크기가 다이사카라이드로부터 헥사사카라이드에 이르는 고도로 황산화된 모노포스포릴화 만노즈 올리고사카라이드의 혼합물이다[15,16]. PI-88은 효모인 피키아 (한제놀라) 홀스티[Pichia (Hansenula) holstii] NRRL Y-2448의 세포의 포스포만난의 산-축매되는 온화된 가수분해[17,18]에 의해 수득되는 올리고사카라이드 포스페이트 분획(2)(본 문단 뒤의 화학식 I 참조)의 철저한 설페화[2,16]에 의해 제조된다. 주요 성분은 각각 펜타- 및 테트라사카라이드 포스페이트(3)(약 60%) 및 (4)(약 30%)이고, 나머지 10%는 다이-, 트라이- 및 헥사사카라이드 포스페이트(5 내지 7) 및 테트라사카릴아민(도시되지 않음)으로 구성된다[15,16].

화학식 I



[0005]

	n	R	R ¹
1	0-4	SO ₃ Na 또는 H	PO ₃ Na ₂
2	0-4	H	PO ₃ Na ₂
3	3	H	PO ₃ Na ₂
4	2	H	PO ₃ Na ₂
5	0	H	PO ₃ Na ₂
6	1	H	PO ₃ Na ₂
7	4	H	PO ₃ Na ₂
8	0	H	H
9	1	H	H
10	2	H	H
11	3	H	H

[0006]

[0007] 다양한 다른 다중 황산화 올리고- 및 폴리사카라이드 및 이들의 유도체는 PI-88와 유사한 유형의 생물학적 활성을 나타내는 것으로 잘 알려져 있다[19-25]. 이들 생물학적 활성은 다양한 헤파란 설페이트(HS)-결합 단백질의 억제에 기인한다. 본 발명의 목적은 유사한 생물학적 활성을 갖지만 예컨대 약동학 및/또는 ADME(흡수, 분배, 대사, 분비) 프로파일 면에서 개선된 특성을 갖는 PI-88의 유도체를 생성시키는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 합성 및 특징 결정을 용이하게 하기 위하여 단일 탄소 골격을 포함하는 화합물을 제공하는 것이다.

발명의 요약

[0009] 본 발명의 제 1 실시양태에 따라, 하기 화학식 II의 화합물이 제공된다:

화학식 II

[0010] X-[Y]_n-Z-UR¹

[0011] 상기 식에서,

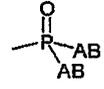
[0012] X, Y 및 Z는 각각, 단일 결합 또는 다중 결합을 통해 결합된 UR¹을 갖는 모노사카라이드 Z의 탄소-1을

제외한, X, Y, Z의 비-결합 탄소 각각에 단일 결합 또는 다중 결합을 통해 결합된 UR 기를 갖는 모노사카라이드 단위이고;

[0013] n은 0 내지 6의 값을 갖는 정수이고;

[0014] U는 각각 독립적으로 C, N, S 또는 O이거나, 또는 CO, COO, NO, NO₂, S(O) 및 S(O)₂를 포함하는 이들의 더 높은 산화 상태이고;

[0015] R은 각각 독립적으로 SO₃M 또는 H이고, 이때 M은 임의의 약학적으로 허용가능한 양이온이거나, 또는 임의의 알킬, 아릴, 아실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), PEG 유도체, H 또는 기



이고, 이때 AB 기에서 A는 각각 독립적으로 O 또는 NH이고 B는 각각 독립적으로 H, 상기 정의된 M, 알킬, 아릴 또는 임의의 다른 적합한 기이고;

[0016] 삭제

[0017] 삭제

[0018] R¹은 SO₃M, H, 알킬, 아릴, 아실, 아로일, 알킬 설펜일, 아릴 설펜일, PEG 또는 PEG 유도체이거나, 또는 R¹은 U와 함께 N₃, 치환된 트리아아졸 또는 유도체, 치환된 테트라졸 또는 유도체, 치환된 아릴 또는 유도체, 또는 치환된 헤테로아릴 또는 유도체이되;

[0019] UR¹ 및 UR 기가 모두 OSO₃M 또는 OH(모노사카라이드 X의 고리밖 메틸렌기 제외)인 경우, 모노사카라이드 X의 고리밖 메틸렌기는 OPO₃M₂ 기일 수 없다.

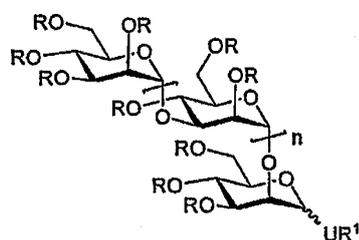
[0020] 본 발명의 제 2 실시양태에 따라, 제 1 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물용의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 상기 하나 이상의 화합물을 포함하는, 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집 및/또는 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 및/또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약학 또는 수의학 조성물이 제공된다.

[0021] 본 발명의 제 3 실시양태는 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집 및/또는 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 및/또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 약제를 제조함에 있어서 제 1 실시양태에 따른 화합물의 용도를 포함한다.

[0022] 본 발명의 제 4 실시양태에 따라, 제 1 실시양태에 따른 하나 이상의 화합물 또는 상기 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물 효과량을 포유동물 개체에게 투여함을 포함하는, 혈관신생, 전이, 염증, 응집 및/또는 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 및/또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0023] 본 발명의 다른 실시양태는 제 1 실시양태의 황산화 올리고사카라이드를 생성시키는 신규 중간체 및 합성 경로를 포함한다.

[0024] 모노사카라이드 분자가 오직 D-만노즈이고 글라이코사이드 결합이 α-(1→2) 및 α-(1→3)인 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 하기 구조를 갖는 것으로 도시된다:



[0025]

[0026]

상기 식에서,

R, R^1, U 및 n 은 상기 정의된 바와 같다.

[0027]

본 발명을 더욱 쉽게 이해하고 실제로 사용할 수 있도록 하기 위하여, 본 발명의 하나 이상의 바람직한 실시 양태를 첨부 도면을 참조하여 아래에 예시 목적으로만 기재한다.

발명의 상세한 설명

[0029]

본 발명자들은 아래 광범위하게 기재되고 실시예에서 예시되는 다수의 상이한 방법을 이용하여 다수의 황산화 올리고사카라이드 유도체를 합성할 수 있음을 발견하였다. 이들 화합물은 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집, 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 및/또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료하는데 유용하다. 이러한 효용은 헤파란 설페이트-결합 단백질의 그들의 수용체로의 결합을 차단하거나 또는 효소 헤파라나제의 활성을 저해하는 화합물의 능력에 기인한다.

[0030]

화학식 II의 화합물과 관련하여, 모노사카라이드 단위 X, Y 및 Z 는 예를 들어 임의의 6탄당 또는 5탄당일 수 있으며, D 또는 L 이성질체일 수 있다. 이러한 6탄당은 글루코즈, 만노즈, 알트로즈, 알로즈, 탈로즈, 갈락토즈, 아이도즈 및 갈로즈를 포함한다. 이러한 5탄당은 리보즈, 아라비노즈, 자일로즈 및 라이코스를 포함한다. 모노사카라이드 단위의 글라이코사이드 결합은 배위 및 결합 면에서 한 유형만일 수 있거나 또는 상이한 유형일 수 있다.

[0031]

약학적으로 허용가능한 양이온 M 은 바람직하게는 나트륨이다.

[0032]

정수 n 과 관련하여, 펜타사카라이드인 화합물을 제공하기 위하여 바람직한 값은 3이다.

[0033]

바람직하고 적합한 R^1 기는 n -옥틸이다.

[0034]

적용가능한 경우 화학식 II의 화합물의 UR^1 에서의 아노머 배위는 α 또는 β , 또는 아노머 α/β 혼합물일 수 있다.

[0035]

화학식 II의 화합물의 정의에서 상기 기재된 치환기와 관련하여, 용어 "알킬"은 단독으로 사용될 때 또는 "아릴알킬" 같은 복합 용어로 사용될 때 바람직하게는 C_{1-20} (예: C_{1-10}) 직쇄, 분지형 또는 환상 탄화수소 기를 일컫는다. 예를 들어, 용어 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지형 또는 환상 알킬기를 말한다. " C_{1-6} 알킬"의 예는 메틸, 에틸, 아이소-프로필, n -프로필, n -뷰틸, 2급-뷰틸, 3급-뷰틸, n -펜틸, 아이소펜틸, 2,2-다이메틸프로필, n -헥실, 2-메틸펜틸, 2,2-다이메틸뷰틸, 3-메틸펜틸 및 2,3-다이메틸뷰틸을 포함한다. 환상 C_{1-6} 알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 알킬의 다른 예는 헵틸, 5-메틸헥실, 1-메틸헥실, 2,2-다이메틸펜틸, 3,3-다이메틸펜틸, 4,4-다이메틸펜틸, 1,2-다이메틸펜틸, 1,3-다이메틸펜틸, 1,4-다이메틸펜틸, 1,2,3-트라이메틸뷰틸, 1,1,2-트라이메틸뷰틸, 1,1,3-트라이메틸뷰틸, 옥틸, 6-메틸헵틸, 1-메틸헵틸, 1,1,3,3-테트라메틸뷰틸, 노닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-메틸-옥틸, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-에틸헵틸, 1-, 2- 또는 3-프로필헥실, 데실, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 및 8-메틸노닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-에틸옥틸, 1-, 2-, 3- 또는 4-프로필헵틸, 운데실, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-메틸데실, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-에틸노닐, 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-프로필옥틸, 1-, 2- 또는 3-뷰틸헵틸, 1-펜틸헥실, 도데실, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-메틸운데실, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-에틸데실, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-프로필노닐, 1-, 2-, 3- 또는 4-뷰틸옥틸, 1-2-펜틸헵틸 등을 포함한다. 알킬기는 본원에서 정의된 하나 이상의 임의적인 치환기로 임의적으로 치환될 수 있다. 임의적으로는, 직쇄, 분지형 또는 환상 탄화수소기(2개 이상의 탄소 원자를 가짐)는 알켄일 또는 알킨일기, 바람직하게는 C_{2-20} 알켄일, 더욱 바람직하게는 C_{2-6} 알켄일, 또는 C_{2-20} 알킨일, 더욱 바람직하게는 C_{2-6} 알킨일을 형성하도록 1, 2 또는 그 이상의 불포화를 함유할 수 있다. 이의 예는 1 또는 2개 또는 그 이상의 이중 결합, 또는 1 또는 2개 또는 그 이상의 삼중 결합을 함유하는 탄화수소 잔기를 포함한다. 그러므로, "알킬"은 알켄일 및 알킨일을 포함한다.

[0036]

단독으로 사용되거나 "아릴알킬" 같은 복합 용어로 사용될 때 용어 "아릴"은, 방향족 탄화수소의 단핵, 다핵, 공액 또는 융합 잔기 또는 환상 탄화수소 잔기의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 치환되어 방향족 잔

기를 제공하는 방향족 헤테로환상(헤테로아릴) 고리 시스템을 일컫는다. 둘 이상의 탄소 원자가 치환되는 경우, 이는 둘 이상의 동일한 헤테로원자 또는 상이한 헤테로원자에 의해 치환될 수 있다. 적합한 헤테로원자는 O, N, S 및 Se를 포함한다.

[0037] "아릴"의 예는 페닐, 바이페닐, 터페닐, 퀴터페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 안트라센일, 다이하이드로안트라센일, 벤즈안트라센일, 다이벤즈안트라센일, 페난트라센일, 플루오렌일, 피렌일, 아이덴일, 아즐렌일, 크라이센일, 피리딜, 4-페닐피리딜, 3-페닐피리딜, 티엔일, 퓨릴, 피롤릴, 인돌릴, 피리다진일, 피라졸릴, 피라진일, 티아졸릴, 피리미딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 벤조퓨란일, 벤조티엔일, 퓨린일, 퀴나졸린일, 페나진일, 아크리딘일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 등을 포함한다. 바람직한 탄화수소 아릴기는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 바람직한 헤테로환상 아릴기는 피리딜, 티엔일, 퓨릴, 피롤릴을 포함한다. 아릴기는 본원에 정의된 하나 이상의 임의적인 치환기에 의해 임의적으로 치환될 수 있다.

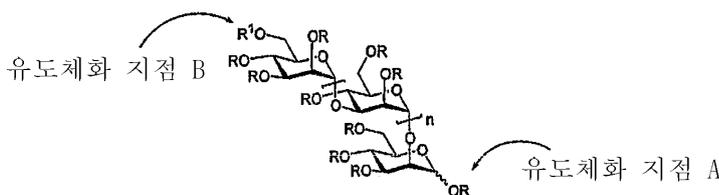
[0038] 용어 "아실"은 R이 알킬 또는 아릴기인 기 -C(O)-R을 일컫는다. 아실의 예는 아세틸, 프로판오일, 뷰탄오일, 2-메틸프로판오일, 펜탄오일, 2,2-다이메틸프로판오일, 헥산오일, 헵탄오일, 옥탄오일, 노난오일, 데칸오일, 운데칸오일, 도데칸오일, 트라이데칸오일, 테트라데칸오일, 펜타데칸오일, 헥사데칸오일, 헵타데칸오일, 옥타데칸오일, 노나데칸오일 및 아이코산오일 같은 직쇄 또는 분지형 알칸오일; 사이클로프로필카본일, 사이클로뷰틸카본일, 사이클로펜틸카본일 및 사이클로헥실카본일 같은 사이클로알킬카본일; 벤조일, 톨루오일 및 나프토일 같은 아로일; 페닐알칸오일(예: 페닐아세틸, 페닐프로판오일, 페닐뷰탄오일, 페닐아이소뷰틸릴, 페닐펜탄오일 및 페닐헥산오일) 및 나프틸알칸오일(예: 나프틸아세틸, 나프틸프로판오일 및 나프틸뷰탄오일) 같은 아르알칸오일을 포함한다. R기가 상기 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있기 때문에, "아실"을 이용하여 임의적으로 치환되는 아실을 나타낸다.

[0039] 알킬, 아릴 또는 아실의 임의적인 치환기는 할로(브로모, 플루오로, 클로로, 아이오도), 하이드록시, C₁₋₆알킬 [예: 메틸, 에틸, 프로필(n- 및 i- 이성질체)], C₁₋₆알콕시[예: 메톡시, 에톡시, 프로톡시(n- 및 i- 이성질체), 뷰톡시(n-, 2급- 및 3급-이성질체)], 나이트로, 아미노, C₁₋₆알킬아미노[예: 메틸 아미노, 에틸 아미노, 프로필(n- 및 i- 이성질체) 아미노], C₁₋₆다이알킬아미노(예: 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 다이아이소프로필아미노), 할로메틸(예: 트라이플루오로메틸, 트라이브로모메틸, 트라이클로로메틸), 할로메톡시(예: 트라이플루오로메톡시, 트라이브로모메톡시, 트라이클로로메톡시) 및 아세틸을 포함한다.

[0040] 5 내지 6원 헤테로사이클릭기는 O, N, S 및 Se로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(바람직하게는 1 또는 2개)를 함유하는 상기 기재된 바와 같은 방향족 5 내지 6원 헤테로환상 기(헤테로아릴) 및 비-방향족 5 내지 6원 헤테로환상 기를 포함한다. 이의 예는 다이옥산일, 피란일, 테트라하이드로퓨란일, 피페리딜, 모폴리노, 피페라진일, 티오모폴리노 및 사카라이드를 포함한다.

[0041] 본 발명에 따른 화합물의 황산화도는 전형적으로 50% 이상이다. 즉, 올리고사카라이드 유도체의 R 기의 50% 이상이 SO₃M을 포함한다. 황산화도는 전형적으로 70 내지 100%, 바람직하게는 90% 이상이다.

[0042] 화학식 II의 PI-88 유도체는 단계적인 합성 경로를 통해, 또는 (8 내지 11의 용이하게 입수할 수 있는 화합물을 사용하여; 상기 화학식 I 참조) 이미 제조된 PI-88 골격으로부터 출발하여 이를 목적하는 바대로 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 본 발명자들은 PI-88(1) 및 그의 전구체(2)의 구조를 고려하여 하기 화학식에 도시되는 바와 같이 환원 말단(A)에 또한 비-환원 말단(B)의 말단 6-위치에 2개의 바람직한 유도체화 지점이 있음을 알아내었다:



[0043] R = SO₃Na 또는 H, R¹ = PO₃Na₂, n = 0-4

[0044] 동일한 화학 작용에 의해 다이-, 트라이-, 테트라- 및 펜타사카라이드(및 그보다 고급의) 유도체를 모두 제조할 수 있음에 주목해야 한다. 그러나, 펜타사카라이드 유도체가 생물학적으로 가장 활성이기 때문에 [1,2,5,8,13], 이들이 바람직하다. 제조된 모든 유도체를 탈보호시키고(전형적으로는, NaOMe를 사용하여 탈

아세틸화시킴), 생성된 폴리올을 삼산화황 피리딘 착체 또는 삼산화황 트라이메틸아민 착체 같은 설포화제로 설포화시킨다.

- [0045] 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집, 혈전, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준, 미생물 감염 또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 예방 또는 치료 하는데 유용하다. 이들 화합물은 인간에서 상기 장애를 치료하는데 특히 유용하다. 화합물은 전형적으로 이후의 단락에 기재되는 바와 같이 약학 조성물의 성분으로서 투여된다. 아래 예시되는 바와 같이, 화합물은 PI-88 자체와 유사하거나 그보다 탁월한 활성을 나타낸다.
- [0046] 경구 투여용 약학 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태일 수 있다. 정제는 젤라틴 같은 고체 담체, 또는 보조제, 또는 불활성 희석제를 포함할 수 있다. 액체 약학 조성물은 통상적으로 물, 석유, 동물유, 식물유, 광유 또는 합성유 같은 액체 담체를 포함한다. 생리 식염수 용액 또는 글라이콜(예: 에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜 또는 폴리에틸렌 글라이콜)을 포함시킬 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 통상적으로 0.1중량% 이상의 화합물을 함유한다.
- [0047] 비경구 투여는 하기 경로에 의한 투여를 포함한다: 정맥내, 피부 또는 피하, 비강, 근육내, 안내, 경피, 복강 내 및 국부. 국부 투여는 피부, 눈, 직장, 비강 및 흡입 또는 에어로졸 수단에 의한 투여를 포함한다. 정맥내, 피부 또는 피하 주사, 또는 치료가 필요한 부위에서의 주사의 경우, 활성 성분은 발열원을 함유하지 않고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태이다. 당해 분야의 숙련자는 예컨대 본 화합물 또는 그의 유도체의 용액을 사용하여 적합한 용액을 제조할 수 있다.
- [0048] 하나 이상의 화합물 및 담체 또는 희석제에 덧붙여, 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 부형제, 완충액, 안정화제, 등장성화제, 보존제 또는 산화방지제 또는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 임의의 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다. 당해 분야의 숙련자는 이들 물질이 비-독성이어야 하고 화합물(들)의 효능을 방해해서는 안됨을 알 것이다. 임의의 첨가제의 정확한 특성은 조성물의 투여 경로, 즉 조성물이 경구 투여될지 또는 비경구 투여될지의 여부에 따라 달라질 수 있다. 완충액과 관련하여, 수성 조성물은 조성물을 생리학적 pH와 근접하게 또는 적어도 약 pH 5.0 내지 8.0의 범위로 유지시키기 위하여 이러한 성분을 전형적으로 포함한다.
- [0049] 본 발명에 따른 조성물은 또한 하나 이상의 화합물에 덧붙여 활성 성분을 포함할 수도 있다. 이러한 성분은 주로 혈관신생 방지, 전이 방지, 소염, 항응집, 항균 및 항혈전제, 및 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준 및 심혈관 질환에 대해 효과적인 제제로서의 효능 때문에 선택되지만, 임의의 관련 질환에 대한 효능 때문에 도 선택될 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따른 약학 또는 수의학적 조성물은 고려되는 특정 상황에 필요한 만큼의 예방 효과량 또는 치료 효과량으로 개체에게 투여된다. 조성물에 의해 투여되는 하나 이상의 화합물의 실제 양, 및 투여량 및 시간은 치료되거나 예방되어야 하는 질환의 특성 및 중증도에 따라 달라진다. 투여량 등에 대한 결정 같은 치료 처방은 개체를 돌보는 의료진 또는 수의사의 기술 범위에 속한다. 그러나, 전형적으로 인간에게 투여하기 위한 조성물은 체중 1kg당 약 0.01 내지 100mg, 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 10mg의 화합물을 포함한다.
- [0051] 화합물은 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 그의 유도체로서 조성물에 포함될 수 있다. 본원에 사용되는 화합물의 "유도체"는 염, 금속 이온(예: Mn^{2+} 및 Zn^{2+})과의 배위 착체, 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스터 같은 에스터, 유리 산 또는 염기, 수화물 또는 전구약물을 포함한다. 포스페이트 또는 설페이트 같은 산성 기를 갖는 화합물은 Na, K, Mg 및 Ca 같은 알칼리금속 또는 알칼리토금속과, 또한 트라이에틸아민 및 트리스(2-하이드록시에틸)아민 같은 유기 아민과 염을 형성할 수 있다. 화합물과 염기성 기(예: 아민), 무기산(예: 염산, 인산 또는 황산) 또는 유기산(예: 아세트산, 시트르산, 벤조산, 푸마르산 또는 타타르산) 사이에서도 염이 생성될 수 있다. 산성 기 및 염기성 기 둘 다를 갖는 화합물은 내부 염을 형성할 수 있다.
- [0052] 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있는 기법을 이용하여, 화합물에 존재하는 하이드록실 또는 카복실산기 및 적절한 카복실산 또는 알콜 반응 상대 사이에서 에스터를 생성시킬 수 있다.
- [0053] 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 생체 내에서 또는 시험관 내에서 모 화합물로 변형될 수 있다. 전형적으로, 모 화합물의 생물학적 활성중 하나 이상은 화합물의 전구약물 형태에서 억제될 수 있으며, 전구약물을 모 화합물 또는 그의 대사산물로 전환시킴으로써 활성화될 수 있다. 전구약물의 예는 하나 이상의 지질 잔기가 잔기상의 치환기로서 제공되어 포스포리파제 활성을 갖는 효소로 절단함으로써 화합물의 유리 형태를 방출하는 당지질 유도체이다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 생체 내에서 제거되어 활성 화합물을 방출할

수 있거나 또는 약물의 제거를 억제하는 작용을 할 수 있는 보호기의 사용을 포함한다. 적합한 보호기는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있으며, 아세테이트기를 포함한다.

[0054] 또한 상기 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 포유동물 개체에서 혈관신생, 전이, 염증, 응집 및/또는 혈전, 미생물 감염, 높은 혈중 트라이글라이세라이드 수준 및/또는 심혈관 질환으로부터 발생하는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하는데 유용하다. 이러한 약제의 제조 방법은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있으며, 상기 기재된 약학 조성물을 제조하는 데에 이용되는 방법을 포함한다.

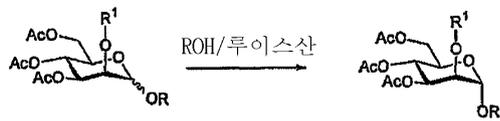
[0055] 이제, 본 발명에 따른 화합물을 제조하는 합성 경로에 대해 개괄적으로 기재한다. 간단하게 하기 위하여, 하기 모든 반응식, 도면 및 표에서, R¹은 달리 표시되지 않는 한 α-(1→3)-결합된 Man₄ 테트라사카라이드 부분 (말단 6-O-포스포기를 갖거나 갖지 않음)을 나타낸다.

[0056] **일반적인 절차**

[0057] **PI-88의 글라이코사이드 유도체(0-, S- 및 C- 글라이코사이드)**

[0058] 글라이코실화를 위해 올리고사카라이드(말단 6-O-포스포기를 갖거나 갖지 않음)를 활성화시키고 이를 적절한 알콜과 축합시킴으로써, 글라이코사이드 유도체를 용이하게 제조할 수 있다. 적합한 방법은 피아세틸화 당, 예컨대 화합물(12)과 알콜 수용체 사이에서 루이스산-촉매되거나 촉진되는 반응을 수행하여, 예를 들어 화합물(13 및 14)을 제공하는 것이다. 더 많은 미반응 수용체가 요구되는 경우에는, 더 많은 반응성 글라이코실 공여체를 제조해야 할 필요가 있으며, 예를 들어 트라이클로로아세트이미데이트(15)를 사용하여 PEG일레이트 유도체(16 및 17)를 제조한다(반응식 1).

반응식 1

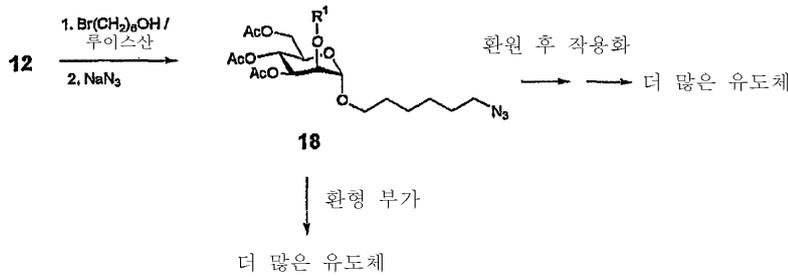


12 R = Ac
15 R = C(=NH)CCl₃

13 R = Bn
14 R = (CH₂)₇Me
16 R = PEG₅₀₀₀-OMe
17 R = PEG₂₀₀₀-OMe

[0059] 다양한 다른 유형의 공여체가 당해 분야에 공지되어 있으며, 예컨대 티오글라이코사이드, 할라이드, n-펜텐일 글라이코사이드, 셀레노글라이코사이드 등이 공여체로서 적합하다. 당해 분야의 숙련자는 문헌에 공지되어 있는 유사한 또는 관련 방법에 의해, 예를 들어 적절한 티올(또는 티올 유도체) 또는 공지의 탄소 친핵체(예컨대, 알릴트라이메틸실레인 또는 적절한 페놀)를 적합하게 활성화된 공여체와 함께 사용함으로써 S- 및 C-글라이코사이드를 제조할 수 있음을 알 것이다. 이어, 생성물을 용이하게 탈아세틸화 및 설폰화시킬 수 있다. 글라이코실화 생성물은 단일 아노머(α 또는 β) 또는 두 아노머의 혼합물일 수 있다. 순수한 α 및 β 아노머 둘 다와 아노머 혼합물은 후속 변형에 적합하다. 후속 부분에 기재되는 아노머 중심의 조작을 통해 수득되는 다른 유도체에도 이것이 적용된다. 그러므로, 단일 아노머가 표시되는 경우, 이는 반대 아노머 또는 두 아노머의 혼합물도 청구됨을 의미한다. 또한, 당해 분야의 숙련자는 처음에 형성된 글라이코사이드를 아글리콘의 특성에 따라 추가로 유도체화시킬 수 있음을 명확하게 알 것이다. 예로서, 2-브로모헥산을 알콜로서 사용하는 경우에는, 생성물을 아지드(18)로 전환시킬 수 있다. 이는 매우 다용도의 화합물이고(반응식 2), 예컨대 적합한 친쌍극자체를 함유하는 화합물로 환형부가시킴으로써 추가로 작용화될 수 있다. 다르게는, 아지드를 환원시켜 아민을 생성시킨 다음 예컨대 알킬화, 아실화, 4-성분 Ugi 축합 등에 의해 추가로 작용화시킬 수 있다.

반응식 2

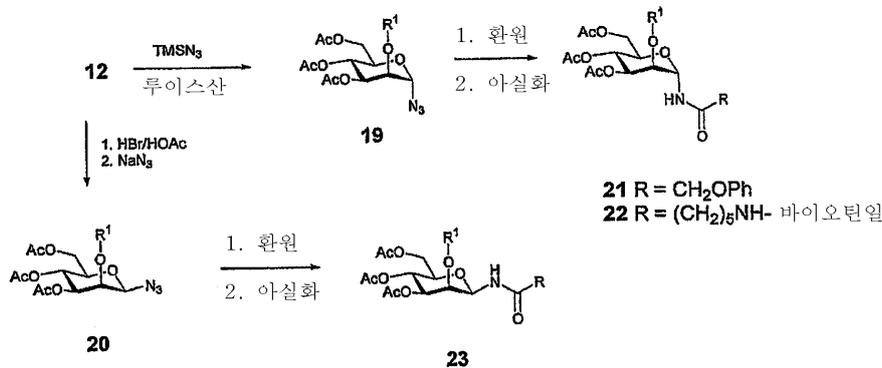


[0061]

[0062] N-결합된 유도체

[0063] 화합물(12)로부터, TMSN₃와의 루이스산 촉매되는 반응에 의해 아지드(19)(주로 α)를 생성시킨다. 다르게는, α-브로마이드를 먼저 생성시킨 후 NaN₃로 치환시킴으로써 β-아지드(20)만 생성시킬 수 있다(반응식 3). 또한 브로마이드를 예컨대 티오글라이코사이드 또는 아이소티오시아네이트를 제조하기 위한 중간체로서 사용할 수도 있다. 아지드를 그 자체로 탈보호 및 설론화시킬 수 있거나, 또는 환원시키고 다양한 산 클로라이드로 아실화시켜 일련의 글라이코실 아마이드를 제공할 수 있다(반응식 3).

반응식 3



[0064]

[0065] 비-환원 말단 유도체

[0066] 예를 들어 포스포릴화된 올리고사카라이드를 사용하고(개별적으로 또는 혼합물로서) 포스페이팅기를 통해 유도체화시킴으로써(예를 들어, 포스페이트 에스터 또는 포스포르아마이드의 제조) 비-환원 말단에서도 유도체화를 수행할 수 있다. 실제로, 환원 말단도 유사하거나 상이한 작용기로 유도체화시킴으로써 적합한 화합물을 제조할 수 있다.

[0067] 본 발명을 광범위하게 기재하였으나, 이제 화합물의 비한정적인 실시예, 이들의 합성 방법 및 이들의 생물학적 활성을 기재한다.

실시예

[0068] 중성 만노-올리고사카라이드

[0069] (a) 문헌[17]의 절차에 따른 크기 배제 크로마토그래피에 의해, 피키아 홀스티(*P. holstii*) NRRL Y-2448로부터의 세포의 포스포만난의 산-촉매되는 온화한 가수분해의 중성 분획으로부터, 만노-올리고사카라이드인 (8) α-D-Man-(1→2)-D-Man, (9) α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→2)-D-Man, (10) α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→2)-D-Man, 및 (11) α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→3)-α-D-Man-(1→2)-D-Man을 단리하였다. 다르게는, 올리고사카라이드(8-11)를 실시예 1(아래 참조)에 기재되는 바와 같이 모노사카라이드 구성 블록으로부터 단계적인 방식으로 합성하였다.

[0070] (b) 다르게는, 중성 분획을 직접 아세틸화시키고(과량의 Ac₂O/피리딘), 플래시 크로마토그래피(실리카겔)에 의해 개별적인 피아세틸화 올리고사카라이드를 단리하고, 이 형태로 바로 다음 단계에 사용하였다.

[0071] (c) 다른 방법에서는, (b)로부터의 피아세틸화 혼합물을 다음 단계에 바로 사용하였고, 이어 개별적인 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 분리하였다.

[0072] **탈아세틸화의 일반적인 절차**

[0073] 무수 메탄올중 피아세테이트의 용액(0.1M)을 메탄올중 메톡시화나트륨의 용액(1.35M, 0.2 내지 0.6당량)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 내지 3시간동안 교반하였다(TLC에 의해 모니터링함). 산성 수지인 AG(등록상표)-50W-X8(H⁺ 형태)을 첨가하여 pH를 6 내지 7로 조정하고, 혼합물을 여과한 다음 수지를 메탄올로 세정하였다. 모아진 여액 및 세척액을 진공에서 농축시키고 완전히 건조시켜, 폴리올 생성물을 제공하였다.

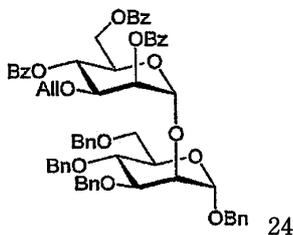
[0074] **설폰화의 일반적인 절차**

[0075] DMF중 폴리올 및 SO₃?트라이메틸아민 또는 SO₃?피리딘 착체(알콜당 2당량)의 혼합물을 가열하였다(60°C, o/n). 냉각된(실온) 반응 혼합물을 MeOH로 처리한 다음 Na₂CO₃(10% w/w)를 첨가함으로써 염기성으로 만들었다(pH > 10까지). 혼합물을 여과하고 여액을 증발시킨 다음 동시 증발시켰다(H₂O). 조질의 다중 황산화된 물질을 H₂O에 용해시키고 크기 배제 크로마토그래피(아래 참조)시킴으로써 황산화된 생성물을 수득하였다. 필요한 경우, 동결 건조시킨 후, 생성물을 균일하게 나트륨 염 형태로 만들기 위하여 생성물을 이온-교환 수지 칼럼 [AG(등록상표)-50W-X8, Na⁺ 형태, 1×4cm, 탈이온화 H₂O, 15mL]을 통해 통과시켰다. 수거된 용액을 증발시키고 동결 건조시켜, 최종 생성물을 무색 유리 또는 백색 분말로써 수득하였다.

[0076] **크기 배제 크로마토그래피**

[0077] 5×100cm 칼럼의 바이오-겔(Bio-Gel) P-2 상에서 0.1M NH₄⁺?HCO₃⁻ 2.8mL/분의 유속으로 크기 배제 크로마토그래피를 수행하여 2.8분(7.8mL) 분획을 수거하였다. 분획을 실리카겔 플레이트에 스폿팅하고 태움으로써 가시화시켜 탄수화물 함량에 대해 분석하고/하거나 다이메틸 메틸렌 블루 시험에 의해 다중-하전된 화합물에 대해 분석하였다. 마지막으로, CE¹⁵에 의해 분획을 순도에 대해 점검하고, 염을 함유하지 않는 것으로 간주되는 분획을 모으고 동결 건조시켰다. 덜 황산화된 부산물 또는 다른 유기 염 오염물질(통상적으로는 소량, 그러나 종종 상당량이 검출되기도 함)이 존재하는 경우에는, LH20 칼럼 크로마토그래피(2×95cm, 탈이온수, 1.2mL/분, 바이알 1개당 3.5분)를 수행하여 이들을 완전히 제거하였다.

[0078] **실시예 1: 피키아(*Pichia*)로부터의 중성 만노-올리고사카라이드(8-11)의 총체적인 합성**

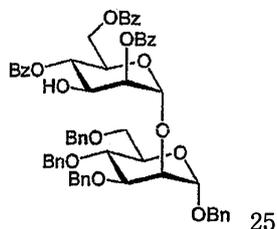


[0079] **벤질 2-O-(3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤질-α-D-만노피라노실)-3,4,6-트라이-O-벤질-α-D-만노피라노사이드 (24)**

[0081] 1,2-DCE(10mL)중 3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트 [26](902mg, 1.21밀리몰) 및 벤질 3,4,6-트라이-O-벤질-α-D 만노피라노사이드[27](723mg, 1.34밀리몰)의 혼합물을 아르곤 대기하에 분자체(3Å 분말 1.0g)의 존재하에서 교반하였다(30분). 혼합물을 계속 교반하면서(10분) 냉각시킨(0°C) 다음, TMSOTf(219 μL, 1.21밀리몰)를 첨가하였다. 얼마간의 시간(10분) 후, Et₃N(100 μL)을 도입하고 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜, 트라이벤조에이트(24)를 무색 오일(1.14g, 84%)로써 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.67-3.81, 3.88-3.95, 4.06-4.15, 4.30-4.35 (4 m, 12 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, OCH₂), 4.94-4.70 (m, 7 H; CH₂Ph), 4.84 (d, 1 H, J_{A,B} 10.8 Hz; AB 사중선의 A), 4.93-4.96, 5.04-5.09 (2 m, 2 H; =CH₂), 5.02 (d, 1 H, J_{1,2} 1.9 Hz; H-1^I), 5.24 (d, 1 H; J_{1,2} 1.9 Hz; H-1^{II}), 5.59-5.69 (m, 1 H; =CH), 5.72 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.1 Hz; H-2^{II}), 5.75 (dd, 1 H, J_{3,4} 9.8, J_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{II}), 7.09-7.58, 7.97-8.06 (2 m, 35 H; Ar). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 61.50, 63.49 (2 C; C-6^I, -6^{II}), 68.63, 69.17, 69.31, 69.46, 69.64, 71.08, 72.04, 72.64, 73.60, 74.73, 75.30, 75.38 (13 C; C-3^I, -4^I, -5^I, -2^{II}, -3^{II}, -4^{II}, -5^{II}, OCH₂, CH₂Ph), 79.97 (C-2^I), 98.52, 99.60 (C-1^I, -1^{II}), 117.67 (=CH₂), 127.70-138.43 (43 C; =CH, Ar), 165.61, 165.69, 166.42 (3 C; C=O).

[0082]



[0083]

벤질 2-O-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)-3,4,6-트라이-O-벤질-α-D-만노피라노사이드(25)

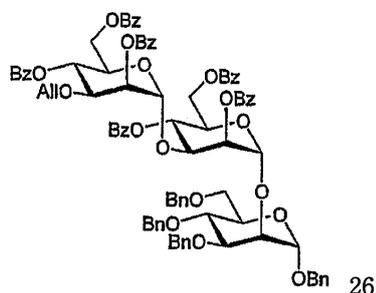
[0084]

[0085] MeOH(10mL) 및 1,2-DCE(10mL)중 알릴 에터(24)(1.09g, 0.97밀리몰)의 용액에 PdCl₂(40mg)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 가열하였다(70℃, 40분). 그 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(20 내지 30% EtOAc/헥세인)시켜, 알콜(25)을 무색 오일(0.96g, 91%)로서 수득하였다.

[0085]

[0086]

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.68-3.81, 3.97-4.06, 4.32-4.71 (3 m, 18 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, CH₂Ph), 4.84 (d, 1 H, J_{A,B} 12 Hz; AB 사중선의 A), 5.05 (d, 1 H, J_{1,2} 1.9 Hz; H-1^I), 5.26 (d, 1 H; J_{1,2} 1.9 Hz; H-1^{II}), 5.61 (dd, 1 H, J_{2,3} 3.3 Hz; H-2^{II}), 5.67 (dd, 1 H, J_{3,4} 9.8, J_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{II}), 7.13-7.40, 7.48-7.59, 7.98-8.06 (3 m, 35 H; Ar). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 60.61, 63.32 (2 C; C-6^I, -6^{II}), 69.06, 69.12, 69.25, 69.44, 70.45, 72.14, 72.65, 72.77, 73.48, 74.79, 75.48, 75.47, 76.23 (13 C; C-3^I, -4^I, -5^I, -2^{II}, -3^{II}, -4^{II}, -5^{II}, OCH₂, CH₂Ph), 79.66 (C-2^I), 98.34, 99.40 (C-1^I, -1^{II}), 127.70-138.47 (42 C; Ar), 165.97, 166.36, 166.97 (3 C; C=O).



[0087]

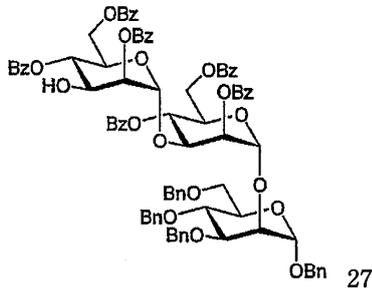
벤질 2-O-[(3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)]-3,4,6-트라이-O-벤질-α-D-만노피라노사이드(26)

[0088]

[0089] 1,2-DCE(10mL)중 3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트(742mg, 1.01밀리몰) 및 알콜(25)(908mg, 0.84밀리몰)의 혼합물을 아르곤 대기하에 분자체(3Å 분말 1.0g)의 존재하에서 교반하였다(30분). 혼합물을 지속적으로 교반하면서(10분) 냉각시킨(0℃) 후 TMSOTf(181 μL, 1.01밀리몰)를 첨가하였다. 약간의 시간(10분) 후, Et₃N(100 μL)을 도입하고 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜, 헥사벤조에이트(26)를 무색 오일(1.26g, 90%)로서 수득하였다.

[0089]

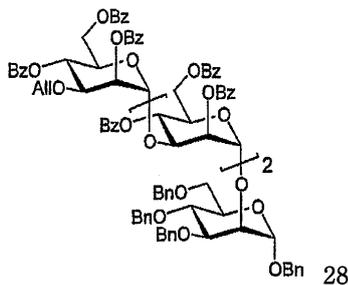
¹H NMR (CDCl₃) δ 3.51-3.56, 3.66-4.06, 4.23-4.27, 4.30-4.2, 4.47-4.72, 4.78-4.86 (6 m, 26 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, OCH₂, =CH₂, CH₂Ph), 5.04 (d, 1 H, *J*_{1,2} 1.7 Hz; H-1^I), 5.15 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 1.8, *J*_{2,3} 2.7 Hz; H-2^{II}), 5.26 (d, 1 H; H-1^{II}), 5.28 (d, 1 H, *J*_{1,2} 1.7 Hz; H-1^{III}), 5.33-5.43 (m, 1 H; =CH), 5.77-5.82 (m, 2 H; H-4^{II}, -2^{III}), 5.92 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 9.5, *J*_{4,5} 9.8 Hz; H-4^{III}), 7.00-7.61, 7.80-8.19 (2 m, 50 H; Ar).



벤질 2-O-[(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)]-3,4,6-트라이-O-벤질-α-D-만노피라노사이드(27)

MeOH(10mL) 및 1,2-DCE(10mL)중 알릴 에터(26)(394mg, 241 μ 몰)의 용액에 PdCl₂(40mg)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 가열하였다(70℃, 60분). 그 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(20 내지 30% EtOAc/헥세인)시켜, 알콜(27)을 무색 오일(317mg, 84%)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.67-3.82, 3.91-3.99, 4.01-4.21, 4.29-4.71 (4 m, 21 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, CH₂Ph), 4.83 (d, 1 H, *J*_{A,B} 10.9 Hz; AB 사중선의 A), 5.03-5.05 (m, 2 H; H-1^I, -2^{II}), 5.25-5.28 (m, 2 H; H-1^{II}, -1^{III}), 5.63 (dd, 1 H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{II}), 5.77 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 2.0, *J*_{2,3} 3.1 Hz; H-2^{III}), 5.92 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 9.7, *J*_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{III}), 6.99-7.62, 7.80-8.16 (2 m, 50 H; Ar).



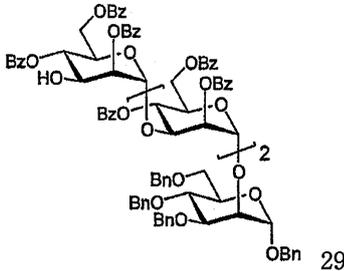
벤질 2-O-[(3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)]-(1→3)-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)]-3,4,6-트라이-O-벤질-α-D-만노피라노사이드(28)

1,2-DCE(6mL)중 3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트(102mg, 138 μ 몰) 및 알콜(27)(135mg, 86.5 μ 몰)의 혼합물을 아르곤 대기하에 분자체(3Å 분말 100mg)의 존재하에서 교반하였다(30분). 혼합물을 계속 교반하면서(30분) 냉각시킨(0℃) 다음 TMSOTf(25 μ L, 138 μ 몰)를 첨가하였다. 약간의 시간(10분) 후, Et₃N(100 μ L)을 도입하고 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜, 노나벤조에이트(28)를 무색 오일(173mg, 94%)로서 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 3.44-3.49, 3.60-3.99, 4.05-4.16, 4.42-4.44, 4.48-4.68, 4.73-4.77 (6 m, 30 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, -3^{IV}, -5^{IV}, -6a^{IV}, -6b^{IV}, OCH₂, =CH₂, CH₂Ph), 4.83 (d, 1 H, J_{A,B} 10.9 Hz; AB 사중선의 A), 5.01-5.04 (m, 2 H; H-1^I, -2^{III}), 5.19-5.23 (m, 1 H; H-2^{II}), 5.27-5.40 (m, 4 H; H-1^I, -1^{II}, -1^{III}, =CH₂), 5.61 (dd, 1 H, J_{3,4} = 4.5 9.9 Hz; H-4^{IV}), 5.77 (dd, 1 H, J_{1,2} 2.0, J_{2,3} 3.1 Hz; H-2^{IV}), 5.90-5.96 (m, 2 H; H-4^{II}, -4^{III}), 7.01-7.56, 770-8.16 (2 m, 65 H; Ar).

[0098]



[0099]

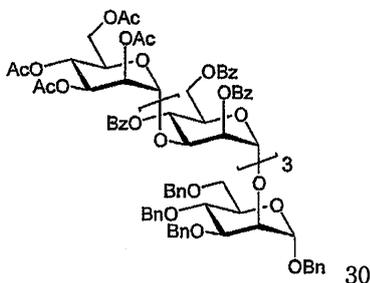
벤질 2-*O*[(2, 4, 6-트라이-*O*-벤조일- α -D-만노피라노실)-(1→3)-(2, 4, 6-트라이-*O*-벤조일- α -D-만노피라노실)]-(1→3)-(2, 4, 6-트라이-*O*-벤조일- α -D-만노피라노실)]-3, 4, 6-트라이-*O*-벤질- α -D-만노피라노사이드(29)

[0101] MeOH(5mL) 및 1,2-DCE(5mL)중 알릴 에터(28)(155mg, 70.4 μ 몰)의 용액에 PdCl₂(30mg)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 가열하였다(70°C, 40분). 그 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(20 내지 40% EtOAc/헥세인)시켜, 알콜(29)을 무색 오일(97mg, 64%)로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃)

δ 3.67-3.82, 3.90-4.10, 4.24-4.68 (3 m, 26 H; H-2^I, -3^I, -4^I, -5^I, -6a^I, -6b^I, -3^{II}, -5^{II}, -6a^{II}, -6b^{II}, -3^{III}, -5^{III}, -6a^{III}, -6b^{III}, -3^{IV}, -5^{IV}, -6a^{IV}, -6b^{IV}, CH₂Ph), 4.84 (d, 1 H, J_{A,B} 11.2 Hz; AB 사중선의 A), 4.86 (d, J_{1,2} 1.8 Hz; H-1^I), 4.90 (dd, 1 H; J_{1,2} 1.8, J_{2,3} 3.1 Hz; H-2^{III}), 5.03 (d, 1 H, J_{1,2} 1.5 Hz; H-1^{IV}), 5.22 (dd, 1 H, J_{1,2} 2.1, J_{2,3} 2.6 Hz; H-2^{II}), 5.27-5.29 (m, 2 H; H-1^{III}, -1^{IV}), 5.46 (dd, 1 H, J_{3,4} 9.7, J_{4,5} 9.9 Hz; H-4^{IV}), 5.79 (dd, 1 H, J_{2,3} 2.9 Hz; H-2^{IV}), 5.90-5.96 (m, 2 H; H-4^{II}, -4^{III}), 7.01-7.56, 7.68-8.16 (2 m, 65 H; Ar).

[0102]



[0103]

벤질 2-*O*[(2, 3, 4, 6-테트라-*O*-아세틸- α -D-만노피라노실)-(1→3)-(2, 4, 6-트라이-*O*-벤조일- α -D-만노피라노실)]-(1→3)-(2, 4, 6-트라이-*O*-벤조일- α -D-만노피라노실)]-(1→3)-(2, 4, 6-트라이-*O*-벤조일- α -D-만노피라노실)]-3, 4, 6-트라이-*O*-벤질- α -D-만노피라노사이드(30)

[0105] 1,2-DCE(3mL)중 2, 3, 4, 6-테트라-*O*-아세틸- α -D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트[28](39mg, 78 μ 몰) 및 알콜(29)(85mg, 39 μ 몰)의 혼합물을 아르곤 대기하에 분자체(3Å 분말 100mg)의 존재하에서 교반하였다(30분). 계속 교반하면서(10분) 혼합물을 냉각시킨(0°C) 다음 TMSOTf(14.2 μ L, 78 μ 몰)를 첨가하였다. 약간의 시간(30분) 후, Et₃N(100 μ L)을 도입하고 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(20 내지 60% EtOAc/헥세인)시켜, 테트라아세테이트(30)를 무색 오일(85mg, 87%)로서 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.82-2.04 (4 s, 각각 3H; CH₃CO), 3.67-3.95, 4.05-4.72, 4.82-5.03, 5.21-5.28, 5.69-5.50 (m, 43 H; H-1^{I-IV}, -2^{I-IV}, -3^{I-IV}, 4^{I-IV}, -5^{I-IV}, -6ab^{I-IV}, CH₂Ph), 7.01-7.56, 7.68-8.16 (2 m, 65 H; Ar).

[0106]

[0107]

[0108]

[0109]

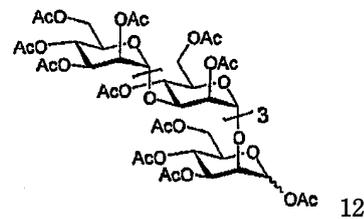
[0110]

만노올리고사카라이드(25, 27, 29, 30)를 탈보호시키기 위한 일반적인 절차

(A) MeOH 및 THF중 테트라벤질 에터(25, 27, 29, 30)의 용액에 작은 나트륨 조각을 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(실온, o/n). 그 후, 혼합물을 도웁스(Dowex) 50X8 수지(H⁺) 형태로 중화시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고 동시 증발시킨(MeOH) 다음, 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

(B) 소량의 AcOH(50 μL)를 함유하는 THF 및 H₂O중 (A)로부터의 조질 생성물의 용액에 Pd(OH)₂(C상의 10%)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 수소(100p.s.i., 3시간)하에 격렬하게 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 겔 여과 크로마토그래피(바이오겔 P2; H₂O; 60ml/시간)시켜, 동결건조시킨 후 만노올리고사카라이드(8-11)를 무색 분말로서 수득하였다. 화합물(8-11)은 상기 기재된 피키아(*Pichia*) 가수분해로부터 단리된 것과 모든 면에서 동일하였다.

실시예 2: 벤질 글라이코사이드 폴리설페이트(PG500)



[0111]

[0112]

[0113]

피아세테이트(12)

건조 관하에 140°C에서 교반하면서 펜타사카라이드(11)(1.03g, 95% M5), 아세트산나트륨(1.2g) 및 아세트산 무수물(50mL)을 하룻밤동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조할 때까지 증발시킨 다음 EtOAc에 넣고 염수(×3)로 세척하고 플래시 크로마토그래피(40g 실리카겔, 80:20 EtOAc:Hx)시켜, 피아세테이트(12) 810mg을, 덜 순수한 물질과 함께, 유리로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.14 (d, 0.84H, *J*=2.0, αH1¹), 5.71 (d, 0.16H, *J*=0.9, βH1¹), 5.30-5.10 (m, 8H), 5.00-4.85 (m, 7H), 4.25-3.70 (m, 19H), 2.20-1.90 (m, 51H). HRMS calcd for C₆₄H₈₇O₄₃ [M + H]⁺ 1543.4623, found 1543.4599.

[0114]

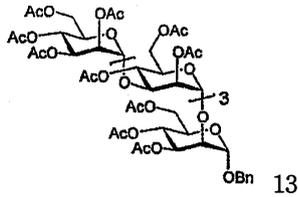
[0115]

[0116]

C₆₄H₈₇O₄₃ [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치 1543.4623, 실측치 1543.4599.

피아세틸화 올리고사카라이드의 직접적인 글라이코실화를 위한 일반적인 절차:

3Å MS 건조된 DCM(0.03M)중 피아세테이트(예컨대, 12)(1당량)의 용액에 알콜(6당량)을 첨가하였다. 일부 경우에는, 분말화된 3Å MS를 소량 첨가하였다. 보론 트라이플루오라이드 에테레이트(4당량)를 첨가하고 혼합물을 60°C 또는 75°C에서 아르곤 대기하에 2 내지 26시간동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 트라이에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 다이클로로메테인으로 희석시키고 탄산나트륨 포화 수용액으로 세척한 다음 건조시켰다(무수 MgSO₄). 건조된 용액을 여과하고 케이크를 다이클로로메테인으로 세척하였다. 합쳐진 여액과 세척액을 농축시키고 실리카겔 상에 로딩시킨 후 플래시 크로마토그래피(실리카, 헥세인-EtOAc 6:1 내지 1:4를 사용한 구배 용리)에 의해 정제시켜, 증발 및 고진공하에서의 건조 후 목적하는 글라이코사이드를 수득하였다.



[0117]

[0118]

벤질 글라이코사이드(13)

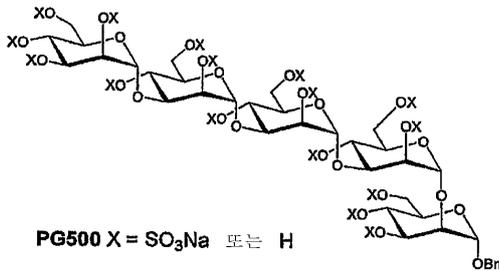
[0119]

화합물(12) 및 벤질 알콜을 사용하여 글라이코실화를 수행함으로써, 생성물(13)을 무색 검으로서 수득하였다. 108mg, 46%, (Rf=0.32, 헥세인-EtOAc=1:3).

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ 7.35-7.27 (m, 5H, C₆H₅), 5.30-5.12 (m, 8H), 5.00-4.85 (m, 8H), 4.68 (AB 사중선, 1H, J= 11.8) 및 4.50 (AB 사중선, 1H, J= 11.8, PhCH₂O), 4.27-3.74 (m, 19H), 2.14(4), 2.13(5), 2.13, 2.10, 2.08(4), 2.07(9), 2.07(6), 2.06(9), 2.06(6), 2.06 (2×), 2.02, 2.00, 1.99, 1.97, 1.94 (15s, 48H, 16 × Ac); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.0, 170.5(3), 170.5(1), 170.5(0), 170.4, 170.3, 170.2, 170.0(4), 170.0(2), 169.8(9), 169.8(8), 169.7, 169.6, 169.5(6), 169.4(6) 및 169.3 (total 16 × CO), 136.1 (*ipso*-C₆H₅), 128.5, 128.2 및 127.9 (*o*, *m*, *p*-C₆H₅), 99.2 (2C), 98.9, 98.8, 97.3 (5 × 당 -C1), 76.7, 75.1, 74.9(9), 74.9(7), 71.1, 70.9, 70.8, 70.2, 69.7, 69.5(9), 69.5(6), 69.4(2), 69.3(7), 69.2, 68.6, 68.3, 67.1, 66.7(3), 66.6(7), 66.1, 65.5, 62.4, 62.1, 61.9, 61.6 및 60.2 (26C, 25 × 5를 제외한 당 탄소 × 당-C1 및 벤질 CH₂), 20.9, 20.8(2), 20.8(0), 20.7(8), 20.7, 20.6, 20.5(4), 20.5(1), 20.4(9) 및 20.4(6) (10C, 16 × Ac).

[0120]



[0121]

[0122]

벤질 글라이코사이드 폴리설페이트(PG500)

[0123]

화합물(13)을 일반적인 절차에 따라 탈아세틸화시키고(폴리올 C₃₇H₅₉O₂₆ [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치 919.3296, 실측치 919.3279) 설펜화시켜, 생성물(PG500)을 백색 분말로서 수득하였다. 76.1mg, 44%.

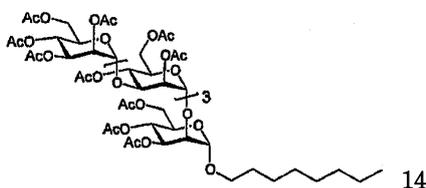
¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7.35-7.26 (m,

5H, C₆H₅), 5.32 (s, 1H), 5.30 (d, 1H, J= 1.2), 5.26 (d, 1H, J= 2.0), 5.24 (d, 1H, J= 1.6), 5.05 (dd, 1H, J= 2.8, 2.0), 5.00 (d, 1H, J= 2.0), 4.87-4.85 (m, 2H), 4.68-4.34 (m, 12H), 4.32-3.86 (m, 17H); ¹³C NMR (D₂O, 100 MHz) δ 137.0, 129.5, 129.4, 129.1, 100.5(9), 100.5(6), 100.2, 97.9, 93.8, 76.9, 76.8, 75.6, 75.5(3), 75.4(8), 74.4, 73.8, 73.1, 73.0, 72.8, 72.7, 71.8, 71.3, 70.7, 70.6, 70.4, 69.9, 69.8, 69.7, 68.0, 67.8, 67.5, 66.6, 66.3(7), 66.3(5).

[0124]

[0125]

실시예 3: 옥틸 글라이코사이드 폴리설페이트(PG501)



[0126]

[0127]

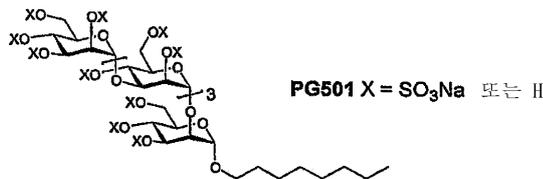
옥틸 글라이코사이드(14)

[0128] 화합물(12) 및 옥탄올을 사용하여 글라이코실화를 수행함으로써, 생성물(14)을 무색 검으로서 수득하였다. 207mg, 66%(Rf=0.41, 헥세인-EtOAc=1:3).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ

5.23-5.09 (m, 8H), 4.96-4.82 (m, 8H), 4.23-3.71 (m, 19H), 3.59 (dt, 1H, J= 9.4, 6.8, OCH₂R), 3.35 (dt, 1H, J= 9.4, 6.8, OCH₂R), 2.11, 2.10(2), 2.09(8), 2.06, 2.05, 2.04(4), 2.04(1), 2.03(8), 2.03, 2.02, 2.01, 1.99(3), 1.98(8), 1.96, 1.94 및 1.90 (16s, 48H, 16 × Ac), 1.52 (오중선, 2H, J = 7.2, CH₂), 1.27-1.18 (m, 10H, (CH₂)₅), 0.80 (t, 3H, J= 7.2, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.4(0) (2C), 170.3(8) (2C), 170.3, 170.2, 170.1, 169.9 (2C), 169.8(2), 169.7(5), 169.6, 169.5, 169.4(4), 169.3(5), 169.3 (16 × CO, 3 중첩), 99.1 (2C), 98.8, 98.7, 98.0 (5 × 당 -C1), 77.0, 75.0, 74.8(3), 74.7(5), 71.0, 70.8, 70.7, 70.1, 69.4(9), 69.4(7), 69.3(0), 69.2(7), 69.2, 68.3, 68.2(0), 68.1(6), 67.2, 66.6(4), 66.6(0), 66.1, 65.4, 62.4, 62.3, 61.8 및 61.5 (25C, 당-C1을 제외한 당 탄소 및 옥틸-CH₂O), 31.5, 29.1, 29.0, 28.9, 25.9, 22.4 (6 × 옥틸-CH₂), 20.7(3), 20.7(0), 20.6(7), 20.6, 20.5, 20.4(3), 20.4(0), 20.3(9), 20.3(7) (9C, 16 × Ac), 13.85 (옥틸-CH₃).

[0129]



[0130]

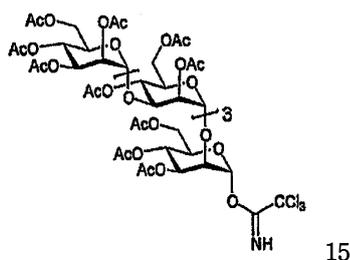
[0131] 화합물(14)을 일반적인 절차에 따라 탈아세틸화시키고(폴리올 C₃₈H₆₉O₂₆ [M+H]⁺에 대한 HRMS 계산치 941.40784, 실측치 941.4060) 설폰화시켜, 생성물(PG501)을 백색 분말로서 수득하였다. 195mg, 72%.

¹H NMR (D₂O, 400 MHz) δ 5.33 (s, 1H),

5.29 (d, 1H, J= 1.6), 5.24 (d, 1H, J= 1.6), 5.21 (d, 1H, J= 1.6), 5.03 (dd, 1H, J= 2.8, 2.0), 4.87 (d, 1H, J= 1.6), 4.86-4.83 (m, 2H), 4.70-3.92 (m, 27H), 3.59 (dt, 1H, J= 9.6, 7.0), 3.44 (dt, 1H, J= 9.6, 7.0), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 10H), 0.678 (t, 3H, J= 7.2); ¹³C NMR (D₂O, 100 MHz) δ 100.5, 100.4, 100.1, 100.0, 99.0, 98.4(1), 98.3(8), 98.3(6), 98.3(5), 76.8(5), 76.7(9), 76.7, 76.6, 76.5(2), 76.4(7), 76.0, 75.4(0), 75.3(5), 75.3, 75.2, 74.3, 73.0(5), 72.9(9), 72.7, 72.6, 71.7, 70.4, 70.2, 69.8(4), 69.7(5), 69.6, 69.1, 67.8(5), 67.7(7), 66.5, 66.2, 31.5, 30.0, 28.8, 25.8, 22.5, 14.0.

[0132]

[0133] 실시예 4: PEG₅₀₀₀ 폴리설페이트(PG504)



[0134]

[0135] 이미데이트(15)

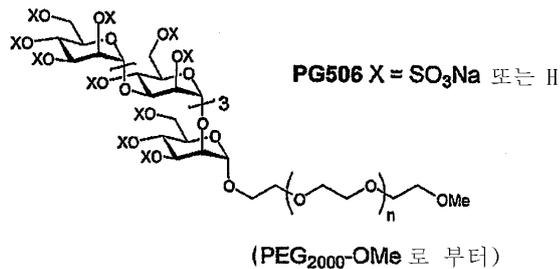
[0136] (A) THF(2mL)중 아세테이트(12)(68mg, 51 μ몰) 및 BnNH₂(17 μL, 152 μ몰)의 혼합물을 얼마간의 시간동안(2일) 교반하였다(실온). 혼합물을 CHCl₃(20mL)로 희석시키고 후처리하였다. 유기 상을 증발시키고 동시 증발시킨 (2×10mL MeCN) 다음 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[0137] (B) 1,2-DCE(4mL)중 조절 생성물(A로부터) 및 트라이클로로아세트나이트릴(1.0mL, 10밀리몰)의 용액에 DBU(10 μL, 6.7 μ몰)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(0°C → 12°C, o/n). 혼합물을 농축시키고 잔류물을

FC(50 내지 90% EtOAc/헥세인)시켜, 화합물(15)을 담황색 오일(35mg, 48%, 2단계)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1 H, NH), 6.32 (d, 1H, J = 2.0, H1^h), 5.36-5.13 (m, 8H), 5.00-4.90 (m, 6H), 4.26-3.75 (m, 20H), 2.15-1.94 (m, 48H).

[0138]



[0139]

PEG₅₀₀₀ 폴리설페이트(PG504)

[0140]

(A) 1,2-DCE(3mL)중 이미테이트(15)(33mg, 20.2 μ몰) 및 PEG₅₀₀₀-모노메틸 에터(151mg, 30.3 μ몰)의 혼합물을 아르곤 대기하에 분자체(3Å 분말 50mg)의 존재하에서 교반하였다(10분). 계속 교반하면서(10분) 혼합물을 냉각시킨(-20℃) 다음 TMSOTf(5 μL, 2.8 μ몰)를 첨가하였다. 약간의 시간(20분)이 지난 후, Et₃N(10 μL)를 도입하고 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(0 내지 7.5% MeOH/CHCl₃)시켜, 화합물(16)을 무색 유리(104mg, 80%, 평균 M_r 6483에 기초함)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28-4.87 (m, 14H), 4.43-3.42 (m, 829 H_s), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.15-1.94 (m, 48H).

[0141]

(B) 일반적인 절차에 따라 화합물(16)(104mg, 16 μ몰)을 탈아세틸화시켜, Man₅-PEG₅₀₀₀-OMe를 무색 왁스(82mg, 89%, 평균 M_r 5769에 기초함)로서 수득하였다.

[0142]

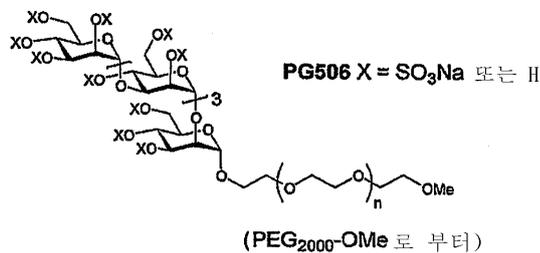
(C) 일반적인 절차에 따라 M₅-PEG₅₀₀₀-OMe(82mg, 14 μ몰)를 설폰화시켜 PG504를 무색 포움(45mg, 42%, 평균 M_r 7401에 기초함)으로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 5.34-4.87 (m, 7H), 4.71-3.97 (m, 20H), 3.76-3.35 (m, 432H), 3.23 (s, 3H, OMe).

[0143]

[0144]

실시예 5: PEG₂₀₀₀ 폴리설페이트(PG506)



[0145]

[0146]

(A) 이미테이트(15)(60mg, 36.5 μ몰)와 PEG₂₀₀₀-OMe(110mg, 55.0 μ몰)의 혼합물을 PEG₅₀₀₀-OMe에 대해 기재된 바와 같이 TMSOTf로 처리하여, 화합물(17)을 무색 유리(96mg, 74%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28-5.13, 5.00-4.87, 4.27-3.40 (3m, 다수의 H, H1^{I-V}, 2^{I-V}, 3^{I-V}, 4^{I-V}, 5^{I-V}, 6a^{I-V}, 6b^{I-V}, OCH₂CH₂O), 3.34 (s, 3H, OMe), 2.15-1.94 (16s, 각각 3H, COMe).

[0147]

[0148]

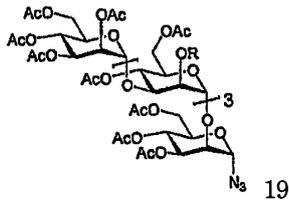
(B) 화합물(17)을 일반적인 절차에 따라 탈아세틸화시켜 PEG₂₀₀₀-OMe 폴리올을 무색 왁스(63mg, 81%)로서 수득하였다. 이 잔류물을 추가로 정제하지 않거나 특징을 결정하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[0149]

(C) 상기 (B)로부터의 생성물을 일반적인 절차에 따라 설폰화시켜 표제 화합물(PG506)을 무색 분말(47mg, 68%)로서 수득하였다.

[0150] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 5.34-3.97 (m, 498H), 3.80-3.35 (m, 81H), 3.23 (s, 3H, OMe).

[0151] 실시예 6: PG502

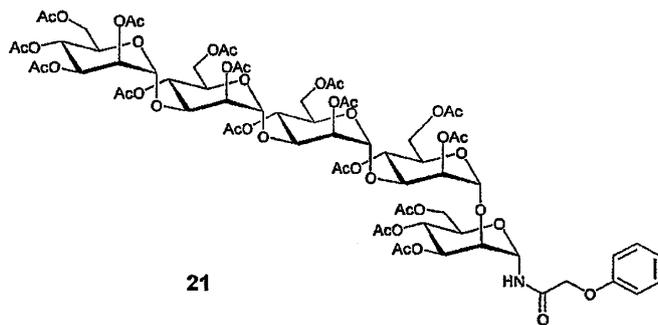


[0152] 아지드(19)

[0154] 무수 DCM(20mL)중 피아세테이트(12)(270mg, 175 μ 몰), TMSN_3 (60mg, 525 μ 몰) 및 SnCl_4 (DCM중 1M 200 μ L)의 용액을 암소에서 하룻밤동안 교반하였다. 추가적인 양(3당량)의 TMSN_3 및 SnCl_4 를 첨가하고 다시 암소에서 하룻밤동안 계속 교반하였다. 얼음 및 NaHCO_3 (포화 수용액)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출한 다음, 염수로 세척하고 증발시킨 후 플래시 크로마토그래피(10g 실리카겔, 구배 용리, 50:50 내지 75:25 EtOAc:Hx)시켜, 아지드(19) 218mg(82%)을 수득하였다.

[0155] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (d, 1H, $J=2.0$, H1^1), 5.29-5.12 (m, 8H), 5.02-4.87 (m, 7H), 4.29-3.76 (m, 19H), 2.18-1.95 (m, 48H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5(9), 170.5(7), 170.5(6), 170.4, 170.3, 170.2, 170.1, 169.9(9), 169.9(8), 169.9(5), 169.7(3), 169.6(9), 169.6(6), 169.6, 169.5, 169.3, 99.3(0), 99.2(7), 99.1, 99.0, 88.1, 75.2, 75.1, 74.8, 71.1, 70.9, 70.8, 70.6, 69.7, 69.5, 69.4, 69.2, 68.3, 67.3, 66.8, 66.7, 65.5(9), 65.5(8), 62.6, 62.2, 62.0, 61.7, 20.8(8), 20.8(6), 20.8, 20.7, 20.6(2), 20.5(8), 20.5(7), 20.5.

[0156] $\text{C}_{62}\text{H}_{84}\text{N}_3\text{O}_{41}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 에 대한 HRMS 계산치 1526.4583, 실측치 1526.4557.

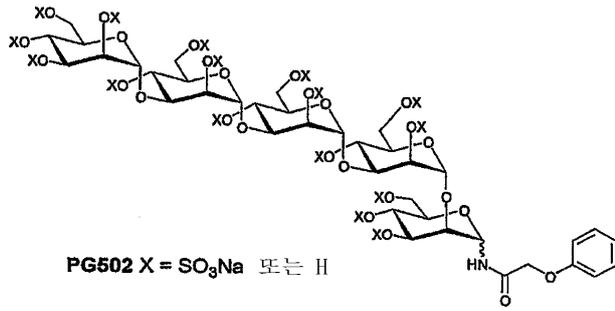


[0157] 1-테옥시-1- α -페녹시아세트아미도 피아세테이트(21)

[0159] 무수 아세트나이트릴(5mL)중 화합물(19)(32mg, 21 μ 몰), PPh_3 (11mg, 42.6 μ 몰) 및 페녹시아세틸 클로라이드(7.3mg, 43 μ 몰)의 용액을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 4시간동안, 이어 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. EtOAc 및 NaHCO_3 (포화 수용액)를 첨가하고 유기 층을 염수로 세척한 다음 건조시키고(MgSO_4) 플래시 크로마토그래피(구배 용리 60:40 내지 90:10 EtOAc:Hx)시켜, 아마이드(21) 11.4mg(33%)을 약간의 나머지 $\text{PPh}_3/\text{PPh}_3\text{O}$ 와 함께 수득하였다.

[0160] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.18 (br d, 1H, $J=8.1$, NH), 7.00-6.90 (m, 3H), 5.79 (dd, 1H, $J=3.8, 8.2$, H1^1), 5.32-4.97 (m, 15H), 4.60-3.76 (m, 21H), 2.20-1.95 (m, 48H, AcO).

[0161] $C_{70}H_{92}NO_{43}$ $[M+H]^+$ 에 대한 HRMS 계산치 1634.5045, 실측치 1634.5002.



[0162]

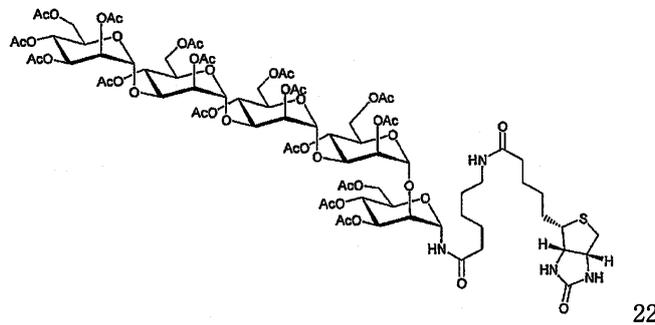
[0163] PG502

[0164] 피아세테이트(21)(11mg, 6.7 μ몰)를 일반적인 절차에 따라 탈아세틸화 및 설론화시켜, 동결건조시킨 후 PG502 6mg(2단계동안 34%)을 수득하였다.

[0165] ¹H NMR (400 MHz, D₂O, 용매 억제) δ: 7.30-7.21 (m, 2H, ArH^m), 6.96-6.84 (m, 3H, ArH^{o,p}), 5.56-3.59 (m, 억제에 의해 영향을 받는 30H)

[0166]

[0166] 실시예 7: PG503



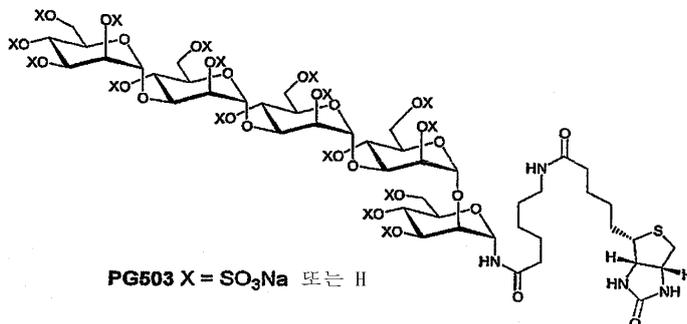
[0167]

[0168] 1-데옥시-1-α-바이오틴아미도카프로아미도 피아세테이트(22)

[0169] 2:1 EtOAc:EtOH(3mL)중 화합물(19)(70mg, 46 μ몰) 및 아담(Adam's) 촉매(2mg)의 혼합물을 H₂(100psi)하에 하룻밤동안 교반한 다음, 여과 및 증발시키고 무수 피리딘과 동시 증발시켰다. 바이오틴아미도카프로에이트 N-하이드록시석신이미드 에스터(31mg, 68 μ몰) 및 1mL의 무수 피리딘을 첨가하고, 혼합물을 교반하면서 3일동안 60℃로 가열하였다. 용액을 증발시키고 플래시 크로마토그래피(9.4g Et₃N 세척된 실리카겔, 구배 용리 75:25 EtOAc:Hx 내지 30:70 MeOH:EtOAc)시켜, 화학식 22의 아마이드 30.8mg(두 단계에 걸쳐 36%)을 수득하였다.

[0170] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (br d, 1H, J=9.4, NH), 6.47, 6.17 (2 × br s, 2 × 1H, 이미드 NHs), 5.40 (br d, 1H, J=9.4, H1^β), 5.40-4.90 (m, 16H), 4.52 (dd, 1H, J=4.9, 7.5, 바이오틴 -H4), 4.36-3.72 (m, 20H), 3.25-3.12 (m, 3H), 2.91 (dd, 1H, J=5.0, 13.0, 바이오틴 -H5A), 2.75 (d, 1H, J=12.9, 바이오틴 -H5B), 2.27-1.96 (m, 52H), 1.82 -1.29 (m, 12H, 알킬 쇠).

[0171]



[0171]

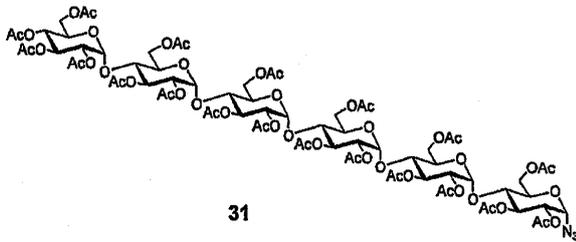
[0172] PG503

[0173] 일반적인 절차에 따라서 피아세테이트(22)(30mg, 16.3 μ 몰)를 탈아세틸화 및 설폰화시킴으로써, 동결건조시킨 후 PG503 28mg(2단계동안 61%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, D₂O, 용매 억제, 아마이드 회전체에 의해 영향 받음) δ 5.60-4.75 (m, 7H, 당 Hs), 4.68 (dd, 1H, J= 4.7, 7.2, 바이오틴 -H4), 4.60-3.60 (m, 26H, 당 Hs), 4.21 (dd, 1H, J= 4.4, 7.2, 바이오틴 -H3), 3.33-3.16 (m, 1H, 바이오틴 -H2), 3.07-2.97 (m, 3H, 바이오틴 -H5A+CH₂N), 2.92 (dd, 1H, J= 4.9, 13.5, 바이오틴 -H5B), 2.33-2.14 (m, 2H, COCH₂B), 2.09 (t, 2H, J= 7.4, COCH₂A), 1.63-1.15 (m, 12H, 알킬 체).

[0174]

[0175] 실시예 8: PG505



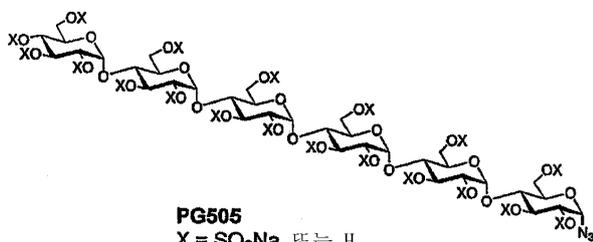
[0176]

[0177] 아지드(31)

[0178] 무수 DCM(20mL)중 말토헥사오즈 피아세테이트(500mg, 273 μ 몰), TMSN₃(83mg, 726 μ 몰) 및 SnCl₄(DCM중 1M 145 μ L)의 용액을 암소에서 하룻밤동안 교반하였다. 추가적인 양의 TMSN₃(50 μ L) 및 SnCl₄(DCM중 1M 100 μ L)를 첨가하고 다시 암소에서 하룻밤동안 계속 교반하였다. 얼음 및 NaHCO₃(포화 수용액)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척한 후, 증발시키고 플래시 크로마토그래피(10g 실리카겔, 구배 용리, 75:20 내지 80:20 EtOAc:Hx)시켜, 아지드(31) 488mg(98%)을 수득하였다.

[0179]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.30-5.11 (m, 11H), 4.93 (t, 1H, J= 9.9), 4.72 (dd, 1H, J= 4.0, 10.5), 4.68-4.57 (m, 6H), 4.44-3.67 (m, 23H), 2.09-1.85 (m, 57H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.3(4), 170.3(1), 170.2(7), 170.2, 170.1(4), 170.1(0), 170.0(7), 170.0, 169.6, 169.4, 169.3, 169.2(3), 169.2(2), 169.1(7), 169.1(4), 169.1(1), 95.5(0), 95.4(5), 95.4, 95.3, 87.1, 74.7, 73.9, 73.3, 73.2, 72.2, 71.4, 71.3, 71.2(4), 71.2(1), 70.2, 70.1, 69.8, 69.0, 68.8, 68.7, 68.2, 67.7, 62.4, 62.3, 62.1(8), 62.1(6), 62.0, 61.1, 30.0, 20.5(5), 20.5(3), 20.5(0), 20.4(6), 20.3(3), 20.2(8), 20.2(4), 20.2(2).

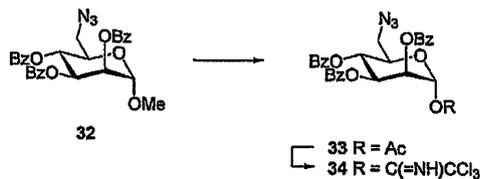


[0180]

[0181] PG505

[0182] 일반적인 절차에 따라 아지드(31)(97mg, 54 μ 몰)를 탈아세틸화 및 설폰화시켜, 동결건조시킨 후 PG505 66mg(2 단계동안 41%)을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, D₂O, 용매 억제) δ : 3.69-5.78 (m, 용매 억제에 의해 영향을 받은 42H).

[0183] 실시예 9: PG515



[0184]

[0185] 6-아지도-6-데옥시-2,3,4-트라이-O-벤조일- α -D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트(34)

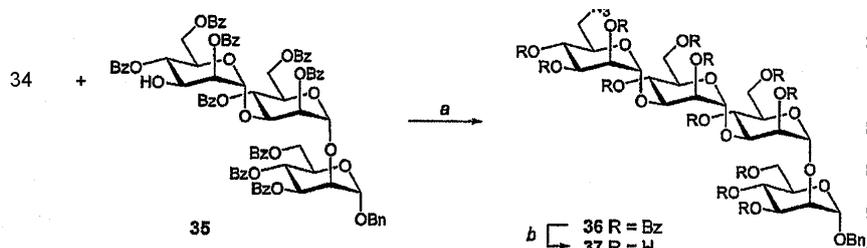
[0186] (A) AcOH(5mL)중 메틸 글라이코사이드(32)[29](1.52g, 2.9밀리몰) 및 Ac₂O(10mL)의 냉각된(0°C) 용액에 H₂SO₄(0.5mL)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(0°C→실온, o/n). pH>5.0이 될 때까지 NaOAc(1.0g)를 첨가한 다음 혼합물을 MeOH(3mL)로 처리하였다. 혼합물을 여과하고 용매를 증발시키고 동시-증발시킨(톨루엔) 다음 후처리(EtOAc) 및 RSF(10 내지 20% EtOAc/헥세인)시켜, 아세테이트(33)를 무색 포움(1.12g, 70%)으로서 수득하였다.

[0187] (B) DMF(10mL)중 아세테이트(33)(1.08g, 1.94밀리몰)의 교반되는 용액에 하이드라진 아세테이트(196mg, 2.13밀리몰)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 가열하였다(55°C, 15분). 혼합물을 포화 NaCl에 붓고 추출하였다(EtOAc). 유기 층을 증발시키고 RSF(10 내지 30% EtOAc/헥세인)시켜, 무색 오일(888mg)을 수득하였다. 잔류물을 동시 증발시키고(2×100mL CH₃CN), 추가로 정제하지 않거나 특징을 결정하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[0188] (C) 1,2-DCE(8mL)중 (B)로부터의 조질 생성물(상기)(888mg) 및 Cl₃CN(2.0mL, 20밀리몰)의 용액에 DBU(3방울)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(0°C→실온, 1시간). 혼합물을 여과하고 용매를 증발시킨 다음, 잔류물을 FC(10 내지 30% EtOAc/헥세인)시켜, 이미데이트(34)를 무색 오일(777mg, 61%, 2단계)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (br s, 1H, NH), 8.10-7.22 (m, 15H, ArH), 6.56 (d, 1H, J_{1,2} 2.0 Hz, H1), 5.99 (dd, 1H, J_{3,4-4,5} 9.6 Hz, H4), 5.94-5.88 (m, 2H, H2,3), 4.44 (ddd, 1H, J_{5,6} 2.8, 5.6 Hz, H5), 3.54 (dd, 1H, J_{6,6} 13.6 Hz, H6), 3.47 (dd, 1H, H6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.61, 165.37, 159.95, 134.00, 133.92, 133.58, 130.25, 130.05, 129.12, 129.04, 128.97, 128.91, 128.76, 128.74, 128.57, 94.62, 73.03, 69.69, 68.90, 67.05, 51.06.

[0189]



[0190]

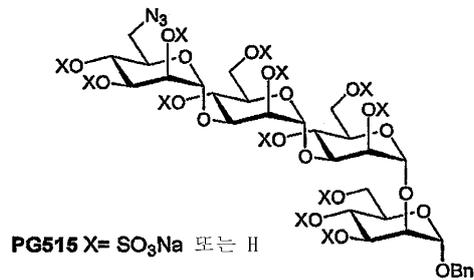
[0191] 벤질 (6-아지도-6-데옥시- α -D-만노피라노실)-(1→3)-(α -D-만노피라노실)-(1→3)-(α -D-만노피라노실)-(1→2)-(α -D-만노피라노사이드)(37)

[0192] (A) 1,2-DCE(3mL)중 이미데이트(34)(93mg, 141 μ 몰), 알콜(35)(90mg, 94.1 μ 몰) 및 분자체(3Å 분말 50mg)의 혼합물을 TMSOTf(10 μ L, 55.1 μ 몰)로 처리하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(0°C→실온, 20분). Et₃N(100 μ L)을 도입하고 혼합물을 여과한 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 FC(10 내지 40% EtOAc/헥세인)시켜, 아지드(36)를 무색 오일(68mg, 57%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80-7.12 (m, 65H, ArH), 6.01 (dd, 1H, *J*_{3,4-4,5} 9.9 Hz, H4^{III}), 5.96 (dd, 1H, *J*_{3,4-4,5} 9.9 Hz, H4^I), 5.92 (dd, 1H, *J*_{3,4-4,5} 9.6 Hz, H4^{II}), 5.83 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.3 Hz, H3^I), 5.79 (dd, 1H, *J*_{1,2} 2.0, *J*_{2,3} 3.3 Hz, H2^{II}), 5.70 (dd, 1H, *J*_{3,4-4,5} 9.9 Hz, H4^{IV}), 5.50 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.3 Hz, H3^{IV}), 5.36 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.7 Hz, H1^{III}), 5.29 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.0 Hz, H2^{III}), 5.23 (d, 1H, H1^{II}), 5.18 (dd, 1H, *J*_{1,2} 1.9 Hz, H2^{IV}), 5.16 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.6 Hz, H1^I), 4.87 (d, 1H, H1^{IV}), 4.72-4.24 (m, 14H, H2^I, H3^{III}, H5^{I-III}, H6^{I-III}), 3.99 (ddd, 1H, *J*_{5,6} 2.9, 3.4 Hz, H5^{IV}), 3.02 (dd, 1H, *J*_{6,6} 13.5 Hz, H6^{IV}), 2.83 (dd, 1H, H6^{IV}).

(B) 일반적인 절차에 따라 벤조에이트(36)(63mg, 31 μ몰)를 에스터 교환시키고, 잔류물을 크로마토그래피(C18, 0 내지 10% MeOH/H₂O)시켜 테트라사카라이드(37)를 무색 유리(15mg, 62%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.34-7.22 (m, 5H, ArH), 5.12 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.5 Hz, H1a), 5.09 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.7 Hz, H1b), 5.07 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.6 Hz, H1c), 4.92 (d, 1H, *J*_{1,2} 1.9 Hz, H1d), 4.71, 4.48 (AB 사중선의 AB, *J* 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.14 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.0 Hz, H2a), 4.19 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.2 Hz, H2b), 3.96 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.4 Hz, H2c), 3.94 (dd, 1H, *J*_{3,4} 9.4 Hz, H3b), 3.88-3.52 (m, 19H, H2d, H3a,c,d, H4a-d, H5a-d, H6a-d), 3.44 (dd, 1H, *J*_{5,6} 6.3, *J*_{6,6} 10.1 Hz, H6^{IV}).

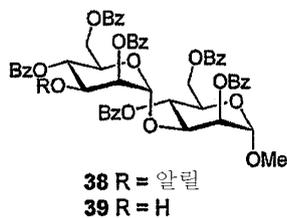


PG515

일반적인 절차에 따라 테트라사카라이드(37)(12mg, 15.3 μ몰)를 설포화시켜, 동결건조시킨 후 PG515 14mg(2단 계동안 38%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 7.47-7.37 (m, 1H, ArH), 5.45-4.02 (m, 29H, C1^{I-IV}, 2^{I-IV}, 3^{I-IV}, 4^{I-IV}, 5^{I-IV}, 6a^{I-IV}, 6b^{I-III}, CH₂Ph), 3.69-3.67 (m, 1H, H6b^{IV}).

실시예 10: PG509

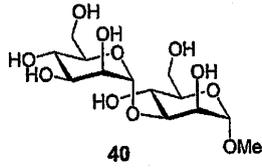


메틸 3-O-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노사이드(39)

(A) 1,2-DCE(6mL)중 3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트 [26](410mg, 0.57밀리몰) 및 메틸-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노사이드[26](300mg, 0.51밀리몰)의 혼합물을 분자체(3Å 분말 700mg)의 존재하에 TMSOTf(30 μL, 0.17밀리몰)로 처리하고, 합쳐진 혼합물을 교환하였다(0°C → 실온, 30분). Et₃N(100 μL)을 도입하고 혼합물을 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜, 다이사카라이드(38)를 무색 오일로서 수득하였다.

(B) MeOH(10mL) 및 1,2-DCE(10mL)중 (A)로부터의 생성물의 용액에 PdCl₂(40mg)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 가열하였다(70°C, 40분). 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜, 알콜(39)을 무색

오일(316mg, 68%, 2단계)로서 수득하였다. ¹H 및 ¹³C NMR (CDCl₃) 스펙트럼은 문헌[26]에 이미 보고된 것과 유사하였다.



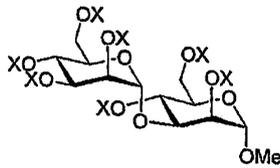
[0205]

[0206]

메틸 (α-D-만노피라노실)-(1→3)-(α-D-만노피라노사이드)(40)

[0207]

일반적인 절차에 따라 알콜(39)(10mg, 0.10밀리몰)을 에스터 교환시켜 다이사카라이드(40)를, NMR에 의해 문헌[30,31]에 보고된 것과 동일한 무색 오일(3mg, 85%)로서 수득하였다.



[0208]

[0209]

PG509

[0210]

일반적인 절차에 따라 다이사카라이드(40)(25mg, 70 μ 몰)를 설폰화시켜, 동결건조 후 PG509 27mg(36%)을 수득하였다.

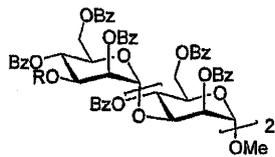
[0211]

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

5.26 (d, 1H, J_{1,2} 1.8 Hz; H1^H), 4.98 (dd, 1H, J_{2,3} 2.4 Hz; H2^H), 4.87 (d, 1H, J_{1,2} 1.9 Hz; H1^L), 4.60-4.55 (m, 1H; H3^H), 4.53 (dd, 1H, J_{2,3} 2.3 Hz; H2^L), 4.41-4.19 (m, 5H; H4^L, 4^H, 6a^L, 6a^H, 6b^H), 4.15 (dd, 1H, J_{3,4} 9.3 Hz; H3^L), 4.06-3.91 (m, 3H; H5^L, 5^H, 6b^L), 3.29 (s, 3H; OCH₃).

[0212]

실시예 11: PG508



[0213]

[0214]

메틸 3-O-[3-O-(2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실)-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실]-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노사이드(42)

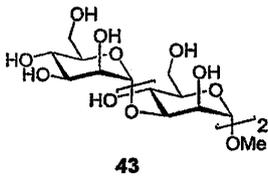
[0215]

(A) 1,2-DCE(5mL)중 3-O-알릴-2,4,6-트라이-O-벤조일-α-D-만노피라노실 트라이클로로아세트이미데이트 (269mg, 0.37밀리몰) 및 알콜(39)(306mg, 0.31밀리몰)의 혼합물을 분자체(3Å 분말 100mg)의 존재하에 TMSOTf(20 μ L, 0.11밀리몰)로 처리하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(0℃→실온, 30분). Et₃N(100 μ L)을 도입하고 혼합물을 여과한 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜 트라이사카라이드(41)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0216]

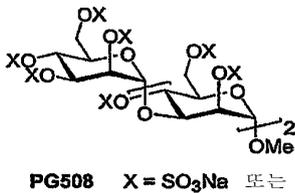
(B) MeOH(10mL) 및 1,2-DCE(10mL)중 (A)로부터의 생성물의 용액에 PdCl₂(40mg)를 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 가열하였다(70℃, 40분). 용매를 증발시키고 잔류물을 FC(10 내지 50% EtOAc/헥세인)시켜, 알콜(42)을 무색 오일(316g, 70%, 2단계)로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14-7.22 (m, 45H, ArH), 6.63 (dd, 1H, $J_{1\text{III},2\text{III}}$ 1.8, $J_{2\text{III},3\text{III}}$ 3.3 Hz, $\text{H}2^{\text{III}}$), 5.94 (dd, 1H, $J_{3\text{III},4\text{III}}$ 10.0, $J_{4\text{III},5\text{III}}$ 10.0 Hz, $\text{H}4^{\text{III}}$), 5.84 (dd, 1H, $J_{3\text{II},4\text{II}}$ 9.9, $J_{4\text{II},5\text{II}}$ 9.9 Hz, $\text{H}4^{\text{II}}$), 5.48 (dd, 1H, $J_{3\text{I},4\text{I}}$ 9.8, $J_{4\text{I},5\text{I}}$ 9.8 Hz, $\text{H}4^{\text{I}}$), 5.26 (d, 1H, $J_{1\text{I},2\text{I}}$ 1.9 Hz, $\text{H}1^{\text{I}}$), 5.22 (dd, 1H, $J_{1\text{II},2\text{II}}$ 2.1, $J_{2\text{II},3\text{II}}$ 3.0 Hz, $\text{H}2^{\text{II}}$), 4.91 (d, 1H, $\text{H}1^{\text{III}}$), 4.90 (dd, 1H, $J_{2\text{I},3\text{I}}$ 3.2 Hz, $\text{H}2^{\text{I}}$), 4.86 (dd, 1H, $J_{1\text{II},2\text{II}}$ 1.7 Hz, $\text{H}1^{\text{II}}$), 4.67-4.63 (, 12H, $\text{H}3^{\text{I}}, 3^{\text{II}}, 3^{\text{III}}, 5^{\text{I}}, 5^{\text{II}}, 5^{\text{III}}, 6^{\text{I}}, 6^{\text{II}}, 6^{\text{III}}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.49, 166.38, 166.25, 166.07, 165.94, 165.77, 165.63, 165.19, 165.15, 133.80, 133.60, 133.61, 133.58, 133.52, 133.06, 130.22, 130.16, 130.09, 130.05, 130.16, 129.97, 129.9, 129.88, 129.84, 129.51, 129.17, 129.01, 128.85, 128.63, 128.53, 128.5, 128.46, 99.35, 99.24, 98.73, 76.48, 76.12, 72.45, 71.77, 71.64, 69.93, 69.7, 69.01, 68.86, 68.6, 68.53, 67.82, 63.17, 62.79, 62.41, 55.66; ESMS: m/z 1373.4 $[\text{M} - \text{Bz} + \text{H} + \text{Na}]^+$, 1269.4 $[\text{M} - 2\text{Bz} + 2\text{H} + \text{Na}]^+$.



메틸 (α -D-만노피라노실)-(1→3)-(α -D-만노피라노실)-(1→3)-(α -D-만노피라노사이드)(43)

일반적인 절차에 따라 알콜(42)(115mg, 0.79밀리몰)을 에스터 교환시켜 트라이사카라이드(43)를, NMR에 의해 문헌[32]에 보고된 것과 동일한 무색 오일(35mg, 86%)로서 수득하였다. HRMS: m/z 519.1862 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 541.1646 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

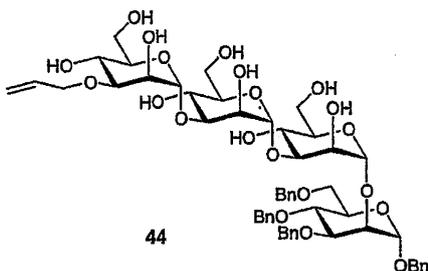


PG508

일반적인 절차에 따라 트라이사카라이드(43)(25mg, 49 μ 몰)를 설폰화시켜, 동결 건조시킨 후 PG508 36mg(49%)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 5.26 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz; $\text{H}1^{\text{III}}$), 5.22 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.8 Hz; $\text{H}1^{\text{II}}$), 5.04 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.4 Hz; $\text{H}2^{\text{III}}$), 4.89 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.6 Hz; $\text{H}1^{\text{I}}$), 4.76-4.75 (m, 1H; $\text{H}2^{\text{II}}$), 4.60-4.55 (m, 1H; $\text{H}3^{\text{III}}$), 4.55 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.1 Hz; $\text{H}2^{\text{I}}$), 4.50 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.6, $J_{4,5}$ 9.7 Hz; $\text{H}4^{\text{III}}$), 4.41-4.12, 4.04-3.91 (m, 12H; $\text{H}3^{\text{II}}, 4^{\text{I}}, 4^{\text{II}}, 5^{\text{I-III}}, 6\text{a}^{\text{I-III}}, 6\text{b}^{\text{I-III}}$), 4.10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.5 Hz; $\text{H}3^{\text{I}}$), 3.29 (s, 3H; OCH_3).

실시예 12: PG512



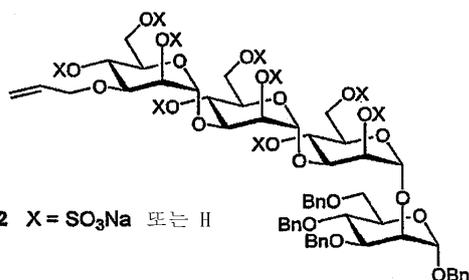
벤질 (3-O-알릴- α -D-만노피라노실)-(1→3)-(α -D-만노피라노실)-(1→3)-(α -D-만노피라노실)-(1→2)-(3,4,6-트라이-O-벤질- α -D-만노피라노사이드)(44)

[0228] 나트륨(작은 조각)을 MeOH(6mL)중 노나벤조에이트(28)(115mg, 0.79밀리몰)에 첨가하고, 합쳐진 혼합물을 교반하였다(실온, o/n). 혼합물을 중화시키고(도웍스 50X8, H⁺) 여과한 다음, 여액을 농축시키고 FC(O 내지 10% MeOH/CH₂Cl₂)시켜, 테트라벤질 에터(44)를 무색 오일(89mg, 64%)로서 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD) δ 7.33-7.13 (m, 20H, ArH), 6.02-5.92 (m, 1H, CH=CH₂), 5.32-5.27, 5.11-5.09 (2m, 2H, CH=CH₂), 5.10 (d, 1H, J_{1,2} 1.4 Hz, H1a), 5.09 (d, 1H, J_{1,2} 1.5 Hz, H1b), 5.03 (d, 1H, J_{1,2} 1.2 Hz, H1c), 4.97 (d, 1H, J_{1,2} 1.4 Hz, H1d), 4.74, 4.49 (2d, AB of ABq, J_{H,H} 10.9 Hz, PhCH₂-a), 4.67, 4.48 (2d, ABg의 AB, J_{H,H} 11.8 Hz, PhCH₂-b), 4.65, 4.58 (2d, ABg의 AB, J_{H,H} 11.6 Hz, PhCH₂-c), 4.57, 4.51 (2d, ABg의 AB, J_{H,H} 12.4 Hz, PhCH₂-d), 4.21-3.62 (m, 26H, H2^{I-IV}, 3^{I-IV}, 4^{I-IV}, 5^{I-IV}, 6a^{I-IV}, 6b^{I-IV}, OCH₂CH=).

[0229]



[0230]

[0231] PG512

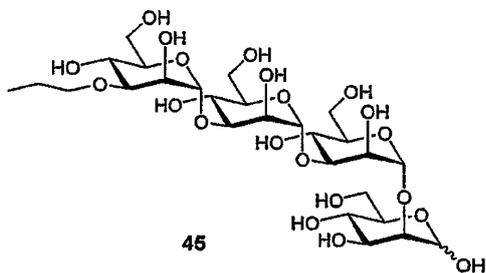
[0232] 일반적인 절차에 따라 테트라사카라이드(44)(23mg, 21.5 μ 몰)를 설폰화시켜, PG512를 무색 분말(26mg, 61%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

7.32-7.18, 7.00-6.98 (2m, 20H, ArH), 5.88-5.78 (m, 1H, CH=CH₂), 5.30-5.23, 5.08-5.04, 4.91-4.90, 4.83-4.82, 4.71-4.08, 4.00-3.89, 3.73-3.70, 3.62-3.45 (8m, 40H, CH=CH₂, OCH₂CH, H1-6^{I-IV}, PhCH₂^{HV}).

[0233]

[0234] 실시예 13: PG513



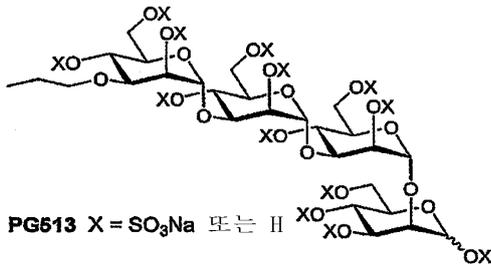
[0235]

[0236] THF(1mL) 및 H₂O(1mL)중 테트라벤질 에터(44)(62mg, 50 μ 몰) 및 Pd(OH)₂(C상의 10% 10mg)의 혼합물을 H₂(100p.s.i.)하에 교반하였다(실온, o/n). 혼합물을 여과하고 농축시킨 다음 FC(SiO₂; H₂O)시켜, 프로필 에터(45)를 무색 유리(32mg, 73%)로서 수득하였다.

¹H NMR (D₂O) δ 5.22 (br s, 1H, H1a), 5.00 (d, 1H, J_{1,2} 1.7 Hz,

H1b), 4.97 (d, 1H, J_{1,2} 1.6 Hz, H1c), 4.87 (d, 1H, J_{1,2} 1.8 Hz, H1d), 4.11-4.07, 3.91-3.35 (2m, 26H, H2^{I-IV}, 3^{I-IV}, 4^{I-IV}, 5^{I-IV}, 6a^{I-IV}, 6b^{I-IV}, OCH₂), 1.50-1.42 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.76 (t, 3H, J_{H,H} 7.2 Hz, CH₂CH₃).

[0237]



[0238]

[0239]

PG513

[0240]

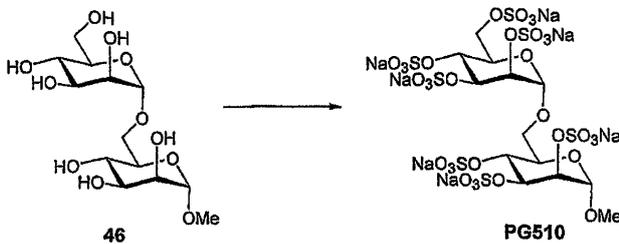
일반적인 절차에 따라 테트라사카라이드(45)(21mg, 29.6 μ 몰)를 설폰화시켜 PG513을 무색 분말(29mg, 34%)로 수득하였다.

[0241]

¹H NMR (D₂O) δ 5.61 (d, 1H, J_{1,2} 2.3 Hz; H1a), 5.61 (br s, 1H; H1b), 5.32 (d, 1H, J_{1,2} 1.8 Hz; H1c), 5.26 (d, 1H, J_{1,2} 2.0 Hz; H1d), 4.90-4.88, 4.77-4.31, 4.23-4.04, 3.98-3.81, 3.57-3.51, 3.41-3.36 (6m, 26H, OCH₂CH₂, H2-6^{IV}), 1.48-1.39 (m, 1H; CH₂CH₃), 0.76 (dd, 1H, J_{H,H} 7.4 Hz; CH₂CH₃).

[0242]

실시예 14: PG510



[0243]

[0244]

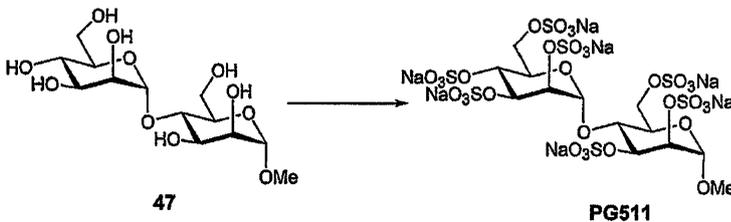
일반적인 절차에 따라 폴리올(46)[31](22mg, 61.7 μ 몰)을 설폰화시켜 PG510을 무색 분말(46mg, 70%)로 수득하였다.

[0245]

¹H NMR (D₂O) δ 5.10 (d, 1H, J_{1,2} 2.0 Hz; H1^{II}), 4.90 (d, 1H, J_{1,2} 2.0 Hz; H1^I), 4.78 (dd, 1H, J_{2,3} 3.0 Hz; H2^{II}), 4.73 (dd, 1H, J_{2,3} 3.1 Hz; H2^I), 4.64-4.40 (m, 1H; H3^{II}), 4.52 (dd, 1H, J_{3,4} 9.5 Hz; H3^I), 4.33-4.30 (m, 2H; H4^{II}, 6a^{II}), 4.22 (dd, 1H, J_{4,5} 9.7 Hz; H4^I), 4.12-4.04 (m, 2H; H5^{II}, 6b^{II}), 3.96-3.90 (m, 2H; H5^I, 6a^I), 3.76 (dd, 1H, J_{5,6} 8.6, J_{6a,6b} 11.3 Hz; H6b^I), 3.31 (s, 3H; OCH₃).

[0246]

실시예 15: PG511



[0247]

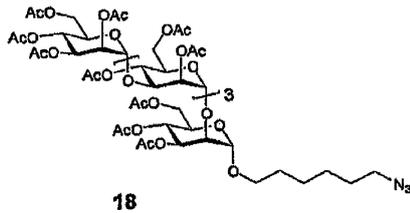
[0248]

일반적인 절차에 따라 폴리올(47)[31](20mg, 56 μ 몰)을 설폰화시켜, PG511을 무색 분말(29mg, 48%)로 수득하였다.

[0249]

¹H NMR (D₂O) δ 5.36 (d, 1H, J_{1,2} 2.2 Hz; H1^{II}), 4.90 (br s, 1H; H2^{II}), 4.87 (d, 1H, J_{1,2} 2.1 Hz; H1^I), 4.74 (dd, 1H, J_{2,3} 3.0 Hz; H2^I), 4.58-4.40, 4.29-4.10, 3.88-3.85 (3m, 10H, H3-6^{II}), 3.30 (s, 3H; OCH₃).

[0250] 실시예 16: PG514



[0251]

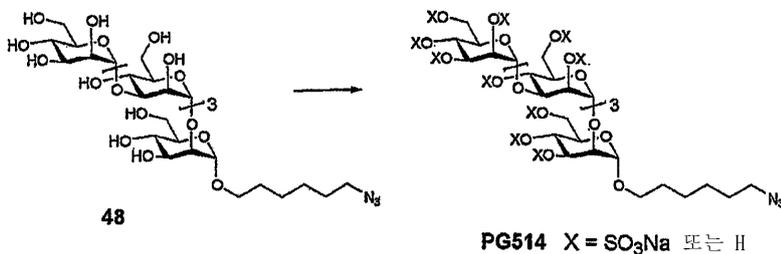
[0252] 아지드(18)

[0253] (A) DCE(20mL, 3 Å 분자체)중 피아세테이트(12)(700mg, 0.453밀리몰) 및 6-브로모-1-헥산올(492.7mg, 2.721밀리몰)의 용액에 보론 트라이플루오라이드 다이에틸 에테레이트(257mg, 1.81밀리몰)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 아르곤하에 72시간동안 교반하였다. 용액을 냉각시키고 Et₃N으로 중화시킨 다음 DCM(30mL)으로 희석시키고 포화 NaHCO₃로 세척한 후, 건조시키고(MgSO₄) 플래시 크로마토그래피(실리카, 구배 용리, 40:60 내지 100:0 EtOAc:Hx)시켜, 6-브로모헥실 글라이코사이드 340mg(0.204밀리몰, 45.0%)을 수득하였다.

[0254]

[0255] (B) DMF(4mL)중 (A)로부터의 6-브로모헥실 글라이코사이드(340mg, 0.204밀리몰) 및 아지드화나트륨(66mg, 1.02밀리몰)의 용액을 100°C에서 48시간동안 가열하였다. 조질 혼합물의 TLC 분석은 변화를 나타내지 않았다. 이어, 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드(20mg)를 첨가하고 혼합물을 추가로 48시간동안 반응시켰다. 조질 혼합물을 냉각시키고 플래시 크로마토그래피(0:100 내지 5:95 DCM:MeOH)시켜, 아지드(18) 21.1mg(0.013밀리몰, 6.4%)을 수득하였다.

[0256]



[0257] PG514

[0258] (A) 표준 켐플렌(Zemplen) 조건(2mL MeOH)하에서 아지드(18)(21.1mg, 0.013밀리몰)를 탈아세틸화시켜, 폴리올(48) 12.6mg(0.013밀리몰, 102%)을 수득하였다.

[0259] (B) 일반적인 황산화 절차에 따라 폴리올(48)(12.6mg, 13.2 μ 몰)을 SO₃?트라이메틸아민으로 처리하여, PG514를 무색 분말(18.4mg, 54%)로서 수득하였다.

[0260] ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): 5.40-4.69 (m, 8 H), 4.68-3.41 (m, 27H), 3.22 (t, 2H, J = 6.5), 1.51 (br s, 5H), 1.29 (br s, 5H).

[0261] 화합물의 생물학적 시험

[0262] 성장 인자 결합 분석

[0263] 표면 플라즈몬 공명(SPR)에 기초한 용액 친화력 분석법을 이용하여 성장 인자 FGF-1, FGF-2 및 VEGF의 리간드의 결합 친화력을 측정하였다. 이 분석법의 원리는 센서칩 표면 상에 부동화된 헤파린이 성장 인자와 리간드의 평형화된 용액 중에서 유리 성장 인자와 결합된 성장 인자를 식별한다는 것이다. 용액을 주입하면, 유리 성장 인자는 부동화된 헤파린에 결합하고 SPR 반응의 증가로서 검출되며, 이렇게 하여 그의 농도를 결정한다. 리간드 농도의 함수로서의 유리 성장 인자 농도의 감소에 의해 해리 상수 K_d 를 계산할 수 있다. 상호작용이 HS 결합 부위와 관련될 때 성장 인자에 결합하는 리간드만이 검출될 수 있어서, 단백질의 다른 부위로의 비-특이적 결합을 평가하게 될 가능성이 없어짐에 주의하는 것이 중요하다. 모든 단백질:리간드 상호작용에 대해 1:1의 화학량론을 가정한다.

[0264] 성장 인자 결합 활성을 시험하기 위하여, 헤파린-코팅된 센서칩을 사용하였다. 스트렙타비딘-코팅된 센서칩 상에서의 바이오틴일화 BSA-헤파린의 부동화를 통한 이들의 제조 방법이 기재되어 있다[5]. 헤파린은 또한 아디프산 다이하이드라지드 또는 1,4-다이아미노부테인을 사용하는 알데하이드 커플링을 통해서도 부동화된다. 각 K_d 측정을 위해, 완충액 중에 고정된 농도의 단백질 및 변화하는 농도의 리간드를 함유하는 용액을 제조하였다. FGF-1 및 VEGF로의 리간드 결합은 HBS-EP 완충액(10mM HEPES, pH 7.4, 150mM NaCl, 3.0mM EDTA 및 0.005% (v/v) 폴리솔베이트 20) 중에서 측정하는 반면, FGF-2로의 결합은 0.3M NaCl을 함유하는 HBS-EP 완충액 중에서 측정하였다[5]. 주입하기 전에, 샘플을 4°C에서 유지시켜 단백질 안정성을 최대화시켰다. 각 분석 혼합물에 대해, 용액 50 내지 200 μ L를 5 내지 40 μ L/분으로 주입하고 상대적인 결합 반응을 측정하였다. 표면 결합 실험은 모두 25°C에서 수행하였다. 4M NaCl 40 μ L를 40 μ L/분으로 주입한 후, 완충액 40 μ L를 40 μ L/분으로 주입함으로써, 표면을 재생시켰다.

[0265] BIA평가 소프트웨어[비아코어(BIAcore)]를 이용하여 센서그램 데이터를 분석하였다. 실험 센서그램으로부터 배경 센서그램을 빼서 특이적 결합의 곡선을 수득한 후, 모든 곡선에 대해 기준선을 0으로 조정하였다. 상대적인 반응 값 대 주입된 단백질 농도에 관한 표준 곡선은 직선이어서, 결합 반응이 단백질 농도에 비례함을 나타내었으며, 따라서 물질 수송 조건하에서 결합 실험을 수행하였음을 암시하였다[34]. 따라서, 하기 수학식 1을 이용하여 각 주입시의 상대적인 결합 반응을 유리 단백질 농도로 전환시킬 수 있다:

수학식 1

[0266]
$$[P] = \frac{r}{r_m} [P]_{\infty}$$

[0267] 상기 식에서, r 은 상대적인 결합 반응이고, r_m 은 최대 결합 반응이다.

[0268] 주입 전에 용액에서 확립된 결합 평형상태는 1:1 화학량론인 것으로 가정하였다. 그러므로, 평형상태 $P+L \leftrightarrow P_2L$ (여기에서, P 는 성장 인자 단백질에 상응하고, L 은 리간드이며, P_2L 은 단백질:리간드 착체임)의 경우, 평형상태 방정식은 하기 수학식 2이며, 결합 방정식[5]은 하기 수학식 3으로 표현될 수 있다:

수학식 2

[0269]
$$K_d = \frac{[P][L]}{[P \cdot L]}$$

수학식 3

[0270]
$$[P] = [P]_{\infty} - \frac{(K_d + [L]_{\infty} + [P]_{\infty}) + \sqrt{(K_d + [L]_{\infty} + [P]_{\infty})^2 - 4[L]_{\infty}[P]_{\infty}}}{2}$$

[0271] 주어진 K_d 값은 결합 방정식을 이용하여 $[P]$ 대 $[L]_{\infty}$ 의 플롯에 피팅시킨 값이다. K_d 값을 2회 측정할 경우, 이 값은 2회 측정치의 평균을 나타낸다. 이들 성장 인자에 단단히 결합하는 GAG 유사체(mimetic), 예컨대 PI-88은 생체 내에서 생물학적 반응을 이끌어내는 것으로 밝혀졌다[5].

[0272] 헤파라나제 저해 분석

[0273] 마이크로콘(Microcon) 한외여과 분석법을 이용하여 헤파라나제 분석을 수행하였다. 이 분석법은 원칙적으로

천연 HS로부터 헤파라나제에 의해 분해된 물리적으로 분리된 헤파란 설페이트(HS)에 의존하여 헤파라나제 활성을 결정한다. 이 분석에서는 한외여과 장치(마이크로콘 YM-10)를 이용하여 보다 작은 헤파라나제-절단된 HS 분절을 천연 HS로부터 분리시킨다.

[0274] 반응은 90 μL의 부피[40mM 아세테이트 완충액(pH 5.0), 0.1mg/mL BSA, 90ng 헤파라나제, 2.5 μM ³H 라벨링된 HS, 다양한 농도의 저해제]로 구성되었다.

[0275] ³H 라벨링된 HS를 제외한 모든 성분으로 반응을 구성하고 22°C에서 10분동안 평형화시켰다. 이어, HS를 첨가한 즉시 20 μL를 취하고 10mM 포스페이트(pH 7.0) 80 μL와 혼합한 다음 100 μL를 마이크로콘 YM-10 농축기로 옮기고, 이를 약 14000g에서 5분동안 원심분리시킴으로써 분석을 개시하였다. 막을 통해 통과한 용액(여액)을 보유하였다. 이 샘플을 제로시간(시간=0) 샘플로 간주하였다. 이제 부피가 70 μL가 된 분석물을 22°C에서 2.5시간동안 반응시킨 다음 각 분석물로부터의 20 μL의 세 분취량에 대해 여과 단계를 반복하였다.

[0276] 제로시간 여액 및 3개의 2.5시간 여액 샘플을 ³H에 대해 계수하였다. 제로시간 및 평균을 낸 2.5시간 샘플 사이의 차이가 헤파라나제 활성의 양을 나타내었다. 저해제가 존재하지 않음을 제외하고는 상기 분석 조성물과 동일한 헤파라나제 표준 분석으로 모든 저해 분석을 수행하고, 이 표준치와 비교함으로써 다른 분석에서의 헤파라나제 저해량을 결정하였다. 이 분석에서 PI-88의 IC₅₀은 0.98 μM이었다.

[0277] 항바이러스 분석

[0278] 분석 동안 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포[35] 및 단순 헤르페스 바이러스(HSV-1) KOS321 균주[36]의 단일층 배양물을 사용하였다. 나이버그(Nyberg) 등[13]에 의해 기재된 바와 같이 화합물에 대해 항바이러스 분석을 수행하였다. 간략히, 바이러스 약 200 플라크 형성 단위와 화합물의 일련의 5배 희석액(0.032 내지 20 μM)을 혼합함으로써, 외부로부터 첨가된 바이러스에 의한 세포의 감염에 대한 화합물의 효과를 시험하였다. 바이러스 및 화합물을 실온에서 10분간 배양한 다음, 혼합물을 세포에 첨가하고 세포 단일층을 37°C에서 2시간동안 정치시켰다. 이어, 접종물을 흡입하고 이글(Eagle's) 최소 필수 배지(EMEM)중 1% 메틸셀룰로즈 용액의 겹 배지로 대체하였다. 세포를 37°C에서 3일동안 배양시킨 후 발생한 바이러스 플라크를 1% 크리스탈 바이올렛 용액으로 염색하고 계수하였다. HSV-1으로 감염시킨 후 세포에 대한 무혈청 겹 배지중 화합물의 일련의 5배 희석액(0.032 내지 20 μM)을 첨가함으로써, HSV-1의 세포-대-세포 전파에 대한 화합물의 효과를 시험하였다. 세포와 화합물을 37°C에서 3일동안 배양한 후, 20개 플라크의 상을 캡처한 다음 IM500 소프트웨어[라이카(Leica)]를 사용하여 면적을 계산하였다. 세포의 바이러스 감염 및 바이러스의 세포-대-세포 전파에 대한 결과가 각각 도 1A 및 1B에 기재되어 있는 한편, 유도된 IC₅₀ 값이 표 1에 제공된다.

[0279] 결과

[0280] 앞 부분에 기재된 바와 같은 시험의 결과는 하기 표 1에 기재되어 있다.

표 1

화합물	K _d aFGF (pM)	K _d bFGF (nM)	K _d VEGF (nM)	헤파라나제 저해 (IC ₅₀ , μM)	HSV-1 감염력 (IC ₅₀ , μM)	HSV-1 세포- 대-세포 전파 (IC ₅₀ , μM)
PG500	120 ± 25	86 ± 7	1.72 ± 0.19	1.83 ± 0.483	2	1
PG501	144 ± 8	68.3 ± 2.9	1.67 ± 0.11	1.64 ± 0.406	1	0.4
PG502	660 ± 40	112 ± 9	7.1 ± 0.6	2.02 ± 0.284	7	5
PG503	390 ± 70	84 ± 8	7.2 ± 0.6	1.85 ± 0.311	2	3
PG504	361 ± 28	150 ± 9	8.1 ± 0.6	6.03 ± 1.05	미시험	11
PG505	1960 ± 300	137 ± 12	4.8 ± 0.4	1.04 ± 0.147	3	6
PG506	88 ± 17	114 ± 13	3.5 ± 0.8	2.12 ± 0.152	10	7

[0281]

[0282] 약동학적 평가

[0283] $[^{35}S]$ -라벨링된 화합물의 제조

[0284] PG500, 501, 503, 504, 506 및 PI-88의 폴리올 전구체(각각 2mg)를 P_2O_5 상에서 진공하에 3일동안 건조시켰다. 무수 DMF[알드리치(Aldrich), 새롭게 정화된 3Å 분자체 상에서 재건조시킴] 300 μ L중 $^{35}SO_3^2$ 피리딘 착체 1.77mg(2.0mCi) 및 $SO_3^2Me_3N$ 2mg의 모 용액 50 μ L를 각 바이알에 주사하였다. 무수 DMF 600 μ L를 추가로 SO_3^2 바이알에 첨가하고 각 샘플 바이알에 분배하였다. 샘플을 66시간동안 60°C로 가열하였다. $SO_3^2Me_3N$ (무수 DMF 300 μ L중 14mg)을 각 용기에 첨가하고 생성된 용액을 하룻밤동안 60°C로 가열하였다. 바이알을 실온으로 냉각시키고 정제하기를 기다리며 -80°C에서 저장하였다.

[0285] Na_2CO_3 (포화 수용액, pH 8 내지 9로 조정됨)를 첨가함으로써 각 샘플을 급랭시키고 건조할 때까지 증발시킨 다음, SEC[바이오겔(Biogel) P2, 2.6×90cm, 유속 30mL/시간, 5분/분획]시켰다. G-M 계수기를 사용하여 목적하는 물질을 함유하는 분획을 검출하고, DMB 시험 후 CE를 수행하였다. 결과는 표 2에 요약되어 있다.

표 2

방사성-라벨링 실험 결과의 요약

화합물	단리된 양(mg)	방사-화학 순도	비화성 (μ Ci/mg)
PI-88	2.8	99.0 %	38.01
PG500	2.1	98.7 %	29.19
PG501	1.7	98.0 %	6.56
PG503	1.0	99.2 %	5.49
PG504	5.0	98.3 %	6.47
PG506	3.6	99.0 %	26.23

[0286]

약동학적 연구

[0287]

[0288] 수컷 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트(250 내지 350g)를 사용하였다. 실험하기 전 및 실험하는 동안에 동물이 음식 및 물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하고, 그 동안 이들을 대사 우리(metabolism cage)에서 감금하지 않은 채로 유지하였다. 래트를 아이소플루레인[폴테인(Forthane); 등록상표]으로 마취시켰다. 목의 절개부를 통하여 바깥쪽 목 정맥에 카테터를 삽입하고, 피부 아래로 통과시켜 등(견갑골의 중심선 근처) 피부의 두번째 절개부까지 보냈다. 이어, 경질 금속 스프링을 보호하면서 이를 끼집어냈다. 절개부를 닫고 스프링을 미첼(Michel) 봉합사로 피부에 고정시켜, 래트가 완전하게 움직일 수 있도록 하였다. 회복하는 동안(1 내지 4시간) 동물을 조심스럽게 모니터링하였다.

[0289]

적절한 양의 라벨링되지 않은 약물 및 방사성 라벨링된 약물(포스페이트-완충된 염수에 용해됨)을 혼합하여 1.25mg/mL의 총 약물 농도를 제공함으로써, 모 투여 용액을 제조하였다. 2mL/kg의 투여 부피에서 2.5mg/kg의 일시 정맥내 주사로서 모든 투여량을 투여하였다. 각 래트에게 투여된 방사능의 총량은 0.5 내지 10 μ Ci였다. 이 연구에 사용된 투여량 수준은 PI-88의 급성 독성 시험을 위해 이전에 확립된 무-효과 투여량보다 10배 더 낮은 수준이다. 투여하기 전에, 또한 투여한지 5, 15, 30, 45분 후, 및 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 36 및 48시간 후에, 혈액 샘플(약 250 μ L)을 채집하였다. 혈액 샘플을 즉시 원심분리하고 혈장을 수집하였다. 실험이 종결되면, IV 펜토바비톤 마취제[넴부탈(Nembutal); 등록상표]를 치사량으로 과다 투여함으로써 동물을 죽였다. 투여한지 0 내지 12시간, 12 내지 24시간 및 24 내지 48시간의 간격으로 각 동물에서 소변을 채집하였다. 우리 세척액(탈이온수 약 15mL)도 수집하였다. 실험이 끝났을 때, 각 동물로부터 방광 내용물을 흡입하고 24 내지 48시간 소변에 첨가하였다. 소변과 동일한 시간 간격으로 대변을 채집하였다.

[0290]

방사능을 결정하기 위하여 혈장(100 μ L), 소변 및 우리 세척액(500 μ L)의 분취량을 바로 6mL들이 폴리프로필렌 섬광 바이알로 옮겼다. 각 시간동안 채집된 대변(각 화합물이 투여된 동물 한 마리로부터)의 중량을 측정하고 기계적 균질화기를 사용하여 탈이온수 4부피에 균질화시켰다. 이 슬러리 약 1g(정확하게 칭량함)을 20mL들이 유리 섬광 바이알로 옮겨넣고, 조직 가용화제 2mL를 첨가한 다음, 바이알의 뚜껑을 닫고 60°C에서 24시간 이상동안 배양하였다. 샘플을 팩커드 울티마 골드(Packard Ultima Gold) 액체 섬광 계수 각테일(혈장 및 투여된 화합물에 대해 2.0mL, 소변 및 우리 세척액에 대해 5.0mL, 대변에 대해 10mL)과 혼합한 후 방사능을 측정하였다. 팩커드 Tr-카브(Tr-Carb) 액체 섬광 계수기에서 계수하였다. 배경의 3배보다 낮은 값은 계

산에 사용되지 않는 양의 하한 미만인 것으로 간주하였다. 혈장, 소변 및 우리 세척액을 채집한지 5일 내에 3회 계수하고, 방사화학 붕괴에 대해 보정하지 않았다. 연구가 종결된 후 대변을 배치(batch)로 가공하고 이들 샘플로부터의 계수를 방사화학 붕괴에 대해 보정하였다. PK 솔루션즈(Solutions) 2.0 소프트웨어[서밋 리서치 서비스즈(Summit Research Services), 시카고주]를 사용하여 혈장 약동학적 매개변수를 계산하였으며, 이를 표 3에 기재한다.

표 3

수컷 스프라그 들리 래트에게 정맥내 투여된 후 ³⁵S-라벨링된 화합물에 대해 결정된 약동학적 매개변수

	PI-88	PG500	PG501	PG503	PG504	PG506
n	4	4	4	4	4	4
C ₀ (µg-eq/mL)	17.7 ± 2.23	20.5 ± 1.3	35.6 ± 3.1	14.0 ± 0.84	30.5 ± 2.3	17.1 ± 1.8
AUC _{0-12h} (µg-eq/h.mL)	9.6 ± 1.9	12.6 ± 1.2	29.7 ± 3.4	6.5 ± 0.4 ^b	14.7 ± 1.2	6.2 ± 1.0 ^c
t _{1/2} ^a (h)	0.83 ± 0.09	0.83 ± 0.02	1.10 ± 0.09	0.79 ± 0.03	2.81 ± 0.04	0.59 ± 0.01
k* (h ⁻¹)	0.844 ± 0.096	0.836 ± 0.024	0.633 ± 0.053	0.879 ± 0.028	0.247 ± 0.003	1.17 ± 0.024
Cl* (mL/h/kg)	250 ± 27.6	199 ± 13.2	83.6 ± 9.1	380 ± 24.3 ^b	172 ± 11.8	404 ± 59.5
Vd* (mL)	43.1 ± 1.9	38.4 ± 3.8	22.9 ± 2.2	55.1 ± 2.6	24.9 ± 2.9	44.5 ± 4.5
소변 회수율 (% 투여량)	59.1 ± 13.1	39.3 ± 5.5	41.8 ± 1.5	80.5 ± 3.9	66.5 ± 9.4	79.1 ± 3.6

^a결보기 값

^b투여후 0 내지 8시간 간격에서만 계산함.

^c투여후 0 내지 4시간 간격에서만 계산함.

^aPI-88, PG500, PG501, PG503 및 PG506에 대해서는 투여후 0.75 내지 4.0시간 간격에 걸쳐 계산함; PG504에 대해서는 투여후 4.0 내지 12시간 간격에 걸쳐 계산함.

[0291]

표 1에 기재된 결과는 본 발명에 의해 포괄되는 광범위한 화합물이 헤파라나제 저해 활성을 갖고 GAG-결합 성장 인자에 대해 강한 친화력을 가지며, 따라서 PI-88과 유사한 방식으로 이들 인자의 활성의 조정제로서 작용할 수 있음을 입증한다. 또한, 본 화합물은 PI-88과 유사한 항바이러스 활성을 갖는다. 표 3에 기재된 결과는 본 화합물이 PI-88과 비교하여 변화된 약동학적 특성을 가짐을 보여준다.

[0292]

[0293]

상기 실시양태는 본 발명의 원리에 대한 예시일 뿐이며, 당해 분야의 숙련자는 용이하게 다양한 변형 및 변화를 만들어 낼 것이다. 본 발명은 다른 실시양태에서 다양한 방식으로 실용화 및 수행될 수 있다. 본원에 사용되는 용어는 기재하기 위한 것이며 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것을 알아야 한다.

[0294]

용어 "포함하는" 및 "포함하다" 또는 "포함하고 있는" 같은 변형 용어는 언급된 정수 또는 언급된 정수들이 포함됨을 나타내고자 본원에서 사용되지만, 문맥상 이 용어의 배타적인 해석이 요구되지 않는 한 임의의 다른 정수 또는 임의의 다른 정수들을 배제하지는 않는다.

[0295]

본 명세서에 인용된 문헌을 언급하는 것은 그 개시내용이 호주에서 일반적인 지식을 구성함을 인정하는 것은 아니다.

[0296] 참조문헌

[0297]

[1] 패리쉬(Parish, C.R.); 프리먼(Freeman, C.); 브라운(Brown, K.J.); 프란시스(Francis, D.J.); 코든(Cowden, W.B.), *Cancer Res.* **1999**, *59*, 3433.

[0298]

[2] 패리쉬; 코든, *6*, 143, 730, **2000**.

[0299]

[3] 이버슨(Iversen, P.O.); 소렌슨(Sorenson, D.R.); 베네스타드(Benestad, H.B.), *Leukemia* **2002**, *16*, 376.

[0300]

[4] 페로(Ferro, V.); 돈(Don, R.), *Australas. Biotechnol.* **2003**, *13*, 38.

[0301]

[5] 코크란(Cochran, S.); 리(Li, C.); 페어웨더(Fairweather, J.K.); 케트(Kett, W.C.); 콤브(Coombe, D.R.); 페로, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4601.

[0302]

[6] 블로다브스키(Vlodavsky, I.); 프리드만(Friedmann, Y.), *J. Clin. Invest.* **2001**, *108*, 341.

[0303]

[7] 패리쉬; 프리먼; 훌렛(Hulett, M.D.), *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1471*, M99.

[0304]

[8] 월(Wall, D.); 더글라스(Douglas, S.); 페로; 코든; 패리쉬, *Thromb. Res.* **2001**, *103*, 325.

- [0305] [9] 데미어(Demir, M.); 이크발(Iqbal, O.); 호펜스테트(Hoppensteadt, D.A.); 피콜로(Piccolo, P.); 아마드(Ahmad, S.); 슐츠(Schultz, C.L.); 린하르트(Linhardt, R.J.); 패리드(Fareed, J.), *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2001**, 7, 131.
- [0306] [10] 햄브로(Hembrough, T.A.); 루이즈(Ruiz, J.F.); 파파타나시우(Papathanassiou, A.E.); 그린(Green, S.J.); 스트릭클랜드(Strickland, D.K.), *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 12241.
- [0307] [11] 아미크호스라비(Amirkhosravi, A.); 메이여(Meyer, T.); 창(Chang, J.Y.); 아마야(Amaya, M.); 시디퀴(Siddiqui, F.); 데사이(Desai, H.); 프란시스(Francis, J.L.), *Thromb. Haemost.* **2002**, 87, 930.
- [0308] [12] 프란시스; 패리쉬; 맥게리(McGarry, M.); 산티아고(Santiago, F.S.); 로위(Lowe, H.C.); 브라운; 빙리(Bingley, J.A.); 헤이워드(Hayward, I.P.); 코든; 캠펠(Campbell, J.H.); 캠펠(Campbell, G.R.); 체스터맨(Chesterman, C.N.); 카치기안(Khachigian, L.M.), *Circ. Res.* **2003**, 92, e70.
- [0309] [13] 나이버그(Nyberg, K.); 엑블라드(Ekblad, M.); 버그스트롬(Bergstrom T.); 프리맨; 패리쉬; 페로; 트라이발라(Trybala, E.), *Antiviral Res.* **2004**, 63, 15.
- [0310] [14] 레비디오티스(Levidiotis, V.); 프리맨; 펀러(Punler, M.); 마르티넬로(Martinello, P.); 크리스(Creese, B.); 페로; 반 데르 블라그(van der Vlag, J.); 베든(Berden, J.H.M.); 패리쉬; 파워(Power, D.A.), *J. Am. Soc. Nephrol.* **2004**, 15, 2882.
- [0311] [15] 페로; 리(Li, C.); 페윙스(Fewings, K.); 팔러모(Palermo, M.C.); 린하르트; 토이다(Toida, T.), *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 139.
- [0312] [16] 유(Yu, G.); 거네이(Gunay, N.S.); 린하르트; 토이다; 패리드(Fareed, J.); 호펜스테트; 샤디드(Shadid, H.); 페로; 리; 페윙스; 팔러모; 포저(Podger, D.), *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 783.
- [0313] [17] 페로; 페윙스; 팔러모; 리, *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 183.
- [0314] [18] 페롤리스(Parolis, L.A.S.); 페롤리스(Parolis, H.); 켄느(Kenne, L.); 멜달(Meldal, M.); 북(Bock, K.), *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 77.
- [0315] [19] 거네이; 린하르트, *Planta Med.* **1999**, 65, 301.
- [0316] [20] 페로; 해몬드(Hammond, E.); 페어웨더, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 159.
- [0317] [21] 알반(Alban, S.); 프란츠(Franz, G.), *Biomacromolecules* **2001**, 2, 354.
- [0318] [22] 폭설(Foxall, C.); 웨이(Wei, Z.); 쉐퍼(Schaefer, M.E.); 카사본느(Casabonne, M.); 푸게디(Fugedi, P.); 페토(Peto, C.); 카스텔롯(Castellot, J.J., Jr.); 브랜들리(Brandley, B.K.), *J. Cell. Physiol.* **1996**, 168, 657.
- [0319] [23] 푸게디; 타이렐(Tyrrell, D.J.); 트레슬러(Tressler, R.J.); 스택(Stack, R.J.); 이시하라(Ishihara, M.) 5, 739, 115, **1998**.
- [0320] [24] 가츠라야(Katsuraya, K.); 나카시마(Nakashima, H.); 야마모토(Yamamoto, N.); 우류(Uryu, T.), *Carbohydr. Res.* **1999**, 315, 234.
- [0321] [25] 웨슬(Wessel, H.P.), *Topics Curr. Chem.* **1997**, 187, 215.
- [0322] [26] 첸(Chen, L.); 콩(Kong, F.), *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 341.
- [0323] [27] 모리(Mori, M.); 이토(Ito, Y.); 오가와(Ogawa, T.), *Carbohydr. Res.* **1989**, 192, 131.
- [0324] [28] 케레키야토(Kerekgyarto, J.); 케머링(Kamerling, J.P.); 보우스트라(Bouwstra, J.B.); 블리겐타트(Vliegthart, J.F.); 립탁(Liptak, A.), *Carbohydr. Res.* **1989**, 186, 51.
- [0325] [29] 제이콥슨(Jacobsen, S.), *Acta Chem. Scand. Ser. B, Org. Chem. Biochem.* **1984**, B38, 157.
- [0326] [30] 오가와; 사사지마(Sasajima), *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, 53.
- [0327] [31] 오가와; 사사지마, *Carbohydr. Res.* **1981**, 97, 205.
- [0328] [32] 개렉(Garegg, P.J.); 올슨(Olsson, L.); 오스카슨(Oscarson, S.), *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1867.

- [0329] [33] 페어웨더; 캐롤리(Karoli, T.); 페로, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 6063.
- [0330] [34] 칼슨(Karlsson, R.); 루스(Roos, H.); 페거스탐(Fagerstam, L.); 퍼슨(Persson, B.), *Methods* **1994**, *6*, 99.
- [0331] [35] 거널프(Gunalp, A.), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1965**, *118*, 185.
- [0332] [36] 홀랜드(Holland, T.C.); 호마(Homa, F.L.); 말린(Marlin, S.D.); 레빈(Levine, M.); 글로리오소(Glorioso, J.), *J. Virol.* **1984**, *52*, 566.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 HSV-1 감염력(A) 및 HSV-1 세포-대-세포 전파(B)에 대한 PI-88-유사 화합물의 효과를 도시한다. 패널 A에는, 모의-처리된 대조용에 대한, 화합물-처리된 비리온(virion)으로 감염된 세포에서 형성된 바이러스 플라크 형성 단위(PFU)의 수의 백분율로서, 결과가 표시되어 있다. 패널 B에는, 모의-처리된 대조용 세포에 대한, 화합물이 지속적으로 존재하는 상태에서 형성된 20개의 바이러스 플라크의 평균 면적의 백분율로서, 결과가 표시되어 있다.

도면

도면1

