(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0020417
(43) 공개일자 2018년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 5/02 (2006.01) *A61K 31/69* (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 5/025 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0104676
(22) 출원일자 2016년08월18일
심사청구일자 2016년08월18일

(71) 출원인
인천대학교 산학협력단
인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)
(72) 발명자
홍종달
인천광역시 연수구 동곡재로117번길 22, 102동 401호(동춘동, 대우3차아파트)
빈센트 에스. 조세프
인천광역시 연수구 아카데미로 119, 인천대 기숙사 B303-4
(74) 대리인
차준용

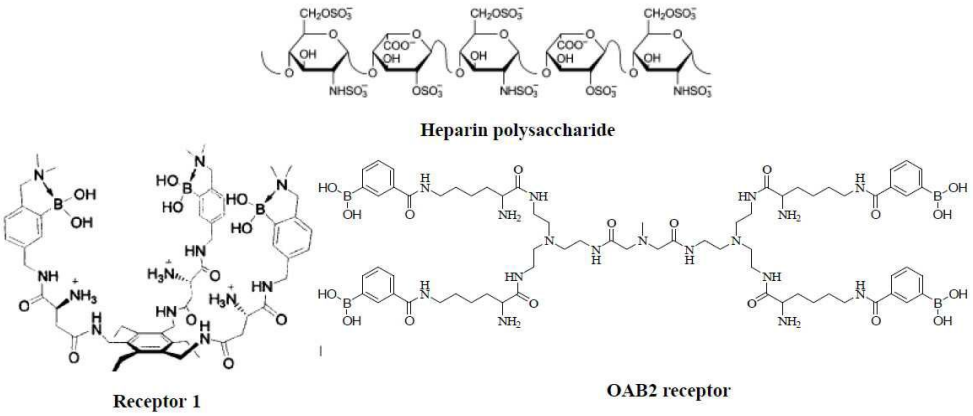
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **헤파린 수용체용 올리고아민 보론산**

(57) 요 약

본 발명은 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 양이온성 아민 그룹과 가변적인 개수의 페닐보론산 그룹을 함유한 특정 구조를 지님으로써, 혈액 항응고제 용도로 사용되는 생체분자인 헤파린과 생체 조건과 유사한 중성 조건에서 매우 높은 친화도로 선택적으로 결합하여, 혈액 내의 헤파린 농도를 색상법(Colorimetry)을 통해 직접 확인할 수 있게 하고 수술 중 혈액 내 헤파린 준위의 정량적 확인은 물론, 수술 완료 후 혈액 내에 분포된 헤파린의 제거제로서도 유용하게 사용될 수 있는, 신규한 생체분해성 올리고아민 보론산(OAB) 합성 수용체, 천연 아미노산 및 3-카르복시페닐보론산을 이용해 이를 제조하는 방법, 및 이의 의학적 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A61K 31/727 (2013.01)
Y10S 514/822 (2013.01)

명 세 서

청구범위

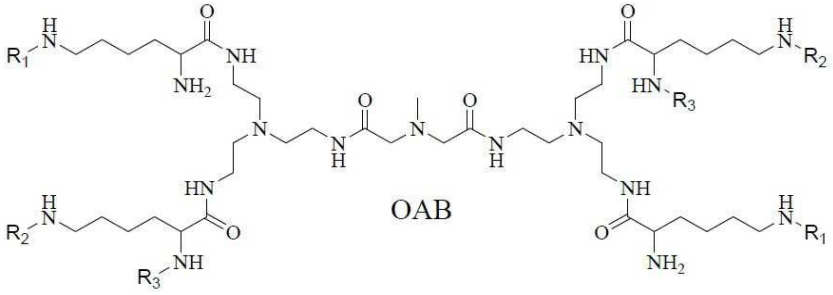
청구항 1

하기 화학식 3으로 표시되며,

헤파린(Heparin) 수용체로 사용되는 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산(Oligoamine boronic acid; OAB):

[화학식 3]



(상기 화학식 3에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -COPh-B(OH)$_2$ 또는 H이고; R_1, R_2 및 R_3 중 적어도 하나 이상은 -COPh-B(OH)$_2$이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 3에서,

R_1은 -COPh-B(OH)$_2$; R_2 및 R_3는 H;인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산의 헤파린에 대한 결합상수(Binding constant)는 9.78×10^5 M^{-1}인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 3에서,

R_1 및 R_2는 -COPh-B(OH)$_2$; R_3는 H;인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산의 헤파린에 대한 결합상수(Binding constant)는 $2.51 \times 10^{6}\ M^{-1}$인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화학식 3에서,

R_1, R_2 및 R_3는 -COPh-$B(OH)_2$;인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산의 헤파린에 대한 결합상수(Binding constant)는 $5.82 \times 10^{6}\ M^{-1}$인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산은 수술 중에, 혈액 내에 존재하는 헤파린 준위를 정량적으로 확인하는 데 사용되는 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산을 헤파린 수용체로 사용하여 혈액 내의 헤파린 농도를 색상법(Colorimetry)으로 직접 확인할 수 있는 것임을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 10

제9항에 있어서,

피로카테콜 바이올렛(PV)을 색상 변화의 시각적 확인을 위한 인디케이터(Indicator)로 사용하는 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산은 수술 완료 후, 혈액 내에 분포된 헤파린의 제거제로 사용되는 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산은 생체 조건인 중성 pH 조건에서 헤파린과 강하게 결합할 수 있는 것임을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산은 pH 7.4의 조건에서 헤파린과 결합하는 것임을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 올리고아민 보론산은 생체분해성(Biodegradable)인 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산.

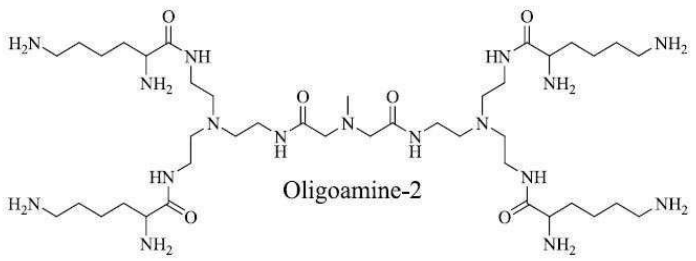
청구항 15

제1항에 따른 올리고아민 보론산의 제조방법으로서,

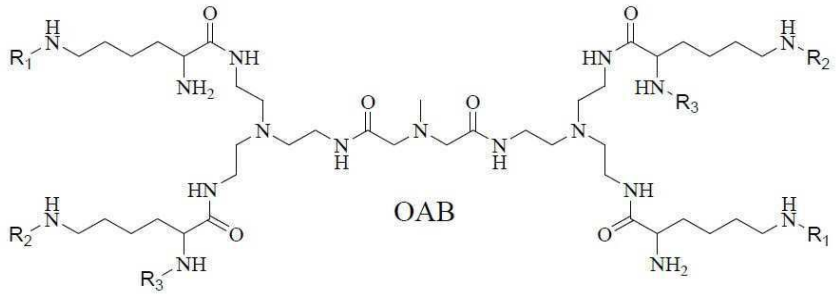
하기 화학식 2로 표시되는 올리고아민-2 화합물과 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)에 의해 활성화된 3-카르복시페닐보론산을 커플링시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산을 합성하는 것을 특징으로 하는,

올리고아민 보론산의 제조방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



(상기 화학식 3에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -COPh-B(OH)$_2$ 또는 H이고; R_1, R_2 및 R_3 중 적어도 하나 이상은 -COPh-B(OH)$_2$이다).

청구항 16

제15항에 있어서,

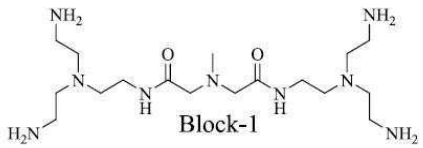
S1) N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)가 첨가된 N-메틸이미노디아세트산과 트리스(2-아미노에틸)아민을 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 블록-1 화합물을 합성하는 단계;

S2) 상기 블록-1 화합물과 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)가 첨가된 Boc-Lys(Boc)-OH를 반응시켜, 하기 화학식 2로 표시되는 올리고아민-2 화합물을 합성하는 단계; 및

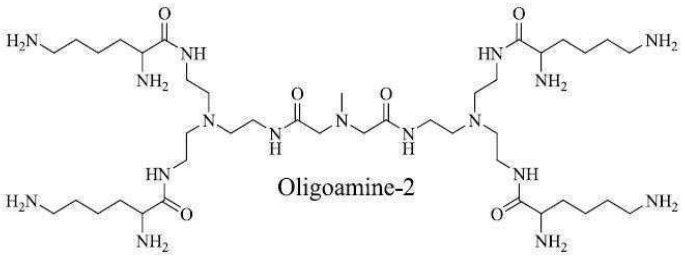
S3) 상기 올리고아민-2 화합물과 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)가 첨가된 3-카르복시페닐보론산을 반응시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산을 합성하는 단계;를 포함하는,

올리고아민 보론산의 제조방법:

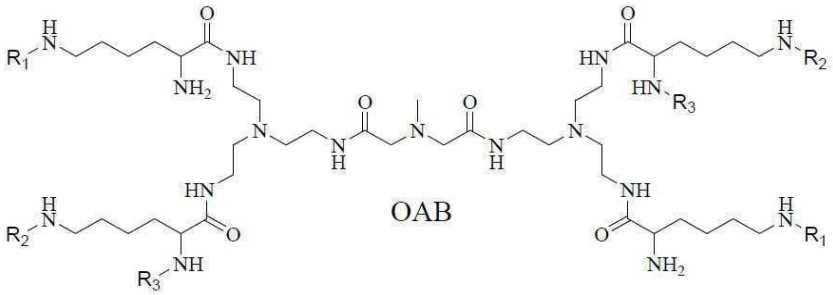
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



(상기 화학식 3에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 $-COPh-B(OH)_2$ 또는 H이고; R_1, R_2 및 R_3 중 적어도 하나 이상은 $-COPh-B(OH)_2$이다).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 양이온성 아민 그룹과 가변적인 개수의 페닐보론산 그룹을 함유한 특정 구조를 지님으로써, 혈액 항응고제 용도로 사용되는 생체분자인 헤파린과 생체 조건과 유사한 중성 조건에서 매우 높은 친화도로 선택적으로 결합하여, 혈액 내의 헤파린 농도를 색상법(Colorimetry)을 통해 직접 확인할 수 있게 하고 수술 중 혈액 내 헤파린 준위의 정량적 확인은 물론, 수술 완료 후 혈액 내에 분포된 헤파린의 제거제로서도 유용하게 사용될 수 있는, 신규한 생체분해성 올리고아민 보론산(OAB) 합성 수용체, 천연 아미노산 및 3-카르복시페닐보론산을 이용해 이를 제조하는 방법, 및 이의 의학적 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 헤파린(Heparin)은 심폐바이패스 수술 중의 항응고 치료에 사용되어 체외 서킷(Extracorporeal circuit)의 혈전증(혈액 응고)을 예방하고 지혈 시스템의 활성화를 조정하는 작용을 한다. 헤파린은 가역적인 약물로서 사용이 용인되어 있고 가격이 저렴하며 그 효과가 매우 우수해 의료용 제제로서 선호되고 있다.

[0003] 헤파린은 1 ~ 4개의 연결된 우론산 및 글루코사민 서브유닛으로 구성된 선형 다당류(Polysaccharide)로서, 생체고분자 사슬 내에 다수의 설페이트 및 카르복실레이트 작용기를 지녀 생체고분자의 질량비 대비 가장 높은 음이온성 전하를 보유하고 있다.

[0004] 임상적으로 투여된 헤파린은 주로 설페이트 및 카르복실레이트 그룹 간의 양이온성 이온 페어링(Ion pairing) 상호작용을 통해 천연 기질 안티트롬빈 III와 결합하고, 안티트롬빈 III에 의해 응고 단백질 분해효소 인자 Xa 및 트롬빈의 억제 속도가 가속화된다.

[0005] 수술 도중 및 수술 후 치료에 있어서, 출혈과 같은 합병증 예방을 위해 헤파린의 준위를 모니터링하는 것은 매우 중요하다. 헤파린 준위는 통상적으로 활성 응고 시간(Activated clotting time; ACT)의 측정에 의해 모니터링되고, ACT는 질량 침적(Mass deposition), 플런저 움직임(Plunger movement) 또는 점탄성 변화(Viscokinetic change)와 같은 물리적 수단에 의해 전형적으로 측정된다.

[0006] 이와 관련하여, 헤파린 준위를 확인할 수 있는 간단한 단일-단계 색상법(Colorimetric method)은 전술한 기존 방법들을 대체할 수 있는 유용한 수단이 될 수 있다.

[0007] 또한, 항응고 효과를 중화시키고 혈액 응고 및 회복이 시작되도록 하기 위해 고-친화도의 헤파린 결합제를 개발할 필요가 있으며, 이러한 헤파린 결합제는 환자 수술 완료 후 효과적인 헤파린 제거제(Heparin reversal

agent)로 사용될 수 있다.

[0008] 그러나, 인간의 혈액에서 선택적인 고-친화도 분자 인식을 달성하는 것은 여전히 당면과제로 남아 있으며, 이에 다양한 시스템을 이용한 연구와 새로운 접근법들이 시도되고 있다.

[0009] 예를 들어, Zhong 등은 비색 수용체(Colorimetric receptor)를 최초로 개발하였는바(도 4의 Receptor 1), 이는 헤파린, 히알루론산 및 콘드로이틴-4-설페이트와 같은 음이온성 다당류의 착화(Complexation)를 위해 페닐보론산 및 암모늄 그룹을 도입한 것이다. 이러한 수용체는 오르토-아미노메틸 그룹을 지닌 페닐보론산을 이용한 것으로서, 수성 매질에서 알코올과 보론산 에스테르를 형성하는 것으로 알려져 당류의 분자 인식용으로 광범위하게 사용되고 있다.

[0010] 이러한 보론산 에스테르는 밀접하게 부가된 하이드록시 그룹과 더불어 음이온에 대해 특히 높은 친화도를 지니는 것으로 밝혀졌고, 암모늄 작용기와 카르복실레이트 및 설페이트 그룹 간의 이온 페어링(Ion pairing) 또한 가능할 것으로 예상되었으며, 그 결과 상기 수용체(Receptor 1)는 다른 음이온성 다당류보다 헤파린에 대해 상대적으로 더욱 우수한 선택성을 보유할 수 있었다.

[0011] 그러나, 이 경우 각 이당류 유닛의 농도에 의해 정의된 헤파린 농도를 이용하여 계산된 결합 친화도(Binding affinity)가 3.8 x 10^4 M^{-1}에 불과하여, 생리학적으로 적절한 농도에서 혈청 내의 헤파린을 정량하기에는 불충분한 문제가 있었다.

[0012] 이에, 생체 유사 조건에서 헤파린에 대해 대폭 강화된 결합 친화도를 지녀, 혈액 내에 존재하는 헤파린 준위를 색상법 등을 통해 효율적으로 정량 확인하게 해줄 수 있는 새로운 형태의 헤파린 수용체에 대한 개발이 요구되는 실정이다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) Zhong Z, Anslyn EV. A Colorimetric Sensing Ensemble for Heparin. J Am Chem Soc. 2002;124(31):9014-5.

발명의 내용

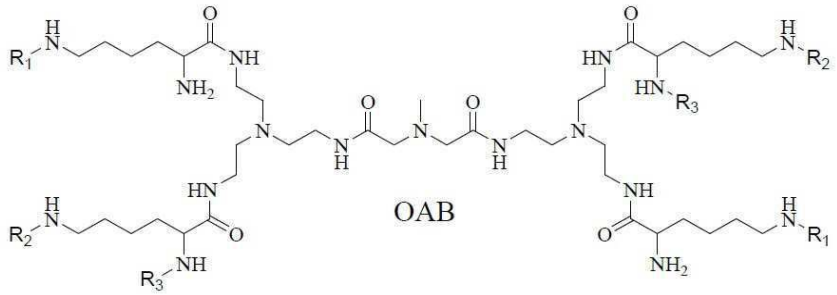
해결하려는 과제

[0014] 본 발명은 상기와 같은 종래의 요구를 충족시키기 위한 것으로, 생체 조건과 유사한 조건에서 헤파린과 매우 높은 친화도로 결합할 수 있어 수술 중 혈액 내 헤파린 준위의 정량적 확인과 더불어, 수술 완료 후 혈액 내에 분포된 헤파린의 제거제로서도 유용하게 사용될 수 있는, 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산, 이를 효율적으로 합성하는 방법, 및 이의 의학적 용도를 제공함을 기술적 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기한 기술적 과제를 달성하고자, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되며, 헤파린(Heparin)에 대한 선택적인 수용체로 사용되는 것을 특징으로 하는, 올리고아민 보론산(Oligoamine boronic acid; OAB)을 제공한다.

[0016] [화학식 3]



[0017]

[0018] (상기 화학식 3에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -COPh-B(OH)$_2$ 또는 H이고; R_1, R_2 및 R_3 중 적어도 하나 이상은 -COPh-B(OH)$_2$이다)

[0019] 헤파린은 의료용 정맥 항응고제로 사용되고 있는 생화학 분자로서, 수술 중에 혈액 내에 존재하는 헤파린 준위를 정량적으로 확인하는 것은 대단히 중요하다. 이에 본 발명자들은 예의 연구를 거듭한 결과, 천연 아미노산 및 3-카르복시페닐보론산에 기초하여 헤파린의 비색 센싱(Colorimetric sensing)용으로 적합한 신규한 구조의 올리고아민 보론산(OAB)(이른바, 페닐보로네이트로 개질된 올리고아민 패치) 수용체를 합성하는데 성공하였다.

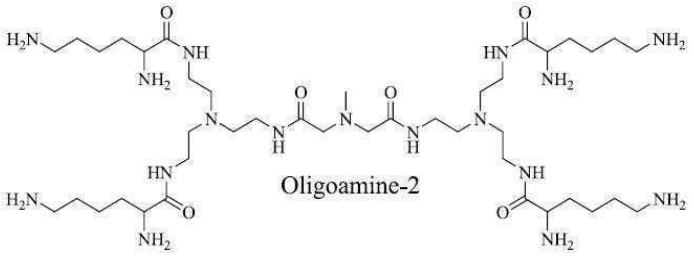
[0020] 본 발명의 올리고아민 보론산은 고도 접근성의 양이온성 아민 그룹(5 ~ 9개 그룹)과 더불어 평면 패치와 같은 분자 모양을 지녀, 이온 페어링에 의해 헤파린의 카르복실레이트 및 설페이트와 강하게 결합할 수 있다. 또한 OAB 내의 페닐보론산 그룹(PBA)(2 ~ 6개 그룹)은 생체 조건과 유사한 중성 pH 조건에서 단당류에 강하게 결합하고 보론산 에스테르를 형성하는 거동을 보이는바, 헤파린에 대한 강력한 결합 사이트로 작용할 수 있다.

[0021] 구체적으로, 본 발명자들은 OAB 수용체의 헤파린에 대한 결합 친화도를 OAB 내 PBA 그룹의 수에 따라 분석하였는바, 결합 친화도는 PBA 그룹의 수에 의존적으로 증가하였고, R_1, R_2 및 R_3가 모두 -COPh-B(OH)$_2$인 경우 헤파린에 대한 결합상수(Binding constant)가 5.82×10^6 M^{-1}로서, 기 보고된 헤파린용 비색 보로네이트 수용체 대비 중성 pH에서 무려 ~150배 증가한 결합 친화도를 나타내었다.

[0022] 이러한 본 발명의 생체분해성 OAB 수용체는 수술 도중 인간 혈액 내의 헤파린 농도를 색상법(또는 측색법, 비색정량법; Colorimetry)으로 직접 확인하여 헤파린 준위를 베드사이드(Bedside) 검출할 수 있고, 헤파린에 대한 결합 친화도가 높아 환자 수술 완료 후의 헤파린 제거제로도 효과적으로 사용될 수 있다.

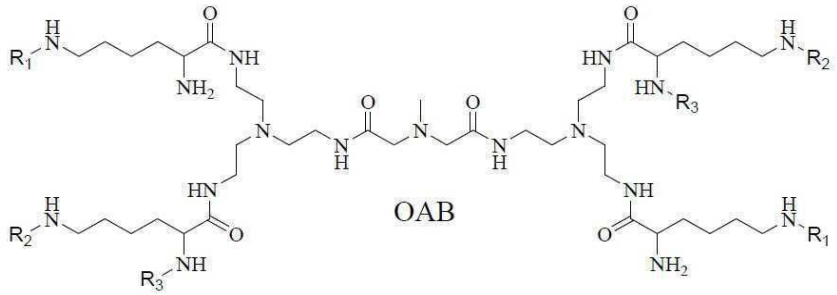
[0023] 또한, 본 발명은 상기 올리고아민 보론산의 제조방법으로서, 하기 화학식 2로 표시되는 올리고아민-2 화합물과 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)에 의해 활성화된 3-카르복시페닐보론산을 커플링시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산을 합성하는 것을 특징으로 하는, 올리고아민 보론산의 제조방법을 제공한다.

[0024] [화학식 2]



[0025]

[0026] [화학식 3]

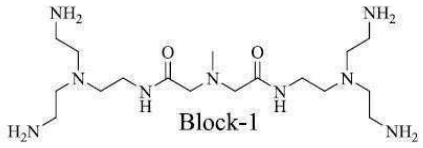


[0027]

[0028] (상기 화학식 3에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -COPh-B(OH)$_2$ 또는 H이고; R_1, R_2 및 R_3 중 적어도 하나 이상은 -COPh-B(OH)$_2$이다)

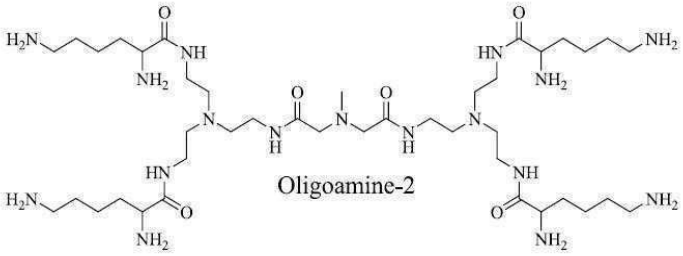
[0029] 구체적으로, 본 발명은 S1) N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)가 첨가된 N-메틸이미노디아세트산과 트리스(2-아미노에틸)아민을 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 블록-1 화합물을 합성하는 단계; S2) 상기 블록-1 화합물과 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)가 첨가된 Boc-Lys(Boc)-OH를 반응시켜, 하기 화학식 2로 표시되는 올리고아민-2 화합물을 합성하는 단계; 및 S3) 상기 올리고아민-2 화합물과 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)가 첨가된 3-카르복시페닐보론산을 반응시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 헤파린 수용체용 올리고아민 보론산을 합성하는 단계;를 포함하는, 올리고아민 보론산의 제조방법을 제공한다.

[0030] [화학식 1]



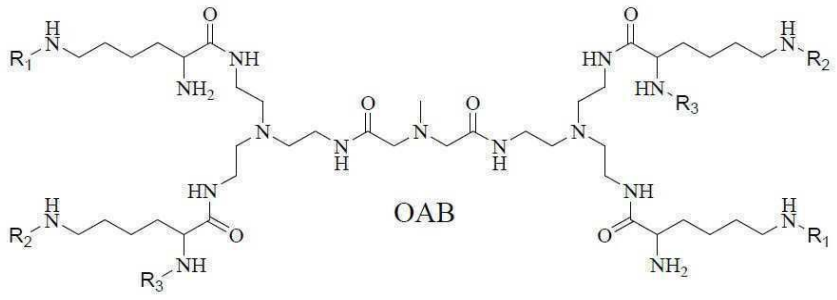
[0031]

[0032] [화학식 2]



[0033]

[0034] [화학식 3]



[0035]

[0036] (상기 화학식 3에서, R_1, R_2 및 R_3는 각각 독립적으로 -COPh-B(OH)$_2$ 또는 H이고; R_1, R_2 및 R_3 중 적어도 하나 이상은 -COPh-B(OH)$_2$이다)

발명의 효과

[0037] 본 발명에 따른 올리고아민 보론산(OAB)은 지금까지 문헌을 통해서 보고된 유사 보론산 수용체들과 비교하여 헤파린에 대해서 150배 이상 강화된 결합 친화도를 나타낸다.

[0038] 특히, 본 발명의 OAB 패치는 생체 조건과 유사한 중성 조건에서 헤파린에 대한 우수한 결합 친화도를 보여준다.

[0039] 따라서, 본 발명의 OAB 패치에 기초한 헤파린 수용체는 혈액 내의 헤파린 준위를 색상법으로 직접 확인할 수 있게 하는 매우 우수한 특성을 지니고, 인간 생체 수술 과정 중 항시적으로 수행되고 있는 혈액 내 헤파린 수위의 확인은 물론, 수술 완료 후 혈액 내에 분포된 헤파린의 제거를 위한 소재로도 효과적으로 활용될 수 있다.

[0040] 그 결과, 본 발명은 현재 의료 분야에서 광범위하게 활용되고 있는 혈액 항응고제 수용체 제품의 품질 개선, 수술 과정의 보다 편리한 제어, 수술을 마친 환자들의 회복 과정 개선 등에 크게 기여할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1의 (A)는 OAB1의 ^{1}H NMR 스펙트럼; (B)는 OAB1의 ^{13}C NMR 스펙트럼;(* D_2O, 400 MHz, 별표 = 잔류 용매 피크)이다.

도 2의 (A)는 OAB2의 ^{1}H NMR 스펙트럼; (B)는 OAB2의 ^{13}C NMR 스펙트럼;(* MeOH-d4, 400 MHz, 별표 = 잔류 용매 및 H_2O 피크)이다.

도 3의 (A)는 OAB3의 ^{1}H NMR 스펙트럼; (B)는 OAB3의 ^{13}C NMR 스펙트럼;(* MeOH-d4, 400 MHz, 실온, 별표 = 잔류 용매 및 H_2O 피크)이다.

도 4는 헤파린 다당류, 헤파린에 대한 비색 수용체 1 및 OAB2 수용체의 구조를 나타낸 도면이다.

도 5의 a)는 0.054 mM PV 용액(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4, 0 ~ 0.5 mM OAB2 수용체 존재)의 흡광 스펙트럼; b)는 OAB2 첨가에 따른 PV 용액의 526 nm에서의 흡광도 변화를 나타낸 그래프;이다.

도 6의 a)는 0 ~ 2.15 mM HEP로 0.054 mM PV + 0.3 mM OAB2 수용체 용액을 치환 적정한 경우의 흡광 스펙트럼 변화(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4)(* 삽입도 = 좌측부터 각각 PV, PV + OAB2, PV + OAB2 + 헤파린 용액의 이미지); b)는 헤파린 첨가에 따른 PV + OAB2 용액의 526 nm에서의 흡광도 변화를 나타낸 그래프; c)는 식 4에 따른 St/P vs. Q 플롯;이다.

도 7은 a) PV(0.054 mM)(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4); b)는 PV(0.054 mM) + OAB1(1.0 mM); c)는 PV(0.054 mM) + OAB2(1.0 mM); d)는 PV(0.054 mM) + OAB3(1.0 mM);의 UV-visible 분광분석 결과이다(* 삽입도 = 각각 a, b, c 및 d 용액의 이미지).

도 8의 a)는 0.054 mM PV 용액(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4, 0 ~ 0.5 mM OAB1 수용체 존재)의 흡광 스펙트럼; b)는 OAB1 첨가에 따른 PV 용액의 526 nm에서의 흡광도 변화를 나타낸 그래프;이다.

도 9의 a)는 0 ~ 2.15 mM HEP로 0.054 mM PV + 0.3 mM OAB1 수용체 용액을 치환 적정한 경우의 흡광 스펙트럼 변화(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4)(* 삽입도 = 좌측부터 각각 PV, PV + OAB1, PV + OAB1 + 헤파린 용액의 이미지); b)는 헤파린 첨가에 따른 PV + OAB1 용액의 526 nm에서의 흡광도 변화를 나타낸 그래프; c)는 식 4에 따른 St/P vs. Q 플롯;이다.

도 10의 a)는 0.054 mM PV 용액(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4, 0 ~ 0.5 mM OAB3 수용체 존재)의 흡광 스펙트럼; b)는 OAB3 첨가에 따른 PV 용액의 526 nm에서의 흡광도 변화를 나타낸 그래프;이다.

도 11의 a)는 0 ~ 2.15 mM HEP로 0.054 mM PV + 0.3 mM OAB3 수용체 용액을 치환 적정한 경우의 흡광 스펙트럼 변화(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4)(* 삽입도 = 좌측부터 각각 PV, PV + OAB3, PV + OAB3 + 헤파린 용액의 이미지); b)는 헤파린 첨가에 따른 PV + OAB3 용액의 526 nm에서의 흡광도 변화를 나타낸 그래프; c)는 식 4에 따른 St/P vs. Q 플롯;이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하, 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위가 이들 예로 한정되는 것은 아니다.

[0043] **실시예**

[0044] (1) 재료 및 기기

[0045] 트리스(2-아미노에틸)아민(TAEA, Aldrich), N-메틸이미노디아세트산(MIDA, Alfa aesar), 트리에틸아민(TEA, Aldrich,), N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC, TCI), 3-카르복시페닐보론산(CPBA, TCI), MeOH(LCMS grade), 트리플루오로아세트산(TFA; Aldrich), 돼지 장 점막 유래의 헤파린 나트륨염(Aldrich), Boc-아미노산 유도체(Boc-Lys(Boc)-OH*DCHA, TCI) 및 피로카테콜 바이올렛(PV, TCI)을 입수한 그대로 사용하였다.

[0046] 다른 모든 시약들은 상업적으로 구입하여 그대로 사용하였다.

[0047] 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼은 MeOH-d_4 또는 D_2O 용매를 이용해 Agilent DD2 NMR(400 MHz) 분광계 상에 기록하였다.

[0048] 질량 스펙트럼은 Agilent 6300 Ion trap LC/MS 시스템을 이용해 기록하였다.

[0049] UV-visible 흡수 스펙트럼은 Perkin Elmer(Lambda-40) UV-vis 분광광도계(Quartz cell, Path length: 10 mm)를 이용해 확보하였다.

[0050] (2) Block-1의 합성

[0051] 트리스(2-아미노에틸)아민(5.3 mL, 54 mmol, 2 eq.)를 100 mL MeOH에 용해시켰다.

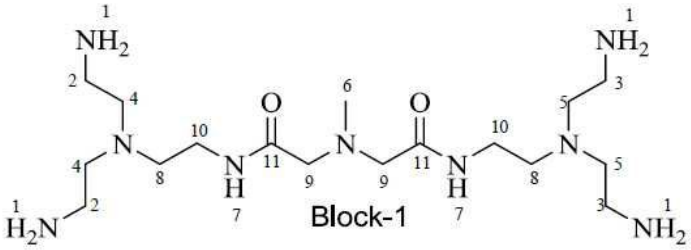
[0052] 별도의 플라스크에서 트리에틸아민(5 mL)을 천천히 첨가하면서 N-메틸이미노디아세트산(4.0 g, 27 mmol, 1 eq.)을 MeOH(35 mL)에 용해시켰다.

[0053] 이어서, N,N'-디이소프로필카르보디이미드(DIC)(8.4 mL, 54 mmol, 2 eq.)를 빙냉 하에서 천천히 첨가하고, 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다.

[0054] 활성화된 디아세트산 용액을 적하 깔때기 내로 옮기고, 격렬하게 교반하면서 아민 용액에 천천히 첨가하였다.

[0055] 첨가 완료 후, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0056] 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거하고, Block-1 조생성물을 MeOH-Et_2O로부터 2회 침전시켰다. (* 수율: 95%, 녹는점: 98℃)

[0057] 

[0058] ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 1.22-1.30 (d, 24H, H1-5), 2.52-2.55 (s, 3H, H6), 2.60-2.69 (m, 2H, H7), 2.72-2.87 (m, 4H, H8), 3.32-3.41 (m, 4H, H9), 3.78-3.88 (m, 4H, H10). ^{13}C-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 37.59 (s, C6), 39.67 (d, C2), 40.34 (d, C3), 41.91 (s, C10), 44.01 (m, C8), 53.10 (d, C4), 53.90 (d, C5), 61.65 (s, C9), 176.97 (s, C11). ESI-MS: m/z = 399 ([M-4]), 437 ([M + CH_3OH + H]$^+$), 263

([M + 3ACN + 2H]$^{2+}$). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1169(tertiary amines), 1584 (amide II), 1620 (amide I), 2945 (N-CH_3), 3300-3500 (primary amines).

[0059] (3) 올리고아민-2의 합성

[0060] Block-1(403 mg, 1 mmol, 1 eq.)을 50 mL MeOH에 용해시켰다.

[0061] 별도의 플라스크에서 Boc-Lys(Boc)-OH(1.39 g, 4 mmol, 4 eq.)를 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 용액을 얼음으로 냉각시켰다.

[0062] Boc-아미노산은 그 디사이클로헥실아민 염의 형태로 입수되었고, 사용 전에 표준 프로토콜에 따라 자유 산으로 트랜스퍼하였다.

[0063] 이어서, DIC(619 μL, 4 mmol, 4 eq.)를 천천히 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반하였다.

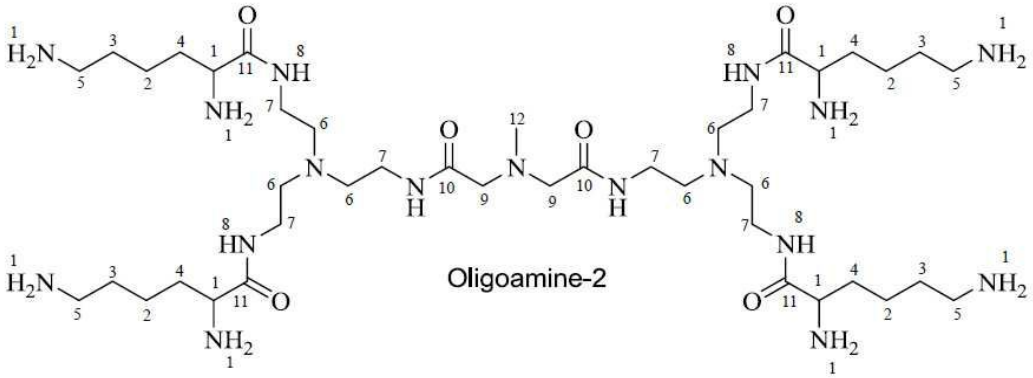
[0064] 활성화된 아미노산 용액을 적하 깔때기 내로 옮기고, 격렬하게 교반하면서 Block-1 용액에 천천히 첨가하였다.

[0065] 첨가 완료 후, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다.

[0066] 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거하였다.

[0067] 보호된 올리고아민 조생성물에 DCM 내의 트리플루오로아세트산(TFA)(30%) 용액을 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다.

[0068] 그 다음, 용매를 진공 하에서 감소시키고, 잔류물을 MeOH-Et_2O로부터 2회 침전시켜 올리고아민-2를 수득하였다. (* 수율: 95%, 녹는점: 119 ~ 121℃)

[0069] 

[0070] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 1.17-1.23 (d, 20H, H1), 1.38-1.49 (m, 8H, H2), 1.62-1.73 (m, 8H, H3), 1.83-1.91 (m, 8H, H4), 2.91-3.05 (m, 11H, H5 and H12), 3.33-3.58 (m, 12H, H6), 3.67-3.80 (m, 12H, H7), 3.90-4.05 (m, 4H, H8), 4.05-4.28 (m, 4H, H9). ^{13}C-NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 20.51 (m, C3), 25.72 (m, C5), 29.75 (m, C2), 35.61 (s, C12), 35.71 (m, C4), 38.22 (m, C7), 43.33 (s, C6), 52.16 (d, C1), 56.52 (s, C9), 160.69 (m, C10), 168.30 (m, C11). ESI-MS: m/z = 525 ([M + 2MeOH + 2H]$^{2+}$), 329 ([M + 3Na]$^{3+}$). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1180 (tertiary amines), 1626 (amide II), 1679 (amide I), 2980 (N-CH_3), 3300-3500 (primary amines).

[0071] (4) OAB1의 합성

[0072] 화합물 2(올리고아민-2)(300 mg, 0.327 mmol, 1 eq.)를 10 mL MeOH에 용해시켰다.

[0073] 별도의 플라스크에서 3-카르복시페닐보론산(108.5 mg, 0.654 mmol, 2 eq.)을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 용액

을 얼음으로 냉각시켰다.

[0074] 이어서, DIC(102 μL, 0.654 mmol, 2 eq.)를 천천히 첨가하고, 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다.

[0075] 격렬하게 교반하면서 활성화된 3-카르복시페닐보론산 용액을 올리고아민-2 용액에 천천히 첨가하였다.

[0076] 첨가 완료 후, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0077] 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거하고, OAB1 조생성물을 MeOH-Et_2O로부터 2회 침전시켰다. (* 수율: 정량)

[0078] ^{1}H NMR(400 MHz, D_2O) δ(ppm) = 1.04-1.12(d, 8H, H1a), 1.14-1.37(m, 4H, H1), 1.38-1.58(m, 8H, H2), 1.62-1.78(m, 8H, H3), 1.81-2.06(m, 8H, H4), 2.92-3.03(m, 8H, H5), 3.05-3.56(m, 12H, H6), 3.71-3.78(s, 3H, H10), 3.79-3.88(m, 12H, H7), 3.95-4.24(m, 4H, H8), 4.40-4.67(m, 4H, H9), 7.46-8.15(m, 8H, H13, 16-17). ^{13}C-NMR(400 MHz, D_2O) δ(ppm) = 21.93(m, C3), 26.12(m, C4), 29.54(m, C2), 39.16(m, C5), 41.96(m, C10), 43.98(m, C7), 52.36(m, C1), 53.60(m, C6), 56.24(m, C9), 111.97(s, C16), 114.91(s, C15), 117.71(s, C14), 120.50(s, C18), 127.95(s, C17), 134.94(s, C13), 170.18(m, C21), 173.59(s, C20), 177.32(s, C19); ESI-MS: m/z 402.1($[M + 3H]^{3+}$). FT-IR(KBr, cm^{-1}): 1180(tertiary amine), 1620(amide II), 1679(amide I), 2923($N-CH_3$), 3030(aromatic), 3300-3500(primary amines).

[0079] (5) OAB2의 합성

[0080] 화합물 2(올리고아민-2)(300 mg, 0.327 mmol, 1 eq.)를 10 mL MeOH에 용해시켰다.

[0081] 별도의 플라스크에서 3-카르복시페닐보론산(217 mg, 1.309 mmol, 4 eq.)을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 용액을 얼음으로 냉각시켰다.

[0082] 이어서, DIC(204 μL, 1.309 mmol, 4 eq.)를 천천히 첨가하고, 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다.

[0083] 격렬하게 교반하면서 활성화된 3-카르복시페닐보론산 용액을 올리고아민-2 용액에 천천히 첨가하였다.

[0084] 첨가 완료 후, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0085] 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거하고, OAB2 조생성물을 MeOH-Et_2O로부터 2회 침전시켰다. (* 수율: 정량)

[0086] ^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 1.05-1.13(d, 8H, H1a), 1.19-1.31(m, 4H, H1), 1.45-1.60(m, 8H, H2), 1.64-1.77(m, 8H, H3), 1.85-2.00(m, 8H, H4), 2.89-2.99(m, 8H, H5), 3.36-3.51(m, 4H, H6), 3.73-3.85(m, 12H, H7), 3.97-4.09(m, 4H, H8), 4.19-4.50(m, 4H, H9),7.35-8.30(m, 16H, H13, 15-17). ^{13}C-NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 21.15(m, C2), 22.24(m, C3), 26.60(m, C4), 38.74(m, C5), 41.38(s, C10), 43.09(m, C7), 44.18(m, C1), 55.85(m, C9), 112.34(s, C15), 115.30(s, C16), 118.25(s, C14), 121.21(s, C17-18), 161.67(m, C13), 169.61(s, C19), 172.25(s, C20), 174.90(s, C21); ESI-MS: m/z 527.0($[M + 3Na]^{3+}$). FT-IR(KBr, cm^{-1}): 1180(tertiary amine), 1620(amide II), 1679(amide I), 2923($N-CH_3$), 3030(aromatic), 3300-3500(primary amines).

[0087] (6) OAB3의 합성

[0088] 화합물 2(올리고아민-2)(300 mg, 0.327 mmol, 1 eq.)를 10 mL MeOH에 용해시켰다.

[0089] 별도의 플라스크에서 3-카르복시페닐보론산(488 mg, 2.943 mmol, 9 eq.)을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 용액을 얼음으로 냉각시켰다.

[0090] 이어서, DIC(461 μL, 2.943 mmol, 9 eq.)를 천천히 첨가하고, 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다.

[0091] 격렬하게 교반하면서 활성화된 3-카르복시페닐보론산 용액을 올리고아민-2 용액에 천천히 첨가하였다.

[0092] 첨가 완료 후, 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다.

[0093] 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거하고, OAB3 조생성물을 MeOH-Et_2O로부터 2회 침전시켰다. (* 수율: 정량, 녹는점: 166℃)

[0094] ^{1}H NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 1.05-1.10(d, 8H, H1), 1.15-1.30(m, 12H, H11), 1.35-1.53(m, 8H, H2), 1.60-1.80(m, 8H, H3), 1.80-2.00(br, 8H, H4), 2.50-2.80(br, 8H, H5), 2.85-2.98(s, 3H, H10), 3.15-3.28(br, 6H, H12), 3.35-3.50(m, 12H, H6), 3.65-3.87(m, 12H, H7), 3.90-4.10(m, 4H, H8), 4.20-4.50(m, 4H, H9), 7.33-7.47(m, 12H, H15-16), 7.75-8.25(br, 12H, H13-14). ^{13}C-NMR(400 MHz, MeOH-d4) δ(ppm) = 21.4(m, C2), 22.3(m, C3), 26.7(m, C4), 39.1(m, C5), 41.2(m, C10), 43.9(m, C7), 44.1(m, C1), 65.5(m, C9), 115.3(s, C15), 118.3(s, C16), 121.2(s, C14), 127.2(s, C17), 127.4(s, C18), 158.4(s, C13), 161.3(m, C19), 169.3(m, C20), 174.8(s, C21); ESI-MS: m/z 603.76($[M + 3Na]^{+3}$), 903.2($[M + 2H]^{2+}$), 961.6($[M + 3ACN]^{2+}$). FT-IR(KBr, cm^{-1}): 1180(tertiary amine), 1620(amide II), 1679(amide I), 2923($N-CH_3$), 3030(aromatic), 3300-3500(primary amines).

[0095] **실험 조건 및 방법**

[0096] (1) 결합상수(Binding constant)의 결정

[0097] 결합상수는 UV-vis 분광광도법에 의해 결정하였다.

[0098] 수용체(R) 및 인디케이터(I) 간의 평형은 식 1로 표현될 수 있다.

[0099] $$R + I \rightleftharpoons RI \quad \cdots\cdots [식\ 1]$$

[0100] 수용체와의 결합에 따른 인디케이터의 흡광도 변화는 식 2로 표현될 수 있다.

[0101] $$\Delta A = \frac{\Delta\varepsilon Rt}{\frac{2}{KIt - 1 - KRt + \sqrt{(1 - KIt + KRt)^2 + 4KIt}} + 1} \quad \cdots\cdots [식\ 2]$$

[0102] ΔA: 흡광도 변화

[0103] Rt: 수용체의 초기 농도

[0104] It: 인디케이터 초기 농도

[0105] K: 결합상수

[0106] 상기 식을 이용하여 최소자승 회귀곡선 피팅(Least squares regression curve-fitting)에 의해 결합상수를 평가하였다.

[0107] 인디케이터(I) 및 기질(S)이 수용체(R)와 경합적으로 결합하는 시스템은 식 3으로 표현될 수 있다.

[0108] $$RI + S \rightleftharpoons RS + I$$ …… [식 3]

[0109] 수용체 및 기질 간의 결합상수를 St/P vs. Q 플롯에 의해 식 4로부터 평가하였다.

[0110] $$\frac{St}{P} = \frac{K}{KRS}Q + 1$$ …… [식 4]

[0111] $Q = (A - A_{IR})/(A_I - A)$

[0112] $P = Rt - 1/QK - It/(Q + 1)$

[0113] K = I 및 R 간의 결합상수

[0114] KRS = S 및 R 간의 결합상수

[0115] St = 기질 농도

[0116] (2) 피로카테콜 바이올렛(PV) 및 OAB 수용체의 결합 연구

[0117] 전형적인 PV-OAB 흡광 측정을 위해, 10 mM HEPES 버퍼 내 1:1 H_2O/MeOH에 용해된 pH 7.4의 5.4 x 10^{-5} M PV 원액(Stock solution)을 준비하였다(용액 A).

[0118] OAB를 용액 일부에 첨가하여 5.4 x 10^{-5} PV, 1.0 x 10^{-3} M OAB 용액을 만들었다(용액 B).

[0119] 이어서, 용액 B를 용액 A 내로 적정하여 일정한 농도의 PV와 농도 범위 0 ~ 5.0 x 10^{-4} M OAB의 혼합물을 만들었고, 각 혼합물을 2분 동안 그대로 두어 평형에 도달하도록 하였다.

[0120] 이어서, 흡광 측정을 위해 용액 1 mL를 큐벳 내로 천천히 옮겼다.

[0121] 결합상수 값을 식 2에 의거하여 계산하였다.

[0122] (3) 헤파린을 이용한 PV 및 OAB의 치환 적정(경합결합 연구)

[0123] PV-OAB 연구와 비슷한 방식으로 치환 적정(Displacement titration) 연구를 수행하였다.

[0124] 5.4 x 10^{-5} PV, 3.0 x 10^{-4} M OAB 용액(* 1:1 H_2O/MeOH, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4)을 제조하였다(용액 B).

[0125] 용액 B 일부에 헤파린을 첨가하여 5.4 x 10^{-5} PV, 3.0 x 10^{-4} OAB, 6.0 x 10^{-3} M 헤파린 용액을 만들었다(용액 C).

[0126] 용액 C를 용액 B 내로 적정하여 일정한 농도의 PV 및 OAB와 다양한 농도 범위의 헤파린(0 ~ 2.15 x 10^{-3} M)로 이루어진 혼합물을 만들었고, 각 혼합물을 2분 동안 그대로 두어 평형에 도달하도록 하였다.

[0127] 이어서, 흡광 측정을 위해 용액 1 mL를 큐벳 내로 천천히 옮겼다.

[0128] 결합상수 값을 식 3 및 4를 이용해 계산하였다.

[0129] **실험 결과**

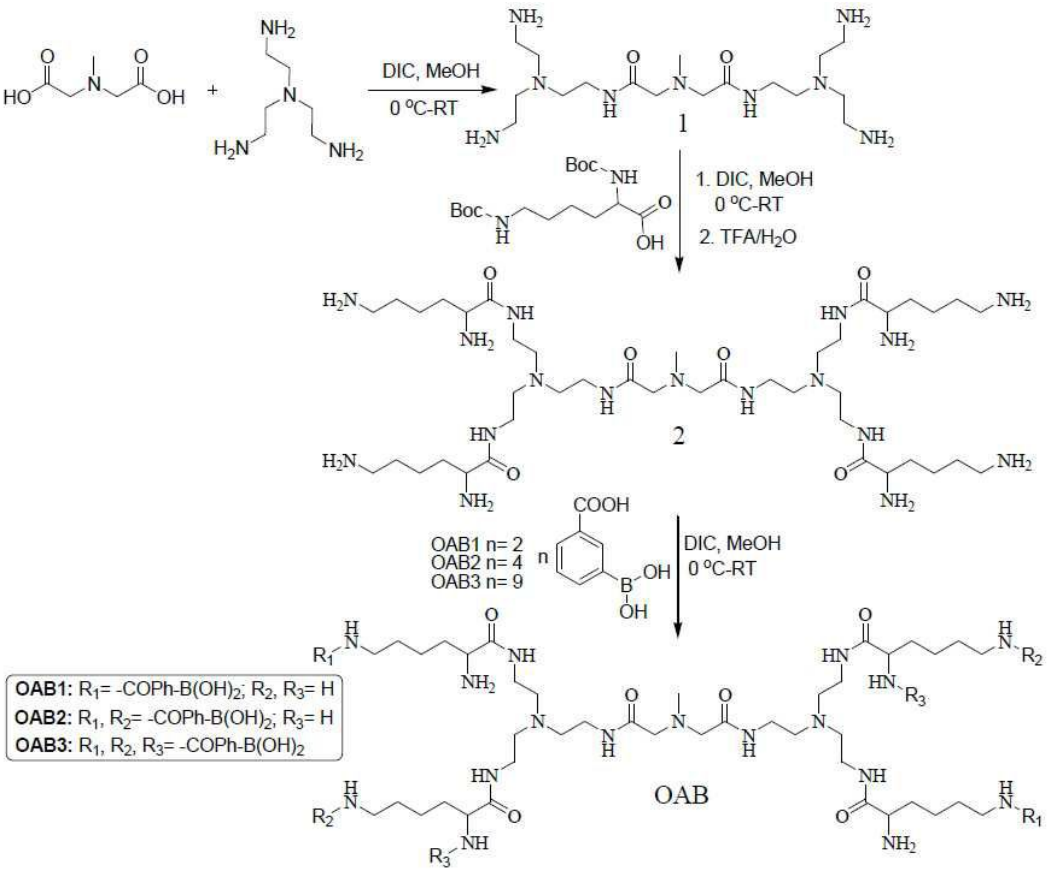
[0130] (1) OAB 구조의 합성 및 특성화

[0131] 8개의 1차 아민 작용기를 지닌 중앙 빌딩 블록(Central building block) 2를 통해 기본적인 OAB 구조를 설계하였다.

[0132] 이를 서로 다른 당량의 3-카르복시페닐보론산과 커플링시켜, 3가지 OAB 구조(OAB1, OAB2 및 OAB3)를 합성하였다(그림 1).

[0133] OAB1, OAB2 및 OAB3 구조는 소정 개수의 양이온성 아민 그룹(정확히는 각각 9, 7 및 5 그룹) 및 PBA 그룹(정확히는 각각 2, 4 및 6 그룹)을 함유하였다.

[0134] [그림 1] OAB1, OAB2 및 OAB3의 합성 과정



[0135]

[0136] 아미도아민 골격을 활용하면 세포독성 및 면역원성을 저감시킬 수 있을 것으로 예상되는바, 이는 폴리(아미도아민)이 통상적으로 생체적합성 고분자(거대분자)여서 생체의학용으로 적절하기 때문이다.

[0137] 또한, 본 발명에 따른 구조 설계는 고도 접근성의 전하 중심을 지닌 평면(Flat) 분자 모양을 평균적으로 구현할 수 있었다. 이러한 평면적 패치 기하 구조는 반대로 하전된 표면과 최대 범위로 접촉함에 따라 전하 중성화를 이룰 수 있을 것이다.

[0138] OAB 구조를 ^{1}H, ^{13}C NMR 분광 및 LCMS로 특성화하여, 그 결과를 도 1 내지 도 3에 나타내었다.

[0139] (2) 인디케이터 치환 분석에 의한 OAB2 수용체의 헤파린에 대한 결합(비색 연구)

[0140] 인디케이터 치환 분석을 사용하여, 리포터 부분의 공유결합적 도입 없이 합성 수용체의 센싱 능력을 평가하였다.

[0141] 이러한 시스템에서, 분석물질이 결합되면 결합 사이트로부터 인디케이터가 치환되고, 그 결과 광 신호가 변조된다.

[0142] PV를 인디케이터로 사용하여 OAB의 헤파린 나트륨염에 대한 결합 및 센싱 능력을 연구하였다(UV-vis 분광분석, 1:1(v/v) 물/메탄올 용액, 10 mM HEPES 버퍼, pH 7.4).

[0143] PV가 OAB2와 결합함에 따라, 흡광도가 430 nm 근처에서 감소하고 526 nm 근처에서 증가하였으며(등흡수점: 472

nm)(도 5), 색상이 노란색에서 짙은 핑크색으로 변하였다.

[0144] 전형적인 1:1 결합 알고리즘으로 적정 데이터를 컴퓨터 피팅한 결과, OAB2에 대해 1.36×10^4의 결합상수가 얻어졌다(표 1).

[0145] 도 6에서 보듯이, OAB2 및 인디케이터 용액에 헤파린이 첨가됨에 따라 흡광도가 430 nm 근처에서 증가하고 526 nm 근처에서 감소하였으며, 색상이 다시 노란색으로 회복되었는바, 이는 분석물질에 의해 인디케이터가 호스트 OAB2의 결합 캐비티로부터 치환되었음을 밝혀주는 것이다.

[0146] 대조 실험 결과, 헤파린을 인디케이터에 직접 첨가한 경우는 흡광 스펙트럼이 전혀 변하지 않았다.

[0147] 경합적 분광법(Competitive spectrophotometric method)에 의해 OAB2 및 헤파린 간의 결합상수(2.51×10^6 M^{-1})를 측정하였다(표 1).

[0148] [표 1] OAB 수용체와 PV 또는 헤파린 간의 결합상수 값

Receptor	Binding constant (M^{-1}) with PV	Binding constant (M^{-1}) with heparin
OAB1	8.51×10^3	9.78×10^5
OAB2	1.36×10^4	2.51×10^6
OAB3	4.78×10^4	5.82×10^6

[0149]

[0150] 이러한 결합상수는 분리된 1:1 화학양론 측면과 꼭 일치하지는 않는바, 이는 1 당량 이상의 OAB2가 각 헤파린 스트랜드와 연결될 수 있기 때문이다.

[0151] 반면, 비색 수용체 1의 경우 기 보고된 바와 같이 친화도 향상 정도가 매우 미미하였다.

[0152] (3) OAB에서 페닐보론산 그룹의 개수가 OAB 수용체의 헤파린에 대한 결합 친화도에 미치는 영향

[0153] OAB의 PBA 그룹 개수를 2, 4 및 6개(OAB1, OAB2 및 OAB3)로 변화시키면서, OAB 수용체의 헤파린에 대한 결합 친화도를 추가적으로 연구하였다.

[0154] OAB1, OAB2 및 OAB3에서 양이온성 아민 그룹은 각각 9, 7 및 5개 였다.

[0155] OAB1, OAB2 및 OAB3가 PV와 결합함에 따라 흡광도가 430 nm 근처에서 감소하고 526 nm 근처에서 증가하였는바, 이는 PV 용액 흡광 피크가 445 nm에서 475 nm, 500 nm 또는 509 nm로 각각 적색 이동한 점으로부터도 확인할 수 있으며(도 7), 색상은 노란색에서 핑크색 내지 회색빛깔 퍼플색으로 변화하였다.

[0156] OAB1, OAB2 및 OAB3의 경우 결합 친화도는 각각 9.78×10^5, 2.51×10^6, 5.82×10^6 M^{-1}로 계산되었는바, 이는 헤파린에의 결합에 있어서 PBA 그룹이 특히 중요한 역할을 담당함을 보여주는 것이다(표 1, 도 8 내지 도 11).

[0157] 중성 pH에서, OAB 구조의 헤파린에 대한 결합 친화도 값은 기 보고된 보론산 수용체 1의 경우보다 25 ~ 150배나 더 높았는바, 이는 OAB에 도입된 페닐보론산 그룹, 평면 분자 모양 및 양이온성 아민 그룹이 헤파린에 대한 결합을 대폭 강화시켰음을 뚜렷이 보여주는 것이다.

[0158] OAB 수용체의 PBA 그룹이 결합에 있어 중요한 역할을 함을 추가적으로 확인하기 위해, 중앙 빌딩 블록 2에서 보론산 그룹이 부족한 OAB 구조를 대조군으로 하여 별도의 조사를 실시하였다. 그 결과 OAB를 첨가하여도 PV 스펙트럼에서 유의적인 변화가 관찰되지 않았다.

[0159] **결과 검토**

[0160] 본 발명에 따라 설계된 생체분해성 합성 OAB 수용체는 평면 분자 구조로서, 적절한 개수의 양이온성 그룹 및

PBA 그룹을 함유한다.

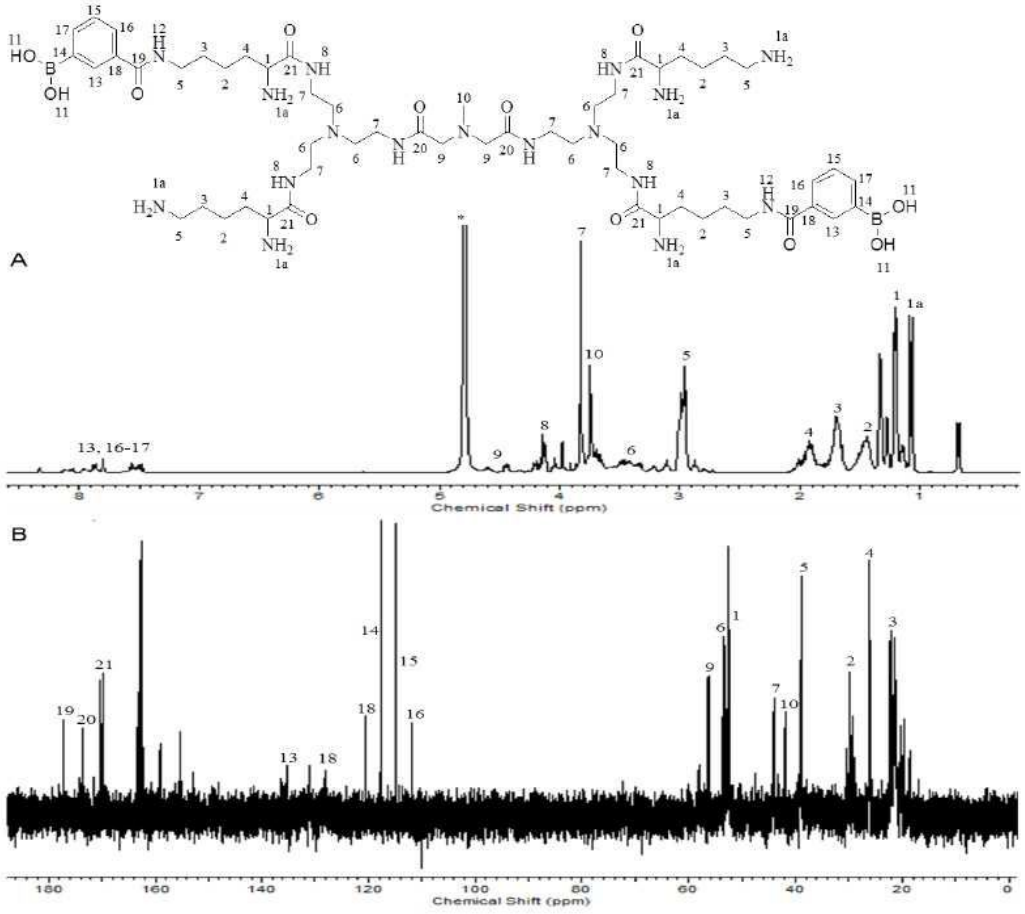
[0161] 이러한 OAB 구조는 양이온성 아민 그룹 및 PBA 그룹 간의 강한 상호작용에 기인하여 헤파린에 대해 매우 우수한 친화도 및 선택성을 나타내었다.

[0162] OAB의 평면 분자 모양은 헤파린 생체고분자에 대한 결합 상호작용을 더욱 향상시켰고, OAB 수용체의 헤파린에 대한 결합 친화도는 OAB의 PBA 그룹 개수가 증가함에 따라 함께 증가하였다.

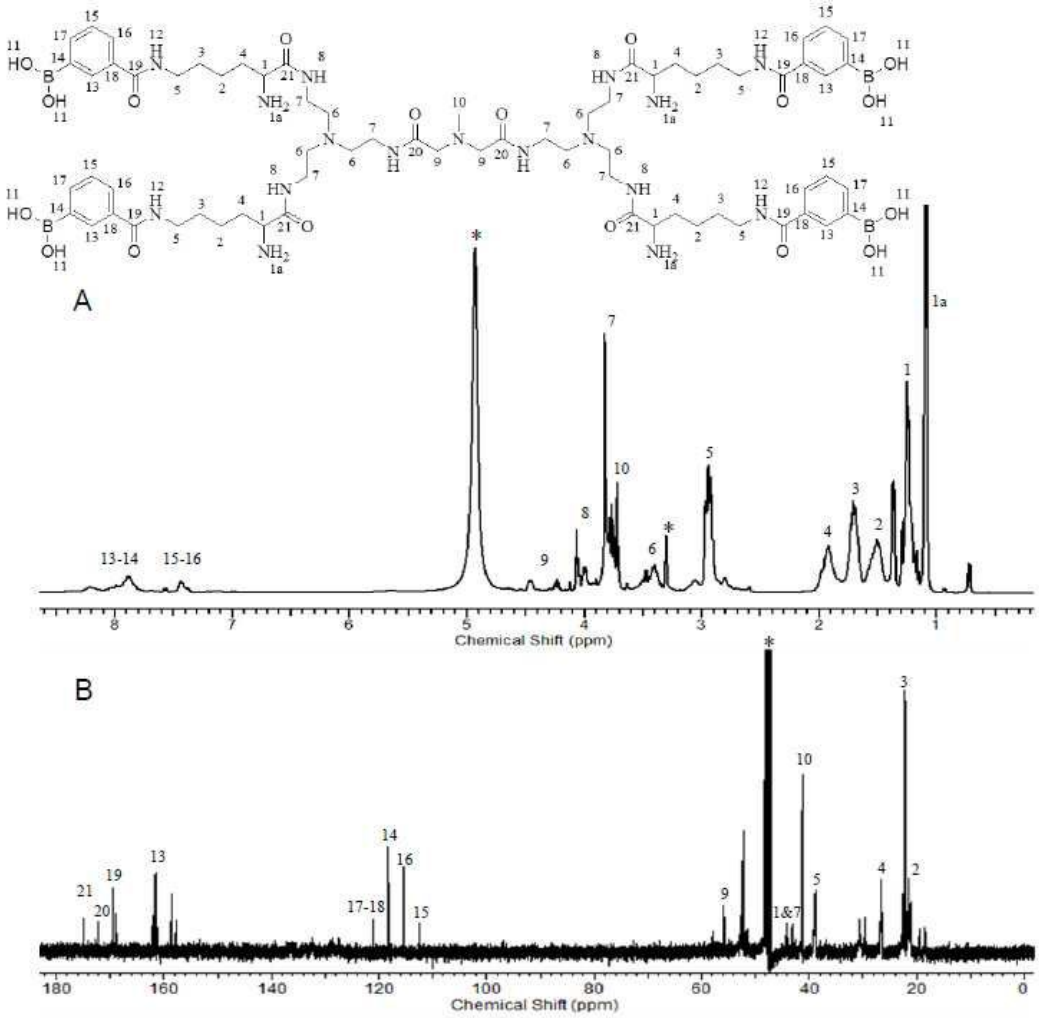
[0163] 본 발명의 생체분해성 OAB 수용체는 수술 도중 인간 혈액에서의 헤파린 준위를 베드사이드 검출할 수 있고, 고-친화도 결합을 통해 환자 수술 완료 후 행해지는 헤파린 제거의 용도로도 효과적으로 사용될 수 있는, 매우 매력적인 합성 헤파린 수용체이다.

도면

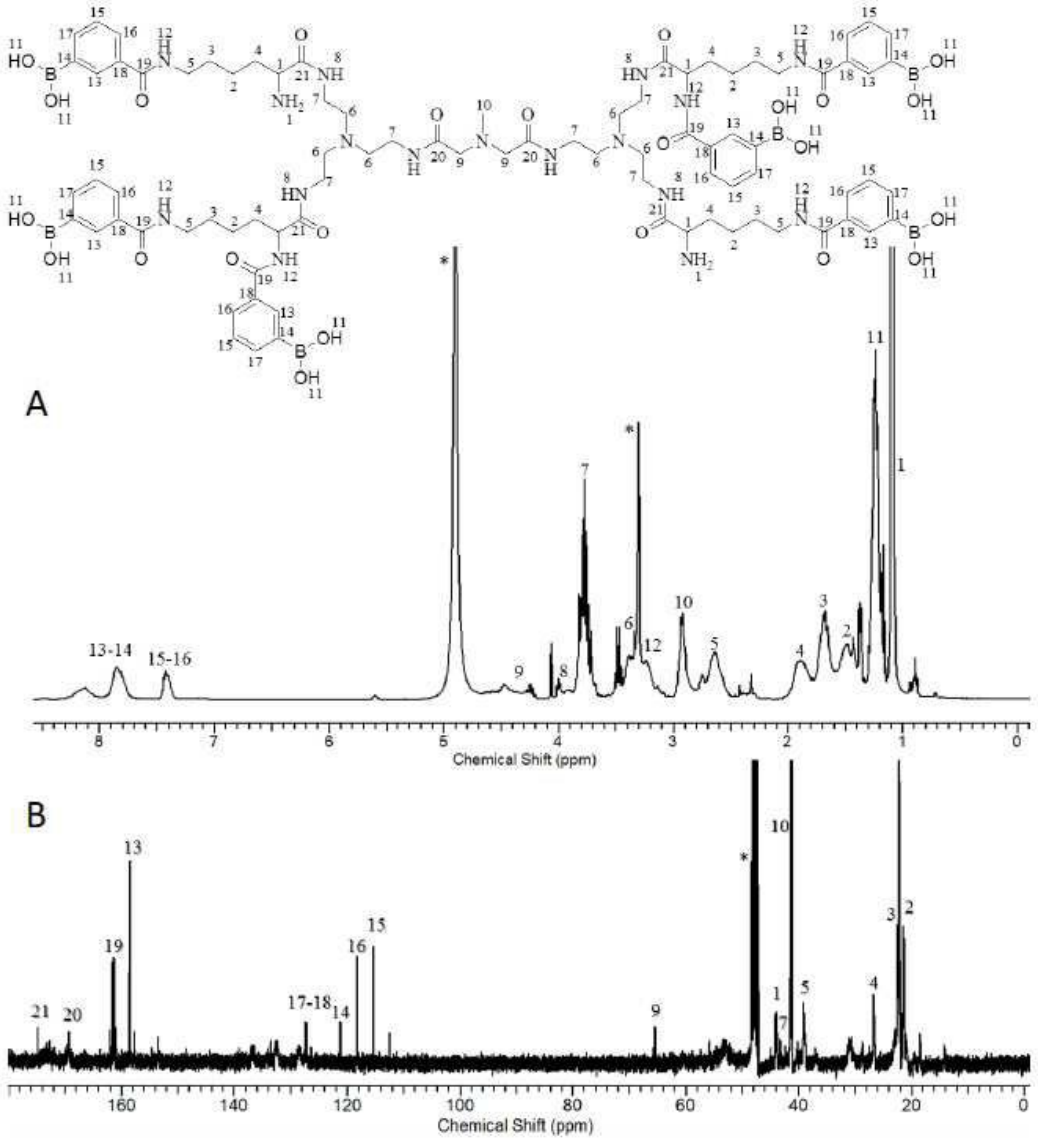
도면1



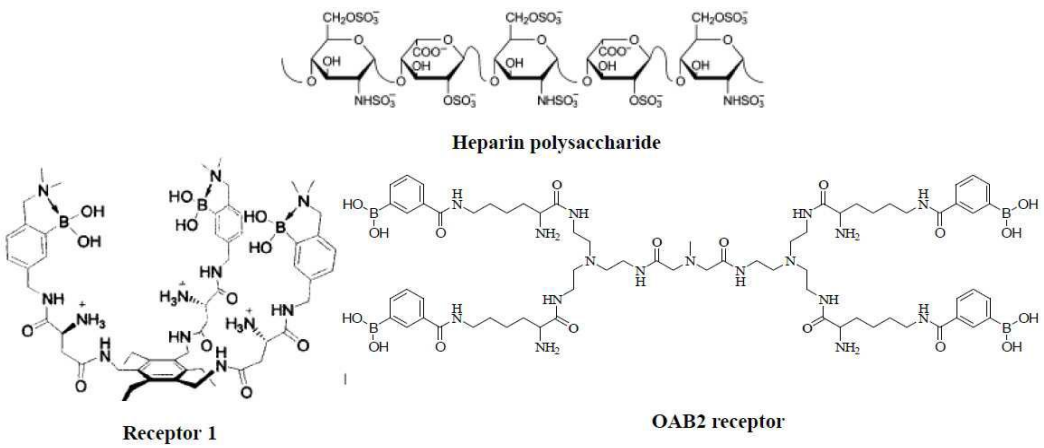
도면2



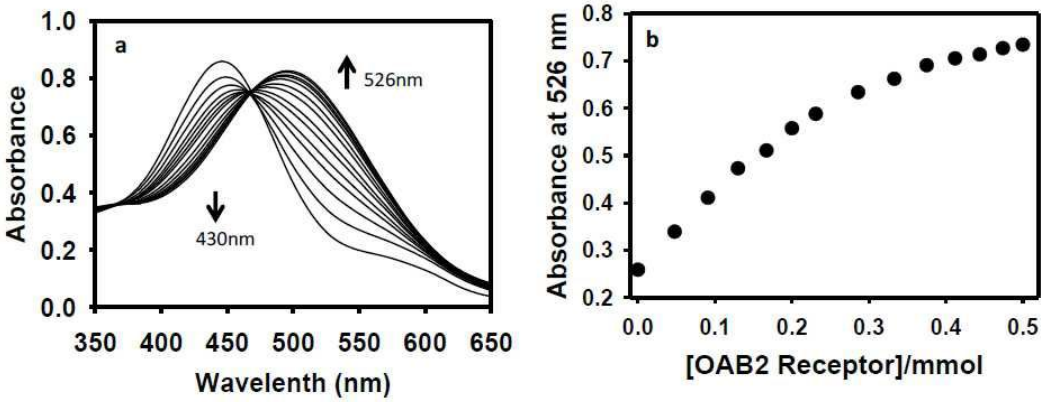
도면3


A
B
13-14
15-16
17-18
Chemical Shift (ppm)
Chemical Shift (ppm)

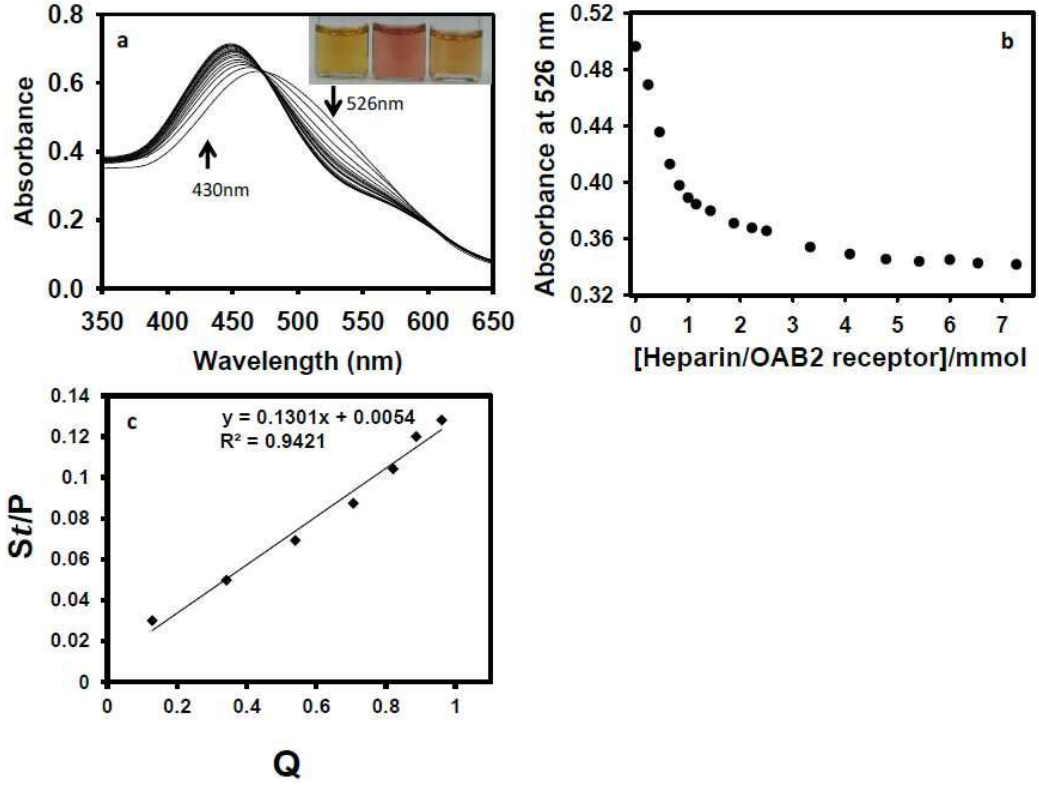
도면4


Heparin polysaccharide
Receptor 1
OAB2 receptor

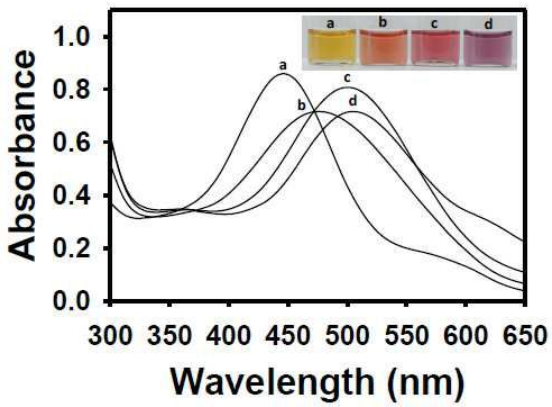
도면5


a
526nm
430nm
Absorbance
Wavelenth (nm)
b
Absorbance at 526 nm
[OAB2 Receptor]/mmol

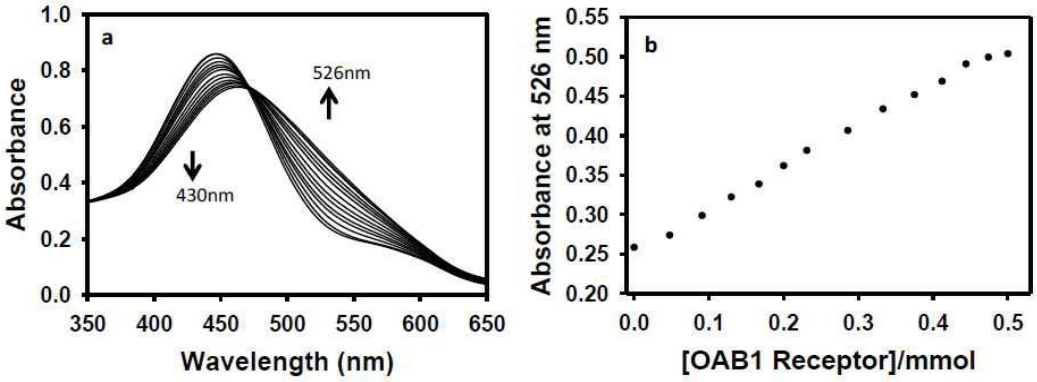
도면6


a
526nm
430nm
Absorbance
Wavelength (nm)
b
Absorbance at 526 nm
[Heparin/OAB2 receptor]/mmol
c
y = 0.1301x + 0.0054
R² = 0.9421
St/P
Q

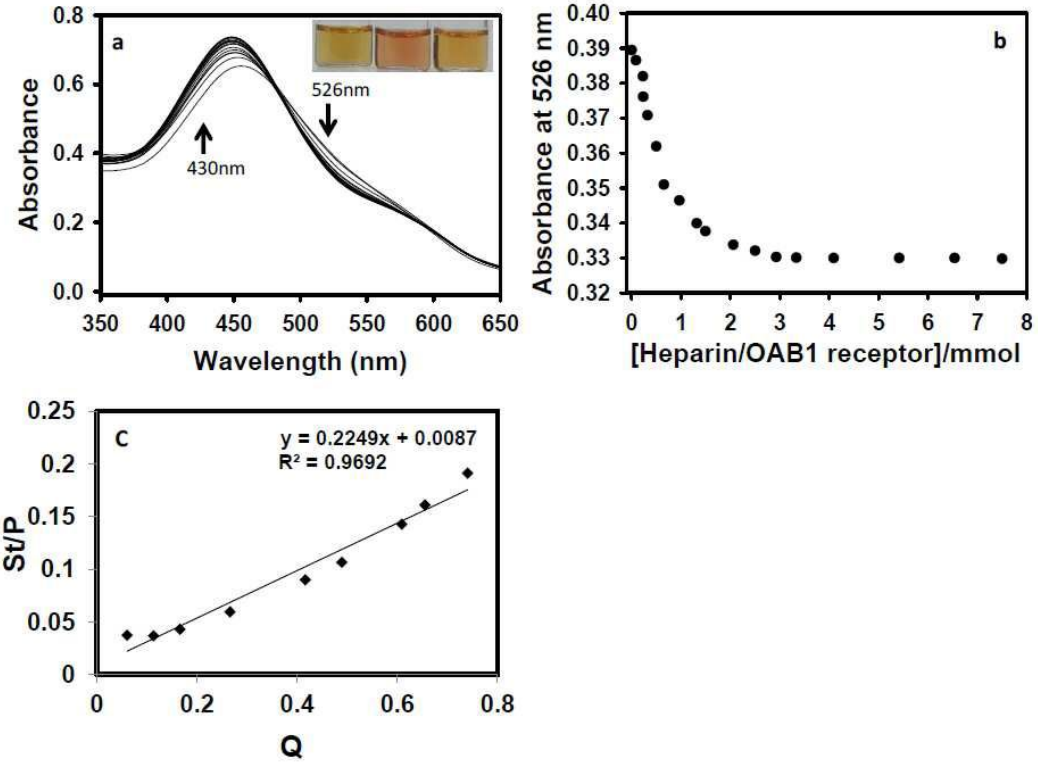
도면7


a
b
c
d
Absorbance
Wavelength (nm)

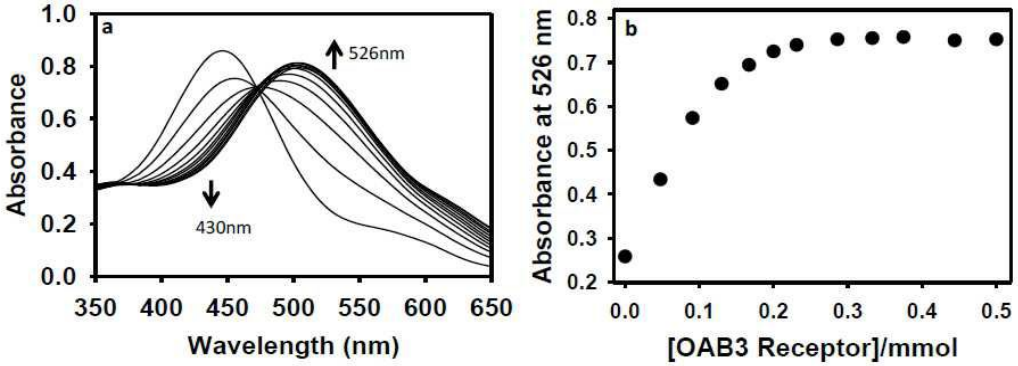
도면8


a
526nm
430nm
Absorbance
Wavelength (nm)
b
Absorbance at 526 nm
[OAB1 Receptor]/mmol

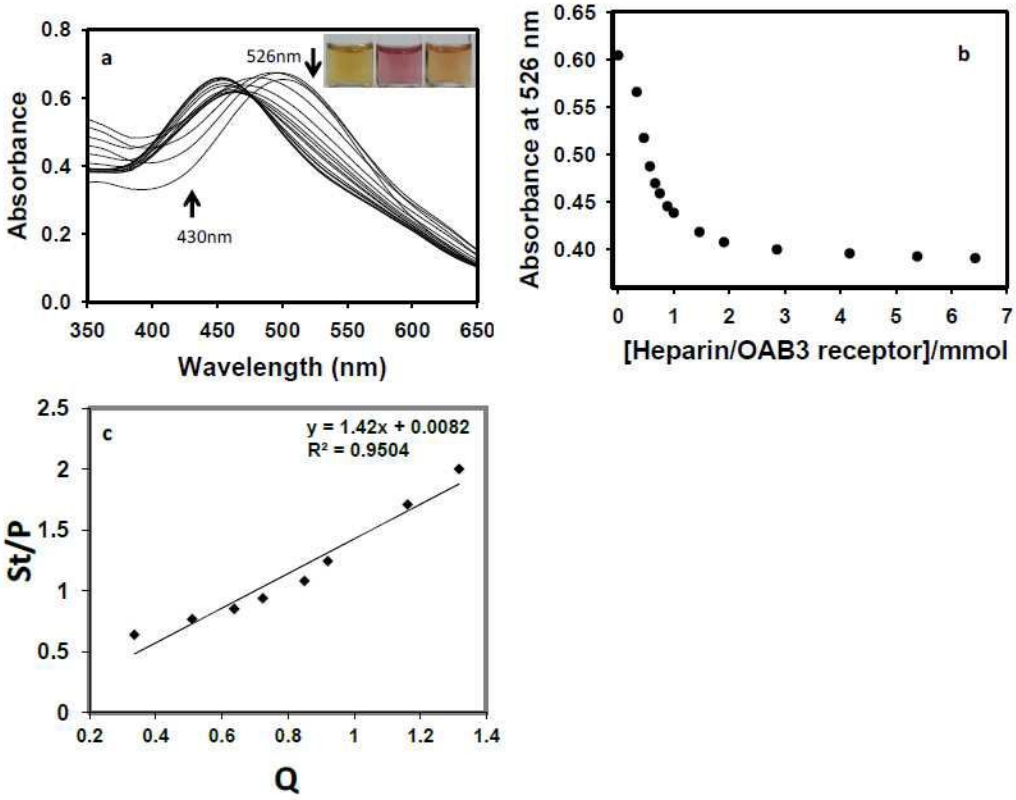
도면9


a
526nm
430nm
Absorbance
Wavelength (nm)
b
Absorbance at 526 nm
[Heparin/OAB1 receptor]/mmol
C
y = 0.2249x + 0.0087
R² = 0.9692
St/P
Q

도면10


a
526nm
430nm
Absorbance
Wavelength (nm)
b
Absorbance at 526 nm
[OAB3 Receptor]/mmol

도면11


a
526nm
430nm
Absorbance
Wavelength (nm)
b
Absorbance at 526 nm
[Heparin/OAB3 receptor]/mmol
c
y = 1.42x + 0.0082
R² = 0.9504
St/P
Q