(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024 년 1 월 4 일 (04.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2024/005485 A1

(51) 국제특허분류:
C07J 63/00 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
C07H 15/256 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61K 31/704 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2023/008863

(22) 국제출원일: 2023 년 6 월 26 일 (26.06.2023)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
63/355,641 2022 년 6 월 26 일 (26.06.2022) US
10-2023-0077957 2023 년 6 월 19 일 (19.06.2023) KR

(71) 출원인: 기초과학연구원 (**INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE**) [KR/KR]; 34126 대전광역시 유성구 엑스포로 55, Daejeon (KR). 한국과학기술원 (**KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**) [KR/KR]; 34141 대전광역시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 김태영 (**KIM, Tai Young**); 34050 대전광역시 유성구 문지로316번길 9-11, 203, Daejeon (KR). 이창준 (**LEE, Changjoon**); 34125 대전광역시 유성구 엑스포로 123번길 65-38, 202-503, Daejeon (KR). 한순규 (**HAN, Sunkyu**); 34141 대전광역시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR). 장영호 (**JANG, Young Ho**); 34141 대전광역시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR).

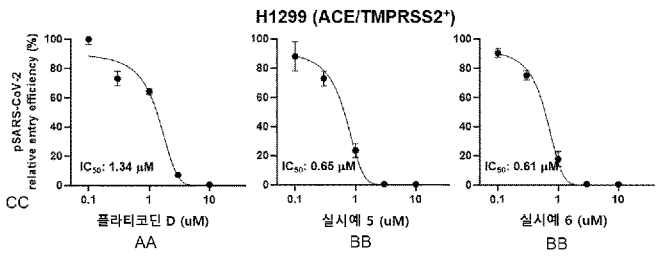
(74) 대리인: 특허법인 플러스 (**PLUS INTERNATIONAL IP LAW FIRM**); 35209 대전광역시 서구 한밭대로 809, 10층, Daejeon (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) **Title:** SAPONIN DERIVATIVE COMPOUND, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CORONAVIRUS INFECTION COMPRISING SAME

(54) **발명의 명칭:** 사포닌 유도체 화합물 및 이를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물



AA ... Platycodin D (uM)
BB ... Example
CC ... pSARS-CoV-2 relative entry efficiency (%)

(57) **Abstract:** The present disclosure provides a saponin derivative compound, a pharmaceutical composition for preventing or treating coronavirus infection comprising same, and a composition for inhibiting coronavirus entry into cells. A saponin derivative compound according to one embodiment is characterized by including specific substituents at C3, C16, and C28, and, by having such structural characteristics, can have the effect of effectively blocking a path through which coronavirus enters a cell surface.

(57) **요약서:** 본 개시는 사포닌 유도체 화합물 및 이를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 코로나바이러스의 세포 진입 억제용 조성물을 제공한다. 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물은 C3, C16 및 C28 에 특정 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하며, 상기 구조적 특징을 포함함으로써 코로나바이러스가 세포 표면에 진입하는 경로를 효과적으로 차단하는 효과를 구현할 수 있다.

WO 2024/005485 A1

[다음 쪽 계속]

규칙 4.17에 의한 선언서:

— 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 사포닌 유도체 화합물 및 이를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

기술분야

[1] 본 개시는 사포닌 유도체 화합물 및 이를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 코로나 바이러스로 인한 반복되는 질병은 지난 20년 동안 우리를 위협해 왔다. 2002-2003년 SARS(중증급성호흡기증후군)의 발병으로 8,400명 이상이 감염되어 전 세계적으로 900명 이상이 사망했다. MERS-CoV(중동호흡기중후군 코로나바이러스)는 메르스 사태를 일으켰고, 2012년 이후 858명 이상의 사망자를 냈다. 최근 SARS-CoV-2 매개 COVID-19(코로나바이러스 2019)의 대유행은 2019년 처음 발생한 이후 전 세계적으로 5억명 이상의 환자와 610만명 이상의 사망자를 냈다. 우리는 다른 코로나바이러스로 인한 미래의 사람과 동물의 공통 전염병이 재발할 가능성을 더이상 배제할 수 없다. 따라서 광범위한 바이러스 등급에 걸쳐 적용할 수 있는 치료 전략의 개발이 필수적이다.

[3] 항바이러스제의 개발을 위해서는 바이러스 수명 주기의 다양한 단계를 표적으로 삼을 수 있다. 예를 들어, SARS-CoV-2 복제를 억제하는 제제는 렘데르시비르(RNA 의존성 RNA폴리머라제(RdRp) 억제제), 니르마트렐비르(주 프로테아제(Mpro) 억제제), 몰누피라비르(RdRp 억제제)에 의해 성공을 보였다. SARS-CoV-2에 대한 이러한 초기 약물은 바이러스 복제를 억제하여 숙주 세포 내부에서 작동하므로 부작용을 일으킬 수 있는 숙주 세포 생리를 변경할 가능성이 있다. 예를 들어, 몰누피라비르는 동물 세포 분석에서 장기 유전독성 부작용을 암시하는 숙주 돌연변이 유발 효과를 나타냈다(S. Zhou, C. S. Hill et al., β-D-N^4-hydroxylcytidine inhibits SARSCoV-S through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. J. Infect. Dis. 224 (2021) 415-419). 따라서 세포 침습이 덜한 대체 표적 및 동시 약물 개발의 식별은 현재 FDA 승인 약물을 보완할 수 있는 보다 안전한 치료 방법을 제공할 수 있다. 그런 점에서, 본 발명자들은 잠재적인 치료의 개입 시점으로서 SARS-CoV-2 수명 주기의 첫 단계인 바이러스 진입에 초점을 맞췄다.

[4] SARS-CoV-2의 스파이크 단백질은 표적 세포 인식 및 세포로의 바이러스 진입을 담당한다. S1 도메인은 숙주 세포에 바이러스를 부착하는 역할을 하고, S2 도메인은 막 융합을 매개하는 역할을 한다. S1 도메인의 수용체 결합 도메인(RBD)은 초기 세포 인식을 위해 안지오텐신 전환 효소 II(ACE2)에 결합한다. 그런 다음 SARS-CoV-2는 두 가지 별개의 경로를 통해 세포에 들어갈 수 있다. 첫번째는 엔도솜 진입 메커니즘이다. 디나민(dynamin)과 클라트린(clathrin)은 엔도솜과

리소좀으로 더 성숙되는 엔도솜 소포의 인터널리제이션(internalization)을 매개한다. 내부 엔도솜의 산성화는 시스테인 프로테아제 카텝신 L 활성화를 유발하여 S2' 절단 부위의 단백질 분해 및 후속 막 융합을 위한 S2 도메인의 노출을 유발한다. 두번째인 비엔도솜 경로는 세포 표면 진입 메커니즘을 기반으로 한다. RBD가 ACE2에 결합할 때, 숙주 세포 프로테아제인 TMPRSS2(transmembrane protease serine 2) 세포 표면에서 S2' 부위를 절단하고 결과적인 막융합을 위해 S2 도메인을 해방시킨다. 특히 클로로퀸(chloroquine)과 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)은 바이러스 내 침입 동안 리소좀 pH를 상승시켜 카프테신 L을 비활성화시키는 능력으로 인해 잠재적인 약물로 평가받았다. 한편, 카모스타트(camostat), 나파모스타트(nafamostat)와 같은 TMPRSS2 억제제는 비엔도솜 세포 표면의 바이러스 진입을 차단하는 능력으로 인해 COVID-19에 대한 잠재적 약물로 평가되었다. 그러나 이들 약물은 두가지 바이러스 진입 경로 중 하나만 차단할 수 있어 한계를 보였다.

[5] 엔도솜 및 비엔도솜 경로 모두에 대한 바이러스 진입의 마지막 단계는 막 융합을 포함한다. 프로테아제 매개(카텝신 L 또는 TMPRSS2) S2' 절단(융합 전 형태) 후, 노출된 S2 도메인은 광범위한 입체구조 변화를 겪게 되며, 헵타드 반복 1(HR1) 도메인은 숙주 세포막에 융합 펩타이드 삽입을 유도한다.

[6] HR2의 접힘(folding)은 분자의 동일한 말단에 융합 펩티드와 막관통 세그먼트를 근접하게 배치하여 반융합 상태로 이어지고 결국 융합 기공을 생성한다. S2 도메인은 다양한 코로나바이러스 중에서 가장 잘 보존된 모티프 중 하나이다. 따라서 S2 도메인 매개 막 융합은 광범위한 항바이러스 치료제 개발을 위한 매력적인 개입지점이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[7] 일 구현예는 신규한 사포닌 유도체 화합물을 제공하고자 한다.

[8] 다른 일 구현예는 사포닌 유도체를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

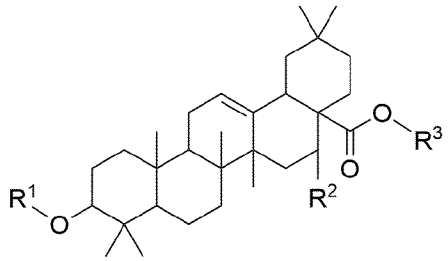
[9] 다른 일 구현예는 사포닌 유도체를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하고자 한다.

[10] 다른 일 구현예는 사포닌 유도체를 포함하는 코로나바이러스의 세포 진입 억제용 조성물을 제공하고자 한다.

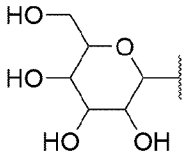
과제 해결 수단

[11] 일 구현예는 하기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물을 제공한다.

[12] [화학식 1]

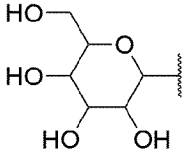
[13] 

[14] 상기 화학식 1에서,

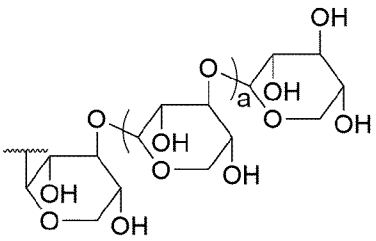
[15] R^1은 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고;

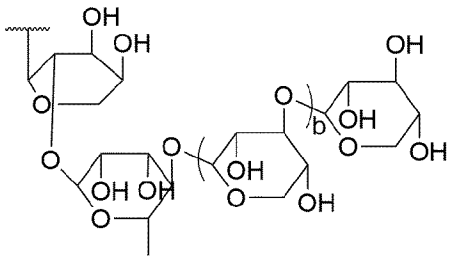
[16] R^2는 -H 또는 -OH이고; 및

[17] R^3은 폴리사카라이드 유도체 그룹이다.

[18] 일 실시예에서, 상기 R^1은 C_{6-10}아릴기, C_{6-10}아릴C_{1-5}알킬기 또는  일 수 있다.

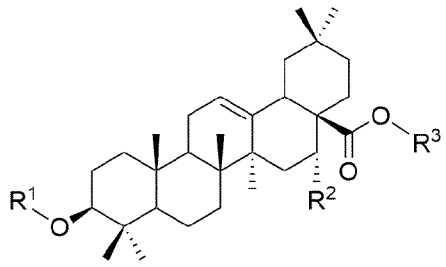
[19] 일 실시예에서, 상기 R^2는 -OH일 수 있다.

[20] 일 실시예에서, 상기 R^3은,  또는

 이고, 상기 a는 0 내지 20의 정수이고, 상기 b는 0 내지 20의 정수일 수 있고, 또는 상기 a는 0 내지 5의 정수이고, 상기 b는 0 내지 5의 정수일 수 있다.

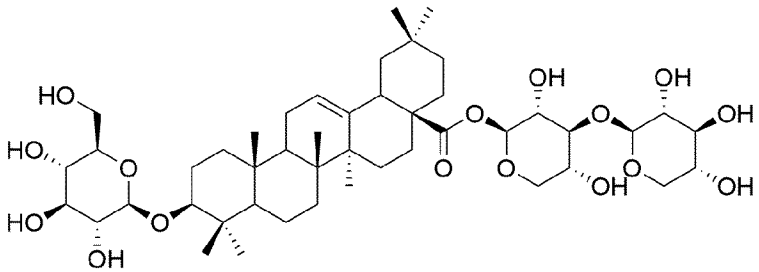
[21] 일 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 것일 수 있다.

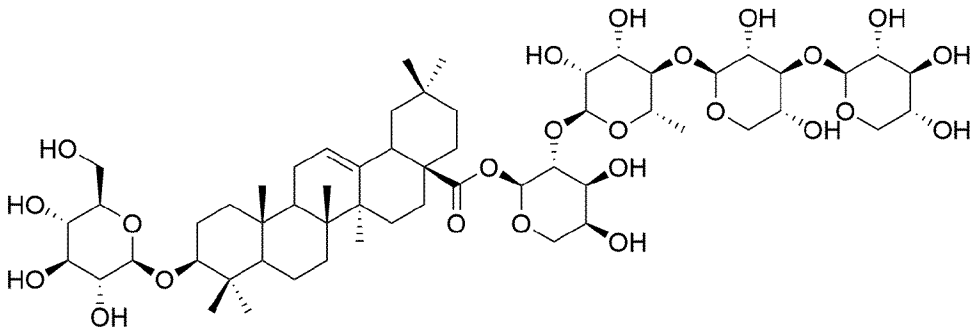
[22] [화학식 2]

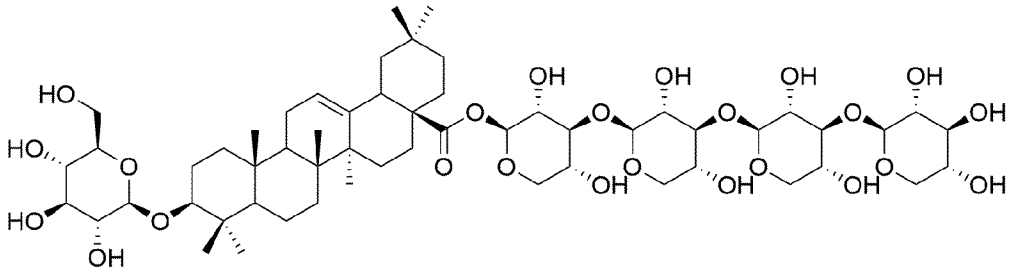
[23] 

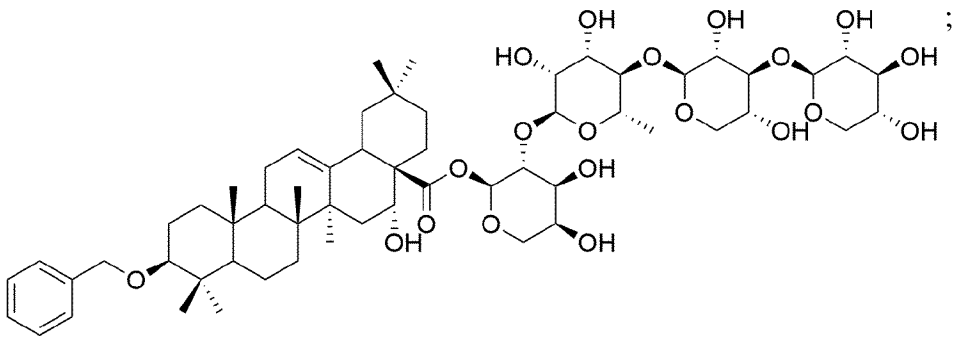
[24] 상기 화학식 2에서, 상기 R^1, R^2, R^3의 정의는 전술한 바와 동일하므로 생략한다.

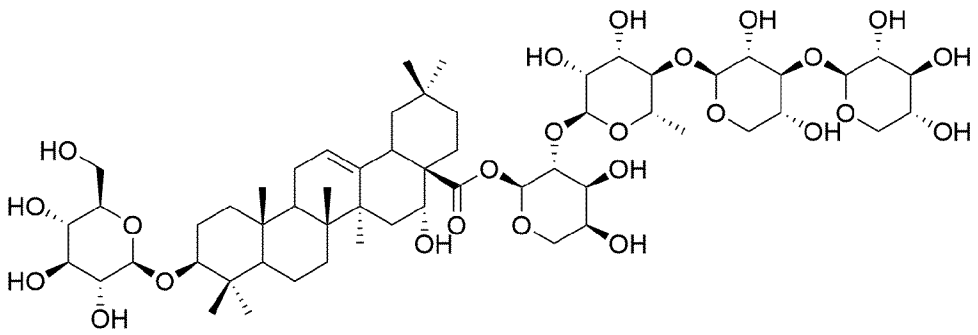
[25] 일 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 하기 화합물군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

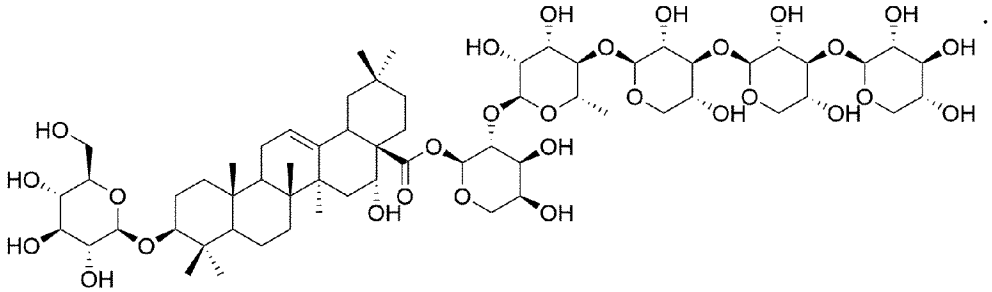
[26] (1) ; 

[27] (2) ; 

[28] (3) ; 

[29] (4) ; 

[30] (5)  ; 및

[31] (6)  .

[32] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[33] 다른 일 구현예는 기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[34] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 포함하는 코로나바이러스의 세포 진입 억제용 조성물을 제공한다.

[35] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을, 이를 필요로 하는 개체나 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 코로나바이러스 감염증의 치료방법을 제공한다.

[36] 다른 일 구현예는 코로나바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 상기 사포닌 유도체 화합물을 제공한다.

[37] 다른 일 구현예는 코로나바이러스 감염증 치료용 약제의 제조하기 위한 상기 사포닌 유도체 화합물의 용도(use)를 제공한다.

[38] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 병용투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증의 치료방법을 제공한다.

발명의 효과

[39] 본 개시는 사포닌 유도체 화합물 및 이를 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 코로나바이러스의 세포 진입 억제용 조성물을 제공한다. 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물은 C3, C16 및 C28에 특정 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하며, 상기 구조적 특징을 포함함으로써 코로나바이러스가 세포 표면에 진입하는 경로를 효과적으로 차단하는 효과를 구현할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[40] 도 1은 실시예 5 및 실시예 6 화합물과 플라티코딘 D의 pSARS-CoV-2의 ACE/TMPRSS2$^+$ 세포로의 진입 억제 효과를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

[41] 도 2는 SARS-CoV-2 S 단백질 매개의 세포 융합 과정을 도식화한 도면이다.

[42] 도 3은 타임 랩스 이미징을 이용한 세포 융합 분석법의 실험 타임라인을 나타낸 도면이다.

[43] 도 4는 S-매개 세포 융합의 타임 랩스 영상에서 서로 다른 시점의 정지 영상을 나타낸 도면이다.

[44] 도 5는 유세포 분석법을 이용하여 Spike-HEK293T와 ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299 사이의 융합을 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

[45] 도 6은 실시예 5 및 실시예 6 화합물의 Vero 세포에서 조상 SARS-CoV-2에 의한 감염 억제 효과를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

[46] 도 7은 실시예 6 화합물의 Vero 세포에서 SARS-CoV-2 변종에 의한 감염 억제 효과를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

[47] 도 8은 실시예 6 화합물의 A549-ACE2-TMPRSS2 세포에서 SARS-CoV-2-NLuc에 의한 감염 억제 효과를 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[48] 본 명세서에 기재된 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으므로, 일 구현예에 따른 기술이 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함한다", "구비한다", "함유한다", 또는 "가진다"는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미하며, 추가로 열거되어 있지 않은 요소, 재료 또는 공정을 배제하지 않는다.

[49] 본 명세서에서 사용되는 수치 범위는 하한치와 상한치와 그 범위 내에서의 모든 값, 정의되는 범위의 형태와 폭에서 논리적으로 유도되는 증분, 이중 한정된 모든 값 및 서로 다른 형태로 한정된 수치 범위의 상한 및 하한의 모든 가능한 조합을 포함한다. 일 예로써 조성의 함량이 10% 내지 80% 또는 20% 내지 50%으로 한정된 경우 10% 내지 50% 또는 50% 내지 80%의 수치범위도 본 명세서에 기재된 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 특별한 정의가 없는 한 실험 오차 또는 값의 반올림으로 인해 발생할 가능성이 있는 수치범위 외의 값 역시 정의된 수치범위에 포함된다.

[50] 이하 본 명세서에서 특별한 정의가 없는 한, “약”은 명시된 값의 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 이내의 값으로 고려될 수 있다.

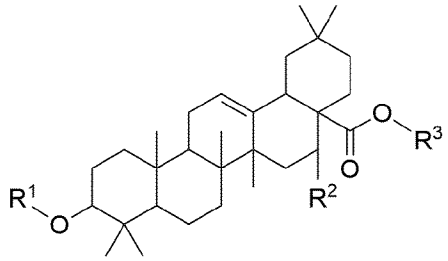
[51] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유도체"는 이의 구조가 본 명세서에 기재된 것들과 충분히 유사하며, 이러한 구조적/화학적 유사성을 기준으로 당업자가 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 용도를 나타내거나, 전구체로서 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 용도를 유도할 것으로 예상할 수 있는 화합

물을 포괄적으로 총칭하는 것이다. 상기 유사체는 모 화합물(본원에서, TFP)의 유도체, 염, 이성질체, 에스테르, 아미드, 에스테르 또는 아미드의 염, N-산화물을 포함하는 개념이다.

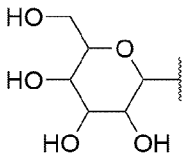
[52] 이하 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방" 및 "치료"는 최광의의 개념으로 해석되어야 하며, "예방"이란, 질환에 노출되거나 질환에 걸리기 쉬울 수 있으나 질환의 증상을 아직 경험하거나 드러내지 아니한 환자에게서 질환의 임상적 증상 중 하나 이상이 진행되지 아니하도록 하는 것을 의미한다. "치료"란, 질환 또는 이의 하나 이상의 임상적 증상의 발달을 저지 또는 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[53] 일 구현예는 하기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물을 제공한다.

[54] [화학식 1]

[55] 

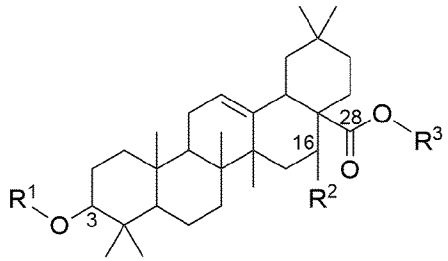
[56] 상기 화학식 1에서,

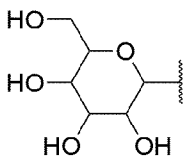
[57] R^1은 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고;

[58] R^2는 -H 또는 -OH이고; 및

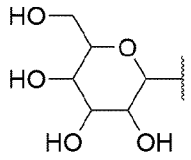
[59] R^3은 폴리사카라이드(polysaccharide) 유도체 그룹이다.

[60] 상기 화학식 1의 특징적인 탄소자리에 번호를 표시하면 다음과 같다.

[61] 

[62] 일 실시예에서, 상기 R^1은 C_{6-10}아릴기, C_{6-10}아릴C_{1-5}알킬기 또는  일 수 있다. 또는 C_{6-8}아릴기, C_6아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-3}알킬기, C_{6-10}아릴C_{1-3}알킬기, C_6

아릴C_{1-3}알킬기 또는 C_6아릴C_1알킬기(벤질기)일 수 있다. 구체적으로 상기 R^1은

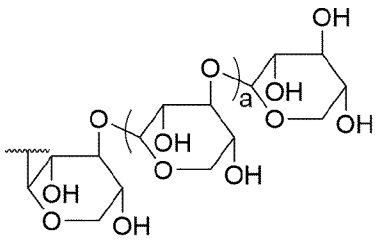


일 수 있다.

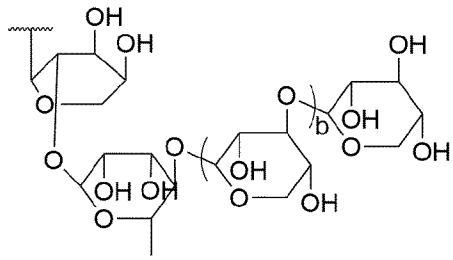
[63] 일 실시예에서 R^2는 -OH일 수 있다.

[64] 일 실시예에서, 상기 R^3은 폴리사카라이드(다당체) 유도체 그룹이면 특별히 제한되지 않으며, 특히 비교예 3에서와 같이 R^3이 단일 오탄당이 아니라 복수의 당이 연결된 다당체라면 일 실시예에서 요구하는 R^3(C28)의 요건을 충족할 수 있다.

[65] R^3의 구체적인 예를 들자면,



또는

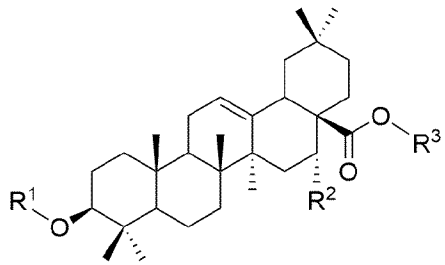


일 수 있고, 이때 상기 a는 0 내지 20의 정수이고, 상기 b는 0 내지 20의 정수이다. 또는 상기 a는 0 내지 15의 정수, 0 내지 10의 정수, 0 내지 5의 정수, 0 내지 3의 정수, 0 내지 2의 정수, 0, 1, 또는 2일 수 있다. 또는 상기 b는 0 내지 15의 정수, 0 내지 10의 정수, 0 내지 5의 정수, 0 내지 3의 정수, 0 내지 2의 정수, 0, 1, 또는 2일 수 있다.

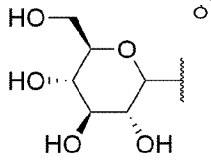
[66] 상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물의 입체화학 구조를 구체적으로 예를 들자면, 하기 화학식 2로 표시될 수 있다.

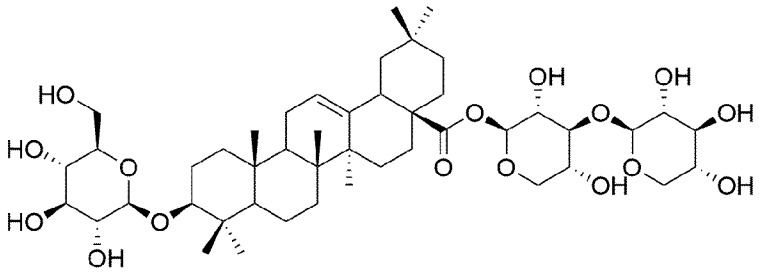
[67] [화학식 2]

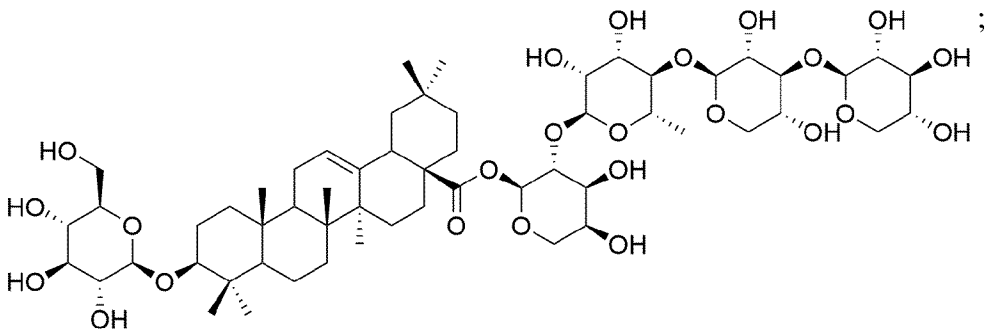
[68]

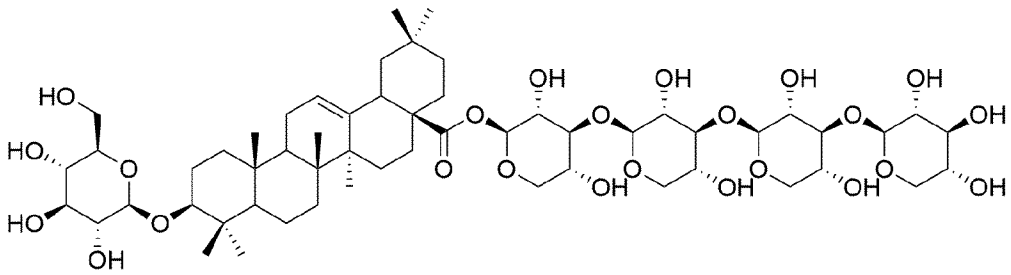


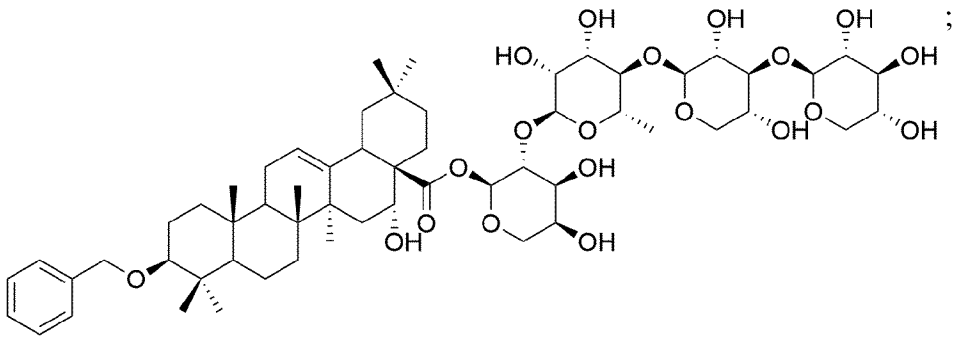
[69] 상기 화학식 2에서, 치환기 R^1, R^2 및 R^3은 상기 전술한 바와 동일하므로 이하 설명을 생략한다.

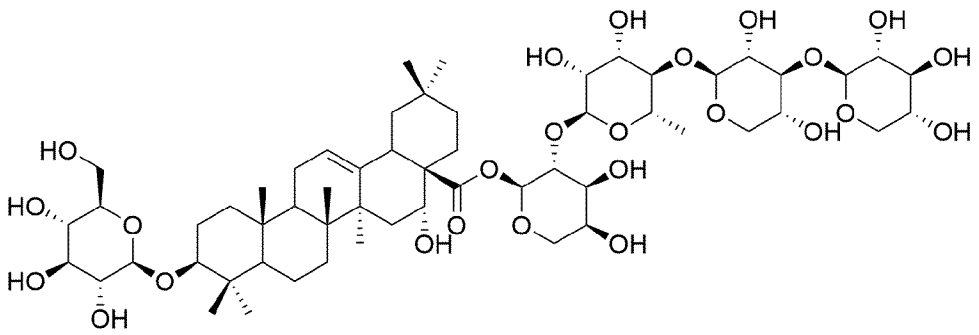
[70] 일 실시예에 따른 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 R^1(C3)이 C_{6-20} 아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고, R^2(C16)이 -H 또는 -OH이고, R^3(C28)이 폴리사카라이드 유도체라면 그 구체적인 구조에 제한이 없으나, 일 예시를 들자면 다음과 같다.

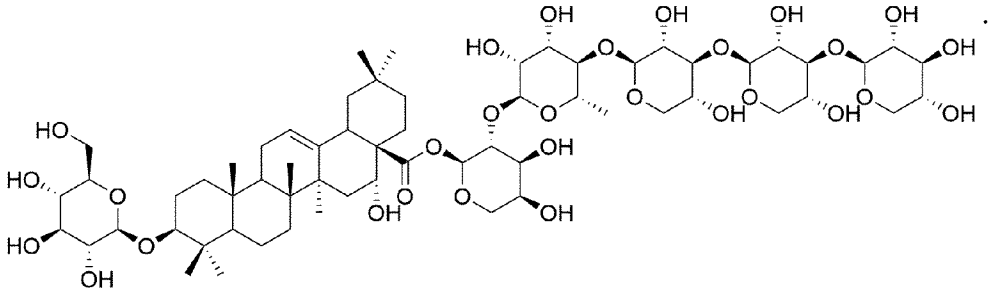
[71] (1)  ;

[72] (2)  ;

[73] (3)  ;

[74] (4)  ;

[75] (5)  ; 및

[76] (6)  .

[77] 일 실시예는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[78]

[79] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[80] 일 실시예에서, 상기 코로나바이러스는 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(SARS-CoV-2), 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(SARS-CoV), 중동호흡기증후군 코로나바이러스 (MERS-Cov), 인간 코로나바이러스 229E (HCoV-229E), 인간 코로나바이러스 NL63 (HCoV-NL63), 인간 코로나바이러스 OC43 (HCoV-OC43), 감염성 기관지염 바이러스, 소과 코로나바이러스, 개과 코로나바이러스, 고양이과 코로나 나바이러스, 돼지 적혈구 응집 뇌척수염 바이러스, 마우스 간염바이러스, 칠면조 코로나바이러스, 전염성 위장 병 바이러스, 및 랫트 코로나 바이러스 중 어느 1종 이상일 수 있다.

[81] 일 실시예에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설

페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[82] 상기 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[83] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[84] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과

같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[85] 상기 약학적 조성물의 비경구 투여시에는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의할 수 있다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[86] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[87]

[88] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[89] 일 실시예에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[90] 또한, 일 실시예에 따른 건강기능식품 조성물은 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상

술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다

[91] 나아가, 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.

[92]

[93] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을, 이를 필요로 하는 개체나 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 코로나바이러스 감염증의 치료방법을 제공한다.

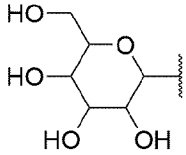
[94] 다른 일 구현예는 코로나바이러스 감염증의 치료에 사용하기 위한 상기 사포닌 유도체 화합물을 제공한다.

[95] 다른 일 구현예는 코로나바이러스 감염증 치료용 약제의 제조하기 위한 상기 사포닌 유도체 화합물의 용도(use)를 제공한다.

[96] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 병용투여하는 것을 특징으로 하는, 코로나바이러스 감염증의 치료방법을 제공한다.

[97]

[98] 다른 일 구현예는 상기 일 구현예에 따른 사포닌 유도체 화합물을 포함하는 코로나바이러스이 세포 진입(entry) 억제용 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "세포 진입(entry)"은 바이러스의 유전정보가 숙주가 되는 세포 내로 유입되는 것을 의미한다.

[99] 일 실시예에 따를 사포닌 유도체 화합물은 R^1(C3)이 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고, R^2(C16)이 -H 또는 -OH이고, R^3(C28)이 폴리사카라이드 유도체인 구조를 포함함으로써, 코로나바이러스의 엔도솜 및 TMPRSS2 매개 세포 표면 진입 경로를 모두 차단할 수 있다.

[100] 또한, 일 실시예에 따른 상기 사포닌 유도체 화합물은 세포 융합을 효과적으로 억제할 수 있는 효과를 구현할 수 있다.

[101]

발명의 실시를 위한 형태

[102] 이하, 실시예 및 실험예를 하기에 구체적으로 예시하여 설명한다. 다만, 후술하는 실시예 및 실험예는 일 구현 양태의 일부를 예시하는 것일 뿐이므로, 본 명세서에 기재된 기술이 이에 한정되는 것으로 해석해서는 안된다.

[103]

[104] **<실험 방법>**

[105] 세포배양

[106] H1299 세포 (Korean Cell Line Bank, KCLB-25803)는 RPMI-1640 (Gibco, USA)에서 배양되었다. HEK293T 세포 (CRL-3216) 및 BHK-21 (Baby hamster kidney fibroblast cells, ATCC:CCL-10) 및 Vero E6 세포 (African green monkey kidney, ATCC:CRL-1573)는 American Type Culture Collection (ATCC Manassas, VA, USA)에서 구입하였으며, Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM, ATCC) 및 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM; Welgene, Gyeongsan, Republic of Korea)에서 37 ℃, 5% CO_2로 유지하였고, 10% 열-불활성화 태아 소 혈청(FBS) 및 1x 항생제-항진균제 용액(Gibco/Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)으로 보충하였다. Human-ACE-2 및 TMPRSS2를 안정적으로 발현하는 A549-ACE2-TMPRSS2 세포(Human lung carcinoma epithelial cells)는 National Institute for Biological Standards and Control(NIBSC)에서 구입하였으며, Ham's F-12K (Kaighn's) 배지에서 37 ℃, 5% CO_2 조건에서 성장시켰으며, 10% 열-불활성화 태아 소 혈청(FBS) 및 2 mg/mL Geneticin(G418), 200μg/ml Hygromycin B 및 1x 항생제-항진균제 용액(Gibco/Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)으로 보충하였다.

[107]

[108] 바이러스

[109] 조상 SARS-CoV-2 및 SARS-CoV-2 변종은 Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC)에서 구입하였으며, VeroE6 세포에서 증식시켰다. 바이러스 역가는 Vero 세포에서 플라크 분석에 의해 결정하였다. SARS-CoV-2를 이용한 모든 시험은 KNIH의 가이드라인에 따라 한국파스퇴르연구소에서 수행되었으며, KCDC에서 사용하도록 승인된 실험실에서 BSL-3(Enhanced Biosafety Level 3) 봉쇄 절차를 사용하여 수행하였다.

[110]

[111] **SARS-CoV-2 pseudovirus 생산 및 pSARS-CoV-2 진입 분석**

[112] SARS-CoV-2 pseudovirus는 70-80% confluency에 도달한 HEK293T 세포를 제조업체의 지침에 따라 Lipofectamine 3000 형질감염 시약(Invitrogen, USA)을 사용하여 pHR-CMV-반딧불이 루시퍼라제 플라스미드(pHR-CMV-firefly luciferase plasmid), psPAX2 패킹 플라스미드(psPAX2 packing plasmid) 및 SARSCoV-2 S 플라스미드로 동시 형질감염시켰다. 형질감염 후 24시간 및 48시간에 바이러스 상청액을 수집하고 500 x g에서 5분 동안 원심분리하여 분리된 세포를 제거하고 사용할 때까지 4°C에서 보관하였다.

[113] pSARS-CoV-2 진입 분석의 경우, ACE2(ACE2+) 또는 ACE2 + TMPRSS2(ACE2/TMPRSS2+) 세포를 안정적으로 발현하는 H1299 세포를 60-80% 컨플루언시로 48웰 플레이트에 접종한 후, 다음 날, 세포를 표시된 농도의 각 화합물과 pSARS-CoV-2 바이러스 입자를 포함하는 상청액으로 처리했다. 24시간 배양 후, pSARSCoV-2 진입 효율은 루시퍼라제 분석 키트(Promega, USA) 및 SpectraMax

iD5 Multi-Mode Microplate Reader(Molecular Devices, USA)를 사용하여 세포 용해물에서 반딧불이 루시퍼라제 활성을 측정하여 정량화했다.

[114]

[115] **세포 생존율 분석**

[116] H1299, Vero 및 A549-AT 세포를 96-웰 플레이트(5×103 세포/웰)에 시딩하고 다음날 일정 농도의 각 화합물로 처리하였다. 24시간 배양 후 각 웰에 WST-8 용액(Biomax, Korea)을 첨가하고 CO_2 인큐베이터에서 37°C로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 각 웰의 흡광도는 SpectraMax iD5 Multi-Mode Microplate Reader(Molecular Devices, USA)를 사용하여 450 nm에서 측정하였다. 상대 세포 생존율은 약물 처리된 샘플의 평균 흡광도 값과 DMSO로 처리된 세포의 평균 흡광도 값 사이의 비율로 계산하였다.

[117]

[118] **타임랩스 이미징을 이용한 세포 융합 분석**

[119] mRuby2 형광을 발현하는 ACE2/TMPRSS2+-H1299 세포를 투명한 바닥 24 웰 플레이트(ibidi, #82426)에 웰당 1×10^5개 세포로 접종하고 밤새 배양하였다. 세포를 DMSO 또는 5 μM의 실시예 화합물로 1시간 동안 처리한 다음, 대조군 HEK293T(spike 없음) 또는 Spike-HEK293T 공동발현 GFP 세포 1×10^4개를 배양물에 첨가하였다. 형광 이미지는 Leica DMi8 현미경(Leica Microsystems, Germany)에서 x40 배율로 90분 동안 4분마다 37 ℃에서 획득했다.

[120]

[121] **유세포 분석을 이용한 세포 융합 분석**

[122] mRuby2 형광을 발현하는 ACE2/TMPRSS2+ H1299 세포를 12웰 플레이트 (2×10^5개 세포/웰)에 플레이팅하였다. 하룻밤 배양 후, 세포를 10 μM의 각 실시예 화합물로 30분 동안 처리한 다음, GFP(spike 없음)를 발현하거나 GFP 및 S 단백질을 공동 발현하는(Spike-HEK293T) 1×10^4개의 HEK293T 세포를 첨가한 후 1시간 더 배양하였다. trypsin-EDTA(Gibco, USA)를 사용하여 세포 혼합물을 수확하고 각 조건에 대해 1×10^4 세포를 분석하여 유세포 분석기(LSRFortessa™BD Biosciences)에 의해 GFP/mRuby 이중 양성 세포의 백분율을 결정함으로써 세포 융합을 측정하였다. 데이터는 FlowJo 소프트웨어를 이용하여 분석하였다.

[123]

[124] **SARS-CoV-2-NLuc 항바이러스 분석**

[125] A549-hACE2-TMPRSS2 세포(웰당 1.2 x 10^4개 세포)를 흰색 384-웰 μClear 플레이트(Greiner Bio-One)에 플레이팅했다. 다음날, DMSO에서 2배 또는 3배 희석된 화합물을 각 웰에 첨가하고 세포를 SARS-CoV-2-NLuc(MOI 0.01)로 감염시켰다. 37 ℃에서 24시간 동안 배양한 후 나노 루시퍼라제 기질(Promega)을 각 웰에 첨가하고 루시퍼라제 신호를 VICTOR3TM 다중 라벨 플레이트 판독기(PerkinElmer)를 사용하여 측정했다. 제조사의 지침에 따라 CellTiter-Glo Luminescent Cell

Viability Assay(Promega, Madison, WI, USA)를 사용하여 세포 생존력을 측정했다. 화합물 처리 그룹의 상대적 루시퍼라제 신호는 비감염 대조군(0%로 설정) 및 DMSO 처리 그룹(100%로 설정)의 신호로 정규화하였다. DRC에 대한 플롯은 Prism6 소프트웨어(GraphPad, San Diego, CA)를 사용하여 생성되었고 IC_{50}(최대 억제 농도의 절반) 값은 비선형 회귀 모델을 사용하여 계산하였다.

[126]

[127] **통계적 분석**

[128] 데이터는 2개 또는 3개의 독립적인 실험의 대표값이며, 3 개의 샘플의 평균 ±SEM 값으로 제시되었다. 결과는 Student's t-test 또는 one-way ANOVA에 이어 Tukey's post hoc test를 사용하여 분석되었으며 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의성을 나타내는 것으로 간주되었다(*P < 0.05; ****P < 0.0001; NS 유의하지 않음). Prism v.9.0.0(GraphPad Software)을 통계 분석에 사용했다.

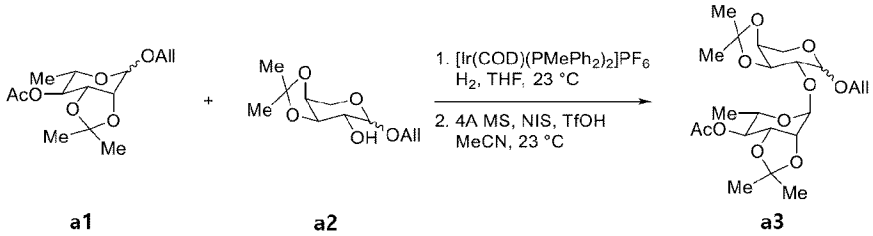
[129]

[130] 실시예 및 비교예의 사포닌 유도체 합성을 위해 다음의 화합물을 먼저 합성하였다.

[131] **화합물 a의 합성**

[132] [단계 1]

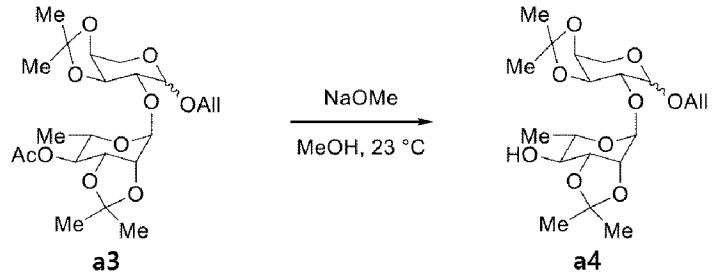
[133]



a1 a2 a3

[134] $[Ir(COD)(PMePh_2)_2]PF_6$ (220 mg, 0.261 mmol, 0.04 equiv) in THF (10 mL) 용액을 탈기한 후, 수소 대기 하에 실온에서 10분 동안 교반하였다. 투명한 용액으로 얻어진 활성화된 이리듐 촉매 용액을 **a1** (2.8 g, 9.77 mmol) in THF에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 짧은 실리카 컬럼으로 정제하였다. 잔류물과 **a2** (1.5 g, 6.51 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 제거하여 건조시켰다. 80 mL 아세토나이트릴에 용해시킨 후, NIS (2.2 g, 9.77 mmol, 1.5 equiv)를 첨가한 후 실온에서 TfOH (26 μL, 0.293 mmol, 0.03 equiv)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하고 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:4)로 정제하여 무색 오일의 **a3** (2.1 g, 70%)을 제조하였다.

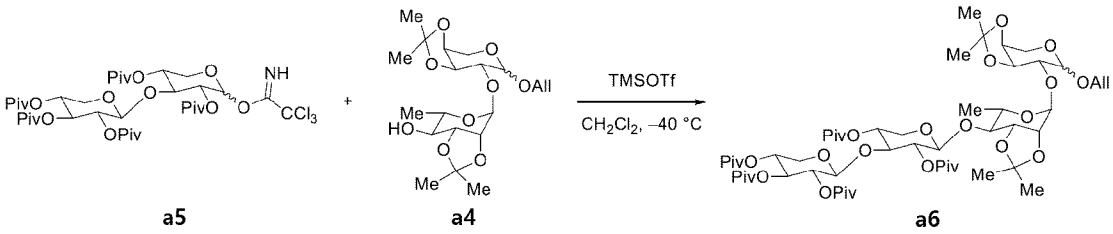
[135] [단계 2]

[136] 

a3 a4

[137] 상기 단계 1에서 제조한 **a3** (2.1 g, 4.59 mmol) in methanol 용액에 5 mol/L 소듐 메톡사이드 (4.6 mL, 22.9 mmol, 5 equiv) 용액을 23 ℃에서 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 농축시킨 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 5 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:2)로 정제하여 무색 오일의 **a4** (1.62 g, 85%)를 제조하였다.

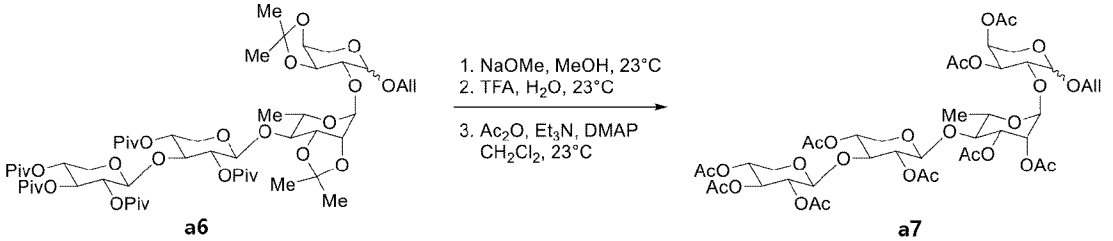
[138] [단계 3]

[139] 

a5 a4 a6

[140] 다이사카라이드 이미데이트 도너 **a5** (418 mg, 0.496 mmol, 1 equiv) 및 상기 단계 2에서 제조한 **a4** (205 mg, 0.496 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄에 용해시켰다. 반응용액에 TMS·OTf (18 μL, 0.0986 mmol, 0.2 equiv)를 -40 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40 ℃에서 30분 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 chromatography (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:3 to 1:1)로 정제하여 흰색 고체의 **a6** (369 mg, 68%)을 제조하였다.

[141] [단계 4]

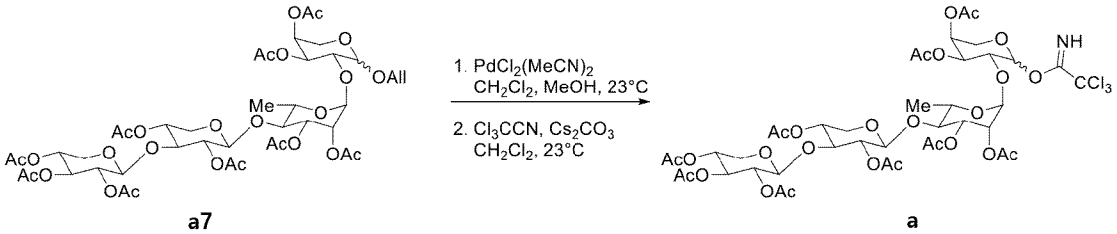
[142] 

a6 a7

[143] 상기 단계 3에서 제조한 **a6** (369 mg, 0.335 mmol) in 15 mL methaol 용액에 5 mol/L 소듐 메톡사이드 용액 1.7 mL을 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면 메탄올을 제거한 후 잔류물을 TFA/H_2O 4:1 혼합물 (8 mL)로 실온에서 처리한 후, 반응물을 농축하고 밤새 펌프-건조시켰다. 그 다음 15 mL 다이클로로메탄에 용해시킨 잔류물을 아세트산 무수물 (1.3 mL, 13.4 mmol, 40 equiv), 트리에틸아민 (7.0 mL, 50.2 mmol, 150 equiv) 및 (다이메틸아미노)피

리딘 (2 mg, 0.0167 mmol, 0.05 equiv)로 처리하였다. 이어서 반응 용액을 농축시킨 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:1)로 정제하여 흰색 고체의 **a7** (248 mg, 76%)를 제조하였다.

[144] [단계 5]

[145] 

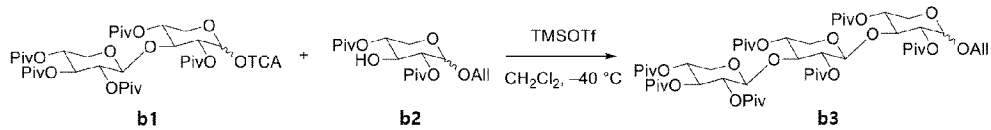
a7 **a**

[146] 상기 단계 4에서 제조한 **a7**를 용해시킨 디클로로메탄/메탄올이 1:1로 혼합된 용액 30 mL에 $PdCl_2(MeCN)_2$ (124 mg, 0.476 mmol, 0.3 equiv)를 23 ℃에서 첨가한 후, 결과물을 23 ℃에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드로 여과한 후 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 5 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 2:1)로 정제하여 헤미아세탈 중간체를 얻었다. 얻어진 헤미아세탈을 23 ℃에서 트리클로로아세토나이트릴 (Cl_3CCN, 0.37 mL, 3.70 mmol, 3.5 equiv) 및 탄산세슘 (Cs_2CO_3, 35 mg, 0.106 mmol, 0.1 equiv) in dichloromethane (15 mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 5 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 2:1)로 정제하여 흰색 고체의 **a** (853 mg, 50%)를 제조하였다.

[147]

[148] **화합물 b의 합성**

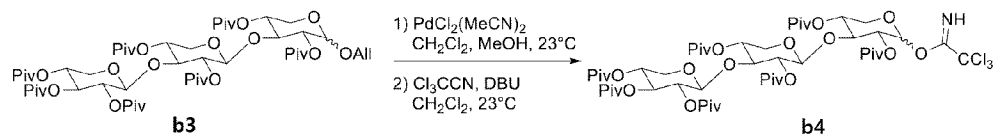
[149] [단계 1]

[150] 

b1 **b2** **b3**

[151] 다이사카라이드 이미데이트 도너 **b1** (461 mg, 0.545 mmol, 1 equiv) 및 어셉터 **b2** (195 mg, 0.545 mmol)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 10 mL에 용해시켰다. 반응 용액에 TMS·OTf (20 μL, 0.109 mmol, 0.2 equiv)를 -40 ℃에서 첨가한 후, -40 ℃에서 30분 동안 교반하고 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:10)로 정제하여 흰색 고체의 **b3** (252 mg, 44%)를 제조하였다.

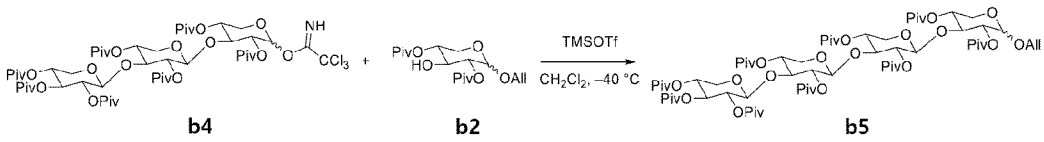
[152] [단계 2]

[153] 

b3 **b4**

[154] 상기 단계 1에서 제조한 **b3** (3 g, 2.95 mmol, 1 equiv)를 용해시킨 디클로로메탄/메탄올이 1:1로 혼합된 용액 80 mL에 $PdCl_2(MeCN)_2$ (300 mg, 0.589 mmol, 0.4 equiv)를 23 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 23 ℃에서 20시간 동안 교반한 후 현탁액을 셀라이트 패드 상에서 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 5 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:6)로 정제하여 헤미아세탈 중간체를 얻었다. 얻어진 헤미아세탈을 트리클로로아세토나이트릴 (Cl_3CCN, 435 μL, 4.34 mmol, 3.5 equiv) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0] undec-7-ene (DBU, 13 μL, 0.0868 mmol, 0.07 equiv) in dichloromethane (30 mL)로 23 ℃에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 23 ℃에서 23시간 동안 교반한 후 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 5 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:8)로 정제하여 흰색 고체의 **b4** (907 mg, 27%)를 제조하였다.

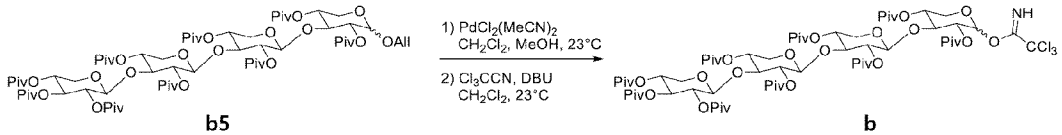
[155] [단계 3]

[156] 

b4 b2 b5

[157] 트리사카라이드 이미데이트 도너 **b4** (187mg, 0.163 mmol, 1 equiv) 및 어셉터 **b2** (58 mg, 0.163 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 8 mL에 용해시켰다. 반응 용액에 TMS·OTf (6 μL, 0.0326 mmol, 0.2 equiv)를 -40 ℃에서 첨가한 후, -40 ℃에서 30분 동안 교반하고 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축시킨 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:12)로 정제한 후 흰색 고체의 **b5** (75 mg, 34%)를 제조하였다.

[158] [단계 4]

[159] 

b5 b

[160] 상기 단계 3에서 제조한 **b5** (49.5 mg, 0.0368 mmol, 1 equiv)를 용해시킨 디클로로메탄/메탄올이 1:1로 혼합된 용액 4 mL에 $PdCl_2(MeCN)_2$ (4.8 mg, 0.0184mmol, 0.5 equiv)를 23 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 23 ℃에서 20시간 동안 교반한 후 현탁액을 셀라이트 패드 상에서 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:5 to 1:4)로 정제하여 헤미아세탈 중간체를 얻었다. 얻어진 헤미아세탈을 트리클로로아세토나이트릴 (Cl_3CCN, 6 μL, 0.0646 mmol, 3.5 equi) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0] undec-7-ene (DBU, 3 μL, 0.0186 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (3 mL)로 23 ℃에서 처리하였다. 생

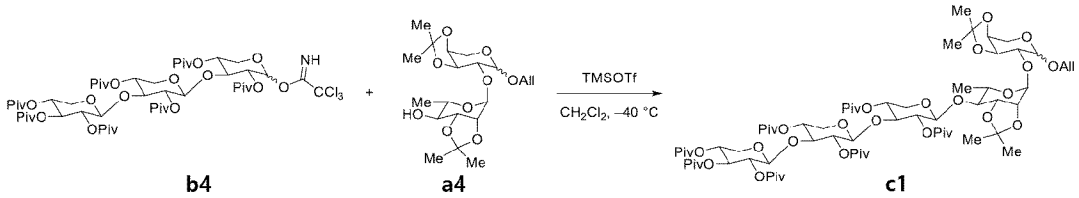
성된 혼합물을 23 ℃에서 23시간 동안 교반한 후 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:4)로 정제하여 흰색 고체의 **b** (24.3 mg, 51%)를 제조하였다.

[161]

[162] **화합물 c의 합성**

[163] [단계 1]

[164]



b4 a4 c1

[165] 트리사카라이드 이미데이트 도너 **b4** (537 mg, 0.468 mmol, 1 equiv) 및 어셉터 **a4** 195 mg, 0.468 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 15 mL에 용해시켰다. 반응 용액에 TMS·OTf (17 μL, 0.0936 mmol, 0.2 equiv)를 -40 ℃에서 첨가한 후, -40 ℃에서 30분 동안 교반하고 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축시킨 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:4)로 정제한 후 흰색 고체의 **c1** (434 mg, 66%)를 제조하였다.

[166] [단계 2]

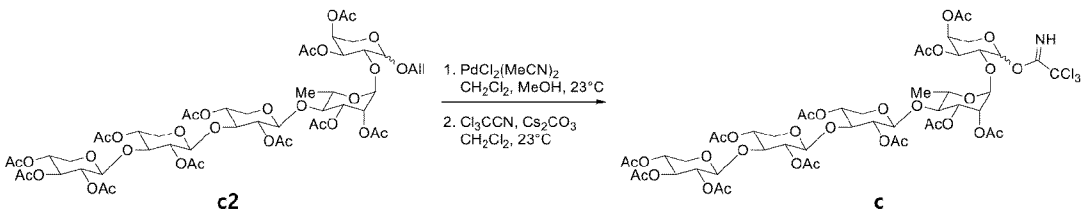
[167]



c1 c2

[168] 상기 단계 1에서 제조한 **c1** (250 mg, 0.178 mmol) in 5 mL methaol 용액에 5 mol/L 소듐 메톡사이드 용액 1.0 mL을 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되면 메탄올을 제거한 후 잔류물을 TFA/H_2O 4:1 혼합물 (5 mL)로 실온에서 처리한 후, 반응물을 농축하고 밤새 펌프-건조시켰다. 그 다음 3 mL 다이클로로메탄에 용해시킨 잔류물을 아세트산 무수물 (0.67 mL, 7.13 mmol, 40 equiv), 트리에틸아민 (2.0 mL, 14.3 mmol, 80 equiv) 및 (다이메틸아미노)피리딘 (2 mg, 0.0178 mmol, 0.1 equiv)로 처리하였다. 이어서 반응 용액을 농축시킨 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 3:1)로 정제하여 흰색 고체의 **c2** (123 mg, 58%)를 제조하였다.

[169] [단계 3]

[170] 

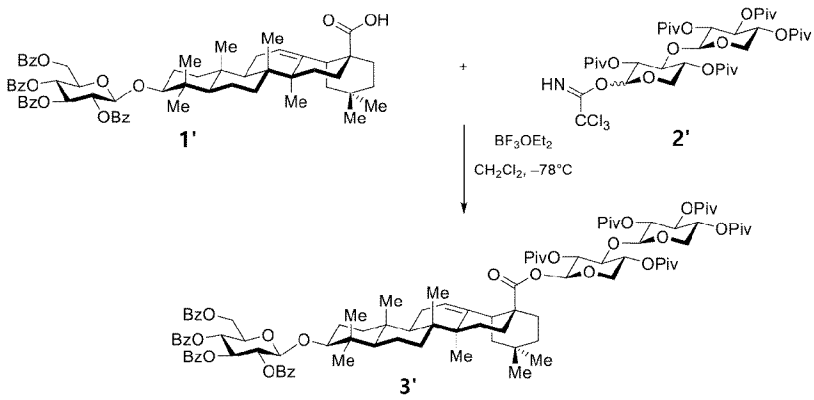
c2 c

[171] 상기 단계 2에서 제조한 **c2** (110 mg, 0.092 mmol, 1 equiv)를 용해시킨 디클로로메탄/메탄올이 1:1로 혼합된 용액 10 mL에 $PdCl_2(MeCN)_2$ (12 mg, 0.046 mmol, 0.5 equiv)를 23 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 23 ℃에서 20시간 동안 교반한 후 현탁액을 셀라이트 패드 상에서 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 3:1)로 정제하여 헤미아세탈 중간체를 얻었다. 얻어진 헤미아세탈을 트리클로로아세토나이트릴 (Cl_3CCN, 0.49 mL, 0.0554 mmol, 88 equiv) 및 탄산 세슘 (Cs_2CO_3, 36 mg, 0.111 mmol, 2 equiv) in dichloromethane (5 mL)로 23 ℃에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 23 ℃에서 20시간 동안 교반한 후 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 3:1)로 정제하여 흰색 고체의 **c** (37 mg, 31%)를 제조하였다.

[172]

[173] **<실시예 1>**

[174] [단계 1]

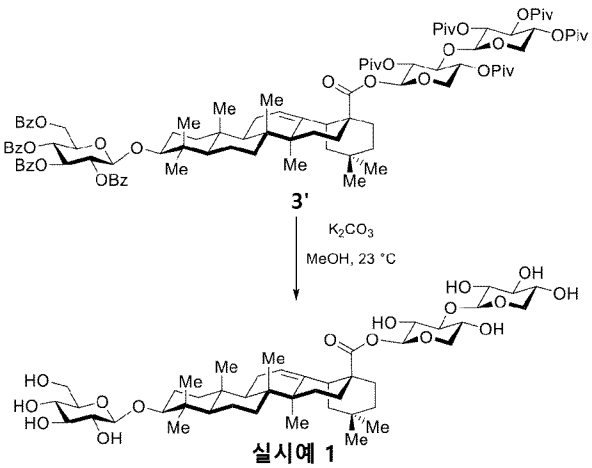
[175] 

1' 2' 3'

[176] 올레아놀산 어셉터 **1'** (40 mg, 0.0386 mmol, 1 equiv) 및 퍼자일로실로 보호된 이미데이트 도너 **2'** (39.3 mg, 0.0464 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 3 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 6 μL, 0.0464 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 10시간 동안 교반하고 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexanes = 1:4)로 정제하여 흰색 고체의 **3'** (35 mg, 53%)를 제조하였다.

[177] [단계 2]

[178]



실시예 1

[179] 상기 단계 1에서 제조한 **3'** (23.1 mg, 0.0134 mmol, 1 equiv)을 용해한 MeOH (3 mL) 용액에 클로로포름 5 방울, K_2CO_3 (33.4 mg, 0.242 mmol, 18 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새도록 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W로 퀜칭하였다. 여과를 통해 Dowex를 제거한 후, 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피 ($MeOH/H_2O$, 5:1)로 정제하여 흰색 가루의 실시예 **1** 화합물 (8.3 mg, 70%)을 제조하였다.

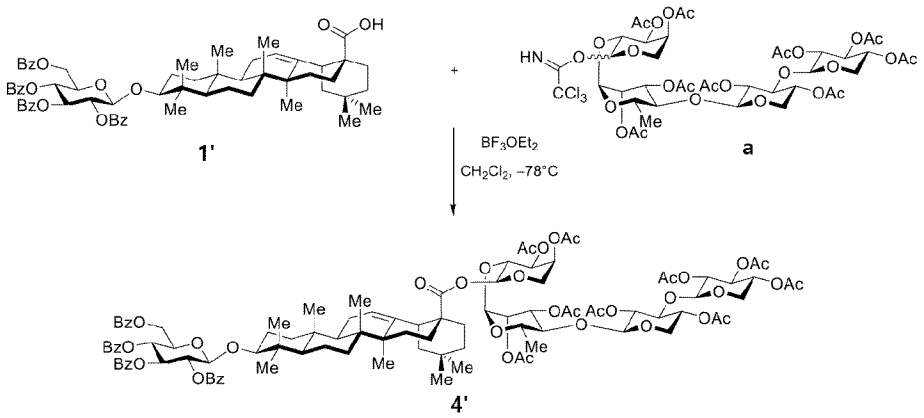
[180] ^{1}H NMR (900 MHz, Methanol-d_4) δ 5.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.51 (d,*J* = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 11.5, 9.2, 5.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.59 (td, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 3.37 - 3.32 (m, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.04 (td, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 3H), 1.81 (td, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 5H), 1.49 (td, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (tdd, *J* = 13.9, 9.1, 3.7 Hz, 2H), 1.30 (ddd, *J* = 13.3, 6.8, 3.6 Hz, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (td, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

[181] ^{13}C NMR (226 MHz, Methanol-d_4) δ 178.1, 145.0, 124.1, 106.9, 105.9, 96.0, 91.0, 87.2, 78.4, 77.9, 77.8, 75.8, 75.4, 73.0, 71.8, 71.1, 69.6, 67.3, 67.2, 63.0, 57.2, 48.3, 47.3, 43.1, 42.7, 40.9, 40.3, 40.0, 38.0, 35.0, 34.1, 33.6, 33.5, 31.7, 29.0, 28.7, 27.2, 26.5, 24.7, 24.1, 24.1, 19.5, 17.9, 17.1, 16.2.

[182]

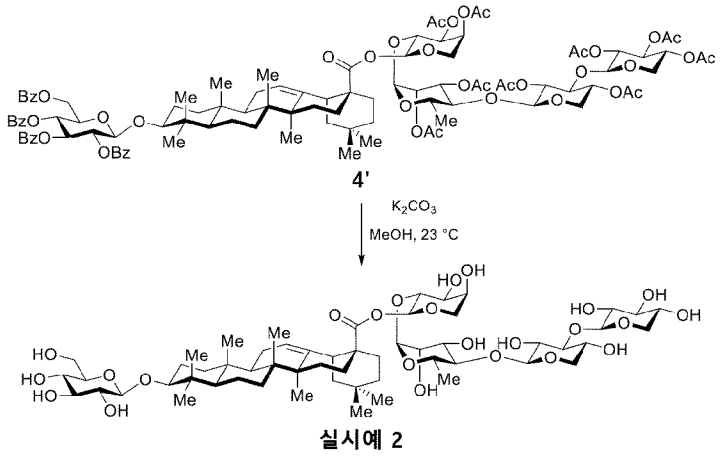
[183] **<실시예 2>**

[184] [단계 1]

[185] 

[186] 올레아놀산 어셉터 **1'** (49.3 mg, 0.0476 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (61.9 mg, 0.0571 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 5 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 7 μL, 0.0571 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 7시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/dichloromethane = 1:4)로 정제하여 흰색 고체의 **4'** (28.8 mg, 31%)를 제조하였다.

[187] [단계 2]

[188] 

실시예 2

[189] 상기 단계 1에서 제조한 **4'** (18.8 mg, 0.00961 mmol, 1 equiv)을 용해한 MeOH (3 mL) 용액에 클로로포름 5 방울, K_2CO_3 (34.5 mg, 0.250 mmol, 26 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새도록 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W로 퀜칭하였다. 여과를 통해 Dowex를 제거한 후, 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피 ($MeOH/H_2O$, 5:1)로 정제하여 흰색 가루의 실시예 **2** 화합물 (7.2 mg, 64%)을 제조하였다.

[190] ^{1}H NMR (500 MHz, Pyridine-d_5) δ 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 6H), 4.47 - 4.37 (m, 4H), 4.34 - 4.13 (m, 6H), 4.11 - 4.01 (m, 6H), 3.98 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.3, 9.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.44

(m, 1H), 3.39 (dd, *J* = 11.7, 4.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

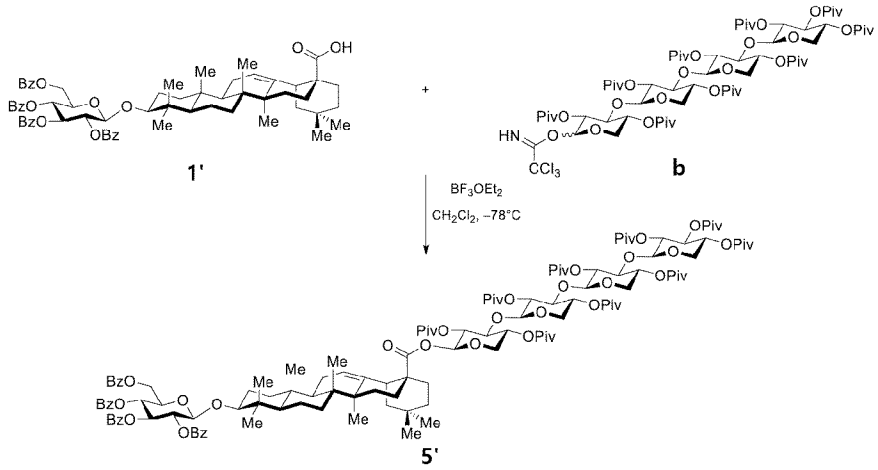
[191] ^{13}C NMR (151 MHz, Pyridine-d_5) δ 176.7, 144.6, 107.3, 106.8, 106.4, 101.3, 93.8, 89.3, 87.4, 84.2, 79.2, 78.7, 78.6, 76.2, 75.7, 75.6, 75.4, 73.1, 72.3, 72.2, 71.4, 69.9, 69.4, 68.9, 67.7, 67.3, 66.3, 63.5, 63.1, 56.2, 48.4, 47.8, 46.6, 42.5, 42.1, 40.3, 39.9, 39.1, 37.4, 34.5, 33.6, 33.1, 31.3, 28.7, 27.0, 26.5, 24.2, 24.1, 23.6, 18.9, 18.8, 17.9, 17.4, 15.9.

[192]

[193] **<실시예 3>**

[194] [단계 1]

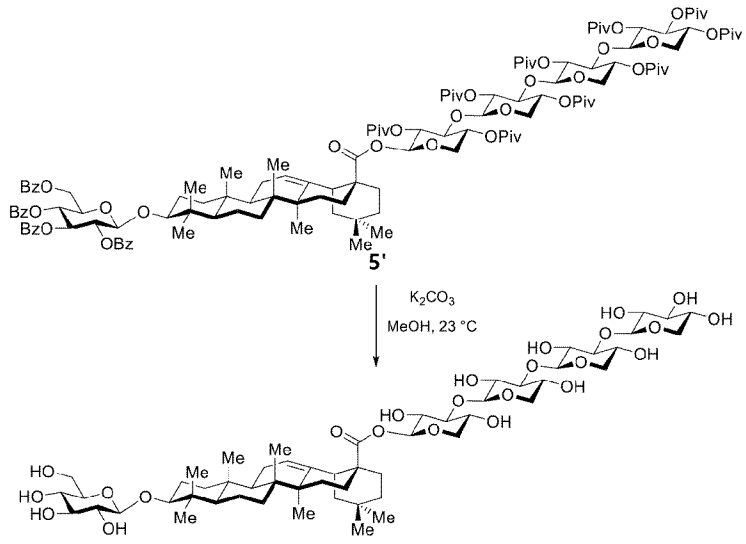
[195]



[196] 올레아놀산 어셉터 **1'** (54.5 mg, 0.0526 mmol, 1 equiv) 및 퍼자일로실로 보호된 이미데이터 도너 **b** (91.5 mg, 0.0632 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 3 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 (BF_3·OEt_2, 8 μL, 0.0632 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 8시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/ hexanes = 1:4)로 정제하여 흰색 고체의 **5'** (35 mg, 29%)를 제조하였다.

[197] [단계 2]

[198]



실시예 3

[199] 상기 단계 1에서 제조한 **5'** (26.4 mg, 0.0114 mmol, 1 equiv)를 용해한 MeOH (3 mL) 용액에 클로로포름 5 방울, K_2CO_3 (41 mg, 0.296 mmol, 26 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새도록 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W로 퀜칭하였다. 여과를 통해 Dowex를 제거한 후, 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피 ($MeOH/H_2O$, 4:1)로 정제하여 흰색 가루의 실시예 **3** 화합물 (10.1 mg, 77%)을 제조하였다.

[200] ^{1}H NMR (500 MHz, Pyridine-d_5) δ 6.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 17.7, 7.6 Hz, 3H), 4.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.00 (m, 20H), 3.79 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.62 (td, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.21 (t, *J* = 15.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (t, *J* = 13.6 Hz, 4H), 1.79 (p, *J* = 13.4, 11.8 Hz, 3H), 1.61 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

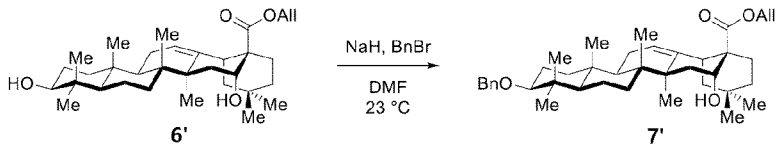
[201] ^{13}C NMR (126 MHz, Pyridine-d_5) δ 176.9, 144.4, 107.3, 106.4, 105.8, 105.7, 96.1, 89.2, 86.8, 86.7, 86.6, 79.2, 78.7, 78.6, 76.2, 75.8, 74.7, 74.6, 73.2, 72.2, 71.4, 69.4, 69.3, 69.2, 67.8, 67.6, 67.1, 67.0, 63.4, 56.2, 48.3, 47.5, 46.5, 42.5, 42.1, 40.2, 39.9, 39.1, 37.3, 34.4, 33.5, 33.0, 31.2, 28.7, 27.0, 26.5, 24.2, 24.0, 23.6, 18.9, 17.8, 17.4, 15.9.

[202]

[203] **<실시예 4>**

[204] [단계 1]

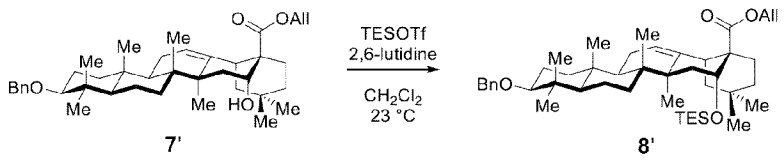
[205]



6' 7'

[206] 소듐 하이드라이드 (NaH, 60% dispersion in mineral oil, 26 mg, 1.07 mmol, 2.2 equiv) in DMF (10 mL) 현탁액에 0 ℃에서 **6'** 용액 (250 mg, 0.488 mmol, 1 equiv) in DMF (2 mL)을 아르곤 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드 (BnBr, 70 μL, 0.585 mmol, 1.2 equiv) 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 23 ℃에서 데웠다. 20 시간 후, 포화 중탄산 소듐 바이카보네이트 용액 (10 mL) 및 EtOAc (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 후 층을 분리하였다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조한 후 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 12)로 정제하여 무색 오일의 **7'** (80 mg, 27%)을 제조하였다.

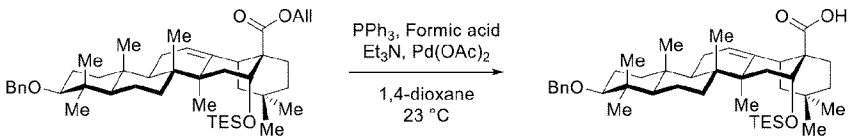
[207] [단계 2]

[208] 

7' **8'**

[209] 상기 단계 1에서 제조한 **7'** (26.4 mg, 0.0438 mmol, 1 equiv)와 2,6-루티딘 (51 μL, 0.438 mmol, 10 equiv)이 교반된 다이클로로메탄 (3 mL) 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (TESOTf, 79 μL, 0.35 mmol, 8 equiv)를 23 ℃에서 적가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물에 포화 중탄산소듐 수용액 (3 mL)을 첨가한 후, 층을 분리하였다. 복합 유기상을 5% 수용성의 황산구리 (II) 5수화물 (3 mL)로 세 차례 세척하였다. 유기층을 무수 황산소듐으로 건조하고 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 15)로 정제하여 무색 오일의 **8'** (29.2 mg, 93%)을 제조하였다.

[210] [단계 3]

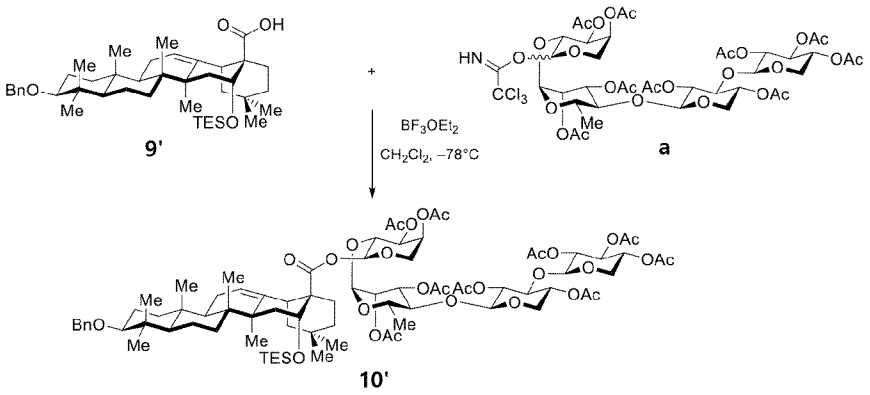
[211] 

8' **9'**

[212] 상기 단계 2에서 제조된 **8'** (18.5 mg, 0.0258 mmol)와 트리페닐포스핀 (PPh_3, 16.9 mg, 0.0645 mmol, 2.5 equiv)이 교반된 1,4-다이옥산 (2 mL) 용액에 미리 혼합된 포름산 (20 μL, 0.542 mmol, 21 equiv)/트리에틸아민 (Et_3N, 72 μL, 0.516 mmol, 20 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL) 용액 및 $Pd(OAc)_2$ (1.1 mg, 5.16 μmol, 0.2 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL) 용액을 23 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 6)로 정제하여 흰색 고체의 **9'** (16.6 mg, 95%)를 제조하였다.

[213] [단계 4]

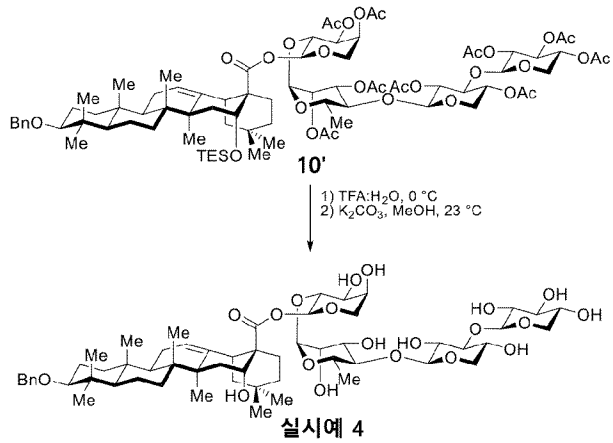
[214]



[215] 에키노시스트산 어셉터 **9'** (25 mg, 0.0369 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (40 mg, 0.0369 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 3 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 5 μL, 0.0369 mmol, 1 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 7시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexanes = 3:1)로 정제하여 흰색 고체의 **10'** (26 mg, 44%)를 제조하였다.

[216] [단계 5]

[217]



실시예 4

[218] 상기 단계 4에서 제조한 **10'** (25.7 mg, 0.0161 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (0.2 mL) 용액에 얼음 욕조에서 2.5 mL 트리플루오로아세트산 in water (4:1, v/v)를 첨가하였다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후 0 ℃ 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물에 클로로포름 5 방울, 3.0 mL MeOH, and K_2CO_3 (40 mg, 0.289 mmol, 18 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새도록 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 9:1)로 정제하여 흰색 가루의 실시예 **4** 화합물(14.5 mg, 78%)을 제조하였다.

[219] ^{1}H NMR (500 MHz, Pyridine-d_5) δ 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 3.6 Hz, 1H),

5.30 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 8.7, 4.3 Hz, 4H), 4.49 - 4.37 (m, 4H), 4.31 (dd, *J* = 11.3, 4.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 4.10 - 3.95 (m, 5H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.45 (td, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 14.4, 9.3, 3.7 Hz, 2H), 2.23 (td, *J* = 13.5, 5.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 5H), 1.75 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.67 - 1.21 (m, 11H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

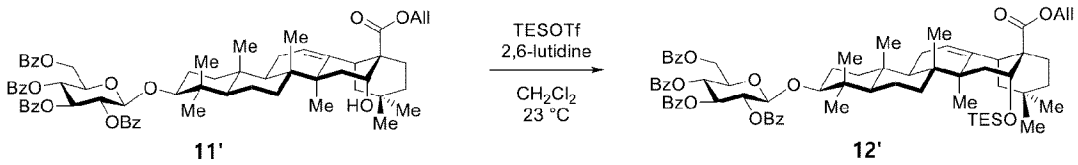
[220] ^{13}C NMR (126 MHz, Pyridine-d_5) δ 176.3, 144.9, 140.8, 129.0, 128.2, 128.0, 106.6, 106.5, 101.4, 93.9, 87.5, 87.0, 83.9, 78.6, 75.7, 75.6, 75.4, 74.5, 73.1, 72.2, 71.7, 71.4, 70.0, 69.4, 68.9, 67.7, 67.3, 66.3, 63.3, 56.4, 50.0, 47.6, 42.5, 41.7, 40.5, 39.5, 39.0, 37.7, 36.6, 36.4, 33.9, 33.7, 32.6, 31.4, 30.4, 28.9, 27.6, 25.2, 24.3, 23.3, 19.0, 18.8, 18.0, 17.5, 16.1.

[221]

[222] **<실시예 5>**

[223] [단계 1]

[224]

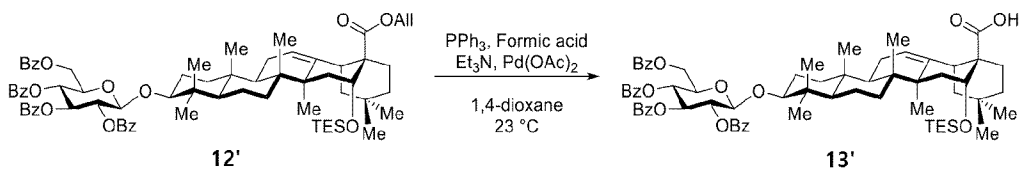


11' 12'

[225] **11'** (591 mg, 0.542 mmol, 1 equiv) 및 2,6-루티딘 (0.63 mL, 5.42 mmol, 10 equiv)이 교반된 다이클로로메탄 (20 mL) 용액에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (TESOTf, 0.98 mL, 4.33 mmol, 8 equiv)를 23 ℃에서 적가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물에 포화 중탄산소듐 수용액 (20 mL)을 첨가한 후, 층을 분리하였다. 복합 유기상을 5% 수용성의 황산구리 (II) 5수화물 (20 mL)로 세차례 세척하였다. 유기층을 무수 황산소듐으로 건조하고 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 7)로 정제하여 밝은 노란색 고체의 **12'** (590 mg, 90%)을 제조하였다.

[226] [단계 2]

[227]



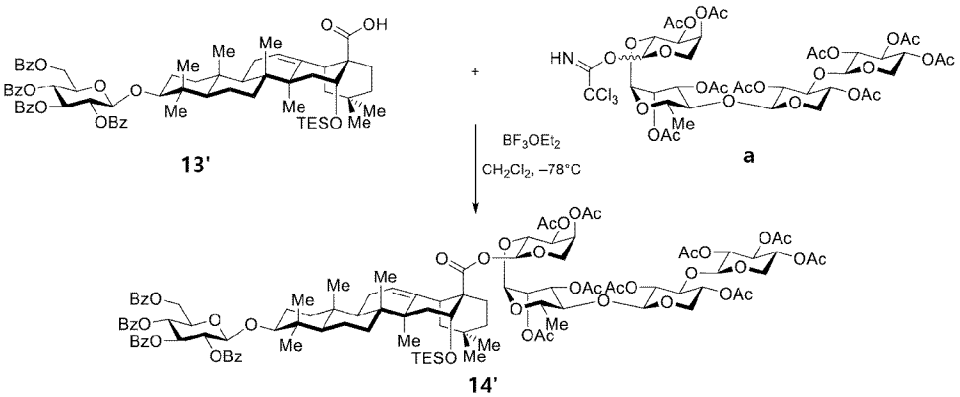
12' 13'

[228] **12'** (550 mg, 0.456 mmol)와 트리페닐포스핀 (PPh_3, 299 mg, 1.14 mmol, 2.5 equiv)이 교반된 1,4-다이옥산 (10 mL) 용액에 미리 혼합된 포름산 (0.36 mL, 9.58 mmol, 21 equiv)/트리에틸아민 (Et_3N, 1.27 mL, 9.12 mmol, 20 equiv) in 1,4-dioxane (3 mL) 용액 및 $Pd(OAc)_2$ (20.5 mg, 0.0912 mmol, 0.2 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL)을 23 ℃

에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 3)로 정제하여 밝은 노란색 고체의 **13'** (16.6 mg, 95%)를 제조하였다.

[229] [단계 3]

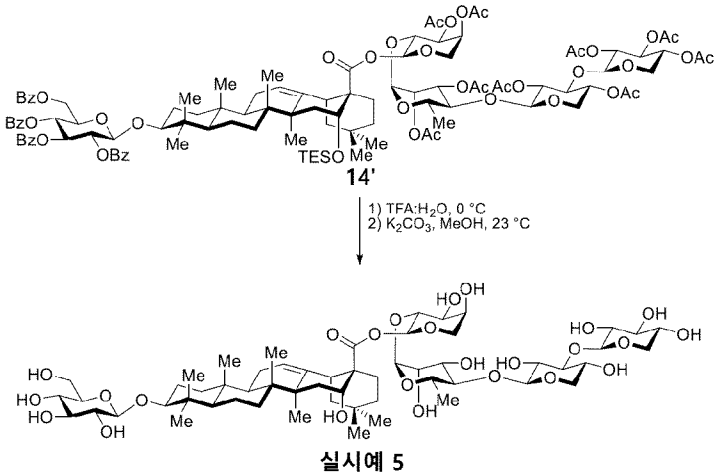
[230]



[231] 에키노시스트산 어셉터 **13'** (56 mg, 0.048 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (62.5 mg, 0.0577 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 5 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 6 μL, 0.048 mmol, 1 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 8시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/dichloromethane = 1:4)로 정제하여 노란색 고체의 **14'** (42 mg, 42%)를 제조하였다.

[232] [단계 4]

[233]



[234] 상기 단계 3에서 제조한 **14'** (31.6 mg, 0.0151 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (0.2 mL) 용액에 얼음 욕조에서 2.0 mL 트리플루오로아세트산 in water (4:1, v/v)을 첨가하였다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후 0 ℃ 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물에 클로로포름 5 방울, 3.0 mL MeOH, and K_2CO_3 (54.4 mg, 0.394 mmol, 26 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새도록 교반한 후, 과량의 시약

을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/H_2O, 2:1)로 정제하여 흰색 가루의 실시예 **5** 화합물 (9.8 mg, 55%)을 제조하였다.

[235] ^{1}H NMR (500 MHz, Pyridine-d_5) δ 6.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.63 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 18.4, 7.4 Hz, 2H), 4.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 6H), 4.48 - 4.38 (m, 4H), 4.29 (ddd, *J* = 15.8, 8.4, 3.3 Hz, 3H), 4.18 (dq, *J* = 20.0, 8.5, 7.7 Hz, 3H), 4.11 - 3.94 (m, 7H), 3.69 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 5H), 1.80 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 10H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 5H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

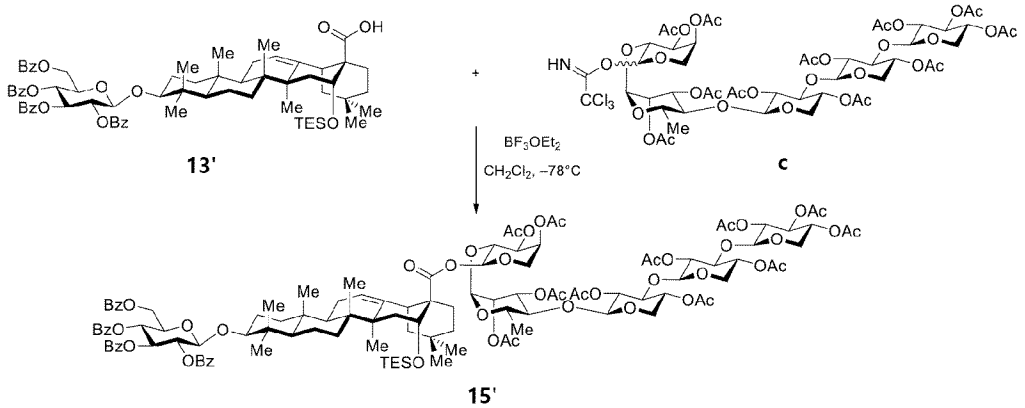
[236] ^{13}C NMR (151 MHz, Pyridine-d_5) δ 176.3, 144.8, 123.2, 107.3, 106.6, 106.5, 101.4, 93.8, 89.2, 87.5, 83.8, 79.2, 78.7, 78.6, 76.2, 75.7, 75.6, 75.3, 74.5, 73.1, 72.3, 72.2, 71.3, 69.9, 69.4, 68.9, 67.7, 67.2, 66.2, 63.5, 63.2, 56.3, 50.0, 47.6, 47.5, 42.5, 41.7, 40.4, 39.9, 39.2, 37.4, 36.6, 36.4, 33.9, 33.7, 32.6, 31.3, 28.7, 27.6, 27.0, 25.2, 24.2, 18.9, 18.8, 18.0, 17.5, 16.1.

[237]

[238] **<실시예 6>**

[239] [단계 1]

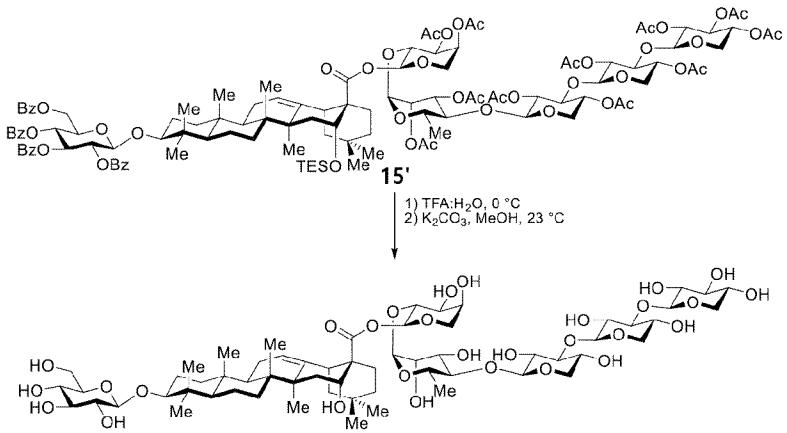
[240]



[241] 에키노시스트산 어셉터 **13'** (36 mg, 0.0309 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **c** (48.2 mg, 0.0371 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 3 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸에터레이트 (BF_3·OEt_2, 5 μL, 0.0371 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 9시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexanes = 2:1)로 정제하여 흰색 고체의 **15'** (29.7 mg, 42%)를 제조하였다.

[242] [단계 2]

[243]



실시예 6

[244] 상기 단계 1에서 제조한 **15'** (13.1 mg, 0.00569 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (0.2 mL) 용액에 얼음 욕조에서 2.5 mL 트리플루오로아세트산 in water (4:1, v/v)을 첨가하였다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후 0 ℃ 용액을 농축 건조시켰다. 잔류물에 클로로포름 5 방울, 3.0 mL MeOH, and K_2CO_3 (23.6 mg, 0.171 mmol, 30 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새도록 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 4:1)로 정제하여 흰색 가루의 실시예 **6** 화합물 (4.4 mg, 59%)을 제조하였다.

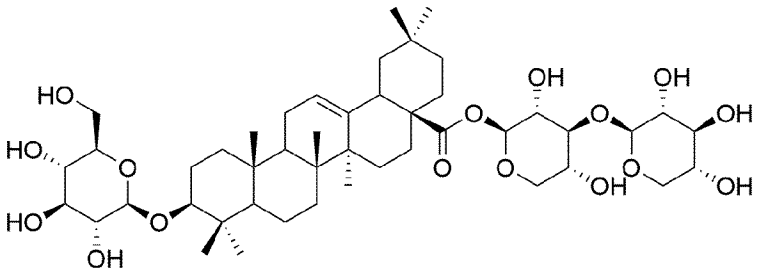
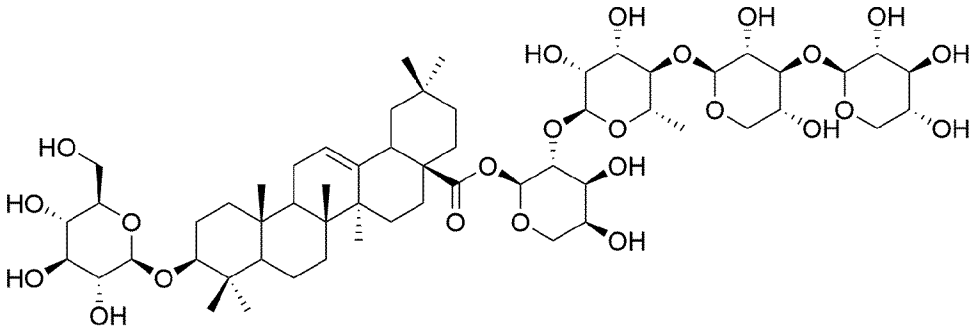
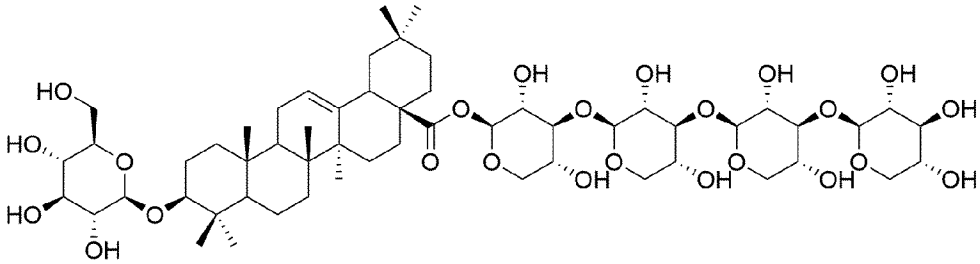
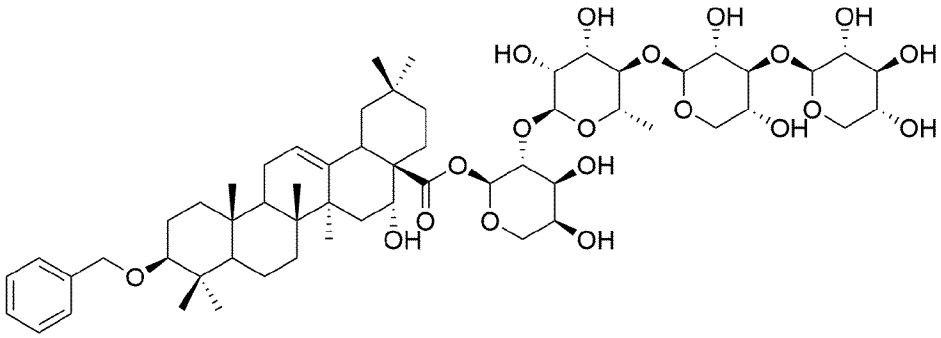
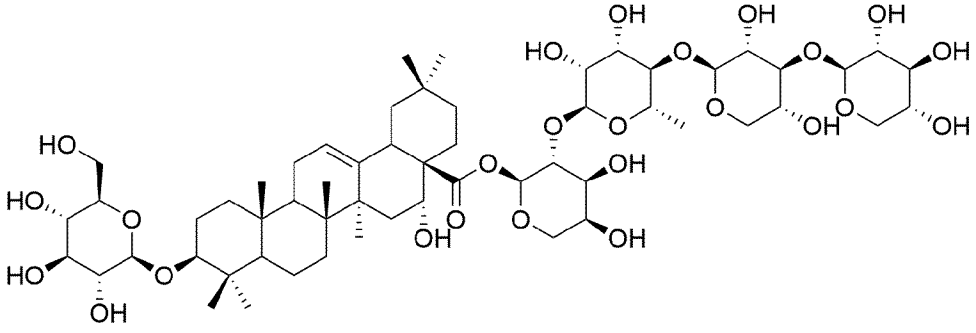
[245] ^{1}H NMR (900 MHz, Methanol-d_4) δ 5.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (td, *J* = 3.7, 1.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.6, 5.4 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 11.4, 9.1, 6.4 Hz, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.79 (dd, *J* = 5.5, 3.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 5H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 3H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 3.05 (dd, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 14.5, 12.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 10H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.70 (qd, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 1.66 - 1.62 (m, 2H), 1.54 (ddd, *J* = 30.7, 13.4, 6.4 Hz, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

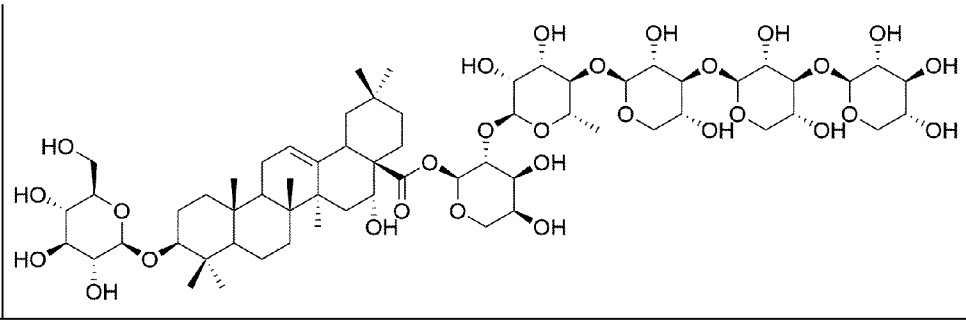
[246] ^{13}C NMR (226 MHz, Methanol-d_4) δ 177.2, 144.8, 123.9, 106.9, 106.5, 105.9, 105.5, 101.5, 94.2, 91.0, 87.7, 86.9, 83.8, 78.4, 77.8, 77.8, 75.9, 75.8, 75.4, 75.4, 74.8, 74.6, 72.5, 72.2, 71.9, 71.6, 71.2, 69.7, 69.6, 69.1, 67.3, 67.3, 67.0, 66.8, 64.1, 63.0, 57.3, 50.5, 48.3, 47.9, 42.9, 42.3, 41.0, 40.4, 40.1, 38.1, 36.6, 34.4, 33.5, 32.1, 31.5, 30.9, 28.8, 27.4, 27.2, 25.2, 24.7, 19.6, 18.3, 18.1, 17.2, 16.3.

[247]

[248] 상기 실시예 1 내지 실시예 6의 화합물을 하기 표 1에 정리하였다.

[249] [표1]

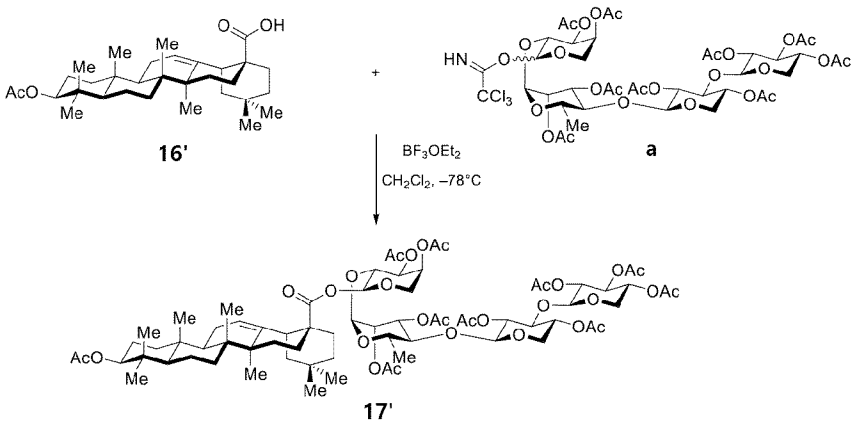
실시예 No.	화학식
1	
2	
3	
4	
5	

6	

[250]

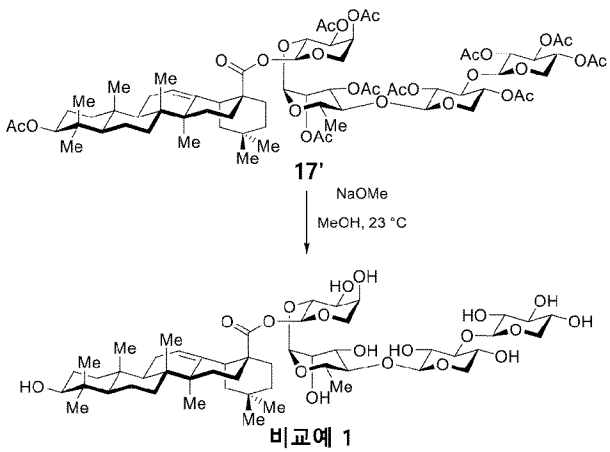
[251] **<비교예 1>**

[252] [단계 1]

[253] 

[254] 올레아놀산 어셉터 **16'** (57.8 mg, 0.116mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (151 mg, 0.139 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 5 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 (BF_3·OEt_2, 17 μL, 0.139 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 10시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexanes = 2:1)로 정제하여 흰색 고체의 **17'** (74 mg, 45%)을 제조하였다.

[255] [단계 2]

[256] 

[257] 상기 단계 1에서 제조한 **17'** (65 mg, 0.0458 mmol, 1 equiv) in MeOH (3 mL) 용액에 클로로포름 5방울, 5 mol/L의 소듐 메톡사이드 (0.18 mL, 0.916 mmol, 20 equiv) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 4:1)로 정제하여 흰색 가루의 비교예 **1** 화합물 (27.9 mg, 61%)을 제조하였다.

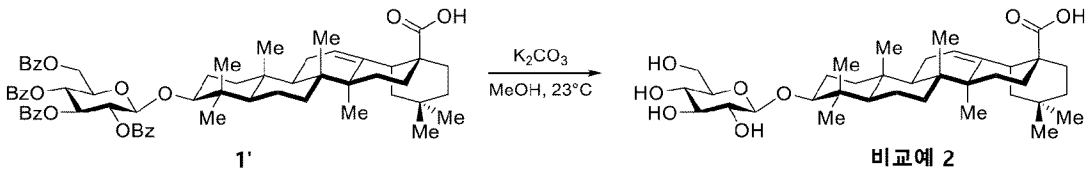
[258] ^1H NMR (900 MHz, Methanol-d_4) δ 5.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 5H), 3.85 (td, *J* = 8.8, 8.2, 3.6 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J* = 5.4, 3.7 Hz, 1H), 3.72 (dq, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 3H), 3.40 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 17.9 Hz, 2H), 3.29 (dd, *J* = 9.1, 7.6 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 24.0, 11.6, 10.3 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J* = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.03 (td, *J* = 14.1, 13.5, 4.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.78 - 1.62 (m, 6H), 1.60 - 1.54 (m, 4H), 1.48 (td, *J* = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (ddt, *J* = 13.5, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (ddd, *J* = 13.8, 4.9, 2.6 Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H).

[259] ^{13}C NMR (226 MHz, Methanol-d_4) δ 177.9, 145.0, 124.0, 106.6, 105.9, 101.5, 94.0, 87.8, 84.1, 79.9, 77.8, 75.9, 75.3, 75.2, 72.5, 72.1, 71.3, 71.1, 69.8, 69.0, 67.3, 67.2, 66.9, 63.8, 56.9, 48.4, 47.3, 43.1, 42.8, 40.8, 40.0, 40.0, 38.3, 35.0, 34.2, 33.7, 33.5, 31.7, 29.2, 29.0, 28.0, 26.5, 24.7, 24.2, 23.9, 19.7, 18.3, 18.0, 16.5, 16.1.

[260]

[261] **<비교예 2>**

[262]



1' 비교예 2

[263] **1'** (265 mg, 0.256 mmol, 1 equiv) in MeOH (8 mL) 용액에 클로로포름 5방울, K_2CO_3 (708 mg, 5.12 mmol, 20 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 6:1)로 정제하여 흰색 가루의 비교예 **2** 화합물 (108 mg, 68%)을 제조하였다.

[264] ^1H NMR (600 MHz, Pyridine-d_5) δ 1H NMR (600 MHz, Pyridine-d5) δ 5.50 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.05 (dt, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 2H), 3.41 (dd, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.29 - 1.79 (m, 12H), 1.66 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.48 (dt,

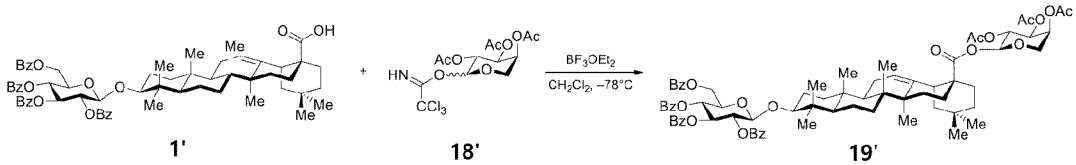
J = 35.8, 13.4 Hz, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

[265]

[266] **<비교예 3>**

[267] [단계 1]

[268]

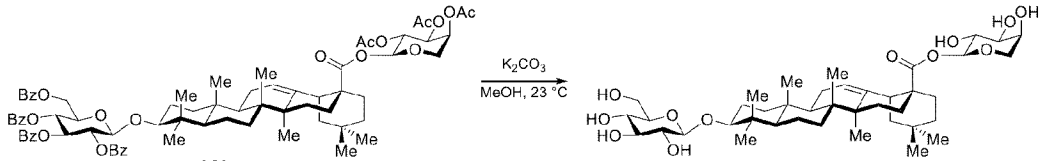


1' 18' 19'

[269] 올레아놀산 어셉터 **1'** (738 mg, 0.713 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **18'** (300 mg, 0.713 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 20 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 88 μL, 0.713 mmol, 1 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 5시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:3 to 1:1)로 정제하여 흰색 고체의 **19'** (749 mg, 81%)를 제조하였다.

[270] [단계 2]

[271]



19' 비교예 3

[272] **19'** (50 mg, 0.0387 mmol, 1 equiv) in MeOH (5 mL) 용액에 클로로포름 5방울, K_2CO_3 (74 mg, 0.541 mmol, 14 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 4:1)로 정제하여 흰색 가루의 비교예 **3** 화합물 (15 mg, 52%)을 제조하였다.

[273] ^{1}H NMR (900 MHz, Methanol-d_4) δ 5.42 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 4.8, 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 3H), 3.57 (dd, J = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 9.6, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.03 (td, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 5H), 1.49 (td, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 1.21 (ddt, J = 13.5, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 - 1.13 (m, 1H), 1.08 (dt, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H),

0.99 (td, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

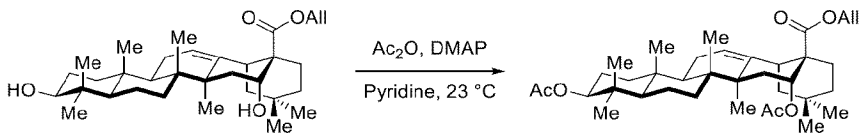
[274] ^{13}C NMR (226 MHz, Methanol-d_4) δ 178.2, 145.1, 124.1, 106.9, 96.0, 91.0, 78.4, 77.8, 75.8, 73.8, 71.8, 71.4, 68.6, 66.5, 63.0, 57.2, 48.3, 47.3, 43.1, 42.7, 40.9, 40.3, 40.0, 38.0, 35.0, 34.1, 33.7, 33.5, 31.7, 29.0, 28.7, 27.2, 26.5, 24.7, 24.2, 24.0, 19.5, 17.9, 17.2, 16.2.

[275]

[276] **<비교예 4>**

[277] [단계 1]

[278]

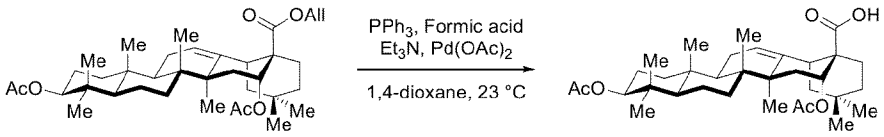


6' 20'

[279] **6'** (205 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) in pyridine (5 mL) 용액에 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP, 49 mg, 0.4 mmol, 1 equiv) 및 무수 아세트산 (Ac_2O, 378 μL, 4.0 mmol, 10 equiv)을 23 ℃에서 첨가하였다. 20시간 후, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 후 유기층을 분리하였다. 복합 유기상을 5% 수용성의 황산구리 (II) 5수화물 (10 mL)로 세차례 세척하였다. 유기층을 무수 황산소듐으로 건조하고 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 9)로 정제하여 흰색 고체의 **20'** (238 mg, 99%)을 제조하였다.

[280] [단계 2]

[281]

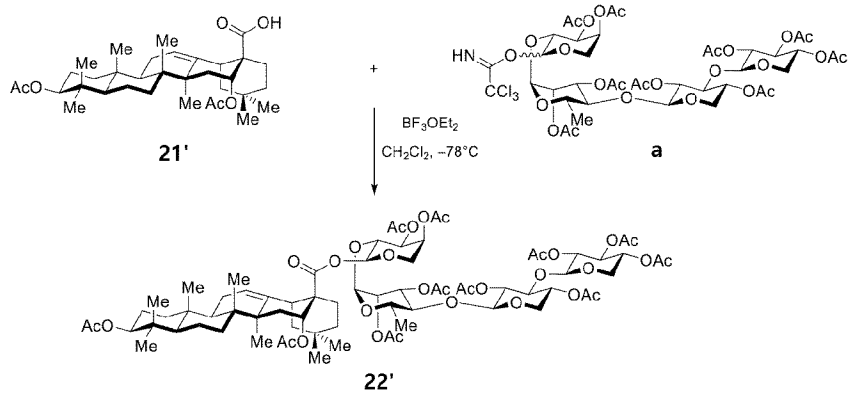


20' 21'

[282] 상기 단계 1에서 제조한 **20'** (211 mg, 0.354 mmol) 및 트리페닐포스핀 (PPh_3, 232 mg, 0.884 mmol, 2.5 equiv)이 교반된 1,4-다이옥산 (5 mL) 용액에 미리 혼합된 포름산 (0.28 mL, 7.42 mmol, 21 equiv)/트리에틸아민 (Et_3N, 1.0 mL, 7.07 mmol, 20 equiv) in 1,4-dioxane (3 mL) 용액 및 $Pd(OAc)_2$ (15.8 mg, 0.0707 mmol, 0.2 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL)을 23 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 2)로 정제하여 흰색 고체의 **21'** (193 mg, 98%)을 제조하였다.

[283] [단계 3]

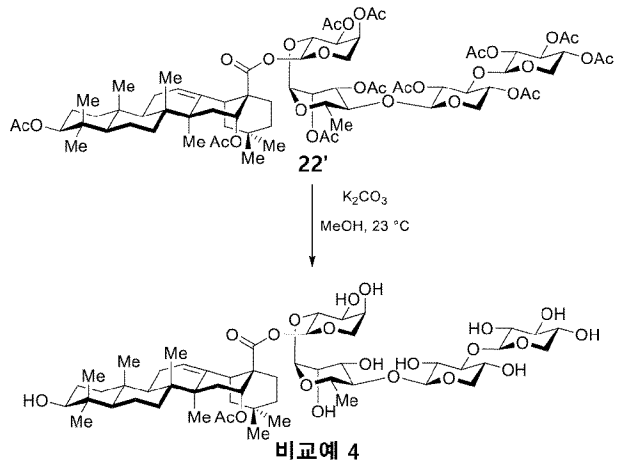
[284]



[285] 에키노시스트산 어셉터 **21'** (54.8 mg, 0.0984 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (128 mg, 0.118 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 5 mL에 용해시켰다. 반응용액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 15 μL, 0.118 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 7시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/dichloromethane = 1:2)로 정제하여 흰색 고체의 **22'** (79 mg, 54%)를 제조하였다.

[286] [단계 4]

[287]



[288] **22'** (26.4 mg, 0.021 mmol, 1 equiv) in MeOH (3 mL) 용액에 클로로포름 5방울, K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol, 20 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/H_2O, 5:1)로 정제하여 흰색 가루의 비교예 **4** 화합물 (4.3 mg, 19%)을 제조하였다.

[289] ^{1}H NMR (500 MHz, Pyridine-d_5) δ 6.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.65 - 5.61 (m, 1H), 5.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 5H), 4.48 (dt, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 5H), 3.70 (dd, J = 11.2, 9.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.9,

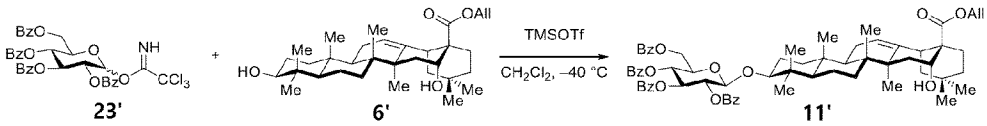
5.1 Hz, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.66 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

[290] ^{13}C NMR (126 MHz, Pyridine-d_5) δ 174.9, 170.3, 142.9, 124.7, 106.7, 106.5, 101.5, 94.2, 87.4, 84.0, 78.6, 78.4, 77.1, 75.9, 75.8, 75.4, 73.2, 72.2, 71.4, 69.4, 69.0, 68.9, 67.7, 67.3, 65.6, 62.5, 56.3, 48.7, 47.5, 47.0, 41.9, 41.2, 40.4, 39.8, 39.4, 37.7, 35.8, 33.8, 33.2, 31.9, 31.1, 29.1, 28.5, 27.1, 24.8, 24.2, 22.3, 19.1, 18.8, 17.9, 16.9, 16.1.

[291]

[292] **<비교예 5>**

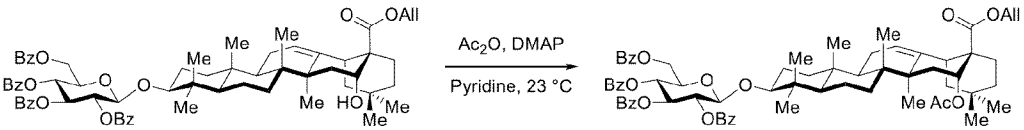
[293] [단계 1]

[294] 

23' **6'** **11'**

[295] 모노사카라이드 이미데이트 도너 **23'** (1.1 g, 1.44 mmol, 1 equiv) 및 어셉터 **6'** (740 mg, 1.44 mmol, 1 equiv)를 톨루엔으로 물을 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 15 mL의 디클로로메탄에 용해시켰다. 반응용액에 TMS·OTf (13 μL, 0.0722 mmol, 0.05 equiv)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 2시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 4 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexane = 1:4)로 정제하여 흰색 고체의 **11'** (793 mg, 50%)을 제조하였다.

[296] [단계 2]

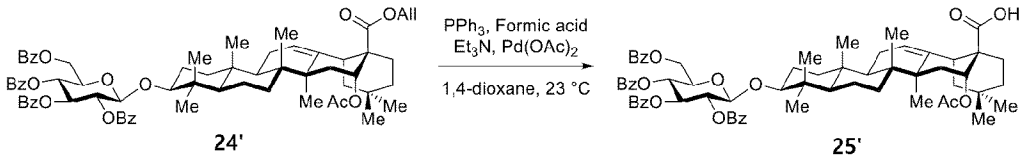
[297] 

11' **24'**

[298] 상기 단계 1에서 제조한 **11'** (146 mg, 0.134 mmol, 1 equiv) in pyridine (5 mL) 용액에 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP, 16.3 mg, 0.134 mmol, 1 equiv) 및 무수 아세트산 (Ac_2O, 126 μL, 1.34 mmol, 10 equiv)을 23 ℃에서 첨가하였다. 20시간 후, 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가한 후 유기층을 분리하였다. 복합 유기상을 5% 수용성의 황산구리 (II) 5수화물 (10 mL)로 세차례 세척하였다. 유기층을 무수 황산소듐으로 건조하고 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 4)로 정제하여 흰색 고체의 **24'** (103 mg, 68%)을 제조하였다.

[299] [단계 3]

[300]

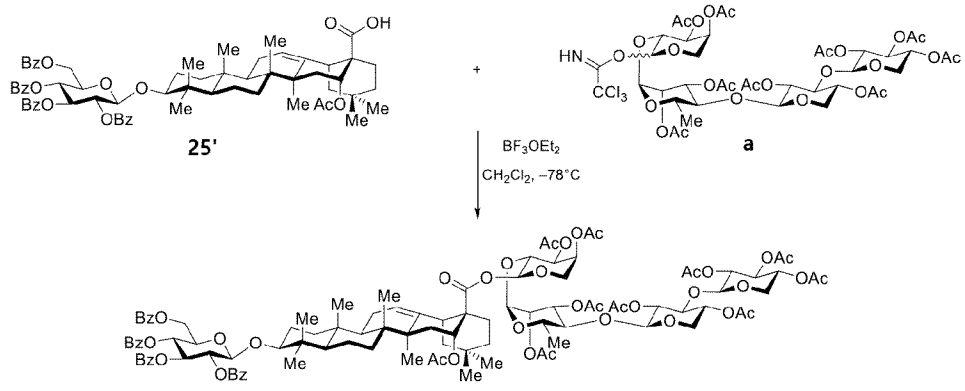


24' 25'

[301] 상기 단계 2에서 제조한 **24'** (96 mg, 0.0847 mmol) 및 트리페닐포스핀 (PPh_3, 56 mg, 0.212 mmol, 2.5 equiv)이 교반된 1,4-다이옥산 (3 mL) 용액에 미리 혼합된 포름산 (67 μL, 1.78 mmol, 21 equiv)/트리에틸아민 (Et_3N, 236 μL, 1.69 mmol, 20 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL) 용액 및 $Pd(OAc)_2$ (9.5 mg, 0.0424 mmol, 0.5 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL)을 23 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 14시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 2)로 정제하여 흰색 고체의 **25'** (70 mg, 76%)을 제조하였다.

[302] [단계 4]

[303]

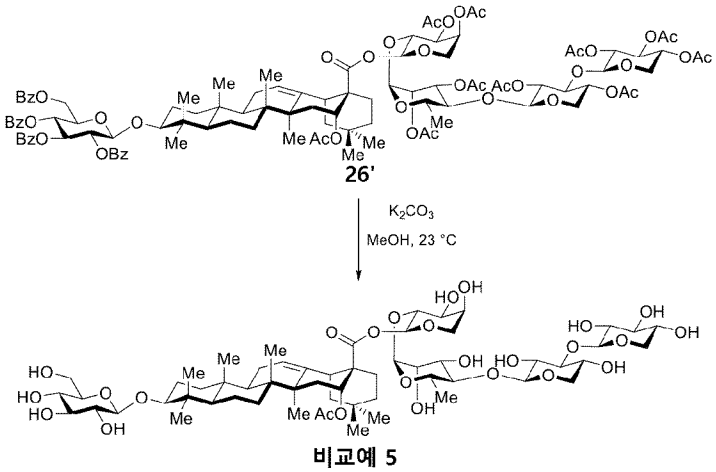


25' a 26'

[304] 에키노시스트산 어셉터 **25'** (55.7 mg, 0.0509 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (66.2 mg, 0.0611 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 4 mL에 용해시켰다. 그 다음 반응액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 8 μL, 0.0611 mmol, 1.2 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 8시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexanes = 2:1)로 정제하여 흰색 고체의 **26'** (63 mg, 61%)을 제조하였다.

[305] [단계 5]

[306]



비교예 5

[307] **26'** (47 mg, 0.0233 mmol, 1 equiv) in MeOH (5 mL) 용액에 클로로포름 5방울, K_2CO_3 (90 mg, 0.653 mmol, 28 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 5:1)로 정제하여 흰색 가루의 비교예 **5** 화합물 (13.7 mg, 48%)을 제조하였다.

[308] ^{1}H NMR (500 MHz, Pyridine-d_5) δ 6.58 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.60 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 6H), 4.48 - 4.12 (m, 10H), 4.04 (tt, *J* = 16.1, 8.2 Hz, 7H), 3.69 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 14.3, 4.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.35 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (dd, *J* = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.68 (qd, *J* = 16.8, 14.3, 5.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.45 - 1.40 (m, 1H), 1.35 (dd, *J* = 13.0, 4.6 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 9H), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

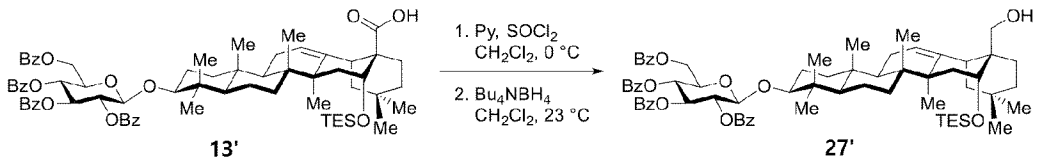
[309] ^{13}C NMR (151 MHz, Pyridine-d_5) δ 174.9, 170.3, 142.9, 107.3, 106.7, 106.4, 101.4, 94.1, 89.2, 87.4, 83.9, 79.2, 78.7, 78.6, 77.1, 76.2, 75.8, 75.8, 75.3, 73.1, 72.3, 72.2, 71.4, 69.4, 69.0, 68.9, 67.7, 67.3, 65.6, 63.5, 62.5, 56.2, 48.7, 47.4, 46.9, 41.9, 41.1, 40.4, 39.9, 39.1, 37.3, 35.8, 33.8, 33.7, 33.1, 31.9, 31.1, 28.6, 27.1, 27.0, 24.8, 24.1, 22.3, 18., 18.74, 17.9, 17.4, 16.0.

[310]

[311] **<비교예 6>**

[312] [단계 1]

[313]

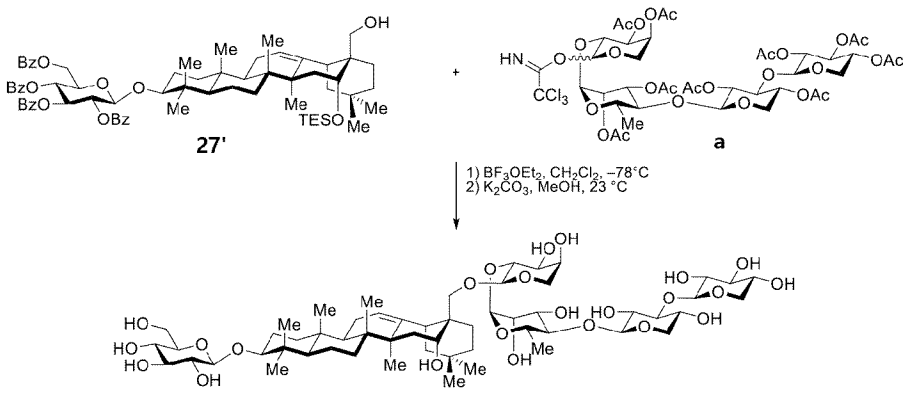


13' 27'

[314] 티오닐 클로라이드 ($SOCl_2$, 14 μL, 0.197 mmol, 2 equiv)를 **13'** (115 mg, 0.0987 mmol, 1 equiv) 및 피리딘 (80 μL, 0.987 mmol, 10 equiv) in dichloromethane (5 mL)의 빙냉 용액에 적가하였다. 3시간 후, 대부분의 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 6)로 정제하여 아실 클로라이드 중간체를 제조하였다. 고체 테트라뷰틸암모늄 보로하이드라이드 (Bu_4NBH_4, 44.3 mg, 0.172 mmol, 2 equiv)를 아실 클로라이드 중간체 (102 mg, 0.0861 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (3 mL)의 빙냉 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 3시간 동안 교반한 후, 중탄산 소듐 포화용액 (3 mL)으로 희석하였다. 수성 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 무수 황산소듐으로 건조한 후 감압 농축하였다. 생성된 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 3 cm, ht. 7 cm; eluent: ethyl acetate : hexanes = 1 : 2)로 정제하여 흰색 고체의 **27'** (80 mg, 70%)을 제조하였다.

[315] [단계 2]

[316]



비교예 6

[317] 에키노시스트산 어셉터 **27'** (32.8 mg, 0.0285 mmol, 1 equiv) 및 퍼아세틸로 보호된 이미데이트 도너 **a** (37 mg, 0.0342 mmol, 1.2 equiv)를 톨루엔으로 물을 공비 제거하여 건조시켰다. 그 다음 4 Å의 분자체(molecular sieves)를 이용하여 디클로로메탄 3 mL에 용해시켰다. 그 다음 반응액에 보론 트리플루오라이드 다이에틸 에터레이트 ($BF_3{\cdot}OEt_2$, 5 μL, 0.0285 mmol, 1.0 equiv)를 -78 ℃에서 첨가한 후, -78 ℃에서 9시간 동안 교반한 후 트리에틸아민으로 퀜칭하였다. 이어서 용액을 농축하고 플래시 컬럼 크로마토그래피 (silica gel: diam. 2 cm, ht. 9 cm; eluent: ethyl acetate/hexanes = 2:1)로 정제하여 중간체를 제조하였다. 중간체에 클로로포름 5 방울, 3.0 mL MeOH, and K_2CO_3 (13.9 mg, 0.100 mmol, 26 equiv)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 23 ℃에서 밤새 교반한 후, 과량의 시약을 Dowex 50W으로 퀜칭하였다. Dowex를 여과를 통해 제거한 후 여액을 진공 농축하였다. 잔류물을 역상 실리카겔 크로마토그래피 ($MeOH/H_2O$, 4:1)로 정제하여 흰색 가루의 비교예 **6** 화합물 (2.0 mg, 6%)을 제조하였다.

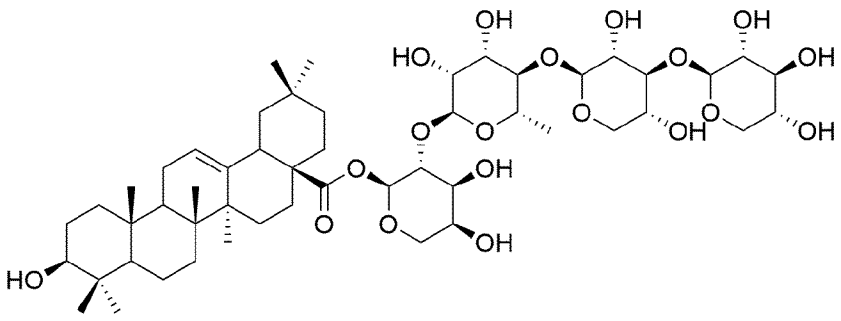
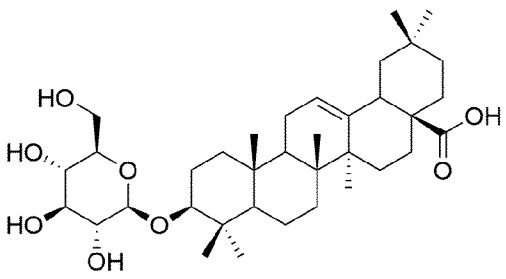
[318] ^{1}H NMR (900 MHz, Methanol-d_4) δ 5.26 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 11.5, 5.4, 2.6 Hz, 2H), 3.88 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 3H), 3.77 - 3.70 (m, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 3.43 (dd, *J* = 9.1, 7.7 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 6H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 4H), 1.86 (dt, *J* = 14.3, 4.5 Hz, 2H), 1.77 (td, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.67 - 1.63 (m, 2H), 1.58 (dd, *J* = 16.3, 12.4 Hz, 3H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (dd, *J* = 14.9, 3.0 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H).

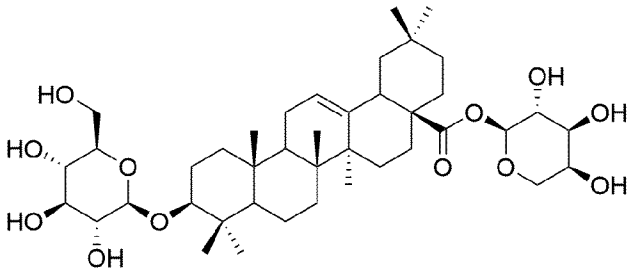
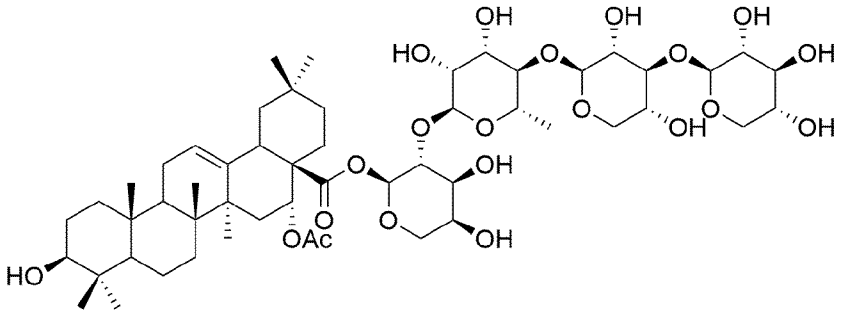
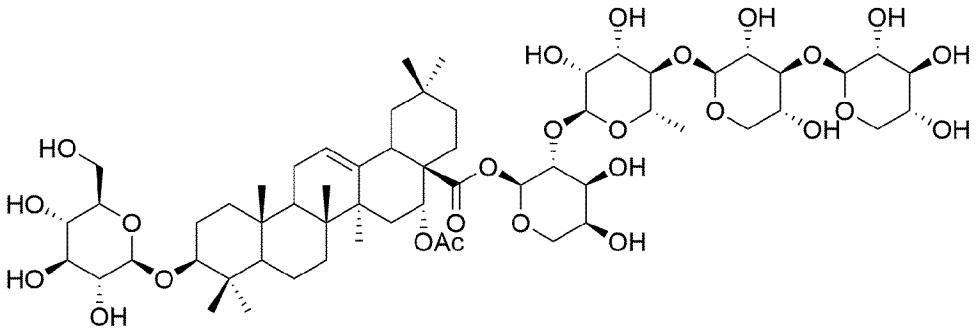
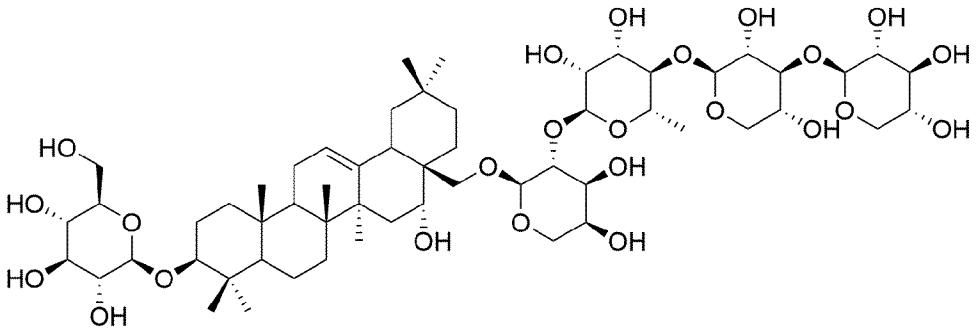
[319] ^{13}C NMR (226 MHz, Methanol-d_4) δ 145.4, 123.7, 106.9, 106.6, 106.0, 103.7, 101.4, 91.0, 87.9, 84.4, 79.6, 78.5, 77.9, 75.9, 75.7, 75.3, 75.3, 75.0, 74.2, 72.5, 72.1, 71.9, 71.1, 69.9, 69.4, 68.7, 68.4, 67.3, 67.0, 66.1, 63.0, 57.3, 48.4, 44.4, 42.8, 41.2, 40.8, 40.4, 40.2, 38.0, 37.3, 35.0, 34.1, 33.6, 31.8, 30.9, 28.7, 27.6, 27.2, 25.3, 24.7, 19.7, 19.6, 18.3, 17.8, 17.3, 16.5.

[320]

[321] 상기 비교예 1 내지 비교예 6의 화합물을 하기 표 2에 정리하였다.

[322] [표2]

비교예 No.	화학식
1	
2	

3	
4	
5	
6	

[323]

[324] **<실험예 1> pSARS-CoV-2의 ACE2$^+$로의 진입 억제 효과 분석**

[325] pSARS-CoV-2의 ACE2$^+$로의 진입 억제 효과를 분석하기 위하여, SARS-CoV-2 S-유사형 렌티바이러스(pHR-CMV-firefly luciferase, psPAX2 packing, 및 SARS-CoV-2 S 플라스미드가 포함된 pSARS-CoV-2)를 이용하였다. 초기 분석을 위해, ACE2를 발현하는 H1299 세포(ACE2$^+$, 엔도솜 바이러스 진입을 위한 분석 시스템)을 사용하였다. 시험은 세포를 사포닌 유도체 및 pSARS-CoV-2 바이러스 입자를 함유하는 상등액으로 처리하고 24시간 배양한 후, pSARS-CoV-2 진입 효율을 반딧불이 루시퍼라아제(firefly luciferase) 활성을 측정하여 정량화했다 (표 3).

[326] 분석 결과, C3 당류가 없는 비교예 1 및 비교예 4는 그 활성이 낮았으며(IC_{50}>10 μM), 이를 통해 바이러스의 세포 진입 억제에 C3-포도당이 필수적이라는 것을 확인할 수 있었다. 또한, C28 당류의 길이와 구성이 사포닌 유도체의 항바이러스 활성에 중요함을 확인할 수 있었다. C28에 사카라이드(saccharide) 모이어티가 없는 비교예 2 및 C28에 단일 아라비노스(arabinose) 모이어티가 있는 비교예 3은 pSARS-CoV-2 세포 진입에 대한 어떠한 현저한 억제를 나타내지 않았다 (IC_{50}>10 μM). C28에 β-1,3-글리코시드 결합을 통해 연결된 자일로스 기반 이당류가 있는 실시예 1 및 C28에 β-1,3-글리코시드 결합을 통해 연결된 자일로스 기반 사당류가 있는 실시예 3은 각각 7.59 μM 및 8.84 μM의 IC_{50}으로 바이러스 진입 억제 효과를 나타냈다. C3에 글루코스 및 C28에 4당류 (화합물 6)를 연결함으로써 합성된 사포닌 유도체 실시예 2는 플라티코딘 D에 필적하는 바이러스 진입 억제 효과 (IC_{50}: 1.33 μM)를 나타냈다.

[327] C3 및 C28 모두가 글리코실화 되고, C16이 아세틸화된 비교예 5는 pSARS-CoV-2 세포 진입에 영향을 미치지 않았다. 반면 C16에 아세틸 그룹이 해제된 실시예 5는 0.64 μM의 IC_{50}으로, pSARS-CoV-2에 의한 세포 감염을 억제했다. 실시예 6은 pSARS-CoV-2 세포 진입에 대해 0.65 μM의 IC_{50}을 보여주었으며, C28 에스테르 잔기를 에테르 그룹으로 환원시킨 비교예 6은 급격한 구조적 왜곡으로 인해 억제 효과가 나타나지 않았다.

[328] [표3]

	IC_{50} in $ACE2^{+}$ (μM)
플라티코딘 D	1.03
실시예 1	7.59
실시예 2	1.33
실시예 3	8.84
실시예 4	3.86
실시예 5	0.68
실시예 6	0.65
비교예 1	> 10
비교예 2	> 10
비교예 3	> 10
비교예 4	> 10
비교예 5	> 10
비교예 6	> 10

[329]

[330] **<실험예 2> pSARS-CoV-2의 ACE/TMPRSS2$^+$로의 진입 억제 효과 분석**

[331] ACE2$^+$ 세포에서 pSARS-CoV-2에 대해 가장 강한 억제효과를 나타낸 실시예 5 및 실시예 6을 이용하여 ACE2 및 TMPRSS2(ACE2/TMRPSS2$^+$)를 모두 과발현하는 H1299 세포를 사용하여 시험하였다. 그 결과 실시예 5 및 실시예 6 모두 각각 0.65 μM와 0.61 μM의 IC_{50}으로 pSARS-CoV-2의 ACE2/TMRPSS2+ 진입을 억제했다 (도 1). 이는 플라티코딘 D (IC_{50}: 1.34 μM) 보다 약 2배 더 높은 항바이러스 효율이었다. 이를 통해 실시예 5 및 실싱예 6이 코로나바이러스의 엔도솜 및 TMPRSS2 매개 세포 표면 진입 경로를 모두 차단하는 것을 확인할 수 있었다.

[332]

[333] **<실험예 3> 세포 융합 억제 효과 분석**

[334] GFP 표지된 S 단백질(Spike-HEK293T)을 과발현하는 HEK293T 세포와 mRuby 표지된 ACE2/TMPRSS2$^+$(ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299)를 발현하는 H1299로 구성된 세포 융합 분석법을 통해 두 세포주 사이의 직접적인 세포간 융합과, 실시예 화합물에 의한 억제를 분석하였다. 타임랩스 현미경을 통해 Spike-HEK293T가 점차적으로 ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299에 가깝게 이동하며, 일단 접촉 상호작용이 시작되면, ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299와 빠르게 융합하는 것을 확인할 수 있었다. 융합된 세포는 표면에 S 단백질을 나타내었으며, 이웃 ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299 후속융합을 일으켰고 다핵 세포로 이어졌다(도 2).

[335] mRUBY로 표지된 ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299를 각각 실시예 5 및 실시예 6과 반응시킨 결과(도 3) 세포간 융합이 억제되는 것을 확인할 수 있었다(도 4). 반면 비교예 2를 전처리한 경우에는 세포 융합을 억제하는 효과를 확인할 수 없었다.

[336] 다음으로 이종 세포 융합체를 정량적 측정을 위해 Spike-HEK293T ($1x10^4$ cells)와 ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299 ($2x10^5$ cells)를 1시간 동안 반응시킨 후 유세포 분석기로 분석하고 그 결과를 도 5에 나타내었다. 그 결과 대부분의 GFP-양성 Spike-HEK293T가 mRuby2-양성 ACE2/TMPRSS2$^+$-H1299와 융합되어 약 4%의 이중 양성 하이브리드 세포를 생성하는 것을 확인할 수 있었다. DMSO 또는 비교예 2를 사용한 시험은 세포 융합에 대한 어떠한 억제 효과를 나타내지 않았다. 그러나 실시예 5 및 실시예 6은 하이브리드 세포의 형성을 효과적으로 차단하는 것을 확인할 수 있었다.

[337]

[338] **<실험예 4> 바이러스 감염 억제 효과 분석**

[339] 바이러스 감염 억제 효과를 분석하기 위하여, ACE2의 풍부한 발현을 보이지만 TMPRSS2의 발현이 부족한 원숭이 유래 Vero 세포에서 조상 SARS-CoV-2에 대한 실시예 5 및 실시예 6의 억제 효과를 시험하였다. 그 결과 실시예 5 및 실시예 6은 각각 1.04 μm 및 1.42 μm의 IC_{50}으로 SARS-CoV-2 감염을 억제하는 것을 확인할 수 있었다. 특히 실시예 5 및 실시예 6은 클로로퀸(Chloroquine)(IC_{50}: 5.64 μm)

및 렘데시비르(Remdesivir)(IC_{50}: 4.68 μm)보다 Vero 세포로의 조상 SARS-CoV-2 진입을 더 강력하게 억제하는 것으로 나타났다 (도 6).

[340] 한편 새롭게 등장한 SARS-CoV-2 변종은 S 단백질을 암호화하는 유전자에 돌연변이를 일으켜 ACE2에 대한 결합을 강화한다. 실시예 화합물이 SARS-CoV-2 변종에 대해 융합 억제 효과를 나타내는지 여부를 확인하기 위해 시험한 결과를 도 7에 나타내었다. 그 결과 실시예 6은 alpha (B.1.1.7_UK, IC_{50}: 1.59 μm), beta (B.1.351_South Africa, IC_{50}: 1.59 μm), gamma (P.1_Brazil, IC_{50}: 1.46 μm), delta (B.1.617.2_India, IC_{50}: 1.67 μm), 및 omicron (B.1.1.529_multiple countries, IC_{50}: 1.45 μm)를 포함한 다양한 SARS-CoV-2 변종에 대한 Vero 세포의 감염을 효과적으로 억제하였다.

[341] 다음으로 SARS-CoV-2-NLuc 재조합 바이러스를 사용하여 ACE2와 TMPRSS2를 모두 과발현하는 A549-ACE2-TMPRSS2 세포에서 실시예 6에 의한 바이러스 진입 억제 효과를 분석하였다. 그 결과 실시예 6은 2.01 μm의 IC_{50}으로 바이러스 진입을 효과적으로 억제하는 것을 확인할 수 있었다 (도 8).

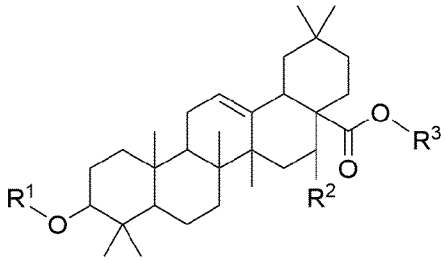
[342]

[343] 이상, 일 구현예를 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명하였으나, 일 구현예의 범위는 특정 실시예에 한정되는 것이 아니며, 첨부된 특허 청구범위에 의하여 해석되어야 할 것이다.

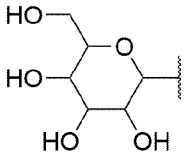
청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물:

[화학식 1]



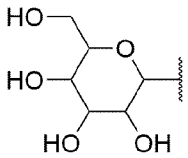
상기 화학식 1에서,

R^1은 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고;

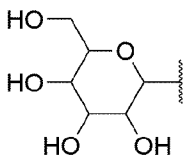
R^2는 -H 또는 -OH이고; 및

R^3은 폴리사카라이드 유도체 그룹이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 R^1은 C_{6-10}아릴기, C_{6-10}아릴C_{1-5}알킬기 또는  인, 사포닌 유도체 화합물.

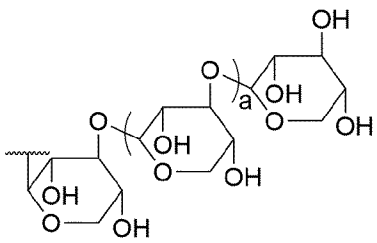
[청구항 3] 제1항에 있어서,

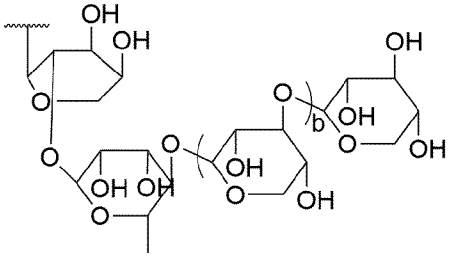
상기 R^1은  인, 사포닌 유도체 화합물.

[청구항 4] 제1항에 있어서,

상기 R^2는 -OH인, 사포닌 유도체 화합물.

[청구항 5] 제1항에 있어서,

상기 R^3은,  또는



이고, 상기 a는 0 내지 20의 정수이고, 상기 b는 0 내지 20의 정수인, 사포닌 유도체 화합물.

[청구항 6] 제5항에 있어서,

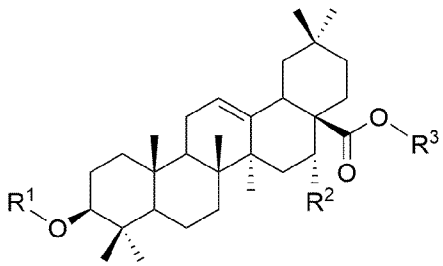
상기 a는 0 내지 5의 정수이고,

상기 b는 0 내지 5의 정수인, 사포닌 유도체 화합물.

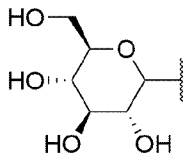
[청구항 7] 제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 것인, 사포닌 유도체 화합물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R^1은 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고;

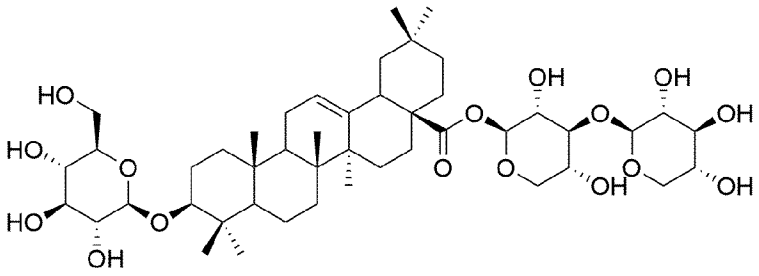
R^2는 -H 또는 -OH이고; 및

R^3은 폴리사카라이드 유도체 그룹이다.

[청구항 8] 제1항에 있어서,

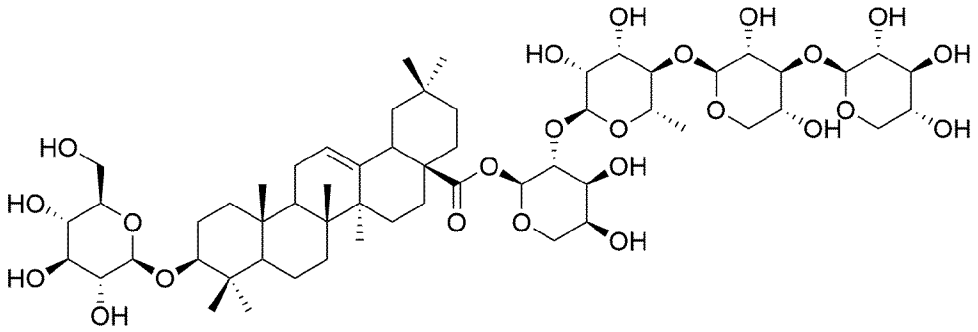
상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 하기 화합물 군에서 선택되는 어느 하나인, 사포닌 유도체 화합물:

(1)



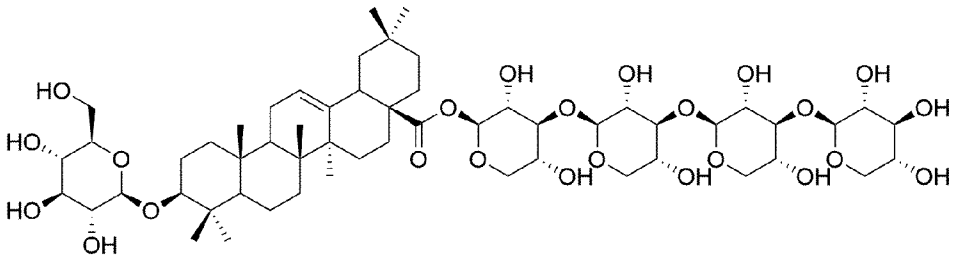
;

(2)



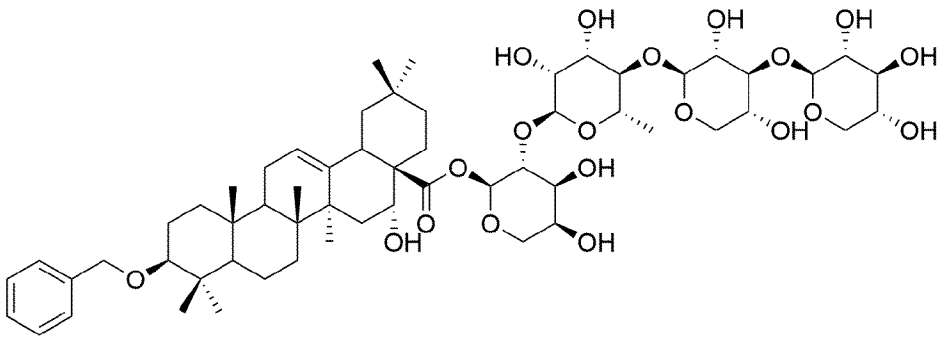
;

(3)



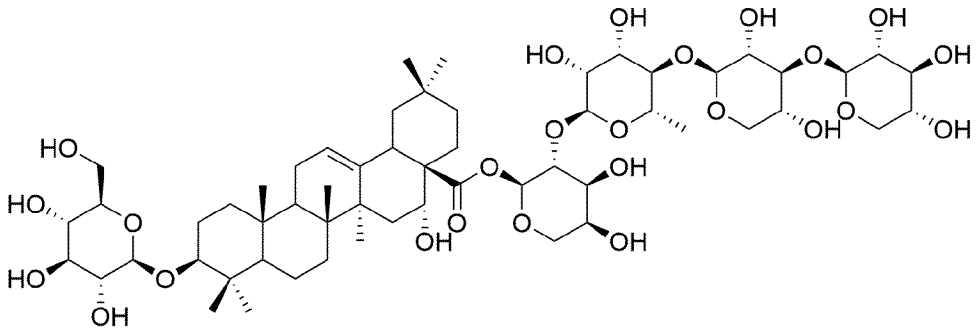
;

(4)



;

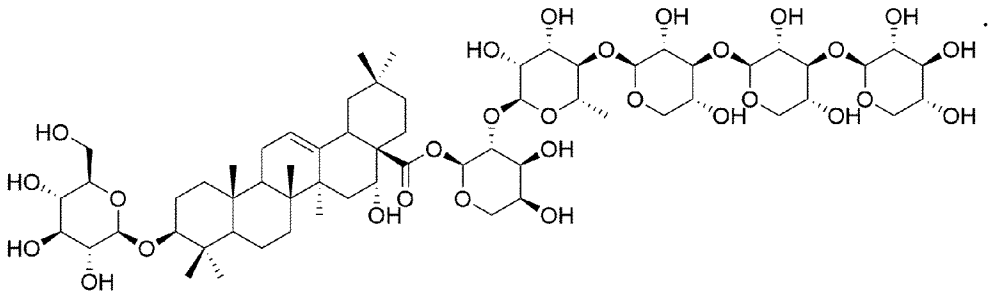
(5)



;

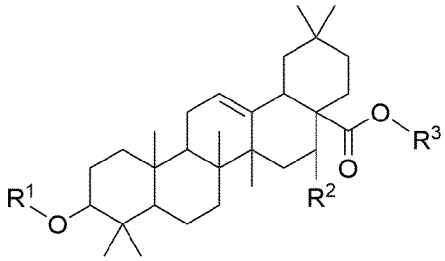
및

(6)

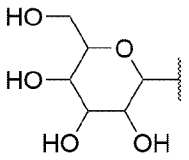


[청구항 9] 하기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



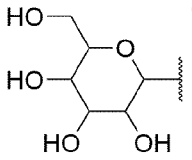
상기 화학식 1에서,

R^1은 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고;

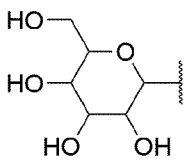
R^2는 -H 또는 -OH이고; 및

R^3은 폴리사카라이드 유도체 그룹이다.

[청구항 10] 제9항에 있어서,

상기 R^1은 C_{6-10}아릴기, C_{6-10}아릴C_{1-5}알킬기 또는  인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

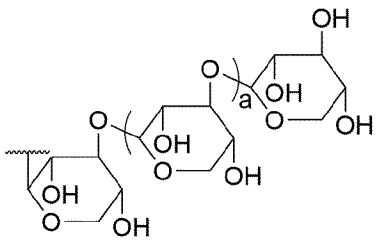
[청구항 11] 제9항에 있어서,

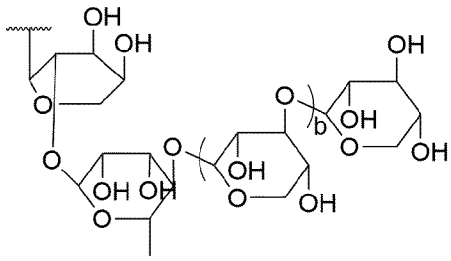
상기 R^1은  인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 12] 제9항에 있어서,

상기 R^2는 -OH인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 13] 제9항에 있어서,

상기 R^3은,  또는



이고, 상기 a는 0 내지 20의 정수이고, 상기 b는 0 내지 20의 정수인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 14] 제9항에 있어서,

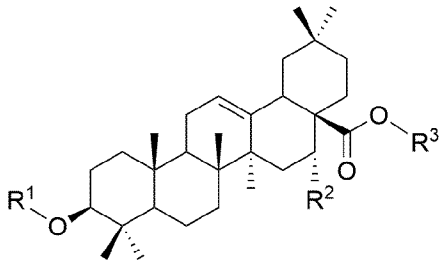
상기 a는 0 내지 5의 정수이고,

상기 b는 0 내지 5의 정수인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

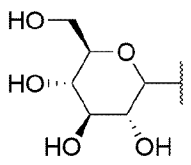
[청구항 15] 제9항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 것인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R^1은 C_{6-20}아릴기, C_{6-20}아릴C_{1-5}알킬기 또는  이고;

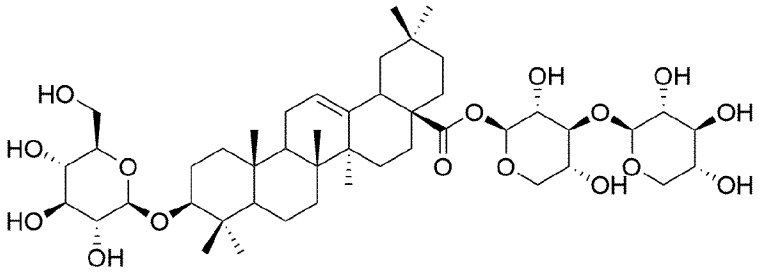
R^2는 -H 또는 -OH이고; 및

R^3은 폴리사카라이드 유도체 그룹이다.

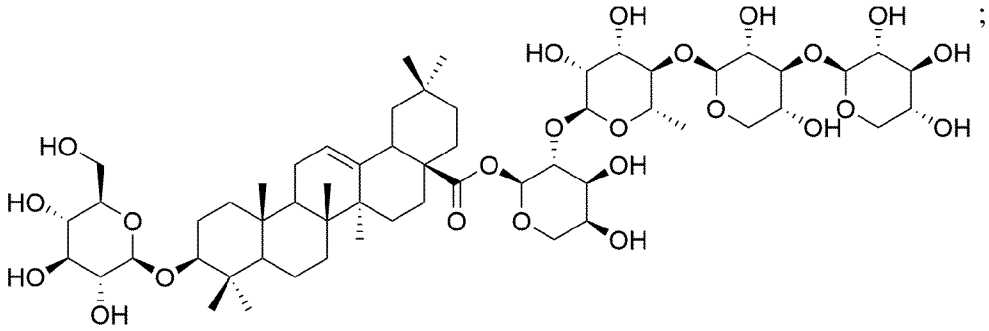
[청구항 16] 제9항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 사포닌 유도체 화합물은 하기 화합물 군에서 선택되는 어느 하나인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

(1) ;

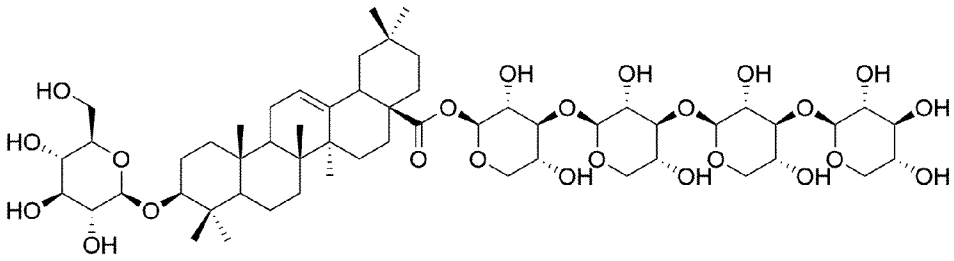


(2)

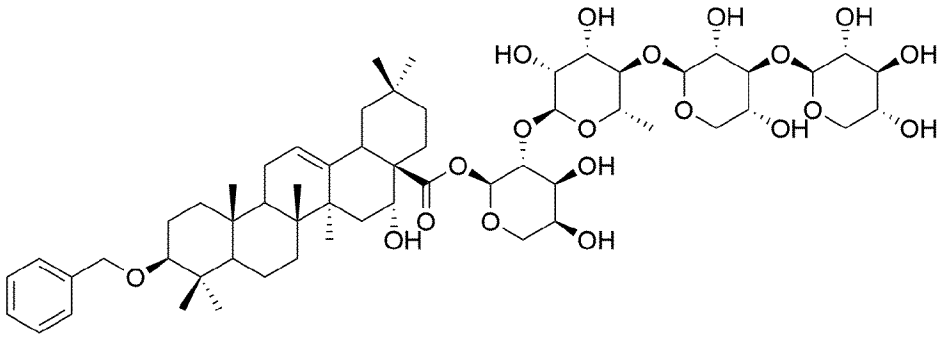


;

(3) ;

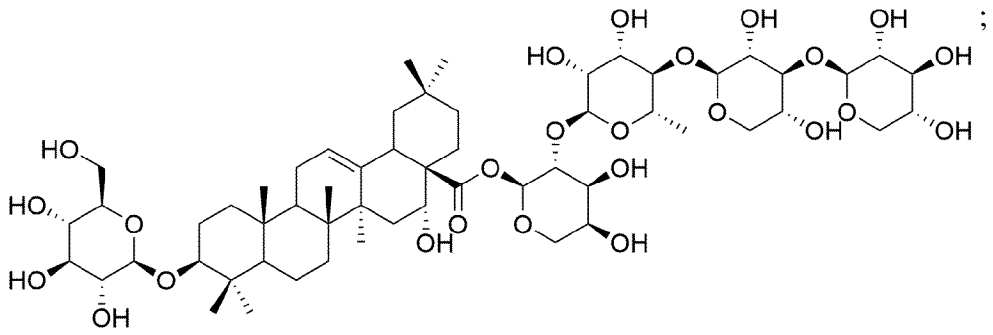


(4)



;

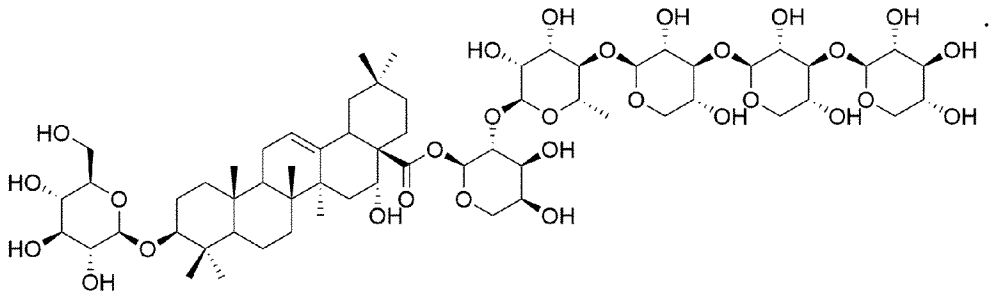
(5)



;

및

(6)



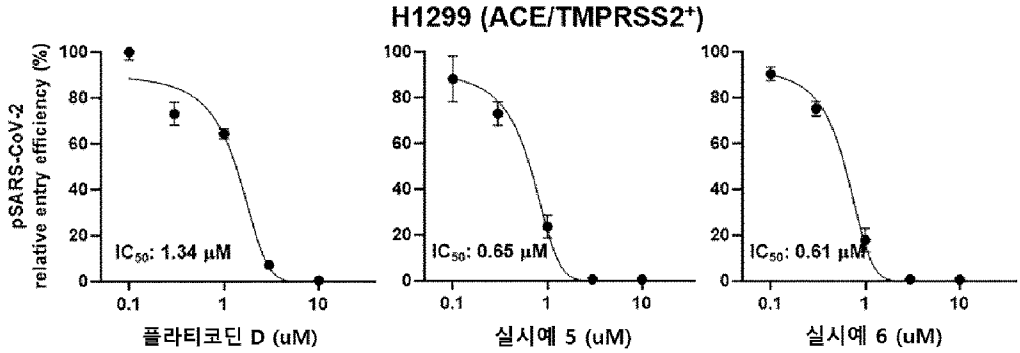
.

[청구항 17] 제9항에 있어서,
상기 코로나바이러스는 제2형 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스(SARS-CoV-2)인, 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

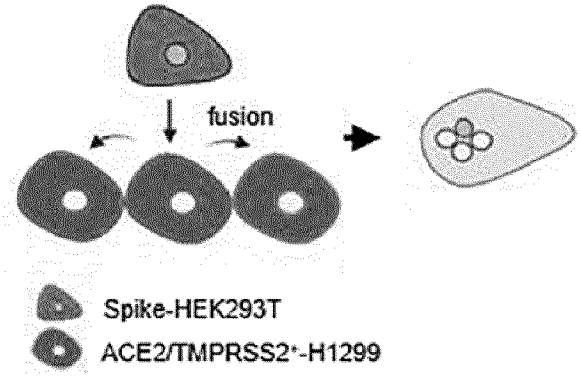
[청구항 18] 제1항에 따른 사포닌 유도체 화합물을 포함하는 코로나바이러스 감염증의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

[청구항 19] 제1항에 따른 사포닌 유도체 화합물을 포함하는 코로나바이러스의 세포 진입 억제용 조성물.

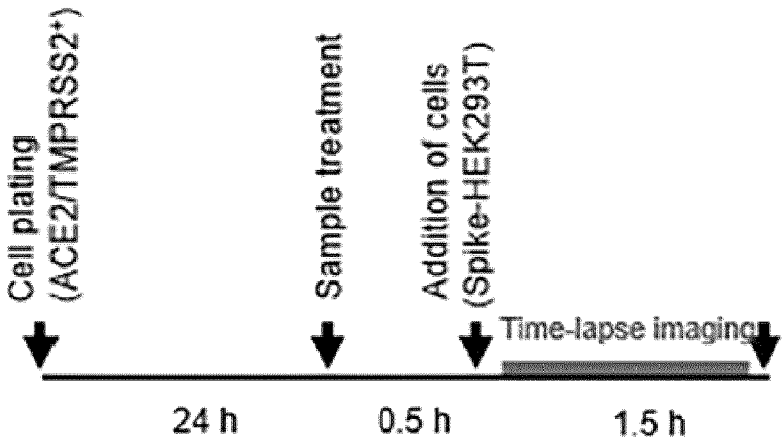
[도1]


H1299 (ACE/TMPRSS2+)
pSARS-CoV-2 relative entry efficiency (%)
IC50: 1.34 μM
IC50: 0.65 μM
IC50: 0.61 μM
플라티코딘 D (uM)
실시예 5 (uM)
실시예 6 (uM)

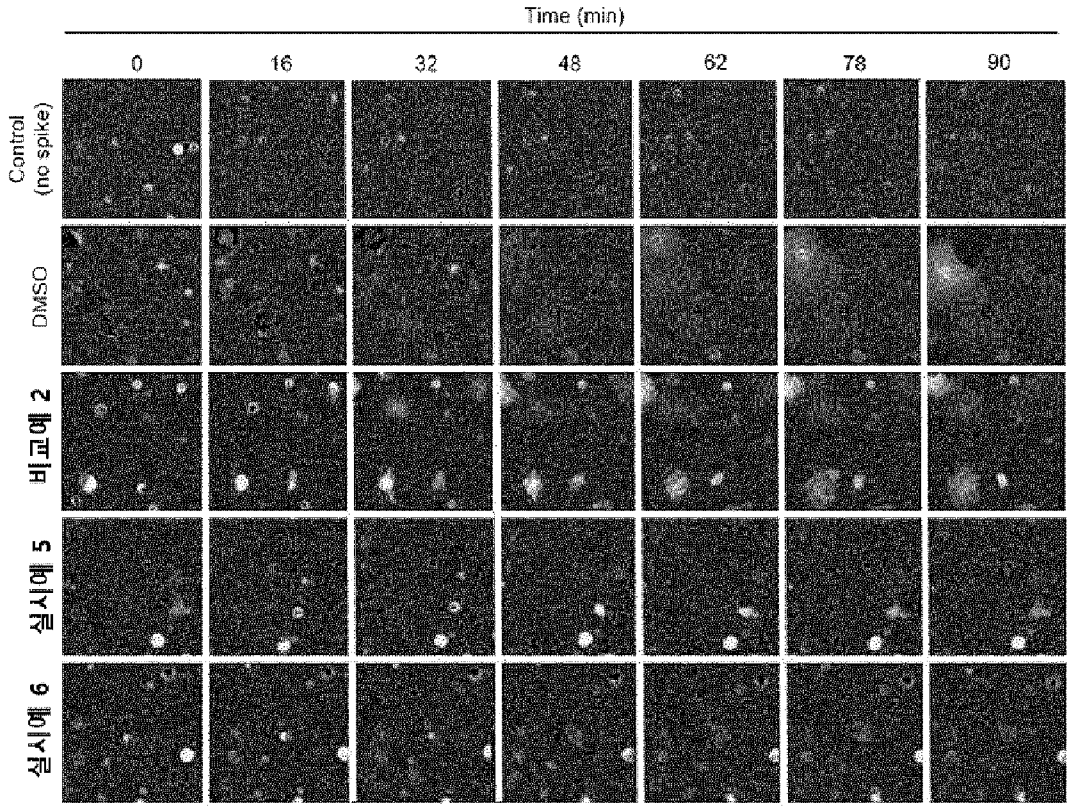
[도2]


fusion
Spike-HEK293T
ACE2/TMPRSS2+-H1299

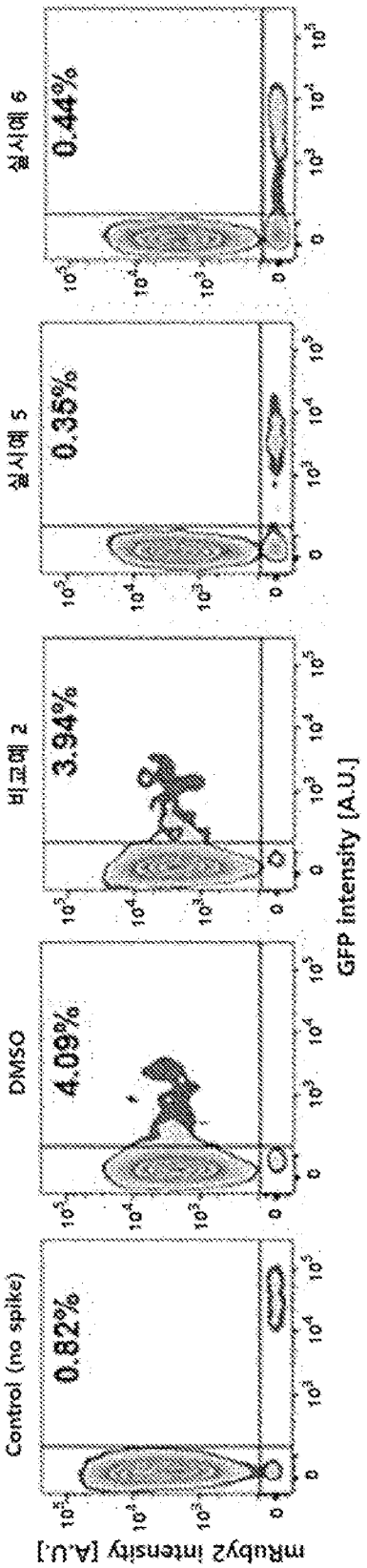
[도3]


Cell plating (ACE2/TMPRSS2+)
Sample treatment
Addition of cells (Spike-HEK293T)
Time-lapse imaging
24 h
0.5 h
1.5 h

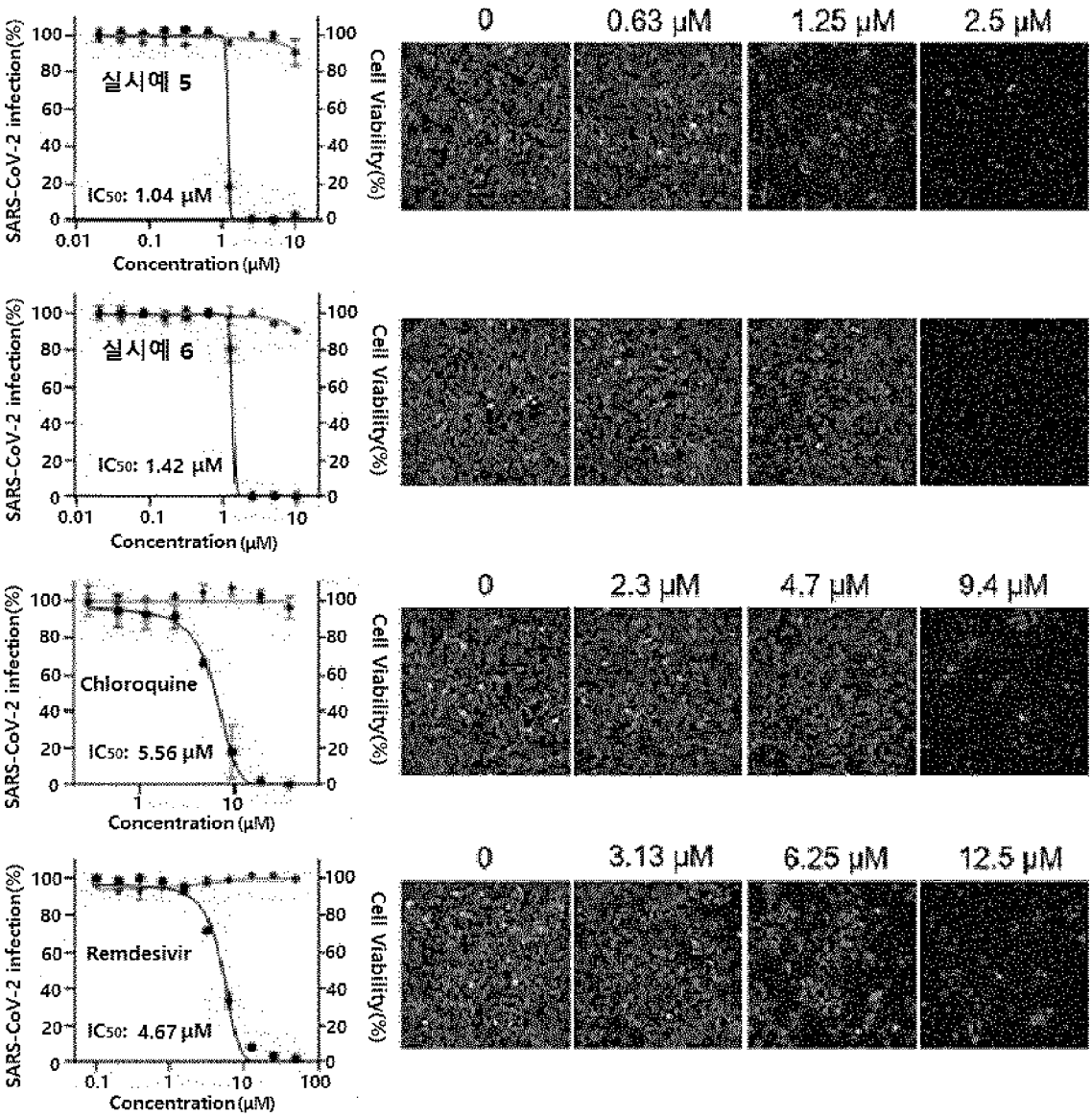
【도 4】


Time (min)
0
16
32
48
62
78
90
Control (no spike)
DMSO
비교예 2
실시예 5
실시예 6

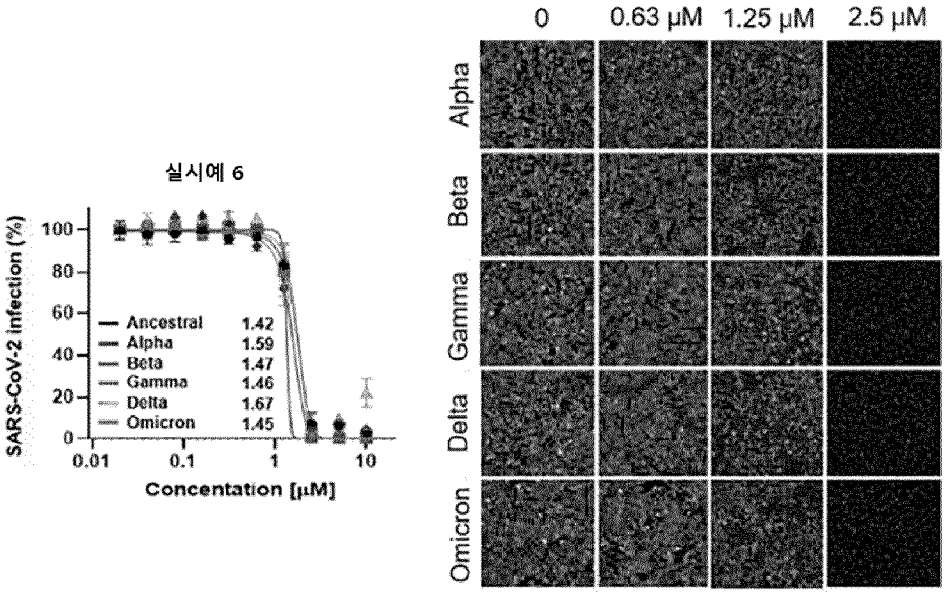
【도 5】


Control (no spike)
DMSO
비교예 2
실시예 5
실시예 6
0.82%
4.09%
3.94%
0.35%
0.44%
mRuby2 intensity [A.U.]
GFP intensity [A.U.]

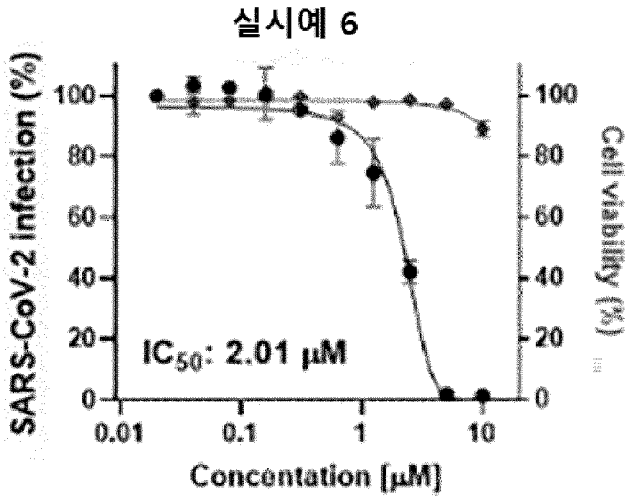
【도 6】


실시예 5
IC50: 1.04 μM
실시예 6
IC50: 1.42 μM
Chloroquine
IC50: 5.56 μM
Remdesivir
IC50: 4.67 μM
SARS-CoV-2 infection(%)
Cell Viability(%)
Concentration (μM)
0
0.63 μM
1.25 μM
2.5 μM
2.3 μM
4.7 μM
9.4 μM
3.13 μM
6.25 μM
12.5 μM

[도7]


실시예 6
SARS-CoV-2 infection (%)
100
80
60
40
20
0
Ancestral 1.42
Alpha 1.59
Beta 1.47
Gamma 1.46
Delta 1.67
Omicron 1.45
0.01
0.1
1
10
Concentation [μM]
0
0.63 μM
1.25 μM
2.5 μM
Alpha
Beta
Gamma
Delta
Omicron

[도8]


실시예 6
SARS-CoV-2 infection (%)
Cell viability (%)
100
80
60
40
20
0
IC50: 2.01 μM
0.01
0.1
1
10
Concentation [μM]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/008863

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 63/00(2006.01)i; **C07H 15/256**(2006.01)i; **A61K 31/704**(2006.01)i; **A61P 31/14**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J 63/00(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C07H 15/256(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 사포닌(saponin), 글루코스(glucose), 다당류(polysaccharide), 코로나 바이러스(coronavirus, covid-19), 올레아놀산(oleanolic acid)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PONCET-MONTANGE, G. et al. A Survey of Antiprion Compounds Reveals the Prevalence of Non-PrP Molecular Targets. The Journal of biological chemistry. 2011, vol. 286, no. 31, pp. 27718-27728. See table 1.	1-4,7
A		5,6,8-19
X	YU, F. et al. Development of Oleanane-Type Triterpenes as a New Class of HCV Entry Inhibitors. Journal of medicinal chemistry. 2013, vol. 56, no. 11, pp. 4300-4319. See table 1.	1-4,7
A	CAO, T. Q. et al. SARS-CoV-2 main protease inhibition by compounds isolated from Luffa cylindrica using molecular docking. Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2021, vol. 40, p. 127972 (inner pp. 1-6). See abstract; and figure 1 (compound 17).	1-19
A	KR 10-2022-0009441 A (LIANG, Pi-Hui) 24 January 2022 (2022-01-24) See entire document.	1-19

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 September 2023	**25 September 2023**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/008863

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021-260061 A2 (SAPREME TECHNOLOGIES B.V. et al.) 30 December 2021 (2021-12-30) See entire document.	1-19
PX	JANG, Y. et al. Synthesis and structure–activity relationship study of saponin-based membrane fusion inhibitors against SARSCoV-2. Bioorganic chemistry. 2022 (electronic publication date: 26 June 2022), vol. 127, p. 105985 (inner pp. 1-9). See abstract; 2. Results and discussion section; formula 1; and figures 3-5. ※ This document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/008863

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2022-0009441 A	24 January 2022	AU 2020-288770 A1	06 January 2022
		BR 112021024277 A2	26 April 2022
		CA 3140411 A1	10 December 2020
		CN 114040918 A	11 February 2022
		EP 3976627 A1	06 April 2022
		IL 288645 A	01 February 2022
		JP 2022-536296 A	15 August 2022
		TW 202110459 A	16 March 2021
		TW I768365 B	21 June 2022
		US 2022-0323578 A1	13 October 2022
		WO 2020-0244483 A1	10 December 2020
WO 2021-260061 A2	30 December 2021	AU 2023-295292 A1	16 February 2023
		AU 2023-295868 A1	16 February 2023
		CA 3184027 A1	30 December 2021
		CA 3184041 A1	30 December 2021
		CN 116390932 A	04 July 2023
		EP 4171639 A2	03 May 2023
		EP 4171644 A2	03 May 2023
		IL 299358 A	01 February 2023
		IL 299359 A	01 February 2023
		JP 2023-532680 A	31 July 2023
		JP 2023-532681 A	31 July 2023
		KR 10-2023-0043112 A	30 March 2023
		KR 10-2023-0043113 A	30 March 2023
		WO 2021-260054 A2	30 December 2021
		WO 2021-260054 A3	21 April 2022
		WO 2021-260061 A3	24 February 2022

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/008863

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07J 63/00(2006.01)i; **C07H 15/256**(2006.01)i; **A61K 31/704**(2006.01)i; **A61P 31/14**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07J 63/00(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C07H 15/256(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 사포닌(saponin), 글루코스(glucose), 다당류(polysaccharide), 코로나 바이러스(coronavirus, covid-19), 올레아놀산(oleanolic acid)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	PONCET-MONTANGE, G. 등, "A Survey of Antiprion Compounds Reveals the Prevalence of Non-PrP Molecular Targets", The Journal of biological chemistry, 2011, 제286권, 제31호, 페이지 27718-27728 표 1	1-4,7 5,6,8-19
X	YU, F. 등, "Development of Oleanane-Type Triterpenes as a New Class of HCV Entry Inhibitors", Journal of medicinal chemistry, 2013, 제56권, 제11호, 페이지 4300-4319 표 1	1-4,7
A	CAO, T. Q. 등, "SARS-CoV-2 main protease inhibition by compounds isolated from Luffa cylindrica using molecular docking", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2021, 제40권, 페이지 127972(내부 페이지 1-6) 초록; 도면 1(화합물 17)	1-19
A	KR 10-2022-0009441 A (리앙 피-후이) 2022.01.24 전문	1-19
A	WO 2021-260061 A2 (SAPREME TECHNOLOGIES B.V. 등) 2021.12.30 전문	1-19

☑ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☑ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2023년09월25일(25.09.2023)	**2023년09월25일(25.09.2023)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관
대한민국 특허청 **(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**	**허주형**
팩스 번호 **+82-42-481-8578**	전화번호 **+82-42-481-5373**

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/008863

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	JANG, Y. 등, "Synthesis and structure–activity relationship study of saponin-based membrane fusion inhibitors against SARSCoV-2", Bioorganic chemistry, 2022(전자 공개일자: 2022.06.26), 제127권, 페이지 105985(내부 페이지 1-9) 초록; 2. Results and discussion 섹션; 도식 1; 도면 3-5 ※ 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-19

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/008863

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2022-0009441 A	2022/01/24	AU 2020-288770 A1	2022/01/06
		BR 112021024277 A2	2022/04/26
		CA 3140411 A1	2020/12/10
		CN 114040918 A	2022/02/11
		EP 3976627 A1	2022/04/06
		IL 288645 A	2022/02/01
		JP 2022-536296 A	2022/08/15
		TW 202110459 A	2021/03/16
		TW I768365 B	2022/06/21
		US 2022-0323578 A1	2022/10/13
		WO 2020-0244483 A1	2020/12/10
WO 2021-260061 A2	2021/12/30	AU 2023-295292 A1	2023/02/16
		AU 2023-295868 A1	2023/02/16
		CA 3184027 A1	2021/12/30
		CA 3184041 A1	2021/12/30
		CN 116390932 A	2023/07/04
		EP 4171639 A2	2023/05/03
		EP 4171644 A2	2023/05/03
		IL 299358 A	2023/02/01
		IL 299359 A	2023/02/01
		JP 2023-532680 A	2023/07/31
		JP 2023-532681 A	2023/07/31
		KR 10-2023-0043112 A	2023/03/30
		KR 10-2023-0043113 A	2023/03/30
		WO 2021-260054 A2	2021/12/30
		WO 2021-260054 A3	2022/04/21
		WO 2021-260061 A3	2022/02/24