



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년11월17일
(11) 등록번호 10-0868959
(24) 등록일자 2008년11월10일

(51) Int. Cl.

C07H 15/00 (2006.01) C07H 15/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0139200

(22) 출원일자 2006년12월30일

심사청구일자 2006년12월30일

(65) 공개번호 10-2008-0062973

(43) 공개일자 2008년07월03일

(56) 선행기술조사문헌

US 2006/0052316 A1

(73) 특허권자

재단법인서울대학교산학협력재단

서울특별시 관악구 봉천7동 산4의 2번지

(72) 발명자

강창윤

서울 서초구 방배동 1019-3 신구 블레스 밸리 아파트 101동1006호

김상희

서울 강남구 압구정동 한양아파트 6동 308호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 12 항

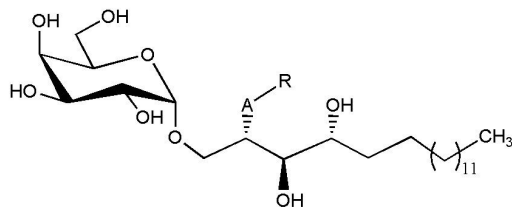
심사관 : 이재정

(54) 알파-갈락토실세라마이드 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는면역보조용 약학적 조성물

(57) 요약

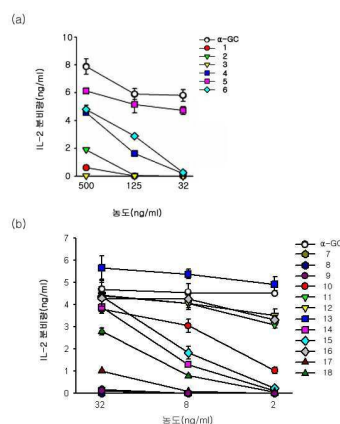
본 발명은 알파-갈락토실세라마이드 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 면역보조용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 α-GalCer 아미드 부분을 생물학적 등입체성을 가진 트리아졸로 변경한 화합물의 경우, 싸이토카인 IL-4와 IFN-γ 중 한쪽으로 분비를 유도함으로써, IL-4에 의해 조절되는 제1형 당뇨병과 다발성 경화증과 같은 자가 면역 질환의 유용한 치료제로 사용될 수 있다.

[화학식 1]



(상기 식에서, A 및 R은 명세서에 정의한 바와 같다.)

대표도 - 도1



(72) 발명자

윤현준

서울 관악구 신림본동 92-261

이윤숙

전남 여수시 여서동 현대건설아파트 110동 102호

이규아

경북 경주시 황성동 동보빌라 나동 201호

이태호

서울 송파구 문정동 시영APT 2동 207호

백동재

서울 관악구 봉천 11동 은천APT 203동 302호

조민재

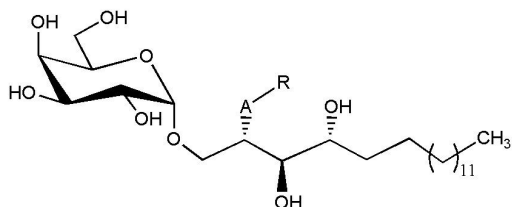
경기 의정부시 호원동 쌍용APT 102동 902호

특허청구의 범위

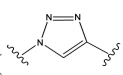
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1]



(상기 식에서,

A는 트리아졸기()이고, 트리아졸기의 탄소가 R에 연결되고,

상기 R은 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₃₅의 알킬기이고,

상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₂₀의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 시아노, 니트로기, 설포닐기, 페닐기, C₁~C₃₀의 알콕시기, C₁~C₃₀의 알킬기, C₁~C₃₀의 할로알킬기, C₁~C₃₀의 히드록시알킬기, C₁~C₃₀의 알콕시알킬기, C₅~C₁₀의 아릴기, C₅~C₁₀의 헤테로아릴기, C₅~C₁₀의 아릴알킬기 또는 C₅~C₁₀의 헤테로아릴알킬기이다.)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의

상기 A는 트리아졸기이고,

상기 R은 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₃₀의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₁₅의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 시아노기, 니트로기, 설포닐기, 페닐기, C₁~C₂₀의 알콕시기, C₁~C₂₀의 알킬기, C₁~C₂₀의 할로알킬기, C₁~C₂₀의 히드록시알킬기, C₁~C₂₀의 알콕시알킬기, C₅~C₈의 아릴기, C₅~C₈의 헤테로아릴기, C₅~C₈의 아릴알킬기 또는 C₅~C₈의 헤테로아릴알킬기인 것을 특징으로 하는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 A는 트리아졸기이고,

상기 R은 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₂₅의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₁₀의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 페닐기, C₁~C₂₀의 알킬기, C₁~C₂₀의 할로알킬기 또는 C₁~C₂₀의 히드록시알킬기인 것을 특징으로 하는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 A는 트리아졸기이고,

상기 R은 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₂₅의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우 치환기는 페닐기인 것을 특징으로 하는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 1의 알파-갈락토실세라마이드 유도체는:

- 1) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헥실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 2) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헵틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 3) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헥사데실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 4) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-트리코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 5) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-테트라코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 6) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-펜타코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 7) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(6-페닐헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- 8) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(7-페닐헵틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올; 및
- 9) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올

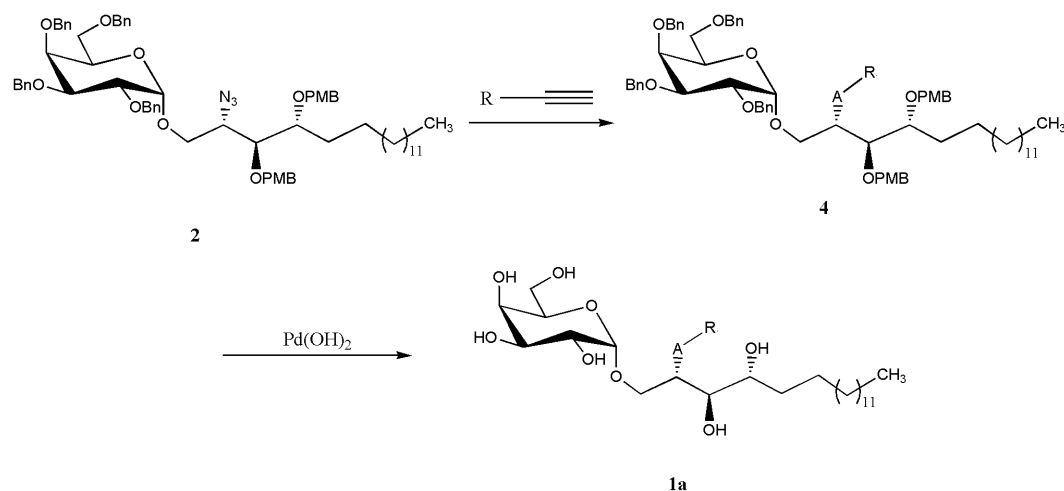
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

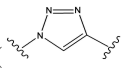
하기 반응식에 나타난 바와 같이, 출발물질로서 화학식 2의 화합물을 알칸인 화합물과 반응시켜 화학식 4의 중간체를 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 알파-갈락토실세라마이드 유도체의 제조방법.

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

A는 트리아졸기()이고 ,

R은 상기 청구항 1항의 화학식 1에서 정의한 R이고,

상기 Bn 및 PMB는 각각 벤질 및 p-메톡시벤질을 나타낸다.)

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 의한 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 자가면역질환치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 단독으로 투여하거나 이를 수지상 세포 또는 B세포에 적재하여 투여하는 것을 특징으로 하는 자가면역질환치료용 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 경구 또는 점막 투여 백신인 것을 특징으로 하는 자가면역질환치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 의한 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병 또는 다발성 경화증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 단독으로 투여하거나 이를 수지상 세포 또는 B세포에 적재하여 투여하는 것을 특징으로 하는 당뇨병 또는 다발성 경화증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 경구 또는 점막 투여 백신인 것을 특징으로 하는 당뇨병 또는 다발성 경화증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<6> 본 발명은 알파-갈락토실세라마이드 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 면역보조용 약학적 조성물에 관한 것으로, 특히, 싸이토카인 IL-4와 IFN- γ 중 한쪽으로 분비를 유도함으로써, IL-4에 의해 조절되는 제1형 당뇨병과 다발성 경화증과 같은 자가 면역 질환의 유용한 치료제로 사용될 수 있는 알파-갈락토실세라마이드 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 면역보조용 약학적 조성물에 대한 것이다.

<7> 자연살해 T(Natural Killer T, NKT) 세포는 일정한 하나의 $\alpha\beta$ T 세포 수용체(T cell receptor ; TCR)와 자연살해(NK) 세포 수용체를 모두 발현하는 면역세포로서, 다른 T 세포들과는 다르게 CD1d 분자와 같은 유사 구조적 적합성 복합체에 의해 제시된 당지질 항원을 인식한다(Brigl, M et al., Annu. Rev. Immunol., 22:817-890, 2004).

TCR에 인지되는 당지질과 CD1d 복합체는 강력한 신호를 생성하여, 인터페론- γ (IFN- γ , Th1)와 인터루킨-4 (IL-4, Th2)와 같은 다량의 Th1 및 Th2 사이토카인을 생성한다. 이렇게 분비된 사이토카인은 선천성 및 유도성 면역반응에 있어 관련 세포들을 활성화시키는데 중요한 역할을 담당하고 있으며, 이때 사이토카인의 Th1 및 Th2의 균형은 목적하고자 하는 면역 반응의 성격을 결정하는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Chen et al., J. Immunol., 159: 2240, 1997; Wilson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100: 10913, 2003).

<8> 알파-갈락토실세라마이드(α -galactosylceramide, α -GalCer)는 원래 해면동물에서 추출된 당지질(glycolipid)로 NKT(Natural Killer T) 세포의 V α 14+ T 세포 수용체(TCR)에 대한 리간드(ligand)로, NKT의 TCR에 대한 리간드로서는 최초로 발견된 것이다. 매우 강력한 작용을 나타내는 알파-갈락토실세라마이드는 해양 천연물의 일종인 아젤라스핀(agelasphin)을 구조적으로 변형시킨 유도체이다(Morita, M. et al., J. Med. Chem. 38: 2176-2187, 1995). α -GalCer은 그 발견 이래 NKT 세포의 생물학적 및 약리학적인 부분에 있어서 가장 널리 연구가 진행된 가치 있는 화합물이며, α -GalCer이 발표된 이후로 구조-활성 상관관계(structure-activity relationship; SAR)를 알아내기 위하여 많은 유도체들이 합성되고 그 가치가 평가되고 있다(Savage, P., et al., Chem. Soc. Rev., 35: 771-779, 2006). 당(sugar) 부분(moiety)에 대한 SAR 연구를 통하여 α -GalCer이 CD1d에 결합하고, 그 복합체가 TCR을 통해 NKT 세포를 활성화하는데 있어서, 갈락토오스기가 중요한 역할을 담당한다는 사실이 입증된 바 있으며 α -아노머 연결구조는 α -GalCer이 NKT 세포에 대한 유력하고 효과적인 리간드로서 작용할 수 있는 결정적인 면이라는 점이 밝혀진 바 있다(Kawano, T. et al., Science, 278: 1626-1629, 1997). 또한, 당(sugar)의 2번 수산기는 NKT 세포의 TCR을 통한 인식에 있어서 가장 중요한 부분인 반면, 3번과 6번 수산기는 화학적 변형이 적용될 수 있다는 사실이 보고된 바 있다(Barbieri, L. et al., Eur. J. Org. Chem., 468-473, 2004).

<9> 스핀고신 부분뿐만 아니라 지방산 사슬의 변형은 아마도 당지질과 CD1d 복합체의 안정성에 변화를 가져와 사이토카인 분비에 영향을 주는 것으로 생각된다. 예를 들어, 더 짧은 지방산 사슬을 가지고 있는 α -GalCer 유도체인 PBS-25는 α -GalCer와 비교하여 상대적으로 Th2-사이토카인을 더 많이 분비하도록 유도한다(Goff, R. D. et al., J. Am. Chem. Soc., 126: 13602-13603, 2004). 파이트스핀고신 지방산 사슬의 9개 탄소를 제거하면 Th2-사이토카인이 더 많이 분비되는 반면(Miyamoto, K. et al., Nature, 413: 531-534, 2001), 지방산 사슬에 방향성 기를 도입하면 Th1 사이토카인의 분비가 더 증가된다(Fujio, M. et al., J. Am. Chem. Soc., 128: 9022-9023, 2006). 흥미로운 것은 α -GalCer의 아노머 위치의 산소를 CH₂로 바꾸게 되면, 사이토카인 분비 양상도 변화된다는 것인데, 이러한 α -GalCer의 C-글리코시드 유사 화합물들은 NKT 세포에서 Th1-사이토카인을 강하게 유도한다는 사실이 동물실험을 통해서 확인된 바 있다(Frank, R. W. et al., Acc. Chem. Res., 39: 692-701, 2006).

<10> α -GalCer의 SAR은 최근 보고된 α -GalCer와 CD1d 복합체의 x-선 결정 구조에 의해 확인된 바 있는데(Zajonc, D. M. et al., Nat. Immunol., 6: 810-818, 2005), 그 결정구조는 α -GalCer의 지방산 사슬이 CD1d의 두 개의 소수성 홈 부분에 정확히 들어맞는 상태를 보여주고 있으며, CD1d 표면 잔기들과 갈락토오스와 스핀고신 염기의 수산기들 사이의 상호 수소 결합 작용은 α -GalCer가 TCR에 인식되기 위해 정확한 위치와 방향을 유지하는데 있어서 중요한 역할을 한다고 판단할 수 있다. 사람의 CD1d와 α -GalCer 복합체의 결정 구조는 α -GalCer의 아마이드기가 CD1d의 표면 잔기와 수소결합을 하지 않는 것으로 확인된 바 있다(Koch, M. et al., Nat. Immunol., 6: 819-826, 2005). 한편, 마우스 CD1d와 PBS-25 복합체 결정 구조에서 PBS-25 아마이드기의 NH가 CD1d의 α 2 나선구조와 수소결합을 형성하는 것으로 보여지나, 아마이드의 카르보닐 기는 수소결합을 형성하지 않는다. 이러한 특징들은 α -GalCer의 아마이드 기가 지방산 사슬의 3 차원적 위치를 결정하는 구조적 역할뿐만 아니라, 아마이드 부분이 NKT 세포의 TCR과 접하여 인식되는 부분일 가능성도 있다는 것을 의미한다.

<11> 지금까지 발표된 α -GalCer의 유도체들은 변형된 부분에 따라 스핀고신 부분 변형, 지방산 부분변형, 당 부분 변형 유도체 등의 3가지 그룹으로 나눌 수 있다. 하지만, 조사한 바에 따르면 α -GalCer의 아마이드 부분의 변형은 아직 그 사례가 보고된 바 없다. 아마이드기는 결합 위치에서 상호 수소결합 작용을 하기 때문에, α -GalCer 아마이드 부분의 등입체성 변형(isosteric replacement)은 NKT 세포의 생물학적 특징을 살펴보는데 있어서 흥미로운 정보를 제공할 수 있다. 아마이드 부분의 변형은 등입체성계의 서로 다른 전자적 및 입체적 특징 때문에 당 지질과 CD1d 복합체의 안정성과 결합 홈 부분에 존재하는 당의 상부 그룹의 위치를 변경할 수 있으며, 따라서 보다 유력한 항원성을 가진 갈락토실세라마이드를 개발할 수 있을 것이다. 나아가 등입체적 변형은 α -GalCer의 체내 대사에 영향을 미치어 그에 따른 면역반응에 영향을 미칠 것으로 기대된다.

<12> 아마이드기에 관해 알려진 등입체성계들 중에 1,2,3-트리아졸 화합물은 샤프리스에 의해 "Click" 화학의 개념이 소개된 이후로 약물 개발에 있어 관심이 집중되고 있다(Kolb, H. C. et al., Drug Discov. Today, 8: 1128-

1237,2003, Kolb,H.C., et al.,Angew.Chem.Int.Ed.,40:2004-2021,2001). 1,2,3-트리아졸 화합물은 아마이드 결합의 위상적이고 전자적인 특징을 잘 모방하여 단단한 결합 단위체를 제공한다. 이 화합물은 강한 쌍극자 모멘트 때문에 수소결합과 쌍극자 상호작용에 활발하게 참여할 수 있다. 그러나, 아마이드 화합물과는 다르게 트리아졸 화합물은 가수분해와 산화 및 환원 조건에서 극히 안정하다. 현재까지 1,2,3-트리아졸 화합물은 결코 세라마이드마드 부분에 도입된 보고가 없다.

<13> 이에, 본 발명자들은 기존의 CD1d와 α -GalCer 복합체의 결정 구조를 바탕으로 1,2,3-트리아졸을 포함하는 α -GalCer 유도체를 계획하였고 다양한 길이의 지방산 사슬을 가지고 있는 1,2,3-트리아졸을 포함한 α -GalCer 유도체를 합성하여 그 가치를 평가함으로써 본 발명을 완성하였다.

<14>

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<15> 본 발명의 목적은 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 면역보조용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

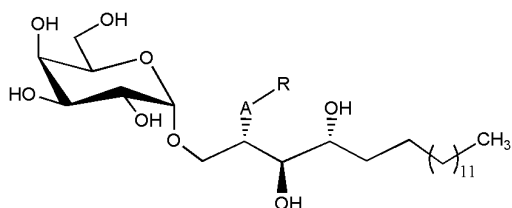
발명의 구성 및 작용

<16> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 알파-갈락토실세라마이드 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 면역보조용 약학적 조성물을 제공한다.

<17> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

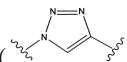

<18> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 알파-갈락토실세라마이드 유도체를 제공한다.

화학식 1



<19>

<20> 상기 식에서

<21> A는 트리아졸기() 또는 아마이드기()이고,

<22> R은 A가 트리아졸인 경우에는 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₃₅의 알킬기이고,

<23> 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₂₀의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 시아노, 니트로기, 설포닐기, 페닐기, C₁~C₃₀의 알콕시기, C₁~C₃₀의 알킬기, C₁~C₃₀의 할로알킬기, C₁~C₃₀의 히드록시알킬기, C₁~C₃₀의 알콕시알킬기, C₅~C₁₀의 아릴기, C₅~C₁₀의 헤테로아릴기, C₅~C₁₀의 아릴알킬기 또는 C₅~C₁₀의 헤테로아릴알킬기이며,

<24> A가 아마이드기인 경우에는 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₃₅의 알킬기이고,

<25> 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₂₀의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 시아노, 니트로기, 설포닐기, 페닐기, C₁~C₃₀의 알콕시기, C₁~C₃₀의 알킬기, C₁~C₃₀의 할로알킬기, C₁~C₃₀의 히드록시알킬기, C₁~C₃₀의 알콕시알킬기, C₅~C₁₀의 아릴기, C₅~C₁₀의 헤테로아릴기, C₅~C₁₀의 아릴알킬기 또는 C₅~C₁₀의 헤테로아릴알킬기이다.

<26> 바람직하게는,

<27> 상기 A는 트리아졸기 또는 아마이드기이고,

- <28> 상기 R은 A가 트리아졸인 경우에는 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₃₀의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₁₅의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 시아노기, 니트로기, 설폰닐기, 페닐기, C₁~C₂₀의 알콕시기, C₁~C₂₀의 알킬기, C₁~C₂₀의 할로알킬기, C₁~C₂₀의 히드록시알킬기, C₁~C₂₀의 알콕시알킬기, C₅~C₈의 아릴기, C₅~C₈의 헤테로아릴기, C₅~C₈의 아릴알킬기 또는 C₅~C₈의 헤테로아릴알킬기이며,
- <29> A가 아마이드인 경우에는 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₃₀의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₁₅의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 시아노기, 니트로기, 설폰닐기, 페닐기, C₁~C₂₀의 알콕시기, C₁~C₂₀의 알킬기, C₁~C₂₀의 할로알킬기, C₁~C₂₀의 히드록시알킬기, C₁~C₂₀의 알콕시알킬기, C₅~C₈의 아릴기, C₅~C₈의 헤테로아릴기, C₅~C₈의 아릴알킬기 또는 C₅~C₈의 헤테로아릴알킬기이다.
- <30> 더욱 바람직하게는,
- <31> 상기 A는 트리아졸기 또는 아마이드기이고,
- <32> 상기 R은 A가 트리아졸인 경우에는 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₂₅의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₁₀의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 페닐기, C₁~C₂₀의 알킬기, C₁~C₂₀의 할로알킬기 또는 C₁~C₂₀의 히드록시알킬기이며,
- <33> A가 아마이드인 경우에는 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₂₅의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우, 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₁₀의 알킬기로 치환된 아미노기, 티올기, 페닐기, C₁~C₂₀의 알킬기, C₁~C₂₀의 할로알킬기 또는 C₁~C₂₀의 히드록시알킬기이다.
- <34> 가장 바람직하게는,
- <35> A는 트리아졸기 또는 아마이드기이고,
- <36> 상기 R은 A가 트리아졸기인 경우에는 비치환되거나 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₂₅의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우 치환기는 페닐기이며
- <37> A가 아마이드기인 경우에는 1 또는 2 이상의 치환기로 치환된 C₁~C₂₅의 알킬기이고, 상기 알킬기가 치환되는 경우 치환기는 할로젠, 히드록시기, 아미노기, 티올기, 1 또는 2 이상의 C₁~C₇의 알킬기로 치환된 아미노기이다.
- <38> 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체에 있어서, 상기 알킬기는 직쇄 또는 측쇄 알킬기인 것을 포함하는 것을 의미한다.
- <39> 또한, 상기 R이 트리아졸기에 치환되는 경우에는 트리아졸기의 4번 탄소에 치환되고, 아마이드기에 치환되는 경우에는 카보닐탄소에 치환된다.
- <40> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 새로운 구조의 알파-갈락토실세라마이드 유도체의 바람직한 예는 다음과 같다:
- <41> 1) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헥실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <42> 2) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헵틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <43> 3) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헥사데실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <44> 4) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-트리코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <45> 5) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-테트라코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-

(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

- <46> 6) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-펜타코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <47> 7) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(6-페닐헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <48> 8) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(7-페닐헥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <49> 9) (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- <50> 10) 11-아미노-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)엔데칸아마이드;
- <51> 11) 12-아미노-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)도데칸아마이드;
- <52> 12) N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-히드록시엔데칸아마이드;
- <53> 13) N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-12-히드록시도데칸아마이드;
- <54> 14) 8-(디헥틸아미노)-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)옥탄아마이드;
- <55> 15) N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-(디헥틸아미노)엔데칸아마이드;
- <56> 16) 11-(디헥틸아미노)-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)엔데칸아마이드;
- <57> 17) N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-머캅토엔데칸아마이드; 및
- <58> 18) N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-12-머캅토도데칸아마이드.
- <59> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 새로운 구조의 알파-갈락토실세라마이드 유도체의 바람직한 중간체 예는 다음과 같다:
- <60> 19) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-헥실-1H-1,2,3-트리아졸;
- <61> 20) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-헥틸-1H-1,2,3-트리아졸;
- <62> 21) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-헥사데실-1H-1,2,3-트리아졸;
- <63> 22) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-트리코실-1H-1,2,3-트리아졸;
- <64> 23) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-테트라코실-1H-1,2,3-트리아졸;
- <65> 24) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-펜타코실-1H-1,2,3-트리아졸;
- <66> 25) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-

테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-(6-페닐헥실)-1H-1,2,3-트리아졸;

- <67> 26) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-(7-페닐헵틸)-1H-1,2,3-트리아졸;
- <68> 27) 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸;
- <69> 28) 벤질 (13S,14S,15R)-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-11-옥소-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코실카바메이트;
- <70> 29) 벤질 (14S,15S,16R)-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-12-옥소-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘틸카바메이트;
- <71> 30) (13S,14S,15R)-1-(벤질옥시)-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코산-11-온;
- <72> 31) (14S,15S,16R)-1-(벤질옥시)-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘탄-12-온;
- <73> 32) N-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-8-(디헵틸아미노)옥탄아마이드;
- <74> 33) N-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-(디헵틸아미노)엔데칸아마이드;
- <75> 34) N-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-(디헵틸아미노)엔데칸아마이드;
- <76> 35) (13S,14S,15R)-1-브로모-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코산-11-온;
- <77> 36) (14S,15S,16R)-1-브로모-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘탄-12-온;
- <78> 37) (13S,14S,15R)-1-머캅토-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코산-11-온; 및
- <79> 38) (14S,15S,16R)-1-머캅토-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘탄-12-온.

<80> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 알파-갈락토실세라마이드 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로나 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 적합한 유기산으로는, 예를 들면 카복실산, 포스폰산, 술폰산, 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루탐산, 아스파르트산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산 등을 사용할 수 있고, 적합한 무기산으로는, 예를 들면 염산, 황산 등의 할로겐산 또는 인산 등을 사용할 수 있다.

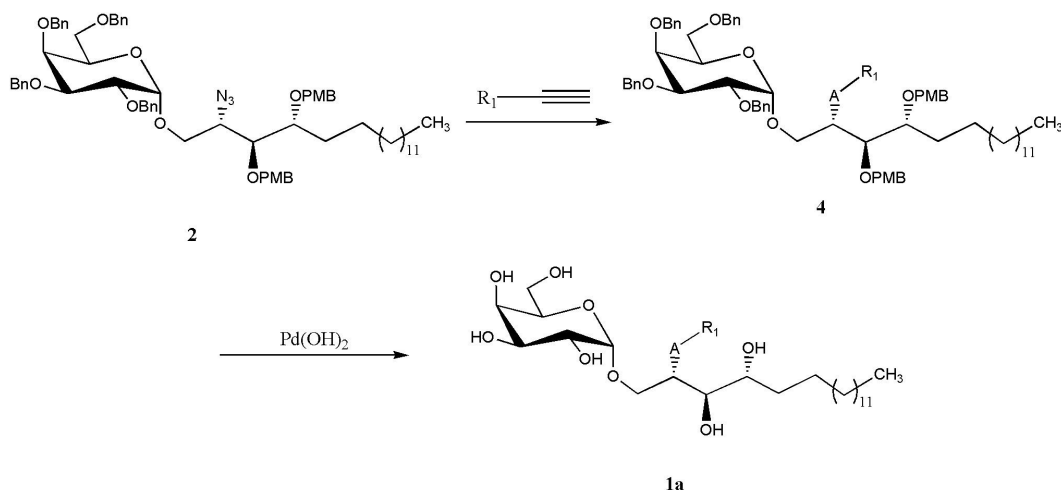
<81> 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 알파-갈락토실세라마이드 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화합물을 모두 포함할 수 있다.

<82> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 신규 알파-갈락토실세라마이드 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

<83> 구체적으로, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

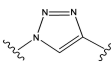
<84> 출발물질로서 화학식 2의 화합물을 알카인(alkyne) 화합물과 반응시켜 화학식 4의 중간체를 제조하는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1에서 제조된 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 알파-갈락토실세라마이드 유도체의 제조방법을 제공한다.

반응식 1



<85>

<86> 상기 반응식 1에서,

<87> A는 트리아졸기()이고 ,

<88> R₁은 화학식 1에서 정의한 다양한 치환기 R 중에서 선택되는 어느 하나이고,

<89> 상기 Bn 및 PMB는 각각 벤질 및 p-메톡시벤질을 나타낸다.

<90> 이하, 본 발명의 제조방법을 단계별로 상세하게 설명한다.

<91> 상기 단계 1은 출발물질로서 화학식 2의 화합물을 알카인 화합물과 반응시켜 화학식 4의 중간체를 제조하는 단계이다. 상기 화학식 2의 화합물을 0.2 내지 0.5 M의 t-부틸알콜/물(1:1, v/v) 혼합 용매에서 1-알카인 및 1 M 나트륨아스코르베이트와 실온에서 반응시켜 상기 화학식 4의 중간체 화합물을 포함하는 반응 생성물들을 합성할 수 있다. 합성 후 얻은 반응 생성물은 에틸아세테이트로 추출한 후 농축하여 헥산/에틸아세테이트를 전개용매로 이용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 4의 중간체 화합물을 얻을 수 있다. 이때, 상기 화학식 2의 화합물, 갈락토실-아지도-파이토스핑고신(galactosyl-azido-phytosphingosin)은 구입 가능한 D-리보-파이토스핑고신(D-ribo-phytosphingosin)으로부터 이미 보고된 5 단계의 합성방법을 이용하여 높은 전체 수율로 얻을 수 있다.

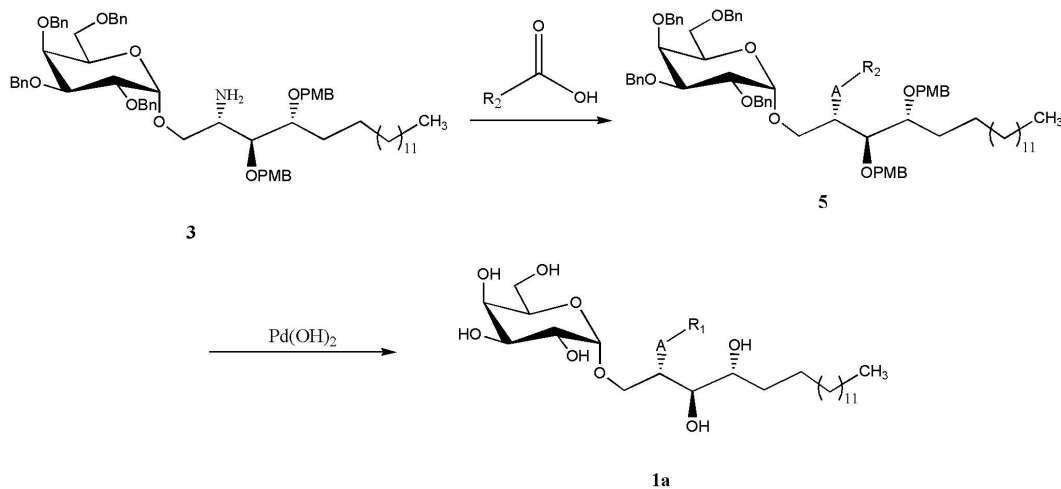
<92> 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계이다. 상기 중간체 화합물을 0.01 내지 0.1 M의 에틸알콜/메틸렌클로라이드(3:1, v/v) 혼합용매에서 Pd(OH)₂를 첨가하여 수소 가스 분위기(1 기압)의 실온에서 5 내지 8시간 동안 반응시켜 보호기가 제거된 알파-갈락토실세라미드 유도체를 얻을 수 있다. 이때, 순수한 유도체 화합물을 얻기 위하여 헥산/에틸아세테이트 혼합용매를 전개용매로 이용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행할 수 있다.

<93> 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,


<94> 출발물질로서 화학식 3의 화합물을 카복실산 화합물과 반응시켜 화학식 5의 중간체를 제조하는 단계(단계 1); 및

<95> 상기 단계 1에서 제조된 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 알파-갈락토실세라미드 유도체의 제조방법을 제공한다.

반응식 2



상기 반응식 2에서,

A는 아마이드기()이고,

R₁은 화학식 1에서 정의한 다양한 치환기 R 중에서 선택되는 어느 하나이고,

R₂는 상기 치환기 R₁을 유도할 수 있는 치환기로서 말단의 수소가 보호기, 예를 들면 벤질옥시카보닐(Cbz), 벤질(Bn) 등으로 보호되어 있는 치환기이고,

PMB는 p-메톡시벤질을 나타낸다.

이하, 본 발명의 제조방법을 단계별로 상세하게 설명한다.

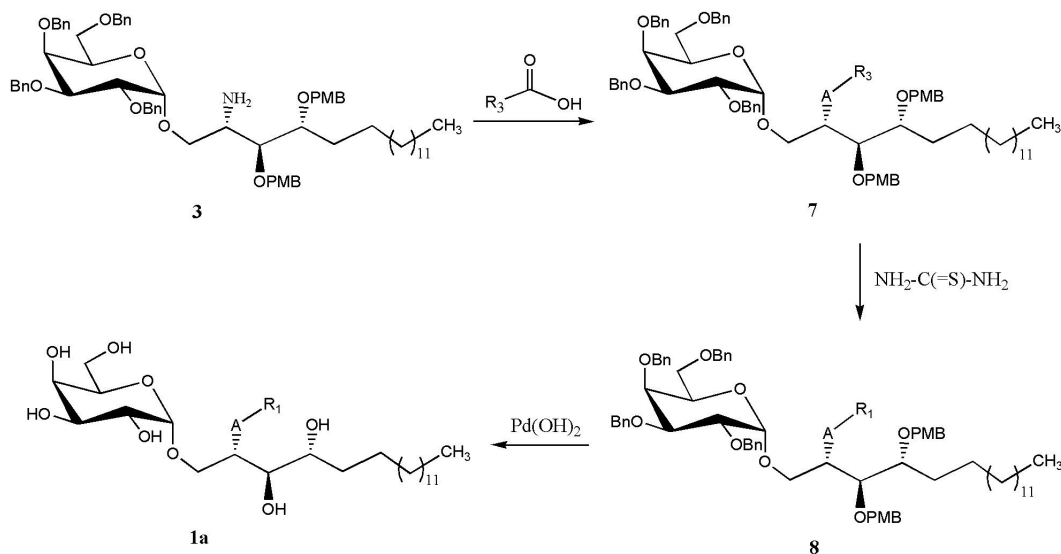
상기 단계 1은 출발물질로서 화학식 3의 화합물을 카복실산 화합물과 반응시켜 화학식 5의 중간체를 제조하는 단계로, 상기 화학식 3의 화합물을 0.2 내지 0.5 M의 메틸렌클로라이드 용매에서 엑시드(acid), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 히드록로라이드 및 4-디메틸 아미노피리딘과 실온에서 반응시켜 상기 화학식 5의 중간체 화합물을 얻을 수 있다. 이때, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 헥산/에틸아세테이트 혼합용매를 전개용매로 사용하여 수행할 수 있다.

상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계이다. 상기 중간체 화합물을 0.01 내지 0.1 M의 에틸알콜/메틸렌클로라이드(3:1, v/v) 혼합용매에서 Pd(OH)₂를 첨가하여 수소 가스 분위기(1 기압)의 실온에서 5 내지 8시간 동안 반응시켜 보호기가 제거된 알파-갈락토실세라미드 유도체를 얻을 수 있다. 이때, 순수한 유도체 화합물을 얻기 위하여 헥산/에틸아세테이트 혼합용매를 전개용매로 이용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행할 수 있다.

또한, 본 발명의 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

출발물질로서 화학식 3의 화합물을 카복실산 화합물과 반응시켜 화학식 7의 중간체를 제조하는 단계(단계 1); 상기 단계 1에서 제조된 화학식 7의 중간체 화합물을 티오우레아 화합물과 반응시켜 티올기가 도입된 화학식 8의 중간체 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2에서 제조된 화학식 8의 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지는 알파-갈락토실세라미드 유도체의 제조방법을 제공한다.

반응식 3



<107>

<108>

상기 반응식 3에서,

<109>

A는 아마이드기(NH-C(=O)-)이고 ,

<110>

R₁은 화학식 1에서 정의한 다양한 치환기 R 중에서 선택되는 티올기를 갖는 어느 하나이고,

<111>

R₃는 티오우레아와 반응하여 티올기를 도입시킬 수 있는 치환기, 예를 들면 할로젠 등의 치환기이며,

<112>

Bn 및 PMB는 반응식 1에서 정의한 바와 같다.

<113>

이하, 본 발명을 단계별로 상세하게 설명한다.

<114>

상기 단계 1은 출발물질로서 화학식 3의 화합물을 카복실산 화합물과 반응시켜 화학식 7의 중간체를 제조하는 단계로, 상기 화학식 3의 화합물을 메틸렌클로라이드 용매에서 브로모엑시드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 및 4-디메틸 아미노피리딘과 실온에서 반응시켜 상기 화학식 5의 중간체 화합물을 얻을 수 있다.

<115>

상기 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 7의 중간체 화합물을 티오우레아 화합물과 반응시켜 티올기가 도입된 화학식 8의 중간체 화합물을 제조하는 단계로, 상기 화학식 7의 중간체 화합물을 건조한 0.2 내지 0.5 M의 에틸알콜 용매에서 2시간 동안 환류시킨 후, 5 N 수산화나트륨을 천천히 첨가하여 화학식 7의 중간체 화합물 말단에 위치하는 브롬을 티올기로 치환할 수 있다. 이때, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 헥산/에틸아세테이트 혼합 용매를 전개용매로 사용하여 수행될 수 있다.

<116>

상기 단계 3은 상기 단계 2에서 제조된 화학식 8의 중간체 화합물을 Pd(OH)₂와 반응시켜 보호기를 제거하는 단계이다. 상기 중간체 화합물을 0.01 내지 0.1 M의 에틸알콜/메틸렌클로라이드(3:1, v/v) 혼합용매에서 Pd(OH)₂를 첨가하여 수소 가스 분위기(1 기압)의 실온에서 5 내지 8시간 동안 반응시켜 보호기가 제거된 알파-갈락토실 세라마이드 유도체를 얻을 수 있다. 이때, 순수한 유도체 화합물을 얻기 위하여 헥산/에틸아세테이트 혼합용매를 전개용매로 이용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행할 수 있다.

<117>

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 싸이토카인 분비 억제제를 제공한다.

<118>

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 알파-갈락토실세라마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 면역보조용 약학적 조성물을 제공한다.

<119>

알파-갈락토실세라마이드(α -galactosylceramide, α GalCer)는 원래 해면동물에서 추출된 당지질(glycolipid)로 NKT(Natural Killer T) 세포의 Va14+ T 세포 수용체(TCR)에 대한 리간드(ligand)이고, 항원제시세포

(antigen presenting cell, APC)에 있는 CD1d 분자에 의해 제시됨이 알려졌다(kawano et al., Science, 278: 1626, 1997). NKT 세포가 활성화되면 많은 양의 IFN- γ 및 IL-4를 생산하고, 이것은 특정 질병 또는 감염에 대한 면역 반응을 조절할 수 있다(Chen et al., J. Immunol., 159: 2240, 1997; Wilson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100: 10913, 2003).

- <120> 몇 가지 종래 연구는 전신적으로 전달된 백신에서 α GalCer의 능력을 측정하였다. α GalCer는 감염(Gonzalez-Aseguinolaza et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97: 8461, 2000; Gonzalez-Aseguinolaza et al., J. Exp. Med., 195: 615, 2002), 자가면역 질환(Laloux et al., J. Immunol., 166: 3749, 2001; Teige et al., J. Immunol., 172: 186, 2004) 및 종양(Hermans et al., J. Immunol., 171: 5140, 2003; Fujii et al., J. Exp. Med., 199: 1607, 2003; Hayakawa et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100: 9464, 2003)에 대해 효과적인 아췌반트로 작용할 수 있다고 보고되어 있다.
- <121> NKT 하이브리도마 세포주는 자극을 받았을 때 IL-2를 생산하는 반면, 실제 NKT 세포는 IFN- γ (Th1)와 IL-4(Th2)를 비롯한 여러 가지 사이토카인을 생산한다. 생물학적 길항 작용 효과와 이들 사이의 균형으로 야기되는 Th1와 Th2 사이토카인의 생산비율은 면역반응에서 중요한 역할을 하기 때문에(Pai, E. et al., J. Immunol., 166: 662-668, 2001), 본 실험에서는 트리아졸 1~6을 NKT 세포가 포함된 마우스 비장 세포와 함께 배양한 후 배양액의 상층액에서 IFN- γ 와 IL-4의 양을 측정하였다(Fujii, S. et al., Nat. Immunol. 3: 867-874, 2002).
- <122> 본 발명의 실험예 1 내지 3을 통해, 길이가 긴 지방산 사슬을 갖는 실시예 4 내지 6, 10, 11, 12 및 14 내지 18의 화합물들은 높은 농도(100~500 ng/mL)에서 모체인 α -GalCer보다 적은 양의 IL-2를 생산함을 알 수 있었고 (도 1(a) 및 도 1(b) 참조), α -GalCer 아마이드 부분을 생물학적 등입체성을 가진 트리아졸로 변경할 경우, 사이토카인 IL-4와 IFN- γ 중 한쪽으로 분비를 유도한다는 것을 발견할 수 있었다. 또한, 유도체들의 자극 효과는 붙어 있는 지방산 길이에 영향을 받았으며, 특히 긴 길이의 지방산을 가진 알파-갈락토실세라마이드 유도체의 경우, α -GalCer과 비슷한 사이토카인 분비를 유도하는 자극 효과를 보이고, Th2 사이토카인에 대해 더 높은 유도 반응을 나타냈다.
- <123> 따라서, 본 발명에 따른 알파-갈락토실세라마이드 유도체들은 제1형 당뇨병과 다발성 경화증과 같은 자가면역질환 등에 대해 사이토카인 분비억제제 또는 자가면역질환의 치료를 위한 유용한 면역보조용 약학적 조성물로 사용될 수 있다.
- <124> 본 발명에 따른 화학식 1의 알파-갈락토실세라마이드 유도체는 임상투여시에 경구 또는 점막 투여, 정맥 투여, 근육 주사를 포함하는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명의 갈락토실세라마이드 유도체를 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며 이러한 고형제제는 하나 이상의 화학식 1의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트 등과 같은 주사 투여가 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- <125> 본 발명에 따른 화학식 1의 알파-갈락토실세라마이드 유도체는 상기의 방법을 이용하여 단독 투여하거나, 수지상 세포 및 B세포를 포함한 세포에 적재하여 투여할 수 있다. 이러한 경우, 항원 및 여타의 면역 보조제와 병용 투여될 수 있다.
- <126> 본 발명은 면역보조용 약학적 조성물을 포함하는 경구 또는 점막 투여 백신을 제공한다.
- <127> 본 발명에 따른 화학식 1 알파-갈락토실세라마이드 유도체는 면역 반응을 조절하기에 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1 알파-갈락토실세라마이드 유도체는 인간에게 일 회 내지 수회로 투여될 수 있고, 투여량은 1~250 μ g이고, 더욱 바람직하게는 2~50 μ g이다.
- <128> 이하 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 예

시하는 것인 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<129> <실시예 1> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 1

<130> 단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-헥실-1H-1,2,3-트리아졸의 제조

<131> 화학식 2의 화합물(1.0 당량)과 1-옥틴(1.5 당량)을 t-부틸알콜/물(1:1, 0.2~0.5 M) 혼합용액에 혼합한 후, 0.5 M 황화구리(II)(1-알카인의 10 몰%) 와 1 M 나크륨아스코르베이트(1-알카인의 40 몰%)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50 °C에서 하루 동안 교반한 후, 에틸아세테이트를 이용하여 희석하고 소금물을 이용하여 세척하였다. 에틸아세테이트층을 황산마그네슘을 통해 건조시킨 후 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매= 헥산/에틸아세테이트, 5:1 또는 6:1)을 수행하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(120 mg, 77% - 중간체 화합물 19)을 얻었다.

<132> $[a]_D^{24} +20.5$ (c 1.1, CHCl_3);

<133> ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.26-1.57 (m, 40H), 2.56-2.63 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (dd, $J = 3.0$, 9.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 3.9$, 9.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 3.9$, 5.7 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.31 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 4.33 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.12-7.36 (m, 24 H), 7.46 (s, 1H);

<134> ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 14.1, 22.5, 22.6, 25.4, 25.5, 29.0, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 31.6, 31.9, 55.16, 55.19, 61.9, 67.3, 68.8, 69.7, 71.4, 72.8, 73.0, 73.4, 74.66, 74.69, 76.2, 78.2, 78.9, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.7, 127.3, 127.4, 127.47, 127.52, 127.57, 127.63, 127.8, 128.1, 128.16, 128.23, 128.29, 128.32, 129.49, 129.53, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.7, 159.1, 159.3;

<135> HRMS (FAB) $\text{C}_{76}\text{H}_{102}\text{O}_{10}\text{N}_3$ 계산치: 1216.7565 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 1216.7572.

<136> 단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헥실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

<137> 상기 단계 1에서 제조한 화합물(1.0 당량)을 에틸알콜/메틸렌클로라이드(3:1, 0.01~0.1 M) 혼합용매에 녹인 후 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (500 질량%)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 수소 가스 1기압 상태에서 5~8시간 동안 실온에서 교반하였다. 금속 촉매는 셀라이트(Celite) 패드로 걸러주고 에틸알콜/메틸렌클로라이드(3:1) 혼합용액으로 세척하였다. 세척한 혼합 용액은 1000 분당회전(rpm)으로 10분 간 두 번 원심분리하고 상층액은 농축하여 진공상태에서 건조시켰다. 남은 고체는 헥산/에틸아세테이트(1:1) 혼합 용액으로 세척하여 깨끗한 상태의 흰색의 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(24 mg, 80%)을 얻었다.

<138> ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12-1.31 (m, 26H), 1.59-1.69 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, $J = 3.9$, 9.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 6.6$, 11.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 4.5$, 11.4 Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.00 (td, $J = 3.9$, 6.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H);

<139> ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 14.2, 14.3, 22.8, 22.9, 26.2, 26.3, 29.2, 29.6, 29.86, 29.90, 30.0, 30.1, 30.2, 31.8, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

<140> HRMS (FAB) $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{N}_3$ 계산치: 616.4537 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 616.4540.

<141> <실시예 2> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 2

<142> 단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메

틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-헵틸-1H-1,2,3-트리아졸의 제조

<143> 상기 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 1-노닌을 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(83 mg, 75%)을 얻었다.

<144> $[\alpha]_D^{24} +20.4$ (c 1.1, CHCl_3);

<145> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27-1.61 (m, 42H), 2.57-2.63 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 3.6, 9.9$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 3.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.16-7.37 (m, 24 H), 7.40 (s, 1H);

<146> ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 14.1, 22.6, 22.7, 25.4, 25.5, 29.1, 29.31, 29.34, 29.5, 29.6, 29.7, 31.7, 31.9, 55.19, 55.22, 62.0, 67.3, 68.8, 69.7, 71.5, 72.8, 73.0, 73.37, 73.42, 74.7, 76.2, 78.3, 78.9, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.8, 127.3, 127.46, 127.49, 127.54, 127.6, 127.7, 127.8, 128.15, 128.18, 128.25, 128.31, 128.34, 129.5, 129.6, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.6, 159.1, 159.3;

<147> HRMS (FAB) $\text{C}_{77}\text{H}_{104}\text{O}_{10}\text{N}_3$ 계산치: 1230.7722 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 1230.7732.

<148> 단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헵틸-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

<149> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(38 mg, 75%)을 얻었다.

<150> $[\alpha]_D^{25} +20.4$ (c 1.2, pyridine);

<151> ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14-1.38 (m, 28H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.15 (br t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 6.6, 11.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 4.2, 11.4$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.00 (td, $J = 3.9, 6.9$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H);

<152> ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 14.2, 14.3, 22.85, 22.92, 26.2, 26.3, 29.3, 29.5, 29.6, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 31.9, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

<153> HRMS (FAB) $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{N}_3$ 계산치: 630.4693 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 630.4709.

<154>

<155> <실시예 3> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 3

<156> 단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-헥사데실-1H-1,2,3-트리아졸의 제조

<157> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 1-옥타데신을 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(117 mg, 69%)을 얻었다.

<158> $[\alpha]_D^{24} +20.0$ (c 1.2, CHCl_3);

<159> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.24-1.60 (m, 60H), 2.56-2.63 (m, 2H), 3.08 (m,

1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 2.7, 10.2$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 3.6, 10.2$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 3.3, 6.3$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.36(d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.896 (m, 1H), 4.898 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.15-7.37 (m, 24 H), 7.41 (s, 1H);

<160> ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 25.4, 25.6, 29.3, 29.38, 29.44, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 55.1, 55.2, 61.9, 67.3, 68.8, 69.7, 71.4, 72.8, 72.9, 73.4, 73.7, 76.2, 78.2, 78.9, 79.0, 98.8, 113.6, 113.8, 121.7, 127.3, 127.4, 127.46, 127.51, 127.6, 127.7, 128.1, 128.15, 128.22, 128.29, 128.31, 129.49, 129.54, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.8, 159.1, 159.3;

<161> HRMS (FAB) $\text{C}_{86}\text{H}_{122}\text{O}_{10}\text{N}_3$ 계산치: 1356.9130 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 1356.9163.

<162> 단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-2-(4-헥사데실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-3,4-디히드록시옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

<163> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(24 mg, 73%)을 얻었다.

<164> m.p. 162-164 °C;

<165> $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +39.0$ (c 0.5, pyridine);

<166> ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.23-1.31 (m, 46H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.15 (br t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 6.6, 11.4$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 4.5, 11.4$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.00 (td, $J = 3.9, 7.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H);

<167> ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 14.3, 22.9, 26.3, 29.6, 29.7, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

<168> HRMS (FAB) $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_8\text{N}_3$ 계산치: 757.6102 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 756.6105.

<169> <실시예 4> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 4

<170> 단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-트리코실-1H-1,2,3-트리아졸의 제조

<171> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 1-펜타코신을 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(94 mg, 72%)을 얻었다.

<172> $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +18.1$ (c 1.1, CHCl_3);

<173> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.27-1.57 (m, 74H), 2.60 (m, 2H), 3.09(m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (dd, $J = 2.4, 9.9$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.895 (m, 1H), 4.896 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.81-6.85(m, 4H), 7.15-7.37 (m, 24 H), 7.41 (s, 1H);

<174> ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 25.4, 25.5, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9, 55.17, 55.21, 62.0, 67.3, 68.8, 69.7, 71.5, 72.8, 73.0, 73.37, 73.41, 74.7, 76.2, 78.3, 78.9, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8,

121.8, 127.3, 127.46, 127.48, 127.53, 127.6, 127.6, 127.8, 128.1, 128.17, 128.24, 128.30, 128.33, 129.5, 129.6, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.6, 159.1, 159.3;

<175> HRMS (FAB) $C_{93}H_{136}O_{10}N_3$ 계산치: 1455.0226 ($[M+H]^+$), 측정치: 1455.0216.

<176> **단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-트리코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조**

<177> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(18 mg, 75%)을 얻었다.

<178> m.p. 163-165 °C;

<179> $[\alpha]_D^{25} +42.8$ (c 0.4, pyridine);

<180> 1H NMR (300 MHz, C_5D_5N) δ 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.23-1.40 (m, 60H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.31-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 4.5, 11.4$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.00 (td, $J = 3.9, 6.9$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H);

<181> ^{13}C NMR (75 MHz, C_5D_5N) δ 14.3, 22.9, 26.3, 29.6, 29.7, 29.9, 30.0, 30.2, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

<182> HRMS (FAB) $C_{49}H_{96}O_8N_3$ 계산치: 854.7197 ($[M+H]^+$), 측정치: 854.7212.

<183> <실시예 5> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 5

<184> **단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-테트라코실-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**

<185> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 1-헥사코신을 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(187 mg, 72%)을 얻었다.

<186> $[\alpha]_D^{24} +17.9$ (c 1.2, $CHCl_3$);

<187> 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.27-1.57 (m, 76H), 2.60 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 3.6, 9.9$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 3.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.29 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.15-7.37 (m, 24 H), 7.42 (s, 1H);

<188> ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 22.6, 25.4, 25.6, 29.30, 29.31, 29.36, 29.43, 29.5, 29.59, 29.64, 29.7, 31.9, 55.11, 55.14, 61.8, 67.3, 68.8, 69.6, 71.4, 72.7, 72.9, 73.4, 74.7, 76.2, 78.2, 78.8, 79.0, 98.7, 113.6, 113.7, 121.6, 127.3, 127.4, 127.49, 127.54, 127.6, 127.7, 128.11, 128.13, 128.2, 128.26, 128.29, 129.48, 129.52, 129.9, 130.2, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.8, 159.1, 159.2;

<189> HRMS (FAB) $C_{94}H_{137}O_{10}N_3$ 계산치: 1468.0304 (M+), 측정치: 1468.0286.

<190> **단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-테트라코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조**

<191> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(31 mg, 77%)을 얻었다.

- <192> m.p. 167-169 °C;
- <193> $[\alpha]_D^{25} +41.9$ (c 1.5, pyridine);
- <194> ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.24-1.38 (m, 62H), 1.56-1.83 (m, 6H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.32-4.51 (m, 6H), 4.61 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.9, 11.1 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 4.5, 10.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.98 (td, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H);
- <195> ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 14.3, 22.9, 26.25, 26.29, 29.61, 29.64, 29.8, 29.9, 30.0, 30.2, 32.1, 34.3, 62.7, 62.8, 67.4, 70.2, 71.0, 71.5, 72.2, 73.2, 76.7, 101.7, 122.1, 147.9;
- <196> HRMS (FAB) $\text{C}_{50}\text{H}_{98}\text{O}_8\text{N}_3$ 계산치: 868.7354 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 868.7361.
- <197> <실시예 6> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 6
- <198> 단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-펜타코실-1H-1,2,3-트리아졸의 제조
- <199> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 1-헵타코신을 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(98 mg, 73%)을 얻었다.
- <200> $[\alpha]_D^{24} +18.8$ (c 1.0, CHCl_3);
- <201> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.28-1.59 (m, 78H), 2.61 (m, 2H), 3.09(m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.3, 10.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.28 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.16-7.38(m, 24 H), 7.41 (s, 1H);
- <202> ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 25.4, 25.6, 29.32, 29.33, 29.4, 29.45, 29.52, 29.66, 29.69, 31.9, 55.15, 55.18, 61.9, 67.3, 68.8, 69.7, 71.5, 72.8, 72.9, 73.4, 74.7, 76.2, 78.3, 78.8, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.7, 127.2, 127.3, 127.4, 127.46, 127.51, 127.56, 127.62, 127.7, 128.1, 128.15, 128.23, 128.29, 128.32, 129.49, 129.54, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.8, 159.1, 159.3;
- <203> HRMS (FAB) $\text{C}_{95}\text{H}_{140}\text{O}_{10}\text{N}_3$ 계산치: 1483.0539 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 1483.0570.
- <204> 단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-펜타코실-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리아올의 제조
- <205> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(17 mg, 70%)을 얻었다.
- <206> m.p. 165-167 °C;
- <207> $[\alpha]_D^{25} +35.8$ (c 0.6, pyridine);
- <208> ^1H NMR (300 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24-1.34 (m, 64H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.6, 11.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 4.2, 11.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H);

- <209> ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 14.3, 22.9, 26.3, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 30.2, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;
- <210> HRMS (FAB) $\text{C}_{51}\text{H}_{100}\text{O}_8\text{N}_3$ 계산치: 882.7510 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 측정치: 882.7508.
- <211> <실시예 7> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 7
- <212> **단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-(6-페닐헥실)-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**
- <213> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 옥트-7-인일-벤젠을 사용하였고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 헥산/에틸아세테이트=4:1 또는 3:1의 전개용매를 사용하여 수행하였다. 그 결과, 흰색의 왁스 형태의 목적 화합물(230 mg, 88%)을 얻었다.
- <214> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.89(t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26-1.63 (m, 34H), 2.54-2.62 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 6.80-6.86 (m, 4H), 7.13-7.36 (m, 29H), 7.39 (s, 1H).
- <215> **단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(6-페닐헥실)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올**
- <216> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(20 mg, 80%)을 얻었다.
- <217> ^1H NMR (300MHz, pyridine) δ 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.44 (m, 24H), 1.49-1.89 (m, 8H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35-4.78 (m, 7H), 5.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 6H).
- <218> <실시예 8> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 8
- <219> **단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-(7-페닐헥틸)-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**
- <220> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 논-8-인일-벤젠을 사용하였고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 헥산/에틸아세테이트=4:1 또는 3:1의 전개용매를 사용하여 수행하였다. 그 결과, 흰색의 왁스 형태의 목적 화합물(130 mg, 85%)을 얻었다.
- <221> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.89(t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13-1.58 (m, 36H), 2.54-2.62 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 3.6, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.14-7.37 (m, 29H), 7.40 (s, 1H).
- <222> **단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(7-페닐헥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조**
- <223> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(15 mg, 72%)을 얻었다.
- <224> ^1H NMR (300MHz, pyridine) δ 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.42 (m, 26H), 1.49-1.89 (m, 8H), 2.03-

2.25 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.35-4.77 (m, 7H), 5.52 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 6H).

<225> <실시예 9> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 9

<226> **단계 1. 1-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-4-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸의 제조**

<227> 실시예 1의 단계 1 제조방법에 따라 1-알카인으로 논-8-인일-벤젠을 사용하였고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 헥산/에틸아세테이트=4:1 또는 3:1의 전개용매를 사용하여 수행하였다. 그 결과, 흰색의 왁스 형태의 목적 화합물(80 mg, 82%)을 얻었다.

<228> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.91(t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15-1.60 (m, 38H), 2.58-2.64 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 3.3, 6.6$ Hz, 1H), 4.19-4.31 (m, 3H), 4.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 6.83-6.88 (m, 4H), 7.17-7.39 (m, 29H), 7.42 (s, 1H).

<229> **단계 2. (2S,3R,4S,5R)-2-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-2-(4-(8-페닐옥틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)옥타데실옥시)-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조**

<230> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(18 mg, 73%)을 얻었다.

<231> ^1H NMR (300MHz, pyridine) δ 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.13-1.44 (m, 28H), 1.49-1.89 (m, 8H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35-4.77 (m, 7H), 5.52 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.19-7.37 (m, 6H).

<232> <실시예 10> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 10

<233> **단계 1. 벤질 (13S,14S,15R)-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-11-옥소-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코실카바메이트의 제조**

<234> 상기 화학식 3의 화합물(1.0 당량)과 11-벤질옥시카보닐아미노-언테카노익엑시드(엑시드, 1.2 당량)를 건조된 메틸렌클로라이드(0.2-0.5 M) 용액에 혼합한 후, *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 히드로클로라이드(1.5 당량)와 4-메틸아미노피리딘(0.1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1~2시간 동안 교반한 후 에틸아세테이트를 이용하여 회석하고 이를 소금물을 이용해서 세척하였다. 에틸아세테이트층을 황산마그네슘을 통해 건조시키고 농축시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트, 3:1 또는 2:1)을 수행하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(157 mg, 81%)을 얻었다.

<235> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22-1.72 (m, 43H), 1.98 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.93-4.21 (m, 6H), 4.22 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.26-7.43 (m, 29H).

<236> **단계 2. 11-아미노-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)언테칸아미드의 제조**

<237> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(45 mg, 80%)을 얻었다.

<238> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08-1.43 (m, 36H), 1.62 (m, 1H), 1.75-2.01 (m,

5H), 2.23 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.30-4.65 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.53 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H).

<239> <실시예 11> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 11

<240> 단계 1. 벤질 (14S,15S,16R)-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-12-옥소-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘틸카바메이트의 제조

<241> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 12-벤질옥시카보닐아미노-도데카노익엑시드를 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(149 mg, 76%)을 얻었다.

<242> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22-1.72 (m, 45H), 1.98 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 2.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.93-4.13 (m, 6H), 4.22 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.26-7.43 (m, 29H).

<243> 단계 2. 12-아미노-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)도데칸아마이드의 제조

<244> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 고체인 목적 화합물(50 mg, 86%)을 얻었다.

<245> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.08-1.43 (m, 38H), 1.61 (m, 1H), 1.75-2.32 (m, 6H), 2.59 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.30-4.61 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 5.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

<246> <실시예 12> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 12

<247> 단계 1. (13S,14S,15R)-1-(벤질옥시)-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코산-11-온의 제조

<248> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 11-벤질옥시-언테카노익엑시드를 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(75 mg, 77%)을 얻었다.

<249> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22-1.96 (m, 44H), 3.40-3.53 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 2.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.87-4.07 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 29H).

<250> 단계 2. N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-히드록시언테칸아마이드의 제조

<251> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(22 mg, 80%)을 얻었다.

<252> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.12-1.48 (m, 36H), 1.59-1.76 (m, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.30-4.69 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.55 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

<253> <실시예 13> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 13

<254> 단계 1. (14S,15S,16R)-1-(벤질옥시)-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥

시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘탄-12-온의 제조

<255> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 12-벤질옥시-도데카노익엑시드를 사용하여 무색의 오일 형태의 목적 화합물(70 mg, 81%)을 얻었다.

<256> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21-1.96 (m, 46H), 3.39-3.59 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 3.87-4.07 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.75-4.82 (m, 3H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 29H).

<257> **단계 2. N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-12-히드록시도데칸아마이드의 제조**

<258> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(24 mg, 78%)을 얻었다.

<259> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.51 (m, 38H), 1.58-1.89 (m, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.28-4.69 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

<260> <실시예 14> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 16

<261> **단계 1. N-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-8-(디헵틸아미노)옥탄아마이드의 제조**

<262> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 8-디헵틸아미노-옥타노익엑시드를 사용하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 메틸렌클로라이드/메탄올= 15:1 또는 10:1의 전개 용매를 사용하여 수행한 결과, 노란색의 오일 형태의 목적 화합물(120 mg, 90%)을 얻었다.

<263> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22-2.04 (m, 60H), 2.91 (m, 4H), 3.40-3.53 (m, 3H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.89-4.07 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.64-4.75 (m, 4H), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H).

<264> **단계 2. 8-(디헵틸아미노)-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)옥탄아마이드의 제조**

<265> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(25 mg, 80%)을 얻었다.

<266> ^1H NMR (300MHz, pyridine) δ 0.78-0.88 (m, 9H), 1.17-1.45 (m, 46H), 1.65 (m, 1H), 1.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (m, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.45 (td, J = 7.2, 2.1 Hz, 2H), 3.14 (m, 6H), 4.29-4.68 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 5.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

<267> <실시예 15> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 17

<268> **단계 1. N-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-(디헵틸아미노)엔데칸아마이드의 제조**

<269> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 11-디헵틸아미노-엔데카노익엑시드를 사용하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 메틸렌클로라이드/메탄올= 15:1 또는 10:1의 전개 용매를 사용하여 수행한 결과, 노란색의 오일 형태의 목적 화합물(115 mg, 87%)을 얻었다.

<270> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22-1.95 (m, 52H), 2.73 (m, 4H), 3.39-3.53 (m,

3H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87-4.07 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H).

<271> 단계 2. N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-(디헵틸아미노)엔데칸아마이드의 제조

<272> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(23 mg, 84%)을 얻었다.

<273> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.78-0.87 (m, 9H), 1.18-1.48 (m, 44H), 1.66 (m, 1H), 1.78-1.98 (m, 8H), 2.27 (m, 1H), 2.46 (t, $J = 7.5$, 2H), 3.08 (m, 5H), 4.29-4.69 (m, 10H), 5.27 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

<274> <실시예 16> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 18

<275> 단계 1. N-((2S,3S,4R)-3,4-비스(4-메톡시벤질옥시)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-(디헵틸아미노)엔데칸아마이드의 제조

<276> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 11-디헵틸아미노-엔데카노익엑시드를 사용하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 메틸렌클로라이드/메탄올 = 15:1 또는 10:1의 전개 용매를 사용하여 수행한 결과, 노란색의 오일 형태의 목적 화합물(98 mg, 89%)을 얻었다.

<277> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 9H), 1.22-2.04 (m, 60H), 2.82 (m, 4H), 3.46 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87-4.07 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.63-4.82 (m, 6H), 4.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 24H).

<278> 단계 2. 11-(디헵틸아미노)-N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)엔데칸아마이드의 제조

<279> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(27 mg, 87%)을 얻었다.

<280> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.78-0.87 (m, 9H), 1.17-1.45 (m, 52H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.98 (m, 8H), 2.26 (m, 1H), 2.48 (t, $J = 7.5$, 2H), 3.15 (m, 5H), 4.29-4.69 (m, 10H), 5.25 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

<281> <실시예 17> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 14

<282> 단계 1. (13S,14S,15R)-1-브로모-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코산-11-온의 제조

<283> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 11-브로모-엔데카노익엑시드를 사용하여 노란색의 오일 형태의 목적 화합물(143 mg, 92%)을 얻었다.

<284> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88(t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.15-1.60 (m, 38H), 1.78-1.85 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.71 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 2.7$, 6.9 Hz, 1H), 3.87-4.07 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 6.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H).

- <285> 단계 2. (13S,14S,15R)-1-머캅토-14,15-비스(4-메톡시벤질옥시)-13-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)노나코산-11-온의 제조
- <286> 상기 단계 1에서 제조한 화합물과 티오우레아(1.5 당량)를 건조한 에틸알콜(0.2~0.5 M) 용매에 첨가하고 2시간 동안 환류시킨 후 5 N 수산화나트륨을 천천히 첨가하였다. 다시 2시간 동안 환류시킨 후, 1 N 염산으로 중화하였다. 에틸아세테이트를 이용하여 회석한 후 이를 소금물을 이용하여 세척하였다. 아세테이트층을 황산마그네슘을 통해 건조시키고 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트, 3:1 또는 2:1)을 수행하여 무색의 오일 형태의 목적화합물(120 mg, 80%)을 얻었다.
- <287> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.20-1.96 (m, 45H), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80-4.07 (m, 7H), 4.17 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 4.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.63-4.71 (m, 2H), 4.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 24H).
- <288> 단계 3. N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-11-머캅토엔데칸아마이드의 제조
- <289> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(24 mg, 80%)을 얻었다.
- <290> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.52 (m, 36H), 1.58-1.96 (m, 6H), 2.02-2.29 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.31-4.67 (m, 10H), 5.28 (m, 1H), 5.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H).
- <291> <실시예 18> 알파-갈락토실세라마이드 유도체 제조 15
- <292> 단계 1. (14S,15S,16R)-1-브로모-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘탄-12-온의 제조
- <293> 실시예 10의 단계 1 제조방법에 따라 엑시드로 12-브로모-도데카노익엑시드를 사용하여 노란색의 오일 형태의 목적 화합물(120 mg, 95%)을 얻었다.
- <294> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.89(t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14-1.61 (m, 40H), 1.77-1.87 (m, 4H), 1.92-1.97 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.72 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 3.89-4.10 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.33 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 4H), 7.19-7.37 (m, 24H).
- <295> 단계 2. (14S,15S,16R)-1-머캅토-15,16-비스(4-메톡시벤질옥시)-14-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)메틸)트리아콘탄-12-온의 제조
- <296> 상기 단계 1에서 제조한 화합물(1.0 당량)을 상기 실시예 17의 단계 2 제조방법과 동일한 과정을 따라 무색의 오일 형태의 목적 화합물 (110 mg, 77%)을 얻었다.
- <297> ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20-1.97 (m, 47H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80-4.07 (m, 7H), 4.17 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H).
- <298> 단계 3. N-((2S,3S,4R)-3,4-디히드록시-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-디히드록시-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)옥타데칸-2-일)-12-머캅토도데칸아마이드의 제조

- <299> 실시예 1의 단계 2 제조방법에 따라 상기 단계 1의 화합물을 이용하여 흰색 왁스 형태의 고체인 목적 화합물(21 mg, 80%)을 얻었다.
- <300> ^1H NMR (300MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.48 (m, 38H), 1.54-1.96 (m, 6H), 2.04-2.29 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.31-4.66 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H).
- <301> <실험예 1> NKT 하이브리도마 세포에 대한 자극 활성 측정 (Zhou et al., Science, 306:1786-1789, 2004)
- <302> 마우스 CD1d가 도입된 쥐 호염기 백혈(rat basophilic leukemia, RBL) 세포를 다양한 농도의 모체인 α -GalCer과 본 발명의 실시예에 의해 제조된 α -GalCer 유도체 화합물을 함께 4시간 동안 배양하였다. CD1d에 결합하지 않은 당 지질은 PBS(Phosphate-buffer saline)으로 3번 씻어낸 뒤, RBL 세포를 DN32.D3 NKT 하이브리도마 세포와 함께 16시간 동안 배양하였다. 배양기 상층액에 분비된 IL-2의 양은 ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)로 측정하였다.
- <303> 도 1에 나타난 바와 같이, IL-2의 생산은 지방산 사슬 길이에 따라 크게 영향을 받았다. 짧은 길이의 지방산 사슬을 가진 실시예 1, 2, 7, 8 및 9의 화합물들은 α -GalCer에 비해서 IL-2의 생산에 있어서는 비효과적이었고, 중간 길이의 지방산 사슬을 가진 유도체 3은 실질적으로 활성을 나타내지 못했다. 한편, 길이가 긴 지방산 사슬을 갖는 실시예 4 내지 6, 10, 11, 12 및 14 내지 18의 화합물들은 높은 농도(100~500 ng/mL)에서는 모체인 α -GalCer 보다 적은 양의 IL-2를 생산하였고(도 1(a) 및 도 1(b) 참조), 낮은 농도(32 ng/mL)에서는 실시예 5, 11, 12 및 16의 화합물들이 α -GalCer에 필적하는 자극 효과를 나타내었다.
- <304> <실험예 2> 마우스 비장 세포에 의해 생산된 사이토카인의 측정
- <305> 아무런 처치를 하지 않은 C57BL/6 마우스의 비장 세포를 다양한 농도의 모체인 α -GalCer과 α -GalCer 유도체 화합물과 함께 72시간 동안 배양하였다. 상층액에 분비된 IFN- γ 와 IL-4 양은 ELISA로 측정하였다.
- <306> 도 2 및 도 3은 모체인 α -GalCer과 본 발명의 실시예 화합물들의 사이토카인 측정 결과를 나타내는 그래프이다. 모체인 α -GalCer과 비교하였을 때, 본 발명의 실시예 화합물들의 상대적인 IFN- γ 와 IL-4의 생산량 정도를 나타낸 것이다. 본 발명의 실시예 화합물들은 NKT 세포 사이토카인 반응에 있어서 Th2 반응에 편향된 사이토카인을 생산하는 것으로 나타났다. 본 발명의 실시예 화합물들이 비교적 높은 농도(각각 125 ng/mL 혹은 32ng/ml)에서 모체인 α -GalCer에 비하여 IFN- γ 생산에 있어 비효율적인 것으로 나타났으나(도 2(a), 2(b), 3(a) 및 3(a) 참조), IL-4의 생산에 있어서는 몇 가지 실시예 화합물들(2, 4 및 5)은 125 ng/ml의 높은 농도에서 모체인 α -GalCer 보다 더 효과적이거나 동등한 작용을 하는 것으로 나타났다(도 3(a) 참조). 실시예 화합물 5, 7 및 10 내지 18을 제외한 나머지 유도체들은 낮은 농도(각각 32 ng/mL 혹은 2ng/ml)에서 모체인 α -GalCer에 비하여 적은 양의 IFN- γ 와 IL-4를 생산하였고(도 2(a) 및 도 2(b) 참조), 실시예 11, 13 및 16의 화합물은 모체인 α -GalCer에 비하여 더 높은 IL-4를 생산하였다(도 3(b) 참조).
- <307> <실험예 3> 동물실험을 통한 IFN- γ 와 IL-4 분비 양의 측정
- <308> α -GalCer과 α -GalCer 유도체 화합물(1 $\mu\text{g}/\text{mouse}$)을 아무런 처치를 하지 않은 C57BL/6 마우스에 각 화합물 1 μg 을 정맥 내에 주사하였다. 혈청에 분비되는 IFN- γ 와 IL-4의 농도를 시간대 별로 ELISA을 이용하여 측정하였다.
- <309> 도 4 및 도 5는 본 발명의 실시예 화합물의 각각 IFN- γ 와 IL-4 분비량 측정 결과를 나타낸다. 모체인 α -GalCer과 트리아졸 화합물들이 투여된 마우스에서 IL-4는 2시간 내에 빠르게 증가되는 것을 확인하였고, IFN- γ 는 투여 후 12시간 후에 가장 많은 양이 측정되었다. 도 4(a) 및 도 4(b)에 나타난 바와 같이, 중간 길이와 짧은 길이의 지방산 사슬을 가진 실시예 화합물 1 내지 3, 7 내지 9 및 16 내지 18은 거의 활성을 나타내지 않는다는 것을 동물 실험을 통해서 판단할 수 있었고, 긴 지방산 사슬을 가진 실시예 화합물 4 내지 6, 12, 13 및 15는 α -GalCer에 비하여 상대적으로 적은 양의 IFN- γ 를 생산하였다. 또한, 도 5(a) 및 도 5(b)에 나타난 바와 같이, IL-4에 대해서는 α -GalCer에 비하여 동등하거나 더 높은 생산을 나타내었다. 동물실험 결과를 포함한 모든 결과들을 종합해 볼 때, 긴 지방산 사슬을 가진 실시예 화합물은 α -GalCer에 유사한 수준으로 NKT 세포를 자극한다는 사실을 알아낼 수 있었다. 그러나, 이 실시예 화합물들의 사이토카인 분비 상황은 모체인 α -GalCer과는 약간의 다른 양상을 가지고 있으며, 유도체들은 Th2 반응을 더 유도하는 쪽으로 사이토카인을 분비하는 것으로 보여진다.

발명의 효과

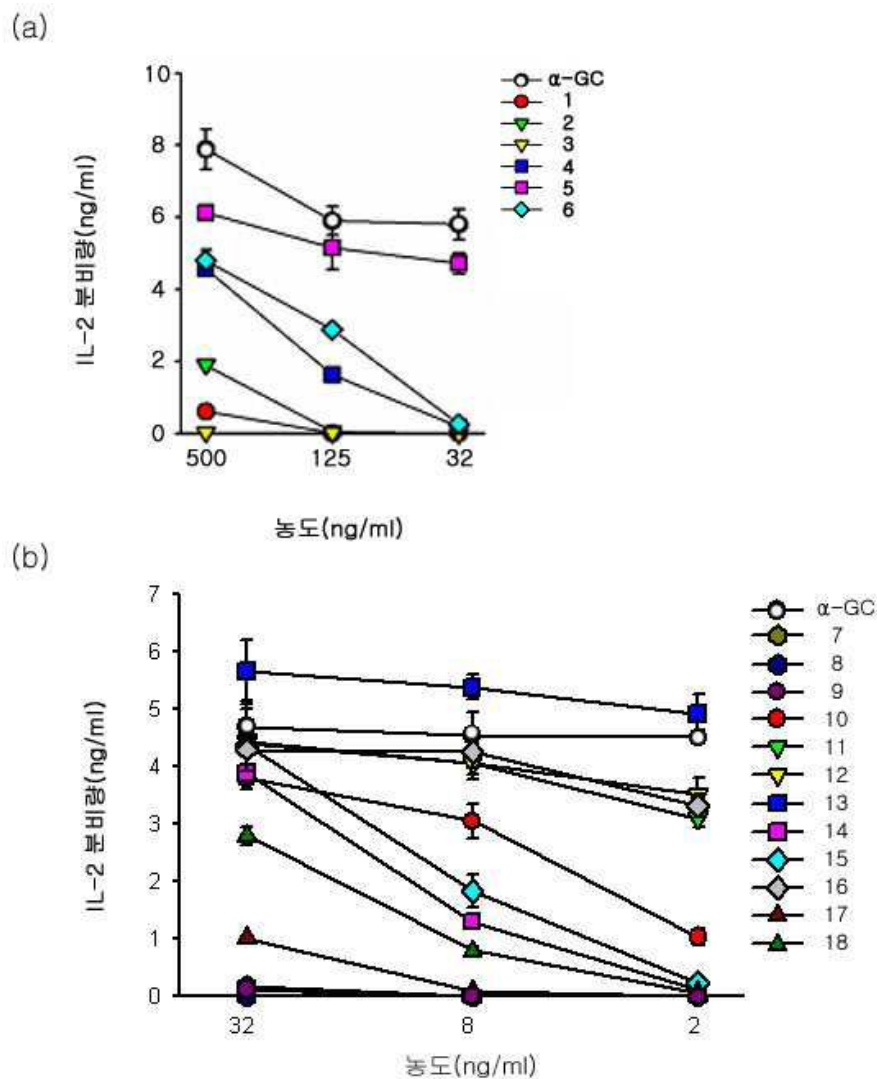
<310> 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 의하면, α -GalCer 아미드 부분을 생물학적 등입체성을 가진 트리아졸로 변경할 경우, 싸이토카인 IL-4와 IFN- γ 중 한쪽으로 편향된 분비를 유도함으로써, IL-4에 의해 조절되는 제1형 당뇨병과 다발성 경화증과 같은 자가 면역 질환의 유용한 치료제로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- <1> 도 1은 모체인 α -GalCer과 본 발명의 화합물 사용 시 NKT 하이브리도마 세포에 대한 자극 활성을 나타내고,
- <2> 도 2는 모체인 α -GalCer과 본 발명의 화합물 32 ng/ml 사용 시 싸이토카인 측정 결과를 나타내고,
- <3> 도 3은 모체인 α -GalCer과 본 발명의 화합물의 (a) 125 ng/ml 사용 시 및 (b) 2 ng/ml 사용 시의 싸이토카인 측정 결과를 나타내고,
- <4> 도 4은 모체인 α -GalCer과 본 발명의 화합물의 IFN- γ 분비량 측정 결과를 나타내며,
- <5> 도 5는 모체인 α -GalCer과 본 발명의 화합물의 IL-4 분비량 측정 결과를 나타낸다.

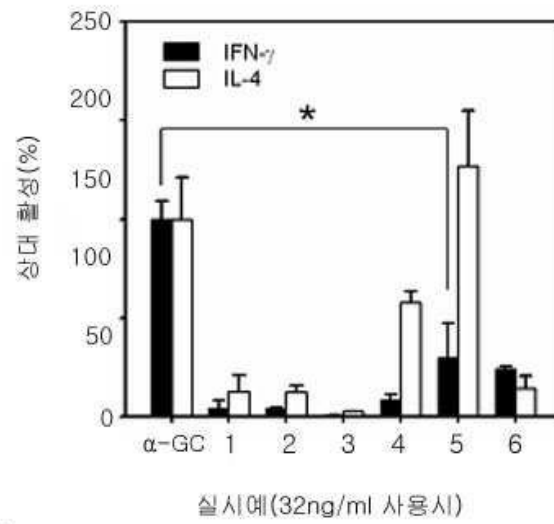
도면

도면1

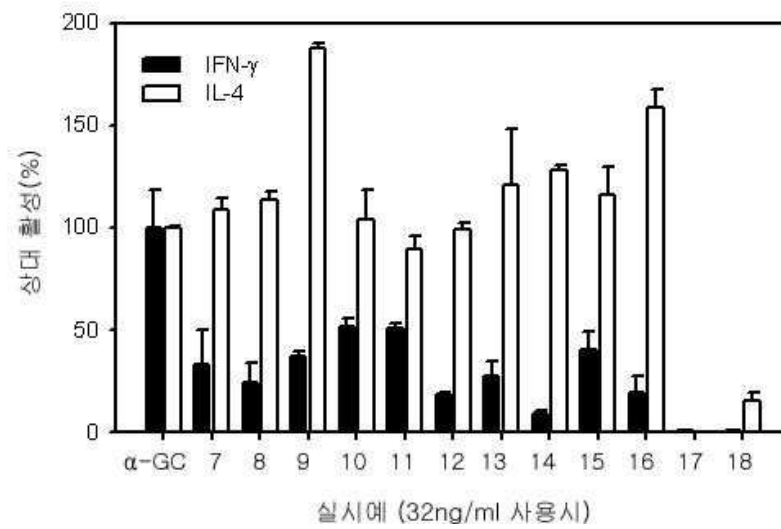


도면2

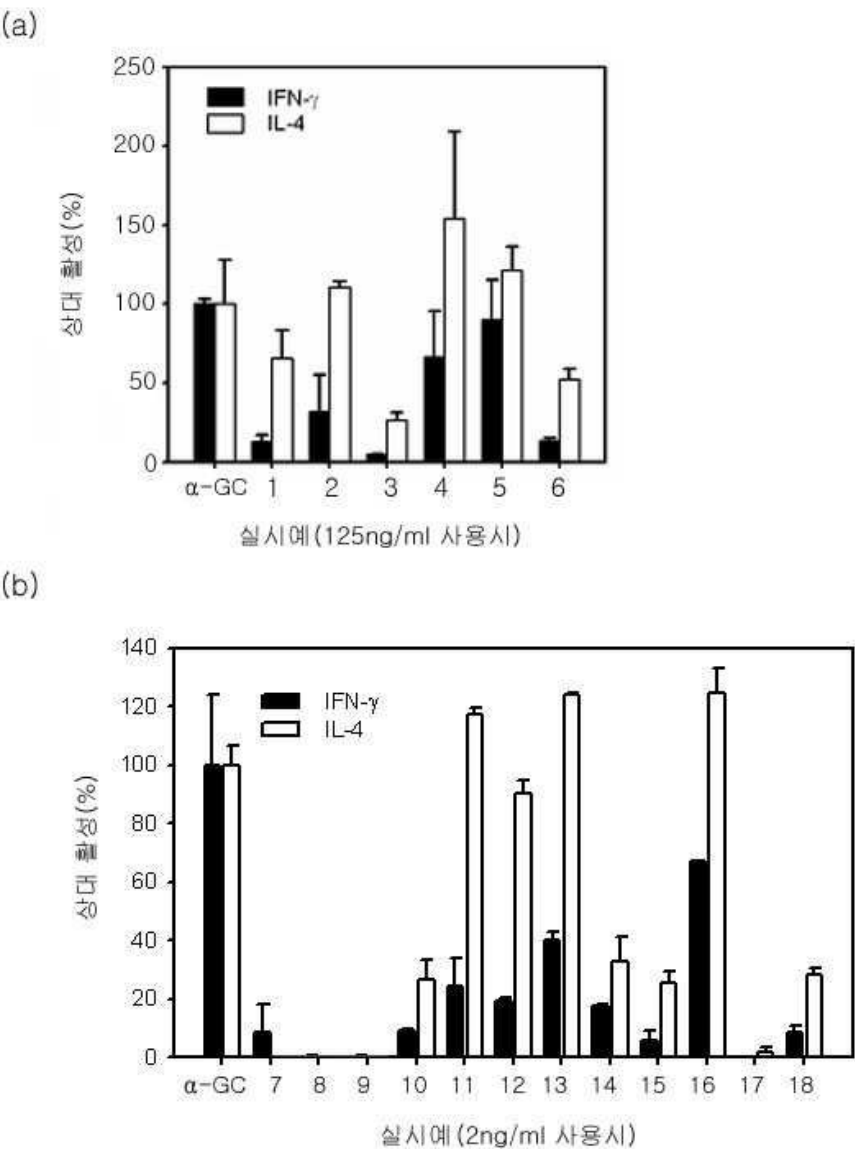
(a)



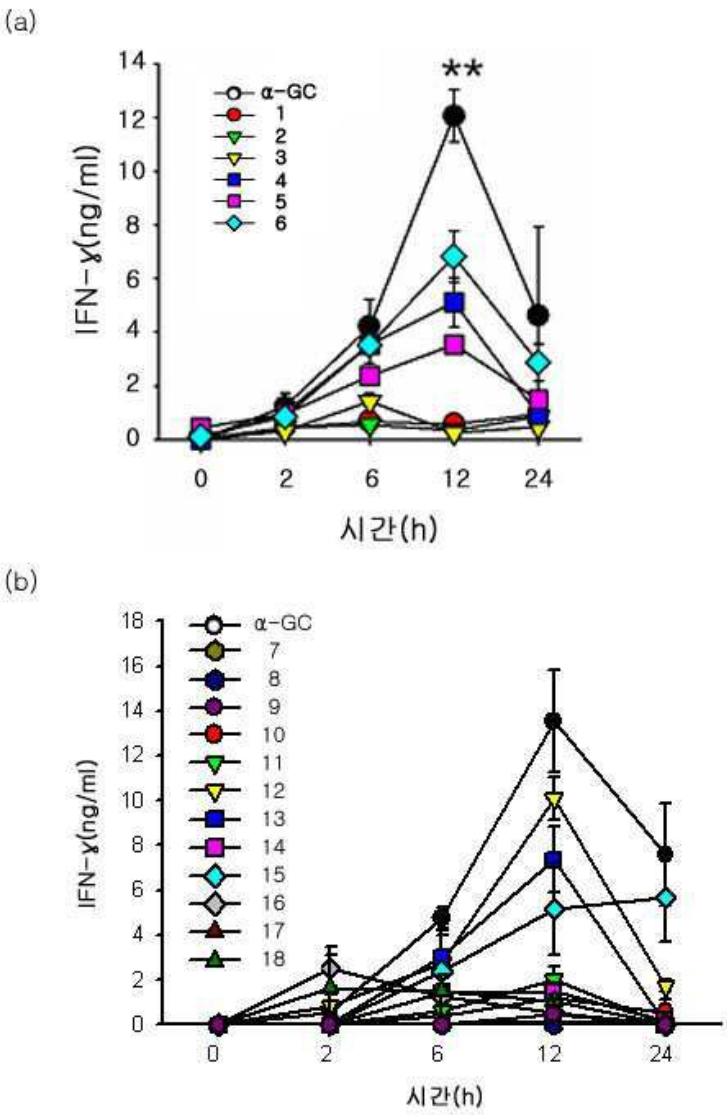
(b)



도면3



도면4



도면5

