



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0077180
(43) 공개일자 2018년07월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 13/08 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 13/08 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7012783
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월04일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년05월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/060564
- (87) 국제공개번호 WO 2017/079582
국제공개일자 2017년05월11일
- (30) 우선권주장
 62/252,296 2015년11월06일 미국(US)
 62/268,837 2015년12월17일 미국(US)

- (71) 출원인
아쥬반스 테크놀로지스 인코포레이티드
미국 뉴욕 10010 뉴욕 시스 플로어 웨스트 22번가 16
- (72) 발명자
진 데이비드 와이
미국 시스 플로어 웨스트 22번가 16
키아 에릭
미국 캘리포니아 94611 오크랜드 아파트 303 엘도라도 애버뉴 645
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이훈, 이두희

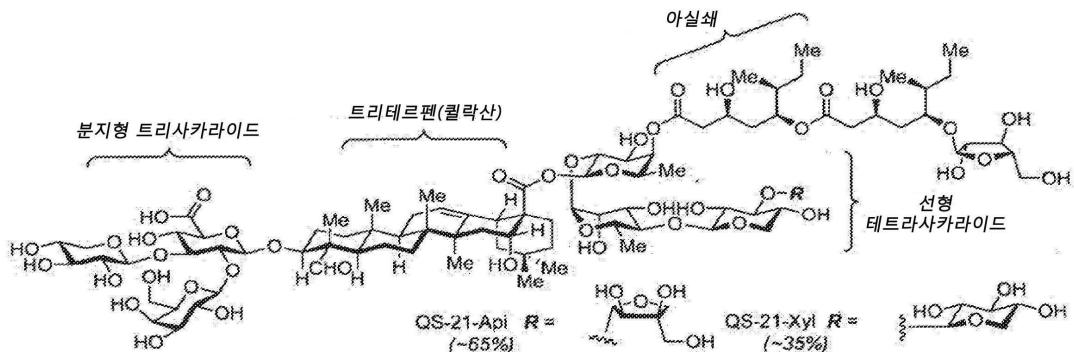
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 트리테르펜 사포닌 유사체

(57) 요약

본 출원은 트리테르펜 글리코사이드 사포닌 유래 증강제(triterpene glycoside saponin-derived adjuvants)와, 이의 합성 및 중간체에 관한 것이다. 본 출원은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물과, 상기 화합물 또는 조성물을 감염성 질병의 치료 및 면역화에 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 31/20 (2018.01)

C07H 1/00 (2013.01)

(72) 발명자

페르난데즈 테하다 알베르토

스페인 라 료하 26007 로그로노 4 디 씨/포에타 프
루덴씨온 13

가드너 제프리

미국 뉴욕주 10011 뉴욕 아파트 1 웨스트 22번가
116

루이스 제이슨

미국 뉴욕주 10065 뉴욕 아파트 3에이 이스트 68번
가 345

리빙스톤 필립

미국 뉴욕주 10075 뉴욕 아파트 6씨 이스트 79번가
156

마틴 제이 타일러

미국 네브라스카주 68430 로카 케리 레지 로드
5200

노르드스트룀 라스

미국 뉴욕주 10031 뉴욕 샵52 웨스트 152번가 450

필라세티 네이가 바라 키쇼어

미국 뉴욕주 11372 잭슨하이츠 아파트 202 75번가
35 15

라구페씨 고빈드

미국 뉴욕주 10022 뉴욕 샵35지 이스트 60번가 303
탄 데릭

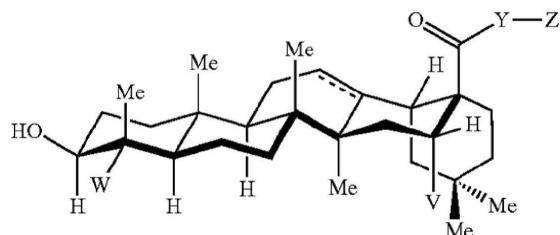
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 아파트 7씨 이스트 73번가
345

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.



(I)

여기서,

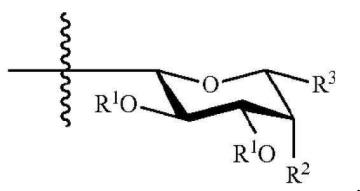
—(—)는 단일 또는 이중 결합이고;

W는 $-\text{CHO}\circ]$ 고;

V는 $-\text{OH}\circ]$ 고;

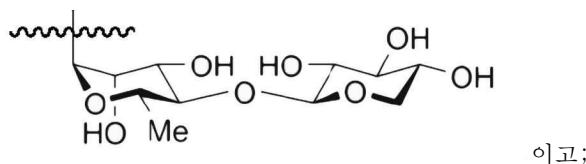
Y는 $-\text{O}-\circ]$ 고;

여기서 Z는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



여기서:

R¹은 독립적으로 H 또는

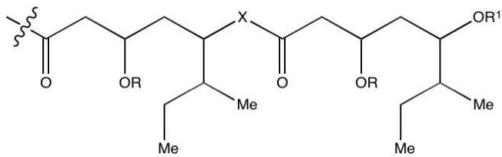


$\circ]$ 고;

R²는 $\text{NHR}^4\circ]$ 고;

R³는 $\text{CH}_2\text{OH}\circ]$ 고; 및

R⁴는 $-\text{T-R}^z$, $-\text{C(O)-T-R}^z$, $-\text{NH-T-R}^z$, $-\text{O-T-R}^z$, $-\text{S-T-R}^z$, $-\text{C(O)NH-T-R}^z$, C(O)O-T-R^z , C(O)S-T-R^z , C(O)NH-T-O-T-R^z , $-\text{O-T-R}^z$, $-\text{T-O-T-R}^z$, $-\text{T-S-T-R}^z$, 또는



여기서:

X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 칙쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

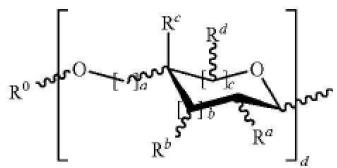
R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^{1'}$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^x 는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

R은 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-6} 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이거나, 또는:

동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

$R^{1'}$ 은 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



여기서:

a, b 및 c 각각의 존재(occurrence)는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기(moiety)를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

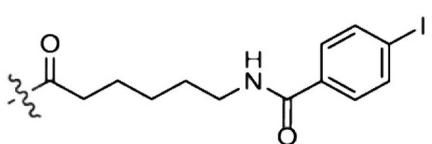
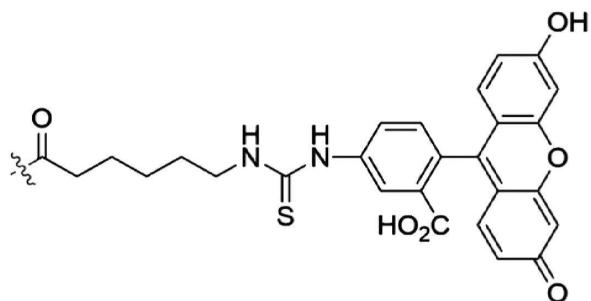
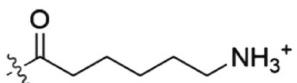
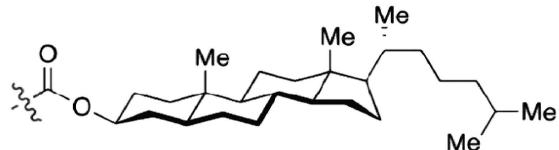
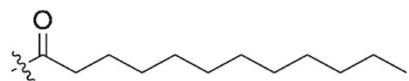
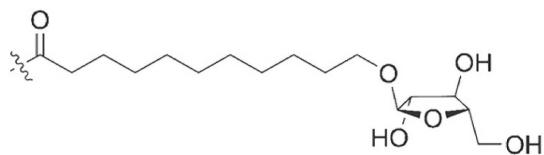
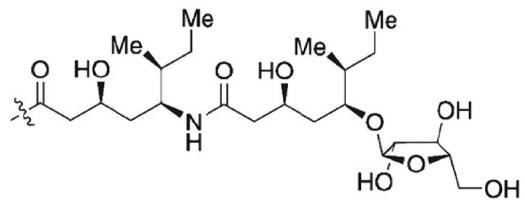
R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

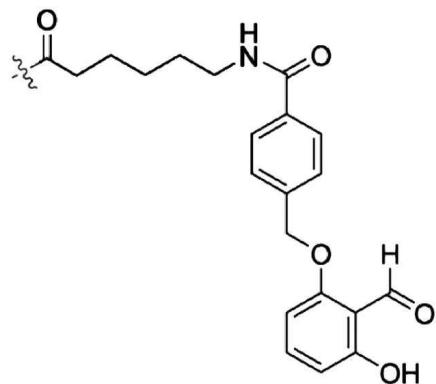
R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , $NHCOR$, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^4 는 하기 식들에서 선택되는 화합물.

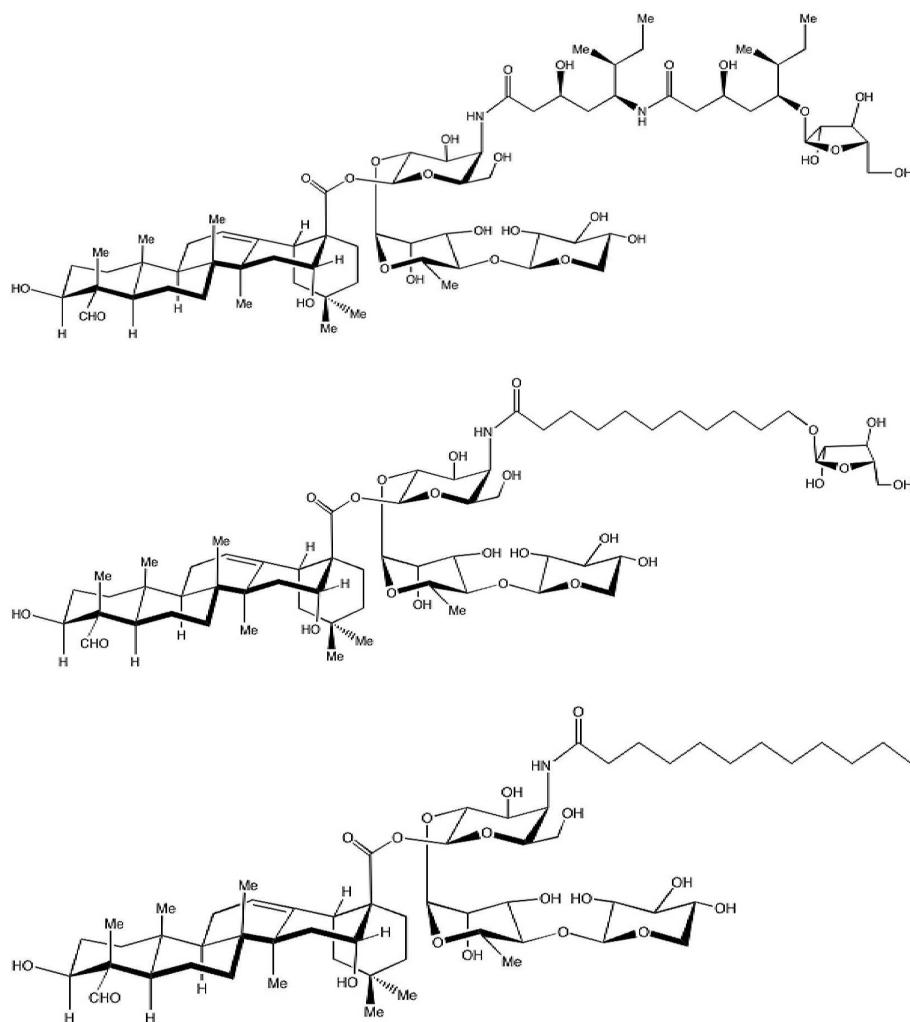


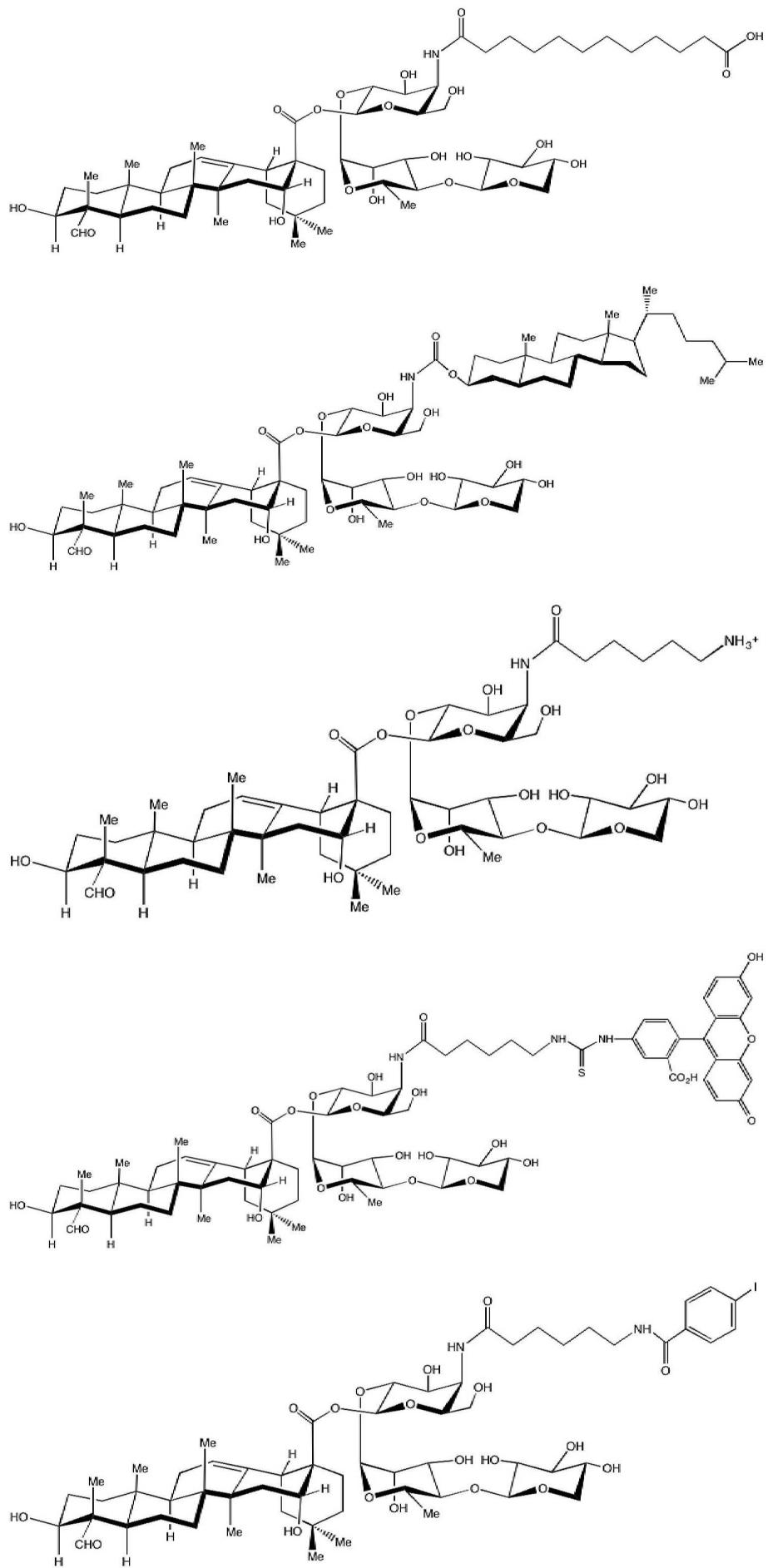


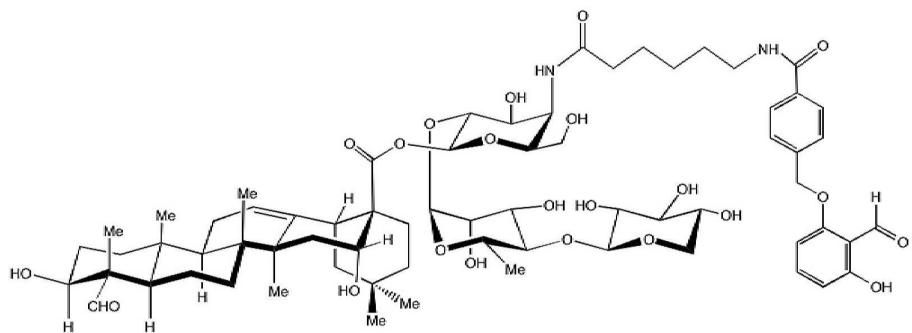
청구항 3

제1항에 있어서,

화학식 I의 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.



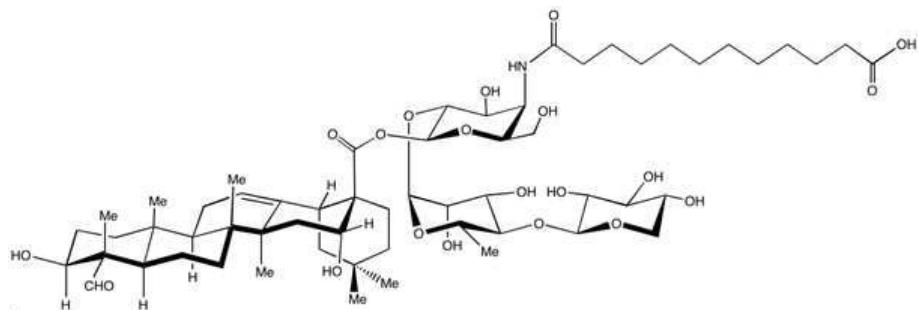




청구항 4

제1항에 있어서,

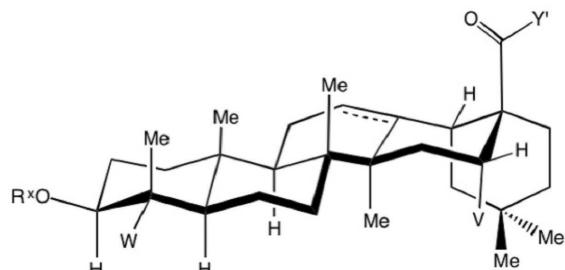
상기 화합물은 하기 식인 화합물.



청구항 5

하기의 단계들을 포함하는 제1항에 의한 화합물을 합성하는 방법.

(a) 화학식 III의 화합물을 제공하는 단계:



(III)

여기서:

—는 단일 또는 이중 결합이고;

Y' 는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR , OR^y , OH , NR_2 , NR_3^+ , NHR , NH_2 , SR , 또는 $NROR$ 이고;

W 는 $-CHO$ 이고;

V 는 $-OH$ 이고;

R^y 는 $-OH$, 또는 에스테르, 아미드, 및 헤드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

R 의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C_{1-12} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-12} 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^x 의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

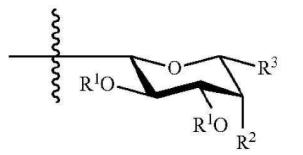
(b) 화학식 III의 상기 화합물을 적합한 조건하에 화학식 V의 화합물로 처리하는 단계:

LG-Z

(V)

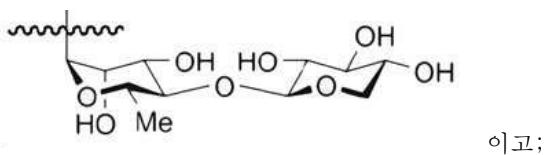
여기서:

Z는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



여기서:

R^1 은 독립적으로 H 또는

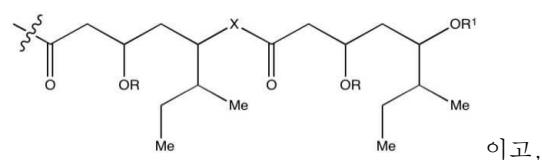


이고;

R^2 는 NHR^4 이고;

R^3 는 CH_2OH 이고; 및

R^4 는 $-T-R^z$, $-C(O)-T-R^z$, $-NH-T-R^z$, $-O-T-R^z$, $-S-T-R^z$, $-C(O)NH-T-R^z$, $C(O)O-T-R^z$, $C(O)S-T-R^z$, $C(O)NH-T-O-T-R^z$, $-O-T-R^z$, $-T-O-T-R^z$, $-T-S-T-R^z$, 또는



이고,

여기서:

X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

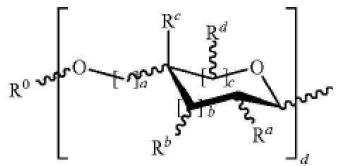
T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고;

R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^{1'}$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C_{1-12} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 C_{1-12} 헤�테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^x 의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

R^1' 은 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



여기서:

a, b 및 c 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

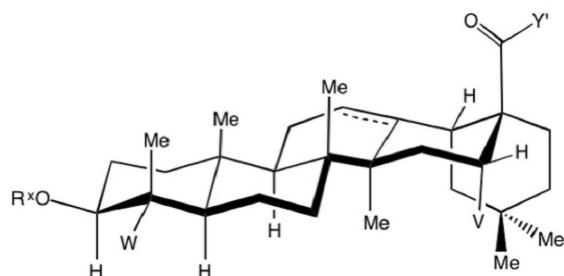
R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , $NHCOR$, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

(c) 여기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계.

청구항 6

하기 단계들을 포함하는 제1항에 의한 화합물 또는 이의 중간체의 합성 방법.

(a) 화학식 III의 화합물을 제공하는 단계:



(III)

여기서:

---는 단일 또는 이중 결합이고;

Y' 는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y , OH, NR_2 , NR_3^+ , NHR, NH_2 , SR, 또는 NROR이고;

W 는 $-CHO$ 이고;

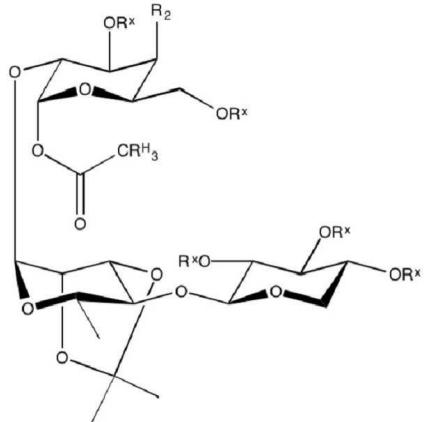
V 는 $-OH$ 이고;

R^y 는 $-OH$, 또는 에스테르, 아미드, 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₁₂ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₁₂ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^x의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

(b) 화학식 III의 상기 화합물을 화학식 X의 화합물과 반응시키는 단계:



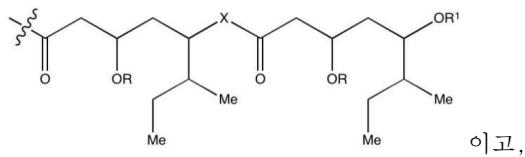
(X)

여기서:

R^H는 할로겐이고;

R²는 수소, N₃, NH₂, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^z는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



이고,

여기서:

X는 -O-, -NR-, 또는 T-R^z이고;

T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고;

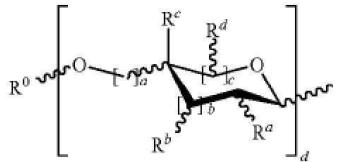
R^z는 수소, 할로겐, -OR, -OR^x, -OR¹, -SR, NR₂, -C(O)OR, -C(O)R, -NHC(O)R, -NHC(O)OR, NC(O)OR, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₁₂ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로

이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 혼합화원자를 갖는 C₁₋₁₂ 혼합화방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

R^x의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

R^{1'}은 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



여기서:

a, b 및 c 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

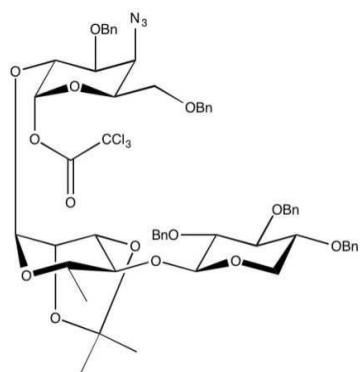
R⁰는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 혼합화방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 혼합화원자를 갖는 5-10원 혼합화아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 혼합화원자를 갖는 4-7원 혼합화시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x, NR₂, NHCOR, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 혼합화방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 혼합화원자를 갖는 5-10-원 혼합화아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 혼합화원자를 갖는 4-7-원 혼합화시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이다.

청구항 7

제6항에 있어서,

화학식 X의 상기 화합물은 하기 식인 방법.



청구항 8

제6항에 있어서, 하기 단계를 더 포함하는 방법.

(c) 단계 (b)의 생성물 또는 단계 (b)의 생성물을 R⁴-OH로 변형시킨 후에 수득된 화합물을 반응시키는 단계.

청구항 9

제8항에 있어서,

R^4-OH 은 $HO-C(O)-(CH_2)_{10}-C(O)-OR^x$ 이고, 여기서 R^x 는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군에서 선택된 산소 보호기인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

R^x 는 H인 방법.

청구항 11

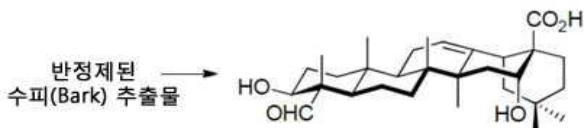
제9항에 있어서,

R^x 는 Bn인 방법.

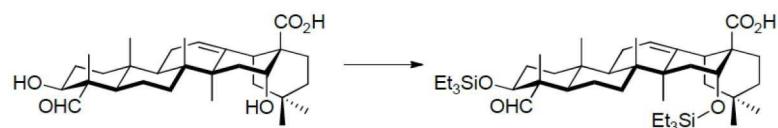
청구항 12

하기 단계들 중의 적어도 하나를 포함하는, 제1항에 의한 화합물 또는 이의 중간체를 합성하는 방법.

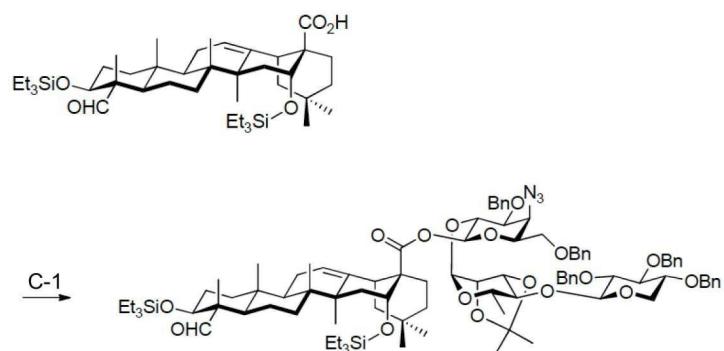
(a)



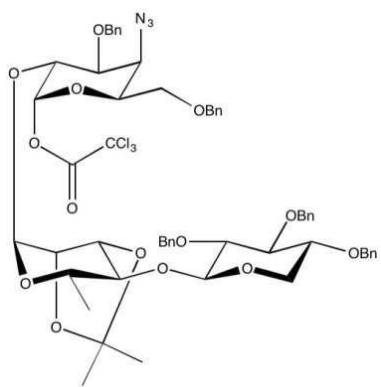
(b)



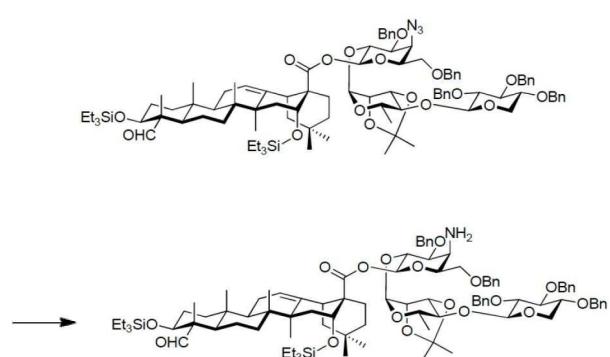
(c)



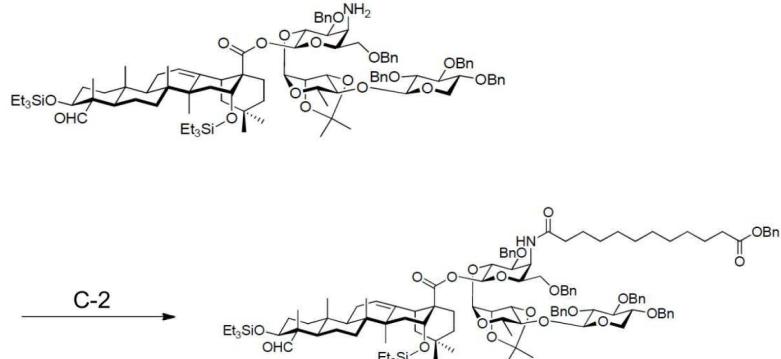
여기서 C-1은



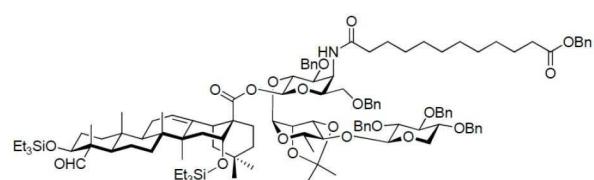
(d)

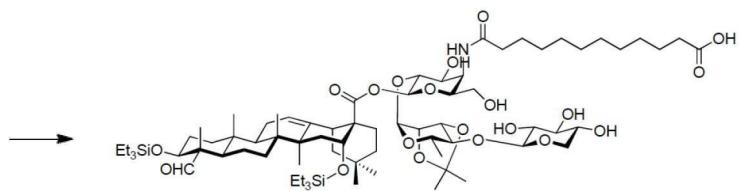


(e)

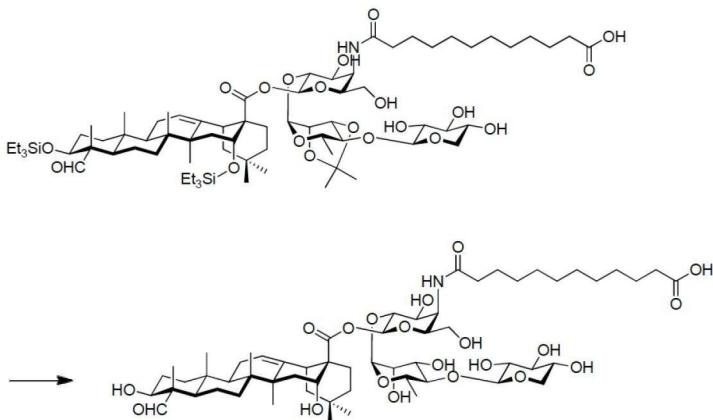
여기서 C-2는 $\text{OH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{10}-\text{C}(=\text{O})-\text{OBn}$ 이다.

(f)





(g)

**청구항 13**

제1항에 의한 화합물, 및 B형 간염(Hepatitis B), 폐렴구균(pneumococcus), 디프테리아(diphtheria), 파상풍(tetanus), 백일해(pertussis), 또는 B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelli 및 B. japonica와 같은 보렐리아 속(genus Borrelia)의 밀접하게 관련된 스피로하에타(spirochetes)를 포함하여 라임 병(Lyme disease)으로 이루어진 군에서 선택된 질병을 야기하는 박테리아 또는 바이러스와 관련된 면역학적으로 유효한 양의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

제2항에 의한 화합물, 및 B형 간염(Hepatitis B), 폐렴구균(pneumococcus), 디프테리아(diphtheria), 파상풍(tetanus), 백일해(pertussis), 또는 B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelli 및 B. japonica와 같은 보렐리아 속(genus Borrelia)의 밀접하게 관련된 스피로하에타(spirochetes)를 포함하여 라임 병(Lyme disease)으로 이루어진 군에서 선택된 질병을 야기하는 박테리아 또는 바이러스와 관련된 면역학적으로 유효한 양의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

제3항에 의한 화합물, 및 B형 간염(Hepatitis B), 폐렴구균(pneumococcus), 디프테리아(diphtheria), 파상풍(tetanus), 백일해(pertussis), 또는 B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelli 및 B. japonica와 같은 보렐리아 속(genus Borrelia)의 밀접하게 관련된 스피로하에타(spirochetes)를 포함하여 라임 병(Lyme disease)으로 이루어진 군에서 선택된 질병을 야기하는 박테리아 또는 바이러스와 관련된 면역학적으로 유효한 양의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

제4항에 의한 화합물 및 B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus)와 관련된 면역학적 유효량의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

제4항에 의한 화합물 및 폐렴구균 박테리움(pneumococcus bacterium)과 관련된 면역학적 유효량의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제4항에 의한 화합물 및 코리네박테리움 디프테리아 박테리움(*Corynebacterium diphtheria bacterium*)과 관련된 면역학적 유효량의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 19

제4항에 의한 화합물 및 클로스트리디움 테타니 박테리움(*Clostridium tetani bacterium*)과 관련된 면역학적 유효량의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 20

제4항에 의한 화합물 및 보르데텔라 퍼투시스 박테리움(*Bordetella pertussis bacterium*)과 관련된 면역학적 유효량의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 21

제4항에 의한 화합물, 및 라임 병(Lyme disease) 또는 *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelli*, 및 *B. japonica*로 이루어진 군에서 선택된 보렐리아 속(genus *Borrelia*)의 스피로로해타(spirochetes)를 야기하는 박테리움과 관련된 면역학적으로 유효한 양의 항원을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

제1항에 의한 화합물을 수득하는 방법에 있어서,

제1항에 의한 화합물 및 제2물질을 제공하는 단계; 및

이어서 제2물질의 적어도 일부를 제거함으로써 제1항의 화합물을 정제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 23

제2항에 의한 화합물을 수득하는 방법에 있어서,

제2항에 의한 화합물 및 제2물질을 제공하는 단계; 및

이어서 제2물질의 적어도 일부를 제거함으로써 제2항의 화합물을 정제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제3항에 의한 화합물을 수득하는 방법에 있어서,

제3항에 의한 화합물 및 제2물질을 제공하는 단계; 및

이어서 제2물질의 적어도 일부를 제거함으로써 제3항의 화합물을 정제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제4항에 의한 화합물을 수득하는 방법에 있어서,

제4항에 의한 화합물 및 제2물질을 제공하는 단계; 및

이어서 제2물질의 적어도 일부를 제거함으로써 제4항의 화합물을 정제하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 출원은 미국 가출원 제62/252,296호(2015.11.6자 출원) 및 미국 가출원 제62/268,837호(2015.12.17자 출원)을 우선권주장(35 U.S.C. § 119(e))하고 이들에 기초한 것이며, 이들의 전체 내용은 그 전체가 본 출원에 참고로 인용된다.

[0002] 본 출원 발명의 대상의 일부 실시양태들은 미국국립보건원(National Institutes of Health)에서 받은 GRANT11540722 보조금 하에 미국 정부의 지원으로서 만들어졌다. 미국 정부는 본 출원 발명의 대상에 대해 소정

의 권리를 갖는다.

[0003] 본 출원은 트리테르펜 글리코신 사포닌 유래 보강제(triterpene glycoside saponin-derived adjuvants)와 이의 합성 및 중간체에 관한 것이다. 본 출원은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물과 상기 화합물 또는 조성물을 감염성 질환의 치료에 사용하는 방법을 제공한다.

배경기술

[0004] 전염병에 대한 백신은 전 세계적으로 공중 보건을 지속적으로 개선한다. 병인 병원균에 대한 지식이 증가하고 필요한 면역 반응이 갈수록 더 정의되어왔거나 또는 표적화된 백신으로 등장했다. B형 간염, DTaP, HPV, 폐렴구균 및 기타 광범위하게 사용되는 백신에는 면역 보강제 알럼(immunological adjuvant alum)의 사용이 요구된다. 그러나, 80년 전에 도입된 알럼(alum)은 이들 백신 중 일부의 효능을 제한하고 더 높거나 많은 투여량의 다른 백신이 필요로 되는 불량한 면역 보강제이다. 알럼보다 훨씬 강력한 보강제로서의 주요 후보 물질은 천연 사포닌 보강제 QS-21로서, 이는 투여량 제한 독성, 열악한 안정성 및 제한된 양질 품질의 가용성 등 3가지 주요 부작용에도 불구하고 널리 사용된다.

[0005] 사포닌은 스테로이드(steroids)와 트리테르펜(triterpenes)의 이차 대사산물로 생성되는 글리코시드 화합물이다. 이는 식물 종과 일부 해양 무척추동물에 널리 분포한다. 사포닌의 화학 구조는 몇 가지 강력하고 효과적인 면역학적 활성을 포함하여 광범위한 약리학적 생물학적 활성을 부여한다. 남아메리카의 *Quillaja saponaria* Molina 나무(퀼라야 사포닌(*Quillaja saponins*))의 수피(bark)로부터의 반정제된 사포닌 추출물은 현저한 면역증강 활성을 나타낸다. 퀼라야 사포닌은 적어도 100개의 구조상 관련있는 사포닌 글리코시드들의 혼합물로서 발견되기 때문에, 분리 및 격리가 보통 어렵고 엄청나게 비싸다. 이들 추출물 중에서 QS-21로 명명된 최고 활성의 분획은 2개의 주요 이성질체 트리테르펜 글리코시드 사포닌의 혼합물을 포함함이 밝혀졌고, 이들 각각은 복합 올리고당 및 입체화학적으로 풍부한 글리코실화 지방 아실쇄에 의해 양측에 배치된 퀼리산 트리테르펜 코어를 포함한다.

[0006] 최근 수없이 진행되고 있는 백신 임상시험(흑색종, 유방암, 소세포 폐암, 전립선 암, HIV-1, 말라리아)에 대한 QS-21의 효능과 이의 유익한 독성 프로파일이 면역 반응 강화 및 투여량 절약면에서 유망한 새로운 면역 보강제로 확립되었다. 그러나, 암 환자에서 QS-21의 내약 용량은 100~150 μ g을 초과하지 않으며, 그 이상이면 심각한 국부 및 전신 부작용이 일어난다. 건강한(암이 아닌) 성인 및 어린이 수혜자에서 최고의 실제 내약 용량은 25~50mcg이며 면역학적으로 준최적인 용량이다. 결과적으로, 비암종(non-cancer) 백신의 임상적 성공은 더 허용 가능한 새롭고 강력한 보강제의 확인 및 접근에 여전히 결정적으로 의존한다.

[0007] 다른 강력한 퀼라야(*Quillaja*) 사포닌에 대한 접근은 퀼라야 사포닌 추출물로부터 순수한 종을 얻는데 있어서 어려움을 겪어왔다. 게다가, 많은 퀼라야 사포닌의 구조적 동일성은 단지 가정된 채로 남아있다. 강력한 보강제 활성 및 낮은 독성을 갖는 새로운 퀼라야 사포닌과 관련 유사체의 발견은 화학적 합성 및 약제 분야에 있어 도전 과제이다.

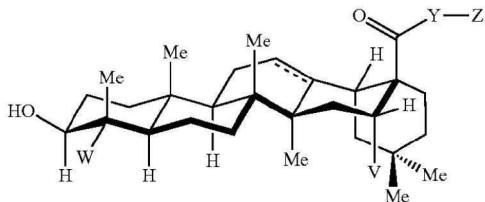
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 증강제(adjuvant)로서 QS-21의 임상적 사용이 고농도에서의 독성으로 인해 제한되고 관련된 퀼라야(*Quillaja*)인 QS-7이 순수한 형태로 단리하기 어렵다는 인식을 포함한다. 또한, QS-21, QS-7 및 기타 트리테르펜 글리코시드 사포닌(triterpene glycoside saponins)에 대한 합성적 접근은 이들의 구조적 복잡성으로 인해 방해받는다. 본원은 QS-21 및 QS-7의 유사체인 화합물을 제공한다.

[0009] 일 측면에서, 본원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0010]

[0011] (I)

[0012] 여기서,

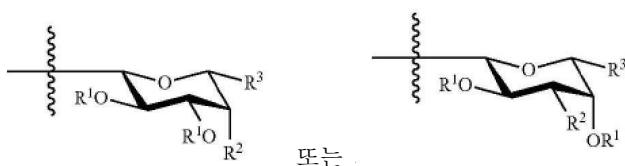
[0013] --- 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0014] W는 $-\text{CHO}\circ$ 이고;

[0015] V는 수소 또는 OR^x 이고;

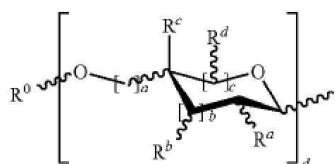
[0016] Y는 CH_2 , $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, 또는 $-\text{NH}-\circ$ 이고;

[0017] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아실 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 또는 비환식, 임의 치환된 잔기(moiety); 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0018]

[0019] 여기서, R^1 의 각 존재(occurrence)는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0020]

[0021] 여기서:

[0022] a, b 및 c 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0023] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0024]

R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0025]

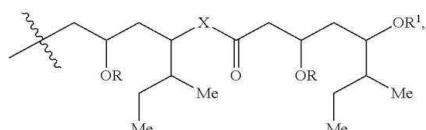
R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , NHCOR , 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를

갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0026] R^2 는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0027] R^3 는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0028] R^4 는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



[0029]

여기서,

[0031] X는 -O-, -NR-, 또는 T-R^z이고;

[0032] T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

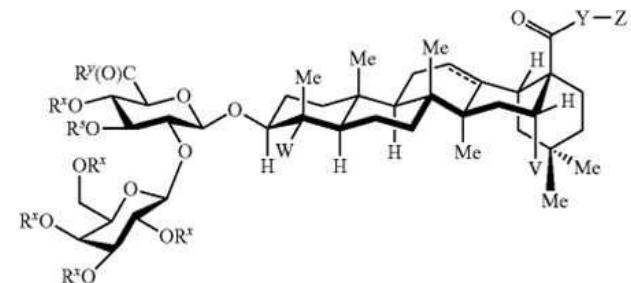
[0033] R^z는 수소, 할로겐, -OR, -OR^x, -OR¹, -SR, NR₂, -C(O)OR, -C(O)R, -NHC(O)R, -NHC(O)OR, NC(O)OR, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0034] R^x의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

[0035] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이거나, 또는

[0036] 동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

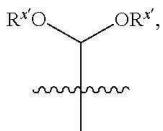
[0037] 일 측면에서, 본원은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0038]

[0039] (II)

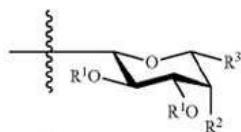
[0040] 여기서,

[0041] --- 는 단일 또는 이중 결합이고;[0042] W는 ME, $-\text{CHO}$, 또는

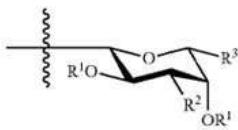
[0043] 이고;

[0044] V는 수소 또는 OR^x 이고;[0045] Y는 CH_2 , $-0-$, $-\text{NR}-$, 또는 $-\text{NH}-$ 이고;

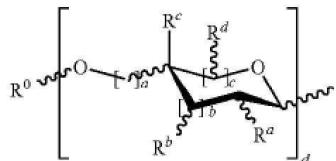
[0046] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아실, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 환식 또는 비환식 잔기; 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0047] 또는



[0048]

[0049] 여기서 R^1 의 각 존재는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이다:

[0050]

여기서:

[0052] a, b 및 c 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0053] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0054]

R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0055]

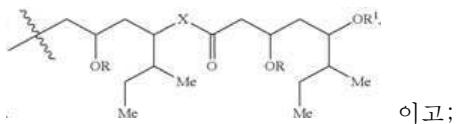
R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , NHCOR , 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를

갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0056] R^2 는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0057] R^3 는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0058] R^4 는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



[0059] 이고;

[0060] 여기서,

[0061] X는 -O-, -NR-, 또는 T-R^z이고;

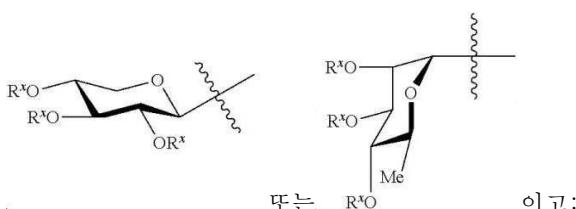
[0062] T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

[0063] R^z 는 수소, 할로겐, -OR, -OR^x, -OR¹, -SR, NR₂, -C(O)OR, -C(O)R, -NHC(O)R, -NHC(O)OR, NC(O)OR, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0064] R^x 의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

[0065] R^y 는 -OH, -OR, 또는 에스테르, 아미드, 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

[0066] R^s 는



[0067] 또는 이고;

[0068] $R^{x'}$ 의 각 존재는 독립적으로 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로 원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고; 또는:

[0069] 2개의 $R^{x'}$ 는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0070] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로

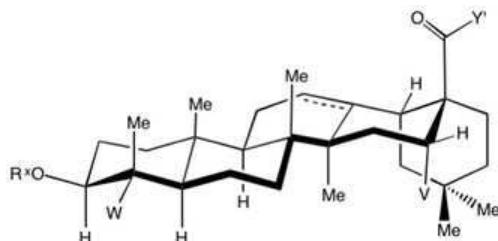
이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이거나, 또는

[0071] 동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0072] 본원의 화합물은 본원에 기재된 화학속(genus)에 포함되는 화합물들을 포함하지만 반드시 이에 한정되는 것이 아님을 통상의 기술자라면 이해할 것이다. 본원에 포함되는 화합물은 전체로서 명세서 전체에 개시된 화합물들의 적어도 전부를 포함하며, 각 속 내의 모든 개별 화학종들(species)을 포함한다.

[0073] 다른 측면에서, 본 발명은 QS-7, QS-21 및 관련 유사체를 합성하기위한 신규 한 반합성 방법을 제공하며, 상기 방법은 당류(saccharide)를 포함하는 화합물과 트리테르펜(triterpene) 화합물을 결합시켜 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0074] (a) 화학식 III의 화합물을 제공하는 단계:



[0075]

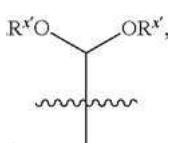
[0076] (III)

[0077] 여기서:

[0078] ——는 단일 또는 이중 결합이고;

[0079] Y'는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y, OH, NR₂, NR₃⁺, NHR, NH₂, SR, 또는 NROR이고;

[0080] W는 Me, -CHO, -CH₂OR^x, -C(O)R^y, 또는



[0081]

이고;

[0082] V는 수소 또는 -OR^x이고;

[0083] R^y는 -OH, 또는 에스테르, 아미드, 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

[0084] R^x의 각 존재는 독립적으로 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고; 또는:

[0085] 2개의 R^x는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0086] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₁₂ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₁₂ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0087] R^x의 각각의 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이다;

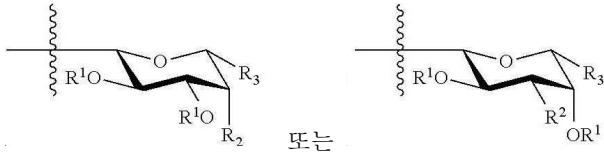
[0088] (b) 화학식 III의 상기 화합물을 적합한 조건하에 화학식 V의 화합물로 처리하는 단계:

[0089] LG-Z

[0090] (V)

[0091] 여기서:

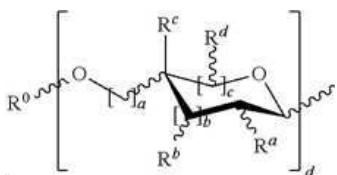
[0092] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 또는 비환식, 임의로 치환된 잔기(moiety); 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0093]

여기서:

[0095] R¹의 각 존재(occurrence)는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0096]

여기서:

[0098] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0099] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0100] R⁰는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

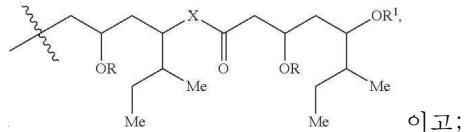
[0101] R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x, NR₂, NHCOR, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0102] R²는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0103] R³는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤�테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0104] R⁴는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z,

$-O-T-R^z$, $-T-O-T-R^z$, $-T-S-T-R^z$, 또는

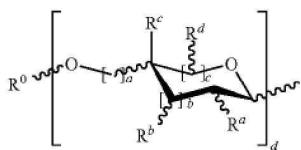


[0106] X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

[0107] T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

[0108] R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^{1'}$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0109] $R^{1'}$ 은 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0110]

[0111] 여기서:

[0112] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0113] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0114]

R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0115]

R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , $NHCOR$, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0116]

R^x 의 각 존재는 화학식 III의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; 및

[0117]

LG는 할로겐, 이미데이트, 알콕시, 술포닐옥시, 임의 치환된 알킬술포닐, 임의 치환된 알케닐술포닐, 임의 치환된 아릴술포닐, 및 디아조늄 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 적합한 이탈기이다;

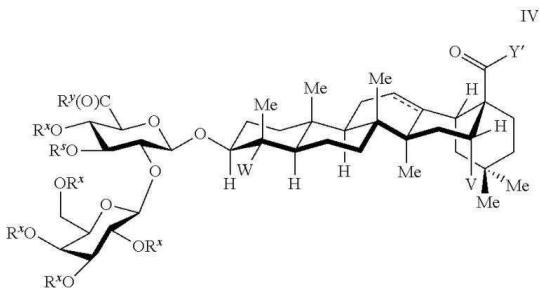
[0118]

(c) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계.

[0119]

일부 실시양태에서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0120] (a) 화학식 IV의 화합물을 제공하는 단계:



[0121]

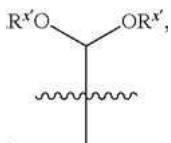
[0122] (IV)

[0123] 여기서:

[0124] ---는 단일 또는 이중 결합이고;

[0125] Y'는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y, OH, NR₂, NR₃⁺, NHR, NH₂, SR, 또는 NROR이고;

[0126] W는 Me, -CHO, -CH₂OR^x, -C(O)R^y, 또는

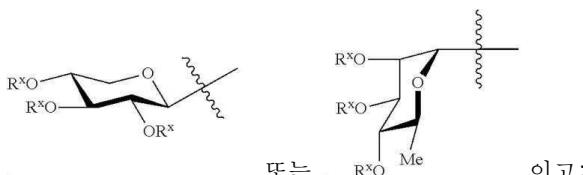


[0127] . . . 이고;

[0128] V는 수소 또는 -OR^x이고;

[0129] R^y는 -OH, 또는 에스테르, 아미드 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

[0130] R^s는



[0131] . . . 이고;

[0132] R^{x'}의 각 존재는 독립적으로 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고; 또는:

[0133] 2개의 R^{x'}는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0134] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₁₂ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 C₁₋₁₂ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0135] R^x의 각 존재는 독립적으로 수소, 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세틸, 케탈, 에스테르, 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이다;

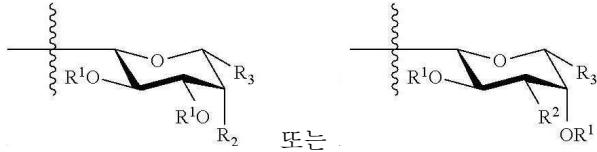
[0136] (b) 적합한 조건하에 화학식 IV의 상기 화합물을 화학식 V의 화합물로 처리하는 단계;

[0137] LG-Z

[0138] (V)

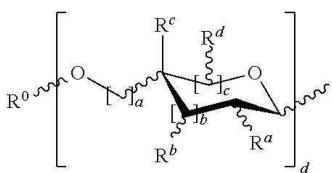
[0139] 여기서:

[0140] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아실로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 또는 비환식, 임의 치환된 잔기(moiet); 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0141] 여기서:

[0143] R¹의 각 존재는 R² 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0144] 여기서:

[0146] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0147] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

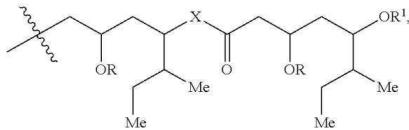
[0148] R⁰는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0149] R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x, NR₂, NHCOR, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴; 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0150] R²는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0151] R³는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0152] R⁴는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



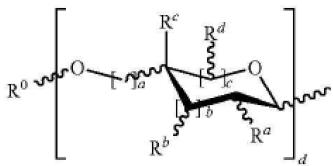
[0154] 여기서,

[0155] X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

[0156] T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

[0157] R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^{1'}$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0158] $R^{1'}$ 은 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0159]

[0160] 여기서:

[0161] a, b 및 c 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0162] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0163] R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0164] R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , $NHCOR$, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고; 및

[0165] R^x 의 각 존재는 화학식 IV의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; 및

[0166] LG는 할로겐, 이미데이트, 알콕시, 술포닐옥시, 임의 치환된 알킬술포닐, 임의 치환된 아릴술포닐, 및 디아조늄 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 적합한 이탈기이다;

[0167] (c) 본원에 기재된 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.

[0168] 본 발명 대상의 다른 양태에 따르면, 본원에 개시된 화합물은 증강제(adjuvant)로서 유용한 것으로 나타났다. 또 다른 양태에서, 본원은 본원의 실시 양태들에 따른 화합물들을 제조하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 제공된 백신을 대상에게 투여하여 상기 항원에 대한 상기 대상의 면역 반응을 강화시키는 것을 포함하는, 항원에 대한 면역 반응을 강화시키는 방법을 제공한다.

- [0169] 다른 측면에서, 본 발명은 제공된 백신을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상을 예방접종하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 대상은 인간이다. 일부 실시양태에서, 상기 백신은 주사가능한 것으로 투여된다.
- [0170] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 약학적 조성물은 항원 및 본 발명의 증강제를 포함하는 백신이다.
- [0171] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명 화합물의 약학적 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 처방 정보를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 키트는 본 발명의 증강제 화합물과 다른 면역요법 제제의 조합물을 포함한다. 상기 약제들은 개별적으로 또는 함께 포장될 수 있다. 상기 키트는 약물을 처방하기 위한 지시사항을 임의로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 각 약제의 다중 투여량을 포함한다. 상기 키트는 1주, 2주, 3주, 4주 또는 수개월 동안 대상을 치료할 수 있는 충분한 양의 각 성분을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 면역요법의 일 주기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 장기적으로 항원에 대하여 대상을 면역화시키기에 충분한 양의 약학적 조성물을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0172] 도 1은 QS-21-Api 및 QS-21-Xyl의 화학 구조를 도시한다. 백분율은 QS-21의 분리 추출물에서 각 이성질체의 천연 존재량(natural abundance)에 해당한다.
- 도 2는 합성 QS-21(SQS-21) 또는 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-13)와 조합하여 고용량 또는 저용량의 Prevnar-13 또는 Lym2-CRM197 접합체의 면역원성(immunogenicity)을 나타내는 데이터를 도시한다.
- 도 3은 Adacel 단독(Adacel alone) 또는 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055) 또는 QS-21(Pharm / tox 연구)과 조합한 것의 면역원성을 나타내는 데이터를 도시한다.
- 도 4는 Engerix-B 단독 또는 10, 30, 100 또는 300 mcg의 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055)와 조합한 것의 면역원성을 나타내는 데이터를 도시한다.
- 도 5는 2 μM, 5 μM 및 20 μM에서의 QS-21 및 20 μM, 100 μM 및 200 μM에서의 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055)의 용혈 활성(hemolytic activity)을 나타내는 데이터를 도시한다. %용혈 활성은 Triton-X100 / SDS 용출 대조군의 %로 보고됨.
- 도 6은 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055)의 총 합성에 사용된 중간체를 수득하기 위한 하나의 합성 경로를 나타낸다.
- 도 7은 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055)의 총 합성에 사용된 중간체를 수득하기 위한 하나의 합성 경로를 나타낸다.
- 도 8은 화합물 I-4(TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055)를 수득하기 위한 총 합성을 도시한다. 이 도면에서 "반정제된 수피 추출물(Semi-purified Bark extract)"은 *Quillaja saponaria* (Quil-A, Accurate Chemical and Scientific Corporation, Westbury, NY에서 상업적으로 구입가능)로부터의 반정제 추출물이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0173] 본원에서 사용되는 바와 같이, 다르게 표시되지 않는 한 하기의 정의가 적용된다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "지방족(aliphatic)" 또는 "지방족 기(aliphatic group)"는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄형(즉, 비분 지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환 탄화수소쇄를 의미하거나, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족(또한 본원에서 "카보 사이클", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬"로도 불림)이 아니고 분자의 나머지에 단일의 부착점이 있는 일환식 탄화수소 또는 이환식 탄화수소를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 지방족 기는 1~12개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1~6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 지방족 기는 1~5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1~4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 지방족 기는 1~3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 실시양태에서는 지방족 기는 1~2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, "시클로지방족"(또는 "카르보시클" 또는 "시클로알킬")은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니며 분자의 나머지에 단일 부착점을 갖는 모노시클릭 C3-C6 탄화수소를 나타낸다. 적합한 지방족 기는 (시클로알킬)알킬, (시클로알

켄일)알킬 또는 (시클로알킬)알켄일과 같은 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬, 알켄일, 알킨일 기들 및 이의 하이브리드를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0175] 용어 "저급 알킬(lower alkyl)"은 C₁₋₄ 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다. 예시적인 저급 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다.

[0176] 용어 "저급 할로알킬(lower haloalkyl)"은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환 된 C₁₋₄ 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 의미한다.

[0177] 용어 "헷에로원자(heteroatom)"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소의 하나 이상을 의미한다(질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화 형태; 또는 임의의 염기성 질소의 4급화 형태; 또는 예컨대 N(3,4-디하이드로-2H-페롤일에서와 같이), NH(페롤리딘일에서와 같이)나 NR+(N-치환 페롤리딘일에서와 같이) 등의 혼테로시클릭 환의 치환 가능한 질소를 포함하여).

[0178] 본원에서 사용된 용어 "불포화(unsaturated)"는 잔기(moiety)가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0179] 본원에 사용된 용어 "2가 C₁₋₁₂(또는 C₁₋₂₆, C₁₋₁₆, C₁₋₈) 또는 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소쇄"는 본원에서 정의된 바대로 직쇄형 또는 분지형인 2가의 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 쇄들을 지칭한다.

[0180] 용어 "알킬렌(alkylene)"은 2가 알킬기를 나타낸다. "알킬렌 쇄(alkylene chain)"는 폴리메틸렌기, 즉 -(CH₂)_n- (이때, n은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 30, 1 내지 28, 1 내지 26, 1 내지 24, 1 내지 22, 1 내지 20, 1 내지 18, 1 내지 16, 1 내지 14, 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2 또는 2 내지 3이다)이다. 치환 알킬렌 쇄는 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환된 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기로는 치환 지방족기에 대해 하기하는 것들을 포함한다.

[0181] 용어 "알케닐렌(alkenylene)"은 2가 알켄일기를 나타낸다. 치환 알케닐렌 쇄는 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 치환된 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기로는 치환 지방족기에 대해 하기하는 것들을 포함한다.

[0182] 용어 "알키닐렌(alkynylene)"은 2가 알키닐기를 나타낸다. 치환 알키닐렌 쇄는 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 치환된 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기로는 치환 지방족기에 대해 하기하는 것들을 포함한다.

[0183] 단독으로 또는 보다 큰 잔기의 일부로 사용되는 용어 "아실(acyl)"은 카르복실산에서 히드록시기를 제거함으로써 형성된 기를 가리킨다.

[0184] "할로겐(halogen)"이란 용어는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

[0185] 용어 "아랄킬(aralkyl)" 및 "아릴알킬(arylalkyl)"은 동일한 의미로 사용되며 수소 원자가 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 이러한 기는 벤질, 신나밀 및 디하이로신나밀을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0186] 단독으로 또는 "아랄킬(aralkyl)", "아르알콕시(aralkoxy)" 또는 "아릴옥시 알킬(aryloxyalkyl)"에서와 같이 더 큰 부분의 잔기로서 사용되는 용어 "아릴(aryl)"은 총 5 내지 14개의 환원(ring member)을 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리계를 지칭하며, 상기 계에서 하나 이상의 고리는 방향족이며 상기 계에서 각 고리는 3 내지 7개의 환원을 함유한다. 용어 "아릴(aryl)"은 용어 "아릴 고리(aryl ring)"와 동일한 의미로 사용될 수 있다.

[0187] 본 발명의 특정 실시양태에서, "아릴(aryl)"은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 방향족 고리계를 지칭한다. 또한, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "아릴(aryl)"의 범위는 방향족 고리가 인단일, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리딘일 또는 테트라하이드로나프틸 등과 같은 하나 이상의 비 방향족 고리에 융합된 기가 이에 속한다.

[0188] 단독으로 또는 보다 큰 잔기, 예컨대 "헷에로아르알킬(heteroaralkyl)" 또는 "헷에로아르알콕시(heteroaralkoxy)"의 일부로서 사용되는 용어 "헷에로아릴(heteroaryl)" 및 "헷에로아르-(heteroar-)"는 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6 또는 9개 고리 원자를 갖는 기; 시클릭 배열에서 공유되는 6, 10 또는 14π 전자를 갖는 기; 그리고, 탄소 원자 이외에 1 내지 5개의 혼테로 원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 "헷에로원자(heteroatom)"는 질소, 산소 또는 황을 의미하며, 질소 또는 황의 임의의 산화 형태 및 염기성 질소의 임

의의 4급화 형태를 포함한다. 헤테로아릴기는 제한됨이 없이 티에닐, 푸라닐, 피롤일, 이미다졸일, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸일, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸일, 피리딜, 피리다진일, 피라미딘일, 피라지닐, 인돌리진일, 푸리닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)" 및 "헤테로아르-(heteroar-)"는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클일 고리에 융합된 기를 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 상기 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적인 예로서는, 인돌릴, 이소인돌일, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인디졸일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리딘일, 폐나지닐, 폐노티아지닐, 폐녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴기는 모노 또는 바이 시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 용어 "헤테로아릴 고리(heteroaryl ring)", "헤테로아릴기(heteroaryl group)" 또는 "헤테로방향족(heteroaromatic)"과 동일 의미로 상호 교환가능하게 사용될 수 있으며, 이들 어느 것이나 임의 치환된 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아랄킬(heteroaralkyl)" 및 "헤테로아릴알킬(heteroarylalkyl)"은 헤테로아릴 잔기에 의해 치환된 알킬기를 지칭하고, 여기서 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의 치환된다.

[0189] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로지방족(heteroaliphatic)"은 1 또는 2개의 탄소 원자가 산소, 황, 질소 또는 인 중 하나 이상에 의해 독립적으로 치환된 지방족기를 의미한다. 헤테로지방족기는 치환 또는 비치환, 분지형 또는 비분지형, 환형 또는 비환형일 수 있고 "헤테로시클(heterocycle)", "헤테로시클릴(heterocycl1)", "헤테로지방족(heterocloaliphatic)" 또는 "헤테로시클릭(heterocyclic)" 기들을 포함한다.

[0190] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클(heterocycle)", "헤테로시클릴(heterocycl1)", "헤테로시클릭 라디칼(heterocyclic radical)" 및 "헤테로시클릭 고리(heterocyclic ring)"는 상호 교환가능하게 사용되며, 안정한 5- 내지 7- 원 모노시클릭 또는 7-10-원 바이시클릭 헤테로시클릭 잔기를 지칭하며 이는 포화되거나 아니면 부분적 불포화되고, 탄소 원자 이외에, 앞서 정의된 바와 같이 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로시클의 고리 원자와 관련하여 사용될 때, 용어 "질소(nitrogen)"는 치환된 질소를 포함한다. 일 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택된 0~3개의 헤테로 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 상기 질소는 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이), 또는 +NR(N-치환 피롤리디닐에서와 같이)일 수 있다.

[0191] 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트기에 부착되어 안정한 구조를 유도할 수 있으며, 임의의 고리 원자는 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예로는, 제한됨이 없이, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테카하이드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 폐라지닐, 디옥사닐, 디옥솔란일, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리닐일을 포함한다. 용어 "헤테로시클(heterocycle)", "헤테로시클릴(heterocycl1)", "헤테로시클릭 고리(heterocycl1 ring)", "헤테로시클릭기(heterocyclic group)", "헤테로시클릭 잔기(heterocyclic moiety)" 및 "헤테로시클릭 라디칼(heterocyclic radical)"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 헤테로시클릴 고리가 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 폐난트리딘일 또는 테트라하이드로퀴놀리닐과 같은 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리에 융합된 기들을 포함하고, 여기서 라디칼 또는 부착점은 상기 헤테로시클릴 고리 상에 존재한다. 헤테로시클릴기는 모노- 또는 바이 시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬(heterocycl1alkyl)"은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하고, 여기서 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의 치환된다.

[0192] 본원에서 사용되는 용어 "부분 불포화(partially unsaturated)"는 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 잔기를 나타낸다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 자리를 갖는 고리를 포함하도록 의도되지만, 본원에서 정의된 바와 같이 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하도록 의도되지는 않는다.

[0193] 다른 측면에서, 본 발명은 "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)" 조성물을 제공하고, 이는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 (첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제제화된, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다. 상세히 기술하는 바와 같이, 본 발명의 약학적 조성물은 특별히 주사 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0194] 본원에서 "약학적으로 허용가능한"이라는 문구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 편익/위험 비율에 비례하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 나타내도록 본원에서 사용된다.

[0195]

본원에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"라는 문구는 한 기관 또는 신체 일부에서 다른 기관 또는 신체 일부로 대상 화합물을 운반하거나 이송하는데 관여하는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충진제, 희석제, 부형제 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제제의 다른 성분과 양립할 수 있고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "수용가능(acceptable)"해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예로는, 당류, 예컨대 락토오스, 글루코스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말형 트래거컨스(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 와스; 오일, 예컨대 땅콩 유, 면실유, 잇꽃 유, 참기름, 올리브유, 옥수수 유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레아이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무발열원 물(pyrogen-free water); 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카보네이트 및/또는 폴리안하이드라이드; 및 약학적 제제에 사용되는 기타 비독성 상용성 물질을 포함한다.

[0196]

본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭하고, 합리적인 편익/위험 비율에 비례한다. 약학적으로 허용가능한 염은 본 기술 분야에서 잘 알려져있다. 예를 들어, 문헌 S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에는 약학적으로 허용가능한 염이 기재되어 있고 이는 본원에 참고로서 인용된다. 본 발명 화합물의 약학적으로 허용가능한 염에는 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들이 포함된다. 약학적으로 허용가능한 비독성 산 부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 함께 형성되거나, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 함께 형성되거나, 이온 교환과 같은 본 기술분야에서 사용되는 기타 방법을 사용하여 형성되는 아미노기의 염이다. 기타 약학적으로 허용가능한 염은, 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 구연산염, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 포름산염, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 요오드화수소산, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비온산, 젖산, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말산, 말레아이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코틴산염, 질산염, 올레아이트, 옥살산염, 팔미틴산염, 파모에이트, 페티네이트, 과황산염, 3-페닐프로피오네이트, 인산염, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 황산염, 타르타르산염, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레르산염 등을 포함한다.

[0197]

다른 경우, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 함유할 수 있으며, 따라서 약학적으로 허용가능한 염기로 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 경우에서 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명 화합물의 비교적 비독성인 무기 및 유기 염기 부가염을 지칭한다. 이들 염은 마찬가지로 투여용 비히클 또는 투여형태 제조공정에서 동일 반응계에서 제조될 수 있거나, 또는 유리 산 형태의 정제된 화합물을 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 등의 적합한 염기, 또는 암모니아, 또는 약학적으로 허용가능한 유기 1차, 2차, 3차 또는 4차 아민과 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및 $N+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적 허용가능한 염은 경우에 따라 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 상대 이온을 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다(예를 들어, Berge et al., supra 참조).

[0198]

달리 명시하지 않는 한, 본원에 기술되는 구조는 또한 상기 구조의 모든 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하학적(또는 입체형태)) 형태를 포함하는 것을 의미한다; 예를 들어, 각각의 입체중심에 대한 R 및 S 배열과, Z 및 E 이중 결합 이성체, 및 Z 및 E 입체 이성질체를 포함한다. 따라서, 본 발명 화합물의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하학적(또는 입체형태) 혼합물뿐만 아니라 단일의 입체화학적 이성질체가 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급하지않는 한, 본 발명 화합물의 모든 호변이성체 형태는 본 발명의 범위 내에있다.

[0199]

제공된 화합물은 하나 이상의 사카라이드 잔기(saccharide moieties)를 포함 할 수 있다. 달리 명시하지않는

한, D- 및 L- 형태 및 이의 혼합물 모두는 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 명시하지 않는 한, α- 및 β- 연계된 양태 및 이의 혼합물 모두가 본 발명에 의해 고려된다.

[0200] 만일 예를 들어 본 발명 화합물의 한 특정 거울상 이성질체가 바람직하다면, 이는 비대칭 합성, 키랄 크로마토그래피, 또는 키랄 증강제에 의한 유도에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 생성되는 부분입체 이성질체 혼합물은 분리되고 보조 기능 절단되어 순수 원하는 거울상 이성질체를 제공한다. 대안적으로는, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우에는, 부분입체 이성질체 염이 적절한 광학적 활성의 산 또는 염기로 형성되고, 이어서 본 기술분야에 잘 알려진 분별 결정화(fractional crystallization) 또는 크로마토그래피 수단에 의해 이와 같이 형성된 부분입체 이성질체를 분리한 다음, 순수한 거울상 이성질체를 회수한다.

[0201] 또한, 달리 언급하지 않는 한, 본원에 기술되는 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재하면서만 다른 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 수소의 치환, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C - 풍부 탄소에 의한 탄소의 치환을 포함하는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예컨대 분석 도구로서, 생물학적 분석에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.

[0202] 통상의 기술자라면, 본원에 기재된 합성 방법이 다양한 보호기를 사용함을 알 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "보호기(protecting group)"는 특정 작용기 부분, 예컨대 O, S 또는 N이 마스킹 또는 차단되어 원하는 경우 다른 작용성 화합물 내의 다른 반응성 부위에서 선택적으로 반응을 수행할 수 있게 하는 것을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 보호기는 양호한 수율로 선택적으로 반응하여 투입 반응(projected reaction)에 안정한 보호된 기질을 제공한다; 상기 보호기는 바람직하게는 다른 작용기를 공격하지 않는, 즉시 입수 가능한, 바람직하게는 비독성인 시약에 의해 선택적으로 제거 가능하다; 상기 보호기는 분리 가능한 유도체(더욱 바람직하게는 새로운 입체중심의 생성없이)를 형성한다; 그리고, 상기 보호기는 바람직하게는 추가의 반응 부위를 피하도록 최소의 부가적인 작용기를 갖게된다.

[0203] 본원에서 상세히 설명된 바와 같이, 산소, 황, 질소 및 탄소 보호기가 사용될 수 있다. 제한되지 않는 예로서, 하이드록실 보호기는 다음을 포함한다: 메틸, 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸(MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸(SMOM), 벤질옥시메틸(BOM), p-메톡시벤질옥시메틸(PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 과이어클메틸(GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸(POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트리클로로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEMOR), 테트라하이드로파라닐(THP), 3-브로모테트라하이드로파라닐, 테트라하이드로티오파라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로파라닐(MTHP), 4-메톡시테트라하이드로티오파라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오파라닐 S, S-디옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시페리딘-4-일(CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3a, 6,7,7a-옥타하이드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1- (2-클로로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 일릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6- 디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실록시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스 (4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-페닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9- (9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티오란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S, S-디옥시도, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), 디메틸이소프로필실릴(IPDMS), 디에틸이소프로필실릴(DEIPS), 디메틸헥실실릴(dimethylhexylsilyl), t-부틸디메틸실릴(TBDMs), t-부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리 벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴(DPMS), t-부틸메톡시 페닐실릴(TBMPS), 포름산염, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 폐녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트(레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트(레불리노일디티오아세탈), 폐발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트(메시토에이트), 알킬 메틸 카보네이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트(Fmoc), 알킬 에틸 카보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트(Troc), 2-(트리메틸 실릴)에틸 카보네이트(TMSEC), 2-(페닐술포닐)에틸

카보네이트(Psec), 2-(트리페닐 포스포니오)에틸 카보네이트(Peoc), 알킬 이소부틸 카보네이트, 알킬 비닐 카보네이트 알킬 알릴 카보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카보네이트, 알킬 벤질 카보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카보네이트, 알킬 S-벤질 티오카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카보네이트, 메틸 디티오카보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸 프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, a-나프토에이트, 질산염, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바 메이트, 보레이트, 디메틸포스파노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐설페이트, 황산염, 메탄설포네이트(메실레이트), 벤질술포네이트, 및 토실레이트(Ts). 1,2- 또는 1,3- 디올의 보호를 위해, 보호기는 다음을 포함한다: 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈, 1-t-부틸에틸리덴 케탈, 1-페닐에틸리덴 케탈, (4-메톡시페닐)에틸리덴 아세탈, 2,2,2-트리클로로에틸리덴 아세탈, 아세토니드, 시클로펜틸리덴 케탈, 시클로헥실리덴 케탈, 시클로헵틸리덴 케탈, 벤질리덴 아세탈, p-메톡시벤질리덴 아세탈, 2,4-디메톡시벤질 리덴 케탈, 3,4-디메톡시벤질리덴 아세탈, 2-니트로벤질리덴 아세탈, 메톡시메틸렌 아세탈, 에톡시메틸렌 아세탈, 디메톡시메틸렌 오르토 에스테르, 1-메톡시에틸리 덴 오르토 에스테르, 1-에톡시에틸리딘 오르토 에스테르, 1,2-디메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, a-메톡시벤질리덴 오르토 에스테르, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, a-(N,N'-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사 시클로펜틸리덴 오르토 에스테르, 디-t-부틸실릴렌기(di-t-butylsilylene group)(DTBS), 1,3-(1,1,3,3-테트라 이소프로필디실록사닐리덴) 유도체(TIPDS), 테트라-t-부톡시디실록산-1,3-디일리덴 유도체(TBDS), 시클릭 카보네이트, 시클릭 보로네이트, 에틸 보로네이트, 및 페닐 보로네이트. 아미노 보호기에는 다음이 포함된다: 메틸 카바메이트, 에틸 카바만테, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-di-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라하이드로티옥산틸)메틸] 카르바메이트(DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트(Phenoc), 2,2,2-트리클로로 에틸 카르바메이트(Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트(Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트(hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트(Adpoc), 1,1-디메틸-2- 할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트(DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트(TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐일)에틸 카르바메이트(Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트(t-Bumeoc), 2-(2'-' 및 4'-' 피리딜)에틸 카르바메이트(Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복사미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트(BOC), 1-아다만틸 카르바메이트(Adoc), 비닐 카르바메이트(Voc), 알릴 카르바메이트(Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트(Ipaoc), 신나밀 카르바메이트(Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트(Noc), 8-퀴놀릴 카르바 메이트, N-히드록시페리디닐 카르바 메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트(Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트(Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바 메이트, 4-메틸술피닐벤질 카르바메이트(Msz), 9-안 트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트(Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트(Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트(Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트(Peoc), 2-트리 페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트(Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바 메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바 메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바 메이트, 5-벤즈이속사졸일메틸 카르바 메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐 메틸 카르바메이트(Tcroc), m-니트로페닐 카르바 메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바 메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바 메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, 페노티아지닐-(10)-카르보닐 유도체, N'-p-톨루엔술포닐아미노카르보닐 유도체, N'-페닐아미노티오카르보닐 유도체, t-아밀 카르바메이트, S-벤질티오 카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시카르보닐비닐 카르 바메이트, o-(N,N-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보리닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르 바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리 메틸벤질 카르바메이트

트, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 폐닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시카르보닐아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드, o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아 숙신이미드(Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸페롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물(STABASE), 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디 니트로-4-페리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-페롤린-3-일)-아민, 4차 암모늄염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민(Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민(MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민(PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노(Fcm), N-2-페콜릴아미노 N'-옥사이드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[2-(페리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N',N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타카르보닐크로뮴- 또는 텅스텐)카르보닐]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로 아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥사이드, 디페닐포스핀아미드(Dpp), 디메틸티오포스핀아미드(Mpt), 디페닐티오포스핀아미드(Ppt), 디알킬포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로 벤젠술펜아미드(Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 3-니트로페리딘술펜아미드(Npys), p-톨루엔술폰아미드(Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠 술폰아미드(Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드(Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤زن술폰아미드(Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드(Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드(Mbs), 2,4,6-트리메틸벤زن술폰아미드(Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤زن술폰아미드(1Mds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드(Pmc), 메탄술폰아미드(Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드(SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드(DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드, 및 폐나실술폰아미드. 예시적인 보호기들이 본원에 상세하게 기재되어 있지만, 본 발명은 이들 보호기에 한정되도록 의도되지 않는 것임이 이해될 것이다; 오히려, 다양한 추가적인 동등한 보호기가 상기 기준을 사용하여 용이하게 식별되고 본 발명의 방법에서 이용될 수 있다. 또한, 다양한 보호기가 문헌 Greene and Wuts (supra)에 기재되어 있다.

[0204]

본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환된(optionally substituted)" 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된(substituted)"은 "임의로(optionally)"라는 용어가 앞에 있든 그렇지 않든간에, 지정된 잔기의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 치환됨을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, "임의로 치환된"기는 상기 기의 각 치환가능한 위치에 적절한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체는 모든 위치에서 같거나 다를 수 있다. 본 발명에 의해 구상되는 치환체의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 초래하는 것들이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한(stable)"은 화합물의 생산, 검출 및 특정 실시양태에서 이들의 회수, 정제 및 본원에 기술하는 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건하에 있을 때 상기 화합물이 실질적으로 변형되지 않음을 나타낸다.

[0205]

"임의로 치환된"기의 치환가능한 탄소 원자 상의 적합한 일가 치환체는, 독립적으로 할로겐; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH(OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph(R}^\circ\text{로 치환될 수 있음)}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph(R}^\circ\text{로 치환될 수 있음)}$; $-\text{CH=CHPh(R}^\circ\text{로 치환될 수 있음)}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-피리딜(R}^\circ\text{로 치환될 수 있음)}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C(S)R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C(O)NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C(S)NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C(O)OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)R}^\circ$; $-\text{C(S)R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)R}^\circ$; $-\text{OC(O)(CH}_2)_{0-4}\text{SR}$, $-\text{SC(S)SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC(O)R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)NR}^\circ_2$; $-\text{C(S)NR}^\circ_2$; $-\text{C(S)SR}^\circ$;

$-\text{SC(S)SR}^{\circ}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)NR}_2^{\circ}$; $-\text{C(O)N(OR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$; $-\text{C(O)C(O)R}^{\circ}$; $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^{\circ}$; $-\text{C(NOR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^{\circ}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)2R}^{\circ}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)2OR}^{\circ}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)2R}^{\circ}$; $-\text{S(O)2NR}_2^{\circ}$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)R}^{\circ}$; $-\text{N(R}^{\circ})\text{S(O)2NR}_2^{\circ}$; $-\text{N(R}^{\circ})\text{S(O)2R}^{\circ}$; $-\text{N(OR}^{\circ})\text{R}^{\circ}$; $-\text{C(NH)NR}_2^{\circ}$; $-\text{P(O)2R}^{\circ}$; $-\text{P(O)R}^{\circ}_2$; $-\text{OP(O)R}^{\circ}_2$; $-\text{OP(O)(OR}^{\circ})_2$; SiR_3° ; $-(\text{C}_{1-4}$ 칙쇄형 또는 분지형)알킬렌) $0-\text{N(R}^{\circ})_2$; 또는 $-(\text{C}_{1-4}$ 칙쇄형 또는 분지형)알킬렌) $\text{C(O)O-N(R}^{\circ})_2$, 여기서 각 R° 는 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-(5-6\text{-원 헤테로아릴 고리})$, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로 원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 또는 상기 정의에도 불구하고, 개재된 원자(들)과 함께 취해진, R° 의 2개 독립된 존재들(independent occurrences)은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로 원자를 갖는 3-12-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노- 또는 바이 시클릭 고리를 형성하며, 이는 하기 정의하는 바와 같이 치환될 수 있다.

[0206] R° (또는 개재된 원자들과 함께 R° 의 2개 독립된 존재들을 취함으로써 형성된 고리) 상의 적합한 일가 치환체는, 독립적으로 할로겐, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^{\Delta}$, $-(\text{할로R}^{\Delta})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^{\Delta}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH(OR}^{\Delta})_2$; $-\text{O}(\text{할로R}^{\Delta})$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)R}^{\Delta}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C(O)OR}^{\Delta}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^{\Delta}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^{\Delta}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}_2^{\Delta}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}_3^{\Delta}$, $-\text{OSiR}_3^{\Delta}$, $-\text{C(O)SR}^{\Delta}$, $-(\text{C}_{1-4}$ 칙쇄형 또는 분지형 알킬렌) C(O)OR^{Δ} , 또는 $-\text{SSR}$ 이다. 여기서, 각각의 R^{Δ} 는 비치환이거나 또는 "할로(halo)"가 선행하는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리로부터 독립적으로 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자상의 적합한 2가 치환체는 $=\text{O}$ 및 $=\text{S}$ 를 포함한다.

[0207] "임의로 치환된"기의 포화된 탄소 원자상의 적합한 2가 치환체는 다음을 포함한다: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}_2^*$, $=\text{NNHC(O)R}^*$, $=\text{NNHC(O)OR}^*$, $=\text{NNHS(O)2R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C(R}_2^*))_{2-3}\text{O}-$, 또는 $-\text{S}(\text{C(R}_2^*))_{2-3}\text{S}-$, 여기서 R^* 의 각각의 독립된 존재는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의로 치환된"기의 인접한 치환가능한 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환체는 $-\text{O}(\text{CR}_2^*)_{2-3}\text{O}-$ 를 포함하며, 여기서 R^* 의 각각의 독립된 존재는 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

[0208] R^* 의 지방족기 상에 적당한 치환체는 할로겐, $-\text{R}^{\Delta}$, $-(\text{할로R}^{\Delta})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\Delta}$, $-\text{O}(\text{할로R}^{\Delta})$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)OR}^{\Delta}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\Delta}$, $-\text{NR}_2^{\Delta}$, 또는 $-\text{NO}_2$ 를 포함하고, 여기서 각 R^{Δ} 은 비치환이거나 "할로(halo)"가 선행하는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다.

[0209] "임의로 치환된"기의 치환 가능한 질소 상에 적합한 치환기는 $-\text{R}^{\dagger}$, $-\text{NR}_2^{\dagger}$, $-\text{C(O)R}^{\dagger}$, $-\text{C(O)OR}^{\dagger}$, $-\text{C(O)C(O)R}^{\dagger}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^{\dagger}$, $-\text{S(O)2R}^{\dagger}$, $-\text{S(O)2NR}_2^{\dagger}$, $-\text{C(S)NR}_2^{\dagger}$, $-\text{C(NH)NR}_2^{\dagger}$, 또는 $-\text{N(R}^{\dagger})\text{S(O)2R}^{\dagger}$ 를 포함하고, 각 R^{\dagger} 은 독립적으로 수소, 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C_{1-6} 지방족, 비치환 $-\text{OPh}$, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이고, 또는 상기 정의에도 불구하고, 개재된 원자(들)과 함께 취해진, R^{\dagger} 의 2개 독립된 존재들(independent occurrences)은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로 원자를 갖는 비치환 3-12-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노- 또는 바이 시클릭 고리를 형성한다. R^{\dagger} 의 지방족기 상에 적합

한 치환기는 독립적으로 할로겐, $-R^\Delta$, -(할로 R^Δ), $-OH$, $-OR^\Delta$, $-O(\text{할로}R^\Delta)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\Delta$, $-NH_2$, $-NHR^\Delta$, $-NR^\Delta_2$, 또는 $-NO_2$ 이고, 여기서 각 R^Δ 는 비치환하거나 "할로(halo)"가 선행하는 경우 하나 이상의 할로겐으로만 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 0-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다.

[0210] 본원에서 사용되는 "비경구 투여(parenteral administration)" 및 "비경구 투여된"이라는 문구는 일반적으로 주사에 의한 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 이는 제한됨이 없이 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 낭내(intracapsular), 안와내(intraorbital), 심장내, 피내(intradermal), 복강내, 기관경유(transstracheal), 피하, 표피하(subcuticular), 관절내(intraarticular), 피막하(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척수내, 흉골내(intrasternal) 주사 및 주입을 포함한다.

[0211] 본원에서 사용되는 "전신 투여(systemic administration)", "전신 투여된", "말초 투여(peripheral administration)" 및 "말초 투여된"이라는 문구는 환자의 몸에 들어가도록, 중추 신경계에 직접적으로 투여되는 것이 아닌 화합물, 약물 또는 기타 물질의 투여를 의미하며, 따라서 대사 및 기타 유사 과정, 예컨대 피하 투여의 대상이 된다.

[0212] 본원에서 사용되는 용어 "농축된(enriched)"은 하나 이상의 종의 증가된 비율을 갖는 혼합물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 혼합물은 상기 혼합물 중에서 하나 이상의 원하는 종의 비율을 증가시키는 공정 후에 "농축"된다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 10%를 초과하여 이루어진다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 25%를 초과하여 이루어진다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 40%를 초과하여 이루어진다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 60%를 초과하여 이루어진다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 85%를 초과하여 이루어진다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 90%를 초과하여 이루어진다. 일부 실시양태에서, 원하는 종은 혼합물의 95%를 초과하여 이루어진다. 이러한 비율들은 얼마든지 여러 방법, 예컨대 몰비, 부피 대 부피, 또는 중량 대 중량으로 측정될 수 있다.

[0213] 용어 "순수(pure)"는 관련된 비표적 구조 또는 화학적 전구체(화학적으로 합성된 경우)의 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 화합물을 지칭한다. 이러한 특질은 "순도(purity)"로 측정되거나 표현될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 화합물은 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% 및 0.1% 미만의 비표적 구조 또는 화학적 전구체를 갖는다. 특정의 실시양태에서, 본 발명의 순수 화합물은 단지 하나의 프로사포게닌 화합물(prosapogenin compound)이다(즉, 다른 프로사포닌으로부터 표적 프로사포게닌의 분리).

[0214] "탄수화물(carbohydrate)"이란 용어는 당 또는 당의 중합체를 의미한다. 용어 "당류(saccharide)", "다당류(polysaccharide)", "탄수화물" 및 "올리고당(oligosaccharide)"은 서로 바꾸어 사용할 수 있다. 대부분의 탄수화물은 많은 수산기를 가진 알데히드 또는 케톤이며, 보통 분자의 각 탄소 원자에 하나씩 존재한다. 탄수화물은 일반적으로 분자식 $C_nH_{2n}O_n$ 을 갖는다. 탄수화물은 단당류(monosaccharide), 이당류(disaccharide), 삼당류(trisaccharide), 올리고당류(oligosaccharide) 또는 다당류(polysaccharide)일 수 있다. 가장 기본적인 탄수화물은 글루코스, 수크로스, 갈락토스, 만노스, 리보스, 아라비노스, 크실로오스 및 과당과 같은 단당류이다. 이당류는 2개 결합된 단당류이다. 예시적인 이당류는 수크로오스, 말토즈, 셀로비오스 및 락토오스를 포함한다. 전형적으로, 올리고당은 3 내지 6개의 단당류 단위(예컨대, 라피노오스, 스타키오스)를 포함하고, 다당류는 6개 이상의 단당류 단위를 포함한다. 예시적인 다당류는 전분, 글리코겐 및 셀룰로오스를 포함한다. 탄수화물은 히드록실기가 제거된 2'-데옥시리보스, 히드록실기가 불소로 치환된 2'-플루오로리보스 또는 질소 함유 형태의 글루코스인 N-아세틸글루코사민과 같은 변형된 당류 단위를 함유할 수 있다. (예컨대, 2'-플루오로리보스, 테옥시리보스 및 헥소오스). 탄수화물은 많은 상이한 형태, 예를 들면, 순응체, 고리형, 비고리형, 입체이성질체, 호변이성질체, 아노머 및 이성질체로서 존재할 수 있다.

[0215] 본 출원의 추가의 목적, 특징 및 이점은 도면과 함께 고려될 때 이하 기재되는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0216] 항암제, 항바이러스제 및 항균성 백신의 임상적 성공은 독성을 약화시킨 신규한 강력한 보강제(adjuvant)의 발견과 보강제로의 접근에 결정적으로 의존한다. 이러한 맥락에서, *Quillaja saponaria*(QS)의 수피 추출물의 특정 분획은 면역 요법에서 매우 강력한 보강제임이 입증된 바 있다.

[0217] 착물 트리테르펜 글리코시드 사포닌(complex triterpene glycoside saponin)의 이성질체 형태를 포함하는

(Soltysik, S.; Wu, J. Y.; Recchia, J.; Wheeler, D. A.; Newman, M. J.; Coughlin, R. T.; Kensil, C. R. Vaccine 1995, 13, 1403-1410; Kensil, C. R. Crit. Rev. Drug Carrier Syst. 1996, 13, 1-55) QS-21 분획물(Kensil, C. R.; Patel, U.; Lennick, M.; Marcianni, D. J. Immunol. 1991, 146, 431-437)은 이전에는 여러 항종양제와(흑색 종, 유방암, 소세포 폐암, 전립선 암)(Livingston, P. O.; Ragupathi, G. Hum. Vaccines 2006, 2, 137-143) 감염성 질병(HIV, 말라리아) 백신 치료법(Sasaki, S.; Sumino, K.; Hamajima, K.; Fukushima, J.; Ishii, N.; Kawamoto, S.; Mohri, H.; Kensil, C. R.; Okuda, K. J. Virol. 1998, 72, 4931-4939; Evans, T. G., et al. Vaccine 2001, 19, 2080-2091; Kashala, O., et al. Vaccine 2002, 20, 2263-2277; Carcaboso, A. M.; Hernandez, R. M.; Igartua, M.; Rosas, J. E.; Patarroyo, M. E.; Pedraz, J. L. Vaccine 2004, 22, 1423-1432)에 있어서 가장 유망한 면역 보강제로 여겨졌다(Kim, S. K.; Ragupathi, G.; Musselli, C.; Choi, S. J.; Park, Y. S.; Livingston, P. O. Vaccine 2000, 18, 597-603).

[0218] 그러나, 암 환자에서 QS-21의 내약 용량은 일반적으로 100-150 μ g을 초과하지 않으며, 그 이상의 경우 심각한 국소 홍반 및 전신 독감 유사 증상이 발생한다. QS-21의 잠재된 불안정성은 그의 분해(breakdown)와 관련된 독성을 유발할 수 있다. 또한, QS-21은 용혈성이이며, 이 용혈 활성(hemolytic activity)은 이전에 QS-21의 보강제 활성(adjvant activity)의 적어도 일부가 그의 용혈 특성과 관련이 있다고 가설화되어왔다. QS-21의 여러 단점 중 일부는 유화액(GlaxoSmithKline(GSK) 또는 리포솜(AS01, GSK)에 의한 AS02)에 의한 제제에 의해 부분적으로 다루어졌지만, 이러한 용액은 차선책이며, 높은 내약성 및/또는 감소된 부작용을 유지하면서도 양호한 보강특성을 나타내는 개선된 보강제가 여전히 강하게 요구된다.

[0219] 이제 놀랍게도, 본 발명자들은 일부 실시양태에서 QS-21의 합성 유사체 및 QS-7과 같은 다른 QS 추출 분획인 본 출원의 화합물이 높은 내약성 및/또는 감소된 부작용뿐만 아니라 중요한 독립적인 보강제 활성을 보유한다는 것을 발견했다. 이들 새로운 증강제 화합물은 예방적 및 치료적 백신 접종 프로그램에의 용도로서 천연 QS-21보다 더 생산비용이 절감되며, 보다 안정적이고, 보다 효과적이며, 독성이 더 적다. 일부 실시양태는 마우스의 약리학/독성학 연구에서 약 1000mcg의 인간 투여량에 가까운 투여량에서 검출 가능한 독성을 갖지 않는다. 일부 실시양태는 이의 보강 특성을 여전히 유지하면서도 놀랍게도 완전히 비용혈성(nonhemolytic)이다. 이는 어느 정도는 놀라운 것이다. 왜냐면, 처음에는 QS-21 독성과 역가 둘 다가 QS-21과 관련된 용혈 및 기타 세포 독성과 관련있다고 생각되었기 때문이다. 본 출원의 일부 실시양태는 QS-21의 아실쇄의 불안정한 에스테르 결합을 매우 안정한 아미드 결합으로 대체함으로써 보다 더 큰 안정성 및 더 적은 용혈 활성을 나타내어 QS-21의 보조 활성 유사체를 생성한다. 일부 실시양태는 또한 QS-21에 비해 단순화 된 구조를 가짐에도 불구하고 보강제 활성을 유지하여, 합성 QS-21과 비교하여 더 높은 합성 수율 및 상당히 감소된 합성 단계 및 제조 비용을 낮는다.

[0220] 본 출원은 또한 본 출원의 화합물을 합성하는 효율적인 반합성 방법을 제공하고 이로써 이 강력한 부류의 보강제에 접근하는데 필요한 합성 단계의 수를 상당히 감소시킨다.

[0221] 또한, 본 출원은 박테리아 또는 바이러스와 관련된 항원의 면역학적 유효량과 함께 본원의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 본 출원의 발명의 대상에 포함된 박테리아 또는 바이러스는 B형 간염(Hepatitis B), 폐렴구균(pneumococcus), 디프테리아(diphtheria), 파상풍(tetanus), 백일해(pertussis), 또는 B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelli 및 B. japonica와 같은 보렐리아 속(genus Borrelia)의 밀접하게 관련된 스피로해타(spirochetes)를 포함하여 라임 병(Lyme disease)과 관련된 것들로 구성된다.

[0222] 또한, 본 출원은 면역학적 유효량의 약학적 조성물 또는 본 출원 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에게 백신 접종하는 방법을 포함한다. 또한, 본 출원은 면역학적 유효량의 약학적 조성물 또는 본원 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 백신에 대한 면역 반응을 증가시키는 방법을 포함한다.

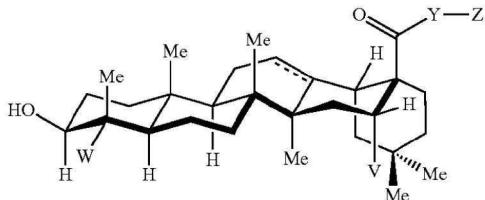
화합물

[0224] 본 발명의 화합물은 일반적으로 상술된 화합물을 포함하고, 본원에 개시된 부류(classes), 아부류(subclasses) 및 화학종(species)에 의해 추가로 예시된다. 일부 실시양태에서, 제공된 화합물은 자연 발생하는 트리테르펜 글리코사이드 사포닌(triterpene glycoside saponins) 및 이의 중간체의 유사체이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표(CAS 번전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)에 따라 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리는 Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

예시적 화합물의 기재

[0226] 일부 실시양태에 있어서, 제공된 화합물은 퀼라야 사포닌(*Quillaja saponins*)의 유사체이다. 일부 실시양태에 있어서, 제공된 화합물은 프로사포게닌(prosapogenins)이다. 특정의 실시양태에서, 제공된 화합물은 QS-7 및 QS-21의 유사체이며 강력한 중강제 활성을 갖는다.

[0227] 일 측면에서, 본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0228]

[0229] (I)

[0230] 여기서,

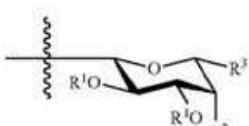
[0231] ——는 단일 또는 이중 결합이고;

[0232] W는 $-\text{CHO}\text{O}^{\circ}$ 이고;

[0233] V는 수소 또는 OR^x 이고;

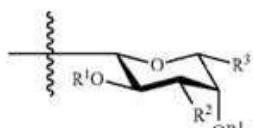
[0234] Y는 CH_2 , $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, 또는 $-\text{NH}-\text{O}$ 이고;

[0235] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아실 및 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 또는 비환식 임의 치환된 잔기(moiety); 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



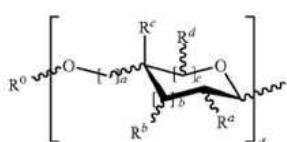
[0236]

또는



[0237]

[0238] 여기서, R^1 의 각 존재(occurrence)는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0239]

[0240] 여기서:

[0241] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0242] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0243] R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴,

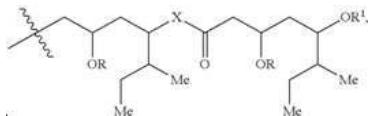
아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0244] R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , $NHCOR$, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0245] R^2 는 수소, 할로겐, OH, OR, $OC(O)R^4$, $OC(O)OR^4$, $OC(O)NHR^4$, $OC(O)NRR^4$, $OC(O)SR^4$, $NHC(O)R^4$, $NRC(O)R^4$, $NHC(O)OR^4$, $NHC(O)NHR^4$, $NHC(O)NRR^4$, NHR^4 , $N(R^4)_2$, NHR^4 , NRR^4 , N_3 , 또는 C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0246] R^3 는 수소, 할로겐, CH_2OR^1 , 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0247] R^4 는 $-T-R^z$, $-C(O)-T-R^z$, $-NH-T-R^z$, $-O-T-R^z$, $-S-T-R^z$, $-C(O)NH-T-R^z$, $C(O)O-T-R^z$, $C(O)S-T-R^z$, $C(O)NH-T-O-T-R^z$, $-O-T-R^z$, $-T-O-T-R^z$, $-T-S-T-R^z$, 또는



[0248]

[0249] 여기서,

[0250] X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

[0251] T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

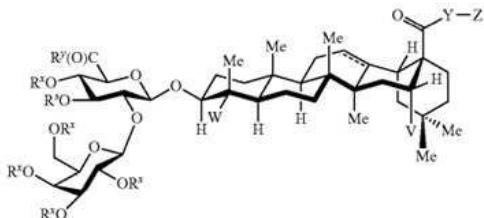
[0252] R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^1$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0253] R^x 의 각 존재는 독립적으로 수소 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

[0254] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-6} 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이거나, 또는

[0255] 동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0256] 일 측면에서, 본원은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



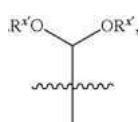
[0257]

[0258] (II)

[0259] 여기서,

[0260] ——는 단일 또는 이중 결합이고;

[0261] W는 Me, -CHO, 또는



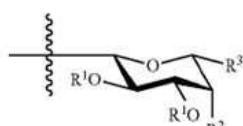
[0262]

이 고;

[0263] V는 수소 또는 OR^x이고;

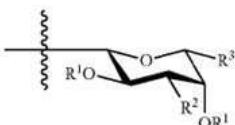
[0264] Y는 CH₂, -O-, -NR-, 또는 -NH-이 고;

[0265] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아실, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 환식 또는 비환식 잔기; 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



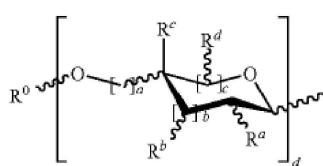
[0266]

또는



[0267]

[0268] 여기서 R^1의 각 존재는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이다:



[0269]

[0270] 여기서:

[0271] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0272] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0273]

R^0는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴,

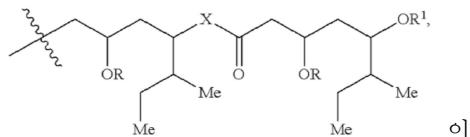
아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0274] R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , NHCOR, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0275] R²는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0276] R³는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0277] R^4 는 $-T-R^z$, $-C(O)-T-R^z$, $-NH-T-R^z$, $-O-T-R^z$, $-S-T-R^z$, $-C(O)NH-T-R^z$, $C(O)O-T-R^z$, $C(O)S-T-R^z$, $C(O)NH-T-O-T-R^z$, $-O-T-R^z$, $-T-O-T-R^z$, $-T-S-T-R^z$, 또는



[0278]

여기서,

[0280]

X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

[0281]

T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

502821

R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^1$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$ 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0283]

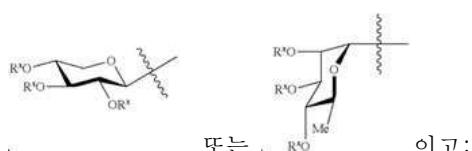
R^x 의 각 존재는 독립적으로 수소 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;

[0284]

R' 는 $-OH$, $-OR$, 또는 에스테르, 아미드, 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

[0285]

$$R^{\frac{s}{2}}$$

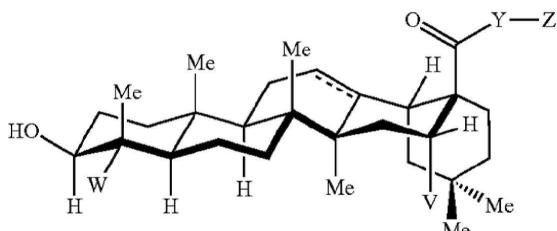


[0286]

P^X 의 각각의 종류는 동일점으로 6-10-의 일부 C_+ 집합 또는 정수, 삼수 및 합으로 이루어진 구으로부터

독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로 원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고; 또는:

- [0288] 2개의 R^{x'}는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0289] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이거나, 또는
- [0290] 동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.
- [0291] 일 측면에서, 본원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0292]

(I)

[0293]

여기서,

[0294]

— — 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0295]

W는 —CHO—고;

[0296]

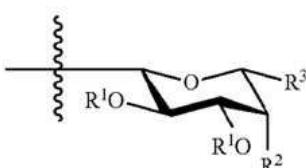
V는 —OH—고;

[0297]

Y는 —O—고;

[0298]

여기서 Z는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이다:

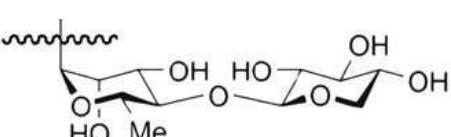


[0299]

여기서:

[0300]

R¹은 독립적으로 H 또는



[0301]

R²는 NHR⁴—고;

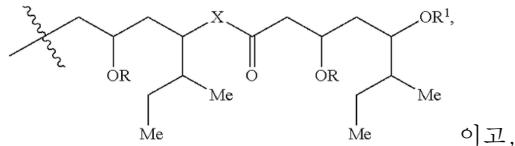
[0302]

R³는 CH₂OH—고; 및

[0303]

R⁴는 —T-R^z, —C(O)-T-R^z, —NH-T-R^z, —O-T-R^z, —S-T-R^z, —C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z,

$-O-T-R^z$, $-T-O-T-R^z$, $-T-S-T-R^z$, 또는



[0307]

이고,

[0308]

여기서:

[0309]

 X 는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

[0310]

T는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

[0311]

R^z 는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^1$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C_{1-6} 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이다.

[0312]

본원의 화합물은 본 절의 일부로서 제시된 속(genus) 정의에 포함되는 화합물들을 포함하지만 반드시 이에 한정되는 것은 아님을 통상의 기술자라면 이해할 것이다. 본원에 포함되는 화합물은 전체로서 명세서 전체에 개시된 화합물들의 적어도 전부를 포함하며, 각 속 내의 모든 개별 화학종들(species)을 포함한다.

[0313]

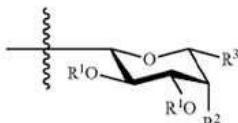
소정의 실시양태에서, V는 OR^x 이다. 소정의 실시양태에서, V는 OH이다. 소정의 실시양태에서는, V는 H이다.

[0314]

소정의 실시양태에서, Y는 $-O-$ 이다. 소정의 실시양태에서는, Y는 $-NH-$ 이다. 소정의 실시양태에서는, Y는 $-NR-$ 이다. 소정의 실시양태에서, Y는 CH_2 이다.

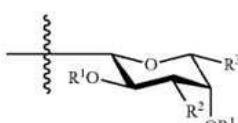
[0315]

소정의 실시양태에서, Z는 수소이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 환식 또는 비환식 임의로 치환된 잔기(moiety)이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 아실이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 지방족이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 헤테로지방족이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 아릴이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 아릴알킬이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 헤테로아릴이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 헤테로아릴이다. 소정의 실시양태에서는, Z는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이다:



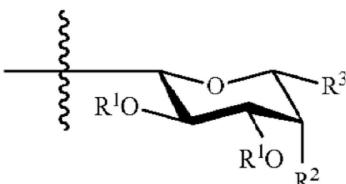
[0316]

또는



[0317]

일부 실시양태에서는, Z는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이다:

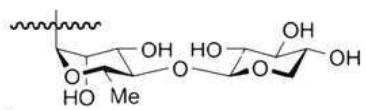


[0319]

여기서:

[0320]

 R^1 은 독립적으로 H 또는

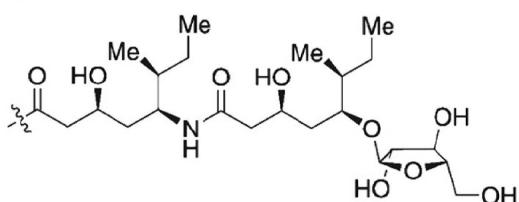


[0322] 이고,

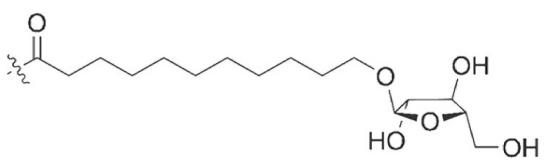
[0323] R^2 는 NHR^4 이고,

[0324] R^3 는 CH_2OH 이고,

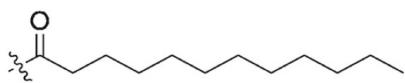
[0325] R^4 는 하기로부터 선택된다:



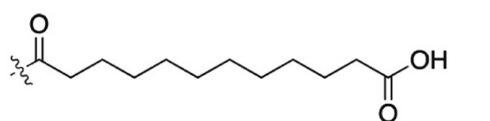
[0326]



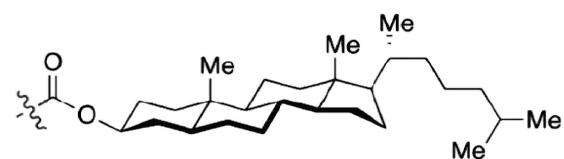
[0327]



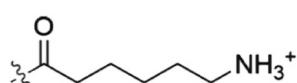
[0328]



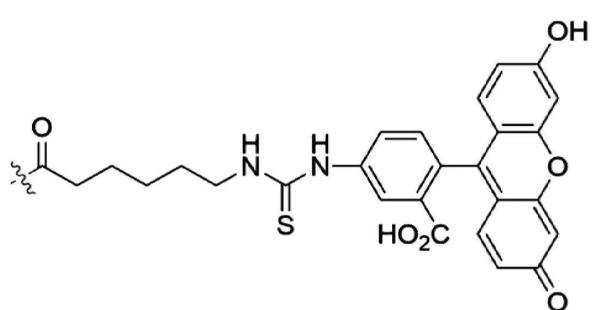
[0329]



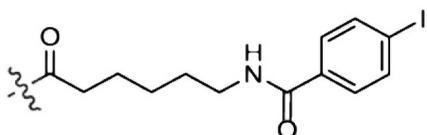
[0330]



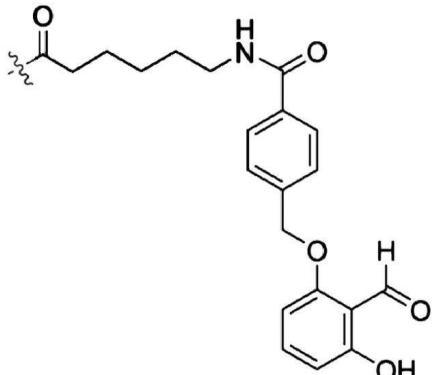
[0331]



[0332]

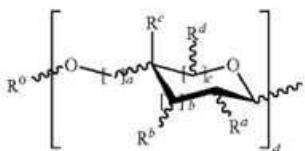


[0333]



[0334]

[0335] 일부 실시양태에서, R^1 은 R^x 이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이다:



[0336]

[0337] 일부 측면에서, a, b 및 c의 각각의 존재(occurrence)는 독립적으로 0, 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, d는 1-5의 정수이다. 일부 실시양태에서, 각각의 d 팔호 구조는 동일할 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 d 팔호 구조는 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, d 팔호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, b와 c의 합은 1 또는 2이다.

[0338]

일부 실시양태에서, R^0 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 산소 보호기에서 선택된 산소 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 알킬 에테르이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 벤질 에테르이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 실릴 에테르이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 아세탈이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 케탈이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 에스테르이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 카르바메이트이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 카르보네이트이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 임의로 치환된 잔기(moiety)이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 C_{1-6} 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^0 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7 원 헤테로시클 릴이다.

[0339]

일부 실시양태에서, R^a 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 OH이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 OR이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 OR^x 이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 NR_2 이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 NHCOR이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 C_{1-6} 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^a 는 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖

는 5-10- 원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^a는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0340] 일부 실시양태에서, R^b는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^b는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^b는 OH이다. 일부 실시양태에서, R^b는 OR이다. 일부 실시양태에서, R^b는 OR^x이다. 일부 실시양태에서, R^b는 NR₂이다. 일부 실시양태에서, R^b는 NHCOR이다. 일부 실시양태에서, R^b는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^b는 C₁₋₁₀ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^b는 C₁₋₆ 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^b는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^b는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^b는 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^b는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0341] 일부 실시양태에서, R^b는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^b는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^b는 OH이다. 일부 실시양태에서, R^b는 OR이다. 일부 실시양태에서, R^b는 OR^x이다. 일부 실시양태에서, R^b는 NR₂이다. 일부 실시양태에서, R^b는 NHCOR이다. 일부 실시양태에서, R^b는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^b는 C₁₋₁₀ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^b는 C₁₋₆ 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^b는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^b는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^b는 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^b는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0342] 일부 실시양태에서, R^c는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^c는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^c는 OH이다. 일부 실시양태에서, R^c는 OR이다. 일부 실시양태에서, R^c는 OR^x이다. 일부 실시양태에서, R^c는 NR₂이다. 일부 실시양태에서, R^c는 NHCOR이다. 일부 실시양태에서, R^c는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^c는 C₁₋₁₀ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^c는 C₁₋₆ 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^c는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^c는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^c는 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^c는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

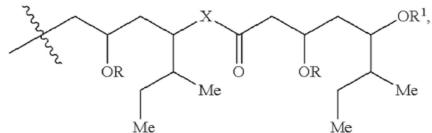
[0343] 일부 실시양태에서, R^d는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^d는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^d는 OH이다. 일부 실시양태에서, R^d는 OR이다. 일부 실시양태에서, R^d는 OR^x이다. 일부 실시양태에서, R^d는 NR₂이다. 일부 실시양태에서, R^d는 NHCOR이다. 일부 실시양태에서, R^d는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^d는 C₁₋₁₀ 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^d는 C₁₋₆ 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^d는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^d는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^d는 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^d는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0344] 일부 실시양태에서, R²는 수소이다. 일부 실시양태에서, R²는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R²는 OH이다. 일부 실시양태에서, R²는 OR이다. 일부 실시양태에서, R²는 OC(O)R⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 OC(O)OR⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 OC(O)NHR⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 OC(O)NRR⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 OC(O)SR⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 NHC(O)R⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 NRC(O)R⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 NHC(O)OR⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 NHC(O)NHR⁴이다. 일부 실시양태에서, R²는 NHC(O)NRR⁴이다. 일부

부 실시양태에서, R^2 는 NHR^4 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $N(R^4)_2$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 NHR^4 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 NRR^4 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 N_3 이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 C_{1-6} 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0345] 일부 실시양태에서, R^3 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 CH_2OR^1 이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 C_{1-10} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 C_{1-6} 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^3 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0346] 일부 실시양태에서, R^4 는 $-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-C(O)-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-NH-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-O-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-S-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-C(O)NH-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $C(O)O-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $C(O)S-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $C(O)NH-T-O-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-O-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-T-O-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-T-S-T-R^z$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는



이다.

[0347] 일부 실시양태에서, X 는 $-O-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $-NR-$ 이다. 일부 실시양태에서, X 는 $T-R^z$ 이다.

[0349] 일부 실시양태에서, T 는 공유 결합 또는 2가 C_{1-26} 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이다.

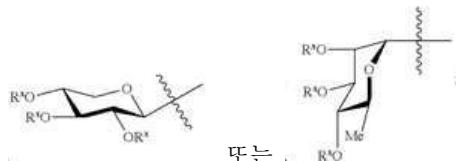
[0350] 일부 실시양태에서, R^z 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 할로겐이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-OR^x$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-OR^1$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-OR^{1'}$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-SR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 NR_2 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-C(O)OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-C(O)R$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-NHC(O)R$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $-NHC(O)OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 $NC(O)OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 아실이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 헤테로아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10-원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R^z 는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴이다.

[0351] 일부 실시양태에서, R^x 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 산소 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 알킬에테르이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 벤질에테르이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 실릴에테르이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 아세탈이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 케탈이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 에스테르이다. 일부 실

시양태에서, R^x 는 카르바메이트이다. 일부 실시양태에서, R^x 는 카르보네이트이다.

[0352] 일부 실시양태에서, R^y 는 $-OH$ 이다. 일부 실시양태에서, R^y 는 $-OR$ 이다. 일부 실시양태에서, R^y 는 카르복실 보호기이다. 일부 실시양태에서, R^y 는 에스테르이다. 일부 실시양태에서, R^y 는 아마이드이다. 일부 실시양태에서, R^y 는 히드라지드이다.

[0353] 일부 실시양태에서, R^s 는



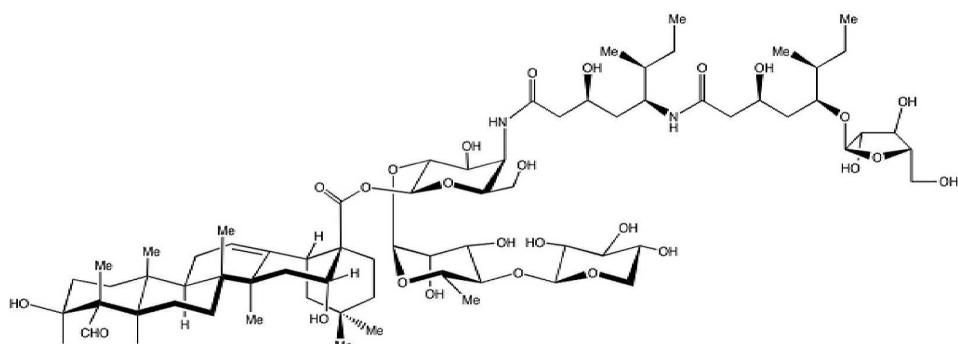
[0355] 일부 실시양태에서, $R^{x'}$ 는 임의로 치환된 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, $R^{x'}$ 는 임의로 치환된 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, $R^{x'}$ 는 임의로 치환되거나, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-6} 헤테로지방족이다. 일부 실시양태에서, 2개의 $R^{x'}$ 는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0356] 일부 실시양태에서, R은 수소이다. 일부 실시양태에서, R은 아실이다. 일부 실시양태에서, R은 아릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R은 6-10-원 아릴이다. 일부 실시양태에서, R은 C_{1-6} 지방족이다. 일부 실시양태에서, R은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 C_{1-6} 헤�테로지방족이다. 일부 실시양태에서, 동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릭 고리를 형성한다.

[0357] 일부 실시양태에서, $R^{1'}$ 은 R^1 과 동일한 실시양태를 갖는다.

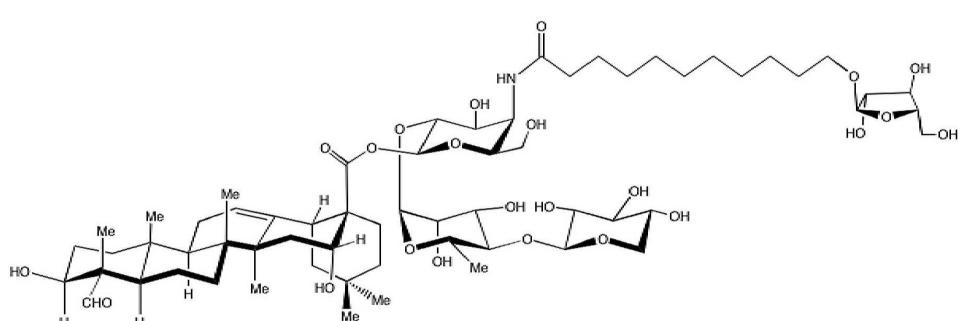
[0358] 화학식 I의 예시적 화합물들을 하기 표 1에 기재한다:

표 1. 화학식 I의 예시적 화합물



[0360]

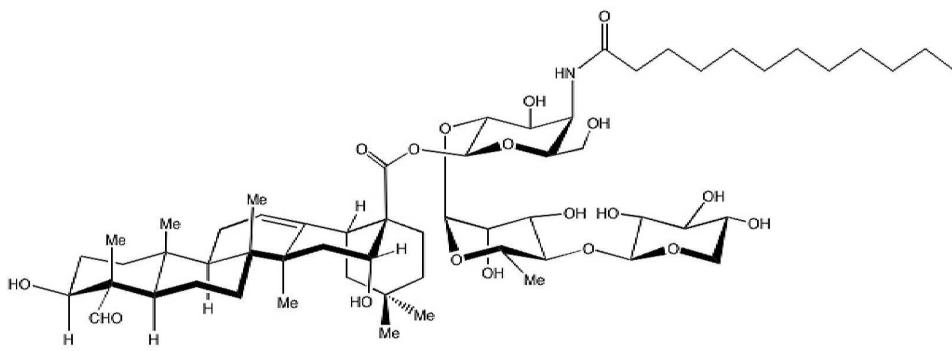
I-1



[0362]

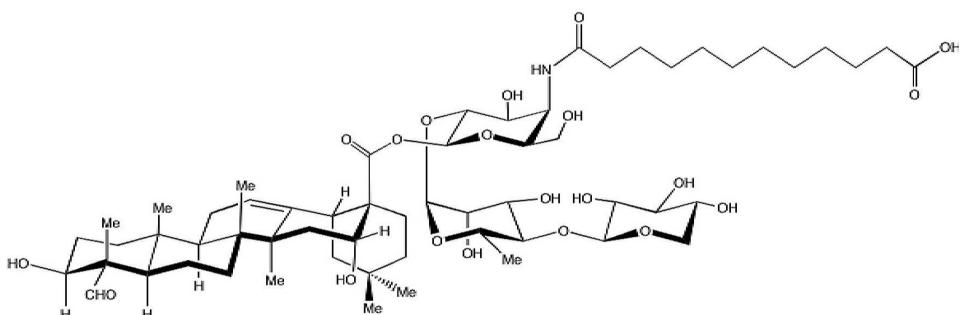
[0363]

I-2



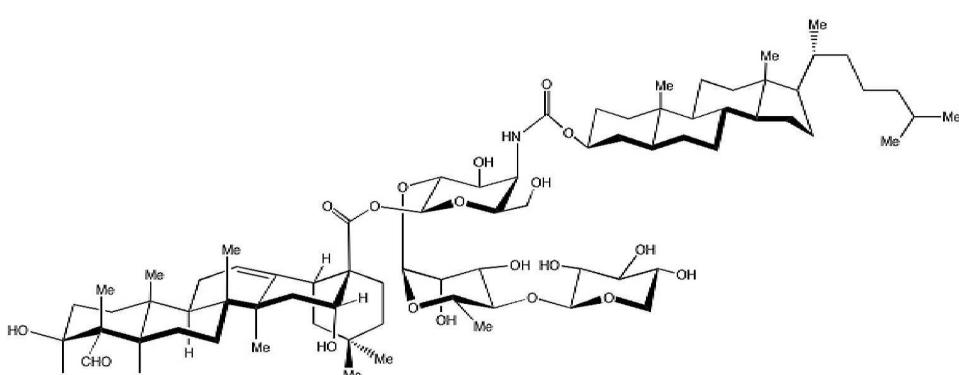
[0364]

I-3



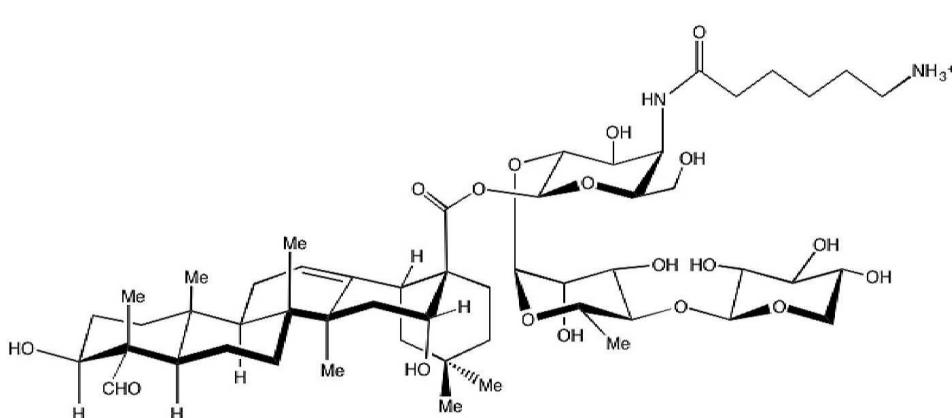
[0365]

I-4



[0366]

I-5



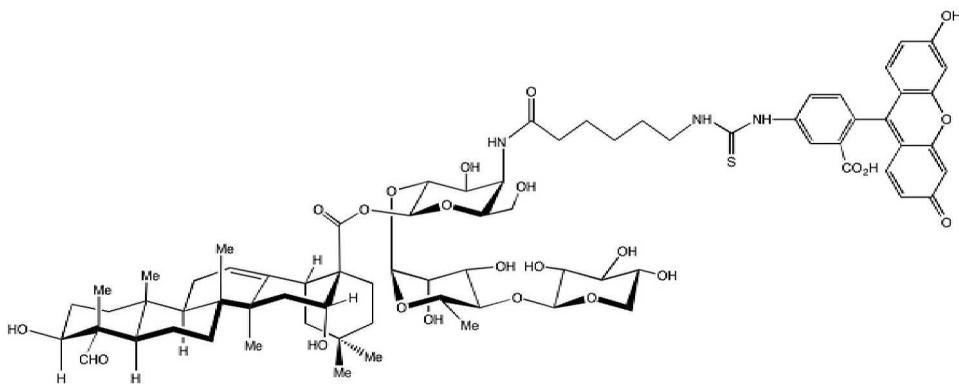
[0367]

I-6



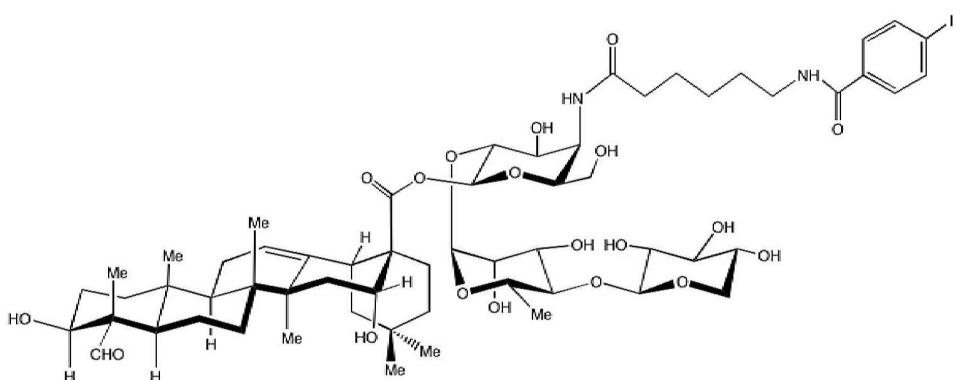
[0371]

I-6



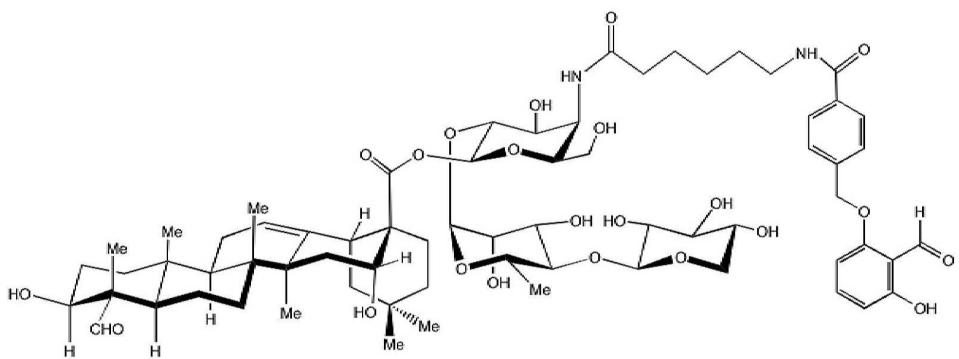
[0372]

I-7



[0374]

I-8



[0376]

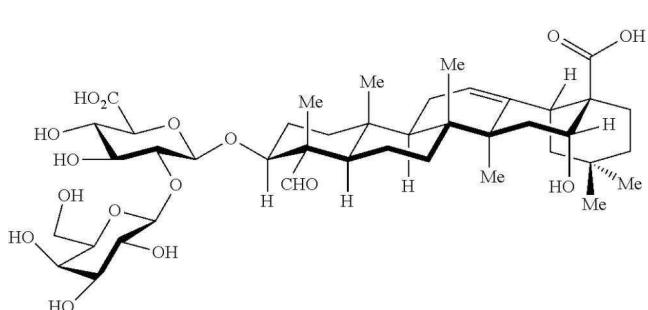
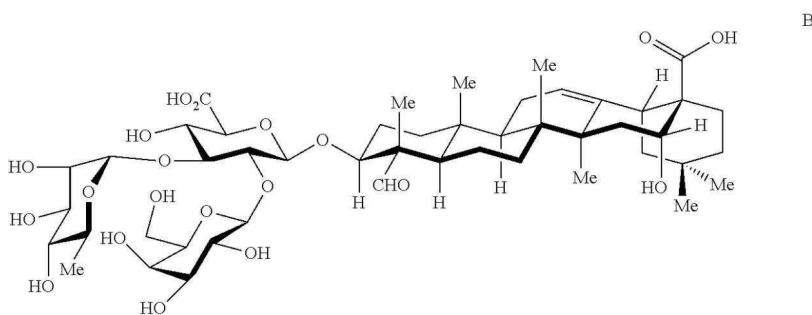
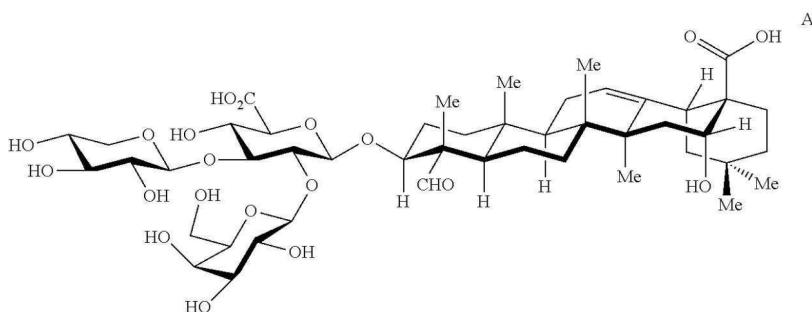
I-9

[0378] 자연 발생하는 프로사포게닌 또는 사포닌에 대한 분리 또는 분해 연구의 결과인 종래기술에 개시된 화합물을 청구하는 것이 본 발명의 목적이 아니라는 것을 이해할 것이다.

[0379]

화합물의 합성

[0380] 미국특허 제8,283,456호(및 이의 미국 모출원/자출원과 공보)로 등록된 미국특허출원 제12/420,803호에 기재되어있듯이, QS-21 및 그의 유사체의 적어도 일부의 합성은 부분적으로 적어도 50개의 별개 사포닌 종들의 혼합물을 포함하는 *Quillaja saponaria*(Quil-A로 상업적으로 입수가능함, Accurate Chemical and Scientific Corporation, Westbury, NY)로부터의 반정제된 추출물을 수득함으로써 수행될 수 있다(van Setten, D. C.; Vandewerken, G.; Zomer, G.; Kersten, G. F. A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1995, 9, 660-666). 상기 사포닌 종들의 다수는 QS-21 및 QS-7과 같은 면역학적으로 활성인 켈라야(*Quillaja*) 사포닌에서 발견되는 트리테르펜-트리사카라이드 하부구조(triterpene-trisaccharide substructure)를 포함한다. 이들 사포닌 종을 염기 가수분해에 노출시키면, 프로사포게닌 A, B, 및 C가 농축된 혼합물을 얻게 된다(하기 참조).



[0381]

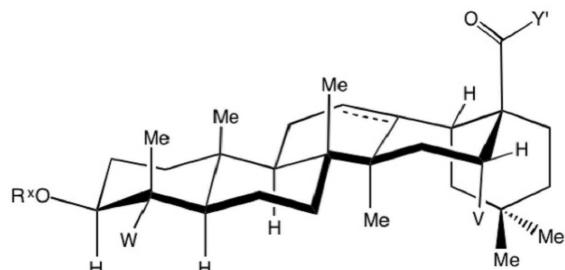
미국특허 제8,283,456호(및 이의 모출원/자출원 및 공보)로 특허된 미국특허출원 제12/420,803호는 유도체화된 프로사포게닌 A, B 및 C를 실리카 겔 크로마토 그래피를 통해 용이하게 분리할 수 있는 전략을 제시한다. 본 출원의 일부 실시양태는 부분적으로는 미국특허 제8,283,456호(및 이의 미국 모출원/자출원 및 공보)로 특허된 미국특허출원 제12/420,803호에 기재된 방법, 특히 유도체화된 프로사포게닌 A, B 및 C의 용이한 분리에 관한 방법을 사용하여 합성될 수 있음을 이해할 것이다. 일 측면에서, 분리된 유도체화된 프로사포게닌 A, B, 및/또는 C는 본원에 기재된 방법을 사용하여 QS-21 또는 그의 유사체의 합성에 사용될 수 있다.

[0383]

일 실시양태에서, 본원은 QS-7, QS-21, 및 관련 유사체를 합성하기 위한 반합성 방법을 제공하며, 상기 방법은 사카라이드를 포함하는 화합물과 트리테르펜 화합물을 커플링시켜 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 형성함을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0384]

(a) 화학식 III의 화합물을 제공하는 단계:



[0385]

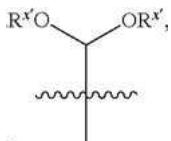
(III)

여기서:

[0388] ——는 단일 또는 이중 결합이고;

[0389] Y' 는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y, OH, NR₂, NR₃⁺, NHR, NH₂, SR, 또는 NROR^y고;

[0390] W는 Me, -CHO, -CH₂OR^x, -C(O)R^y, 또는



[0391] 이고;

[0392] v 는 수소 또는 $-OR^x$ 이고;

[0393] R^y는 -OH, 또는 에스테르, 아미드, 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

[0394] R^x 의 각각의 존재(occurrence)는 독립적으로 6-10-원 아릴, C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로 원자를 갖는 C_{1-6} 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;
또는:

[0395] 2개의 R^{x'}는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤�테로시클릭 고리를 형성하고;

[0396] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₁₂ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루 어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₁₂ 헤�테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기 이고;

[0397] R^x 의 각각의 존재는 독립적으로 수소 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이다;

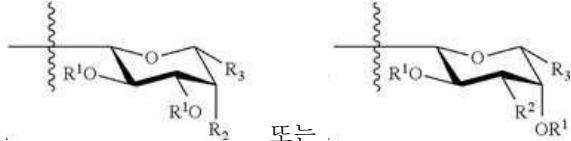
[0398] (b) 화학식 III의 화합물을 적합한 조건하에 화학식 V의 화합물을 처리하는 단계:

[0399] LG-Z

[0400] (V)

[0401] 여기서:

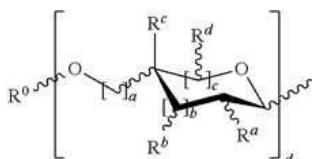
[0402] Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 또는 비환식, 임의로 치환된 잔기(moiety); 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0403]

[0404] 여기서:

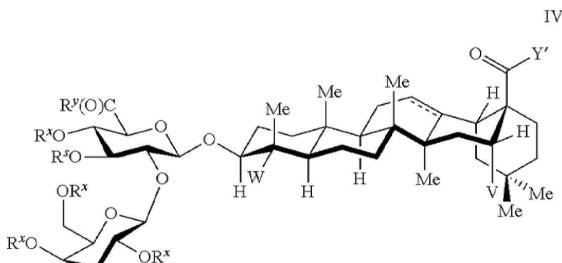
[0405] R^1 의 각 존재(occurrence)는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0406]

- [0408] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0409] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 괄호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 괄호 구조는 푸라노스(furanose) 또는 피라노스(pyranose) 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;
- [0410] R⁰는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;
- [0411] R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x, NR₂, NHCOR, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;
- [0412] R²는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤�테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;
- [0413] R³는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤�테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;
- [0414] R⁴는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는
-
- [0415]
- [0416] X는 -O-, -NR-, 또는 T-R^z이고;
- [0417] T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및
- [0418] R^z는 수소, 할로겐, -OR, -OR^x, -OR¹, -SR, NR₂, -C(O)OR, -C(O)R, -NHC(O)R, -NHC(O)OR, NC(O)OR, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;
- [0419] R^x의 각 존재는 화학식 III의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; 및
- [0420] LG는 할로겐, 이미데이트, 알콕시, 술포닐옥시, 임의 치환된 알킬술포닐, 임의 치환된 아릴술포닐, 및 디아조늄 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 적합한 이탈기이다;
- [0421] (c) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 다음 단계들을 포함한다:

[0422] (a) 화학식 IV의 화합물을 제공하는 단계:



[0423]

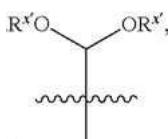
[0424] (IV)

[0425] 여기서:

[0426] ——는 단일 또는 이중 결합이고;

[0427] Y'는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y, OH, NR₂, NR₃⁺, NHR, NH₂, SR, 또는 NROR이고;

[0428] W는 Me, -CHO, -CH₂OR^x, -C(O)R^y, 또는

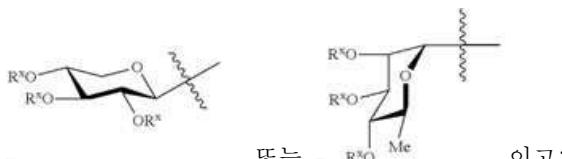


[0429] ○고;

[0430] V는 수소 또는 -OR^x○고;

[0431] R^y는 -OH, 또는 에스테르, 아미드 및 히드라지드로 이루어진 군으로부터 선택된 카르복실 보호기이고;

[0432] R^s는



[0433] ○고;

[0434] R^{x'}의 각 존재는 독립적으로 6-10-원 아릴, C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₆ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고; 또는:

[0435] 2개의 R^{x'}는 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 5-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0436] R의 각 존재는 독립적으로 수소, 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C₁₋₁₂ 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₁₂ 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0437] R^x의 각 존재는 독립적으로 수소 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이다;

[0438] (b) 적합한 조건하에 상기 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물로 처리하는 단계;

[0439] LG-Z

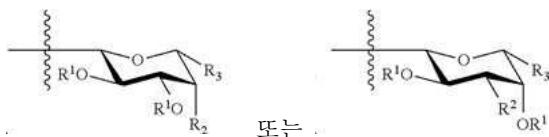
[0440] (V)

[0441]

여기서:

[0442]

Z는 수소; 아실, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아실로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 또는 비활식 임의 치환된 잔기(moiety); 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:

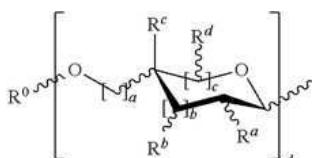


[0443]

여기서:

[0445]

R¹의 각 존재는 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0446]

여기서:

[0448]

a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0449]

d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;

[0450]

R⁰는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;

[0451]

R^a, R^b, R^c, 및 R^d의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x, NR₂, NHCOR, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0452]

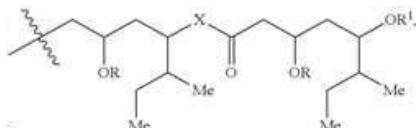
R²는 수소, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0453]

R³는 수소, 할로겐, CH₂OR¹, 또는 아실, C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0454]

R⁴는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



[0456] 여기서,

[0457] X는 $-O-$, $-NR-$, 또는 $T-R^z$ 이고;

[0458] T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

[0459] R^z는 수소, 할로겐, $-OR$, $-OR^x$, $-OR^1$, $-SR$, NR_2 , $-C(O)OR$, $-C(O)R$, $-NHC(O)R$, $-NHC(O)OR$, $NC(O)OR$, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

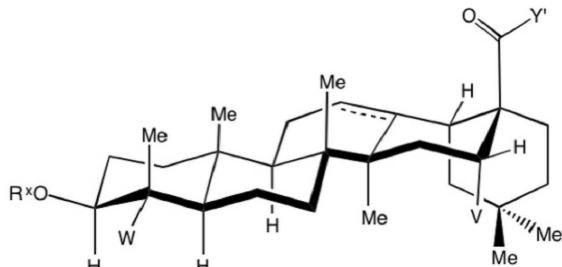
[0460] R^x의 각 존재는 화학식 IV의 화합물에 대해 정의된 바와 같고; 및

[0461] LG는 할로겐, 이미데이트, 알콕시, 술포닐옥시, 임의 치환된 알킬술포닐, 임의 치환된 아릴술포닐, 및 디아조늄 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 적합한 이탈기이다;

[0462] (c) 본원에 기재된 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.

[0463] 다른 측면에 있어서, 본원은 하기를 포함하는 합성 방법을 제공한다:

[0464] (a) 화학식 III의 화합물을 제공하는 단계:



[0466] (III)

[0467] 여기서:

[0468] \equiv 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0469] Y'는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y, OH, NR₂, NR₃⁺, NHR, NH₂, SR, 또는 NROR이고;

[0470] W는 $-CHO$ 이고;

[0471] V는 $-OR^x$ 이고;

[0472] R^x의 각 존재는 독립적으로 수소 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이다;

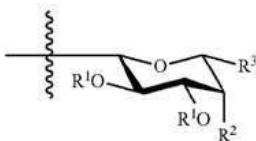
[0473] (b) 상기 화학식 III의 화합물을 적합한 조건하에 화학식 V의 화합물로 처리하는 단계 :

[0474] LG-Z

[0475] (V)

[0476] 여기서 :

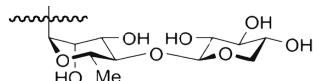
[0477] Z는 다음 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



[0478]

여기서:

[0480] R¹은 독립적으로 H 또는



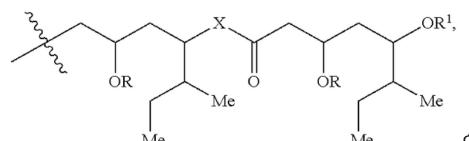
[0481]

이고;

[0482] R²는 NHR⁴이고;

[0483] R³는 CH₂OH이고; 및

[0484] R⁴는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



[0485]

이고,

여기서:

[0487] X는 -O-, -NR-, 또는 T-R^z이고;

[0488] T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고; 및

[0489] R^z는 수소, 할로겐, -OR, -OR^x, -OR¹, -SR, NR₂, -C(O)OR, -C(O)R, -NHC(O)R, -NHC(O)OR, NC(O)OR, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이다;

[0490]

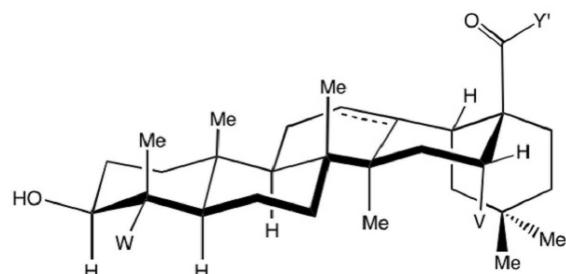
(c) 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계.

[0491]

또 다른 측면에 있어서, 본원은 하기 단계들을 포함하여 화학식 I의 화합물 또는 이의 중간체를 합성하는 방법을 제공한다:

[0492]

(a) 화학식 III의 화합물을 제공하는 단계:



[0493]

(III)

[0495]

여기서:

[0496] ---는 단일 또는 이중 결합이고;

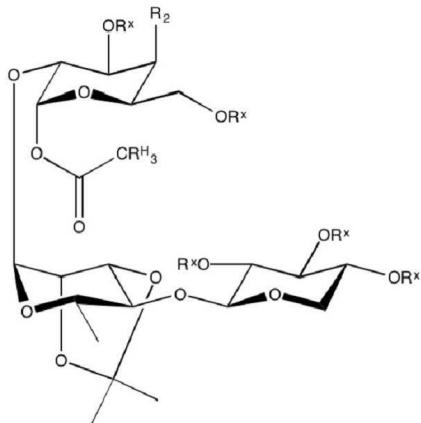
[0497] Y'는 수소, 할로겐, 알킬, 아릴, OR, OR^y, OH, NR₂, NR₃⁺, NHR, NH₂, SR, 또는 NROR이고;

[0498] W는 -CHO이고;

[0499] V는 -OH이고;

[0500] 여기서, 화학식 III의 화합물의 하나 이상의 치환기가 선택적으로 보호된다;

[0501] (b) 화학식 III의 화합물을 화학식 X의 화합물과 반응시키는 단계:



[0502]

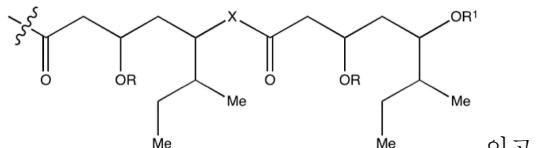
(X)

[0504] 여기서:

[0505] R^H는 할로겐이고;

[0506] R²는 수소, N₃, NH₂, 할로겐, OH, OR, OC(O)R⁴, OC(O)OR⁴, OC(O)NHR⁴, OC(O)NRR⁴, OC(O)SR⁴, NHC(O)R⁴, NRC(O)R⁴, NHC(O)OR⁴, NHC(O)NHR⁴, NHC(O)NRR⁴, NHR⁴, N(R⁴)₂, NHR⁴, NRR⁴, N₃, 또는 C₁₋₁₀ 지방족, C₁₋₆ 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

[0507] R⁴는 -T-R^z, -C(O)-T-R^z, -NH-T-R^z, -O-T-R^z, -S-T-R^z, -C(O)NH-T-R^z, C(O)O-T-R^z, C(O)S-T-R^z, C(O)NH-T-O-T-R^z, -O-T-R^z, -T-O-T-R^z, -T-S-T-R^z, 또는



[0508]

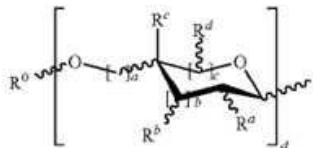
여기서:

[0510] X는 -O-, -NR-, 또는 T-R^z이고;

[0511] T는 공유 결합 또는 2가 C₁₋₂₆ 포화 또는 불포화, 직쇄형 또는 분지형의 지방족 또는 헤테로지방족 쇄이고;

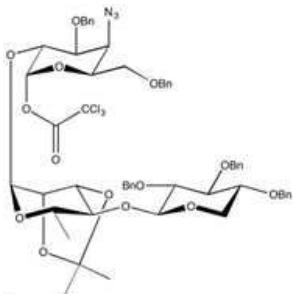
[0512] R^z는 수소, 할로겐, -OR, -OR^x, -OR¹, -SR, NR₂, -C(O)OR, -C(O)R, -NHC(O)R, -NHC(O)OR, NC(O)OR, 또는 아실, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, C₁₋₆ 지방족, 6-10-원 아릴, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이고;

- [0513] R^x 는 독립적으로 수소 또는 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기이고;
- [0514] R은 독립적으로 수소, 아실, 아릴알킬, 6-10-원 아릴, C_{1-6} 지방족, 또는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-6} 헤테로지방족에서 선택된 임의로 치환된 기이거나, 또는
- [0515] 동일한 질소 원자상의 2개의 R은 질소 원자와 함께 취해져 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 갖는 4-7-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0516] $R^{1'}$ 은 R^x 또는 하기 구조를 갖는 탄수화물 도메인이고:



- [0517]
- [0518] 여기서:
- [0519] a, b 및 c의 각각의 존재는 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0520] d는 1-5의 정수이고, 여기서 각각의 d 팔호 구조는 동일하거나 상이할 수 있고; 단, 상기 d 팔호 구조는 푸라노스 또는 피라노스 잔기를 나타내고, b와 c의 합은 1 또는 2이고;
- [0521] R^0 는 수소; 알킬 에테르, 벤질 에테르, 실릴 에테르, 아세탈, 케탈, 에스테르, 카르바메이트 및 카르보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 산소 보호기; 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10원 헤테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7원 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택된 임의로 치환된 잔기이고;
- [0522] R^a , R^b , R^c , 및 R^d 의 각 존재는 독립적으로 수소, 할로겐, OH, OR, OR^x , NR_2 , $NHCOR$, 또는 아실, C_{1-10} 지방족, C_{1-6} 헤�테로지방족, 6-10-원 아릴, 아릴알킬, 질소, 산소, 황으로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤�테로원자를 갖는 5-10-원 헤�테로아릴, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤�테로원자를 갖는 4-7-원 헤�테로시클릴에서 선택된 임의로 치환된 기이다.

- [0523] 일 실시양태에서, 화학식 X의 화합물은 다음과 같다:

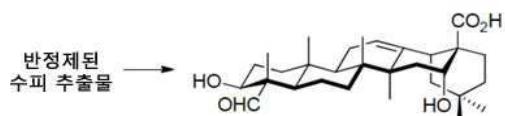


- [0524]
- [0525] 일 실시양태에서, 상기 방법은 단계 (b)의 생성물 또는 추가의 하류 생성물을 R^4-OH 와 반응시키는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 단계 (b)의 생성물 또는 단계 (b)의 생성물을 개질시킨 후에 수득된 화합물을 R^4-OH 와 반응시키는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 단계 (b)의 생성물 또는 단계 (b)의 생성물을 개질시킨 후에 수득된 화합물을 R^4-OH 와 반응시키는 것을 포함한다. 일 실시양태에서 상기 방법은 단계 (b)의 생성물 또는 중간체를 R^4-OH 와 반응시키는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, R^4-OH 는 $HO-C(O)-(CH_2)_{10}-$

$C(O)-OR^x$ 이다. 일 실시양태에서, R^x 는 H이다. 일 실시양태에서, R^x 는 Bn이다.

[0526] 또 다른 측면에서, 본원은 하기 단계들 중 적어도 하나를 포함하여 화학식 I의 화합물 또는 이의 중간체를 합성하는 방법을 제공한다:

[0527] (a)



[0528]

[0529] (b)

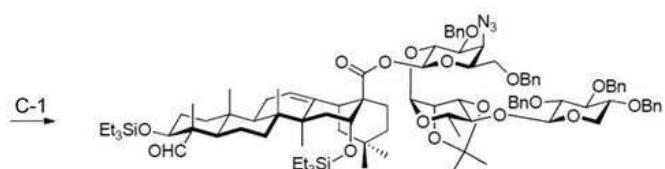


[0530]

[0531] (c)

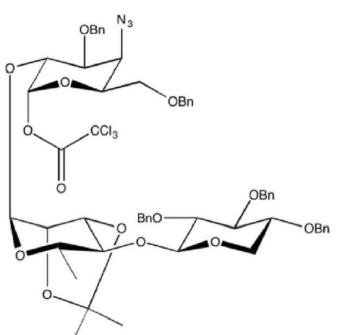


[0532]



[0533]

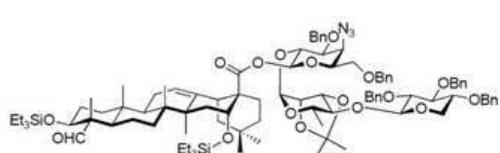
[0534] 여기서 C-1은:



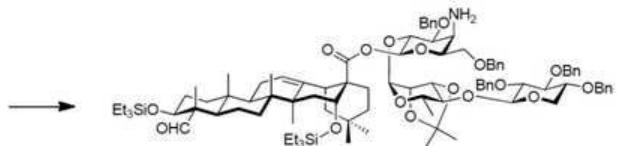
[0535]

이 고,

[0536] (d)

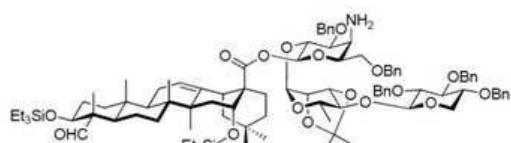


[0537]

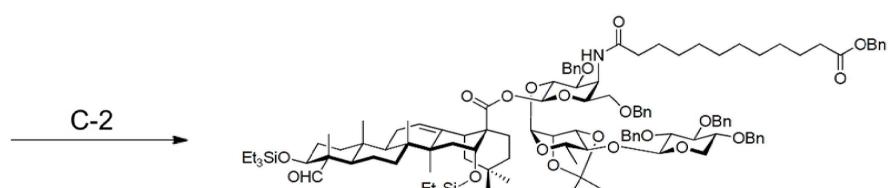


[0538]

(e)



[0540]

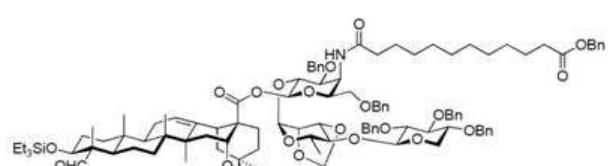


[0541]

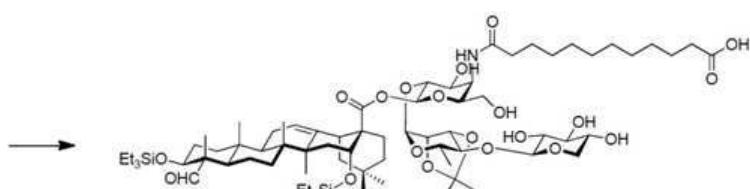
여기서 C-2 is $\text{OH}-\text{C}(0)-(\text{CH}_2)_{10}-\text{C}(0)-\text{OBn}$ 이고,

[0543]

(f)

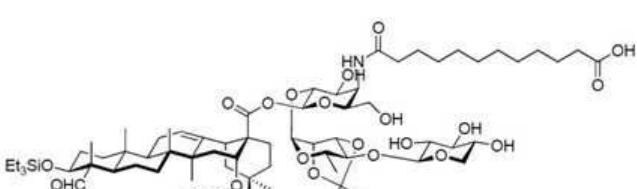


[0544]

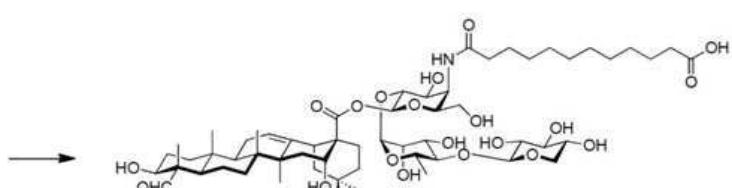


[0545]

(g)



[0547]



[0548]

- [0549] 또 다른 측면에서, 본원은 예컨대 도 6-8에 도시된 바와 같이 화합물 I-4 (TQL-1055 / TiterQuil-1-0-5-5)에 대한 합성 경로를 개시한다. 이들 도면에 기재된 화합물 I-4 및 이의 중간체의 합성은 다른 분자를 수득하기 위한 통상의 기술자의 지식에 따라 변형되거나 적응될 수 있다는 것은 통상의 기술자라면 이해할 것이다. 이들 도면에 기재된 화합물 I-4 및 이의 중간체의 합성은 화합물 I-4 (TQL-1055 / TiterQuil-1-0-5-5)로의 합성 경로를 변경시키기 위한 통상의 기술자의 지식에 따라 변형되거나 적응될 수 있다는 것은 통상의 기술자라면 이해할 것이다.
- [0550] 본 발명의 또 다른 측면에서, QS-21, QS-7 및/또는 이들 화합물의 유사체의 합성은 본원에 기술된 실시예 1-10을 포함하여 실시예에 개시된 방법들 중의 하나 이상을 사용함으로써 수행될 수 있다. 몇몇 화합물의 합성이 이들 실시예에 개시되어 있지만, 통상의 기술자라면 이들 방법이 다른 분자를 수득하기 위한 통상의 기술자의 지식에 따라 변형되거나 적응될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0551] 또 다른 측면에서, 본원은 또한 본원에 따른 화합물 및 제2물질을 제공하고, 이어서 상기 제2물질의 적어도 일부를 제거함으로써 본원의 화합물을 정제하는 것을 포함하는, 본원에 따른 화합물을 수득하는 방법을 포함한다.
- [0552] 증강제(adjuvants)
- [0553] 대부분의 단백질 및 당단백질 항원은 단독으로 투여될 경우 면역원성이 낮거나 비면역원성이다. 이러한 항원에 대한 강한 후천적 면역 반응은 종종 증강제(adjuvants)의 사용을 필요로 한다. 면역 증강제는 대상에 투여될 때 항원에 대한 면역 반응을 증가시키거나 면역계의 특정 세포 활동을 강화시키는 물질이다. 또한, 증강제는 대상에서 유용한 면역 반응을 달성하는데 더 낮은 용량의 항원을 사용할 수 있게 한다.
- [0554] 일반적인 증강제로는 명반(alum), Freund 증강제(Freund's adjuvant: 사멸 마이코박테리아(dead mycobacterium)를 함유한 수중유 에멀젼(oil-in-water emulsion)), MDP(뮤라밀-다이펩타이드(muramyl dipeptide: MDP, 마이코박테리아의 구성성분)를 함유한 수중유 에멀젼), 명반 및 보르데텔라 페르투시스(alum plus *Bordetella pertussis*: 살균한 *B. pertussis*를 함유한 수산화 알루미늄 젤)를 포함한다. 이러한 증강제는 항원의 방출을 자연시키고 대식세포에 의한 흡수를 증진시킴으로써 작용하는 것으로 사료된다. 면역 자극 복합체(ISCOMs: Immune stimulatory complexes)는 Quill-A(퀼라야(Quillaja) 사포닌 추출물)와 같은 콜레스테롤, 지질, 면역원성 및 사포닌에 의해 만들어지는 일반적으로 약 40nm 크기의 개방 케이지형 복합체이다. ISCOMs는 항원을 세포질에 전달하며 다양한 실험 동물 모델에서 항체 반응과 T 헬퍼 세포 유도 및 세포 독성 T 림프구 반응을 촉진함이 입증되었다.
- [0555] 천연 사포닌 증강제 QS-21은 명반과 같이 현재 사용되는 증강제보다 훨씬 강력하다. 임상전 모델에서 시험된 20 가지 이상의 다른 증강제와 임상에서 사용된 7 가지 이상의 다른 증강제와 대비하여, QS-21의 우수성이 입증되었다. 이에, QS-21은 복용량 제한 독성, 열악한 안정성 및 제품 품질의 제한성이라는 3가지 주된 골칫거리에도 불구하고 널리 사용되어왔다.
- [0556] 증강제로서의 QS-21의 사용은 주목할만한 생물학적 부작용과 연관되어왔다. 사람에서 QS-21은 국소 및 전신 독성을 나타낸다. 암 환자에 대한 최대 용량은 100-150 μ g이며 건강한 환자의 경우에는 일반적으로 50 μ g(면역학 준최적 용량)이다. 결과적으로, 비암 백신의 임상적 성공은 더 허용가능하고 강력한 새로운 증강제의 발견에 달려있다.
- [0557] 본원은 QS-21 및 관련 퀼라야(Quillaja) 사포닌에 대한 합성 접근 및 구조적 개질이 높은 증강제 효능 및 낮은 독성을 가질 뿐만 아니라 보다 많은 안정성을 갖고 더 비용 경제적인 화합물을 제공할 수 있다는 인식을 포함한다.
- [0558] 백신
- [0559] 본원의 조성물은 대상의 항원에 대한 활성 면역을 유도하는 백신으로서 유용하다. 본원 조성물의 유익한 효과를 경험할 수 있는 임의의 동물은 치료될 수 있는 대상의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 대상은 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상은 인간이다.
- [0560] 본원의 백신은 수동 또는 능동 면역에 의한 감염에 내성을 부여하는데 사용될 수 있다. 본원의 백신이 능동 면역화를 통해 저항성을 부여하는데 사용될 경우, 본원의 백신은 동물에게 투여되어 증식성 또는 감염성 질환을 예방하거나 약화시키는 보호 면역 반응을 유도한다.
- [0561] 본원의 백신이 수동 면역화를 통해 감염에 내성을 부여하는 데 사용될 경우, 백신은 숙주 동물(예컨대, 사람, 개 또는 마우스)에 제공되고, 이 백신에 의해 유발된 항혈청은 회수되고 감염 또는 질병을 앓고 있거나 원인균

에 노출된 것으로 의심되는 수용자(recipient)에게 직접 제공된다.

[0562] 따라서, 본원은 본원의 백신에 포함된 면역원성 항원에 반응하여 생성된 항혈청에 의해 인식되고 결합되는 항원을 갖는 유기체로 인한 증식성 질병을 예방 또는 약화시키는 수단을 제공하고 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 백신은 동물에의 투여가 질병의 징후나 증상의 전체적 또는 부분적 약화(즉, 억제), 또는 질병에 대한 동물의 전체적 또는 부분적 면역의 결과를 낳는 경우에는 질병을 예방 또는 약화시킨다고 말한다.

[0563] 상기 백신(또는 그것이 유발하는 항혈청)의 투여는 "예방적" 또는 "치료적" 목적을 위한 것일 수 있다. 예방적으로 제공되는 경우, 상기 백신(들)은 증식성 질환의 증상이 나타나기 전에 제공된다. 상기 백신의 예방적 투여는 질병의 임의의 후속적 증상을 예방하거나 약화시키는 역할을 한다. 치료적으로 제공되는 경우, 상기 백신(들)은 동물이 병원체에 감염될 수 있음을 나타내는 증상의 검출시 또는 검출후에 제공된다. 상기 백신(들)의 치료적 투여는 임의의 실제 질병 표상을 약화시키는 역할을 한다. 따라서, 백신은 질병 증식의 개시 이전에(이로써 예상되는 감염을 예방 또는 약화시키기 위해) 또는 실제 증식의 개시 이후에 제공될 수 있다.

[0564] 따라서, 일 측면에서, 본원은 B형 간염(Hepatitis B), 폐렴 구균(pneumococcus), 디프테리아(diphtheria), 파상풍(tetanus), 백일해(pertussis), 또는 B. burgdorferi, B. garinii, B. afzelli 및 B. japonica와 같은 보렐리아 (Borrelia) 속의 밀접하게 관련된 스피로테타(spirochetes)를 포함하여 라임 병(Lyme disease)과 관련된 항원을 포함하는 백신을 제공한다.

[0565] 통상의 기술자라면, 백신이 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 임의로 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 또 다른 측면에 따르면, 제공된 백신은 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체에 임의로 접합된 하나 이상의 항원을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 하나 이상의 항원은 약학적으로 허용가능한 부형제에 공유결합된다. 다른 실시양태에서, 상기 하나 이상의 항원은 약학적으로 허용가능한 부형제와 비공유적으로 결합된다(non-covalently associated).

[0566] 전술한 바와 같이, 증강제는 항원에 대한 면역 반응을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 본원에 따르면, 제공된 백신은 대상에게 투여될 때 면역 반응을 일으키는 데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 항원에 대한 면역 반응은 대상에게 상기 항원에 대한 상기 대상의 면역 반응을 강화시키는 유효량의 백신을 투여함으로써 강화될 수 있다.

제제

[0568] 본원의 화합물은 약학적으로 허용가능한 부형제와 배합되어 약학 조성물을 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원의 제제는 주사 가능한 제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 양의 본원 화합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원의 화합물 및 항원은 활성 성분을 형성한다. 특정 실시양태에서, 본원의 화합물은 단독으로 활성 성분을 형성한다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분(들)의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분(들)의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 1% 내지 99%, 바람직하게는 10% 내지 90%, 20% 내지 80%, 30% 내지 70%, 40% 내지 60%, 45% 내지 55%, 또는 약 50%일 수 있다.

[0569] 습윤제, 유화제, 및 라우릴 황산나트륨 및 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 향료 및 방향제, 방부제 및 항산화제가 또한 상기 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0570] 약학적으로 허용가능한 항산화제의 비제한적인 예로는, 아스코르브 산, 시스테인 하이드로클로라이드, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 메타바이설페이트, 나트륨 설파이트 등과 같은 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미틴산염, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트 및 알파-토코페롤 등의 유용성 항산화제; 그리고 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 칼레이트제를 포함한다.

[0571] 상기 활성 화합물 이외에, 혼탁액은 예를 들어 에톡시화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트와, 이들의 혼합물과 같은 혼탁제를 함유할 수 있다.

[0572] 본원의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 비제한적인 예로는, 물, 알콜(메탄올, 에탄올, 부탄올 등을 포함하나 이에 한정되지 않음), 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등

을 포함하나 이에 한정되지 않음) 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 및 올레산 에틸과 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0573] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 첨가제를 함유할 수 있다. 대상 화합물에 대한 미생물 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시킴으로써 보장 될 수 있다. 또한, 상기 조성물에 설탕, 염화나트륨 등의 등장화제를 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 또한, 주사가능한 의약 형태의 장기 흡수(prolonged absorption)는 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴과 같은 흡수를 자연시키는 제제의 포함에 의해 야기될 수 있다.

[0574] 일부 경우에는, 제제의 효과를 연장시키기 위해서, 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수용성을 갖는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그러면, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 의존하며, 이는 결국 결정 크기 및 결정 형태에 따를 수 있다.

[0575] 선택된 투여 경로에 관계없이, 적절한 수화 형태로 사용될 수 있는 본원의 화합물 및/또는 본원의 약학적 조성물은 본 분야에서의 통상의 기술자에게 공지된 일반적인 방법에 의해 약학적으로 허용가능한 투여 형태로 제형화된다.

[0576] 본원의 약학 조성물에서 활성 성분의 실제 투여 수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 환자에게 유독함이 없이 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 양의 활성 성분을 수득하도록 변화될 수 있다.

[0577] 선택되는 투여 수준은 사용되는 본원 특정 화합물의 활성, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배설 속도 또는 대사 속도, 치료 기간, 사용된 특정 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 연령, 성별, 체중, 상태, 치료받는 환자의 전반적인 건강 및 이전 병력, 그리고 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자를 포함하는 다양한 인자들에 좌우될 것이다.

[0578] 본 분야에 통상의 지식을 가진 의사 또는 수의사는 필요한 약학 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 상기 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 수준보다 더 낮은 수준으로 약학 조성물에 사용되는 본원 화합물의 투여량을 개시하고 그 다음 원하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 상기 투여량을 증가시킬 수 있다.

[0579] 일부 실시양태에서, 본원의 화합물 또는 약학적 조성물은 대상에게 만성적으로 제공된다. 만성 치료는 1개월 이상, 1개월 내지 1년, 1년 이상, 또는 그 이상 동안 반복 투여와 같은 장기간 반복 투여의 임의의 형태를 포함한다. 많은 실시양태에서, 만성 치료는 본원의 화합물 또는 약학적 조성물을 대상의 삶 전체에 걸쳐 반복적으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 만성 치료는 규칙적 투여를 포함하며, 예를 들어 하루에 1회 이상, 1주일에 1회 이상, 또는 1개월에 1회 이상 투여한다. 일반적으로, 본원 화합물의 1일 투여량과 같은 적합한 투여량은 치료 효과를 생성시키는데 유효한 최저 투여량인 화합물의 양일 것이다. 그러한 유효 용량은 일반적으로 전술한 인자들에 달려있다.

[0580] 일반적으로, 환자에 대한 본원 화합물의 투여량은 지시된 효과를 위해 사용될 때 하루에 체중 1kg당 약 0.0001 내지 약 100mg의 범위일 것이다. 바람직하게는, 1일 투여량은 체중 1kg당 화합물 0.001 내지 50mg, 더욱 바람직하게는 체중 1kg당 화합물 0.01 내지 10mg의 범위일 것이다. 그러나, 더 낮거나 더 높은 복용량이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상에 투여된 용량은 연령, 질병 진행, 체중, 또는 기타 인자들로 인해 대상의 생리가 변화함에 따라 변형될 수 있다.

[0581] 일부 실시양태에서, 제공된 본원의 증강제 화합물은 약학적 조성물 또는 백신으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-2000 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-1000 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-500 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-250 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 100-1000 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 100-500 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 100-200 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 250-500 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 10-1000 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 500-1000 μ g이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 500-1000 μ g이 될 것으로 사료된다.

화합물의 양은 50-250 μg 이 될 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 50-500 μg 이 될 것으로 사료된다.

[0582] 일부 실시양태에서, 제공된 본원의 증강제 화합물은 약학적 조성물 또는 백신으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-2000mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-1000mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 1-500mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 100-1000mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 100-500mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 250-500mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 10-1000mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 500-1000mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 50-250mg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제 화합물의 양은 0.01-215.4mg 이 될 것으로 사료된다.

[0583] 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1000-5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1000-4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1000-3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1000-2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 2000-5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 2000-4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 2000-3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 3000-5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 3000-4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 4000-5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1-500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 500-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1000-1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 1mg/ kg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 2mg/ kg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 4mg/ kg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 투여되는 증강제의 양은 0.0029-5mg/ kg 일 것으로 사료된다. 특정 실시양태에서, 여성에 투여되는 증강제의 양은 남성에 투여되는 증강제의 양보다 적다. 특정 실시양태에서, 유아에게 투여되는 증강제의 양은 성인에게 투여되는 증강제의 양보다 적다. 특정 실시양태에서, 소아 환자에게 투여되는 증강제의 양은 성인에게 투여되는 증강제의 양보다 적다. 특정 실시양태에서, 면역 저하된 수용자(recipient)에게 투여되는 증강제의 양은 건강한 수용자에게 투여되는 증강제의 양보다 많다. 특정 실시양태에서, 노인 수용자에게 투여되는 증강제의 양은 비노인 수용자에게 투여되는 증강제의 양보다 많다.

[0584] 원하는 경우, 상기 활성 화합물의 유효량은 하루 중 적절한 간격으로 임의로 단위 투약 형태로 개별적으로 투여되는 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 그 이상의 하위 투여량(subdose)으로 투여될 수 있다.

[0585] 본원 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 특정 실시양태에서 상기 화합물을 전술한 바와 같이 약학적 제제 또는 조성물로서 투여된다.

[0586] 본원에 따른 화합물은 다른 약제와 유사하게 인간용 또는 동물용 의약에 사용하기 위한 임의의 편리한 방법으로 투여용으로서 제제화될 수 있다.

[0587] 본원은 본원의 화합물의 약학적 제제 또는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 이러한 키트는 화학식 I 및/또는 II의 화합물과 항원의 조합물을 포함한다. 상기 약제는 개별적으로 또는 함께 포장될 수 있다. 상기 키트는 약물을 처방하기 위한 지시 사항을 임의로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 각 약제의 다중 투여량을 포함한다. 상기 키트는 1주, 2 주, 3 주, 4 주 또는 여러 달 동안 하나 이상의 대상을 치료할 수 있는 충분한 양의 각 구성요소를 포함 할 수 있다. 상기 키트에는 전체 주기의 면역 요법이 포함될 수 있다. 일부 실시 양태에서, 상기 키트는 하나 이상의 박테리아 또는 바이러스 관련 항원 및 하나 이상의 제공된 화합물을 포함하는 백신을 포함한다.

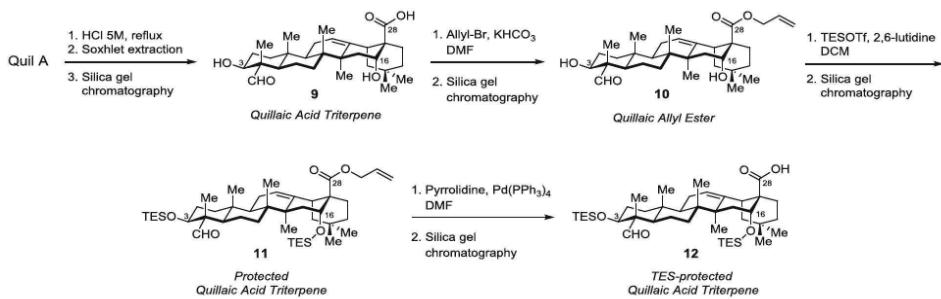
[0588] 실시 예

[0589] 실시 예 1-9의 화합물과 관련된 번호부여는 도면, 특히 청구범위 또는 실시 예 10을 포함하여 본원의 나머지에 걸

쳐 나타나는 기타 화학식 또는 화합물 번호부여와 일치하도록 의미되지않는다.

[0590]

실시예 1: 쿨락산 트리테르펜(quillaic acid triterpene)의 분리 및 선택적 보호



[0591]

[0592]

Part A: 쿨락산 트리테르펜(Quillaic Acid Triterpene)(9)의 Quill-A로부터의 분리.

[0593]

1. 환류(reflux)가 구비된 250mL 둥근 바닥 플라스크(round-bottomed flask)에서 응축기, Quill A(5g)을 증류수(25mL)에 혼탁시키고, 농축 HCl(17mL)을 첨가한다.

[0594]

2. 상기 혼합물을 서서히 가열하여 7시간 동안 환류시킨다(환류가 가까워지면 발포를 피하기 위해 천천히 가열해야 함). 그런 다음, 열을 제거하고 여과지를 통해 여과한다. 암갈색 고체를 고온(~65°C) 증류수(2×50mL)로 세척하고, 수집하고 고진공하에 밤새 건조시킨다.

[0595]

3. 상기 건조 고체를 속슬렛 골무관(Soehxlet thimble)에 넣고 24시간 동안 디에틸 에테르(200mL)로 연속 추출한다.

[0596]

4. 상기 에테르 용액을 농축하고, 잔류물을 MeOH(20mL)에 용해시키고, 활성탄(~5g)을 첨가한다. 상기 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 고체를 MeOH(50mL)로 세척하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거한다.

[0597]

5. 생성된 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피(CHCl₃/MeOH, 30:1 내지 20:1 내지 10:1)에 의해 정제하여 쿨락산 트리테르펜(Quillaic Acid Triterpene)(9)를 수득한다(~0.5g, ~10% 질량 수율)(쿨락산 트리테르펜 생성물은 ~80% 순도이며, 알릴화 반응 후 높은 순도가 달성된다.).

[0598]

Part B: 쿨락산(Quillaic Acid)의 C28 카르복실산의 알릴화에 의한 쿨락산 알릴 에스테르(Quillaic Acid Allyl Ester)(10)의 합성.

[0599]

1. 50mL 둥근 바닥 플라스크에서 상기 쿨락산 트리테르펜(9)(100mg, 0.20mmol, 1.0 당량)를 DMF(5mL)에 용해시키고 용액을 0°C로 냉각시킨다.

[0600]

2. 칼륨 중탄산염(205mg, 2.05mmol, 10 당량) 및 알릴 브로마이드(23 μL, 0.27mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고 실온(rt)으로 밤새 가온시킨다.

[0601]

3. 반응물을 물(25mL)로 희석하고 헥산/EtOAc(1:1)(3×15mL)로 추출한다. 상기 유기 추출물을 합하고, 염수(15mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다.

[0602]

4. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 8:1 내지 2:1)로 정제하여 쿨락산 알릴 에스테르(quillaic acid allyl ester)(10)(77mg, 71%)를 백색 고체로서 수득 한다.

[0603]

Part C: 쿨락산 알릴 에스테르(10)의 C3 및 C16 히드록실기의 실릴화에 의한 보호된 쿨락산 트리테르펜(Protected Quillaic Acid Triterpene)(11)의 합성

[0604]

1. 25mL 변형 Schlenk 플라스크에서 쿨락산 알릴 에스테르(10)(77mg, 0.15 mmol, 1.0 당량)을 DCM(5mL)에 용해시키고 용액을 0°C로 냉각시킨다. 기밀식 주사기를 통해 2,6-루티딘(0.17mL, 1.46mmol, 10 당량)을 첨가한 후, TESOTf(0.17mL, 0.73mmol, 5.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 빙욕이 녹을 수 있을 때까지 교반한다.

[0605]

2. 반응 진행은 TLC에 의해 용리액으로서 CHCl₃/MeOH(10:1)를 사용하여 모니터링한다. 3시간 후에 반응이 완료되지 않으면, 더 많은 TESOTf(33 μL, 0.15mmol, 1.0 당량)를 첨가하고 반응이 완료될 때까지 혼합물을 교반한다.

[0606]

3. 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키고 수성상을 EtOAc(10mL×3)로 추출 한다. 합한 유기상을 건조시키고(무

수 Na_2SO_4), 여과하고, 농축시킨다.

[0607] 4. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/아세톤, 1:0 내지 10:1)로 정제하여 TES- 보호된 퀼라산 알릴 에스테르(TES-protected quillaic allyl ester)(11)(93mg, 84%)를 백색 고체로서 수득한다.

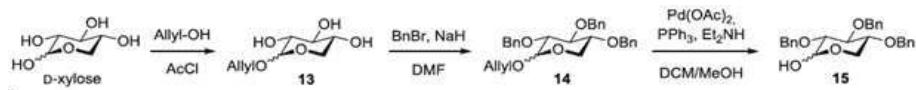
[0608] Part D: 보호된 퀼라산의 탈알릴화에 의한 TES-보호된 퀼라산 트리테르펜(TES-Protected Quillaic Acid Triterpene)(12)의 합성

[0609] 1. 10mL 등근 바닥 플라스크에서, 완전히 보호된 퀼라산(11)(93mg, 0.12mmol, 1.0 당량)을 DCM(2mL)에 용해시키고 피롤리딘(51 μL , 0.61mmol, 5.0 당량)을 첨가하고, 이어서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.0mg, 0.006mmol, 0.05 당량)를 첨가한다.

[0610] 2. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 2:1)에 의해 직접 정제하여 TES-보호된 퀼라산(TES-protected quillaic acid)(12)(88mg, >99%)를 백색 고체로서 수득한다.

[0611] 실시예 2: 절단형 선형 올리고당 도메인(Truncated Linear Oligosaccharide Domain)의 합성

[0612] Part A: D-자일로스(D-xylose)로부터 선택적으로 보호된 단당류 전구체 2,3,4-트리-O-벤질-D-자일로스(Protected Monosaccharide Precursor 2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose)(15)의 합성



[0613] [0614] 1. 단계 A: D-자일로스(D-xylose)의 선택적 알릴화에 의한 1-O-알릴- D -자일로스(1-O-allyl- D -xylose)(13)의 합성. 500mL 등근 바닥 플라스크에서, 알릴 알코올(50mL, 0.74mol, 9.0 당량)과 AcCl (12.7mL, 0.17mol, 2.1 당량)의 용액을 -10°C 로 냉각시킨 다음, 고형의 D-자일로스(12.3g, 0.08mol, 1.0 당량)을 첨가한다.

[0615] 2. 일단 모든 자일로스가 첨가되면, 냉각 조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반한다.

[0616] 3. 고체 NaHCO_3 (25g)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 회발성 물질을 회전 증발에 의해 제거한다.

[0617] 4. 잔류물을 DCM/MeOH(9:1)로 용리되는 실리카 젤의 플러그를 통과시키고 용리액을 농축하여 아노머 알릴 자일로스(anomeric allyl xylose)(13)(11.5g)를 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용한다.

[0618] 5. 단계 B: 1-O-알릴-D-자일로스(13)의 벤질화에 의한 1-O-알릴-2,3,4-트리-O-벤질- D -자일로스(1-O-allyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose)(14)의 합성. 500mL 등근 바닥 플라스크에서, 알릴 자일로스(13)(11.5g, 60.5mmol, 1.0 당량)을 DMF(200mL)에 용해시킨 다음, 용액을 0°C 로 냉각시킨다. 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액, 15.7g, 0.39mol, 6.5 당량)(주의: 수소화나트륨은 물과 격렬하게 반응함)을 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반한다.

[0619] 6. 벤질 브로마이드(47mL, 0.39mol, 6.5 당량)를 0°C 에서 적가하고, 생성된 혼탁액을 실온에서 16시간 동안 교반한다.

[0620] 7. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 MeOH(150mL)과, 이어서 물(600mL)을 서서히 첨가하여 급랭시킨다. 혼합물을 헥산/EtOAc(1:1)($3 \times 250\text{mL}$)로 추출하고 합한 유기층을 물(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다.

[0621] 8. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 9:1)로 정제하여 완전히 보호된 자일로스(14)(23g, 83%)를 수득한다.

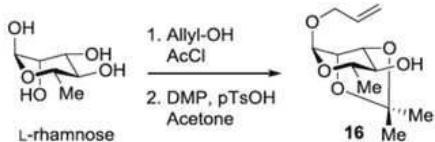
[0622] 9. 단계 C: 1-O-알릴-2,3,4-트리-O-벤질- D -자일로스(14)의 탈알릴화에 의해 선택적으로 보호된 2,3,4-트리-O-벤질-D -자일로스(2,3,4-tri-O-benzyl-D-xylose)(15)의 합성. 알루미늄 호일로 덮인 100mL 등근 바닥 플라스크에서, PPh_3 (3.4g, 13mmol, 1.2 당량) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.45g, 2.2mmol, 0.2 당량)를 DCM/MeOH (1:1)(20mL)에 용해시킨 후, Et_2NH (15.8mL, 0.15mol, 14.0 당량)를 첨가한다.

[0623] 10. DCM(100mL) 중의 완전히 보호된 자일로스(14)(5.0g, 10.9mmol, 1.0 당량)의 용액을 캐뉼라 삽관(cannula transfer)으로 첨가하고, 반응 혼합물을 30°C 에서 18시간 동안 교반한다.

[0624] 11. 용액을 헥산/EtOAc(1:1)로 용리되는 실리카 젤의 플러그를 통해 통과시키고 용리액을 농축시킨다.

[0625] 12. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 8:2 내지 7:3)로 정제하여 2,3,4-트리- D -벤질 자일로스(15)(4.1g, 90%)를 아노머들의 혼합물로서($\alpha : \beta$, 2:1) 수득한다.

[0626] Part B: L-람노스(L-Rhamnose)로부터의 선택적으로 보호된 단당류 전구체 1-O-알릴-2,3-O-이소프로필리덴-L-람노스(Protected Monosaccharide Precursor 1-O-Allyl-2,3-O-isopropylidene-L-rhamnose)(16)의 합성



[0627]

[0628] 1. 250mL 등근 바닥 플라스크에 알릴알콜(34mL, 0.50mol, 9.0 당량) 및 AcCl(8.1mL, 0.12mol, 2.1 당량)를 -10 °C에서 냉각시킨 후, L-람노스 일수화물(L-rhamnose monohydrate)(10g, 0.055mol, 1.0 당량)을 첨가한다.

[0629] 2. 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, Et₃N으로 중화시키고, 농축시킨다.

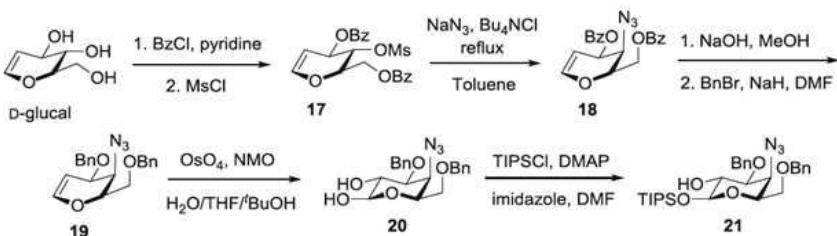
[0630] 3. 잔류물을 틀루엔에 용해시키고, 용액을 농축하여 알릴 알콜을 제거하고; 이 과정은 두 번 더 반복된다.

[0631] 4. 잔류 시럽을 건조 아세톤(75mL)에 용해시키고, DMP(27mL, 0.22mol, 4.0 당량) 및 pTsOH 일수화물(95mg, 0.5mmol, 0.01 당량)을 첨가한다.

[0632] 5. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 이어서 Et₃N을 첨가한다.

[0633] 6. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 8:2)에 의해 정제하여 1-O-알릴-2,3-O-이소프로필리덴- α -L-람노스(1-O-allyl-2,3-O-isopropylidene- α -L-rhamnose)(16)(8.9g, 66%)을 무색 오일로서 수득한다.

[0634] Part C: D-글루칼(D-Glucal)로부터 선택적으로 보호된 단당류 전구체 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-O-벤질-1-O-트리이소프로필실릴-D-갈락토즈(Protected Monosaccharide Precursor 4-Azido-4-deoxy-3,6-di-O-benzyl-1-O-triisopropylsilyl-D-galactose)(21)의 합성



[0635]

[0636] 1. 단계 A: D-글루칼(D-glucal)의 선택적 보호에 의한 3,6-디-O-벤조일-4-O-메실-D-글루칼(3,6-di-O-benzoyl-4-O-mesyl-D-glucal)(17)의 합성. 500-mL 등근 바닥 플라스크에서 D-글루칼(10.0g, 67.1mmol, 1.0 당량)을 피리딘(165mL)에 녹이고 용액을 0°C로 냉각시킨 후, BzCl(17mL, 0.15mol, 2.2 당량)을 적가한다.

[0637] 2. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 후, MsCl(10.3mL, 0.13mol, 2.0 당량)을 첨가한다. 빙욕조를 실온으로 가온하면서 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 후, 0°C에서 MeOH(20mL)를 천천히 첨가하여 급냉시킨다(주의: 발열 반응).

[0638] 3. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 EtOAc(200mL)와 물(200mL) 사이에 분배시킨다. 유기층을 물(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다.

[0639] 4. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 8:2)에 의해 정제하여 3,6-디-O-벤조일-4-O-메실-D-글루칼(3,6-di-O-benzoyl-4-O-mesyl-D-glucal)(17)(19.4g, 67%)을 시럽으로서 수득한다.

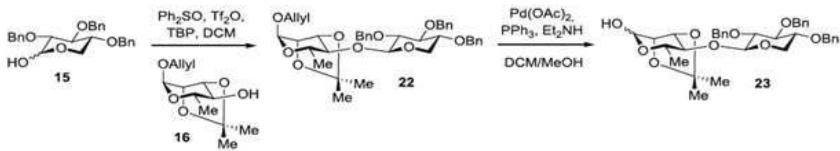
[0640] 5. 단계 B : 메설레이트(mesylate)(17)의 아지도 치환에 의한 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-O-벤조일-D-갈락탈(4-azido-4-deoxy-3,6-di-O-benzoyl-D-galactal)(18)의 합성. 250mL 등근 바닥 플라스크에서, 메실-글루칼(mesyl-glucal)(17)(5.1g, 11.8mmol, 1.0 당량)을 틀루엔(55mL)에 용해시킨 다음, 나이트륨 아지도(sodium azide)(2.8g, 43.3mmol, 3.7 당량)를 첨가한 후, Bu₄NCl(7.1 g, 25.6 mmol, 2.2 당량)를 첨가하고, 플라스크에

환류 응축기(reflux condenser)를 장착한다(주의: 나트륨 아지드는 유독하고 폭발성인 히드라존산(HN_3)을 피하기 위해 산성화해서는 안되는 유독하고 폭발 위험이 있는 물질이다. 분해 온도(300°C) 부근에서 가열하면 나트륨 아지드가 폭발할 위험이 있으므로, 상기 반응은 폭발 보호막(blast shield) 뒤에서 수행해야 한다).

- [0641] 6. 반응 혼합물을 20시간 동안 가열 환류시킨다(110°C). 생성된 갈색 혼탁액을 물($2 \times 100\text{mL}$)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일을 수득한다.
- [0642] 7. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 19:1 내지 8:2)로 정제하여 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤조일-D-갈락탈(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzoyl-D-galactal)(18)(2.9g, 66%)을 담황색 오일로서 수득한다.
- [0643] 8. 단계 C: 디벤조에이트(dibenzoate)(18)의 비누화 및 벤질화에 의한 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤질-D-갈락탈(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzyl-D-galactal)(19)의 합성. 250-mL 등근 바닥 플라스크에서, 벤조일 보호된 아지도갈락탈(benzoyl-protected azidogalactal)(18)(2.9g, 8.1mmol, 1.0 당량)을 $\text{MeOH}(40\text{mL})$ 에 용해시키고 상기 용액을 0°C 로 냉각시킨다.
- [0644] 9. 수산화나트륨(0.12g, 2.9mmol, 0.36 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한다.
- [0645] 10. 반응 혼합물을 농축시켜 끈적한 황갈색 고체를 얻은 다음, 톤투엔(7mL)으로부터 다시 증발시켜 미량의 용매를 제거한다.
- [0646] 11. DMF(40mL)를 상기 잔류물에 첨가하고 생성된 갈색 혼탁액을 0°C 로 냉각시킨다. 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 0.98g, 24.4mmol, 3.0 당량)(주의: 수소화나트륨은 물과 격렬하게 반응한다)을 첨가한 후 이어서 벤질 브로마이드(4.8mL, 40.3mmol, 5.0 당량)을 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 3시간 동안 교반한다.
- [0647] 12. 생성된 오렌지색 혼탁액을 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하고, 반응물을 $\text{MeOH}(20\text{mL})$ 로 켄칭(quenching)시키고, DCM(100mL)으로 희석하고, 물(100mL)로 세척한다.
- [0648] 13. 수성층을 DCM(80mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 물(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다.
- [0649] 14. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 9:1 내지 4:1)로 정제하여 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤질-D-갈락탈(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzyl-D-galactal)(19)(2.2g, 78%)을 황색 오일로서 수득한다.
- [0650] 15. 단계 D : 갈락탈(galactal)(19)의 디하이드록실화에 의한 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤질-D-갈락토스(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzyl-D-galactose)(20)의 합성. 상기 벤질-보호된 아지도갈락탈(benzyl-protected azidogalactal)(19)(5.8g, 16.5mmol, 1.0 당량)을 물/THF/ $t\text{BuOH}$ (1:3:7)(400mL)의 혼합물에 용해시키고, OsO_4 ($t\text{BuOH}$ 중 2.5중량%) (5.1mL, 0.4mmol, 0.025 당량)를 첨가한다. 8시간에 걸쳐 NMO(물 중 50%) (10.2mL, 44.5mmol, 3.0 당량)를 세부분으로(각각 1.0 당량) 첨가한다.
- [0651] 16. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 Na_2SO_3 수용액(30mL) 및 EtOAc(200mL)로 켄칭시킨다.
- [0652] 17. 5분 후, 상들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc($2 \times 75\text{mL}$) 및 DCM ($2 \times 50\text{mL}$)로 추출한다. 합쳐진 유기상들을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다.
- [0653] 18. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 4:1 내지 1:1)로 정제하여 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤질-D-갈락토스(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzyl-D-galactose)(20) (5.5g, 88%)를 무색 오일로서 수득한다.
- [0654] 19. 단계 E : 디올(diol)(20)의 선택적 실릴화에 의한 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤질-1-O-트리이소프로필실릴-D-갈락토스(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzyl-1-O-triisopropylsilyl-D-galactose)(21)의 합성. 10-mL의 변형 Schlenk 플라스크에서 상기 갈락토스 디올(galactose diol)(20) (0.96g, 2.5mmol, 1.0 당량)을 DMAP(2.5 mL)에 용해시키고, 이어서 이미다졸(0.41g, 6.0mmol, 2.4 당량) 및 DMAP(29mg, 0.24mmol, 0.1 당량)을 첨가한다.
- [0655] 20. TIPSC1(0.63mL, 3.0mmol, 1.2 당량)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반한다.
- [0656] 21. 상기 황색 용액을 농축시키고 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 19:1 내지 9:1)에 의해 정제하여 4-아지도-4-데옥시-3,6-디-0-벤질-1-O-트리이소프로필실릴-D-갈락토스(4-azido-4-deoxy-3,6-di-0-benzyl-1-O-triisopropylsilyl-D-galactose)(21)(0.8g, 59%)을 무색 오일로서 수득한다.

[0657]

Part D: 보호된 D-자일로스(15) 및 보호된 L-람노스(16)로부터 보호된 자일로스-람노스 이당류 헤미아세탈(Xylose-Rhamnose Disaccharide Hemiacetal)(23) ([2,3,4-트리-0-벤질- β -D-자일로피라노실-(1 → 4)]2,3-디-0-이소프로필리덴-L-람노피라노스([2,3,4-Tri-0-benzyl- β -D-xylopyranosyl-(1→4)]2,3-di-isopropylidene-L-rhamnopyranose))의 합성



[0658]

1. 단계 A : 보호된 자일로스(15)와 함께 보호된 람노스(16)의 탈수성 글리코실화 (22): 25-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, 공비 건조된 2,3,4-트리-0-벤질 자일로스(15)(52mg, 0.12mmol, 1.7 당량), Ph_2SO (69mg, 0.34mmol, 4.9 당량) 및 TBP(85mg, 0.34mmol, 4.9 당량)을 DCM(2mL) 중에 유리 주사기를 통해 주입하여 용해시킨다.

[0660]

2. 용액을 -78°C로 냉각시키고, Tf_2O (29 μL , 0.17mmol, 2.4 당량)를 기밀식 주사기를 통해 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반한다.

[0661]

3. 톨루엔(1mL) 중에서 보호된 람노스(16)(17mg, 70 μmol , 1.0 당량)의 사전 냉각된 용액을 화염 건조된 10mL 변형 Schlenk 플라스크로부터 캐뉼라로 옮긴다음, 추가 톨루엔(1mL)을 첨가하여 소스 플라스크를 행구고 반응 플라스크로 옮긴다.

[0662]

4. 반응 혼합물을 -60°C에서 12시간 동안, -42°C에서 30분 동안, 그리고 마지막으로 0°C에서 2분 동안 교반한다.

[0663]

5. -42°C에서 Et_3N (0.1mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고 DCM(90mL)으로 희석하고 분액 깔대기로 옮긴다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 수용액(30mL)으로 세척하고 수성층을 DCM(2 × 80mL)로 추출한다. 상기 유기상들을 합하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 황갈색 오일(160mg)로서 수득한다.

[0664]

6. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 50:1 내지 25:1)로 정제하여 0-알릴 [2,3,4-트리-0-벤질- β -D-자일로피라노실-(1 → 4)-2,3-0-이소프로필리덴-L-람노피라노사이드(0-allyl [2,3,4-tri-0-benzyl- β -D-xylopyranosyl-(1 → 4)]-2,3-0-isopropylidene-L-rhamnopyranoside)(22]를 맑은 오일로서 수득한다(32.1mg, 71% 수율).

[0665]

7. 단계 B: 보호된 자일로스- 람노스 이당류(protected xylose-rhamnose disaccharide)(23)의 아노머 탈알릴화(anomeric deallylation): 삼각형 교반 막대가 구비된 5-mL 배 모양(pear shaped)의 Schlenk 플라스크에서, PPh_3 (13mg, 51 μmol , 1.2 당량) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.4mg, 11 μmol , 0.25 당량)를 넣는다. 주사기를 통해 DCM/MeOH (1:1) (0.2mL)의 용액을 첨가한 후, Et_2NH (62 μL , 0.6mmol, 14.0 당량)를 첨가하여 맑은 황색에서 밝은 황색의 용액으로 변화시킨다.

[0666]

8. DCM(0.4mL)에 용해된 알릴-보호된 이당류(22)(29mg, 43 μmol , 1.0 당량)를 반응 Schlenk 플라스크로 캐뉼라 이동시키고 소스 플라스크를 추가의 DCM(0.2mL)으로 행구어 상기 반응 플라스크로 이송한다.

[0667]

9. 용액은 3회 동결-해동 펌프 사이클을 수행하여 탈가스(degas)한 후(이 탈가스 기술은 액체 질소하에서 용매를 동결시키고 4-5분 동안 두부공간을 비우고 용매를 정적 진공하에 해동시킴으로써 용매내에 포획된 모든 기포가 플라스크의 두부공간으로 빠져 나갈 수 있게 한다. 최종 사이클 이후, 상기 플라스크를 Ar으로 재충전한다.), 30°C에서 18시간 동안 교반하면, 혼탁한 용액이 투명한 암황색으로 변한다.

[0668]

10. 반응 혼합물을 헥산/EtOAc(2:1, 50mL)로 용리되는 실리카 젤의 플러그를 통과시키고 용리액을 농축시켜 밝은 황색 오일(29mg)로서 조 생성물을 수득한다.

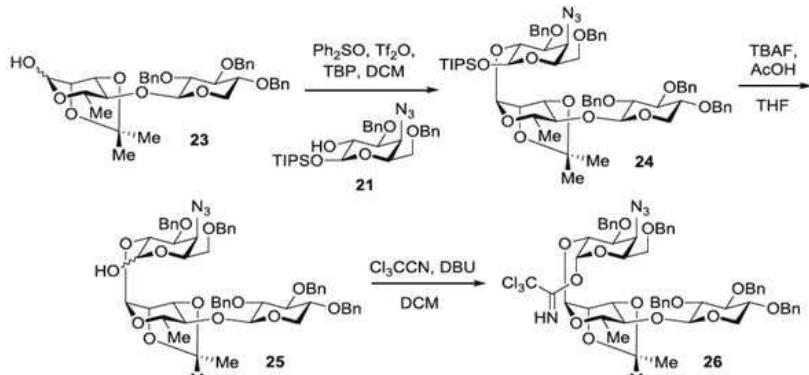
[0669]

11. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 2:1)로 정제하여 투명한 오일 (25.9mg, >99%)의 아노머들의 분리불 가능 혼합물(α : β , 9:1)로서 이당류 헤미아세탈(disaccharide hemiacetal)(23)을 수득한다.

[0670]

Step E : 보호된 자일로스-람노스-아지도갈락토스 트리사카라이드 이미레이트(Protected Xylose-Rhamnose-Azidogalactose Trisaccharide Imidate)(26) (0-트리글로로아세트이미도일 {[2,3,4-트리-0-벤질- β -D-자일로피라노실-(1 → 4)]-2,3-0-이소프로필리덴-L-람노피라노실-(1 → 2)}-4-아지도-4-데옥시-3,6-0-벤질- β -D-갈락토피라

노시드)(O-Trichloroacetimidoyl {[2,3,4-tri-O-Benzyl- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]-2,3-O-isopropylidene-L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)}-4-azido-4-deoxy-3,6-O-benzyl- β -D-galactopyranoside)의 합성



[0671]

1. 단계 A: 보호된 4-아지도-4-데옥시갈락토스(protected 4-azido-4-deoxygalactose)(21)을 보호된 자일로스-람노스 이당류(protected xylose-rhamnose disaccharide)(23)로 탈수성 글리코실화시킴으로써 보호된 자일로스-람노스-아지도갈락토스 삼당류(protected xylose-rhamnose-azidogalactose trisaccharide)의 합성(24): 25-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, Ph_2SO (171mg, 0.85mmol, 3.2 당량)를 DCM(3.2mL)에 용해시킨다. 이 맑고 무색의 용액에 Tf_2O (76 μL , 0.45mmol, 1.7 당량)를 -78°C에서 기밀식 주사기를 통해 주입한다. 10초 후, 상기 용액은 분홍색, 이후에 자주색으로 변하고, 빠르게 다시 맑고 무색의 용액으로 소산된다.

[0672]

2. DCM(1mL) 중의 공비 건조된 이당류 헤미아세탈(disaccharide hemiacetal)(23)(185mg, 0.30mmol, 1.1 당량)의 사전냉각된 용액을 화염 건조시킨 5mL 배 모양의 Schlenk 플라스크로부터 캐뉼라를 통해 -42°C에서 반응 혼합물에 첨가한다; 이후, 추가의 DCM(1mL)을 첨가하여 소스 플라스크를 헹구고 반응 플라스크로 옮긴다.

[0673]

3. 반응 혼합물을 -42°C에서 15분 동안 교반한 후, TBP(190mg, 0.77mmol, 3.0 당량)를 첨가하고, 혼합물을 -42°C에서 1시간 동안 추가로 교반한다.

[0674]

4. DCM(1mL) 중 보호된 4-아지도-4-데옥시갈락토스(protected 4-azido-4-deoxygalactose)(21)(141mg, 0.26mmol, 1.0 당량)의 사전냉각된 용액을 화염건조된 5mL 배 모양 Schlenk 플라스크로부터 캐뉼라를 통해 반응 혼합물에 첨가하면, 백색 연기가 발생한다. 추가의 DCM(1mL)을 첨가하여 소스 플라스크를 헹구고 반응 플라스크로 옮긴다.

[0675]

5. 반응 혼합물을 -42°C에서 16.5시간 동안 교반하고 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 농축시킨다.

[0676]

6. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 99:1 내지 50:1 내지 6:1)로 정제하여 단당류 출발 물질(21) 및 삼당류 생성물(24)의 혼합물을 황색 오일(460mg)로서 수득한다. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 10:1 내지 6:1)에 의한 상기 혼합물의 추가 정제로써 보호된 삼당류(protected trisaccharide)(24)(231mg, 79 %)를 투명한 오일로서 수득한다.

[0677]

7. 단계 B: 보호된 자일로스-람노스-아지도갈락토스 트리사카라이드(protected xylose-rhamnose-azidogalactose trisaccharide)(24)의 아노머 탈실릴화(anomeric desilylation)에 의한 삼당류 헤미아세탈(trisaccharide hemiacetal)(25)의 합성. 250-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, 보호된 삼당류(24) (575mg, 0.51mmol, 1.0 당량)를 THF(50mL)에 용해시키고 용액을 0°C로 냉각시킨다.

[0678]

8. THF(50mL) 중의 시중에서 구입가능한 TBAF(THF 중 1M)(0.76mL, 0.76mmol, 1.5 당량) 및 AcOH(35 μL , 0.61mmol, 1.2 당량)의 사전냉각된(0°C) 용액을 0°C에서 50분에 걸쳐 캐뉼라를 통해 반응 플라스크에 적가한다.

[0679]

9. 반응 혼합물을 0°C에서 추가로 5분 동안 교반한 후, 포화 NaHCO_3 수용액(20mL)을 첨가하여 켄칭시킨다.

[0680]

10. 내용물을 분별 깔때기에 옮기고, EtOAc(125mL) 및 염수(50mL)를 첨가하고, 유기상을 분리한다. 수성층을 EtOAc($2\times 200\text{mL}$)로 추출하고 합쳐진 유기상을 무수 황산 마그네슘상에서 전조시키고, 여과하고, 농축시킨다.

[0681]

11. 생성된 오일을 EtOAc로 용리되는 실리카 겔 플러그를 통과시키고, 용리액을 농축하여 백색 발포체(foam)로서 삼당류 헤미아세탈(trisaccharide hemiacetal)(25) (402mg, 82%)을 수득하고, 이를 추가 정화없이 바로 다음 단계로 취한다.

[0683] 12. 단계 C: 보호된 자일로스-람노스-아지도갈락토스 트리사카라이드(protected xylose-rhamnose-azidogalactose trisaccharide)(25)의 활성화에 의한 보호된 자일로스-람노스-아지도갈락토스 트리사카라이드 트리클로로아세트이미 데이트(protected xylose-rhamnose-azidogalactose trisaccharide trichloroacetimidate)(26)의 합성. 100-mL 등근 바닥 플라스크에서, 상기 해미아세탈(25)(200mg, 0.21mmol, 1.0 당량)을 DCM(32mL)에 용해시키고 용액을 0°C로 냉각시킨다.

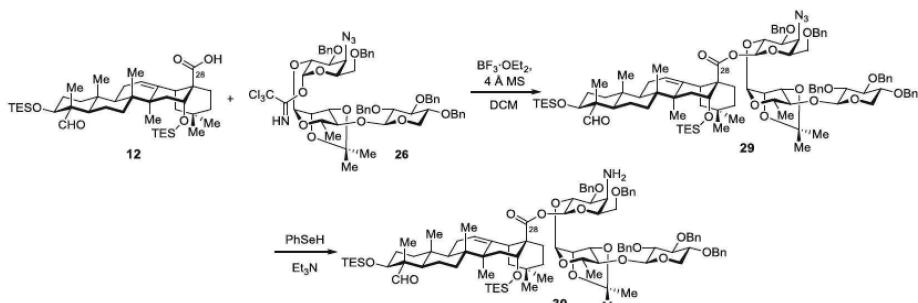
[0684] 13. Cl_3CCN (0.32mL, 3.2mmol, 1.6 당량)과, 이어서 DBU(0.1mL, 0.67mmol, 3.3 당량)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시킨다.

[0685] 14. 13.5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켜 오일을 수득한다.

[0686] 15. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 6:1 with 0.5 vol% Et_3N)(Et_3N 의 부재하에서 글리코실 트리클로로아세트아미드를 정제할 때, 실리카 겔상에서 연장된 크로마토그래피는 생성물의 점진적인 가수분해를 초래한다)에 의한 정제로써 삼당류 이미 데이트(trisaccharide imidate)(26)(230mg, >99%)를 황색 밤포체로 수득한다.

[0687] 실시예 3: 사포닌 도메인 단편의 모듈형(modular), 수렴형(convergent) 어셈블리

[0688] Part A: 보호된 아미노갈락토스 사포닌(Protected Aminogalactose Saponin)의 합성



[0689]

[0690] 1. 단계 A: 보호된 퀼락산(12)를 보호된 자일로스- 람노스- 아지도갈락토스 선형 삼당류(protected xylose-rhamnose- azidogalactose linear trisaccharide) (26)로 글리코실화함으로써 보호된 아지도갈락토스 사포닌(protected azidogalactose saponin)(29)의 합성. 25-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, 선택적으로 보호된 퀼락산 트리테르펜(12)(38mg, 49 μmol , 0.15 당량) 및 상기 삼당류 이미 데이트(26)(52mg, 47 μmol , 1.0 당량)을 툴루엔 ($3 \times 1\text{mL}$)에서 고진공하에 공비시킨 후, DCM(7mL)에 용해시키고 분말화 4Å MS(80mg)을 용액에 첨가한다.

[0691] 2. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, -42°C로 냉각시킨다. 잣 증류된(freshly distilled) $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (1.2 μL , 9.0 μmol , 0.2 당량)를 기밀식 주사기를 통해 주입하고 반응 혼합물을 -42°C에서 30분 더 교반한다.

[0692] 3. Et_3N (0.2mL)을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 혼합물을 회전 증발에 의해 농축시킨다.

[0693] 4. 실리카 겔 크로마토그래피(benzene with 0.5 vol% Et_3N to benzene/EtOAc, 97:3)로 정제하여 백색 고체로서 트리테르펜-선형 삼당류 접합체(triterpene-linear trisaccharide conjugate)(29) (56mg, 72%)를 수득한다.

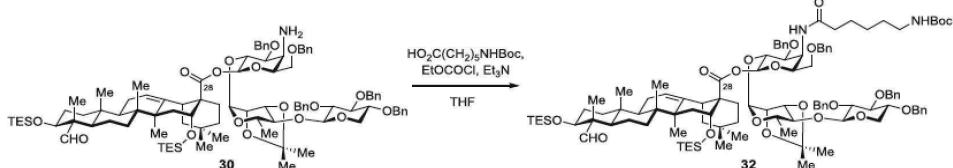
[0694] 5. 단계 B: 보호된 아지도갈락토스 사포닌(protected azidogalactose saponin)(29)의 환원에 의한 보호된 아미노갈락토스 사포닌(protected aminogalactose saponin)(30)의 합성. 50-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, PhSeSePh (187mg, 0.6mmol, 1.0 당량)를 THF(6mL)에 용해시키고 H_3PO_2 (물 중의 50%)(0.72mL, 6.6mmol, 11 당량)를 주사기를 통해 첨가한다.

[0695] 6. 상기 황색 용액을 무색으로 변할 때까지 40°C에서 1시간 동안 가열한다.

[0696] 7. 반응 혼합물을 열로부터 제거하고, 벤젠(6mL) 및 증류수(6mL)로 희석하고, Ar하에서 5분 동안 격렬하게 교반한다. 생성된 2상 혼탁액의 하부 수성상을 유리 피펫으로 제거하고, 교반하면서 잔류 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다.

[0697] 8. 이어서, 잣 제조된(freshly prepared) PhSeH 용액(~1.1mmol, 30 당량)을 Ar하에, 공비 건조된 사포닌 아지드(saponin azide) 용액(29)(62mg, 37 μmol , 1.0 당량)을 Et_3N (28 mL) 중에 함유하는 100-mL 반응 Schlenk 플라스크로 캐뉼라 이동시킨다. 첨가시, 백색 침전물이 형성되고 용액은 밝은 황색이 된다.

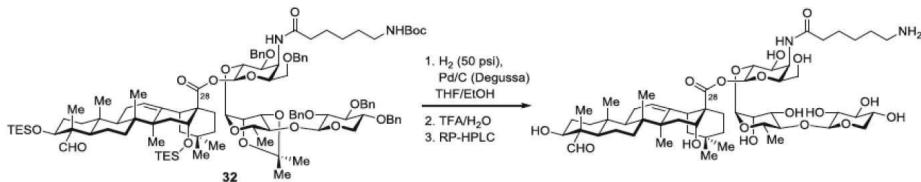
- [0698] 9. 반응 혼합물을 8시간 동안 38°C에서 교반한 후, 농축시켜 황백색 고체를 수득한다.
- [0699] 10. 실리카 겔 크로마토그래피(벤젠/EtOAc, 90:10 내지 85:15)로 정제하여 절단형 사포닌 아민(truncated saponin amine)(30)(49mg, 80%)을 유리질 고체로서 수득한다.
- [0700] Part B: 보호된 아미노아실 사포닌(Protected Aminoacyl Saponin)(32)의 합성



- [0701]
- [0702] 1. 10-mL 배(pear) 모양의 Schlenk 플라스크에서, 6-(Boc-아미노)헥산 산(6-(Boc-amino) hexanoic acid)(45.0mg, 0.20mmol, 11.5 당량)을 THF(2.5mL)에 용해시키고, 이어서 Et₃N(213 μL, 1.53mmol, 90 당량)을 첨가한다. 0°C에서 이러한 투명한 무색 용액에 EtOCOCl(16 μL, 0.17mmol, 10 당량)을 기밀식 주사기를 통해 주입 한다.
- [0703] 2. 생성된 탁한 백색 혼합물을 0°C에서 2.5시간 동안 교반한 후, 공비 건조 된(3×1mL 톨루엔) 사포닌 아민(30)(28mg, 17.0 μmol, 1.0 당량)을 함유하는 10-mL Schlenk 플라스크에 0°C에서 캐뉼라 이동시킨다.
- [0704] 3. 상기 탁한 백색 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 물(0.2mL)로 켄칭시켜 투명한 무색의 용액을 얻는다.
- [0705] 4. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(30mL)으로 희석시키고, 수성상을 DCM(3×25mL)으로 추출한다. 합쳐진 유기층들을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다(물로 반응물을 켄칭시킨 후, 혼합물을 기술한 수성 후처리(aqueous work-up)를 수행할 필요없이 회전 증발기로 직접 농축시킬 수 있다).
- [0706] 5. 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 2:1 with 0.5vol% Et₃N)(9:1 내지 5:1 벤젠/EtOAc(0.5vol% Et₃N)로 용리를 또한 실리카 겔 크로마토그래피 정제를 위해 사용할 수 있다)에 의한 정제로써 절단형, 완전 보호된 아미노아실 사포닌(truncated, fully protected aminoacyl saponin)(32)(28mg, 88%)를 백색 유리질 고체로서 수득한다.

[0707] 실시예 4: 보호된 아미노아실화 사포닌(Protected Aminoacylated Saponins)의 글로벌 탈보호(Global Deprotection)

- [0708] Part A: 보호된 아미노아실 사포닌(32)의 가수소분해(hydrogenolysis) 및 산 가수분해(acid hydrolysis)에 의한 아미노아실 사포닌(34)(화합물 I-6)의 합성



- [0709]
- [0710] 1. 50-mL 등근 바닥 플라스크에서, 완전 보호된 절단형 사포닌(fully protected truncated saponin)(32)(68mg, 36.6 μmol, 1.0 당량)를 THF/EtOH (1:1) (20mL)에 용해시킨 다음, 10%(건조 기준) Pd/C, 습식 Degussa 유형 E101 NE/W (390mg, 0.18mmol, 5.0 당량)를 첨가한다.
- [0711] 2. 반응 혼합물을 H₂(50psi)의 분위기하에 고압 봄 반응기(high-pressure bomb reactor)를 사용하여 실온에서 24시간 동안 교반한다(분지형 삼당류 도메인이 결여된 유사한 사포닌 트리테르펜 변이체에서, 12시간 동안 풍선 압력에서 수소 대기 하에서의 수소화분해는 상응하는 탈벤질화 생성물을 제공하기에 충분하다).
- [0712] 3. 상기 혼탁액을 0.45μm 나일론 주사기 필터를 통해 여과하고, MeOH(3×30 mL)로 세척하고 농축시킨다. 성공적인 탈벤질화(debenzylatation)는 메탄올 -d₄에서 ¹HNMR에 의한 방향족 공명(aromatic resonance)의 소멸로 평가된다.

다.

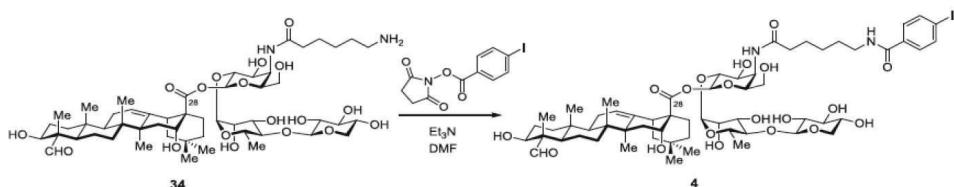
[0713] 4. 25-mL 등근 바닥 플라스크에서, 생성된 조 혼합물을 TFA/물 (3:1)(8mL)의 사전냉각된(0°C) 용액에 용해시킨다.

[0714] 5. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 0°C 고진공 하에서 농축시켜 백색 고체 잔유물을 수득한다.

[0715] 6. 이러한 조 생성물을 물/MeCN (4:1)(20mL)에 용해시키고 15분에 걸쳐 물 (0.05vol% TFA) 중에서 30 → 70 % MeCN의 선형 구배를 사용하는 RP-HPLC로 정제한다. 완전 탈보호 절단형 사포닌(fully deprotected, truncated saponin)(34)은 주 단일 퍼크로서 용리되고 동결건조 후 보풀상(fluffy)의 백색 고체(28mg, 74%)로서 수득된다.

[0716] 실시예 5: 완전히 정교화된 사포닌(Fully Elaborated Saponin)(4)(화합물 I-8)을 형성하는 아실 사슬 도메인(Acyl Chain Domain Amine)의 말기 아실화(Late Stage Acylation)

[0717] 단계 A: 아미노아실 사포닌(Aminoacyl Saponin)(34)에서 유리 아민(Free Amine)의 선택적 4-요오도벤조일화(Selective 4-Iodobenzoylation)에 의해 분지화 삼당류 도메인(Branched Trisaccharide Domain)이 결여된 완전 정교화된 사포닌(Fully Elaborated Saponin)(4)(화합물 I-8)의 합성



[0718]

[0719] 1. Ar 주입 바늘을 갖는 고무 격막이 장착된 5-mL 배(pear) 모양 플라스크에서, 아민 말단 절단형 사포닌(amine-terminating truncated saponin)(34)(2.1mg, 2.0 μmol, 1.0 당량)을 DMF(0.4mL)에 용해시킨다. Et₃N(11 μL, 0.08mmol, 40 당량)을 주입한 후, 아르곤 분위기 하에서 기밀식 주사기를 통해 DMF(0.2mL) 중 N-숙신이미딜 4-요오도벤조에이트(N-succinimidyl 4-iodobenzoate) 용액(4.0mg, 10 μmol, 5.8 당량)을 주입한다.

[0720]

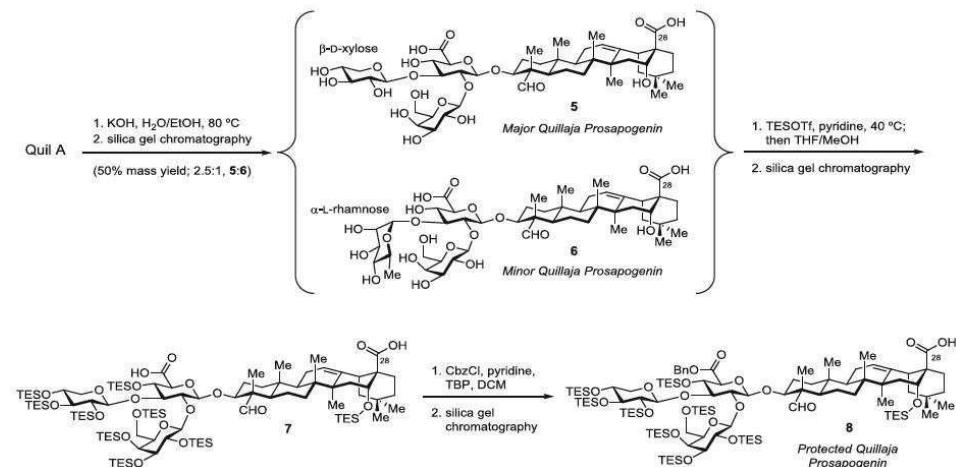
2. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 30% MeCN/물(2.3mL)로 희석하고, 바로 15분에 걸쳐 물(0.05vol% TFA) 중에서 30 → 70 % MeCN의 선형 구배를 사용하여 RPHPLC로 정제한다.

[0721]

3. 동결건조 후, 완전 정교화된 절단형 사포닌(fully elaborated, truncated saponin)(4)(화합물 I-8)(1.7mg, 67%)를 백색 분말로서 수득한다.

[0722]

실시예 6: 분지형 삼당류-트리테르펜 프로사포게닌(branched trisaccharide-triterpene prosapogenin)의 분리 및 선택적 보호



[0723]

[0724] Part A: Quil A로부터 분지형 삼당류-트리테르펜 프로사포게닌(branched trisaccharide-triterpene prosapogenins)의 분리

[0725]

1. 환류 응축기가 장착된 250-mL 등근 바닥 플라스크에서, Quil A(1.15g) 및 수산화칼륨 (0.97g, 17mmol)을

EtOH/물(1:1)(50mL)에 혼탁시킨 후, 혼합물을 7시간 동안 80°C로 가열한다.

[0726] 2. 반응물을 0°C로 냉각시키고 1.0N HCl로 중화시킨 후, 약 1/2 부피로 농축시킨다(과도한 발포와 범핑(bumping)을 피하도록 주의해야한다; 수조는 35°C로 유지되어야하며 압력은 천천히 감소되어야한다).

[0727] 3. 혼합물을 동결시키고 동결 건조시키고, 생성된 건조한 고체를 실리카 겔 크로마토그래피(CHCl₃/MeOH/물/AcOH, 15:9:2:1)로 정제한다. TLC에 의해 관찰된 주요 스팟(spot)에 대응하는 주 생성물은 원하는 분획을 농축시킴으로써 단리된다.

[0728] 4. 생성된 고체를 톨루엔(2×20mL)으로 용제를 공비 제거하여 건조시키고 MeCN/물(1:1)(3×15mL)에서 동결건조시켜 프로사포게닌(5:6, 2.5:1)을 연갈색 발포체(~0.55g, 50% 질량 수율)로서 수득한다. 이들 자일로스- 및 람노스- 함유 프로 사포게닌(5 및 6)은 각각 QS 사포닌에서 발견되는 가장 풍부한 삼당류-트리테르펜 단편(trisaccharide-triterpene fragments)에 상응하며, 추가 정제없이 다음 보호 단계로 진행된다.

[0729] Part B: 프로사포게닌 수산기(prosapogenin hydroxyl groups)의 선택적 보호에 의한 트리에틸실릴(TES)-보호된 프로사포게닌(triethylsilyl (TES)-protected prosapogenin)의 합성

[0730] 1. 25-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, 프로사포게닌(5 및 6)의 고체 혼합물 (~0.55g)을 피리딘(5mL)과 공비시키고, 추가로 피리딘(8mL)을 첨가한 후, TESOTf(2.0mL, 8.8mmol)을 첨가한다.

[0731] 2. 반응 혼합물을 2.75일 동안 교반한 후, TESOTf(0.3mL, 1.3mmol)를 첨가 한 다음, 24시간 및 48시간 후 각각 2회 더 첨가한다(각각 0.1mL, 각각 0.44mmol)(TESOTf의 상기 마지막 추가 첨가는 상황에 따라 다르며 반응이 최초 4일 후에도 불완전한 경우에만 필요하다).

[0732] 3. 총 5일 후, 혼합물을 농축시ки고 헥산/EtOAc(4:1 내지 2:1)로 용출시키는 실리카 겔의 짧은 플러그를 통과시킨다. 용액을 농축시키고, 생성된 황색 오일을 MeOH/THF(1:1)(20mL)에 용해시키고, 용액을 3.5일 동안 교반하여 가용매 분해하여 실릴 에스테르를 제거한다.

[0733] 4. 반응 혼합물을 농축시키고 생성된 자일로스- 및 람노스- 함유 (TES)₉- 보호된 프로사포게닌 이산(xylose-and rhamnose-containing (TES)₉-protected prosapogenin diacids)을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 4:1 내지 2:1)에 의해 분리하여 정제된 자일로스-보호된 프로사포게닌(7)(~0.25g, ~22% 수율)을 백색 고체로서 수득한다.

[0734] Part C: 보호된 프로사포게닌(7)의 글루쿠론산 카르복실산의 선택적 에스테르화에 의한 보호된 퀼라야 프로사포게닌(*Quillaja prosapogenin*)(8)의 합성

[0735] 1. 10-mL 변형 Schlenk 플라스크에서, 프로사포게닌 이산 7(81mg, 41 μmol, 1.0 당량)을 DCM(0.7mL)에 용해시키고 피리딘(30 μL, 0.37mmol, 9.0 당량)과 TBP (102mg, 0.41mmol, 10 당량)을 첨가한 후, 벤질 클로로포르메이트(15 μL, 0.11mmol, 2.6 당량)을 첨가한다.

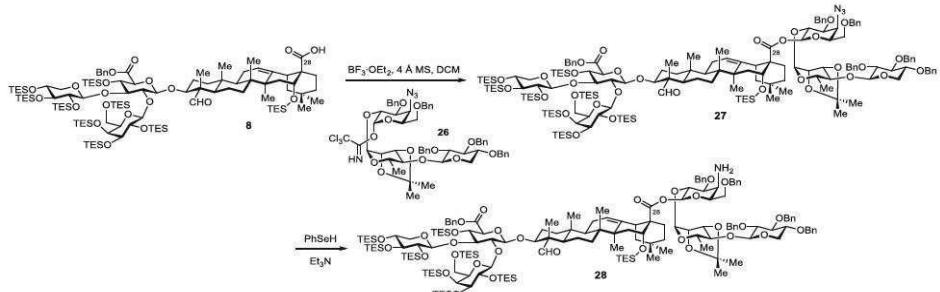
[0736] 2. 반응물을 6시간 동안 교반하고 추가의 벤질 클로로포르메이트(3.0 μL, 21 μmol, 0.51 당량)을 첨가하고(처음 6시간 후 CbzCl의 추가 첨가는 각 특정 경우의 반응 진행에 달려있다; 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는 경우, 벤젠/EtOAc (100:0 내지 24:1)로의 용출도 고려할 수 있음), 반응물을 추가로 20시간 동안 교반한다.

[0737] 3. 혼합물을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 20:1 내지 7:1)에 의해 정제하여 선택적으로 글루쿠로네이트-보호된 프로사포게닌(glucuronate-protected prosapogenin)(8)(58mg, 68%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0738] 실시예 7: 사포닌 도메인 단편의 모듈형(Modular), 수렴형(Convergent) 어셈블리

[0739]

Part A: 보호된 아미노갈락토스 사포닌(Protected Aminogalactose Saponin)(28)의 합성



[0740]

[0741]

1. 단계 A: 보호된 자일로스-람노스-아지도갈락토스 선형 삼당류(protected xylose-rhamnose-azidogalactose linear trisaccharide)(26)로 분지형 삼당류-트리 테르펜 프로사포게닌(branched trisaccharide-triterpene prosapogenin)(8)의 글리코실화에 의한 보호된 아지도갈락토스 사포닌(protected azidogalactose saponin)(27)의 합성. 50-mL의 변형 Schlenk 플라스크에서, 선택적으로 보호된 프로사포게닌(8)(653mg, 0.32mmol, 1.5 당량) 및 삼당류 이미레이트(trisaccharide imide)(26)(230mg, 0.21mmol, 1.0 당량)을 고진공 하에서 톨루엔(3 × 3mL)으로부터 공비 건조시킨 다음, DCM(10mL)에 용해시킨다.

[0742]

2. 분말화 4 Å MS(1g)를 첨가하고 혼탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 그런 다음, 불투명한 백색 혼합물을 -78°C 로 냉각하고 갓(freshly) 중류한 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (15 μL , 0.23mmol, 1.1 당량)를 기밀식 주사기를 통해 주입한다.

[0743]

3. 반응 혼합물을 -78°C 에서 6시간 동안 교반하고, 실리카겔 플리그를 통과시키고, 여액을 농축시킨다.

[0744]

4. 실리카겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 9:1 내지 4:1)에 의한 정제는 유리질 고체로서 프로사포게닌-선형 삼당류 접합체(prosapogenin-linear trisaccharide conjugate)(27)(322mg, 73 %)를 수득한다.

[0745]

5. 단계 B: 보호된 아지도갈락토스 사포닌(protected azidogalactose saponin)(27)의 환원에 의한 보호된 아미노갈락토스 사포닌(protected aminogalactose saponin)(28)의 합성. 50-mL의 변형 Schlenk 플라스크에서, PhSeSePh (313mg, 1.0mmol, 1.0 당량)를 THF(8mL)에 용해시키고 H_3PO_2 (물 중 50%) (1.2mL, 11.0mmol, 11 당량)를 주사기를 통해 주입한다(주의: 셀레늄 화합물은 매우 독성이 강하고 불쾌한 냄새를 갖는다. 페닐셀레놀(phenylselenol) 자체는 극히 유해하다. 디페닐디셀레나이드(diphenyldiselenide)의 환원에 의한 페닐셀레놀 용액의 현장 제조는 페닐셀레놀을 직접 취급할 필요가 없지만, 반응 플라스크에 첨가될 셀레늄 함유 용액의 조작이 필요하다. 디페닐디셀레나이드 출발 물질의 무게 측정을 포함하여 셀레늄 시약을 취급할 때 주의해야하며 모든 조작은 보호 장갑과 안전 글拉斯를 착용하고 수행되어야 한다. 표백 용액(bleach solution)은, 임의의 남아 있는 미량의 셀레늄화물을 산화시키기 위해 모든 사용된 유리제품과 가능하면 초기 칼럼 분획(column fraction)을 취급하도록 사전에 준비하여야 한다. 표백 용액은 또한 회전식 증발기의 용매 트랩에 넣어야하고, 이는 사용 후 완전히 세척되어 이상적으로는 흡후드(fumehood) 내에 수납되어야 한다).

[0746]

6. 상기 황색 용액을 무색으로 변할 때까지 40°C 에서 1시간 동안 가열한다.

[0747]

7. 반응 혼합물을 열로부터 제거하고, 벤젠(8mL) 및 중류수(8mL)로 희석하고, Ar하에서 5분 동안 격렬하게 교반한다. 생성된 2상 혼탁액의 하부 수성상을 Ar 양압하에서 주사기(또는 유리 피펫)로 제거하고, 무수 황산나트륨을 Schlenk 플라스크에 첨가하여 교반하면서 잔류 유기층을 건조시킨다.

[0748]

8. 이어서, Et_3N (50mL) 중의 공비 건조된 사포닌 아지드(saponin azide)(27)(322mg, 0.11mmol, 1.0 당량)의 용액을 함유하는 250-mL 반응 Schlenk 플라스크에 상기 PhSeH (~1.9mmol)의 갓 제조된 용액을 캐뉼라 이동을 통해 Ar하에서 첨가한다. 첨가시, 백색 침전물이 형성되고 용액은 밝은 황색으로 변한다.

[0749]

9. 반응 혼합물을 3시간 동안 40°C 에서 교반한 후, 농축시켜 황백색 고체를 수득한다.

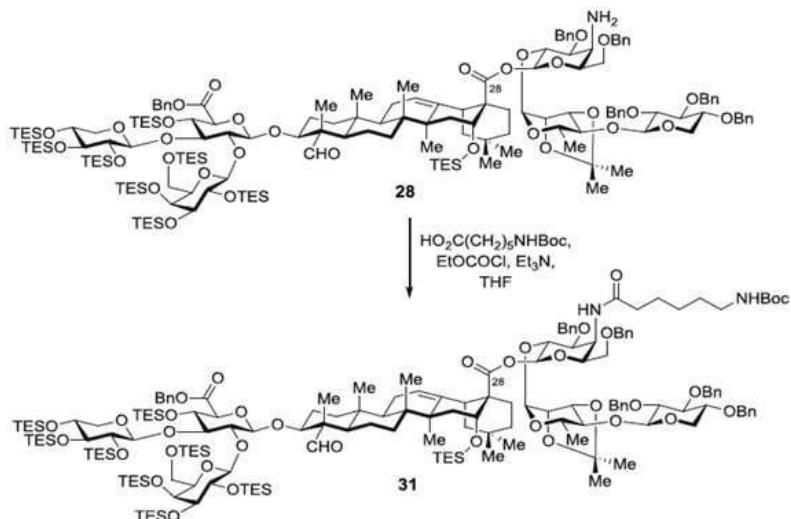
[0750]

10. 실리카겔 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 4:1 to EtOAc with 0.5 vol% Et_3N)로 정제하여 유리질 고체로서 사포닌 아민(saponin amine)(28)(256mg, 87%)을 수득한다(상응하는 사포닌 아민을 얻기 위해 이러한 아지드 환원 단계를 수행하기 위한 다른 대안적 실험과정으로는 다음과 같이 Et_3N 중의 출발 물질을 황화수소(기체)로 처리하는 것이다: 강철 실린더로부터 과량의 황화수소를 캐뉼라(기다란 강철 바늘)를 통해 2분 동안 퍼리던

/Et₃N(3.5:1)(4.5mL) 중의 사포닌 아지드(~45mg, ~0.015 mmol, 1.0 당량)의 얼음 냉각 용액을 통과시켜 베블링 시킨다. 테프론 테이프 및 파라필름으로 밀봉된 격막으로부터 벤트 바늘과 캐뉼라를 제거하고, 반응 혼합물은 실온에서 밤새 교반한다. 이어서, 암녹색 용액을 질소 기류로 과량의 황화수소로 퍼지시키고, 생성된 밝은 오렌지색 용액을 회전식 증발기로 농축시킨다. 실리카 젤 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 1.0vol% Et₃N)에 의해 잔류물을 정제하여 목적하는 사포닌 아민 생성물(~40mg, 80~90% 수율)을 수득한다.

[0751]

Part B: 보호된 아미노아실 사포닌(*Protected Aminoacyl Saponin*)(31)의 합성



[0752]

[0753]

1. 5-mL의 배(pear) 모양 Schlenk 플라스크에서, 시판중인 6-(Boc-아미노) 헥산산(6-(Boc-amino)hexanoic acid)(HO₂C(CH₂)₅NHBOC)(19.9mg, 86 μmol, 10 당량)을 THF(0.9mL)에 용해시킨 후, Et₃N(0.11mL, 0.77mmol, 90 당량)을 첨가한다. 0°C에서이 투명 무색의 용액에 EtOCOCl(7.3 μL, 77 μmol, 9.0 당량)을 기밀식 주사기를 통해 주입한다.

[0754]

2. 상기 탁한 백색 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한다. 프로세포게닌-선형 삼당류 사포닌 아민(prosapogenin-1-linear trisaccharide saponin amine)(28) (26mg, 8.6 μmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다.

[0755]

3. 물(0.1mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭시키고 이때 용액이 탁한 백색에서 맑은 황색으로 변한다. 더 많은 물(0.1mL)을 첨가한 후, 생성된 비혼화 혼합물(immiscible mixture)을 농축시킨다.

[0756]

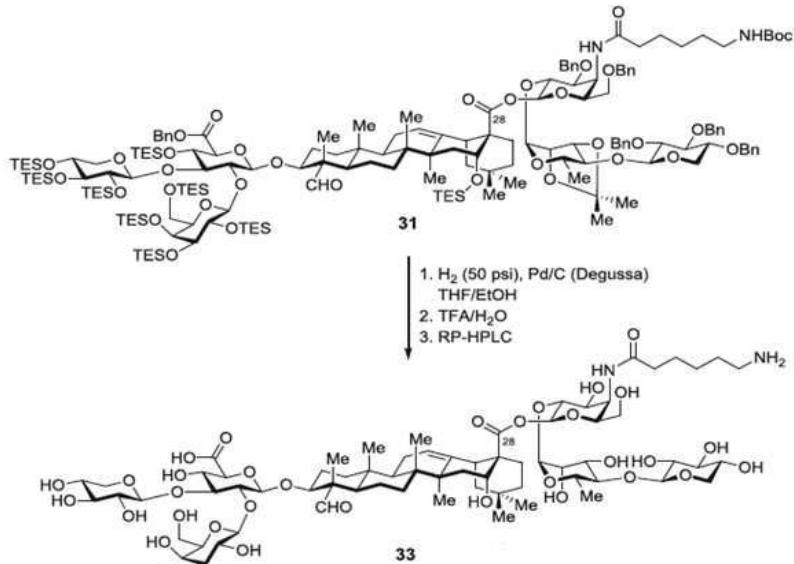
4. 실리카겔 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc, 20:1 내지 11:1)로 정제하여 아미노아실 분지형 삼당류-함유 사포닌(aminoacyl, branched trisaccharide-containing saponin)(31)(22mg, 81%)을 백색 유리질 고체로서 수득한다.

[0757]

실시예 8: 보호된 아미노아실화 사포닌(Protected Aminoacylated Saponins)의 글로벌 탈보호(Global Deprotection)

[0758]

Part A: 보호된 아미노아실 사포닌(*Protected Aminoacyl Saponin*)(31)의 수소화분해(Hydrogenolysis) 및 산 가수분해(Acid Hydrolysis)에 의한 아미노아실 사포닌(*Aminoacyl Saponin*)(33)의 합성



[0759]

[0760]

1. 100-mL 등근 바닥 플라스크에서, 완전히 보호된 분지형 삼당류 함유 사포닌(fully protected, branched trisaccharide-containing saponin)(31)(240mg, 75 μmol , 1.0 당량)을 THF/EtOH(1:1)(20mL)에 용해시킨 후, 10%(건조 기준) Pd/C, 습식, Degussa type E101 NE/W(140mg, 66 μmol , 0.9 당량)를 첨가한다(주의: 수소화분해 반응은 심각한 화재의 위험이 있다. 탄소 상의 인화성 팔라듐뿐만 아니라 폭발의 위험을 증가시키는 수소가스를 취급할 때는 주의해야한다).

[0761]

2. 반응 혼합물을 고압 봄 반응기(high-pressure bomb reactor)를 사용하여 실온에서 24시간 동안 H_2 대기하에서(50 psi) 교반하고, 혼탁액을 0.45 μm 나일론 주사기 필터를 통해 여과한다.

[0762]

3. 팔라듐을 MeOH(3×100 mL)로 완전히 세척하고 맑은 여액을 농축한다. 성공적인 탈벤질화는 메탄을 $-d_4$ 에서 $^1\text{HNMR}$ 에 의한 방향족 공명의 소멸로 평가된다.

[0763]

4. 50-mL 등근 바닥 플라스크에서, 부분적으로 탈실릴화된 생성물의 생성된 조 혼합물을 TFA/물(4:1)(10mL)의 사전냉각된(0°C) 용액에 용해시킨다.

[0764]

5. 반응 혼합물을 0°C 에서 3시간 동안 교반한 다음, 0°C 고진공 하에서 농축시켜 백색 고체 잔유물(140mg)을 수득한다.

[0765]

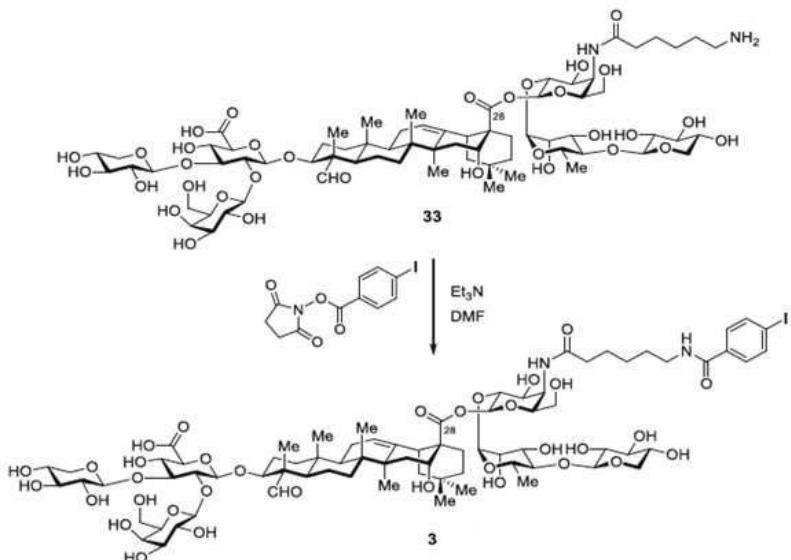
6. 이 조 생성물을 물/MeCN(4:1) 용액에 용해시키고 10분에 걸쳐 물(0.05vol% TFA) 중 20→35% MeCN의 선형 구배를 사용하는 RP-HPLC로 정제한다. 주 단일 피크를 함유하는 분획을 수집하고 건조되도록 동결건조하여 완전히 탈보호된 유리 아민-함유 사포닌(fully deprotected, free amine-containing saponin)(33)(88mg, 78%)을 보풀상(fluffy)의 백색 고체로서 수득한다.

[0766]

실시예 9: 완전 정교화된 사포닌(Fully Elaborated Saponin)(3)을 형성하기 위한 아실 도메인(Acyl Chain Domain Amine)의 말기 아실화

[0767]

Part A: 아미노아실 사포닌(Aminoacyl Saponin)(33)에서 유리 아민의 선택적 4-요오도벤조일화(Selective 4-Iodobenzoylation)에 의한 완전히 정교화된 사포닌(Fully Elaborated Saponin)(3)의 합성



[0768]

[0769]

1. Ar 주입 바늘을 갖는 고무 격막이 장착된 10-mL 등근 바닥 플라스크에서, 아민-말단 사포닌(amine-terminating saponin)(33)(9.0mg, 6.0 μmol, 1.0 당량)을 DMF(2.0mL)에 용해시키고 Et₃N(50 μL, 0.36mmol, 60 당량)을 기밀식 주사기를 통해 주입한다.

[0770]

2. 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반하고, Ar하에서 DMF(0.6mL)에 용해된 시판중인 N-숙신이미딜 4-요오도벤조에이트(N-succinimidyl 4-iodobenzoate)(20mg, 60 μmol, 10 당량)를 고무 격막이 장착된 5-mL의 배 모양 등근 바닥 플라스크로부터 주사기를 통해 적가한다.

[0771]

3. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물/MeCN(4:1)(10mL)로 희석하고, 30분에 걸쳐 물 중 20→70% MeCN의 선형 구배를 사용하여 RP-HPLC로 직접 정제한다.

[0772]

4. 질량 분석에 의해 평가되는 바와 같이, 목적 생성물을 함유하는 피크에 상응하는 분획을 수집하고 건조되도록 동결건조하여 백색 분말로서 완전히 정교화 된 사포닌(fully elaborated saponin)(3)(5.4mg, 52%)을 수득한다.

[0773]

실시예 10: 화합물 I-4 (TQL-1055)의 총 합성

[0774]

화합물 I-4 (TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055)의 총 합성을 본원의 도 6-8에 도시한다. 본 실시예에서 화합물과 관련된 번호는 다른 도면, 특허청구범위 또는 실시예 1-9를 포함하여 본원의 나머지에 걸쳐 나타나는 다른 화학식 또는 화합물 번호부여와 일치하도록 의미하지 않는다.

[0775]

실시예 11: 합성 사포닌으로 증강된 Prevnar-13-CRM197 접합 백신

[0776]

FDA 승인 인간 pneumococcal-CRM197 접합 백신인 Prevnar-13에 의해 유도된 항체 역가에 대한 합성 QS-21 및 TQL-1055 (화합물 I-4)의 영향을 시험하였다. 마우스는 합성 사포닌 증강제의 존재 또는 부재하에 Prevnar-13으로 두 가지 다른 Prevnar 투여 수준(0.04mcg 및 0.2mcg)에서 면역화시켰다. 마우스를 제0일에 한 번 면역시키고 혈청 분석을 위해 제21일에 출혈시켰다. 본원의 도 2는 본 연구에서 얻은 데이터를 보고하며, 이는 합성 QS-21 (SQS-21) 또는 TQL-1055 (화합물 I-4)와 조합하여 고용량 또는 저용량의 Prevnar-13 또는 Lym2-CRM197 접합체의 면역원성을 보인다.

[0777]

실시예 11: Tdap 백신 Adacel 면역원성에 대한 TQL-1055 (화합물 I-4) 및 QS-21의 영향

[0778]

마우스 당 1, 0.3 및 0.1 mcg의 백일해 독소(pertussis toxin)를 함유한 Adacel 용량을 4주 간격으로 2회의 백신접종을 통해 피하 주사한 결과(SC, 면역 증강제없이), 2차 백신접종 2주 후에 추출된 혈장 1mL당 항-PT 항체가 각각 1,618mcg, 898mcg 및 107mcg의 평균값을 얻었다. 0.1mcg 용량은 백신접종되지 않은 대조군(96mcg/mL)과 구분할 수 없었다. 0.5mcg 용량의 Adacel이 약리학/독물학(pharm/tox) 연구를 위해 선택되었다. 본 연구의 혈청학적 결과는 본원의 도 3에 요약되어 있다. 2차 SC 예방접종(immunization) 2주 후의 5마리 마우스 그룹의 항체 수준은 Adacel 단독 투여의 경우와 비교하여, TiterQuil-1055 (TQL-1055 / 화합물 I-4)로써 70배 (726에서 52,344로) 증가하였고(그리고, 2주 후에 더 증가함) QS-21로써는 10배 증가되었다. 50mcg의 TiterQuil-1055

를 투여한 마우스에서 체중 감소가 검출되지 않은 반면, 20mcg의 QS-21 주입 마우스는 체중의 8~9%가 줄었다.

[0779] 실시예 12: B형 간염 백신 Engerix-B 면역원성에 대한 TiterQuil-1-0-5-5 및 QS-21의 영향

실험은 10마리의 마우스 그룹에서 Engerix-B(HBV 성인 백신)로 수행하였다. 초기에는 마우스당 3mcg, 1mcg, 0.3mcg, 0.1mcg 및 0.03mcg의 Engerix-B 용량을 시험했다. 평균 결과로서 항-HBsAg 항체 수준은 각각 92,512mcg/ml, 64,255mcg/ml, 24,847mcg/ml, 3,682mcg/ml 및 910mcg/ml이었고 0.03의 투여량은 대조군 (821mcg/ml)과 구별할 수 없었다. Engerix-B의 0.3mcg 투여량을 추후 연구를 위해 선택하였고 이 투여량을 TiterQuil-1055 (TQL-1055 / 화합물 I-4)의 다양한 투여량과 혼합하여 사용하였다. 결과로서 기하 평균 (geometric mean) 항체 농도는 본원의 도 4에 요약되어있다. 10mcg의 TiterQuil-1055가 혈청학적 효과가 없는 것으로 나타난 반면, 30mcg 및 100mcg의 TiterQuil-1055의 Engerix-B와의 혼합물은 그 결과가 Engerix-B 단독에 비해 항체 수치가 (각각) >6배 증가와 5배 증가로 되었다. 마우스당 50mcg 초과의 TiterQuil-1055 용량에서 항체의 증가 또는 감소하는 반응의 결여는 일관된 발견이었다. 30mcg TiterQuil-1055 용량에서는 체중 감소가 보이지 않았고 100mcg 및 300mcg 용량에서는 단 4% 및 5%만 나타났다.

[0781] 실시예 13: Adacel QS-21 및 TiterQuil-1055를 사용한 시험 약리학/독성학 결과

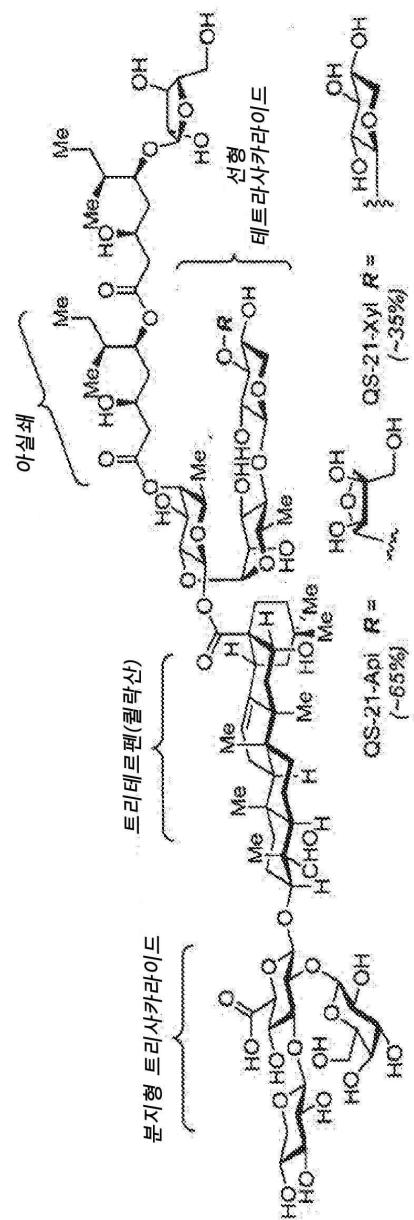
5마리 마우스의 7개 그룹에서 약제/독소 연구가 수행되었다: 1) PBS 단독, 2) 50mcg TiterQuil-1055, 3) 20mcg QS-21, 4) Adacel 2.5mcg 백일해(pertussis) 독소(인간 투여량의 1/5), 5) Adacel + QS-21 (20mcg QS-21), 6) Adacel + TiterQuil-1055 (50mcg), 7) Adacel + TiterQuil-1055 (50mcg). 제1일과 제15일에 마우스에 SC 백신접종하고 매일 무게를 달고, 제29일에 희생시킨 그룹 7을 제외하고는 제22일에 출혈과 희생을 보였다. 어떤 그룹에서도 혈액 화학 검사(blood chemistry)나 혈액학 검사(hematology) 결과에 변화가 없었다. 7~9%의 체중 감소가 그룹 3과 5의 모든 쥐에서 나타났으며(QS-21의 이전 연구 결과와 일치함) 다른 쥐에서는 나타나지 않았다. 모든 마우스에서 33개 다른 조직의 조직병리 검사(histopathology)가 수행되었다. 감지된 이상은 간으로 제한되었다. 중간정도에서 중증까지의 간세포성 세포질 공포증(hepatocellular cytoplasmic vacuolization)이 그룹 4~6에서 관찰되었으나(이 투여량에서의 백일해 백신에 완전히 기인함. 그룹 5 및 6은 그룹 4보다 더 심각하지는 않았음), 그룹 1 또는 2에서는 관찰된 마우스는 없었다. 이러한 이상은 단명했고 그룹 7에서는 발견되지 않았고 그룹 1~6 이후에 일주일만에 희생되었다. 경증의 공포 변화가 그룹 3의 모든 생쥐에서 관찰되었다(QS-21 단독). 그룹 1과 2에서는 전혀 변화가 없었다(PBS 및 TiterQuil-1055).

[0783] 실시예 14: 화합물 I-4(TQL-1055 / TiterQuil-1-0-5-5)의 안정성 및 용혈 활성

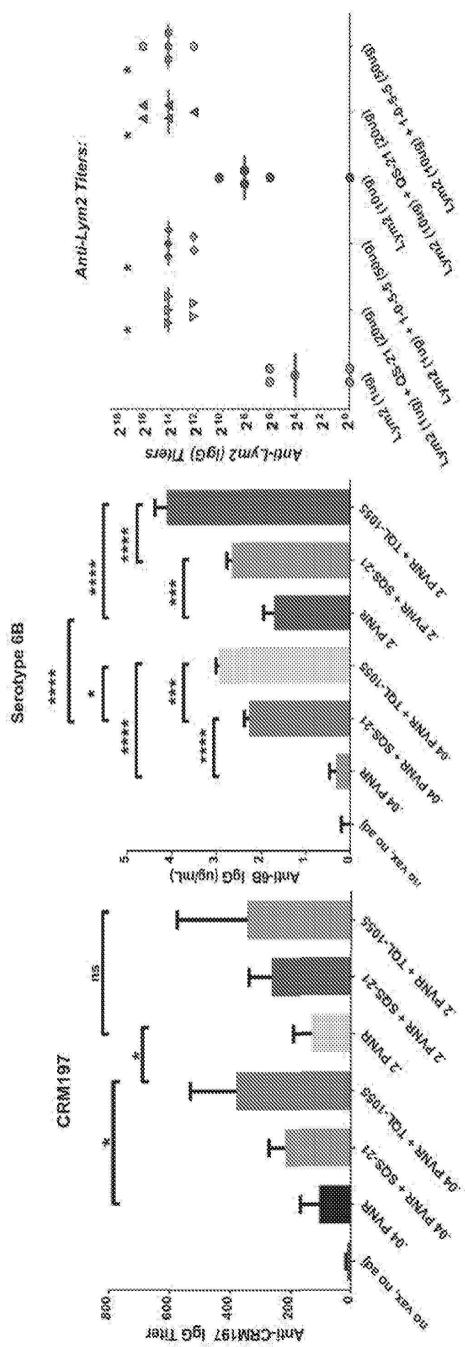
천연 및 합성 QS-21 (SQS-21 또는 SAPONEX[®]) 및 다양한 유사체가 용혈 활성(hemolytic activity)에 대해 시험되었다. 이 데이터는 QS-21이 높은 용혈 활성을 갖는 반면, 구조적 유사체들 중, 특히 화합물 I-4 (TiterQuil-1-0-5-5 / TQL-1055) 몇 가지가 증가된 안정성과 더불어 용혈 활성이 훨씬 낮거나 검출되지 않음이 입증되었다. 도 5는 TiterQuil-1055로 수행된 용혈 분석 결과를 나타낸다. 예방접종 3일 후에 동반되는 독성 연구에서, QS-21 20mcg을 투여한 동물은 체중의 평균 8~10%를 잃는 반면, PBS, TiterQuil-101 및 TiterQuil-1055 투여자는 평균 5% 증가하였다(어린 생쥐에서 평균 체중 증가). 이론에 구애됨이 없이, 용혈 활성은 생리 조건 하에서 QS-21 분해의 직접적인 결과일 수 있으며, TiterQuil-1055의 용혈 활성의 결여는 개선된 안정성으로부터 야기될 수 있다. 37°C에서 2주 후, QS-21의 20%가 분해되는 반면, TiterQuil-1055는 검출 가능한 분해없이 여전히 손상되지 않았다.

도면

도면1

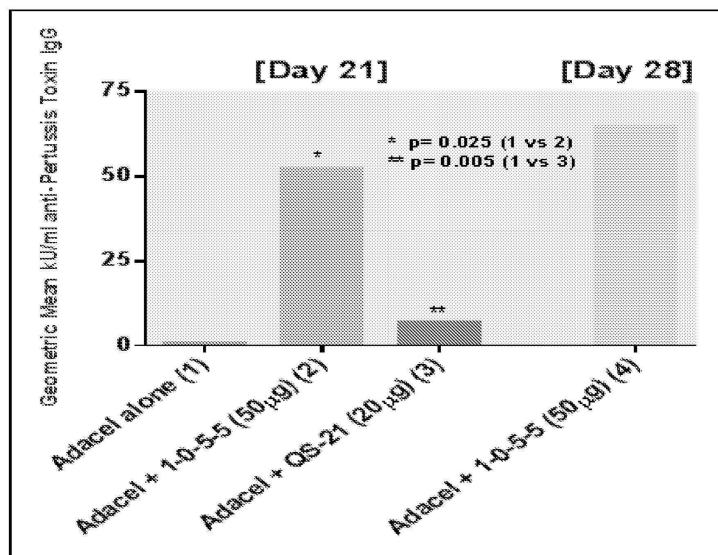


도면2



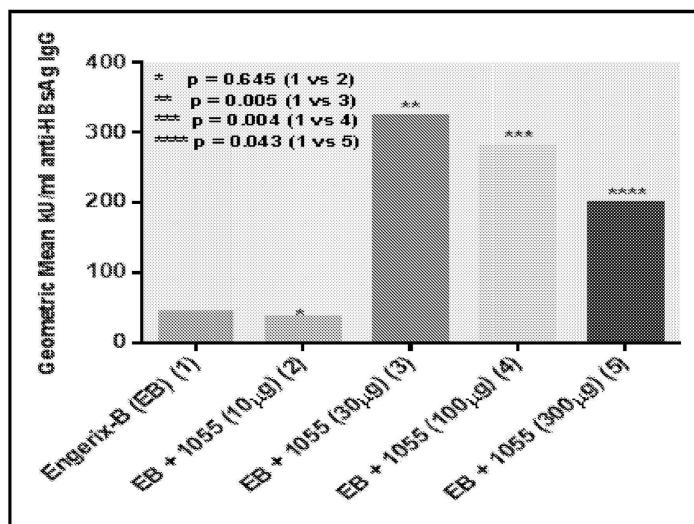
P values: * <0.05 , ** <0.0002 , and *** <0.0001 . NS = not significant

도면3



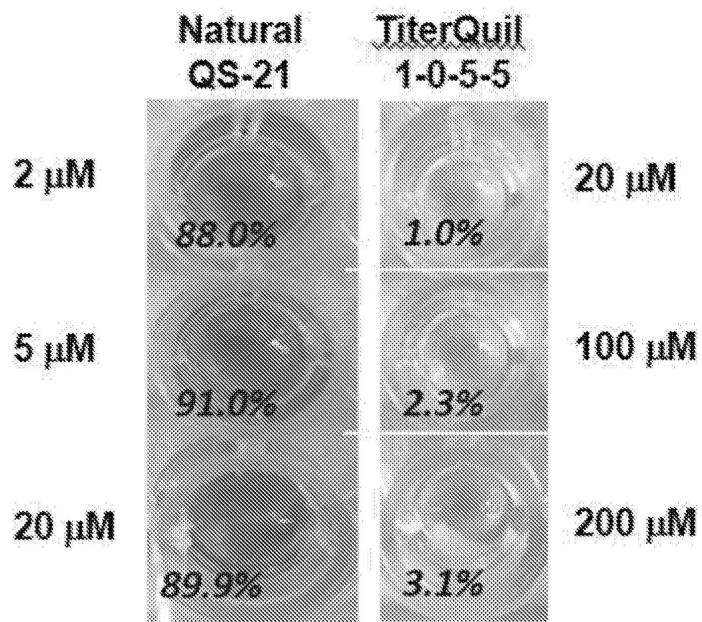
Statistics: Unpaired Mann-Whitney test.

도면4

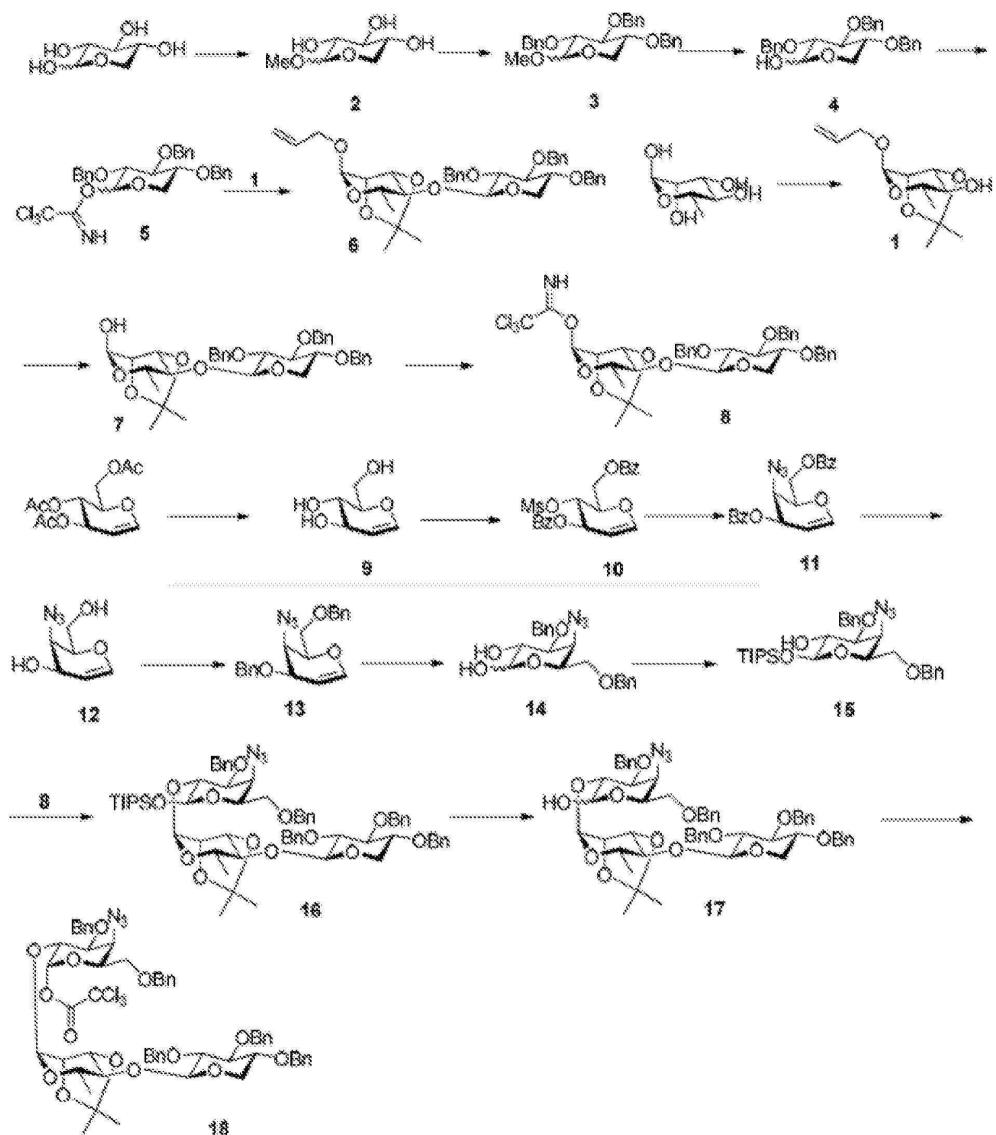


Statistics: Unpaired Mann-Whitney test.

도면5



도면6



도면7



도면8

