(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월03일
(11) 등록번호 10-2335943
(24) 등록일자 2021년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/062 (2006.01) *A61K 8/64* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
C07H 15/04 (2006.01) *C07H 15/18* (2006.01)
C07H 7/02 (2006.01) *C07K 5/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/06052 (2013.01)
A61K 8/64 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7028862
(22) 출원일자(국제) 2015년03월17일
심사청구일자 2020년02월14일
(85) 번역문제출일자 2016년10월17일
(65) 공개번호 10-2017-0003915
(43) 공개일자 2017년01월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/055577
(87) 국제공개번호 WO 2015/140178
국제공개일자 2015년09월24일
(30) 우선권주장
14305374.2 2014년03월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006059227 A1
WO2007125203 A1
FR02900405 A1

(73) 특허권자
티에프켐
프랑스 발 드 뢰이 에프-27100 바티망 쎄 보와 드 리노베시옹 파르마 파르크 되
(72) 발명자
딜리언코트-고드프루아, 제럴딘
프랑스, 에프-76160 보이스 디엔느부르, 40-44 뤼 드 레글리세
마틴, 티보
프랑스, 에프-76000 루앙, 41 뤼 두 르나르 아파트먼트 6
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 고일영

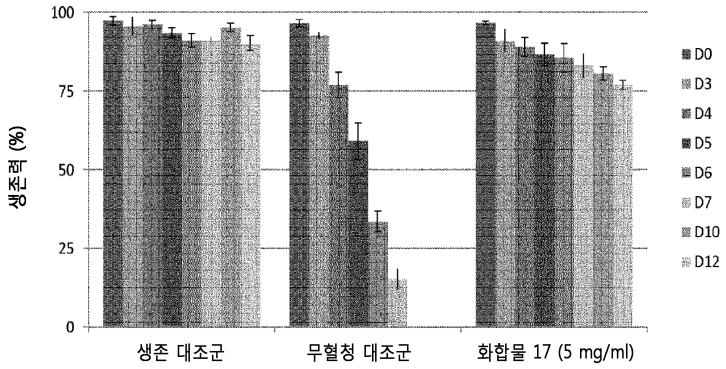
(54) 발명의 명칭 **생물학적 물질 및 미생물의 보존과 보호를 위한 글리코펩티드 유도체**

(57) 요 약

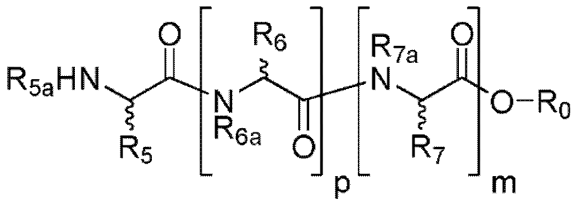
본 발명은 R_5, R_6 및 R_7 중에서 선택된 적어도 하나 및 단 하나의 그룹이 하기의 화학식의 그룹인, 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화장 또는 피부과적 응용, 예를 들어, 생물학적 물질 및/또는 미생물의 보존 및/또는 보호 및/또는 재생 및 노화 방지, 피부 보호 및 피부 재생을 위한 이의 용도; 이러한 화합물

(뒷면에 계속)

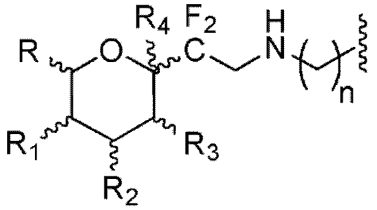
대 표 도 - 도1



을 포함하는 배양, 저장 및/또는 보존 배지; 이러한 화합물을 포함하는 화장 또는 피부과적 조성물; 이러한 화합물의 제조 방법; 및 합성 중간체에 관한 것이다.



(I),



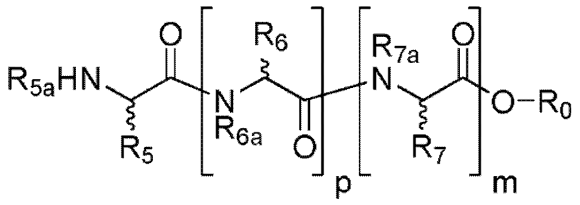
(52) CPC특허분류
A61Q 19/00 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
C07H 15/04 (2013.01)
C07H 15/18 (2013.01)
C07H 7/02 (2013.01)
C07K 5/06191 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 토토머, 입체이성질체 또는 임의의 비율의 입체이성질체의 혼합물:



(I),

상기 식에서,

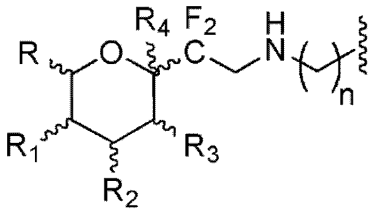
- m은 0 또는 1을 나타내고,

- p는 0 또는 1을 나타내며,

- R_0은 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴 또는 (C_1-C_6)-알킬-헤테로아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환 가능하고,

- R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 서로 독립적으로 수소 또는 N-보호 그룹을 나타내며,

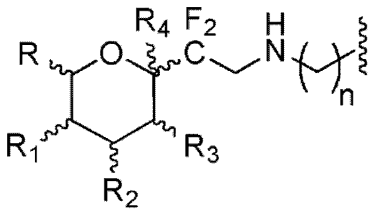
- R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹:



을 나타내거나,

또는 (R_5 및 R_{5a}), (R_6 및 R_{6a}), 및 (R_7 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹:



을 나타내며,

여기서

- n은 1 내지 6의 정수를 나타내고,

- R은 수소 또는 불소 원자 또는 CH_3, CH_2F, $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$, CH_2OR_8, $CH_2OC(O)R_9$, $CH_2OCO_2R_{10}$, $CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$, $CH_2OP(O)(OR_{13})_2$ 또는 $CH_2OSO_3R_{14}$ 그룹을 나타내며,

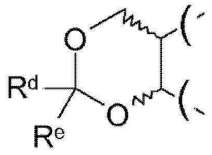
- R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 불소 원자 또는 $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$, OR_{15}, $OC(O)R_{16}$, OCO_2R_{17}, $OC(O)NR_{18}R_{19}$, $OP(O)(OR_{20})_2$ 또는 OSO_3R_{21} 그룹을 나타내고,

- R_3은 불소 원자 또는 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$, OR_{22}, $OC(O)R_{23}$, OCO_2R_{24}, $OCONR_{25}R_{26}$, $OP(O)(OR_{27})_2$, OSO_3R_{28}, N_3, 프탈리미딜, $NR_{29}R_{30}$, $NR_{31}C(O)R_{32}$, $NR_{33}C(O)OR_{34}$, $N(C(O)R_{35})C(O)R_{36}$, $N(C(O)R_{37})C(O)OR_{38}$ 및 $N(C(O)OR_{39})C(O)OR_{40}$ 그룹을 나타내며,

- R_4는 수소 또는 할로겐 원자 또는 $OSiR^{a4}R^{b4}R^{c4}$, OR_{41}, $OC(O)R_{42}$, OCO_2R_{43}, $OCONR_{44}R_{45}$, $OP(O)(OR_{46})_2$, 또는 OSO_3R_{47} 그룹을 나타내거나,

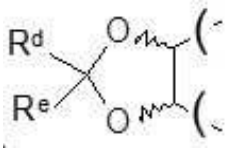
또는 (R 및 R_1), (R_1 및 R_2), (R_2 및 R_3), 및 (R_3 및 R_4) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈을 형성하고,

상기 사이클릭 아세탈은, (R 및 R_1)가 이들을 보유하는 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈을 형성하는 경우, 하기 화학식:



을 갖거나, 또는

(R_1 및 R_2), (R_2 및 R_3), 또는 (R_3 및 R_4)가 이들을 보유하는 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈을 형성하는 경우, 하기 화학식:



을 가지며,

- R_8, R_{15}, R_{22} 및 R_{41}은, 서로 독립적으로 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴, (C_1-C_6)알킬-헤테로아릴, 사카라이드 또는 폴리사카라이드 그룹을 나타내고, 상

기 그룹은 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환 가능하며,

- R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{24}, R_{32}, R_{34} 내지 R_{40}, R_{42} 및 R_{43}은 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴 또는 (C_1-C_6)-알킬-헤테로아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환 가능하며,

- R_{11}, R_{12}, R_{18}, R_{19}, R_{25}, R_{26}, R_{29} 내지 R_{31}, R_{33}, R_{44} 및 R_{45}는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴 또는 (C_1-C_6)-알킬-헤테로아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환 가능하며,

- R_{13}, R_{14}, R_{20}, R_{21}, R_{27}, R_{28}, R_{46} 및 R_{47}은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고,

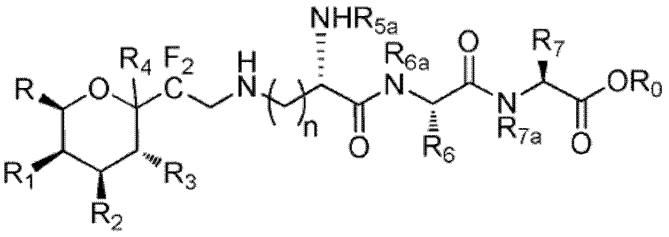
- R^{a1} 내지 R^{a4}, R^{b1} 내지 R^{b4} 및 R^{c1} 내지 R^{c4}는 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내며,

- R^d 및 R^e는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타낸다.

청구항 2

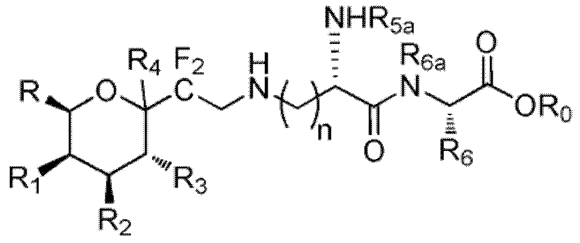
제1항에 있어서,

하기 화학식 (Ie1), (Ii1), (Im1) 또는 (Iq1)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물 또는 토토머인 것인, 화합물:



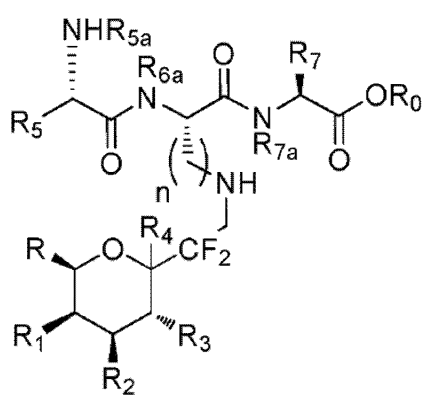
(Ie1)

,



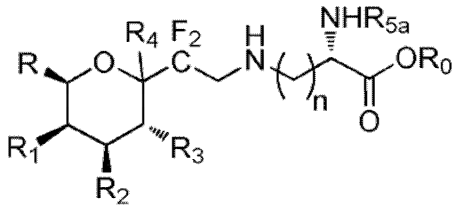
(Ii1)

,



(Im1)

,

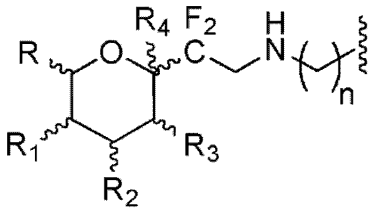


(Iq1)

청구항 3

제1항에 있어서,

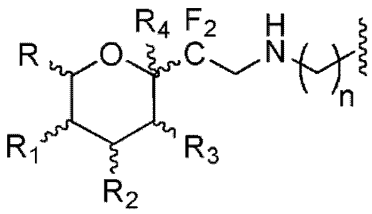
R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소 원자; (C_1-C_6)알킬; 아릴 모이어티가 OH 또는 (C_1-C_6)알콕시 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹:



을 나타내거나,

또는 (R_5 및 R_{5a}), (R_6 및 R_{6a}), 및 (R_7 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹:

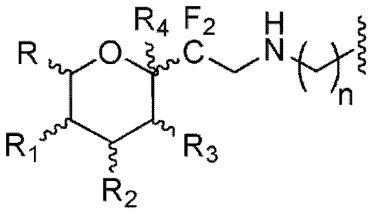


을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

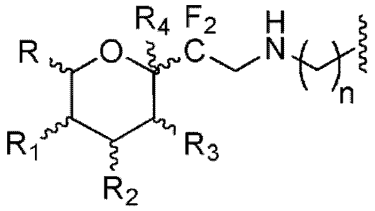
R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3, $CH_2CH_2SCH_3$ 또는 하기 화학식의 그룹:



을 나타내거나,

또는 (R_5 및 R_{5a}), (R_6 및 R_{6a}), 및 (R_7 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹:



을 나타내는 것인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

n의 값이 2, 3 또는 4인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R_0은 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 비치환되거나 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고;

R은 CH_2OR_8 그룹을 나타내며; R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 OR_{15} 그룹을 나타내고; R_3은 OR_{22} 그룹을 나타내며, 여기서 R_8, R_{15} 및 R_{22}는 수소 원자 또는 O-보호 그룹을 나타내고;

R_4는 수소 원자 또는 OR_{41} 그룹을 나타내며, 여기서 R_{41}은 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 또는 (C_1-C_6)-알킬-아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 비치환되거나 할로겐 원자 및 (C_1-C_6)알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환된 것인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R_0 = H, Et 또는 Bn, R = CH_2OH 또는 CH_2OBn, R_1 = R_2 = R_3 = OH 또는 OBn, 및 R_4 = H, OH, OMe 또는 OBn인 것인, 화합물.

청구항 8

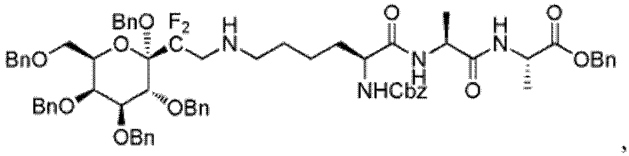
제1항에 있어서,

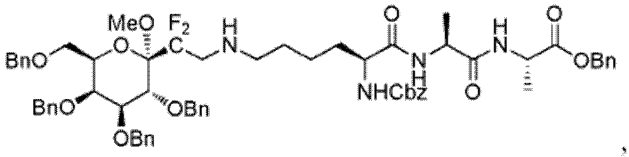
R_0 = H, R = CH_2OH, R_1 = R_2 = R_3 = OH, 및 R_4 = H 또는 OH인 것인, 화합물.

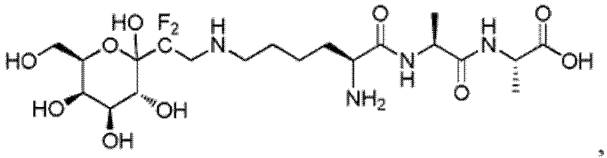
청구항 9

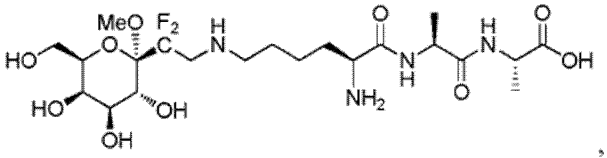
제1항에 있어서,

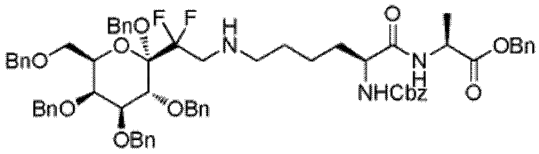
하기 화합물, 및 이의 염 및 용매화물 중에서 선택되는 것인, 화합물:

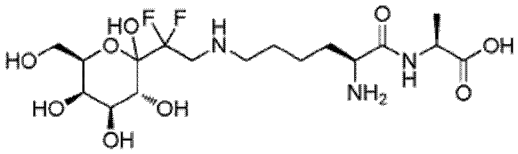

,

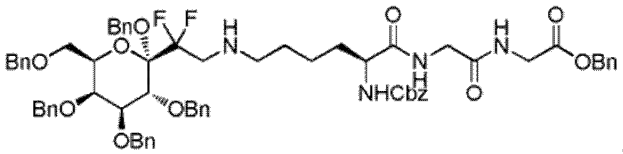

,

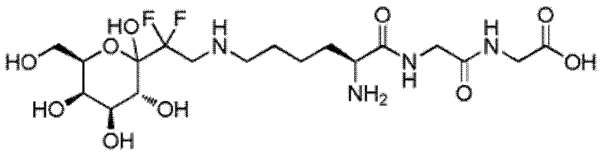

,

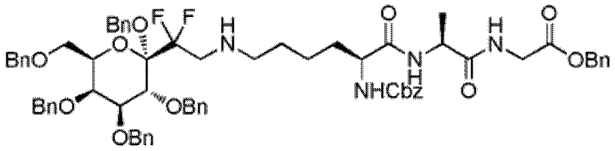

,


,

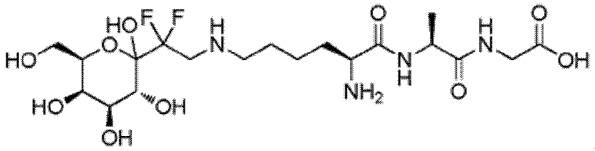

,


,

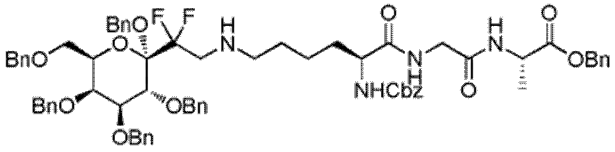

,



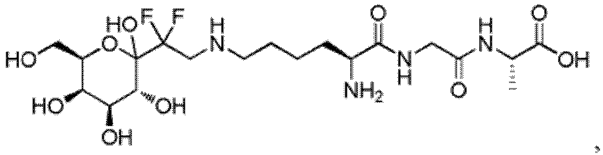
,



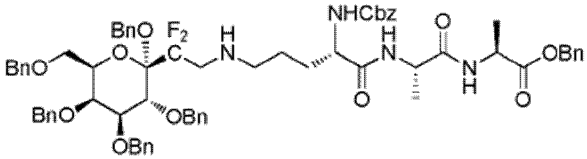
,



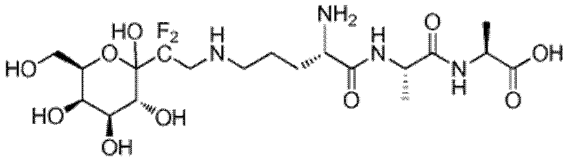
,



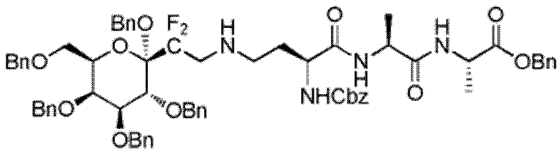
,



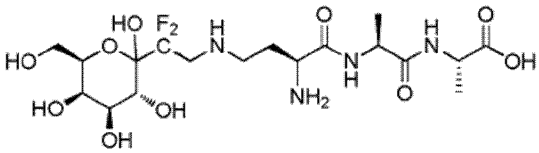
,



,

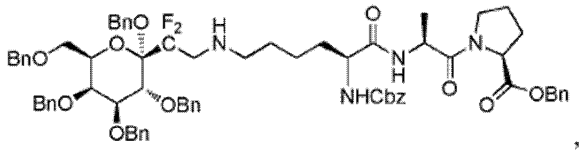


,

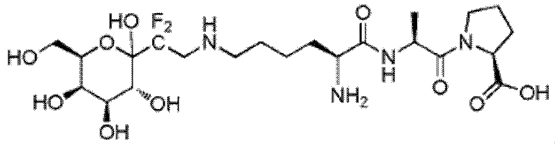


,

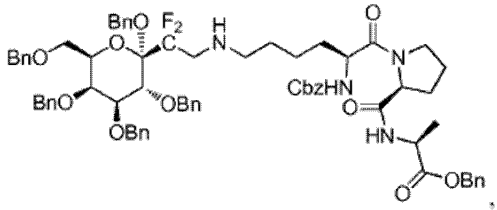
,



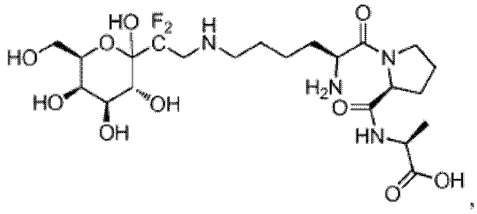
,



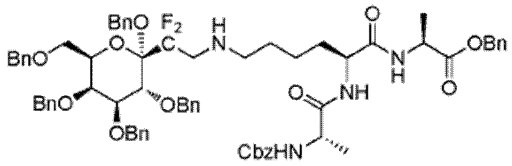
,



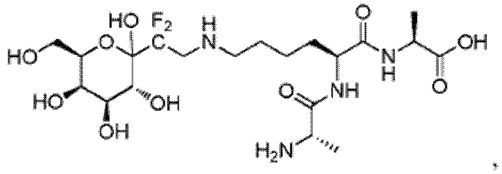
,



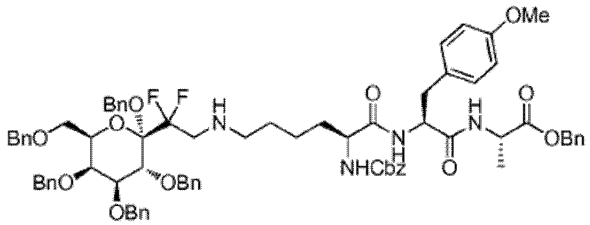
,



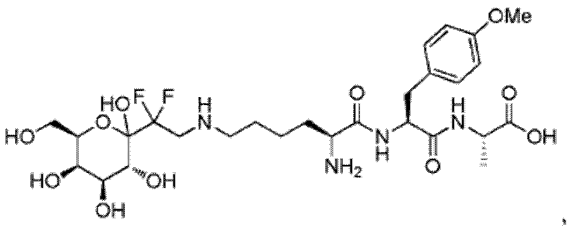
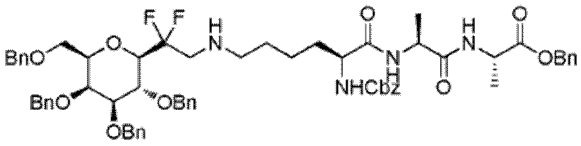
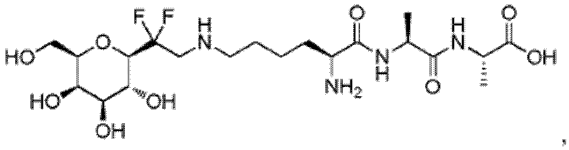
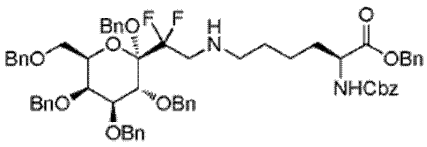
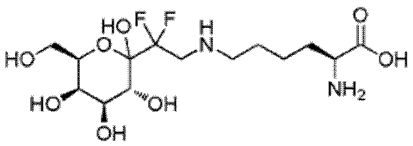
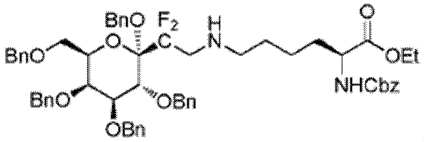
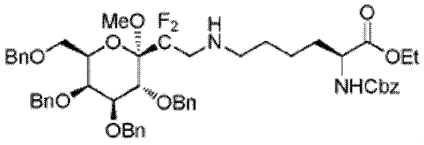
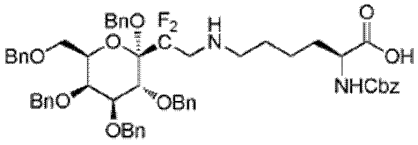
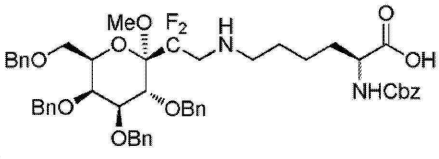
,



,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

.

청구항 10

생물학적 물질 또는 미생물을 보존, 보호, 또는 재생하기 위한 방법으로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 배지에 상기 생물학적 물질 또는 미생물을 배치하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 생물학적 물질이 세포, 조직, 체액 및 기관으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물을 포함하는, 배양, 저장 또는 보존 배지.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 화장용으로 허용가능한 부형제를 포함하는 화장 조성물.

청구항 14

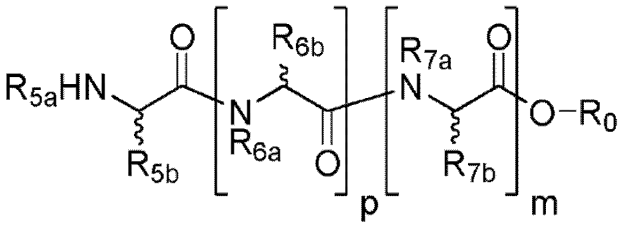
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 피부과용으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 피부 보호 또는 피부 재생에 사용하기 위한 피부과적 조성물.

청구항 15

하기 연속적인 단계를 포함하는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법:

(a) 하기 화학식 (II)의 화합물의 이민 작용기를 환원시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계, 및

(b) 이전의 단계 (a)에서 수득된 화합물을 선택적으로 염화시키거나 용매화시켜 화학식 (I)의 화합물의 염 또는 용매화물을 수득하는 단계:

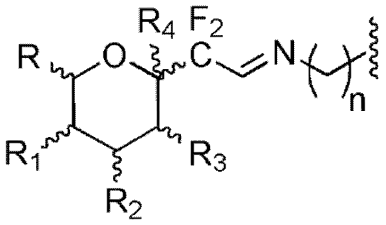


(II)

상기 식에서,

- m, p, R_0, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 제1항에 정의된 바와 같고,

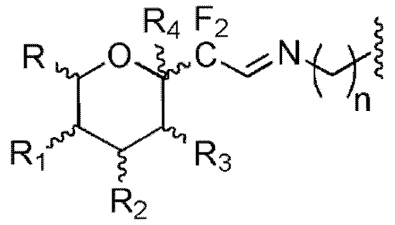
- R_{5b}, R_{6b} 및 R_{7b}는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹:



(여기서 n, R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1항에 정의된 바와 같음)을 나타내거나,

또는 (R_{5b} 및 R_{5a}), (R_{6b} 및 R_{6a}), 및 (R_{7b} 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성하며,

단, m = p = 1인 경우 R_{5b}, R_{6b} 및 R_{7b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_{5b} 및 R_{6b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_{5b} 및 R_{7b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_{5b}는 하기 화학식의 그룹:



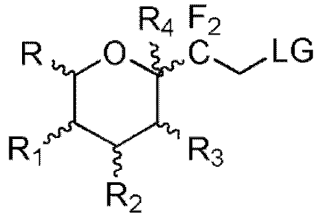
을 나타낸다.

청구항 16

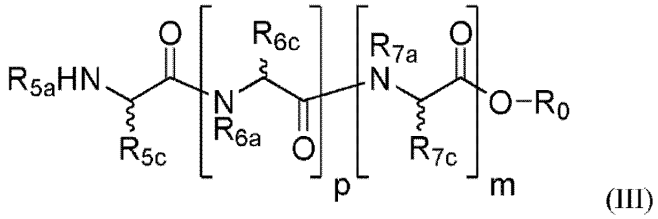
하기 연속적인 단계를 포함하는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법:

(i) 하기 화학식 (IX)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계, 및

(ii) 이전의 단계 (i)에서 수득된 화합물을 선택적으로 염화시키거나 용매화시켜 화학식 (I)의 화합물의 염 또는 용매화물을 수득하는 단계:



(IX)



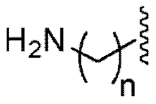
(III)

상기 식에서,

- R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1항에 정의된 바와 같고, LG는 이탈 그룹을 나타내며,

- m, p, R_0, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 제1항에 정의된 바와 같고,

- R_{5c}, R_{6c} 및 R_{7c}는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹:

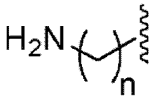


(여기서 n은 제1항에서 정의된 바와 같음)을 나타내거나,

또는 (R_{5c} 및 R_{5a}), (R_{6c} 및 R_{6a}), 및 (R_{7c} 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성하며,

단, m = p = 1인 경우 R_{5c}, R_{6c} 및 R_{7c} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_{5c} 및 R_{6c} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_{5c} 및 R_{7c} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그

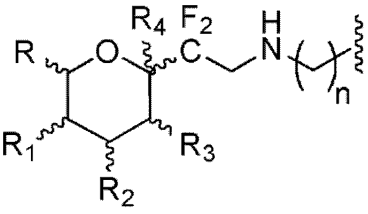
룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_{5c}는 하기 화학식의 그룹:



을 나타낸다.

청구항 17

m 및 p는 둘다 0이 아니고, R_5는 하기 화학식의 그룹:

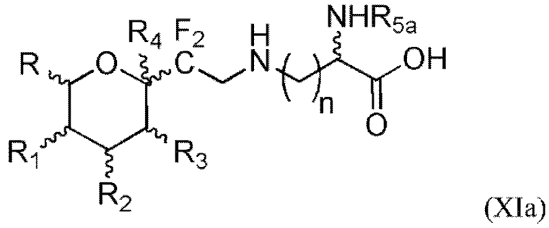


을 나타내는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법으로서,

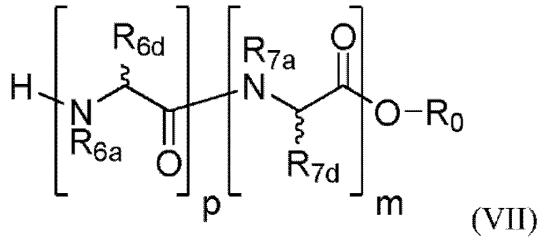
하기 연속적인 단계를 포함하는, 제조 방법:

(1) 하기 화학식 (XIa)의 화합물 또는 이의 염을 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계, 및

(2) 이전의 단계 (1)에서 수득된 화합물을 선택적으로 염화시키거나 용매화시켜 화학식 (I)의 화합물의 염 또는 용매화물을 수득하는 단계:



(XIa)



(VII)

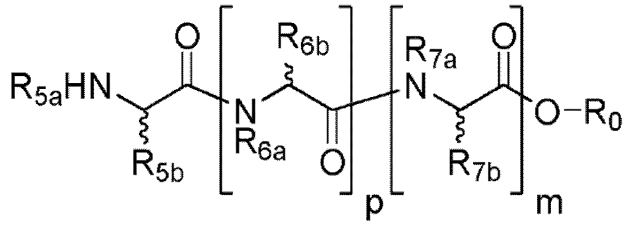
상기 식에서

n, R, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_{5a}는 제1항에 정의된 바와 같고,

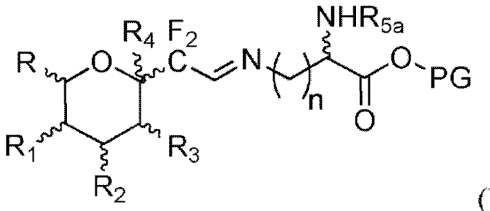
m, p, R_0, R_{6a} 및 R_{7a}는 제1항에 정의된 바와 같으며, 단, m 및 p는 둘다 0은 아니고, R_{6d} 및 R_{7d}는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬을 나타내거나, 또는 (R_{6d} 및 R_{6a}) 및 (R_{7d} 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.

청구항 18

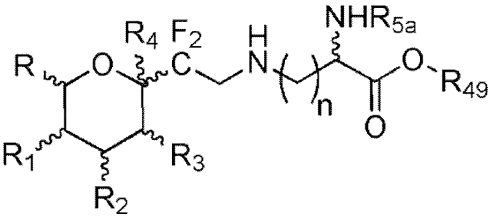
하기 화학식 (II), (VI) 또는 (XI)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 토토머, 입체이성질체 또는 임의의 비율의 입체이성질체의 혼합물:



(II)



(VI)

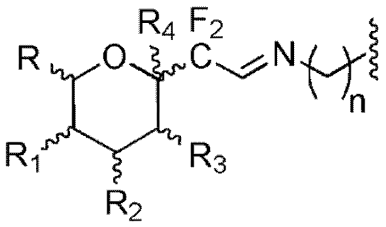


(XI)

상기 식에서,

- n, m, p, R_0, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 제1항에 정의된 바와 같고,

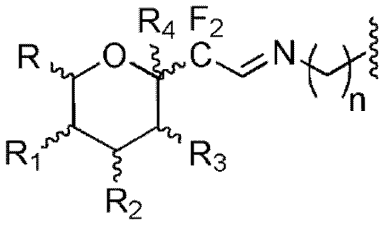
- R_{5b}, R_{6b} 및 R_{7b}는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹:



(여기서 n, R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1항에 정의된 바와 같음)을 나타내거나,

또는 (R_{5b} 및 R_{5a}), (R_{6b} 및 R_{6a}), 및 (R_{7b} 및 R_{7a}) 중 적어도 하나는 이들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 함께 피롤리딘 사이클 ()을 형성하며,

단, m = p = 1인 경우 R_{5b}, R_{6b} 및 R_{7b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_{5b} 및 R_{6b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_{5b} 및 R_{7b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_{5b}는 하기 화학식의 그룹:



을 나타내고,

- R_{49}는 H 또는 O-보호 그룹을 나타내며,

- PG는 O-보호 그룹을 나타낸다.

청구항 19

제18항에 있어서,

- R_{49}는 H 또는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고,

- PG는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내는 것인, 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 글리코펩티드 유도체 및 이의 제조 방법, 및 생물학적 물질 또는 미생물의 보존 및/또는 보호 및/또는 재생 및 화장품 응용, 예를 들어, 노화 방지, 피부 보호 및 피부 재생을 위한 보조제로서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생물학적 물질의 보존은 집중적인 연구의 대상이었다. 항동결 당단백질은 이러한 응용에 잠재력을 가지는 것으로 확인되었다.

[0003] 1960년대 후반에 아서 데브리스(Arthur DeVries)는 남극 생선의 내동성이, 그들의 동결 온도를 주변 영하의 바다의 온도 미만으로 낮춤으로써 얼음의 성장을 억제하고 저온 손상으로부터 세포를 보호하는, 혈청 당단백질 때문임을 밝혔다.

[0004] 항동결 당단백질 AFGP라 불리는 이러한 당단백질은 디사카라이드 β-D-갈락토실-(1→3)-α-N-아세틸-D-갈락토스아민이 글리코시드로서 Thr 잔기의 히드록실 산소에 결합된 다수의 (Ala-Ala-Thr)n 반복 단위로 이루어진 구조를 가진다.

[0005] 8개의 상이한 글리코펩티드의 아형이 있는데, 이는 분자량 2.6kDa (n=4) 내지 33.7kDa (n=50)의 범위이다. AFGP가 종들을 저온에 의한 손상으로부터 보호한다는 것이 관찰되었다.

[0006] 루빈스키 등(Rubinsky et al., WO 1991/010361)은 그러한 응용에 대한 항동결 당단백질을 포함한 제형의 효과를 강조했다.

[0007] 그러나 상기 특허원 또는 하기 문헌들 (Chem. Rev. (1996), 96(2), 601-617; Ann. Rev. Biophys. Chem. (1986), 15, 59-78)에서 수행된 대부분의 연구들은 주로 저온 상태 및 특히 동결 및/또는 유리화 상태에서의 보존 효과를 보인다.

[0008] 또한, 천연 AFGP는 여러 불리점을 안고 있는데, 이는 그들의 상업적 응용에 대한 제한을 야기한다. 그들은 천연 원료, 예를 들어, 생선으로부터 단리된다. 1 kg의 AFGP를 추출하는데 100 톤의 생선이 필요하다. 상기 정제와 단리는 까다롭다. 단리된 화합물의 순도는 매우 낮으며 (약 70%), 추출물은 다른 단백질 및 비-인간 항원 물질에 의해 오염된다. 게다가 분획들을 일정 크기의 분자 크기로 단리하는 것만 가능하고 단일 화합물을 단리하는 것은 불가능하다. 이러한 화합물들은 고분자량 (2,6kDa 내지 33,7kDa)을 가진다. 그들은 불안정하다. 그들은 산성 및 염기성 가수분해에 매우 감응성이고 pH>9에서 β-제거되며 산성 조건에서 O-글리코시드 결합이 절단된다.

그들은 또한 효소에 의한 가수분해에 매우 감응성이 높은데 이는 그들이 또한 글리코시다아제를 포함한 생물학적 배지에서 O-글리코시드 결합이 절단된다는 것을 의미한다. 이러한 화합물들은 짧은 반감기 및 낮은 생체교체성(biodisponibility)을 가진다. 그들은 또한 일부 세포 독성 문제를 야기한다.

[0009] 이러한 결점들 중 일부 및 특히 안정성 문제를 해결하기 위해, C-글리코시드 유도체가 개발되었다.

[0010] 벤(Ben) 등은 (Bioconjugate Chemistry (2011) 22 (9), 1804-1810; CA 2653153; Journal of the American Chemical Society (2009), 131(43), 15745-15753; Biomacromolecules (2007), 8 (5), 1456-1462; Organic LetteR8 (2005) 7(12), 2385-2388; Cell Biochemistry and Biophysics (2003), 38(2), 115-124) 이러한 안정성 문제를 극복하고 TH (Thermal Hysteresis: 열 이력) 및 IRI (Ice Recristallization Inhibition: 얼음 재결정 억제)를 통해 항동결 특성을 나타내는 화합물의 패밀리를 개발하기 위해 CH_2-글리코펩티드 유사체를 제안했다. 그러나 그러한 화합물들 중 어느 것도 다양한 스트레스에 대한 생물학적 물질 보호를 위한 다른 잠재성을 나타내지 못했으며, 단지 동결의 물리적 특성에 대한 잠재적인 효과를 나타내었다. 그들은 또한 효능을 갖기 위해 글리코트리아미노산의 반복 단위를 갖는 중합 구조를 지닐 필요성을 강조하였다.

[0011] CF_2-글리코펩티드의 유사체에 상응하는 다른 유도체들이 또한 천연 화합물의 문제를 극복하기 위해 WO 2006/059227 및 WO 2007/125203에 기재되었고, 이 부류의 화합물들의 생물학적 물질 보존에 대한 놀라운 특성들이 밝혀졌다. 실제로, 이러한 화합물들은, 저온 보존 외에, 상이한 종류의 스트레스에 대한 보존 효과를 보였고, 효능을 갖는데 중합 구조를 필요로 하지 않았다. 그러나, 이러한 화합물들은 여전히 안정성 문제를 겪고, 강한 디플루오르화된 산을 방출함으로써 상당히 세포 독성인 매우 감응성인 CF_2-C(=O)-NH 작용기에 대해 분해된다.

[0012] 이러한 불안정성은, 특히 상기 화합물이 생물학적 배지에서 중화되어야 하는 경우 주요한 문제이고, 염기성 중화에 특별히 감응적이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

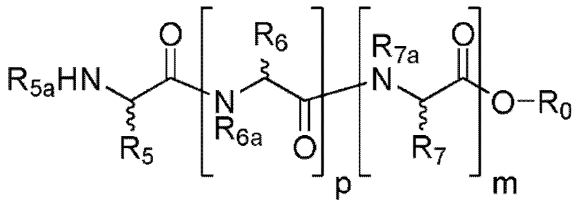
[0013] 따라서, 생물학적 물질, 예를 들어 세포, 조직, 체액 및 기관 및 미생물의 품질 및 저장수명을 개선하고, 그들을 상이한 스트레스들 (이를테면 산화, UV, 방사선, pH, 온도 (저온 내지 고온), 기아, 화학적 또는 세균성 오염 등.)로부터 보호하거나 상이한 스트레스들 후에 그들을 회수하게 하고/하거나 생물학적 물질 및 미생물의 보존을 위한 기존의 프로토콜을 더욱 재현가능하거나 실시가 쉽도록 개선함으로써 그들의 보존/보호, 또는 나아가 재생을 개선하는 보조제에 대한 필요가 있다.

[0014] 이러한 보조제는 또한 유리하게는 피부세포 및 조직을 보호 및/또는 보존하거나, 나아가 피부 세포 및 조직을 재생하기 위한 화장 또는 피부과적 제형(formulation)에 포함시키는데 요구되는 모든 특징을 제공할 것이며, 이에 따라 노화 방지 또는 피부 보호, 또는 나아가 피부 재생을 위한 고 효능 제품이 될 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명에 이르러 본 발명의 발명자들은 이전의 글리코펩티드 유도체에서 관찰된 안정성 문제와 관련된 결점을 해결하고, 상이한 조건 하에서 생물학적 물질 및 미생물을 보존하고 보호하며, 나아가 재생하는 특성을 나타내며, 미용적 및 피부과적 적용 (노화 방지, 피부 보호, 피부 재생 등)에 대해 잠재성을 갖고, 합성이 용이할 수 있는, CF_2-글리코펩티드의 새로운 패밀리를 규명하였다.

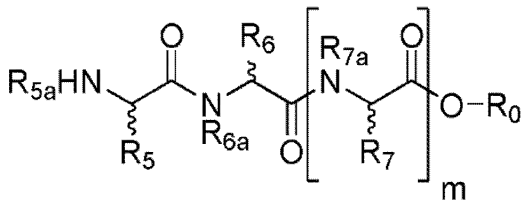
[0016] 따라서 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 토토머, 입체이성질체 또는 임의의 비율의 입체이성질체의 혼합물, 특히 거울상이성질체의 혼합물, 및 특히 라세미 혼합물에 대한 것이다:



(I),

[0017]

[0018] 특히 하기 화학식 (I')의 화합물에 대한 것이다:



(I')

[0019]

[0020] 상기 식에서,

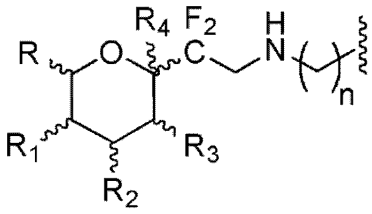
[0021] - m은 0 또는 1을 나타내고,

[0022] - p는 0 또는 1일 나타내고, 특히 1을 나타내고,

[0023] - R_0은 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2- C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴 또는 (C_1-C_6)-알킬-헤테로아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고,

[0024] - R_{5a}, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 서로 독립적으로 수소 또는 N-보호 그룹을 나타내고,

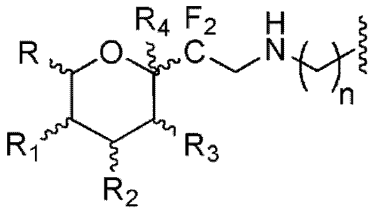
[0025] - R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:



[0026]

[0027] 또는 R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}가, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0028] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타내고:



[0029]

[0030] 상기 식에서,

[0031] - n은 1 내지 6의 정수를 나타내고,

[0032] - R은 수소 또는 불소 원자 또는 CH_3, CH_2F, $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$, CH_2OR_8, $CH_2OC(O)R_9$, $CH_2OCO_2R_{10}$, $CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$,

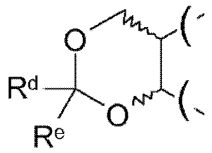
$CH_2OP(O)(OR_{13})_2$ 또는 $CH_2OSO_3R_{14}$ 그룹을 나타내고,

[0033] - R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 불소 원자 또는 $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$, OR_{15}, $OC(O)R_{16}$, OCO_2R_{17}, $OC(O)NR_{18}R_{19}$, $OP(O)(OR_{20})_2$ 또는 OSO_3R_{21} 그룹을 나타내고,

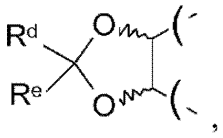
[0034] - R_3은 불소 원자 또는 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$, OR_{22}, $OC(O)R_{23}$, OCO_2R_{24}, $OCONR_{25}R_{26}$, $OP(O)(OR_{27})_2$, OSO_3R28, N_3, 프탈이미딜, $NR_{29}R_{30}$, $NR_{31}C(O)R_{32}$, $NR_{33}C(O)OR_{34}$, $N(C(O)R_{35})C(O)R_{36}$, $N(C(O)R_{37})C(O)OR_{38}$ 및 $N(C(O)OR_{39})C(O)OR_{40}$ 그룹을 나타내고,

[0035] - R_4는 수소 또는 할로겐 원자 또는 $OSiR^{a4}R^{b4}R^{c4}$, OR_{41}, $OC(O)R_{42}$, OCO_2R_{43}, $OCONR_{44}R_{45}$, $OP(O)(OR_{46})_2$, 또는 OSO_3R_{47} 그룹을 나타내거나,

[0036] R 및 R_1은, 그들을 보유하는 탄소 원자와 함께, 하기 화학식을 갖는 사이클릭 아세탈을 형성하고:

[0037] 

[0038] 및/또는 (R_1 및 R_2), (R_2 및 R_3), 및/또는 (R_3 및 R_4)는, 그들을 보유하는 탄소 원자와 함께, 하기 화학식을 갖는 사이클릭 아세탈을 형성하고:

[0039] ,

[0040] - R_8, R_{15}, R_{22} 및 R_{41}은 서로 독립적으로 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴, (C_1-C_6)알킬-헤테로아릴, 사카라이드 또는 폴리사카라이드 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고; 특히 수소 원자, (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 사카라이드 또는 폴리사카라이드 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고; 보다 특히 수소 원자, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고,

[0041] - R_9, R_{10}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{24}, R_{32}, R_{34} 내지 R_{40}, R_{42} 및 R_{43}은 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, (C_3-C_7)사이클로알킬, 5- 내지 7-원 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴 또는 (C_1-C_6)-알킬-헤테로아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고,

[0042] - R_{11}, R_{12}, R_{18}, R_{19}, R_{25}, R_{26}, R_{29} 내지 R_{31}, R_{33}, R_{44} 및 R_{45}는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_2-C_6)알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)-알킬-아릴 또는 (C_1-C_6)-알킬- 헤테로아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고; 유리하게는 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐,

(C_2-C_6)알키닐, 아릴-(C_1-C_6)알킬, 헤테로아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고; 보다 특히 수소 원자, 또는 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 가능하게는 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고,

[0043] - R_{13}, R_{14}, R_{20}, R_{21}, R_{27}, R_{28}, R_{46} 및 R_{47}은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고,

[0044] - R^{a1} 내지 R^{a4}, R^{b1} 내지 R^{b4} 및 R^{c1} 내지 R^{c4}는 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타내고,

[0045] - R^d 및 R^e는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타낸다.

[0046] 본 발명과 관련하여, 염은:

[0047] (1) 무기산으로 형성된 산 부가염, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산 등; 또는 유기산으로 형성된 산 부가염, 예를 들어, 아세트산, 벤젠설폰산, 푸마산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록시나프토일산, 2-히드록시에탄술폰산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무코산, 2-나프탈렌술폰산, 프로피온산, 숙신산, 디벤조일-L-타르타르산, 주석산, p-톨루엔술폰산, 트리메틸아세트산 및 트리플루오로아세트산 등, 또는

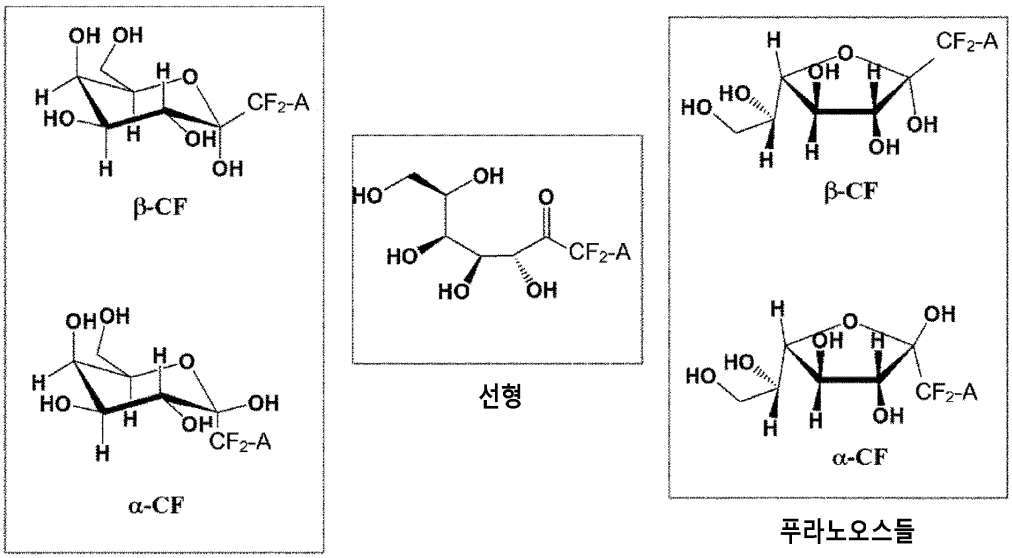
[0048] (2) 화합물에서 제공된 산성 양성자가 알칼리 이온, 알칼리-토 금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 유기 또는 무기 염기로 배위 결합되는 경우에 형성된 염. 허용 가능한 유기 염기는 디에탄올아민, 에탄올아민, N-메틸글루카민, 트리에탄올아민, 트로메타민 등을 포함한다. 허용 가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다.

[0049] 본 발명과 관련하여, 본 발명의 화합물의 용매화물은 용매의 존재로 인해 본 발명의 화합물의 제조 마지막 단계에서 형성되는 것과 같은 종래의 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 용매화물에 대해 물 (이러한 용매화물은 또한 수화물로 불림) 또는 에탄올의 존재로 인해 기재될 수 있다.

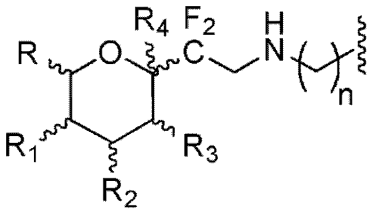
[0050] 본 발명의 목적상, "토토머"는 화합물 (I)의 당이 취할 수 있는 다양한 토토머 형태, 즉 피라노오스 (6-원 고리), 푸라노오스 (5-원 고리) 또는 선형 (열린형) 형태를 지정하도록 의도된다. 그러나, 실제적인 이유로, 화합물 (I)의 당은 그의 피라노오스 형태로 본 명세서에 표시된다.

[0051] 그러나, 본 발명의 화합물들은 라디칼 R_4가 OH 그룹을 나타내고, R_1 또한 OH 그룹을 나타는 경우에만 본 발명의 화합물들이 푸라노오스 형태가 될 수 있도록 다양한 토토머 형태를 취할 수 있다.

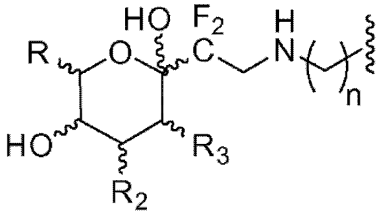
[0052] 따라서, 예를 들면, 갈락토오스 시리즈에서, 본 발명의 화합물은 하기 다양한 형태 하에 나타날 수 있다:



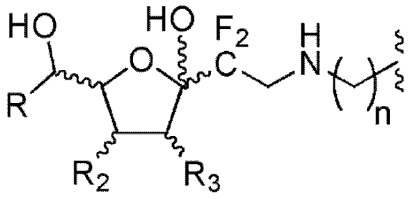
[0053]



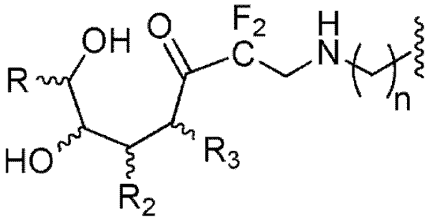
[0054] 이에 따라 다음의 그룹 은 R_4 = R_1 = OH인 경우 하기 토토머 형태를 취할 수 있다:



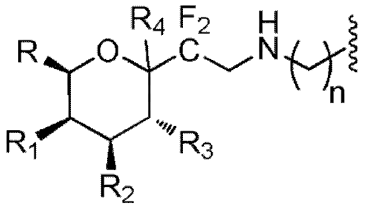
[0055] - 피라노오스 형태: ,



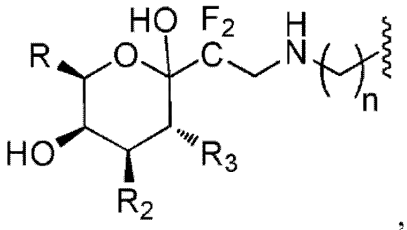
[0056] - 푸라노오스 형태: , 및



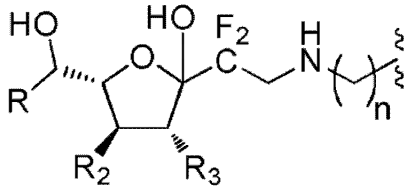
[0057] - 선형 형태: .



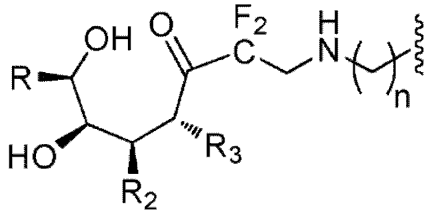
[0058] 동일한 방식으로, 이에 따라 다음의 그룹 은 R_4 = R_1 = OH인 경우 하기 토토머 형태를 취할 수 있다.



[0059] - 피라노오스 형태: ,



[0060] - 푸라노오스 형태: , 및



[0061] - 선형 형태: .

[0062] 아노머 탄소는 닫힌 피라노오스와 푸라노오스 형태의 2개의 서로 다른 구성으로 나타날 수 있다.

[0063] 본 발명의 화합물은 상대적으로 다른 토토머 형태에 비해 주요 토토머 형태로 선택적으로 평형 상태의 용액에 존재할 수 있는 상이한 토토머 형태를 취할 수 있거나, 본 발명의 화합물은 오직 피라노오스 형태와 같이 단 하나의 토토머 형태를 취할 수 있다. 이는 특히 매질의 특성, 온도, 화합물의 농도 등에 의존할 것이다.

[0064] 당이 오직 하나의 토토머 형태를 취하는 이러한 마지막 경우에, 특히 OH기의 치환에 의하거나 수소 또는 할로겐 원자의 환원에 의해 R_4 = OH가 변형될 때, 토토머 형태의 당의 구성을 차단하는 것이 가능하다.

[0065] 본 발명의 의미 내에서, "입체이성질체"는 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 지정하도록 의도된다. 따라서 이들은 광학 이성질체이다. 이에 따라 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지정되고, 비-대칭 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 지정된다.

[0066] 특히, 본 발명의 화합물의 당 모이어티 및 아미노산 모이어티는 D 또는 L 시리즈에 속할 수 있다.

[0067] 4개의 비 동일 치환기로의 탄소 원자 결합은 "키랄 중심"으로 불린다.

[0068] 2개의 거울상이성질체의 등몰 혼합물은 라세미 혼합물이라고 한다.

[0069] 본 발명에서 사용 된 용어 "할로겐"은 불소, 브롬, 염소 또는 요오드 원자를 가리킨다. 유리하게는, 이는 불소 원자이다.

[0070] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_1-C_6)-알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 포화, 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄, 특히 메틸, 에틸, n- 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 그룹을 가리킨다.

[0071] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_2-C_6)-알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하고 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄, 예컨대 에테닐 (비닐) 또는 프로페닐 (예를 들어 알릴) 그룹을 가리킨다.

[0072] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_2-C_6)-알키닐"은 적어도 하나 이상의 삼중 결합을 포함하고 2 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇄, 예컨대 에티닐 또는 프로피닐 그룹을 가리킨다.

[0073] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_1-C_6)알콕시"는 산소 원자를 통해 분자에 결합되된 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 그룹을 의미하고, 이는 메톡시, 에톡시, n- 프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0074] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_1-C_6)티오알콕시"는 황 원자를 통해 분자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 그룹을 의미하고, 이는 티오메톡시, 티오에톡시, n-티오프로폭시, 이소-티오프로폭시, n-티오부톡시, 이소-티오부톡시, sec-티오부톡시, t-티오부톡시, n-티오펜톡시, n-티오헥속시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0075] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_3-C_7)-사이클로알킬"은 3 내지 7개, 유리하게는 5 내지 7 개의 탄소 원자를 포함하는 포화 탄화수소 고리, 특히 사이클로헥실, 사이클로펜틸 또는 사이클로헵틸 그룹을 가리킨다.

[0076] 본 발명에서 사용된 용어 "헤테로사이클로알킬"은 헤테로 원자, 예를 들어, 황, 질소 또는 산소로 유리하게는 하나 또는 2개의 탄소 원자가 대체된 5 내지 7 원을 갖는 포화 탄화수소 고리를 가리킨다. 이는 특히 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 또는 1,3-디옥솔라닐 그룹일 수 있다.

[0077] 본 발명에서 사용된 용어 "아릴"은 바람직하게는 6 내지 10 개의 탄소 원자를 포함하고, 하나 이상의 축합 고리를 포함하는 방향족 탄화수소 그룹, 예를 들면, 페닐 또는 나프틸 그룹을 가리킨다. 유리하게는, 이는 페닐 그룹일 것이다.

[0078] 본 발명에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 축합 고리를 더 포함하는 방향족 그룹, 바람직하게는 5-10 원 방향족 그룹을 의미하고, 상기 고리(들)의 원자들은 하나 이상의, 유리하게는 1 내지 4개, 보다 유리하게는 1 또는 2 개의 헤테로 원자, 예를 들어, 질소, 산소 또는 황 원자와 나머지 탄소 원자로 구성된다. 헤테로아릴 그룹은 특히 티에닐, 푸리닐, 피롤일, 피리딜, 피리미딜, 피라졸일, 이미다졸일, 테트라졸일 또는 인딜 그룹일 수 있다.

[0079] 본 발명에서 사용된 용어 "아릴 (C_1-C_6)-알킬"은 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)-알킬 그룹을 통해 분자에 결합된 상기 정의된 임의의 아릴 그룹을 가리킨다. 특히, 이는 벤질 그룹일 수 있다.

[0080] 본 발명에서 사용된 용어 "헤테로 아릴-(C_1-C_6)-알킬"은 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)-알킬 그룹을 통해 분자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 그룹을 가리킨다.

[0081] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_1-C_6)-알킬-아릴"은 상기 정의된 바와 같은 아릴 그룹을 통해 분자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)-알킬 그룹을 가리킨다. 특히, 이는 메틸페닐 그룹일 수 있다.

[0082] 본 발명에서 사용된 용어 "(C_1-C_6)-알킬-헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 그룹을 통해 분자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)-알킬 그룹을 가리킨다.

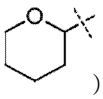
[0083] 본 발명에서 사용된 용어 "트리알킬실릴 그룹"은, 동일하거나 상이한 Alk_1, Alk_2 및 Alk_3가 상기 정의된 바와 같은 (C_1-C_6)알킬 그룹인, $-SiAlk_1Alk_2Alk_3$ 그룹을 가리킨다. 예를 들어, 이는 트리메틸실릴 또는 트리에틸실릴 그룹일 수 있다.

[0084] 본 발명에서 사용된 용어 "보호 그룹"은, 다른 보호되지 않은 반응성 부위에서 화학 반응을 선택적으로 수행 할 수 있도록 다작용기 화합물의 반응 부위를 선택적으로 차단하는 화학 그룹을 가리킨다.

[0085] 본 발명에서 사용된 용어 "N-보호 그룹"은 합성 과정 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 아민 작용기를 보호하도록 의도된 그룹을 가리킨다. 일반적으로 사용되는 N-보호 그룹은 문헌(Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, New York (1981)))에 개시되어 있다. N-보호 그룹에 의해 보호된 아

민 작용기는 카바메이트, 아미드, 술폰아미드, N-알킬 유도체, 아미노 아세탈 유도체, N- 벤질 유도체, 이민 유도체, 에나민 유도체 또는 N-헤테로 유도체일 수 있다. 특히, N-보호 그룹은 포르밀; 아릴, 예컨대 선택적으로 하나 이상의 메톡시 그룹들, 예를 들어, *p*-메톡시 페닐 (PMP)로 치환된 페닐; 아릴-(C_1-C_6)알킬, 예를 들어 벤질 (상기 아릴 모이어티는 선택적으로 하나 이상의 메톡시 그룹들, 예를 들어, 벤질 (Bn), *p*-메톡시벤질 (PMB) 또는 3,4-디메톡시벤질 (DMPM)로 치환됨); -CO-R_{GP1}, 예를 들어, 아세틸 (Ac), 피발로일 (Piv 또는 Pv), 벤조일 (Bz) 또는 *p*-메톡시벤질카보닐 (Moz); -CO_2-R_{GP1}, 예를 들어, t부틸옥시카보닐 (BOC), 트리클로로에톡시카보닐 (TROC), 알릴옥시카보닐 (Alloc), 벤질옥시카보닐 (Cbz 또는 Z) 또는 9-플루오렌일메틸카보닐 (Fmoc); -SO_2-R_{GP1}, 예를 들어, 페닐설포닐, 토실 (Ts 또는 Tos) 또는 2-니트로벤젠설포닐 (또한 노실 - Nos 또는 Ns 로 불림); 및 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들어, F 또는 Cl로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬을 나타내는 RG_{P1}; (C_2-C_6)알케닐, 예를 들어 알릴; OMe (메톡시) 및 NO_2 (니트로) 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴, 예를 들어, 페닐; 아릴-(C_1-C_6)알킬, 예를 들어 벤질 (상기 아릴 모이어티는 하나 이상의 메톡시 그룹으로 선택적으로 치환됨); 또는 9-플루오렌일메틸 그룹일 수 있다.

[0086] N-보호 그룹은 -CO_2-R_{GP1}, 예를 들어, 특히 Cbz, Boc 또는 Fmoc, 특별히 Cbz일 수 있다.

[0087] 본 발명에서 사용된 용어 "O-보호 그룹"은 문헌 [Greene, "Protective Groups In Organic synthesis", (John Wiley & Sons, New York (1981))]에 개시된 바과 같이 합성 과정 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 히드록실 그룹을 보호하는 치환기를 가리킨다. O-보호 그룹에 의해 보호된 히드록실 그룹은 예를 들어, 에테르, 에스테르, 카보네이트, 아세탈 등일 수 있다. 특히, O-보호 그룹은 예컨대 메틸, 에틸, tert-부틸 또는 2,2,2-트리클로로 에틸과 같이 하나 이상의 (특히 1 내지 3개) 할로겐 원자 (예컨대 염소 원자)로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬; 아릴-(C_1-C_6)알킬, 예를 들어, 벤질 (상기 아릴 모이어티는 하나 이상의 메톡시 그룹, 예를 들어 벤질 (Bn) 또는 *p*-메톡시벤질 (PMB)로 선택적으로 치환됨); 화학식 -$CAr_1Ar_2Ar_3$의 트리틸 그룹, 예를 들어, 트리페닐메틸 (또한 트리틸로 불림 - Tr), (4-메톡시페닐) 디페닐메틸 (또한 메톡시트리틸 - MMT) 또는 비스-(4-메톡시페닐)페닐메틸 (또한 디메톡시트리틸로 불림 -DMT); 화학식 -CH_2OR_{GP2} 또는 -CH_2SR_{GP2}(특히 -CH_2OR_{GP2})의 치환된 메틸 그룹, 예를 들어 메톡시메틸 (MOM), 벤질옥시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 또는 메틸티오메틸; 화학식 -$CH_2CH_2OR_{GP2}$ 또는 -$CH_2CH_2SR_{GP2}$(특히 -$CH_2CH_2OR_{GP2}$)의 치환된 에틸 그룹, 예를 들어 에톡시에틸 (EE); 화학식 -$SiR_{GP3}R_{GP4}R_{GP5}$의 실릴 그룹, 예를 들면 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), t-부틸디메틸실릴 (TBS 또는 TBDMS) 및 t-부틸디페닐실릴 (TBDPS); 화학식 -CO-R_{GP6}의 카보닐 그룹, 예를 들어, 아세틸 (Ac), 피발로일 (Piv 또는 Pv) 또는 벤조일 (Bz) 또는 화학식 -CO_2-R_{GP7}의 카보닐 그룹, 예를 들어, 알릴옥시카보닐(Alloc) 또는 9-플루오렌일메틸옥시카보닐 (Fmoc); 또는 테트라히드로피라닐 () (THP) 또는 테트라히드로푸라닐 () 그룹이고; 상기 Ar_1, Ar_2 및 Ar_3는 서로 독립적으로 하나 이상의 메톡시 그룹으로 선택적으로 치환된 n-아릴, 예를 들어, 페닐을 나타내고; R_{GP2}는 아릴 (예컨대 페닐), (C1-C6)알콕시 (예컨대 메톡시) 또는 트리알킬실릴기(예컨대 $SiMe_3$)로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6) 알킬(예컨대 메틸 또는 에틸)을 나타내고; R_{GP3}, R_{GP4} 및 R_{GP5}는 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 또는 아릴기 (예컨대 페닐)를 나타내고; R_{GP6} 및 R_{GP7}는 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬 또는 9-플루오렌일메틸 그룹을 나타낸다.

[0088] O-보호 그룹은 특히 (C_1-C_6)알킬 그룹 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹(예컨대 벤질)일 수 있다.

[0089] 본 발명에서 사용된 용어 "사카라이드"는 D 또는 L 형태의 에리트로오스, 트레오스, 리보오스, 아라비노오스, 자일로오스, 릭소오스, 알로오스, 알트로오스, 글루코오스, 만노오스, 굴로오스, 이도오스, 갈락토오스, 탈로오스, 에리트룰로오스, 리불로오스, 크실룰로오스, 사이코오스, 프룩토오스, 소르보오스 또는 타가토오스를 가리킨다.

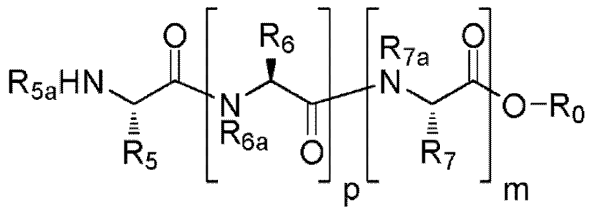
[0090] 본 발명에서 사용된 "사카라이드 그룹"은 아노머의 중심에 존재하는 산소 원자를 통해 상기 분자에 결합된 상기

정의된 바와 같은 사카라이드를 가리킨다.

[0091] 본 발명에서 사용된 용어 "폴리사카라이드"는 적어도 2개, 및 바람직하게는 2 내지 10개의, 당의 아노머 위치에 있는 OH 작용기 및 다른 사카라이드의 아노머 위치에 있지 않은 OH 작용기 사이에 형성된 산소 브릿지를 통해 함께 결합된 상기 정의된 사카라이드를 포함하는 쇄를 가리킨다.

[0092] 본 발명에서 사용된 "폴리사카라이드 그룹"은 말단 당의 아노머 중심에 존재하는 산소 원자를 통해 분자에 결합된 상기 정의된 바와 같은 폴리사카라이드를 가리킨다.

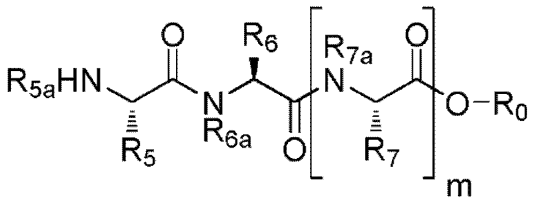
[0093] 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식 (Ia)을 가질 수 있다:



(Ia)

[0094]

[0095] 특히 하기 화학식 (Ia')을 가질 수 있다:



(Ia')

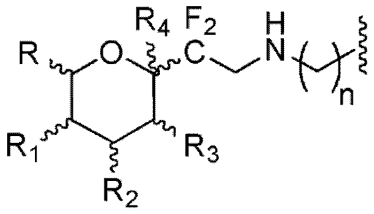
[0096]

[0097] 상기 식에서 m, p, R_0, R_5, R_{5a}, R_6, R_{6a}, R_7 및 R_{7a}는 상기 정의된 바대로 이고, 특히 p = 1이다.

[0098] 화학식 (I)의 화합물은 유리하게는 산 부가염 형태일 수 있고, 산은, 특히 염산이다. 산은 또한 아세트산일 수 있다.

[0099] m값은 특히 1일 수 있다. 특히, m = p = 1이다.

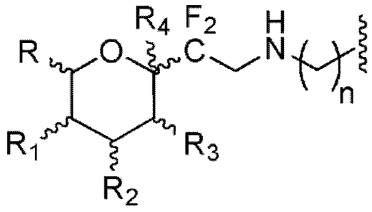
[0100] 특정 실시형태에 따르면, R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 (특히 CH_2Ph-*p*OCH_3), $CH_2CH_2SCH_3$ 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:



[0101]

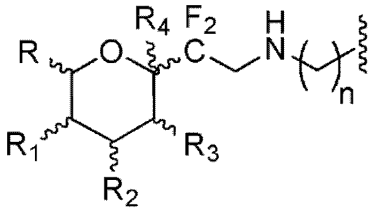
[0102] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0103] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



[0104]

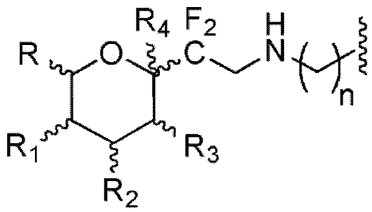
[0105] 다른 특정 실시형태에 따르면, R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로, 수소 원자, (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬 (상기 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹 또는 아릴의 아릴 모이어티는 OH 또는 (C_1-C_6)알콕시 그룹으로 선택적으로 치환됨), 또는 하기 화학식의 그룹:



[0106] 을 나타내고,

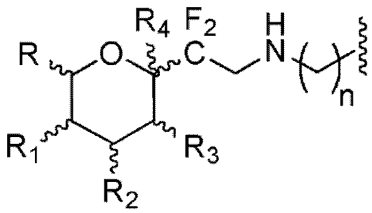
[0107] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0108] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



[0109]

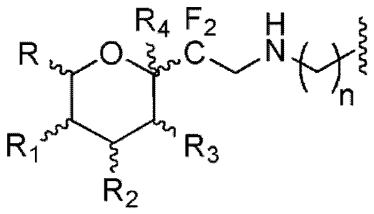
[0110] 다른 특정 실시형태에 따르면, R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소 원자; (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬, 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:



[0111]

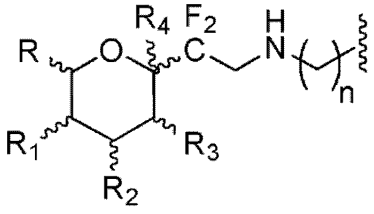
[0112] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0113] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



[0114]

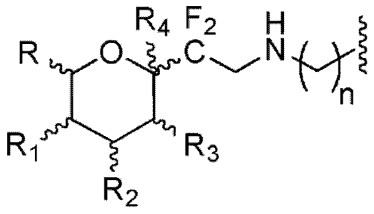
[0115] 또 다른 특정 실시형태에 따르면, R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소 원자, (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸) 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:



[0116]

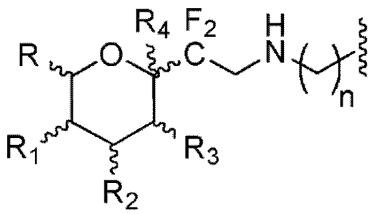
[0117] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0118] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



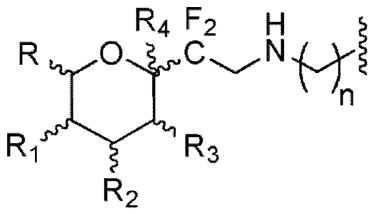
[0119]

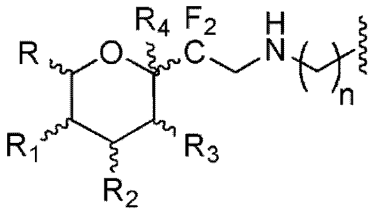
[0120] 또 다른 특정 실시형태에 따르면, R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸) 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내고:



[0121]

[0122] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타내고:

[0123] 



[0124] R_5가 를 나타내는 경우, R_{5a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.

[0125] 이때:

[0126] - m = p = 1인 경우, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CH (CH_3)CH_2CH_3, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{6a} 및 R_{7a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

[0127] R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0128] - m = 0 및 p = 1인 경우, R_7은 부재이고 R_6는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{6a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

[0129] R_6 및 R_{6a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0130] - m = 1 및 p = 0인 경우, R_6는 부재하고 R_7은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{7a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

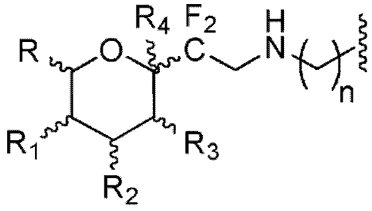
[0131] R_7 및 R_{7a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0132] - m = p = 0인 경우, R_6 및 R_7이 부재한다.

[0133] m = p = 1인 경우, R_6 및 R_7은 또한 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6) 알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타낼 수 있고, R_{6a} 및 R_{7a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.

[0134] m = 0 및 p = 1인 경우, R_6는 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타내고, R_{6a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.

[0135] m = 1 및 p = 0인 경우, R_7은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타내고, R_{7a}가 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.



[0136] R_6가 를 나타내는 경우, R_{6a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내고, p는 1을 나타낸다.

[0137] 이때:

[0138] - m = 1인 경우, R_5 및 R_7은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{5a} 및 R_{7a}가 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

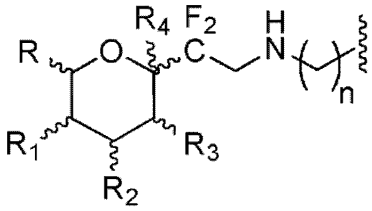
[0139] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0140] - m = 0인 경우, R_7은 부재하고 R_5는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{5a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

[0141] R_5 및 R_{5a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.

[0142] m = 1인 경우, R_5 및 R_7은 또한 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타낼 수 있고, R_{5a} 및 R_{7a}가 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.

[0143] m = 0인 경우, R_5는 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타낼 수 있고, R_{5a}는 수소 원자 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.



[0144] R_7이 를 나타내는 경우, R_{7a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내고, m은 1을 나타낸다. 유리하게는, p = 1이다.

[0145] 이때:

[0146] - p = 1인 경우, R_5 및 R_6는 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6) 알콕시로 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$,

$CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{5a} 및 R_{6a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

[0147] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0148] - p = 0인 경우, R_6는 부재이고 R_5는 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, R_{5a}가 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타내거나,

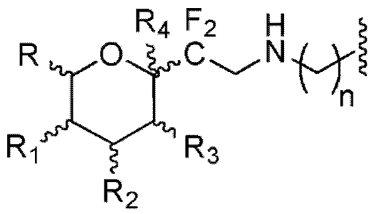
[0149] R_5 및 R_{5a}가 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.

[0150] p=1인 경우, R_5 및 R_6는 또한 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타낼 수 있고, R_{5a} 및 R_{6a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.

[0151] p = 0인 경우, R_5는 또한 수소, (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 (C_1-C_6)알킬 (예컨대 메틸)을 나타낼 수 있고, R_{5a}는 수소 또는 N-보호 그룹, 특히 수소 원자를 나타낸다.

[0152] 특정의 실시형태에 따르면, m = p = 1인 경우, R_5, R_6 및 R_7 중에서 선택된 2개의 그룹은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6)알콕시로 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 (특히 CH_2Ph-$p$$OCH_3$) 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타낸다.

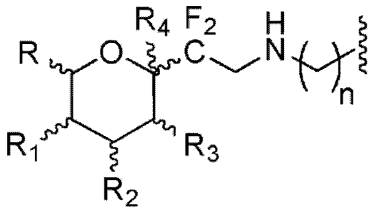
[0153] 나머지 그룹은 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



[0154]

[0155] 다른 특정 실시형태에 따르면, m = 0 및 p = 1인 경우, R_5 및 R_6 중 하나는 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6) 알콕시로 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 (특히 CH_2Ph-$p$$OCH_3$) 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타낸다.

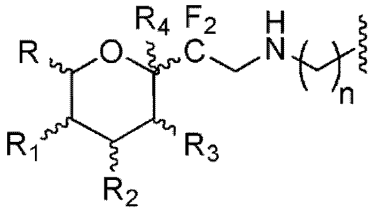
[0156] 나머지 그룹은 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



[0157]

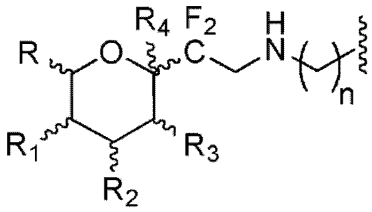
[0158] 이러한 특정 실시형태는 m = 1 및 p = 0인 경우, R_5 및 R_7 중 하나가 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕

시로 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6) 알콕시로 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 특히 H, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph, CH_2PhOCH_3 (특히 CH_2Ph-*p*OCH_3) 또는 $CH_2CH_2SCH_3$를 나타내고, 나머지 그룹은 다음 화학식의 그룹을 나타내는 특정 실시형태에 또한 상응한다:



[0159]

[0160] 다른 특정 실시형태에 따르면, m = p = 0인 경우, R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:



[0161]

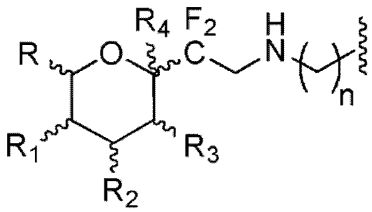
[0162] R_{5a}, R_{6a} 및/또는 R_{7a}가 N-보호 그룹을 나타내는 경우, N-보호 그룹은 상기 정의된 바와 같다. 이는 특히 하나 이상의 메톡시 그룹으로 선택적으로 치환된 아릴, 예를 들어, 페닐; 아릴-(C_1-C_6)알킬, 예를 들어, 벤질 (상기 아릴 모이어티는 하나 이상의 메톡시 그룹으로 선택적으로 치환됨); 상기 정의된 바와 같은 R_{GP1}를 지닌 -CO-R_{GP1}; -CO_2-R_{GP1}; 또는 -SO_2-R_{GP1}이 될 수 있다. N-보호 그룹은 -CO_2-R_{GP1} 그룹, 예를 들어, 특히 Cbz, Boc 또는 Fmoc, 특히 Cbz가 될 수 있다.

[0163] 따라서, R_{5a}, R_{6a} 및, 또한, R_{7a}가 서로 독립적으로 N-보호 그룹, 예를 들어, 수소 또는 -CO_2-R_{GP1}, 특히 수소를 나타내거나,

[0164] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.

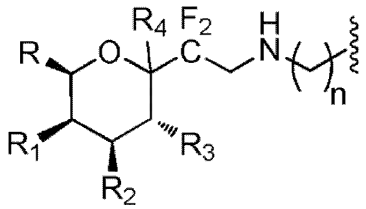
[0165] 특히, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 각각 수소를 나타낸다.

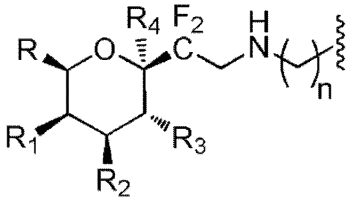
[0166] 하기 화학식의 그룹은,



[0167]

[0168] 특히 하기 입체화학:



[0169] , 예를 들어  을 가질 수 있다.

[0170] n 값은 특히 2, 3 또는 4, 특히 4일 수 있다.

[0171] R_0은 특히 수소 원자 또는 O-보호 그룹 (예: 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹, 예를 들어, Bn), 특히 수소 원자를 나타낼 수 있다.

[0172] R_0는 또한 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹을 나타낼 수 있고, 상기 그룹은 비치환되거나 할로겐 원자, (C_1-C_6)알콕시, OH, COOH 및 CHO 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있고, 특히 비치환될 수 있다.

[0173] R_0은 특히 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그룹, 특히 H, Bn 또는 Et 로 나타낼 수 있다.

[0174] R은 $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$, CH_2OR_8, $CH_2OC(O)R_9$, $CH_2OCO_2R_{10}$, $CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$, $CH_2OP(O)(OR_{13})_2$ 또는 $CH_2OSO_3R_{14}$ 그룹, 유리하게는 $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$, CH_2OR_8 또는 $CH_2OC(O)R_9$ 그룹, 더욱 유리하게는 CH_2OR_8 또는 $CH_2OC(O)R_9$ 그룹, 더욱 더 유리하게는 CH_2OR_8 그룹을 나타낼 수 있다.

[0175] R은 특히 R_8이 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 CH_2OR_8 기; 또는 R_9가 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 $CH_2OC(O)R_9$ 그룹을 나타낼 수 있다.

[0176] R은 더욱 특히 R_8이 수소 원자 또는 O-보호 그룹을 나타내는 CH_2OR_8 그룹을 나타낼 수 있다. 예를 들어, R은 CH_2OH 또는 CH_2OBn 그룹을 나타낼 수 있다.

[0177] R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$, OR_{15}, $OC(O)R_{16}$, OCO_2R_{17} 또는 $OC(O)NR_{18}R_{19}$ 그룹, 유리하게는 $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$, OR_{15} 또는 $OC(O)R_{16}$ 그룹, 더욱 유리하게는 OR_{15} 또는 $OC(O)R_{16}$ 그룹, 더욱 더 유리하게는 OR_{15} 그룹을 나타낼 수 있다.

[0178] R_1 및 R_2는 특히 서로 독립적으로, R_{15}가 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 OR_{15} 그룹; 또는 R_{16}이 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 $OC(O)R_{16}$ 그룹을 나타낼 수 있다 .

[0179] R_1 및 R_2는 더욱 특히, 서로 독립적으로, R_{15}가 수소 원자 또는 O-보호 그룹을 나타내는 OR_{15} 그룹을 나타낼 수 있다. 예를 들면, R_1과 R_2는 OH 또는 OBn 그룹을 나타낼 수 있다.

[0180] 바람직하게는, R_1 및 R_2는 동일하며, 특히 OH 또는 OBn 그룹을 나타낸다.

[0181] 특히, R은 CH_2OR_8 그룹을 나타내고, R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 OR_{15} 그룹을 나타내며, R_8 및 R_{15}는 유리하게는 수소 원자, 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)를 나타낸다. R_8 및 2개의 R_{15} 그룹은 H 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)와 같이 동일할 수 있다.

[0182] 다른 특정 실시형태에 따르면, R = CH_2OH 및 R_1 = R_2 = OH 또는 R = CH_2OBn 및 R_1 = R_2 = OBn이다.

[0183] 제1 실시형태에 따르면, R_3은 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$, OR_{22}, $OC(O)R_{23}$, OCO_2R_{24}, $OCONR_{25}R_{26}$, $NR_{29}R_{30}$, $NR_{31}C(O)R_{32}$, $NR_{33}C(O)OR_{34}$, $N(C(O)R_{35})C(O)R_{36}$, $N(C(O)R_{37})C(O)OR_{38}$ 또는 $N(C(O)OR_{39})C(O)OR_{40}$ 그룹, 유리하게는 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$, OR_{22}, $OC(O)R_{23}$, $NR_{29}R_{30}$, $NR_{31}C(O)R_{32}$ 또는 $NR_{33}C(O)OR_{34}$ 그룹, 더욱 유리하게는 OR_{22}, $OC(O)R_{23}$ 또는 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 그룹, 및 더욱 더 유리하게는 OR_{22} 또는 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 그룹을 나타낸다.

[0184] R_3은 특히 R_{22}가 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 OR_{22} 기; R_{23}이 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 $OC(O)R_{23}$기; 또는 R_{31}이 수소 원자 또는 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내고 R_{32}는 (C_1-C_6)알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)알킬 그

룹을 나타내는 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 그룹을 나타낼 수 있다.

[0185] R_3은 더욱 특히 R_{22}가 수소 원자 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)를 나타내는 OR_{22}기; 또는 R_{31}이 수소 원자를 나타내고 R_{32}는 (C_1-C_6)알킬을 나타내는 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 그룹을 나타낼 수 있다. 예를 들어, R_3은 OH, OBn, OMOM 또는 NHAc 그룹, 특히 OH 또는 OBn을 나타낼 수 있다.

[0186] 제2 실시형태에 따르면, R_3은 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$, OR_{22}, $OC(O)R_{23}$, OCO_2R_{24} 또는 $OCONR_{25}R_{26}$ 그룹, 유리하게는 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$, OR_{22} 또는 $OC(O)R_{23}$ 그룹, 더욱 유리하게는 OR_{22} 또는 $OC(O)R_{23}$ 그룹, 더욱 더 유리하게 OR_{22} 그룹을 나타낼 수 있다.

[0187] R_3은 특히 R_{22}가 수소 원자, O-보호 그룹 또는 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 OR_{22}기; 또는 R_{23}이 (C_1-C_6)-알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹을 나타내는 $OC(O)R_{23}$ 그룹을 나타낼 수 있다.

[0188] R_3은 더욱 특히 R_{22}가 수소 원자 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)을 나타내는 OR_{22} 그룹을 나타낼 수 있다. 예를 들면, R_3은 OH 또는 OBn 그룹을 나타낼 수 있다.

[0189] 특정 실시형태에 따르면, R_1, R_2 및 R_3은 동일하다.

[0190] 다른 특정 실시형태에 따르면, R이 CH_2OR_8 그룹을 나타내고; R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 OR_{15} 그룹을 나타내며; R_3은 OR_{22} 그룹을 나타내고, R_8, R_{15} 및 R_{22}는 유리하게는 수소 원자 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)을 나타낸다. R_8 및 2개의 R_{15} 그룹은 H 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)과 같이 동일할 수 있다. R_8, 2개의 R_{15} 그룹, 및 R_{22}는 H 또는 O-보호 그룹 (예를 들어 Bn)과 같이 동일할 수 있다.

[0191] 다른 특정 실시형태에 따르면, R = CH_2OH, R_1 = R_2 = OH 또는 R_1 = R_2 = R_3 = OH이다.

[0192] R_4는 유리하게는 수소 또는 할로겐 원자 또는 OR_{41}기; 특히 수소 원자 또는 OR_{41}기; 더욱 특히 OR_{41} 그룹을 나타낼 수 있다.

[0193] 더욱 더 유리하게는, R_4는 수소 또는 할로겐 원자 또는 OH, O-보호, -O-(C_1-C_6)알킬, -O-아릴 및 -O-(C_1-C_6)-알킬-아릴기; 특히, 수소 원자 또는 OH, O-보호, -O-(C_1-C_6)-알킬, -O-아릴 및 -O-(C_1-C_6)-알킬-아릴기; 및 더욱 특히 OH, O-보호, -O-(C_1-C_6)알킬, -O-아릴 및 -O-(C_1-C_6)-알킬-아릴 그룹을 나타낼 수도 있다.

[0194] R_4는 또한 수소 또는 할로겐 원자 또는 OH, -O-(C_1-C_6)알킬, -O-아릴 및 -O-(C_1-C_6)-알킬-아릴기; 특히, 수소 원자 또는 OH, -O-(C_1-C_6)알킬, -O-아릴 및 -O-(C_1-C_6)-알킬-아릴기; 및 더욱 특히 OH, -O-(C_1-C_6)알킬, -O-아릴 및 -O-(C_1-C_6)-알킬-아릴 그룹을 나타낼 수 있다.

[0195] 특히, R_4는 수소 또는 할로겐 (예컨대 Br, CI, F) 원자 또는 OH 또는 O-보호 그룹 (예: OMe 또는 OBn); 유리하게는 수소 원자 또는 OH 또는 O-보호 그룹 (예: OMe 또는 OBn); 특히 OH 또는 O-보호 그룹, 예를 들어, OH, OMe 또는 OBn을 나타낼 수 있다.

[0196] 특정 실시형태에 따르면, R_0 = H, Et 또는 Bn, R = CH_2OH 또는 CH_2OBn 및 R_1 = R_2 = R_3 = OH 또는 OBn이다.

[0197] 다른 특정 실시형태에 따르면, R_0 = H 또는 Br, R = CH_2OH 또는 CH_2OBn 및 R_1 = R_2 = R_3 = OH 또는 OBn이다.

[0198] 다른 특정 실시형태에 따르면, R_0 = H, R = CH_2OH 및 R_1 = R_2 = R_3 = OH이다.

[0199] 또 다른 특정 실시형태에 따르면, R_0 = H, R = CH_2OH, R_1 = R_2 = R_3 = OH 및 R_4 = H 또는 OH, 특히 OH이다.

[0200] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 토토머, 입체이성질체 또는 임의의 비율의 입체이성질체의 혼합물, 특히 거울상이성질체의 혼합물, 및 특히 라세미 혼합물이고,

[0201] 상기 식에서,

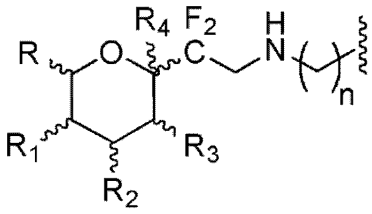
[0202] - m은 0 또는 1을 나타내고,

[0203] - p는 0 또는 1을 나타내고, 특히 1을 나타내고,

[0204] - R_0는 수소 원자 또는 O-보호 그룹 (예를 들어, (C_1-C_6)알킬 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹)을 나타내고,

[0205] - R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}가 서로 독립적으로 수소 또는 N- 보호 그룹 (예를 들어 -CO_2-R_{GP1})을 나타내고,

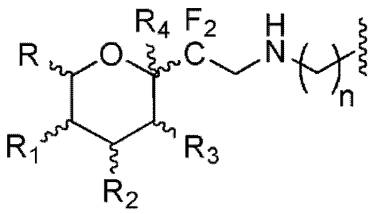
[0206] - R_5, R_6 및 R_7은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:



[0207]

[0208] R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}가, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0209] 단, m = p = 1인 경우 R_5, R_6 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_5 및 R_6 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_5 및 R_7 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타내고:



[0210]

[0211] 상기 식에서,

[0212] - n은 1 내지 6의 정수를 나타내고,

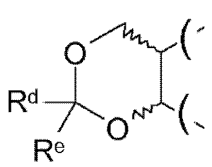
[0213] - R은 CH_2OR_8을 나타내고,

[0214] - R_1 및 R_2는 서로 독립적으로 OR_{15}을 나타내고,

[0215] - R_3은 OR_{22}를 나타내고,

[0216] - R_4는 H 또는 OR_{41}, 특히 OR_{41}를 나타내거나,

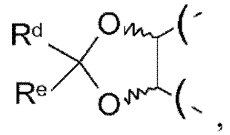
[0217] 또는 R 및 R_1은, 그들을 보유하는 탄소 원자와 함께, 하기 화학식을 갖는 사이클릭 아세탈을 형성하고:



[0218]

[0219] 및/또는 (R_1 및 R_2), (R_2 및 R_3), 및/또는 (R_3 및 R_4)는, 그들을 보유하는 탄소 원자와 함께, 하기 화학식을 갖는

사이클릭 아세탈을 형성하고:



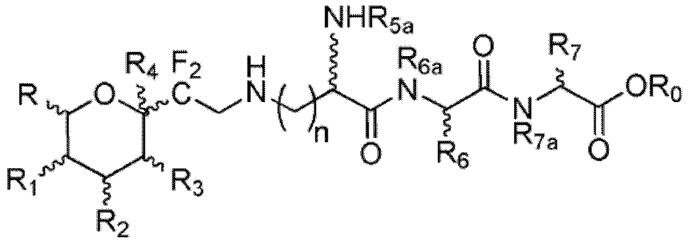
[0220]

[0221] - R_8, R_{15} 및 R_{22}는 수소 원자 또는 O-보호 그룹 (예를 들어, (C_1-C_6)알킬 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹)을 나타내고,

[0222] - R_{41}는 수소 원자, O-보호 그룹 (예를 들어 (C_1-C_6)알킬 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬 그룹), 또는 (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴-(C_1-C_6)-알킬, 또는 (C_1-C_6)알킬-아릴 그룹을 나타내고, 상기 그룹은 비치환되거나 가능하게는 할로겐 원자 및 (C_1-C_6)알콕시 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환되고,

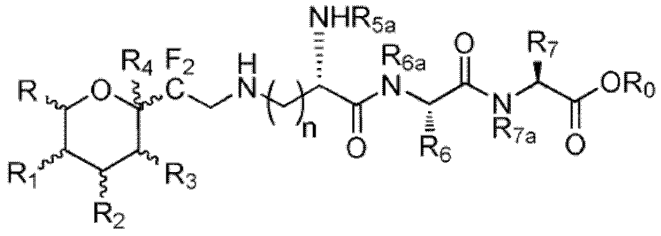
[0223] - R^d 및 R^e는 서로 독립적으로 나타내는 수소 원자 또는 (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타낸다.

[0224] 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (Ib), (Ic), (Id1), (Id2), (Ie1) 및 (Ie2), 특히 하기 화학식 (Ib), (Ic), (Id2), (Ie2) 중 하나를 가진다.



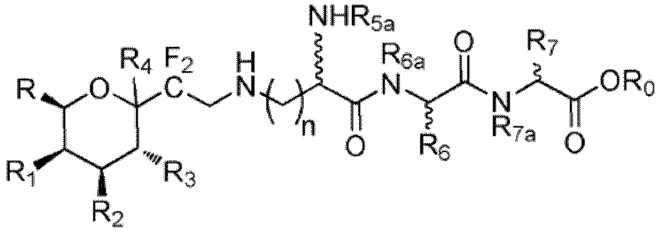
(Ib)

[0225]



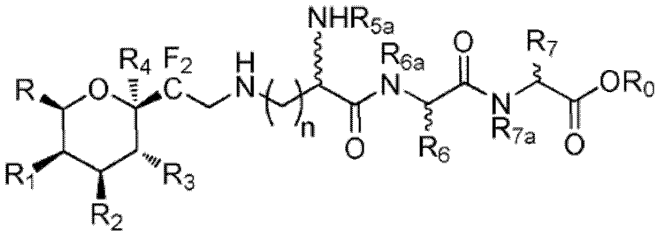
(Ic)

[0226]



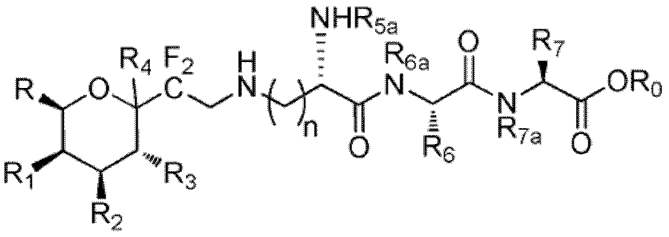
(Id1)

[0227]



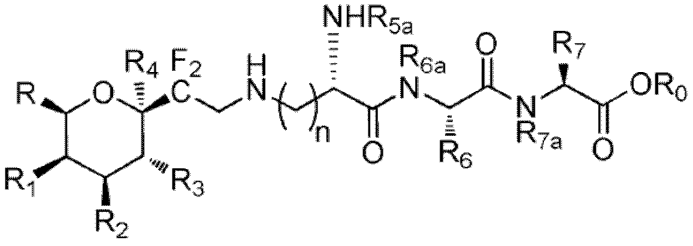
(Id2)

[0228]



(Ie1)

[0229]

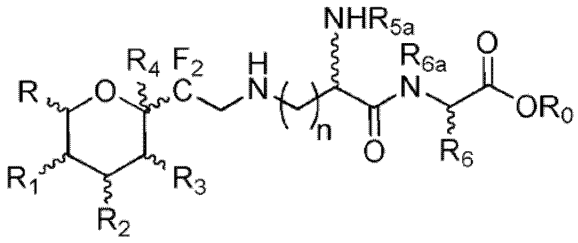


(Ie2)

[0230]

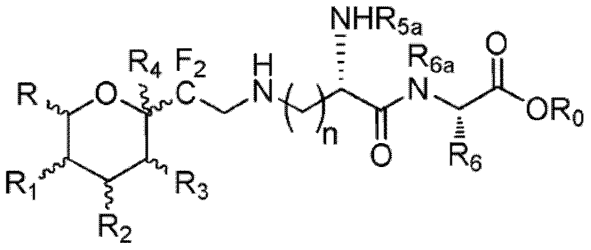
[0231] 상기 식에서 n, R_0, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{5a}, R_6, R_{6a}, R_7 및 R_{7a}는 상기 정의된 바와 같다.

[0232] 다른 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (If), (Ig), (Ih1), (Ih2), (Ii1) 및 (Ii2), 특히 하기 화학식 (If), (Ig), (Ih2) 및 (Ii2) 중 하나를 가진다:



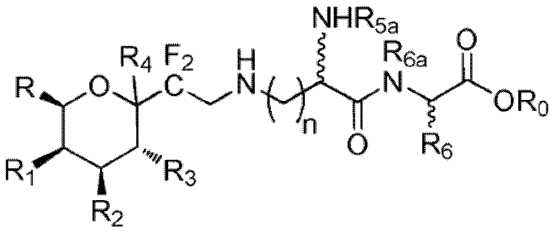
(If)

[0233]



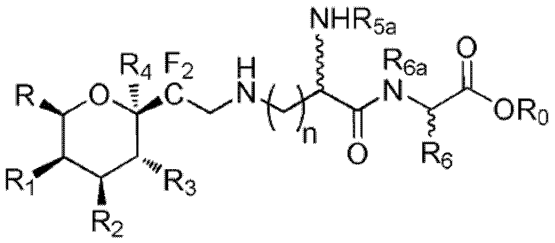
(Ig)

[0234]

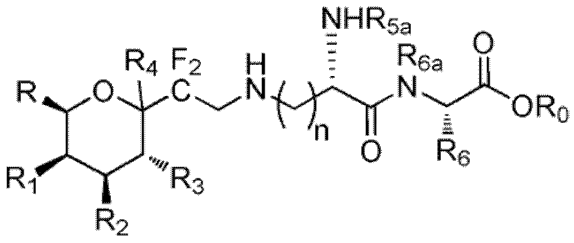


(Ih1)

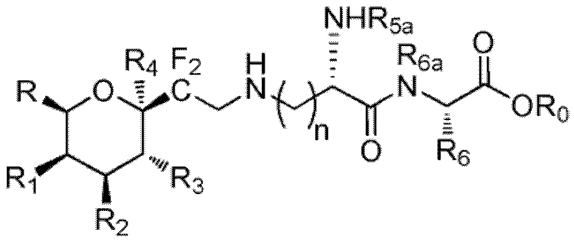
[0235]

[0236] 

(Ih2)

[0237] 

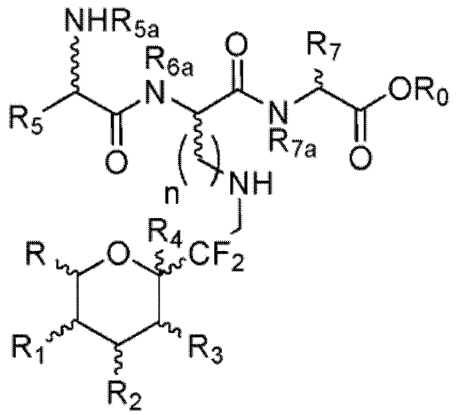
(Ii1)

[0238] 

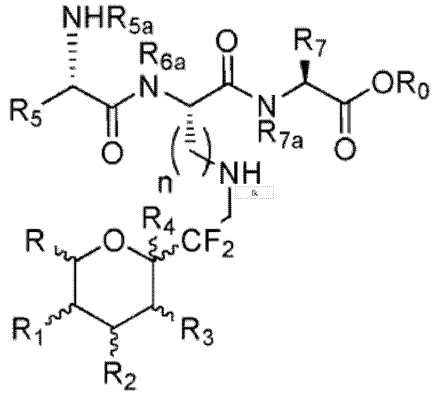
(Ii2)

[0239] 상기 식에서 n, R_0, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{5a}, R_6 및 R_{6a}는 상기 정의된 바와 같다.

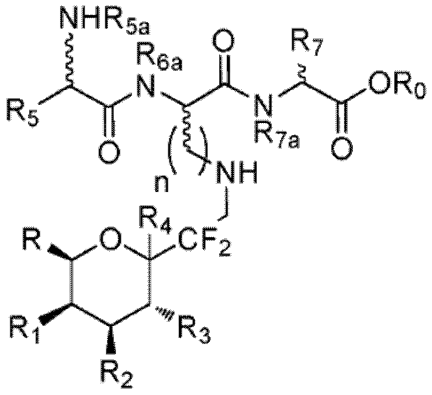
[0240] 또 다른 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (Ij), (Ik), (Il1), (Il2), (Im1) 및 (Im2), 특히 (Ij), (Ik), (Il2) 및 (Im2) 중 하나를 가진다:

[0241] 

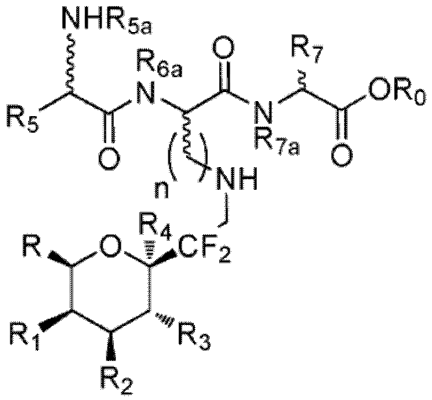
(Ij)

[0242] 

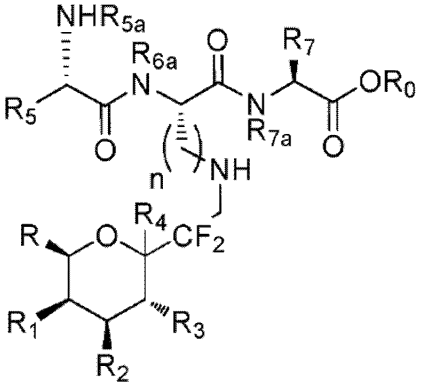
(Ik)

[0243] 

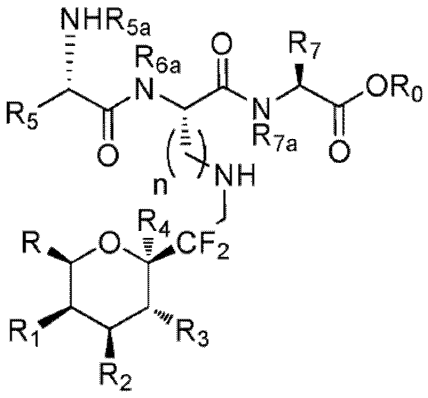
(Il1)

[0244] 

(Il2)

[0245] 

(Im1)

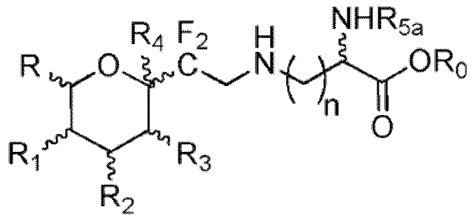


(Im2)

[0246]

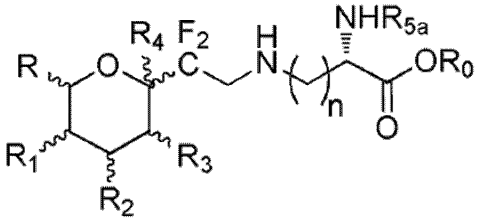
[0247] 상기 식에서 n, R_0, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{5a}, R_6, R_{6a}, R_7 및 R_{7a}는 상기 정의된 바와 같다.

[0248] 또 다른 특정 실시형태에 따르면, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (In), (Io), (Ip1), (Ip2). (Iq1) 및 (Iq2), 특히 하기 화학식 (In), (Io), (Ip2) 및 (Iq2) 중 하나를 가진다:



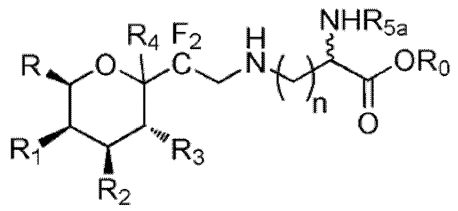
(In)

[0249]



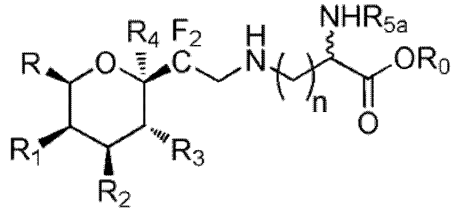
(Io)

[0250]



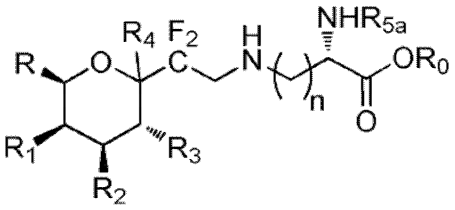
(Ip1)

[0251]

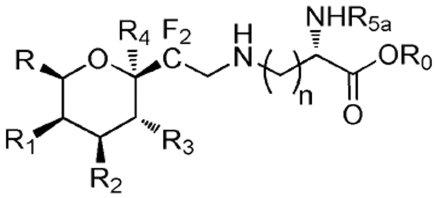


(Ip2)

[0252]

[0253] 

(Iq1)

[0254] 

(Iq2)

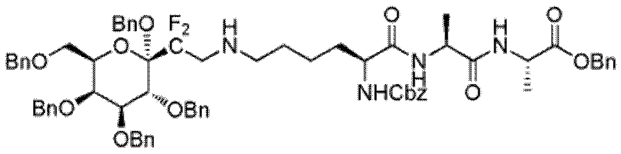
[0255] 상기 식에서 n, R_0, R, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_{5a}는 상기 정의된 바와 같다.

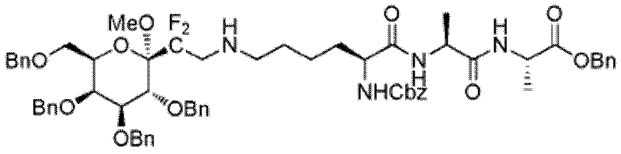
[0256] 유리하게는, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ib), (If), (Ij) 또는 (In), 특히 화학식 (Ib), (If) 또는 (Ij), 특히 화학식 (Ib)의 화합물이다.

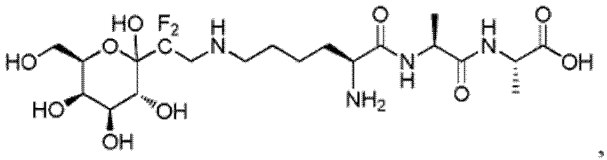
[0257] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ie1), (Ii1), (Im1) 또는 (Iq1), 특히 화학식 (Ie1), (Ii1) 또는 (Im1), 특별히 화학식 (Ie1)의 화합물이다.

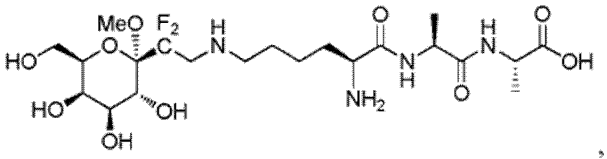
[0258] 특히, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ie2), (Ii2), (Im2) 또는 (Iq2), 특히 화학식 (Ie2), (Ii2) 또는 (Im2), 특별히 화학식 (Ie2)의 화합물이다.

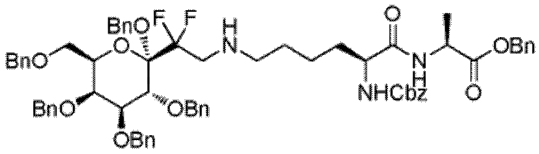
[0259] 화학식 (I)의 화합물은 하기의 화합물 및 그의 염 및 용매화물 (특히 염산 또는 아세트산, 더욱 특히 염산을 갖는 산 부가염)들 중에서 선택될 수 있다:

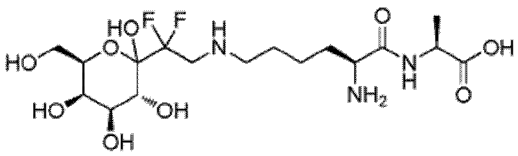

,

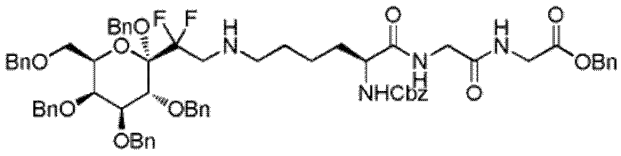

,

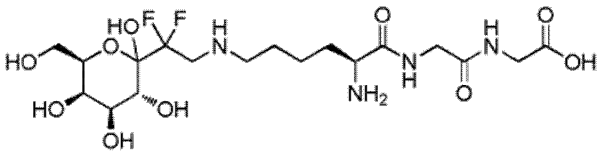

,


,

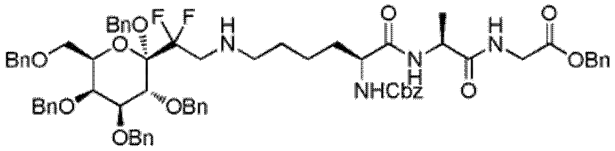

,


,

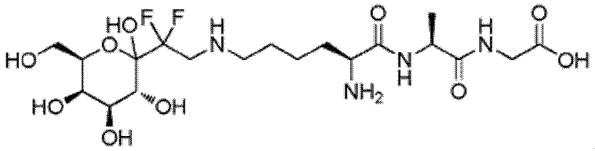

,


,

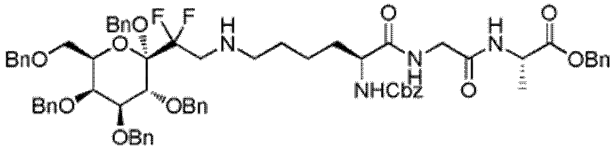
[0260]



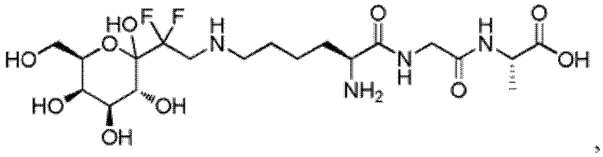
,



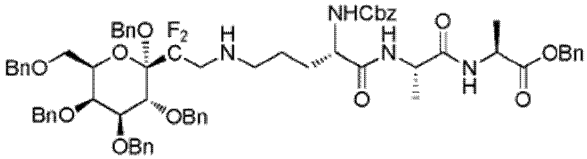
,



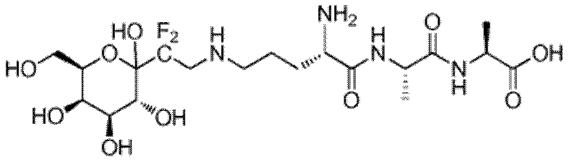
,



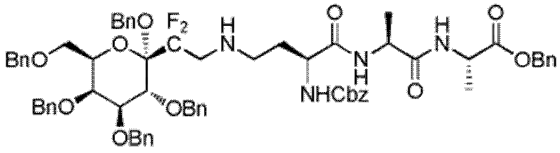
,



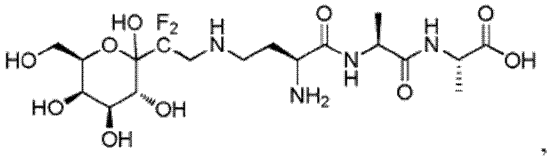
,



,

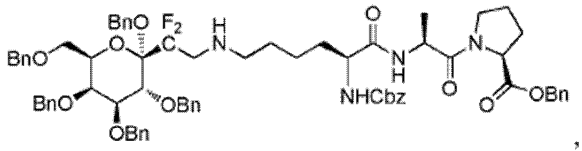


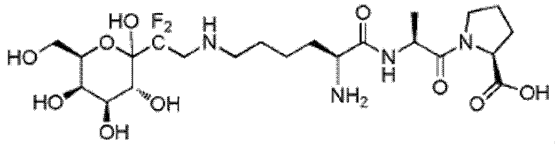
,

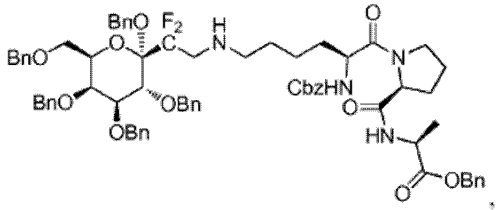


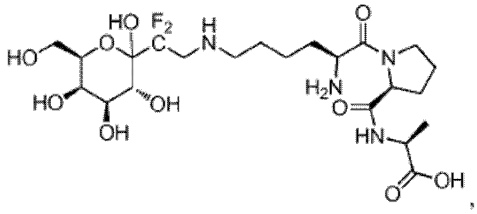
,

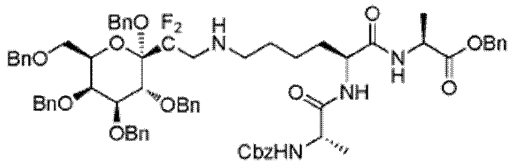
[0261]

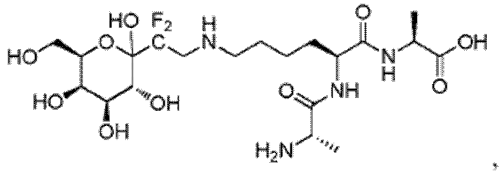

,

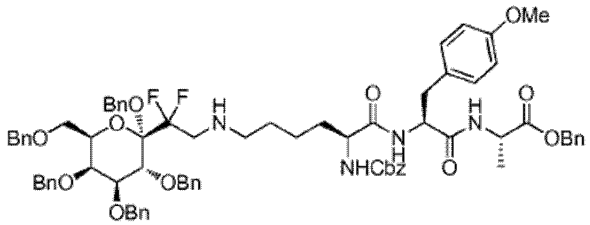

,


,

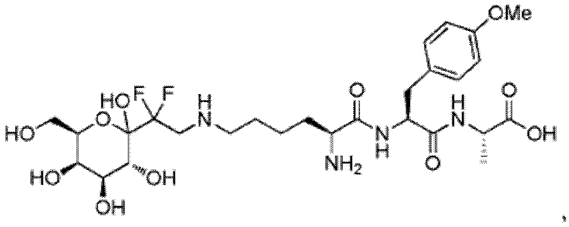

,

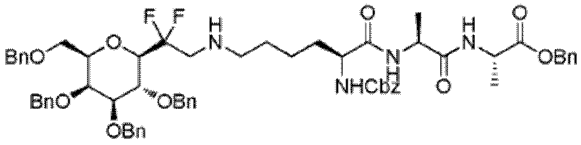

,

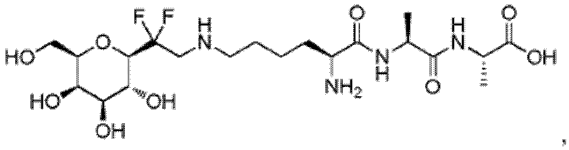

,

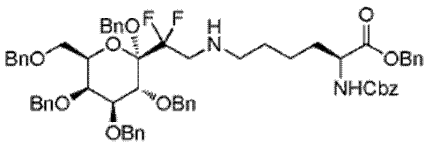

,

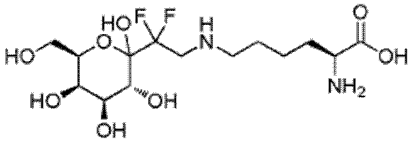
[0262]

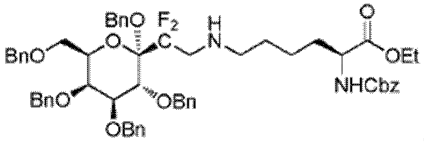

,

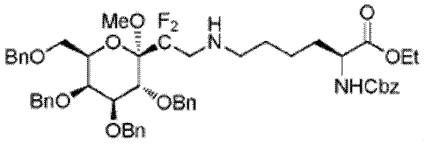

,

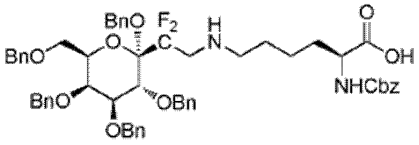

,


,

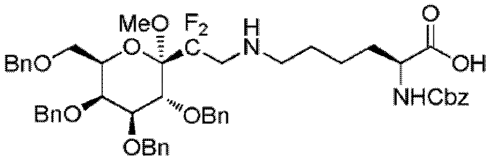

,


,


,

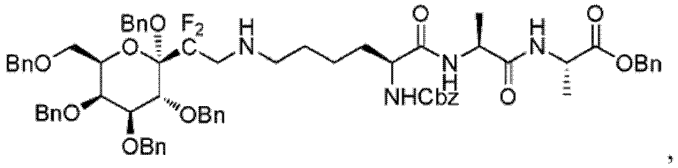

,

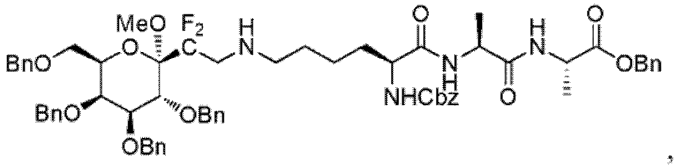
[0263]

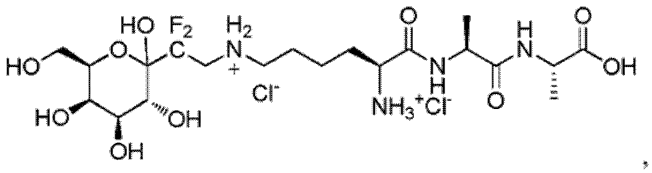

,

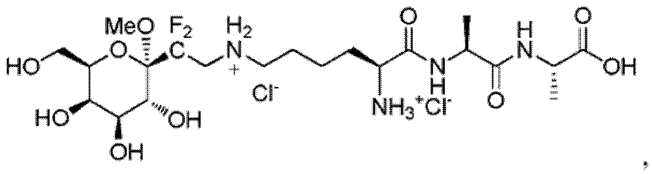
[0264]

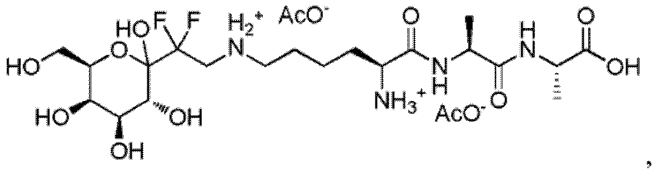
[0265] 특히, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물들 중에서 선택될 수 있다:

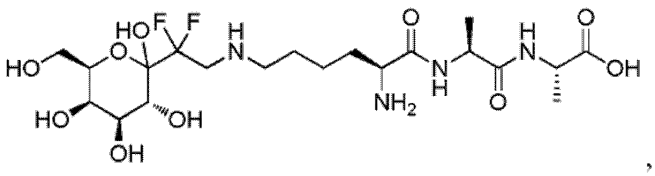

,


,

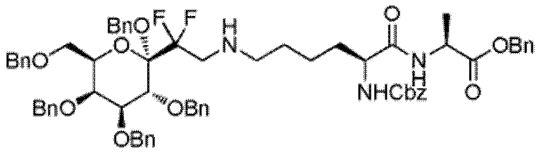

,


,

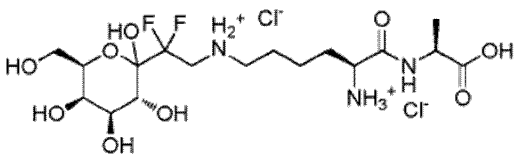

,


,

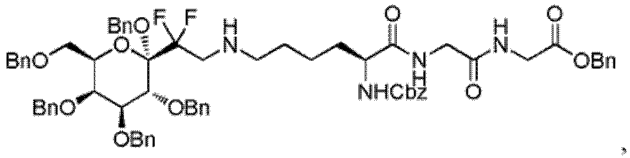
[0266]



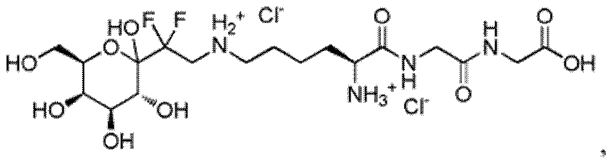
,



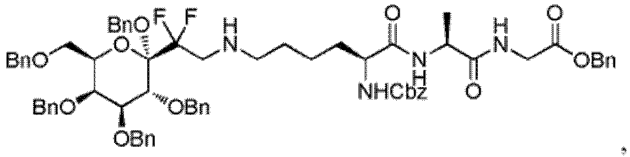
,



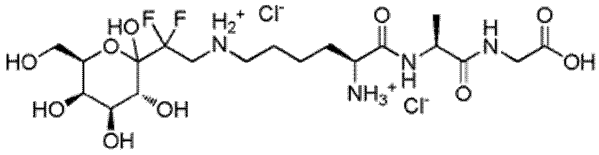
,



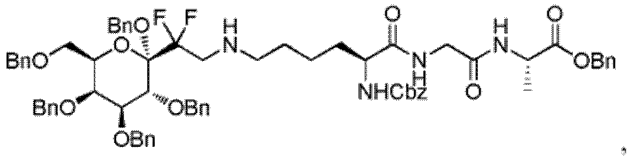
,



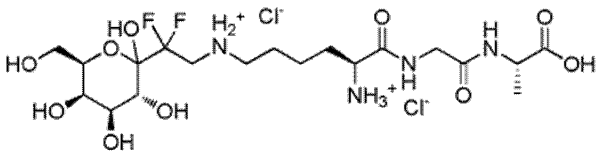
,



,

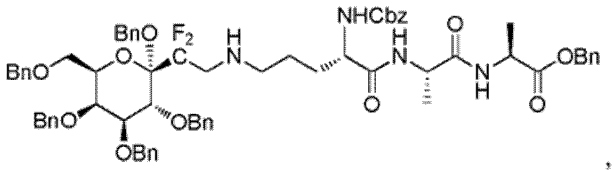


,

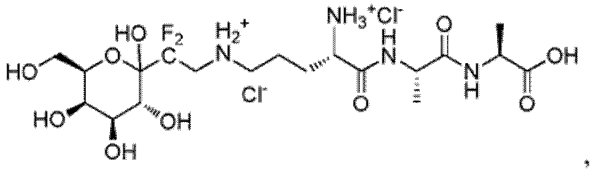


,

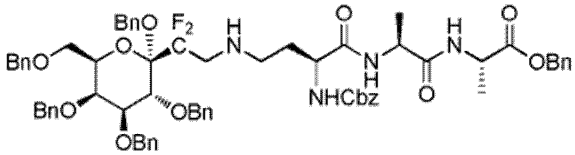
[0267]



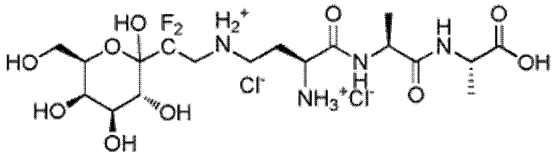
,



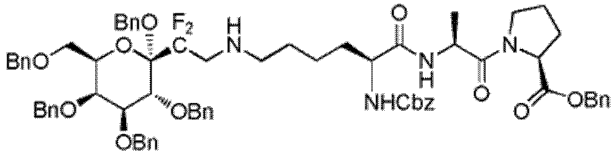
,



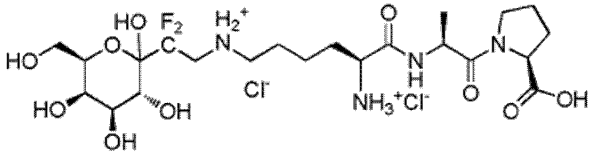
,



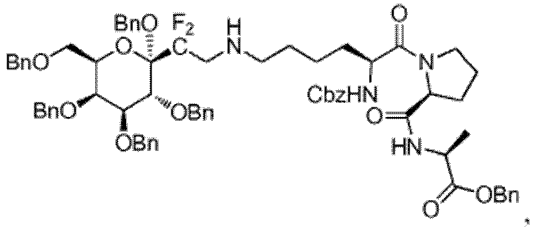
,



,

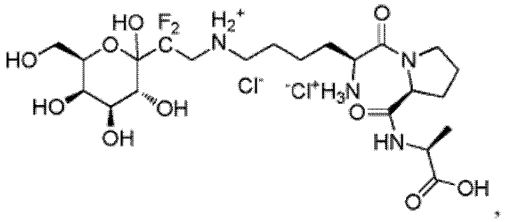


,

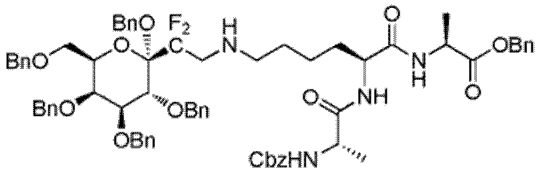


,

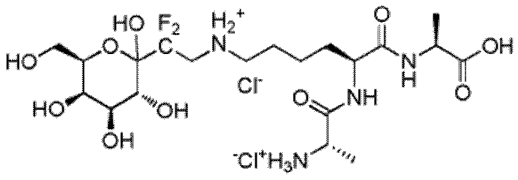
[0268]



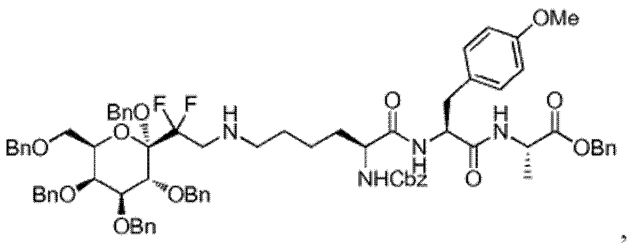
,



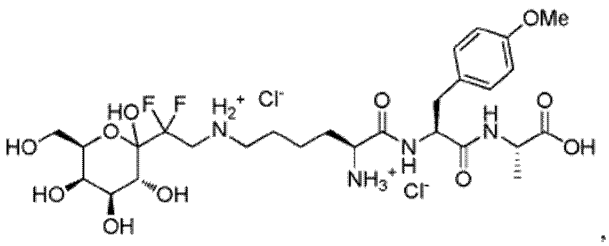
,



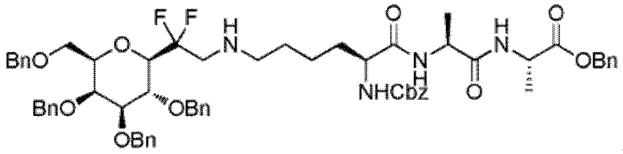
,



,

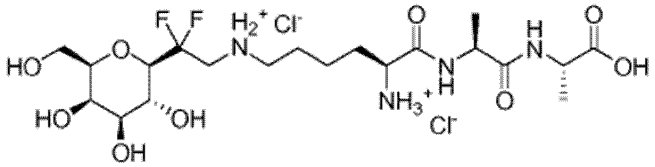


,

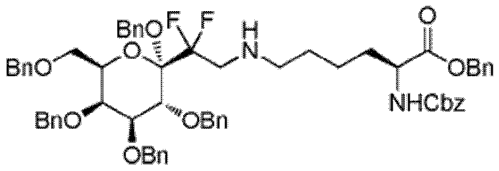


,

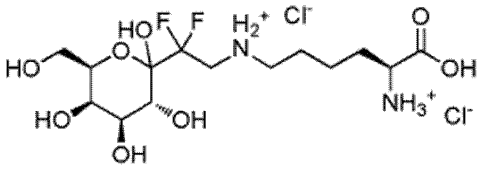
[0269]



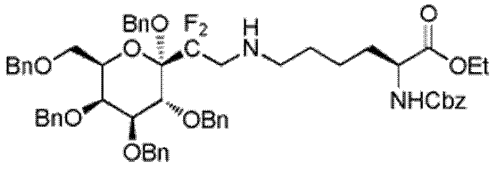
,



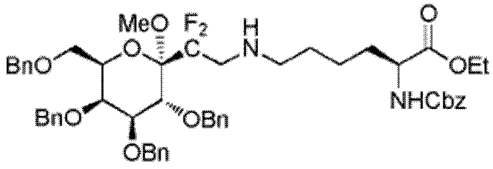
,



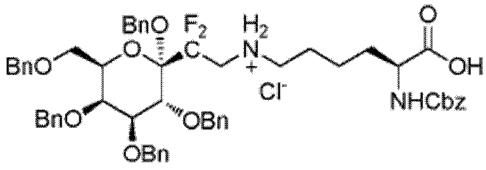
,



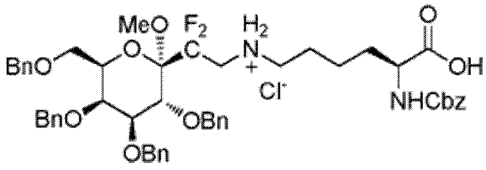
,



,



, and



.

[0270]

[0271] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같이 생물학적 물질 및 미생물의 보존 및/또는 보호 및/또는 재생을 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0272] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 배지에 상기 생물학적 물질를 배치함으로써 생물학적 물질 및 미생물을 보존 및/또는 보호하는 방법에 관한 것이다.

[0273] 본 발명에 사용된 용어 생물학적 물질 또는 미생물의 "보존"은 생물학적 물질 또는 미생물의 상태 (특히 구조 및 기능)를 이미 존재하는 대로 유지하거나 이 상태의 저하를 방지하거나 제한하는 사실을 가리킨다.

[0274] 본 발명에 사용된 용어 생물학적 물질 또는 미생물의 "보호"는 생물학적 물질 또는 미생물이 내부 또는 외부의 공격, 예를 들어, 스트레스, 예컨대 산화성 스트레스 (예: UV), 온도의 변화, pH의 변화, 화학적 또는 세균성 오염, 기아 상황 등으로부터 보호된다는 사실을 가리킨다.

[0275] 본 발명에 사용된 용어 생물학적 물질 또는 미생물의 "재생"은 내부 또는 외부의 공격, 예를 들어, 스트레스, 예컨대 산화성 스트레스 (예: UV), 온도의 변화, pH의 변화, 화학적 또는 세균성 오염, 기아 상태 등 전 생물학적 물질 또는 미생물이 존재했던 상태 (특히 구조 및 기능)로 회복하는 사실을 가리킨다. 이는 더욱 특히 생물

학적 물질, 예를 들어, 세포와 관계가 있다.

[0276] 특히, 생물학적 물질 또는 미생물은, 37 ℃ 이하, 예컨대 0 ℃ 이하의 온도에서, 특별하게는 생물학적 물질, 예를 들어, 인간의 장기, 조직(예: 이식 목적), 체액 또는 세포가 특히 냉동보존 조건에 배치 될 때 보호/보존될 수 있다.

[0277] 생물학적 물질 또는 미생물 냉동보존은 생물학적 물질 또는 미생물을 영하의 온도로, 특히 액체 질소를 사용하여 약 -196 ℃의 온도로 냉각하는 것을 의미한다.

[0278] 생물학적 물질은 특히 세포, 조직, 체액 또는 기관 일 수 있다.

[0279] 미생물은 특히 원핵 또는 진핵 미생물, 특별히 단세포 또는 다세포일 수 있다.

[0280] 미생물 특히 세균, 효모를 포함하는 균류, 조류, 파지를 포함하는 바이러스, 소기생체 (또한 기생 미생물로 불림) 및 원생 동물 중에서 선택 될 수있다.

[0281] 본 발명은 또한 상기 정의한 바와 같이 배양, 저장 및/또는 보존 배지에서의 보조제로서 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0282] 배양, 저장 및/또는 보존 배지는 생물학적 물질 또는 미생물의 배양, 저장 및/또는 보존을 위해 의도된다. 생물학적 물질은 배양 배지의 경우에 더욱 특히 세포 또는 조직 일 것이다.

[0283] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 배양, 저장 및/또는 보존 배지에 관한 것이다.

[0284] 배양, 저장 및/또는 보존 배지는 액체 또는 겔의 형태일 수 있다. 따라서 그것은 물을 포함한다. 하지만, 배지는 물의 첨가로 재수화 될 수 있는 탈수된 형태일 수 있다.

[0285] 이는 공-용매 (예를 들어 디메틸설폭사이드 (DMSO)), 염 (예를 들어 NaCl, $MgCl_2$, $ZnCl_2$, $MnCl_2$, $CuCl_2$, K_2PO_4, KH_2PO_4, K_2HPO_4, $Na_2S_2O_3$, K_2SO_4, $MgSO_4$, KNO_3, $Ca(NO_3)_2$, Na_2CO_3, $NaHCO_3$ 등), 탄수화물 (예를 들어 글루코오스, 락토오스 또는 수크로오스) 또는 탄소원, 예를 들어, 폴리올 (예를 들어 만니톨 또는 글리세롤), 비타민 (예를 들어 비타민 B1, B2 , B6, B12, B3, B5, B9, B7, C, A, D, E 및 K), 질소 및 아미노산원 (예를 들어 펩톤, 소고기 또는 효모 추출물, 혈청 등.), 성장 인자 (예를 들어 인슐린, 트랜스페린, 피보넥틴(fibonectin), 알부민), 분화 인자, 항생제 및 항진균제 (또한 항균 및 항진균제로 불림 - 예를 들어 악티노마이신 D, 암포테리신 B, 암피실린, 카르베니실린, 세포 탁심, 포스미드마이신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 스트렙토마이신, 페니실린, 폴리믹신 B), 호르몬, 사이토카인 및 추적 요소로 구성된 그룹의 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[0286] 다른 첨가제, 예를 들어, 지표(예를 들어 pH의 지표), 억제제 등이 존재할 수 있다.

[0287] 겔화제, 예를 들어, 겔의 형태인 경우, 배양 배지는 한천, 젤라틴, 실리카 겔 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0288] 바람직하게는, 이러한 응용의 경우, R_0 = H, R = CH_2OH 및 R_1 = R_2 = R_3 = OH이다. 유리하게는, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}가 서로 독립적으로 수소를 나타내거나 R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.

[0289] 본 발명은 또한 노화 방지 및 피부 보호, 또는 피부 재생을 위한 화학식 (I)의 화합물의 화장품 용도에 관한 것이다.

[0290] 본 발명은 또한 피부에 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 적용함으로써, 노화 방지 및 피부 보호, 또는 또한 피부 재생을 위한 화장 방법에 관한 것이다.

[0291] 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 그를 필요로 하는 사람의 피부에 적용함으로써, 노화 방지 및 피부 보호, 또는 또한 피부 재생을 위한 방법에 관한 것이다.

[0292] 그러한 용도 또는 방법에서, 화학식 (I)의 화합물은 피부에 국소적으로 적용될 수 있다.

[0293] 본 발명은 또한 상기 정의된 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 화장용으로 또는 피부과용으로 허용가능한 부형제를 포함하는 화장 또는 피부과적 조성물에 관한 것이다.

[0294] 바람직하게는, 그러한 미용적 응용의 경우, R_0 = H, R = CH_2OH 및 R_1 = R_2 = R_3 = OH이다. 유리하게는, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}가 서로 독립적으로 수소를 나타내거나 R_5 및 R_{5a} 및/또는 R_6 및 R_{6a} 및/또는 R_7 및 R_{7a}는 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자와 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.

[0295] 본 발명의 화장 또는 피부과적 조성물은 또한 하나 이상의 첨가제(들), 예를 들어, 항균제 (피부과적 조성물용), 산화 방지제, 피부과적 활성제 (피부과적 조성물용), 연화제, 보습제, 증점제, 착향제, 보존제, 색소 또는 착색제 또는 불투명화제를 포함 할 수 있다. 이러한 첨가제는 당업자에게 통상적이다.

[0296] 이러한 첨가제의 예는 아래 국제 화장품 성분 사전 및 핸드북 (편집자. Wenninger 및 McEwen)(The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7@th Edition, 1997) (hereinafter "ICT Handbook")뿐만 아니라 하기에 나열되어 있다.

[0297] 항균제는 조성물은 미생물, 예를 들어, 세균, 균류, 또는 원생 동물 감염의 경향이 있는 피부에 상기 조성물이 적용될 때 이용 될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 벤질 알콜, 클로로부탄올, 페닐에틸알콜, 페닐머큐리 아세테이트, 포타슘 소르베이트, 소르브산, 벤조산, 페녹시에탄올, 부틸 파라벤, 에틸 파라벤, 메틸파라벤, 프로필 파라벤을 포함하며, 소듐 벤조 에이트, 특히 메틸 파라벤에 포함된다. 다른 항균제들은 ICT 핸드북 페이지 1612에 나열되어 있다.

[0298] 항산화제는 조성물 내에 포함되어 있거나 조성물과 접촉을 통해 유입되는 산화제로부터 조성물의 성분을 보호하는 데 이용될 수 있다. 산화 방지제의 예는 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시 톨루엔, 칼륨 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 도데실 갈레이트, 페닐-α-나프틸-아민, 및 토코페롤, 예를 들어, α-토코페롤을 포함한다. 다른 산화 방지제들은 ICT 핸드북의 페이지 1612 내지 1613에 나열되어 있다.

[0299] 피부과적 활성제는 상처 치유, 염증, 여드름, 건선, 농가진, 헤르페스, 피부염, 통증, 가려움증 또는 피부 자극 치료를 위한 작용제를 포함한다. 이러한 피부과적 활성제의 예는 히드로코르티손, 덱사메타손, 판테놀, 페놀, 테트라사이클린 염산염, 효모, 헥실레조르시놀, 라민, 키네틴, 베타메타손, 트리암시놀론, 플루오시놀론, 메틸프레드니솔론, 레티노이드, 예를 들어, 레티놀 및 레티노산, 답손, 설파살라진, 레조르시놀, 살리실산, 벤조일 퍼옥사이드, 에리트로마이신-벤조일 퍼옥사이드, 에리트로마이신, 클린다마이신, 뮤피로신, 그리세오풀빈, 아졸, 예를 들어, 미코나졸, 에코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 및 케토코나졸, 사이클로피록스, 알릴 아민, 예를 들어 나프티핀 및 테르비나핀, 아사이클로버, 팜사이클로버, 발라사이클로버, 벤조카인, 리도카인, 디부카인, 프라목신 염산염, 살리실산메틸, 장뇌, 멘톨, 레조시놀, 및 비타민, 예를 들어, 토코페롤, 및 초산 토코페롤을 포함한다.

[0300] 연화제는 피부를 부드럽게하고 매끄럽게하는 작용제이다. 피부 연화제의 예는 오일 및 왁스, 예를 들어, 마이크로크리스탈린 왁스, 폴리에틸렌, 트리글리세리드 에스테르, 예를 들어, 피마자유, 코코아 버터, 홍화유, 옥수수유, 올리브유, 대구간유, 아몬드유, 팜유, 스쿠알렌, 및 대두오일, 아세틸화된 모노글리세리드, 에톡실화된 글리세리드, 지방산, 지방산의 알킬 에스테르, 지방산의 알케닐 에스테르, 지방 알콜, 지방 알콜 에테르, 에테르-에스테르, 라놀린 및 라놀린 유도체, 다가 알콜 에스테르, 왁스 에스테르, 예를 들어, 밀랍, 야채 왁스, 에스테르 케닐 에스테르 왁스 포스포리드(phospholid) 및 스테롤, 이소프로필 팔미테이트 또는 글리세릴 스테아레이트, 및 특히 아몬드유 또는 지방 알콜, 예를 들어, 세틸, 스테아릴 및/또는 미리스틸 알콜을 포함한다. 다른 연화제들은 ICT 핸드북 페이지 1656 내지 1661에 나열되어 있다.

[0301] 실록산은 특히 바람직한 연화제이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 실록산은 디메티콘, 사이클로메티콘, 페닐 트리메티콘, 페닐 디메티콘, 세틸 디메티콘, 스테아릴 디메티콘, 아모디메티콘, C_{30-45} 알킬 디메티콘, C_{30-45} 알킬 메티콘, 세테아릴 메티콘 디메티콘 코폴리올, 사이클로펜타실록산, 사이클로헥사실록산 또는 그들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특히, 아모디메티콘은 본 발명에서 연화제로서 사용될 수 있다.

[0302] 증점제는 지방 알코올, 예를 들어, 세틸, 스테아릴 및/또는 미리스틸 알콜이 될 수 있다.

[0303] 착향제 또는 향료의 예는 페퍼민트, 장미유, 장미수, 알로에 베라, 정향유, 멘톨, 장뇌, 유칼립투스유, 및 기타 식물 추출물을 포함한다. 조성물로부터 특정한 냄새를 제거하기 위해, 마스킹제가 이용될 수도 있다. 다른 착향제 및 마스킹제는 ICT 핸드북 페이지 1639 내지 1640에 나열되어 있다.

[0304] 보존제는 분해로부터 조성물을 보호하기 위해 사용될 수 있다. 보존제의 예는 페녹시에탄올, 부틸파라벤, 에틸

파라벤, 메틸파라벤, 프로필 파라벤, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 및 이들의 혼합물, 예를 들어, 리퀴파 오일(liquipar oil)을 포함한다. 특히, 그것은 페녹시에탄올, 메틸파라벤 또는 이들의 혼합물 일 수 있다. 다른 보존제들이 ICT 핸드북 페이지 1654 내지 1655에 나열되어 있다. 그러나, 본 발명의 조성물은 보존제를 포함하지 않을 수 있다.

[0305] 색소 및 착색제는 백색 조성물을 얻기 위함과 같이 조성물의 색을 변경하는 데 이용된다. 그것은 특히 이산화티탄 일 수 있다.

[0306] 불투명화제, 예를 들어, 산화티탄은 조성물을 불투명하게 만들기위해 맑거나 투명한 조성물에 이용된다.

[0307] 본 발명에 따른 화장 또는 피부과적 조성물은 특히 국소 투여용으로 제형화 될 수 있다. 따라서 그것은 로션, 폼, 겔, 분산액, 현탁액, 스프레이, 세럼, 크림, 에멀젼, 바디 밀크, 샴푸, 또는 또한 마스크가 될 수 있다.

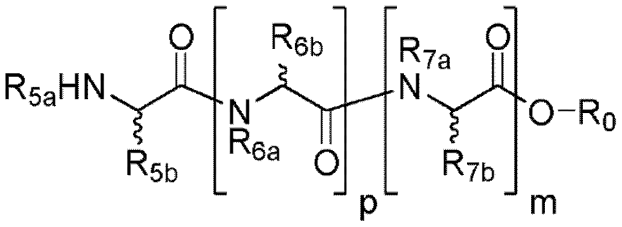
[0308] 화장 또는 피부과적 조성물은 특히 노화 방지 및 피부 보호, 또는 또한 피부 재생을 위해 의도된다.

[0309] 따라서 본 발명의 발명자들은 본 발명에 따른 화합물을 제조하는 방법을 개발했다. 따라서 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0310] 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 제1 방법은

[0311] (a) 하기 화학식 (II)의 화합물의 이민 작용기를 환원시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계: 및

[0312] (b) 이전의 단계 (a)에서 수득된 화합물을 선택적으로 염화시키거나 용매화시켜 화학식 (I)의 화합물의 염 또는 용매화물을 수득하는 단계를 포함하는 연속 단계를 포함한다. 탈보호 단계는 이 단계 후, 전, 또는 중에 수행될 수 있다.



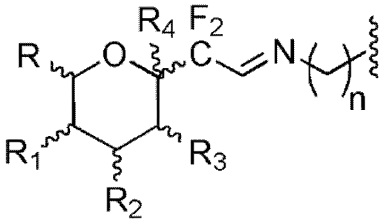
(II)

[0313]

[0314] 상기 식에서,

[0315] - m, p, R_0, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 상기 정의된 바와 같고,

[0316] - R_{5b}, R_{6b} 및 R_{7b}은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:



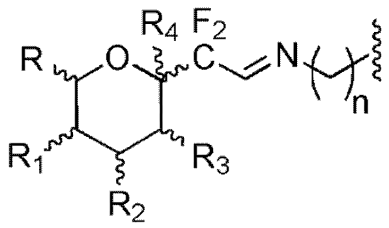
[0317]

[0318] 이때 n, R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 상기 정의된 바와 같고,

[0319] 또는 R_{5b} 및 R_{5a} 및/또는 R_{6b} 및 R_{6a} 및/또는 R_{7b} 및 R_{7a}는, 그들이 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0320] 단, m = p = 1인 경우 R_{5b}, R_{6b} 및 R_{7b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_{5b} 및 R_{6b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_{5b} 및 R_{7b} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그

룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:

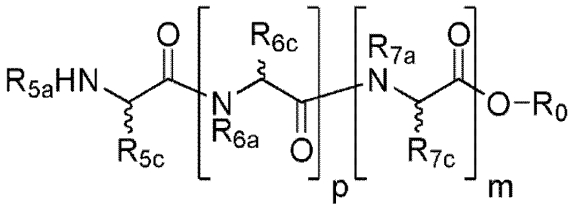


[0321]

[0322] 단계 (a):

[0323] 환원 반응은 또는 보로하이드리드, 예를 들어 $NaBH_3CN$ 또는 $NaBH(OAC)_3$의 존재 하에서 수행 될 수 있다.

[0324] 화학식 (II)의 화합물은, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염 (특히 예를 들어 트리플루오로아세트산 또는 염산을 갖는 산 부가염)을 하기 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



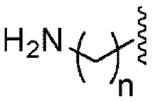
(III)

[0325]

[0326] (상기 식에서,

[0327] - m, p, R_0, R_{5a}, R_{6a} 및 R_{7a}는 상기 정의된 바와 같고,

[0328] - R_{5c}, R_{6c} 및 R_{7c}은 서로 독립적으로 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 하기 화학식의 그룹을 나타내거나:

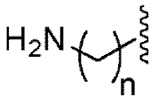


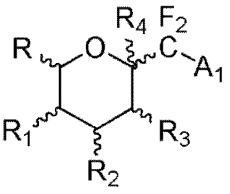
[0329]

[0330] 이때, n은 상기 정의된 바와 같고,

[0331] 또는 R_{5c} 및 R_{5a} 및/또는 R_{6c} 및 R_{6a} 및/또는 R_{7c} 및 R_{7a}가, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성하고,

[0332] 단, m = p = 1인 경우 R_{5c}, R_{6c} 및 R_{7c} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 0 및 p = 1인 경우 R_{5c} 및 R_{6c} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = 1 및 p = 0인 경우 R_{5c} 및 R_{7c} 중 적어도 하나 및 단 하나의 그룹, 또는 m = p = 0인 경우 R_5는 하기 화학식의 그룹을 나타낸다:

[0333] 
)

[0334] 
(IV)

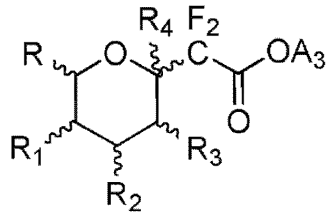
[0335] (상기 식에서 R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 상기 정의 된 바와 같고 A_1은 CHO 또는$C(OA_2)(OA_3)$를 나타내고, A_2 및 A_3가 서로 독립적으로, H, (C_1-C_6)알킬 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬을 나타내고; 특히 A_2 = H인 경우 A_3는 (C_1-C_6)알킬 또는 아릴-(C_1-C_6)-알킬, 특히 (C_1-C_6)알킬을 나타낸다.)

[0336] 이 반응은 딘-스타크 기구의 존재 하에 환류 온도에서의 톨루엔 중에서 수행 될 수 있다.

[0337] 이 반응은 또한 염기, 예를 들어, 트리에틸아민, 및 건조제, 예를 들어, $MgSO_4$의 존재 하에서 수행될 수 있다. 이 경우에, 디클로로메탄이 용매로서 이용될 수 있다.

[0338] 이 반응의 경우에, 유리하게는 $R_0 \neq H$, $R_{5a} \neq H$, $R \neq CH_2OH$, R1 ≠ H, $R_2 \neq H$, $R_3 \neq H$ 및 $R_4 \neq OH$이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해 화학식 (III) 및 (IV)의 화합물의 반응을 수행하기 전에 상기 정의된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 또는 NH 작용기는 바람직하게는 보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

[0339] 화학식 (IV)의 화합물은 특히 다음의 화학식 (V)의 화합물의 환원에 의해 제조될 수 있다:

[0340] 
(V)

[0341] 상기 식에서 A_3, R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 상기 정의된 바와 같다.

[0342] 이러한 환원 반응은 당업자에게 공지된 조건 하에서, 특히 환원제, 예를 들어, DIBA1-H의 존재 하에서 수행될 수 있다.

[0343] 화학식 (V)의 화합물은 당업자 공지되거나 문헌에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0344] 이 반응의 경우에, 유리하게는 $R \neq CH_2OH$, $R_1 \neq H$, $R_2 \neq H$, $R_3 \neq H$ 및 $R_4 \neq OH$이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해 화학식 (III) 및 (IV)의 화합물의 반응을 수행하기 전에 상기 정의 된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 작용기는 바람직하게는 O-보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

[0345] 단계 (b):

[0346] 염화 또는 용매화(solvatation) 단계는 당업자에게 공지된 방법, 특히 이전에 정의된 바와 같이, 단계 (a)에서 수득된 화학식 (I)의 화합물을 유기 또는 무기산, 유기 또는 무기 염기 또는 용매와 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

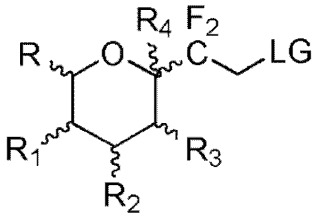
[0347] 상기 용매는 특히 본 발명에 따른 화합물의 제조 마지막 단계에서 이용되는, 특히 단계 (a)에서 이용되는 용매가 될 수 있다.

[0348] 따라서, 단계 (a) 및 (b)는 중간체 화합물의 단리없이, 단일 단계로 수행될 수 있다.

[0349] 탈보호 단계는 상기 단계 후, 전, 또는 중에 수행될 수 있다.

[0350] 상기 정의된 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 제2 방법은 하기의 연속 단계를 포함한다:

[0351] (i) 하기 화학식 (IX)의 화합물을 상기 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 염 (특히 예를 들어 트리플루오로아세트산을 갖는 산 부가염)과 반응시킴으로 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계:



(IX)

[0352]

[0353] (상기 식에서, R, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 상기 정의된 바와 같고 LG는 이탈 그룹을 나타낸다) 및

[0354] (ii) 이전의 단계 (i)에서 수득된 화합물을 선택적으로 염화(salifying)시키거나 용매화(solvating)시켜 화학식 (I)의 화합물의 염 또는 용매화물을 수득하는 단계.

[0355] 단계 (i):

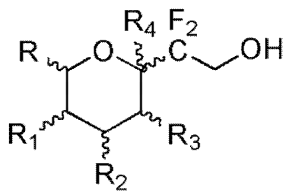
[0356] 본 발명에서 사용된 "이탈 그룹"이라는 용어는 친핵체 치환 반응 중에 쉽게 친핵체로 치환될 수 있는 화학 그룹을 가리키며, 상기 친핵체는 본 발명의 경우에 아민, 즉 NH_2 그룹을 가진 분자이다. (선택적으로 염의 형태로 존재). 이러한 이탈 그룹은, 특히 할로겐 원자 또는 술폰산염일 수 있다. 술폰산염은 특히 R_{48}이 (C_1-C_6)알킬, 아릴, 아릴-(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알킬-아릴 그룹을 나타내는 $-OSO_2-R_{48}$기이고, 상기 그룹은 하나 이상의 할로겐 원자, 예를 들어, 불소 원자로 선택적으로 치환된다. 술폰산염은 특히 메실레이트 (CH_3-S(O_2)O-), 트리플레이트 (CF_3-S(O)$_2$O-) 또는 토실레이트 (p-Me-C_6H_4-S(O)$_2$O-)일 수 있다.

[0357] 이탈 그룹 LG는 특히 술폰산염, 예를 들어 트리플레이트일 것이다.

[0358] 단계 (i)의 치환 반응은 유리하게는 염기, 예를 들어, K_2CO_3의 존재 하에 수행된다. 반응은 용매, 예를 들어, DMF 중에서 수행될 수 있다.

[0359] 단계 (i)의 반응의 경우, 유리하게는 $R_0 \neq H$, $R_{5a} \neq H$, $R \neq CH_2OH$, $R_1 \neq H$, $R_2 \neq H$, $R_3 \neq H$ 및 $R_4 \neq OH$이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (III) 및 (IX)의 화합물의 반응을 수행하기 전에 상기 정의된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 또는 NH 작용기는 바람직하게는 보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

[0360] 화학식 (IX)의 화합물은 하기 화학식 (X)의 화합물의 히드록실 작용기 (OH)의 이탈 기로의 변환을 통해 제조될 수 있다:



(X)

[0361]

[0362] 상기 식에서 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 상기 정의된 바와 같다.

[0363] OH 작용기의 이탈 기로의 변환 반응은 당업자에게 잘 알려져 있다. LG = OTf인 경우, 반응은 염기, 예를 들어, Tf_2O 및 피리딘의 존재 하에서 수행될 수 있다. 반응은 용매, 예를 들어, 디클로로메탄에서 수행될 수 있다.

[0364] 이 반응의 경우에, 유리하게는 $R \neq CH_2OH$, $R_1 \neq H$, $R_2 \neq H$, $R_3 \neq H$ 및 $R_4 \neq OH$이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해, 이러한 반응을 수행하기 전에 상기 정의된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 작용기는 바람직하게는

O-보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

[0365] 화학식 (X)의 화합물은 예를 들면 용매, 예를 들어, THF, MeOH 또는 이들의 혼합물 THF/MeOH 중에서 표준 환원제, 예를 들어, $NaBH_4$를 이용한 환원 단계에 의해 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0366] 단계 (ii):

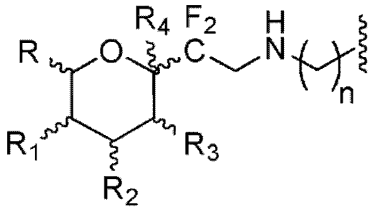
[0367] 염화 또는 용매화 단계는 당업자에게 공지된 방법, 특히 이전에 정의된 바와 같이 단계 (i)에서 수득된 화학식 (I)의 화합물의 유기 또는 무기산, 유기 또는 무기 염기 또는 용매와 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0368] 상기 용매는 특히 본 발명에 따른 화합물의 제조 마지막 단계에서 이용되는, 특히 단계 (ii)에서 이용되는 용매일 수 있다.

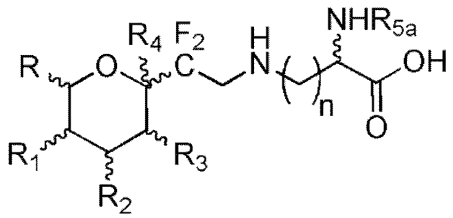
[0369] 따라서, 단계 (i) 및 (ii)는 중간체 화합물의 단리없이, 단일 단계로 수행될 수 있다.

[0370] 탈보호 단계는 이 단계 후, 전, 또는 중에 수행될 수 있다.

[0371] m 및 p가 둘다 0은 아니며 R_5가 하기 화학식의 그룹을 나타내는 상기 정의한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 제3 방법은 하기의 연속 단계를 포함한다:

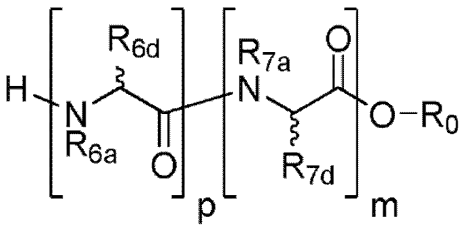
[0372] 

[0373] (1) 하기 화학식 (XIa)의 화합물 또는 그의 염 (특히 예를 들어 염산을 갖는 산 부가염)을 상기 정의된 바와 같은 화학식 (VII)의 화합물 또는 그의 염 (특히 예를 들어 트리플루오로아세트산 또는 염산을 갖는 산 부가염)과 반응시킴으로 화학식 (I)의 화합물을 수득하는 단계:

[0374] 

(XIa)

[0375] (상기 식에서 n, R, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_{5a}는 상기 정의된 바와 같다.)

[0376] 

(VII)

[0377] (여기서 m, p, R_0, R_{6a} 및 R_{7a}는 상기 정의된 바와 같고 (m 및 p는 둘다 0은 아님) R_{6d} 및 R_{7d}는 서로 독립적으로, 수소; (C_1-C_6)알콕시 또는 (C_1-C_6)티오알콕시에 의해 선택적으로 치환된 (C_1-C_6)알킬; 아릴; 또는 (C_1-C_6)알콕시에 의해 선택적으로 치환된 아릴-(C_1-C_6)알킬; 또는 R_{6d} 및 R_{6a} 및/또는 R_{7d} 및 R_{7a}는, 그들을 보유하는 질소 및 탄소 원자들과 함께, 피롤리딘 사이클 ()을 형성한다.) 및

[0378] (2) 이전의 단계 (1)에서 수득된 화합물을 선택적으로 염화시키거나 용매화시켜 화학식 (I)의 화합물의 염 또는 용매화물을 수득하는 단계.

[0379] 단계 (1):

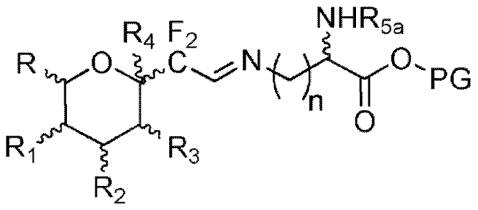
[0380] 단계 (1)의 반응은 펩티드 커플링을 위해 사용되는 통상적인 조건 하에서 수행될 수 있으며, 이러한 조건은 당업자에게 공지되어 있다.

[0381] 펩티드 커플링은 첨가제, 예를 들어, N-히드록시-숙신이미드 (NHS), N-히드록시-벤조트리아졸 (HOBt), 3,4-디히드로-3-히드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트리아졸 (HOOBt), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (HAt), N-히드록시 실포숙신이미드 (술포 NHS), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 또는 N-메틸 모르폴린 (NMM) 또는 염기와 선택적으로 결합된 커플링화제, 예를 들어, 디이소프로필카르보디이미드 (DIC), 디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC), 카르 보닐디이미다졸 (CDI), 헥사플루오로포스페이트 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸루로늄 (HBTU), 테트라플루오로보레이트 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸루로늄 (TBTU) , 헥사플루오로포스페이트 O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸루로늄 (HATU) 또는 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤로디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)의 존재 하에 수행될 수 있다. 본 발명의 경우에는, 반응이 PyBOP 및 NMM의 존재 하에서 수행될 수 있다.

[0382] 유리하게는, 이 반응은 p = 1인 경우 R_{6A} = H이거나 p = 0인 경우 R_{7a} = H인 화학식 (VII)의 화합물로 수행된다. 따라서, 아민 작용기의 추가적인 치환 단계는 p = 1인 경우 R_{6A} ≠ H이거나 p = 0인 경우 R_{7a} ≠ H인 화학식 (I)의 화합물을 수득하기 위해 수행될 수 있다. 이러한 치환 단계는 당업자에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0383] 이 반응의 경우, 유리하게는 R_0 ≠ H, R_{5a} ≠ H, R ≠ CH_2OH, R_1 ≠ H, R_2 ≠ H, R_3 ≠ H 및 R_4 ≠ OH이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (III) 및 (IV)의 화합물의 반응을 수행하기 전에 상기 정의된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 또는 NH 작용기는 바람직하게는 보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

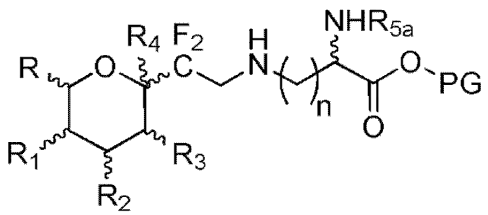
[0384] 화학식 (XIa)의 화합물은 하기 화학식 (VI)의 화합물의 이민 작용기의 환원시켜 하기 화학식 (XIb)의 화합물을 생성한 후, PG 그룹을 갖는 카복실산 작용기의 탈보호에 의해 제조될 수 있다:



(VI)

[0385]

[0386] (상기 식에서 n, PG, R, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_{5a}는 상기 정의한 바와 같고 PG는 O-보호 그룹, 예를 들어, (C_1-C_6)알킬 그룹 (예를 들어 에틸)을 나타낸다.)



(XIb)

[0387]

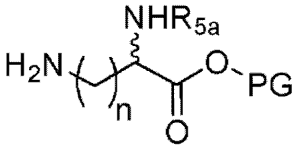
[0388] (상기 식에서 n, PG, R, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_{5a}는 상기 정의된 바와 같다.)

[0389] PG 그룹을 지닌 카복실산 작용기의 탈보호 단계가 이를 뒤따른다.

[0390] 환원 반응은 보로 하이드리드, 예를 들어, $NaBH_3CN$ 또는 $NaBH(OAC)_3$의 존재 하에서 수행될 수 있다.

[0391] 이 반응의 경우, 유리하게는 $R_0 \neq H$, $R_{5a} \neq H$, $R \neq CH_2OH$, $R_1 \neq H$, $R_2 \neq H$, $R_3 \neq H$ 및 $R_4 \neq OH$이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (III) 및 (IV)의 화합물의 반응을 수행하기 전에 상기 정의된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 또는 NH 작용기는 바람직하게는 보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

[0392] 화학식 (XIb)의 화합물은 또한 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



(VIII)

[0393]

[0394] 상기 식에서 n 및 R_{5a}는 상기 정의한 바와 같고 PG는 O-보호 그룹, 예를 들어, (C_1-C_6)알킬 그룹 (예를 들어 에틸)을 나타낸다.

[0395] 이 반응은 염기, 예를 들어, K_2CO_3의 존재 하에서 수행될 수 있다. 반응은 용매, 예를 들어, DMF 중에서 수행될 수 있다.

[0396] 이 반응의 경우에, 유리하게는 $R_0 \neq H$, $R_{5a} \neq H$, $R \neq CH_2OH$, $R_1 \neq H$, $R_2 \neq H$, $R_3 \neq H$ 및 $R_4 \neq OH$이다. 따라서, 화합물을 제조하기 위해, 화학식 (III) 및 (IX)의 화합물의 반응을 수행하기 전에 상기 정의된 바와 같이 치환기, 예를 들어, OH 또는 NH 작용기는 바람직하게는 보호 그룹에 의해 보호되어야 한다. 탈보호 단계는 이 단계 이후에, 특히 방법의 마지막 단계에서 수행될 수 있다.

[0397] 단계 (2):

[0398] 염화 또는 용매화 단계는 당업자에게 공지된 방법, 특히 이전에 정의된 바와 같이 단계 (1)에서 수득된 화학식 (I)의 화합물을 유기 또는 무기산, 유기 또는 무기 염기 또는 용매와 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0399] 상기 용매는 특히 본 발명에 따른 화합물의 제조 마지막 단계에서 이용되는, 특히 단계 (1)에서 이용되는 용매가 될 수 있다.

[0400] 따라서, 단계 (1) 및 (2)는 중간체 화합물의 단리없이, 단일 단계로 수행될 수 있다.

[0401] 탈보호 단계는 이 단계 후, 전, 또는 중에 수행될 수 있다.

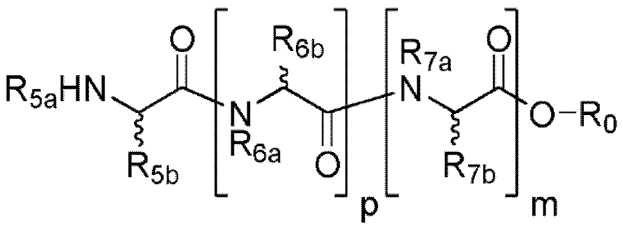
[0402] 추가의 보호 / 탈보호 단계는 상기에 기재된 방법으로 수행 될 수 있고, 이러한 단계 및 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있다.

[0403] 전술된 임의의 공정에 의해 수득된 화합물은 예컨대 추출, 용매의 증발 또는 침전 또는 결정화 (여과가 후속됨)과 같은, 당업자에게 공지된 방법에 의해 반응 배지로부터 분리될 수 있다.

[0404] 화합물은 또한 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, 재결정화, 증류, 실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피 또는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 필요에 따라 정제될 수 있다.

[0405] 본 발명은 또한 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 토토머, 입체이성질체 또는 임의의 비율의 입체이성질체의 혼합물, 특히 거울상이성질체의 혼합물, 및 특히 라세미 혼합물에 대한 것이다:

[0406] ■ 화학식 (II)의 화합물

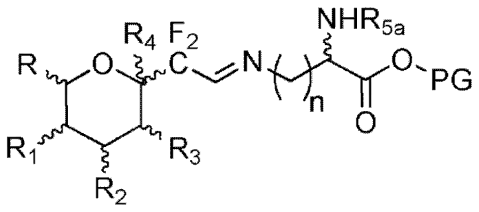


(II)

[0407]

[0408] 상기 식에서, m, p, R_0, R_{5a}, R_{5b}, R_{6a}, R_{6b}, R_{7a} 및 R_{7b}는 상기 정의된 바와 같으나 m 및 p는 둘다 0은 아니다.

[0409] ■ 화학식 (VI)의 화합물

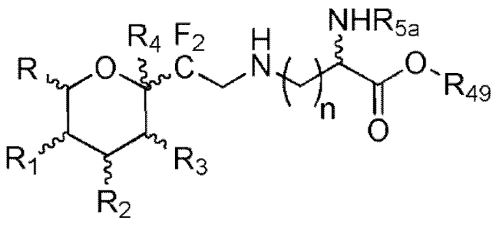


(VI)

[0410]

[0411] 상기 식에서 n, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{5a} 및 PG는 상기 정의된 바와 같다.

[0412] ■ 화학식 (XI)의 화합물



(XI)

[0413]

[0414] 상기 식에서 n, R, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_{5a}는 상기 정의된 바와 같고 R_{49}는 O-보호 그룹, 예를 들어, (C_1-C_6)알킬 그룹을 나타낸다.

[0415] 화학식 (II), (VI) 또는 (XI)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 제조에서 중간체 합성에 유용하다.

[0416] 후속되는 실시예들은 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 예시한다.

도면의 간단한 설명

[0417] 도 1은 일반적인 배양 배지 (생존 대조군), 기아 배지 (무혈청 대조군) 및 5 mg/mL의 화합물 **17**을 함유하는 기아 배지에서 인큐베이션 후 (0 내지 12 일의) 시간에 따른 섬유아세포의 생존비율을 나타낸다.

도 2 및 도 3은 각각 0 또는 8 당량의 NaOD의 첨가 및 2시간 30분의 반응 후 화합물 **17**의 용액의 ^{1}H RMN 스펙트럼을 나타낸다.

도 4 및 도 5는 각각 0 또는 8 당량의 NaOD 첨가 및 2시간 30분의 반응 후 화합물 **X**의 용액의 ^{1}H RMN 스펙트럼을 나타낸다.

도 6은 8 당량의 NaOD 첨가 및 3 일의 반응 후 화합물 **X**의 용액의 ^{1}H RMN 스펙트럼을 나타낸다.

도 7 및 도 8은 각각 ESI^+ 및 ESI^- 모드에서 8 당량의 NaOD 첨가 및 3 일의 반응 후 화합물 **X**의 용액의 질량 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0418] **실시예**

[0419] 하기 약어가 사용되었다:

[0420] Ala : 알라닌

[0421] Ac : 아세틸 ($COCH_3$)

[0422] Bn : 벤질 (CH_2Ph)

[0423] Cbz : 벤질옥시카보닐 (CO_2CH_2Ph)

[0424] CDI : 카보닐디이미다졸

[0425] Dab : 2,4-디아미노부틸산

[0426] DCE : 디클로로에탄

[0427] DMEM : 둘베코 변형 이글 배지

[0428] DMF : 디메틸포름아미드

[0429] DIBA1-H : 디이소부틸알루미늄 하이드리드

[0430] DIEA : N,N-디이소프로필에틸아민

[0431] EDTA : 에틸렌디아민테트라아세트산

[0432] ESI : 전기분무 이온화

[0433] Et : 에틸 (CH_2CH_3)

[0434] FBS : 태아 소 혈청

[0435] Gly : 글리신

[0436] Lys : 리신

[0437] Me : 메틸 (CH_3)

[0438] MEM : 최소 필수 배지

[0439] NMM : N-메틸모르폴린

[0440] NMR : 핵 자기 공명

[0441] OD : 광학 밀도

[0442] Orn : 오르니틴

[0443] PBS : 인산염 완충 식염수

[0444] Pro : 프롤린

[0445] $PSNEt_2$: 디에틸아미노메틸-폴리스티렌

[0446] PyBOP :(1H-벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0447] Tf : 트리플루오로메탄술포닐 (SO_2CF_3)

[0448] TFA : 트리플루오로아세트산

[0449] THF : 테트라하이드로푸란

[0450] Tyr : 티로신

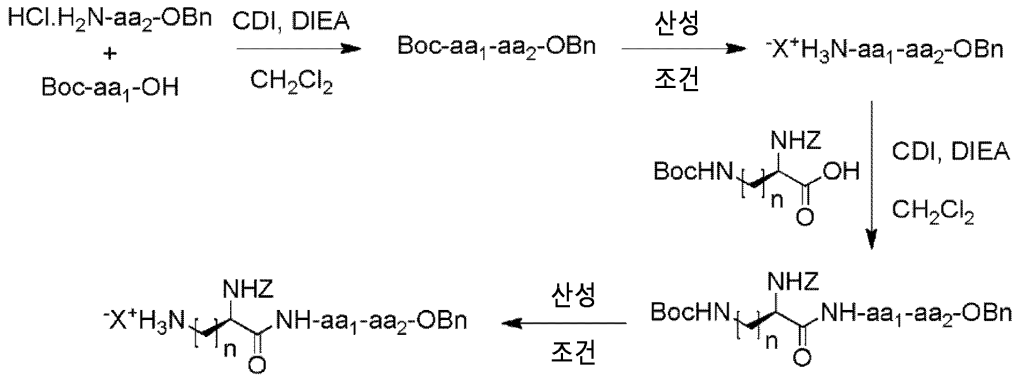
[0451] Z : 벤질옥시카보닐 (CO_2CH_2Ph)

[0452] **I - 본 발명에 따른 화합물의 합성**

[0453] R_4 = R_1 = OH인 본 발명에 따른 화합물은 상기 기재에서 설명된 바와 같이 토토머 형태들의 혼합물의 형태로 수득될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 실제적인 이유로, 이러한 화합물들은 그들의 피라노오스 형태로 표시된다. 이는 본 발명에 따른 화합물 17, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40 및 44에 관한 것이다.

[0454] **1-1. 일반 절차**

[0455] **펩티드 중간체의 합성**



[0456]

[0457] (aa_1 및 aa_2는 각각 독립적으로 아미노산 잔기를 나타냄)

[0458] 펩티드 중간체의 합성 실시예

[0459] **일반 절차 A**

[0460] Boc-aa_1-OH 및 HCl.H_2N-aa_2-OBn 커플링: Boc-aa_1-OH를 디클로로메탄에 용해시키고 카보닐디이미다졸 (1.03 당량)을 부분적으로 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 디클로로메탄 중의 HCl.H_2N-aa_2-OBn (1 당량) 및 DIEA (2.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수성 HCl 1N을 첨가하고 혼합물을 격렬하게 10 분 동안 교반하였다. 층들을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 수득된 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 Boc-aa_1-aa_2-OBn을 수득하였다.

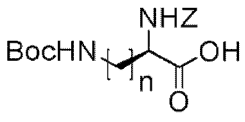
[0461] **일반 절차 B**

[0462] TFA를 이용한 N-탈보호: N-Boc 펩티드를 디클로로메탄에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (20 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물이 진공 하에서 농축되기 전에 밤새 실온에서 교반하여 펩티드의 암모늄 트리플루오로아세테이트 염 (X^- = $CF_3CO_2^-$)을 수득하였다.

[0463] **일반 절차 C**

[0464] 염산을 이용한 N-탈보호: N-Boc 펩티드를 디클로로메탄에 용해시키고 디옥산 중의 HCl 4M 용액 (10 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물이 진공 하에서 농축되기 전에 2 시간 동안 실온에서 교반하여 펩티드의 암모늄 하이드로클로라이드 염 (X^- = Cl^-)을 수득하였다.

[0465] **일반 절차 D**



[0466] Z,Boc-보호된 아미노산 ( ) 및 $^-X.^+H_3N$-aa_1-aa_2-OBn 커플링:

[0467] Z,Boc-보호된 아미노산을 디클로로메탄에 용해시키고 카보닐디이미다졸 (1.2 당량)을 적가하였다. 1 시간 동안 교반 후, 디클로로메탄 중의 $^-X.^+H_3N$-aa_1-aa_2-OBn (1 당량) 및 DIEA (2.1 당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 1M 염산 수용액을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 10 분 동안 교반하였다. 층들을 분리하고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 배합된 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 커플링 잔사를 수득하였다.

[0468] Boc-Ala-Ala-OBn: Boc-Ala-OH (10g, 52.9mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Ala-OBn (11.4g, 52.9mmol, 1 당량)으로 일반 절차 A를 이용함. 담황색 오일 (18.2g, 98%).

[0469] MS (ESI$^+$): 351.2 $[M+H]^+$; 373.2 $[M+Na]^+$; 389.1 $[M+K]^+$

[0470] HCl.H_2N-Ala-Ala-OBn: Boc-Ala-Ala-OBn (18.04g, 51.5mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차 C를 이용함.

[0471] 백색 고체 (14.75g, 100%).

[0472] MS (ESI$^+$): 251.1 $[M-HCl+H]^+$; 273.1 $[M-HCl+Na]^+$; 289.1 $[M-HCl+K]^+$

[0473] TFA.H_2N-Ala-Ala-OBn: Boc-Ala-Ala-OBn (17.2g, 49.03mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 담황색 오일 (17.9g, 100%).

[0474] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.3-1.5 (m, 6H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 5.02 (d,1H, $^1J_{H-H}$ = 11.5Hz), 5.11 (d, 1H, $^1J_{H-H}$ = 11.5Hz), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, $^3J_{H-H}$ = 6Hz), 7.8-8.3 (m, 2H)

[0475] Z-Lys(Boc)-Ala-Ala-OBn: HCl.H_2N-ALa-Ala-OBn (15g, 52.3mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(Boc)-OH (19.9g, 52.5mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 백색 고체 (21.2g, 67%).

[0476] MS (ESI$^+$): 613.3 $[M+H]^+$; 635.2 $[M+Na]^+$; 651.2 $[M+K]^+$

[0477] Z-Lys(HCl)-Ala-Ala-OBn: Z-Lys(Boc)-Ala-Ala-OBn (21g, 34.3mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (16.4g, 87%).

[0478] MS (ESI$^+$): 513.2 $[M-HCl+H]^+$; 535.2 $[M-HCl+Na]^+$; 551.2 $[M-HCl+K]^+$

[0479] Z-Lys(Boc)-Ala-OBn: HCl.H_2N-aa_1-aa_2-OBn 대신 Z-Lys(Boc)-OH (2g, 5.26mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Ala-OBn (1.13g, 5.26mmol, 1 당량)로 일반 절차 D를 이용함. 담황색 고체 (1.89g, 66%).

[0480] ^{1}H NMR_($CDCl_3$, 300 MHz): 1.3 (m, 16H);1.6-1.7 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 4.1 (m, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 5.0 (s, 2H); 5.1 (m, 1H); 5,5 (d, 7Hz, 1H); 6,8 (d, 6.5Hz, 1H,); 7.3 (m, 10H).

[0481] Z-Lys(HCl)-Ala-OBn: Z-Lys(Boc)-Ala-OBn (756mg, 1.40mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (778mg, 100%).

[0482] MS (ESI$^+$): 223.1 $[M+H]^+$; 245.1 $[M+Na]^+$; 261.1 $[M+K]^+$

[0483] Boc-Gly-Gly-OBn: Boc-Gly-OH (800mg, 4.57mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Gly-OBn (922mg, 4.57mmol, 1 당량)로 일반 절차 A를 이용함. 무색 오일 (1.40g, 95%).

[0484] MS (ESI$^+$): 323.2 $[M+H]^+$; 345.1 $[M+Na]^+$; 361.1 $[M+K]^+$

[0485] HCl.H_2N-Gly-Gly-OBn: Boc-Gly-Gly-OBn (1.37g, 4.25mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (1.14g, 100%).

[0486] MS (ESI$^+$): 223.1 $[M-HCl+H]^+$; 245.1 $[M-HCl+Na]^+$; 261.1 $[M-HCl+K]^+$

[0487] Z-Lys(Boc)-Gly-Gly-OBn: HCl.H_2N-Gly-Gly-OBn (1.12g, 4.17mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(Boc)-OH (1.68g, 4.17mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 황색 오일 (1.69g, 69%).

[0488] MS (ESI$^+$): 585.3 $[M+H]^+$; 607.2 $[M+Na]^+$; 623.2 $[M+K]^+$

[0489] Z-Lys(HCl)-Gly-Gly-OBn: Z-Lys(Boc)-Gly-Gly-OBn (1.60g, 2.79mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (1.59g, 100%).

[0490] MS (ESI$^+$): 485.2 $[M-HCl+H]^+$; 507.2 $[M-HCl+Na]^+$; 523.2 $[M-HCl+K]^+$

[0491] Boc-Ala-Gly-OBn: Boc-Ala-OH (400mg, 2.11mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Gly-OBn (425mg, 2.11mmol, 1 당량)로

일반 절차 A를 이용함. 무색 오일 (666mg, 94%).

[0492] MS (ESI^+): 359.2 $[M+Na]^+$; 375.1 $[M+K]^+$

[0493] TFA.H_2N-Ala-Gly-OBn: Boc-Ala-Gly-OBn (646mg, 1.92mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 황색 오일 (759mg, 100%).

[0494] MS (ESI^+): 237.1 $[M-TFA+H]^+$; 259.1 $[M-TFA+Na]^+$

[0495] Z-Lys(Boc)-Ala-Gly-OBn: TFA.H_2N-Ala-Gly-OBn (739mg, 1.87mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(Boc)-OH (71 1mg, 1.87mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 백색 고체 (797mg, 71%).

[0496] MS (ESI^+): 621.4 $[M+Na]^+$; 637.4 $[M+K]^+$

[0497] Z-Lys(TFA)-Ala-Gly-OBn: Z-Lys(Boc)-Ala-Gly-OBn (777mg, 1.30mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 황색 오일 (947mg, 100%).

[0498] MS (ESI^+): 499.3 $[M-TFA+H]^+$; 521.3 $[M-TFA+Na]^+$; 537.3 $[M-TFA+K]^+$

[0499] Boc-Gly-Ala-OBn: Boc-Gly-OH (400mg, 2.29mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Ala-OBn (494mg, 2.29mmol, 1 당량)로 일반 절차 A를 이용함. 무색 오일 (703mg, 91%).

[0500] MS (ESI^+): 359.2 $[M+Na]^+$; 375.1 $[M+K]^+$

[0501] TFA.H_2N-Gly-Ala-OBn: Boc-Gly-Ala-OBn (683mg, 2.03mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 황색 오일 (772mg, 100%).

[0502] MS (ESI^+): 237.1 $[M-TFA+H]^+$; 259.1 $[M-TFA+Na]^+$

[0503] Z-Lys(Boc)-Gly-Ala-OBn: TFA.H_2N-Gly-Ala-OBn (753mg, 1.98mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(Boc)-OH (753mg, 1.98mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 황색 오일 (939mg, 79%).

[0504] MS (ESI^+): 621.4 $[M+Na]^+$; 637.4 $[M+K]^+$

[0505] Z-Lys(TFA)-Gly-Ala-OBn: Z-Lys(Boc)-Gly-Ala-OBn (919mg, 1.53mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 황색 오일 (1.10g, 100%).

[0506] MS (ESI^+): 499.3 $[M-TFA+H]^+$; 521.3 $[M-TFA+Na]^+$

[0507] Z-Orn(Boc)-Ala-Ala-OBn: TFA.H_2N-Ala-Ala-OBn (878mg, 2.41mmol, 1.04 당량) 및 Z-Orn(Boc)-OH (850mg, 2.32mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 백색 고체 (879mg, 63%).

[0508] MS (ESI^+): 599.3 $[M+H]$+; 621.3 $[M+Na]^+$; 637.3 $[M+K]^+$

[0509] Z-Orn(HCl)-Ala-Ala-OBn: Z-Orn(Boc)-Ala-Ala-OBn (874mg, 1.46mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (822mg, 100%).

[0510] MS (ESI^+): 499.3 $[M-HCl+H]^+$; 521.2 $[M-HCl+Na]^+$

[0511] Z-Dab(Boc)-Ala-Ala-OBn: TFA.H_2N-Ala-Ala-OBn (463mg, 1.27mmol, 1 당량) 및 Z-Dab(Boc)-OH (447mg, 1.27mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. Z-Dab(Boc)-OH을 Z-Dab(Boc)-OH.DCHA (디사이클로헥실아민 염)로부터 다음과 같이 제조하였다: 염을 디클로로메탄으로 희석하고, 이 용액을 포타슘 수소 설페이트의 포화 수용액으로 3 회 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 백색 고체 (402mg, 54%).

[0512] MS (ESI^+): 585.3 $[M+H]^+$; 607.3 $[M+Na]^+$; 623.3 $[M+K]^+$

[0513] Z-Dab(HCl)-Ala-Ala-OBn: Z-Dab(Boc)-Ala-Ala-OBn (400mg, 0.684mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 C를 이용

함. 백색 고체 (413mg, 100%).

[0514] MS (ESI^+): 485.2 $[M-HCl+H]^+$; 507.2 $[M-HCl+Na]^+$

[0515] Boc-Ala-Pro-OBn: Boc-Ala-OH (1.00g, 5.28mmol, 1 당량)를 N_2 대기 하에서 디클로로메탄 (8mL)에 용해시켰다. HCl.H_2N-Pro-OBn (1.40g, 5.81mmol, 1.1 당량) 및 2-브로모에틸피리디늄 (1.59g, 5.81mmol, 1.1 당량)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.8mL, 16.9mmol, 3.2 당량)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 5 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (20 mL)로 희석하였다. 수득된 용액을 시트르산 (10%, 15 mL)의 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시키기 전에, 탄산 수소 나트륨의 수용액 (5%, 15 mL)으로 세척한다. 수득된 잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 Boc-Ala-Pro-OBn를 담황색 오일 (1.34g, 67%)로 수득하였다.

[0516] MS (ESI^+): 399.2 $[M+Na]^+$

[0517] TFA.H_2N-Ala-Pro-OBn: Boc-Ala-Pro-OBn (1.27g, 3.7mmol, 1 당량)로 출발하여, 일반 절차 B를 이용함. 담갈색 오일 (1.31g, 100%).

[0518] MS (ESI^+): 277.2 $[M-TFA+H]^+$; 299.1 $[M-TFA+Na]^+$

[0519] Z-Lys(Boc)-Ala-Pro-OBn: Z-Lys(Boc)-OH (1.30mg, 3.43mmol, 1 당량) 및 TFA.H_2N-Ala-Pro-OBn (1.34mg,3.43mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 백색 고체 (1.24g, 57%).

[0520] MS (ESI^+): 639.3 $[M+H]^+$; 661.3 $[M+Na]^+$; 677.3 $[M+K]^+$

[0521] Z-Lys(TFA)-Ala-Pro-OBn: Z-Lys(Boc)-Ala-Pro-OBn (1.08g, 1.69mmol, 1 당량)로 출발하여, 일반 절차 B를 이용함. 담갈색 고체 (1.1g, 56%).

[0522] MS (ESI^+): 539.3 $[M-TFA+H]^+$

[0523] Boc-Pro-Ala-OBn: Boc-Pro-OH (2.0g, 9.29mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Ala-OBn (2.04mg, 9.29mmol, 1 당량)로 일반 절차 A를 이용함. 백색 고체 (2.79g, 80%).

[0524] MS (ESI^-): 399.2 $[M+Na]^+$; 415.2 $[M+K]^+$

[0525] TFA.H_2N-Pro-Ala-OBn: Boc-Pro-Ala-OBn (537mg, 1.43mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 담황색 고체 (558mg, 100%).

[0526] MS (ESI^+): 277.2 $[M-TFA+H]^+$; 299.1 $[M-TFA+Na]^+$

[0527] Z-Lys(Boc-Pro-Ala-OBn: TFA.H_2N-Pro-Ala-OBn (542mg, 1.39mmol, 1.1 당량)을 N_2 대기 하에서 디클로로메탄 (7mL)에 용해시켰다. Z-Lys(Boc)-OH (479mg, 1.26mmol, 1 당량) 및 2-브로모에틸피리디늄 (380mg, 1.39mmol, 1.1 당량) 을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (670 μL, 4.03mmol, 3.2 당량)을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 5 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (15 mL)로 희석하였다. 수득된 용액을 시트르산 (10% ,10 mL)의 수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시키기 전에, 탄산 수소 나트륨의 수용액 (5%, 10 mL)으로 세척한다. 수득된 레지듀를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 Z-Lys(Boc)-Pro-Ala-OBn를 백색 고체 (382mg, 43%)로 수득하였다.

[0528] MS (ESI^+): 639.5 $[M+H]^+$; 661.5 $[M+Na]^+$; 677.4 $[M+K]^+$

[0529] Z-Lys(TFA)-Pro-Ala-OBn: Z-Lys(Boc)-Pro-Ala-OBn (358mg, 0.56mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 B를 이용함. 담갈색 고체 (365mg, 100%).

[0530] MS (ESI^+): 539.3 $[M-TFA+H]^+$

[0531] Z-Ala-Lys(Boc)-OMe: Z-Ala-OH (500mg, 2.24mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Lys(Boc)-OMe (665mg, 2.24mmol, 1

당량)로 출발하여 일반 절차 A를 이용함. 점성 무색 오일 (863mg, 83%).

[0532] MS (ESI^+): 466.3 $[M+H]^+$; 488.2 $[M+Na]^+$; 504.2 $[M+K]^+$

[0533] Z-Ala-Tvs(Boc)-OH: 테트라하이드로푸란 (49mL)중의 Z-Ala-Lys(Boc)-OMe (786mg, 1.69mmol)의 용액에 물 (5.6mL)중의 리튬 하이드록시드 (121mg, 3 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고 pH가 1이 될 때까지 수성 염산 (1 M)의 용액을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 배합된 유기층을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 담황색 오일 (763mg, 100%)을 수득하였다.

[0534] MS (ESI^+): 452.2 $[M+H]^+$; 474.2 $[M+Na]^+$; 490.2 $[M+K]^+$

[0535] Z-Ala-Lys(Boc)-Ala-OBn: Boc-aa_1-OH 및 HCl.H_2N-Ala-OBn (265mg, 1.23mmol, 1 당량) 대신 Z-Ala-Lys(Boc)-OH (585mg, 1.23mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차 A를 이용함. 백색 고체 (364mg, 48%).

[0536] MS (ESI^+): 613.3 $[M+H]^+$; 635.3 $[M+Na]^+$; 651.3 $[M+K]^+$

[0537] Z-Ala-Lys(HCD)-Ala-OBn: Z-Ala-Lys(Boc)-Ala-OBn (364mg, mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (326mg, 100%).

[0538] MS (ESI^+): 513.3 $[M-HCl+H]^+$; 535.3 $[M-HCl+Na]^+$; 551.2 $[M-HCl+K]^+$

[0539] Boc-Tyr(OMe)-Ala-OBn: Boc-Tyr(OMe)-OH (1.35g, 4.57mmol, 1 당량) 및 HCl.H_2N-Ala-OBn (1.084mg, 5.03mmol, 1.1 당량)으로 출발하여 일반 절차 A를 이용함. 백색 고체 (863mg, 83%).

[0540] MS (ESI^+): 457.2 $[M+H]^+$; 479.2 $[M+Na]^+$; 495.2 $[M+K]^+$

[0541] HCl.H_2N-Tyr(OMe)-Ala-OBn: Boc-Tyr(OMe)-Ala-OBn (1.7g, mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 백색 고체 (1.51g, 100%).

[0542] MS (ESI^+): 357.2 $[M-HCl+H]^+$; 379.2 $[M-HCl+Na]^+$

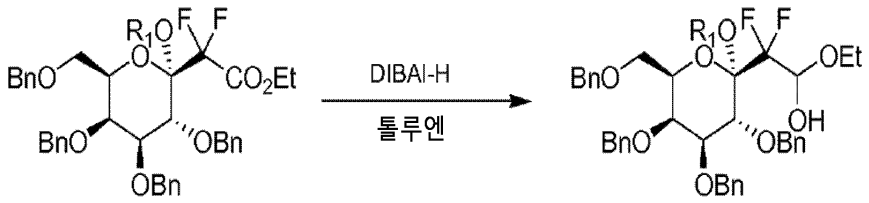
[0543] Z-Lys(Boc)-Tyr(OMe)-Ala-OBn: HCl.H_2N-Tyr(OMe)-Ala-OBn (1.53g, 3.89mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(Boc)-OH (1.63g, 4.28mmol, 1.1 당량)으로 출발하여 일반 절차 D를 이용함. 담황색 고체 (1.01g, 40%).

[0544] MS (ESI^+): 720.4 $[M+H]^+$; 766.5 $[M+K]^+$

[0545] Z-Lys(HCl)-Tyr(OMe)-Ala-OBn: Z-Lys(Boc)-Tyr(OMe)-Ala-OBn (970mg, 1.35mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차 C를 이용함. 담황색 고체 (880mg, 100%).

[0546] MS (ESI^+): 619.3 $[M-HCl+H]^+$; 641.3 $[M-HCl+Na]^+$; 657.3 $[M-HCl+K]^+$

[0547] **중간체 화합물 2 및 4의 합성:**



R1=Bn 1
R1=Me 3

R1=Bn 2
R1=Me 4

[0548]

[0549] **R_1 = Bn인 경우**

[0550] WO 2012/085221 A1호에 기재된 방법으로부터 얻어진 무수 톨루엔 (13 mL)중의 화합물 1 (1.0 g, 1.33 밀리몰, 1 당량)의 냉각된 (-78 ℃) 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드리드의 용액 (톨루엔 중 1.2 M, 1.4 mL, 1.66 mmol, 1.25 당량)을 적가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에서 6시간 30분 동안 동일한 온도에서 교반하였다.

반응 혼합물을 에탄올 (3 mL)로 켄칭시키고, -20 ℃로 가온하고, 이 온도에서 15 분 동안 교반시켰다. 로셸의 염의 용액 (20%, 8 mL)을 첨가하고, 그 후 혼합물을 실온으로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)를 이용하여 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켜 화합물 2 (987 mg, 93%, 무색 오일)을 수득하였고 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0551] 질량 (ESI$^+$): 777.4 $[M+Na]^+$, 793.4 $[M+K]^+$

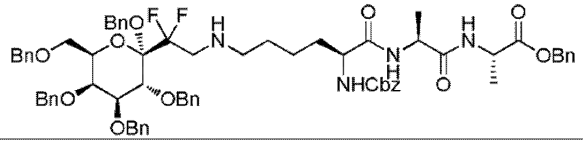
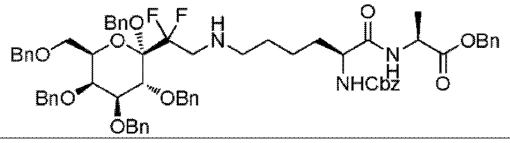
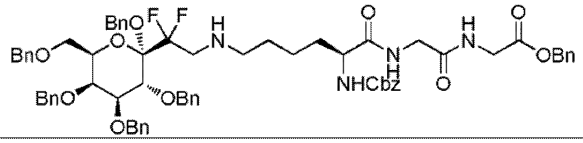
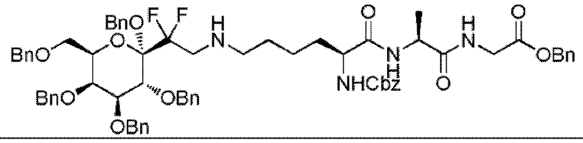
[0552] **R1 = Me인 경우**

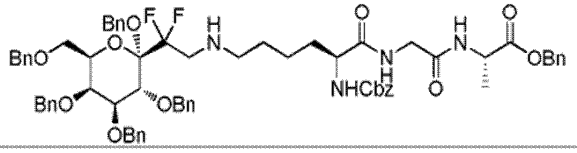
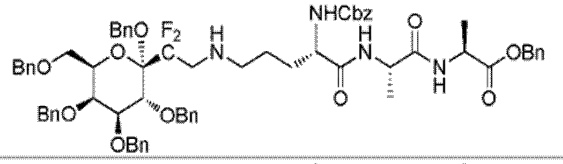
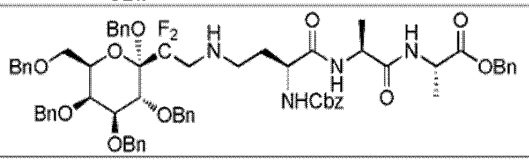
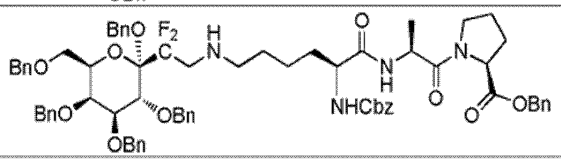
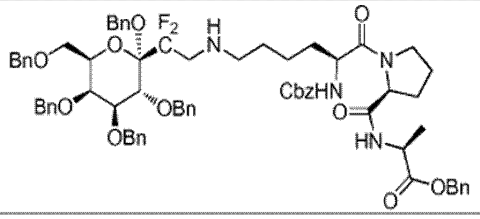
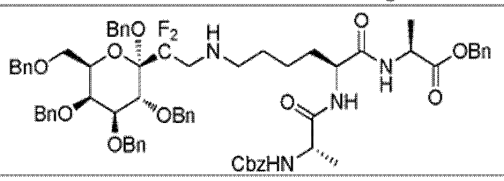
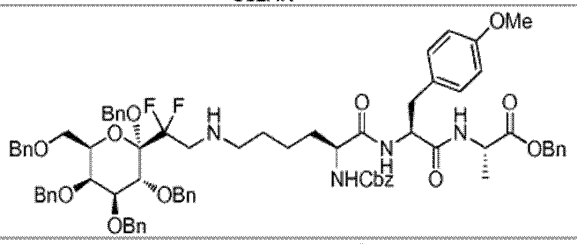
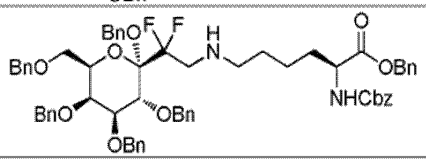
[0553] 문헌 (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20, 5251-5254)에 기재된 상기와 동일한 방법은 출발 물질로서 화합물 3 (3.56 g, 5.26 mmol)을 이용하여 화합물 4 (3.11 g, 담황색 오일)를 생성한다.

[0554] 질량 (ESI$^+$): 701.3 $[M+Na]^+$, 717.3 $[M+K]^+$

[0555] **화합물 15, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39 및 43의 합성**

[0556]

15	
21	
23	
25	

27	
29	
31	
33	
35	
37	
39	
43	

[0557]

[0558] 헤미케탈 2 상으로의 펩티드 또는 아미노산 축합 및 후속된 환원: 헤미케탈 2 유도체를 질소 분위기 하에서 디클로로에탄 (0.05M)에 용해시켰다. 마그네슘 설페이트 (3 당량), 펩티드 또는 아미노산 유도체 (0.95 내지 1 당량) 및 PS-NEt_2 (3.2mmol.g^{-1}, 2 당량)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 20시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후 (^{19}F NMR로 모니터링됨), 반응 혼합물을 디클로로에탄 (초기 양의 약 10%)으로 세척한 셀라이트(Celite®)의 플러그 상에 빠르게 여과하였다. 수득한 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 소듐 트리아세트옥시보로하이드리드 (2 당량) 및 아세트산 (1 당량)을 질소 분위기하에서 연속적으로 첨가하였다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 탄산 수소 나트륨의 포화 수용액을 천천히 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고 수성 부분을 디클로로메탄을 이용하여 추출하였다. 배합된 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에서 농축시켜 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제된 조 글리코펩티드 유도체를 수득하였다.

[0559] 화합물 15: 헤미케탈 2 (9.63g, 12.76mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(TFA)-Ala-Ala-OBn (7.59g, 12.12mmol, 0.95

당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (6.71g, 46%).

[0560] MS (ESI^+): 1205.6 $[M+H]^+$

[0561] 화합물 21: 헤미케탈 2 (1.02g, 1.35mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(HCl)-Ala-OBn (751mg, 1.35mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 담황색 오일 (1.14g, 74%).

[0562] MS (ESI^+): 1134.5 $[M+H]^+$; 1156.5 $[M+Na]^+$

[0563] 화합물 23: 헤미케탈 2 (1.02g, 1.35mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(HCl)-Gly-Gly-OBn (786mg, 1.35mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (1.03g, 65%).

[0564] MS (ESI^+): 1177.5 $[M+H]^+$; 1199.5 $[M+Na]^+$

[0565] 화합물 25: 헤미케탈 2 (1.01g, 1.34mmol, 당량) 및 Z-Lys(TFA)-Ala-Gly-OBn (924mg, 1.27mmol, 0.95 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (719mg, 47%).

[0566] MS (ESI^+): 1191.5 $[M+H]^+$; 1213.5 $[M+Na]^+$; 1229.5 $[M+K]^+$

[0567] 화합물 27: 헤미케탈 2 (1.13g, 1.49mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(TFA)-Gly-Ala-OBn (1.02g, 1.42mmol, 0.95 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 담황색 오일 (774mg, 46%).

[0568] MS (ESI^+): 1191.5 $[M+H]^+$; 1213.5 $[M+Na]^+$; 1229.5 $[M+K]^+$

[0569] 화합물 29: 헤미케탈 2 (1.07g, 1.42mmol, 1 당량) 및 Z-Orn(HCl)-Ala-Ala-OBn (802mg, 1.42mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (1.23g, 73%).

[0570] MS (ESI^+): 1191.5 $[M+H]^+$

[0571] 화합물 31: 헤미케탈 2 (516mg, 684mmol, 1 당량) 및 Z-Dab(HCl)-Ala-Ala-OBn (413mg, 684mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 무색 오일 (588mg, 73%).

[0572] MS (ESI^+): 1177.5 $[M+H]^+$; 1199.5 $[M+Na]^+$; 1215.5 $[M+K]^+$

[0573] 화합물 33: 헤미케탈 2 (497mg, 0.658mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(TFA)-Ala-Pro-OBn (408mg, 0.625mmol, 0.95 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 담황색 오일 (466mg, 61%).

[0574] RMN $^{19}F(CDCl_3$, 282.5MHz) (^1H 커플링 없음) : -110.1 (d, $^2J_{F-F}$ = 257Hz), -111.0 (d, $^2J_{F-F}$ = 257Hz)

[0575] 화합물 35: 헤미케탈 2 (396mg, 0.524mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(TFA)-Pro-Ala-OBn (326mg, 0.498mmol, 0.95 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (409mg, 67%).

[0576] MS (ESI^+): 1231.6 $[M+H]^+$

[0577] 화합물 37: 헤미케탈 2 (448mg, 0.594mmol, 1 당량) 및 Z-Ala-Lys(HCl)-Ala-OBn (331mg, 0.594mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 무색 오일 (470mg, 66%).

[0578] MS (ESI^+): 1205.6 $[M+H]^+$; 1227.5 $[M+Na]^+$; 1243.5 $[M+K]^+$

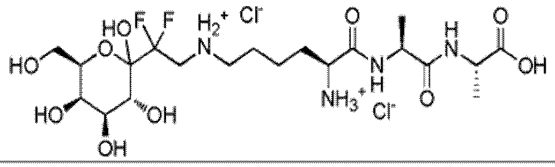
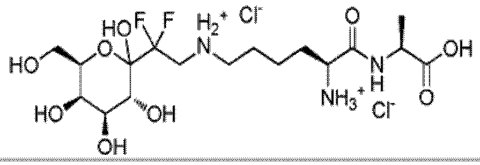
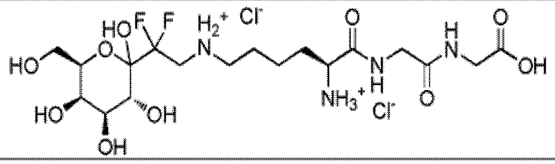
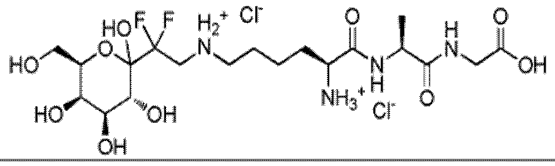
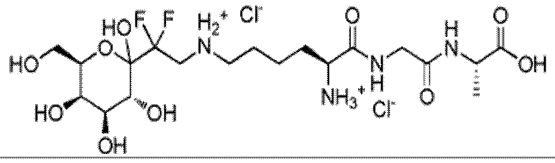
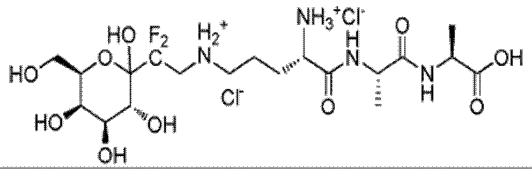
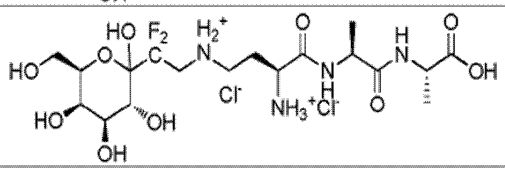
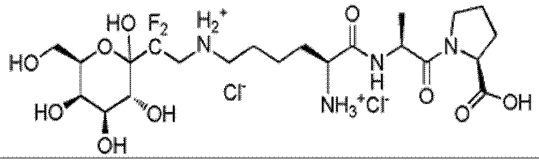
[0579] 화합물 39: 헤미케탈 2 (1.01g, 1.34mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(HCl)-Tyr(OMe)-Ala-OBn (830mg, 1.27mmol, 0.95 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (1.02g, 59%).

[0580] MS (ESI^+): 1311.6$[M+H]^+$; 1333.6$[M+Na]^+$; 1349.6 $[M+K]^+$

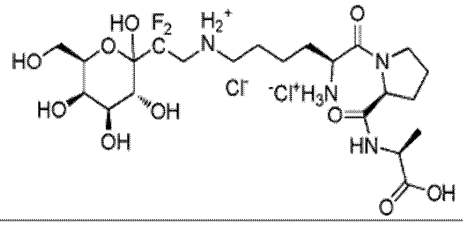
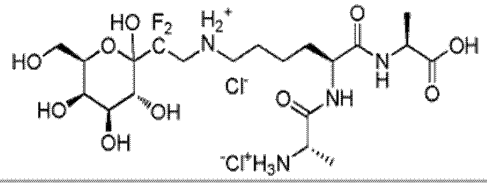
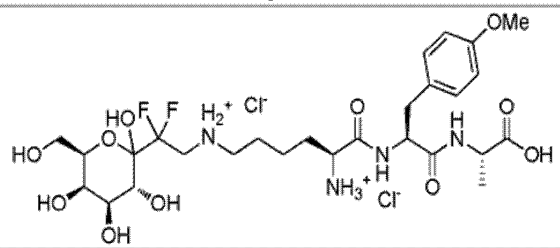
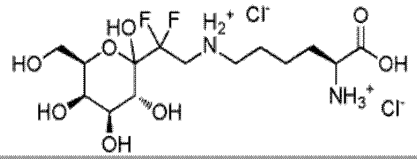
[0581] 화합물 43: 헤미케탈 2 (408mg, 0.54mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(HCl)-OBn (255mg, 0.54mmol, 1 당량)으로 출발하여 일반 절차를 사용함. 무색 오일 (310mg, 54%).

[0582] MS (ESI^+): 1063.4 $[M+H]^+$

[0583] 화합물 17, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40 및 44의 합성

17	
22	
24	
26	
28	
30	
32	
34	

[0584]

36	
38	
40	
44	

[0585]

[0586] 가수소분해를 이용한 글리코펩티드 탈보호: 불활성 대기 하에서 테트라히드로푸란 (0.025M) 중의 보호된 글리코펩티드 용액에 염산 수용액 (1.0 M, 3.6 당량) 및 이어서 Pd/C (10% Pd, 0.1 당량)를 첨가하였다. 플라스크를 진공으로 퍼징하고 H_2를 이용하여 충전하였다 (3 회). 반응 혼합물을 H_2 분위기하에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 여과하고 (밀리포어 0.45 ㎛), 필터를 물로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축하고 수득된 잔사를 물에 용해시키고 동결건조시켜 목적 화합물을 수득하였다.

[0587] 화합물 17: 화합물 15 (6.48g, 5.38mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (3.21g, 99%).

[0588] MS (ESI$^+$): 531.2 $[M-2HCl+H]^+$; 553.2 $[M-2HCl+Na]^+$; 569.2 $[M-2HCl+K]^+$

[0589] 화합물 22: 화합물 21 (702mg, 0.619mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (330mg, 100%).

[0590] MS (ESI$^+$): 460.2 $[M-2HCl+H]^+$; 482.2 $[M-2HCl+Na]^+$; 498.1 $[M-2HCl+K]^+$

[0591] 화합물 24: 화합물 23 (700mg, 0.595mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (344mg, 100%).

[0592] MS (ESI$^+$): 503.2 $[M-2HCl+H]^+$; 525.2 $[M-2HCl+Na]^+$; 541.2 $[M-2HCl+K]^+$

[0593] 화합물 26: 화합물 25 (640mg, 0.537mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (307mg, 97%).

[0594] MS (ESI$^+$): 517.2 $[M-2HCl+H]^+$; 539.2 $[M-2HCl+Na]^+$; 555.2 $[M-2HCl+K]^+$

[0595] 화합물 28: 화합물 27 (604mg, 0.507mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (290mg, 97%).

[0596] MS (ESI$^+$): 517.2 $[M-2HCl+H]^+$; 539.2 $[M-2HCl+Na]^+$; 555.2 $[M-2HCl+K]^+$

[0597] 화합물 30: 화합물 29 (700mg, 0.588mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (356mg, 100%).

[0598] MS (ESI$^+$): 517.2 $[M-2HCl+H]^+$; 539.2 $[M-2HCl+Na]^+$

[0599] 화합물 32: 화합물 31 (643mg, 0.55mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 페일 오렌지색 (pale orange) 고체 (290mg, 92%).

[0600] MS (ESI$^-$): 501.2 [M-2HCl-H]$^-$

[0601] 화합물 34: 화합물 33 (436mg, 0.354mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (227mg, 100%).

[0602] MS (ESI$^+$): 557.2 [M-2HCl+H]$^+$

[0603] 화합물 36: 화합물 35 (380mg, 0.309mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (196mg, 100%).

[0604] MS (ESI$^+$): 557.2 [M-2HCl+H]$^+$

[0605] 화합물 38: 화합물 37 (470mg, 0.39mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (235mg, 100%).

[0606] MS (ESI$^-$): 529.3 [M-2HCl-H]$^-$

[0607] 화합물 40: 화합물 39 (50mg, 0.038mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (21mg, 78%).

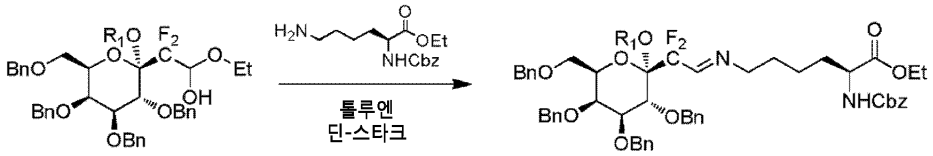
[0608] MS (ESI$^-$): 635.2 [M-2HCl-H]$^-$

[0609] 화합물 44: 화합물 43 (750mg, 0.705mmol, 1 당량)로 출발하여 일반 절차를 사용함. 백색 고체 (305mg, 94%).

[0610] MS (ESI$^-$): 387.1 [M-2HCl-H]$^-$

[0611] 1-2. 특정 절차

[0612] **중간체 화합물 5 및 6의 합성:**



R1=Bn 2
R1=Me 4

R1=Bn 5
R1=Me 6

[0613]

[0614] **R_1 = Bn인 경우**

[0615] 화합물 2 (606 mg, 0.80 mmol, 1 당량) 및 N-카복시벤조일-에틸-리시네이트 (485 mg, 1.61 mmol, 2 당량)를 질소 분위기하에서 딘-스타크 (Dean-Stark) 기구를 이용하여 톨루엔 (8 mL) 중에서 환류시켰다. 3시간 후, 진공하에서 혼합물을 농축시켜 화합물 5를 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

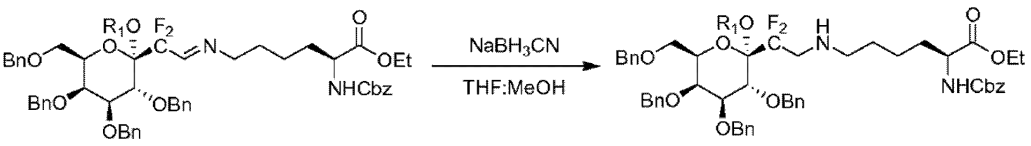
[0616] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -110.2 (d, J=263Hz, 1F); -114.1 (d, J=263Hz, 1F).

[0617] **R_1 = Me인 경우**

[0618] 출발 물질로 화합물 4 (1.08 g, 1.59 mmol)를 이용하는 상기와 같은 동일한 절차는 화합물 6을 생성하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0619] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -109.7 (d, J=263Hz, 1F); -114.5 (d, J=263Hz, 1F).

[0620] **화합물 7 및 8의 합성:**



R1=Bn 5
R1=Me 6

R1=Bn 7
R1=Me 8

[0621]

[0622] **R_1 = Bn인 경우**

[0623] 나트륨 시아노보로하이드리드 (151 mg, 2.41 mmol, 3 당량)를 질소 분위기하에서 테트라히드로푸란 (1.6 mL) 및 메탄올 (7.4 mL) 중의 화합물 5 (802 mg, 0.803 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액 (8 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 7 (382 mg, 31 %, 무색 오일)을 수득하였다.

[0624] 질량 (ESI^+): 1001.6 $[M+H]^+$, 1023.5 $[M+Na]^+$, 1039.5 $[M+K]^+$

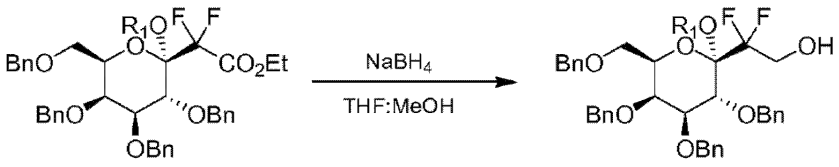
[0625] **R_1 = Me인 경우**

[0626] 출발 물질로 화합물 6 (1.47 g, 1.59 mmol)을 이용하는 상기와 같은 동일한 절차는 화합물 8 (796 mg, 54 %, 담갈색 오일)로 이어진다.

[0627] 질량 (ESI^+): 925.3 $[M+H]^+$

[0628] **치환 접근법을 사용하는 화합물 8 (R_1=Me)의 대안적 합성:**

[0629] **중간체 화합물 9 (R_1 = Me)의 합성:**



R1=Me 3 R1=Me 9

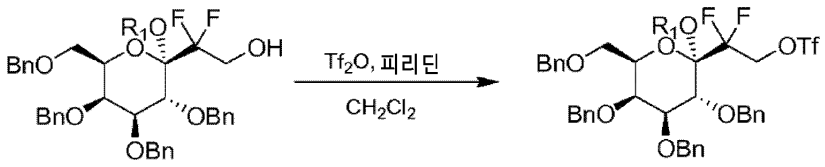
[0630]

[0631] 수소화붕소 나트륨 (1 g, 26.4 mmol, 7 당량)을 질소 분위기하에서 메탄올 (30 mL) 및 THF (2.5 mL) 중의 화합물 3 (2.55 g, 3.77 mmol, 1 당량)의 냉각된 (0 ℃) 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 3시간 30분 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 용액 (10 mL) 및 염수 (10 mL)를 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)를 이용하여 추출하였다. 배합된 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 화합물 9 (2.35 g, 98 %, 담황색 오일)를 수득하였다.

[0632] 질량 (ESI^+): 657.3 $[M+Na]^+$, 673.3 $[M+K]^+$

[0633] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -113.6 (d, J=262Hz, 1F); -114.6 (d, J=262Hz, 1F).

[0634] **중간체 화합물 10 (R_1 = Me)의 합성:**



R1=Me 9 R1=Me 10

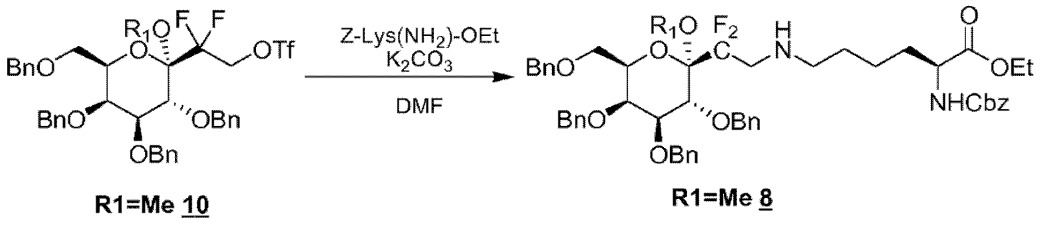
[0635]

[0636] 피리딘 (650 μL, 7.97 mmol, 2.2 당량) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.3 mL, 7.97 mmol, 2.2 당량)을 질소 분위기하에서 디클로로메탄 (36 mL) 중의 화합물 9 (2.3 g, 3.62 mmol, 1 당량)의 냉각된 (-78 ℃) 용액에 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 화합물 10 (2.79 g, 100 %, 페일 오렌지색 오일)을 수득하였다.

[0637] 질량 (ESI^+): 789.3 $[M+Na]^+$, 805.2 $[M+K]^+$

[0638] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -113.4 (d, J=259Hz, 1F); -115.6 (d, J=259Hz, 1F).

[0639] **화합물 8 (R_1 = Me)의 합성:**



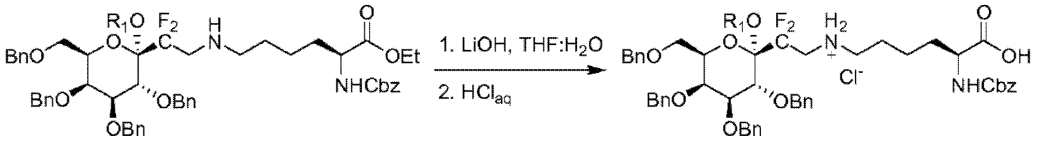
R1=Me 10 **R1=Me 8**

[0640]

[0641] 질소 분위기하에서 건조 DMF (0.65 mL) 중의 화합물 10 (100 mg, 0.13 mmol, 1 당량)의 용액에 건조 DMF (0.65 mL) 및 탄산 칼륨 (22 mg, 0.261 mmol, 2 당량) 중의 Z-Lys(NH_2)-OEt (80 mg, 0.26 mmol, 2 당량)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 30분 동안 교반하고, 50 ℃에서 15시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 포화 염화암모늄 용액 (5 mL) 및 염수 (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 화합물 8 (15 mg, 13 %, 무색 오일)을 수득하였다.

[0642] 질량 (ESI$^+$): 925.3 $[M+H]^+$

[0643] **화합물 11 및 12의 합성:**



R1=Bn 7
R1=Me 8

R1=Bn 11
R1=Me 12

[0644]

[0645] **R_1 = Bn인 경우**

[0646] 2N 수산화리튬 수용액 (75 μL, 0.015 mmol, 2 당량)을 테트라히드로푸란 (750 μL) 중의 화합물 7 (75 mg, 0.075 mmol, 1 당량)의 냉각된 (0 ℃) 용액에 적가하였다. 이어서 반응물을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. pH = 1에 이를 때까지 1N HCl 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 8 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수 (8 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켜 조 화합물 11 (76 mg, 93 %, 페일 오렌지색 고체)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0647] 질량 (ESI$^+$): 973.3 $[M-HCl+H]^+$, 995.4 $[M-HCl+Na]^+$

[0648] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -106.8 (d, J=261Hz, 1F); -109.6 (d, J=261Hz, 1F).

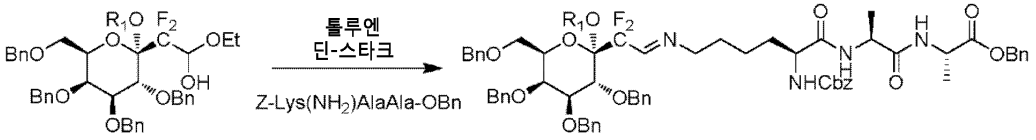
[0649] **R_1 = Me인 경우**

[0650] 출발 물질로 화합물 8 (604 mg, 0.652 mmol)을 이용하는 상기와 같은 동일한 절차는 화합물 12 (578 mg의 페일 오렌지색 고체, 95 %)를 생성한다.

[0651] 질량 (ESI$^+$): 897.5 $[M-HCl+H]^+$, 919.5 $[M-HCl+Na]^+$, 935.4 $[M-HCl+K]^+$

[0652] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -106.1 (d, J=263Hz, 1F); -108.7 (d, J=263Hz, 1F).

[0653] **중간체 화합물 13 및 14의 합성:**



R1=Bn 2
R1=Me 4

R1=Bn 13
R1=Me 14

[0654]

[0655] **R_1 = Bn인 경우**

[0656] 화합물 2 (45 mg, 0.073 mmol, 1 당량) 및 Z-Lys(NH_2)AlaAla-OBn (75 mg, 0.15 mmol, 2 당량)을 질소 분위기하에서 딘-스타크 기구를 이용하여 톨루엔 (5 mL) 중에서 환류시켰다. 반응을 완료한 후, 혼합물을 진공하에서 농축시켜 화합물 13을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

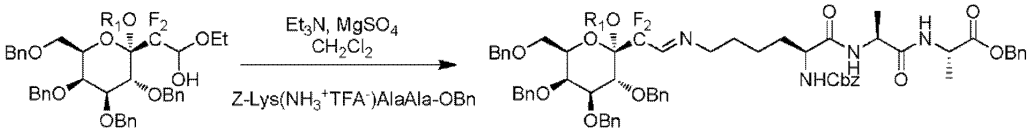
[0657] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -110.3 (d, J=263Hz, 1F); -114.0 (d, J=263Hz, 1F).

[0658] **R1 = Me인 경우**

[0659] 출발 물질로 화합물 4 (200 mg, 0.32 mmol)를 이용하는 상기와 같은 동일한 절차는 화합물 14를 생성하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0660] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -109.5 (d, J=264Hz, 1F); -114.1 (d, J=264Hz, 1F).

[0661] **중간체 화합물 13 (R_1 = Bn)의 대안적 합성:**



R1=Bn 2

R1=Bn 13

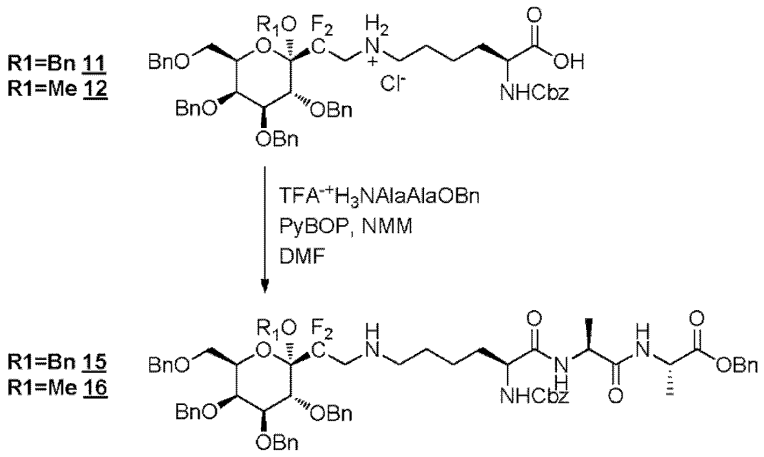
[0662]

[0663] **R1 = Bn인 경우**

[0664] 트리에틸아민 (116 μL, 0.83 mmol, 1 당량)을 질소 분위기하에서 디클로로메탄 (8.3 mL) 중의 화합물 2 (628 mg, 0.83 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 적가하였고, Z-Lys($NH_3^+TFA^-$)AlaAla-OBn (521 mg, 0.83 mmol, 1 당량) 및 무수 황산마그네슘 (151 mg, 1.25 mmol, 1.5 당량)을 연속적으로 첨가하고, 여과하기 전 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 필터를 소량의 디클로로메탄으로 세척하고, 여액을 물 (5 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켜 순수한 화합물 13 (878 mg, 88 %, 무색 오일)을 수득하였다.

[0665] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -110.3 (d, J=263Hz, 1F); -114.0 (d, J=263Hz, 1F).

[0666] **화합물 15의 대안적 합성 및 화합물 16의 합성:**



[0667]

[0668] R_1 = Bn인 경우

[0669] 질소 분위기하에서 DMF (3.5 mL) 중의 화합물 11 (347 mg, 0.34 mmol, 1 당량)의 용액에 DMF (3.5 mL) 중의 $TFA^{-+}H_3N$-AlaAla-OBn (163 mg, 0.45 mmol, 1.3 당량)의 용액, PyBOP (521 mg, 0.722 mmol, 2.1 당량), N-메틸모르폴린 (150 μL, 13.8 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 72시간 동안 교반하였다. 염수 (4 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 8 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 10 % 시트르산 수용액 (8 mL)으로 세척하였다. 1N 수산화나트륨 수용액 (8 mL) 및 염수 (2 x 8 mL)를 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 15 (219 mg, 53 %, 백색 고체)를 수득하였다.

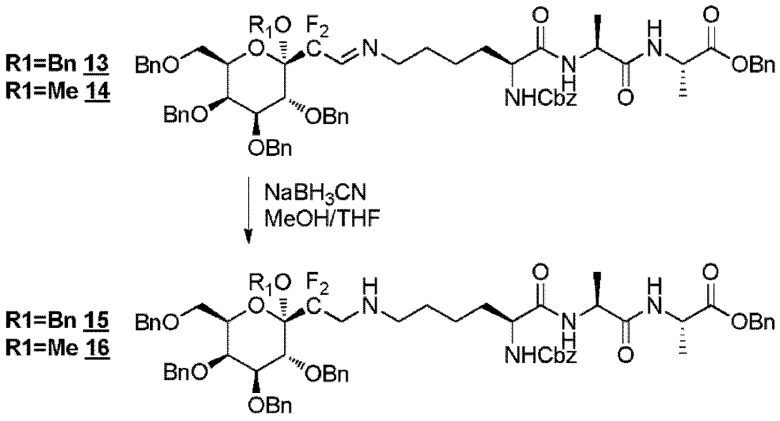
[0670] 질량 (ESI^+): 1205.4 $[M+H]^+$

[0671] R_1 = Me인 경우

[0672] 출발 물질로 화합물 12 (556 mg, 0.595 mmol)를 이용하는 상기와 같은 동일한 절차는 화합물 16 (544 mg의 담황색 오일, 81 %)으로 이어진다.

[0673] 질량 (ESI^+): 1129.4 $[M+H]^+$, 1151.5 $[M+Na]^+$, 1167.5 $[M+K]^+$

[0674] **화합물 15 및 16의 대안적 합성:**



[0675]

[0676] R_1 = Bn인 경우

[0677] 나트륨 시아노보로히드라이드 (32 mg, 0.51 mmol, 6.9 당량)를 질소 분위기하에서 테트라히드로푸란 (0.8 mL) 및 메탄올 (1.9 mL) 중의 화합물 13 (88 mg, 0.073 mmol, 1 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액 (10 mL)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10

mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 15 (57 mg, 68 %, 담황색 고체)를 수득하였다.

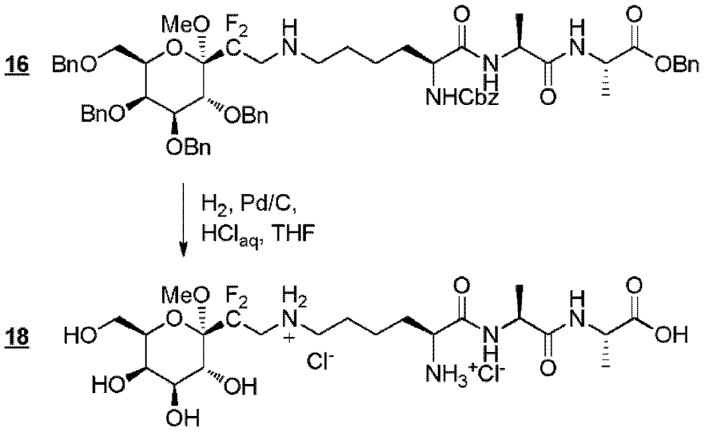
[0678] 질량 (ESI$^+$): 1205.6 $[M+H]^+$

[0679] **R_1 = Me인 경우**

[0680] 출발 물질로 화합물 14 (364 mg, 0.32 mmol)를 이용하는 상기와 같은 동일한 절차는 화합물 16 (113 mg, 32 %, 무색 오일)을 생성한다.

[0681] 질량 (ESI$^+$): 1129.5 $[M+H]^+$, 1151.5 $[M+Na]^+$, 1167.5 $[M+K]^+$

[0682] **화합물 18의 합성:**



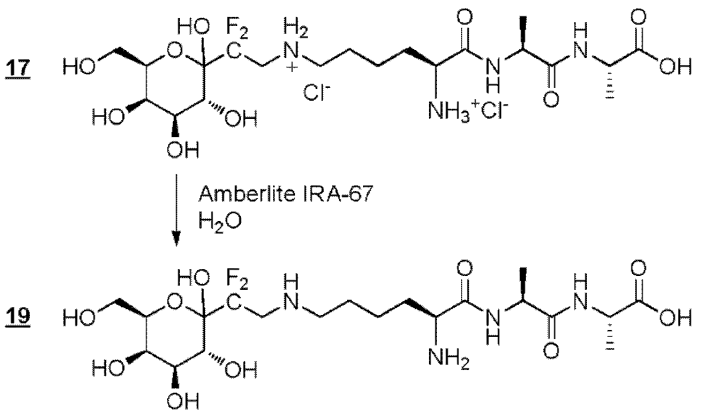
[0683]

[0684] 화합물 16 (100 mg, 0.089 mmol, 1 당량)을 테트라히드로푸란 (798 μL) 및 수성 염산 (2 M, 88 μL, 2 당량) 중에 용해시켰다. 플라스크를 질소 분위기하에 배치하고, Pd/C 10% (30 mg, 0.32 당량)를 첨가하였다. 이어서 플라스크를 수소 분위기로 충전하고, 반응 혼합물을 밀리포어 (Millipore) 여과하기 전 24시간 동안 교반하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 물 중에 용해시키고, 밀리포어 여과하고 (0.2 ㎛) 동결건조시켜 페일 오렌지색 고체의 화합물 18 (55 mg, 100 %)을 수득하였다.

[0685] 질량 (ESI$^+$): 545.3 $[M-2HCl+H]^+$, 562.4 $[M-2HCl+NH_4]^+$

[0686] ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282.5 MHz) (커플링된 H 없음): -109.1 (d, J=258Hz, 1F); -110.8 (d, J=258Hz, 1F).

[0687] **화합물 19의 합성:**



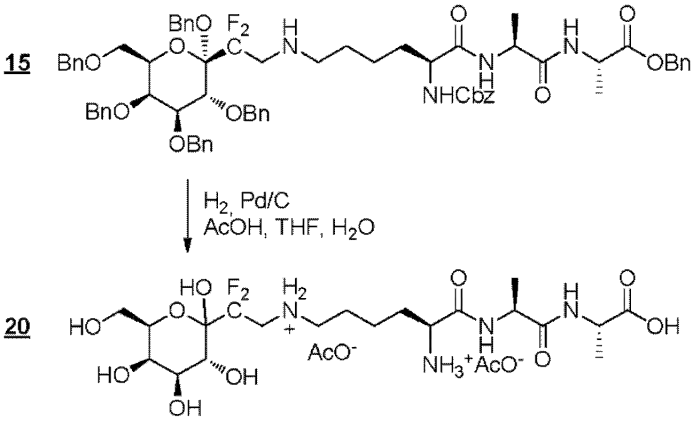
[0688]

[0689] 화합물 17 (323 mg, 0.54 mmol)을 물 (7 mL) 중에 용해시키고, 엠벌라이트 (Amberlite™) IRA-67 (1.3 g, 이전에 물로 세척됨)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀리포어 여과하기 (0.2 ㎛) 전 실온에서 3시간 동안 교반하고,

물로 희석하고, 동결건조시켜 화합물 19 (223 mg, 78 %)를 수득하였다.

[0690] 질량 (ESI$^+$): 531.2 $[M+H]^+$, 553.2 $[M+Na]^+$, 569.2 $[M+K]^+$

[0691] **화합물 20의 합성:**

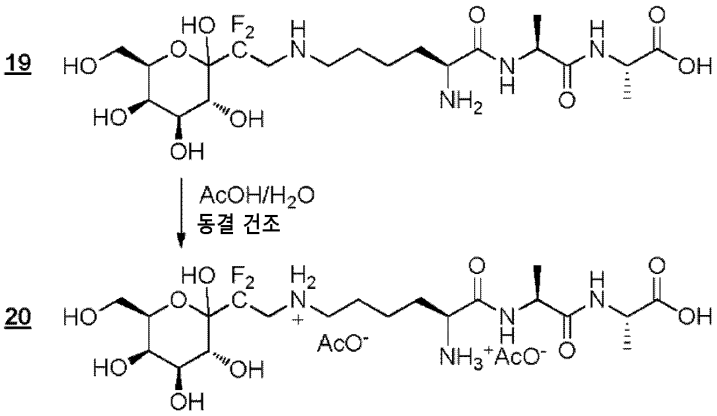


[0692]

[0693] 화합물 15 (150 mg, 0.124 mmol, 1 당량)를 테트라히드로푸란 (1.5 mL), 물 (1.5 mL) 및 아세트산 (5.3 mL) 중에 용해시켰다. 플라스크를 질소 분위기하에 배치하고, Pd/C 10% (26 mg, 0.2 당량)를 첨가하였다. 이어서 플라스크를 수소 분위기로 충전하고, 반응 혼합물을 밀리포어 여과하기 전 24시간 동안 격렬하게 교반하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔사를 물 중에 용해시키고 밀리포어 여과하고 (0.2 ㎛), 동결건조시켜 담황색 고체의 화합물 20 (66 mg, 82%)을 수득하였다.

[0694] 질량 (ESI$^+$): 531.2 $[M-2AcOH+H]^+$, 553.2 $[M-2AcOH+Na]^+$, 569.2 $[M-2AcOH+K]^+$

[0695] **화합물 20의 대안적 합성:**

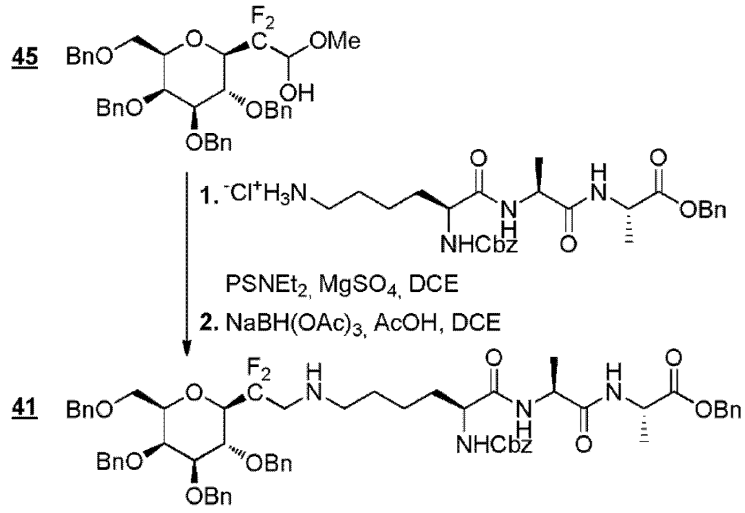


[0696]

[0697] 화합물 19를 물 (10.4 mL) 중에 용해시켰다. AcOH (6 당량, 1 M, 2.34 mL, 2.34 mmol)를 적가하고, 혼합물을 1시간 30분 동안 여러차례 수동으로 휘저었다. 이어서 혼합물을 동결건조시켜 백색 고체의 화합물 20 (244 mg, 0.375 mmol, 96 %)을 수득하였다.

[0698] 질량 (ESI$^+$): 531.2 $[M-2AcOH+H]^+$, 553.2 $[M-2AcOH+Na]^+$, 569.2 $[M-2AcOH+K]^+$

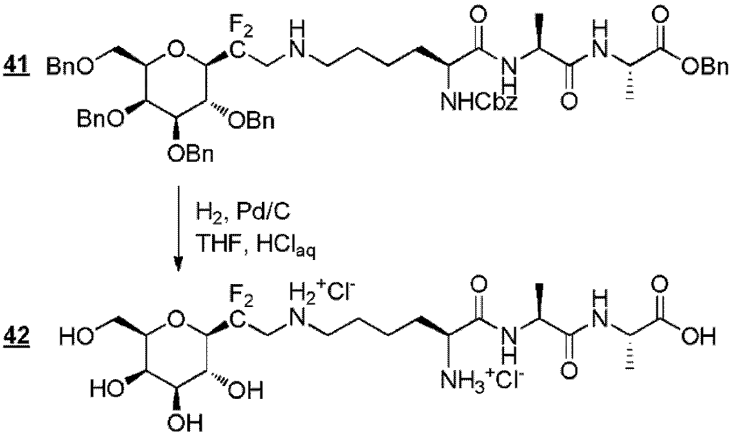
[0699] **화합물 41 및 42의 합성:**



[0700]

[0701] 헤미케탈 **45** (1 g, 1.58 mmol, 1 당량)을 질소 분위기하에서 디클로로에탄 (32 mL) 중에 용해시켰다. 황산마그네슘 (570 mg, 4.73 mmol, 3 당량), Z-Lys(HCl)-Ala-Ala-OBn (820 mg, 1.50 mmol, 0.95 당량) 및 PS-NEt_2 (3.2 $mmol.g^{-1}$, 980 mg, 3.15 mmol, 2 당량)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 20시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후 (^{19}F NMR로 모니터링됨), 반응 혼합물을 디클로로에탄으로 세척한 셀라이트 (Celite®)의 플러그 상에 빠르게 여과하였다. 수득한 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드 (634 mg, 2.99 mmol, 2 당량) 및 아세트산 (86 μL, 1.50 mmol, 1 당량)을 질소 분위기하에서 연속적으로 첨가하였다. 0 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 탄산수소염 나트륨의 포화 수용액을 천천히 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 층을 분리시키고 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켜 백색 고체의 화합물 **41** (611 mg, 37 %)을 수득하였다.

[0702] MS (ESI^+): 1099.4 $[M+H]^+$; 1121.4 $[M+Na]^+$; 1137.4 $[M+K]^+$



[0703]

[0704] 질소 분위기하에서 THF (17.8 mL) 중의 화합물 **41** (585 mg, 0.45 mmol, 1 당량)의 용액에 염산 수용액 (1.61 ml, 1.61 mmol, 3.6 당량)을 첨가하고 이어서 Pd/C (10% Pd, 4.7 mg, 0.045 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 플라스크를 진공으로 퍼징하고 H_2로 충전하였다 (3 회). 반응 혼합물을 H_2 분위기하에서 18시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 여과하고 (밀리포어 0.45 ㎛), 필터를 물로 세척하였다. 여액을 진공하에서 농축시키고, 수득한 잔사를 물 중에 용해시키고 동결건조시켜 페일 오렌지색 고체인 화합물 **42** (262 mg, 100 %)를 수득하였다.

[0705] MS (ESI^+): 515.3 $[M-2HCl+H]^+$; 537.2 $[M-2HCl+Na]^+$; 553.2 $[M-2HCl+K]^+$

[0706] **중간체 화합물 45의 합성:**

[0707] 

45

[0708] 무수 톨루엔 (34 mL) 중의 디플루오로에스테르 (2.19 g, 3.39 mmol, 1 당량)[문헌 (*Synlett 2005,17, 2627-2630* 및 *Org. Lett. 2002, 4, 757-759* - 참조: WO 2004/014928, WO 2007/125203 및 WO 2007/125194)에 따라 합성됨]의 냉각된 (-78 ℃) 용액에 디이소부틸알루미늄 하이드리드 (톨루엔 중 1.2M; 3.7mL; 4.4mmol; 1.2당량)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 이러한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 메탄올 (6 mL)로 켄칭시키고, 용액을 15분 동안 -20 ℃로 가온시켰다. 이어서 로쉘의 염 용액(Rochelle's salt solution) (20 %, 60 mL)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 증발시켜 무색 오일의 화합물 45 (2.15 g, 93 %)를 수득하였다.

[0709] 질량 (ESI^+): 652.2 $[M+H_2O]^+$

[0710] **II - 생물학적 활성:**

[0711] **II-1. 기아 조건하에서 신생아 피부 섬유모세포의 보존/보호에 대한 글리코펩티드 17의 효과. 트립판 블루 배제 방법으로 평가.**

[0712] 재료 및 방법

[0713] **서브배양**

[0714] · 신생아 피부 섬유모세포 (세포주: CCD-27SK, ATCC 번호 CRL-1475)를 소태아혈청 10% 최종, 항생제 (페니실린/스트렙토마이신) 1% 최종 및 암포테리신 B 0.1% 최종으로 보충된 DMEM 배지와 함께 성장시켰다.

[0715] · 37 ℃ 및 10% CO_2 인큐베이터에서, 섬유모세포를 75 cm^2 배양물 플라스크 중에서 80% 컨플루언스로 성장시켰다. 배지는 37 ℃ 예열된 신선한 배지로 매 2일마다 교환하였다.

[0716] **기아 배지**

[0717] · 이러한 배지는, 소태아혈청 없이, EDTA를 포함하는 55 %의 인산염 완충 식염수 1X (0.45 mM의 최종 농도)와 함께 혼합된 45 %의 서브배양 배지로 구성하였다. 이는 무-혈청 배지로 지칭되었다.

[0718] **생성물 제조**

[0719] · 화합물 17 (MM= 603.4 g/mol)을 기아 배지 중에서 5 mg/ml의 최종 농도로 희석하고 NaOH 1N을 첨가하여 pH를 7.4로 조정하였다.

[0720] 일반 실험 절차

[0721] **96 웰 플레이트 상에서 검정**

[0722] · 섬유모세포를 2.10^5 세포/ml로 농축시키고 96-웰 플레이트의 웰 중에 100 ㎕의 세포 현탁액을 첨가하고 37 ℃ 및 10% CO_2 인큐베이터에 4시간 동안 인큐베이션하였다.

[0723] · 세포 부착 후, 배지를 교환하고 플레이트를 인큐베이션 (37 ℃- 10% CO_2)하여 하기의 검정을 수행하였다.

[0724] - 각 샘플 시간 당 1개 플레이트: D0, D3, D4, D5, D6, D7, D10, D12일

[0725] - 120 ㎕의 배양 배지 (생존 대조군), 기아 배지 (무-혈청 대조군) 또는 5 mg/ml의 화합물 17 용액이 첨가된 각 조건에 대하여 3개의 웰 (3중 계수).

[0726] **생존력 검정**

[0727] · 생세포는 트립판 블루 염료를 배제시키는 온전한(intact) 세포막을 보유한다는 원리에 기반한 *트립판 블루 배*

제 기술로 세포 생존력을 평가하였다. 따라서, 현미경 관찰시 오직 죽은 세포만 파란색이다.

[0728] 샘플링의 경우, 계수를 위하여 110 ㎕의 트립판 블루 (SIGMA T8154)를 매칭되는 웰의 110 ㎕의 트립신처리된 세포 현탁액에 첨가하였다. 200 ㎕의 트립판 블루/세포 혼합물을 혈구계에 떨어뜨린다. 노이바우어(Neubauer)-계수 챔버를 사용하여 세포를 계수한다. 염색되지 않은 세포 (생존)와 염색된 세포 (사멸)를 9개의 1 mm^2 면적 (9 mm^2의 큰 정사각형을 형성) 상에서 각각 계수하고 이들을 더하여 샘플당 총 세포수를 수득한다. 3회 계수한 것의 평균을 사용하여 하기의 생존력 퍼센트를 계산하였다:

[0729] [생존 세포수/ 총 세포수]*100

[0730] · 기아 조건 하 배양물에 대한 세포 생존력 퍼센트를 이들을 첨가한 후 수일간 (D0, D3, D4, D5, D6, D7, D10. D12) 대조군 배양물과 비교하였다.

[0731] **결과**

[0732] 그 결과는 12일 동안의 시험관내 섬유모세포의 생존력 진화를 나타내는 도 1의 히스토그램 및 하기 표 1에 나타냈다.

표 1

[0733]

배양 조건	12일 동안의 생존력 (%)							
	D0	D3	D4	D5	D6	D7	D10	D12
생존 대조군	97.43 ±1.30	95.69 ±2.97	96.16 ±1.27	93.49 ±1.68	91.10 ±2.24	91.29 ±0.90	95.21 ±1.37	90.33 ±2.46
무-혈청 대조군	96.55 ±1.22	92.73 ±1.03	76.94 ±4.03	59.07 ±5.86	33.54 ±3.22	15.31 ±3.46	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00
무혈청 배지 중 5 mg/mL의 화합물 17	96.69 ±1.85	91.03 ±1.88	88.98 ±2.48	86.65 ±4.26	85.53 ±1.57	83.20 ±3.72	80.62 ±3.72	77.03 ±2.02

[0734] 생존 대조군은 D0 내지 D12에서 매우 양호한 생존력을 나타냈다 (생존력 >90%).

[0735] 기아 배지 중의 세포 (무-혈청 대조군)는 D5부터 이들 생존력이 뚜렷하게 감소하였고 (59 %); 이러한 현상은 D6 (34 %), D7 (15 %)에서 크게 두드려져 D10에서는 100 % 사멸에 이르렀다.

[0736] 기아 배지 중에 배양하고 5 mg/ml의 화합물 17로 처리한 세포의 생존력은 D0 (97 %) 내지 D12 (77 %)에서 약간 감소하였고, 무-혈청 대조군보다 훨씬 높게 유지되었다. 따라서, 성장에 불리한 조건하에서 세포가 건강한 상태로 유지되었기 때문에, 화합물 17은 피부 섬유모세포에 대해 상당한 보존/보호 효과를 나타냈다.

[0737] **II-2. 상이한 스트레스 조건하에서 인간 진피 섬유모세포 또는 코 상피세포의 보존/보호에 대한 글리코펩티드의 효과.**

[0738] 상이한 스트레스 조건을 시험하여 2개 유형의 세포에 대한 수개의 화합물의 보존/보호 효과를 평가하였다: 인간 피부 섬유모세포 (박탈(deprivation), UV 스트레스, 산화 스트레스 또는 세균 스트레스) 또는 인간 코 상피세포 (박탈). 상이한 프로토콜을 하기에 기재한다.

[0739] 재료 및 방법

[0740] **서브배양**

[0741] · 인간 신생아 피부 섬유모세포 (세포주: CCD-27SK, ATCC CRL-1475)를 FBS 10% 최종, 항생제 (mix Dutscher LOO 10, 페니실린/스트렙토마이신/암포테리신 B) 1% 최종 및 L-글루타민 1% 최종으로 보충된 DMEM 배지와 함께 성장시켰다. 인간 코 상피세포 (세포주: RPMI2650, ATCC CCL-30)를 10 %의 FBS, 1 %의 항생제 및 1 %의 L-글루타민으로 보충된 MEM 배지와 함께 성장시켰다.

[0742] ·37 ℃ 및 10% CO_2 인큐베이터에서, 세포를 75 cm^2 배양물 플라스크 중에서 80% 컨플루언스로 성장시키고 이어서 3개 플라스크 중에서 서브배양하였다. 배지는 37 ℃ 예열된 신선한 배지로 매 2일마다 교환하였다.

[0743] **검정 배지**

[0744] ·기아 검정의 경우, 배지는, FBS 없이, EDTA를 포함하는 55 %의 PBS 1X (0.45 mM의 최종 농도)와 함께 혼합된 45 %의 서브배양 배지로 구성하였다. 이는 기아 배지로 지칭되었다.

[0745] ·산화, 세균 및 UV 스트레스의 경우, 배지를 EDTA를 포함하는 55 %의 PBS 1X (0.45 mM의 최종 농도)와 함께 혼합된 45 %의 서브배양 배지로 구성하였다.

[0746] **화합물 용액**

[0747] ·시험된 화합물을 PBS (10 %의 최종 부피) 중에 용해시키고 이어서 일정한 최종 농도에서 적절한 검정 배지 중에 희석하였다. 필요한 경우, NaOH 1N를 첨가하여 pH를 7.4로 조정하였다.

[0748] 일반 실험 절차

[0749] **24 웰 플레이트 상에서 검정**

[0750] ·세포를 1.10^5 세포/ml로 농축시키고 24-웰 플레이트의 웰 중에 500 ㎕의 세포 현탁액을 첨가하고 37 ℃ 및 10% CO_2 인큐베이터에에서 인큐베이션하였다.

[0751] ·인큐베이션 3일 후, 스트레스 조건에 따라 검정을 수행하기 위하여 배지를 제거하였다.

[0752] ·수개의 대조군, 즉, 100 %의 생존력으로 간주되는 양성 대조군 (스트레스 없음) 및 검정물 (스트레스 + 화합물)과 비교되는 스트레스 대조군 (스트레스, 화합물 없음)을 시험하여, 시험된 화합물의 잠재적 보존 효과를 나타냈다.

[0753] 세균 스트레스의 경우, 세포 용해를 단지 3개 검정물 사이에서만 비교하였다 (스트레스 + 3개 상이한 농도의 화합물).

[0754] 스트레스 유도를 하기와 같이 수행하였다:

[0755] ·기아

[0756] 각 조건에 대한 3개의 웰 (3중 계수)을, 1 ml의 배양 배지 (양성 대조군) 또는 기아 배지 (스트레스 대조군) 또는 일정한 농도에서 시험된 화합물이 첨가된 기아 배지와 함께 첨가하였다. 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 상이한 시간동안 (1, 4, 6, 7 또는 8일) 플레이트를 인큐베이션하고, 이어서 뉴트럴 레드 흡수 방식 (neutral red uptake method)을 사용하여 세포 생존력을 분석하였다.

[0757] ·산화 스트레스

[0758] 각 조건에 대한 3개의 웰 (3중 계수)을 0.8 ml의 배양 배지 (대조군) 또는 각각의 시험된 화합물 용액과 함께 첨가하였다. 플레이트를 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0759] 이어서 산화 스트레스를 하기와 같이 수행하였다: 500 μM의 H_2O_2에서의 0.2 ml의 용액을 음성 대조군 (0.2 ml의 배양 배지를 첨가함)을 제외한 웰 중에 첨가하였다.

[0760] 플레이트를 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 상이한 노출 시간동안 (1h 및 24h) 인큐베이션하고, 이어서 뉴트럴 레드 흡수 방식을 사용하여 세포 생존력을 분석하였다.

[0761] ·UV 스트레스

[0762] 각 조건에 대한 3개의 웰 (3중 계수)을 1 ml의 배양 배지 (대조군) 또는 각각의 시험된 화합물 용액과 함께 첨가하였다.

[0763] 플레이트를 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0764] 이어서 UV 스트레스를 하기와 같이 수행하였다: 플레이트를 UVA CUBE 400 (HONLE UV 테크놀로지) 중의 11

Joule/cm^2 에 적용시키고 조사된 플레이트를 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 상이한 시간동안 (1시간, 3시간 및 24시간) 인큐베이션하고, 이어서 뉴트럴 레드 흡수 방식을 사용하여 세포 생존력을 분석하였다.

[0765] · **세균 스트레스**

[0766] *스타필로코커스 아우레우스 배양물 상청액의 제조*

[0767] 교반하에 37 ℃에서 16 시간동안 트립신 소이 브로쓰 (Tryptic Soy Broth) 중의 스타필로코커스 아우레우스 배양물 상청액을 전배양 (preculture)하였다.

[0768] 인큐베이션 후, 원심분리 (4000 rpm, 10 분)하여 세균을 수거하고 현탁하여 항생제가 없는 세포의 배양 배지 중에서 OD_{620nm} =3.3을 수득하였다. 37 ℃에서 교반하에 24시간 동안 배양을 수행하였다. 이어서 원심분리 (4000 rpm, 10 분) 후 상청액을 회수하고 0.22 ㎛ 여과로 멸균하였다. 배양 배지의 세포 비율을 고려하여 1 %의 항생제 (mix Dutscher LOO 10, 페니실린/스트렙토마이신/암포테리신 B)를 첨가하였다. 냉동 냉장고에 저장된 상청액은 세균 성장동안 생성된 모든 독소 및 대사 폐기물을 포함한다.

[0769] 검정

[0770] 검정을 하기와 같이 수행하였다:

[0771] · 스타필로코커스 아우레우스 배양물 상청액을 배양 배지 중에 희석하였다 (1/2).

[0772] · 각 조건에 대한 3개의 웰 (3중 계수)을 0.5 ml의 시험된 화합물 용액과 함께 첨가하였다. 플레이트를 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0773] · 이어서 *스타필로코커스 아우레우스* 배양물의 희석된 상청액을 사용하여 세포에게 세균 스트레스를 가하였다. 각 웰 중의 용액을 제거하고 0.5 ml의 희석된 상청액 및 0.5 ml의 2X 농축된 화합물 용액으로 교체하였다. 플레이트를 37 ℃ 및 10 %의 CO_2에서 48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0774] · 이어서 락트산 탈수소효소 (LDH) 생물검정을 사용하여 세포 용해물을 분석하였다.

[0775] **생존력 검정 (뉴트럴 레드 흡수)**

[0776] 세포 생존력 측정을 위하여 *뉴트럴 레드 흡수* 검정을 사용하였다. 이러한 검정은, 생존가능한 세포가 리소좀 중의 초생체 염료 (supravital dye) 뉴트럴 레드를 삽입 및 결합하는 능력에 기반한다. 따라서, 오직 생존가능한 세포만이 염색된다. 스트레스 검정(T0) 후 상이한 시점에서, 플레이트를 뉴트럴 레드 용액으로 3.5시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 세척하고, 각 웰 중에서 염색물을 추출하고 분광 광도계로 흡광도를 판독하였다.

[0777] 샘플링의 경우, 뉴트럴 레드 (OD = 0.110)와 함께 1 mL의 DMEM (페놀 레드 지시자 없음)을 3.5 시간동안 세포에 첨가하였다 (37 ℃, 10 % CO_2). 인큐베이션 후, 배지를 제거하고, PBS로 2회 세척하고 1 mL의 추출 용액 [무수 에탄올 49 %, 초고순도 물 49 %, 빙초산 2%]을 첨가하였다. 차광하에 플레이트를 회전 진탕기 상에 15분 동안 배치하고, 이어서 540 nm에서 OD를 판독하였다.

[0778] 계산

[0779] 양성 대조군의 OD_{540nm} 평균값을 100 %의 생존력으로 간주하였다.

[0780] 각 검정에 대한 생존력 퍼센트를 하기와 같이 계산하였다:

[0781] 생존력 검정 (%) = (시험된 용액의 OD_{540nm} - 블랭크)*100 / (양성 대조군의 OD_{540nm} - 블랭크).

[0782] 스트레스를 가한 배양물 (시험된 화합물 첨가)로부터 계산된 세포 생존력 퍼센트를 상이한 시점에서의 스트레스-대조군 배양물과 비교하였다.

[0783] **LDH 생물검정**

[0784] LDH 생물검정에 의한 분자의 효과 시현

[0785] 세포 용해물 상으로 방출되는 안정한 세포액 효소인, 락트산탈수소효소 (LDH)를 정량적으로 측정하는 비색 검정

을 사용하여 세포 용해물을 측정하였다.

[0786] 세균 스트레스 노출 48시간 후, LDH 생물검정을 수행하였다. 키트 "CytoTox 96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay" (Promega) 및 이의 프로토콜을 사용하여 상이한 웰에 들어있는 LDH의 농도를 측정하였다.

[0787] 490 nm에서의 OD 값은 세포 용해물의 수준을 나타내었다. 각 시험된 화합물 용액의 OD_{490nm}의 평균을 함께 비교하였다.

[0788] 결과

[0789] a) 기아

[0790] 상이한 글리코펩티드로 수득된 결과를 시험된 화합물 또는 세포에 따라 표 2 내지 표 5에 기록하였다.

[0791] · 인간 신생아 피부 섬유모세포

표 2

혈청 박탈 후 7일 동안의 인간 섬유모세포 배양물에 대한 화합물 17, 화합물 19 및 화합물 20의 보존 효과

[0792]

배양 조건	7일 동안의 생존력 (%)					
	D1		D4		D7	
양성 대조군 (스트레스 없음)	100	±2.82	100	±6.14	100	±5.33
스트레스 대조군 (기아 배지)	77	±0.21	44	±0.77	8	±0.56
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 17	71	±0.53	61	±3.35	55	±1.60
스트레스 + 5 mg/mL의 화합물 17	75	±1.40	54	±2.77	45	±2.16
스트레스 + 5 mg/mL의 화합물 20	87	±0.81	63	±1.21	50	±2.78
스트레스 + 5 mg/mL의 화합물 19	73	±1.40	57	±2.05	50	±3.40

[0793] 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 기아 배지 중의 세포 (스트레스 대조군)는 D1 (77 %) 내지 D7 (8 %)에서 이들의 생존력은 명확히 감소하였다. 마찬가지로, 5 mg/ml의 화합물 17, 화합물 19 또는 화합물 20으로 처리된 스트레스를 가한 세포의 생존력도 D1 (73 % 내지 87%) 내지 D7 (45 % 내지 50%)에서 다소 감소하였으나, D7에서 스트레스 대조군보다는 명확히 높게 유지되었다는 결과를 보인다.

[0794] 따라서, 화합물 17, 19 또는 20은, 세포가 성장에 불리한 조건에서 건강한 상태로 유지되었기 때문에, 피부 섬유모세포에 대해 상당한 보존/보호 효과를 나타냈다.

표 3

혈청 박탈 후 8일 동안의 인간 피부 섬유모세포 배양물에 대한 화합물 44, 화합물 24, 화합물 26, 화합물 28, 화합물 30, 화합물 34 및 화합물 38의 보존 효과

배양 조건	8일 동안의 생존력 (%)	
	D4	D8
양성 대조군 (스트레스 없음)	100 ±2.70	100 ±3.72
스트레스 대조군 (기아 배지)	83 ±1.21	34 ±4.67
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 44	111 ±2.9	102 ±1.3
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 24	99 ±3.35	95 ±1.60
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 26	89 ±1.21	64 ±2.78
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 28	109 ±2.05	108 ±3.40
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 30	92 ±1.2	74 ±0.5
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 34	103 ±1	103 ±2
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 38	101 ±3	88 ±3

[0795]

[0796] (*이 검정에서, 오직 양성 대조군만 FBS 10%가 아닌 FBS 5%로 보충된 배양 배지로 제조하였다)

[0797] 표 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 기아 배지 중의 세포 (스트레스 대조군)는 8일 동안 이들 생존력이 명확히 감소되었다 (34 %). 기아 배지 중에 배양되고 10 mg/ml의 화합물 44, 24, 26, 28, 30, 34 및 38가 첨가된 피부 섬유모세포는 D8에서 스트레스 대조군의 것보다 명확히 높게 유지되었다 (64 내지 108 % vs 34 %).

[0798] 이들 결과는 성장에 불리한 조건하에서 건강한 상태로 세포를 유지하는 피부 섬유모세포에 대한 화합물 44, 24, 26, 28, 30, 34 및 38의 상당한 보존/보호 효과를 나타냈다.

표 4

혈청 박탈 후 4일 동안의 인간 섬유모세포 배양물에 대한 화합물 17, 화합물 22의 보존 효과

배양 조건	4일 동안의 생존력 (%)
	D4
양성 대조군 (스트레스 없음)	100 ±2.9
스트레스 대조군 (무혈청 배지)	57 ±1
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 17	116 ±6.4
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 22	93 ±2.2

[0799]

[0800] 표 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 기아 배지 중의 세포 (스트레스 대조군)가 4일 동안 이들 생존력이 명확하게

감소한 반면 (57 %), 10 mg/ml의 화합물 17 또는 화합물 22로 처리된 스트레스받은 세포의 생존력은 매우 높게 유지되었다 (각각 116 % 및 93 %). 이들 결과는 화합물 17 및 22의 상당한 보존/보호 효과를 나타냈다.

[0801] ・인간 코 상피세포

표 5

혈청 박탈 후 6일 동안의 인간 코 상피세포 배양물에 대한 화합물 19의 보존 효과

[0802]

배양 조건	6일 동안의 생존력 (%)			
	D4		D6	
양성 대조군 (스트레스 없음)	100	±33.77	100	±17
스트레스 대조군 (무혈청 배지)	27	±6.40	7	±1.87
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 19	52	±4.64	26	±4.64

[0803] 상기 표에서 볼 수 있는 바와 같이, 기아 배지 중의 세포 (스트레스 대조군)는 D4 (27 %) 및 D6 (7 %)에서 이들 생존력이 명확하게 감소되었다. 마찬가지로, 10 mg/ml의 화합물 19가 첨가된 스트레스 받은 세포의 생존력도 6일 동안 감소하였으나, 스트레스 대조군 (D6에서 26 % vs 7 %) 보다 높게 유지되었다는 결과를 보인다. 따라서, 화합물 19는 인간 코 상피세포에 대해 보존/보효 효과를 나타냈다.

[0804] **b) 산화 스트레스**

[0805] 상이한 농도의 화합물 19로 수득된 결과를 하기 표에 기록하였다.

표 6

H_2O_2 첨가 후 24시간 동안의 배양물 중 인간 신생아 피부 섬유모세포 생존력

[0806]

배양 조건	산화 스트레스 후의 생존력 (%)			
	1h		24h	
양성 대조군 (스트레스 없음)	100	7.21	100	±1.3
스트레스 대조군 (100μM H_2O_2)	89	±4.7	74	±6.4
스트레스 + 5 mg/mL의 화합물 19	89	±2.7	109	±2.2
스트레스 + 10 mg/mL의 화합물 19	99	±0.5	120	±2.1
스트레스 + 15 mg/mL의 화합물 19	110	±2.0	127	±5.8

[0807] 표 6의 결과는, 5 mg/ml, 10 mg/ml 또는 15 mg/ml의 화합물 19가 첨가된 스트레스를 가한 세포의 생존력이 24시간 동안 증가하였고, 스트레스 대조군 (산화 스트레스 후 24시간에 각각 109 % 내지 127 % vs 74 %)의 것보다 훨씬 높게 유지되었다는 것을 나타냈다. 따라서, 화합물 19는 용량 의존적인 산화 스트레스에 대해 보존/보호 효과를 나타냈다.

[0808] 더욱이 화합물 19가 첨가된 배양물에서, 시간에서의 세포 생존력이 시간에 따라 증가하여 스트레스를 가한 세포에 성장/재생 효과를 나타냈다.

[0809] c) UV 스트레스

[0810] 상이한 농도의 화합물 17 및 화합물 10로 수득된 결과를 하기 표 7에 기록하였다.

표 7

UV 조사 후 24시간 동안의 배양물 중 인간 신생아 피부 섬유모세포 생존력

배양 조건	UV 스트레스 (11J/cm²) 후의 생존력 (%)		
	1h	3h	24h
양성 대조군 (스트레스 없음)	100 ±7.21	100 ±7.21	100 ±1.29
스트레스 대조군 (UV 조사)	10 ±3.1	6 ±1.61	12 ±5.3
조사 + 화합물 17 (5 mg/mL)	55 ±4.0	63 ±4.2	82 ±7.4
조사 + 화합물 17 (10 mg/mL)	53 ±2.4	46 ±3.2	94 ±9.0
조사 + 화합물 17 (15 mg/mL)	50 ±0.5	50 ±1.0	84 ±9.5
조사 + 화합물 19 (5 mg/mL)	53 ±6.6	71 ±5.9	89 ±14.0
조사 + 화합물 19 (10 mg/mL)	70 ±4.0	80 ±3.9	116 ±3.9
조사 + 화합물 19 (15 mg/mL)	67 ±1.7	80 ±1.8	112 ±2.7

[0811]

[0812] 상기 표에서 볼 수 있는 바와 같이, 스트레스 대조군 검정에서 조사된 세포는 UV 조사 후 1시간부터 이들 생존력이 명확하게 감소한 반면, 5 mg/ml의 화합물 17 또는 19가 첨가된 스트레스를 가한 세포의 생존력은 24시간 동안 증가하였으며, 스트레스 대조군의 것보다 훨씬 높게 유지되었다 (UV 스트레스 24시간 후 각각 82 % 및 89 % 대 12 %).

[0813] 따라서, 화합물 17 및 19는 UV 스트레스에 대해 보존/보호 효과를 나타냈다. 더욱이 화합물 17 또는 19가 첨가된 배양물에서, 스트레스받은 세포에 대한 성장 또는 재생 효과를 나타냈던 시간에서의 세포 생존력이 증가하였다.

[0814] d) 세균 스트레스

[0815] 5, 10 또는 15 mg/ml의 화합물 17의 3개 용액으로 수득된 OD_{490nm} 값을 하기 표 8에서 비교하였다.

표 8

세균 스트레스 후 48시간에서의 인간 신생아 피부 섬유모세포 용해

배양 조건	세균 스트레스 후 48시간에서의 용해 (OD_{490nm})
17 (5 mg/mL)	0.333 ± 0.003
17 (10 mg/mL)	0.293 ± 0.002
17 (15 mg/mL)	0.270 ± 0.005

[0816]

[0817] OD_{490nm} (세균 스트레스하 48시간에 세포 용해물을 나타냄)은 화합물 17의 양이 5 mg/ml에서 15 mg/ml로 상승한 경우 감소하였다. 따라서, 화합물 17은 세포상에서 세균 스트레스에 대해 보호 효과를 나타냈다.

[0818] III - 비교 연구

[0819] **화합물 17과 화합물 X (WO 2006/059227에서 화합물 15로 지칭됨) 간의 비교 안정성 연구**

[0820] 본 연구의 목적은 화합물 X와 비교되는 화합물 17의 염기성 조건들에 대한 뛰어난 안정성 개선을 입증하는 것이다. 이를 위하여 하기의 실험 세트를 수행하였다.

[0821] 제1 실험세트 (표 9의 실험 1 내지 7)에서, X (10 mg, 1.72 x 10^{-2} mmol)를 총 부피 355 ㎕의 산화중수소([X] = 4.8 x 10^{-2} mmol.mL^{-1}) 중 2 내지 8 당량의 NaOD와 함께 2시간 30분 동안 반응시키고, 이어서 D_2O 중 1M DCl로 산성화시켰다. 용액 중 모든 화합물을 확실하게 산성 형태로 만들기 위하여, DCl의 당량을 상기 용액을 중화시키는데 필요한 DCl의 양보다 3 당량 많게 조정한다 ($n_{Dcl}=n_{NaOD}$ +3). 산화중수소를 사용하여 부피를 544 ㎕로 조정하였다.

[0822] 제2 실험세트 (표 9의 실험 8 내지 14)에서, 17 (10 mg, 1.66 x 10^{-2} mmol)을 총 부피 343 ㎕의 산화중수소([17] = 4.8 x 10^{-2} mmol.mL^{-1}) 중 2 내지 8 당량의 NaOD와 함께 2시간 30분 동안 반응시키고, 이어서 D_2O 중 1M DCl로 산성화시켰다. 용액 중 모든 화합물을 확실하게 산성 형태로 만들기 위하여, DCl의 당량을 상기 용액을 중화시키는데 필요한 DCl의 양보다 3 당량 많게 조정한다 ($n_{DCl}=n_{NaOD}$ +3). 산화중수소를 사용하여 부피를 526 ㎕로 조정하였다.

표 9

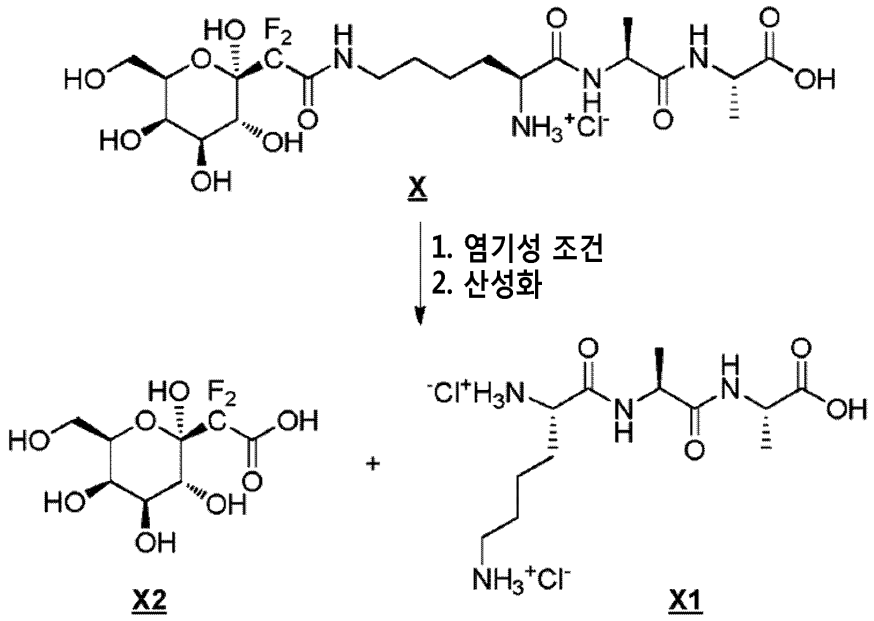
화합물 X							
실험 n°	1	2	3	4	5	6	7
$neq_{NaOD\ 1M}$	2	3	4	5	6	7	8
$V_{1D2O}(\mu L)$	320	303	286	269	251	234	217
$V_{NaOD\ 1M}(\mu L)$	34	52	69	86	103	120	138
$V_{reaction}(\mu L)$	355	355	355	355	355	355	355
$V_{DCl\ 1M}(\mu L)$	86	103	120	138	155	172	189
$V_{2D2O}(\mu L)$	103	86	69	52	35	17	0
V_{total}	544	544	544	544	544	544	544

화합물 17							
실험 n°	8	9	10	11	12	13	14
$neq_{NaOD\ 1M}$	2	3	4	5	6	7	8
$V_{1D2O}(\mu L)$	310	294	277	260	244	227	211
$V_{NaOD\ 1M}(\mu L)$	33	50	66	83	100	116	133
$V_{reaction}(\mu L)$	343	343	343	343	343	343	343
$V_{DCl\ 1M}(\mu L)$	83	100	116	133	149	166	183
$V_{2D2O}(\mu L)$	100	83	66	50	33	17	0
V_{total}	526	526	526	526	526	526	526

[0823]

[0824] 각 실험에 대하여 ^1H NMR 분석을 수행하였다. 이를 위하여, 산화중수소 중에서 실험을 수행하고 염기로 D_2O 중

1M NaOD 및 산으로 D_2O 중 1M DCl을 사용하였다. 이러한 ^1H NMR 분석은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 화합물 17의 분해의 부재 및 화합물 X의 분해를 나타낸다.



[0825]

[0826] ^1H NMR은, X 중 질소 원자에 연결된 리신 측쇄의 메틸렌 그룹에 해당하는 인테그레션 (CH_2NGP)(3.3 ppm)과 X1 중 동일한 메틸렌 그룹의 인테그레이션 (가수분해된 CH_2Lys)(3.0 ppm)을 비교함으로써, 형성된 X1의 양을 실제로 측정한다. 결과는 하기 표 10에 기록한다.

표 10

실험		neq_{NaOD}	인테그레이션 CH_2NGP	가수분해된 CH_2Lys 인테그레이션	가수분해 (%)
화합물 X	대조군	0	2	0.01	0.5
	1	2	2	0.04	2.0
	2	3	2	0.10	4.8
	3	4	2	0.30	13.0
	4	5	2	0.38	16.0
	5	6	2	0.47	19.0
	6	7	2	0.52	20.6
	7	8	2	0.57	22.2
화합물 17	대조군	0	2	0	0
	8	2	2	0	0
	9	3	2	0	0
	10	4	2	0	0
	11	5	2	0	0
	12	6	2	0	0
	13	7	2	0	0
	14	8	2	0	0

[0827]

[0828] 이러한 결과에 관해서, 화합물 X는, 화합물 17에 대해서는 그렇지 않으나, 염기성 매질에 감응성인 것으로 보인다. 실제로, 화합물 17의 초기 ^{1}H NMR 스펙트럼 (대조군 - 도 2) 및 실험 8 내지 14의 ^{1}H NMR 스펙트럼 (도 3에서 제시된 실험 14의 ^{1}H NMR 스펙트럼)이 매우 유사한 반면, 화합물 X의 초기 ^{1}H NMR 스펙트럼 (대조군 - 도 4) 및 실험 1 내지 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼 (실험 7의 ^{1}H NMR 스펙트럼은 도 5에 제시됨)은 화합물 X1 (및 따라서 화합물 X2)이 점진적으로 형성됨에 따라 화합물 X가 점진적으로 가수분해되었고, 이는 실험 7에서 22 %까지 가수분해하였다 (2시간 30분 동안 8 당량의 NaOD).

[0829] X의 가수분해로 생성된 화합물 X1 및 X2의 구조를 확인하기 위하여 하기의 실험을 수행하였고, 여기서 X (10 mg, 1.72 x 10^{-2} mmol)를 총 부피 355 $\mu\ell$의 산화중수소 ([X] = 4.8 x 10^{-2} mmol.mL^{-1}) 중 8 당량의 NaOD와 함께 3일 동안 반응시켰고, 이어서 D_2O 중 1M DCl로 산성화시켰다. 이러한 조건에서, 대부분의 모든 화합물 X은 가수분해되었고, 화합물 X의 가수분해 퍼센트는 ^{1}H NMR로 측정되어 표 11에 나타난 바와 같이 85 %였다.

표 11

실험	neq_{NaOD}	인테그레이션 CH_2NGP	가수분해된 CH_2Lys 인테그레이션	가수분해 (%)
A	0	2	0.01	0.5
B	8	2	11.13	85

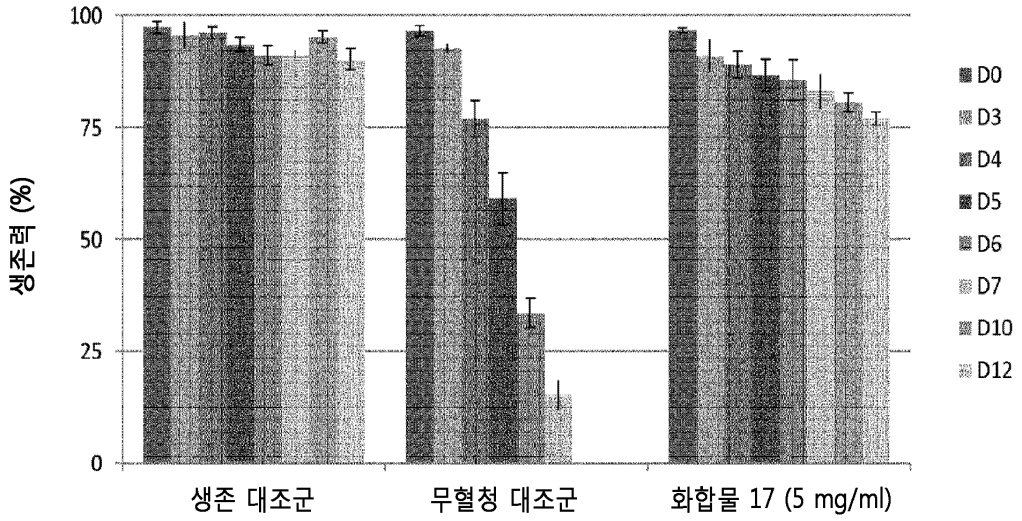
[0830]

[0831] 실험 A 및 B의 용액 ^{1}H NMR 스펙트럼이 각각 도 4 및 도 6에 나타나 있다.

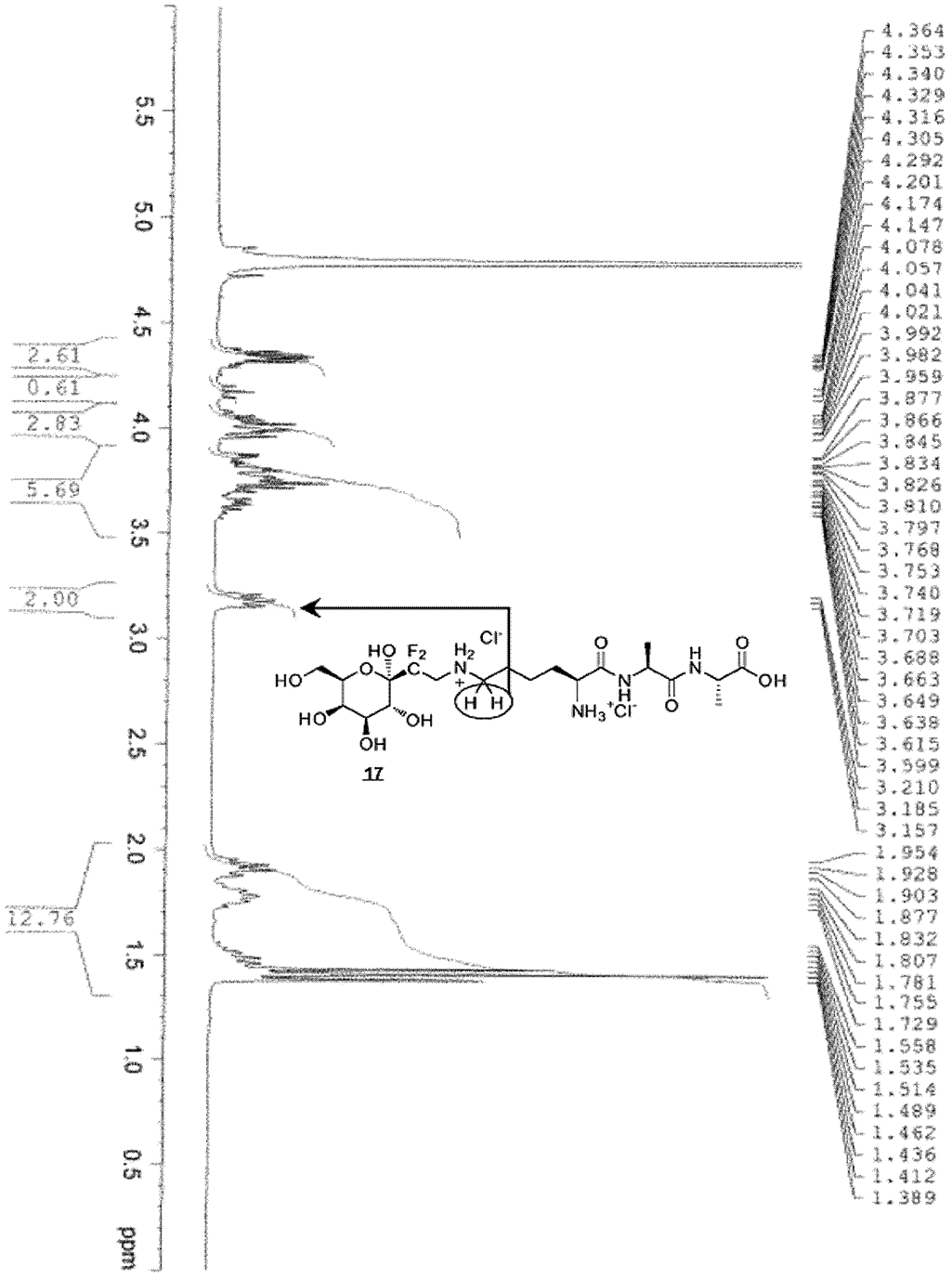
[0832] 실험 B의 용액을 질량분석법 (ESI^{+} 및 ESI^{-})으로 분석하였다. ESI^{+}에서, 각각 $[\underline{X1}\text{-}2HCl+H]^{+}$ 및 $[\underline{X1}\text{-}2HCl+Na]^{+}$에 해당하는 질량 289.2 및 311.2의 2개의 이온 첨가물을 검출하였다 (도 7에 제시된 질량 스펙트럼). ESI^{-}에서, 각각 $[\underline{X2}\text{-}H]^{-}$ 및 $[\underline{X1}\text{-}2HCl\text{-}H]^{+}$에 해당하는 질량 273.1 및 287.2의 2개의 이온 첨가물을 검출하였다 (도 8에 제시된 질량 스펙트럼).

도면

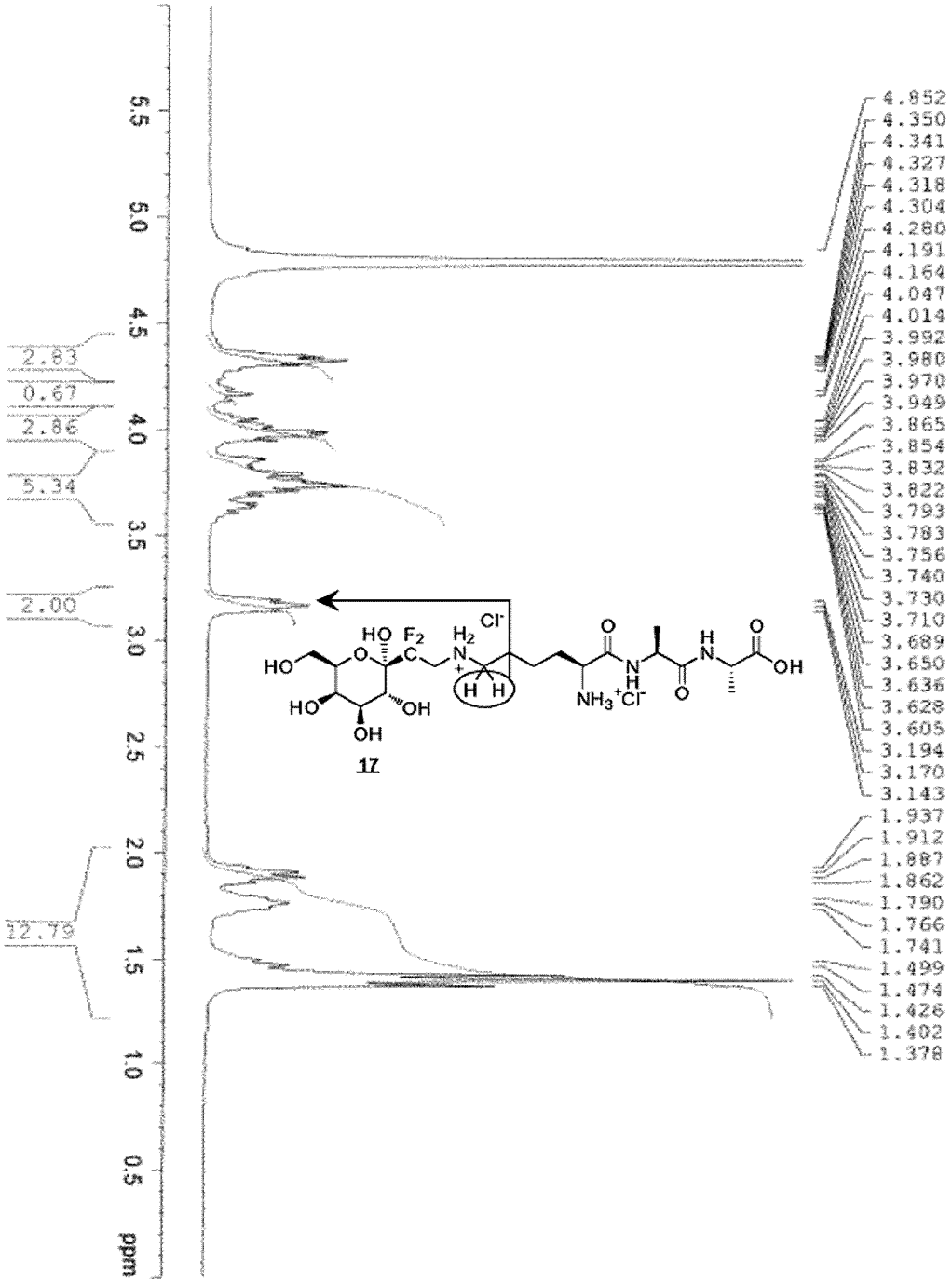
도면1



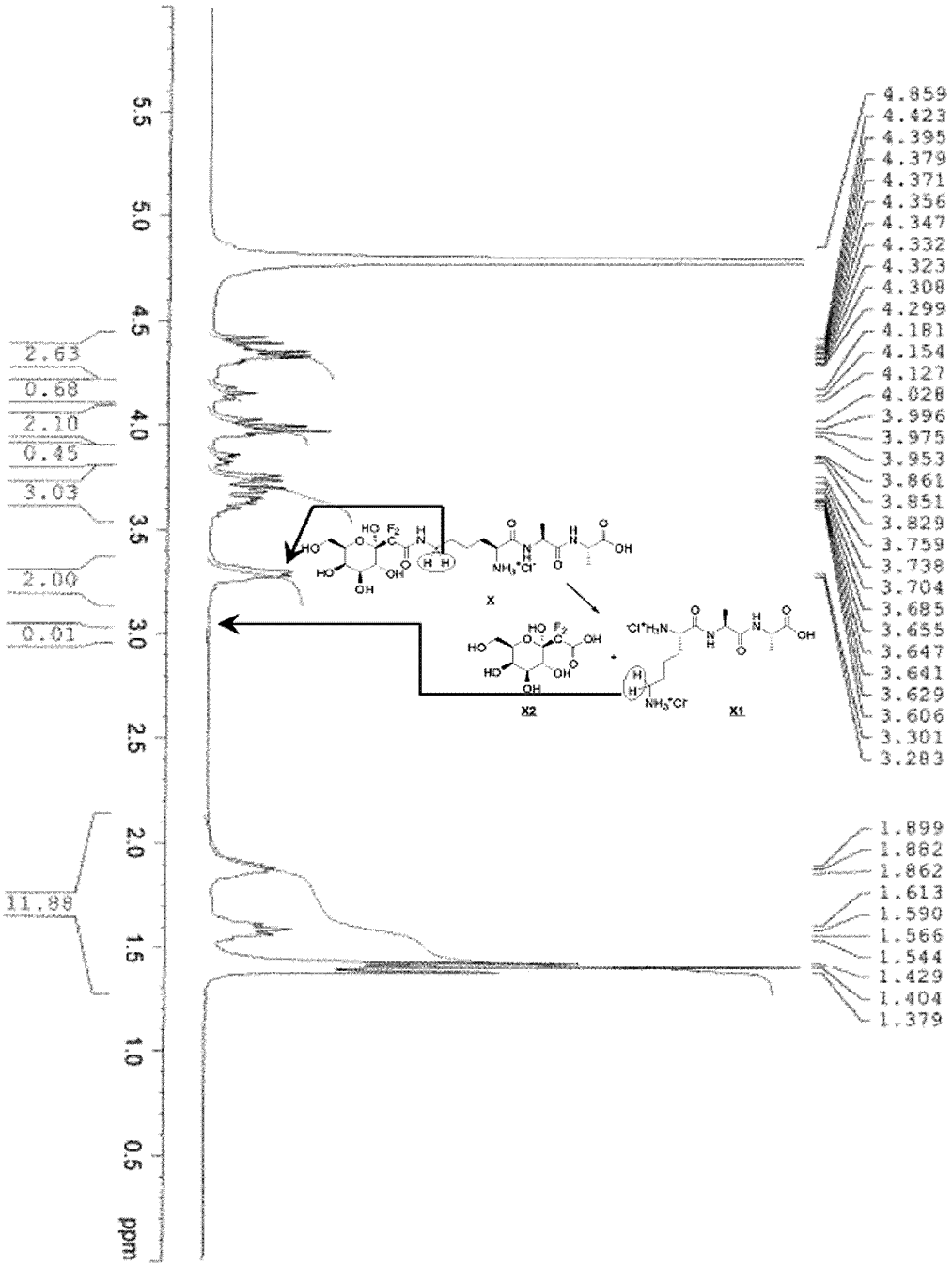
도면2


4.364
4.353
4.340
4.329
4.316
4.305
4.292
4.201
4.174
4.147
4.078
4.057
4.041
4.021
3.992
3.982
3.959
3.877
3.866
3.845
3.834
3.826
3.810
3.797
3.768
3.753
3.740
3.719
3.703
3.688
3.663
3.649
3.638
3.615
3.599
3.210
3.185
3.157
1.954
1.928
1.903
1.877
1.832
1.807
1.781
1.755
1.729
1.558
1.535
1.514
1.489
1.462
1.436
1.412
1.389
2.61
0.61
2.83
5.69
2.00
12.76
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
17

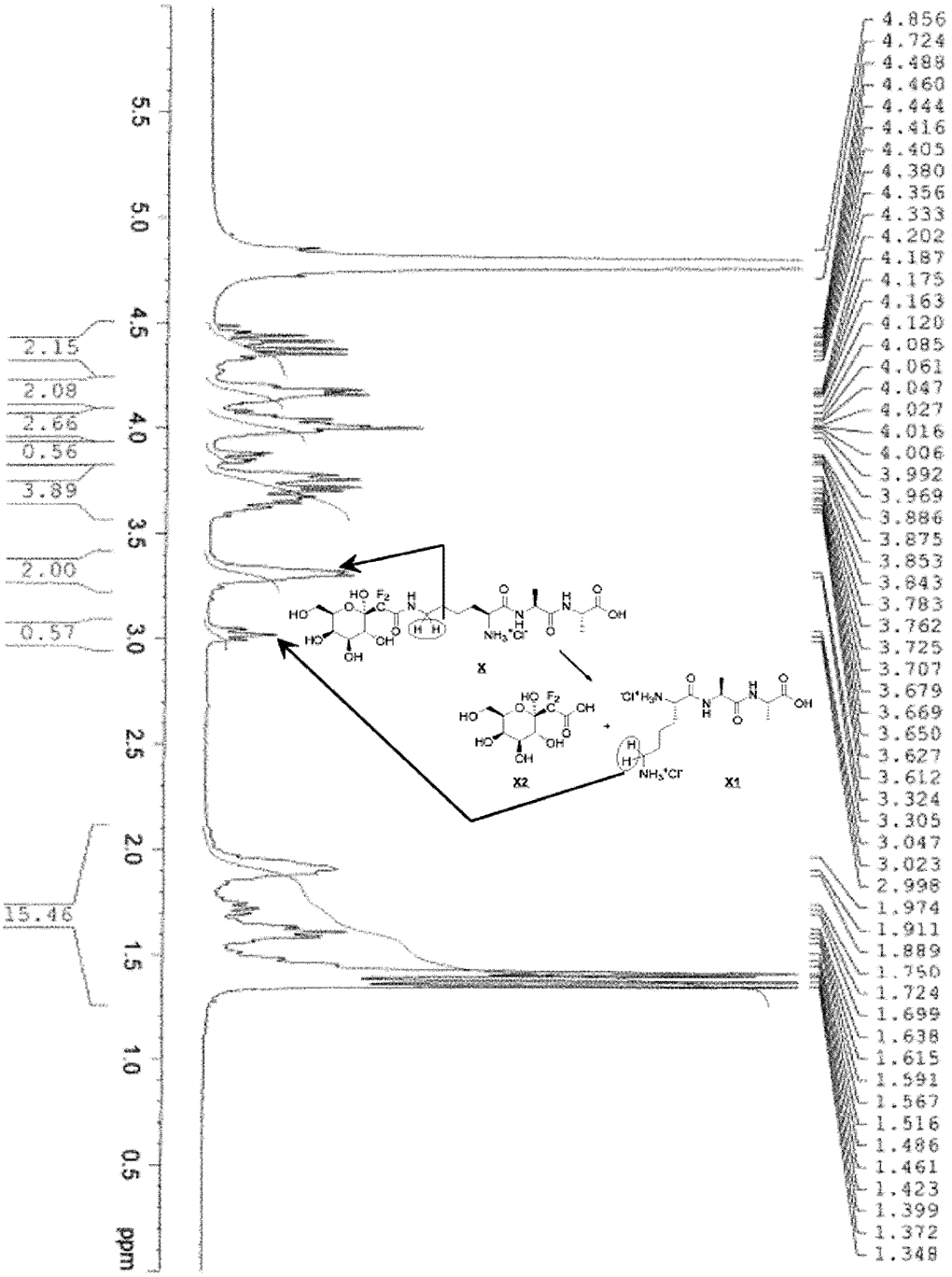
도면3


4.852
4.350
4.341
4.327
4.318
4.304
4.280
4.191
4.164
4.047
4.014
3.992
3.980
3.970
3.949
3.865
3.854
3.832
3.822
3.793
3.783
3.756
3.740
3.730
3.710
3.689
3.650
3.636
3.628
3.605
3.194
3.170
3.143
1.937
1.912
1.887
1.862
1.790
1.766
1.741
1.499
1.474
1.426
1.402
1.378
2.83
0.67
2.86
5.34
2.00
12.79
6.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
HO
HO
OH
OH
O
F2
C
H2
N
Cl-
H H
NH3+Cl-
O
N
H
O
H
N
O
OH
1Z

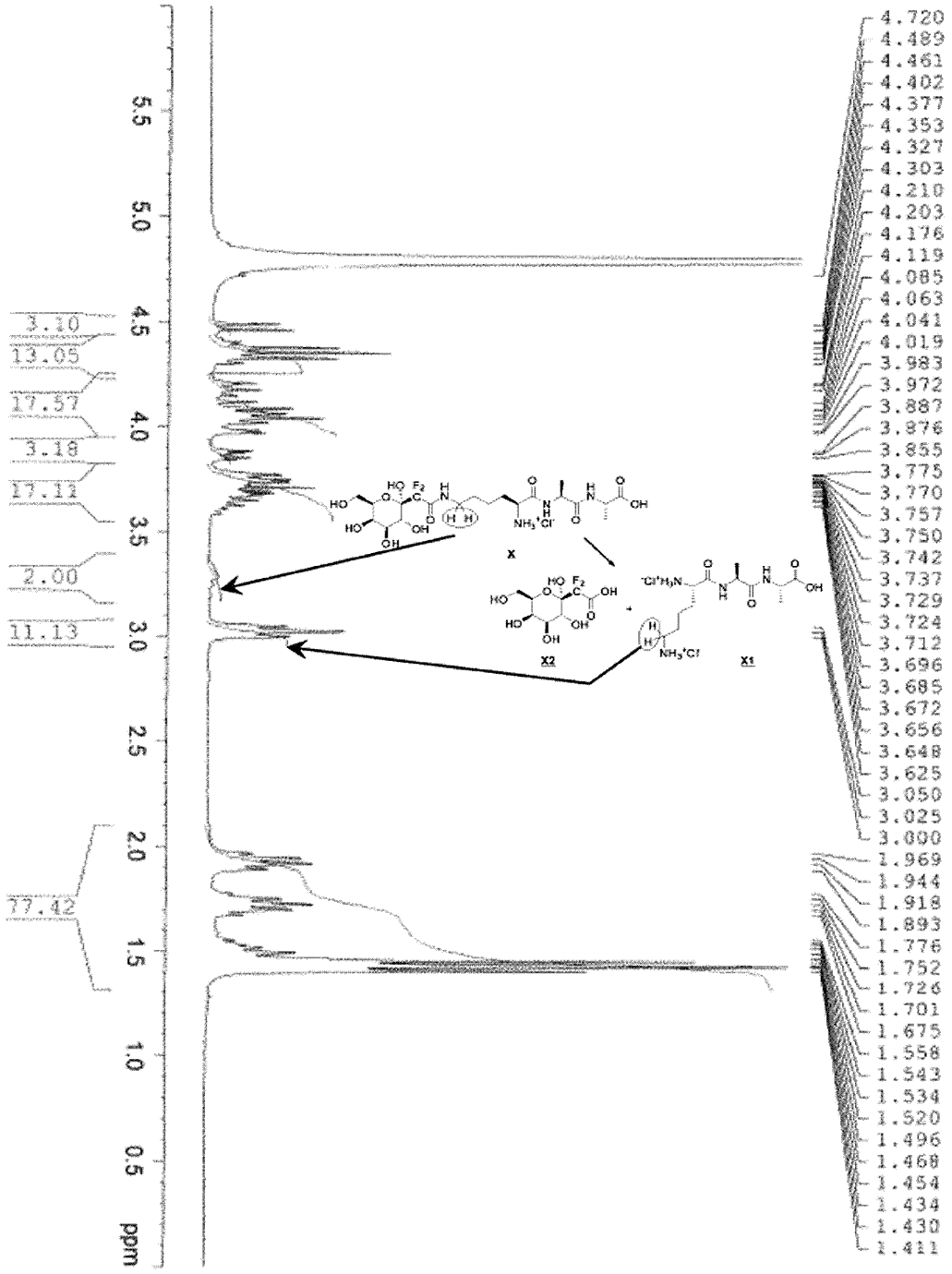
도면4


4.859
4.423
4.395
4.379
4.371
4.356
4.347
4.332
4.323
4.308
4.299
4.181
4.154
4.127
4.028
3.996
3.975
3.953
3.861
3.851
3.829
3.759
3.738
3.704
3.685
3.655
3.647
3.641
3.629
3.606
3.301
3.283
1.899
1.882
1.862
1.613
1.590
1.566
1.544
1.429
1.404
1.379
2.63
0.68
2.10
0.45
3.03
2.00
0.01
11.89
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
X
X2
X1

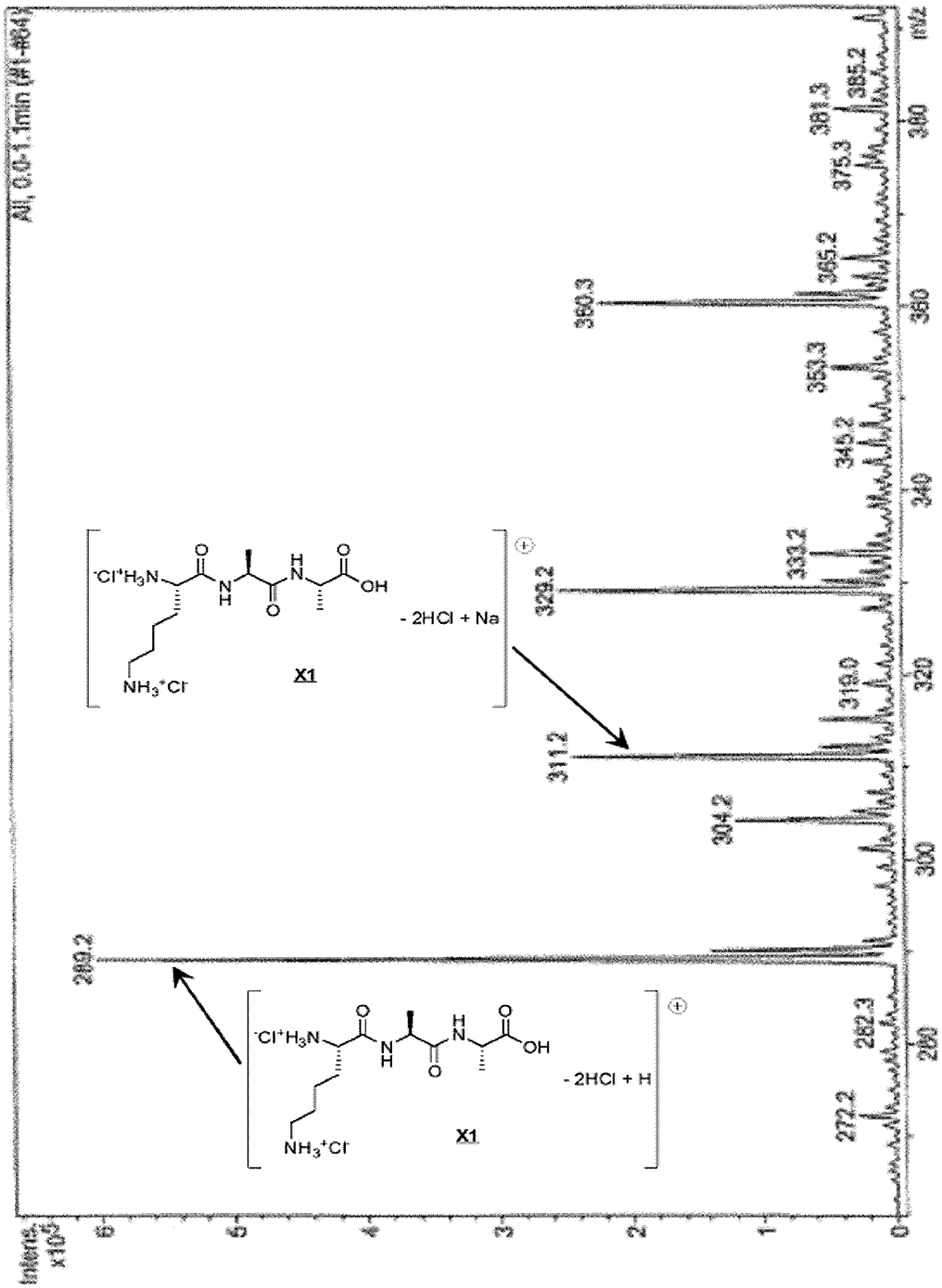
도면5


4.856
4.724
4.488
4.460
4.444
4.416
4.405
4.380
4.356
4.333
4.202
4.187
4.175
4.163
4.120
4.085
4.061
4.047
4.027
4.016
4.006
3.992
3.969
3.886
3.875
3.853
3.643
3.783
3.762
3.725
3.707
3.679
3.669
3.650
3.627
3.612
3.324
3.305
3.047
3.023
2.998
1.974
1.911
1.889
1.750
1.724
1.699
1.638
1.615
1.591
1.567
1.516
1.486
1.461
1.423
1.399
1.372
1.348
2.15
2.09
2.66
0.56
3.89
2.00
0.57
15.46
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
X
X2
X1

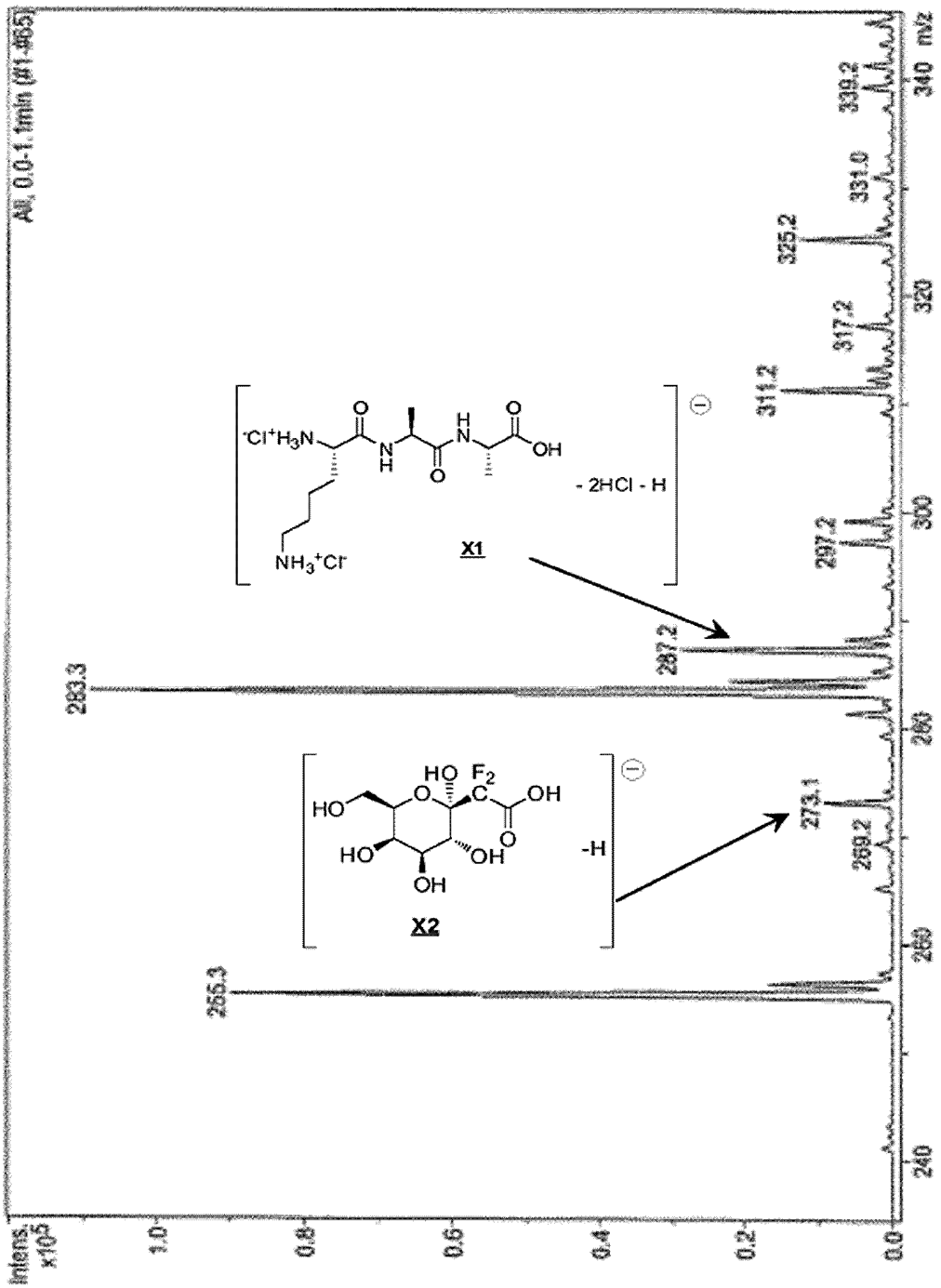
도면6


4.720
4.489
4.461
4.402
4.377
4.353
4.327
4.303
4.210
4.203
4.176
4.119
4.085
4.063
4.041
4.019
3.983
3.972
3.887
3.876
3.855
3.775
3.770
3.757
3.750
3.742
3.737
3.729
3.724
3.712
3.696
3.685
3.672
3.656
3.648
3.625
3.050
3.025
3.000
1.969
1.944
1.918
1.893
1.776
1.752
1.726
1.701
1.675
1.558
1.543
1.534
1.520
1.496
1.468
1.454
1.434
1.430
1.411
3.10
13.05
17.57
3.18
17.11
2.00
11.13
77.42
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
ppm
X
X2
X1

도면7


All, 0.0-1.1min (#1-#64)
Intens.
x10^5
m/z
289.2
311.2
329.2
360.3
X1
- 2HCl + H
- 2HCl + Na

도면8


All, 0.0-1.1min (#1-66)
Intens.
x10^5
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
240
260
280
300
320
340
m/z
283.3
265.3
287.2
297.2
311.2
317.2
325.2
331.0
339.2
273.1
269.2
- 2HCl - H
-H
X1
X2