



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0049139
 (43) 공개일자 2008년06월03일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C08B 37/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7009747(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2008년04월23일
 심사청구일자 2008년04월23일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2003-7004108
 원출원일자 2003년03월21일
 심사청구일자 2006년09월20일
 번역문제출일자 2008년04월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/FR2001/002918
 국제출원일자 2001년09월20일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2002/24754
 국제공개일자 2002년03월28일</p> <p>(30) 우선권주장
 00/12,094 2000년09월22일 프랑스(FR)</p> | <p>(71) 출원인
 사노피-아벤티스
 프랑스 파리 (우편번호:75013) 에비뉴 드 프랑스 174</p> <p>(72) 발명자
 두쇼소와, 필리페
 프랑스 에프-31200플루세 세밍 뒤 상 드 세르프 16 레지당 도라
 에르베르뜨, 장-마르크
 프랑스 에프-31170 뚜르네페이유 튀 드 라망디에 르 10
 <i>(뒷면에 계속)</i></p> <p>(74) 대리인
 김영, 장수길</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 바이오틴 또는 바이오틴 유도체와의 1 이상의 공유 결합을포함하는 항혈전 활성이 있는 다당류

(57) 요약

본 발명은 바이오틴 또는 바이오틴 유도체와의 1 이상의 공유 결합을 갖고 항혈전 활성을 갖는 신규 합성 다당류 및 상기 다당류를 중화시키기 위해서 아비딘 또는 스트렙타비딘을 사용하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

페띠뚜, 모리스

프랑스 에프-75645 파리 세텍스 13 뒤 뒤 자벨로
65

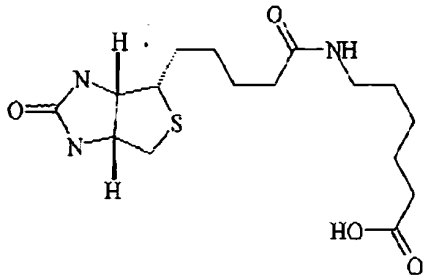
사비, 피에르

프랑스 에프-31600 세이세 세밍 뒤 샤프도-도 725

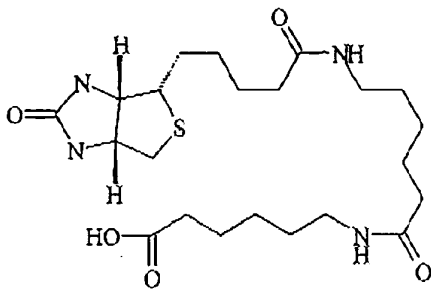
특허청구의 범위

청구항 1

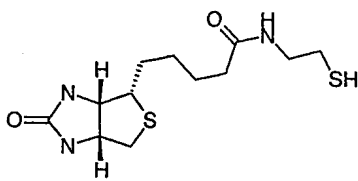
활성성분으로 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 바이오틴 또는 바이오틴 유도체와의 공유 결합을 나타내는 것을 특징으로 하는, 항혈전 활성을 갖는 합성 다당류 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 불안정형 협심증, 혈관성형술후 재협착 또는 혈관내 인공삽입물(prostheses)의 삽입으로부터 선택된 죽상경화증 및 당뇨병과 관련된 혈전색전성 장애, 또는 경색증, 말초 동맥 질환 또는 심방세동과 관련된 혈전색전성 장애; 정맥 기원의 혈전색전성 병리상태; 및 외과 수술 후 또는 중양의 증식에 따라 관찰되는 혈전성 합병증을 예방하거나 치료하기 위한 제약 조성물:



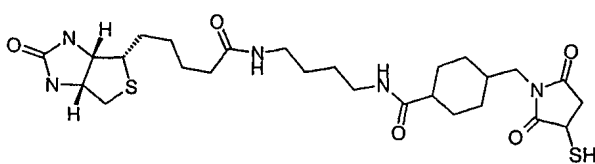
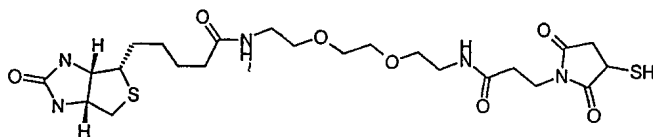
6-바이오틴아미도헥사노에이트,

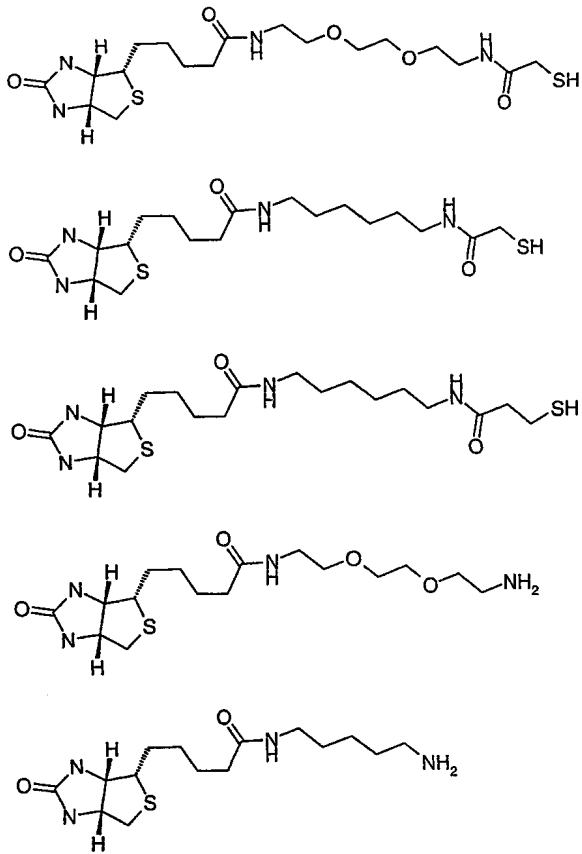


6-(6-바이오틴아미도헥산아미도)헥사노에이트,



2-바이오틴아미도에탄티올, 또는

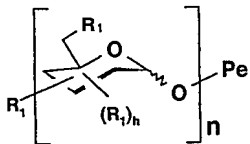




청구항 2

제1항에 있어서, 다당류가 하기 화학식 I의 다당류 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염인 제약 조성물:

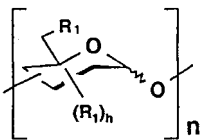
<화학식 I>



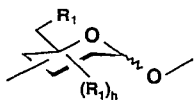
상기 식에서,

- 물결모양의 선은 피라노스 고리의 면의 아래쪽 또는 위쪽에 위치한 결합을 의미하고,

<화학식 Po>



Po는 아노머성 탄소를 통하여 Pe에 결합된 n 개의 동일하거나 상이한 다당류 단위를 포함하는 다당류를 의미하며,

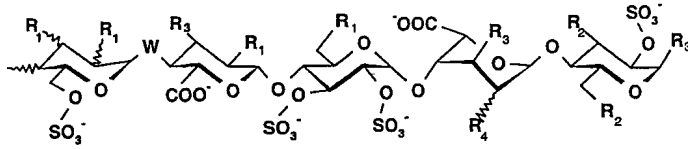


는 육탄당, 오탄당 및 상응하는 데옥시 당으로부터 선택된 피라노스 구조를 갖는 다당류 단위의 도식적 표현이

고, 이 단위는 그의 아노머성 탄소를 통하여 다른 단당류 단위에 결합되며, 이 단위의 히드록실기는 동일하거나 상이한 R₁기에 의해 치환되고, R₁은 하기하는 바와 같으며,

- Pe는 하기 구조의 오당류 (pentasaccharide)를 나타내고,

<화학식 Pe>



- h는 1 또는 2이고,

- n은 정수로서 0 내지 25의 임의의 값을 가질 수 있고,

- R₁은 -T-Biot 연결기, (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내고,

- R₂는 -T-Biot 연결기, (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내고,

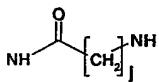
- R₃는 -T-Biot 연결기 또는 (C₁-C₆)알콕시기를 나타내고,

- R₄는 -T-Biot 연결기, (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내거나 또는 R₄는 -O-CH₂- 브리지를 구성하고, 여기서 -CH₂- 기는 동일 고리 상의 카르복실 작용기를 갖는 탄소 원자에 결합되며;

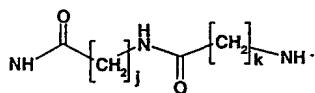
R₁, R₂, R₃ 및 R₄ 치환체 중 1 이상이 -T-Biot 기를 나타내는 것으로 이해되고,

- W는 산소 원자 또는 메틸렌기를 나타내고,

- T는 NH,

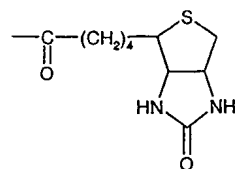


및



로부터 선택된 연결기 중 하나를 나타내고, 여기서 j 및 k는 서로 같거나 다르며, 1 내지 10 중 임의의 값을 가질 수 있는 정수이고,

- Biot는 하기 기를 나타낸다.



명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <1> 본 발명은 바이오틴 또는 바이오틴 유도체와의 1 이상의 공유 결합을 나타내고 헤파린의 항응고성 및 항혈전성 약리 활성을 갖는 신규 합성 올리고- 및 다당류에 관한 것이다.
- <2> 헤파린은 특히 항트롬빈 III (AT III)를 통하여 혈액 응고 캐스케이드에 관여하는 두 효소, 즉 인자 Xa 및 인자 IIa (또는 트롬빈)의 억제를 촉매한다. 저분자량 헤파린 (LMWHs)을 포함하는 제제는 4 내지 30 개의 단당류로 형성된 사슬을 포함하고 트롬빈에 대해서 보다 인자 Xa에 대하여 더 선택적으로 작용하는 성질을 갖는다.
- <3> 인자 Xa의 억제에는 헤파린이 항트롬빈-결합 도메인 (도메인-A)을 통하여 AT III에 부착하는 것이 필요하며, 인자 IIa (트롬빈)의 억제에는 도메인-A를 통한 AT III에의 부착 및 덜 알려진 결합 도메인 (도메인-T)을 통한 트롬빈에의 부착이 필요한 것으로 알려졌다.
- <4> 헤파린의 도메인-A 영역에 해당하는 합성 올리고당류는 공지되어 있다. 이들은 예를 들면 EP 84 999 및 EP 529 715, WO 99/36428로 공개된 특허 출원, 및 문헌 [Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 1509-1516]에 개시되어 있다. 이 합성 올리고당류는 트롬빈에 대해서는 아무런 활성을 갖지 않으면서 항트롬빈 III를 통하여 응고의 인자 Xa를 선택적으로 억제하는 성질을 갖는다. 이들은 정맥혈전증에서 항혈전 활성을 나타낸다.
- <5> AT III의 활성화를 통하여 트롬빈 및 인자 Xa를 억제할 수 있는 합성 올리고당류는 WO 98/03554 및 WO 99/36443으로 공개된 특허 출원에 개시되어 있다.
- <6> 신규 생물학적 활성을 갖는 설페이트화 및 알킬화 다당류 유도체가 이 특허출원에 개시된다. 이들은 특히 항응고 및 항혈전성이다. 특히 이러한 설페이트화 및 알킬화 다당류는 탄화수소 골격에 붙은 알킬기 및 설페이트기의 배열에 따라 강력한 항혈전제 및 항응고제가 될 수 있는 것으로 알려졌다. 더욱 일반적으로, 다당류 서열을 제조함으로써 GAG 유형의 활성을 정교하게 조절하여 헤파린의 항응고 및 항혈전 약리 활성을 나타내는 매우 활성이 큰 생성물을 얻을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 헤파린과 비교하면, 이들은 특정 구조를 갖고, 헤파린의 혈소판감소성 효과의 원인인 혈소판 인자 4와 반응하지 않는다는 이점을 나타낸다.
- <7> 그러나, WO 98/03554 및 WO 99/36443으로 공개된 특허 출원 및 특허 EP 529 715에 개시된 몇몇 생성물은, 특히 이들 생성물이 반감기가 길다면 인간의 치료제로 사용하기에 문제점이 있는 것으로 입증될 수 있다. 상기 생성물을 사용하여 혈전증을 예방 또는 치료하는 경우에, 출혈이 일어나지 않도록 하면서 혈액의 유동을 재확립하거나 유지시켜야 한다.
- <8> 이는 어떠한 우발적 원인에 대한 치료를 받고 있는 환자에게서도 출혈이 유발될 수 있다고 잘 알려져 있기 때문이다. 항혈전 치료를 받는 환자를 외과적으로 처치하는 것도 필요할 수 있다. 또한, 몇몇 외과적 과정 중, 혈액 응고를 예방하기 위하여 항응고제가 고용량으로 사용될 수 있고, 수술의 말기에 이를 중화하는 것이 필요하다. 따라서 언제든지 중화시켜서 항응고 활성을 중단시킬 수 있는 항혈전제가 유리하다. 이러한 점에서, 상기한 공지의 합성 올리고당류는 프로타민 설페이트를 포함하는 헤파린 또는 LMWH에 대한 공지의 해독제에 의해 쉽게 중화될 수 없다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

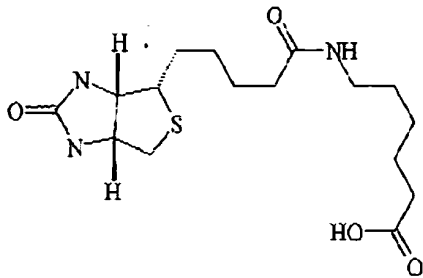
- <9> 본 발명은 WO 98/03554 및 WO 99/36443으로 공개된 특허 출원 및 특허 EP 529 715에 개시된 화합물과 유사한 구조를 갖는 신규 합성 다당류에 관한 것이다: 본 발명의 대상인 합성 올리고당류의 구조는 이들이 바이오틴 (헥사히드로-2-옥소-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-펜탄산)과 또는 바이오틴 유도체와의 공유 결합을 나타낸다는 점에서 변형되었다. 놀랍게도, 바이오틴 또는 바이오틴 유도체의 도입은 다당류의 약물학적 활성을 변형시키지 않는 것으로 보인다. 사실, 본 발명의 대상인 신규 다당류는 선행 기술의 올리고당류와 비견할 만한 항혈전 활성을 갖는다. 그러나, 이들은 위급 상황에서 특정 해독제에 의해 신속히 중화될 수 있다는 이점을 추가적으로 갖는다. 이 특정 해독제는 바이오틴에 대한 매우 높은 친화성을 갖고 각각 대략 66,000 및 60,000 Da의 질량을 갖는 두 개의 4량체 단백질인 아비딘 (머크 인텍스, 12판, 1996, M.N. 920, 151-152 페이지) 또는 스트렙타비딘이다.

발명의 구성 및 작용

- <10> 일반적으로, 본 발명은 바이오틴 또는 바이오틴 유도체와 1 이상의 공유 결합을 갖는 항혈전 활성의 합성 다당류에 관한 것이다.

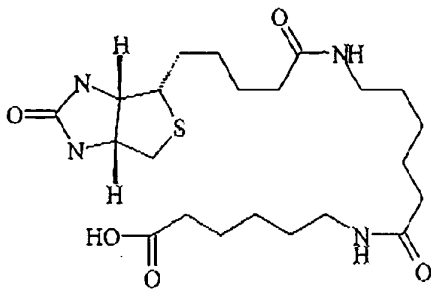
<11> 바이오틴 유도체로서는, 피어스 (Pierce) 카탈로그 1999-2000, 62 내지 81 페이지에 기재된 바이오틴 유도체, 예를 들면

<12> 6-바이오틴아미도헥사노에이트,



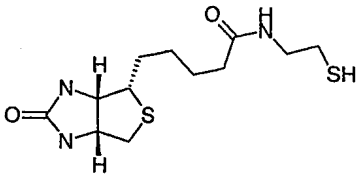
<13>

<14> 또는 6-(6-바이오틴아미도헥산아미도)헥사노에이트,



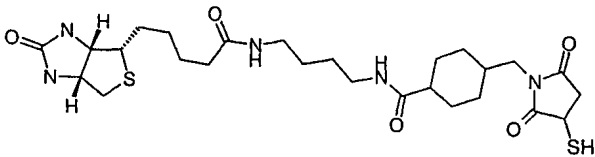
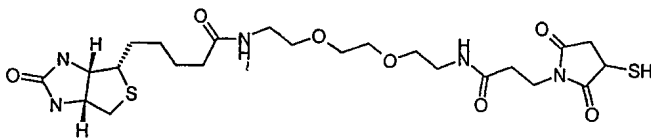
<15>

<16> 또는 2-바이오틴아미도에탄티올

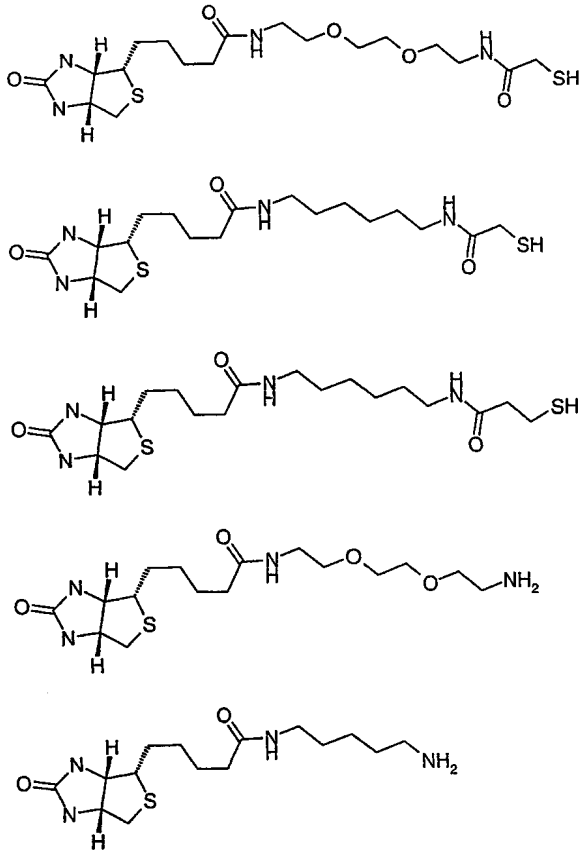


<17>

<18> 또는 하기 화학식의 화합물을 들 수 있다.



<19>



<20>

<21> 특히, 본 발명의 대상은 하기 화학식 I의 다당류 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염이다:

<22> [화학식 I]

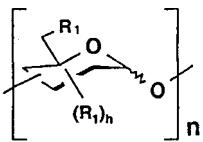


<23>

<24> 상기 식에서,

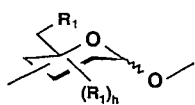
<25> - 물결모양의 선은 하기 화학식 Po의 피라노스 고리의 면의 아래쪽 또는 위쪽에 위치한 결합을 의미하고,

<26> [화학식 Po]



<27>

<28> Po는 아노머성 탄소를 통하여 Pe에 결합된 n 개의 동일하거나 상이한 다당류 단위를 포함하는 다당류를 의미하고



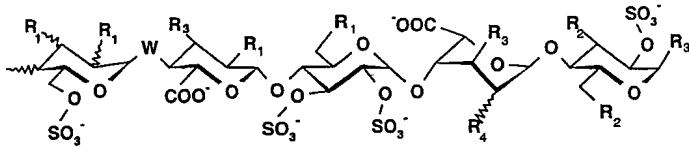
<29>

<30> 는 육탄당, 오탄당 및 상응하는 데옥시 당으로부터 선택된 피라노스 구조를 갖는 다당류 단위의 도식적 표현이고, 이 단위는 아노머성 탄소를 통하여 다른 다당류 단위에 결합되고, 이 단위의 히드록실기는 동일하거나 상이

한 R₁기에 의해 치환되고, R₁은 하기하는 바와 같고,

<31> - Pe는 하기 구조의 오당류 (pentasaccharide)를 나타내고:

<32> [화학식 Pe]



<33>

<34> - h는 1 또는 2이고,

<35> - n은 정수로서 0 내지 25의 임의의 값을 가질 수 있고,

<36> - R₁은 -T-Biot 연결기, (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내고,

<37> - R₂는 -T-Biot 연결기, (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내고,

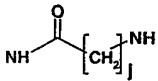
<38> - R₃는 -T-Biot 연결기 또는 (C₁-C₆)알콕시기를 나타내고,

<39> - R₄는 -T-Biot 연결기, (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내거나 또는 R₄는 -O-CH₂- 브리지를 구성하고, 여기서 -CH₂- 기는 동일 고리 상의 카르복실 작용기를 갖는 탄소 원자에 결합되어 있고;

<40> R₁, R₂, R₃ 또는 R₄ 치환체 중 1 이상이 -T-Biot 기를 나타내는 것으로 이해되고,

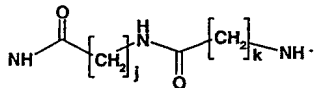
<41> - W는 산소 원자 또는 메틸렌기를 나타내고,

<42> - T는 NH,



<43>

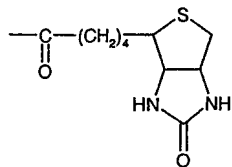
<44> 또는



<45>

<46> 로부터 선택된 연결기를 나타내고, 여기서 j 및 k는 서로 같거나 다르며, 1 내지 10 중 임의의 값을 갖는 정수 이고,

<47> - Biot는 하기 기를 나타낸다.



<48>

<49> 상기한 바와 같이, 일반적으로 본 명세서에서, 물결모양 선은 피라노스 고리의 면의 아래쪽 또는 위쪽에 위치한 결합을 의미한다.

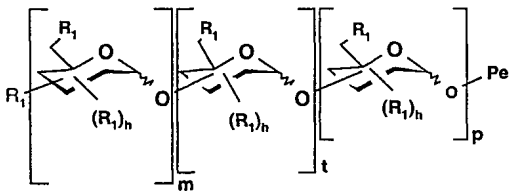
<50> Po에 존재하는 단당류는 서로 같거나 다를 수 있으며 당간 결합은 α 또는 β 유형일 수 있다.

<51> 이 단당류는 유리하게는 D 또는 L 육탄당인 알로스, 알트로스, 글루코스, 만노스, 갈로스, 이도스, 갈락토스 또는 탈로스 (이 경우, h = 2임) 또는 D 또는 L 오탄당인 리보스, 아라비노스, 크실로스 또는 릭소스 (이 경우, h

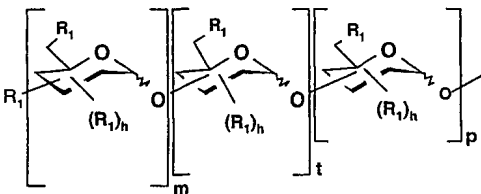
= 2 임)로부터 선택된다. 다른 단당류, 예를 들면 데옥시 당도 또한 사용될 수 있다 ($h = 1$ 및(또는) $-\text{CH}_2\text{R}_1 = \text{CH}_3$).

- <52> 다당류 부분 Po는 0 내지 25 개의 알킬화 및 디- 또는 트리설페이트화된 단당류 단위로 이루어질 수 있다.
- <53> 다당류 부분 Po는 또한 0 내지 25 개의 알킬화 및 모노- 또는 디설페이트화된 단당류 단위로 구성될 수 있다.
- <54> 다당류 부분 Po는 0 내지 25 개의 하전되지 않은(않거나) 부분적으로 하전되고(되거나) 완전히 하전된 알킬화된 단당류 단위로 이루어질 수 있다.
- <55> 하전되거나 하전되지 않은 단위는 사슬을 따라 분산되거나 한편으로는 하전되거나 되지 않은 당 도메인으로 나누어질 수 있다.
- <56> 단위 간의 결합은 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6일 수 있고 α 또는 β 유형일 수 있다.
- <57> 본 명세서에서, L-이두론산에 대해서는 $^1\text{C}_4$ 배좌를, D-글루쿠론산에 대해서는 $^4\text{C}_1$ 배좌를 나타내는 것으로 선택되었지만, 일반적으로 단당류의 용액 중에서 상기 배좌는 변동하는 것이 잘 알려져 있다.
- <58> 따라서, L-이두론산은 $^1\text{C}_4$, $^2\text{S}_0$ 또는 $^4\text{C}_1$ 배좌를 가질 수 있다.
- <59> 본 발명의 한 측면에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 I.1의 다당류 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

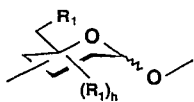
<60> [화학식 I.1]



- <61>
- <62> 상기 식에서,



- <63>
- <64> 은 아노머성 탄소를 통해 화학식 I에 대해서 정의된 Pe에 결합된 다당류 Po의 특정 군을 의미하고,

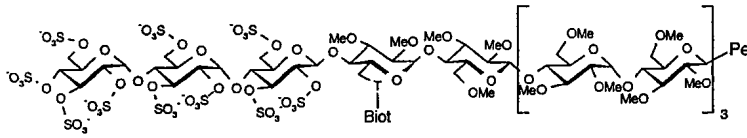


- <65>
- <66> 는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고,
- <67> - R_1 기는 화학식 I에 대해서 정의한 바와 같고, 동일 단당류에 대해서 같거나 다를 수 있고,
- <68> - $[\]_m$ 에 존재하는 단당류는 m 번 반복되고, $[\]_t$ 에 존재하는 단당류는 t 번 반복되고, $[\]_p$ 에 존재하는 단당류는 p 번 반복되고,
- <69> - m 은 1 내지 5의 정수이고, t 는 0 내지 24의 정수이며, p 는 0 내지 24의 정수이고, $1 \leq m + t + p \leq 25$ 인 것으로 이해된다.
- <70> 화학식 I.1의 다당류 중에서, R_1 , R_2 , R_3 또는 R_4 치환체 중 하나만이 T-Biot 연결기를 나타내는 다당류 (여기서 T 및 Biot는 화학식 I에 정의한 바와 같음) 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 또다른 측면을 구

성한다.

<71> 특정 측면에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 I.2의 16당류 (hexadecasaccharide) 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

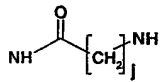
<72> [화학식 I.2]



<73>

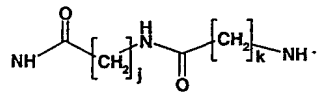
<74> 상기 식에서,

<75> - T는 NH,



<76>

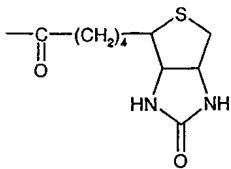
<77> 또는



<78>

<79> 로부터 선택된 연결기 중의 하나를 나타내고, 여기서 j 및 k는 서로 같거나 다르며, 1 내지 10 중 임의의 값을 가질 수 있는 정수이고,

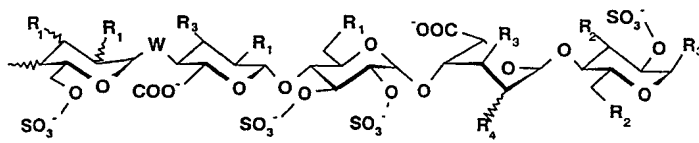
<80> - Biot는 하기 기를 나타내고:



<81>

<82> - Pe는 하기 구조의 오당류를 나타내고

<83> <화학식 Pe>



<84>

<85> 여기서,

<86> - R1은 (C1-C6)알콕시기 또는 -OSO3⁻ 기를 나타내고,

<87> - R2는 (C1-C6)알콕시기 또는 -OSO3⁻ 기를 나타내고,

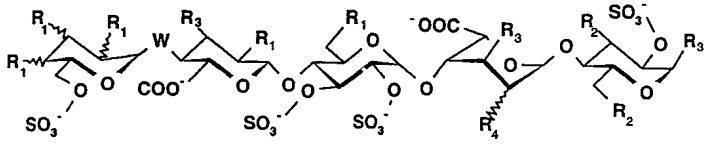
<88> - R3는 (C1-C6)알콕시기를 나타내고,

<89> - R4는 (C1-C6)알콕시기 또는 -OSO3⁻ 기를 나타내거나 또는 R4는 -O-CH2- 브리지를 구성하고, 여기서 -CH2- 기는 동일 고리 상의 카르복실 작용기를 갖는 탄소 원자에 결합되어 있고;

<90> - W는 산소 원자 또는 메틸렌기를 나타낸다.

<91> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 I.3의 오당류 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

<92> [화학식 I.3]

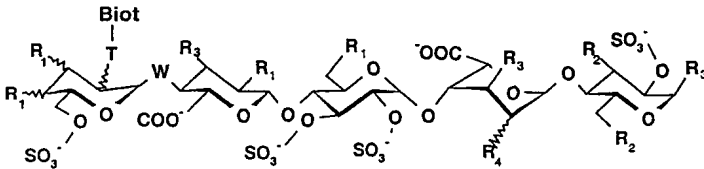


<93>
<94> 여기서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 W는 화학식 I에 대하여 정의한 바와 같다.

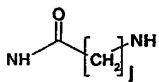
<95> 화학식 I.3의 오당류 중, R₁, R₂, R₃ 또는 R₄ 치환체 중 하나만이 -T-Biot 연결기를 나타내는 오당류 (여기서, T 및 Biot는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음) 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 또다른 측면을 구성한다.

<96> 화학식 I.3의 오당류 중, 본 발명의 또다른 대상은 화학식 I.4의 오당류 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염이다:

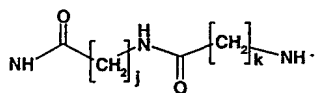
<97> [화학식 I.4]



<98>
<99> 여기서,
<100> - T는 NH,

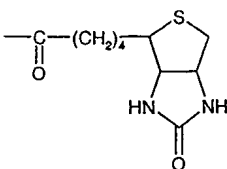


<101>
<102> 또는



<103>
<104> 로부터 선택된 연결기 중의 하나를 나타내고, 여기서 j 및 k는 서로 같거나 다르며, 1 내지 10 중 임의의 값을 가질 수 있는 정수이고,

<105> - Biot는 하기 기를 나타내고:



<106>
<107> - R₁은 (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내고,
<108> - R₂는 (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내고,
<109> - R₃는 (C₁-C₆)알콕시기를 나타내고,

- <110> - R₄는 (C₁-C₆)알콕시기 또는 -OSO₃⁻ 기를 나타내거나 또는 R₄는 -O-CH₂- 브리지를 구성하고, 여기서 -CH₂- 기는 동일 고리 상의 카르복실 작용기를 갖는 탄소 원자에 결합되어 있고;
- <111> - W는 산소 원자 또는 메틸렌기를 나타낸다.
- <112> 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명은 하기 다당류에 관한 것이다:
- <113> - 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-바이오틴아미도-6-데옥시-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염,
- <114> - 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-[6-(바이오틴아미도)-헥사미도]-6-데옥시-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염,
- <115> - 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-[6-(6-바이오틴아미도)헥사미도]헥사미도]-6-데옥시-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염,
- <116> - 메틸 (2-바이오틴아미도-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염,
- <117> - 메틸 (2-[N-(6-바이오틴아미도)헥사미도]-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염,
- <118> - 메틸 (2-[6-(6-바이오틴아미도)헥사미도]헥사미도]-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염.
- <119> 본 발명은 산 형태 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 중 하나의 형태의 다당류를 포함한다. 산 형태에는, -COO⁻ 및 -SO₃⁻ 작용기가 각각 -COOH 및 -SO₃H 형태로 있다.
- <120> "본 발명의 다당류의 제약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 1 이상의 -COO⁻ 및(또는) -SO₃⁻ 작용기가 제약학적으로 허용가능한 양이온에 이온적으로 결합된 다당류를 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명에 따른 바람직한 염은 그에 대한 양이온이 알칼리 금속의 양이온으로부터 선택된 것 및 더욱 바람직하게는 양이온이 Na⁺ 또는 K⁺인 것이다.
- <121> 상기 화학식 I의 화합물은 또한 1 이상의 수소 또는 탄소 원자가 그의 방사성 동위원소, 예를 들면 삼중수소 또

는 탄소-14로 대체된 것을 포함한다. 이러한 표지된 화합물은 연구, 대사 또는 약동학적 연구 및 리간드로서 생화학적 분석에 사용된다.

- <122> 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법의 원리는 문헌에 기재된 바와 같이 제조되는 디- 또는 올리고당류 기본 합성단위체의 사용을 포함한다. 특히 특허 또는 특허 출원 EP 300 099, EP 529 715, EP 621 282 및 EP 649 854 및 문헌 [C. van Boeckel, M. Petitou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1671-1690]을 참조할 것이다. 이러한 합성단위체는 추후 서로 결합되어 본 발명에 따른 다당류의 완전히 보호된 등가물을 제공한다. 이 보호된 등가물은 추후 본 발명에 따른 화합물로 전환된다.
- <123> 상기한 기본 합성단위체 중의 하나는 바이오틴 또는 바이오틴 유도체의 추후 도입을 가능하게 하는 특정 보호된 작용기, 예를 들면 아지도기의 형태의, 또는 N-프탈아미도기의 형태로 보호된 잠재 아민 작용기를 포함한다.
- <124> 상기한 커플링 반응에서, 아노머성 탄소가 활성화된 "공여자"인 디- 또는 올리고당류는 유리 히드록실기를 갖는 "수용체"인 디- 또는 올리고당류와 반응한다.
- <125> 본 발명은 첫번째 단계에서, 설페이트화된 다당류 Po의 보호된 전구체에 의해 비환원 말단에서 확장된 Pe 도메인의 보호된 전구체를 포함하는, 원하는 다당류 I의 완전히 보호된 등가물을 합성하고 (이 전구체 중 하나는 특히 바이오틴 또는 바이오틴 유도체의 추후 도입을 위한 적절히 보호된 아민 작용기를 포함함); 두번째 단계에서, 음전하를 띤 기를 도입하고(하거나) 노출시키고; 세번째 단계에서, 아민 작용기의 보호기를 제거하고 바이오틴 또는 바이오틴 유도체를 도입하는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- <126> Pe의 합성은 특허 PO 98/03554 및 WO 99/36443으로 공개된 특허 출원 및 상기 인용 문헌에 기재된 방법에 따라 수행된다.
- <127> Po의 전구체인 다당류 부분은 올리고당의 합성 방법 (G.J. Boons, *Tetrahedron*, 1996, 52, 1095-1121, WO 98/03554 및 WO 99/36443)을 사용하여 당업자에게 공지인 반응에 따라 합성하고, 글리코시드 결합 공여체인 올리고당이 글리코시드 결합 수용체인 올리고당과 결합하여 또다른 올리고당이 생성될 때, 그 올리고당의 크기는 두개의 반응성 종의 크기의 합과 같다. 원하는 화학식 I의 화합물이 얻어질 때까지 이 순서를 반복한다. 원하는 최종 화합물의 성질 및 전하의 프로파일에 의해 당업자에게 공지인 규칙에 따라 합성의 다양한 단계에서 사용된 화학물질의 성질이 결정된다. 예를 들면, 문헌 [C. van Boeckel and M. Petitou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1671-1690] 또는 문헌 [H. Paulsen, "Advances in selective chemical syntheses of complex oligosaccharides", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 21, 155-173 (1982)]을 참조할 수 있다.
- <128> 본 발명의 화합물은 하기의 일련의 반응을 사용함으로써 완전히 보호된 다당류 전구체로부터 얻는다:
- <129> - O-설포기로 전환되어야 하는 알콜 작용기 및 카르복실산을 골격의 제조 중 사용된 보호기를 제거함으로써 탈보호시키고, 그 후,
- <130> - 이어서 설포기를 도입하고,
- <131> - 바이오틴 또는 바이오틴 유도체의 도입을 가능하게 하는 아민 작용기를 탈보호시키고,
- <132> - 바이오틴 또는 바이오틴 유도체를 통상의 아미노/산 커플링 반응에 의해서 도입한다.
- <133> 본 발명의 화합물은 올리고당 합성 분야의 당업자에게 공지인 다양한 전략을 사용하여 무리 없이 제조될 수 있다.
- <134> 상기한 방법은 본 발명의 바람직한 방법이다. 그러나, 화학식 I의 화합물은 문헌 [Monosaccharides, their chemistry and their roles in natural products, P.M. Collins and R.J. Ferrier, J. Wiley & Sons, 1995] 및 [G.J. Boons, *Tetrahedron*, 1996, 52, 1095-1211]에 기재된, 당 화학 분야에서 공지인 다른 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <135> 오당류 Pe는 문헌 [C. van Boeckel and M. Petitou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1671-1690]에 기재된 방법으로 이당류 합성단위체로부터 얻을 수 있다.
- <136> 화합물 I의 제조 방법에 사용된 보호기는 당 화학에 통상적으로 사용되는 것이며, 예를 들면 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, New York, 1981]에 기재되어 있다.
- <137> 보호기는 유리하게는 예를 들면 아세틸, 할로메틸, 벤조일, 레볼리닐, 벤질, 치환된 벤질, 임의로 치환된 트리틸, 테트라히드로피라닐, 알릴, 펜테닐, tert-부틸디메틸실릴 (tBDMS) 또는 트리메틸실릴에틸기로부터

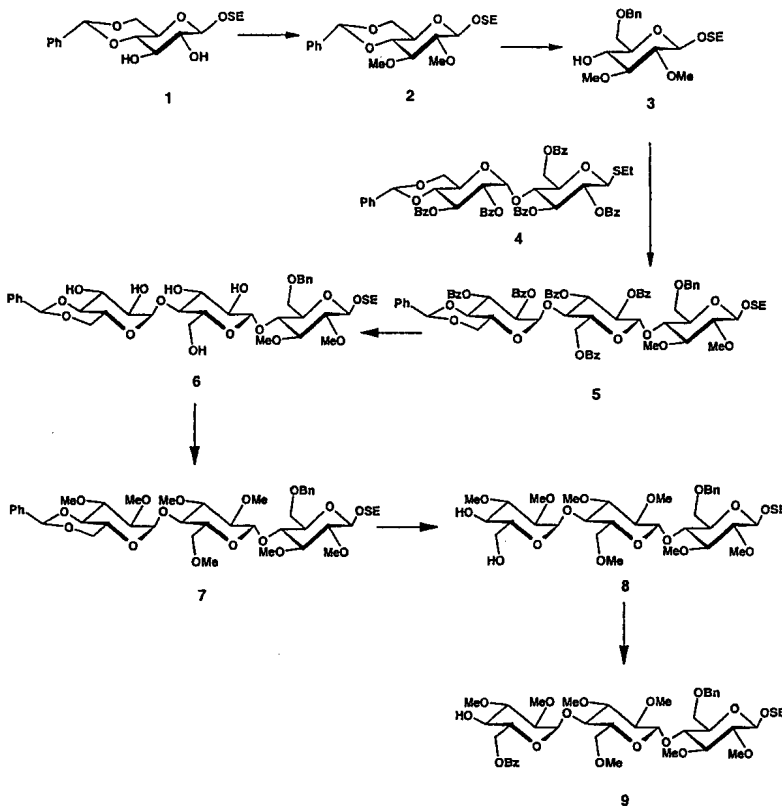
선택된다.

- <138> 활성화기는 예를 들면 문헌 [G.J. Boons, Tetrahedron, 1996, 52, 1095-1121]에 따라 당화학에서 통상적으로 사용되는 것이다. 이 활성화기는 예를 들면 이미테이트, 티오글리코시드, 펜테닐글리코시드, 잔테이트, 포스파이트 또는 할라이드로부터 선택된다.
- <139> 바이오틴이 올리고당에 결합된 방법 및 바이오틴 유도체의 성질에 관하여, 화학에 관한 문헌에는 당업자에게 공지된 보호기의 세트가 개시되어, 사용될 수 있는 다른 가능성이 기재되어 있다. 바람직하게는 활성화된 에스테르, 말레이미드, 요오도아세틸 또는 1급 아민 유형의 반응성 기를 포함하는 바이오틴 유도체와 반응하는 아민 작용기, 또는 티올 작용기, 또는 카르복실산 작용기, 또는 알데히드 작용기를 사용할 수 있고, 반응은 문헌에 기재된 조건에 따라 수행된다 (cf. Savage et al., Avidin-Biotin Chemistry: A Handbook; Pierce Chemical Company, 1992).
- <140> 상기한 방법에 의해 염의 형태로 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다. 상응하는 산을 얻기 위하여, 염의 형태의 본 발명의 화합물을 산 형태의 양이온-교환 수지와 접촉시킨다.
- <141> 산의 형태의 본 발명의 화합물은 그 후 원하는 염을 얻기 위하여 염기로 중화시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물과 반응하여 제약학적으로 허용가능한 염을 생성시키는 모든 무기 또는 유기산을 화학식 I의 화합물의 염의 제조에 사용할 수 있다. 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 또는 수산화마그네슘이 염기로서 사용된다. 화학식 I의 화합물의 나트륨 및 칼슘 염이 바람직한 염이다.
- <142> 본 발명에 따른 화합물은 생화학적 및 약물학적 연구의 대상이 된다.
- <143> 이 생성물의 전체적 항혈전 활성 및 이들의 중화를 문헌 [J.-M. Herbert et al., Blood, 1998, 91, 4197-4205]에 기재된 바와 같이 조직 인자의 주사에 이어 랫트의 대정맥의 저류로 이루어지는 정맥 혈전증 모델에서 연구하였다. 이 모델에서, 0.1 내지 30 mmol/kg의 화합물의 정맥 주사 후 혈전의 60%가 억제되었다. 1 내지 1000의 몰 비율의 아비딘을 주사할 때 이 화합물의 항혈전 활성이 크게 감소되었고, 50% 보다 크게 감소될 수 있었다. 동일한 방법으로, 이 화합물의 출혈촉진 활성은 상기 용량의 아비딘의 주사에 의해 중화되었다. 이와 유사하게, 항 Xa 활성 및(또는) 항-IIa 활성에 의해 측정되는 올리고당의 순환 활성은 아비딘의 주사에 의해 중화되었다.
- <144> 따라서, 본 발명의 또다른 대상은 아비딘 또는 스트렙타비딘이 본 발명에 따른 다당류를 중화할 수 있는 것을 특징으로 하는, 아비딘 또는 스트렙타비딘을 사용하는 방법이다. 아비딘 또는 스트렙타비딘은 본 발명에 따른 다당류를 중화시키는 목적의 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- <145> 그의 생화학적 및 제약학적 활성 때문에, 본 발명의 올리고당류는 매우 유익한 의약이 될 수 있다. 이들의 독성은 전체적으로 이 용도와 양립가능하다. 이들은 또한 매우 안정하므로 특허된 제약 제품의 활성 성분이 되기에 특히 적합하다.
- <146> 이들은 죽상경화 및 당뇨병과 관련된 혈전색전성 장애, 예를 들면 불안정형 협심증, 졸중, 혈관성형술후 재협착, 동맥내막절제술 또는 혈관내 인공물의 삽입; 또는 혈전용해-후 재혈전, 경색, 허혈성 기원의 치매, 말초 동맥 질환, 혈액 투석 또는 심방세동과 관련된 혈전색전성 장애와 같은 특히 심혈관계 및 뇌혈관계의 장애시, 또는 대동맥관상동맥회로를 위한 혈관 인공삽입물의 사용시 발생하는 응고 시스템의 항상성의 변형에 기인하는 다양한 병리상태에 사용될 수 있다. 또한, 이 생성물은 폐 색전증과 같은 정맥 기원의 혈전색전성 병리상태의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 이들은 예를 들면 외과 수술 후 관찰되는 혈전성 합병증, 중양의 증식 또는 세균, 바이러스 또는 효소적 활성인자에 의해 유도되는 응고의 교란을 예방하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 인공물의 삽입시에 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 인공삽입물을 감싸서 혈액과 양립가능하도록 한다. 특히, 이들은 혈관내 인공삽입물에 부착될 수 있다. 이 경우, 이들은 EP 649 854에 개시된 바와 같이 비환원 또는 환원 말단에 적절한 암 (arm)을 도입함으로써 임의로 화학적으로 변형될 수 있다.
- <147> 본 발명의 화합물은 또한 다공성 풍선 (balloon)을 사용하여 수행되는 동맥내막절제술시 보조제로서 사용될 수 있다.
- <148> 본 발명에 따른 화합물은 상기 질병의 치료를 목적으로 하는 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- <149> 그의 또다른 측면에 따르면, 본 발명의 대상은 임의로 1 이상의 불활성 및 적절한 부형제와 함께 활성 성분으로서 본 발명에 따른 합성 다당류 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 중의 하나를 포함하는 제약 조성물이다.

- <150> 상기 부형제는 원하는 제약학적 형태 및 원하는 투여 방법 (경구, 설하, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 경점막, 국부, 또는 직장)에 따라 선택된다.
- <151> 활성 성분은 시클로덱스트린, 예를 들면, α -, β - 또는 γ -시클로덱스트린, 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 또는 메틸- β -시클로덱스트린과의 복합체의 형태로 존재할 수 있다.
- <152> 활성 성분은 또한 그를 포함하는 풍선에 의해 또는 혈관 내로 도입된 혈관내 증량제에 의해 방출될 수 있다. 활성 성분의 약물학적 유효성은 이로써 영향받지 않는다.
- <153> 각 투약 단위에서, 활성 성분은 원하는 예방 또는 치료 효과를 얻기 위하여 과약된 일일 용량으로 조절된 양으로 존재한다. 각 투약 단위는 0.1 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 내지 50 mg의 활성 성분을 포함할 수 있다. 이 용량의 항응고 화합물은 iv (정맥내) 주사, 일시 주사 또는 주입에 의한 1 내지 1000 mg 범위의 아비딘 또는 스트렙타비딘의 용량에 의해 중화될 것이다.
- <154> 또한 본 발명에 따른 화합물은 원하는 요법에 사용되는 1 이상의 다른 활성 성분, 예를 들면 항혈전, 항응고, 혈소판 응집 억제제, 예를 들면 디피리다몰, 아스피린, 티클로피딘 또는 클로피도그렐 또는 당단백 IIb/IIIa 복합체 길항제와의 조합으로 사용될 수 있다.
- <155> 하기 방법, 제조 및 반응식은 본 발명에 따른 다당류의 제조에 사용하는 다양한 중간체의 합성에 대해 설명한다.
- <156> 하기 약어가 사용된다: Bn: 벤질; Bz: 벤조일; TLC: 박층 크로마토그래피; Ts: 토실; Lev: 레블리닐; Et: 에틸; Ph: 페닐; Me: 메틸; Ac: 아세틸; SE: 트리메틸실릴에틸; ESI: 전자 분사 이온화; 바이오틴: 헥사히드로-2-옥소-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-펜탄산; Z: 벤질옥시카르보닐.
- <157> 또한, 본 발명의 화합물의 합성의 예는 예시로서 자세히 기재된다.

반응식 1

<158> 삼당류 9의 합성



- <159>
- <160> 제조예 1
- <161> 2-(트리메틸실릴)에틸 4,6-O-벤질리덴-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (2)

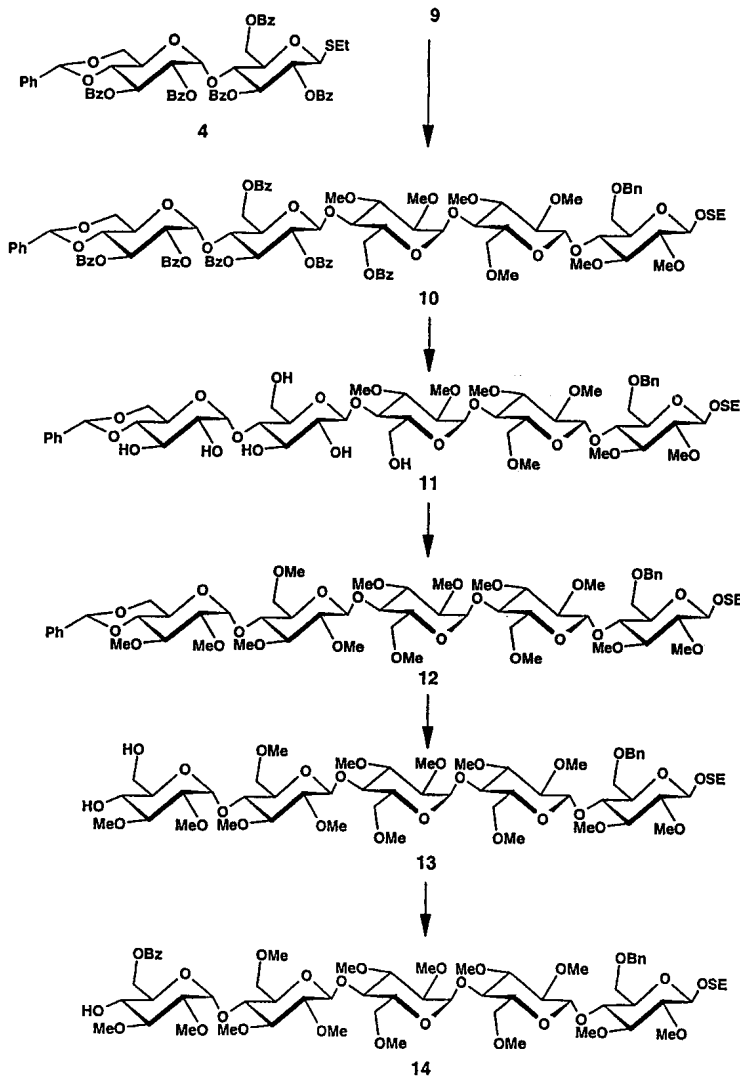
- <162> 소듐 히드ريد (18 g)를 테트라히드로푸란 (350 ml) 중의 화학식 1 (15.8 g, 42.8 mmol)(문헌 [K. Jansson et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 5629-5647에 따라 제조됨) 및 메틸 요오다이드 (20 ml, 319 mmol)의 용액에 0 °C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 과량의 소듐 히드ريد를 메탄올로 파괴시키고 반응 혼합물을 얼음 냉수 (1.5 l)에 부었다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기상을 포화 염화나트륨 용액 및 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피함으로써 (15/1 (v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트) 정제하여 16.8 g의 화합물 2를 얻었다.
- <163> $[\alpha]_D = -41^\circ$ (c = 0.69, 디클로로메탄).
- <164> 제조예 2
- <165> 2-(트리메틸실릴)에틸 6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (3)
- <166> 테트라히드로푸란 (600 ml) 중의 화합물 2 (16 g, 40.3 mmol)의 용액에 3 Å 분자체 분말 (82 g), 메틸 오렌지 (색상 지시약), 소듐 시아노보로히드ريد (34 g, 526 mmol)를 차례로 첨가한 후 용액이 분홍색이 될 때까지 디에틸 에테르 중의 염산 포화 용액을 적가하였다. 여과 및 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기상을 포화 탄산수소 나트륨 용액 및 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후 진공 하에서 농축시켰다. 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피 (3/1 (v/v) 톨루엔/에틸 아세테이트)로 정제하여 12.5 g의 화합물 3을 얻을 수 있었다.
- <167> $[\alpha]_D = -42^\circ$ (c = 1.2, 디클로로메탄).
- <168> 제조예 3
- <169> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-벤조일-4,6-O-벤질리덴-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-벤조일-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (5)
- <170> 톨루엔 (300 ml) 중의 티오글리코시드 4 (16.52 g, 16.60 mmol) (WO 99/36443으로 공개된 특허 출원의 제조예 1에 따라 얻음), 화합물 3 (6.0 g, 15.05 mmol) 및 4 Å 분자체 분말 (16.7 g)을 아르곤 대기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 -20°C로 냉각하였다. 1/1 (v/v) 디클로로메탄/디옥산 혼합물 (86 ml) 중의 N-요오도숙신이미드 (3.9 g, 17.4 mmol) 및 트리플루오로메탄설포산 (0.17 ml, 1.97 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 10 분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M 소듐 티오설피이트 용액, 10% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피함으로써 (6/1 (v/v) 톨루엔/에틸 아세테이트) 18.8 g의 삼당류 5를 얻었다.
- <171> $[\alpha]_D = +34^\circ$ (c = 1.26, 디클로로메탄).
- <172> 제조예 4
- <173> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(β-D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (6)
- <174> 포타슘 tert-부톡시드 (3.15 g)를 1/1 (v/v) 메탄올/디옥산 혼합물 (140 ml) 중의 화합물 5 (18.7 g, 14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 이를 도웁스 (Dowex)(등록상표) 50WX4 H⁺ 수지로 중화시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20/1 (v/v) 디클로로메탄/메탄올)에 의해 정제하여 10.0 g의 화합물 6을 얻었다.
- <175> $[\alpha]_D = +29^\circ$ (c = 1.11, 디클로로메탄).
- <176> 제조예 5
- <177> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (7)
- <178> 소듐 히드ريد (5.2 g, 216 mmol)를 아르곤 대기 하에서 무수 테트라히드로푸란 (100 ml) 중의 화합물 6 (9.93 g, 12.24 mmol) 및 메틸 요오다이드 (9.0 ml, 138 mmol)의 냉각된 혼합물 (0°C)에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 20 시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 과량의 소듐 히드ريد를 메탄올로 파괴시키고 반응 혼합물을 얼음

냉수 (500 ml)에 부었다. 에틸 아세테이트로 추출한 후, 유기상을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후 진공 하에서 농축시켜 11 g의 화합물 7을 얻었고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다.

- <179> TLC: $R_f = 0.38$, 실리카겔, 3/2 (v/v) 톨루엔/에틸 아세테이트.
- <180> 제조예 6
- <181> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (8)
- <182> 화합물 7 (11 g)을 60% 아세트산 (180 ml)에 용해시키고 1시간 30분 동안 80°C에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 톨루엔과 공비시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피 (2/1 (v/v) 톨루엔/아세톤)에 의해 정제하여 8.46 g의 화합물 8을 얻었다.
- <183> TLC: $R_f = 0.36$, 실리카겔, 1/1 (v/v) 톨루엔/아세톤.
- <184> 제조예 7
- <185> 2-(트리메틸실릴)에틸 (6-O-벤조일-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (9)
- <186> 1-벤조일옥시-1H-벤조트리아졸 (5.36 g, 22.4 mmol) 및 트리에틸아민 (3.32 ml)을 디클로로메탄 (110 ml) 중의 화합물 8 (8.41 g, 10.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후 디클로로메탄으로 희석하고, 탄산수소나트륨 포화 용액 및 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5/0.5/0.25 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올)로 정제하여 8.40 g의 화합물 9를 얻었다.
- <187> $[\alpha]_D = +15^\circ$ (c = 2, 디클로로메탄).

반응식 2

<188> 오당류 14의 합성



<189>

<190> 제조예 8

<191> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-벤조일-4,6-O-벤질리덴- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-벤조일- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-O-벤조일-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (10)

<192> 화합물 9를 제조예 3에 기재된 방법에 따라 화합물 10으로 전환시켰다.

<193> $[\alpha]_D = +42^\circ$ (c = 2, 디클로로메탄).

<194> 제조예 9

<195> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (11)

<196> 화합물 10을 제조예 4에 기재된 방법에 따라 화합물 11로 전환시켰다.

<197> TLC: $R_f = 0.35$, 실리카겔, 10/1 (v/v) 디클로로메탄/메탄올.

<198> 제조예 10

<199> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피

라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (12)

<200> 화합물 11을 제조예 5에 기재된 방법에 따라 화합물 12로 전환시켰다.

<201> TLC: $R_f = 0.11$, 실리카겔, 1/2 (v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트.

<202> 제조예 11

<203> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (13)

<204> 화합물 12를 제조예 6에 기재된 방법에 따라 화합물 13으로 전환시켰다.

<205> TLC: $R_f = 0.33$, 실리카겔, 2/0.5/0.5 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.

<206> 제조예 12

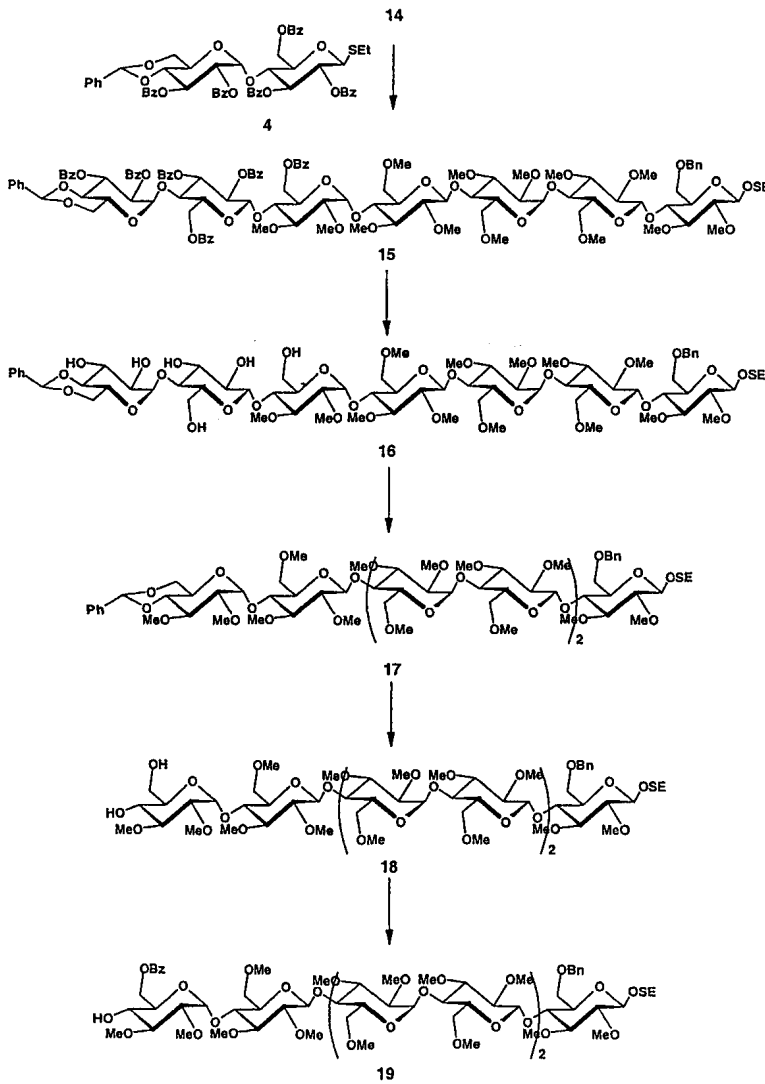
<207> 2-(트리메틸실릴)에틸 (6-O-벤조일-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (14)

<208> 화합물 13을 제조예 7에 기재된 방법에 따라 화합물 14로 전환시켰다.

<209> TLC: $R_f = 0.16$, 실리카겔, 3/0.5/0.5 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.

반응식 3

<210> 7당류 19의 합성



<211>

<212> 제조예 13

<213> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-벤조일-4,6-O-벤질리덴- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-벤조일- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-O-벤조일-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (15)

<214> 제조예 3에 기재된 방법에 따라 이당류 4와 화합물 14의 커플링 반응을 수행하여 화합물 15를 제조하였다.

<215> $[\alpha]_D = +52^\circ$ (c = 1.1, 디클로로메탄).

<216> 제조예 14

<217> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (16)

<218> 화합물 15를 제조예 4에 기재된 방법에 따라 화합물 16으로 전환시켰다.

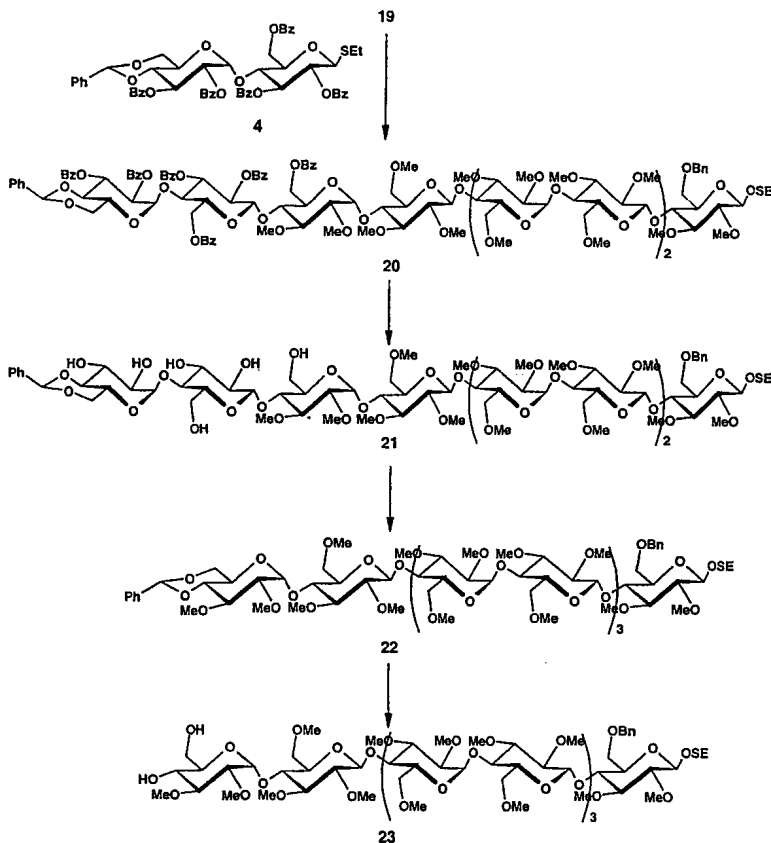
<219> TLC: $R_f = 0.31$, 실리카겔, 10/1 (v/v) 디클로로메탄/메탄올.

<220> 제조예 15

- <221> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₂-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노사이드 (17)
- <222> 화합물 16을 제조예 5에 기재된 방법에 따라 화합물 17로 전환시켰다.
- <223> TLC: R_f = 0.46, 실리카겔, 10/1 (v/v) 디클로로메탄/메탄올.
- <224> 제조예 16
- <225> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노사이드 (18)
- <226> 화합물 17을 제조예 6에 기재된 방법에 따라 화합물 18로 전환시켰다.
- <227> TLC: R_f = 0.42, 실리카겔, 1/0.5/0.5 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.
- <228> 제조예 17
- <229> 2-(트리메틸실릴)에틸 (6-O-벤조일-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노사이드 (19)
- <230> 화합물 18을 제조예 7에 기재된 방법에 따라 화합물 19로 전환시켰다.
- <231> TLC: R_f = 0.25, 실리카겔, 3/0.5/0.5 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.

반응식 4

<232> 9당류 23의 합성



<233>

<234> 제조예 18

<235> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-벤조일-4,6-O-벤질리덴- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-벤조일- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-O-벤조일-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₂-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (20)

<236> 톨루엔 중의 티오글리코시드 4 (5.2 g, 5.23 mmol), 7당류 19 (4.72 g, 2.75 mmol) 및 4 Å 분자체 분말을 아르곤 대기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후 1/1 (v/v) 디클로로메탄/디옥산 (32 ml) 중의 N-요오도숙신이미드 (1.36 g, 5.85 mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산 (0.140 ml, 1.56 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 15 분 후, 반응 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 1M 소듐 티오실레이트 용액, 10% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 순차적으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3/0.5/0.5 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올)에 의해 정제하여 7.13 g의 화합물 20을 얻었다.

<237> $[\alpha]_D = +65^\circ$ (c = 1.4, 디클로로메탄).

<238> 제조예 19

<239> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₂-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (21)

<240> 화합물 20의 화합물을 제조예 4에 기재된 방법에 따라 화합물 21로 전환시켰다.

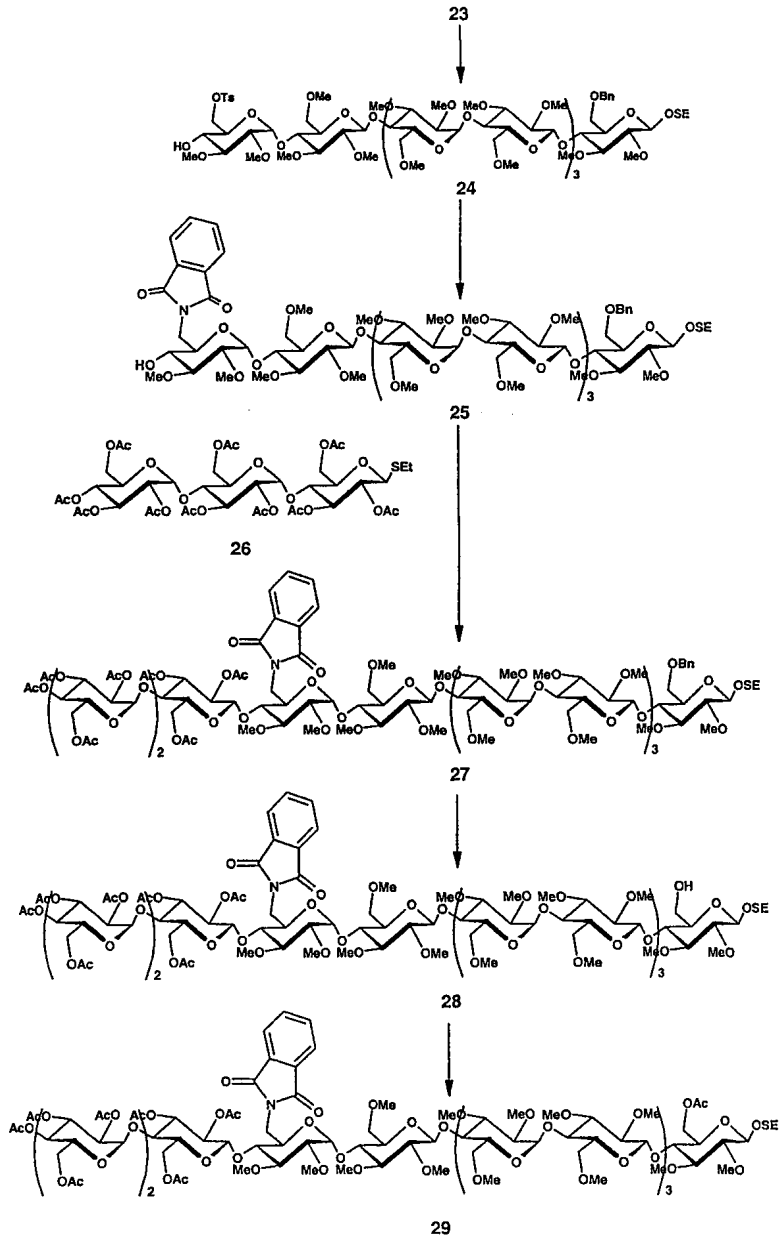
<241> TLC: $R_f = 0.27$, 실리카겔, 10/1 (v/v) 디클로로메탄/메탄올.

<242> 제조예 20

- <243> 2-(트리메틸실릴)에틸 (4,6-O-벤질리덴-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (22)
- <244> 화합물 21을 제조예 5에 기재된 방법에 따라 화합물 22로 전환시켰다.
- <245> TLC: R_f = 0.31, 실리카겔, 5/1/1 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.
- <246> 제조예 21
- <247> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노시드 (23)
- <248> 화합물 22를 제조예 6에 기재된 방법에 따라 화합물 23으로 전환시켰다.
- <249> TLC: R_f = 0.35, 실리카겔, 2/1/1 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.

반응식 5

<250> 12당류 29의 합성



<251>

<252> 제조예 22

<253> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3-디-O-메틸-6-O-토실- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노사이드 (24)

<254> 화합물 23 (1.09 g)을 아르곤 대기 하에서 피리딘 (10 ml)에 용해시킨 후 토실 클로라이드 (1.03 g)을 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 ml)으로 희석하였다. 유기상을 10% 황산수소칼륨 용액 및 물로 차례로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 건조하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 실시하여 (2.3/2 (v/v) 톨루엔/아세톤), 1.77 g의 화합물 24를 얻었다.

<255> TLC: R_f = 0.5, 실리카겔, 3/1/1 (v/v/v) 시클로헥산/에틸 아세테이트/에탄올.

<256> 제조예 23

<257> 2-(트리메틸실릴)에틸 (6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-

글루코피라노실)-(1→4)]₃-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (25)

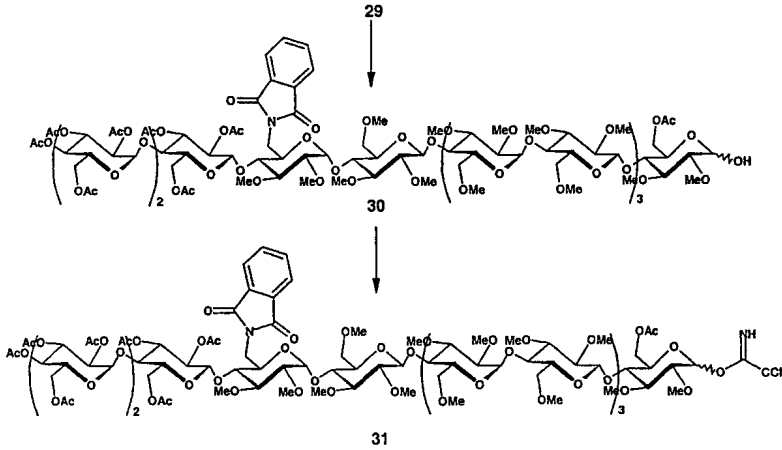
- <258> 포타슘 프탈이미드 (225 mg, 1.38 mmol) 및 18-크라운-6 크라운 에테르 (121.5 mg, 0.46 mmol)을 4Å 분자체 분말을 포함하는 무수 N,N-디메틸포름아미드 (11 ml) 중의 화합물 24 (500 mg, 0.23 mmol)의 용액에 차례로 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 세파텍스(등록상표) LH20 겔 상의 크로마토그래피 (3 × 100 cm) (1/1 (v/v) 디클로로메탄/에탄올)에 이어, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (11/2 (v/v) 톨루엔/에탄올)로 정제하여 417.4 mg의 화합물 25를 얻었다.
- <259> TLC: R_f = 0.38, 실리카겔, 11/2 (v/v) 톨루엔/에탄올.
- <260> 제조예 24
- <261> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-6-O-벤질-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (27)
- <262> 톨루엔 (33 ml) 중의 티오글리코시드 26 (1.515 g, 1.564 mmol) (특허 WO 99/36443의 화합물 41, 제조예 36에 따라 제조함), 수용체 25 (840 mg, 0.391 mmol) 및 4Å 분자체 분말 (2.15 g)의 혼합물을 아르곤 대기 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1/1 (v/v) 디클로로메탄/디옥산 (7 ml) 중의 N-요오도숙신이미드 (387 mg) 및 트리플루오로메탄설폰산 (55.4 μl)의 용액을 거기에 첨가하였다. 10 분 후, 혼합물을 여과하고, 톨루엔으로 희석시키고, 1M 소듐 티오설페이트 용액, 10% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 순차적으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 세파텍스 (등록상표) LH20 겔 상의 크로마토그래피 (1/1 (v/v) 디클로로메탄/에탄올)에 이어, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5/4 (v/v) 톨루엔/아세톤)에 의해 정제하여, 887 mg의 화합물 27을 얻었다.
- <263> [α]_D = +70° (c = 0.35, 디클로로메탄).
- <264> 제조예 25
- <265> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (28)
- <266> 아세트산 (37 ml) 중의 화합물 27 (750 mg, 0.245 mmol)의 용액을 수소 압력 (5 바) 하, 10% 차콜상의 팔라듐 (750 mg)의 존재 하에서 2 시간 30분 동안 처리하였다. 여과 후, 용액을 농축시키고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6/1 (v/v) 톨루엔/에탄올)에 의하여 정제하여 728 mg의 화합물 28을 얻었다.
- <267> TLC: R_f = 0.32, 실리카겔, 6/1 (v/v) 톨루엔/에탄올.
- <268> 제조예 26
- <269> 2-(트리메틸실릴)에틸 (2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-6-O-아세틸-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노시드 (29)
- <270> 트리에틸아민 (51.1 μl, 0.368 mmol), 무수 아세트산 (32.5 μl, 0.344 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (6.0 mg, 0.049 mmol)을 디클로로메탄 (10 ml) 중의 화합물 28 (728 mg, 0.245 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 10% 황산수소칼륨 용액, 물, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 정제하고 실리

카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 0.618 mg의 화합물 29를 얻을 수 있었다.

<271> TLC: $R_f = 0.37$, 실리카겔, 6/1 (v/v) 톨루엔/에탄올.

반응식 6

<272> 올리고당 31의 합성



<273>

<274> 제조예 27

<275> (2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-6-O-아세틸-2,3-디-O-메틸-D-글루코피라노스 (30)

<276> 2/1 (v/v) 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 혼합물 (11.5 ml) 중의 화합물 29 (579 mg, 0.192 mmol)의 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2/1 (v/v) 톨루엔/n-프로필 아세테이트 혼합물 (69 ml)로 희석하고, 농축하고 톨루엔과 공비시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5/1 (v/v) 톨루엔/에탄올)로 정제하여 523 mg의 화합물 30을 얻었다.

<277> TLC: $R_f = 0.31$, 실리카겔, 5/1 (v/v) 톨루엔/에탄올.

<278> 제조예 28

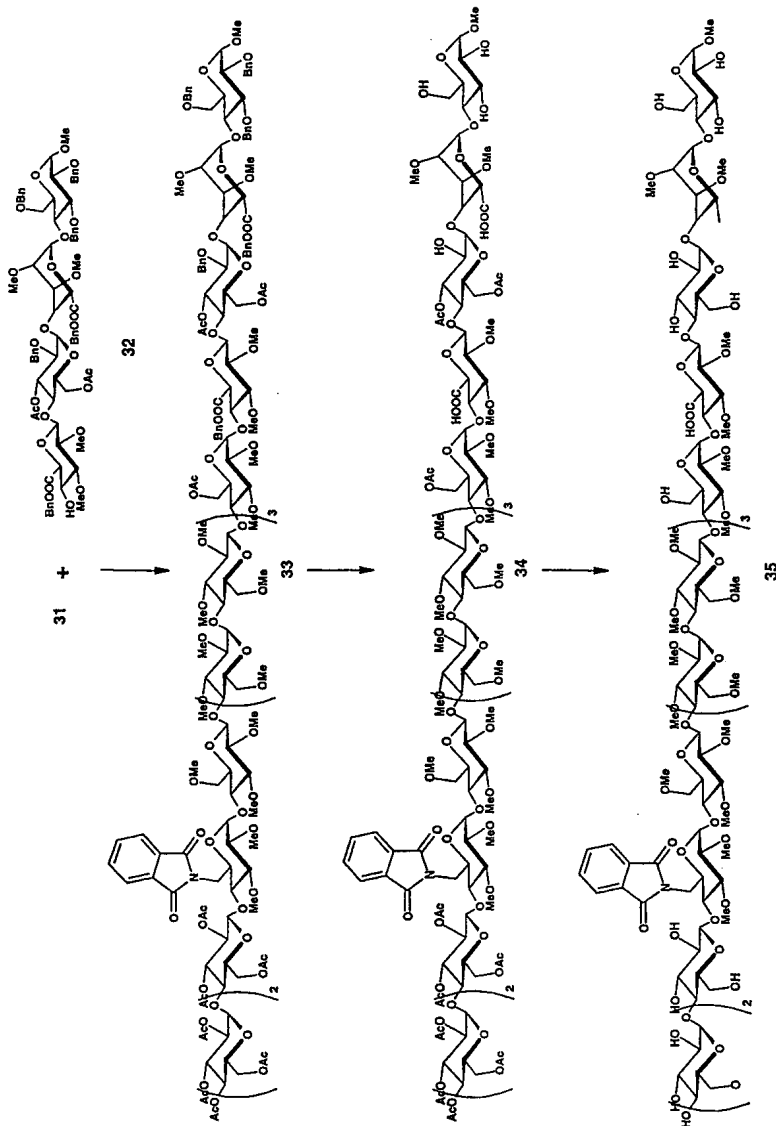
<279> (2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-6-O-아세틸-2,3-디-O-메틸-D-글루코피라노스 트리클로로아세트이트 (31)

<280> 트리클로로아세트오니트릴 (65.5 μ l, 0.85 mmol) 및 탄산 칼슘 (88.4 mg, 0.27 mmol)을 디클로로메탄 (3 ml) 중의 화합물 30의 용액에 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6/1 (v/v) 톨루엔/에탄올 + 0.1% 트리에틸아민)에 의해 정제하여 477 mg의 화합물 31을 얻었다.

<281> TLC: $R_f = 0.35$, 실리카겔, 6/1 (v/v) 톨루엔/에탄올.

반응식 7

<282> 16당류 35의 합성



<283>

<284> 제조예 29

<285> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(6-O-아세틸-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(벤질 2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우로네이트)-(1 \rightarrow 4)-(3,6-디-O-아세틸-2-O-벤질- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(벤질 2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우로네이트)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-벤질- α -D-글루코피라노시드 (33)

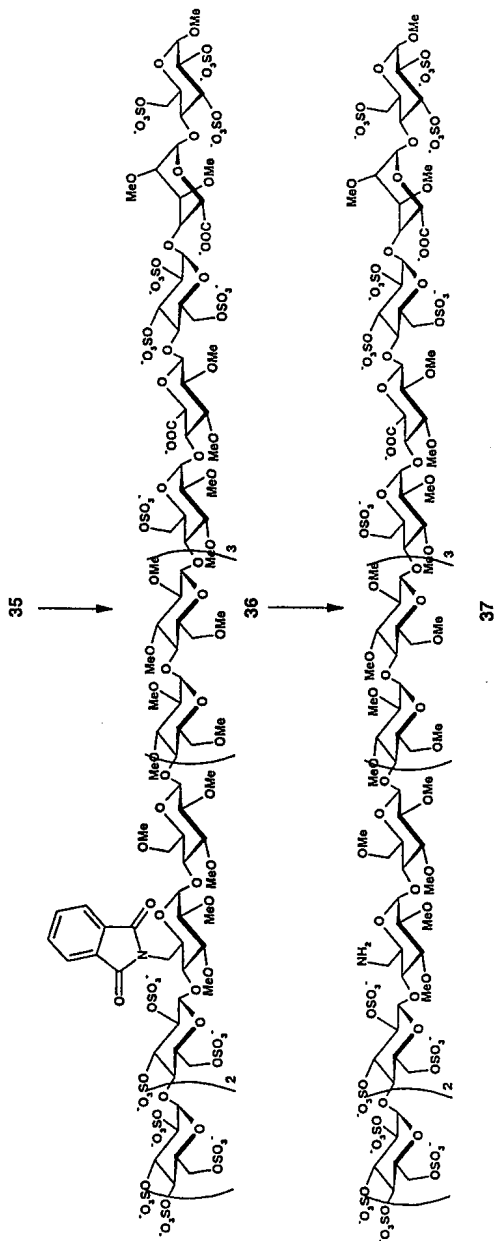
<286> 이미테이트 31 (370 mg, 0.121 mmol) 및 화합물 32 (336 mg, 0.242 mmol) (문헌 [P. Westerduin et al., BioOrg. Med. Chem., 1994, 2, 1267]에 따라 얻음)를 1/2 (v/v) 디클로로메탄/디에틸 에테르 혼합물 (5.5 ml)에 용해시켰다. 4 Å 분자체 분말을 첨가한 후, 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 디클로로메탄 (181.5 μ l) 중의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 0.1 M 용액을 첨가하였다. 25 분 후, 혼합물을 탄산수소나트륨 고체를 첨가함으로써 중화시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 세파텍스(등록상표) LH20 겔 상의 크로마토그래피에 이어 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (6/5 (v/v) 톨루엔/아세톤)에 의해 정제하여 302 mg의 화합물 33을 얻었다.

<287> $[\alpha]_D = +86^\circ$ (c = 1, 디클로로메탄).

- <288> 제조예 30
- <289> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(6-O-아세틸-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(3,6-디-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)- α -D-글루코피라노시드 (34)
- <290> 아세트산 (5 ml) 중의 화합물 33 (104 mg, 0.024 mmol)의 용액을 수소 압력 (4 바) 하, 10% 차콜 상의 팔라듐 (104 mg)의 존재 하에서 4 시간 동안 처리하였다. 여과 후, 용액을 동결건조하여 화합물 34 (87 mg)를 얻었고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- <291> 제조예 31
- <292> 메틸 (α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)- α -D-글루코피라노시드 (35)
- <293> 메탄올 (140 μ l)중의 소듐 메톡시드의 1 몰 용액을 3Å 분자체 분말 (875 mg)의 존재 하에 무수 메탄올 (6.9 ml) 중의 화합물 34 (80 mg, 0.021 mmol)의 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 20 시간 경과 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 아세트산으로 중화하였다. 용액을 반으로 농축하고 세파텍스(등록상표) G-25 파인 (Fine) (3 \times 92 cm)의 컬럼 상에 로딩하였다. 물로 용출시키고 동결건조한 후, 화합물 35 (66 mg)을 얻었다.

반응식 8

<294> 올리고당 37의 합성



<295>

<296> 제조예 32

<297> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-데옥시-2,3-디-O-메틸-6-프탈이미도- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염 (36)

<298> 폴리올 35 (66.4 mg, 0.021 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (1.8 ml)에 용해시켰다. 삼산화황-트리에틸아민 복합체 (320 mg, 1.77 mmol)을 첨가하고 혼합물을 55°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 용액을 세파텍스(등록상표) G-25 파인 (3 × 92 cm)의 컬럼 상에 로딩하고 0.2M 염화나트륨으로 용출시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 물로 용출시키는 동일한 컬럼을 사용하여 탈염시켰다. 동결건조 후, 83 mg의 화합물 36을 얻었다.

<299> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 4968.92; 실험 질량 = 4966.52 ± 0.16 a.m.u.

<300> 제조예 33

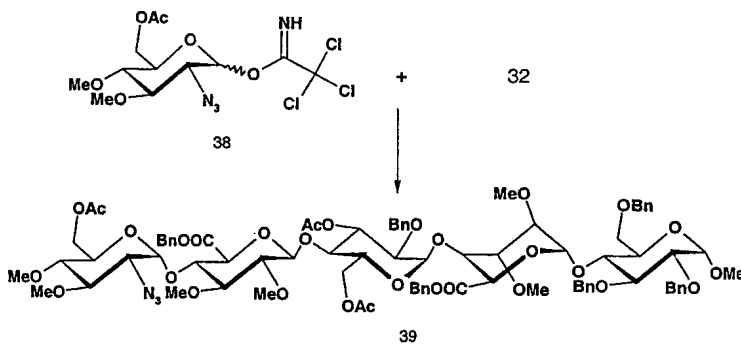
<301> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-아미노-6-데옥시-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염 (37)

<302> 화합물 36 (83 mg, 0.017 mmol)을 2/1 (v/v) 에탄올/물 혼합물 (1.67 ml)에 용해시켰다. 히드라진 수화물 (81.2 μ l, 1.67 mmol)을 첨가하고 혼합물을 20 시간 동안 환류시킨다. 용액을 세파덱스(등록상표) G-25 파인 (3 \times 92 cm)의 컬럼에 로딩하고 물로 용출시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축한 후, 잔류물을 2/1 (v/v) 에탄올/물 (5.00 ml)에 용해시키고 다시 히드라진 수화물 (81.2 μ l)로 앞의 조건에서와 같이 처리하여 71 mg의 화합물 37을 얻었다.

<303> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 4838.32; 실험 질량 = 4814 ± 0.70 a.m.u.

반응식 9

<304> 오당류 39의 합성



<305>

<306> 제조예 34

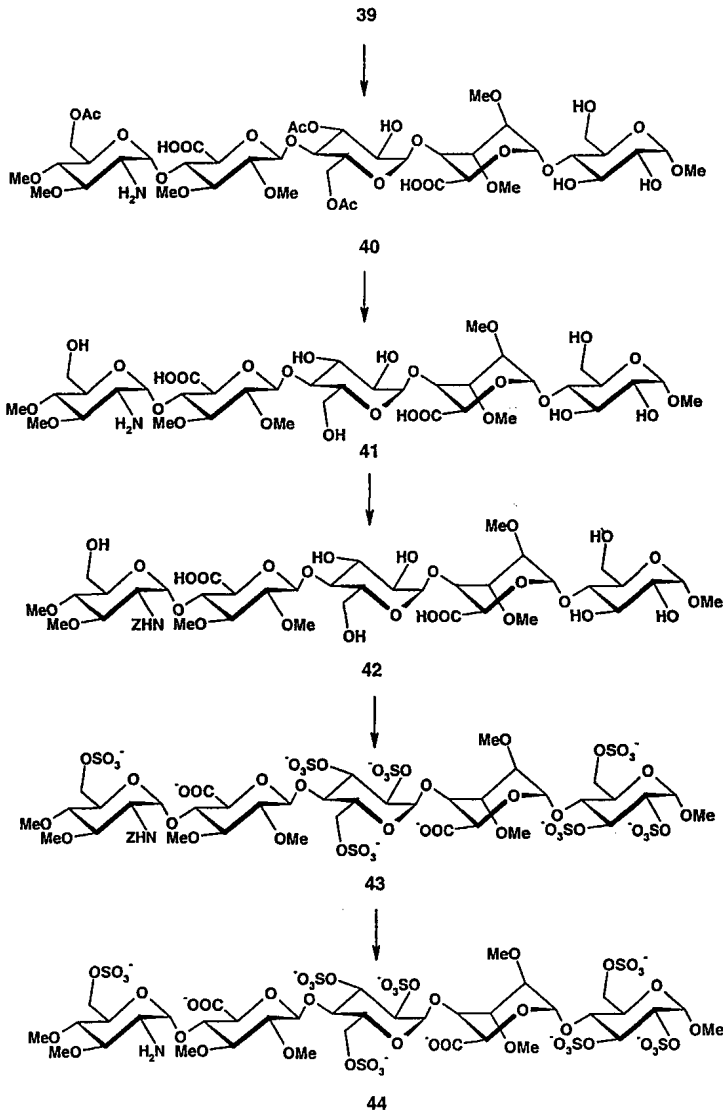
<307> 메틸 (6-O-아세틸-2-아지도-2-데옥시-3,4-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(벤질 2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우로네이트)-(1 \rightarrow 4)-(3,6-디-O-아세틸-2-O-벤질- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(벤질 2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우로네이트)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-벤질- α -D-글루코피라노시드 (39)

<308> 화합물 6-O-아세틸-2-아지도-2-데옥시-3,4-디-O-메틸- α , β -D-글루코피라노스 트리클로로아세트이미데이트 38 (265 mg, 0.631 mmol) (문헌 [J. Basten et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1992), 2(9), 901]에 따라 얻음) 및 화합물 32 (584 mg, 0.420 mmol) (문헌 [P. Westerduin et al., Bioorg. Med. Chem., 1994, 2, 1267]에 따라 얻음)를 1/2 (v/v) 디클로로메탄/디에틸 에테르 혼합물 (28.5 ml)에 용해시켰다. 4Å 분자체 분말의 첨가 후, 혼합물을 -20°C로 냉각시키고 디클로로메탄 (94.6 μ l) 중의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 0.1M 용액을 첨가하였다. 10 분 후, 이미데이트 (53.8 mg)를 다시 첨가한 후, 디클로로메탄 (19.2 μ l) 중의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 0.1 M 용액을 첨가하였다. 10 분 후, 고체 탄산수소나트륨을 첨가함으로써 혼합물을 중화시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (3/1 (v/v) 톨루엔/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 499 mg의 화합물 39를 얻었다.

<309> [α]_D = +66° (c = 1.07, 디클로로메탄).

반응식 10

<310> 오당류 44의 합성 (방법 I)



<311>

<312> 제조예 35

<313> 메틸 (6-O-아세틸-2-아미노-2-데옥시-3,4-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(3,6-디-O-아세틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)- α -D-글루코피라노시드 (40)

<314> 5/1 (v/v) tert-부탄올/에틸 아세테이트 혼합물 (16 ml) 중의 화합물 39 (552.6 mg, 0.335 mmol)의 용액을 수소 대기 (10 바) 하, 10% 차콜 상의 팔라듐 (1.10 g) 및 1 M 염산 (0.336 ml)의 존재 하에서 4시간 30분 동안 처리하였다. 여과 후, 용액을 농축시켜서 화합물 40을 얻었고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<315> 제조예 36

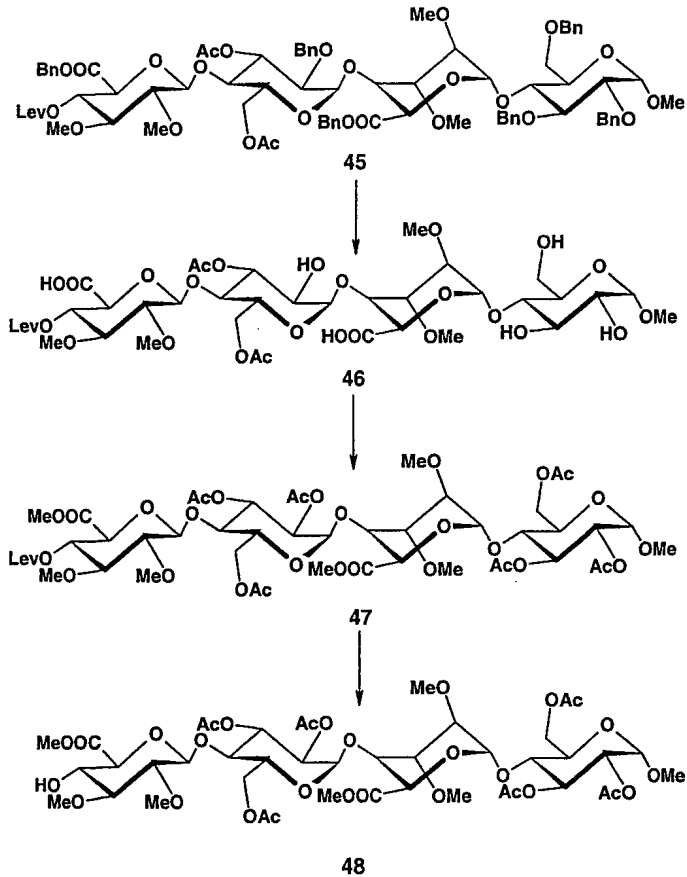
<316> 메틸 (2-아미노-2-데옥시-3,4-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)- α -D-글루코피라노시드 (41)

<317> 화합물 40 (324 mg, 0.300 mmol)을 메탄올 (8.8 ml)에 용해시켰다. 5 M의 수산화나트륨 용액 (2.2 ml)를 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반시켰다. 도웁스 (Dowex)(등록상표) 50 H⁺ 수지를 사용하여 중화시키고 여과하였다. 용액을 물로 용출시키는 세파텍스(등록상표) G-25 파인 컬럼을 통과시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 254.2 mg의 화합물 41을 얻었다. 이 단계에서, NMR에 의해 보호기 (벤질 및 아세틸기)가 제거되었음을 확인하였다.

- <318> TLC: $R_f = 0.26$, 실리카겔, 5/5/1/3 (v/v/v/v) 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.
- <319> 제조예 37
- <320> 메틸 (2-(벤질옥시카르보닐)아미노-2-데옥시-3,4-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)- α -D-글루코피라노시드 (42)
- <321> 화합물 41 (241.1 mg, 0.253 mmol)을 물 (12.4 ml)에 용해시키고 탄산수소나트륨 (63.7 mg)을 첨가하고, 벤질 클로로포르메이트 (41 μ l)를 적가하였다. 12 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 용출시키는 세파텍스 (등록상표) G-25 파인의 컬럼으로 통과시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하였다. 실리카겔 컬럼 트로마 토그래피 (21/17/3.6/10 v/v/v/v 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물)에 의해 정제하여 221 mg의 화합물 42를 얻었다.
- <322> TLC: $R_f = 0.63$, 실리카겔, 5/5/1/3 (v/v/v/v) 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.
- <323> 제조예 38
- <324> 메틸 (2-(벤질옥시카르보닐)아미노-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염 (43)
- <325> 폴리올 42 (19.6 mg, 0.018 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (1.62 ml)에 용해시켰다. 삼산화황-트리에틸아민 복합체 (114 mg)을 첨가하고, 빛을 차단하면서 혼합물을 55 $^{\circ}$ C에서 20 시간 동안 교반하였다. 용액을 세파텍스 (등록상표) G-25 파인의 컬럼에 로딩하고 0.2 M 염화나트륨으로 용출시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 물로 용출시키는 동일한 컬럼을 사용하여 탈염시켰다. 동결건조 후, 28.5 mg의 화합물 43을 얻었다.
- <326> $[\alpha]_D = +48^{\circ}$ (c = 2.75, 물).
- <327> 제조예 39
- <328> 메틸 (2-아미노-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염 (44)
- <329> tert-부탄올 (333 μ l)/물 (500 μ l) 혼합물 중의 화합물 43 (27.5 mg, 0.015 mmol)의 용액을 수소 압력 (5 바) 하, 10% 차콜 상의 팔라듐 (8.25 mg)의 존재 하에서 16 시간 동안 처리하였다. 여과 후, 용액을 농축하고 잔류 물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인 (3 \times 92 cm)의 컬럼 상에 로딩하였다. 물로 용출시키고 동결건조한 후, 23.7 mg의 화합물 44를 얻었다.
- <330> $[\alpha]_D = +58^{\circ}$ (c = 1, 물).

반응식 11

<331> 사당류 48의 합성



<332>

<333> 제조예 40

<334> 메틸 (4-O-레블리날-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(3,6-디-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-α-D-글루코피라노시드 (46)

<335> 에틸 아세테이트/tert-부탄올 (72 ml, 1/1, v/v) 혼합물 중의 화합물 45 (4.50 g, 3.02 mmol) (문헌 [P. Westerduin et al., BioOrg. Med. Chem., 1994, 2, 1267]에 따라 얻음)의 용액을 수소 압력 (4 바) 하, 10% 차콜 상의 팔라듐 (9.0 g)의 존재 하에서 6 시간 동안 처리하였다. 여과 및 농축 후, 얻어진 화합물 46을 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

<336> TLC: R_f = 0.54, 26/22/4.6/17 v/v/v/v 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.

<337> 제조예 41

<338> 메틸 (메틸 4-O-레블리날-2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우로네이트)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(메틸 2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우로네이트)-(1→4)-2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노시드 (47)

<339> 탄산수소칼륨 (2.71 g)에 이어 메틸 요오다이드 (3.4 ml)를 0°C에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (35 ml) 중의 화합물 46 (2.57 g, 2.71 mmol)의 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각하였다. 디메틸아미노피리딘 (132 mg)에 이어 무수 아세트산 (1.5 ml)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 과량의 무수 아세트산을 중화한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 10% 황산수소칼륨 및 물에 이어 탄산수소나트륨 포화 용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 여과한 후 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [9/5 시클로헥산 (1/1 에틸 아세테이트/에탄올)]로 정제하여 2.51 g의 화합물 47을 얻었다.

<340> TLC: R_f = 0.41, 2/1 v/v 톨루엔/아세톤.

<341> 제조예 42

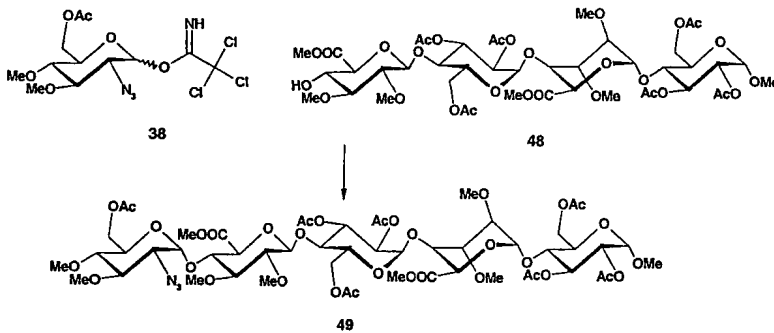
<342> 메틸 (메틸 2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우로네이트)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(메틸 2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우로네이트)-(1→4)-2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노시드 (48)

<343> 화합물 47 (2.5 g, 2.56 mmol)을 1/1 v/v 톨루엔/에탄올 혼합물 (500 ml)에 용해시켰다. 히드라진 아세테이트 (1.01 g)를 첨가하였다. 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켜 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시켰다. 유기상을 2% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 차례로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고 여과한 후 증발시켜 건조시켰다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1/4 v/v 톨루엔/에틸 아세테이트)를 실시하여, 2.01 g의 화합물 48을 얻었다.

<344> TLC: $R_f = 0.37$, 2/1 v/v 톨루엔/아세톤.

반응식 12

<345> 오당류 49의 합성



<346>

<347> 제조예 43

<348> 메틸 (6-O-아세틸-2-아지도-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(메틸 2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우로네이트)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(메틸 2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우로네이트)-(1→4)-2,3,6-트리-O-아세틸-α-D-글루코피라노시드 (49)

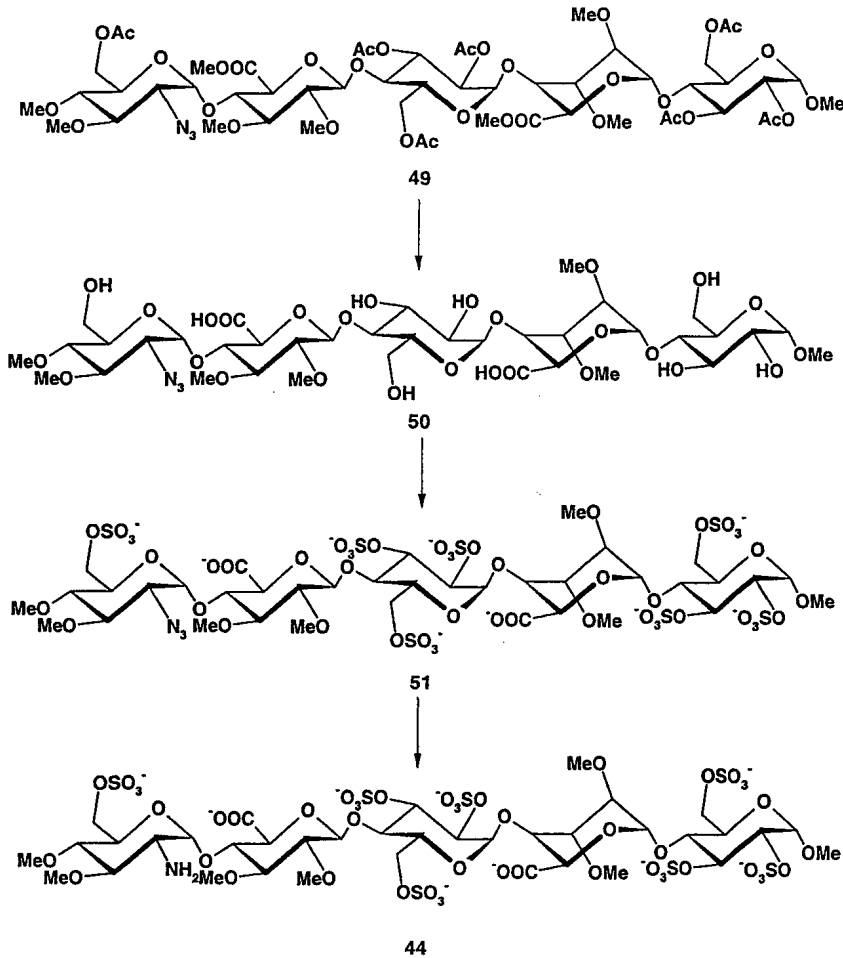
<349> 이미데이트 38 (1.18 g, 2.81 mmol) (문헌 [J. Basten et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1992), 2(9), 901]에 따라 얻음) 및 화합물 48 (1.83 g, 1.75 mmol)을 1/2 (v/v) 디클로로메탄/디에틸 에테르 혼합물 (126 ml)에 용해시켰다. 4Å 분자체 분말의 첨가 후, 혼합물을 -20°C로 냉각시키고 디클로로메탄 (421 μl) 중의 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 1M 용액을 첨가하였다. 30 분 후, 이미데이트 (266 mg) 추가량 및 디클로로메탄 (168 μl) 중의 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트의 1M 용액을 첨가하였다. 10 분 후, 고체 탄산수소나트륨을 첨가함으로써 혼합물을 중화시키고 여과하였다. 용액에 디클로로메탄을 붓고, 2% 탄산수소나트륨 및 물로 차례로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조한 후 진공 하에서 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (4/3에 이어 1/1 v/v 디클로로메탄/에틸 아세테이트)로 정제하여 1.814 g의 화합물 49를 얻었다.

<350> TLC: $R_f = 0.57$, 3/1 v/v 톨루엔/에틸 아세테이트.

<351> $[\alpha]_D = +93^\circ$ (c = 1.15, 디클로로메탄).

반응식 13

<352> 오당류 44의 합성 (방법 II)



<353>

<354> 제조예 44

<355> 메틸 (2-아지도-2-데옥시-3,4-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)- α -D-글루코피라노시드 (50)

<356> 30% 과산화수소 수용액 (42 ml)을 -5 $^{\circ}$ C에서 테트라히드로푸란 (104 ml) 중의 화합물 49 (845.3 mg)의 용액에 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 0.7M의 수산화리튬 수용액 (19.2 ml)을 적가하였다.

<357> 반응 혼합물을 -5 $^{\circ}$ C에서 1 시간 동안, 그 후 0 $^{\circ}$ C에서 4 시간 동안 또한 마지막으로 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 이를 1M 염산 용액으로 중화시켰다.

<358> 용액을 세파텍스(등록상표) G-25 파인 (5 \times 1,000 cm)의 컬럼상에 로딩하고 물로 용출시켰다. 원하는 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 농축하고 도웁스 AG 50 WX4 H⁺ 수지 (50 ml)의 컬럼에 로딩하였다. 화합물을 0 $^{\circ}$ C에서 수거하고 농축하여 618 mg의 화합물 50을 얻었다.

<359> TLC: R_f = 0.56, 26/22/4.6/17 v/v/v/v 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.

<360> 제조예 45

<361> 메틸 (2-아지도-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우로네이트)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우로네이트)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염 (51)

<362> 사용 직전에, 화합물 50을 N,N-디메틸포름아미드 (3 \times 29 ml)와 함께 증류시켰다. 삼산화황-트리에틸아민 복합체 (3.84 g)를 N,N-디메틸포름아미드 (58 ml) 중의 화합물 50 (612 mg, 0.624 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼

합물을 55℃에서 16 시간 동안 차광 상태에서 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 혼합물을 물 (200 ml) 중의 탄산수소나트륨 (5.33 g)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 16 시간 동안 교반하고 농축하여 건조시켰다.

<363> 잔류물을 물에 용해시키고 용액을 세파텍스(등록상표) G-25 파인의 컬럼에 로딩하고 0.2M 염화나트륨으로 용출시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 물로 용출시키는 동일한 컬럼을 사용하여 탈염시켰다. 동결건조 후, 1.06 g의 화합물 51을 얻었다.

<364> TLC: $R_f = 0.5$, 3/5/1/3 v/v/v/v 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.

<365> 제조예 46

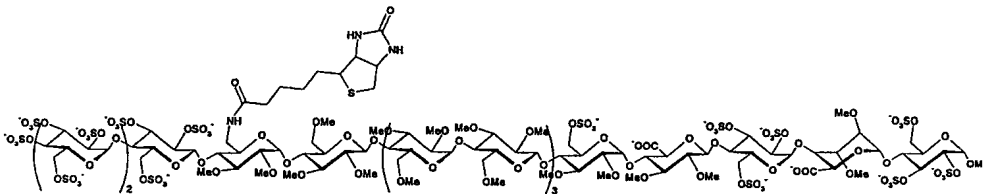
<366> 메틸 (2-아미노-2-데옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염 (44)

<367> 이 수소첨가분해는 각 경우에 534.4 mg의 화합물 51에 대하여 두 번 수행하였다.

<368> tert-부탄올 (6.7 ml, 12.6 ml/g)/물 (10 ml, 19 ml/g) 혼합물 중의 화합물 51 (534.4 mg)의 용액을 수소 압력 (5 바) 하, 10% 차콜상의 팔라듐 (160 mg)의 존재 하에서 40℃에서 4 시간 동안 처리하였다. 여과 후 (밀리포어(등록상표) LSWP 5 μ m 필터), 용액을 농축시켜 건조하여 530 mg의 화합물 44를 얻었다.

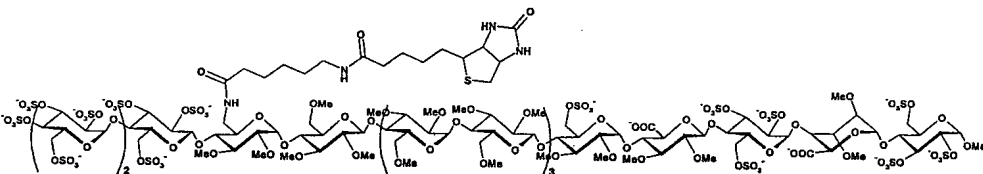
<369> TLC: $R_f = 0.49$, 3/5/1/3 v/v/v/v 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.

<370> 실시예 1



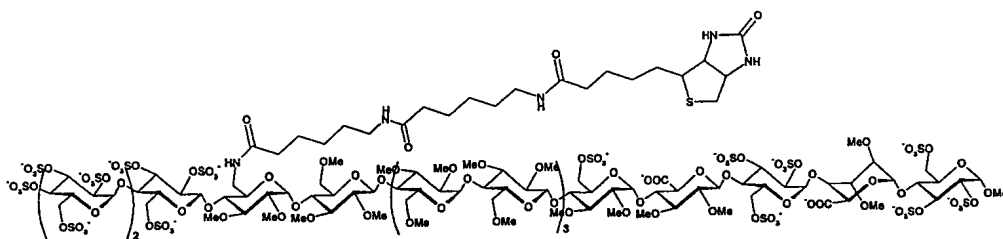
<371>

<372> 실시예 2



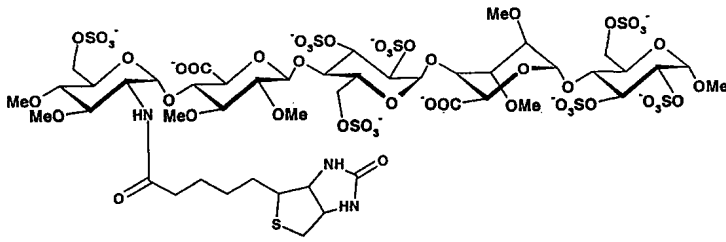
<373>

<374> 실시예 3



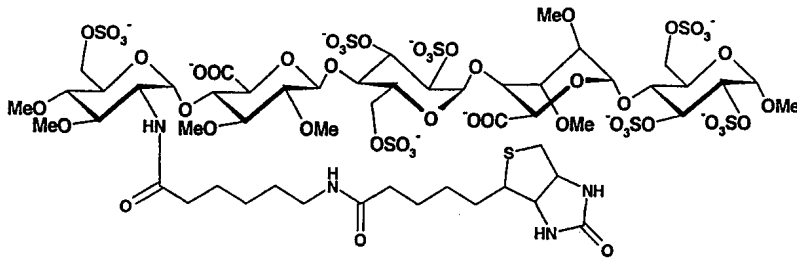
<375>

<376> 실시예 4



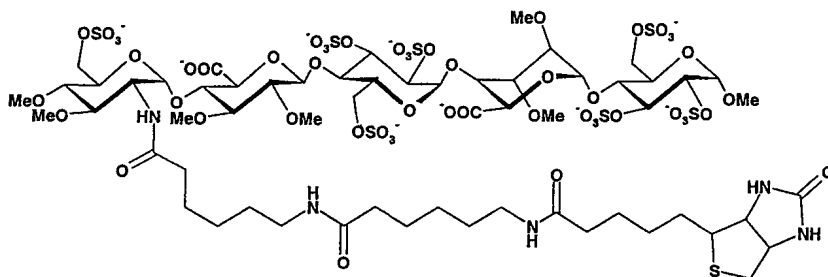
<377>

<378> 실시예 5



<379>

<380> 실시예 6



<381>

<382> 실시예 1

<383> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-(6-바이오틴아미도-6-데옥시-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)-[(2,3,6-트리-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸-β-D-글루코피라노실)-(1→4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-O-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-O-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염

<384> 바이오틴 설포숙신이미드 (16.5 mg)를 0.5% 탄산수소나트륨 (1.5 ml) 중의 화합물 37 (18 mg, 3.72 μmol)의 용액에 첨가하였다.

<385> 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인 컬럼에 로딩하고 염화나트륨으로 용출시켰다.

<386> 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 물로 용출시키는 동일한 컬럼을 사용하여 탈염시켰다.

<387> 동결건조 후, 15.9 mg의 실시예 1의 화합물을 얻었다.

<388> $[\alpha]_D = +59^\circ$ (c = 0.78, 물).

<389> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 5065.12; 실험 질량 = 5064.18 ± 1.04 a.m.u.

<390> 실시예 2

- <391> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-[6-(바이오틴아미도)헥사미도]-6-테옥시-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염
- <392> 6-(바이오틴아미도)헥사노에이트 (16.5 mg)을 0.5% 탄산수소나트륨 (1.5 ml) 중의 화합물 37 (18 mg, 3.72 μ mol)의 용액에 첨가하였다. 16 시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 반응 혼합물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인 컬럼 상에 로딩하고 염화나트륨으로 용출시켰다.
- <393> 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 물로 용출시키는 동일한 컬럼 상에서 탈염시켰다.
- <394> 동결건조 후, 17.9 mg의 실시예 2의 화합물을 얻었다.
- <395> $[\alpha]_D = +60^\circ$ ($c = 1.0$, 물).
- <396> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 5178.28; 실험 질량 = 5176.3 \pm 0.77 a.m.u.
- <397> 실시예 3
- <398> 메틸 (2,3,4,6-테트라-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(6-[6-(6-(바이오틴아미도)헥사미도)헥사미도]-6-테옥시-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-[(2,3,6-트리-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-트리-O-메틸- β -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)]₃-(6-O-설포네이트-2,3-디-O-메틸- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염
- <399> 설포숙신이미딜 6-(6-(바이오틴아미도)헥사미도)헥사노에이트 (23.6 mg)를 0.5% 탄산수소나트륨 (1.4 ml) 중의 화합물 37 (17 mg, 3.51 μ mol)의 용액에 첨가하였다.
- <400> 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인의 컬럼에 로딩하고 염화나트륨으로 용출시켰다. 생성물을 포함하는 분획을 농축하고 물로 용출시키는 동일한 컬럼 상에서 탈염시켰다.
- <401> 동결건조 후, 17.4 mg의 실시예 3의 화합물을 얻었다.
- <402> $[\alpha]_D = +64^\circ$ ($c = 1.0$, 물).
- <403> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 5291.44; 실험 질량 = 5292.1 \pm 0.83 a.m.u.
- <404> 실시예 4
- <405> 메틸 (2-바이오틴아미도-2-테옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- β -D-글루코피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow 4)-(2,3-디-O-메틸- α -L-이도피라노실우론산)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-트리-O-설포네이트- α -D-글루코피라노시드, 나트륨 염
- <406> N,N-디메틸포름아미드 (750 μ l) 중의 바이오틴 N-히드록시숙신이미드 (42 mg)의 용액을 0.5% 탄산수소나트륨 (750 μ l) 중의 화합물 44 (21.2 mg, 0.012 mmol)의 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인의 컬럼 상에 로딩하였다.
- <407> 물로 용출시키고 동결건조한 후, 22.3 mg의 실시예 4의 화합물을 얻었다.
- <408> $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0.15$, 물).
- <409> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 1938.48; 실험 질량 = 1937.48 \pm 0.11 a.m.u.
- <410> 실시예 5
- <411> 메틸 (2-[N-(6-(바이오틴아미도)헥사노일)]-2-테옥시-3,4-디-O-메틸-6-O-설포네이트- α -D-글루코피라노실)-(1 \rightarrow

4)-(2,3-디-0-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-0-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-0-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-0-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염

- <412> 이 반응은 각 경우 494.5 mg의 화합물 44에 대하여 두 번 수행하였다.
- <413> 화합물 44 (494.5 mg, 0.289 mmol)를 0.5% 탄산수소나트륨 수용액 (116 ml)에 용해시켰다.
- <414> 0.5% 탄산수소나트륨 용액 (12 ml) 중의 설포숙신이미드 6-바이오틴아미도헥사노에이트 (1.46 g, 2.63 mmol)의 용액을 거기에 적가하였다. 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인의 컬럼 (5 × 1,000 cm) 상에 로딩하고 염화나트륨으로 용출시켰다.
- <415> 생성물을 포함하고 두 반응으로부터 유래한 분획을 합쳤다.
- <416> 동결건조 후, 999.2 mg의 실시예 5의 화합물을 얻었다.
- <417> TLC: R_f = 0.42, 3/5/1/3 v/v/v/v 에틸 아세테이트/피리딘/아세트산/물.
- <418> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 2051.64; 실험 질량: 2051.60 ± 0.43 a.m.u.
- <419> 실시예 6
- <420> 메틸
(2-[6-(6-바이오틴아미도헥사미도)헥사미도]-2-데옥시-3,4-디-0-메틸-6-0-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-0-메틸-β-D-글루코피라노실우론산)-(1→4)-(2,3,6-트리-0-설포네이트-α-D-글루코피라노실)-(1→4)-(2,3-디-0-메틸-α-L-이도피라노실우론산)-(1→4)-2,3,6-트리-0-설포네이트-α-D-글루코피라노시드, 나트륨 염
- <421> 화합물 44 (30.1 mg, 17.6 μmol)를 0.5% 탄산수소나트륨 수용액 (7 ml)에 용해시켰다. 0.5% 탄산수소나트륨 용액 (1 ml) 중의 설포숙신이미드 6-(6-바이오틴아미도헥사미도) (118 mg, 176 μmol)의 용액을 거기에 적가하였다. 주위 온도에서 16 시간 동안 교반한 후, 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 세파텍스(등록상표) G-25 파인 컬럼 (2 × 85 cm) 상에 로딩하고 염화나트륨으로 용출시켰다.
- <422> 생성물을 포함하는 분획을 합하고, 농축시키고 물로 용출시키는 세파텍스(등록상표) G-25 파인 컬럼 상에서 탈염시켰다.
- <423> 동결건조 후, 26.5 mg의 실시예 6의 화합물을 얻었다.
- <424> 질량: ESI 방법, 네거티브 모드: 화학적 질량 = 2164.48; 실험 질량: 2164.29 ± 0.38 a.m.u.

발명의 효과

- <425> 본 발명에 따른 화합물은 생화학적 및 약물학적 연구의 대상이 된다.
- <426> 이 생성물의 전체적 항혈전 활성 및 이들의 중화를 문헌 [J.-M. Herbert et al., Blood, 1998, 91, 4197-4205]에 기재된 바와 같이 조직 인자의 주사에 이어 랫트의 대정맥의 저류로 이루어지는 정맥 혈전증 모델에서 연구하였다. 이 모델에서, 0.1 내지 30 mmol/kg의 화합물의 정맥 주사 후 혈전의 60%가 억제되었다. 1 내지 1000의 물 비율의 아비딘을 주사할 때 이 화합물의 항혈전 활성이 크게 감소되었고, 50% 보다 크게 감소될 수 있었다. 동일한 방법으로, 이 화합물의 출혈촉진 활성은 상기 용량의 아비딘의 주사에 의해 중화되었다. 이와 유사하게, 항 Xa 활성 및(또는) 항-IIa 활성에 의해 측정되는 올리고당의 순환 활성은 아비딘의 주사에 의해 중화되었다.