(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0169187
(43) 공개일자 2024년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 41/00 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A61K 31/575 (2006.01) *A61K 31/58* (2021.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07J 43/00* (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07J 41/0027 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2023-0066442
(22) 출원일자 2023년05월23일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
김학원
경기도 용인시 수지구 성복2로 10, 112동 3405호 (성복동, 성복역롯데캐슬골드타운)
이태훈
경기도 용인시 기흥구 사은로126번길 10, 109동 1403호(보라동, 민속마을 쌍용아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 천지

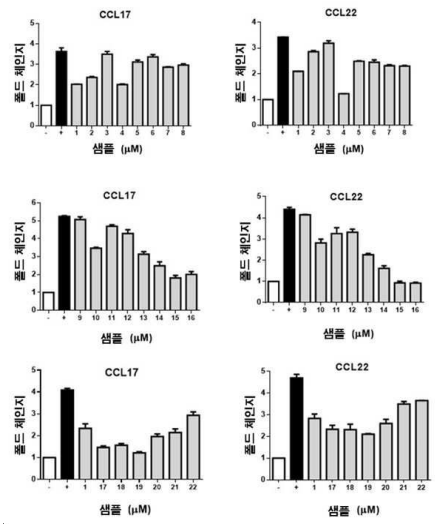
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 스피나스테롤 유도체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 스피나스테롤 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다. 노각나무에서 추출가능한 스피나스테롤은 항염증성 천연물로 알려져 있으나 추출량이 적다는 단점이 있는 바, 본 발명에서는 천연 스피나스테롤을 대체할 수 있으면서도 화학적으로 용이하게 합성가능한 신규한 스피나스테롤 유도체를 제조하였다. 본 발명에 따른 스피나스테롤 유도체는 항염증 활성을 나타내는 바, 다양한 항염증 용도, 예를 들어 의약, 건강 기능성 식품, 건강 보조 식품 등에 활용이 가능하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/575 (2013.01)
A61K 31/58 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07J 41/0011 (2013.01)
C07J 41/005 (2013.01)
C07J 43/003 (2013.01)
C07J 9/00 (2013.01)
C07J 9/005 (2013.01)
A23V 2002/00 (2023.08)
(72) 발명자
문혜진
경기도 수원시 영통구 매영로415번길 42-14, 501호(영통동)
윤홍준
경기도 용인시 기흥구 탑실로 15, 109동 1801호(공세동, 탑실마을 대주피오레1단지)

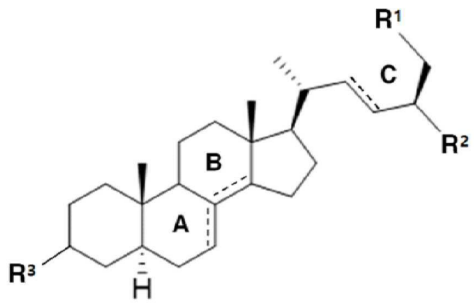
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10의 알킬기이고,

R^3은 -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH-CO-R^a, $-L^1$-CO-O-R^b, =CH-L^2-CO-O-R^c, 또는 -CO-O-R^d로 치환된 트리아졸릴이고,

R^a는 $-O-CO-CH_3$ 또는 -OH 기로 치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고,

R^b, R^c, 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬기이고,

L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 단일결합, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 10의 알케닐렌이고,

상기 화학식 1의 A 고리 및 B 고리의 실선 및 점선으로 표시된 이중선은 각각 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 상기 이중선 중 하나가 이중 결합이고 다른 하나가 단일 결합이며,

단, R^3 이 -OH인 경우, A 고리에 표시된 이중선은 단일 결합이고 B 고리에 표시된 이중선은 이중 결합이고,

C 영역의 실선 및 점선으로 표시된 이중선은 각각 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, A 고리의 이중선이 이중 결합을 갖는 경우 C 영역의 이중선이 이중 결합을 갖고, B 고리의 이중선이 이중 결합을 갖는 경우 C 영역의 이중선이 단일 결합을 가진다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1은 탄소수 1 또는 2의 알킬기이고, 상기 R^2는 탄소수 2 내지 4의 알킬기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R^3은 $-N_3$, $-NH_2$, 또는 -NH-CO-R^a 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 R^a는 -O-CO-CH_3 또는 -OH 기로 치환된 탄소수 3 내지 5의 분지쇄 알킬기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 R^3은 $-NH_2$ 이고 A 고리에 표시된 이중선이 이중 결합이고 B 고리에 표시된 이중선이 단일 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

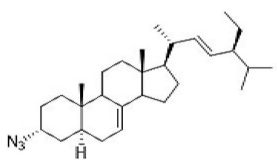
제4항에 있어서,

상기 R^3은 $-N_3$ 또는 -NH-CO-R^a 이고 A 고리에 표시된 이중선이 단일 결합이고 B 고리에 표시된 이중선이 이중 결합인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

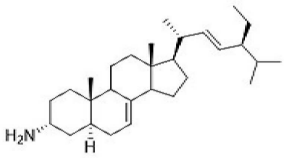
청구항 7

제1항에 있어서,

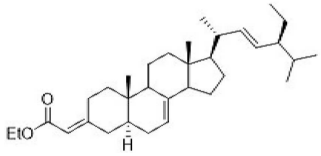
하기 화합물 3 내지 22 로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



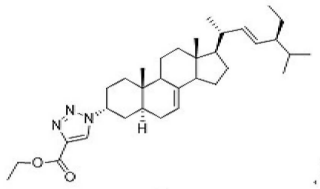
3



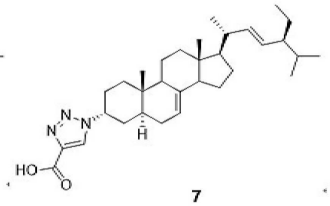
4



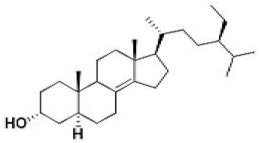
5



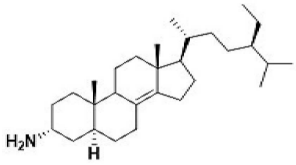
6



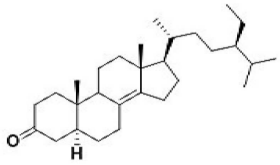
7



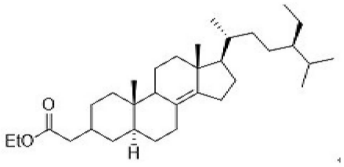
8



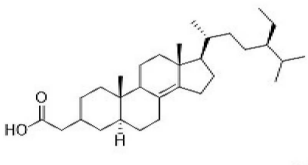
9



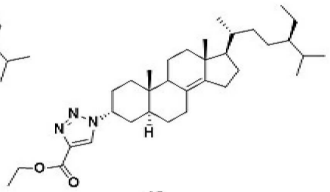
10



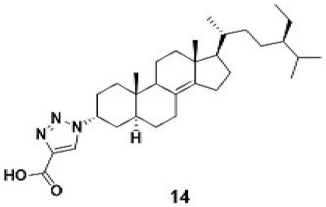
11



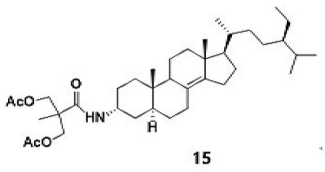
12

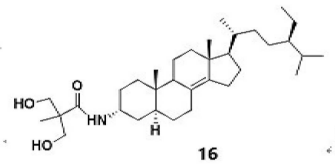


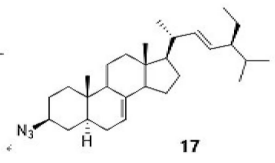
13

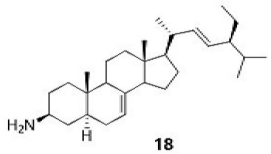


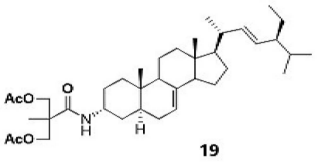
14

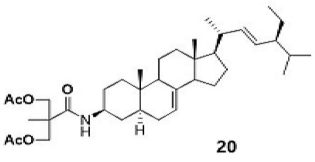


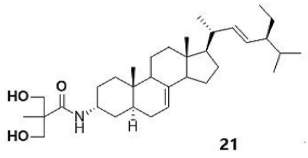


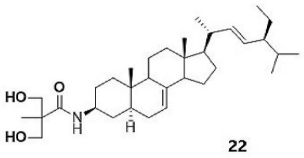








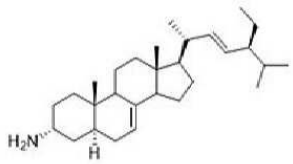


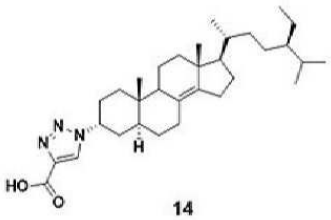


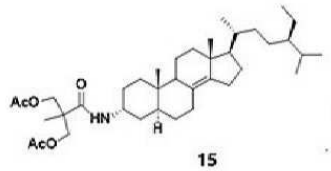
청구항 8

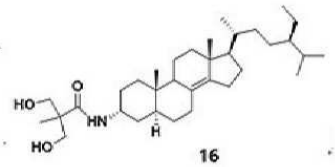
제7항에 있어서,

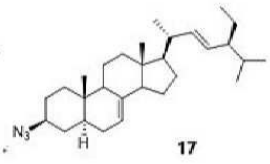
하기 화합물 4, 14, 15, 16, 17, 18, 및 19로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

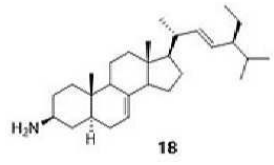


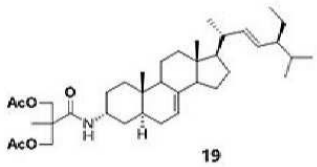












청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 항염증용 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 항염증성 식품 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

건강 기능성 식품 또는 건강 보조 식품에 사용되는, 항염증성 식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 스피나스테롤 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 염증반응(inflammatory response)은 선천 면역의 일종으로서, 미생물에 의해 감염되거나 긁음 등으로 인해 조직이 손상될 때 염증반응이 개시된다. 염증은 감염 부위로 면역세포를 불러모아 미생물을 제거, 감염의 전파를 억제하고 손상된 조직의 회복을 돕는 역할을 하게 된다.

[0003] 자가 면역 질환(autoimmune disease)은 자가 면역으로 나타나는 질병이다. 자가 면역이란 외부로부터 인체를 지키는 면역계의 이상으로 오히려 자신의 인체를 공격하는 현상이다. 자가 면역 질환에는 류마티스 관절염뿐만 아니라 1형 당뇨병 (인슐린 의존성), 전신성 루푸스, 크론병, 건선 및 아토피 피부염 등이 있다. 이 중에서 류마티스 관절염과 아토피 피부염은 아직도 정복되지 않은 질병 또는 미충족 의학적 수요(unmet medical needs) 분야 중 하나이다.

[0004] 아토피성 피부염 (AD, Atopic dermatitis) 은 꾸준히 증가하는 흔한 가려움증 및 만성 재발성 염증성 피부 질환으로 Th2형 질환이다. AD의 병태 생리학에는 피부 장벽 기능 장애, 알레르기 항원에 대한 빈번한 알레르기 반응, 항균성 면역 방어의 결함 및 유전적 소인이 포함된다. 아토피 피부염의 발병 원인은 아직 확실하게 알려져 있지는 않지만 크게 유전적 요인, 환경적 요인 (과도한 인스턴트식품의 섭취, 실내외 공해에 의해 알레르기 물질의 증가, 집먼지 진드기 등), 면역학적 이상과 피부 장벽 기능의 이상 등이 있다.

[0005] 케모카인(Chemokines)은 아토피성 피부염과 같은 염증성 질환의 치료제 개발에서 중추적인 역할을 한다. 케모카인은 백혈구뿐만 아니라 다른 방향성 운동을 유도하는 세포에서 분비하는 작은 사이토카인 또는 신호 전달 단백질 계열이다. 기능적으로 항상성 케모카인과 염증성 케모카인으로 나뉘는데 염증성 케모카인은 병리학적 조건(IL-1, TNF-알파, LPS 또는 바이러스 와 같은 전염증 자극에 대해)에서 형성되고 면역 세포를 염증 부위로 유인하는 염증 반응에 적극적으로 참여한다. 예시로 CXCL-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10 등이 있다. CCR4는 Th2 세포에서 우세한 케모카인 수용체이다. CCR4에 대한 리간드인 CCL17 및 CCL22는 Th2 세포를 염증이 있는 조직으로 유인한다. 피부의 주요 유형인 각질 세포(Keratinocytes)는 Th2 우성 염증성 피부 질환 발병에 중추적인 역할을 하는 흉선 및 활성화 조절 케모카인 (thymus and activation-regulated chemokine; TARC) / CCL17 및 대식세포 유래 케모카인 (macrophage derived chemokine; MDC) / CCL22와 같은 Th2 케모카인을 생성한다. CCL17 및 CCL22는 아토피성 피부염과 같은 염증성 질환의 환자에서 유의하게 증가하고 환자의 중증도와 상관 관계가 있다. 따라서, 각질 세포에서 CCL17 및 CCL22의 감소는 피부 질환 치료에 효과적일 수 있다. 피부 염증에서 CCL17 및 CCL22의 다양한 약리학적 및 의학적 기능에 대한 이전 보고서는 이러한 케모카인이 만성 피부 염증의 바이오마커로 사용될 수 있음을 시사한다.

[0006] 현재 피부면역 질환 치료에 사용되는 제제로는 스테로이드제, 항히스타민제, 면역조절제 등이 사용되고 있으며 그 중 스테로이드계 약품이 소염 효과 및 면역 억제 효과가 가장 우수한 것으로 알려져 있다. 그러나 스테로이드제를 장기간 사용하면 바른 부위의 피부에서 털이 나고 피부가 위축되며, 피부 색소가 적어지고 피부가 얇아지는 등의 부작용을 일으키는 것으로 보고되고 있다. 이에 따라 화학 약품의 부작용을 최소화하면서도 급증하고 있는 염증성 피부 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 우수한 효능을 가지는 새로운 약물에 대한 연구가 필요한 실정이다.

[0007] 한편, 노각나무 (*Stewartia pseudocamellia*)는 한국에 자생하는 약용식물로서, 노각나무의 추출물이 항염증 활성을 보인다는 연구결과가 있었다. 노각나무 추출물에서 항염증 활성을 나타내는 유효물질은 스피나스테롤 당 유도체 (3-O-β-D-glucopyranosyl spinasterol, spinasterol-Glc) 및 스피나스테롤(spinasterol)로 알려져 있다. 스피나스테롤 당 유도체는 Glycosyl steroid 구조를 가지고 있는데 이는 aglycone으로 그 자체로 항염증 활성을 보이는 스피나스테롤과 같은 스테로이드 골격과 당구조인 글루코오스(glucose)와 같은 glycone으로 이루어져 있다. 스피나스테롤 글루코오스와 스피나스테롤은 각질 형성 세포에서 CCL17 생성을 억제함으로써 강력한 항염증활성을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 spinasterol-Glc는 노각나무 8.5 kg에서 오직 17 mg만이 분리되어 쉽게 구할 수 없다는 단점이 있다.

발명의 내용

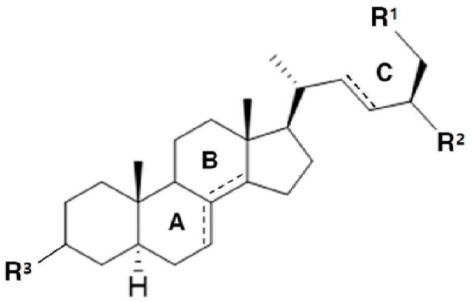
해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은, 노각나무 추출물에서 유래한 천연물 스피나스테롤을 대체할 수 있는, 화학적으로 합성가능한 신규한 스피나스테롤 유도체 및 이의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명의 일 양태에 따르면, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0010] [화학식 1]



[0011]

[0012] 상기 화학식 1에서

[0013] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10의 알킬기이고,

[0014] R^3은 -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH-CO-R^a, -L^1-CO-O-R^b, =CH-L^2-CO-O-R^c, 또는 -CO-O-R^d로 치환된 트리아졸릴이고,

[0015] R^a는 $-O-CO-CH_3$ 또는 -OH 기로 치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고,

[0016] R^b, R^c, 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬기이고,

[0017] L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 단일결합, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 10의 알케닐렌이고,

[0018] 상기 화학식 1의 A 고리 및 B 고리의 실선 및 점선으로 표시된 이중선은 각각 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 상기 이중선 중 하나가 이중 결합이고 다른 하나가 단일 결합이며,

[0019] 단, R^3 이 -OH인 경우, A 고리에 표시된 이중선은 단일 결합이고 B 고리에 표시된 이중선은 이중 결합이고,

[0020] C 영역의 실선 및 점선으로 표시된 이중선은 각각 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, A 고리의 이중선이 이중 결합을 갖는 경우 C 영역의 이중선이 이중 결합을 갖고, B 고리의 이중선이 이중 결합을 갖는 경우 C 영역의 이중선이 단일 결합을 가진다.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따른 스피나스테롤 유도체는 화학적으로 용이하게 합성이 가능하여 대량 생산이 가능할 뿐만 아니라, 종래의 노각나무 추출물이나 천연 스피나스테롤과 비교하여 동등하거나 더 우수한 항염증 활성을 나타내는 바, 종래의 노각나무 추출물이나 천연 스피나스테롤을 대체하여 또는 이들과 함께 다양한 항염증 용도, 예를 들어 항염증 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학적 용도 또는 체내 염증 개선을 위한 건강 기능성 식품 또는 건강 보조 식품의 용도로 활용 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 종래의 스피나스테롤 및 본 발명에 따른 신규 스피나스테롤 유도체가 HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22의 발현을 억제하는 정도를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[0024] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 특정한 구현예를 설명하기 위해 사용된 것으로서 본 발명을 한정하려는 의도가 아니며, 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다.

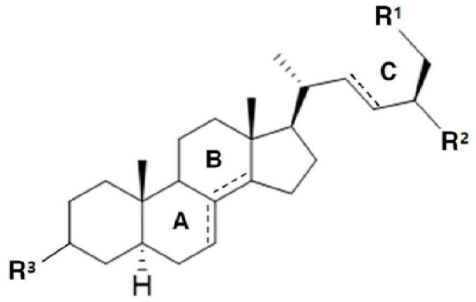
[0025] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다, "함유"한다, "가지다" 라고 할 때, 이는 특별히 달리 정의되지 않는 한, 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0026] 본 명세서에서, "탄소수 1 내지 10의 알킬(렌)"은 탄소수가 1 내지 10개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미하고, 여기에서 탄소수는 1 내지 6개이거나 1 내지 5개일 수 있다. 상기 알킬의 구체적인 예로서, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸 등이 있다.

[0027] 본 명세서에서 "탄소수 2 내지 10의 알케닐"은 탄소수가 2 내지 10개인 직쇄 또는 분지쇄 알케닐을 의미하고, 여기에서 탄소수는 2 내지 6개이거나 2 내지 5개일 수 있다. 상기 알케닐의 구체적인 예로서, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸부트-2-에닐 등이 있다.

[0028] 본 발명의 일 양태에 따르면 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0029] [화학식 1]

[0030] 

[0031] 화학식 1에서, 상기 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10의 알킬기, 구체적으로는 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다. 예를 들어, 상기 R^1은 탄소수 1 내지 3의 알킬기 또는 탄소수 1 또는 2의 알킬기일 수 있다. 예를 들어, 상기 R^2는 탄소수 2 내지 6의 알킬기, 탄소수 2 내지 4의 알킬기, 또는 탄소수 3의 프로필기일 수 있다. 상기 R^2는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 이소프로필기일 수 있다. 일 구현예에 따르면, 상기 R^1은 탄소수 1 또는 2의 알킬기일 수 있고, 상기 R^2는 탄소수 2 내지 4의 알킬기일 수 있다.

[0032] 화학식 1에서, 상기 R^3은 -OH, =O, $-N_3$, $-NH_2$, -NH-CO-R^a, $-L^1$-CO-O-R^b, =CH-L^2-CO-O-R^c, 또는 -CO-O-R^d로 치환된 트리아졸릴일 수 있다. 여기서 상기 R^a는 $-O-CO-CH_3$ 또는 -OH 기로 치환된 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고, 구체적으로, $-O-CO-CH_3$ 또는 -OH 기로 치환된 탄소수 3 내지 5의 분지쇄 알킬기일 수 있고, 예를 들어 1 내지 3개의 $-O-CO-CH_3$ 또는 1 내지 3개의 -OH 기로 치환된 탄소수 3 내지 5의 분지쇄 알킬기, 예를 들어 이소프로필기, t-부틸기, 또는 이소펜틸기일 수 있다. 또한, 상기 R^b, R^c, 및 R^d는 각각 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬기이고, 구체적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬기일 수 있다. 또한, 상기 L^1 및 L^2는 각각 독립적으로 단일결합, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 또는 탄소수 2 내지 10의 알케닐렌이고, 구체적으로, L^1 은 탄소수 1 내지 3의 알킬렌일 수 있고, 또한, L^2는 단일결합 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬렌일 수 있다.

[0033] 화학식 1 에서 상기 R^3의 배열(configuration)은 R 또는 S일 수 있다.

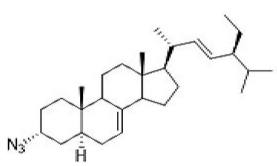
[0034] 일 구현예에 따르면, 상기 R^3은 $-N_3$, $-NH_2$, 또는 $-NH-CO-R^a$ 일 수 있다. 일 구현예에 따르면, 상기 R^3은 $-N_3$, $-NH_2$, 또는 $-NH-CO-R^a$ 이고, 여기서 상기 R^a는 1 내지 3개의 $-O-CO-CH_3$ 또는 1 내지 3개의 -OH 기로 치환된 탄소수 3 내지 5의 분지쇄 알킬기일 수 있다.

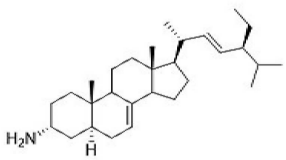
[0035] 화학식 1에서, A 고리 및 B 고리의 실선 및 점선으로 표시된 이중선은 각각 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 상기 이중선 중 하나가 이중 결합이고 다른 하나가 단일 결합이고, 단, R^3 이 -OH인 경우, A 고리에 표시된 이중선은 단일 결합이고 B 고리에 표시된 이중선은 이중 결합이다. C 영역의 실선 및 점선으로 표시된 이중선은 각각 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, A 고리의 이중선이 이중 결합을 갖는 경우 C 영역의 이중선이 이중 결합을 갖고, B 고리의 이중선이 이중 결합을 갖는 경우 C 영역의 이중선이 단일 결합을 가진다.

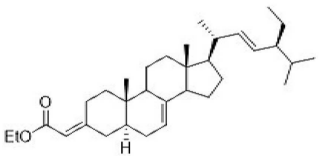
[0036] 일 구현 예에 따르면, 상기 R^3은 $-NH_2$ 이고 A 고리에 표시된 이중선이 이중 결합이고 B 고리에 표시된 이중선이 단일 결합일 수 있다.

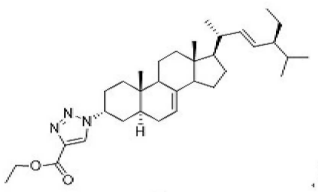
[0037] 일 구현 예에 따르면, 상기 R^3은 $-N_3$ 또는 $-NH-CO-R^a$ 이고 A 고리에 표시된 이중선이 단일 결합이고 B 고리에 표시된 이중선이 이중 결합일 수 있다. 여기서 상기 R^a는 $-O-CO-CH_3$ 또는 -OH 기로 치환된 탄소수 3 내지 5의 분지쇄 알킬기일 수 있다. 일 구현 예에 따르면, 상기 R^3은 $-N_3$ 또는 $-NH-CO-R^a$ 이고 A 고리에 표시된 이중선이 단일 결합이고 B 고리에 표시된 이중선이 이중 결합이고, 여기서 상기 R^3의 배열(configuration)은 R 일 수 있다.

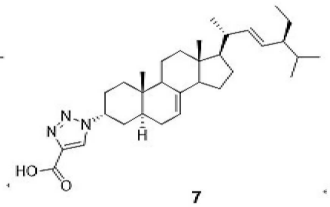
[0038] 일 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 3 내지 22 로 이루어진 군에서 선택될 수 있다:

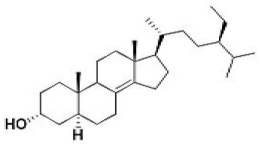
[0039] 
3

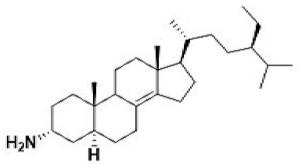

4

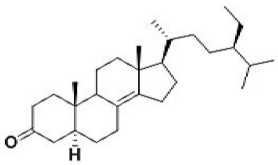

5

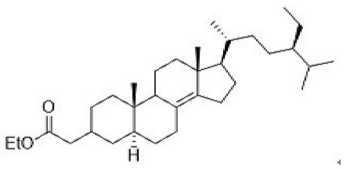
[0040] 
6

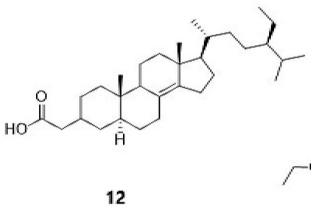

7

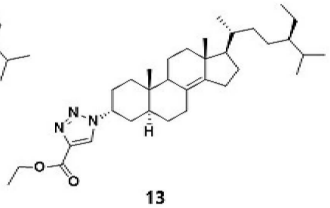

8

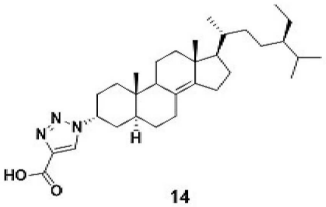
[0041] 
9

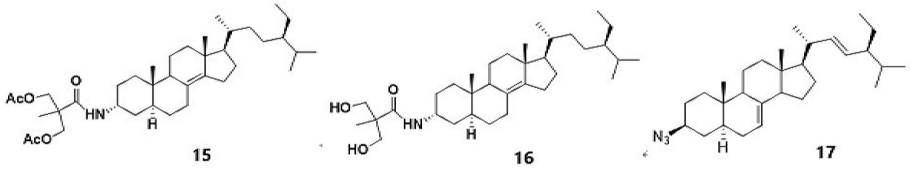

10

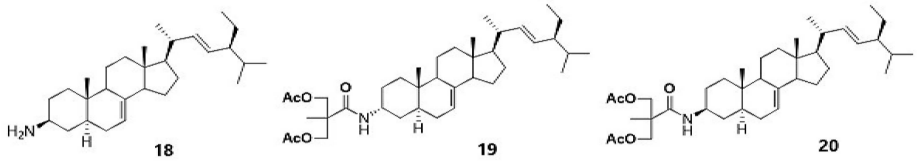

11

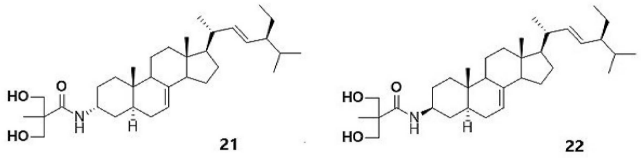
[0042] 
12


13

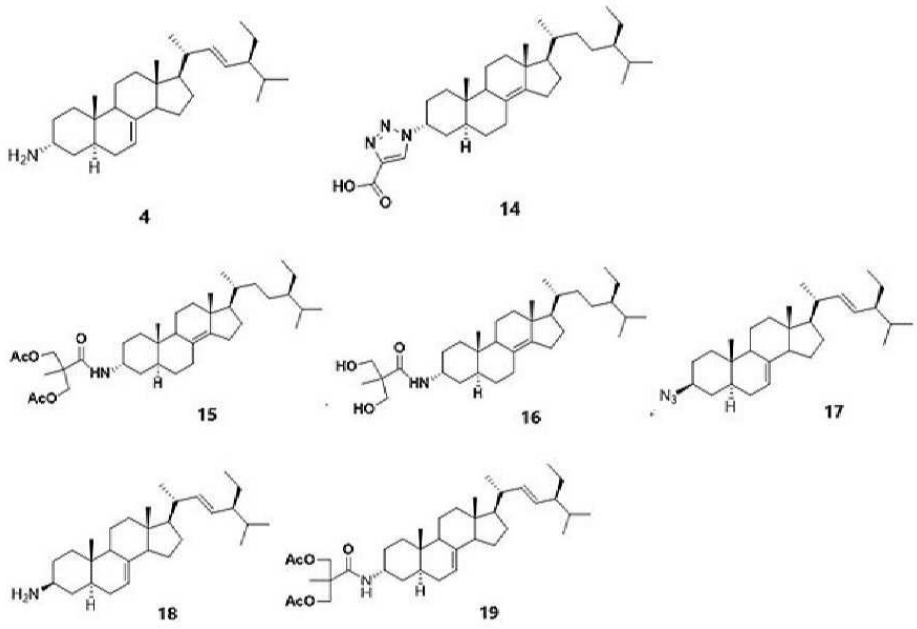

14

[0043] 

[0044] 

[0045] 

[0047] 일 구현 예에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물 4, 14, 15, 16, 17, 18, 및 19로 이루어진 군에서 선택될 수 있다:

[0048] 

[0050] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 기술분야의 통상의 기술자들에게 공지된 일반적 화학적 합성법을 이용하여 제조될 수 있으며, 그 예는 후술하는 합성예에 예시되어 있다.

[0051] 본 발명에서 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻을 수 있다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 나이트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레

이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸 벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등이 포함될 수 있다.

[0052] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 상기 금속염의 예로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 들 수 있다.

[0053] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 TNF-α와 IFN-γ에 의해 유도되는 염증성 케모카인, 특히, CCL17 및 CCL22의 생성을 억제하는 효과가 확인되었다. 사이토카인-α (TNF-α) 또는 인터페론-γ (IFN-γ)은 염증 반응에 관여하는 케모카인의 생성을 자극하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 염증성 케모카인의 생성 억제를 위한 용도 및 다양한 염증성 질환의 예방, 치료, 또는 개선을 위한 용도에 사용될 수 있다.

[0054] 이에, 본 발명의 일 양태에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 염증성 케모카인, 구체적으로 사이토카인-α (TNF-α) 또는 인터페론-γ (IFN-γ)에 의해 유도되는 염증성 케모카인, 예를 들어 CCL17 및/또는 CCL22의 발현 억제제를 제공할 수 있다.

[0055] 또한, 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 항염증용 약학 조성물이 제공된다.

[0056] 일 구현 예에 따르면, 상기 항염증용 약학 조성물은 염증성 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물일 수 있다.

[0057] 상기 염증성 질환은 예를 들면 염증성 피부질환, 아토피 피부염, 건선(psoriasis), 부비동염(Paranasal Sinusitis), 비염(rhinitis), 결막염(Conjunctivitis), 천식(asthma), 피부염(dermatitis), 각막염(corneitis), 혈관염(vasculitis), 위염(gastritis), 췌장염(pancreatitis), 사구체신염(glomerulonephritis), 뇌염(encephalitis), 장염(colitis), 식도염(esophagitis), 관절염(arthritis), 염증성 골용해(inflammatory osteolysis), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 당뇨병(Diabetes Mellitus), 류마티스(rheumatism), 골관절염(osteoarthritis), 심근염(myocarditis), 심낭염(endopericarditis), 하시모토 갑상선염(Hashimotos thyroiditis), 그레이브스병(Graves' disease), 라임병(Lyme disease), 루프스(lupus), 간염(hepatitis), 황반변성(macular degeneration), 크론병(Crohn's disease), 쇼그랜 증후군(Sjogren syndrome), 뇌척수염(encephalomyelitis) 등을 포함할 수 있다.

[0058] 일 구현 예에 따르면, 상기 항염증용 약학 조성물은 염증성 피부 질환의 치료 또는 예방용 약학 조성물일 수 있다. 염증성 피부질환(inflammatory skin disease)의 예를 들면, 아토피 피부염, 여드름(acne), 건선, 염증성 피부염(inflammatory dermatitis), 지루성 피부염(Seborrheic dermatitis), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 구진상 두드러기(Papular urticaria)일 수 있다.

[0059] 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0060] 상기 약학적 조성물의 적절한 유효량은 치료를 요하는 질환에 대한 생체내(*in vivo*) 및 시험관내(*in vitro*) 모델 시스템에서 해당 화합물을 실험함으로써 결정될 수 있다. 상기 유효량(therapeutically effective amount)이란, 치료를 요하는 병의 증상을 경감 또는 줄이거나 예방을 요하는 병의 임상학적 마커 또는 증상의 개시를 줄이거나 지연시키는데 유효한 활성 성분의 양을 의미할 수 있다.

[0061] 상기 약학적 조성물은 경구, 비경구, 국소, 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 상기 약학적 조성물의 적절한 투여량, 투여 빈도 및 투여 기간은 제형과 환자의 임상 증상, 연령 및 동반된 의학적인 병태에 따라 적절히 설정

될 수 있다.

[0062] 또한, 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 항염증성 식품 조성물이 제공된다. 일 구현예에 따르면, 상기 항염증성 식품 조성물은 건강 기능성 식품 또는 건강 보조 식품에 사용되는 것일 수 있다.

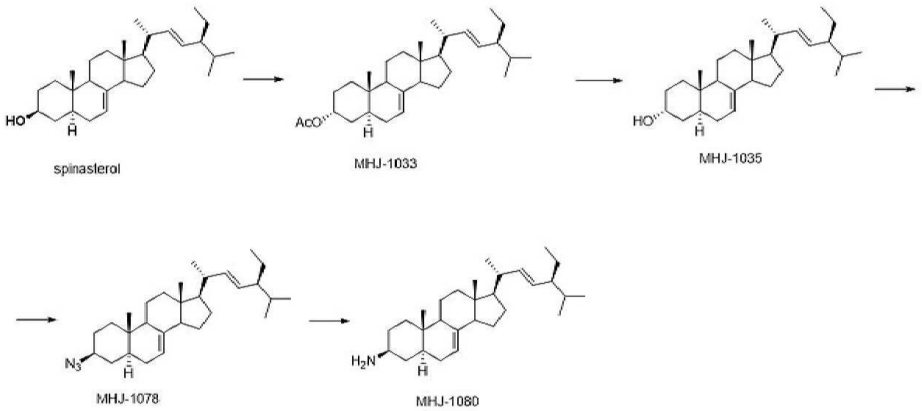
[0063] 상기 식품 조성물은 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소 및 조미제를 포함할 수 있다. 예컨대, 드링크제로 제조되는 경우에는 유효성분으로서 상기 클로로겐산 유도체 이외에 감미제 또는 천연 탄수화물을 추가 성분으로서 포함시킬 수 있다. 예를 들어, 천연 탄수화물은 모노사카라이드 (예컨대, 글루코오스, 프럭토오스 등); 디사카라이드 (예컨대, 말토스, 수크로오스 등); 올리고당; 폴리사카라이드 (예컨대, 덱스트린, 시클로덱스트린 등); 및 당알코올 (예컨대, 자일리톨, 소르비톨, 에리쓰리톨 등)을 포함할 수 있다. 감미제로서 천연 감미제 (예컨대, 타우마틴, 스테비아 추출물 등) 및 합성 감미제 (예컨대, 사카린, 아스파르탐 등)을 이용할 수 있다.

[0064] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 참고하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0066] **[합성예 1] 화합물 2 (MHJ-1035), 화합물 17 (MHJ-1078), 및 화합물 18 (MHJ-1080)의 합성**

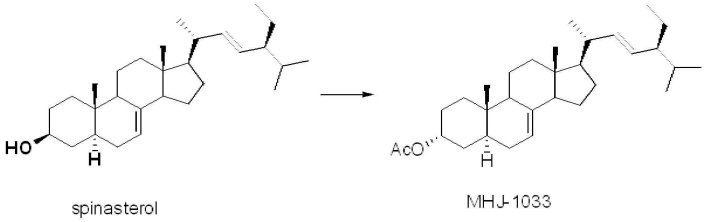
[0067] 하기 [반응식 1]에 따라 화합물 2 (MHJ-1035), 화합물 17 (MHJ-1078), 및 화합물 18 (MHJ-1080)을 순차적으로 합성하였다.

[0068] [반응식 1]



[0069]

[0071] (1) 화합물 MHJ-1033의 합성

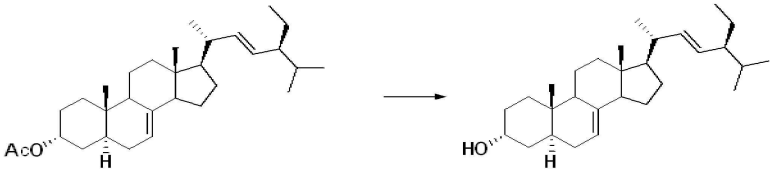


[0072]

[0073] 스피나스테롤 (spinasterol, 0.50 g)과 트리페닐포스핀(triphentlphosphine, 0.73 g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 12.1 mL로 녹여주었다. 0 ℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.59 mL)를 천천히 적가하고, 5분 후에 아세트산 (Acetic acid, 0.16 mL)를 적가 후 상온에서 20시간 교반하였다. 반응 완료 후에 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다 (수율 = 79%). 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.54 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 12H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 4.99-5.05 (m,

2H), 5.13-5.19 (m, 2H).

[0075] (2) 화합물 2 (MHJ-1035)의 합성

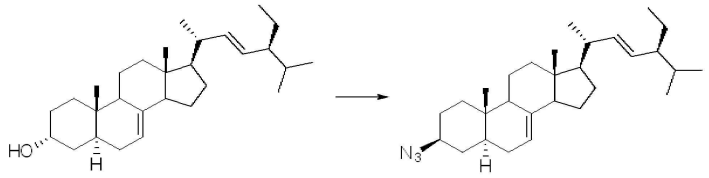


MHJ-1033 MHJ-1035

[0076]

[0077] MHJ-1033 (0.20 g)을 디클로로메탄 4.5 mL, 메탄올 4.5 mL에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.3 mL)를 적가한 후 상온에서 3 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 MHJ-1035 화합물을 수득하였다(수율 = 100%). 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.78-0.86 (m, 12H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.04-4.09 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H).

[0079] (3) 화합물 17 (MHJ-1078)의 합성

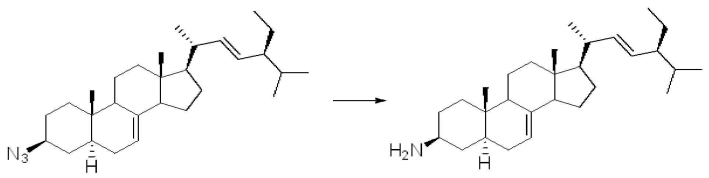


MHJ-1035 MHJ-1078

[0080]

[0081] MHJ-1035 (0.15 g) 과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.19 g)을 무수 테트라히드로퓨란 5 mL에 희석시켰다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.14 mL) 를 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드 (Diphenyl phosphoryl azide, 0.094 mL)를 적가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 여과하고 감압 농축 시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 MHJ-1078 화합물을 수득하였다 (수율 = 82%). 다음 화합물의 ^{1}H NMR 결과는 다음과 같다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.77-0.86 (m, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.23-3.31 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H).

[0083] (4) 화합물 18 (MHJ-1080)의 합성



MHJ-1078 MHJ-1080

[0084]

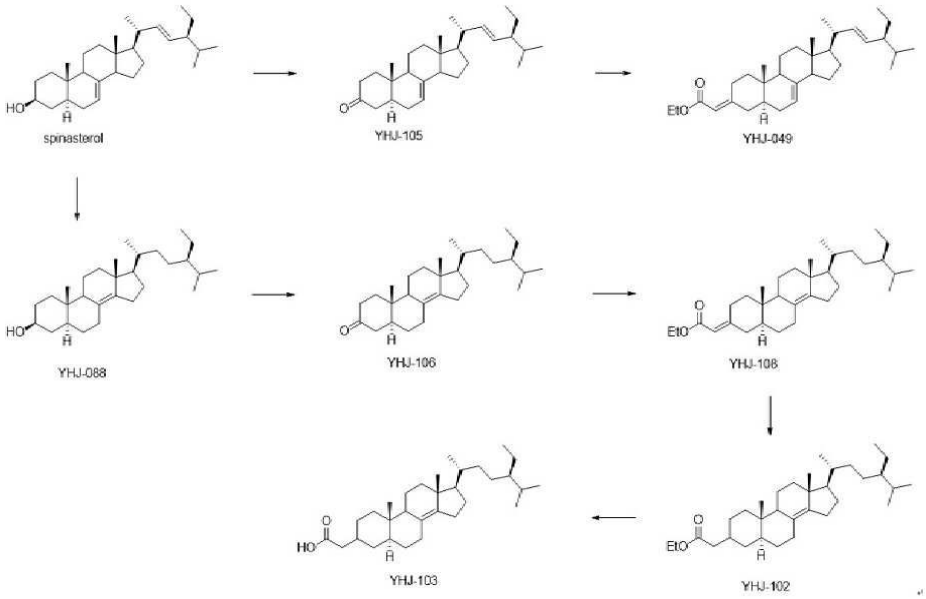
[0085] MHJ-1078 (0.11 g)을 테트라히드로퓨란 2.55 mL에 희석시키고 0℃ 에서 1M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 0.84 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃ 에서 물 0.03 mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15wt%(Sodium hydroxide 15wt%, 0.4 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물(0.02 mL)를 천천히 적가하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 MHJ-1080 화합물을 수득하였다 (수율 = 96%). 다음 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.78-0.88 (m, 12H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H),

2.61-2.69 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H).

[0087] **[합성예 2] 화합물 5 (YHJ-049) 등의 합성**

[0088] 하기 [반응식 2]에 따라 화합물 (YHJ-049) 등의 다양한 화합물을 합성하였다.

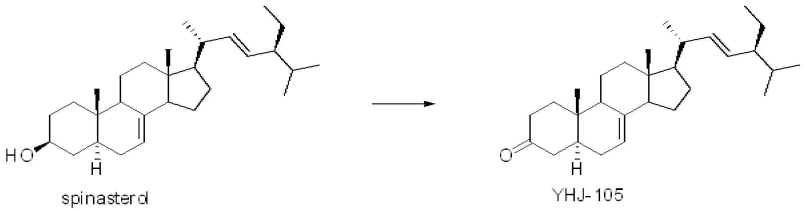
[0089] [반응식 2]



[0090]

[0091] 이하, 상기 과정을 구체적으로 설명한다.

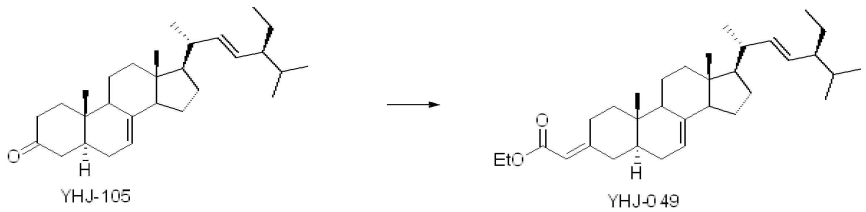
[0093] (1) 화합물 YHJ-105의 합성



[0094]

[0095] 스피나스테롤 (spinasterol, 0.2 g)을 디클로로메탄 5 ml와 테트라하이드로퓨란 5 ml에 희석시킨 후, 피리디늄 클로로크롬산염(pyridinium chlorochromate, 0.27 g)을 천천히 가하고, 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에는 디클로로메탄으로 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다 (수율 = 78%). 상기 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.58 (s, 3H), 0.79-0.88 (m, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.4Hz, 3H), 3.59-3.67 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H).

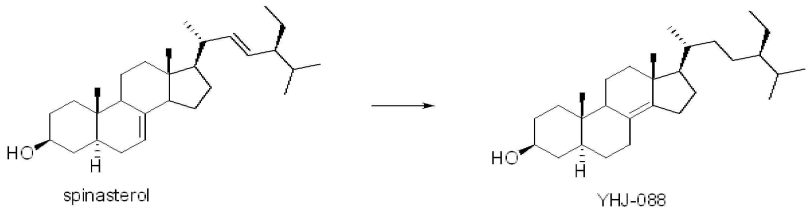
[0097] (2) 화합물 5 (YHJ-049)의 합성



[0098]

[0099] -40℃ 에서 테트라히드로퓨란 3.4 mL에 수소화 나트륨 (sodium hydride 60 %, dispersion in Paraffin liquid, 18.7 mg)을 넣고 현탁액을 제조한 후, 테트라히드로퓨란 0.85 mL에 희석시킨 디에틸포스포노아세트산에틸에스테르(triethyl phosphonoacetate, 0.17 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. -40℃ 에서 테트라히드로퓨란 0.85 mL에 희석시킨 YHJ-105 화합물(0.14 g)을 천천히 적가하고 5분 동안 교반시킨 후에 상온으로 온도를 올려 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 포화 염화암모늄을 넣고 다이에틸에테르로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-049 화합물을 수득하였다 (수율 = 95%). 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.56 (s, 3H), 0.78-0.90 (m, 9H), 0.91 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.11-4.16 (m, 2H), 5.03 (dd, *J* = 8.4, 14.8 Hz, 1H), 5.12-5.18 (m, 2H), 5.60 (s, 1H).

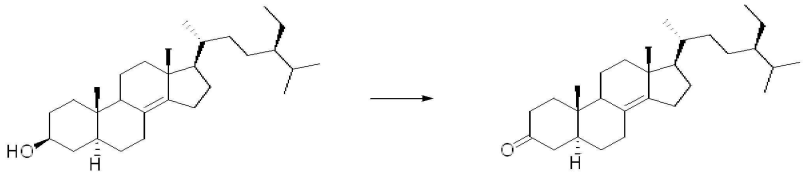
[0101] (3) 화합물 YHJ-088 의 합성

[0102] 

spinasterol YHJ-088

[0103] 스피나스테롤 (spinasterol, 1 g)을 에틸 아세테이트 11.4 mL와 아세트산 0.6 mL에 희석시키고 플래티넘 옥사이드(Platinum(II) oxide, 0.165 g)을 넣고 수소 기체를 주입 후 수소 기체 하 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 셀라이트로 필터링 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다 (수율=97 %). 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.69 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.57-3.67 (m, 1H).

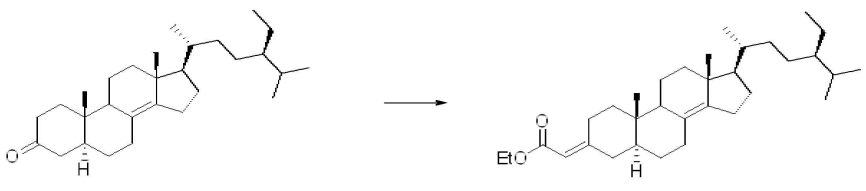
[0105] (4) 화합물 YHJ-106 의 합성

[0106] 

YHJ-088 YHJ-106

[0107] YHJ-088 (0.2 g) 을 디클로로메탄 5 mL와 테트라하이드로퓨란 5 mL 에 희석시킨 후, 피리디늄 클로로크롬산염 (pyridinium chlorochromate, 0.2 g)을 천천히 가하고, 상온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에는 디클로로메탄으로 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다 (수율 = 100%). 상기 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.82-0.90 (m, 15H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0109] (5) 화합물 YHJ-108 의 합성

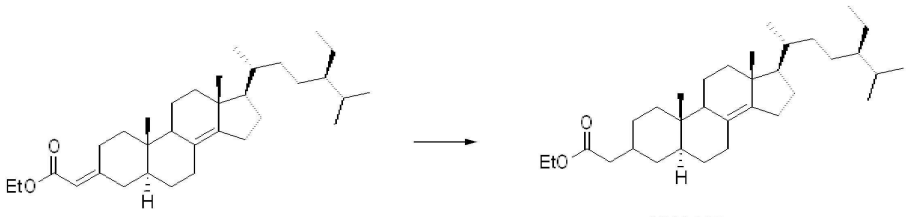
[0110] 

YHJ-106 YHJ-108

[0111] -40℃ 에서 테트라히드로퓨란 5 mL에 수소화 나트륨 (sodium hydride 60 %, dispersion in Paraffin liquid,

47 mg)을 넣고 현탁액을 제조한 후, 테트라히드로퓨란 1.25 mL에 희석시킨 디에틸포스포노아세트산에틸에스테르(triethyl phosphonoacetate, 0.25 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. -40℃ 에서 테트라히드로퓨란 1.25 mL에 희석시킨 YHJ-106 화합물(0.2 g)을 천천히 적가하고 5분 동안 교반시킨 후에 상온으로 온도를 올려 5시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 포화 염화암모늄을 넣고 다이에틸에테르로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다 (수율 = 68 %). 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.80-0.86 (m, 15H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 5.60 (s, 1H).

[0113] (6) 화합물 YHJ-102 의 합성

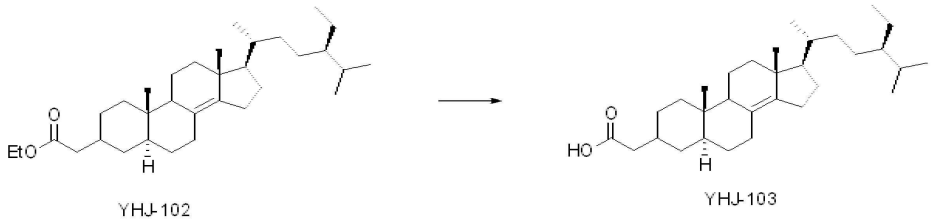


YHJ-108 YHJ-102

[0114]

[0115] YHJ-108 화합물 (0.110 g)을 에틸 아세테이트 3.6 mL에 녹이고 팔라듐/카본 10 wt% (Pd/C 10 wt%, 23 mg)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트로 필터링 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-102 화합물을 수득하였다. (수율 = 100%) 화합물의 구조는 ^{1}H NMR 로 확인하였다. ^{1}H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.64 (s, 3H), 0.80-0.84 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.10-4.16 (m, 2H).

[0117] (7) 화합물 YHJ-103 의 합성



YHJ-102 YHJ-103

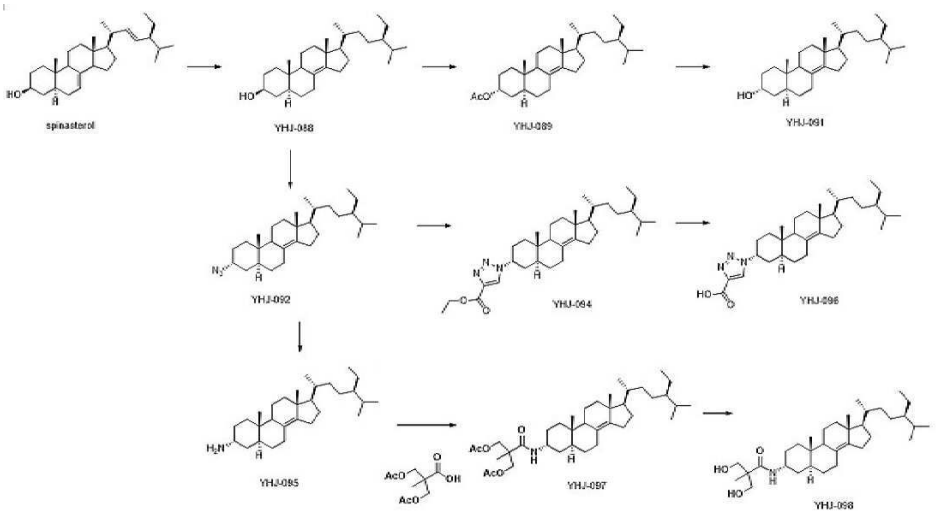
[0118]

[0119] YHJ-102(0.13 g)을 메탄올 9 mL, 테트라히드로퓨란 4.3 mL에 희석하고 수산화 나트륨 (Sodium hydroxide 30 wt%, 2 mL)을 넣고 70℃ 에서 3 시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축시켜주고 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 슬러리 후 여과하여 YHJ-103 화합물을 수득하였다 (수율 = 100 %). 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.65 (s, 3H), 0.81-0.85 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0121] **[합성예 3] 화합물 9 (YHJ-0095), 화합물 13 (YHJ-094), 화합물 14 (YHJ-096), 화합물 15 (YHJ-0097), 화합물 16 (YHJ-0098) 등의 합성**

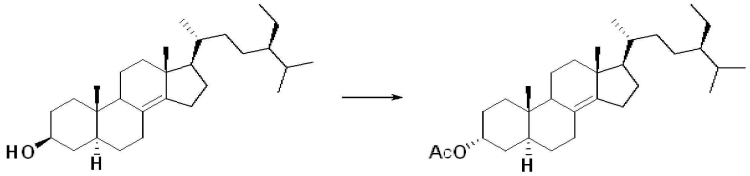
[0122] 하기 [반응식 3]에 따라 화합물을 합성하였다.

[0123] [반응식 3]



[0124]

[0126] (1) 화합물 YHJ-089 의 합성

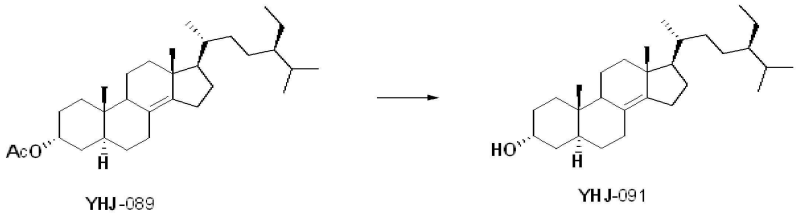


YHJ-088 YHJ-089

[0127]

[0128] YHJ-088(0.15 g)과 트리페닐포스핀(triphentlphosphine, 0.225 g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 3.5 mL로 녹여주었다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.2 mL)를 천천히 적가하고, 5분 후에 아세트산 (Acetic acid, 0.05 mL)를 적가 후 상온에서 4시간 교반하였다. 반응 완료 후에 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다 (수율 = 100%). 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.68 (s, 3H), 0.77-0.88 (m, 12H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 5.02-5.04 (m, 1H).

[0130] (2) 화합물 YHJ-091의 합성

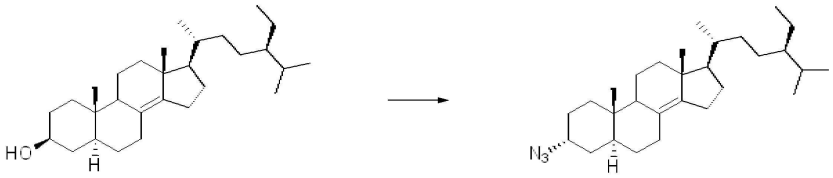


YHJ-089 YHJ-091

[0131]

[0132] YHJ-089 (0.2 g)을 디클로로메탄 4.5 mL, 메탄올 4.5 mL에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.8 mL)를 적가한 후 상온에서 5 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-091 화합물을 수득하였다. (수율 = 56%) 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.69 (s, 3H), 0.80-0.84 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.07 (s, 1H).

[0134] (3) 화합물 YHJ-092의 합성

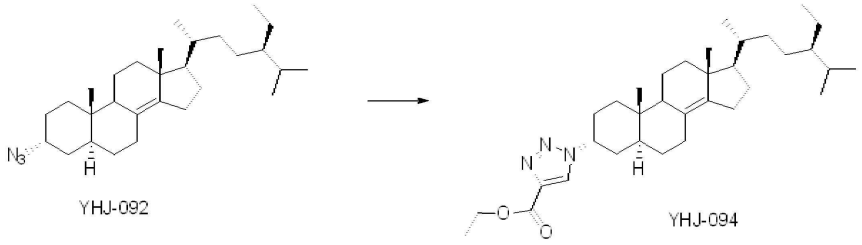


YHJ-088 YHJ-092

[0135]

[0136] YHJ-088 (0.5 g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.63 g)을 무수 테트라히드로퓨란 5 mL에 희석시켰다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.5 mL) 를 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드 (Dophenyl phosphoryl azide, 0.3 mL)를 적가하고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 된 후에 여과하고 감압 농축 시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 91%) 다음 화합물의 ^{1}H NMR 결과는 다음과 같다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.67 (s, 3H), 0.82-0.87 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.88-3.92 (m, 1H).

[0138] (4) 화합물 13 (YHJ-094)의 합성

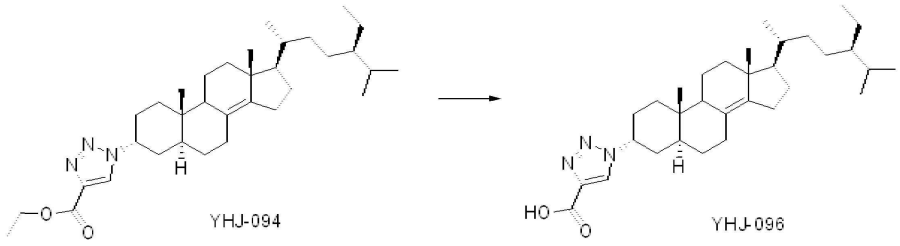


YHJ-092 YHJ-094

[0139]

[0140] YHJ-092 (0.1 g)을 테트라히드로퓨란 2.5 M와 터셔리 부탄올 2.5 mL로 희석시킨 후 에틸 프로피오네이트 (Ethyl propionate, 0.02 mL) 를 적가한다. H_2O 2.5 mL에 희석시킨 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (Copper(II) sulfate pentahydrate, 29 mg) 와 sodium ascorbate (46 mg)를 적가하고 40 ℃에서 4시간동안 환류시킨다. 반응이 완료된 후에 H_2O를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-094 화합물을 수득하였다. (수율 = 60%) 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.78-0.86 (m, 15H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.41-1.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 4.42-4.47 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

[0142] (5) 화합물 14 (YHJ-096)의 합성



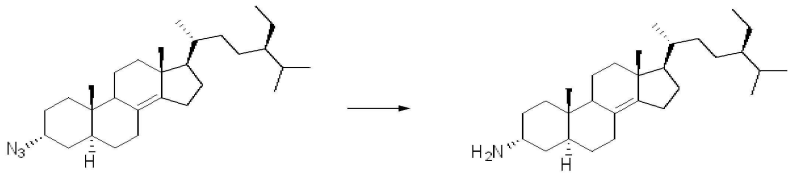
YHJ-094 YHJ-096

[0143]

[0144] YHJ-094(60 mg) 를 테트라히드로퓨란 10 mL와 H_2O 2 mL로 희석시킨 후 리튬 하이드록사이드 (Lithium hydroxide, 5 mg) 을 넣어 상온에서 24h 동안 교반시켰다. 반응 확인 후 감압 농축 시켜 용매를 증발시킨 후, H_2O를 넣고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 MeOH 슬러리를 통해 YHJ-096 화합물을 수득하였다. (수율 = 79%) 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.78-0.85 (m, 15H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.75 (s,

1H), 8.30 (s, 1H).

[0146] (6) 화합물 9 (YHJ-0095)의 합성

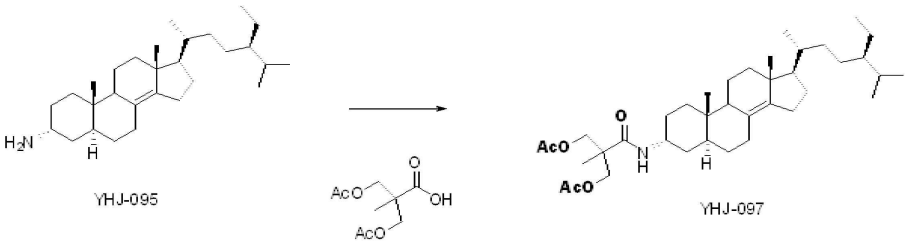


YHJ-092 YHJ-095

[0147]

[0148] YHJ-092(0.32 g)을 테트라히드로퓨란 7.1 mL에 희석시키고 0℃에서 1M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0M, 2,4 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃ 에서 물 0.2 mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15wt%(Sodium hydroxide 15wt%, 0.2 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물(0.2 mL)를 천천히 적가하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 YHJ-095 화합물을 수득하였다. (수율 = 100%) 다음 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.66 (s, 3H), 0.82-0.86 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.22 (s, 1H).

[0150] (7) 화합물 15 (YHJ-0097)의 합성

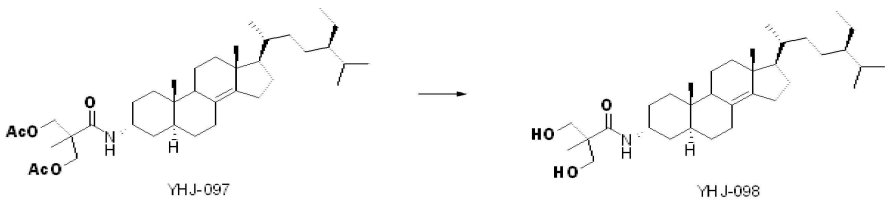


YHJ-095 YHJ-097

[0151]

[0152] YHJ-095(0.194 g)과 3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-2-메틸프로파노익산 (3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)-2-methylpropanoic acid, 0.096 g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 6 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 0.18 mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic acid chloride, 0.135 g)를 넣고 상온에서 7 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물 (brin)로 세척하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-097 화합물을 수득하였다. (수율 =28%) 상기 화합물의 구조는 ^{1}H NMR 결과로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.70 (s, 3H), 0.81-0.87 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 4.15-4.17 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 6.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

[0154] (8) 화합물 16 (YHJ-0098)의 합성



YHJ-097 YHJ-098

[0155]

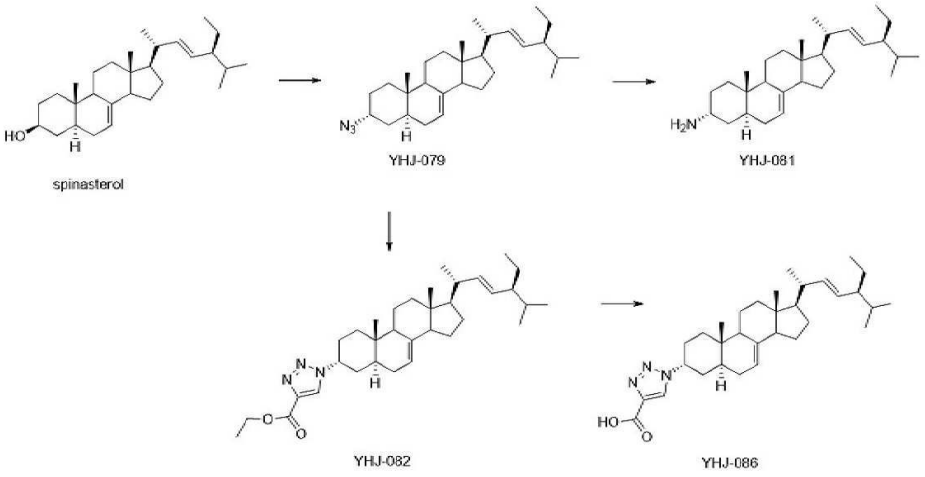
[0156] YHJ-097(61 mg)을 디클로로메탄 1 mL, 메탄올 1 mL에 희석시키고 4.37M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.2 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-098 화합물을 수득하였다. (수율 =

100%) 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.69 (s, 3H), 0.80-0.85 (m, 12H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 4.15-4.16 (m, 1H).

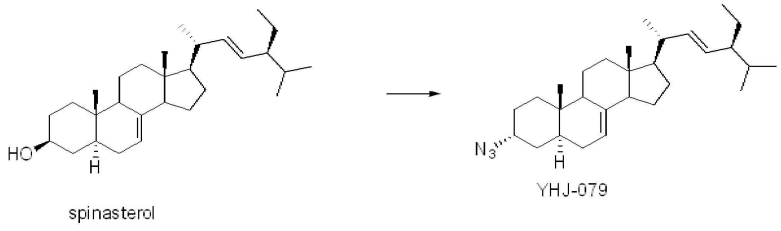
[0158] **[합성예 4] 화합물 3 (YHJ-079), 화합물 4 (YHJ-081), 화합물 6 (YHJ-082), 화합물 7 (YHJ-086) 의 합성**

[0159] 하기 [반응식 4]에 따라 화합물을 합성하였다.

[0160] [반응식 4]

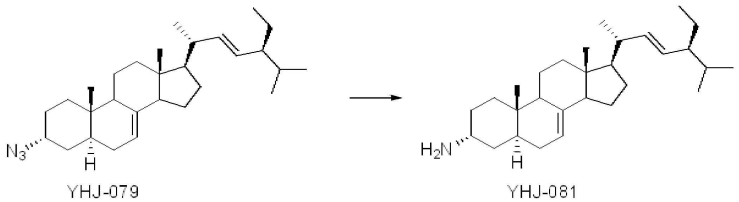
[0161] 

[0163] (1) 화합물 3 (YHJ-079)의 합성

[0164] 

[0165] 스피나스테롤 (0.25 g) 과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.315g)을 무수 테트라히드로퓨란 5 mL에 희석시켰다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.25 mL) 를 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드 (Diphenyl phosphoryl azide, 0.15 mL)를 적가하고 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 된 후에 여과하고 감압 농축 시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-079 화합물을 수득하였다. (수율 = 94%) 다음 화합물의 ^{1}H NMR 결과는 다음과 같다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.79-0.86 (m, 12H), 1.04 (d, *J* = 6.8Hz, 3H), 3.90-3.92 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 8.4, 15.2 Hz 1H), 5.13-5.19 (m, 2H).

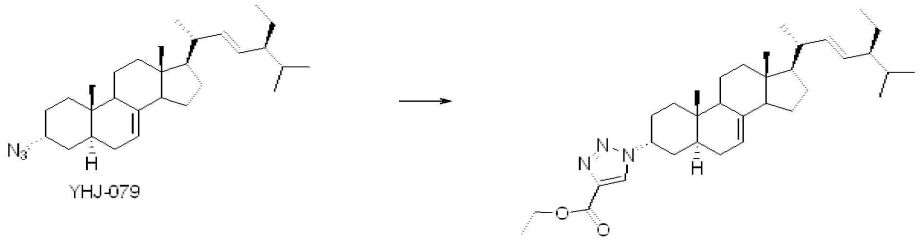
[0167] (2) 화합물 4 (YHJ-081)의 합성

[0168] 

[0169] YHJ-079(80 mg)을 테트라히드로퓨란 2 mL에 희석시키고 0℃에서 1M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium

aluminium hydride in THF 1.0M, 0.6 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃에서 물 0.05 mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15 wt%(Sodium hydroxide 15 wt%, 0.05 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물(0.05 mL)를 천천히 적가하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 YHJ-081 화합물을 수득하였다. (수율 = 100%) 다음 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.79-0.87 (m, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.18-3.23 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 8.4, 15.2 Hz, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H).

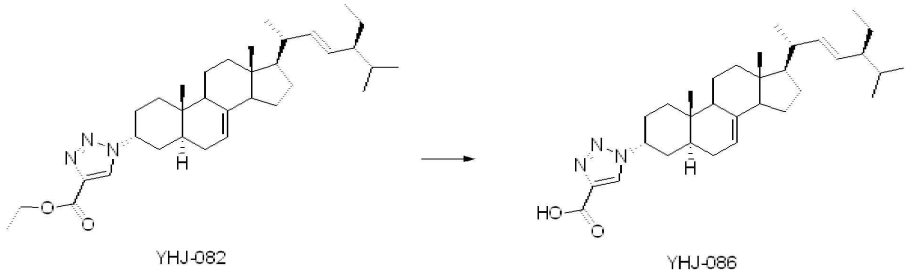
[0171] (3) 화합물 6 (YHJ-082)의 합성



[0172]

[0173] YHJ-079에서 얻은 화합물(0.104 g)을 테트라히드로퓨란 2.5 mL, 터셔리 부탄올 2.5 mL로 희석시킨 후 에틸 프로피오네이트 (Ethyl propionate, 0.03 mL) 를 적가한다. H_2O 2.5 mL에 희석시킨 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (Copper(II) sulfate pentahydrate, 29mg) 와 sodium ascorbate (29 mg)를 적가하고 40 ℃에서 12시간 동안 환류시킨다. 반응이 완료된 후에 H_2O를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 YHJ-082 화합물을 수득하였다. (수율 = 100%) 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.79-0.89 (m, 9H), 1.40-1.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.41-4.46 (m, 2H), 4.73-4.77 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.12-5.18 (m, 2H).

[0175] (4) 화합물 7 (YHJ-086) 의 합성



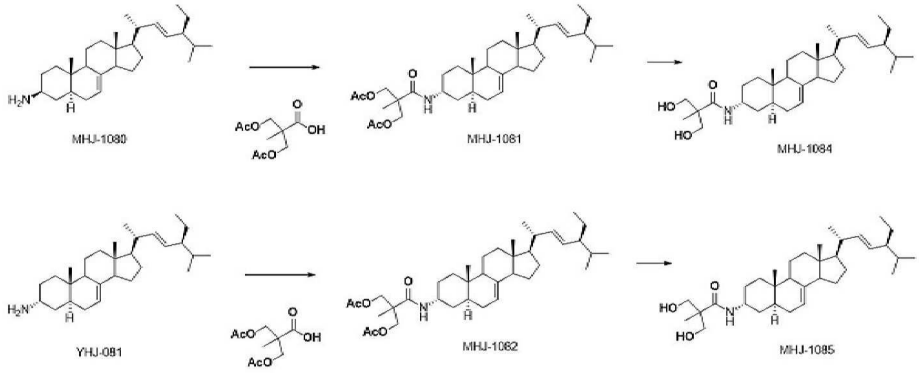
[0176]

[0177] YHJ-082(0.12 g)을 테트라히드로퓨란 21 mL와 H_2O 4.2 mL로 희석시킨 후 리튬 하이드록사이드 (Lithium hydroxide, 10 mg) 을 넣어 상온에서 24 h동안 교반시켰다. 반응 확인 후 감압 농축 시켜 용매를 증발시킨 후, H_2O를 넣고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 MeOH 슬러리를 통해 YHJ-086 화합물을 수득하였다. (수율 = 78 %) 화합물의 구조는 ^{1}H NMR로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.79-0.85 (m, 9H), 0.90 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.74-4.80 (m, 1H), 5.02 (dd, *J* = 8.4, 14.8 Hz, 1H), 5.12-5.18(m, 2H), 8.27 (s, 1H).

[0179] **[합성예 5] 화합물 19 (MHJ-1081), 화합물 20 (MHJ-1082), 화합물 21 (MHJ-1084), 화합물 22 (MHJ-1085) 의 합성**

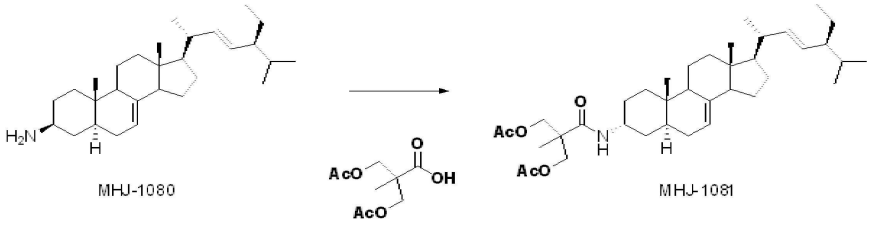
[0180] 하기 [반응식 5]에 따라 화합물을 합성하였다.

[0181] [반응식 5]



[0182]

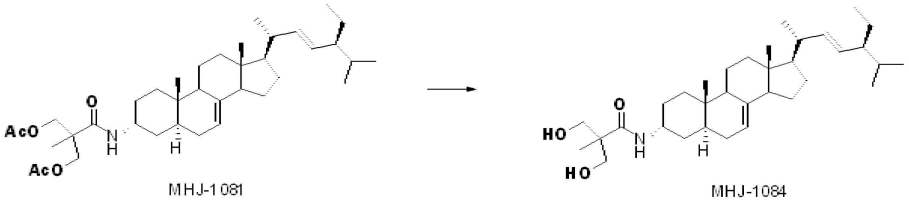
[0184] (1) 화합물 19 (MHJ-1081)의 합성



[0185]

[0186] MHJ-1080 (0.109 g)과 3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-2-메틸프로파노익산 (3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)-2-methylpropanoic acid, 0.063 g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 2.6 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 0.11 mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic acid chloride, 0.080 g)를 넣고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 brine으로 세척하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 MHJ-1081 화합물을 수득하였다. (수율 =37%) 상기 화합물의 구조는 ^{1}H NMR 결과로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.56 (s, 3H), 0.79-0.86 (m, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.21-4.22 (m, 4H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1NH).

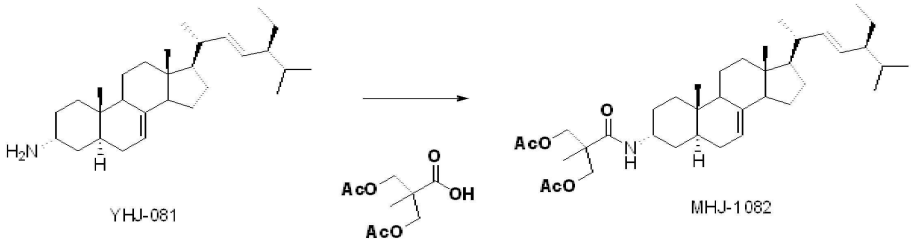
[0188] (2) 화합물 21 (MHJ-1084)의 합성



[0189]

[0190] MHJ-1081 (61 mg)을 디클로로메탄 0.67 mL, 메탄올 0.67 mL에 희석시키고 4.37M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.076 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 MHJ-1084 화합물을 수득하였다. (수율 = 87%) 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 2.99 (t, *J* = 5.6 Hz, 2OH), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.17-4.18 (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 8.4, 14.8 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H).

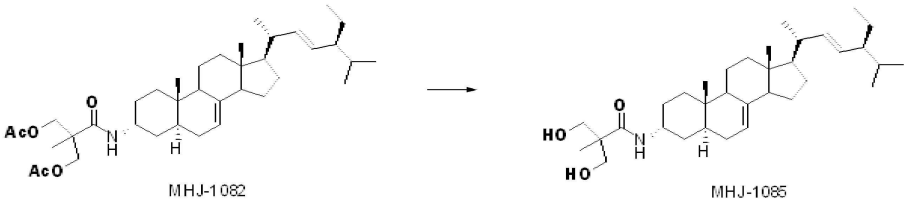
[0192] (3) 화합물 20 (MHJ-1082)의 합성



[0193]

[0194] YHJ-081 (0.089 g)과 3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-2-메틸프로파노익산 (3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)-2-methylpropanoic acid, 0.051 g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 2.1 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 0.090 mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic acid chloride, 0.065 g)를 넣고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 brine으로 세척하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 MHJ-1082 화합물을 수득하였다. (수율 = 55%) 상기 화합물의 구조는 ^{1}H NMR 결과로 확인하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.78-0.86 (m, 12H), 1.02 (d, 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1NH).

[0196] (4) 화합물 22 (MHJ-1085) 의 합성



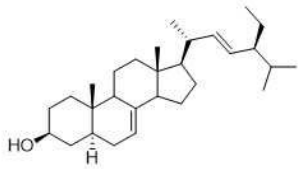
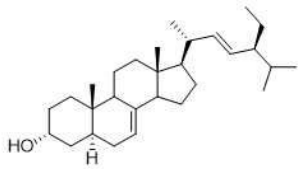
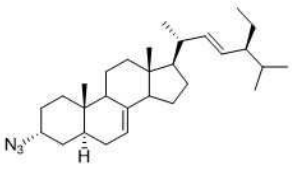
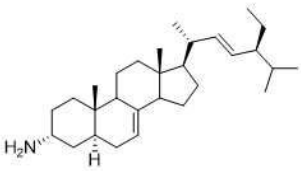
[0197]

[0198] MHJ-1082 (0.047 g)을 디클로로메탄 0.76 mL, 메탄올 0.76 mL에 희석시키고 4.37M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.082 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 MHJ-1085 화합물을 수득하였다. (수율 = 86%) 화합물의 구조는 다음 ^{1}H NMR 결과로 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 0.55 (s, 3H), 0.77-0.88 (m, 12H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2OH), 3.70-3.83 (m, 5H), 5.02 (dd, *J* = 8.8, 15.2 Hz, 1H), 5.13-5.19 (m, 2H), 5.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1NH).

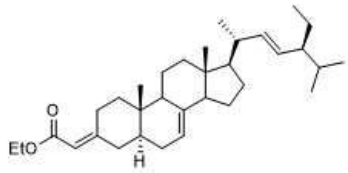
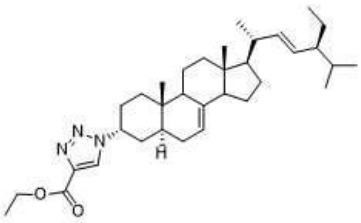
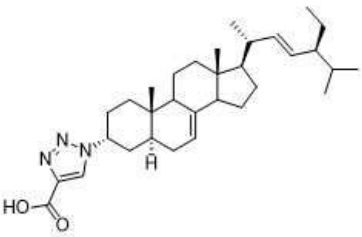
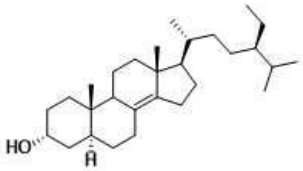
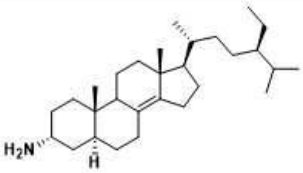
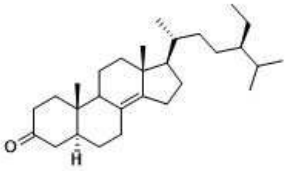
[0200] **[실험예] HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22의 발현 억제 효과 실험**

[0201] 하기 [표 1]에 기재된 화합물을 사용하여, 항염증 활성을 확인할 수 있는 CCL17과 CCL22의 발현정도를 측정하였다.

[0202] [표 1]

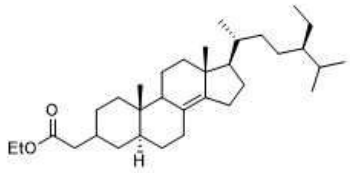
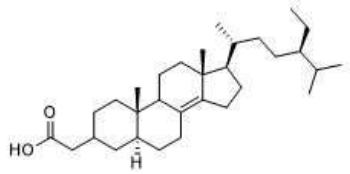
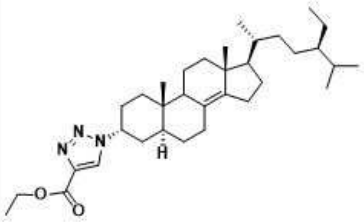
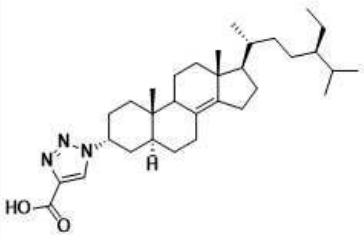
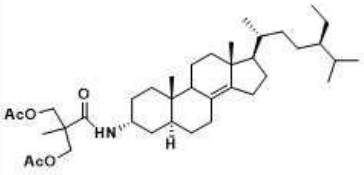
No	실험번호	구조	명칭
1	MHJ-1032		(3S,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol
2	MHJ-1035		(3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol
3	YHJ-079		(3R,5S,10S,13R,17R)-3-azido-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene
4	YHJ-081		(3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-amine

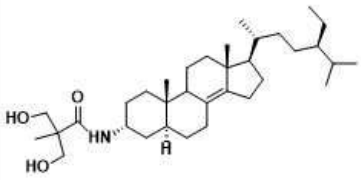
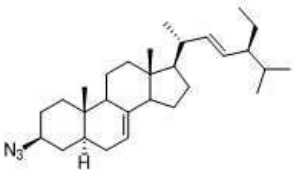
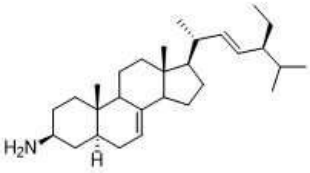
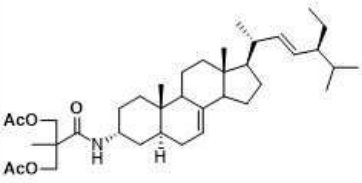
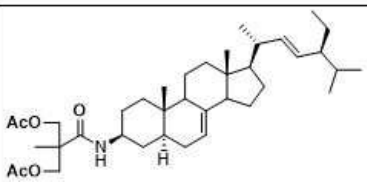
[0203]

5	YHJ-049		(E)-ethyl-2-((5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-5,6,9,11-tetrahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3(2H,4H,10H,12H,13H,14H,15H,16H,17H)-ylidene)acetate
6	YHJ-082		Ethyl-1-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate
7	YHJ-086		1-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid
8	YHJ-091		(3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol
9	YHJ-095		(3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-amine
10	YHJ-090		(5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3(2H)-one

[0204]

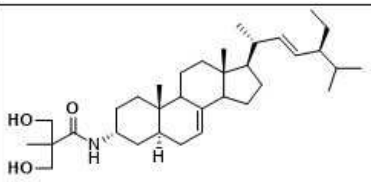
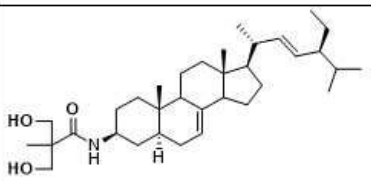
[0205]

11	YHJ-102		ethyl 2-((5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)acetate
12	YHJ-103		2-((5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)acetic acid
13	YHJ-094		ethyl 1-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylate
14	YHJ-096		1-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid
15	YHJ-097		2-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylcarbamoyl)-2-methylpropane-1,3-diyl diacetate

16	YHJ-098		N-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5R)-5-ethyl-6-methylheptan-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanamide
17	MHJ-1078		(3S,5S,10S,13R,17R)-3-azido-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene
18	MHJ-1080		(3S,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-amine
19	MHJ-1081		2-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylcarbamoyl)-2-methylpropane-1,3-diyl diacetate
20	MHJ-1082		2-((3S,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylcarbamoyl)-2-methylpropane-1,3-diyl diacetate

[0206]

[0207]

21	MHJ-1084		N-((3R,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanamide
22	MHJ-1085		N-((3S,5S,10S,13R,17R)-17-((2R,5S,E)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl)-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanamide

[0208] CCL17 및 CCL22의 발현을 유도하기 위해 HaCaT 세포(human, Skin, keratinocyte)에 TNF-α 및 IFN-γ를 각각 10 ng/ml을 처리하고, 이어서 측정 대상 화합물의 샘플 20 μM를 처리하고 20시간 인큐베이션하였다. 양성 대조군은 TNF-α 및 IFN-γ만을 처리하고 24시간 인큐베이션하였다. 세포로부터 RNA를 추출하여 cDNA를 합성하고, cDNA를 주형으로 q-PCR을 실시하여 CCL17과 CCL22의 발현 변화를 확인하였다. 그 결과를 [도 1]에 나타내었다.

[0209] [도 1]로부터 본 발명에 따른 화합물은 천연 스피나스테롤 (화합물 1)에 대해 동등하거나 더 뛰어난 억제 효과를 나타낸다는 것을 확인할 수 있다.

[0210] 특히, 스피나스테롤의 3번 탄소에 있는 수산화기 (OH)를 대신하여 아민기 ($-NH_2$)를 치환한 화합물, 예를 들어 화합물 4 (YHJ-081) 및 화합물 18 (MHJ-1080)이 항염증 활성이 우수하였다.

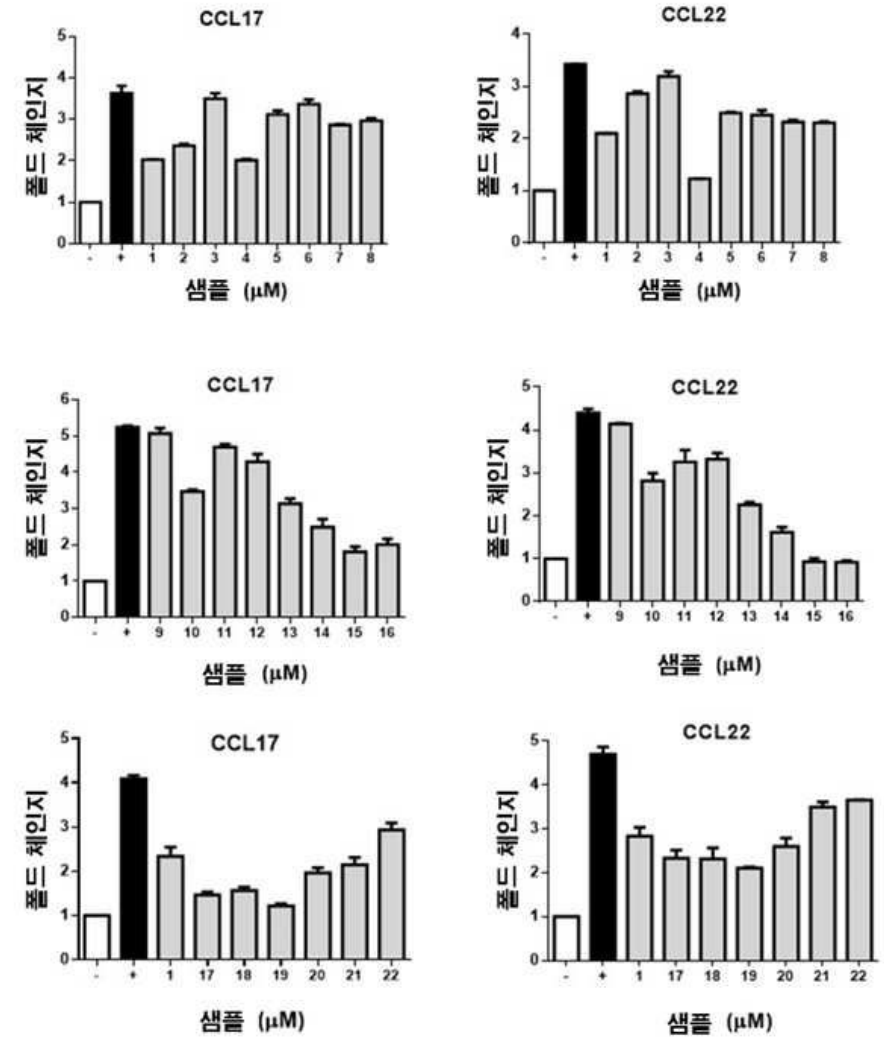
[0211] 또한, 3번 탄소에 아민기($-NH_2$)를 치환한 화합물들끼리 비교하면, 화합물 4 (YHJ-081)이 화합물 9 (YHJ-095)에 비해 더 활성이 좋았는데, 이로부터 3번 탄소에 아민기를 치환했을 경우 이중 결합이 (C7-C8)번에 위치할 때의 유도체 (즉, 화합물 4)가 이중 결합이 (C8-C14)번 위치에 있는 유도체 (즉, 화합물 9)에 비해 활성이 좋다고 이해할 수 있다.

[0212] 다만, 3번 탄소에 아민기가 아니라 아미드(amide)기가 치환된 화합물들의 경우, 즉, 화합물 19 (MHJ-1081), 화합물 21 (MHJ-1084), 화합물 15 (YHJ-097), 화합물 16 (YHJ-098)의 경우, 이중 결합이 (C8-C14)번 위치에 있는 경우가 활성이 더 좋았다. 또한, 아미드기로 치환된 화합물에서 3번 위치의 stereochemistry가 활성에 큰 영향을 주지는 않았지만 대체적으로 스피나스테롤과 동등 또는 우수한 활성을 보이고, 3번 위치의 stereochemistry가 down인 알파 화합물 (즉, 화학식 1의 R^3이 R 배열)이 조금 더 활성이 좋았다.

[0213] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

도면

도면1


CCL17
폴드 체인지
샘플 (μM)
CCL22
폴드 체인지
샘플 (μM)
CCL17
폴드 체인지
샘플 (μM)
CCL22
폴드 체인지
샘플 (μM)
CCL17
폴드 체인지
샘플 (μM)
CCL22
폴드 체인지
샘플 (μM)