

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0164216

(43) 공개일자 2022년12월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07J 9/00 (2006.01) *A61K 31/575* (2006.01)*A61K 31/58* (2021.01)

(52) CPC특허분류

C07J 9/00 (2013.01)*A61K 31/575* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0072699

(22) 출원일자 2021년06월04일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

에스티팜 주식회사

경기도 시흥시 협력로 231 (정왕동)

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김학원

경기도 용인시 수지구 성북2로 10, 112동 3405호

이태훈

경기도 용인시 기흥구 사은로126번길 10, 109동 1403호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김경교, 양용

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 에르고스텐올 유도체 및 이의 용도****(57) 요약**

본 발명은 크론병, 궤양성 대장염 등 총체적인 염증성 장 질환의 치료 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 에르고스텐올 또는 콜레스텐올 유도체 화합물은 우수한 항염증 및 대장염의 개선효과를 나타냄으로써, 염증성 장질환에 뛰어난 치료효과를 가진다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

(72) 발명자

문혜진

경기도 수원시 영통구 매영로415번길 42-14, 501호

김정옥

경기도 성남시 수정구 위례순환로 100, 3301동 20
2호

윤도원

경기도 수원시 영통구 덕영대로 1705, 702호

김경진

대한민국 06194 서울특별시 강남구 테헤란로78길
12, 7층

안서현

서울특별시 강남구 테헤란로78길 12, 7층

김옥일

경기도 안산시 단원구 해안로 171

방형태

경기도 안산시 단원구 해안로 171

최성미

서울특별시 강남구 테헤란로78길 12, 7층

이슬기

경기도 안산시 단원구 해안로 171

한시연

경기도 안산시 단원구 해안로 171

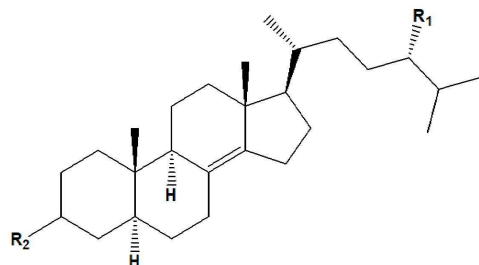
명세서

청구범위

청구항 1

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

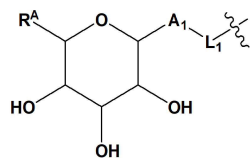
[화학식 1]



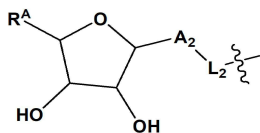
R_1 은 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R_2 는 $-OR_3$, $-NR_4R_5$, N을 하나 이상 포함하고 헤테로사이클로알킬, 또는 N을 하나 이상 포함하는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 4중 고리에 직접 연결되는 것이고, 상기 헤테로사이클로알킬의 하나 이상의 H는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, =O, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $OC(=O)R_6$, $-C(=O)R_7$, 또는 $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있음};

R_3 는 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, $-C(=O)$ -아릴,



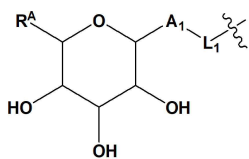
, 또는



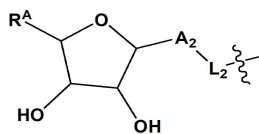
이고 {여기서, $-C(=O)$ -아릴의 하나 이상의 H는 $-NH_2$ 또는

$-OH$ 로 치환될 수 있음};

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 -H, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알



, 또는



이고 {여기서, $-C(=O)$ -아릴의

하나 이상의 H는 $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있고, R_4 및 R_5 는 동시에 -H일 수 없음};

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 N을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

R^A 는 -H 또는 $-CH_2OH$ 이고;

R_6 는 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, 또는 $-OH$ 이고;

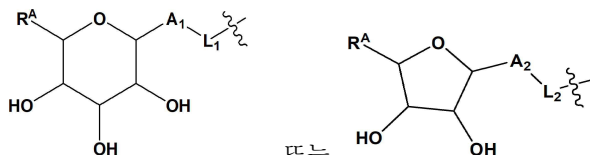
R_7 은 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-NH-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, $-O-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, 또는 $-OH$ 이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

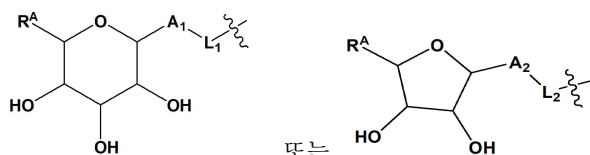
R_1 은 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R_2 는 $-OR_3$, $-NR_4R_5$, N을 하나 이상 포함하고 헤테로사이클로알킬, 또는 N을 하나 이상 포함하는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 4중 고리에 직접 연결되는 것이고, 상기 헤테로사이클로알킬의 하나 이상의 H는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, =O, $-NH_2$, 또는 -OH로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{1-6}$ 알킬-OC(=O) R_6 , $-C(=O)R_7$, 또는 $-NH_2$, 또는 -OH로 치환될 수 있음};



R_3 는 $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), , 또는 이고 {여기서, $-C(=O)$ -아릴의 하나 이상의 H는 $-NH_2$ 또는 -OH로 치환될 수 있음};

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 -H, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알킬)-C(=O)OH,



$-C(=O)$ -아릴, , 또는 이고 {여기서, $-C(=O)$ -아릴의 하나 이상의 H는 -OH로 치환될 수 있고, R_4 및 R_5 는 동시에 -H일 수 없음};

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

n 은 0 또는 1이고;

A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 N을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

R^A 는 -H 또는 $-CH_2OH$ 이고;

R_6 는 $-C_{1-6}$ 히드록시알킬이고;

R_7 은 $-NH-(C_{1-6}$ 알킬)-C(=O)OH 또는 -OH인;

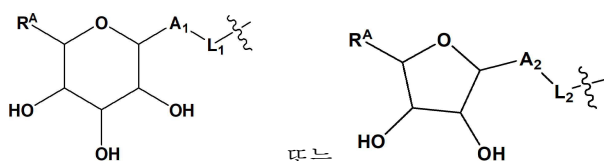
화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R_1 은 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R_2 는 $-OR_3$ 이고;



R_3 는 $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), , 또는 이고;

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 N 을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N 이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

R^A 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 인;

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

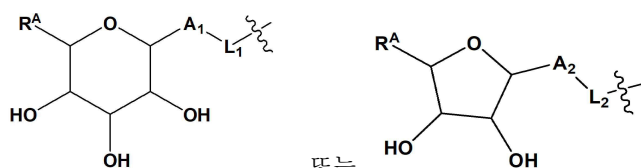
청구항 4

제 1 항에 있어서

R_1 은 $-H$ 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R_2 는 $-NR_4R_5$, N 을 하나 이상 포함하고 헤테로사이클로알킬, 또는 N 을 하나 이상 포함하는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 하나의 N 이 인접하는 4중 고리에 직접 연결되는 것이고, 상기 헤테로사이클로알킬의 하나 이상의 H 는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $=O$, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $OC(=O)R_6$, $-C(=O)R_7$, 또는 $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있음};

R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 $-H$, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알



킬)- $C(=O)OH$, $-C(=O)-$ 아릴, 또는 이고 {여기서, $-C(=O)-$ 아릴의 하나 이상의 H 는 $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있고, R_4 및 R_5 는 동시에 $-H$ 일 수 없음};

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 N 을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N 이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

R^A 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 이고;

R_6 는 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, 또는 $-OH$ 이고;

R_7 은 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-NH-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, $-O-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, 또는 $-OH$ 인;

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- (1) (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;
- (2) (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-

2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(3) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(4) (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판오에이트;

(5) N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드;

(6) 1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산;

(7) N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드;

(8) N-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드;

(9) 1-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산;

(10) (1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)글라이신;

(11) (1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판오에이트;

(12) 4-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아미노)-4-옥소부탄산;

(13) 2,2'-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아자데틸)비스(에탄-1-올);

(14) N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3,4-디히드록시벤자미드;

(15) 1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헥탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)피페리딘-2-온;

(16) (3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헥탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-3,4-디올;

(17) (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(18) (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올 ; 및

(19) (2S,3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, 염증성 장질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 크론병, 궤양성 대장염 등 총체적인 염증성 장 질환의 치료 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 더 나아가 본 발명은 TNF- α /IFN- γ 가 유도하는 세포부착분자의 억제 활성을 지닌 저분자 합성 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 총체적인 염증성 장질환 (IBD로 칭함)은 위장관의 만성적, 염증성 질환들이다. 임상적 특징은 이러한 두 가지 질환 사이에 다소 차이가 있지만, 둘 다는 보통, 설사 (가끔 혈변), '장관외'의 확실한 가변적 증상군 (예를 들어, 관절염, 포도막염 (uveitis), 피부 변화, 등), 및 소장 및 결장 내의 염증성 세포 축적 (병리적 검사 또는 외과 표본에서 발견되는)을 특징으로 한다. IBD는 아동 및 성인 모두에 영향을 끼치고, 두 가지 양상의 나이 분포도를 가진다 (하나는 20세 근처에서 두 번째는 40세 근처에서 고점). IBD는 만성적인, 일생동안 나타나는 질환이고, 가끔 다른, 소위, "자가면역" 질환 (예, 류마티스 관절염, 유형 I 당뇨병, 다발성 경화증, 등)과 함께 연합되어 나타난다.

[0003] 세포 부착분자는 염증성 장질환을 앓고 있는 환자의 내장 상피 세포에서 과발현된다. 특히, Madcam의 경우 장질환 환자 환자의 내장 점막 및 크론 병 환자의 점막고유층에서 과발현되는 것으로 보고되고 있다. 따라서 Madcam과 같은 세포부착분자의 길항제를 치료제로 사용하려는 시도가 늘고 있다 (Schreiner et al. 2019. Inflamm Intest Dis 4 (3):79-96).

[0004] 염증성 장질환 치료를 위해 기존의 항 염증제로 5-ASA (5-aminosalicylic acid)가 사용되고 있다. 그러나 5-ASA 자체로는 경구투여 시에 장에서 흡수가 잘되지 않는 문제 및 장기 투여 시 부작용이 나타나는 문제점이 있다 (Pithadia AB et al., 2011. Pharmacol Rep 63(3): 629-642).

[0005] 이와 같이 독성이 없으면서도 대장에서 항염 효과를 발휘할 수 있는 염증성 장질환 치료를 위한 신규 화합물에 대한 미충족된 수요가 증대되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Schreiner et al. 2019. Inflamm Intest Dis 4 (3):79-96

(비특허문헌 0002) Pithadia AB et al., 2011. Pharmacol Rep 63(3): 629-642

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 신규한 구조의 에르고스텐을 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 에르고스텐을 유도체 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은, 상기 에르고스텐을 유도체 화합물의 의약용도를 제공하는 것으로서, 구체적으로 상기 에르고스텐을 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 염증성 장질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 상기 화합물을 이용한 염증성 장질환의 치료 또는 예방 용도 또는 상기 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 염증성 장질환의 치료 또는 예방방법을 제공하는 것이다.

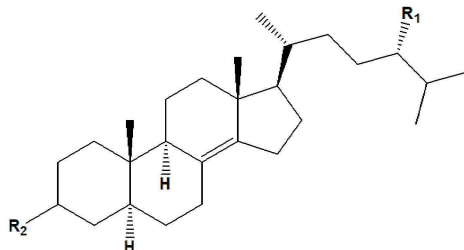
과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들이 연구 노력한 결과, 아래에서 언급하는 화학식 1로 표시되는 에르고스텐을 유도체 화합물들이 염증성 장질환에 대한 치료효과를 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

에르고스텐을 유도체 화합물

- [0012] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

- [0013] [화학식 1]

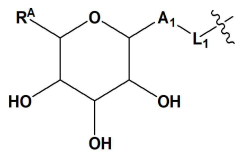


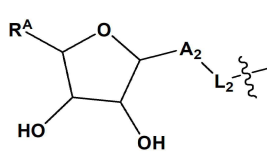
[0014]

- [0015] R₁은 -H 또는 -C₁₋₆알킬이고;

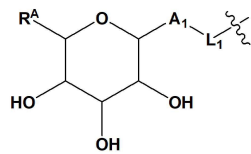
- [0016] R₂는 -OR₃, -NR₄R₅, N을 하나 이상 포함하고 헤테로사이클로알킬, 또는 N을 하나 이상 포함하는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 4중 고리에 직접 연결되는 것이고, 상기 헤테로사이클로알킬의 하나 이상의 H는 -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, =O, -NH₂, 또는 -OH로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, -C₁₋₆알킬-OC(=O)R₆, -C(=O)R₇, 또는 -NH₂, 또는 -OH로 치환될 수 있음};

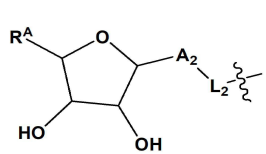
- [0017] R₃는 -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, -C(=O)-(C₁₋₆히드록시알킬), -C(=O)-(C₁₋₆알킬)-C(=O)OH, -C(=O)-아릴,



, 또는  이고 {여기서, -C(=O)-아릴의 하나 이상의 H는 -NH₂ 또는 -OH로 치환될 수 있음};

- [0018] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, -C(=O)-(C₁₋₆히드록시알킬), -C(=O)-(C₁₋₆알



킬)-C(=O)OH, -C(=O)-아릴,  이고 {여기서, -C(=O)-아릴의 하나 이상의 H는 -NH₂ 또는 -OH로 치환될 수 있고, R₄ 및 R₅는 동시에 -H일 수 없음};

- [0019] L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 -(CH₂)_n- 또는 -C(=O)-이고;

[0020] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0021] A₁ 및 A₂는 각각 독립적으로 N을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

[0022] R^A는 -H 또는 -CH₂OH이고;

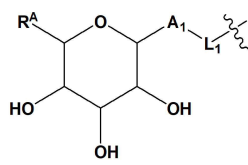
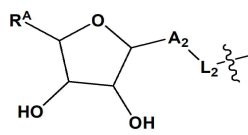
[0023] R₆는 -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, 또는 -OH이고;

[0024] R₇은 -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, -NH-(C₁₋₆알킬)-C(=O)OH, -O-(C₁₋₆알킬)-C(=O)OH, 또는 -OH이다.

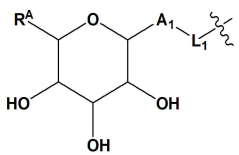
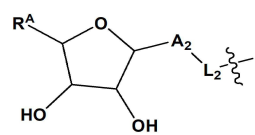
[0025] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 범위일 수 있다:

[0026] R₁은 -H 또는 -C₁₋₆알킬이고;

[0027] R₂는 -OR₃, -NR₄R₅, N을 하나 이상 포함하고 헤테로사이클로알킬, 또는 N을 하나 이상 포함하는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 4중 고리에 직접 연결되는 것이고, 상기 헤테로사이클로알킬의 하나 이상의 H는 -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, =O, -NH₂, 또는 -OH로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆아미노알킬, -C₁₋₆히드록시알킬, -C₁₋₆알킬-OC(=O)R₆, -C(=O)R₇, 또는 -NH₂, 또는 -OH로 치환될 수 있음};

[0028] R₃는 -C(=O)-(C₁₋₆히드록시알킬), , 또는  이고 {여기서, -C(=O)-아릴의 하나 이상의 H는 -NH₂ 또는 -OH로 치환될 수 있음};

[0029] R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆히드록시알킬, -C(=O)-(C₁₋₆히드록시알킬), -C(=O)-(C₁₋₆알킬)-C(=O)OH,

,  이고 {여기서, -C(=O)-아릴의 하나 이상의 H는 -OH로 치환될 수 있고, R₄ 및 R₅는 동시에 -H일 수 없음};

[0030] L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 -(CH₂)_n- 또는 -C(=O)-이고;

[0031] n은 0 또는 1이고;

[0032] A₁ 및 A₂는 각각 독립적으로 N을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

[0033] R^A는 -H 또는 -CH₂OH이고;

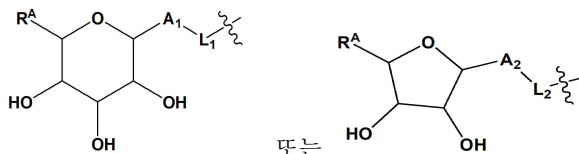
[0034] R₆는 -C₁₋₆히드록시알킬이고;

[0035] R₇은 -NH-(C₁₋₆알킬)-C(=O)OH 또는 -OH이다.

[0036] 또한 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 범위일 수 있다:

[0037] R₁은 -H 또는 -C₁₋₆알킬이고;

[0038] R_2 는 $-OR_3$ 이고;



[0039] R_3 는 $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), , 또는 이고;

[0040] L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

[0041] n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0042] A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 N 을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N 이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

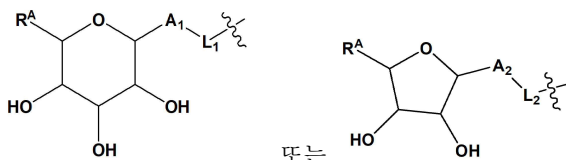
[0043] R^A 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 이다.

[0044] 또한 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 범위일 수 있다:

[0045] R_1 은 $-H$ 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0046] R_2 는 $-NR_4R_5$, N 을 하나 이상 포함하고 헤테로사이클로알킬, 또는 N 을 하나 이상 포함하는 헤테로아릴이고 {여기서, 상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 하나의 N 이 인접하는 4중 고리에 직접 연결되는 것이고, 상기 헤테로사이클로알킬의 하나 이상의 H 는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $=O$, $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있고, 상기 헤테로아릴은 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $OC(=O)R_6$, $-C(=O)R_7$, 또는 $-NH_2$, 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있음};

[0047] R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 $-H$, $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-C(=O)-(C_{1-6}$ 히드록시알킬), $-C(=O)-(C_{1-6}$ 알



킬)- $C(=O)OH$, $-C(=O)-$ 아릴, , 또는 이고 {여기서, $-C(=O)-$ 아릴의 하나 이상의 H 는 $-NH_2$ 또는 $-OH$ 로 치환될 수 있고, R_4 및 R_5 는 동시에 $-H$ 일 수 없음};

[0048] L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-C(=O)-$ 이고;

[0049] n 은 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0050] A_1 및 A_2 는 각각 독립적으로 N 을 1 이상 포함하는 헤테로아릴 또는 아무것도 아니고(null) {여기서, 상기 헤테로아릴은 하나의 N 이 인접하는 고리에 직접 연결되는 것임};

[0051] R^A 는 $-H$ 또는 $-CH_2OH$ 이고;

[0052] R_6 는 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, 또는 $-OH$ 이고;

[0053] R_7 은 $-C_{1-6}$ 아미노알킬, $-C_{1-6}$ 히드록시알킬, $-NH-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, $-O-(C_{1-6}$ 알킬)- $C(=O)OH$, 또는 $-OH$ 이다.

[0054] 본 발명에 있어서, "알킬"은, 다른 기재가 없는 한, 직쇄 또는 분지쇄의 비고리형, 고리형 또는 이들이 결합된 포화 탄화수소를 의미할 수 있다. 예를 들어, " C_{1-6} 알킬"은 탄소 원자를 1 내지 6 개 포함하는 알킬을 의미할 수 있다. 비고리형 알킬은, 일 예로서, 메틸, 에틸, n -프로필, n -부틸, 아이소프로필, 2급(*sec*)-부틸, 아이소부틸, 또는 3급(*tert*)-부틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 고리형 알킬은 본 명세서에서 "사이클로알킬"과 교환적으로 사용될 수 있으며, 일 예로서, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 또는 사이클로옥틸 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0055] 본 발명에 있어서, "알콕시"는 알킬 에터기로 -(O-알킬)을 의미할 수 있고, 여기서, 알킬은 상기에서 정의된 바와 같다. 예를 들어, "C₁₋₆의 알콕시"는 C₁₋₆의 알킬을 함유하는 알콕시, 즉, -(O-C₁₋₆알킬)을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 알콕시는 메톡시(methoxy), 에톡시(ethoxy), *n*-프로폭시(*n*-propoxy), 아이소프로폭시(isopropoxy), *n*-부톡시(*n*-butoxy), 아이소부톡시(isobutoxy), *sec*-부톡시(*sec*-butoxy), 또는 *tert*-부톡시(*tert*-butoxy) 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 본 발명에 있어서, "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있다.
- [0057] 본 발명에 있어서, "할로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다. 상기 할로알킬의 예로는 하나 이상의 할로젠, 예를 들어 F, Cl, Br, 또는 I로 독립적으로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 아이소부틸 또는 *n*-부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0058] 본 명세서에서, "하이드록시알킬"은 하이드록시(OH)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다.
- [0059] 본 명세서에서, "아미노알킬"은 아미노(NR'R")로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다. 여기서, R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소, 및 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 상기 선택된 R' 및 R"은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0060] 본 명세서에서, "시아노알킬"은 시아노(CN)로 치환된 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬(탄화수소)을 의미할 수 있다.
- [0061] 본 발명에 있어서, "헤테로사이클로알킬"은 고리 내에 N, O, P, P(=O), 및 S로부터 선택된 1 이상을 함유하는 고리를 의미할 수 있고, 포화 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 여기서, 불포화된 경우, 헤테로사이클로알켄으로 지칭될 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 단일 고리이거나, 스피로(spiro) 고리, 다리(bridged) 고리 또는 융합(fused) 고리와 같은 다중 고리일 수 있다. 또한, "3 내지 12 원자의 헤테로사이클로알킬"은 고리를 형성하는 원자를 3 내지 12 개 포함하는 헤테로사이클로알킬을 의미할 수 있으며, 일 예로서, 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 부티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리돈, 하이단토인, 다이옥솔란, 프탈이미드, 피페리딘, 피리미딘-2,4(1*H*,3*H*)-다이온, 1,4-다이옥산, 모르폴린, 싸이오모르폴린, 싸이오모르폴린-S-옥사이드, 싸이오모르폴린-S,S-옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 싸이오피란, 피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로싸이오펜, 퀴누클리딘, 트로판, 2-아자스파이로[3.3]헵탄, (1*R*,5*S*)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, (1*s*,4*s*)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 또는 (1*R*,4*R*)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0062] 본 발명에 있어서, "아렌"은 방향족 탄화수소 고리를 의미할 수 있다. 아렌은 단환식 아렌 또는 다환식 아렌일 수 있다. 아렌의 고리 형성 탄소수는 5 이상 30 이하, 5 이상 20 이하, 또는 5 이상 15 이하일 수 있다. 아렌의 예로는 벤젠, 나프탈렌, 플루오렌, 안트라센, 페난트렌, 바이벤젠, 터벤젠, 쿼터벤젠, 퀴크벤젠, 섹시벤젠, 트라이페닐렌, 피렌, 벤조 플루오란텐, 크리센 등을 예시할 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다. 본 명세서에서 상기 "아렌"에서 수소 원자 하나를 제거한 잔기를 "아릴"로 지칭한다.
- [0063] 본 발명에 있어서, "헤테로아렌"은 이종 원소로 O, N, P, Si, 및 S 중 1 개 이상을 포함하는 고리일 수 있다. 헤테로아렌의 고리 형성 탄소수는 2 이상 30 이하 또는 2 이상 20 이하일 수 있다. 헤테로아렌은 단환식 헤테로아렌 또는 다환식 헤테로아렌일 수 있다. 다환식 헤테로아렌은 예를 들어, 2 환 또는 3 환 구조를 갖는 것일 수 있다. 헤테로아렌의 예로는 싸이오펜, 퓨린, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 싸이아졸, 옥사졸, 아이소싸이아졸, 옥사다이아졸, 트리아아졸, 피리딘, 비피리딘, 트리아아진, 아크리딘, 피리다진, 피라진, 퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 페녹사진, 프탈라진, 피리미딘, 피리도 피리미딘, 피리도 피라진, 피라지노 피라진, 아이소퀴놀린, 인돌, 카바졸, 이미다조피리다진, 이미다조피리딘, 이미다조피리미딘, 피라졸로피리미딘, 이미다조피라진 또는 피라졸로피리딘, *N*-아릴카바졸, *N*-헤테로아릴카바졸, *N*-알킬카바졸, 벤조옥사졸, 벤조이미다졸, 벤조싸이아졸, 벤조카바졸, 벤조싸이오펜, 다이벤조싸이오펜, 싸이에노싸이오펜, 벤조퓨란, 페난트롤린, 아이소옥사졸, 옥사다이아졸, 싸이아다이아졸, 벤조싸이아졸, 테트라졸, 페노싸이아진, 다이벤조실롤 및 다이벤조퓨란 등이 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 일 실시 태양에서 헤테로아렌은 또한 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 아렌 고리 또는 사이클로알킬 고리에 융합된 헤테로아렌을 포함하는 바이사이클릭 헤테로사이클로아렌을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 상기 "헤테로아렌"에서 수소 원자 하나를 제거한 잔기를 "헤테로아릴"로

지칭한다.

[0064] 본 발명에 있어서, 용어 "광학 이성질체(enantiomer)"는 동일한 화학식 또는 분자식을 가지지만 입체적으로 다른 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다. 이러한 각각의 광학 이성질체 및 그것의 혼합물들 역시 본 발명의 범위에 포함된다. 다른 설명이 없는 한, 비대칭 탄소 원자와 연결되는 실선 결합 (-)은 입체 중심의 절대적 배열을 나타내는 쉼기형 실선 결합 (↗) 또는 쉼기형 점선 결합 (↖)을 포함할 수 있다.

[0065] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 "약학적으로 허용가능한 염"의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로인 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기산 또는 무기산 부가염을 의미한다.

[0066] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토나이트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

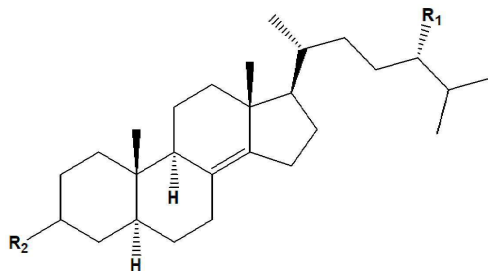
[0067] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 또는 질산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 또는 아이오딘화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있다. 다만, 이들에 제한되지 않는다.

[0068] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0069] 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 하이드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 하이드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메테인설포네이트(메실레이트), 및 p-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[0070] 에르고스텐올 유도체 화합물의 용도

[0071] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.



[0072]

[0073] 상기 화학식 1은 위에서 정의한 바와 같다.

[0074]

세포 부착분자 (cell adhesion molecules, CAM)들은 혈관 외 유출 (extravasation) 과정에서 각각의 역할을 하며, 혈액으로부터 백혈구의 혈관 외 유출에 관여하여 점막 면역 항상성에 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히, CAM은 염증성 장 질환 (inflammatory bowel disease, IBD) 환자들에서 과발현되어 있는 것으로 알려져 있으며,

이에 따라 다양한 종류의 CAM이 IBD의 잠재적인 치료 표적으로 주목받고 있다 (J. clin Gastroenterol. 2017, 51(6): 522-527). 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 VCAM-1, E-selectin, MadCAM과 같은 세포 부착분자에 우수한 억제 활성을 나타내므로, 세포 부착분자의 과발현에 의해 매개되는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 에르고스텐을 유도체 화합물은 천연물로부터 유래한 파이토스테롤을 모핵으로 하여 합성된 물질로 독성이 없고 장기간 투여에도 부작용을 줄일 수 있다는 장점이 있다.

[0075] 본 발명의 용어, "염증성 장질환"은 염증 반응과 관련이 있는 장의 모든 질환을 포함하며, 예를 들어, 염증 반응에 의해 발생하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로 상기 염증성 장질환은 장염, 궤양성 대장염 (ulcerative colitis), 크론병 (Crohn's disease), 장형 베체트병 (intestinal Bechet's disease), 출혈성 직장 궤양, 및 회장낭염 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 염증성 장질환은 염증성 사이토카인의 발현 증가, 체중 감소, 결장 길이 감소, 복통, 발열, 설사, 하혈 등의 증상을 수반하는 것일 수 있으며, 특히 세포 부착분자가 과발현된 것일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0076] 본 발명의 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상을 더 포함할 수 있다.

[0077] 또한 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상 (subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 장 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 대상 (subject)은 인간을 포함하는 포유류일 수 있다.

[0078] 본 발명에서 사용되는 "치료학적으로 유효한 양"이라는 용어는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방에 유효한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 양을 나타낸다. 구체적으로, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 시판되는 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 투여 용량은, 환자의 상태, 연령, 성별 및 합병증 등의 다양한 요인에 따라 전문가에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분은 안전성이 우수하므로, 결정된 투여 용량 이상으로도 사용될 수 있다.

[0079] 또한 본 발명의 일 구체예에 따르면, 본 발명은 염증성 장질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제 (medicament)의 제조에 사용하기 위한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도 (use)를 제공한다. 약제의 제조를 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.

[0080] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

[0081] 본 발명의 실시 형태는 여러가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 나아가, 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 "포함"한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

발명의 효과

[0082] 본 발명에 따른 에르고스텐을 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 우수한 항염증 및 대장염의 개선효과를 가짐으로서, 염증성 장질환에 뛰어난 치료효과를 가진다. 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 천연물로부터 유래한 파이토스테롤을 모핵으로 하여 합성된 물질로 독성이 없고 장기간 투여에도 부작용을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 염증성 장질환의 치료, 개선 및/또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0083] 이하에서는 실시예 및 실험예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0084] 제조예 1: (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-아민의 제조
- [0085] 단계 1: (3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 벤조에이트의 제조
- [0086] 에르고스텐올 ($\Delta^{8(14)}$ -Ergosterol, 2.0 g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 3.1 g)을 테트라히드로퓨란 20 mL에 녹였다. 0 °C에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 2.6 mL)을 천천히 적가 후 벤조산 (Benzoic acid, 1.5 g)을 넣고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 감압 농축 후 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %)
- [0087] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.73 (s, 3H), 0.77-0.80 (m, 6H), 0.85-0.87 (m, 6H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.30 (br s, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H)
- [0088] 단계 2: (3R,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올의 제조
- [0089] 단계 1에서 수득한 화합물 (0.50 g)을 디클로로메탄 49.5 mL에 녹이고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 1.1 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 다음 1 M 염산으로 중화시키고 디클로로메탄으로 3 회 추출, 포화 탄산수소나트륨과 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 96.0 %)
- [0090] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.66 (s, 3H), 0.77-0.78 (m, 6H), 0.85 (d, J = 7.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.07 (br s, 1H)
- [0091] 단계 3: (3R,5S,9R,10S,13R,17R)-3-아지도-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌의 제조
- [0092] 단계 2에서 수득한 화합물 (0.60 g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.79 g)을 넣고 20 분간 진공상태를 유지한 후 아르곤 기체로 채워준 후 무수 테트라히드로퓨란 6.0 mL로 녹여주었다. 0 °C에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.59 mL)를 천천히 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드 (Diphenyl phosphoryl azide, 0.39 mL)를 적가 후 상온에서 1 시간 교반하였다. 반응이 완료된 다음 여과, 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 82.4 %)
- [0093] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 7.9 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.29(m, 1H)
- [0094] 단계 4: (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-아민의 제조
- [0095] 단계 3에서 수득한 화합물 (0.55 g)을 테트라히드로퓨란 11.9 mL에 녹이고 0 °C에서 1 M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 14.3 mL)를 천천히 적가하고 20 분간 상온에서 교반하였다. 반응이 완료된 다음 0 °C에서 물 0.07 mL을 천천히 적가하고 10 분 후 수산화나트륨 15 wt% (Sodium hydroxide 15 wt%, 1.0 mL)를 천천히 적가하였다. 10 분 후 물 (0.07 mL)을 천천히 적가하여 1 시간 동안 반응시킨 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %)
- [0096] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.62 (s, 3H), 0.77-0.79 (m, 6H), 0.85 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.68 (br s, 1H)

- [0097] 제조예 2: (3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-아민의 제조
- [0098] 단계 1: (3R,5S,9R,10S,13R,17R)-3-아지도-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌의 제조
- [0099] 에르고스텐을 ($\Delta^{8(14)}$ -Ergosterol, 1.0 g), 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 1.3 g)과 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.98 mL)을 이용하여 제조예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 86.1%)
- [0100] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.67 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85(m, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.91 (br s, 1H)
- [0101] 단계 2: (3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-아민의 제조
- [0102] 단계 1에서 수득한 화합물 (2.0 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %)
- [0103] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.66 (s, 3H), 0.77-0.81 (m, 6H), 0.85 (d, J = 7.9 Hz, 6H), 0.93 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 3H), 3.19 (br s, 1H)
- [0104] 제조예 3: (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올의 제조
- [0105] 7-디하이드로콜레스테롤 (7-dehydrocholesterol, 2.0 g)을 메틸렌클로라이드 (Methylene chloride, 52 mL)와 메탄올 (Methanol, 104 mL)에 녹이고 팔라듐/카본 10 wt% (Pd/C 10 wt%, 0.40 g)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트 필터 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물 (콜레스텐올 ($\Delta^{8(14)}$ -Cholestenol)을 수득하였다. (수율 = 85.0 %)
- [0106] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.62 (br s, 1H)
- [0107] 실시예 1: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(4-((((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조
- [0108] 단계 1: (3S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-3-(프로프-2-인-1-일옥시)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌의 제조
- [0109] 에르고스텐올 ($\Delta^{8(14)}$ -Ergosterol, 0.36 g)을 톨루엔 5.6 mL에 희석하고 칼륨터트-부톡사이드 (Potassium tert-butoxide, 0.30 g)를 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그 후 80 % 3-브로모-1-프로핀 (Propargyl bromide 80 % in toluene, 0.27 mL)을 넣고 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 에틸 아세테이트 : 헥산을 1 : 3으로 희석하고 정제수를 넣어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 46.7 %)
- [0110] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.68 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83-0.86 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.40 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.47-3.50 (m, 1H), 4.19 (d, J = 2.2 Hz, 2H)
- [0111] 단계 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-((((3S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트의 제조
- [0112] 아르곤 기체 하 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실아자이드 (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-

glucopyranosylazide, 0.58 g)와 단계 1에서 얻은 화합물 (0.46 g)을 넣고 터트-부틸알코올 7.0 mL와 테트라히드로퓨란 7.0 mL에 희석하였다. 황산동5수화물 (Copper sulfate pentahydrate, 0.13 g)과 아스코르빈산 나트륨 (sodium ascorbate, 0.206 g)을 물 7.0 mL에 녹여 혼합물에 적가하고 40 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 물로 희석한 후 디클로로메탄으로 3 회 추출하고 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 71.0 %)

[0113] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.78 Hz, 6H), 0.83-0.86 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.13 (d, J = 12.45 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 5.24 (t, J = 9.53 Hz, 1H), 5.38-5.49 (m, 2H), 5.87 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 12.54, 5.04 Hz, 1H)

[0114] 단계 3: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0115] 단계 2에서 얻은 화합물 (0.03 g)을 디클로로메탄 2.0 mL, 메탄올 2.0 mL 에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.066 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과, 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 67.0 %)

[0116] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 0.62 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.42 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.03 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.03 Hz, 3H), 3.16 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.63 (br. s, 1H), 5.16 (br. s, 1H), 5.34 (d, J = 19.41 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 9.36 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H).

[0117] 실시예 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0118] 단계 1: (2R,3S,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-(((3S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트의 제조

[0119] 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토파이라노실아자이드 (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosylazide, 0.13 g)와 실시예 1의 단계 1에서 수득한 화합물 (0.10 g)을 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 85.7 %)

[0120] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 8.61 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.39 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.31-3.49 (m, 1H), 4.09-4.21 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.24 (dd, J = 11.15, 3.47 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 10.07 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 9.33 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H)

[0121] 단계 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0122] 단계 1에서 수득한 화합물 (0.16 g)을 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 75.5 %)

[0123] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 0.34 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.42 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 7.14 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 4.92 Hz, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.45-3.57 (m, 3H), 3.71 (t, J = 5.67 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 4.04 (t, J = 9.24 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 5.47 (d, J = 8.97 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H)

[0124] 실시예 3: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-

1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

- [0125] 단계 1: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-((((3S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올 트리아세테이트의 제조
- [0126] 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-자일로피라노실아자이드 (2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-xylopyranosylazide, 0.11 g)와 실시예 1의 단계 1에서 수득한 화합물 (0.10 g)을 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 90.5 %)
- [0127] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 9.15 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 7.14 Hz, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.58 (t, J = 11.07 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 11.64, 5.58 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 5.11-5.19 (m, 1H), 5.40 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 5.78 (t, J = 4.40 Hz, 1H), 7.72(s, 1H)
- [0128] 단계 2: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-((((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조
- [0129] 실시예 3의 단계 1에서 수득한 화합물 (0.16 g)을 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 79.5 %)
- [0130] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 0.63 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.24 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.96 Hz, 6H), 0.91 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.19 (d, J = 4.59 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 4.41 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 17.7, 7.52 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)
- [0131] 실시예 4: (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판오에이트의 제조
- [0132] 단계 1: (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 2,2,5-트리메틸-1,3-다이옥산-5-카복실레이트의 제조
- [0133] 2,2,5-트리메틸-1,3-다이옥세인-5-카복실산 (2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane-5-carboxylic acid, 0.17 g), 에르고스텐올 (Δ⁸⁽¹⁴⁾-Ergosterol, 0.20 g)과 N,N'-다이사이클로헥실카르보디이미드 (N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide, 0.21 g)를 디클로로메탄 5.0 mL에 희석하고 4-다이메틸아미노피리딘 (4-Dimethylaminopyridine, 0.012 g)을 넣고 상온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되고, 침전물을 거른 후 여액을 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 89.2 %)
- [0134] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.71 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.85 (d, J = 7.9 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 4.79 (br s, 1H)
- [0135] 단계 2: (3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판오에이트의 제조
- [0136] 단계 1에서 수득한 화합물(0.15 g)을 테트라히드로퓨란 1.74 mL에 희석하고 1 M 염산 (0.83 mL)을 적가한 후 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음, 감압 농축 후 디클로로메탄으로 3 회 추출하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 메탄올로 슬러리 후 여과하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 96.5 %)
- [0137] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.72 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.85 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 2H), 3.89

(dd, $J = 11.2, 6.7$ Hz, 2H), 4.80 (br s, 1H)

- [0138] 실시예 5: N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드의 제조
- [0139] 단계 1: 2-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)카바모일)-2-메틸프로판-1,3-디일 디아세테이트의 제조
- [0140] 3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-2-메틸프로판오익산 (3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)-2-methylpropanoic acid, 0.62 g)과 제조예 2의 단계 2에서 수득한 화합물 (1.2 g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 35.7 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 8.6 mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride, 0.87 g)를 넣고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3 회 추출, 유기층을 소금물로 씻은 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 43.1 %)
- [0141] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.77-0.79 (m, 6H), 0.84-0.86 (m, 6H), 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 4.16 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 6.39 (d, $J = 6.2$ Hz, NH)
- [0142] 단계 2: N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드의 제조
- [0143] 단계 1에서 수득한 화합물 (0.094 g)을 이용하여 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 96.8 %)
- [0144] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.58 (s, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.23 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.75-3.77 (m, 4H), 3.79 (br s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.3$ Hz, NH)
- [0145] 실시예 6: 1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산의 제조
- [0146] 단계 1: 에틸 1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트의 제조
- [0147] 제조예 2의 단계 1에서 수득한 화합물 (0.47 g)을 넣고 터트-부틸알코올 (tert-butyl alcohol, 10.0 mL)과 테트라히드로퓨란 10.0 mL에 녹이고 에틸 프로피올레이트 (Ethyl propiolate, 0.11 mL)를 적가하였다. 황산동5수화물 (Copper sulfate pentahydrate, 0.13 g)과 아스코르빈산 나트륨 (sodium ascorbate, 0.20 g)을 물 10 mL에 녹여 혼합물에 적가하였다. 40 °C에서 24 시간 동안 교반한 후 물로 묽혀 디클로로메탄으로 3 회 추출, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 89.2 %)
- [0148] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.77 - 0.79 (m, 9H), 0.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.73 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H)
- [0149] 단계 2: 1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산의 제조
- [0150] 단계 1에서 수득한 화합물 (0.45 g)을 테트라히드로퓨란 85.9 mL과 정제수 17.2 mL에 희석하고 수산화리튬 (Lithium hydroxide, 0.041 g)을 넣고 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3 회 추출, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은

메탄올로 슬러리 후 여과하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 82.6 %)

[0151] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.77 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 4.76 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H)

[0152] 실시예 7: N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 제조

[0153] 단계 1: N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)프로피온아미드의 제조

[0154] 프로피온산 (Propionic acid, 0.046 mL)과 N-히드록시숙신이미드 (N-Hydroxysuccinimide, 0.086 g)를 테트라히드로퓨란 31.3 mL에 녹이고 테트라히드로퓨란 6.1 mL에 녹여진 N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드 (N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide, 0.15 g)를 적가하여 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 침전물을 거르고 제조에 2의 단계 2에서 수득한 화합물 (0.20 g)을 혼합물에 넣어 24 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 완료된 다음 감압 농축 후 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 48.0 %)

[0155] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.85 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.77 (s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 6.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H)

[0156] 단계 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)카바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트의 제조

[0157] 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실아자이드 (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylazide, 0.074 g)와 단계 1에서 수득한 화합물 (0.090 g)을 이용하여 실시예 1의 단계 2와 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 80.3 %)

[0158] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.72 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.00-4.03 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 2H), 5.27 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H)

[0159] 단계 3: N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사미드의 제조

[0160] 단계 2에서 수득한 화합물 (0.12 g)을 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 99.6 %)

[0161] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 0.67 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.21-3.28 (m, 10H), 3.38-3.48 (m, 30H), 3.68-3.80 (m, 2H), 4.14 (br s, 1H), 4.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H)

[0162] 실시예 8: N-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드의 제조

[0163] 단계 1: 2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)카바모일)-2-메틸프로판-1,3-디일 디아세테이트의 제조

- [0164] 3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-2-메틸프로파노익산 (3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)-2-methylpropanoic acid, 0.082 g)과 제조예 1의 단계 4에서 수득한 화합물을 (0.15 g)을 이용하여 실시예 5의 단계 1과 같이 반응시켜, 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 50.6 %)
- [0165] 단계 2: N-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드의 제조
- [0166] 단계 1에서 수득한 화합물(0.114 g)을 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 88.4 %)
- [0167] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.68 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz), 2.98 (t, *J* = 5.9 Hz, 20H), 3.68-3.82 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 7.7 Hz, NH)
- [0168] 실시예 9: 1-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산의 제조
- [0169] 단계 1: 에틸 1-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트의 제조
- [0170] 제조예 1의 단계 3에서 수득한 화합물 (0.070 g)을 실시예 6의 단계 1과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 86.9%)
- [0171] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.77-0.80 (m, 9H), 0.85-0.87 (m, 6 H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 8.10 (s, 1H)
- [0172] 단계 2: 1-((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-yl)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산의 제조
- [0173] 단계 1에서 얻은 화합물 (0.050 g)을 실시예 6의 단계 2와 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 60.9 %)
- [0174] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 9H), 0.85-0.87 (m, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 4.58 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H)
- [0175] 실시예 10: (1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)글라이신의 제조
- [0176] 단계 1: 에틸 (1-((3R,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)글리시네이트의 제조
- [0177] 글라이신 에틸 에스터 염산염 (Glycine ethyl ester hydrochloride, 0.023 g), 실시예 6의 단계 2에서 수득한 화합물(0.080 g)과 4-다이메틸아미노피리딘 (4-Dimethylaminopyridine, 0.035 g)을 디클로로메탄 3.2 mL에 녹이고 0 °C에서 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보디이미드 (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, 0.031 g)를 천천히 적가한 후 30 분 뒤 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 1 M 염산 23.6 mL을 넣고 디클로로메탄으로 3 회 추출 한 후 유기층을 무수 황산나트륨으로 탈수, 여과 하여 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 77.8 %)
- [0178] ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.77 (m, 9H), 0.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.22-4.29 (m, 4H), 4.71 (br s, 1H), 7.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H)
- [0179] 단계 2: (1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-yl)-10,13-디메틸-

2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카보닐)글라이신의 제조

[0180] 단계 1에서 수득한 화합물 (0.18 g)을 실시예 6의 단계 2와 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 67.9 %)

[0181] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.77-0.81 (m, 9H), 0.85 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.72 (br s, 1H), 7.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)

[0182] 실시예 11: (1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판오에이트의 제조

[0183] 프로프-2-이닐 3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판오에이트 (Prop-2-ynyl 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoate, 0.19 g)와 제조예 2의 단계 1에서 수득한 화합물 (0.050 g)을 이용하여 실시예 1의 단계 2와 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 86.3 %)

[0184] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.77-0.79 (m, 9H), 0.83-0.86 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.13 (br s, 20H), 3.74-3.92 (m, 4H), 4.64 (br s, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.71 (s, 1H)

[0185] 실시예 12: 4-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아미노)-4-옥소부탄산의 제조

[0186] 제조예 2의 단계 2에서 수득한 화합물(0.25 g), 4-다이메틸아미노피리딘 (4-Dimethylaminopyridine, 0.19 g), 숙신산 무수물 (succinic anhydride, 0.15 g, 4.9 eq, 1.526 mmol)을 무수 디클로로메탄 6.3 mL에 녹이고 24 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 완료된 다음 감압 농축 후 에틸 아세테이트 30 mL에 녹인 후 포화 탄산 수소나트륨 30 mL와 4-다이메틸아미노피리딘 (4-Dimethylaminopyridine) 촉매량을 넣은 후 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 1 M 염산 75 mL를 넣고 에틸 아세테이트로 3 회 추출, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 메탄올로 슬러리 후 여과하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 65.0 %)

[0187] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.85 (d, J = 7.7 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 4.15 (br s, 1H), 6.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H)

[0188] 실시예 13: 2,2'-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아자네디일)비스(에탄-1-올)의 제조

[0189] 단계 1: 디-tert-부틸 2,2'-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아자네디일)디아세테이트의 제조

[0190] 제조예 2의 단계 2에서 수득한 화합물 (0.050 g, 1.0 eq, 0.125 mmol)과 탄산칼륨 (Potassium carbonate, 0.052 g)을 무수 디메틸포름아미드 (Dimethylformamide, 0.41 mL)에 녹이고 tert-부틸-2-브로모아세테이트 (tert-buthyl-2-bromoacetate, 0.055 mL)를 넣고 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 물을 넣고 종결 후 디클로로메탄으로 3 회 추출, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 82.6 %)

[0191] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.67 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 18H), 3.14 (br s, 1H), 3.45 (s, 4H)

[0192] 단계 2: 2,2'-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아카네디일)비스(에탄-1-올)의 제조

[0193] 단계 1에서 얻은 화합물 (0.050 g)을 제조예 1의 단계 4와 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을

수득하였다. (수율 = 76.2 %)

[0194] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.70 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.83-2.86 (m, 5H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 4H)

[0195] 실시예 14: $N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6\text{-디메틸헵탄-2-일})-10,13\text{-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17\text{-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일})-3,4\text{-디히드록시벤자미드의 제조}$

[0196] 단계 1: $4-(((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6\text{-디메틸헵탄-2-일})-10,13\text{-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17\text{-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일})카바모일)-1,2\text{-페닐렌 디아세테이트의 제조}$

[0197] 3,4-디아세톡시벤조산 (3,4-diacetoxybenzoic acid, 0.018 g)과 제조예 2의 단계 2에서 수득한 화합물 (0.030 g)을 이용하여 실시예 5의 단계 1과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 36.1 %)

[0198] 단계 2: $N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6\text{-디메틸헵탄-2-일})-10,13\text{-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17\text{-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일})-3,4\text{-디히드록시벤자미드의 제조}$

[0199] 단계 1에서 수득한 화합물 (0.047 g)을 디클로로메탄 3.8 mL와 메탄올 3.8 mL에 녹이고 NaOMe (in MeOH 4.37 M, 0.05 mL)을 적가한 후 상온에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 다음 1 M 염산으로 중화 후 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨과 소금물로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 58.6 %)

[0200] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.73 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.32 (br s, 1H), 6.48 (d, J = 7.5, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H)

[0201] 실시예 15: $1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6\text{-디메틸헵탄-2-일})-10,13\text{-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17\text{-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일})피페리딘-2-온의 제조}$

[0202] 단계 1: $5\text{-브로모-}N-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6\text{-디메틸헵탄-2-일})-10,13\text{-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17\text{-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일})펜타나마이드의 제조}$

[0203] 제조예 2의 단계 2에서 수득한 화합물 (40 mg, 0.1 mmol)을 테트라히드로퓨란 334 μL 에 희석시킨 후, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 트리에틸아민 (21 μL , 0.15 mmol)과 5-브로모펜타노일 클로라이드 (16 μL , 0.12 mmol)를 가하고 10 분 교반 후 상온에서 2 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 에틸아세테이트로 희석하고 증류수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 탈수시키고 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 미백색 고체로 40 mg의 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 71%)

[0204] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 5.73-5.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.45-3.42 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.54-1.48 (m, 3H), 1.45-1.36 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.21-1.17 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 4H), 0.99 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 3H), 0.86-0.77 (m, 12H), 0.69 (s, 3H)

[0205] 단계 2: $1-((3R,5S,9R,10S,13R,17R)-17-((2R,5S)-5,6\text{-디메틸헵탄-2-일})-10,13\text{-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17\text{-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일})피페리딘-2-온의 제조}$

[0206] 단계 1에서 수득한 화합물(38 mg, 0.07 mmol)을 테트라히드로퓨란 225 μL 에 희석시킨 후, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 소듐 하이드라이드 (5.4 mg, 0.14 mmol)를 가하고 30 분 교반 후 상온에서 7 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 에틸아세테이트로 희석하고 증류수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 탈수시키고 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 미백색 고체로 20 mg의 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 61.5 %)

- [0207] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 4.67 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 3H), 2.29-2.16 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 11H), 1.53-1.49 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 5H), 1.22-1.19 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 4H), 1.01-0.99 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 12H), 0.69 (s, 1H)
- [0208] 실시예 16: (3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-3,4-디올의 제조
- [0209] 단계 1: (2R,3R,4R)-2-(아세톡시메틸)-5-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로퓨란-3,4-디일아세테이트의 제조
- [0210] 제조예 3에서 수득한 화합물 (50 mg, 0.13 mmol)을 디클로로메탄 1.3 mL에 희석하고, (3R,4R,5R)-5-(아세톡시메틸)테트라히드로퓨란-2,3,4-트리일 트리아세테이트 (82 mg, 0.26 mmol)와 4Å 분자체 (molecular sieve)를 투입하였다. 0 °C에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (11.7 μL , 0.07 mmol)를 천천히 가하고 15 분 교반 후 상온에서 2 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 트리에틸아민으로 중화하고 여과 후 감압농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 무색 오일로 30 mg의 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 36 %)
- [0211] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 5.35-5.32 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 6H), 2.05-2.04 (m, 6H), 2.00-1.74 (m, 5H), 1.69-1.40 (m, 8H), 1.34-1.03 (m, 16H), 0.92-0.79 (m, 12H), 0.66 (s, 3H)
- [0212] 단계 2: (3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-5-(히드록시메틸)테트라히드로퓨란-3,4-디올의 제조
- [0213] 단계 1에서 수득한 화합물 (30 mg, 0.05 mmol)를 디클로로메탄/메탄올 혼합액 (1:1, 0.5 mL)에 희석시킨 후, 0 °C에서 25 % 소듐 메톡사이드 메탄올 용액 (63.8 μL , 0.28 mmol)을 가하고 상온에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 AmberLite resin (IR-120)으로 여과하고 감압농축 후 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 미백색 고체로 7 mg의 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 29 %)
- [0214] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 5.13 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 5H), 1.23-1.21 (m, 3H), 1.18-1.02 (m, 6H), 0.93-0.80 (m, 12H), 0.67 (s, 3H)
- [0215] 실시예 17: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조
- [0216] 단계 1: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트의 제조
- [0217] 2,3,4,6-테트라-*O*-벤조일-글루코피라노실 트리클로로아세트이미데이트 (2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-glucopyranosyl trichloroacetimidate, 3.5 g)와 제조예 3에서 수득한 화합물 (0.91 g)을 실시예 16의 단계 1과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 59.0 %)
- [0218] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) : 0.56 (s, 3H), 0.80 - 0.91 (m, 12H), 3.62 (br. s, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 6.33, 12 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 3.39, 12 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 8.04, 9.72 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 9.62 Hz, 1H), 5.89 (t, J = 9.51 Hz, 1H), 7.28-7.58 (m, 12H), 7.82-8.03 (m, 8H)
- [0219] 단계 2: (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-

2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0220] 단계 1에서 수득한 화합물 (1.33 g)을 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 74.0 %)

[0221] ^1H NMR (300 MHz, Pyridine- d_5) δ (ppm) : 0.62 (s, 3H), 0.90 (d, J = 5.31 Hz, 9H), 0.99 (d, J = 6.24 Hz, 3H), 4.03-4.10 (m, 3H), 4.30 - 4.39 (m, 2H), 4.48 (br. s, 1H), 4.67 (d, J = 11.34 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 7.6 Hz, 1H)

[0222] 실시예 18: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헤파탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0223] 단계 1: (2R,3S,4S,5R,6R)-2-((벤조일옥시)메틸)-6-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헤파탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트의 제조

[0224] 2,3,4,6-테트라-*O*-벤조일-갈락토파이రా노실 트리클로로아세트이미데이트 (2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-galactopyranosyl trichloroacetimidate, 2.3 g)와 제조예 3에서 수득한 화합물 (0.91 g)을 실시예 16의 단계 1과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 71.1 %)

[0225] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.58-0.70 (m, 3H), 0.81-0.90 (m, 9H), 0.93 (d, J = 6.78 Hz, 3H), 3.55-3.70 (br. s, 1H), 4.31 (t, J = 6.96 Hz, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 10.91, 7.14 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.05, 3.3 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.23, 7.89 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.48 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.35-7.61 (m, 10H), 7.79 (d, J = 7.14 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7.14 Hz, 2H)

[0226] 단계 2: (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헤파탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0227] 단계 1에서 수득한 화합물 (1.33 g)을 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 88.0 %)

[0228] ^1H NMR (300 MHz, Pyridine- d_5) δ (ppm) : 0.61-0.69 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.98-1.05 (m, 3H), 4.01 (br. s, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.49 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H).

[0229] 실시예 19: (2S,3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헤파탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0230] 단계 1: (2S,3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헤파탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리벤조에이트의 제조

[0231] 2,3,4-트리-*O*-벤조일-자일로파이రా노실 트리클로로아세트이미데이트 (2,3,4-tri-*O*-benzoyl-xylopyranosyl trichloroacetimidate, 2.51 g)와 제조예 3에서 수득한 화합물 (0.91 g)을 실시예 16의 단계 1과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 85.4 %)

[0232] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.69 (t, J = 19.32 Hz, 6H), 0.82-0.94 (m, 15H), 3.66-3.75 (m, 2H), 4.45 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 5.28-5.35 (m, 2H), 5.75 (t, J = 7.14 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 6H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.96-8.05 (m, 6H)

[0233] 단계 2: (2S,3R,4S,5R)-2-(((3S,5S,9R,10S,13R,17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헤파탄-2-일)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카히드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)옥시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[0234] 단계 1에서 수득한 화합물 (1.33 g)을 실시예 1의 단계 3과 같은 방법으로 반응시켜 흰색 고체로 표제 화합물을 수득하였다. (수율 = 29.0 %)

[0235] ^1H NMR (300 MHz, Pyridine- d_5) δ (ppm) : 0.61-0.73 (m, 3H), 0.88-0.91 (m, 9H), 0.94-1.01 (m, 3H), 3.82 (q, J = 10 Hz, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.28 (br. s, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.94 (t, J = 7.79 Hz, 1H)

[0236] **실험예 1: 실시간 중합효소연쇄반응 (real-time polymerase chain reaction)**

[0237] 6-웰 세포 배양 플레이트에 10 % FBS가 첨가된 DMEM 배지를 사용하여 HaCaT 세포를 3×10^5 셀/웰로 깔아주었다.

[0238] 하루 배양 후에 무혈청 배지로 세척한 후 무혈청 배지에 시료를 농도 별로 포함시켜 24 시간 동안 배양시켰다. 24 시간 후 각 웰에서 용액을 제거하고 D-PBS로 세척한 후 RNA-prep 시약 (Bio-Zol, MA500, 바이오세상)을 사용하여 RNA를 분리하였다. 분리 후 농도를 측정하여 5 μg 의 RNA를 사용하여 cDNA를 합성하고 합성된 cDNA로 각 표적 유전자에 따른 프라이머와 SYBR GREEN을 사용하여 real-time PCR을 수행하고 Ct값을 산출하였다.

[0239] [표 1]

프라이머		서열 (5'-3')
VCAM-1	Forward	tggaaggaatccaggtg (서열번호 1)
	Reverse	ccagcctgtcaatgggtat (서열번호 2)
E-selectin	Forward	ggacacagcaatcccagtt (서열번호 3)
	Reverse	cacattggagccttttgat (서열번호 4)
MadCAM	Forward	ttgcctcttgagaagctc (서열번호 5)
	Reverse	aagtacgtggtccgtccag (서열번호 6)

[0240]

[0241] **실험예 2: 효소 면역 측정법 (ELISA)**

[0242] 시료를 처리한 세포에서 각 표적 단백질의 합성 정도를 확인하기 위해 ELISA 실험하여 효능을 평가하였다.

[0243] 이를 위해 HaCaT 세포를 6-웰 플레이트에 6×10^4 개의 세포/웰로 분주하고 24 시간 동안 배양 하였다. 24 시간 후, 시험 물질을 세포 배양 배지에 희석하여 농도 별로 세포에 처리한 후 24 시간 배양 하였다. 이후 배양된 세포의 배지를 수거하여 VCAM-1, E-selectin, MadCAM ELISA kit (R&D system, Korea)을 사용하여 각각 양을 측정 하였다.

[0244] 하기 표 2에 본 발명의 실시예의 화합물의 활성을 정리하였다

[0245] [표 2]

실시예	VCAM-1 (EC ₅₀)	E-selectin (EC ₅₀)	MadCAM (EC ₅₀)
2	4.05 μM	3.13 μM	3.22 μM
5	16.54 μM	15.55 μM	16.67 μM
6	11.91 μM	10.47 μM	11.03 μM
8	3.48 μM	2.5 μM	3.05 μM
10	3.28 μM	4.71 μM	3.93 μM
11	2.93 μM	3.1 μM	3.46 μM
17	11.15 μM	10.7 μM	11.59 μM
18	18.27 μM	19.29 μM	14.79 μM
19	10.18 μM	10.53 μM	10.02 μM

[0246]

<110> ST PHARM CO., LTD.
 <120> Novel ergostenol and cholestenol derivatives
 <130> P21010-STP
 <160> 6
 <170> KoPatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VCAM-1 primer forward
 <400> 1
 tggaaaaagg aatccaggtg 20
 <210> 2
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VCAM-1 primer reverse
 <400> 2
 ccagcctgtc aaatgggtat 20
 <210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> E-selectin primer forward
 <400> 3
 ggacacagca aatcccagtt 20
 <210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> E-selectin primer reverse
 <400> 4
 cacattggag ccttttggat 20
 <210> 5
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MadCAM primer forward

<400> 5
 ttgcctcttt ggagaagctc 20

<210> 6
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> MadCAM primer reverse
 <400> 6
 aagtagctgg ttccgtccag 20