

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0045755

(43) 공개일자 2023년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07J 9/00 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01)

A61P 29/00 (2023.01)

(52) CPC특허분류

C07J 9/00 (2013.01)

A61K 31/575 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0128336

(22) 출원일자 2021년09월28일

심사청구일자 2022년02월25일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김학원

경기도 용인시 수지구 성북2로 10 112동 3405호
(성북역롯데캐슬골드타운)

이태훈

경기 용인시 기흥구 사은로 126번길 10 109동
1403호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 천지

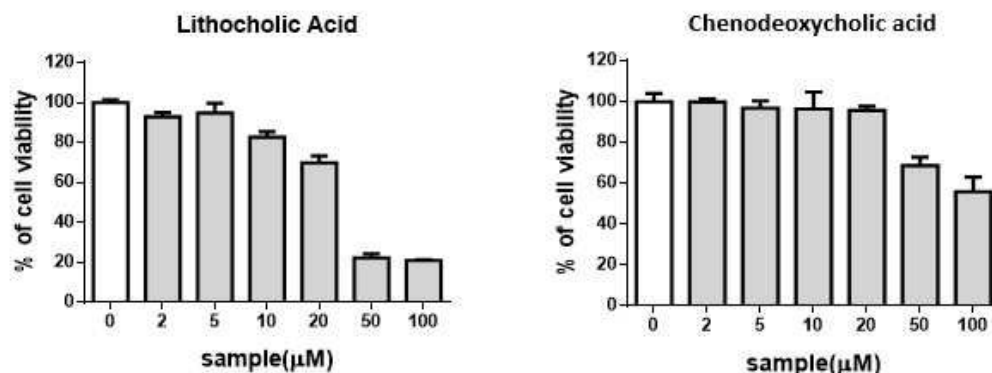
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 신규한 콜린산 유도체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 리토콜산 또는 케노디옥시콜산으로부터 합성된 신규한 콜린산 유도체들에 대한 것으로, 의약품 개발의 후보물질 또는 중간체로 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2023.02)

(72) 발명자

윤도원

경기도 수원시 영통구 덕영대로 1705, 702호 (영통
동, 일송프라자)

문혜진

경기도 수원시 영통구 매영로 415번길 42-14 501호

김정옥

경기도 성남시 수정구 위례순환로 100 3301동 202
호

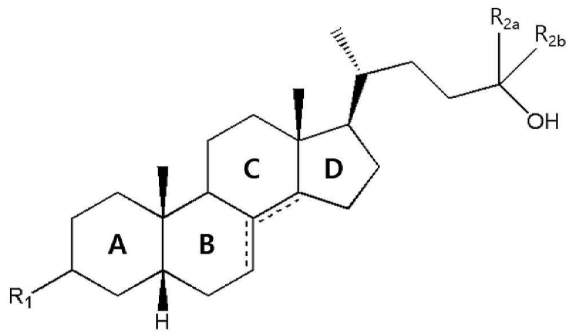
명세서

청구범위

청구항 1

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

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R_1 은 $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C=O)-R_3$, $-CH_2COOH$, $=CHCOOH$, $-CH_2CH_2OH$, 및 당치환기로 이루어지는 군에서 선택되고,

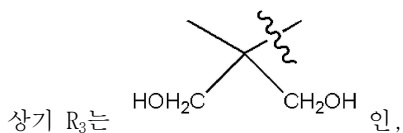
상기 R_3 는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로서, 상기 알킬기는 비치환이거나 또는 1 내지 2개의 하이드록시기가 치환된 것이고,

상기 R_{2a} 및 R_{2b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고,

상기 화학식 1의 B고리 및 C고리의 실선 및 점선으로 이루어진 이중선은 각각 단일결합 또는 이중결합이다.

청구항 2

제1항에 있어서,



화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 당치환기는 단당류인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 B 고리 및 C 고리의 이중선이 모두 단일결합이고 상기 R_1 이 OH 이면, R_1 의 배열(configuration)은 S 인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 R₁의 -NH₂, -NH(C=O)-R₂, -CH₂COOH, 및 -CH₂CH₂OH는 R 또는 S 배열인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타 [a]페난트렌-3-올;

(R)-5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-아미노-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올;

3-히드록시-N-((3R,5R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드;

(R)-5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-아미노-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올;

3-히드록시-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드;

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

2-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)아세트산;

2-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3(2H,4H,10H,12H,13H,14H,15H,16H,17H)-일리텐)아세트산;

(R)-5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(2-히드록시에틸)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올;

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

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

(R)-5-((3S,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-3-아미노-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올;

3-히드록시-N-((3S,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판아미드;

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

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

(E)-2-((5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-5,6,9,11-테트라하이드로

-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3(2H,4H,10H,12H,13H,14H,15H,16H,17H)-일리텐)아세트산;

(E)-2-((5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-4,5,6,7,9,11,12,13-옥타하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3(2H,10H,15H,16H,17H)-일리텐)아세트산;

2-((5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-

2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아세트산;

(3S,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-

2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올; 및

(3S,5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-

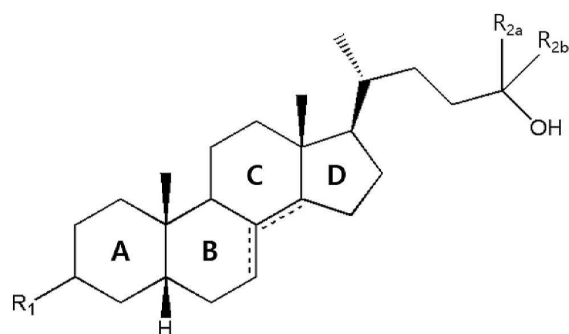
2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올으로 이루어진 군에서 선택되는,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R₁은 -OH, -NH₂, -NH(C=O)-R₃, -CH₂COOH, =CHCOOH, -CH₂CH₂OH, 및 당치환기로 이루어지는 군에서 선택되고,

상기 R₃는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로서, 상기 알킬기는 비치환이거나 또는 1 내지 2개의 하이드록시기가 치환된 것이고,

상기 R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고,

상기 화학식 1의 B고리 및 C고리의 실선 및 점선으로 이루어진 이중선은 각각 단일결합 또는 이중결합이다.

발명의 설명

기술 분야

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

배경 기술

[0002] 담즙산은 식이 지질의 흡수와 콜레스테롤의 항상성(homeostasis) 및 전신 내분비 기능 조절에서 신호 분자로서 중요한 역할을 하고, 다양한 신호 전달 경로를 활성화시켜 면역 항상성, 장간순환, 대사 등을 조절하는 것으로 알려지면서 일부 담즙산의 성분이 치료제로 이용되고 있다. 예를 들면, 담즙산에 매우 소량만이 존재하는 우르

소데옥시콜린산은 간 기능 개선이라는 약리적 효과가 입증되어 간 질환 치료제로써 응용되고 있다.

[0003] 그러나 담즙산의 다른 성분인 리토콜산(Lithocholic acid, LCA) 및 케노디옥시콜산(Chenodeoxycholic acid, CDCA)의 약리 활성을 개선할 수 있는 유도체들에 대한 연구는 활발하지 않은 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 대한민국 공개공보 제10-2019-0018675호(2019.02.25)

발명의 내용

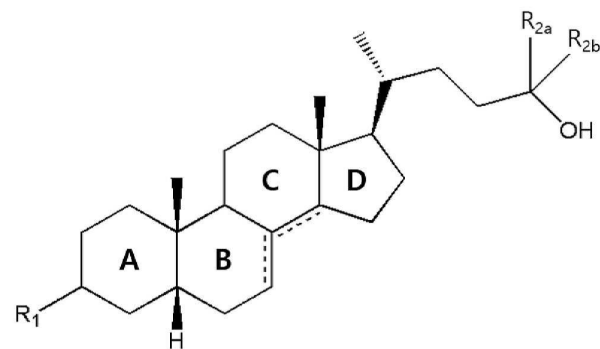
해결하려는 과제

[0005] 일 구체예에 따르면, 의약품 개발의 후보물질 또는 중간체로 사용될 수 있는 다양한 콜린산 유도체들을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0006] 일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0007] [화학식 1]



[0008]

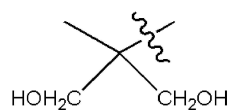
[0009] 상기 화학식 1에서 R₁은 -OH, -NH₂, -NH(C=O)-R₃, -CH₂COOH, =CHCOOH, -CH₂CH₂OH, 및 당치환기로 이루어지는 군에서 선택되고,

[0010] 상기 R₃는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로서, 상기 알킬기는 비치환이거나 또는 1 내지 2개의 하이드록시기가 치환된 것이고,

[0011] 상기 R_{2a} 및 R_{2b}는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸기이고,

[0012] 상기 화학식 1의 B 고리 및 C 고리의 실선 및 점선으로 이루어진 이중선은 각각 단일결합 또는 이중결합이다.

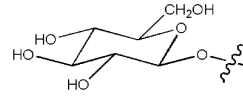
[0013] 상기 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, 또는 tert-부틸기일 수 있다.



[0014] 일 구체예에 따르면, 상기 R₃는 일 수 있다.

[0015] 일 구체예에 따르면, 상기 당치환기는 단당류(monosaccharide) 또는 6개의 탄소를 포함하는 단당류인 육탄당(hexose)일 수 있으며, 예를 들면 글루코스(glucose), 갈락토스(galactose), 프럭토스(fructose), 또는 이들의

이성질체일 수 있다. 일 실시예에 따르면 상기 당치환기는



일 수 있다.

일 구체예에 따르면, 상기 R₁의 배열(configuration)은 R 또는 S일 수 있다.

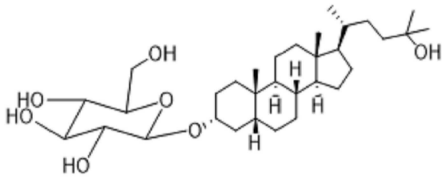
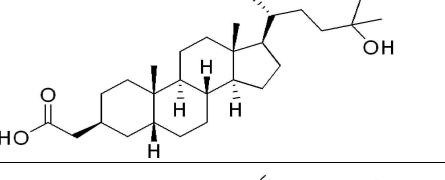
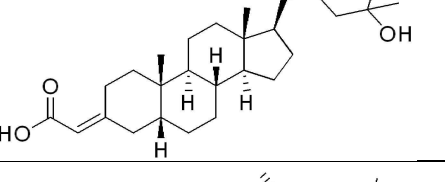
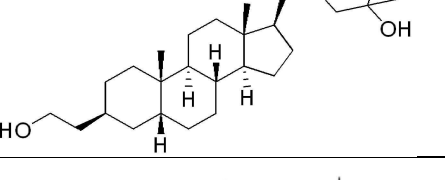
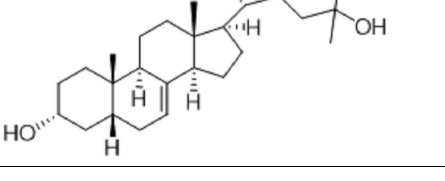
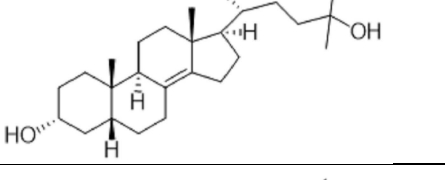
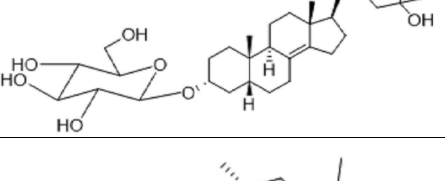
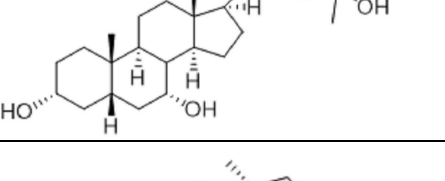
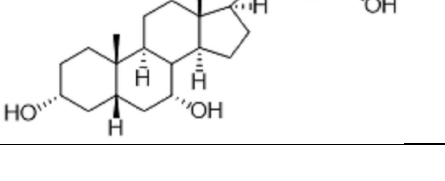
일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 B 고리 및 C 고리의 이중선이 모두 단일결합이고, 상기 R₁이 OH이면 R₁의 배열(configuration)은 S일 수 있다.

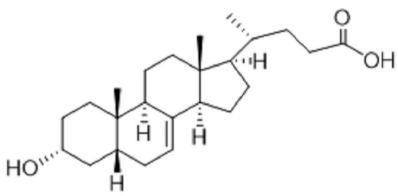
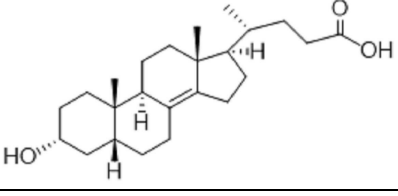
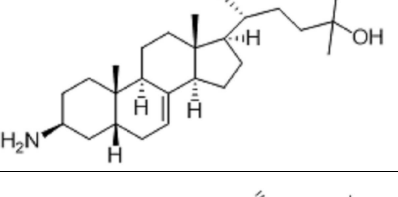
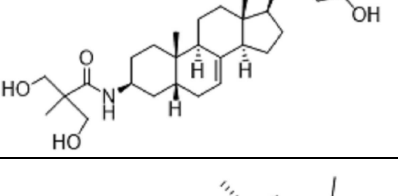
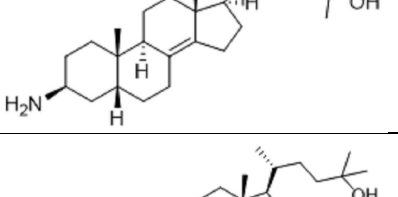
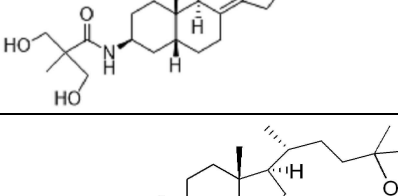
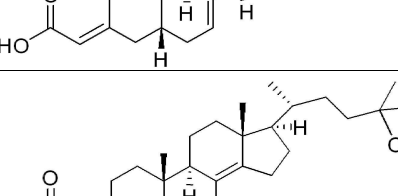
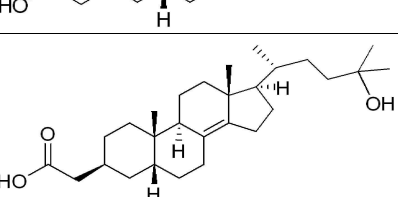
일 구체예에 따르면, 상기 R₁의 -NH₂, -NH(C=O)-R₂, -CH₂COOH, 및 -CH₂CH₂OH 는 R 또는 S 배열일 수 있다.

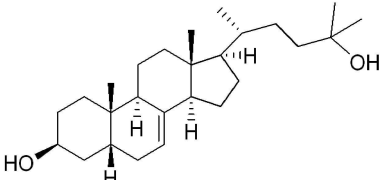
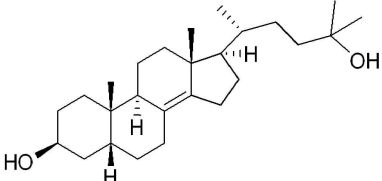
일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 표 1에 표시된 화학식 2 내지 21의 화합물들 중에서 선택된 어느 하나의 화합물일 수 있다.

표 1

번호	구조	명칭
(KHC-001)		(3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타 [a]페난트렌-3-올
화학식 2 (KHC-002)		(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타 [a]페난트렌-3-올
화학식 3 (KHC-003)		(R)-5-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-아미노-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타 [a]페난트렌-17-일) -2-메틸헥산-2-올
화학식 4 (KHC-004)		3-히드록시-N-((3R,5R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(히드록시메틸) -2-메틸프로판아미드
화학식 5 (KHC-005)		(R)-5-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-아미노-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타 [a]페난트렌-17-일) -2-메틸헥산-2-올
화학식 6 (KHC-006)		3-히드록시-N-((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로판아미드

화학식 7(KHC-00 7)		(2R,3R,4S,5S,6R)-2- ((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5- 히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사 데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일옥 시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란- 3,4,5-트리올
화학식 8(KHC-00 8)		2-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히 드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데 카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)아세 트산
화학식 9(KHC-00 9)		2-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히 드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사히 드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌- 3(2H,4H,10H,12H,13H,14H,15H,16H,17H)-일리 덴)아세트산
화학식 10(KHC-01 0)		(R)-5-((5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-(2-히드 록시에틸)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시 클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올
(KHC-011)		(3R,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록 시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4 ,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하 이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올
화학식 11(KHC-01 2)		(3R,5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시- 5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸- 2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라데 카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올
화학식 12(KHC-01 3)		(2R,3R,4S,5S,6R)-2-((3R,5R,9R,10S,13R,17R)- 17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13- 디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17- 테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트 렌-3-일옥시)-6-(히드록시메틸)테트라히드로- 2H-피란-3,4,5-트리올
(KHC-014)		(3R,5S,7R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히 드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데 카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3,7-디올
(KHC-015)		(3R,5S,7R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-히 드록시펜탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로- 1H-시클로펜타[a]페난트렌-3,7-디올

(KHC-016)		(R)-4-((3R,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-3-히드록시-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄산
(KHC-017)		(R)-4-((3R,5R,9R,10S,13R,17R)-3-히드록시-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄산
화학식 13(KHC-018)		(R)-5-((3S,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-3-아미노-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올
화학식 14(KHC-019)		3-히드록시-N-((3S,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판아미드
화학식 15(KHC-020)		(R)-5-((3S,5R,9R,10S,13R,17R)-3-아미노-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸헥산-2-올
화학식 16(KHC-021)		3-히드록시-N-((3S,5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로판아미드
화학식 17(KHC-022)		(E)-2-((5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-5,6,9,11-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3(2H,4H,10H,12H,13H,14H,15H,16H,17H)-일리덴)아세트산
화학식 18(KHC-023)		(E)-2-((5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-4,5,6,7,9,11,12,13-옥타하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3(2H,10H,15H,16H,17H)-일리덴)아세트산
화학식 19(KHC-024)		2-((5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일)아세트산

화학식 20 (KHC-025)		(3S,5R,9R,10S,13R,14R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올
화학식 21 (KHC-026)		(3S,5R,9R,10S,13R,17R)-17-((R)-5-히드록시-5-메틸헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-테트라테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-올

[0021] 상기 KHC-002는 3번 위치의 하이드록시기의 배열(configuration)이 S며, 이러한 구조의 화합물은 개시된 바가 없다.

[0022] 상기 KHC-001은 리토콜산(Lithocholic acid, LCA)의 카복실기를 알코올기로 환원하여 제조할 수 있다.

[0023] 상기 KHC-002는 리토콜산의 A고리의 하이드록시기의 배열(configuration)을 R에서 S로 변환하여 제조할 수 있다.

[0024] 상기 KHC-003은 상기 KHC-002의 A고리의 하이드록시기를 아민기로 치환하여 제조할 수 있다.

[0025] 상기 KHC-004는 상기 KHC-003와 카복실기를 갖는 화합물을 아마이드 커플링 반응시켜 제조할 수 있다.

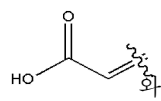
[0026] 상기 KHC-005는 상기 KHC-001의 A고리의 하이드록시기를 아민기로 치환하여 제조할 수 있다.

[0027] 상기 KHC-006은 상기 KHC-005와 카복실기를 갖는 화합물을 아마이드 커플링 반응시켜 제조할 수 있다.

[0028] 상기 KHC-007은 상기 KHC-001의 A고리의 하이드록시기를 글루코스로 치환하여 제조할 수 있다.

[0029] 상기 KHC-008은 리토콜산의 카복실기를 3차 알코올이기로 환원시키고, 리토콜산의 A고리의 하이드록시기를 모체의 A고리와 이중결합으로 연결된 에타노익산 에스터 모이어티(ethanoic acid moiety)로 치환하고, 에타노익산 에스터 모이어티와 모체 사이의 이중결합을 환원시키고, 상기 에타노익산 에스터기를 카복실산으로 전환하여 제조할 수 있다.

[0030] 상기 모체는 상기 화학식 1에서 3개의 육각고리(A, B, C)와 1개의 오각고리(D)가 융합된 구조를 의미한다.

[0031] 상기 모체와 이중결합으로 연결된 에타노익산 에스터 모이어티의 구조는 와 같은 치환기 구조를 의미한다.

[0032] 상기 KHC-009는 리토콜산의 카복실기를 3차 알코올이기로 환원시키고, 리토콜산의 A고리의 하이드록시기를 모체와 이중결합으로 연결된 에타노익산 에스터 모이어티로 치환하고, 상기 에타노익산 에스터를 카복실산으로 전환시켜 제조할 수 있다.

[0033] 상기 KHC-010은 리토콜산의 카복실기를 3차 알코올이기로 환원시키고, 리토콜산의 A고리의 하이드록시기를 모체와 이중결합으로 연결된 에타노익산 에스터 모이어티로 치환시키고, 상기 에타노익산 에스터 모이어티와 모체 사이의 이중결합을 환원시키고, 상기 에타노익산 에스터기를 하이드록시기로 치환하여 제조할 수 있다.

[0034] 상기 KHC-011은 케노디옥시콜산의 B고리의 하이드록시기를 제거하여 알켄(alkene)기로 전환하고, 카복실산을 하이드록시기로 환원시켜 제조할 수 있다.

[0035] 상기 KHC-012는 KHC-011를 백금 촉매하에 이성질체화(isomerization)함으로써 알켄기의 위치를 B고리에서 C고리로 변경시켜 제조할 수 있다.

[0036] 상기 KHC-013은 KHC-012의 A 고리의 하이드록시기를 글루코스로 치환하여 제조할 수 있다.

[0037] 상기 KHC-014 및 KHC-015는 케노디옥시콜산의 카복실기를 하이드록실기로 환원시켜 제조할 수 있다.

- [0038] 상기 KHC-016은 케노디옥시콜산의 B고리의 하이드록시기를 제거하여 알켄기로 전환하여 제조할 수 있다.
- [0039] 상기 KHC-017은 케노디옥시콜산의 B고리의 하이드록시기를 제거하여 알켄기로 전환하고, 백금 촉매하에 이성질체화(isomerization)함으로써 알켄기의 위치를 변경하여 제조할 수 있다.
- [0040] 상기 KHC-018은 KHC-011의 A고리에 위치한 하이드록시기를 아민기로 치환하여 제조할 수 있다.
- [0041] 상기 KHC-019는 KHC-018의 아민기와 카복실기를 가진 화합물을 아마이드 커플링 반응시켜 제조할 수 있다.
- [0042] 상기 KHC-020은 KHC-012의 A고리에 위치한 하이드록시기를 아민기로 치환하여 제조할 수 있다.
- [0043] 상기 KHC-021은 KHC-020의 아민기와 카복실기를 가진 화합물을 아마이드 커플링 반응시켜 제조할 수 있다.
- [0044] 상기 KHC-022는 KHC-011의 A고리에 위치한 하이드록시기를 모체와 이중결합으로 연결된 에타노익산 모이어티로 치환하여 제조할 수 있다.
- [0045] 상기 KHC-023은 KHC-012의 A고리에 위치한 하이드록시기를 모체와 이중결합으로 연결된 에타노익산 모이어티로 치환하여 제조할 수 있다.
- [0046] 상기 KHC-024는 KHC-023의 에타노익산 모이어티(ethanoic acid moiety)와 모체 사이의 이중결합을 환원시켜 제조할 수 있다.
- [0047] 상기 KHC-025는 KHC-011에서 모체의 A고리에 연결된 하이드록시기의 배열(configuration)을 R에서 S로 변환하여 제조할 수 있다.
- [0048] 상기 KHC-026는 KHC-012에서 모체의 A고리에 연결된 하이드록시기의 배열(configuration)을 R에서 S로 변환하여 제조할 수 있다.
- [0049] 상기 약학적으로 허용되는 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 실폰산류 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, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 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.
- [0050] 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. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 적합할 수 있다.
- [0051] 상기 화합물들은 TNF- α /IFN- γ 에 의해 유도되는 염증성 케모카인인 CCL17 및 CCL22의 생성을 억제하는 효과가 확인되었으므로, 다양한 염증성 질환의 예방, 치료, 또는 개선에 사용될 수 있다.
- [0053] 또 다른 양상은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0054] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대한 상세한 설명은 상술한 내용과 동일하다.
- [0055] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 표 1의 KHC-001 내지 KHC-026으로 표시되는 화합물들로 이루어진 군에

서 선택된 하나 이상일 수 있다.

- [0056] 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), 쇼그렌 증후군(Sjogren syndrome), 뇌척수염(encephalomyelitis) 등을 포함할 수 있다.
- [0057] 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.
- [0058] 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 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.
- [0059] 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.
- [0060] 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 설정될 수 있다.
- [0062] 또 다른 양상은, 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 개선용 기능성 식품 조성물을 제공한다.
- [0063] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대한 상세한 설명은 상술한 내용과 동일하다.
- [0064] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기 표 1의 KHC-001 내지 KHC-026으로 표시되는 화합물들로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0065] 상기 기능성 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 클로로젠산 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, 텍스트린, 시클로텍스트린 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, 아스파르트암 등)를 이용할 수 있다.

발명의 효과

- [0067] 일 구체예에 따른 화합물은 의약품 개발의 후보물질 또는 중간체로서 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1은 리토콜산과 케노데옥시콜산의 HaCaT 세포에 대한 독성을 확인한 결과이다.

도 2는 KHC-001, KHC-014, KHC-012, KHC-017, KHC-011의 HaCaT 세포에 대한 독성을 확인한 결과이다.

도 3은 리토콜산, 케노데옥시콜산, KHC-001, KHC-014, KHC-012, KHC-017, KHC-011이 HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22 발현에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

도 4는 리토콜산, 케노데옥시콜산, KHC-011이 HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22 발현에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

도 5는 KHC-006, KHC-011, KHC-012, KHC-018, KHC-020, KHC-013, KHC-019, KHC-021, KHC-004, KHC-008이 HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22 발현에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

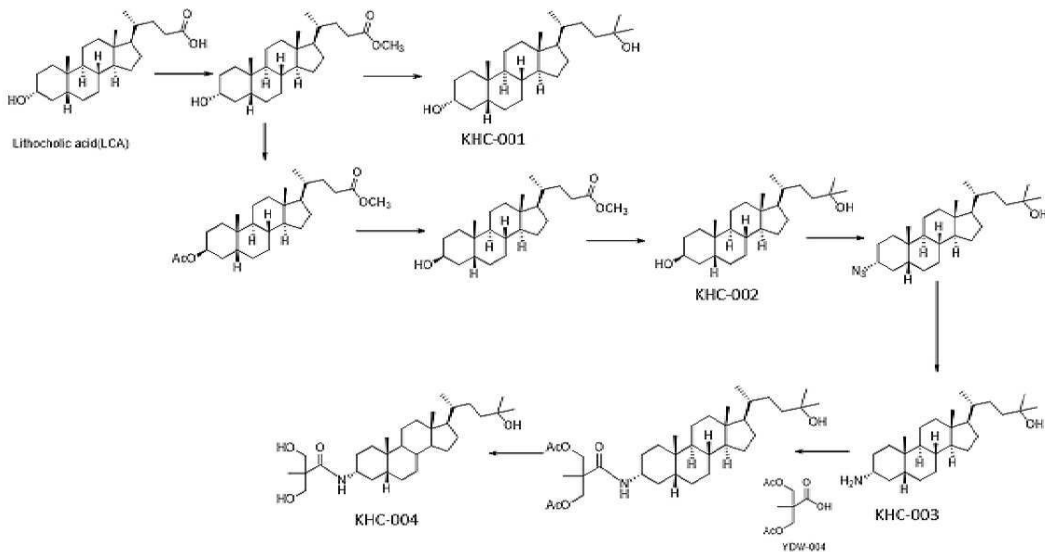
도 6은 KHC-025, KHC-026이 HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22 발현에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

도 7은 KHC-017, KHC-008, KHC-009, KHC-010, KHC-016, KHC-024, KHC-023, KHC-022가 HaCaT 세포의 CCL17 및 CCL22 발현에 미치는 영향을 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

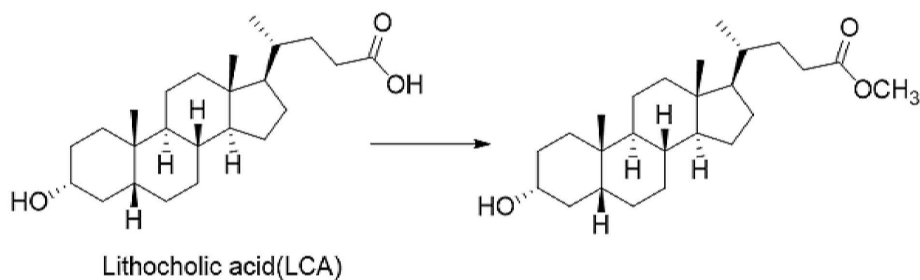
[0071] 실시예 1: KHC-001, KHC-002, KHC-003, 및 KHC-004 합성



[0072]

[0073] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

[0075] 단계 1-1:

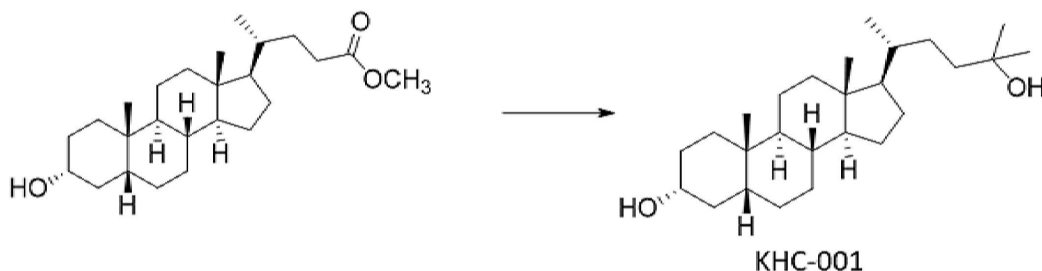


[0076]

[0077] 리소콜릭산 (Lithocholic acid, 1 g)를 메탄올 10.6 ml에 희석시킨 후, 95 % 황산(0.44 ml)을 천천히 가하고,

70℃에서 2 시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 포화 탄산수소나트륨으로 중화하고 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 이후 유기층을 포화 소금물로 세척하고 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. (수율 = 95.0 %) 수득한 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.66 (s, 3H)

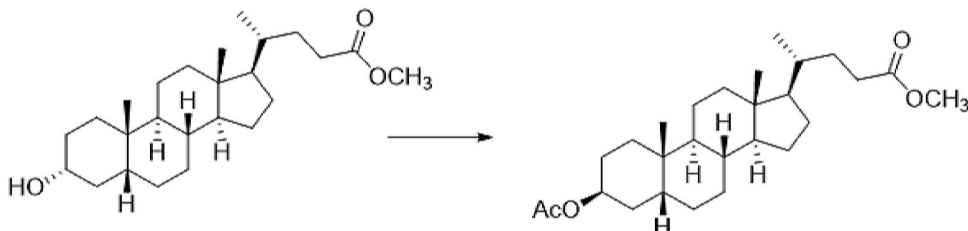
[0079] 단계 1-2:



[0080]

[0081] 단계 1-1에서 얻은 화합물(0.9 g)을 무수 테트라히드로퓨란 21 ml에 녹이고, 0℃에서 3.4 M 메틸마그네슘브로마이드(methylmagnesium bromide solution ~ 3.4 M in 2-methyltetrahydrofuran, 1.35 ml)를 천천히 적가(add dropwise)하였다. 이후 0℃에서 3분간 교반하고, 상온에서 2 시간 교반하였다. 반응 완료 후에, 포화 암모늄클로라이드를 첨가하고 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-001 화합물을 수득하였다. (수율 = 76.1 %) KHC-001의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.64 (s, 3H), 3.62-3.67 (m, 1H)

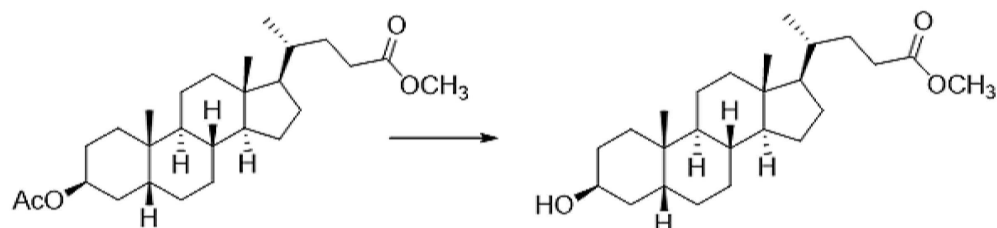
[0083] 단계 1-3:



[0084]

[0085] 단계 1-1에서 얻은 화합물(0.2g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.32 g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 10.2 mL로 녹여주었다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(Diisopropyl azodicarboxylate, 0.26 mL)를 천천히 적가하고, 5분 후에 아세트산 (Acetic acid, 0.07 mL)를 적가 후 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완료 후에 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 81.8%) 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.06 (br s, 1H)

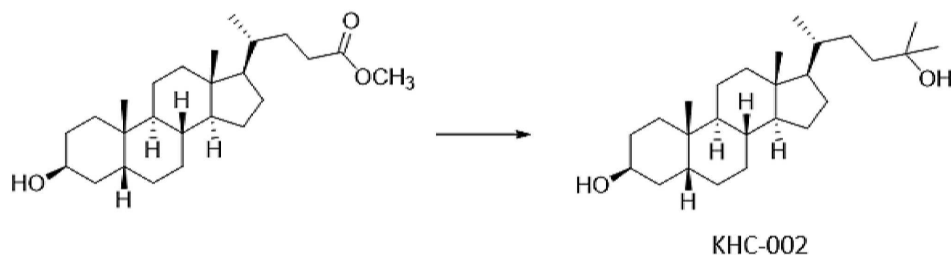
[0087] 단계 1-4:



[0088]

[0089] 단계 1-3에서 얻은 화합물 (0.18 g)을 디클로로메탄 21 mL, 메탄올 21 mL 에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.78 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 화합물을 수득하였다. (수율 = 77.1 %) 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 4.11 (br s, 1H)

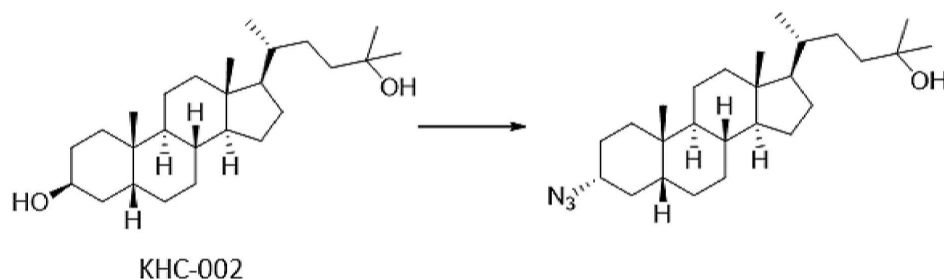
[0091] 단계 1-5:



[0092]

[0093] 단계 1-4에서 얻은 화합물 (0.23 g)을 무수 테트라히드로퓨란 7.7 mL에 녹이고, 0 °C에서 3.4 M 메틸마그네슘브로마이드 (methylmagnesium bromide solution ~ 3.4 M in 2-methyltetrahydrofuran, 0.9 mL)를 천천히 적가해 준다. 이후 0 °C에서 3 분 교반해준 뒤, 상온에서 2 시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 포화 암모늄클로라이드를 부어주고 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-002 화합물을 수득하였다. (수율 = 77.2 %) KHC-002의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.11 (br s, 1H)

[0095] 단계 1-6:

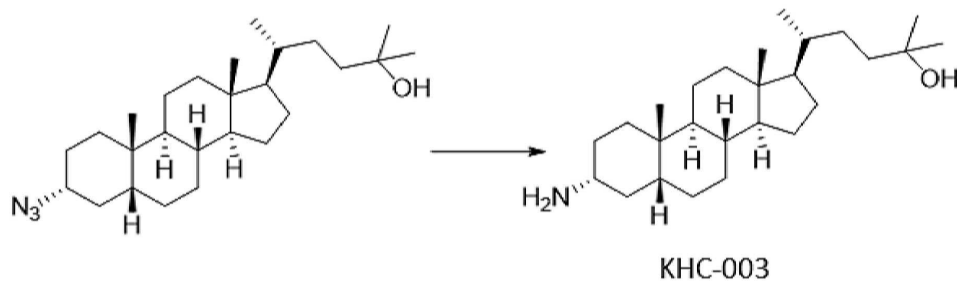


[0096]

[0097] 단계 1-5에서 얻은 화합물(0.21g)과 트리페닐포스핀(Triphenylphosphine, 0.34g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 5.4mL에 녹였다. 0°C에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(Diisopropyl azodicarboxylate, 0.27 mL)를 천천히 적가하고, 다이페닐포스포릴 아자이드(Diphenyl phosphoryl azide, 0.28mL)를 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 여과 및 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을

수득하였다. (수율 = 70.1 %) 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 3.25-3.36 (m, 1H)

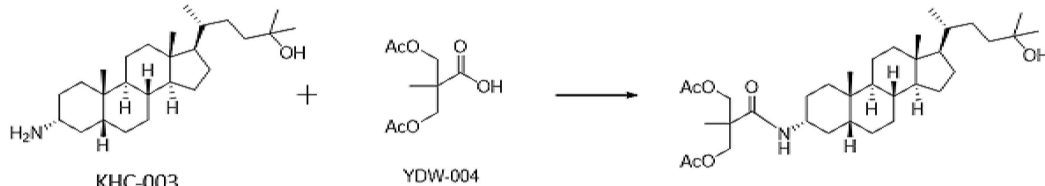
[0099] 단계 1-7:



[0100]

[0101] 단계 1-6에서 얻은 화합물(0.15g)을 테트라히드로퓨란 3.6mL에 녹이고 0℃에서 1M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 1.2 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃에서 물 0.02mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15wt%(Sodium hydroxide 15 wt%, 0.15 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물(0.02mL)을 천천히 적가하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 KHC-003 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) KHC-003의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 3.68-3.72 (m, 1H)

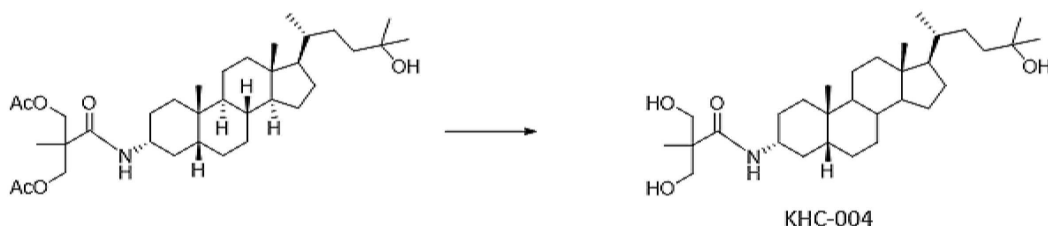
[0103] 단계 1-8:



[0104]

[0105] 단계 1-7에서 얻은 화합물(0.11g)과 YDW-004(0.060g)를 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 3.5mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민(Triethylamine, 0.12mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드(Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride, 0.08g)를 넣고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 43.0 %) 상기 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 4.21 (s, 4H), 5.34 (br s, 1H), 5.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H)

[0107] 단계 1-9:



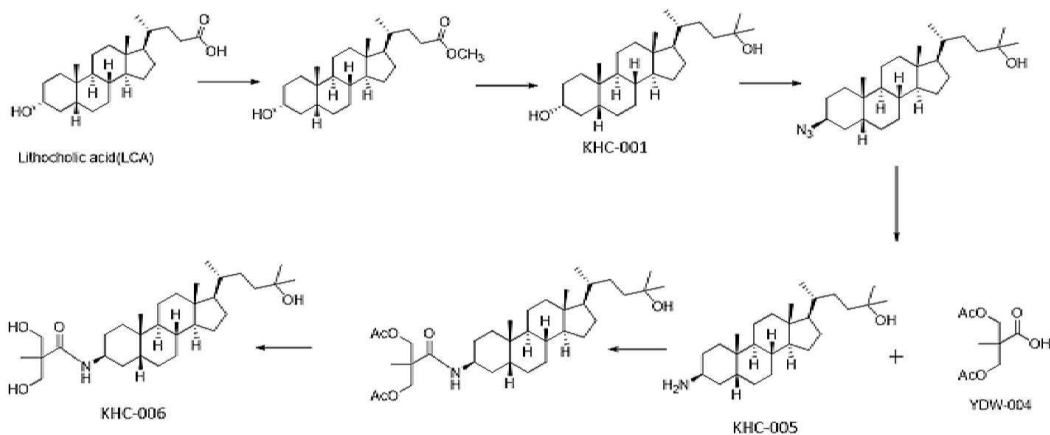
[0108]

[0109]

단계 1-8에서 얻은 화합물(0.017g)을 디클로로메탄 1.5mL, 메탄올 1.5mL에 희석하고 4.37M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.05mL)를 적가하고 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-004 화합물을 수득하였다. (수율 = 73.3 %) KHC-004의 구조는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.91-2.93 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 4H)

[0111]

실시예 2: KHC-005 및 KHC-006 합성



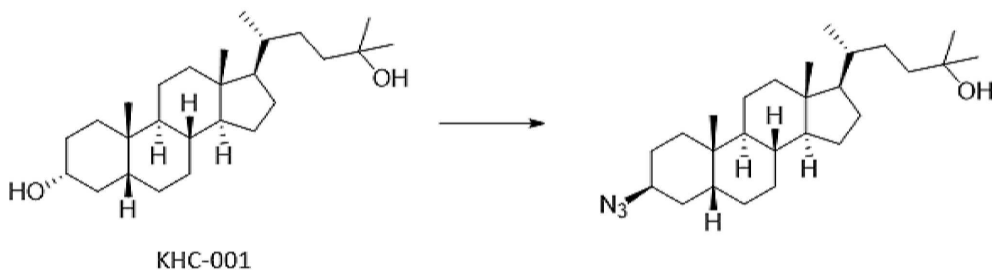
[0112]

[0113]

이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

[0115]

단계 2-1:

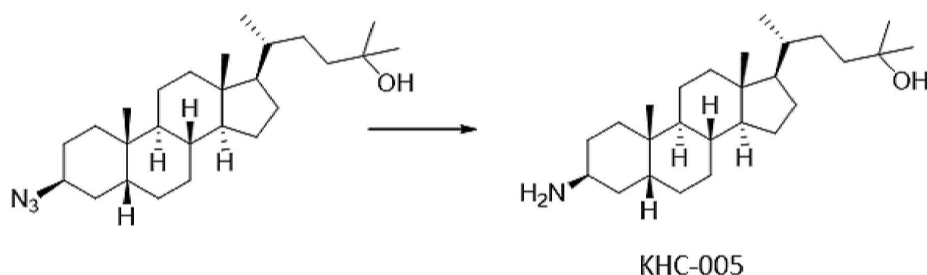


[0116]

[0117]

단계 1-1에서 얻은 KHC-001 화합물 화합물(0.2g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.34g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 2.1 mL로 녹였다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(Diisopropyl azodicarboxylate, 0.20mL)를 천천히 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드(Diphenyl phosphoryl azide, 0.13mL)를 적가 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 56.1 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR 결과로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.95 (s, 3H), 3.96 (br s, 1H)

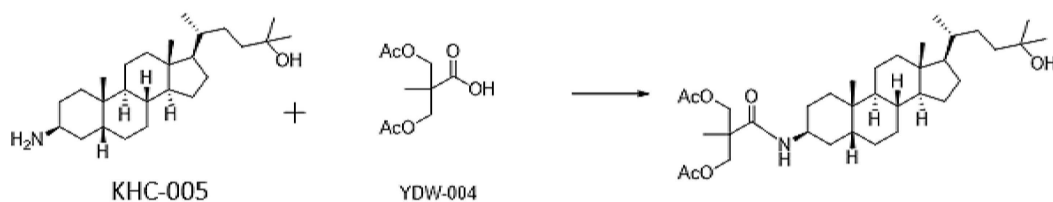
[0119] 단계 2-2:



[0120]

[0121] 단계 2-1에서 얻은 화합물(0.078g)을 테트라히드로퓨란 1.9mL에 녹이고 0℃에서 1M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0M, 0.62mL)를 천천히 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃에서 물 0.03mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15 wt% (Sodium hydroxide 15 wt%, 0.03 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물(0.03 mL)을 천천히 적가한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 KHC-005 화합물을 수득하였다. (수율 = 93.9 %) KHC-005의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 3.23 (br s, 1H)

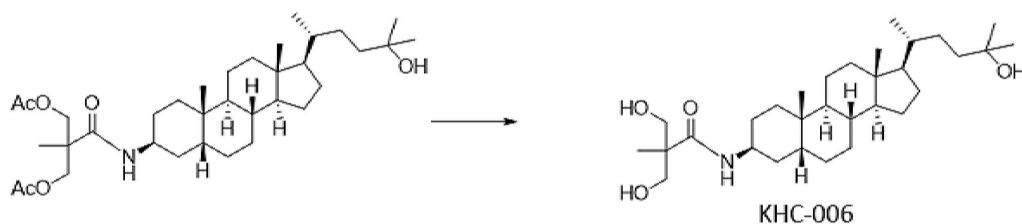
[0123] 단계 2-3:



[0124]

[0125] 단계 2-2에서 얻은 KHC-005(0.088g)과 YDW-004 (0.047g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 2.7 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 0.09mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride, 0.066g)를 넣고 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고, 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 43.1 %) 상기 화합물의 구조는 ^1H NMR 결과로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.08 (s, 6H), 4.22 (s, 4H), 6.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H)

[0127] 단계 2-4:

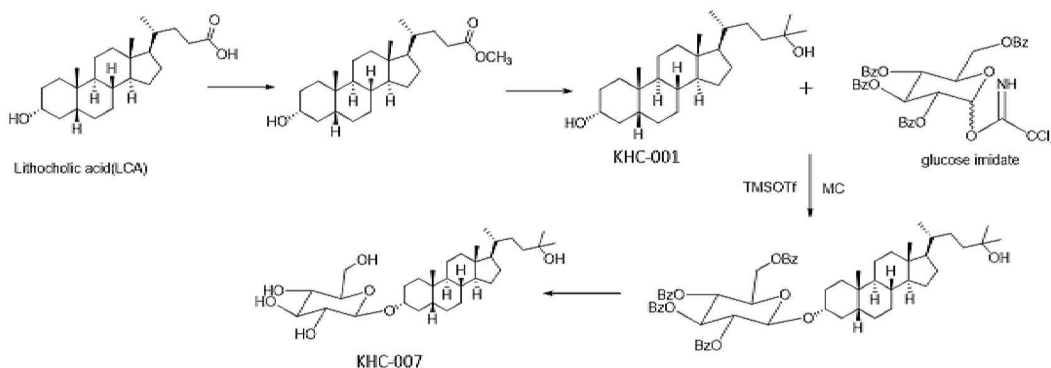


[0128]

[0129] 단계 2-3에서 얻은 화합물(0.043g)을 디클로로메탄 3.7mL, 메탄올 3.7mL에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.034 mL)를 적가한 후 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-006 화합물을 수득하였다. (수율 = 91.3 %) KHC-006의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ

(ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 4H), 4.19 (br s, 1H)

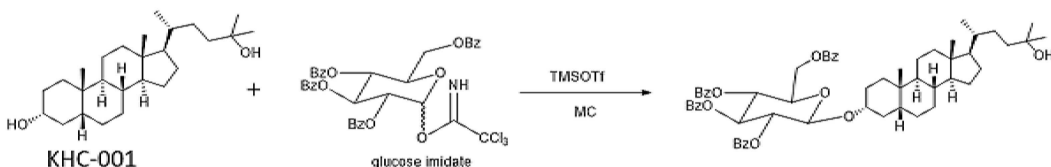
[0131] 실시예 3: KHC-007 합성



[0132]

[0133] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

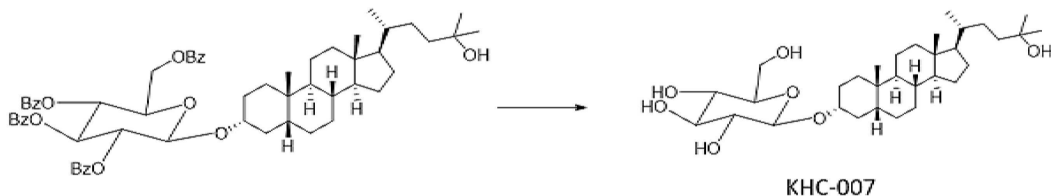
[0135] 단계 3-1:



[0136]

[0137] 단계 1-1에서 얻은 화합물 KHC-001(0.2g)과 glucose imide(0.76g), 4Å molecular sieve 건조제(ACROS Organic™)를 투입하고 진공 상태를 만든 후 아르곤 분위기를 조성하였다. 디클로로메탄 12.8ml을 넣어 희석해주고, 0℃에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(9.3 μl, 0.0512 mmol)를 천천히 가하고 15 분 교반 후 상온에서 2 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 tri에틸아민으로 중화하고 여과 후 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 59.2 %) 화합물의 구조는 ¹H NMR로 확인하였다. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 3.56 (br s, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 2H), 5.23-5.29 (m, 1 H), 5.45-5.46 (m, 1 H), 5.60-5.67 (m, 1 H), 6.17 (dd, J = 19.6, 10.1 Hz, 1 H), 7.30-7.57 (m, 12 H), 7.86-8.06 (m, 8H)

[0139] 단계 3-2:

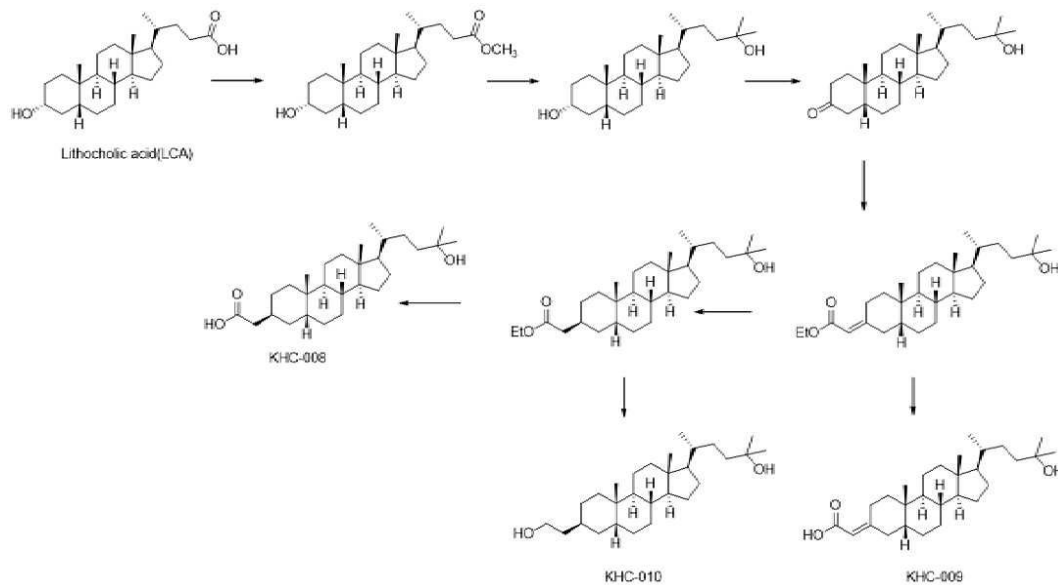


[0140]

[0141] 단계 3-1에서 얻은 화합물(0.29g)을 디클로로메탄 15mL, 메탄올 15mL에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드(Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.55 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3를 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-007 화합물을 수득하였다. (수율 = 99.7 %) KHC-007 화합물의 구조는 ¹H NMR로 확인하였다. ¹H NMR (300 MHz, Pyridine-d₅) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 3.47 (br s, 1H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 5.00-

5.02 (m, 1H)

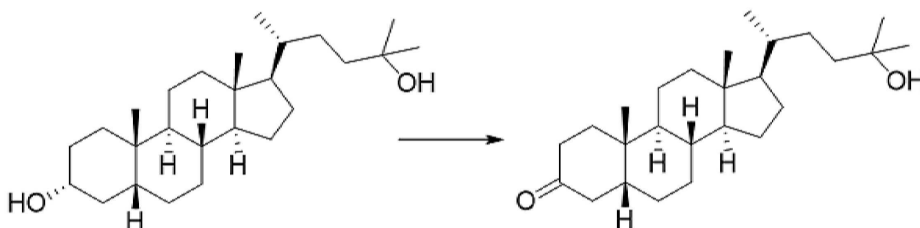
[0143] 실시예 4: KHC-008, KHC-009, KHC-010 합성



[0144]

[0145] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

[0147] 단계 4-1:



[0148]

[0149] 단계 1-1에서 얻은 KHC-001(0.1g)을 디클로로메탄 0.6 ml, 테트라히드로퓨란 0.6 ml에 희석시킨 후, 피리디늄 클로로크로뮴산염(0.14g)을 천천히 가하고, 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 디클로로메탄으로 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 99.0 %) 상기 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.69 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.70 (t, J = 14.2 Hz, 1H)

[0151] 단계 4-2:

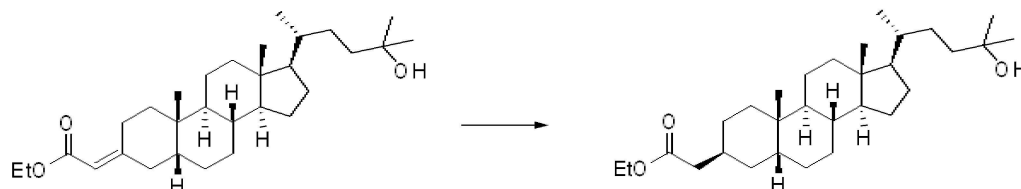


[0152]

[0153] $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라히드로퓨란 2.3 ml에 수소화 나트륨 (Sodium hydride 60 %, dispersion in Paraffin liquid, 0.02g)을 넣고 현탁액을 제조한 후, 테트라히드로퓨란 0.6ml에 희석시킨 디에틸포스포노아세트산에틸에스테르 (0.12 ml)를 천천히 적가하고 상온에서 1시간 교반하였다. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라히드로퓨란 0.6 ml에 희석시킨 단계 4-1의 화합물(0.1 g)을 천천히 적가하고 5분 동안 교반시킨 후에 상온으로 온도를 올려 24시간 교반시켰다.

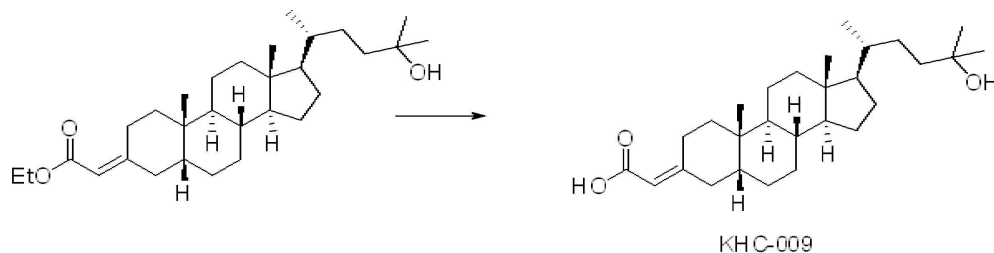
반응이 완료된 후에 포화 염화암모늄을 넣고 다이에틸에테르로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 98.7 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.66 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 4.09-4.17 (m, 2H), 5.59-5.60 (m, 1H)

단계 4-3-1:



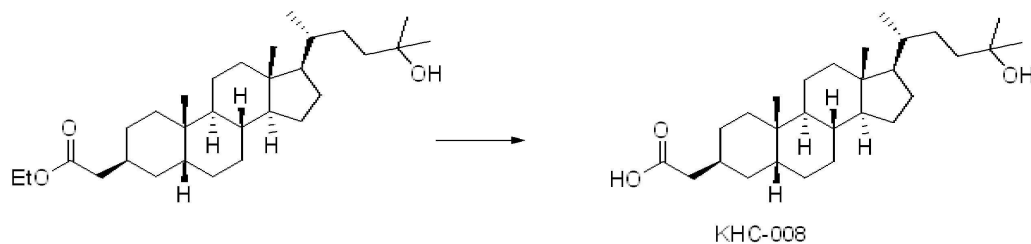
단계 4-2에서 얻은 화합물(0.09g)을 에틸 아세테이트 3.3ml에 녹이고 팔라듐/카본 10 wt% (Pd/C 10 wt%, 0.02 g)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트로 필터링 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 85.7 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 0.92 (s, 6H), 2.05 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.14 Hz, 2H)

단계 4-3-2:



단계 4-2에서 얻은 화합물 (0.06 g)을 메탄올 4 mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 1 ml)을 넣고 70°C에서 3 시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축시켜주고 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 슬러리 후 여과하여 KHC-009 화합물을 수득하였다. (수율 = 90.0 %) KHC-009의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.19 (s, 6H)

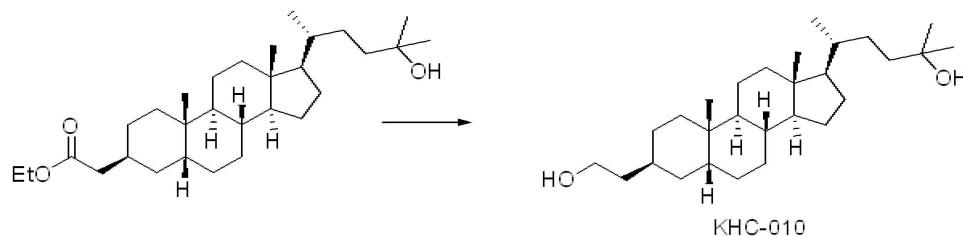
단계 4-4:



단계 4-3-1에서 얻은 화합물(0.2g)을 메탄올 14.5mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 3.4 ml)을 넣고 70°C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 감압 농축하고 1M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 재현탁하고 여과하여 KHC-008 화합물을 수득하였다. (수율 = 91.3 %) KHC-008의 구조는 ^1H NMR로

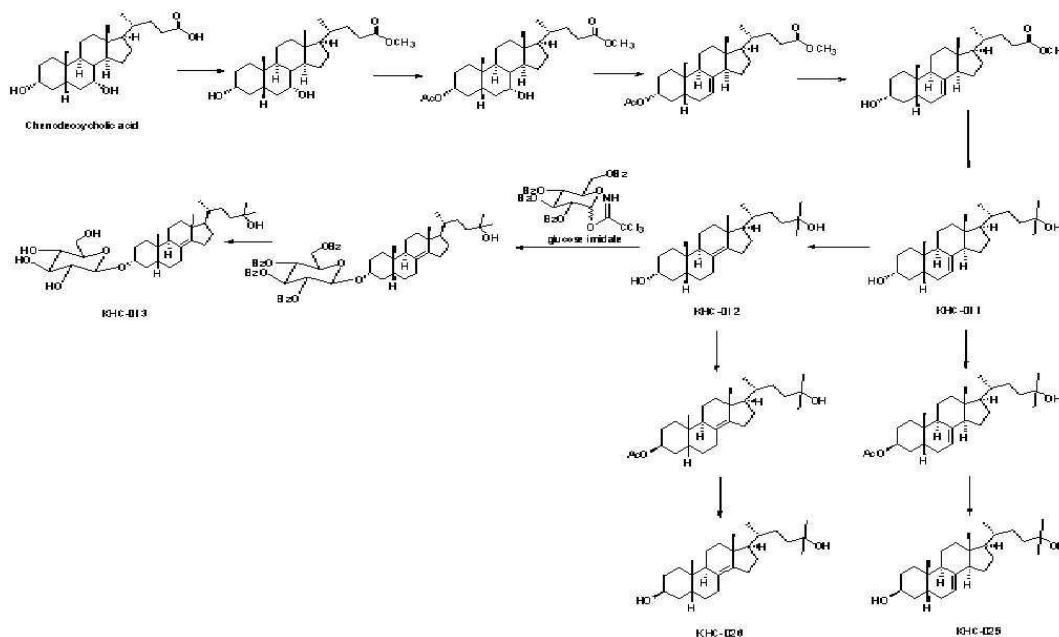
확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.65 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 5.64 (br s, 1H)

단계 4-5:



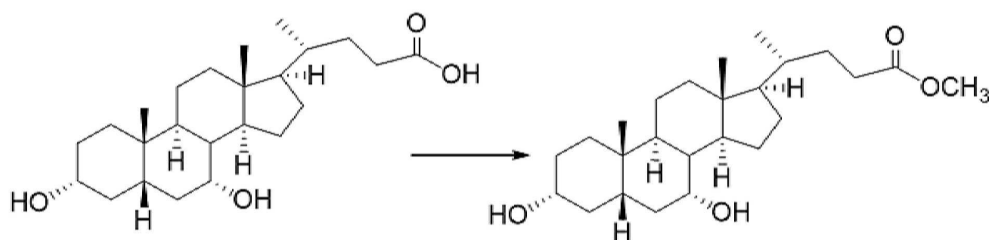
단계 4-3-1에서 얻은 화합물(0.1g)을 테트라히드로푸란 2.2mL에 녹이고 0℃에서 1 M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 0.43 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃에서 물 0.08 mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15wt%(Sodium hydroxide 15 wt%, 0.08 mL)를 천천히 적가하였다. 10 분 후 물 (0.08 mL)을 천천히 적가한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 흰색 고체로 KHC-010 화합물을 수득하였다. (수율 = 99.0 %) KHC-010의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.64 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 2H)

실시예 5: KHC-011, KHC-012, KHC-013, KHC-025, KHC-026 합성



이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

[0175] 단계 5-1:

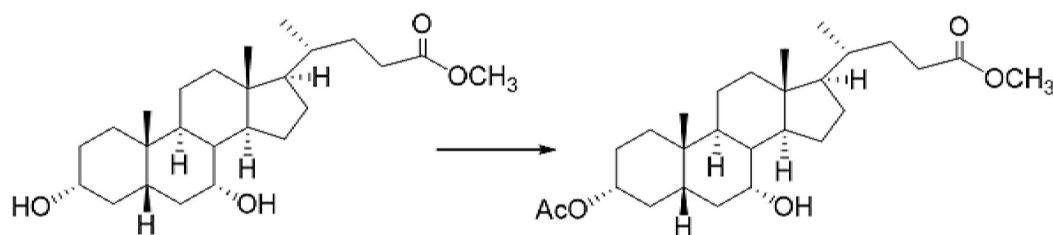


Chenodeoxycholic acid

[0176]

[0177] 케노데옥시콜릭산(Chenodeoxycholic acid, 1g)를 메탄올 10.2 ml에 희석시킨 후, 95% 황산 (0.42 ml)을 천천히 가하고, 70℃에서 2시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 포화 탄산수소나트륨으로 중화 후 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 포화 소금물로 세척하고 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체 화합물을 수득하였다. (수율 = 95.3 %) 상기 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.66 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.85-3.86 (m, 1H)

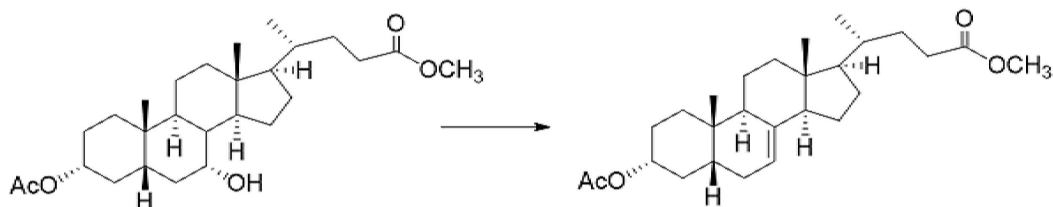
[0179] 단계 5-2:



[0180]

[0181] 단계 5-1에서 얻은 화합물(0.6 g)을 디클로로메탄 9 mL에 희석하고, 피리딘 (1.8 ml)을 천천히 넣어주고, 5분 동안 교반시킨 후에 아세트산무수물 (0.97 ml)을 넣어준 후 상온에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 1 M 염산을 넣어 중화시켜주고 에틸 아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기물을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 71.7 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.66 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.85-3.86 (m, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H)

[0183] 단계 5-3:

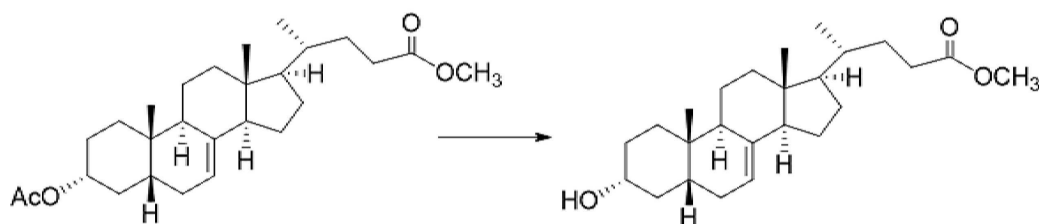


[0184]

[0185] 단계 5-2에서 얻은 화합물(1.1g)을 디클로로메탄 24 mL에 희석하고, 0℃에서 트리에틸아민(1.68 ml, 12.1 mmol)을 넣고 30분 동안 교반하였다. 메탄설포닐 클로라이드(0.75 ml)를 천천히 적가하고 다시 15분 동안 교반하였다. 상온이 되도록 방치한 후 다시 8시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에 1M 염산을 넣어 중화시키고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체 화합물을 수득하였다. (수율 = 66.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.54 (s, 3H), 0.86 (s, 3H),

0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.72-4.74 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H)

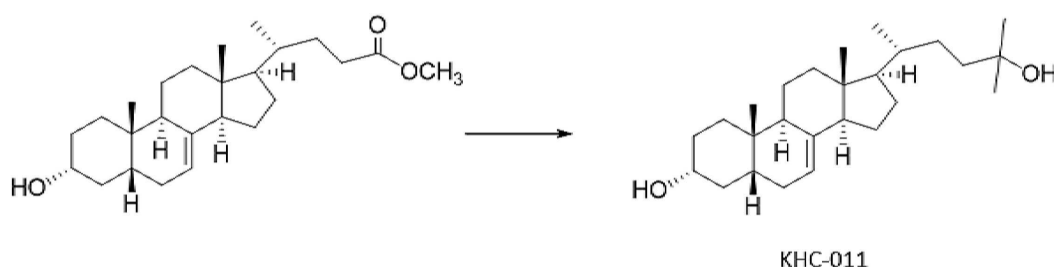
[0187] 단계 5-4:



[0188]

[0189] 단계 5-3에서 얻은 화합물(0.88g)을 디클로로메탄 20 mL, 메탄올 20 mL에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 3.74mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. Dowex MAC-3를 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과하고 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체인 화합물을 수득하였다. (수율 = 91.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.54 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 5.09-5.11 (m, 1H)

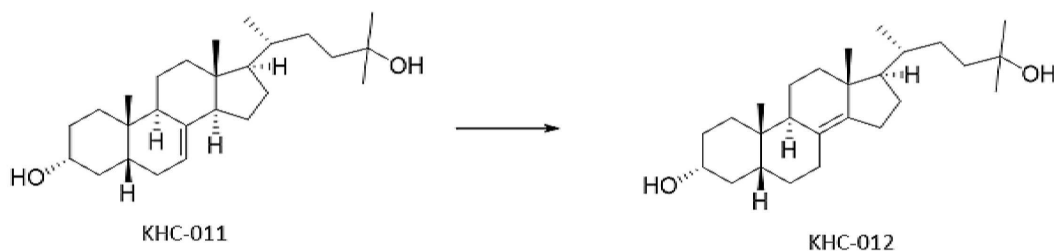
[0191] 단계 5-5:



[0192]

[0193] 단계 5-4에서 얻은 화합물(0.5g)을 무수 테트라히드로퓨란 21ml에 녹이고, 0℃에서 3.4 M 메틸마그네슘브로마이드 (methylmagnesium bromide solution ~ 3.4 M in 2-methyltetrahydrofuran, 1.5 ml)를 천천히 적가하였다. 이후 0℃에서 3분 교반해준 뒤, 상온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 포화 암모늄클로라이드를 부어주고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체인 KHC-011 화합물을 수득하였다. (수율 = 85.2 %) KHC-011의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.62 (br s, 1H), 5.09-5.11 (m, 1H)

[0195] 단계 5-6:

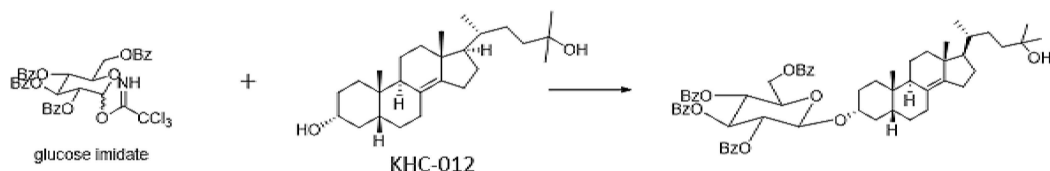


[0196]

[0197] 단계 5-5에서 얻은 KHC-011 화합물(1.0g)을 에틸 아세테이트 95 mL와 아세트산 5 mL에 녹이고 플래티넘 옥사이드 (Platinum(IV) oxide, 0.18 g)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트로 필터링 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-012 화

합물을 수득하였다. (수율 = 93.8 %) KHC-012 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.82 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 3.67 (br s, 1H)

[0199] 단계 5-7:

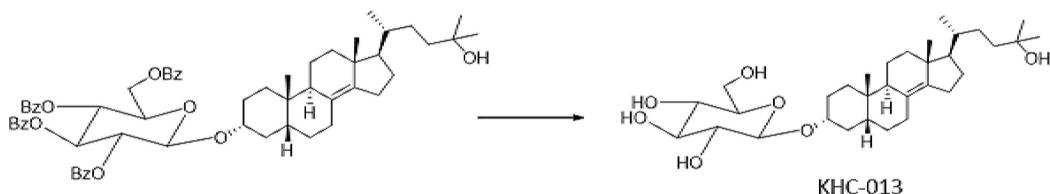


[0200]

[0201]

단계 5-6에서 얻은 KHC-012 화합물(0.2 g)과 glucose imidate (0.76 g), 4Å molecular sieve (ACROS OrganicTM)를 투입하고 진공 상태를 만든 후 아르곤 분위기를 조성하였다. 디클로로메탄 12.9 ml를 넣어 희석해 주고, 0℃에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(9.3 μl)를 천천히 가하고 15 분 교반 후 상온에서 2 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 트리에틸아민으로 중화하고 여과 후 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 50.4 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.93 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.05 (s, 2H), 3.55 (br s, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 2H), 5.23-5.28 (m, 1H), 5.48 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.12 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.30-7.61 (m, 12H), 7.87-7.90 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 3H), 8.01-8.07 (m, 3H)

[0203] 단계 5-8:

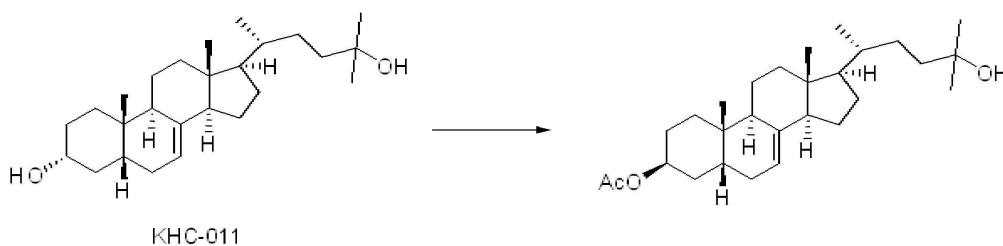


[0204]

[0205]

단계 5-7에서 얻은 화합물(0.24g)을 디클로로메탄 12 mL, 메탄올 12 mL 에 희석하고 4.37M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.46 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3를 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과하고 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색 고체의 KHC-013 화합물을 수득하였다. (수율 = 99.6 %) KHC-013의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.63 (s, 3H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.55-3.77 (m, 2H), 3.95-4.32 (m, 1H), 4.80-4.98 (m, 3H), 5.30-5.39 (m, 1H)

[0207] 단계 5-9:



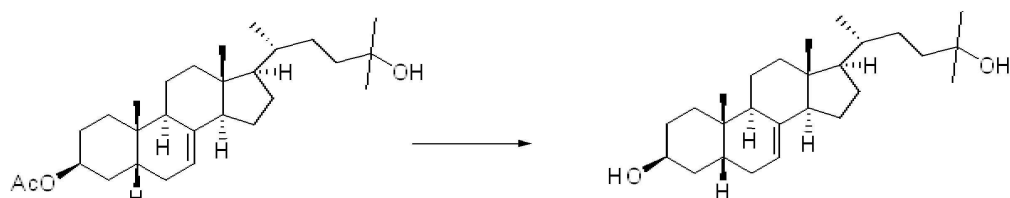
[0208]

[0209]

단계 5-5에서 얻은 KHC-011 화합물(0.2g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.33 g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 10.3 mL로 녹여주었다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(Diisopropyl

azodicarboxylate, 0.26 mL)를 천천히 적가하고, 5분 후에 아세트산 (Acetic acid, 0.07 mL)를 적가 후 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완료 후에 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 80.8%) 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.94-4.96 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H)

[0211] 단계 5-10:

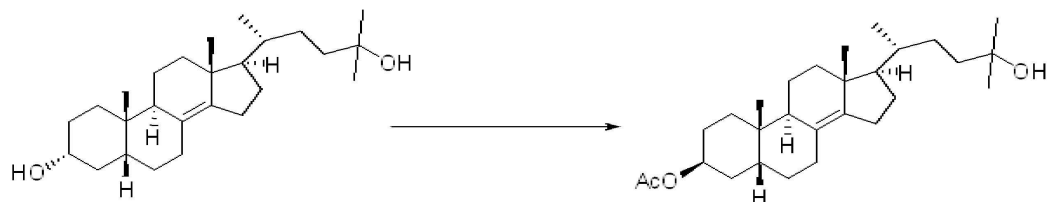


KHC-025

[0213]

[0214] 단계 5-9에서 얻은 화합물(0.05g)을 디클로로메탄 1.2 mL, 메탄올 1.2 mL 에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.21 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 KHC-025 화합물을 수득하였다.(수율 = 77.0 %) KHC-025 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 4.91-5.11 (m, 1H), 4.09 (br s, 1H)

[0216] 단계 5-11:

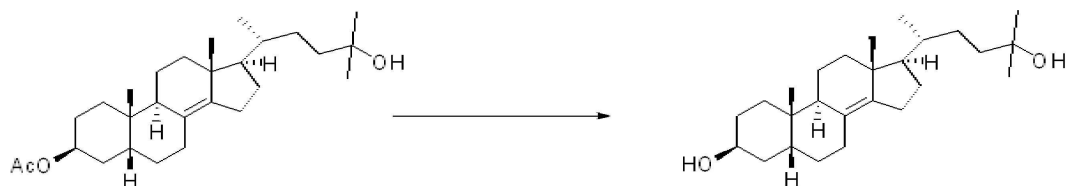


KHC-012

[0217]

[0218] 단계 5-6에서 얻은 KHC-012 화합물(0.1g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.16 g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 5.1 mL로 녹여주었다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(Diisopropyl azodicarboxylate, 0.13 mL)를 천천히 적가하고, 5분 후에 아세트산 (Acetic acid, 0.04 mL)를 적가 후 상온에서 24시간 교반하였다. 반응 완료 후에 여과 및 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 45.6%) 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.85 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 5.11 (br s, 1H)

[0220] 단계 5-12:

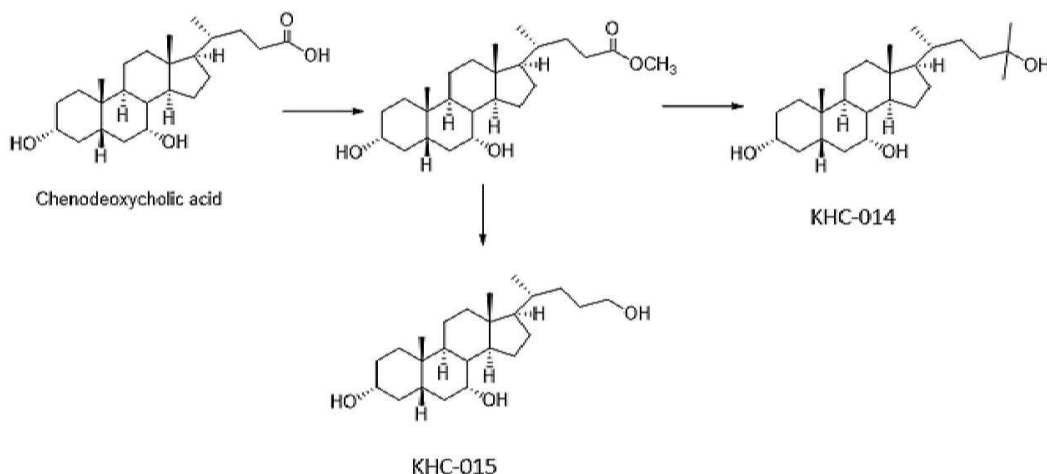


KHC-026

[0221]

[0222] 단계 5-11에서 얻은 화합물 (0.04g)을 디클로로메탄 1.0 mL, 메탄올 1.0 mL 에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37M, 0.18 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 KHC-026 화합물을 수득하였다. (수율 = 86.5 %) KHC-026 화합물의 구조는 다음 ^1H NMR 결과로 확인되었다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.85 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 4.15 (br s, 1H)

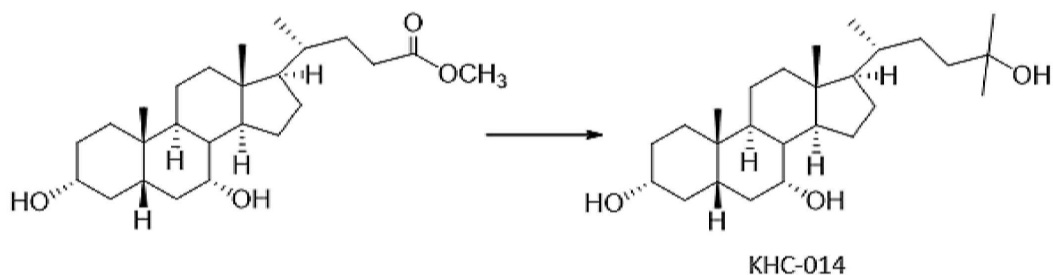
[0224] 실시예 6: KHC-014, KHC-015 합성



[0225]

[0226] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

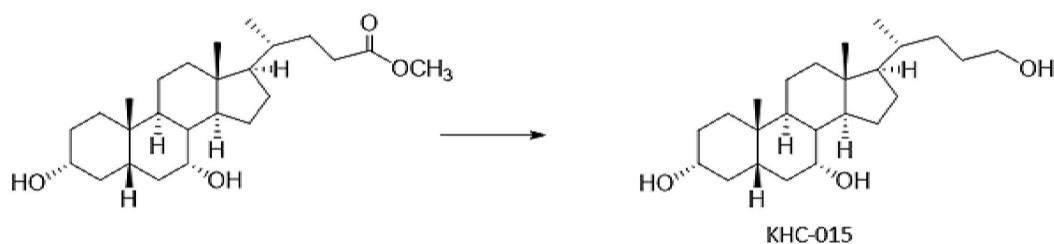
[0227] 단계 6-1:



[0228]

[0229] 단계 5-1에서 얻은 화합물(0.5g)을 무수 테트라히드로퓨란 21 ml에 녹이고, 0℃에서 3.4 M 메틸마그네슘브로마이드 (methylmagnesium bromide solution ~ 3.4 M in 2-methyltetrahydrofuran, 0.72 ml)를 천천히 적가하였다. 이후 0℃에서 3분 교반해준 뒤, 상온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 포화 암모늄클로라이드를 부어주고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-014 화합물을 수득하였다. (수율 = 58.1 %) KHC-014 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.66 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.47 (br s, 1H), 3.86 (br s, 1H)

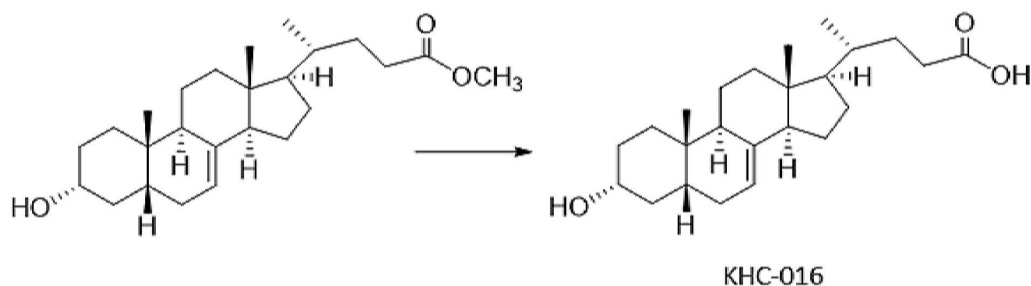
[0231] 단계 6-2:



[0232]

[0233] 단계 5-1에서 얻은 화합물(0.5g)을 톨루엔 6 ml와 헥세인 6 ml에 녹이고, -70°C 에서 디이소부틸알루미늄하이드라이드(Diisobutylaluminum hydride solution 1.0 M in toluene, 1.23 ml)를 천천히 적가해주고, -70°C 에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 물을 부어 반응을 종결하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 KHC-015 화합물을 수득하였다. (수율 = 38.8 %) KHC-015의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.67 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.62-3.63 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H)

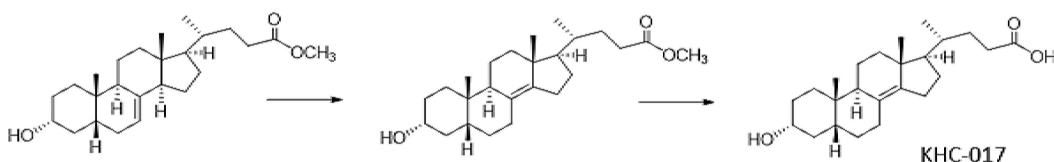
[0235] 실시예 7: KHC-016 합성



[0236]

[0237] 단계 5-4에서 얻은 화합물(0.1 g)을 메탄올 8.6 mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 1.98 ml)을 넣고 70°C 에서 3 시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축시키고 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 재현탁하고 여과하여 KHC-016 화합물을 수득하였다. (수율 = 78.2 %) KHC-016의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.62 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H)

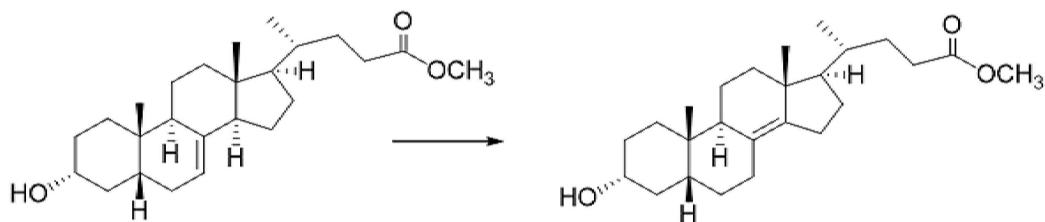
[0239] 실시예 8: KHC-017 합성



[0240]

[0241] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

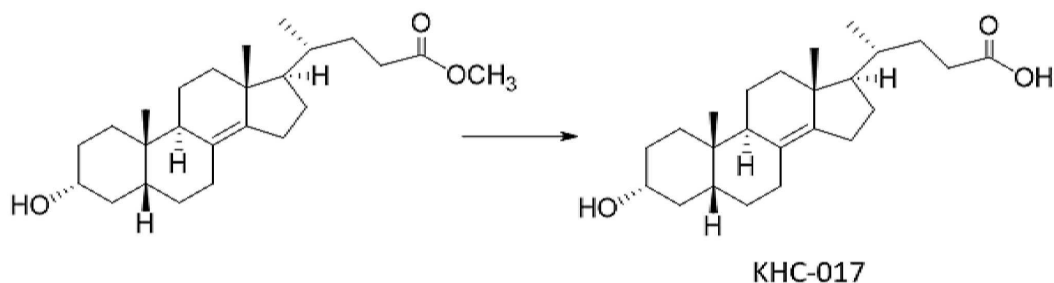
[0243] 단계 8-1:



[0244]

[0245] 단계 5-4에서 얻은 화합물(0.5g)을 에틸 아세테이트 47 mL와 아세트산 2 mL에 녹이고 플래티넘 옥사이드 (Platinum(IV) oxide, 0.09 g)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트로 필터링 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 86.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.82 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.63-3.71 (m, 4H)

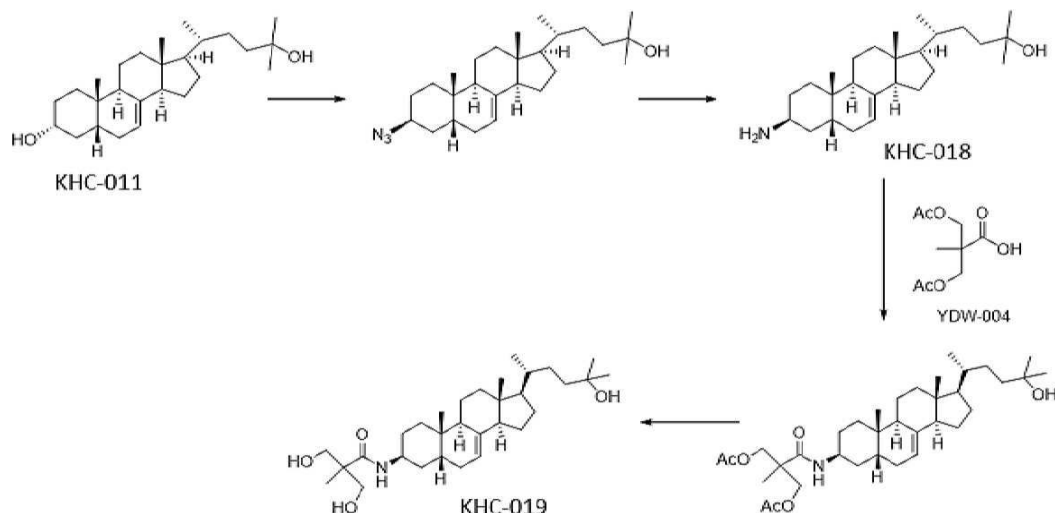
[0247] 단계 8-2:



[0248]

[0249] 단계 8-1에서 얻은 화합물(0.13g)을 메탄올 3.1 mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 0.3 mL)을 넣고 70°C에서 3 시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축하고 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 재현탁 후 여과하여 KHC-017 화합물을 수득하였다. (수율 = 92.0 %) KHC-017의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.82 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.64-3.71 (m, 1H)

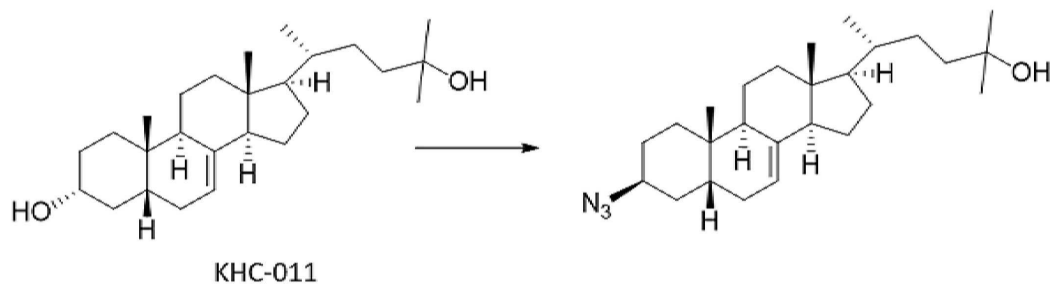
[0251] 실시예 9: KHC-018, KHC-019 합성



[0252]

[0253] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

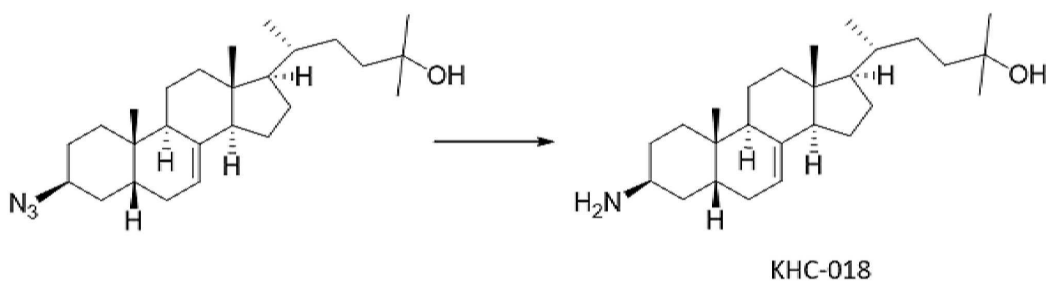
[0255] 단계 9-1:



[0256]

[0257] 단계 5-5에서 얻은 KHC-011(0.15g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.24g)을 무수 테트라히드로퓨란 4mL에 녹였다. 0℃에서 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.20 mL)를 천천히 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드 (Diphenyl phosphoryl azide, 0.20 mL)를 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 84.3 %) 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.91 (br s, 1H), 5.09-5.10 (m, 1H)

[0259] 단계 9-2:

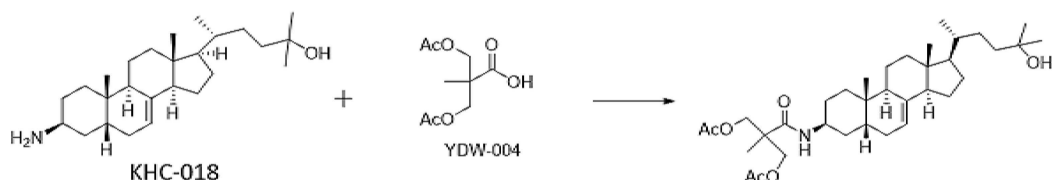


[0260]

[0261] 단계 9-1에서 얻은 화합물 (0.13 g)을 테트라히드로퓨란 3.1 mL에 녹이고 0℃에서 1 M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 1.0 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃에서 물 0.02 mL을 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15wt% (Sodium hydroxide 15 wt%,

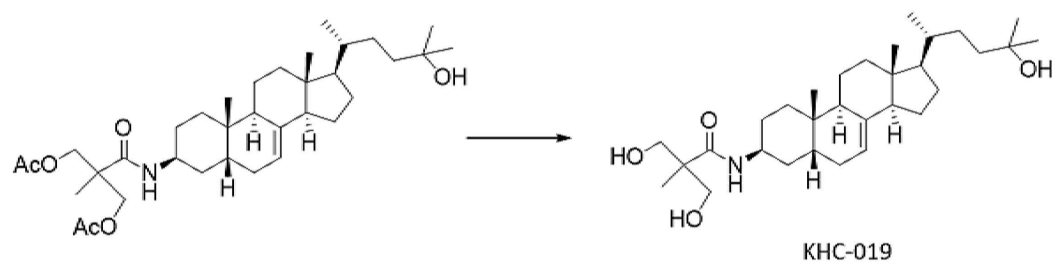
0.02 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물(0.02 mL)을 천천히 적가한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 KHC-018 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) KHC-018의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.22 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H)

단계 9-3:



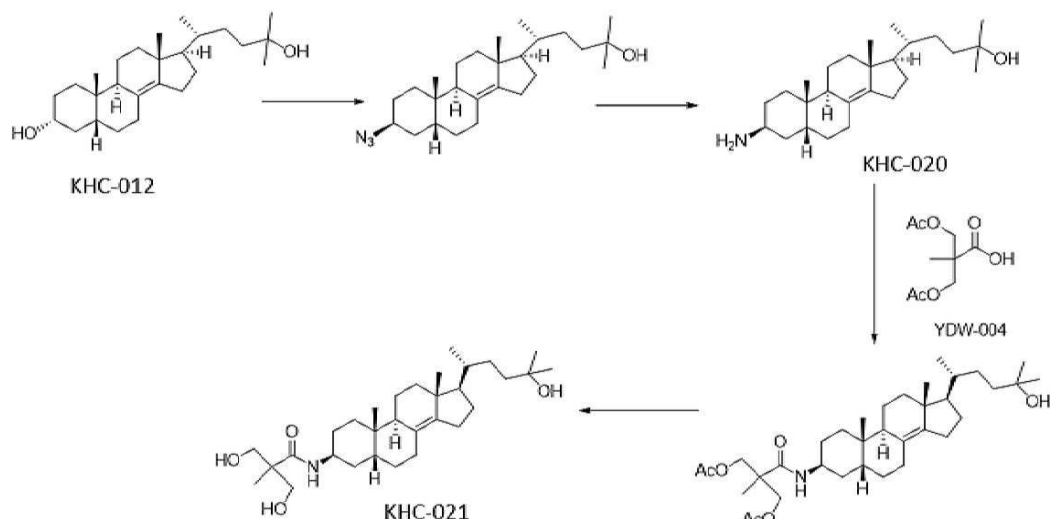
단계 9-2에서 얻은 KHC-018(0.01g)과 YDW-004 (0.005 g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 0.5 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 0.01 mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘)포스포닉 클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic chloride, 0.008 g)를 넣고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척하고 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 87.0 %) 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 5.09-5.10 (m, 1H), 6.38-6.39 (m, 1H)

단계 9-4:



단계 9-3에서 얻은 화합물 (0.013 g)을 디클로로메탄 1.1 mL, 메탄올 1.1 mL 에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.04 mL)를 적가한 후 상온에서 2 시간 동안 교반시켰다. Dowex MAC-3 을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과하고 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-019 화합물을 수득하였다. (수율 = 76.0 %) KHC-019의 ^1H NMR은 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.55 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 2.88 (br s, 2H), 3.68-3.75 (m, 4H), 4.17 (br s, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H)

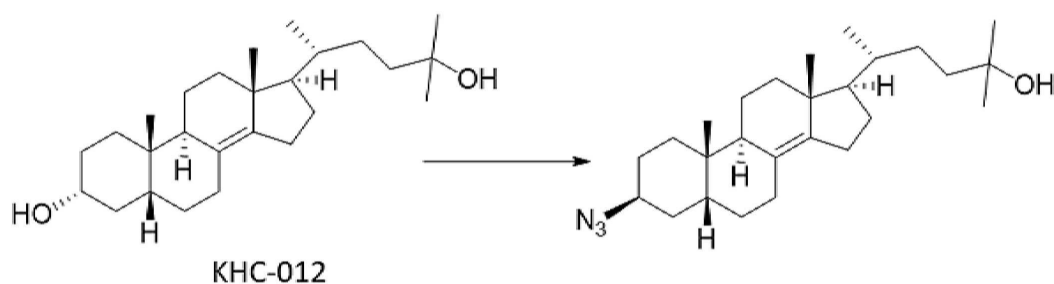
[0271] 실시예 10: KHC-020, KHC-021 합성



[0272]

[0273] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

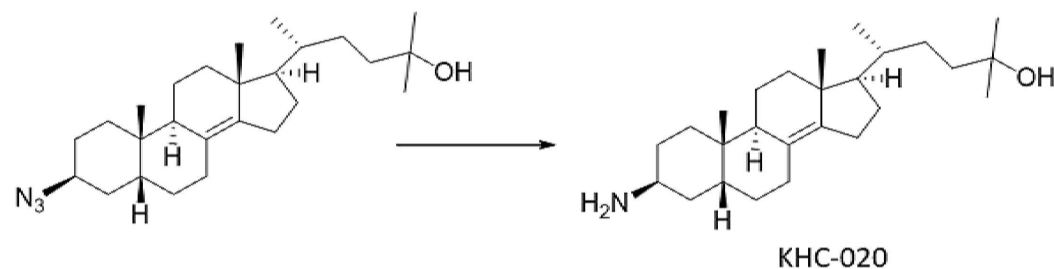
[0275] 단계 10-1:



[0276]

[0277] 단계 5-6에서 얻은 화합물(0.2g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.32g)을 넣고 무수 테트라히드로퓨란 5.2 mL로 녹여주었다. 0℃에서 다이아이스프로필 아조다이카복실레이트 (Diisopropyl azodicarboxylate, 0.26 mL)를 천천히 적가 후 다이페닐포스포릴 아자이드 (Diphenyl phosphoryl azide, 0.27 mL)를 적가 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 39.9 %) 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.84 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.98-3.99 (m, 1H)

[0279] 단계 10-2:

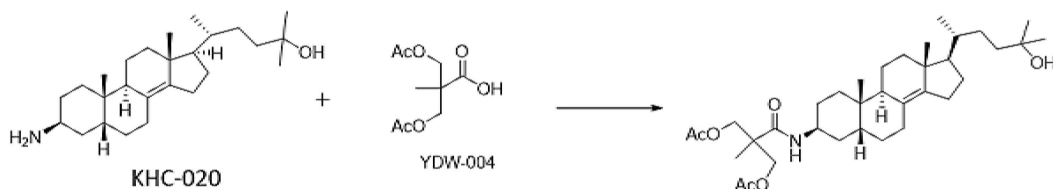


[0280]

[0281] 단계 10-1에서 얻은 화합물 (0.08 g)을 테트라히드로퓨란 1.9 mL에 녹이고 0℃에서 1 M 리튬알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 0.64 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 0℃에서 물 0.01 mL를 천천히 적가하고 10분 후 수산화나트륨 15wt% (Sodium hydroxide

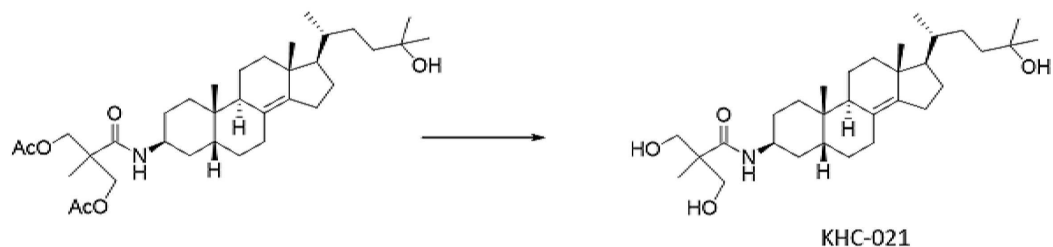
15wt%, 0.01 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물 (0.01 mL)을 천천히 적가한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켜 KHC-020 화합물을 수득하였다. (수율 = 62.6 %) KHC-020의 ^1H NMR은 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.84 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H), 3.28 (br s, 1H)

단계 10-3:



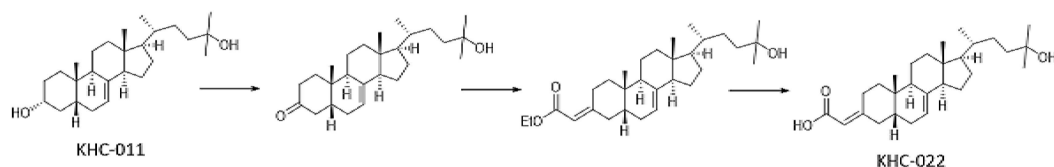
단계 10-2에서 얻은 KHC-020(0.04g)과 YDW-004(0.02g)을 넣고 아르곤 기체로 채워준 후 무수 디클로로메탄 1.2 mL에 희석하였다. 반응액에 트리에틸아민 (Triethylamine, 0.04 mL)과 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드 (Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride, 0.03 g)를 넣고 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 다음 정제수를 넣고 디클로로메탄으로 3 회 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻은 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 40.0 %) 화합물의 ^1H NMR은 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.08 (s, 6H), 3.64-3.65 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 6.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

단계 10-4:



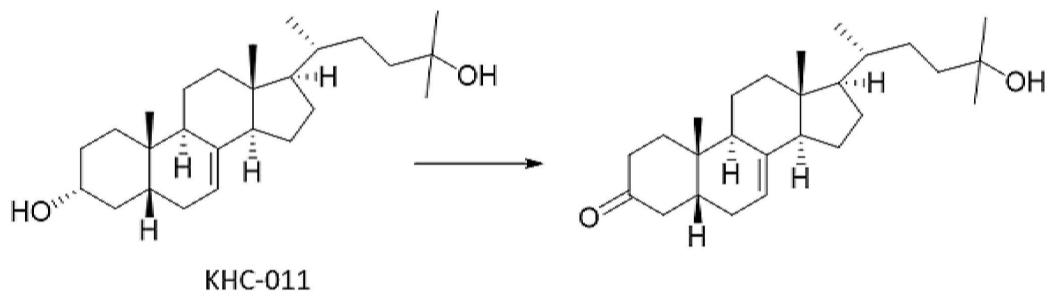
단계 10-3에서 얻은 화합물(0.015g)을 디클로로메탄 1.3 mL, 메탄올 1.3 mL에 희석하고 4.37 M 소듐메톡사이드 (Sodium methoxide in MeOH 4.37 M, 0.05 mL)를 적가한 후 상온에서 2시간 동안 교반하였다. Dowex MAC-3을 넣고 pH 5.0을 맞춘 후 여과하고 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 KHC-021 화합물을 수득하였다. (수율 = 95.4 %) KHC-021의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.76 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 4.23-4.26 (m, 1H)

실시예 11: KHC-022 합성



[0293] 이하 상기 합성 과정을 구체적으로 설명한다.

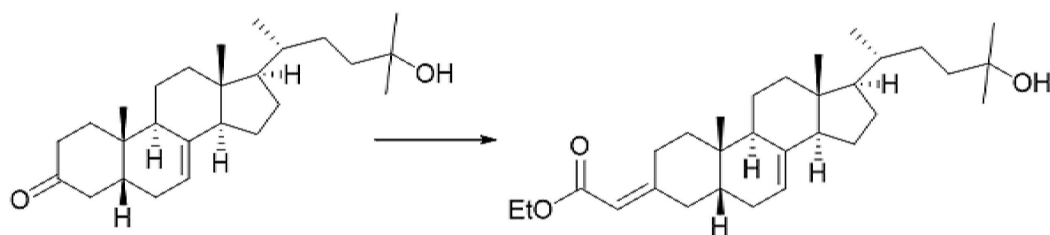
[0295] 단계 11-1:



[0296]

[0297] 단계 5-5에서 얻은 KHC-011(0.15 g)을 디클로로메탄 3.9ml, 테트라히드로퓨란 3.9ml에 희석시킨 후, 피리디늄클로로크롬산염 (0.21 g)을 천천히 가하고, 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 디클로로메탄으로 여과해주고, 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 98.3 %) 화합물의 ^1H NMR은 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.57 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 5.12 (br s, 1H)

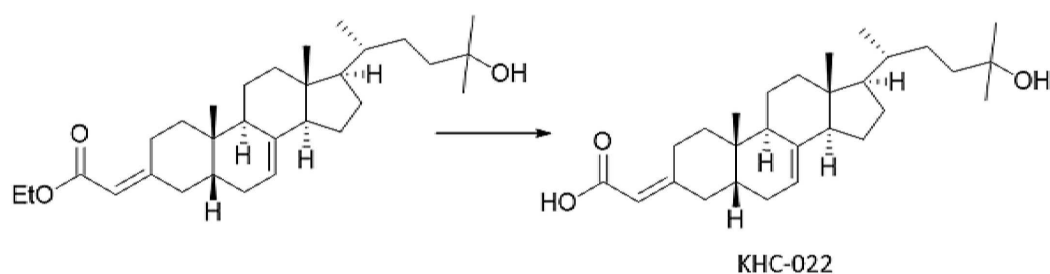
[0299] 단계 11-2:



[0300]

[0301] -40°C 에서 테트라히드로퓨란 3.9 ml에 수소화나트륨 (Sodium hydride 60 %, dispersion in Paraffin liquid, 0.04 g)을 넣고 현탁액을 만들어준 뒤에, 테트라히드로퓨란 0.97 ml에 희석시킨 디에틸포스포노아세트산에틸에스테르(0.19 ml)를 천천히 적가하였다. 이후 상온에서 1시간 동안 교반하고, 다시 -40°C 에서 테트라히드로퓨란 0.97 ml에 희석시킨 단계 11-1의 화합물(0.15g)을 천천히 적가하고, 5분간 교반시킨 후 상온으로 온도를 올려 24시간 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 포화 염화암모늄을 넣고 다이에틸에테르로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 93.6 %) 상기 화합물의 ^1H NMR은 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.56 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H), 4.09-4.17 (m, 2H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.60-5.62 (m, 1H)

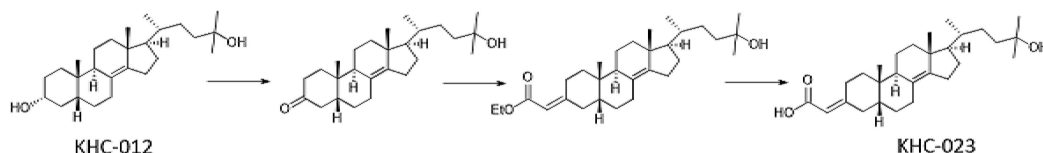
[0303] 단계 11-3:



[0304]

[0305] 단계 11-2에서 얻은 화합물(0.06g)을 메탄올 4.7mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 1.1 mL)을 넣고 70℃에서 3시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축시키고 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 재현탁하고 여과하여 KHC-022 화합물을 수득하였다. (수율 = 77.2 %) KHC-022의 ^1H NMR은 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.56 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 5.12 (br s, 1H), 5.64-5.66 (m, 1H)

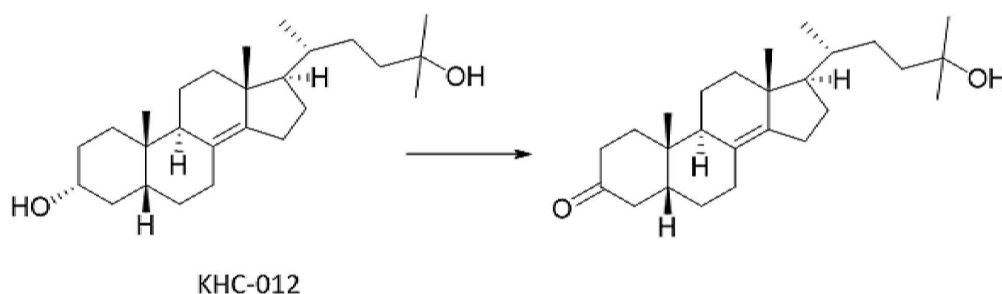
[0307] 실시예 12: KHC-023 합성



[0308]

[0309] 이하 상기 합성과정을 구체적으로 설명한다.

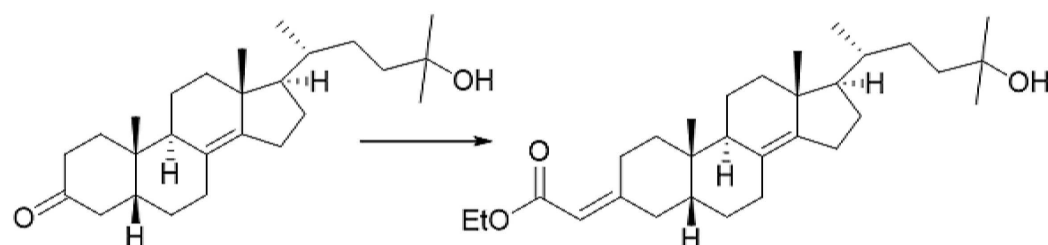
[0311] 단계 12-1:



[0312]

[0313] 단계 5-6에서 얻은 KHC-012(0.1 g)을 디클로로메탄 2.6mL, 테트라히드로퓨란 2.6mL에 희석시킨 후, 피리디늄 클로로크롬산염 (0.14 g)을 천천히 가하고, 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에 디클로로메탄으로 여과하고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 70.9 %) 상기 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.84 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H)

[0315] 단계 12-2:

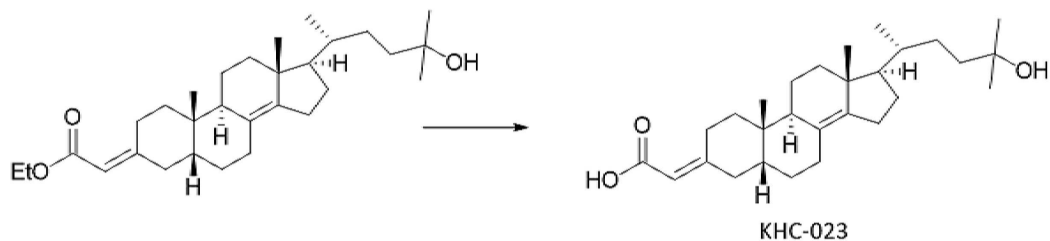


[0316]

[0317] -40℃에서 테트라히드로퓨란 1.8mL에 수소화나트륨 (Sodium hydride 60 %, dispersion in Paraffin liquid, 0.01g)을 넣고 현탁액을 제조한 후, 테트라히드로퓨란 0.5mL에 희석시킨 디에틸포스포노아세트산에틸에스테르 (0.09 mL)를 천천히 적가하였다. 이후 상온에서 1시간 동안 교반하고, 다시 -40℃에서 테트라히드로퓨란 0.5 mL에 희석시킨 단계 12-1의 화합물(0.07g)을 천천히 적가하고, 5분간 교반 후에 상온으로 온도를 올려 24시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 포화 염화암모늄을 넣고 다이에틸에테르로 3회 추출하였다. 이후 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을

수득하였다. (수율 = 99.0 %) 상기 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.84 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.09-4.18 (m, 2H), 5.62 (br s, 1H)

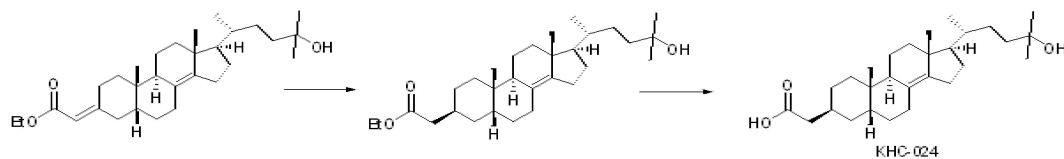
[0319] 단계 12-3:



[0320]

[0321] 단계 12-2에서 얻은 화합물(0.04g)을 메탄올 3 mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 0.68 mL)을 넣고 70°C에서 3시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축시키고 1M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 재현탁하고 여과하여 KHC-023 화합물을 수득하였다. (수율 = 85.4 %) KHC-023의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 5.67 (s, 1H)

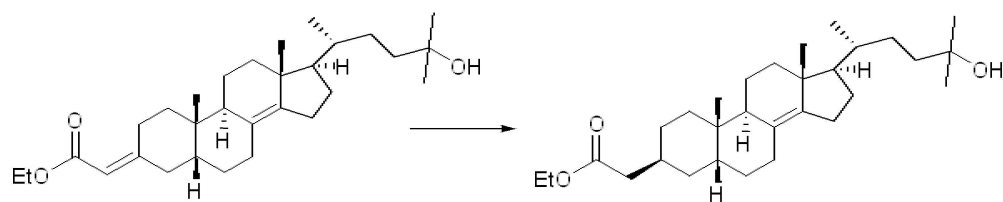
[0323] 실시예 13: KHC-024 합성



[0324]

[0325] 이하 상기 합성과정을 구체적으로 설명한다.

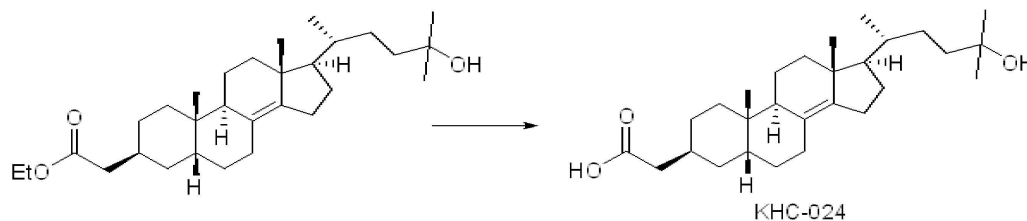
[0327] 단계 13-1:



[0328]

[0329] 단계 12-2에서 얻은 화합물(0.05g)을 에틸 아세테이트 1.9mL에 녹이고 팔라듐/카본 10 wt% (Pd/C 10 wt%, 0.01 g)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트로 필터링 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 81.8 %) 상기 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ (ppm) : 0.84 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.09-4.18 (m, 2H), 5.62 (br s, 1H)

[0331] 단계 13-2:



[0332]

[0333] 단계 13-1에서 얻은 화합물(0.04g)을 메탄올 3 mL에 희석하고 수산화나트륨 (Sodium hydroxide 5wt %, 0.7 mL)을 넣고 70℃에서 3 시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 메탄올을 감압 농축하고 1 M 염산을 넣어 pH 4.0으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축시켰다. 농축액은 헥세인으로 슬러리 후 여과하여 KHC-024 화합물을 수득하였다. (수율 = 57.0 %) KHC-024 화합물의 ^1H NMR 결과는 다음과 같다. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) : 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), , 1.56 (s, 6H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H)

[0335] 실험예 1: HaCaT 세포에 대한 독성 평가

[0336] 인간 피부세포인 HaCaT 세포를 DMEM 배지로 배양하여 준비하였다. 배양된 HaCaT 세포에 리토콜산, 케노데옥시콜산, KHC-001, KHC-014, KHC-012, KHC-017, KHC-011를 각각 2, 5, 10, 20, 50, 100 μM 을 처리하고 24시간 인큐베이션 하였다. 시그마 알드리치사의 (Cat No. 11465007001) MTT assay kit를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 세포 생존 정도 및 세포 독성을 평가하였다.

[0337] 도 1에 따르면 리토콜산은 10 μM 부터 약한 독성을 나타냈으며, 50 μM 에서 세포 독성이 급격히 증가하였다. 케노데옥시콜산은 20 μM 까지 거의 독성을 나타내지 않았으나, 50 μM 부터 독성이 증가하였다.

[0338] 도 2에 따르면, KHC-001은 10 μM 까지는 독성이 거의 없는 것으로 나타났으나, 20 μM 부터 독성이 증가하였다. KHC-014는 20 μM 까지 거의 독성을 나타내지 않았으나, 50 μM 부터 독성이 급격히 증가하였다. KHC-012는 모든 농도에서 독성을 나타내지 않았다. KHC-017은 50 μM 부터 약한 독성을 나타냈으며, 100 μM 에서는 독성이 급격히 증가하였다. KHC-011은 20 μM 부터 독성이 증가하였다.

[0339] 상기 실험결과에 따르면, 모체의 B고리 또는 C고리에 이중결합이 생성되면 세포에 대한 독성이 감소할 수 있는 것으로 판단된다.

[0341] 실험예 2: HaCaT세포의 CCL17 및 CCL22의 발현에 미치는 영향

[0342] 본 발명의 화합물들이 TNF- α /IFN- γ 에 의해 유도되는 염증성 케모카인 CCL17 및 CCL22의 발현에 미치는 영향을 검증하였다.

[0343] 2-1. KHC-001, KHC-014, KHC-012, KHC-017, KHC-011의 CCL17 및 CCL22 발현 억제

[0344] CCL17 및 CCL22의 발현을 유도하기 위해 HaCaT 세포에 TNF- α 및 IFN- γ 를 각각 10ng/mL을 처리하고, 이어서 KHC-001, KHC-014, KHC-012, KHC-017, KHC-011을 5 μM 처리하고 24시간 인큐베이션하였다. 양성 대조군은 TNF- α 및 IFN- γ 만을 처리하고 24시간 인큐베이션하였다. 세포로부터 RNA를 추출하여 cDNA를 합성하고, cDNA를 주형으로 Takara사의 One step PrimeScript III RT-qPCR Mix (RR600A) 제품을 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 q-PCR을 실시하여 CCL17과 CCL22의 발현 변화를 확인하였다.

[0345] 도 3에 따르면, KHC-001, KHC-014, KHC-012, KHC-017, KHC-011은 모두 CCL17 및 CCL22의 발현 억제 효과가 있는 것으로 나타났다. 비록 리토콜산 및 케노데옥시콜산보다 CCL17 및 CCL22의 발현 억제 효과가 낮았지만, 세포 독성이 감소된 점을 고려하면 의약품, 식품, 화장품의 용도로 활용 가능성이 높아진 것으로 평가된다.

[0347] 2-2. KHC-011의 CCL17 및 CCL22 발현 억제

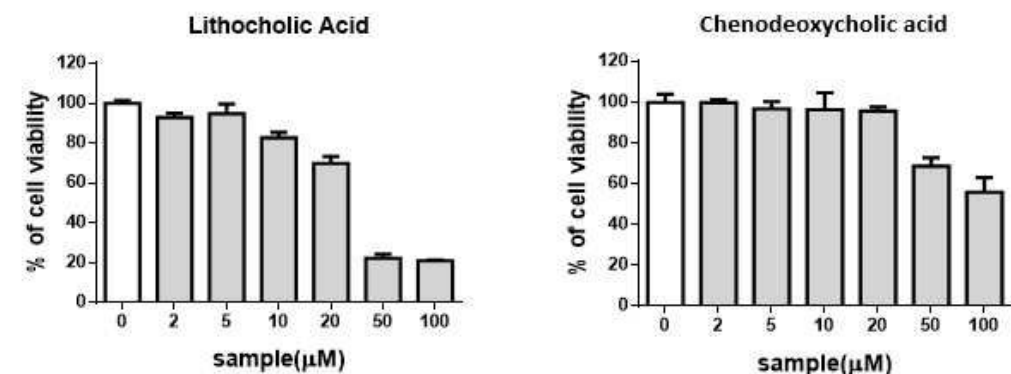
[0348] 리토콜산, 케노데옥시콜산, KHC-011를 1, 5, 20 μM 처리하는 것을 제외하고 상기 실시예 2-1과 동일한 방법으로

실험을 실시하였다.

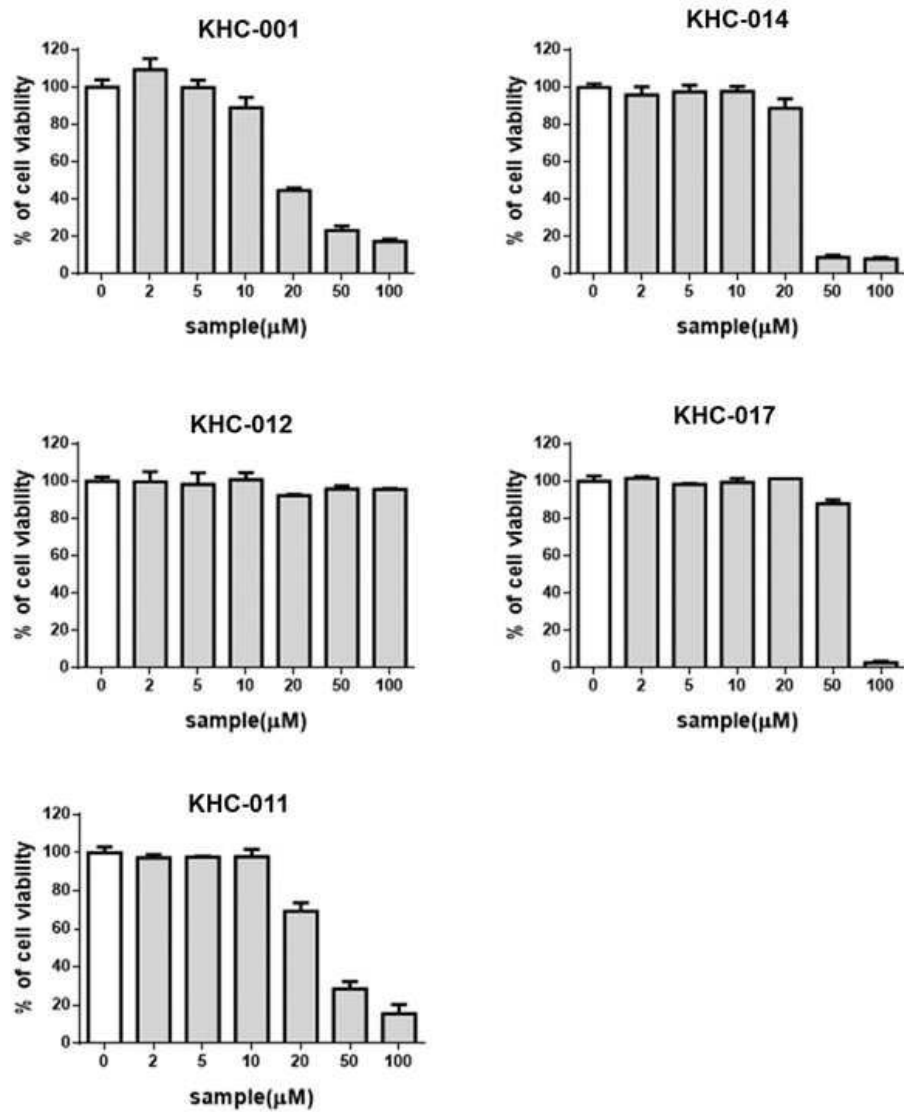
- [0349] 도 4에 따르면, KHC-011은 저농도($1\mu\text{M}$ 및 $5\mu\text{M}$)에서 다른 실험군보다 CCL17 발현 억제효과가 높았고, CCL22의 발현 억제 또한 우수하였다.
- [0351] 2-3. KHC-004, KHC-006, KHC-008, KHC-011, KHC-012, KHC-013, KHC-018, KHC-019, KHC-020, KHC-021의 CCL17 및 CCL22 발현 억제
- [0352] KHC-004, KHC-006, KHC-008, KHC-011, KHC-012, KHC-013, KHC-018, KHC-019, KHC-020, KHC-021을 $5\mu\text{M}$ 처리하는 것을 제외하고 상기 실시예 2-1과 동일한 방법으로 실험을 실시하였다.
- [0353] 도 5에 따르면, 모든 화합물이 CCL17 및 CCL22 발현을 억제하였으며, 특히 B고리 또는 C고리에 이중결합이 형성된 KHC-011, KHC-012, KHC-021의 효과가 높았다.
- [0355] 2-4. KHC-025, KHC-026의 CCL17 및 CCL22 발현 억제
- [0356] KHC-011, KHC-025, KHC-026를 $5\mu\text{M}$ 처리하는 것을 제외하고 상기 실시예 2-1과 동일한 방법으로 실험을 실시하였다.
- [0357] 도 6에 따르면, KHC-025 및 KHC-026은 CCL17 및 CCL22 발현 억제 효과가 높은 것으로 나타났다.
- [0359] 2-5. KHC-008, KHC-009, KHC-010, KHC-016, KHC-017, KHC-022, KHC-023, KHC-024의 CCL17 및 CCL22 발현 억제
- [0360] KHC-008, KHC-009, KHC-010, KHC-016, KHC-017, KHC-022, KHC-023, KHC-024을 처리하고 인큐베이션하였다.
- [0361] 도 7에 따르면, KHC-008, KHC-009, KHC-010, KHC-016, KHC-017, KHC-022, KHC-023, KHC-024는 모두 CCL17 및 CCL22 발현을 억제하였고, 특히 KHC-009와 KHC-022는 CCL17 발현 억제 활성이 상대적으로 높았고, KHC-008, KHC-009, KHC-022는 CCL22 억제 활성이 상대적으로 높았다. 특히 KHC-016 및 KHC-017은 리토콜산 또는 케노디옥시콜산과 동일한 카복실기 및 하이드록시기를 가지고 있는데, 이를 다른 치환기로 치환한 유도체들은 KHC-016 및 KHC-017보다 CCL17의 발현 억제 활성이 향상되었다.
- [0362] 상기 실험 결과에 따르면, 리토콜산 또는 케노디옥시콜산의 카복실기와 하이드록시기를 다른 치환기로 변경하거나, 또는 B고리 또는 C고리 내에 이중결합이 형성된 화합물은 세포 독성이 감소하고 염증 억제 활성이 개선될 수 있는 것으로 판단된다.

도면

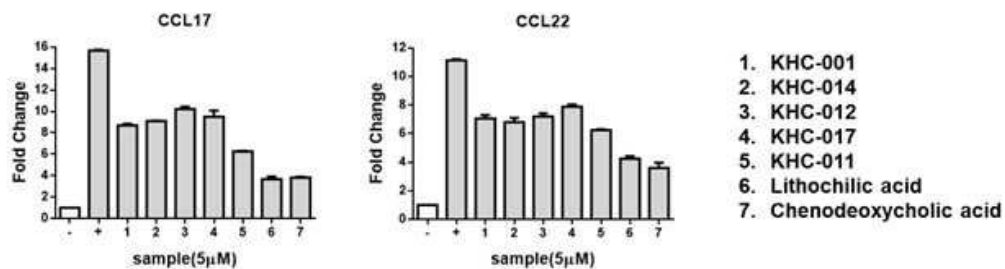
도면1



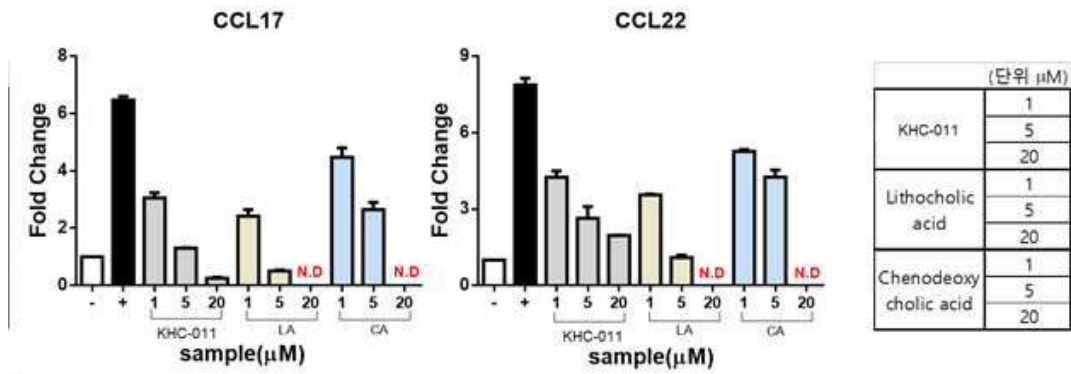
도면2



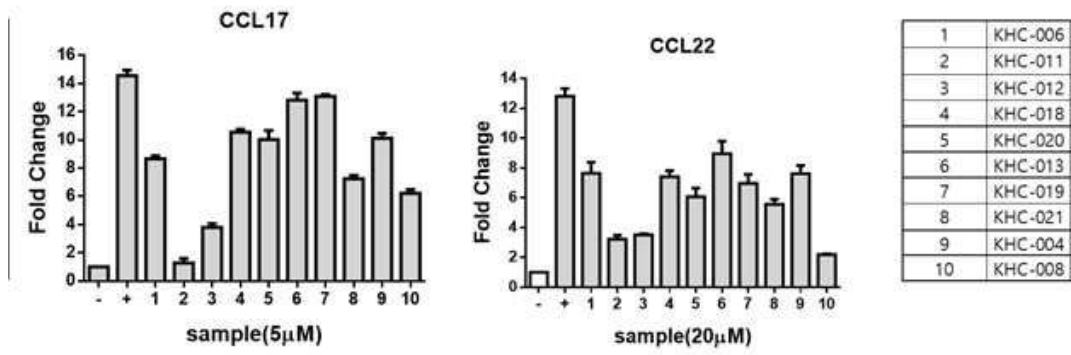
도면3



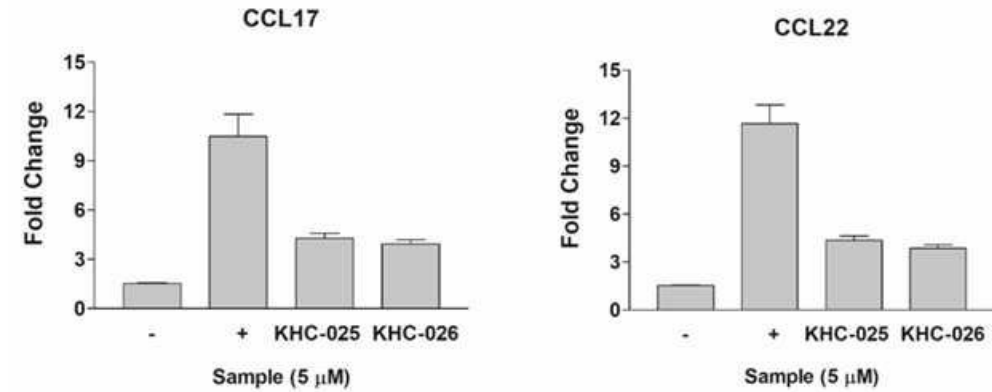
도면4



도면5



도면6



도면7

