

명세서

발명의 명칭: 아미노산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 간염 치료용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 아미노산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 간염 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] B형 간염바이러스(Hepatitis B virus, HBV)는 1967년 Blumberg(1976년 이 공로로 노벨의학상을 받음)에 의해 발견된 이후 세계적으로 가장 높은 감염률로 인류에 피해를 주고 있는 바이러스 중의 하나로 알려져 있다. HBV 감염은 무증상 감염, 만성 감염, 간경변, 간세포암으로 이행하는 다양한 임상 경과를 보이며, 만성 질환 이환율 및 사망률을 증가시킨다. HBV 감염에 의한 만성간염, 간경변 및 간세포암은 국내 50대 남성 사망원인 1위를 차지하고 있으며, 특히 HBV 감염에 의한 발병이 주를 이루는 간세포암으로 인한 사망률은 전세계 17위로 OECD 국가 중 압도적 1위이다.
- [3] D형 간염(Hepatitis D virus, HDV)은 D형 간염바이러스에 의해 발생하는 질병을 말한다. 1977년, 이탈리아의 Rizzetto 등이 만성 B형 간염 보유자의 간세포 핵에서 D형 간염바이러스를 처음 발견하였다. HDV는 결함RNA 바이러스로, 식물 바이러스에만 발견되는 원형의 RNA 유전자(circular RNA genome)를 가졌다는 점에서 매우 특이한 바이러스이다. RNA 유전자와 HDV 항원으로 구성된 뉴클레오캡시드가 B형 간염 바이러스 표면항원(Hepatitis B surfaceantigen, HBsAg)으로 이루어진 외피로 둘러싸여 있으며, 바이러스의 증식은 double rolling circle 기전에 의한다. 급성 D형 간염은 HDV와 HBV가 동시감염되거나, 기존의 만성 B형 간염 보유자에서 HDV가 중복하여 감염되는 형태로 나타나게 된다. 따라서 HDV 감염은 부수적인 HBV 감염 대상자에서 발생할 수 있다. HDV에 중복하여 감염될 경우 HBV 단독감염에 비해 간 손상의 정도가 심하고, 빠르게 간경변증으로 진행한다고 알려져 있다. 이와 같이, HBV 감염에서 명백한 미충족 의학적 필요가 HBV 및 HDV 공동 감염 대상자에게 훨씬 더 절박하다.
- [4] 이러한 이유들로 볼 때 B형 간염과 D형 간염은 이에 대한 효과적인 치료전략이 시급히 요구되는 실정이다.
- [5] 백신의 개발로 B형 간염의 예방이 일부 가능해졌으나, 기존의 B형 간염 치료제는 바이러스의 역전사효소(Reverse Transcriptase; RT) 활성을 억제하는 Nucleos(t)ide 계열 저해제(NRTI)와 인터페론 알파를 사용되고 있으며, 완치가 가능한 C형 간염 치료제와는 달리 NRTI는 바이러스 생활사의 후기를 표적으로 하고 있어 바이러스 cccDNA 제거가 이루어지지 않아 근본적 치료가 되지

못하고 있으며, 인터페론 역시 장기투여에 따른 부작용 및 내성의 위험성이 높고 완치가 이루어지지 않아 새로운 치료전략이 요구되고 있다. 기존의 NRTI와 인터페론의 병용투여를 통해 보다 높은 효능을 얻고자 하는 임상시도가 지속적으로 진행되어 왔으나 기존 치료제의 어떠한 병용요법도 단일요법에 비해 높은 효능에 도달하지 못하는 실정이다.

- [6] 한편, 최근 HBV 감염시 작용하는 숙주 수용체로 Na⁺ Taurocholate Cotransporting Peptide (NTCP)가 규명되었으며, 유전적으로 NTCP가 제거될 경우 바이러스 감염이 일어나지 않으며 내인성 리간드들이 바이러스 부착을 억제함이 확인됨으로써 NTCP가 바이러스 감염을 억제할 수 있는 표적으로 규명되었다. NTCP 저해제의 경우 바이러스의 PreS1 펩타이드 혹은 숙주의 면역능을 증강시키기 위한 TLR7 agonist 등이 현재 개발 중이나, 현재 임상적으로 사용되는 치료제는 전무한 실정이며, 특히, NTCP와 PreS1의 결합을 표적하는 신규 합성 저분자 화합물의 개발은 보고된 바 없다.
- [7] 이에, 본 발명자들은 기존의 치료제와는 다른 바이러스 생활사 초기를 표적으로 하여 이를 억제하는 새로운 기전의 치료제를 통한 근본적인 치료 방법을 개발하기 위하여, 바이러스의 감염의 가장 초기단계인 세포침입 과정을 억제하는 새로운 기전의 항바이러스 효과를 나타낼 수 있는 물질을 연구한 결과, 바이러스의 수용체 결합 peptide인 PreS1의 NTCP 결합을 차단하여 바이러스의 세포내 진입을 억제할 수 있는 신규한 물질들을 발굴하였으며, 상기 물질들이 기존에 PreS1 결합을 억제하는 것으로 보고된 내인성 담즙산에 비해 수십 배 이상 높은 억제능을 나타낼 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명의 목적은 간염 치료 효능을 갖는 신규한 화합물을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 또 다른 목적은 간염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [10] 본 발명의 또 다른 목적은 간염 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

기술적 해결방법

- [11] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [12] 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 화합물, 이의 광학이성질체(enantiomer), 이의 부분입체 이성질체(diastereomer) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [13] 더 나아가, 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 간염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [14] 더 나아가, 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 화합물, 이의 광학이성질체,

이의 부분입체 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 간염 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

- [15] 또한, 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료적으로 유효한 양으로 간염 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 간염의 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [16] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 NTCP에 결합하여 HBV 또는 HDV PreS1 펩타이드의 결합을 억제하는 효과가 우수하고, 이에 따라 HBV 또는 HDV의 세포내 진입 및 세포부착을 억제하는 효과가 있으므로, HBV 및 HDV 감염에 의한 질환의 예방, 치료 또는 개선용 조성물로 유용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [17] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 1, 실시예 38 내지 56 및 비교예 1의 화합물에 대하여, PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합을 억제할 수 있는 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [18] 도 2는 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 50(LCA-Trp), 실시예 52(LCA-Tyr) 및 실시예 44(LCA-Val)의 화합물에 대하여 PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [19] 도 3은 본 발명에 따른 실시예 1 내지 3, 실시예 6 내지 11, 실시예 14 내지 15, 실시예 44 및 비교예 1 내지 6의 화합물에 대하여, PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [20] 도 4는 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val)의 화합물에 대하여, 형광표지된 preS1 peptide결합 억제능을 형광이미징을 통해 나타낸 그래프이다.
- [21] 도 5는 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val)의 화합물에 대하여, 세포수준에서의 독성을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [22] 도 6은 HBe Ag에 대한 효소면역 측정법(ELISA) 분석 및 서던 블랏(southern blot) 분석을 수행하여 세포내 HBV 바이러스 진입(침입) 억제능을 평가하기 위한 바이러스 감염 실험 프로토콜이다.
- [23] 도 7은 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 51(LCA-Ser), 실시예 55(LCA-Glu), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 25(LCA-Val-Trp), 실시예 10(DCA-Ile), 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA) 화합물에 대하여, HBe Ag ELISA 분석을 통해 HBe Ag 흡광도(O.D.) 수준을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [24] 도 8은 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 51(LCA-Ser), 실시예 55(LCA-Glu), 실시예 2(UDCA-Ile),

실시에 3(UDCA-Val), 실시에 25(LCA-Val-Trp), 실시에 10(DCA-Ile), 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA) 화합물에 대하여, 서던 블랏(southern blot) 분석을 통해 HBe Ag DNA 및 이를 정량화한 상대적 복제율(relative replication, %)을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

[25] 도 9는 본 발명에 따른 실시에 4 내지 5, 실시에 12 내지 13, 실시에 16 내지 17 및 비교예 2(UDCA), 비교예 5(DCA) 및 6(CDCA)의 화합물에 대하여, PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합을 억제할 수 있는 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

[26] 도 10은 본 발명에 따른 실시에 4(UDCA-Trp) 화합물에 대하여 농도별 PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[27] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

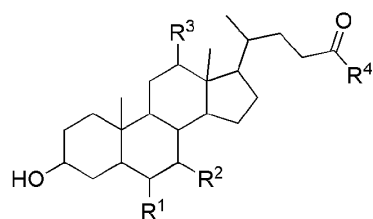
[28]

[29] 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

[30] 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[31] [화학식 1]

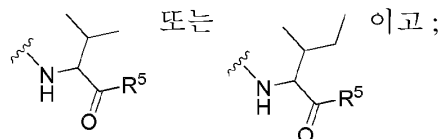
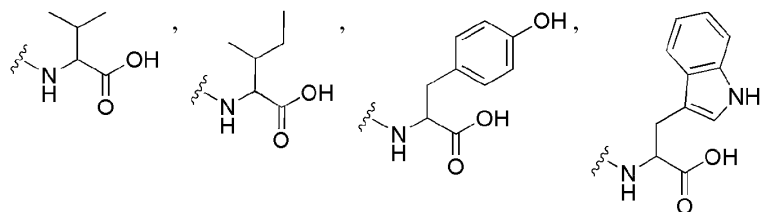
[32]



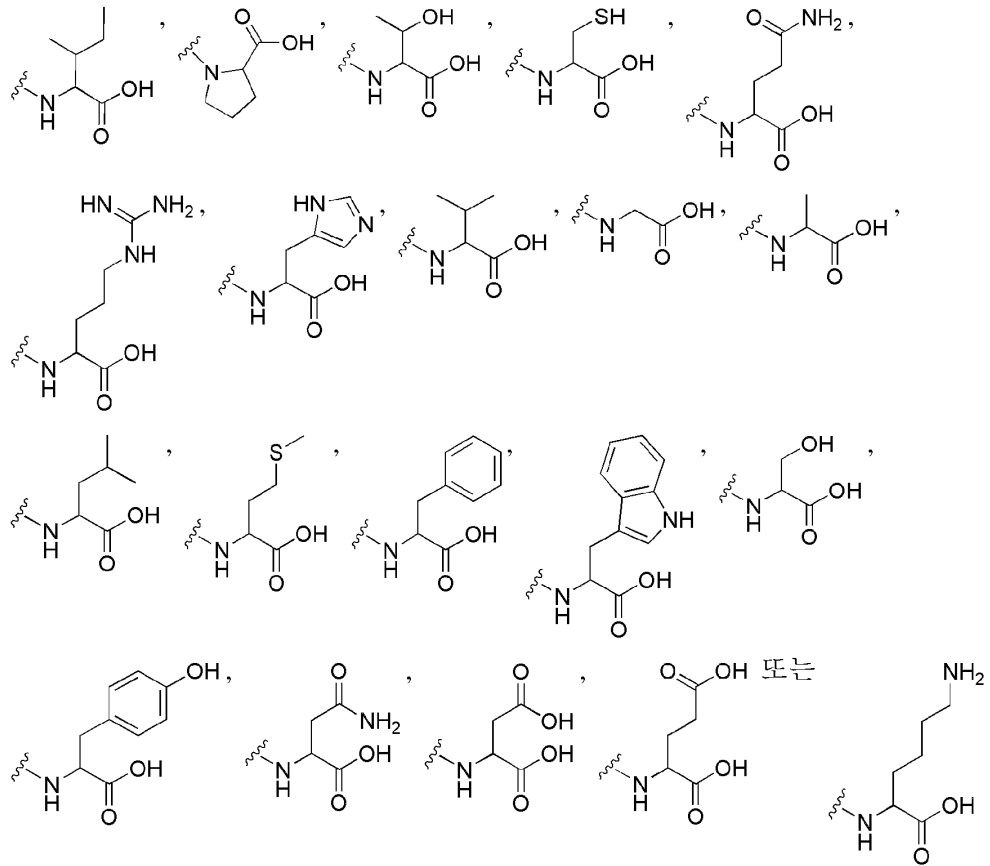
[33] 상기 화학식 1에 있어서,

[34] R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[35] R⁴는



[36]

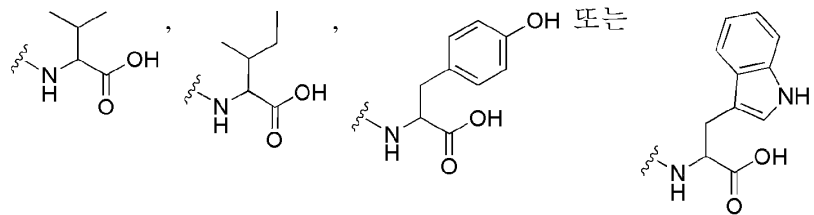


이다.

[37] 바람직하게,

[38] 상기 R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[39] 상기 R⁴는



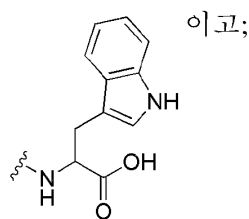
이고;

[40] 보다 바람직하게, 상기 R¹, R² 및 R³ 중에서 1종 이상이 수소인 것일 수 있다.

[41] 본 발명에 따른 일실시예에 있어서,

[42] 상기 R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소이고;

[43]



- [44] 본 발명에 따른 일실시예에 있어서, 상기 담즙산은 리토콜린산(Lithocholic acid, LCA), 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 콜산(Cholic acid, CA), 하시오데옥시콜산(Hyodeoxycholic acid, HDCA), 데옥시콜산(Deoxycholic acid, DCA) 또는 케노데옥시콜산(Chenodeoxycholic acid, CDCA)이다.
- [45] 본 발명에 따른 일실시예에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예는 하기 화합물 군을 들 수 있고, 이들의 화학구조식을 하기 표 1 및 표 2에 나타내었다.
- [46] 1)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Ile);
- [47] 2)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (UDCA-Ile);
- [48] 3)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (UDCA-Val);
- [49] 4)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (UDCA-Trp);
- [50] 5)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (UDCA-Tyr);
- [51] 6)
(2S,3R)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산 (CA-Ile);
- [52] 7)

- (S)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산 (CA-Val);
- [53] 8)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (HDCA-Ile);
- [54] 9)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (HDCA-Val);
- [55] 10)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (DCA-Ile);
- [56] 11)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (DCA-Val);
- [57] 12)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (DCA-Trp);
- [58] 13)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (DCA-Tyr);
- [59] 14)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (CDCA-Ile);
- [60] 15)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (CDCA-Val);
- [61] 16)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-

- 3-일)프로판산 (CDCA-Trp);
- [62] 17)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (CDCA-Tyr);
- [63] 18)
2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)아세트산 (LCA-Val-Gly);
- [64] 19)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ala);
- [65] 20)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄산 (LCA-Val-Val);
- [66] 21)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-메틸펜탄산 (LCA-Val-Leu);
- [67] 22)
(2S,3R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Val-Ile);
- [68] 23)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산 (LCA-Val-Met);
- [69] 24)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-페닐프로판산 (LCA-Val-Phe);
- [70] 25)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (LCA-Val-Trp);
- [71] 26)

- 1-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-카르복실산 (LCA-Val-Pro);
- [72] 27)
(S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ser);
- [73] 28)
(2S,3S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)부탄산 (LCA-Val-Thr);
- [74] 29)
(R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메르캅토프로판산 (LCA-Val-Cys);
- [75] 30)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (LCA-Val-Tyr);
- [76] 31)
(S)-4-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-옥소부탄산 (LCA-Val-Asn);
- [77] 32)
(S)-5-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜탄산 (LCA-Val-Gln);
- [78] 33)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)숙신산 (LCA-Val-Asp);
- [79] 34)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄디오익산 (LCA-Val-Glu);
- [80] 35)
(S)-6-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메

틸부탄아미도)헥산산 (LCA-Val-Lys);

[81] 36)

(S)-5-구아니디노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄산 (LCA-Val-Arg); 및

[82] 37)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산 (LCA-Val-His).

[83]

[84] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 약학적으로 허용가능한 염이란 표현은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 상기 화학식 1의 염기 화합물의 이로운 효능을 떨어뜨리지 않는 상기 화학식 1의 염기 화합물의 어떠한 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 이들 염은 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산 또는 말론산 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를 들면, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루셀레이트, 글루코네이트, 글루큐로네이트, 헥사플루오르포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오르아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼슘, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오르아세테이트가 바람직하다.

[85] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 이성질체, 수화물 및

용매화물을 모두 포함한다.

[86] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 상기 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액의 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[87] 본 발명은 항 HBV 활성을 갖는 상기 화학식 1의 화합물의 임의의 모든 호변형에 관한 것으로 특정한 상기 화학식 1의 화합물은 용매화물 형태 및 비용매화물 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있다고 이해될 수 있다. 본 발명은 항 HBV 활성을 갖는 이러한 모든 용매화된 형태를 포괄하는 것으로 이해될 수 있다.

[88]

[89] **화합물의 제조방법**

[90] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

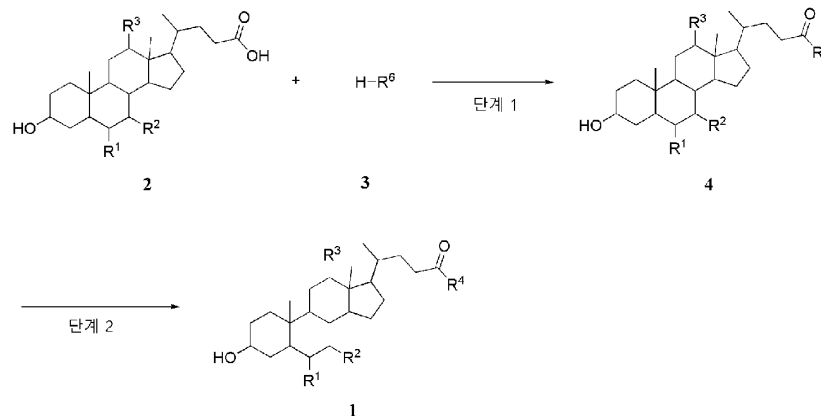
[91] 화합물 2와 화합물 3을 유기용매에 용해하고 반응시켜 화합물 4를 얻는 단계(단계 1); 및

[92] 화합물 4를 수산화나트륨 또는 트리플루오로아세트산과 반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 2);

[93] 를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

[94] [반응식 1]

[95]



[96] 상기 반응식 1에서,

[97] R¹, R² 및 R³은 상기 정의한 바와 같고;

[98] R⁴는 R⁵이고;

[99] R⁵는 상기 정의한 바와 같고;

[100]



- [101] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 바람직하게, 상기 R¹, R² 및 R³ 중 1종 이상이 수소인 것일 수 있다.
- [102] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 1의 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 벤젠, KOH/MeOH, MeOH, 톨루엔, 헥산, 디메틸아세트아미드(DMA), 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤 및 클로로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄(DCM) 및 디메틸포름아미드(DMF)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있다.
- [103] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 반응시 N-메틸모르폴린(NMM), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드(EDC)

및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 더 추가하는 것일 수 있다.

[104] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 2의 반응은 디클로로메탄(DCM), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 벤젠, KOH/MeOH, MeOH, 톨루엔, 헥산, 디메틸아세트아미드(DMA), 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤 및 클로로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 용매에서 이루어지는 것일 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄(DCM) 및 에탄올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 용매에서 이루어지는 것일 수 있다.

[105] 또한, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

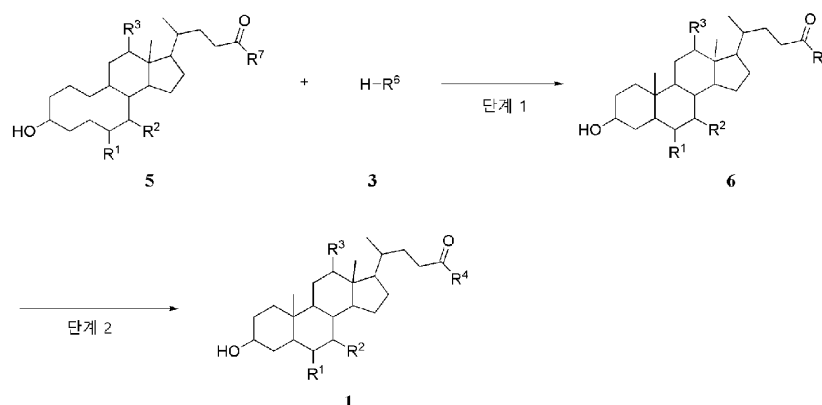
[106] 화합물 5와 화합물 3을 유기용매에 용해하고 반응시켜 화합물 6을 얻는 단계(단계 1); 및

[107] 화합물 6을 수산화나트륨, 트리플루오로아세트산 또는 Pd/C(Palladium on carbon) 및 수소 가스(H_2 gas)와 반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 2);

[108] 를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다:

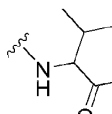
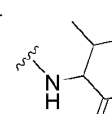
[109] [반응식 2]

[110]

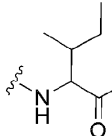
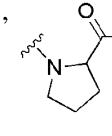
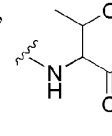
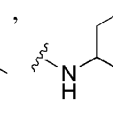
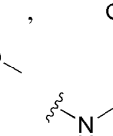
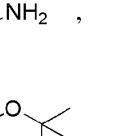


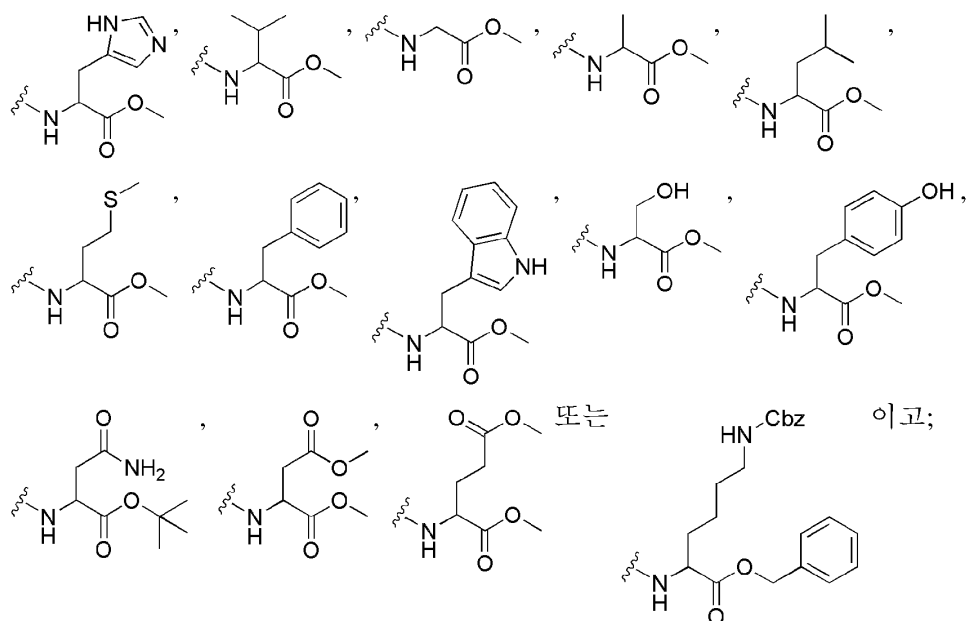
[111] 상기 반응식 2에서,

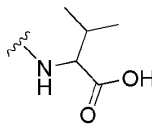
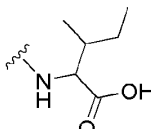
[112] R^1 , R^2 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같고;

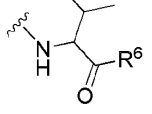
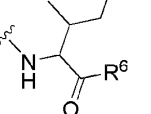
[113] R^4 는  또는  이고;

[114] R^5 는 상기 정의한 바와 같고;

[115] R^6 은 , , , , ,  ,



[116] R^7 은  또는  이고;

[117] R^8 은  또는  이다.

[118] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 바람직하게, 상기 R^1 , R^2 및 R^3 중 1종 이상이 수소인 것일 수 있다.

[119] 보다 바람직하게, 상기 R^1 , R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소인 것일 수 있다.

[120] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 반응식 2의 단계 1의 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 벤젠, KOH/MeOH, MeOH, 톨루엔, 헥산, 디메틸아세트아미드(DMA), 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤 및 클로로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄(DCM) 및 디메틸포름아미드(DMF)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있다.

[121] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 반응식 2의 단계 1은 반응시 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 헥사플루오로포스페이트 아자벤트리아졸 테트라메틸 우로늄(HATU) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 물질을 더 추가하는 것일 수 있다.

- [122] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 반응식 2의 단계 2의 반응은 디클로로메탄(DCM), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 벤젠, KOH/MeOH, MeOH, 톨루엔, 헥산, 디메틸아세트아미드(DMA), 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤 및 클로로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 용매에서 이루어지는 것일 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄(DCM) 및 에탄올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 용매에서 이루어지는 것일 수 있다.

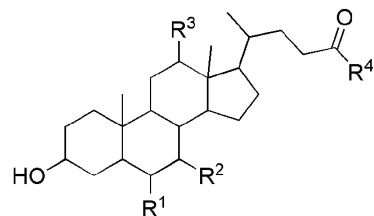
[123]

[124] 간염 예방 또는 치료용 약학적 조성물

- [125] 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 간염 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[126] [화학식 1]

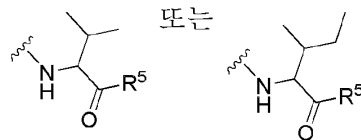
[127]



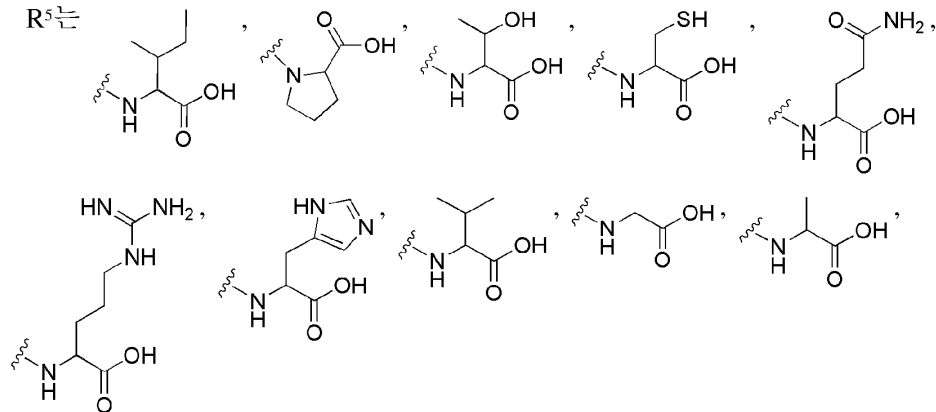
[128] 상기 화학식 1에 있어서,

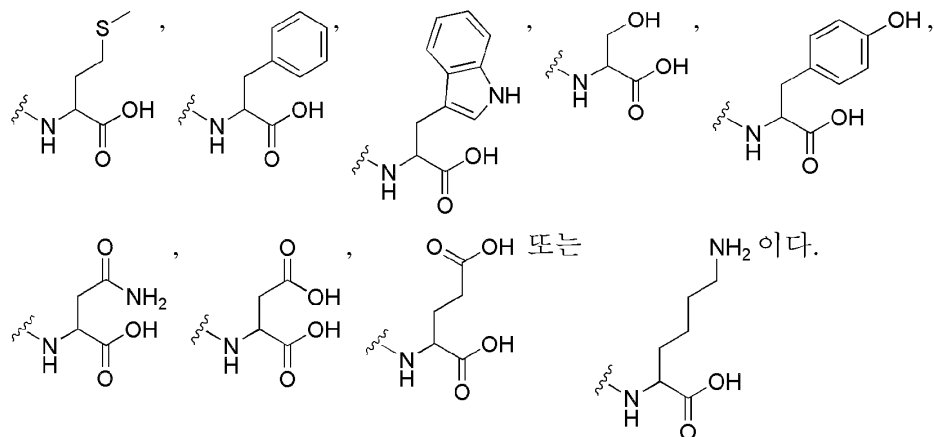
[129] R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[130] R⁴는 R⁵, 또는



[131] R⁵는





- [132] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 바람직하게, 상기 R^1 , R^2 및 R^3 중 1종 이상이 수소인 것일 수 있다.
- [133] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예는 하기 화합물 군을 들 수 있고, 이들의 화학구조식을 하기 표 1 내지 3에 나타내었다.
- [134] 1)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Ile);
- [135] 2)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (UDCA-Ile);
- [136] 3)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (UDCA-Val);
- [137] 4)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (UDCA-Trp);
- [138] 5) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (UDCA-Tyr);
- [139] 6) (2S,3R)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산 (CA-Ile);
- [140] 7)

- (S)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산 (CA-Val);
- [141] 8) (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (HDCA-Ile);
- [142] 9) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (HDCA-Val);
- [143] 10) (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (DCA-Ile);
- [144] 11) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (DCA-Val);
- [145] 12) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (DCA-Trp);
- [146] 13) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (DCA-Tyr);
- [147] 14) (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (CDCA-Ile);
- [148] 15) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (CDCA-Val);
- [149] 16) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (CDCA-Trp);
- [150] 17) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (CDCA-Tyr);
- [151] 18)

2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)아세트산 (LCA-Val-Gly);

[152] 19)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ala);

[153] 20)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄산 (LCA-Val-Val);

[154] 21)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-메틸펜탄산 (LCA-Val-Leu);

[155] 22)

(2S,3R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Val-Ile);

[156] 23)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산 (LCA-Val-Met);

[157] 24)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-페닐프로판산 (LCA-Val-Phe);

[158] 25)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (LCA-Val-Trp);

[159] 26)

1-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-카르복실산 (LCA-Val-Pro);

[160] 27)

(S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)

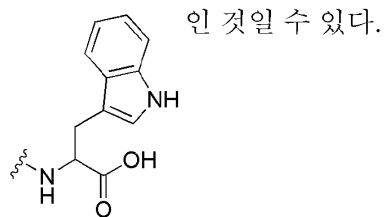
- 3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ser);
- [161] 28)
(2S,3S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)부탄산 (LCA-Val-Thr);
- [162] 29)
(R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메르캅토프로판산 (LCA-Val-Cys);
- [163] 30)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (LCA-Val-Tyr);
- [164] 31)
(S)-4-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-옥소부탄산 (LCA-Val-Asn);
- [165] 32)
(S)-5-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜탄산 (LCA-Val-Gln);
- [166] 33)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)숙신산 (LCA-Val-Asp);
- [167] 34)
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄디오익산 (LCA-Val-Glu);
- [168] 35)
(S)-6-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)헥산산 (LCA-Val-Lys);
- [169] 36)
(S)-5-구아니디노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄산 (LCA-Val-Arg);
- [170] 37)

- (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산 (LCA-Val-His);
- [171] 38)
1-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노일)피롤리딘-2-카르복실산 (LCA-Pro);
- [172] 39)
(2S,3S)-3-하이드록시-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산 (LCA-Thr);
- [173] 40)
(R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메르캅토프로판산 (LCA-Cys);
- [174] 41) (S)-5-아미노-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-5-옥소펜탄산 (LCA-Gln);
- [175] 42)
(S)-5-구아니디노-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산 (LCA-Arg);
- [176] 43)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산(LCA-His);
- [177] 44)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (LCA-Val);
- [178] 45)
2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-아세트산 (LCA-Gly);
- [179] 46)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-프로판산 (LCA-Ala);
- [180] 47)

- (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Leu);
- [181] 48)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산 (LCA-Met);
- [182] 49)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-페닐프로판산 (LCA-Phe);
- [183] 50)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (LCA-Trp);
- [184] 51)
(S)-3-hydroxy-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)프로판산 (LCA-Ser);
- [185] 52)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (LCA-Tyr);
- [186] 53)
(S)-4-amino-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-4-옥소부탄산 (LCA-Asn);
- [187] 54)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)숙신산 (LCA-Asp);
- [188] 55)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄디오익산 (LCA-Glu); 및
- [189] 56)
(S)-6-amino-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)헥산산 (LCA-Lys).

[197]

또는 이고;



- [198] 본 발명자들은 상기 화합물들이 HBV PreS1(Myrg-TNLSVPNPL GFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPNKDHWPENQV-Lys(FITC)) peptide와 Na⁺ Taurocholate Cotransporting Peptide (NTCP)의 결합을 억제하는 효과 및/또는 HBV 바이러스의 세포내 침입(진입) 및 감염을 억제하는 효과를 확인하였다(실험예 1 내지 4 참조).

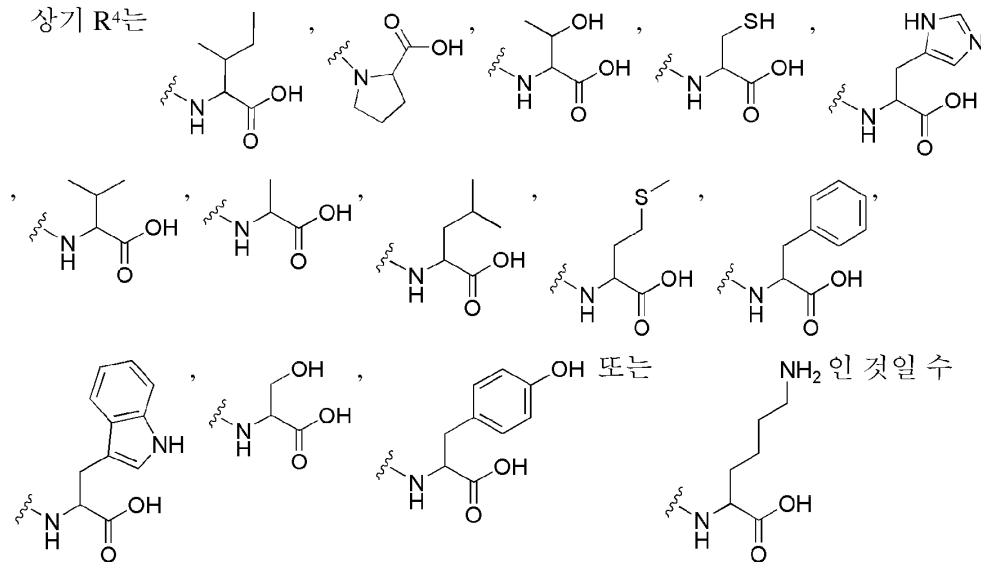
[199]

[200] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서,

[201] 바람직하게는, 상기 R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[202] 상기 R¹, R² 및 R³ 중 2종 이상은 수소인 것을 특징으로 하고;

[203] 상기 R⁴는



있다.

- [204] 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 HBV 바이러스의 세포내 침입(진입) 및 감염을 억제하는 효과와 함께(실험예 4 참조), HBV PreS1 peptide와 NTCP의 결합을 억제하는 효과가 종래의 리토콜린산 및 이의 유도체 대비 우수하게 나타날 수 있다(실험예 1 내지 3 참조).

[205]

[206] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서,

[207] 보다 바람직하게는, 상기 R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[208] 상기 R¹, R² 및 R³ 중 2종 이상은 수소인 것을 특징으로 하고;

[209]

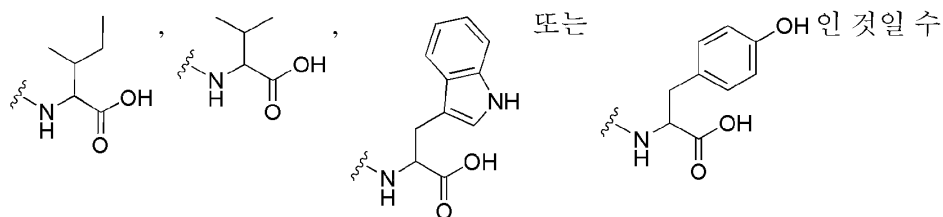


[211]

[215] 상기 R⁴는



[221]



있다.

- [222] 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 HBV 바이러스의 세포내 침입(진입) 및 감염을 억제하는 효과와 함께(실험예 4 참조), HBV PreS1 peptide와 NTCP의 결합 억제능이 향상되어 PreS1 만 처리한 군에 비해 5% 수준 미만으로 억제하는 효과가 나타날 수 있다(실험예 1 내지 3 참조).

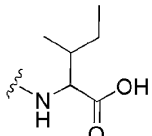
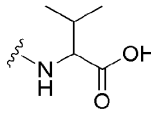
[223]

[224] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서,

[225] 가장 바람직하게는, 상기 R¹은 수소이고;

[226] 상기 R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[227] 상기 R² 및 R³ 중 1종 이상은 수소인 것을 특징으로 하고;

[228] R⁴는  또는  인 것일 수 있다.

- [229] 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 HBV PreS1 peptide와 NTCP의 결합 억제 효과 및 HBV 바이러스의 세포내 침입(진입) 및 감염을 억제하는 효과가 HBV 유발균 및 다른 유사한 구조의 유도체 대비 현저하게 향상되는 것일 수 있다(실험예 1 내지 4 참조).

[230] 본 발명의 일실시에에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 중 1종 이상인 것이 특히 바람직하다:

[231] 1)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Ile);

[232] 2)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (UDCA-Ile);

[233] 3)

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (UDCA-Val);

- [234] 4)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (UDCA-Trp);
- [235] 10)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (DCA-Ile);
- [236] 12)
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (DCA-Trp); 및
- [237] 16) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (CDCA-Trp).
- [238]
- [239] 따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 NTCP에 결합하여 HBV PreS1 peptide의 결합을 억제하는 효과가 우수하고, 상기와 같은 효과를 통해 HBV 바이러스의 세포내 진입 및 세포부착을 억제하는 효과가 있으므로, HBV 감염에 의한 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용할 수 있다.
- [240] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 만성 B형 간염환자 또는 D형 간염환자의 치료 및 진행억제에 사용이 가능하며, 특히 간경화 혹은 간세포암으로 인해 간이식을 받은 환자에게서 새로운 감염을 억제하는 용도로 사용이 가능하고, NTCP 표적화 및 HBV의 세포내 진입 억제를 통해 바이러스 감염의 초기단계를 표적으로 작용하는 기전을 통해, HBV 또는 HDV 감염에 의한 만성 B형 간염 또는 D형 간염으로 연관되는 간기능의 손상, 간염, 간경화 및 간암 질환의 예방 또는 치료 용도로도 사용할 수 있다.
- [241] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 만성 B형 간염 또는 D형 간염 환자에서의 질병의 치료 및 진행억제를 위해 단독 혹은 기존 치료제와 병용하여 사용이 가능하다.
- [242] 본 발명의 조성물을 의약품으로 사용하는 경우, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 임상투여 시에 다양한 하기의 경구 또는 비 경구 투여 형태로 제제화 되어 투여될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [243] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는

글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 이의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

- [244] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1 ~ 1,000 mg/일이며, 바람직하게는 1 ~ 500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

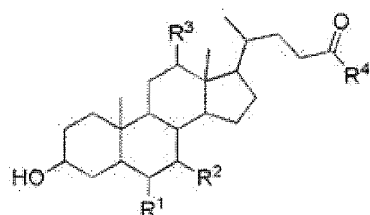
[245]

[246] 간염 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물

- [247] 본 발명은 담즙산에 아미노산이 결합된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 간염 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다:

[248] [화학식 1]

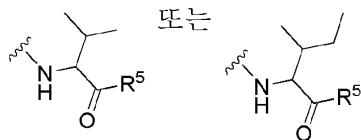
[249]



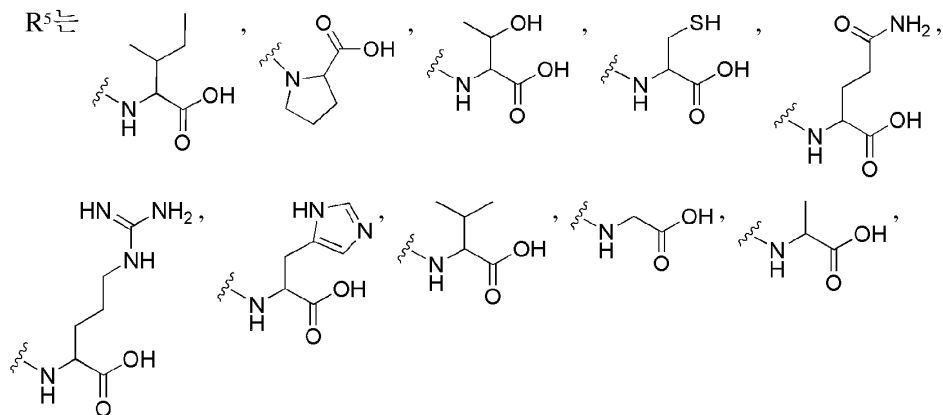
[250] 상기 화학식 1에 있어서,

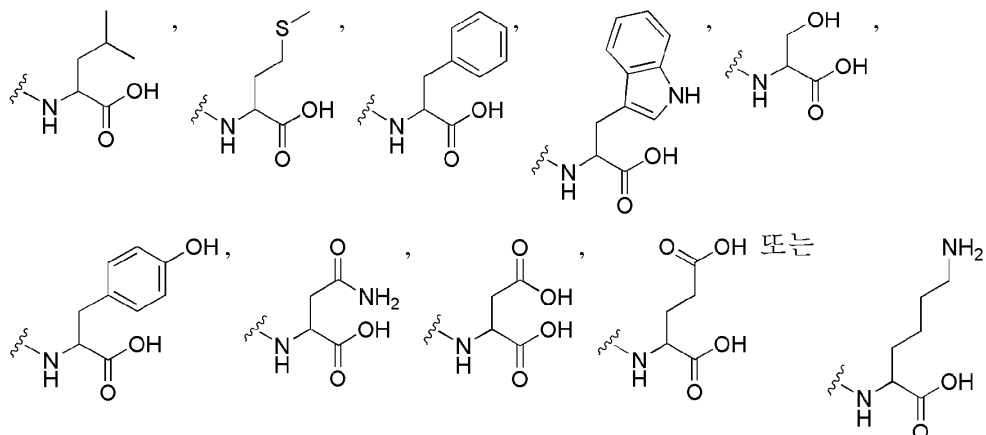
[251] R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

[252] R⁴는 R⁵, 또는



[253] R⁵는





이다.

- [254] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에 있어서, 바람직하게, 상기 R¹, R² 및 R³ 중 1종 이상이 수소인 것일 수 있다.
- [255] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에 있어서, 상기 간염은 B형 간염 또는 D형 간염인 것일 수 있다.
- [256] 본 발명의 조성물을 건강기능식품으로 사용하는 경우, 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [257] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 유지를 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [258] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 건강기능식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명 조성물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의

당알코올이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강기능 식품 조성물 100 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

- [259] 상기 외에 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 함유하는 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강기능성식품 조성물은 천연 과일주스 및 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.
- [260] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 유효물질을 함유하는 건강기능성식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [261] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

- [262] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의
- [263] 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [264]
- [265] <준비예> 기기 및 시약
- [266] 실시예에 사용된 모든 시작 물질과 시약들은 Aldrich, Alfa Aesar, TCI 등으로부터 구입하여 사용하였다. 반응에 사용된 각종 초자들은 80°C의 오븐에서 Dry하여 사용하였다. 공기 및 수분에 민감한 화합물을 다루는 반응들은 Ar gas를 주입하여 반응을 진행하였다. 반응 진행 양상은 Thin-layer-chromatography와 UV light, p-Anisaldehyde, Ninhydrin 등을 통해 확인하였다. Column chromatography는 silica gel 60 (230-400 mesh)를 이용하여 Hexane, Ethyl acetate, Dichloromethane, Metanol 등의 용매들을 조합하여 사용하였다.
- [267] ¹H-NMR spectra는 Bruker Avance 400 (400 MHz for ¹H) spectrometers를 이용해 분석했다. ¹H NMR chemical shift값은 TM (tetramethylsilane)을 내부 기준으로 사용하여 parts per million (ppm)단위로 표현되었다. NMR Signal들은 s (singlet), m (multiplet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublets) 등으로

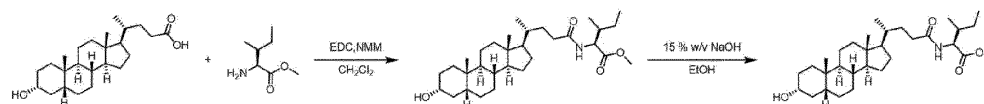
표기되었고 coupling constant는 hertz (Hz)단위로 표현되었다.

[268]

[269] <실시예 1>

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산의 제조 (LCA-Ile)

[270]



[271]

출발물질 Lithocholic acid (100 mg, 0.264 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (53 mg, 0.290 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.476 mmol)을 dry DCM 6 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.264 mmol)를 추가하고 Ar gas 충전 후 상온에서 overnight 반응을 진행하였다. TLC 로 출발 물질이 없어진 것이 확인되면 2N-HCl로 반응을 중지시키고 DCM 용매로 희석시켰다. 유기층은 DCM 과 H₂O로 씻어 추출했다. 추출한 유기층은 MgSO₄ 로 건조시키고 evaporator 를 이용해 용매를 제거했다. Column chromatography 를 통해 반응 혼합물을 정제하여 중간체를 얻어냈다(100 mg, 49%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (91.5 mg, 0.182 mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 를 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. TLC 로 출발 물질이 없어진 것이 확인되면 evaporator 를 이용해 Ethanol 을 제거하고 0 °C에서 concentrated hydrochloric acid 로 acidify 해주었다. 생성된 침전물은 필터로 걸러내고 물로 씻어서 최종 화합물(실시예 1; LCA-Ile)을 수득하였다(86 mg, 97%).

[272]

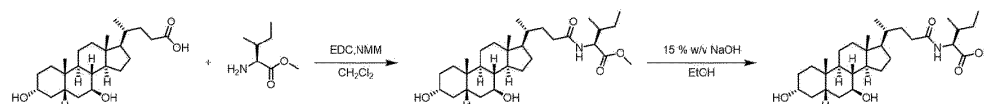
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentan-1-yl)pentan-3-ol; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.90 (m, 13H), 0.99-1.22 (m, 11H), 1.29-1.39 (m, 7H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 6H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.45 (s, 1H, OH), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH). 12.50 (bs, 1H, COOH).

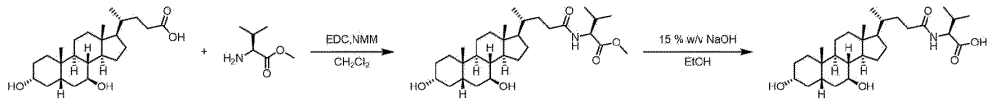
[273]

[274] <실시예 2>

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산의 제조 (UDCA-Ile)

[275]



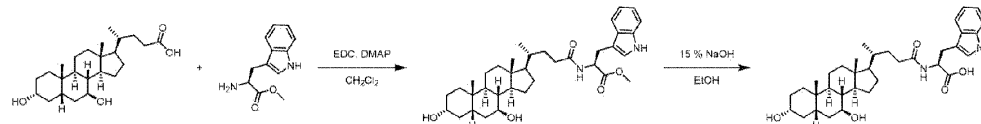
- [276] 출발물질 Ursodeoxycholic acid (100 mg, 0.255 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (51 mg, 0.281 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.459 mmol)을 dry DCM 5mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.281mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(121 mg, 91%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (30 mg, 0.058 mmol)를 Ethanol 2mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 2; UDCA-Ile)을 수득하였다(19 mg, 66%).
- [277] (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylpentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.79-0.94 (m, 13H), 1.08-1.25 (m, 9H), 1.28-1.41 (m, 7H), 1.42-1.51 (m, 3H), 1.60-1.86 (m, 6H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H, OH), 4.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.44 (s, 1H, OH), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH). 12.45 (bs, 1H, COOH).
- [278]
- [279] <실시예 3>
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산의 제조 (UDCA-Val)
- [280]
- 
- [281] 출발물질 Ursodeoxycholic acid (100 mg, 0.255 mmol)와 L-Valine Methyl ester hydrochloride (50 mg, 0.281 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.459 mmol)을 dry DCM 5mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.281mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(110 mg, 86%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (30 mg, 0.058 mmol)를 Ethanol 2mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 3; UDCA-Val)을 수득하였다(28 mg, 98%).
- [282] (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.82-0.93 (m, 13H), 1.05-1.25 (m, 8H), 1.26-1.41 (m, 7H), 1.42-1.52 (m, 3H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.70-1.89 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 3H), 2.15-2.27 (m, 1H), 3.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OH), 4.11 (t, J = 7.0 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.45 (s, 1H, OH), 7.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H, NH). 12.40 (bs, 1H, COOH).

[283]

[284] <실시예 4>

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산의 제조 (UDCA-Trp)

[285]



[286] 출발물질 Ursodeoxycholic acid (50 mg, 0.127 mmol)와 L-Tryptophan methyl ester hydrochloride (39 mg, 0.152 mmol), 4-Dimethylaminopyridine (1.5 mg, 0.013 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.153 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(59mg, 83%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체(50 mg, 0.084mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 4; UDCA-Trp)을 수득하였다(24 mg, 40%).

[287]

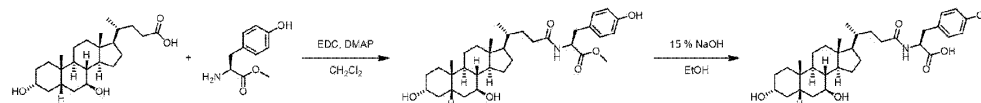
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ= 0.59 (s, 3H), 0.83-0.87 (m, 7H), 0.87-0.99 (m, 2H), 1.00-1.50 (m, 15H), 1.53-1.74 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 12.58 (bs, 1H).

[288]

[289] <실시예 5>

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산의 제조 (UDCA-Tyr)

[290]



[291]

출발물질 Ursodeoxycholic acid (100 mg, 0.255 mmol)와 L-Tyrosine methyl ester hydrochloride (71 mg, 0.306 mmol)를 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.153 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체 (118 mg, 81%)를 얻었다. Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체(50 mg, 0.084mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 5;

UDCA-Tyr)을 수득하였다(27 mg, 57%).

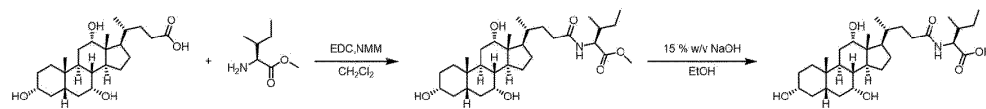
- [292] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H), 0.82-0.88 (m, 6H), 0.89-1.01 (m, 2H), 1.02-1.24 (m, 6H), 1.25-1.50 (m, 10H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 3H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.24 (bs, 2H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.45 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H).

[293]

[294] <실시예 6>

(2S,3R)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산의 제조 (CA-Ile)

[295]



- [296] 출발물질 cholic acid (300 mg, 0.742 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (162 mg, 0.890 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (1.113 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.965mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(349 mg, 90%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (30 mg, 0.056 mmol)를 Ethanol 2.7mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1.8mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 6; CA-Ile)을 수득하였다(24 mg, 79%).

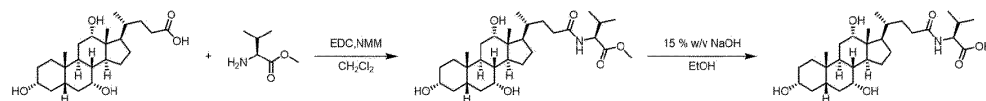
- [297] (2S,3R)-3-methyl-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)pentanoic acid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.58 (s, 3H, CH₃), 0.76-0.88 (m, 10H), 0.89-0.96 (m, 3H), 1.08-1.48 (m, 14H), 1.56-1.68 (m, 3H), 1.68-1.82 (m, 4H), 1.92-2.07 (m, 2H), 2.08-2.27 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 1H, CH), 3.60 (s, 1H, CH), 3.78 (s, 1H, CH), 4.15 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 12.34 (bs, 1H, COOH).

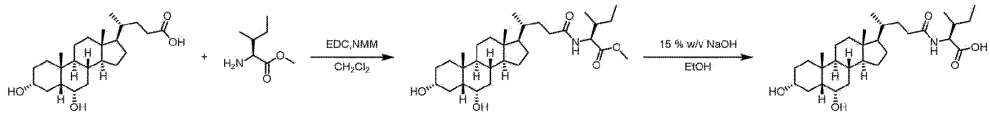
[298]

[299] <실시예 7>

(S)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산의 제조 (CA-Val)

[300]



- [301] 출발물질 cholic acid (300 mg, 0.742 mmol)와 L-Valine Methyl ester hydrochloride (149 mg, 0.890 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (1.113 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.965mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(333 mg, 88%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.096 mmol)를 Ethanol 4.5mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 3mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 7; CA-Val)을 수득하였다(31 mg, 64%).
- [302] (S)-3-methyl-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)butanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.58 (s, 3H, CH₃), 0.73-0.90 (m, 10H), 0.90-1.01 (m, 3H), 1.06-1.51 (m, 11H), 1.53-1.69 (m, 3H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.08-2.30 (m, 3H), 3.10-3.17 (m, 1H, CH), 3.60 (s, 1H, CH), 3.78 (s, 1H, CH), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 12.46 (bs, 1H, COOH).
- [303]
- [304] <실시예 8>
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산의 제조 (HDCA-Ile)
- [305]
- 
- [306] 출발물질 Hydoexocholic acid (300 mg, 0.764 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (167 mg, 0.917 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (1.146 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.993mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(300 mg, 76%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (30 mg, 0.058 mmol)를 Ethanol 2.7mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1.8mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 8; HDCA-Ile)을 수득하였다(15 mg, 52%).
- [307] (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylpentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.78-0.91 (m, 12H), 0.92-1.25 (m, 13H), 1.29-1.54 (m, 9H), 1.59-1.69 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H, CH), 4.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.25 (s, 1H, OH), 4.44 (s, 1H, OH), 7.92 (d, J =

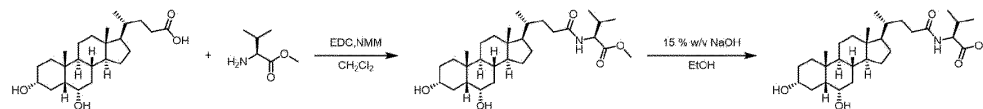
8.6 Hz, 1H, NH). 12.32 (bs, 1H, COOH).

[308]

[309] <실시예 9>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산의 제조 (HDCA-Val)

[310]



[311] 출발물질 Hyodeoxycholic acid (300 mg, 0.764 mmol)와 L-Valine Methyl ester hydrochloride (154 mg, 0.917 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (1.146 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.993mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(355 mg, 92%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (40 mg, 0.079 mmol)를 Ethanol 3.7mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2.5mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 9; HDCA-Val)을 수득하였다(30 mg, 77%).

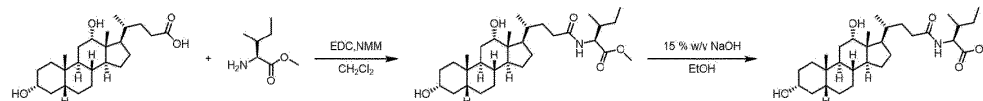
[312] (S)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.92 (m, 12H), 0.91-1.25 (m, 11H), 1.26-1.56 (m, 8H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 1H, CH), 4.11 (t, J = 7.1 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.24 (s, 1H, OH), 4.42 (s, 1H, OH), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH). 12.48 (bs, 1H, COOH).

[313]

[314] <실시예 10>

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산의 제조 (DCA-Ile)

[315]



[316] 출발물질 Deoxycholic acid (200 mg, 0.509 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (110 mg, 0.611 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.764 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.764mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(208 mg, 79%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.096

mmol)를 Ethanol 2.7mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1.8mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 10; DCA-Ile)을 수득하였다(44mg, 90%).

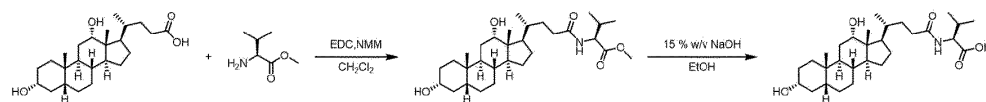
- [317] (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylpentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.78-0.88 (m, 10H), 0.88-0.95 (m, 3H), 0.96-1.22 (m, 6H), 1.21-1.41 (m, 9H), 1.41-1.56 (m, 3H), 1.56-1.68 (m, 3H), 1.69-1.86 (m, 5H), 1.96-2.09 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H, CH), 4.13 (s, 1H, OH), 4.18 (t, J = 4.2 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.46 (s, 1H, OH), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH). 12.46 (bs, 1H, COOH).

[318]

[319] <실시예 11>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산의 제조 (DCA-Val)

[320]



- [321] 출발물질 Deoxycholic acid (200 mg, 0.509 mmol)와 L-Valine Methyl ester hydrochloride (102 mg, 0.611 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.764 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.764mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(204 mg, 79%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.099 mmol)를 Ethanol 4.6mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 3.1mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 11; DCA-Val)을 수득하였다(40 mg, 82%).

- [322] (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.89 (m, 10H), 0.89-0.96 (m, 3H), 0.97-1.21 (m, 5H), 1.23-1.40 (m, 8H), 1.40-1.56 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 1.69-1.85 (m, 4H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H, CH), 4.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.18 (s, 1H, OH), 4.47 (s, 1H, OH), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH). 12.49 (bs, 1H, COOH).

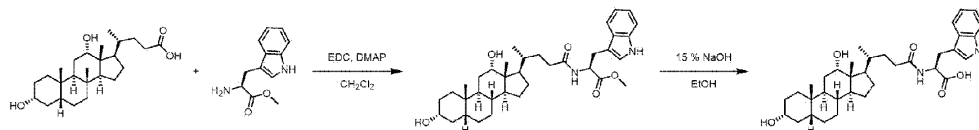
[323]

[324] <실시예 12>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메

틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산의 제조 (DCA-Trp)

[325]



[326]

출발물질 Deoxycholic acid (50 mg, 0.127 mmol)와 L-Tryptophan methyl ester hydrochloride (39 mg, 0.152 mmol)를 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.153 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체 (62 mg, 83%)를 얻었다. Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.084 mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물 (실시예 12; DCA-Trp)을 수득하였다(24 mg, 39%).

[327]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.57 (s, 3H), 0.79-0.90 (m, 7H), 0.90-1.49 (m, 16H), 1.53-1.83(m, 6H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 4.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.59 (bs, 1H).

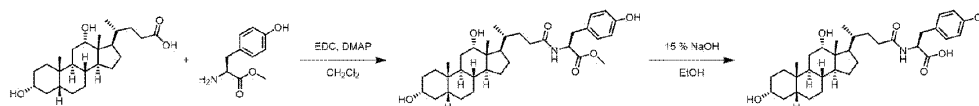
[328]

[329]

<실시예 13>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산의 제조 (DCA-Tyr)

[330]



[331]

출발물질 Deoxycholic acid (100 mg, 0.255 mmol)와 L-Tyrosine methyl ester hydrochloride (71 mg, 0.306 mmol)를 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.153 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체 (110 mg, 76%)를 얻었다. Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.088 mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물 (실시예 13; DCA-Tyr)을 수득하였다(24 mg, 49%).

[332]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.57 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.85-0.90 (m, 4H), 0.91-1.13 (m, 4H), 1.13-1.38 (m, 9H), 1.41-1.65 (m, 6H), 1.65-1.83 (m 4H), 1.90-1.98

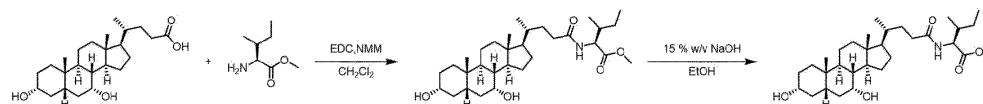
(m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.77 (bs, 1H), 4.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.56 (bs, 1H).

[333]

[334] <실시예 14>

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산의 제조 (CDCA-Ile)

[335]



[336] 출발물질 Chenodeoxycholic acid (200 mg, 0.509 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (110 mg, 0.611 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.916 mmol)을 dry DCM 5mL 에 녹인다. 이후

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.764mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(206mg, 78%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.096 mmol)를 Ethanol 4.5mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 3mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 14; CDCA-Ile)을 수득하였다(44 mg, 90%).

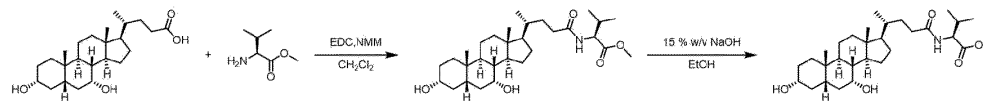
[337] (2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylpentanoic acid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 0.55$ (s, 3H, CH₃), 0.64-0.92 (m, 13H), 1.04-1.28 (m, 8H), 1.29-1.50 (m, 7H), 1.59-1.85 (m, 6H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 1H, CH), 3.59-3.65 (m, 1H, CH), 4.10 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.12 (s, 1H, OH), 4.31 (s, 1H, OH), 7.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH). 12.47 (bs, 1H, COOH).

[338]

[339] <실시예 15>

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산의 제조 (CDCA-Val)

[340]



[341] 출발물질 Chenodeoxycholic acid (200 mg, 0.509 mmol)와 L-Valine Methyl ester hydrochloride (102 mg, 0.611 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.916 mmol)을 dry DCM 4mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

(EDC) (0.764mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(199 mg, 77%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50mg, 0.099mmol)를 Ethanol 4.6mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 3.1mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 15; CDCA-Val)을 수득하였다(45 mg, 87%).

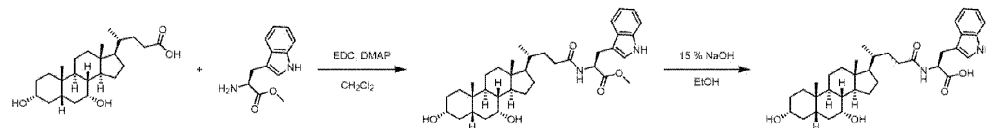
- [342] (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.77-0.92 (m, 13H), 1.03-1.27 (m, 9H), 1.28-1.51 (m, 8H), 1.59-1.84 (m, 7H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.99-1.21 (m, 1H), 2.12-2.26 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 1H, CH), 3.58-3.65 (m, 1H, CH), 4.11 (s, 1H, OH), 4.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.31 (s, 1H, OH), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NH). 12.46 (bs, 1H, COOH).

[343]

[344] <실시예 16>

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산의 제조 (CDCA-Trp)

[345]



- [346] 출발물질 Chenodeoxycholic acid (50 mg, 0.127 mmol)와 L-Tryptophan methyl ester hydrochloride (39 mg, 0.152 mmol)를 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.153 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체 (50 mg, 66%)를 얻었다. Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.084 mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물 (실시예 16; CDCA-Trp)을 수득하였다(26 mg, 53%).

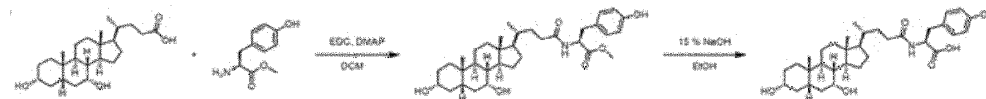
- [347] ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ = 0.56 (s, 3H), 0.81-0.90 (m, 8H), 0.91-1.36 (m, 14H), 1.41-1.64 (m, 4H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.77 (bs, 1H), 4.19 (bs, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.10-7.12(m, 1H), 7.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.01-8.06 (m, 1H), 10.83 (s, 1H), 12.59 (bs, 1H).

[348]

[349] <실시예 17>

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산의 제조 (CDCA-Tyr)

[350]



[351] 출발물질 Chenodeoxycholic acid (100 mg, 0.255 mmol)와 L-Tyrosine methyl ester hydrochloride (71 mg, 0.306 mmol)를 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.153 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체 (123 mg, 85%)를 얻었다. Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.088 mmol)를 Ethanol 9 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 6 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물 (실시예 17; CDCA-Tyr)을 수득하였다(27 mg, 57%).

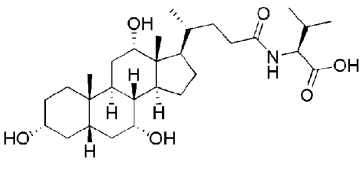
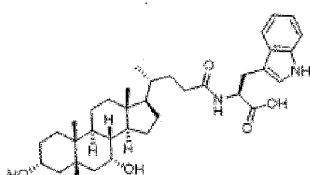
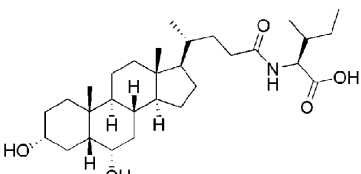
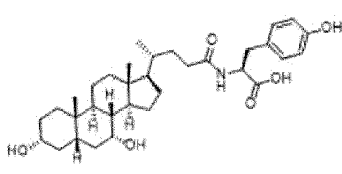
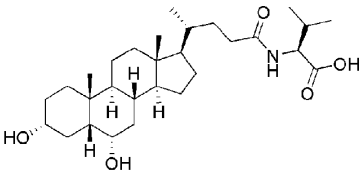
[352] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.58 (s, 3H), 0.80-0.91 (m, 6H), 0.91-1.49 (m, 16H), 1.52-1.83 (m, 6H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.32 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.58 (bs, 1H).

[353]

[354] 하기 표 1에 실시예 1 내지 17의 화학구조식을 나타내었다.

[355] [표1]

실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
1 (LCA-Ile)		10 (DCA-Ile)	
2 (UDCA-Ile)		11 (DCA-VaI)	
3 (UDCA-Val)		12 (DCA-Trp)	
4 (UDCA-Trp)		13 (DCA-Tyr)	
5 (UDCA-Tyr)		14 (CDCA-Ile)	
6 (CA-Ile)		15 (CDCA-Val)	

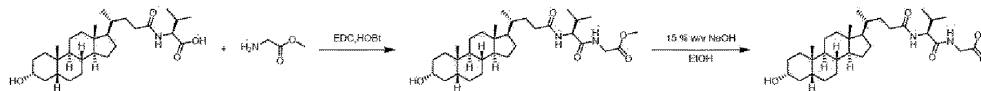
7 (CA-Val)		16 (CDCA-Trp)	
8 (HDCA-Ile)		17 (CDCA-Tyr)	
9 (HDCA-Val)			

[356]

[357] <실시예 18>

2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)아세트산의 제조 (LCA-Val-Gly)

[358]



[359]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Glycine Methyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(110 mg, 95%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.091 mmol)를 Ethanol 5 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 3 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 18; LCA-Val-Gly)을 수득하였다(38 mg, 79%).

[360]

2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)acetic acid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.79-0.90 (m, 13H), 0.97-1.08 (m, 4H), 1.12-1.24 (m, 6H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.57-1.70

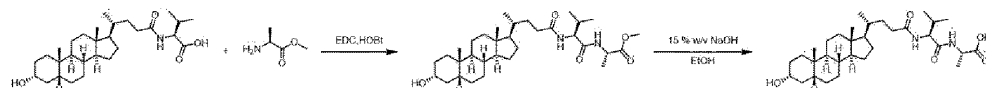
(m, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.67 (d, J = 16.24 Hz, 1H, CH), 4.16 (t, J = 7.62 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (s, 1H, OH), 7.82 (d, J = 8.44 Hz, 1H, NH), 8.12 (s, 1H, NH).

[361]

[362] <실시예 19>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산의 제조 (LCA-Val-Ala)

[363]



[364]

출발물질 Lithocholic acid-Val (50 mg, 0.105 mmol)와 L-Alanine Methyl ester hydrochloride (0.126 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.126 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.126 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(43mg, 81%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (33mg, 0.058 mmol)를 Ethanol 3 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 19; LCA-Val-Ala)을 수득하였다(26.5 mg, 83%).

[365]

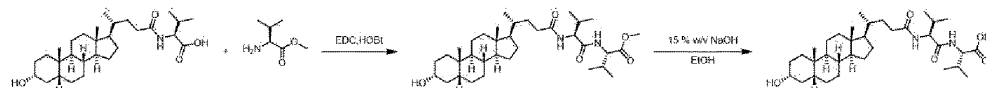
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)propanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.79-0.91 (m, 13H), 0.97-1.21 (m, 10H), 1.24-1.38 (m, 10H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 4.10-4.23 (m, 2H, CHCH₃, CH), 7.80 (d, J = 8.88 Hz, 1H, NH), 8.23 (d, J = 6.04 Hz, 1H, NH), 12.47 (bs, 1H, COOH).

[366]

[367] <실시예 20>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄산의 제조 (LCA-Val-Val)

[368]



[369]

출발물질 Lithocholic acid-Val (50 mg, 0.105 mmol)와 L-Valine Methyl ester hydrochloride (0.126 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.126 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.126 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(59 mg, 95%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.085

mmol)를 Ethanol 2 mL에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 2; LCA-Val-Val)을 수득하였다(40 mg, 82%).

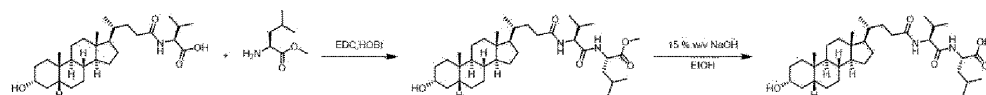
- [370] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-methylbutanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.79-0.90 (m, 19H), 0.97-1.23 (m, 10H), 1.27-1.38 (m, 7H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 7.72, 5.80 Hz, 1H, CH), 4.24 (t, J = 8.20 Hz, 1H, CH), 4.45 (s, 1H, OH), 7.81 (d, J = 8.80 Hz, 1H, NH), 7.90 (d, J = 8.00 Hz, 1H, NH), 12.56 (bs, 1H, COOH).

[371]

[372] <실시예 21>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-메틸펜탄산의 제조 (LCA-Val-Leu)

[373]



- [374] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Leucine Methyl Ester Hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(109 mg, 82%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.08 mmol)를 Ethanol 3 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 21; LCA-Val-Leu)을 수득하였다(40 mg, 85%).

- [375] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-4-methylpentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.79-0.91 (m, 19H), 0.96-1.23 (m, 10H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.45-1.54 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 4H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 4.16 (q, J = 7.33 Hz, 2H, CH, CHCH₂), 4.45 (bs, 1H, OH), 7.79 (d, J = 8.84 Hz, 1H, NH), 8.07 (d, J = 7.04 Hz, 1H, NH), 12.52 (bs, 1H, COOH).

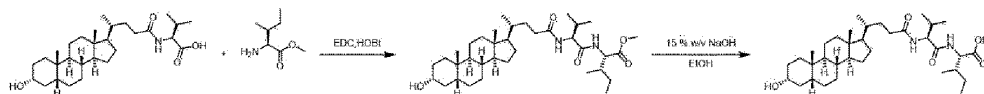
[376]

[377] <실시예 22>

(2S,3R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디

메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸펜탄산의 제조 (LCA-Val-Ile)

[378]



[379]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Isoleucine Methyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(121 mg, 82%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.083 mmol)를 Ethanol 3 mL에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 22; LCA-Val-Ile)을 수득하였다(37 mg, 75%).

[380]

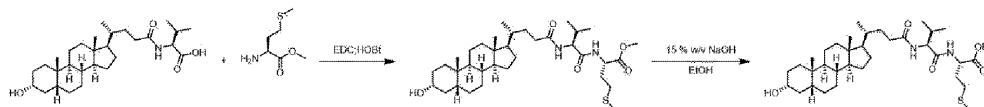
(2S,3R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-methylpentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.89 (m, 19H), 0.97-1.23 (m, 13H), 1.28-1.38 (m, 7H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.12 Hz, 1H, CH), 4.23 (t, J = 7.76 Hz, 1H, CH), 4.46 (d, J = 4.52 Hz, 1H, OH), 7.80 (d, J = 8.72 Hz, 1H, NH), 7.92 (d, J = 8.40 Hz, 1H, NH), 12.54 (bs, 1H, COOH).

[381]

[382] <실시예 23>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산의 제조 (LCA-Val-Met)

[383]



[384]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Methionine methyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(100 mg, 79%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (40 mg, 0.066 mmol)를 Ethanol 2 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 23; LCA-Val-Met)을 수득하였다(31 mg, 79%).

[385]

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-he

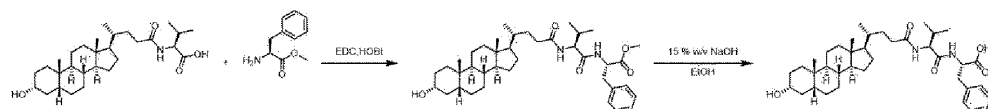
xadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-4-(methylthio)butanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.90 (m, 13H), 0.96-1.23 (m, 11H), 1.28-1.38 (m, 7H), 1.28-1.38 (m, 7H), 1.46-1.71 (m, 5H), 1.74-1.96 (m, 6H), 2.00-2.10 (m, 5H), 2.12-2.21 (m, 1H), 4.14 (t, J = 7.86 Hz, 1H, CH), 4.21-4.29 (m, 1H, CHCH₂), 4.46 (d, J = 3.68 Hz, 1H, OH), 7.82 (t, J = 8.26 Hz, 1H, NH), 8.19 (dd, J = 27.68, 7.72 Hz, 1H, NH), 12.64 (bs, 1H, COOH).

[386]

[387] <실시예 24>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-페닐프로판산의 제조 (LCA-Val-Phe)

[388]



[389] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Phenylalanine Methyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(119 mg, 89%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.076 mmol)를 Ethanol 5 mL에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 3 mL을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 24; LCA-Val-Phe)을 수득하였다(33.2 mg, 69%).

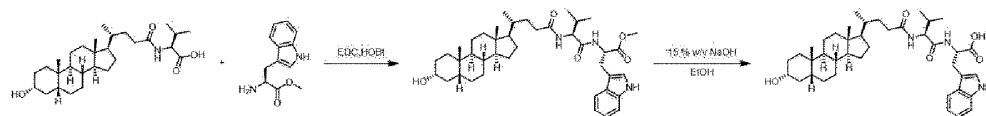
[390] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-phenylpropanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.75-0.90 (m, 13H), 0.97-1.09 (m, 4H), 1.10-1.25 (m, 6H), 1.27-1.38 (m, 7H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 3H), 2.88 (q, J = 7.65 Hz, 1H, CH₃), 3.02 (q, J = 6.37 Hz, 1H, CH₃), 4.16 (t, J = 8.20 Hz, 1H, CH), 4.38 (q, J = 7.19 Hz, 1H, CHCH₂), 4.46 (d, J = 4.40 Hz, 1H, OH), 7.16-7.27 (m, 5H, Ar), 7.73 (d, J = 9.28 Hz, 1H, NH), 8.18 (d, J = 8.60 Hz, 1H, NH), 12.68 (bs, 1H, COOH).

[391]

[392] <실시예 25>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산의 제조 (LCA-Val-Trp)

[393]



[394] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Tryptophan Methyl Ester Hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(134 mg, 94%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.073 mmol)를 Ethanol 2 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 25; LCA-Val-Trp)을 수득하였다(38.6 mg, 80%).

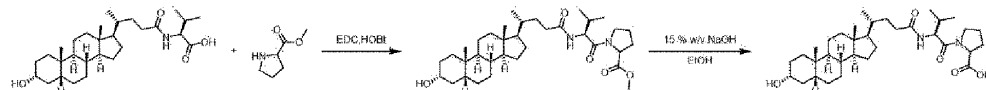
[395] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.58 (s, 3H, CH₃), 0.78-0.90 (m, 13H), 0.97-1.22 (m, 10H), 1.26-1.39 (m, 7H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.28 Hz, 1H, CH₂), 3.14 (q, J = 7.13 Hz, 1H, CH₂), 4.20 (t, J = 7.36 Hz, 1H, CH), 4.45 (m, 2H, OH, CH), 6.96 (t, J = 7.28 Hz, 1H, Ar), 7.05 (t, J = 7.08 Hz, 1H, Ar), 7.16 (s, 1H, Ar), 7.31 (d, J = 8.24 Hz, 1H, Ar), 7.51 (d, J = 8.24 Hz, 1H, Ar), 7.75 (d, J = 8.24 Hz, 1H, NH), 10.85 (s, 1H, NH), 12.55 (bs, 1H, COOH).

[396]

[397] <실시예 26>

1-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부타노일)피롤리딘-2-카르복실산의 제조 (LCA-Val-Pro)

[398]



[399] 출발물질 Lithocholic acid-Val (70 mg, 0.147 mmol)와 L-Proline Methyl Ester Hydrochloride (0.176 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.176 mmol)을 dry DCM 2 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.176 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(66 mg, 76%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.085 mmol)를 Ethanol 2 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 26; LCA-Val-Pro)을 수득하였다(25 mg, 52%).

[400] 1-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanoyl)pyrrolid

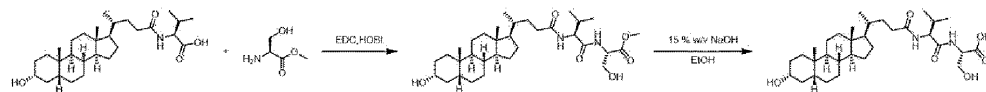
ine-2-carboxylic acid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.93 (m, 13H), 0.97-1.22 (m, 10H), 1.27-1.38 (m, 7H), 1.46-1.71 (m, 5H), 1.73-2.02 (m, 7H), 2.07-2.20 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 1H), 1.46-1.71 (m, 5H), 3.56 (q, J = 7.29 Hz, 1H, CH₂), 3.81 (q, J = 7.64 Hz, 1H, CH₂), 4.20 (s, 1H, CH), 4.27 (t, J = 8.74 Hz, 1H, CH), 4.66 (bs, 1H, OH), 8.04 (d, J = 8.28 Hz, 1H, NH).

[401]

[402] <실시예 27>

(S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산의 제조 (LCA-Val-Ser)

[403]



[404]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Serine Methyl Ester Hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(113 mg, 91%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (40 mg, 0.069 mmol)를 Ethanol 2 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 27; LCA-Val-Ser)을 수득하였다(35.2 mg, 91%).

[405]

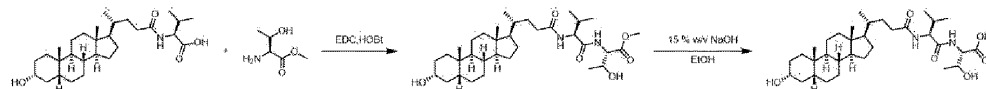
(S)-3-hydroxy-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)propanoic acid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.79-0.91 (m, 13H), 0.97-1.24 (m, 11H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.45-1.70 (m, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 2H), 4.45 (d, J = 4.72 Hz, 1H, OH), 7.82 (d, J = 9.08 Hz, 1H, NH), 8.04 (d, J = 7.92 Hz, 1H, NH).

[406]

[407] <실시예 28>

(2S,3S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)부탄산의 제조 (LCA-Val-Thr)

[408]



[409]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Threonine Methyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC)

(0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(115 mg, 93%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (51.2 mg, 0.087 mmol)를 Ethanol 3 mL에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 28; LCA-Val-Thr)을 수득하였다(50 mg, 99%).

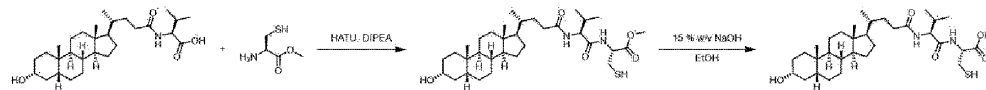
- [410] (2S,3S)-3-hydroxy-2-((R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)butanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.91 (m, 13H), 0.97-1.23 (m, 13H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.45-1.71 (m, 5H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.14-2.24 (m, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.25 (q, J = 6.61 Hz, 1H, CH), 4.45 (s, 1H, OH), 4.87 (s, 1H), 7.73 (t, J = 6.04 Hz, 1H, NH), 7.86 (t, J = 6.18 Hz, 1H, NH), 12.50 (bs, 1H, COOH).

[411]

[412] <실시예 29>

(R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메르kap토프로판산의 제조 (LCA-Val-Cys)

[413]



- [414] 출발물질 Lithocholic acid-Val (50 mg, 0.105 mmol)와 L-Cysteine Methyl Ester Hydrochloride (0.126 mmol), HATU (0.126 mmol), N,N-Diisopropylethylamine (DIPEA) (0.126 mmol)을 dry DCM 3 mL에 녹인다. 이후 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(10 mg, 17%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (10 mg, 0.017 mmol)를 Ethanol 1 mL에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1 mL을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 29; LCA-Val-Cys)을 수득하였다(1.7 mg, 17%).

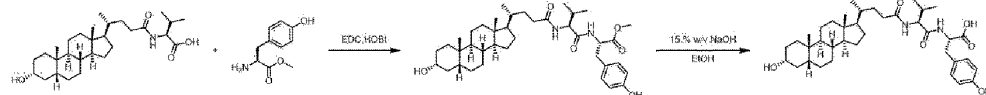
- [415] (R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-mercaptopropanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.81-0.91 (m, 13H), 0.98-1.24 (m, 10H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.70-2.89 (m, 2H), 4.17 (t, J = 7.44 Hz, 1H, CH), 4.32-4.38 (m, 1H, CH), 4.45 (d, J = 4.28 Hz, 1H, OH), 7.87 (d, J = 9.12 Hz, 1H, NH), 8.16 (d, J = 7.56 Hz, 1H, NH), 12.85 (bs, 1H, COOH).

[416]

[417] <실시예 30>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산의 제조 (LCA-Val-Tyr)

[418]



[419] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Tyrosine methyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(100 mg, 73%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (45 mg, 0.069 mmol)를 Ethanol 3 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 30; LCA-Val-Tyr)을 수득하였다(33 mg, 75%).

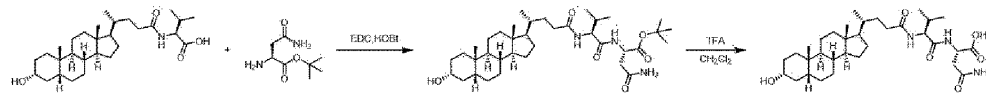
[420] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.76-0.91 (m, 12H), 0.96-1.23 (m, 10H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.57-1.71 (m, 3H), 1.74-1.94 (m, 3H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.71-2.92 (m, 2H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.46 (s, 1H, OH), 6.62 (d, J = 6.64 Hz, 2H, Ar), 6.99 (d, J = 6.64 Hz, 2H, Ar), 7.72 (d, J = 9.00 Hz, 1H, NH), 8.07-8.12 (m, 1H, NH), 9.20 (s, 1H, Ar-OH), 12.57 (bs, 1H, COOH).

[421]

[422] <실시예 31>

(S)-4-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-옥소부탄산의 제조 (LCA-Val-Asn)

[423]



[424] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Asparagine tert-butyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 1 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(117 mg, 86%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.077 mmol)를 DCM 2 mL 에 녹여 TFA 1mL 을 넣고 반응 진행 하였다. TLC 로 출발 물질이 없어진 것이 확인되면 evaporator 를 이용해 용매를 제거하고 methanol 로

녹여서 제거하는 것을 3번 반복하고 Column chromatography 를 통해 반응 혼합물을 정제하여 최종 화합물(실시예 31; LCA-Val-Asn)을 수득하였다(26 mg, 57%).

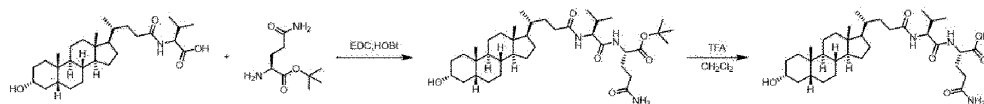
- [425] (S)-4-amino-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-4-oxobutanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.78-0.92 (m, 13H), 0.97-1.27 (m, 11H), 1.30-1.41 (m, 5H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 3H), 1.87-2.04 (m, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.38-2.57 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 8.66, 6.74 Hz, 1H, CH), 4.40 (d, J = 6.49 Hz, 1H, OH), 4.88-4.98 (m, 1H, CH), 6.91 (s, 1H, NHH), 7.45 (s, 1H, NHH), 7.83 (d, J = 8.96 Hz, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, NH), 12.53 (bs, 1H, COOH).

[426]

[427] <실시예 32>

(S)-5-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜탄산의 제조 (LCA-Val-Gln)

[428]



- [429] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Glutamine tert-Butyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL / DMF 1 mL 에 녹인다. 이후

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(126 mg, 91%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (60 mg, 0.083 mmol)를 DCM 2 mL 에 녹여 TFA 1 mL 을 넣고 반응 진행 하였다. TLC 로 출발 물질이 없어진 것이 확인되면 evaporator를 이용해 용매를 제거하고 methanol 로 녹여서 제거하는 것을 3번 반복하고 Column chromatography 를 통해 반응 혼합물을 정제하여 최종 화합물(실시예 32; LCA-Val-Gln)을 수득하였다(26 mg, 57%).

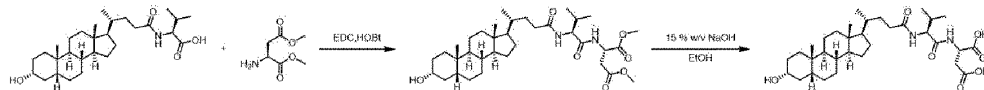
- [430] (S)-5-amino-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-5-oxopentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.78-0.90 (m, 13H), 0.97-1.24 (m, 10H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.44-1.70 (m, 5H), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.87-1.99 (m, 3H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 1H), 4.05-4.28 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.74-7.84 (m, 1H), 8.14-8.25 (m, 1H), 12.46 (bs, 1H, COOH).

[431]

[432] <실시예 33>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)숙신산의 제조 (LCA-Val-Asp)

[433]



[434]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Aspartic acid dimethyl ester Hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 3 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(93.6 mg, 72%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (40 mg, 0.065 mmol)를 Ethanol 3 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 33; LCA-Val-Asp)을 수득하였다(36.4 mg, 95%).

[435]

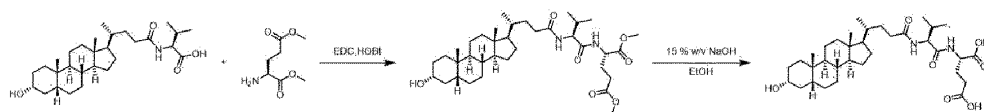
(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)succinic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (d, J = 5.04 Hz, 3H, CH₃), 0.77-0.91 (m, 12H), 0.95-1.23 (m, 11H), 1.27-1.40 (m, 7H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 3H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.87-2.06 (m, 3H), 2.09-2.27 (m, 2H), 2.51-2.72 (m, 2H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 1H, OH), 7.76-7.85 (m, 1H, NH), 8.26 (dd, J = 22.24, 8.00 Hz, 1H, NH), 12.67 (bs, 1H, COOH), 12.80 (bs, 1H, COOH).

[436]

[437] <실시예 34>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄디오익산의 제조 (LCA-Val-Glu)

[438]



[439]

출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 Dimethyl L-Glutamate Hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 2 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(62.8 mg, 94%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (10 mg, 0.016 mmol)를 Ethanol 2 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 34; LCA-Val-Glu)을 수득하였다(9

mg, 92%).

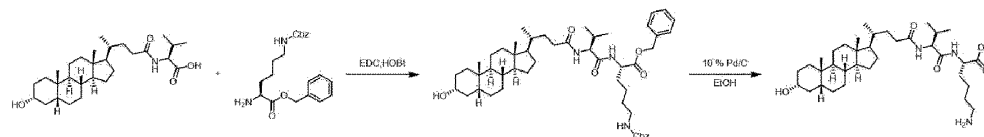
- [440] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)pentanedioic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (d, J = 3.2 Hz, 3H, CH₃), 0.79-0.91 (m, 13H), 0.96-1.24 (m, 11H), 1.26-1.39 (m, 7H), 1.45-1.71 (m, 5H), 1.72-1.84 (m, 3H), 1.87-2.06 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 3H), 4.13-4.26 (m, 3H), 4.45 (bs, 1H, OH), 7.77-7.83 (m, 1H, NH), 8.20 (dd, J = 26.12, 7.48 Hz, 1H, NH), 12.15 (bs, 1H, COOH), 12.56 (bs, 1H, COOH).

[441]

[442] <실시예 35>

(S)-6-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)헥산산의 제조 (LCA-Val-Lys)

[443]



[444] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와

Nepsilon-Benzoyloxycarbonyl-L-Lysine benzyl ester hydrochloride (0.252 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.252 mmol)을 dry DCM 1 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.252 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(171 mg, 98%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.061 mmol)를 Ethanol 5 mL 에 녹여 10% Pd/C을 넣고 반응 진행 하였다. TLC 로 출발 물질이 없어진 것이 확인되면 celite 필터를 통해 Pd/C 를 제거하고 evaporator로 Ethanol 을 제거하고 Column chromatography 를 통해 반응 혼합물을 정제하여 최종 화합물(실시예 35; LCA-Val-Lys)을 수득하였다(37 mg, 87%).

- [445] (S)-6-amino-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)hexanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.77-0.91 (m, 13H), 0.97-1.42 (m, 23H), 1.45-1.70 (m, 8H), 1.73-1.85 (m, 3H), 1.89-2.08 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 4.02 (t, J = 6.76 Hz, 1H, CH), 4.45 (bs, 1H, OH), 7.37 (d, J = 5.60 Hz, 1H, NH), 7.95 (d, J = 8.08 Hz, 1H, NH).

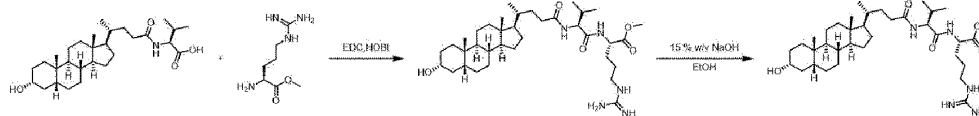
[446]

[447] <실시예 36>

(S)-5-구아니디노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)

-3-메틸부탄아미도)펜탄산의 제조 (LCA-Val-Arg)

[448]



[449] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Arginine methyl ester dihydrochloride (0.252 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.273 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.273 mmol)을 dry DMF 2 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.273 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(102 mg, 70%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (22 mg, 0.034 mmol)를 Ethanol 1 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 1 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 36; LCA-Val-Arg)을 수득하였다(19 mg, 88%).

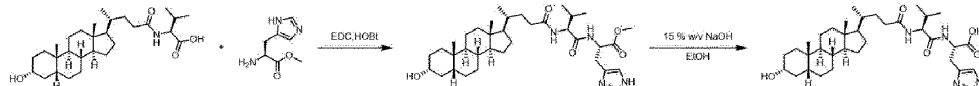
[450] (S)-5-guanidino-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)pentanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.90 (m, 13H), 0.96-1.25 (m, 12H), 1.27-1.39 (m, 7H), 1.44-1.54 (m, 4H), 1.57-1.84 (m, 6H), 1.88-2.05 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 3.09 (q, J = 6.36 Hz, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H, H-OH), 4.13-4.19 (m, 2H), 6.87 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.57 (t, J = 5.24 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.44 Hz, 1H, NH), 8.21 (d, J = 7.48 Hz, 1H, NH), 12.64 (bs, 1H, COOH).

[451]

[452] <실시예 37>

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산의 제조 (LCA-Val-His)

[453]



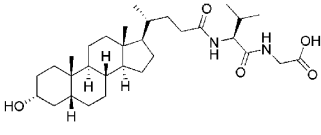
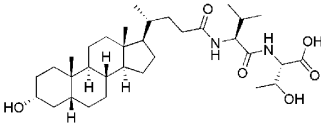
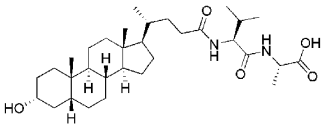
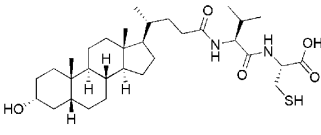
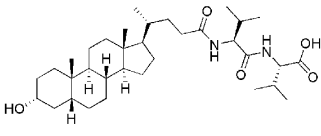
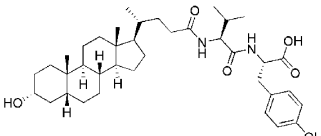
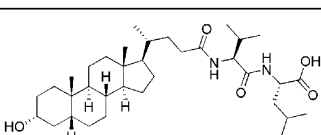
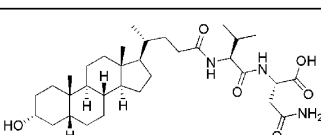
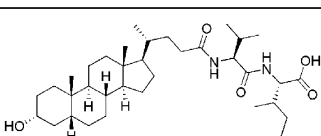
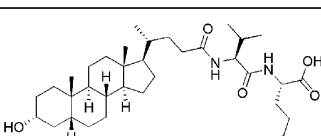
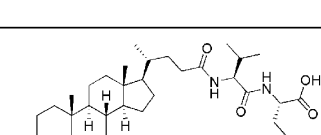
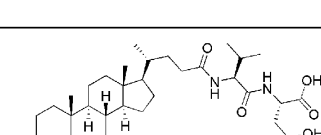
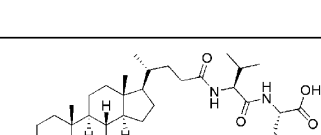
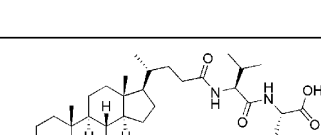
[454] 출발물질 Lithocholic acid-Val (100 mg, 0.210 mmol)와 L-Histidine Methyl ester dihydrochloride (0.252 mmol), N-Methylmorpholine (NMM) (0.273 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.273 mmol)을 dry DMF 2 mL 에 녹인다. 이후 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) (0.273 mmol)를 추가하고, 실시예 1의 화합물과 같은 방법으로 중간체를 얻어냈다(104 mg, 79%). Protection 된 부분을 제거하기 위해 중간체 (50 mg, 0.079 mmol)를 Ethanol 2 mL 에 녹여 sodium hydroxide 15% w/v 2 mL 을 넣고 30분 동안 반응 진행 하였다. 이후 실시예 1의 화합물과 동일하게 탈보호화 (deprotection)를 진행하여 최종 화합물(실시예 37; LCA-Val-His)을 수득하였다(20 mg, 41%).

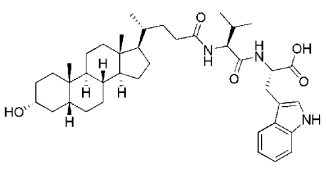
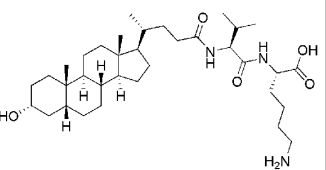
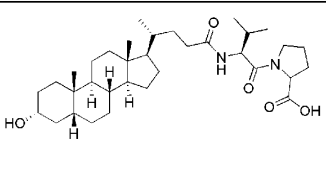
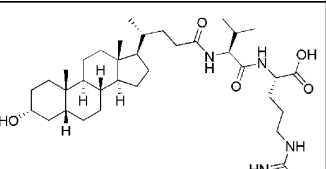
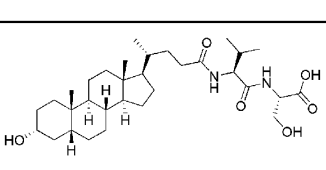
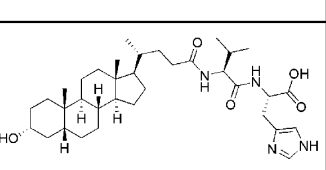
[455] (S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)pentanamido)-3-methylbutanamido)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.59 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.91 (m, 13H), 0.96-1.24 (m, 11H), 1.27-1.38 (m, 7H), 1.45-1.71 (m, 5H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.87-2.05 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 4.06 (t, J = 8.206 Hz, 1H, CH), 4.50-4.58 (m, 1H, OH), 7.42 (s, 1H, CH), 7.91 (d, J = 8.56 Hz, 1H, NH), 8.42 (d, J = 7.60 Hz, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, CH), 12.92 (bs, 1H, COOH), 14.18 (bs, 1H, NH).

[456]

[457] 하기 표 2에 실시예 18 내지 37의 화학구조식을 나타내었다.

[458] [표2]

실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
18 (LCA-Val-Gly)		28 (LCA-Val-Thr)	
19 (LCA-Val-Ala)		29 (LCA-Val-Cys)	
20 (LCA-Val-Val)		30 (LCA-Val-Tyr)	
21 (LCA-Val-Leu)		31 (LCA-Val-Asn)	
22 (LCA-Val-Ile)		32 (LCA-Val-Gln)	
23 (LCA-Val-Met)		33 (LCA-Val-Asp)	
24 (LCA-Val-Phe)		34 (LCA-Val-Glu)	

25 (LCA-Val-Tr p)		35 (LCA-Val-L ys)	
26 (LCA-Val-Pr o)		36 (LCA-Val-Arg)	
27 (LCA-Val-Ser)		37 (LCA-Val-His)	

[459]

[460] <실시예 38>

1-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노일)피롤리딘-2-카르복실산의 제조 (LCA-Pro)

[461] Lithocholic acid (100 mg, 0.264 mmol)와 L-Proline methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 38; LCA-Pro)을 수득하였다.

[462] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.82-0.91 (m, 7H), 0.98-1.22 (m, 10H), 1.23-1.39 (m, 7H), 1.45-1.71 (m, 6H), 1.72-1.95 (m, 6H), 1.99-2.31 (m, 4H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.18 (q, J = 4.17, 1H, CH), 12.33 (bs, 1H, COOH).

[463]

[464] <실시예 39>

(2S,3S)-3-하이드록시-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산의 제조 (LCA-Thr)

[465] Lithocholic acid와 L-Threonine methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 39; LCA-Thr)을 수득하였다.

[466] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.90 (m, 13H), 0.99-1.22 (m, 11H), 1.29-1.39 (m, 7H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.58-1.82 (m, 6H),

1.82-1.88 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 1H, CHCHCH₃CH₂), 4.45 (s, 1H, OH), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, NH). 12.50 (bs, 1H, COOH).

[467]

[468] <실시예 40>

(R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메르캅토프로판산의 제조 (LCA-Cys)

[469] Lithocholic acid와 L-Cysteine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 40; LCA-Cys)을 수득하였다.

[470] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.82-0.93 (m, 7H), 0.98-1.24 (m, 10H), 1.26-1.40 (m, 7H), 1.44-1.71 (m, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H, OH), 8.13 (d, J = 7.20, 1H, NH), 12.80 (bs, 1H, COOH).

[471]

[472] <실시예 41>

(S)-5-아미노-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-5-옥소펜탄산의 제조 (LCA-Gln)

[473] Lithocholic acid와 L-Glutamine tert butyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 41; LCA-Gln)을 수득하였다.

[474] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.61 (s, 3H, CH₃), 0.84-0.92 (m, 7H), 1.01-1.12 (m, 5H), 1.16-1.27 (m, 9H), 1.31-1.40 (m, 5H), 1.45-1.56 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 6.79 (s, 1H, NHH), 7.30 (s, 1H, NHH), 8.08 (d, J = 7.84, 1H, NH), 12.51 (bs, 1H, COOH).

[475]

[476] <실시예 42>

(S)-5-구아니디노-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산의 제조 (LCA-Arg)

[477] Lithocholic acid와 L-Arginine methyl ester dihydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 42; LCA-Arg)을 수득하였다.

[478] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H, CH₃), 0.83-0.90 (s, 7H), 0.99-1.22 (m, 12H), 1.29-1.39 (m, 8H), 1.45-1.56 (m, 4H), 1.58-1.70 (m, 4H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.03 (d, J = 5.08, 1H), 3.92 (q, J = 6.64, 1H), 4.44 (s, 1H, OH), 5.76 (s, 1H), 7.17-7.84 (m, 4H), 9.30 (s, 1H).

[479]

[480] <실시예 43>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산의 제조 (LCA-His)

[481] Lithocholic acid와 L-Histidine methyl ester dihydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 43; LCA-His)을 수득하였다.

[482] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.58 (s, 3H, CH₃), 0.80-0.89 (s, 7H), 0.96-1.22 (m, 10H), 1.26-1.39 (m, 8H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 15.24, 9.84 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 15.10, 5.22 Hz, 1H), 4.44-4.56 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.44, 1H, NH), 8.94 (s, 1H), 13.98 (bs, 1H).

[483]

[484] <실시예 44>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산의 준비 (LCA-Val)

[485] Lithocholic acid와 L-Valine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 44; LCA-Val)을 수득하였다.

[486] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H), 0.80-0.95 (m, 13H), 0.95-2.27 (m, 28H), 3.30-3.33 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 12.46 (bs, 1H).

[487]

[488] <실시예 45>

2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-아세트산의 준비 (LCA-Gly)

[489] Lithocholic acid와 L-Glycine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 45; LCA-Gly)을 수득하였다.

[490] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.60 (s, 3H), 0.83-0.90 (m, 6H), 0.92-2.18 (m, 28H), 3.19-3.33 (m, 1H), 3.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 12.45 (bs, 1H).

[491]

[492] <실시예 46>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-프로판산의 준비 (LCA-Ala)

- [493] Lithocholic acid와 L-Alanine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 46; LCA-Ala)을 수득하였다.
- [494] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H), 0.83-0.93 (m, 9H), 0.98-2.16 (m, 28H), 3.19-3.33 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 12.45 (bs, 1H).
- [495]
- [496] <실시예 47>
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산의 준비 (LCA-Leu)
- [497] Lithocholic acid와 L-Leucine Methyl Ester Hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 47; LCA-Leu)을 수득하였다.
- [498] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H), 0.83-0.90 (m, 13H), 0.92-2.18 (m, 30H), 3.29-3.36 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 8.00-8.20 (m, 1H), 12.43 (bs, 1H).
- [499]
- [500] <실시예 48>
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산의 준비 (LCA-Met)
- [501] Lithocholic acid와 L-Methionine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 48; LCA-Met)을 수득하였다.
- [502] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H), 0.83-0.90 (m, 7H), 0.92-2.18 (m, 34H), 3.19-3.33 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 8.00-8.09 (m, 1H), 12.57 (bs, 1H).
- [503]
- [504] <실시예 49>
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-페닐프로판산의 준비 (LCA-Phe)
- [505] Lithocholic acid와 L-Phenylalanine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 49; LCA-Phe)을 수득하였다.
- [506] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.58 (s, 3H), 0.78-0.88 (m, 6H), 0.91-2.09 (m, 28H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H), 7.07-7.28 (m, 5H), 7.85-7.97 (m, 1H), 12.45 (bs, 1H)
- [507]

[508] <실시예 50>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산의 준비 (LCA-Trp)

[509] Lithocholic acid와 L-Tryptophan Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 50; LCA-Trp)을 수득하였다.

[510] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ = 0.61 (s, 3H), 0.79-0.91 (m, 7H), 0.91-2.12 (m, 28H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 12.56 (bs, 1H).

[511]

[512] <실시예 51>

(S)-3-hydroxy-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)프로판산의 준비 (LCA-Ser)

[513] Lithocholic acid와 L-Serine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 51; LCA-Ser)을 수득하였다.

[514] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ = 0.60 (s, 3H), 0.83-0.91 (m, 7H), 0.91-1.40 (m, 18H), 1.42-1.96 (m, 7H), 1.99-2.21 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.93 (bs, 1H), 7.93 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 12.51 (bs, 1H).

[515]

[516] <실시예 52>

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산의 준비 (LCA-Tyr)

[517] Lithocholic acid와 L-Tyrosine Methyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 52; LCA-Tyr)을 수득하였다.

[518] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ = 0.58 (s, 3H), 0.80-0.91 (m, 7H), 0.91-1.39 (m, 17H), 1.42-1.83 (m, 7H), 1.85-2.11 (m, 3H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.99-8.04 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.57 (bs, 1H).

[519]

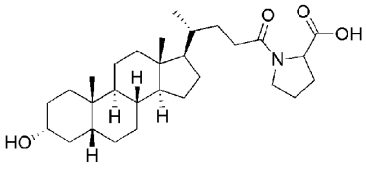
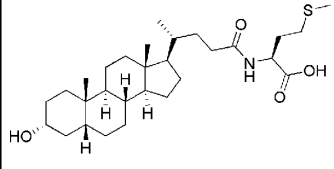
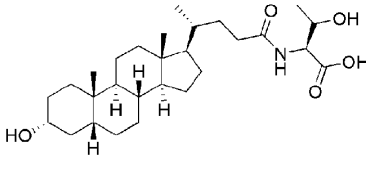
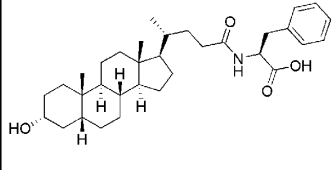
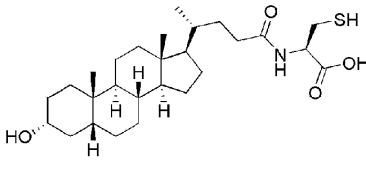
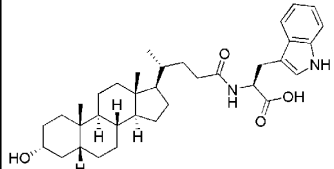
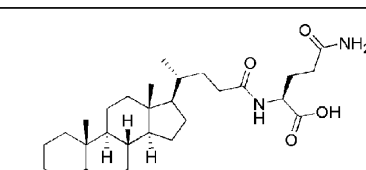
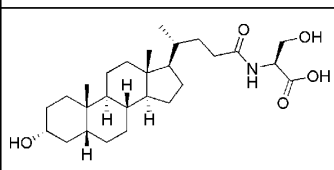
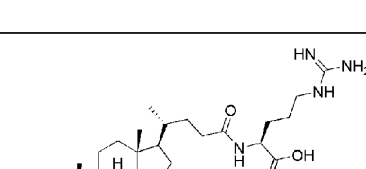
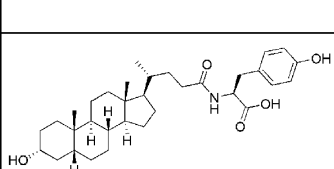
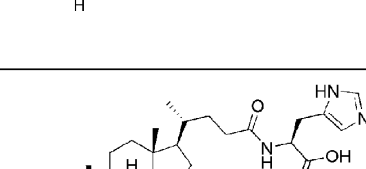
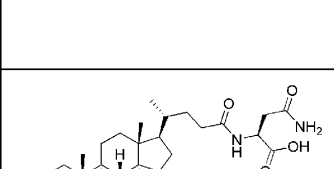
[520] <실시예 53>

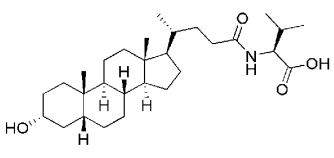
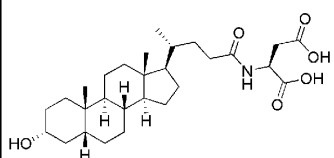
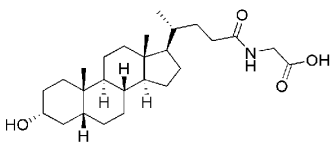
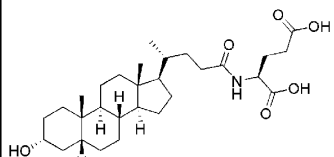
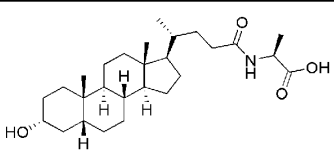
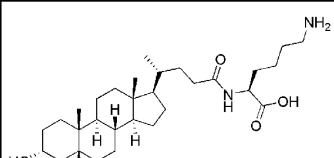
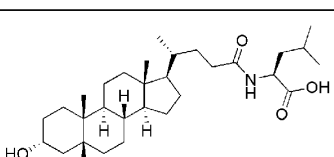
(S)-4-amino-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-4-옥소부탄산의 준비 (LCA-Asn)

- [521] Lithocholic acid와 L-Asparagine tert-butyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 53; LCA-Asn)을 수득하였다.
- [522] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.61 (s, 3H), 0.83-0.93 (m, 7H), 0.95-2.16 (m, 27H), 2.36-2.56 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.92-7.99 (m, 1H), 12.45 (bs, 1H).
- [523]
- [524] <실시예 54>
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)숙신산의 준비 (LCA-Asp)
- [525] Lithocholic acid와 L-Aspartic acid dimethyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 54; LCA-Asp)을 수득하였다.
- [526] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H), 0.81-0.90 (m, 7H), 0.91-2.16 (m, 28H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 8.08-8.16 (m, 1H), 12.37 (bs, 1H), 12.62 (bs, 1H).
- [527]
- [528] <실시예 55>
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄디오익산의 준비 (LCA-Glu)
- [529] Lithocholic acid와 Dimethyl L-Glutamate Hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 1과 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 55; LCA-Glu)을 수득하였다.
- [530] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.60 (s, 3H), 0.83-0.91 (m, 7H), 0.91-2.20 (m, 27H), 2.20-2.55 (m, 4H), 3.32-3.37 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H), 8.01-8.10 (m, 1H), 12.50 (bs, 2H).
- [531]
- [532] <실시예 56>
(S)-6-amino-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)헥산산의 준비 (LCA-Lys)
- [533] Lithocholic acid와 Nepsilon-Benzylloxycarbonyl-L-Lysine benzyl ester hydrochloride를 출발물질로 하여 상기 화합물 35와 같은 방법을 통해 최종 화합물(실시예 56; LCA-Lys)을 수득하였다.
- [534] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0.59 (s, 3H), 0.75-2.17 (m, 42H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H).
- [535]

[536] 하기 표 3에 실시예 38 내지 56의 화학구조식을 나타내었다.

[537] [표3]

실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
38 (LCA-Pro)		48 (LCA-Met)	
39 (LCA-Thr)		49 (LCA-Phe)	
40 (LCA-Cys)		50 (LCA-Trp)	
41 (LCA-Gln)		51 (LCA-Ser)	
42 (LCA-Arg)		52 (LCA-Tyr)	
43 (LCA-His)		53 (LCA-Asn)	

44 (LCA-Val))		54 (LCA-Asp))	
45 (LCA-Gly))		55 (LCA-Glu))	
46 (LCA-Ala))		56 (LCA-Lys))	
47 (LCA-Leu))			

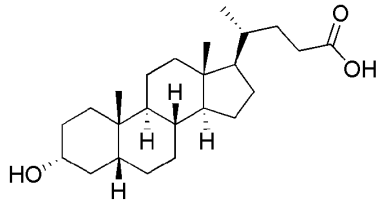
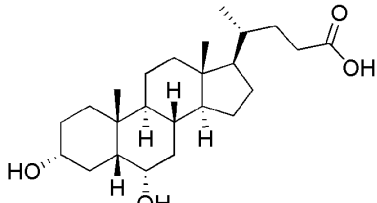
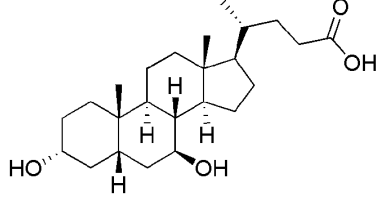
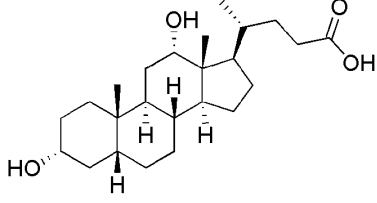
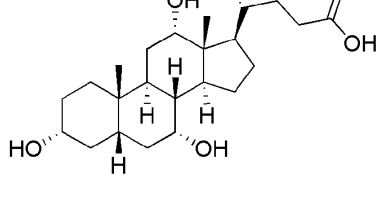
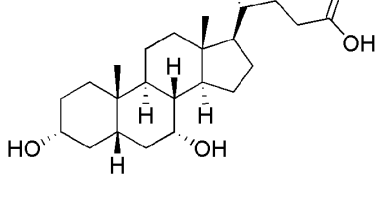
[538]

[539] <비교예 1 내지 6> 리토콜린산 및 이의 유도체의 준비

[540] 비교예로서, 공지의 화합물 리토콜린산(Lithocholic acid, LCA), 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 콜산(cholic acid, CA), 하시오데옥시콜산(Hyodeoxycholic acid, HDCA), 데옥시콜산(deoxycholic acid, DCA) 및 케노데옥시콜산(Chenodeoxycholic acid, CDCA)을 준비하였다.

[541] 상기 비교예 1 내지 6의 화학구조식을 하기 표 4에 나타내었다.

[542] [표4]

비교예	화학구조식	비교예	화학구조식
1 (LCA)		4 (HDCA)	
2 (UDCA)		5 (DCA)	
3 (CA)		6 (CDCA)	

[543]

[544] <실험예 1> preS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능 평가

[545] 1-1. 실시예 1, 실시예 38 내지 56 및 비교예 1의 비교

[546] NTCP를 발현하는 세포주인 HepG2-hNTCP-C4 cell line을 6 well plate에 2×10^5 /well의 density로 seeding하고, 2 day overnight incubation 후에 confluency가 80% 되었을 때, 4°C에 30분 incubation 하였다. 이후 PreS1 (Myr-GTNLSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFNPNKDHWPENQV-Lys(FITC)) 20 nM과 실시예 1, 실시예 38 내지 56의 화합물 또는 비교예 1의 화합물을 각각 50 μ M의 농도로 4 °C의 배지(culture media)에 희석하여 처리하고, 2시간 후 media를 suction한 후 4 °C의 PBS로 3회 워싱(washing)하였다. 세포를 plate로부터 떨어트리기 위하여 0.5 mM EDTA PBS solution을 500 μ l 처리하여 37 °C에 15분간 incubation하여 세포가 떨어지는지 광학현미경을 통하여 확인하였다. 세포를 pipeting하여 모두 떼어낸 후, 1.5 ml tube에 모으고 centrifugation(4000 rpm, 4 °C, 3분)하였다. Supernatant를 suction한 후 pellet을 4°C

PBS로 3회 워싱한 다음 flow cytometry를 통하여 green fluorescence를 측정하였다. 이때, NTCP의 substrate로 알려져 있는 화합물로서, HBV 또는 HDV의 진입을 감소시키는 것으로 알려진 타우로콜산(Taurocholic acid, TCA)을 양성 대조군(positive control)로 사용하였다.

- [547] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 1, 실시예 38 내지 56 및 비교예 1의 화합물에 대하여, PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합을 억제할 수 있는 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [548] 도 1의 상단의 그래프에서 검은색(1)과 붉은색(2)은 각각 아무것도 처리하지 않은 음성 대조군(negative control)과 PreS1만 처리한 HBV 유발균(HBV preS1)을 의미한다. 파란색(HBV preS1+HBV entry inhibitor)(3)은 각각의 실시예 또는 비교예에 대한 형광값으로, 음성 대조군에 가까울수록 PreS1과 NTCP 세포주와의 결합을 억제하였다고 평가할 수 있다. 도 1의 하단의 그래프는 PreS1만 처리한 HBV 유발균(HBV PreS1) 대비 형광의 상대적 값(%)을 나타낸 것으로, 값이 낮을수록 PreS1과 NTCP의 결합을 억제하였다고 할 수 있다.
- [549] 분석 결과, 비교예 1(LCA) 대비, 실시예 46(LCA-Ala), 44(LCA-Val), 47(LCA-Leu), 1(LCA-Ile), 48(LCA-Met), 49(LCA-Phe), 50(LCA-Trp), 38(LCA-Pro), 51(LCA-Ser), 39(LCA-Thr), 40(LCA-Cys), 52(LCA-Tyr), 실시예 56(LCA-Lys) 및 43(LCA-His)의 상대적 형광 세기가 낮게 나타났고, 실시예 44(LCA-Val), 47(LCA-Leu), 1(LCA-Ile), 48(LCA-Met), 50(LCA-Trp), 38(LCA-Pro), 39(LCA-Thr), 40(LCA-Cys) 및 52(LCA-Tyr)에서 더 낮은 상대적 형광 세기를 나타내었다.
- [550] 이 중에서도 실시예 44(LCA-Val), 47(LCA-Leu), 1(LCA-Ile), 48(LCA-Met), 50(LCA-Trp), 38(LCA-Pro), 40(LCA-Cys) 및 52(LCA-Tyr)은 상대적 형광 세기가 20% 이하로 나타나 결합 억제력이 현저히 우수한 것으로 확인되었으며, 특히, PreS1만 처리한 HBV 유발균(HBV PreS1) 대비 상대적 형광 세기가 5% 미만으로 나타난 실시예 44(LCA-Val), 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 50(LCA-Trp) 및 실시예 52(LCA-Tyr)의 화합물의 억제능이 가장 우수한 것을 확인하였다.
- [551]
- [552] 1-2. 실시예 1, 44, 50 및 52의 처리농도별 비교
- [553] 상기 실험예 1-1에서 억제능이 좋았던 4가지 화합물인 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 50(LCA-Trp), 실시예 52(LCA-Tyr) 및 실시예 44(LCA-Val)에 대하여 추가적으로 농도 의존성이 있는지를 확인하였다. 실험 방법은 상기 실험예 1-1과 동일하며, PreS1 20 nM과 각 화합물을 4가지 농도(0.2 μ M, 2 μ M, 10 μ M, 50 μ M)로 처리하였다.
- [554] 도 2는 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 50(LCA-Trp), 실시예 52(LCA-Tyr) 및 실시예 44(LCA-Val)의 화합물에 대하여 PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [555] 그래프에서 각각 아무것도 처리하지 않은 음성 대조군(negative control)과 PreS1만 처리한 HBV 유발균(HBV PreS1)을 나타내며, 실시예 화합물을 처리한

군(HBV PreS1+HBV entry inhibitor)은 농도별로 표시하였다.

- [556] 도 2에 나타난 바와 같이, 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 50(LCA-Trp), 실시예 52(LCA-Tyr) 및 실시예 44(LCA-Val) 모두 농도 의존적으로 PreS1과 NTCP 발현세포주의 결합을 억제하는 효과가 있음을 확인하였다.
- [557]
- [558] 1-3. 실시예 1 내지 3, 실시예 6 내지 11, 실시예 14 내지 15, 실시예 44 및 비교예 1 내지 6의 비교
- [559] 담즙산과 아미노산으로 구성된 화합물 간의 구조적 유사성(Structure-activity relationship)이 있을 것이라 예상하여 비교예 1(Lithocholic acid, LCA), 비교예 2(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 비교예 3(Cholic acid, CA), 비교예 4(Hyodeoxycholic acid, HDCA), 비교예 5(Deoxycholic acid, DCA) 및 비교예 6(Chenodeoxycholic acid, CDCA) 각각의 담즙산에 대하여 PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합의 억제능 평가 실험을 진행하였으며, 또한, 실시예 1(LCA-Ile)과 실시예 44(LCA-Val) 및 이에 대하여 담즙산 부분(Lithocholic acid)을 상기 비교예 2 내지 6의 다른 종류의 담즙산으로 치환한 화합물인 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 6(CA-Ile), 실시예 7(CA-Val), 실시예 8(HDCA-Ile), 실시예 9(HDCA-Val), 실시예 10(DCA-Ile), 실시예 11(DCA-Val), 실시예 14(CDCA-Ile), 실시예 15(CDCA-Val)에 대하여 PreS1 및 NTCP 발현세포주의 결합 억제능 평가 실험을 진행하였다. 실험 방법은 상기 실험에 1-1과 동일하며, PreS1 20 nM과 함께 상기 비교예 1 내지 6 및 실시예 1 내지 3, 실시예 6 내지 11, 실시예 14 내지 15, 실시예 44의 18가지 화합물을 50 μ M의 농도로 처리하였다.
- [560] 도 3은 본 발명에 따른 실시예 1 내지 3, 실시예 6 내지 11, 실시예 14 내지 15, 실시예 44 및 비교예 1 내지 6의 화합물에 대하여, PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [561] 분석 결과, 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 8(HDCA-Ile), 실시예 9(HDCA-Val), 실시예 10(DCA-Ile) 및 실시예 14(CDCA-Ile)의 화합물이 PreS1과 NTCP 발현세포주의 결합 억제능이 상대적으로 우수한 것을 확인하였다.
- [562]
- [563] 1-4. 실시예 4 내지 5, 실시예 12 내지 13, 실시예 16 내지 17 및 비교예 2, 5 및 6의 비교
- [564] 도 9은 본 발명에 따른 실시예 4 내지 5, 실시예 12 내지 13, 실시예 16 내지 17 및 비교예 2(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 비교예 5(Deoxycholic acid, DCA) 및 비교예 6(Chenodeoxycholic acid, CDCA)의 화합물에 대하여, PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합을 억제할 수 있는 정도를 확인하기 위해 평가 실험을 진행하였다. 실험 방법은 상기 실험에 1-1과 동일하다.
- [565] 도 9의 상단의 그래프에서 회색(3)과 붉은색(2)은 각각 아무것도 처리하지 않은

음성 대조군(Not-treated)과 PreS1만 처리한 HBV 유발군(PreS1-FITC)을 의미한다. 파란(1)색은 각각의 실시예 또는 비교예에 대한 형광값이다.

- [566] 분석 결과, 비교예 2(UDCA)를 실시예 4(UDCA-Trp) 또는 실시예 5(UDCA-Tyr)와 비교한 경우, 실시예 4 또는 실시예 5의 상대적 형광 세기가 낮게 나타났다. PreS1만 처리한 HBV 유발군(PreS1-FITC) 대비 경쟁적 억제 정도가 2배 내외로 차이가 나는 것으로 보아 결합 억제력이 우수한 것으로 확인되었다.
- [567] 비교예 5(DCA)를 실시예 12(DCA-Trp) 또는 실시예 13(DCA-Tyr)과 비교한 경우, 실시예 12 또는 실시예 13의 상대적 형광 세기가 같거나 낮게 나타났다. PreS1만 처리한 HBV 유발군(PreS1-FITC) 대비 경쟁적 억제 정도가 비교예 5와 실시예 12를 비교한 경우 11.6% 차이가 나는 것으로 보아 결합 억제력이 우수한 것으로 확인되었다.
- [568] 비교예 6(CDCA)을 실시예 16(CDCA-Trp) 또는 실시예 17(CDCA-Tyr)과 비교한 경우, 실시예 16 또는 실시예 17의 상대적 형광 세기가 낮게 나타났다. PreS1만 처리한 HBV 유발군(PreS1-FITC) 대비 경쟁적 억제 정도가 비교예 6과 실시예 16을 비교한 경우 17.8% 차이가 나는 것으로 보아 결합 억제력이 우수한 것으로 확인되었다.
- [569]
- [570] 1-5. 실시예 4의 처리농도별 비교
- [571] 상기 실험예 1-4에서 억제능이 좋았던 화합물인 실시예 4(UDCA-Trp)에 대하여 추가적으로 농도 의존성이 있는지를 확인하였다. 실험 방법은 상기 실험예 1-1과 동일하며, PreS1 20 nM과 각 화합물을 4가지 농도(2 μ M, 10 μ M, 20 μ M, 50 μ M)로 처리하였다.
- [572] 도 10는 본 발명에 따른 실시예 4(UDCA-Trp)의 화합물에 대하여 PreS1과 NTCP 발현세포주와의 결합 억제능을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [573] 그래프에서 회색(3)과 붉은색(2)은 각각 아무것도 처리하지 않은 음성 대조군(Not-treated)과 PreS1만 처리한 HBV 유발군(PreS1-FITC)을 의미하며, 파란색(1)은 4가지 농도로 처리한 실시예 4(UDCA-Trp) 화합물을 형광값으로 각각 나타낸 값을 말한다.
- [574] 도 10에 나타난 바와 같이, 실시예 4(UDCA-Trp) 농도 의존적으로 PreS1과 NTCP 발현세포주의 결합을 억제하는 효과가 있음을 확인하였다.

[575]

[576] **<실험예 2> 형광표지된 PreS1 peptide결합 억제능 평가**

- [577] 상기 실험예 1-1 내지 1-3의 결과를 바탕으로 실시예 1(LCA-Ile)과 실시예 44(LCA-Val), 그리고 인체에서 분해되었을 때 독성이 적다고 알려진 UDCA에 아미노산을 결합시킨 형태인 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val) 대하여 PreS1과 NTCP의 결합 억제능 평가 실험을 진행하였다.
- [578] 구체적으로, fibronectin으로 coating된 cover slip을 24 well plate에 놓은 후, NTCP를 발현하는 세포주인 HepG2-hNTCP-C4 세포주를 1×10^5 의 density로

seeding하여 overnight incubation한다. 이후 PreS1 20 nM, 실시예 1, 8, 9 및 44의 화합물을 각각 50 μ M의 농도로 4°C의 culture media에 희석하여 처리하였다. 2시간 후 media를 suction한 후 4°C의 PBS로 2회 워싱하고, 4% Paraformaldehyde로 20 분간 fixation을 한 후 4°C의 PBS로 2회 워싱하였다. 이후 4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)를 300 nM로 처리하여 20분간 핵을 염색한 후 증류수(DW)로 1회, 4°C의 PBS로 2회 워싱하였다. 이후에 Mounting Media 10 μ l를 Slide Glass에 loading하고 그 위에 cover slip을 놓은 후, 형광현미경을 이용하여 관찰하였다.

[579] 도 4는 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val)의 화합물에 대하여, 형광표지된 preS1 peptide결합 억제능을 형광이미징을 통해 나타낸 그래프이다.

[580] PreS1에 conjugation된 FITC에 의해 NTCP를 발현하는 세포주에 PreS1이 결합하게 되면 녹색 형광을 관찰할 수 있다. 실험 결과 PreS1만 처리한 HBV 유발균에 비하여 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val) 각각의 화합물을 두 가지 농도(10 μ M, 50 μ M)로 처리하였을 때, 농도에 의존적으로 PreS1과 NTCP의 결합을 억제하였음을 확인하였다.

[581]

[582] <실험 예 3> 세포독성 평가

[583] 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val)에 대하여 인간 T 림프구 유래 세포주인 Jurkat 세포주에서 세포독성을 평가하였다. 96 well plate에 Jurkat 세포주를 5×10^4 의 density로 seeding하여 overnight incubation한 후, 24시간 또는 48시간 동안 0.2 μ M ~ 50 μ M로 각각의 화합물을 처리하였다. Cell viability를 측정하는 용도의 시약인 WST-1을 10 μ l/well loading한 후 2시간 후에 microplate reader를 이용하여 440 nm에서 흡광도를 측정하였다. DMSO만 처리한 음성 대조군(negative control, NC)의 평균값을 1로 계산하여 나머지 실험군에 대한 세포독성을 평가하였다.

[584] 도 5는 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile) 및 실시예 3(UDCA-Val)의 화합물에 대하여, 세포수준에서의 독성을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

[585] 24시간과 48시간 화합물을 처리하였을 때, 대체적으로 세포독성은 거의 나타나지 않았다. LCA(Lithocholic acid) 기반의 화합물인 실시예 1 및 실시예 44보다 UDCA 기반 화합물인 실시예 2 및 실시예 3에서 더 적은 독성을 보임을 확인할 수 있었다.

[586]

[587] <실험 예 4> 세포내 HBV 바이러스 침입 억제능 평가

[588] 4-1. 바이러스 감염 실험 프로토콜

[589] 세포내 HBV 바이러스 진입(침입) 억제능을 평가하기 위하여, HBV 바이러스

코어(core) 부분에 있는 항원으로서 높은 감염력과 관련이 있는 HBe Ag 측정을 위한 효소면역 측정법(ELISA) 분석 및 HBV의 DNA를 측정하기 위한 서던 블랏(southern blot) 분석을 수행하였다. 상기 두가지 분석을 수행하기 위한 바이러스 감염 실험 프로토콜은 도 6에 나타난 바와 같다.

- [590] 구체적으로, HepG2-NTCP 세포주를 6well plate에 배양하여, overnight incubation 한 후, HBV inhibitor들을 20 μ M로 처리하고, 양성 대조군(positive control)인 미르클루덱스-B(Myrludex-B, MyrB)를 200 nM로 처리한 후 24시간 배양하였다. 세포에 HBV 3000 genome equivalent per ml/cell (Geq/cell)이 되도록 바이러스 감염(HBV infection)을 한 후, 세포막에 붙지 못한 바이러스를 제거하기 위해 바이러스 감염 후 하루 뒤에 세포배양액을 교체(medium changing, MC)하였다. 세포내로 진입한 바이러스의 양을 측정하기 위하여 바이러스 감염 4일 후에 배양액 교체(MC)를 한번 더 시행하였다. 교체 2일 후 상층액으로 HBe Ag ELISA 분석을 진행하였고, 세포 펠렛(pellet)으로는 서던 블랏(southern blot) 분석을 진행하였다.

[591]

[592] 4-2. HBe Ag ELISA 분석

- [593] 상기 실험예 4-1의 방법으로 수득된 상층액을 대상으로 HBe Ag ELISA 키트(sanbio, Wantai HBe Ag ELISA, cat#WB-2496)를 이용하여 HBe Ag ELISA 분석을 실시하였다.

- [594] 먼저, Capture Ab가 코팅된 96well plate에 음성 대조군(negative control; Mock), 양성 대조군(positive control; MyrB) 및 본 발명에 따른 시료(sample)을 50 μ l씩 triplicate가 되도록 로딩(loading) 하였다. 이 때, 시료로는 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 51(LCA-Ser), 실시예 55(LCA-Glu), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 25(LCA-Val-Trp), 실시예 10(DCA-Ile), 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA)를 사용하였다.

- [595] HRP-conjugated detection antibody를 50 μ l씩 각 well 에 로딩한 후, 37 °C에서 30분간 반응시킨다. Washing buffer (1X PBS, 0.5% Tween20)를 200 μ l씩 넣어 5회 워싱(washing)하였다. Chromogen solution A 50 μ l 및 chromogen solution B 50 μ l씩을 각 well에 넣고 37 °C에서 15분간 어둡게 반응시켰다. Stop solution을 50 μ l씩 각 well에 넣고 반응을 중단시킨 후 450 nm 파장대에서 흡광도(optical density, O.D.) 수준을 측정하여 HBe Ag의 양을 측정하였다.

- [596] 도 7은 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 51(LCA-Ser), 실시예 55(LCA-Glu), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 25(LCA-Val-Trp), 실시예 10(DCA-Ile), 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA) 화합물에 대하여, HBe Ag ELISA 분석을 통해 HBe Ag 흡광도(O.D.) 수준을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.

- [597] 분석 결과, 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 51(LCA-Ser),

실시에 2(UDCA-Ile), 실시에 3(UDCA-Val) 및 실시에 10(DCA-Ile)의 경우 음성 대조군(Mock) 대비 상대적으로 HBe Ag 흡광도 수준이 낮게 나타났고, 실시에 1(LCA-Ile), 실시에 44(LCA-Val), 실시에 2(UDCA-Ile), 실시에 3(UDCA-Val) 및 실시에 10(DCA-Ile)의 경우 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA)보다 낮은 것으로 나타나 HBV 바이러스 감염 억제 효능이 우수한 것을 확인하였다.

[598]

[599] 4.3. 서던 블랏 분석

[600] 상기 실험예 4-1의 방법으로 수득된 세포 펠렛(pellet)을 대상으로 실시에 1(LCA-Ile), 실시에 44(LCA-Val), 실시에 52(LCA-Tyr), 실시에 51(LCA-Ser), 실시에 55(LCA-Glu), 실시에 2(UDCA-Ile), 실시에 3(UDCA-Val), 실시에 25(LCA-Val-Trp), 실시에 10(DCA-Ile), 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA)를 사용하여 HBe Ag DNA 측정을 위한 서던 블랏(southern blot) 분석을 진행하였다.

[601] 먼저, 100 μ l HEPES lysis buffer (10 mM HEPES, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% NP-40)로 상기 세포 펠렛을 pipetting한 후, 얼음에 20분간 둔 후 4 °C, 13000 rpm 조건으로 centrifuge로 원심분리 하였다. 상층액만 새 마이크로튜브로 옮긴 후, 4.5 μ l nuclease buffer I (10 mM CaCl₂, 12 mM MgCl₂, DNase 10 unit)를 추가하여 37 °C에서 2시간 반응시키고, 26% PEG solution을 40 μ l 추가 한 후, 1시간동안 얼음에서 반응시켰다. 4 °C에서 13000 rpm으로 30분간 centrifuge 로 원심분리 한 후, 상층액을 깨끗하게 제거하였다. 100 μ l nuclease buffer II (10 mM Tris, 8 mM CaCl₂, 6mM MgCl₂)으로 펠렛을 풀어준 후, 0.5 % SDS buffer (25 mM Tris, 10 mM EDTA, 0.5 % SDS, 100 mM NaCl) 287.5 μ l를 추가하고, 20 mg/ml의 proteinase K를 12.5 μ l 추가 한 다음, 37 °C에서 2시간 동안 반응시켰다.

Phenol-chloroform-isoamyl alcohol을 400 μ l 추가한 다음, 볼텍싱(vortexing)하여 실온에서 13000 rpm으로 원심분리하고, 상층액을 새 튜브로 옮긴 후, 3 M NaOAc 40 μ l 추가 한 뒤 100% 에탄올을 800 μ l 추가하여 inverting 한 후 -20 °C에서 overnight 반응시켰다. 4 °C, 13000 rpm으로 30분 동안 원심분리 한 후 상층액은 제거하여 얻은 펠렛에 70 % 에탄올을 800 μ l 추가하고 섞어준 후, 4 °C에서 13000 rpm 10분간 원심분리 한 후 상층액을 버렸다. HBV DNA 펠렛만 남기기 위하여 5분간 에탄올을 말린 후, TE buffer (10 mM Tris, 1mM EDTA) 15 μ l 로 펠렛을 다시 녹였다. 1% 아가로스 겔에 HBV DNA 샘플을 로딩한 후 전기영동 하였다. Denature buffer (0.25 N NaOH, 1 M NaCl)에 30분간 담귀서 HBV의 dsDNA를 ssDNA로 변성(denaturation) 하였다. Nylon membrane으로 transfer buffer(0.4 M NaOH)를 이용하여 겔의 DNA를 membrane으로 옮긴 다음, 2X SSC buffer(sigma, cat# 85639)에 membrane을 적셔주어 중화(neutralization)한 후, 공기중에 말렸다. Membrane을 Church buffer (10% BSA, 0.5 M EDTA, 1 M NaPi, 20% SDS)에 담그고 Mega prime kit (GE healthcare, RPN1607)를 이용하여 방사선동위원소를 혼성화(hybridization)하였다. Washing buffer (2X SSC, 0.1% SDS)로 3회 워싱(washing) 후 방사선 동위원소 측정 장비를 이용하여 측정하였고, 음성

대조군(Mock) 대비 상대적 복제율(relative replication, %)을 계산하여 나타내었다.

- [602] 도 8은 본 발명에 따른 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 51(LCA-Ser), 실시예 55(LCA-Glu), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 25(LCA-Val-Trp), 실시예 10(DCA-Ile), 비교예 1(LCA) 및 비교예 2(UDCA) 화합물에 대하여, 서던 블랏(southern blot) 분석을 통해 HBe Ag DNA 및 이를 정량화한 상대적 복제율(relative replication, %)을 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [603] 그 결과, 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 55(LCA-Glu), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val), 실시예 25(LCA-Val-Trp) 및 실시예 10(DCA-Ile)의 경우 음성 대조군(Mock) 대비 상대적으로 HBe Ag DNA 양이 적게 검출되었고, 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 52(LCA-Tyr), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val) 및 실시예 10(DCA-Ile)에서 80% 미만으로 검출되었다. 특히, 실시예 1(LCA-Ile), 실시예 44(LCA-Val), 실시예 2(UDCA-Ile), 실시예 3(UDCA-Val) 및 실시예 10(DCA-Ile)의 경우 70% 이하로 검출되어 세포내 HBV 바이러스 진입 억제 효능이 우수한 것을 확인하였다.
- [604]
- [605] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [606]
- [607] <제제예 1> 산제의 제조
- [608] 화학식 1의 화합물 2 g
- [609] 유당 1 g
- [610] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [611]
- [612] <제제예 2> 정제의 제조
- [613] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [614] 옥수수전분 100 mg
- [615] 유당 100 mg
- [616] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [617] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [618]
- [619] <제제예 3> 캡슐제의 제조
- [620] 화학식 1의 화합물 100 mg

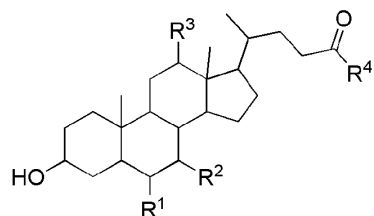
- [621] 옥수수전분 100 mg
- [622] 유당 100 mg
- [623] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [624] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [625]
- [626] <제제예 4> 주사제의 제조
- [627] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [628] 만니톨 180 mg
- [629] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 26 mg
- [630] 증류수 2974 mg
- [631] 통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.
- [632]
- [633] 건강기능식품의 제조예
- [634] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태의 건강기능식품으로 제조 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 유효물질을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 건강기능식품의 제조방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [635]
- [636] <건강기능식품 제조예 1> 건강기능식품의 제조
- [637] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [638] 비타민 혼합물 적량
- [639] 비타민 A 아세테이트 70 μg
- [640] 비타민 E 1.0 mg
- [641] 비타민 B1 0.13 mg
- [642] 비타민 B2 0.15 mg
- [643] 비타민 B6 0.5 mg
- [644] 비타민 B12 0.2 μg
- [645] 비타민 C 10 mg
- [646] 비오틴 10 μg
- [647] 니코틴산아미드 1.7 mg
- [648] 엽산 50 μg
- [649] 판토텐산 칼슘 0.5 mg
- [650] 무기질 혼합물 적량
- [651] 황산제1철 1.75 mg
- [652] 산화아연 0.82 mg
- [653] 탄산마그네슘 25.3 mg

- [654] 제1인산칼륨 15 mg
- [655] 제2인산칼슘 55 mg
- [656] 구연산칼륨 90 mg
- [657] 탄산칼슘 100 mg
- [658] 염화마그네슘 24.8 mg
- [659]
- [660] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능성 식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능성 식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능성 식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.
- [661]
- [662] <건강기능식품 제조예 2> 건강 기능 음료의 제조
- [663] 화학식 1의 화합물 100 mg
- [664] 구연산 100 mg
- [665] 올리고당 100 mg
- [666] 매실농축액 2 mg
- [667] 타우린 100 mg
- [668] 정제수를 가하여 전체 500 mL
- [669]
- [670] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85 °C에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다. 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.
- [671]
- [672] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허 청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 담즙산에 아미노산이 결합된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에 있어서,

R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

R⁴는 또는

이고 ;

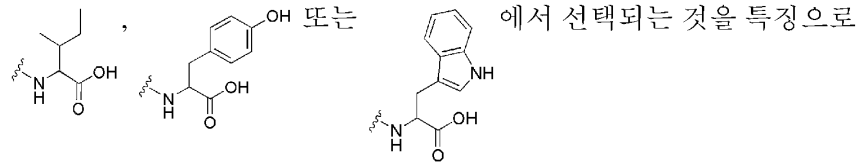
R⁵는 또는

또는

또는

NH₂ 염.

[청구항 2]



하는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 담즙산은 리토콜린산(Lithocholic acid, LCA), 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 콜산(Cholic acid, CA), 하이오데옥시콜산(Hyodeoxycholic acid, HDCA), 데옥시콜산(Deoxycholic acid, DCA) 및 케노데옥시콜산(Chenodeoxycholic acid, CDCA)으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- 1)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Ile);
- 2)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (UDCA-Ile);
- 3)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (UDCA-Val);
- 4)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (UDCA-Trp);
- 5)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (UDCA-Tyr);
- 6)
(2S,3R)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트

리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산 (CA-Ile);

7)

(S)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산 (CA-Val);

8)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (HDCA-Ile);

9)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (HDCA-Val);

10)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (DCA-Ile);

11)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (DCA-Val);

12)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (DCA-Trp);

13)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (DCA-Tyr);

14)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (CDCA-Ile);

15)

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (CDCA-Val);

16)

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (CDCA-Trp);

17)

(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (CDCA-Tyr);

18)

2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)아세트산 (LCA-Val-Gly);

19)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ala);

20)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄산 (LCA-Val-Val);

21)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-메틸펜탄산 (LCA-Val-Leu);

22)

(2S,3R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Val-Ile);

23)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산 (LCA-Val-Met);

24)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-페닐프로판산 (LCA-Val-Phe);

25)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디

메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (LCA-Val-Trp);

26)

1-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-카르복실산 (LCA-Val-Pro);

27)

(S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ser);

28)

(2S,3S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)부탄산 (LCA-Val-Thr);

29)

(R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메르캅토프로판산 (LCA-Val-Cys);

30)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (LCA-Val-Tyr);

31)

(S)-4-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-옥소부탄산 (LCA-Val-Asn);

32)

(S)-5-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜탄산 (LCA-Val-Gln);

33)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)숙신산 (LCA-Val-Asp);

34)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄디오익산 (LCA-Val-Glu);

35)

(S)-6-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)헥산산 (LCA-Val-Lys);

36)

(S)-5-구아니디노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄산 (LCA-Val-Arg); 및

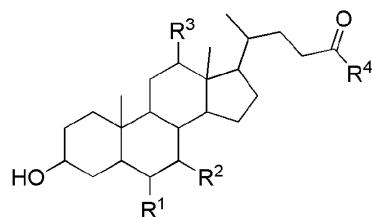
37)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산 (LCA-Val-His).

[청구항 5]

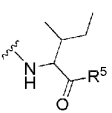
담즙산에 아미노산이 결합된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 간염 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

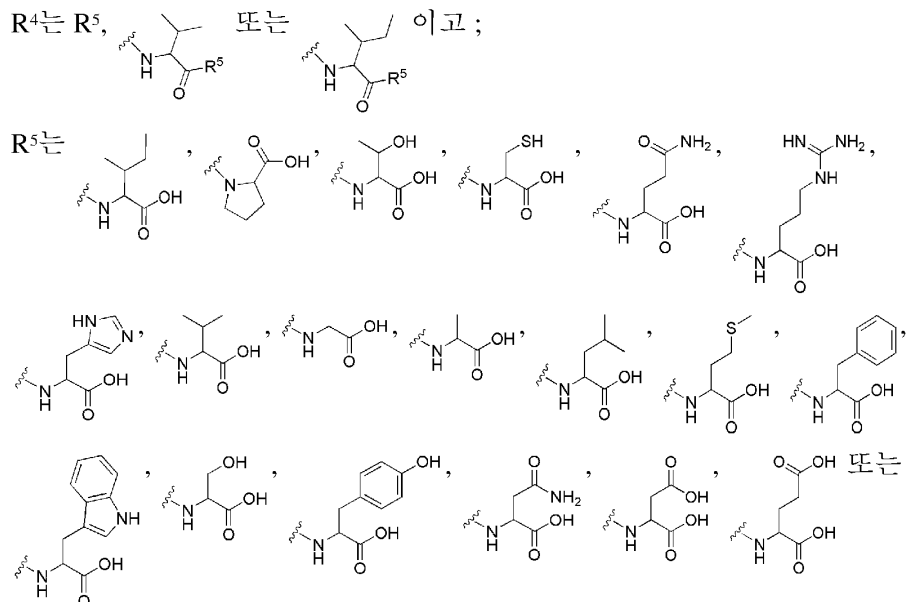
[화학식 1]

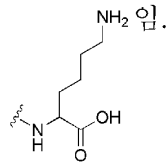


상기 화학식 1에 있어서,

R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

R⁴는 R⁵, 또는  이고 ;





- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 담즙산은 리토콜린산(Lithocholic acid, LCA), 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 콜산(Cholic acid, CA), 하이오데옥시콜산(Hyodeoxycholic acid, HDCA), 데옥시콜산(Deoxycholic acid, DCA) 및 케노데옥시콜산(Chenodeoxycholic acid, CDCA)으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 간염 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제5항에 있어서, 상기 간염은 B형 간염 또는 D형 간염인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제5항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물:
- 1)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Ile);
 - 2)
(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (UDCA-Ile);
 - 3)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]헥페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (UDCA-Val);
 - 4)
(S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (UDCA-Trp);
 - 5) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (UDCA-Tyr);
 - 6) (2S,3R)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트리하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산 (CA-Ile);
 - 7)

(S)-3-메틸-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-트라이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산 (CA-Val);

8)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (HDCA-Ile);

9) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,6S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-3,6-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (HDCA-Val);

10)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (DCA-Ile);

11) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (DCA-Val);

12)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (DCA-Trp);

13) (S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (DCA-Tyr);

14)

(2S,3R)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (CDCA-Ile);

15) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (CDCA-Val);

16) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (CDCA-Trp);

17) (S)-2-((R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-디하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (CDCA-Tyr);

18)

2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)아세트산 (LCA-Val-Gly);

19)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ala);

20)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄산 (LCA-Val-Val);

21)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-메틸펜탄산 (LCA-Val-Leu);

22)

(2S,3R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Val-Ile);

23)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산 (LCA-Val-Met);

24)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-페닐프로판산 (LCA-Val-Phe);

25)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (LCA-Val-Trp);

26)

1-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄노일)피롤리딘-2-카르복실산 (LCA-Val-Pro);

27)

(S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-

일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판산 (LCA-Val-Ser);

28)

(2S,3S)-3-하이드록시-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)부탄산 (LCA-Val-Thr);

29)

(R)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-메르캅토프로판산 (LCA-Val-Cys);

30)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (LCA-Val-Tyr);

31)

(S)-4-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-옥소부탄산 (LCA-Val-Asn);

32)

(S)-5-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜탄산 (LCA-Val-Gln);

33)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)숙신산 (LCA-Val-Asp);

34)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄디오익산 (LCA-Val-Glu);

35)

(S)-6-아미노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)헥산산 (LCA-Val-Lys);

36)

(S)-5-구아니디노-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)펜탄산 (LCA-Val-Arg);

37)

(S)-2-((S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산 (LCA-Val-His);

38)

1-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노일)피롤리딘-2-카르복실산 (LCA-Pro);

39)

(2S,3S)-3-하이드록시-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)부탄산 (LCA-Thr);

40)

(R)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메르캅토프로판산 (LCA-Cys);

41) (S)-5-아미노-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-5-옥소펜탄산 (LCA-Gln);

42)

(S)-5-구아니디노-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄산 (LCA-Arg);

43)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-이미다졸-5-일)프로판산(LCA-His);

44)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸부탄산 (LCA-Val);

45)

2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-아세트산 (LCA-Gly);

46)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-프로판산 (LCA-Ala);

47)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-메틸펜탄산 (LCA-Leu);

48)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-4-(메틸티오)부탄산 (LCA-Met);

49)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-페닐프로판산 (LCA-Phe);

50)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산 (LCA-Trp);

51)

(S)-3-hydroxy-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)프로판산 (LCA-Ser);

52)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-3-(4-하이드록시페닐)프로판산 (LCA-Tyr);

53)

(S)-4-amino-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)-4-옥소부탄산 (LCA-Asn);

54)

(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)숙신산 (LCA-Asp);

55)

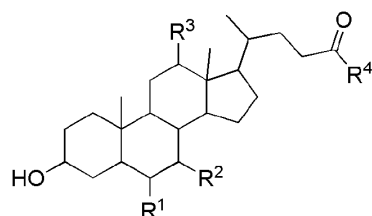
(S)-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)펜탄디오익산 (LCA-Glu); 및

56)

(S)-6-amino-2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-

디메틸-헥사테카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)헥산산 (LCA-Lys).

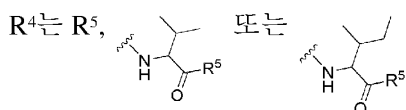
[청구항 9] 담즙산에 아미노산이 결합된 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 이의 부분입체 이성질체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 간염 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:
[화학식 1]



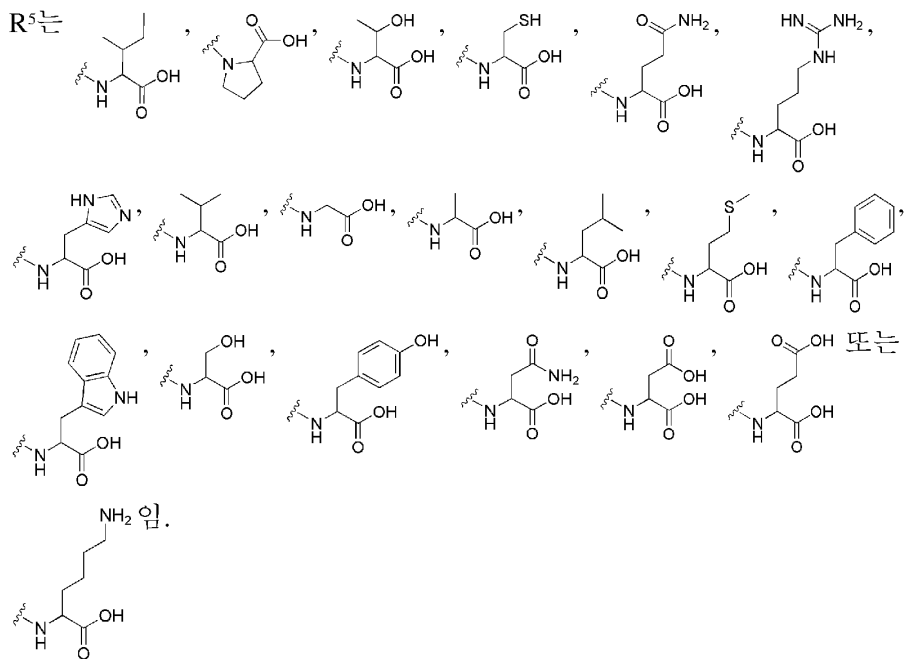
상기 화학식 1에 있어서,

R¹, R² 및 R³은 독립적으로 수소 또는 하이드록시이고;

R⁴는 R⁵, 또는 이고 ;



R⁵는



[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 담즙산은 리토콜린산(Lithocholic acid, LCA), 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid, UDCA), 콜산(Cholic acid, CA), 하이오데옥시콜산(Hyodeoxycholic acid, HDCA), 데옥시콜산(Deoxycholic acid, DCA) 및 케노데옥시콜산(Chenodeoxycholic acid, CDCA)으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 간염 예방 또는 개선용

- 건강기능식품 조성물.
- [청구항 11] 제9항에 있어서, 상기 간염은 B형 간염 또는 D형 간염인 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.