

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0117187 (43) 공개일자 2014년10월07일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 235/46 (2006.01) C07C 235/34 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		(71) 출원인 계명대학교 산학협력단 대구광역시 달서구 달구벌대로 1095 (신당동)
(21) 출원번호	10-2013-0032312	(72) 발명자
(22) 출원일자	2013년03월26일	이진호
심사청구일자	2013년03월26일	대구 달서구 달구벌대로 1095, 백은관 451호 (신당동, 계명대학교)
		김진아
		대구 달서구 달구벌대로 1095, 백은관 459-2호 (신당동, 계명대학교)
		박가영
		대구 달서구 달구벌대로 1095, 백은관 459-2호 (신당동, 계명대학교)
		(74) 대리인
		특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 신규한 폐놀산 유도체 및 이의 항산화제로서의 용도

(57) 요약

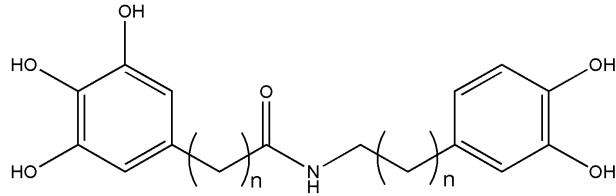
본 발명은 신규한 폐놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 이는 라디칼 소거능 및 지질과산화 억제능이 우수하여 탁월한 항산화 활성을 나타내는 바, 산화 관련 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

n은 각각 독립적으로 0 또는 1임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 페놀산 아마이드 유도체는

N-(3,4-디하이드록시벤질)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드, N-(3,4-디하이드록시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드 또는 N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세트아마이드인 것인 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 페놀산 아마이드 유도체는

N-(3,4-디하이드록시벤질)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드, N-(3,4-디하이드록시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드 또는 N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세트아마이드인 것인 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 산화 관련 질환은 노화, 암, 당뇨병, 동맥경화증, 간질 또는 신경퇴행성 질환인 것인 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제1항의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 산화 관련 질환은 피부노화, 피부색소침착증, 주름, 건선 또는 습진인 것인 산화 관련 질환의 예방 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 8

제1항의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항산화용 식품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 페놀산 유도체 및 이의 항산화 활성을 기초로 한 항산화제로서의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 항산화제(antioxidant)는 다른 화합물의 산화를 억제하는 분자이다. 항산화제는 자기 자신이 산화되면서 산화반응의 매개체인 자유 라디칼을 제거하거나 다른 산화반응을 억제시킴으로써 다른 화합물의 산화를 억제시킨다.

[0003] 생체 내에서 산소에서 유래되는 슈퍼옥사이드, 일산화질소, 그리고 하이드록시, 퍼옥시, 알콕시 라디칼 등과 같은 활성 산소종(Reactive Oxygen Species, ROS)은 세포 내 대사과정에서 자연적으로 생성되어 사용되고 소멸된다. 그러나 ROS가 과량으로 존재하게 되면 세포막 분해, 단백질 분해, 지질산화, DNA 변성 등의 독성을 초래하여 뇌졸중, 알츠하이머, 파킨슨 병 등의 뇌질환과 당뇨, 동맥경화, 염증, 류마티스, 암 등의 질병을 유발하는 것으로 보고되고 있다. 따라서 항산화제를 이용하여 과량의 활성 산소 종을 제거함으로써 질병예방 및 치료제를 개발하려는 노력이 활발하게 진행되고 있다(Valko, M.; Leibfritz, D.; Moncol, J.; Cronin, M. T. D.; Mazur, M.; Telser, J. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007, 39, 44.).

[0004] 페놀산(phenolic acid)을 이용하여 항산화제를 개발하려는 노력이 많이 이루어지고 있다. 이 화합물들은 수소 혹은 전자를 제공하는 성질 그리고 생성된 페녹시 라디칼의 안정화 성질 등을 이용하여 라디칼을 소거시키는 것으로 알려져 있다. 현재 상업적으로 사용되고 있는 페놀산 유도체로는 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 도데실 갈레이트 등이 있으며 이들 중 프로필 갈레이트가 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 이들은 모두 고온에서 쉽게 분해되는 결함을 가지고 있어서 그 용도가 제한되는 단점을 가지고 있다. 따라서 안정성이 개선된 신규한 항산화제의 필요성이 대두되고 있다.

발명의 내용

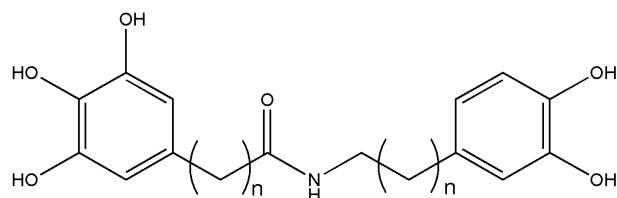
해결하려는 과제

[0005] 따라서 본 발명은 안정하며 우수한 항산화 효능을 갖는 신규 페놀산 화합물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 상기 과제의 해결을 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 1



[0007]

[0008] 상기 화학식 1에서, n은 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있다.

[0009] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0010] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로

함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[0011] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항산화용 식품 조성물을 제공한다.

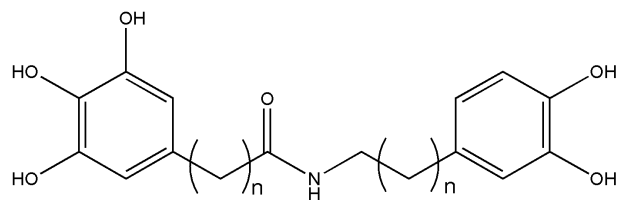
발명의 효과

[0012] 본 발명의 신규 페놀산 아마이드 유도체는 라디칼 소거능 및 지질과산화 억제능이 우수하여 탁월한 항산화 활성을 나타내는 바, 산화 관련 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015] 상기 화학식 1에서, n은 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있다.

[0017] 본 발명의 발명자들은 안정한 구조를 가지는 항산화 물질을 개발하고자 예의 연구 노력하였고, 그 결과 안정한 아마이드 기를 갖는 항산화 효능이 우수한 새로운 화합물을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0018] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 페놀산 아마이드 유도체는 N-(3,4-디하이드록시벤질)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드, N-(3,4-디하이드록시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드 또는 N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세트아마이드일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0019] 상기 화학식 1로 표시되는 페놀산 아마이드 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0020] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 페놀산 아마이드 유도체는 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0021] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산수용액을 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.

[0022] 본 발명에 따른 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체는 출발물질로 3,4,5-위치에 알콕시 또는 하이드록시기가 치환된 벤조산, 또는 3,4,5-위치에 알콕시 또는 하이드록시기가 치환된 페닐아세트산을 출발물질로 사용하여 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 1-하이드록시벤조트리아졸 존재 하에서 페닐알칼라민과 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있으며, 상기 반응은 N,N-디메틸포름아마이드 용매 상에서 이루어질 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 반응은 30분 내지 5시간 동안 상온에서 교반 하에 일어날 수 있으며, 이를 통해 산과 아민기가 반응하여 안정한 아마이드 결합이 형성된다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음 에틸 아세테이트를 가하고 에틸아세테이트층을 컬럼크로마토그래피로 정제하면 목적 화합물이 수득된다.

[0023] 상기와 같이 본 발명에 따라 제조된 신규한 페놀산 아마이드 유도체는 제조 후, 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그라피법, X-선 구조결정법, 선풍도 측정법 및 대표적인 화합물의 원소분

석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자구조를 확인할 수 있다.

- [0024] 또한 이하 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체는 라디칼 소거능 및 지질과산화 억제능이 우수하여 탁월한 항산화 활성을 나타내는 산화 관련 질환 치료제의 유효성분으로 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 항산화제의 제조를 위한 상기 페놀산 아마이드 유도체의 용도, 상기 페놀산 아마이드 유도체를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 산화 관련 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약학 조성물 100 중량부에 대하여 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01 내지 90 중량부, 0.1 내지 90 중량부, 1 내지 90 중량부, 또는 10 내지 90 중량부로 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 달라질 수 있다.
- [0026] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 항산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0027] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 젤, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.
- [0030] 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 산화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 1,000 mg/kg, 구체적으로는 0.1 내지 1,000 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.
- [0032] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 산화 관련 질환은 노화, 암, 당뇨병, 동맥경화증, 간질 또는 신경퇴행성 질환일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 상기 신경퇴행성 질환으로는 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크 (Pick)병, 크로이츠펔트-야콥 (Creutzfeld-Kacob)병, 헌팅턴병 또는 루게릭병 등이 이에 해당될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0033] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로

함유하는 화장료 조성물을 제공한다.

- [0034] 상기 페놀산 아마이드 유도체는 하기 실시예를 통하여 알 수 있듯이, 항산화 효과가 우수하여, 산화 관련 질환을 예방 또는 개선하기 위한 화장료 조성물로 사용될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 산화 관련 질환은 피부노화, 피부색소침착증, 주름, 건선 또는 습진일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 화장료 조성물은 화학식 1로 표시되는 페놀산 아마이드 유도체와 더불어 화장품에 통상 사용되는 첨가제, 예를 들어, 비타민, 계면활성제, 유화제, 향료, 색소, 안정제, 방부제, 항산화제, 자외선 차단제, pH 조정제 및 킬레이트제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0037] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 화장료 조성물이 사용되는 화장품은 그 제형에 있어서 이에 한정되는 것은 아니지만 예를 들어 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 영양크림, 팩, 젤, 에센스, 립스틱, 메이크업 베이스, 파운데이션, 로션, 연고, 젤, 크림, 클렌징, 세안제, 비누, 샴푸, 린스, 트리트먼트 및 미용액일 수 있다. 이러한 화장품은 수성 비타민, 유성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 스펅고 지질 등의 통상의 성분들을 포함할 수 있으며, 당업자에게 널리 공지된 기술에 따라 용이하게 제조될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 페놀산 아마이드 유도체 성분의 함량은 이에 한정되는 것은 아니지만 화장료 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 20 중량 %, 0.001 내지 5 중량 %, 또는 0.001 내지 1 중량 % 일 수 있다.
- [0039] 또한 본 발명은 상기 화학식 1의 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항산화용 식품 조성물을 제공한다. 본 발명의 페놀산 아마이드 유도체는 라디칼 소거능 및 지질과산화억제능과 같은 항산화 효과가 우수하여, 산화 관련 질환을 예방 또는 개선하기 위한 기능성 식품 조성물 또는 식품의 부패를 막기 위한 식품 첨가물로 사용될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식품 조성물은, 전체 식품 조성물 100 중량부에 대하여 상기 진세노사이드를 0.01 내지 90 중량부, 0.1 내지 90 중량부, 1 내지 90 중량부, 또는 10 내지 90 중량부로 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 식품 조성물은 유기산, 인산염, 항산화제, 유당 카제인, 텍스트린, 포도당, 설탕 및 솔비톨로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 유기산은 이에 제한되는 것은 아니지만 구연산, 후말산, 아디픽산, 젯산 또는 사과산일 수 있으며, 인산염은 이에 제한되는 것은 아니지만 인산나트륨, 인산칼륨, 산성피로인산염 또는 폴리인산염(중합인산염)일 수 있으며, 항산화제는 이에 제한되는 것은 아니지만 폴리페놀, 카테킨, 알파-토코페롤, 로즈마리 추출물, 감초 추출물, 키토산, 탄닌산 또는 피틴산 등의 천연 항산화제일 수 있다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항산화용 식품 조성물은 페놀산 아마이드 유도체 이외에도 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, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한 본 발명의 일실시예에 따른 식품 조성물은 천연 과일 주스, 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 이에 제한되는 것은 아니지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0 내지 약 20 중량부, 5 내지 20 중량부, 또는 5 내지 15중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0043] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 식품 조성물의 제형은 이에 제한되는 것은 아니지만 고형, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 액상 또는 음료 형태일 수 있다.
- [0044] 또한 상기 식품 조성물은 이에 제한되는 것은 아니지만 과자류, 당류, 아이스크림 제품류, 유가공품, 식육제품, 어육제품, 두부류 또는 묵류, 식용유지류, 면류, 다류, 음료류, 특수영양식품, 건강보조식품, 조미식품, 열음, 인삼제품류, 김치절임식품, 건포류, 과일, 야채, 과일 또는 야채의 건조제품, 절단제품, 과일주스, 야채주스, 이들의 혼합주스, 칩류, 면류, 축산가공식품, 수산가공식품, 유가공식품, 발효유식품, 두류식품, 곡류식품, 미생물발효식품, 제과제빵, 양념류, 육가공류, 산성음료수, 감초류, 허브류 등의 식품의 제조에 사용될 수 있다.
- [0045] 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 페놀산 아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로

로 함유하는 향산화용 식품 조성물을 건강기능식품의 제조에 사용할 경우에는 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%, 또는 0.1 내지 10 중량%로 사용할 수 있으며, 음료의 제조에 사용할 경우에는 전체 음료 중량의 0.02 내지 10 중량%, 또는 0.3 내지 1 중량%로 사용할 수 있다.

[0046] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0047] 하기의 제조예 및 실시예에서는, 달리 언급하지 않는 한 모든 온도는 섭씨로 나타낸 것이며, 모든 부와 퍼센트는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는 (중량/중량) 부 또는 %, 고체/액체는 (중량/부피) 부 또는 %, 그리고 액체/액체는 (부피/부피) 부 또는 %이다.

[0048] 하기에 나타난 반응들은 일반적으로 주변온도(달리 언급하지 않는 한)에서 아르곤 또는 질소의 양압 하에서 또는 건조관을 사용하여 무수 용매 중에서 수행하였으며, 반응 플라스크에는 주사관을 통해 물질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 장착되었다. 유리 제품은 오븐 또는 열 건조시켰다. 반응은 TLC로 분석하였으며 출발 물질의 소모에 의해 판단되는 대로 종료하였다. 수소기체 환원은 실시예에 언급된 압력에서 또는 주위 압력에서 수행하였다.

[0049] ^1H -NMR 스펙트럼은 400Hz에서 운전되는 브루커(Bruker) 기기상에서 기록하였으며, ^{13}C -NMR 스펙트럼은 100Hz에서 운전하는 기기상에서 기록하였다. NMR 스펙트럼은 기준물질로서 클로로폼(7.25 ppm 및 77.00 ppm) 또는 경우에 따라 내부적으로 테트라메틸실레인(0.00 ppm)을 사용하여 CDCl_3 용액(ppm으로 기록)으로서 취득하였다. 필요에 따라 다른 NMR 용매를 사용하였다. 피크 다중성을 기록할 때 다음의 약칭을 사용하였다: s(단일선), d(이중선), t(삼중선), m(다중선), dd(이중선의 이중선), td(이중선의 삼중선), qd(이중선의 사중선) 그리고 커플링 상수는 주어지는 경우 헤르츠(Hz)로 기록하였다.

[0050] <비교예 1> N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드의 제조

[0051] 3,4,5-트리하이드록시벤조산 0.10 g (0.53 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 0.15 g (1.0 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 0.14 g (1.1 mmol), (1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸아민 53 μL (0.43 mmol)을 10 mL N,N-디메틸포름아마이드에 넣은 후 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음, 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 5% 시트르산, 소듐 바이카보네이트, 증류수로 씻어 주었다. 에틸 아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하였다. 디클로로메탄:메탄올 (93:7) 혼합용매를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드(비교예 1) 72 mg을 44.3%의 수율로 얻었다.

[0052] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ (ppm) 6.89 (s, 2H), 6.85 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.45 (s, 2H)

[0053] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 168.9, 147.8, 146.7, 145.2, 136.7, 132.8, 128.8, 124.7, 120.4, 109.9, 107.7, 107.8, 106.6, 43.0

[0054] ESI MS: m/z = 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0055] <실시예 1> N-(3,4-디하이드록시벤질)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드의 제조

[0056] 상기 비교예 1의 N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드 79 mg (0.26 mmol)를 5 mL의 디클로로메탄에 넣은 후, 0°C 얼음 배스에서 보론 트리브로마이드 1.5 mL를 넣어주고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 가해 주고 5분 동안 교반 시켜 주고 용매를 감압증류로 제거 한 다음, 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 물로 씻어 주었다. 에틸 아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하였다. 클로로폼:메탄올:포름산 (90:20:1) 혼합용매를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 본 발명의 N-

(3,4-디하이드록시벤질)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드(실시예 1) 16 mg을 20.7%의 수율로 얻었다.

[0057] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 6.86 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 2$ Hz 1H), 6.78 (dd, $J = 2$ Hz, 1H), 6.75 (s, $J = 8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 4.4$, 2H)

[0058] <비교예 2> N-(3,4-디메톡시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드의 제조

[0059] 3,4,5-트리하이드록시벤조산 0.10 g (0.53 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 0.15 g (1.0 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 0.14 g (1.1 mmol), 2-(3,4-디메톡시페닐)에탄아민 0.070 mL (0.43 mmol)을 10 mL N,N-디메틸포름아마이드에 넣은 후 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음, 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 5% 시트르산, 소듐 바이카보네이트, 증류수로 씻어 주었다. 에틸 아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하였다. 디클로로메탄:메탄올 (90:10) 혼합용매를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 N-(3,4-디메톡시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드(비교예 2) 91 mg을 55.3%의 수율로 얻었다.

[0060] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 6.78 (d, $J = 1.6$ 2H), 3.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)

[0061] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 168.5, 148.8, 147.4, 145.0, 136.5, 131.9, 124.9, 120.8, 112.2, 111.5, 106.5, 55.5, 41.5, 35.0

[0062] ESI MS: $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0063] <실시예 2> N-(3,4-디하이드록시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드의 제조

[0064] 상기 비교예 2의 N-(3,4-디메톡시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드 0.080 g (0.24 mmol)을 5 mL의 디클로로메탄에 넣은 후, 0°C 얼음 배스에서 보론 트리브로마이드 1.5 mL를 넣어주고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 가해 주고 5분 동안 교반 시켜 주고 용매를 감압증류로 제거 한 다음, 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 물로 씻어 주었다. 에틸 아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하였다. 클로로폼:메탄올:포름산 (90:20:1) 혼합용매를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 본 발명의 N-(3,4-디하이드록시페네틸)-3,4,5-트리하이드록시벤즈아마이드(실시예 2) 43 mg을 58.1%의 수율로 얻었다.

[0065] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.90 (s, 2H), 6.85 (s, 4H), 6.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 6H)

[0066] <실시예 3> N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세트아마이드의 제조

[0067] 3,4,5-트리메톡시페닐아세트산 0.20 g (0.88 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 0.25 g (1.3 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 0.24 g (1.8 mmol), 호모베라트릴아민 0.16 mL (0.97 mmol)을 5 mL N,N-디메틸포름아마이드에 넣은 후 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음, 에틸아세테이트를 가하고 유기층을 5% 시트르산, 포화 소듐 바이카보네이트, 증류수로 씻어 주었다. 에틸아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하여 N-(3,4-디메톡시페네틸)-2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세트아마이드를 정량적으로 얻었다.

[0068] 상기 화합물 0.34 g (0.88 mmol)을 5 mL의 디클로로메탄에 넣은 후, 0°C 얼음 배스에서 보론 트리브로마이드 1 mL를 넣어주고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 가해 주고 용매를 감압증류로 제거 한 다음, 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 물로 씻어 주었다. 에틸 아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압 증류로 제거하였다. 추출되지 않은 고체는 필터하여 얻은 후 추출된 생성물과 합하였다. 클로로폼:메탄올:포름산 (100:10:1) 혼합용매를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 본 발명의 N-(3,4-디하이드록시페네틸)-2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세트아마이드(실시예 3) 73 mg을 25.8%의 수율로 얻었다.

[0069] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.73 (s, 3H), 7.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.48 (m, 2H).

[0070] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 170.88, 146.27, 145.52, 143.98, 131.91, 130.63, 126.81, 119.65, 116.33, 115.94, 108.27, 42.61, 41.25, 35.27.

[0071] ESI MS: m/z = 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0072] <비교예 3> 3,4,5-트리하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)벤즈아마이드의 제조

[0073] 3,4,5-트리하이드록시벤조산 0.10 g (0.53 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 0.15 g (1.0 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 0.14 g (1.1 mmol), 4-(2-아미노에틸)페놀 58 mg (0.43 mmol)을 10 mL N,N-디메틸포름아마이드에 넣은 후 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 증류로 제거한 다음, 에틸 아세테이트를 가하고 유기층을 5% 시트르산, 소듐 바이카보네이트, 증류수로 씻어 주었다. 에틸 아세테이트층을 마그네슘 설페이트로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하였다. 디클로로메탄:메탄올 (90:10) 혼합용매를 이용한 컬럼크로마토그래피로 정제하여 3,4,5-트리하이드록시-N-(4-하이드록시페네틸)벤즈아마이드 (비교예 3) 32 mg을 20.9%의 수율로 얻었다.

[0074] ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 6 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H)

[0075] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) 160.9, 155.3, 145.1, 136.5, 130.1, 129.6, 124.9, 115.1, 108.9, 34.6, 29.5

[0076] ESI MS: m/z = 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0077] <실험예 1> DPPH 분석

[0078] 99% 메탄올에 각 시료를 녹여 농도별로 희석한 희석액 160 μL 에 메탄올에 녹인 0.15 mM DPPH 용액 40 μL 를 가하고 실온에 30분 방치한 후 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 화합물의 라디칼 소거활성은 시료를 첨가하지 않은 대조군의 흡광도를 반으로 감소시키는데 필요한 시료의 농도인 EC_{50} 값으로 나타내었다. 이때 활성비교를 위하여 비타민 C, 트로록스(Trolox), 갈산, 프로필 갈레이트를 대조물질로 사용하였다. 결과를 이하의 표 1에 나타내었다.

[0079]

[0080] <실험예 2> ABTS 분석

[0081] 7 mM ABTS와 2.45 mM potassium persulfate를 혼합하고 암소에서 24시간 동안 방치하여 $\text{ABTS}^+\cdot$ 를 생성시킨 후 사용직전에 734nm에서 흡광도 값이 0.70 ($\pm$ 0.02)이 되게 phosphate buffer saline (PBS, pH 7.4)로 희석하였다. 희석된 용액 180 μL 에 시료 20 μL 를 가하여 정확히 1분 동안 방치한 후 흡광도를 측정하였다. 이때 활성비교를 위하여 갈산, 프로필 갈레이트, 트로록스(trolox)를 대조물질로 사용하였다. 결과를 이하의 표 1에 나타내었다.

[0082] <실험예 3> Ferric thiocyanate(FTC) 실험

[0083] 기존의 연구방법(Kikuzaki, H. & Nakatani, N., Antioxidant Effects of Some Ginger Constituents. *Journal of Food Science*, 1993, 58, 1407-1410)에 따라 실험을 실시하였다. Absolute alcohol로 최종농도가 50 μM 로 조제한 시료 1 mL에 2.52 % 리놀레산 1 mL, 0.05 M 포스페이트 버퍼(pH 7.0) 2 mL, 증류수 1 mL를 혼합한 반응시료액을 만든 후 40°C에서 암조건으로 반응시키면서 48시간 마다 반응시료액 50 μL 를 취하여 75% 에탄올 4.85 mL에 희석한 후 30% 암모늄 싸이오시아네이트 50 μL 와 3.5 % HCl에 녹인 0.02 M 염화제1철 50 μL 과 혼

합한 후 500 nm에서 흡광도를 측정하였다. 실험은 대조구의 흡광도가 최고에 도달할 때까지 진행하였다. 시료의 활성은 시료를 첨가하지 않은 대조구에 대한 시료의 지질과산화 억제능을 구하였으며 양성대조군으로 프로필 갈레이트 및 갈산을 사용하였다. 결과를 이하의 표 1에 나타내었다.

[0084]

<실험예 4> Thiobarbituric acid(TBA) 실험

[0085]

FTC와 같은 방법으로 반응 시료액을 조제하여 48시간 마다 반응 시료액 250 μ L에 20% 트리클로로아세트산 500 μ L와 0.8% 2-티오바비투르산(TBA) 500 μ L를 넣은 후 95℃이상의 온도에서 20분간 반응시킨 다음 냉각시켰다. 3000rpm에서 10분간 원심분리 후 상층액을 532 nm에서 흡광도를 측정하였다. 실험은 대조구의 TBA 반응이 종료하는 날까지 진행하였다. 시료의 활성은 시료를 첨가하지 않은 대조구에 대한 시료의 지질과산화 억제능을 백분율로 구하였으며 양성대조군으로 프로필 갈레이트 및 갈산을 사용하였다. 결과를 이하의 표 1에 나타내었다.

[0086]

DPPH와 ABT 실험결과를 라디칼 소거능을 EC₅₀로 나타낸 것이고, FTC와 TBAR 실험결과는 시료 10 μ M 농도에서의 % 저해능을 나타낸 것이다.

표 1

[0087]

화합물	DPPH EC ₅₀ (μ M)	ABTS EC ₅₀ (μ M)	FTC % 저해능 (10 μ M)	TBAR % 저해능 (10 μ M)
실시예 1	3.1	16.4	73	74
실시예 2	2.4	13.3	<58	64
실시예 3	3.8	17.2	62	70
비교예 1	3.5	14.9	-	-
비교예 2	2.8	13.2	24	48
비교예 3	3.1	9.2	33	47
Vit C	23.9	-	-	-
Trolox	27.2	29.9	-	-
Gallic acid	2.9	4.3	0	17
Propyl gallate	3.0	14.7	73	73

[0088]

상기 표 1을 참조하면, 본 발명의 실시예 1 내지 3 화합물은 비교예의 화합물에 비해 라디칼 소거능뿐만 아니라, 지질과산화 억제능 또한 60% 이상으로 우수하게 나타났는 바, 항산화 활성이 우수하여 항산화 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

[0089]

한편, 본 발명에 따른 상기 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0090]

<제제예 1> 정제(직접 가압)

[0091]

활성성분 5.0mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 제조하였다.

[0092]

<제제예 2> 정제(습식 조립)

[0093]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 제조하였다.

[0094] <제제예 3> 분말과 캡슐제

[0095] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 넣어 캡슐제를 제조하였다.

[0096] <제제예 4> 주사제

[0097] 활성성분 100 mg, 만니톨 180 mg, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg 및 증류수 2974 mg를 혼합하였다. 상기 혼합 용액을 투명 유리로 된 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 상부 격자하에 봉입시키고, 120 °C에서 15분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사제를 제조하였다.

[0098] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.