



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년01월02일
 (11) 등록번호 10-1346974
 (24) 등록일자 2013년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07F 9/117 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
 A61K 31/7076 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7001591
 (22) 출원일자(국제) 2006년06월23일
 심사청구일자 2011년04월26일
 (85) 번역문제출일자 2008년01월21일
 (65) 공개번호 10-2008-0028949
 (43) 공개일자 2008년04월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/IT2006/000484
 (87) 국제공개번호 WO 2007/004244
 국제공개일자 2007년01월11일
 (30) 우선권주장
 RM2005A0000344 2005년06월30일 이탈리아(IT)
 (56) 선행기술조사문헌
 US19623019226 A1
 US19884764603 A1
 WO2002010177 A1

(73) 특허권자
 드 루카, 마리아
 이탈리아, (씨이) 81041 벨로나, 172/에이, 비아
 나짜리오 사우로
 (72) 발명자
 드 루카, 마리아
 이탈리아, (씨이) 81041 벨로나, 172/에이, 비아
 나짜리오 사우로
 (74) 대리인
 이경민, 강명구

전체 청구항 수 : 총 20 항

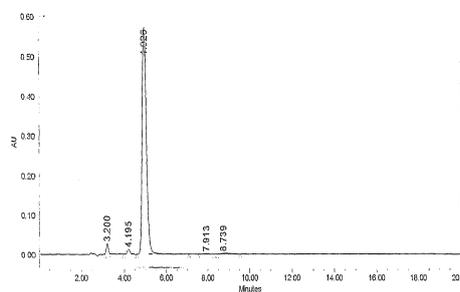
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 피틴산 또는 피틴산의 유도체와 메틸 공여자의 염 또는 착염 및 이들의 제조 합성 방법

(57) 요약

본원발명은 선택적으로 금속 양이온을 사용하여 부분적으로 염화(salinity)된 인산화 이노시톨 또는 피틴산과, 메틸 공여자, 특히 S-아데노실-L-메티오닌 또는 SAME 및 베타인 또는 N,N,N-트리메틸글리신의 염 또는 킬레이트의 제조에 관계하는데, 출발 메틸 공여자의 전형적인 생물학적 활성 및 피틴산 또는 이노시톨의 전형적인 생물학적 활성과 조합되고 이에 의해 향상된 생물학적 활성을 가지는 안정하고 완전히 천연인 화합물을 형성한다. 또한 본원발명은 피틴산 또는 이들의 유도체와 메틸 공여자의 하나 이상의 염 또는 착염을 포함하는 건강기능성, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학적 조성물 및 이들의 합성 방법에 관계한다.

대표도 - 도1a



RT	Area	% Area	Height	% Height	% Height
1 3.200	179517	2.08	26778	4.36	4.36
2 4.195	118914	1.38	12831	2.11	2.11
3 4.920	8276051	95.80	571802	93.20	93.20
4 7.913	10654	0.12	581	0.09	0.09
5 8.739	44546	0.52	1449	0.24	0.24

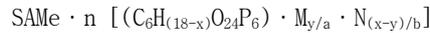
특허청구의 범위

청구항 1

S-아데노실-L-메티오닌 및 N,N,N-트리메틸글리신으로 구성된 그룹에서 선택된 메틸 공여자 화합물과, 피틴산 또는 인산화 이노시톨과의 염 또는 착염이되, 여기서 인산화 이노시톨은 금속 양이온과 염을 형성하는 하나 이상의 인산 기를 가지는 피틴산인 염 또는 착염.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 다음 식을 가지는 S-아데노실-L-메티오닌염을 특징으로 하는 염:



여기서: SAME는 S-아데노실-L-메티오닌 분자이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

$0 \leq x \leq 12$,

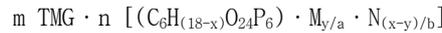
$0 < y \leq x$,

M 및 N은 1가 또는 다가 금속 양이온이고,

a 및 b는, 각각, M과 N의 산화 상태임.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 메틸 공여자는 다음 식을 가지는 N,N,N-트리메틸글리신염을 특징으로 하는 염:



여기서: TMG는 N,N,N-트리메틸글리신 분자이고,

m과 n은 1 내지 10 범위의 정수이고,

$0 \leq x \leq 12$,

$0 \leq y \leq x$,

M과 N은 1가 또는 다가 금속 양이온이고,

a와 b는, 각각, M과 N의 산화 상태임.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, 상기 양이온 M 및 N은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리 토금속 양이온염을 특징으로 하는 염.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 양이온은 칼슘 및 마그네슘염을 특징으로 하는 염.

청구항 6

S-아데노실-L-메티오닌 및 N,N,N-트리메틸글리신으로 구성된 그룹에서 선택된 메틸 공여자 화합물과, 피틴산 또는 인산화 이노시톨과의 염 또는 착염이되, 여기서 인산화 이노시톨은 금속 양이온과 염을 형성하는 하나 이상의 인산 기를 가지는 피틴산인 염 또는 착염을 포함하는 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학 적 조성물이되, 여기서 제약학적 또는 수의학 적 조성물은 항우울제 활성을 가지거나 중추 신경계에 작용하는 제제, 비만 치료를 위한 제제, 간보호제, 피부과적 활성을 가지는 제제 또는 종양 활성을 가지는 제제인 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 S-아데노실-L-메티오닌이며 상기 염 또는 착염은 제 2항에 정의된

것과 같음을 특징으로 하는, 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 8

제 6항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 N,N,N-트리메틸글리신이고 상기 염 또는 착염은 제 3항에 정의된 것과 같음을 특징으로 하는, 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 9

제 7항에 있어서, S-아데노실-L-메티오닌의 염 또는 착염 및 N,N,N-트리메틸글리신의 염 또는 착염을 조합하여 포함함을 특징으로 하는, 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 10

제 6항에 있어서, 미세캡슐화된 형태임을 특징으로 하는, 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학적 조성물.

청구항 11

S-아데노실-L-메티오닌 및 N,N,N-트리메틸글리신으로 구성된 그룹에서 선택된 메틸 공여자 화합물과, 피틴산 또는 인산화 이노시톨과의 염 또는 착염이 되, 여기서 인산화 이노시톨은 금속 양이온과 염을 형성하는 하나 이상의 인산 기를 가지는 피틴산인 염 또는 착염에 있어서, 상기 하나 이상의 염 또는 착염은 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적, 미용적 또는 수의학적 제제의 제조를 위하여 사용됨을 특징으로 하는, 염 또는 착염.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 S-아데노실-L-메티오닌이고 상기 염 또는 착염은 제 2항에 정의된 것과 같음을 특징으로 하는, 염 또는 착염.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 N,N,N-트리메틸글리신이고 상기 염 또는 착염은 제 3항에 정의된 것과 같음을 특징으로 하는, 염 또는 착염.

청구항 14

제 11항에 있어서, 상기 제제는 항우울제 활성을 가지거나 중추 신경계에 작용하는 제제, 비만 치료를 위한 제제, 인 식이 보충제, 칼슘 식이 보충제 및 마그네슘 식이 보충제, 간보호제, 피부과적 활성을 가지는 제제 및 종양 활성을 가지는 제제로 구성되는 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 염 또는 착염.

청구항 15

다음 단계들을 포함하는, 피틴산 또는 금속 양이온으로 염화된 하나 이상의 인산 기를 가지는 피틴산인 인산화 이노시톨과, S-아데노실-L-메티오닌 및 N,N,N-트리메틸글리신으로 구성된 그룹에서 선택된 메틸 공여자 화합물의 염 또는 착염의 제조 방법:

- a) 메틸 공여자 화합물 또는 이들의 염을 용매에 용해시키는 단계;
- b) 예정된 양의 피틴산 또는 인산화 이노시톨을 첨가하는 단계;
- c) 원하는 염 또는 착염이 불용성인 용매를 반응 혼합물에 첨가하는 단계;
- d) 생성된 침전물을 수집하고 여과시키는 단계;
- e) 상기 침전물을 건조시키거나 건조되게 하는 단계.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 N,N,N-트리메틸글리신이고 상기 단계 a)는 N,N,N-트리메틸글리신 염기를 증류수에 용해시킴에 의해 실시되며; 상기 단계 b) 이후, 염화 칼슘 또는 염화 마그네슘이 반응 혼합물에 첨가되며; 상기 단계 c)에서, 에탄올이 용매로서 첨가되며, 완전한 침전이 수득될 때까지 전체 혼합물은 4°C

에 두어지고; 마지막으로, 상기 단계 e)는 건조제의 존재하에 실온에서 실시됨을 특징으로 하는, 염 또는 착염의 제조 방법.

청구항 17

제 15항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 S-아데노실-L-메티오닌 (SAMe)이고 상기 단계 a)는 SAMe의 염을 증류수에 용해시킴으로써 실시되며; 상기 단계 b)는 피틴산을 사용하여 실시되고; 상기 단계 b) 이후, 반응 혼합물은 교반하에 얼음조에 남겨지며; 상기 단계 c)에서, 에탄올이 용매로서 첨가되며 완전한 침전이 수득될 때까지 전체 혼합물은 얼음조에 두어지고; 마지막으로, 상기 단계 e)는 건조제의 존재하에서 실시됨을 특징으로 하는, 염 또는 착염의 제조 방법.

청구항 18

제 15항에 있어서, 상기 메틸 공여자 화합물은 S-아데노실-L-메티오닌 (SAMe)이고 상기 단계 a)를 SAMe의 염을 증류수에 용해시킴에 의하여 실시하고; 상기 단계 a) 이후, SAMe 염에 본래 존재하는 음이온을 침전시키는 물질을 첨가함으로써 SAMe 염에 본래 존재하는 음이온을 염으로서 침전시키고; 상기 단계 b)를 피틴을 첨가함으로써 실시하고; 상기 단계 b) 이후, 농축된 황산을 첨가하고 반응 혼합물을 교반하에 얼음조에 두고; 상기 단계 c)에서, 에탄올을 첨가하고, 완전한 침전이 수득될 때까지 전체 혼합물을 얼음조에 두고; 마지막으로, 상기 단계 e)를 건조제의 존재하에서 실시함을 특징으로 하는, 염 또는 착염의 제조 방법.

청구항 19

제 15항 내지 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조제는 염화 칼슘 또는 무수 인산염을 특징으로 하는, 염 또는 착염의 제조 방법.

청구항 20

제 15항 내지 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 단계 e)에 대한 대안으로서, 상기 침전물은 분사-건조 또는 동결-건조에 의해 건조됨을 특징으로 하는, 염 또는 착염의 제조 방법.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

명세서

기술분야

[0001] 설명

[0002] 본원발명은 피틴산 또는 피틴산의 유도체와 메틸 공여자의 신규한 염 또는 착염 및 이들의 합성 방법에 관계한다. 더욱 구체적으로는, 본원발명은 피틴산 또는 인산화 이노시톨과, S-아데노실-L-메티오닌 또는 SAMe 및 베타인 또는 트리메틸글리신과 같은 메틸 공여자의 염 또는 킬레이트의 제조에 관계하는데, 완전한 천연의 안정한 화합물의 형성은 결합되는 출발 메틸 공여자의 전형적인 생물학적 활성을 가지며, 피틴산 및 이노시톨의 전형적인 생물학적 활성에 의해 높아진다.

배경기술

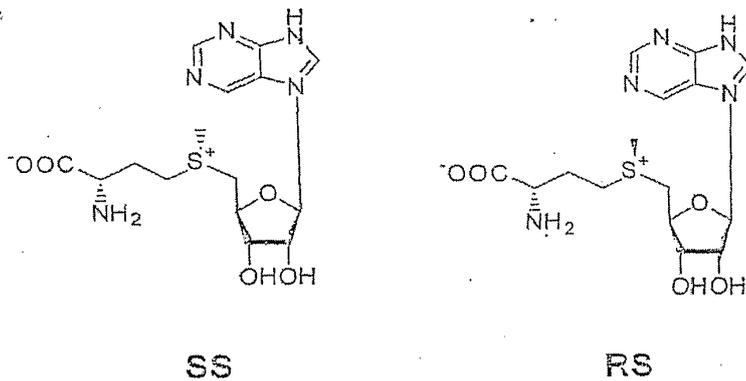
[0003] 잘 알려져있는 바와 같이, 메틸 공여자라는 용어는 메틸기 전이 반응을 통해 다른 분자들로 용이하게 넘겨지는, 생물학적으로 불안정한 메틸기를 가지는 천연의 유기 메틸화 물질을 언급하기 위하여 사용된다. 이러한 반응 메틸기는 메틸 공여자 분자에 의해 또다른 분자에 공급되지만, 이로써 반응 메틸기의 화학적-물리적 물성 및 생물학적 기능을 근본적으로 변화시키고, 그에 의해 신체의 과정에서 잘-정의된 생리적 기능을 가지는 분자들을 생합성할 수 있게 한다. 트랜스퍼라아제, 트랜스메틸라아제 또는 메틸트랜스퍼라아제 종류에 속하는 효소들에 의하여 촉매화되는 메틸화 반응은, 예를 들면, 유전자 발현, 세포막의 기능, 및 다양한 호르몬과 신경전달 물질의

작용에 영향을 미친다. 실제로, 비타민, 호르몬, 신경전달물질, 핵산, 효소 및 항체 모두는 이들의 합성을 위한 그리고 신체에서 이들의 기능을 수행하기 위한 메틸기 전이에 따라 달라진다.

[0004] 특히, 메틸기는 독성 아미노산인 호모시스테인 $[HS(CH_2)_2CH(NH_2)-COOH]$ 을 유익한 아미노산이며 황-함유 아미노산인 메티오닌 $[CH_3S(CH_2)_2CH(NH_2)COOH]$ 으로 변환시키며, 메티오닌은 차례로 모든 단백질에 존재하는 메틸 공여자로 변환된다. 실제로, 신체는 소량의 호모시스테인만을 사용하며, 호모시스테인의 축적은 심장혈관계 장애를 유발할 수 있다. 이에 맞서기 위해, 신체가 보유하는 하나의 해독 기전이 사실상 메틸화이다.

[0005] 이미 언급한 아미노산인 메티오닌 및 콜린 이외에도, 또다른 핵심 영양소가 식품에 광범위하게 분포되어 있으며, 용이하게 전이가능한 메틸기 $[(CH_3)_3N^+(CH_2)_2OH]$ 를 가지는 메틸 공여자 활성을 가지는 천연 물질들 중에서, 두드러진 것은 SAM 또는 SAmE, S-아데노실-L-메티오닌 (아데메티오닌으로도 공지됨)이다. 이것은 모든 생물체-박테리아, 진균류, 식물 및 사람을 포함한 동물-에서 발견되는 천연 화합물이며, 많은 생화학 과정의 중요한 요소이다.

[0006] SAmE를 함유하는 생성물은 다음 구조식을 가지는 두 가지 부분입체 이성질체의 혼합물로 구성된다: (RS)-(+)-SAmE 및 (SS)-(+)-SAmE:



[0007] 이들 두 가지 부분입체 이성질체 중 단하나인 (SS)-(+)-SAmE만이 메틸기 전이에 대해 생물학적으로 활성을 띠며, 이들은 자발적으로 라세미화하여, 비활성인 부분입체 이성질체 (RS)-(+)-SAmE을 형성시킴을 보여주었다. 생물체에서, SAmE는 식물로부터 그리고 살아있는 세포에 있는 에너지 저장소로서 발견되는 ATP로부터 취하여진 메티오닌으로부터 출발하여, 세포질에서 효소 (S-아데노실메티오닌 합성효소 또는 S-아데노실트랜스퍼라아제)의 작용을 통해 형성된다.

[0009] SAmE는 신체의 생명유지에 관한 생물학적 기능에 연관되는 많은 메틸기 전이 과정에서 기본적인 기능을 수행하며, 이러한 메틸기 전이 과정중에는 신경전달물질 세로토닌의 멜라토닌으로의 변환, 근육 조직의 근본적인 에너지 저장소인 크레아틴의 합성, 중요한 항산화제인 글루타티온의 복구(reintegration), 콜린 및 포스파티딜콜린 (이들 중 콜린이 전구물질)의 생합성이 있다. 신경전달물질 합성에 있어서의 SAmE의 역할로 인하여, SAmE는 우울증을 치료하는데 있어서 성공적으로 사용되며, 또한 만성 간 장애, 고지혈증, 비만증 및 죽상동맥경화증을 포함한 다른 의학 분야에서 이용된다.

[0010] 중요한 생물학적 기능을 가지는 또다른 메틸 공여자는 $[(CH_3)_3N^+(CH_2)COO^-]$ 의 구조식을 가지는 베타인 또는 트리메틸글리신 (TMG), 더욱 간단하게 N,N,N-트리메틸글리신이다. 트리메틸글리신은 콜린의 산화된 유사체를 나타내며, 콜린 대사작용의 골격에서 신체에서 제조된다. 이러한 4차 아미노산은 식물 및 동물에서 광범위하게 발견되며, 당밀, 목화씨 및 밀배아에서 다량으로 존재하기도 한다. 이것의 주된 형태는 결정질 생성물로 나타나는, 97% 순도의 무수물이다. 섭취 시, 이것은 간 수준에서 메틸기 전이 반응을 통해 3차 아미노산 디메틸글리신 (DMG)으로 신속하게 변환되며, 이는 세포 대사, 면역계 및 산소 사용의 개선을 위한 전형적인 DMG의 이점들을 모두 제공하므로, 이렇게 하여 물리적 및 정신적 특징에 대한 신체의 적응을 개선시킨다.

[0011] 더욱이, 트리메틸글리신은 신체의 호모시스테인 수준을 감소시킴에 있어서 다른 메틸 공여자와 같은 활성을 띠며, 또한 간 장애에 있어서 항지방간 제제 및 간보호제로서 추천된다.

[0012] 요컨대, 그러므로, 베타인의 메틸기의 전이는, 디메틸글리신의 형성으로 인해, 심장혈관계 및 간 병리학의

치료, 스포츠 의학, 당뇨병, 신경학적 변화, 저혈당증, 만성 피로의 치료, 자폐증 및 그외의 치료에서, 이러한 메틸 공여자가 유용하게 사용되는 효과를 가져온다.

[0013] 이제 가장 통상적인 메틸 공여자인, S-아데노실-L-메티오닌을 보면, 이 분자는 ATP 및 메티오닌으로부터 효소 합성을 통해 합성적으로 획득되거나, 또는 *Torulopsis utilis*, *Aspergillus tamarii*, *Saccharomyces cerevisiae*와 같은 효모로부터 출발하는 발효를 통해 획득될 수도 있다. 비활성 성분은 천연 생성물에서 대략 20%의 백분율로 남아있으나, 합성 성분은 생물학적 비활성 생성물의 50%를 제공한다.

[0014] SAME의 주요한 결점은 용액에서 그리고 결정질 형태 모두에서의 불안정성이다. 실온에서조차도, 생성물은 라세 미화하고, 분리(splitting)에 의해 분해하거나 가수분해를 거쳐 5'-메틸티오아데노신 및 호모세린 락톤으로 분해한다. 염화염 또는 황산염은 단기간 반응성 물질로서만 유용하며, 상업적인 제약학적 생성물의 제조에는 적합하지 않다. 이러한 결점을 해결하기 위하여, SAME의 많은 식염수 형태가 시간이 지남에 따라 제시되었으며, 그 중에서도 트리-p-톨루엔술포네이트 (트리-토실레이트) - 이것은 이탈리아 특허 제 1043885호에 개시되어 있으며, 황산과 p-톨루엔술포산 (디-설페이트, 디-토실레이트 및 디설페이트 토실레이트)의 이중염입 - 미국 특허 제 3,954,726호에 개시되어 있는 술포산과의 염 또는 이중염, 이탈리아 특허 제 1054175호에 개시되어 있는 황산 및 술포산이 있다. 더욱이, 전술한 염들의 높은 산성도는 제약학적으로 안정한 생성물에 필요한 완충염의 농도가 과다하게 될 것임을 의미하고, 그리하여 전술한 염들은 비경구적으로 사용하기에 적합하지 않기 때문에, SAME 및 1,4-부탄디술포네이트의 염이 또한 제안되었다. 또한 시판가능하면서도, 명세서에서 요구되는 보관 기간 동안 분해되지 않을 것이 보장되어야 하는 생성물에 필요한 안정성을 구현하기 위하여, 제안되었던 그밖의 다른 SAME 염들은 아실-타우린을 사용하여 얻은 염들이다.

[0015] 지금까지 고려되었던 SAME 염에 기초한 생성물들은 상당량의 생체이물질을 함유함을 유의하여야 한다: 토실레이트 디설페이트에서, 활성 성분 중량의 거의 절반은 합성 생체이물질, 황산 및 p-톨루엔술포산 (384 mg의 생성물은 200 mg의 SAME 이온과 같다)이며, 이는 1,4-부탄디술포네이트에 대하여도 마찬가지이고 (760 mg은 400 mg의 SAME 이온과 같다), 여기서 생체이물질인, 부탄디술포네이트는 대부분 석유화학제품에서 유래한 유기 화합물이다. 전술한 두 가지 경우 모두에서, 생성물은 동결-건조 또는 분사-건조를 통해 건조될 수도 있다. 생성물의 산성도는 분열 반응에 대한 보호를 제공하지만, 동결-건조 또는 분사-건조를 통해 획득가능한 적은 양의 물 함량은 화학적 가수분해에 대하여 생성물을 보호한다. 그러나, SAME의 생체내 안정성은 큰 음이온과의 결합 및 높은 전하로 인한 것임이 밝혀졌다.

[0016] 상기 설명에 비추어보아, 선행 기술의 개시에 따른 SAME의 안정한 염의 제조는 고비용의 건조 공정을 포함하며 상기 언급된 것들과 같은, 완전히 비-천연 기원의 생체이물질 반대-이온을 사용할 필요가 있음이 자명하다.

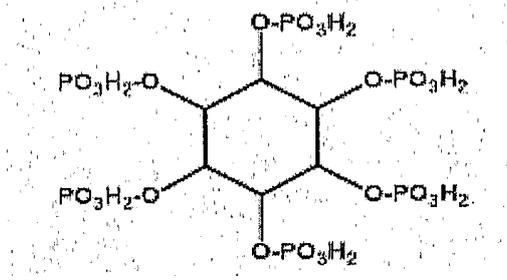
[0017] 그러므로 본원발명의 목적은 상기 언급된 것들과 같은 SAME 메틸 공여자 또는 그밖의 다른 메틸 공여자의 유도체를 제공하는 것인데, 여기서 염형성작용 - 생성물에 대한 화학적 안정성을 보장하기 위해 SAME의 경우 필요함 -은 생체이물질 반대-이온을 사용하지 않고, 실시하기 용이한 비용이 비싸지 않은 공정에 의해 획득된다.

발명의 상세한 설명

[0018] 이를 위하여, 본원 발명에 따르면, 메틸 공여자를 나타내는 분자, 즉, 특히 - 그러나 배타적인 것은 아님 - SAME를 염화(salify)하는 것이 제안되는데, 염형성작용을 통해 도입되는 분자의 음이온 부분조차도 천연에서 유래한 것이며, 그 자체로 생성 화합물의 치료적 또는 건강기능식품 활성에 유용한 몇가지 생물학적 기능들을 가지게 되도록 반대-이온이 선택된다.

[0019] 본원발명에 따르면, 분자가 고밀도의 음전하를 가지는 것으로 특징되는, 완전히 천연 물질인 피틴산은, SAME를 염화하여, 안정한 염을 분리하기 위한 복잡한 절차를 사용할 필요없이, 적절한 용매를 사용하여 물에서 (얼음조에서) 침전을 결정할 수 있는 것으로 밝혀졌다: 침전되고 여과된 염으로부터, 남아있는 물은 실온에서 간단한 건조에 의해, 염화 칼슘 또는 무수 인산과 같은 전형적인 건조제를 사용하여, 제거될 수 있다.

[0020] 피틴산 또는 이노시톨헥사포스포릭 एस이드 [이노시톨 헥사키스(디-하이드로젠 포스페이트)]는, 660.04의 분자량, C₆H₁₈O₂₄P₆의 실험식 그리고 다음의 구조식을 가지는, 이노시톨의 헥사포스포릭 에스테르이다:



- [0021]
- [0022] 이것은 천연에서, 특히 식물에서 널리 발견되는 화합물인데, 특히, 지방성 종자, 곡물 및 펄스에 특히 풍부하다. 또한 이것은 그 자체로 또는 용액에서 나트륨 염의 형태로 [소듐 피테이트(sodium phytate)] 또는 혼합된 칼슘 및 마그네슘 염[Ca₅Mg(C₆H₆O₂₄P₆)]으로서 상업적으로 구입가능하다. 나트륨 염의 형태에서, 이것은 피틴이라 불리며, 인산화된 재구성 칼슘 보충제(phosphorylated reconstituent and calcium supplement)로서 사용된다.
- [0023] 피틴산은 2- 및 3가 양이온과 불용성 착염을 형성하며, 광물에 대한 자신의 킬레이트제 성질로 인해, 과거에는 항-건강기능 요소로 간주되어왔다. 그러나, 이러한 천연 항산화제는 그 킬레이트제 성질로 인해 암에 대한 보호 효과를 정확하게 보여주었음을 주목하여야 한다 (Shamsuddin, A.M., Elsayed, A.M. and Ullah, A.(1998), Suppression of large intestinal cancer in f344 rats by inositol hexaphosphate, *Carcinogenesis*, **9**: 577-580). 더욱이, 섭취된 피틴산은 위 포만감을 제공하고, 식후 혈당치에 작용함으로써 아미드의 소화를 늦춘다. 피타아제(phytase)에 의해 소화되면, 이것은 헥사하이드록실레이트 생성물에 해당하는 생성물로서 이노시톨을 산출하는데, 이것은 자연에서 널리 발견되며, 미생물 및 고등 동물에 있어서 성장 요소이다.
- [0024] 피틴산이 일련의 생물학적으로 유용한 효과들을 수행하는 것은, 이노시톨로의 피틴산의 생체내 형질전환 덕분인데, 그 이유는 치료 또는 건강기능식품 분자에서 이노시톨의 존재가 매우 뚜렷했기 때문이다. 최근의 연구들은 이노시톨의 항암 활성 뿐만 아니라 이노시톨의 항산화제 활성, 혈중콜레스테롤저하 활성 및 혈중지질저하 활성도 밝혀내었다.
- [0025] 항암 활성에 관하여, 전염병 연구는 피틴산의 탁월한 천연 공급원인 대두 제품을 사용하면 전립선암 사망률을 저하시키는 결과를 가져옴을 보여주었다. 이는 특히 칼슘, 마그네슘, 구리 및 철 이외에도 아연을 킬레이트 시키는 피틴산의 능력으로 인한 것이다 (Hebert, J. R., Hurley, T.G., Olendzki, B.C., Teas, J., Ma, Y. & Hampl, J. S: (1998), Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study, *J. Natl. Cancer Inst*, 90:1637- 1647; Kolonel, LN., Hankin, J. H., Wittemore, A.S., Wu, A.H., Gallagher, R.P., Wilkens.LR., et al. (2000) Vegetables, fruit, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study, *Cancer Epidemial Biomarker Prev*, **9** : 975- 804).
- [0026] 특히, 이노시톨은 세포막에서 활성을 띠며 신경계에서 세포 기능의 제어를 신호하는 메시지를 보냄에 있어서 활성을 띤다. 콜린과 유사하게, 이노시톨은 또한 레시틴으로 존재하기도 하며, 신체에서 레시틴의 제조를 자극하기에 효과적인 것으로 밝혀진다. 왜냐하면 지방은 레시틴의 도움으로 간으로부터 세포로 전달되기 때문에, 이노시톨은 지방의 대사에 긍정적으로 기여를 하며 혈중 콜레스테롤 수준을 감소시키는 것을 돕는다. 더욱이, 콜린과 함께 이노시톨을 사용하는 것은 당뇨병성 말초신경장애에 긍정적인 영향을 미치며, 상기 조합은 여성의 영양 섭취 및 저혈당증의 경우에도 추천된다.
- [0027] 식품과 함께 이노시톨의 일일 섭취량은 인지질과 같은 동물성 공급원, 또는 피틴산과 같은 식물성 공급원으로부터 약 1 그램이며, 치료적 용량은 일일 500 내지 1,000 mg 범위이다. 당뇨병에 의해 유발되는 말초 신경병증을 앓는 환자들은 2주 동안 하루 두 번씩 500 mg이 투여되었으며, 현저한 결과를 가져왔다. 또한 3 g의 미오이노시톨을 경구적으로 투여하였으며, 1 그램을 정맥주사로 투여하였고, 어떠한 부작용 또는 독성 효과도 나타나지 않았다.
- [0028] 이노시톨 및 이의 생체내 전구물질을 구성하는 피틴산의 그밖의 다른 유용한 생물학적 효과 중에서, 이노시톨은 진정제의 효과와 유사한 효과를 가지며 어떠한 부작용없이 진정제로서도 작용할 뿐만 아니라, 또한 불면증에 대하여 효과적일 수도 있음을 주목하여야 한다. 이것은 점진적으로 혈압을 저하시킴에 의한 약한 고혈압의 경우에도 자명하며, 또한 정신분열증, 저혈당증 및 혈중 높은 구리 수치 및 낮은 아연 수치를 보이는 환자들의 치료에도 유용하다. 마지막으로, 이노시톨은 간의 종창(swelling)을 저해하는 것으로 밝혀졌다.

[0029] 그러므로, 본원발명은 구체적으로 피틴산 또는 인산화 이노시톨과 메틸 공여자의 화합물의 염 또는 착염을 제공하며, 이 때 인산화 이노시톨은, 피틴산 중 하나 이상의 인산기가 금속 양이온으로 염화(salify)되어 있는 분자를 의미하는데, 여기서 메틸 공여자 화합물은 다음으로 구성된 그룹에서 선택될 수도 있다: S-아데노실-L-메티오닌, N,N,N-트리메틸글리신.

[0030] 특히 고려되는 메틸 공여자가 SAME인 경우에, 본원발명에 따른, SAME와 피틴산 또는 인산화 이노시톨의 염 및 착염은 다음의 구조식을 가진다:



[0032] 여기서: SAME는 S-아데노실-L-메티오닌 분자이고,

[0033] n은 1 내지 3의 정수이고,

[0034] x는 0 내지 12에 포함되는 수이고 ($0 \leq x \leq 12$),

[0035] y는 0 내지 x에 포함되는 수이고 ($0 < y \leq x$),

[0036] M 및 N은 1가 또는 다가 금속 양이온이고,

[0037] a 및 b는, 각각, M과 N의 산화 상태이다.

[0038] 상기 일반식은 SAME가 피틴산으로, 피틴으로 (칼슘 및 마그네슘 염) 또는 그밖의 다른 피틴산의 단순 염 또는 금속 양이온과 피틴산의 혼합 염, 예컨대, 소듐 피테이트 또는 피틴산의 칼슘 및 철 염과 같은 혼합 염으로 염화되어 있는 특수한 경우를 포함함을 확실히 나타내준다.

[0039] 메틸 공여자 화합물이 베타인 또는 N,N,N-트리메틸글리신인 다른 특수한 경우에서, 본원발명에 따른 염 또는 착염은 다음의 구조식을 가진다:



[0041] 여기서: TMG는 N,N,N-트리메틸글리신 분자이고,

[0042] m과 n은 1 내지 10 범위의 정수이고,

[0043] x는 0 내지 12의 수이고 ($0 \leq x \leq 12$),

[0044] y는 0 내지 x의 수이고 ($0 \leq y \leq x$),

[0045] M과 N은 1가 또는 다가 금속 양이온이고,

[0046] a와 b는, 각각, M과 N의 산화 상태이다.

[0047] 전술한 두 가지 바람직한 경우 모두에서, M과 N 양이온들이 존재하는 경우, 이들은 바람직하게는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 양이온이고, 특히, 이들은 칼슘 및 마그네슘이다.

[0048] 이들의 또다른 양태에 따르면, 본원발명은 구체적으로 선택적으로 금속 양이온으로 부분적으로 염화된 인산화 이노시톨 또는 피틴산과, S-아데노실-L-메티오닌 및 N,N,N-트리메틸글리신으로 구성된 그룹에서 선택된 메틸 공여자 화합물의 하나 이상의 염 또는 착염을 포함하며, 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적 또는 수의학적 조성물을 제공한다. 또한 이 경우에서, 본원발명의 특수한 구체예는 메틸 공여자가 SAME이고, 상기 염 또는 착염이 전술한 일반식에 의해 나타내어지는 경우, 및 메틸 공여자가 베타인이고, 본원발명에 따라 수득된 염 또는 착염이 상응하는 상기 일반식에 의해 표현되는 경우로 구성된다. 이들 두 가지 활성 성분들은 또한 서로 조합하여 제조될 수 있다.

[0049] 본원발명에 따라 제안된 조성물은, SAME에 관한 현재 기대치를 능가하는 보관 안정성을 나타내는 것 이외에도, 하나의 분자 내부에 두 가지 상이한 활성 성분들의 생물학적 활성들을 함께 가지며, 생물학적으로 유용하지 않은 생체이물질 성분들을 함유하지 않는 확실한 이점을 가진다. 주요한 원하는 활성이 항우울제인 SAME의 경우, 동일한 분자 안에 이노시톨과 같은 대사가능한 성분, 즉, 기분을 안정화시키는 효과를 가지는 성분의 추가적인 존재는 생성된 조제품에 시너지 효능을 제공할 수 있다. 더욱이, 이미 기재한 바와 같이, 피틴산과의 염 또는 착염의 형태에서 메틸 공여자는 특정한 종류의 암에 관해 증가된 항산화제 및 보존 활성을 가진다.

[0050] 본원발명에 따른 제형은 제약학 분야에서 잘 알려져있는 기술에 기초하여 조제될 수 있으며, 예를 들면, 산성화

제제, 건조제, 안정화제 또는 항산화제와 통합될 수 있다. 이들은 방향제, 감미료 및 구체적인 출원 분야에 전통적인, 그리고 투여 형태에 적합한 그밖의 다른 성분들이 강화되어 있을 수도 있다. 제형은 또한 특히, 미세캡슐화 형태로 제공될 수도 있다.

[0051] 본원발명은 또한 선택적으로 금속 양이온으로 부분적으로 염화된 인산화 이노시톨 또는 피티산과 메틸 공여자 화합물의 하나 이상의 염 또는 착염의, 건강기능적, 제약학적, 식이적, 생약학적, 미용 또는 수의적 제형의 제조를 위한 용도를 제공한다. 이미 설명한 바와 같이, 메틸 공여자는 S-아데노실-L-메티오닌, N,N,N-트리메틸글리신, N,N-디메틸글리신, 콜린 및 메티오닌으로 구성된 그룹에서 선택될 수 있으며, 가장 바람직한 생성물은 메틸 공여자가 SAME인 것과 메틸 공여자가 트리메틸글리신인 것이다.

[0052] 특히, 본원 발명에 따른 염을 함유하는 제형은 사람뿐만 아니라 모든 그밖의 다른 온혈 척추동물에서, 항우울제 활성을 가지는 제품 또는, 중추 신경계에 작용하는 경우에는 비만을 치료하기 위한 제품, 인 식이 보충, 칼슘 식이 보충 및 마그네슘 식이 보충을 위한 제품, 간보호제 제형, 피부과적 활성을 가진 제품 및 항종양 활성을 가지는 제품으로서 사용될 수 있다.

[0053] 마지막으로, 본원발명의 또다른 양태에 따르면, 본원발명은 제안된 메틸 공여자의 염 또는 착염을 얻을 수 있는 극히 간단하고 값싼 합성 방법을 고려한다. 일반적으로, 이 방법은 다음의 기본적인 단계들을 포함한다:

[0054] a) 메틸 공여자 화합물 또는 이들의 염을 적합한 용매에 용해시키는 단계;

[0055] b) 예정된 양의 피티산 또는 인산화 이노시톨을 첨가하는 단계;

[0056] c) 원하는 염 또는 착염이 불용성인 용매에 반응 혼합물을 첨가하는 단계;

[0057] d) 생성된 침전물을 수집하고 여과하는 단계;

[0058] e) 상기 침전물을 건조 또는 건조되게 하는 단계.

[0059] 트리메틸글리신과 피티산의 염 또는 착염을 제조하기 위해, 상기 단계 a)는 N,N,N-트리메틸-글리신 염기를 증류수에 용해시킴에 의해 실시되고, 단계 b) 이후, 반응 혼합물에 염화 칼슘 또는 염화 마그네슘이 첨가되고; 또한, 상기 단계 c)에서, 에탄올 또는 그밖의 다른 또다른 용매가 첨가되고, 전체 혼합물은 완전한 침전이 수득될 때까지 4°C에 둔다. 최종적으로, 여과 단계 d) 이후, 상기 단계 e)는 건조제의 존재하에 실온에서 실시된다.

[0060] 전술한 절차에 따른, SAME의 염 또는 착염의 제조는 SAME가 선행 기술의 음이온들 중 하나로 이미 염화되어 있는 형태로 반응하도록 제조되었는지, 곧바로 피티산 또는 인산화 이노시톨 (피틴)과 반응되도록 제조되었는지에 따라 다른 절차로 실시될 수 있는데, 후자의 경우, 피틴이 첨가되기 전에 SAME로부터 제거된 음이온이 예방적으로 추출되는지 아닌지에 따라 다르다. 전술한 일반 절차의 특수한 구체예에 따르면, 단계 a)는 SAME의 염을 증류수에 용해시킴으로써 실시되고, 단계 b)는 피티산을 사용하여 실시되며; 상기 단계 b) 이후, 반응 혼합물은 얼음조에서 교반하에 두어지고; 단계 c)에서, 에탄올 또는 그밖의 다른 적합한 용매가 첨가되고, 전체 혼합물은 완전한 침전이 수득될 때까지 얼음조에 남겨진다. 마지막으로, 여과 단계 d) 이후, 단계 e)는 건조제의 존재하에서 실시된다.

[0061] 상이한 특정 구체예에 따르면, 단계 a)는 SAME의 염을 증류수에 용해시킴으로써 실시되고, 이 단계 이후, SAME 염에 본래 존재하는 음이온 - 특히, 황산염 -은 적합한 물질, 특히 염화 바륨을 첨가함으로써 염으로서 침전되게 되고; 그 후, 단계 b)는 피틴을 첨가하여 실시된 후, 몇 방울의 농축된 황산이 첨가되고 반응 혼합물은 얼음조에서 교반하에 남겨진다. 단계 c)에서, 에탄올이 첨가되고, 전체 혼합물은 완전히 침전물이 수득될 때까지 얼음조에 남겨진다. 마지막으로, 여과 단계 e)는 건조제의 존재하에서 실시된다.

[0062] 몇몇 특정 해결책에 따르면, 상기 건조제는 염화 칼슘 또는 무수 인산이다.

[0063] 본원발명에 따른 방법의 가장 이로운 특징 중 하나는 결정질의 건조 형태인 원하는 생성물을 얻기 위해 동결-건조 및 분사-건조 공정을 거칠 필요없이 실시한다는 것이지만, 본원발명의 방법 중 제 1 단계에 따라 수득된 염 또는 착염의 용액에 대해 직접 실시하기 위해, 상기 단계 e)를 분사-건조 또는 동결-건조 단계로 대체하는 것도 가능하다.

실시예

[0068] 실시예 1

[0069] SAME 피테이트 염의 합성

[0070] 다음 실시예에서, 이온 형태의 SAME가 발효된 효모로부터 곧바로 수득되었다. 본원발명에 따른 제조가 다음 절차에 따라 실시되었다.

[0071] ■ SAME 이온 1몰;

[0072] ■ 피틴 1 몰;

[0073] ■ 농축된 황산 2/3 방울을 첨가;

[0074] ■ 세가지 제품을 얼음조에서 냉간 혼합;

[0075] ■ SAME 피테이트가 완전히 침전될 때까지 에탄올을 첨가;

[0076] ■ 여과지로 침전물을 여과하고 염화 칼슘 또는 무수 인산을 사용하여 건조기에서 건조시킴.

[0077] 회수율 > 90%.

[0078] 완전히 건조시킨 후, 결정질의 염과 같은 생성물은 연한 백색 분말의 외형을 가진다. 화학적 분석은 약 1 몰의 피틴산과 1 몰의 SAME 이온의 실제 염형성작용을 보여준다.

[0079] 생성물은 53°C에서 5일 동안 매우 안정한 것으로 밝혀졌다.

[0080] 상기 반응은 피틴 대신 피틴산을 사용하여 얻을 수 있으며; 침전물을 얻기 위해 칼슘 및/또는 마그네슘이 첨가된다.

[0081] 마지막으로, 피테이트와 SAME의 킬레이트화는 배양액으로부터 SAME를 대강 분리하기 위하여도 유용함을 주목하여야 한다.

[0082] 비교 실시예

[0083] SAME 디설페이트 토실레이트와 피틴의 물리적 혼합물

[0084] 전술한 실시예에서와 동일한 성분들의, 단순한, 염화되지 않은 또는 착염화된 혼합물의 안정성을 평가하기 위하여, 피틴 및 SAME 디설페이트 토실레이트를 동일한 비율로 (50%의 피틴, 50%의 SAME 디설페이트 토실레이트) 단순하게 건식 혼합하였다.

[0085] 0.5M (pH 4)의 포름산 암모늄을 용리액으로 사용하고, 1.2 ml/분의 유속, 및 Supelcosil LC-SCX 컬럼 (25 cm, 4.6 mm, 5 마이크론)을 사용하는 HPCEC-UV 분석에 의해 분해의 평가가 이루어졌다.

[0086] 제조 직후 및 제조 후 53°C에서 5일 후 혼합물로부터 수득된 크로마토그램이 각각 도 1a 및 1b에 도시되어 있는데, 이 도면들은 또한 발견되는 수치들이 기재된 수치 표에 나타나있다. 볼 수 있는 바와 같이, 53°C에서 5일 후 24% 초과활성 성분 손실이 존재한다.

[0087] 실시예 2

[0088] SAME 피테이트 염의 합성

[0089] 상업적으로 구입가능한 SAME 염, SAME 디설페이트 토실레이트로부터 출발하여, 본원발명에 따른 생성물의 합성이 다음 절차에 따라 실시되었다.

[0090] 1. 증류수 2.5 ml에 400 mg의 SAME 디설페이트 토실레이트를 용해시킨다;

[0091] 2. 분별 깔때기를 사용하여 에테르(5 ml)에서 p-톨루엔술폰산 (PTSA)을 추출한다;

[0092] 3. (PTSA를 추출한 후) 0.254 mg의 염화 바륨을 사용하여 수성상에 함유된 황산염을 침전시키고, 4000 rpm에서 5분 동안 원심분리한다 (T = 4°C);

[0093] 4. 상청액에, 2.5 ml의 물에 현탁된 410 mg의 피틴을 서서히 첨가한다 (자기 교반 하에서);

[0094] 5. 2/3 방울의 황산을 첨가한다;

- [0095] 6. 10분 동안 얼음조에 둔다 (용액의 pH는 1.3임);
- [0096] 7. 20 ml의 95% 에탄올을 첨가하고 완전한 침전이 수득될 때까지 얼음조에 둔다; 매우 백색인 침전물이 형성된다;
- [0097] 8. 종이에서 여과하여 침전물을 분리한다(펌프가 장치된 진공 비이커);
- [0098] 9. 염화 칼슘 또는 무수 인산의 존재하에 실온에서 침전물이 건조되게 둔다; 24시간 후, 생성물은 백색의 결정질 분말로 변한다.
- [0099] 또한 공정 중 상기 단계 2는 생략할 수 있음을 발견하였다.
- [0100] SAME 이온용액으로부터 출발하여, SAME 이온 및 황산염은 적정된다: 황산염의 몰수와 바륨의 몰수의 비율은 1:1이다. 또한 다음 단계에 있어서, SAME 이온과 피틴의 피틴산 간의 몰비에 대하여도 그러하다.
- [0101] 반응은 약 600-700 mg의 SAME 피테이트를 산출하였다. 출발 SAME의 0 내지 10%는 모액에 남는다.
- [0102] 전술한 합성에 관한 3개 실험에 대한 평균 분석이 다음의 표에 요약되어 있다.

표 1

	Lot 1 % p/p	Lot 2 % p/p	Lot 3 % p/p	평균 % p/p
SAME 이온	25.0	25.3	25.4	25.2
피틴산	55.5	56.7	54.9	55.7
칼슘	5.5	5.2	5.1	5.2
Mg	1.48	1.35	1.52	1.45
황산염	2.1	2.3	2.5	2.3
습도	1.9	1.8	1.5	1.7
	91.48	92.65	90.92	91.55

[0104] 실시예 3

[0105] 피틴산을 사용한 SAME 염의 합성 및 안정성 평가

[0106] 또다른 상업적으로 구입가능한 SAME 염, SAME 1,4-부탄디술포네이트로부터 출발하여, 본원발명에 따른 생성물의 합성이 다음 절차에 따라 실시되었다.

- [0107] 1. 760 mg의 SAME 1,4 부탄디술포네이트를 2 cc의 물에 용해시킨다;
- [0108] 2. 단계 1의 용액에, 곧바로 4.95 g의 40% 피틴산 용액을 첨가한다;
- [0109] 3. 교반하에 1시간 동안 얼음조에 둔다;
- [0110] 4. (얼음조에서) 완전한 침전이 수득될 때까지 95%의 에탄올을 첨가한다;
- [0111] 5. 진공하에서 여과한다;
- [0112] 6. 염화 칼슘 또는 무수 인산을 사용하여 건조기에서 24-48시간 동안 건조시킨다.

[0113] 이렇게 수득된 생성물은 상기 비교 실험에 적용된 것과 유사한 절차에 따라 안정성 시험을 거쳤다. 본원발명에 따른 SAME 피테이트 착염 및, 동시에, 피틴과 SAME 디설페이트 토실레이트의 동일 비율 (50% 피틴, 50% SAME 디설페이트 토실레이트)의 건식 혼합에 의해 수득된 물리적 혼합물은 안정성 시험을 거쳤으며, 실험은 아래 표에 기재된 결과를 나타내었다.

[0114] 또한 이 경우에서, 0.5M의 포름산 암모늄 (pH 4)을 용리액으로서 사용하고, 1.2 ml/분의 유속, 및 Supelcosil LC-SCX 컬럼 (25 cm, 4.6 mm, 5 μm)을 사용하는 HPLC-UV 분석에 의해 분해 평가가 실시되었다.

표 2

[0115]

	Lot 1 % p/p	Lot 2 % p/p	Lot 3 % p/p	평균 % p/p
SAMe 이온	25.2	25.1	25.3	25.2
53°C에서 5일 후				
SAMe 이온	23.2	23.3	23.2	23.2
%편차	-7.9	-7.2	-8.3	-7.8

표 3

[0116]

	Lot 1 % p/p	Lot 2 % p/p	Lot 3 % p/p	평균 % p/p
SAMe 이온	25.0	25.2	25.1	25.1
53°C에서 5일 후				
SAMe 이온	18.8	19.7	19.1	19.2
%편차	-24.8	-21.8	-23.9	-23.5

[0117] 스튜던트의 t 검정에 의해 실시된 두 그룹의 평균% 편차의 차이는 $p < 0.01$ 로 매우 상당하였다.

[0118] 본 실시예의 절차에 따라 SAMe 피테이트 착염로부터 수득된, 제조 직후 및 53°C에서 5일 후 모두에 대한 크로마토그램이 도 2a 및 2b에 각각 도시되는데, 이것은 측정된 값을 기재한 수치표와 함께 도시된다.

[0119] 실시예 4

[0120] 피틴산을 사용한 베타인 염의 합성

[0121] N,N,N-트리메틸글리신 염기(베타인)로부터 출발하여, 본원발명에 따른 피틴산을 가지는 착염이 다음 절차에 의해 수득되었다.

- [0122] 1. 2.5 ml의 증류수에 1.19 g의 베타인 염기를 용해시킨다;
- [0123] 2. 40% 피틴산 용액 1.65 g을 첨가한다;
- [0124] 3. 용액을 실온에 두고 0.550 g의 염화 칼슘을 첨가한다;
- [0125] 4. 용액에 95%의 에탄올을 25 ml 첨가하고 완전한 침전이 수득될 때까지 혼합물을 4°C에 둔다;
- [0126] 5. 백색 침전물을 종이에서(진공 비이커) 여과시켜 분리한다;
- [0127] 6. 적절한 건조제의 존재하에 실온에서 침전물을 건조시킨다; 24 시간 후 생성물은 결정질의 백색 분말처럼 보인다.

[0128] 대안적으로, 단계 3에서, 염화 칼슘 대신 0.470 g의 염화 마그네슘이 첨가될 수 있다.

산업상 이용 가능성

[0129] 본원발명은 특히 이들의 몇가지 특정 구체예를 참고하여 개시되었으나, 첨부된 청구범위에 정의된 본원발명의 범위에서 벗어나지 않고 당업자가 변형 및 변화를 가할 수 있음을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0064] 본원발명의 이점 및 관련 작업 단계들 뿐만 아니라 본원발명의 특수한 특징들은 본원발명에 대해 실시된 실험 결과와 함께 아래의 실시예로서 간단하게 제공되는 상세한 설명을 참고하면 더욱 자명해질 것이다. 몇가지 실험 결과들은 또한 첨부된 도면에 도시되어 있는데, 여기서 :

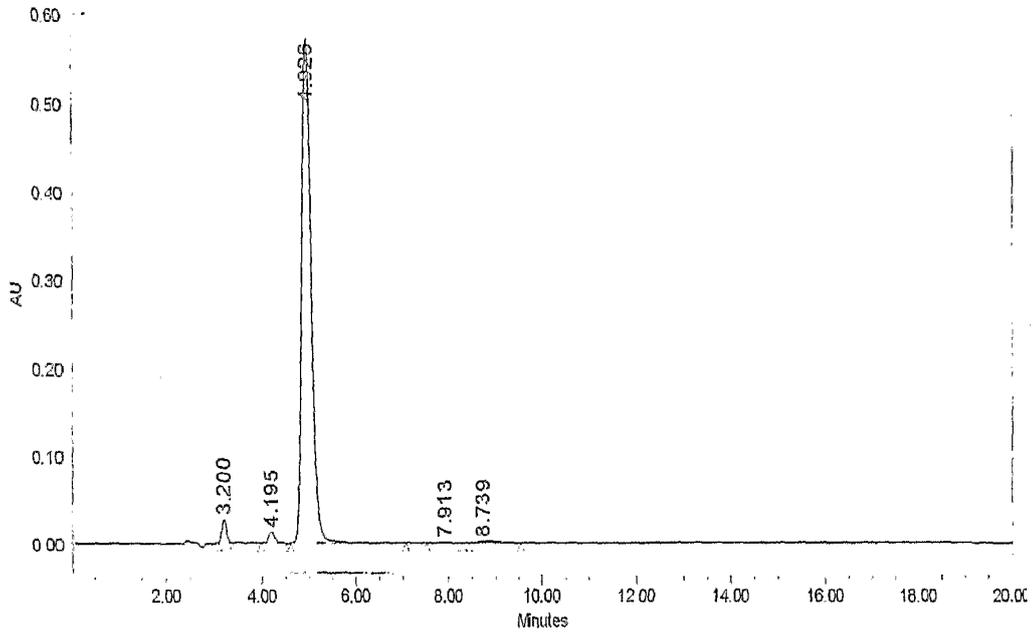
[0065] 도 1a 및 1b는 50%의 피틴 및 50%의 SAMe 디설페이트 토실레이트의 물리적 혼합물을, 각각 제조 후 즉시 그리고 제조 후 53°C에서 5일 둔 후의 크로마토그램을 보여주며;

[0066] 도 2a 및 2b는 본원발명에 따른 SAME 피테이트 착염을, 각각 제조 후 및 제조 후 53℃에서 5일 둔 후의 크로마토그램을 보여준다.

[0067] 본원발명에 따른 합성의 몇가지 특수한 구체예들이 다음의 실시예에 기록된다.

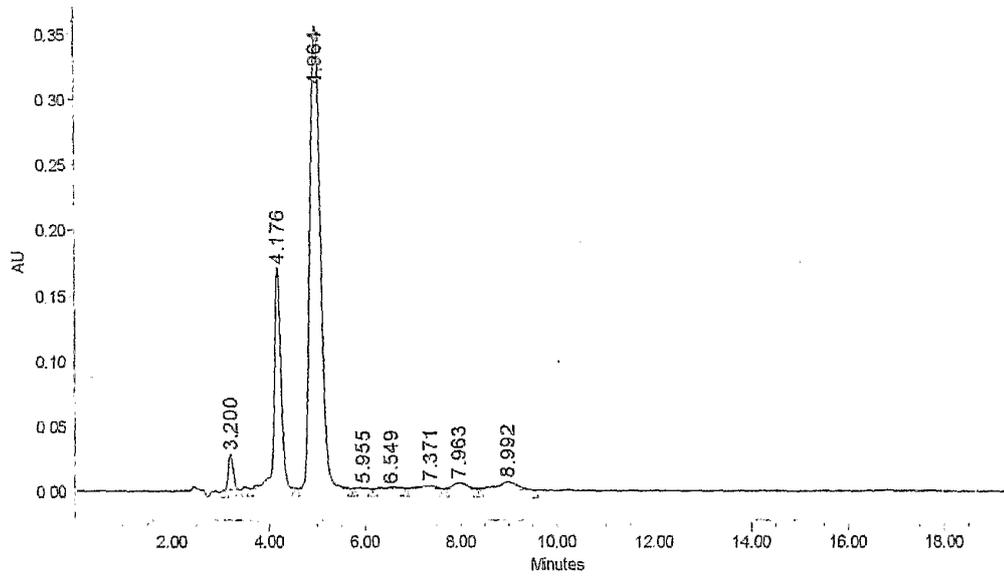
도면

도면1a



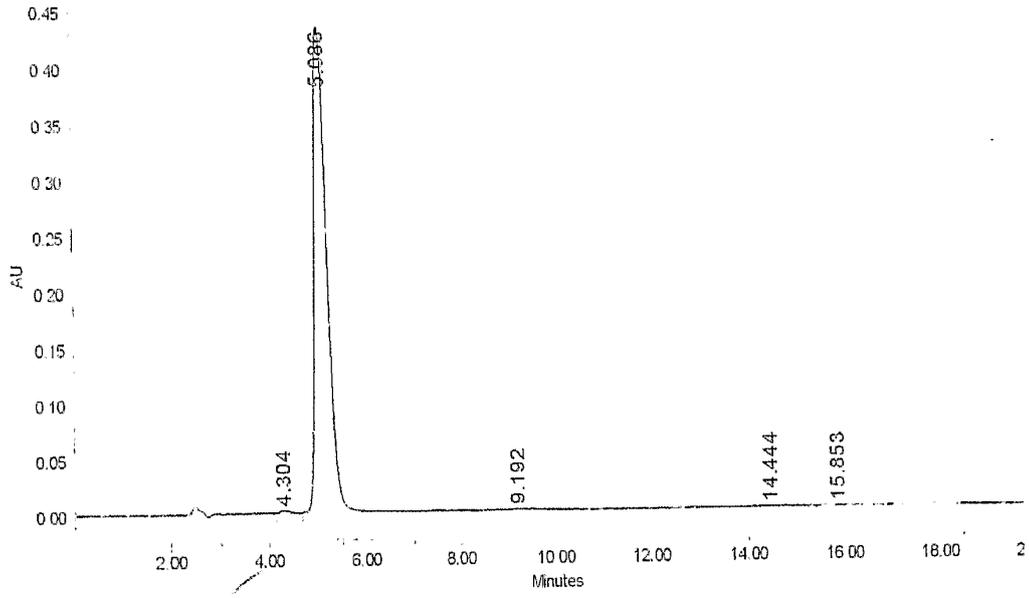
	RT	Area	% Area	Height	% Height	% Height
1	3.200	179617	2.08	26778	4.36	4.36
2	4.195	118914	1.38	12931	2.11	2.11
3	4.926	8276051	95.90	571802	93.20	93.20
4	7.913	10654	0.12	561	0.09	0.09
5	8.739	44546	0.52	1449	0.24	0.24

도면1b



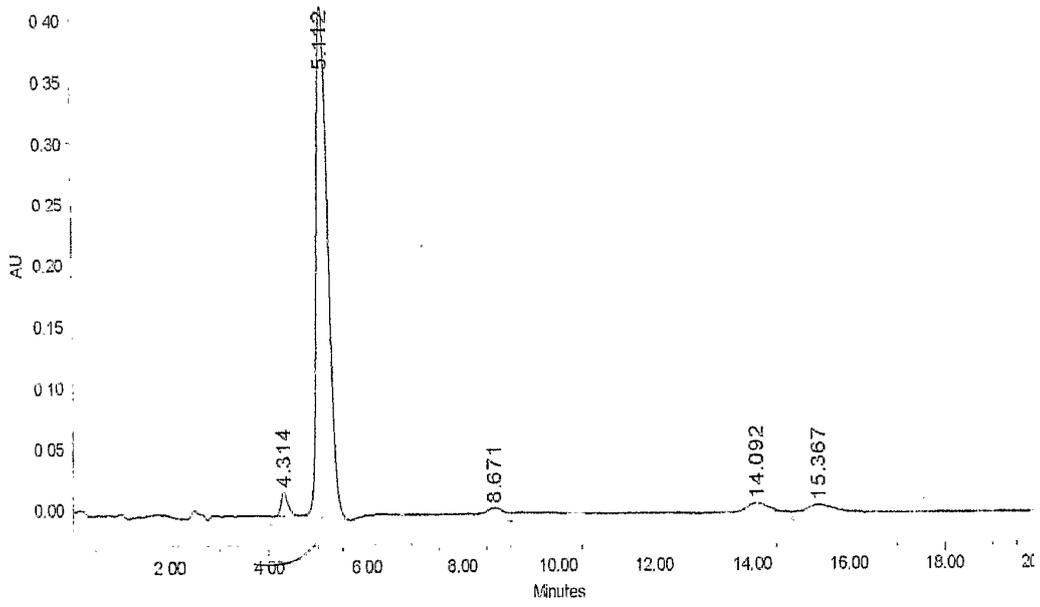
	RT	Area	% Area	Height	% Height	% Height
1	3.200	181629	2.45	26994	4.77	4.77
2	4.176	1631883	22.04	170559	30.17	30.17
3	4.964	5272163	71.20	354070	62.63	62.63
4	5.955	6121	0.08	525	0.09	0.09
5	6.549	15878	0.21	808	0.14	0.14
6	7.371	53704	0.73	2379	0.42	0.42
7	7.963	85738	1.16	4406	0.78	0.78
8	8.992	157739	2.13	5627	1.00	1.00

도면2a



	RT	Area	% Area	Height	% Height	% Height
1	4.304	31706	0.40	2651	0.60	0.60
2	5.086	7754486	98.47	433976	98.90	98.90
3	9.192	53155	0.67	1205	0.27	0.27
4	14.444	23128	0.29	650	0.15	0.15
5	15.853	12608	0.16	325	0.07	0.07

도면2b



	RT	Area	% Area	Height	% Height	% Height
1	4.314	191355	2.59	19360	4.25	4.25
2	5.112	6659924	90.29	418286	91.77	91.77
3	8.671	88960	1.21	4732	1.04	1.04
4	14.092	232339	3.15	7526	1.65	1.65
5	15.367	203178	2.75	5876	1.29	1.29