



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0044929

(43) 공개일자 2013년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/165 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0109292

(22) 출원일자 2011년10월25일

심사청구일자 2011년10월25일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

서석호

경기도 고양시 일산동구 식사동 위시티자이 아파트 406동 804호

정재철

충청남도 천안시 서북구 쌍용동 주공9단지아파트 410동 704호

오세관

서울시 양천구 목동 이화여자대학교 의학전문대학원 의학과 분자의과학교실

(74) 대리인

손민

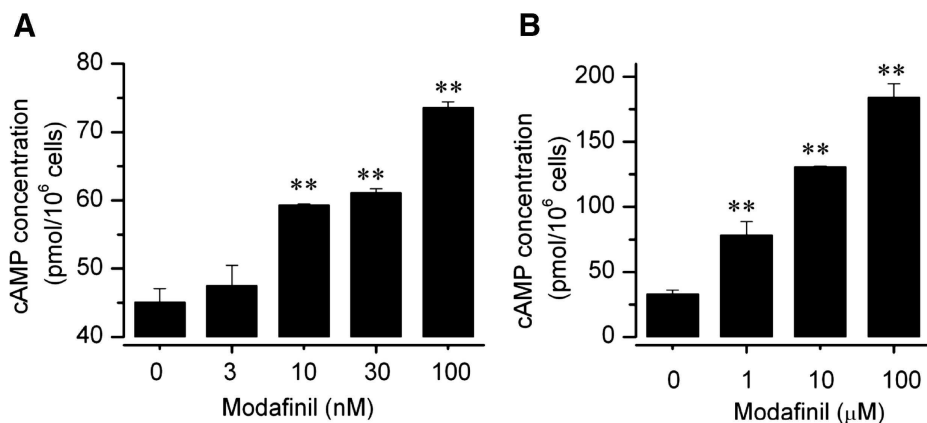
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 모다피닐 또는 이의 유도체를 포함하는 혈관질환 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 모다피닐 또는 이의 유도체의 혈관질환 치료제로서의 새로운 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 세포 내 cAMP 증가를 통해 혈관을 이완시키는 모다피닐 또는 이의 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 상기 조성물을 이용하여 혈관질환을 치료하는 방법 및 모다피닐 또는 이의 유도체 화합물, 및 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관질환 예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2010-220-E00001

부처명 교육과학기술부

연구사업명 글로벌연구네트워크지원사업

연구과제명 Impact of Ceramide on Ca²⁺homeostasis in neuronal and endothelial cells 신경세포 및
혈관내피세포 Ca²⁺homeostasis에 미치는 세라마이드의 영향

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2010.09.01 ~ 2013.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A100955

부처명 보건복지가족부

연구사업명 질병중심중개연구

연구과제명 The underlying mechanisms of vascular endothelial and smooth muscle dysfunctions in
preeclampsia patients 자간전증에서 혈관내피세포와 혈관평활근세포 기능부전 발생 기전 연구

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

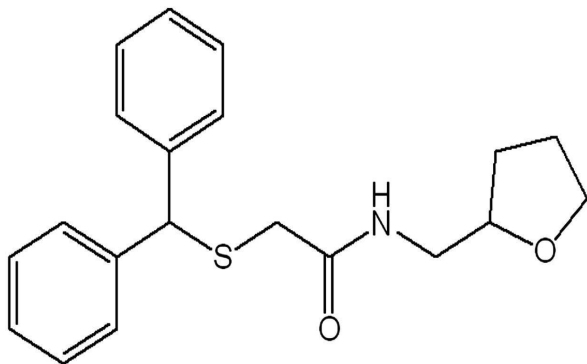
연구기간 2010.07.01 ~ 2012.05.31

특허청구의 범위

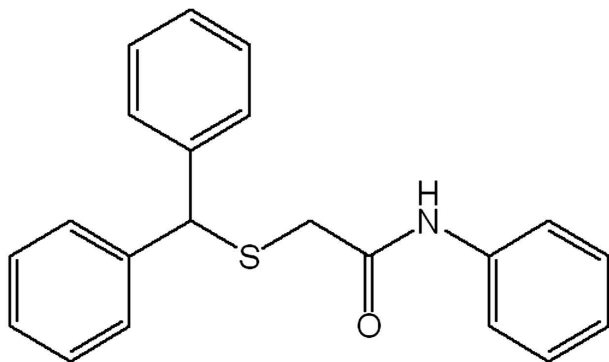
청구항 1

모다피닐 또는 하기 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

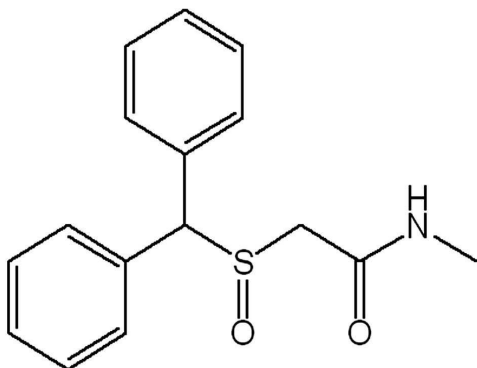
[화학식 2]



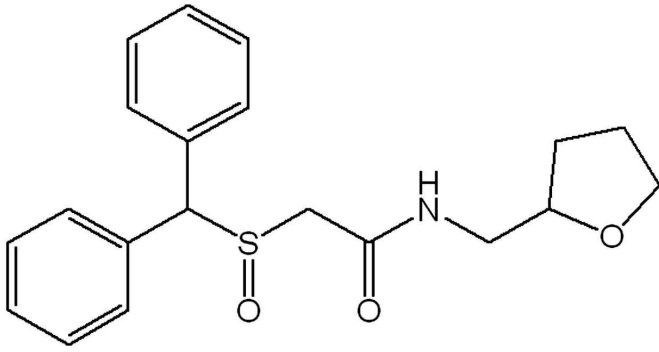
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 혈관질환은 고혈압, 허혈성 관상동맥질환, 대뇌동맥폐색, 동맥경화증, 말초동맥폐색질환, 혈전색전증, 당뇨병성족부병변, 정맥성궤양, 심부정맥혈전증, 동맥경화증, 혈관연축, 및 동맥염으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 세포 내 cAMP 농도를 증가시켜 혈관 평활근을 이완시키는 것을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간을 제외한 동물의 혈관질환을 예방 또는 치료하는 방법.

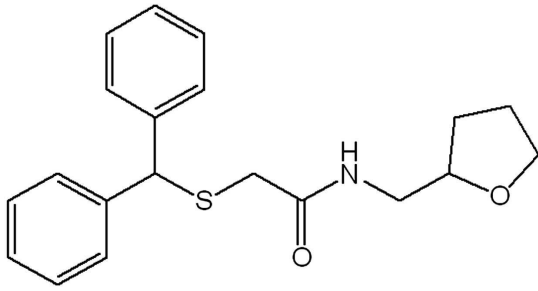
청구항 6

제5항에 있어서, 상기 혈관질환은 고혈압, 허혈성 관상동맥질환, 대뇌동맥폐색, 동맥경화증, 말초동맥폐색질환, 혈전색전증, 당뇨병성족부병변, 정맥성궤양, 심부정맥혈전증, 경동맥의 동맥경화증, 혈관연축, 및 동맥염으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인 방법.

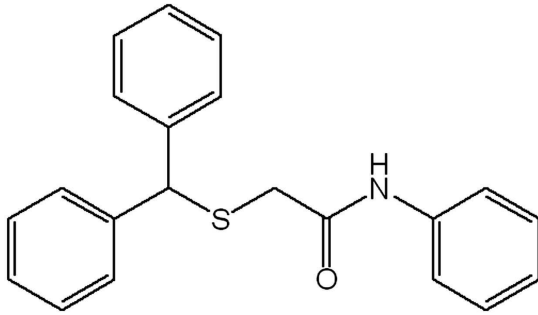
청구항 7

제1항의 모다피닐 또는 하기 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 혈관질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

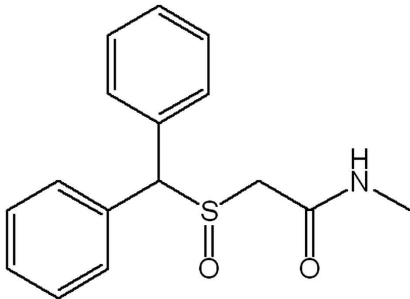
[화학식 2]



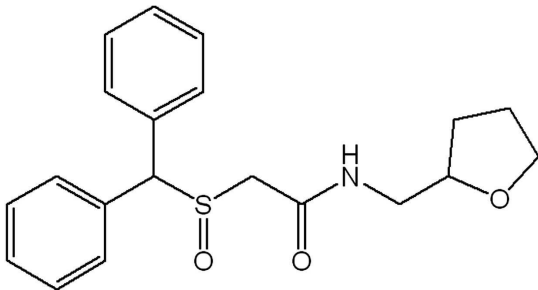
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



청구항 8

제7항에 있어서, 상기 혈관질환은 고혈압, 허혈성 관상동맥질환, 대뇌동맥폐색, 동맥경화증, 말초동맥폐색질환, 혈전색전증, 당뇨병성족부병변, 정맥성궤양, 심부정맥혈전증, 경동맥의 동맥경화증, 혈관연축, 및 동맥염으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인 건강기능식품 조성물.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 모다피닐 또는 이의 유도체의 혈관질환 치료제로서의 새로운 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 세포 내 cAMP 증가를 통해 혈관을 이완시키는 모다피닐 또는 이의 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 상기 조성물을 이용하여 혈관질환을 치료하는 방법 및 모다피닐 또는 이의 유도체 화합물, 및 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관질환 예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 혈관질환은 혈관이 좁아져 발생하는 질환을 의미하는 것으로, 혈전 등의 혈액응고 덩어리 또는 지방의 축적으로 혈류가 방해를 받아 조직으로의 가스 및 영양 공급이 원활하게 이루어지지 못해 발생하는 질환들을 포함한다. 이외에도 혈관이 좁아지는 원인으로는 동맥의 염증 및 괴사와 갑작스럽게 조밀해지는 혈관연축 등이 있다.
- [0003] 이러한 혈관질환 중 가장 대표적인 것이 고혈압이다. 고혈압은 만성 순환기계질환 중 가장 발생빈도가 높은 질환으로, 우리나라 성인인구의 약 15%가 고혈압을 가지고 있는 것으로 추정되고 있다. 고혈압은 대동맥 내부의 압력이 비정상적으로 높아졌을 때를 일컬으며, 그 자체로도 위험한 경우가 많지만 악성고혈압, 심부전, 뇌출혈, 신경질환, 대동맥질환 등을 비롯하여 관상동맥질환, 급사, 뇌경색, 말초혈관질환 등의 2차 합병증 등이 더욱 위험한 경우가 많다. 많은 항고혈압제제가 개발되었지만 근본적인 치료보다 증상을 조절하는 것이 대부분이며, 서로 다른 약리작용과 부작용을 가지므로 사용상에 주의를 기해야 함은 물론이며, 특히 평생 복용해야 하는 문제가 있다. 이와 같은 장기복용은 간장 및 신장에 많은 부담을 주며 심장 등 순환기계와 소화기계, 피부 등에 부작용을 일으키는 경우가 빈번하다. 따라서 탁월한 혈압 강하효과를 가지면서 부작용이 없는 새로운 고혈압 치료제가 필요하다.
- [0004] 한편, 모다피닐은 기면증[Ballon J. S. *et al.*, 2006, *J. Clin. Psychiatry*, 67(4): 554-566]과 같은 수면장애 치료에 사용되고 있고, 코카인 의존성, 주의력부족 행동과다장애, 우울증, 계절정동장애, 양극성 우울증, 니코틴 중독, 및 정신분열병과 같은 다른 정신과 질환에서의 사용을 위한 임상실험이 진행 중이다[Dackis C. A. *et al.*, 2005, *Neuropsychopharmacology*, 30(1): 205-211; Donovan J. L. *et al.*, 2003, *Ther. Drug Monit.*, 25(2): 197-202; Minzenberg M. J. *et al.*, 2008, *Neuropsychopharmacology*, 33(7): 1477-1502; Swanson J. M. *et al.*, 2006, *J. Clin. Psychiatry*, 67(1): 137-147]. 또한 몇몇 전임상증거는 신경변성질환, 파킨슨 병과 관련된 피로의 치료에의 사용 가능성을 보여준다[Campos M. P. *et al.*, 2011, *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 57(2): 211-219; Portela M. A. *et al.*, 2011, *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, 5(2): 164-168; Wirz S. *et al.*, 2010, *Schmerz* 24(6): 587-595; Zeng B. Y. *et al.*, 2004, *Neurosci. Lett.*, 354(1): 6-9]. 치료를 위한 다른 약물들이 아직 승인되지 않았으므로, 이러한 정신과 질환의 치료를 위한 모다피닐의 사용은 주목할 만하다.
- [0005] 이와 같이 모다피닐은 기면증 치료를 위한 정신자극제로 사용되어왔기 때문에 모다피닐의 작용 기전에 대한 대부분의 연구는 모다피닐이 뇌에서 히스타민, 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민 및 오텍신 계통을 자극하는 것을 보이는 모노아민화(monoaminergic) 효과에 집중되어있었다. 모다피닐은 도파민과 노르에피네프린 전달체를 점유하고 조절한다[Madras B. K. *et al.*, 2006, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(2): 561-569; Zolkowska D. *et al.*, 2009, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 329(2): 738-746]. 또한 모다피닐은 사람 간 시토크롬 P450 활성을 억제[Robertson P. *et al.*, 2000, *Drug Metab. Dispos.*, 28(6): 664-671]하는 것으로 알려져 있으며 신경보호 기능을 갖는다[Anronelli T. *et al.*, 1998, *Neuroreport*, 9(18): 4209-4213; van Vliet S. A. *et al.*, 2008, *Brain Res.*, 1189: 219-228; van Vliet S. A. *et al.*, 2006, *Behav. Pharmacol.*, 17(5-6): 453-462]. 반면 모다피닐은 GABA-활성화된 전류를 억제하는 것을 보였다[Huang Q. *et al.*, 2008, *Brain Res.*, 1208: 74-78]. 그러나, 이것의 주된 작용 메커니즘은 규정하기 힘들고 자극성 효과와 신경보호 효과를 설명하기 위해 모다피닐에 대한 세포 내 작용 부위에 대한 연구가 필요한 실정이다. 그러나 모다피닐의 혈관질환 치료용도에 대해서는 밝혀진 바가 없다.
- [0006] 이에, 본 발명자들은 혈관질환 치료제로서 모다피닐의 가능성을 밝히기 위해 예의 연구 노력한 결과, 모다피닐이 세포 내 cAMP 수준을 증가시켜 수축된 혈관 평활근을 이완시킴을 확인하였다. 더불어 이의 신규한 유도체들에서 세포 내 cAMP 농도 증가 및 혈관이완 효과가 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

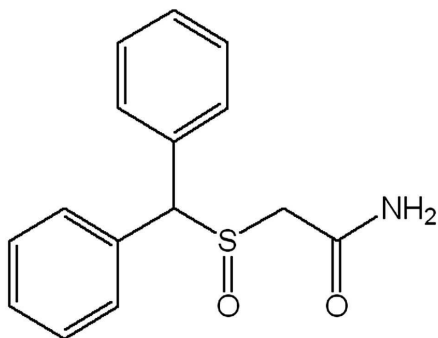
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 하나의 목적은 모다피닐 또는 모다피닐 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 혈관질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 혈관질환을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 모다피닐 또는 모다피닐 유도체 화합물, 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 혈관질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

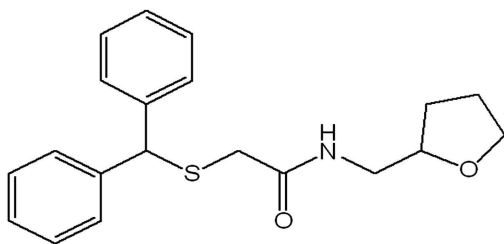
과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 모다피닐 또는 모다피닐 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈관질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0011] 본 발명의 모다피닐은 하기의 화학식 1의 구조식을 갖는 화합물로, 현재 기면증 치료제로 사용되고 있고 다른 정신과 질환의 치료에 이용하기 위한 임상실험이 진행중이다. 이와 같이 본 발명의 모다피닐은 이미 상용화되고 있는 제품으로 인체에 무해함이 입증된 화합물로서, 인간을 포함한 동물의 치료용 또는 약제학적 조성물로 사용할 수 있음은 자명하다.
- [0012] [화학식 1]



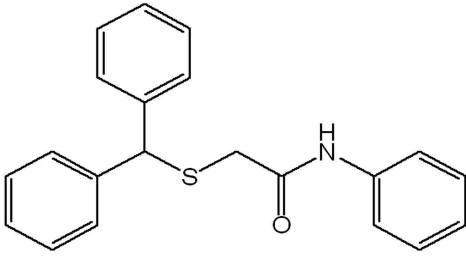
- [0013]
- [0014] 상기 모다피닐은 2-(벤즈히드릴술피닐)아세트아미드로도 불린다. 모다피닐은 공지의 제조방법에 의해 당업자가 용이하게 화학적으로 합성하거나 상업적으로 상용화된 것을 구입하여 사용할 수 있다.
- [0015] 이와 더불어 모다피닐과 같은 cAMP 증가 효과를 갖는 하기 화학식 2 내지 5의 구조식을 갖는 모다피닐 유도체 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

- [0016] [화학식 2] (M006)



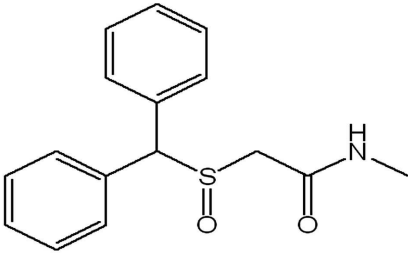
- [0017]

[0018] [화학식 3] (M008)



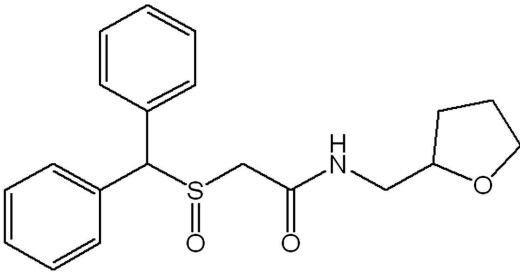
[0019]

[0020] [화학식 4] (M015)



[0021]

[0022] [화학식 5] (M020)

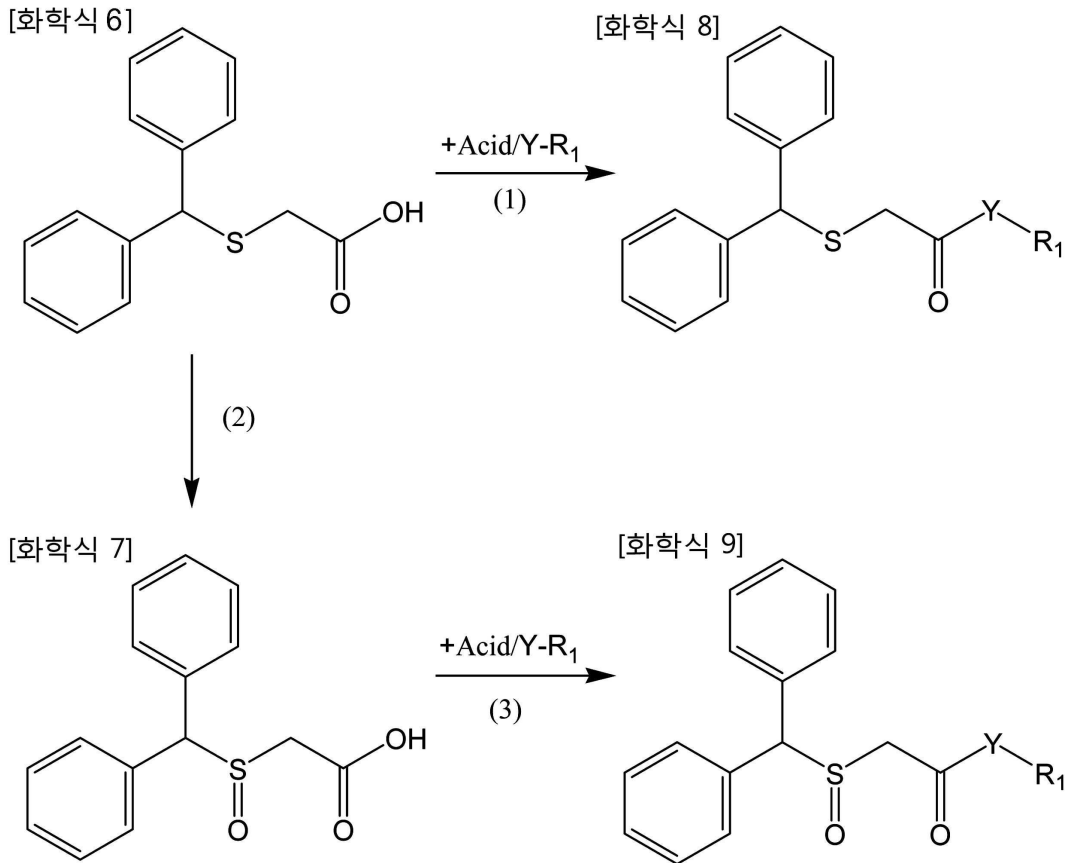


[0023]

[0024] 상기 화학식 2는 2-(벤즈히드릴티오)-N-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)아세트아미드로 불리며, 화학식 3은 2-(벤즈히드릴티오)-N-페닐아세트아미드로, 화학식 4는 2-(벤즈히드릴설파닐)-N-메틸아세트아미드로, 화학식 5는 2-(벤즈히드릴설파닐)-N-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)아세트아미드로 불린다.

[0025] 이와 같은 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체는 하기 반응식 1의 제조방법에 의해 당업자가 용이하게 화학적으로 합성하거나, 당업계의 공지된 제조방법 또는 상업적으로 상용화된 것을 구입하여 사용할 수 있다.

[0026] [반응식 1]



[0027]

[0028] 상기 모다피닐은 기면증 치료제로 잘 알려져 있으나, 세포 내 cAMP 수준을 증가시켜 혈관질환을 치료할 수 있음에 대해 보고된 바 없다. 바람직하게 본 발명의 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 구조식을 갖는 모다피닐 유도체들은 세포 내 cAMP 수준을 증가시킴으로써, 세포 내 cAMP 수준과 관련된 혈관질환을 치료할 수 있다.

[0029] 본 발명의 약학적 조성물은 상기 화학식 1의 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 화합물의 원하는 생물학적 및/또는 생리학적 활성을 보유하고 있고, 원하지 않는 독물학적 효과는 최소한으로 나타내는 모든 염을 의미한다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알칼(예, 글리콜 모노메틸 에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다. 이때, 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 히드로브롬산, 인산, 질산, 황산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 아세트산, 트리프로오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 히드로아이오딕산 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[0030] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0031] 상기 화학식 1의 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시

되지 않는 한, 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성기의 염을 거의 포함한다. 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며 당업계에서 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[0032] 본 발명의 조성물은 혈관이 좁아져 발생하는 질환인 혈관질환의 예방 또는 치료에 제한없이 사용될 수 있다. 혈관이 좁아지는 이유 중 한가지는 혈전, 죽상동맥경화반, 동맥색전 등의 혈액응고 덩어리가 혈관내에 축적되는 경우, 다른 원인으로는 동맥 벽을 따라 지방이 침적되어 비후 및 경화하고 궁극적으로 동맥이 차단되는 동맥경화증, 또 다른 원인은 하나 이상의 동맥에 염증 및 괴사가 있을 때 발생하는 뇌동맥염, 거대세포 동맥염, 관자동맥염을 포함하는 동맥염이다. 마지막으로 혈관이 갑작스럽고 간단하게 조밀하게 되는 혈관연축이 있다. 따라서, 본 발명에 의해 치료가능한 혈관질환은 고혈압, 협심증, 심근경색, 불안정성 협심증 등의 허혈성 관상동맥질환, 중풍 등의 뇌동맥폐색, 동맥경화증, 버거스병 등의 말초동맥폐색질환, 혈전색전증, 당뇨병성족부병변, 정맥성괴양, 심부정맥혈전증, 경동맥의 동맥경화증, 혈관연축, 동맥염이 포함되나 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명의 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체가 세포 내 cAMP를 증가시켜 혈관 평활근을 이완시킴을 확인하였다(도 1 및 2). 따라서, 본 발명의 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체는 세포 내 cAMP 수준을 증가시킴으로 혈관 평활근을 이완시켜 상기 혈관이 좁아져 발생하는 혈관질환을 치료 또는 예방할 수 있음을 확인하였다.

[0034] 따라서, 본 발명의 조성물은 세포 내 cAMP 농도를 증가시켜 혈관 평활근을 이완시키는 것을 특징으로 하여, 상기 혈관질환을 치료할 수 있다. 아울러 혈관 평활근을 cAMP 농도 증가에 의해 이완시켜 혈압 상승과 같은 부작용 없이 치료할 수 있다.

[0035] 현재 본 발명과 동일한 기전 즉, 세포 내 cAMP를 증가시켜 혈관을 이완시키는 약물로는 폐동맥 고혈압 치료제로 사용되고 있는 약물로는 일로프로스트(iloprost)가 있다. 그러나 본 발명의 모다피닐은 상기 고혈압 치료제 일로프로스트보다 작고 구조가 비교적 간단하여 합성이 용이하다는 장점이 있다.

[0036] 본 발명에서, 용어 "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 혈관질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 상기 약학적 조성물의 투여에 의해 혈관질환에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0037] 본 발명의 실시예에 의하면 한편, 모다피닐 적용시 세포 내 cAMP 농도가 증가하고(도 1) 선수축시킨 혈관 평활근을 이완시켰다는(도 2) 사실로부터 본 발명자들은 모다피닐이 세포 내 cAMP 농도를 증가시킴으로 단백질 활성화 효소 A(protein kinase A; PKA)를 활성화하고 미오신 경쇄 활성화효소(myosin light chain kinase;MLCK)를 인산화하여 혈관을 이완시킬 수 있다는 모다피닐의 작용기전을 유추할 수 있었다. 더불어 그 효과를 기존의 고혈압 치료제인 일로프로스트와 비교하여 유사한 효과를 나타낼 수 있음을 확인하였다(도 5). 이와 함께 상기 화학식 2 내지 5의 구조를 갖는 화합물들에 있어서도 모다피닐과 유사한 세포 내 cAMP 증가, 수축된 혈관의 이완 효과가 있음을 확인하였다(도 3 및 4).

[0038] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다. 상기 담체는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제, 기체, 부형제, 윤활제 등 당업계에 공지된 것이라면 제한없이 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화 할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 전형적으로 막을 통과한 이동을 용이하게 하는 사용가능한 계면활성제로는 스테로이드에서 유도된 것이나, N-[1-(2,3-디올레오일)프로필-N,N,N-트리메틸암모늄클로라이

드](DOTMA) 등의 양이온성 지질, 또는 콜레스테롤 헤미숙시네이트 등이 있다.

[0039] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈관질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0040] 본 발명에서, 용어 "개체"란 혈관질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 혈관질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 혈관질환 치료제와 병행하여 투여될 수 있다.

[0041] 본 발명의 용어 "투여"란, 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물 이외에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로스, 또는 락토즈, 젤라틴 등을 섞어 조제한다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 그러나 경구 투여시, 펩타이드는 소화가 되기 쉽기 때문에 경구용 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화 하는 것이 바람직하다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로폴, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 제라틴 등이 사용될 수 있다. 펩타이드의 안정성이나 흡수성을 증가시키기 위하여 글루코스, 수크로스, 덱스트란 등의 카보하이드레이트, 아스코르빅산, 글루타치온 등의 항산화제, 킬레이팅 물질, 저분자 단백질 또는 다른 안정화제들을 사용할 수 있다.

[0042] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.

[0043] 한편, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 상기 용어 "약학적으로 유효한 양"이란 의학적인 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 성별, 연령, 체중, 건강상태, 질병의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시에 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 활성물질을 약 0.01 mg/kg/일 내지 1000 mg/kg/일의 용량으로 투여할 수 있다. 경구 투여하는 경우, 50 내지 500 mg/kg의 범위가 적합할 수 있으며, 1일 1회 이상 투여할 수 있다.

[0044] 또 다른 하나의 양태로서 본 발명은 상기 화학식 1의 모다피닐 또는 화학식 2 내지 5의 모다피닐 유도체, 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 포함하는 혈관질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 모다피닐 또는 이의 유도체를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상의 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0045] 본 발명의 용어 "건강기능식품"은 건강보조의 목적으로 특정성분을 원료로 하거나 식품 원료에 들어있는 특정 성분을 추출, 농축, 정제, 혼합 등의 방법으로 제조, 가공한 식품을 말하며, 상기 성분에 의해 생체방어, 생체리듬의 조절, 질병의 방지와 회복 등 생체조절기능을 생체에 대하여 충분히 발휘할 수 있도록 설계되고 가공된 식품을 말하는 것으로서, 상기 건강식품용 조성물은 질병의 예방 및 질병의 회복 등과 관련된 기능을 수행할 수

있다.

[0046] 또한, 본 발명의 조성물이 사용될 수 있는 건강식품의 종류에는 제한이 없다. 아울러 본 발명의 모다피닐 또는 이의 유도체를 활성성분으로 포함하는 조성물은 당업자의 선택에 따라 건강기능식품에 함유될 수 있는 적절한 기타 보조 성분과 공지의 첨가제를 혼합하여 제조할 수 있다. 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림 류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 본 발명에 따른 화합물을 추출물을 주성분으로 하여 제조한 즙, 차, 젤리 및 주스 등에 첨가하여 제조할 수 있다.

발명의 효과

[0047] 본 발명의 모다피닐은 세포 내 cAMP 농도를 증가시켜 혈관을 이완시킬 수 있다. 또한 새롭게 합성된 모다피닐의 유도체에서도 같은 효과를 확인할 수 있었다. 따라서, 본 발명의 모다피닐 및 이의 신규한 유도체들은 세포 내 cAMP 증가에 의한 혈관 이완을 통해 혈관질환의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다. 또한 건강기능식품으로도 이용 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 세포 내 cAMP 함량에 대한 모다피닐의 효과를 나타낸 도이다. 모다피닐은 일차 배양된 마우스 대동맥 평활근 세포에서 세포 내 cAMP 수준에 영향을 준다. 즉 모다피닐 10 nM부터 세포 내 cAMP 농도가 유의하게 증가하였다. 세포는 불완전 배지에서 모다피닐로 3분간 처리하였다. 각각의 포인트는 3회 개별 실험의 평균±표준오차이다. $^{**}p<0.01$.

도 2는 모다피닐에 의한 혈관 평활근의 농도-의존적 이완을 나타낸 도이다. 먼저, 솜뭉치로 가볍게 문질러 내피 세포를 제거하고 내피 세포에서의 일산화질소 생성은 N^G -니트로-L-알기닌 메틸 에스테르(L-NAME)로 선처리함으로써 억제되었다. 마우스 대동맥 고리를 0.1 μ M 노르에피네프린으로 수축시켰고(A 및 B) 래트 폐동맥 고리를 0.1 μ M 노르에피네프린(C 및 D) 또는 30 mM K^+ 로 수축시켰다(E 및 F). 각 처리에서 이완 정도는 초기 노르에피네프린 또는 K^+ -유도 수축에 대한 백분율로 표현하였다(B, D 및 F, n=4).

도 3은 배양된 마우스 대동맥 평활근 세포에서 세포 내 cAMP 농도에 대한 모다피닐 유도체(M006, M008, M015, M020)의 효과를 도시한 도이다. 유도체들은 농도-의존적 방식으로 세포 내 cAMP 농도를 증가시켰다(n=3).

도 4는 혈관 평활근 수축에 대한 모다피닐 유도체(M006, M008, M015, M020)의 효과를 도시한 도이다. 유도체들은 노르에피네프린(0.1 μ M)-유도 수축시킨 래트 폐동맥을 이완시켰다. 이러한 유도체들의 효과는 모다피닐의 것과 매우 유사하다.

도 5는 세포 내 cAMP 농도와 혈관 평활근 이완에 대한 일로프로스트(iloprost)의 효과를 도시한 도이다. (B)는 일로프로스트의 농도와 반응의 관계를 나타낸다(n=7).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 실시예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0050] 실시예 1: 세포의 분리 및 배양

[0051] 단일 평활근 세포는 마우스 대동맥으로부터 분리하였다. 성별을 막론하고 3 내지 4 개월령의 마우스를 나트륨 펜토바비탈(50 mg/kg 체중)로 마취시키고 경추탈골로 치사시켰다. Ca^{2+} -유리 외용액에서 흉부대동맥을 절개하고, 파파인(papain, 1 mg/ml)에서 5분간 인큐베이션시킨 후 콜라겐분해효소(1.5 mg/ml), 소혈청 알부민(bovine serum albumin; BSA, 2 mg/ml) 및 디티오프레톨(dithiothreitol, 1 mg/ml)을 포함하는 Ca^{2+} -유리 외용액에서 10 내지 20분간 37℃에서 인큐베이션하여 해리하였다. 조각을 신선한 Ca^{2+} -유리 외용액에 옮기고, 유리피펫으로

약하게 저어 단일 마우스 혈관 평활근 세포를 분산시켰다.

[0052] 마우스 대동맥 평활근 세포는 10% 소태아혈청(fetal bovine serum; FBS) 및 1% 최소 필수 아미노산(minimum essential amino acids; Life Technologies)을 함유한 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium) 배지에서 배양하였다. 세포 배양을 5% 이산화탄소 포화 습도 대기에서 37℃로 유지하였다.

[0053] 실시예 2: 세포 내 cAMP 측정

[0054] 배양한 마우스 대동맥 평활근 세포를 불완전 배지에서 모다피닐과 3분간 인큐베이션하였다. 용해질로부터의 cAMP(adenosine 3',5'-cyclic monophosphate)의 농도는 각각의 시료에서 Parameter cAMP 분석 키트(R&D systems)를 사용하여 제조사의 지시대로 측정하였다.

[0055] 먼저 본 발명자들은 모다피닐에 의한 cAMP 농도 증가를 관찰하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 배양한 마우스 대동맥 평활근 세포를 모다피닐에 3분간 노출시켰을 때, 세포 내 cAMP 농도가 모다피닐 농도-의존적 방식으로 증가하는 것을 확인하였다. 이와 같은 결과는 기존의 항폐동맥고혈압 치료제로 알려진 일로프로스트와 동일한 기작으로 본 발명의 모다피닐이 혈관질환의 치료가능성이 있음을 시사하는 것이다.

[0056] 실시예 3: 분리된 혈관 고리의 수축 측정

[0057] 5 내지 6 개월령 마우스 또는 래트를 나트륨 펜토바비탈(50 mg/kg 체중)을 복강내 주사하여 마취시켰다. 마우스 흉부대동맥 및 래트 폐동맥을 적출하여 약 3 mm의 고리로 잘랐다. 직접 제작한 근육기록기를 사용하여 고리 조각으로부터의 기계적 반응을 기록하였다. 각각의 대동맥 고리를 두 가닥의 텅스텐 철사(지름 120 μ m)로 꿰었다. 한 가닥은 기관 수조 챔버(1 ml)에 고정하고 다른 가닥은 3차원 조작기에 올려진 기계변환기(mechano-transducer; Grass, FT-03)에 연결하였다. 근육챔버는 연동 펌프로 산소화된 (95% 산소/ 5% 이산화탄소) 크렙/링거 중탄산 용액(oxygenated Krebs/Ringer bicarbonate solution)을 2.5 ml/분의 유속으로 관류시켰다. 크렙 용액의 조성(단위 mM)은 다음과 같다; NaCl 118.3, KCl 4.7, MgCl₂ 1.2, KH₂PO₄ 1.22, CaCl₂ 2.5, NaHCO₃ 25.0, 글루코스 11.1, pH 7.4. 숨통치로 부드럽게 문질러 내피세포를 제거하였고, 내피세포의 일산화질소 생성은 N^G-니트로-L-알기닌 메탈 에스테르(N^G-nitro-L-arginine methyl ester; L-NAME)로 선처리하여 억제하였다. 고리는 0.1 μ M 노르에피네프린 또는 30 mM K⁺로 선수축시켰다.

[0058] 혈관 평활근 세포 내 cAMP 증가는 PKA 활성화시키고 미오신 경쇄 활성효소를 인산화시켜 혈관 평활근을 이완시킴이 알려져 있으므로, 본 발명자들은 모다피닐이 혈관 평활근을 이완시키는지를 실험하였다. 상기 기술된 방법으로 준비된 마우스 대동맥 고리 또는 래트 폐동맥 고리를 노르에피네프린(0.1 μ M)으로 수축시켰다. 수축이 휴면상태에 정류상태에 도달했을 때, 모다피닐을 투여하였다. 이러한 모다피닐의 투여로, 수축된 마우스 대동맥 고리(도 2A 및 B) 또는 래트 폐동맥 고리(도 2C 및 D)는 모다피닐 농도-의존적 방식으로 이완되었다. 이러한 농도-의존적 반응 곡선을 힐 방정식으로 조정했을 때, 마우스 대동맥 고리와 래트 폐동맥 고리에 대한 모다피닐의 IC₅₀은 각각 11.9 $\pm$ 0.3 nM과 10.1 $\pm$ 0.1 nM 이었다. 래트 폐동맥을 고농도의 K⁺(30 mM)으로 수축시켰을 때에도, 모다피닐은 농도-의존적 방식으로 수축된 동맥을 이완시켰다(도 2E). 래트 폐동맥의 농도-의존적 반응을 힐 방정식으로 조정했을 때, 모다피닐의 IC₅₀은 10.5 $\pm$ 0.4 nM로 계산되었다(도 2F).

[0059] 실시예 4: 모다피닐 유도체들의 효과

[0060] 상기 실시예 2 및 3과 같은 방법으로 모다피닐 유도체들의 배양된 마우스 혈관 평활근 세포와 래트 폐동맥 혈관 고리를 이용하여 세포 내 cAMP 농도와 노르에피네프린으로 선수축된 혈관에 대한 효과를 관찰하였다. 합성된 모다피닐 유도체 중 화학식 2의 M006, 화학식 3의 M008, 화학식 4의 M015 및 화학식 5의 M020의 4가지 유도체가 모다피닐과 상기 실시예들에서 관찰된 모다피닐에 의한 효과와 비슷한 효과를 보이는 것을 확인하였다. 이들 모다피닐 유도체 M006, M008, M015 및 M020에 의한 세포 내 cAMP 농도 증가를 도 3에, 근육 수축 억제 효과를 도 4에 나타내었다. 대조군과 비교하여 모다피닐 유도체로 처리하였을 때 세포 내 cAMP의 농도는 1 μ M에 대해 약 2배, 100 μ M에 대해 5배 또는 그 이상 증가되었다(도 3). 또한 선수축된 래트 폐동맥에서의 혈관 이완 효과 또

한 모다피닐로 처리하였을 때와 비슷한 수준으로 나타남을 확인하였다(도 4). 이와 같은 결과는 본 발명의 유도체들이 모다피닐과 유사하게 세포 내 cAMP를 증가시켜 혈관질환의 치료효과가 있음을 시사한다.

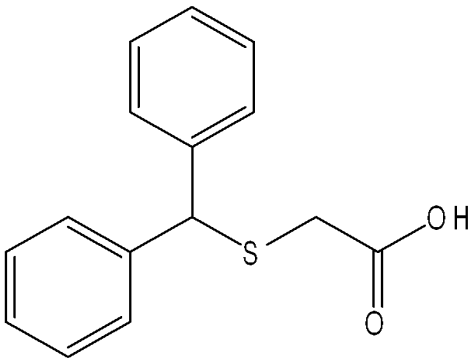
실시예 5: 기존의 폐동맥고혈압 치료제 일로프로스트와 본 발명의 화합물의 세포 내 cAMP 증가와 혈관 수축 억제 효과 비교

본 발명자들은 세포 내 cAMP 농도 증가와 혈관 수축에 대한 억제 효과의 측면에서 모다피닐과 폐동맥고혈압 치료에 사용되는 일로프로스트의 효과를 비교하였다. 일로프로스트 역시 노르에피네프린($1 \mu\text{M}$)에 의한 래트 폐동맥 수축을 억제하였다. 이때, IC_{50} 은 $39.4 \pm 5.1 \text{ nM}$ 이었다. 그리고 일로프로스트 $1 \mu\text{M}$ 에 의하여 세포 내 cAMP 농도가 증가하였는데 증가 정도는 모다피닐 $1 \mu\text{M}$ 에 의한 것과 유사하였다. 이러한 결과는 모다피닐이 cAMP/PKA를 활성화함에 있어서 적어도 일로프로스트 만큼의 잠재력을 가지고 있으며 그리하여 혈관 평활근 수축을 억제할 수 있음을 의미한다(도 5). 일로프로스트는 상용화되어 현재 폐동맥고혈압 치료제로 사용되고 있으므로 일로프로스트와 동일한 기전으로 작용하는 모다피닐 역시 폐동맥고혈압 치료제로 사용이 가능할 것이다.

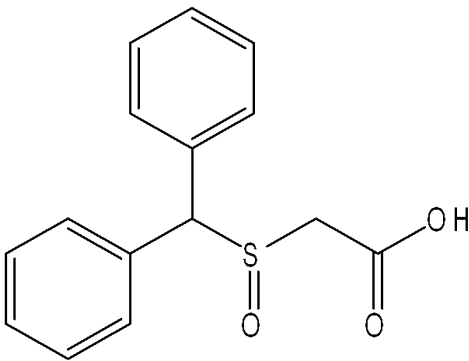
실시예 6: 모다피닐 유도체의 일반적인 합성에

하기 화학식 6 또는 7로 표현되는 카르복실산 화합물(0.77 mmol)을 디메틸포름아미드(dimethylformamide; DMF, 40 ml)에 용해시킨 후 HOBt[208 mg , 1.54 mmol , (1-히드록시 벤조트리아졸; 1-hydroxybenzotriazole)]와 EDC[295 mg , 1.54 mmol , (에틸(디메틸아미노프로필)카보디이미드; ethyl(dimethylaminopropyl)carbodiimide)]를 각각 첨가하여 상온에서 30분간 교반한다. 반응액에 아민 화합물(0.77 mmol)을 넣은 후 상온에서 1시간 동안 반응시킨 후, 에틸아세테이트(ethylacetate; 100 ml)와 포화식염수(brine; 100 ml)로 세척한 후 유기층을 분리, 건조하고 감압하에 용매를 제거한 후 잔사를 관 크로마토그래피법으로 분리정제하여 목적화합물 모다피닐 유도체를 얻는다.

[화학식 6]



[화학식 7]

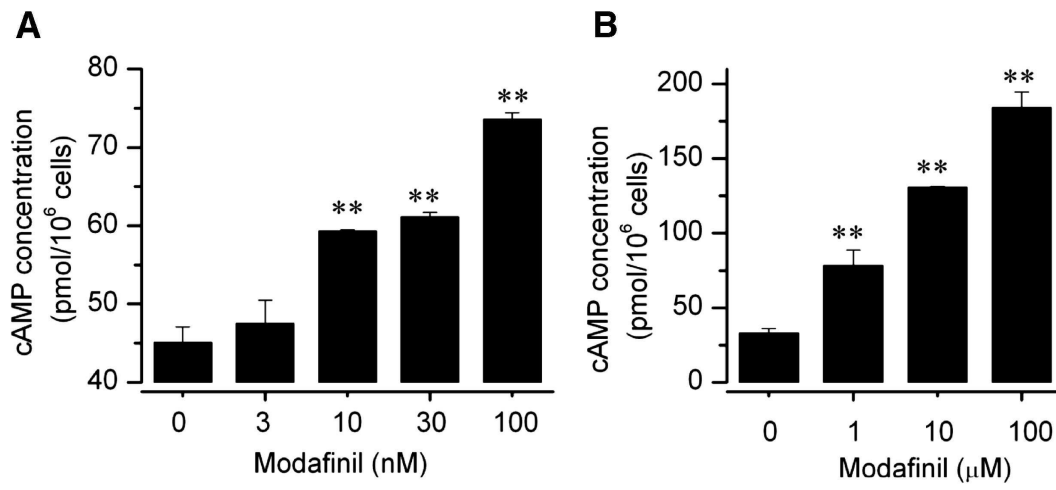


제조예 1: 2-(벤즈히드릴티오)-N-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)아세트아미드 (M006)

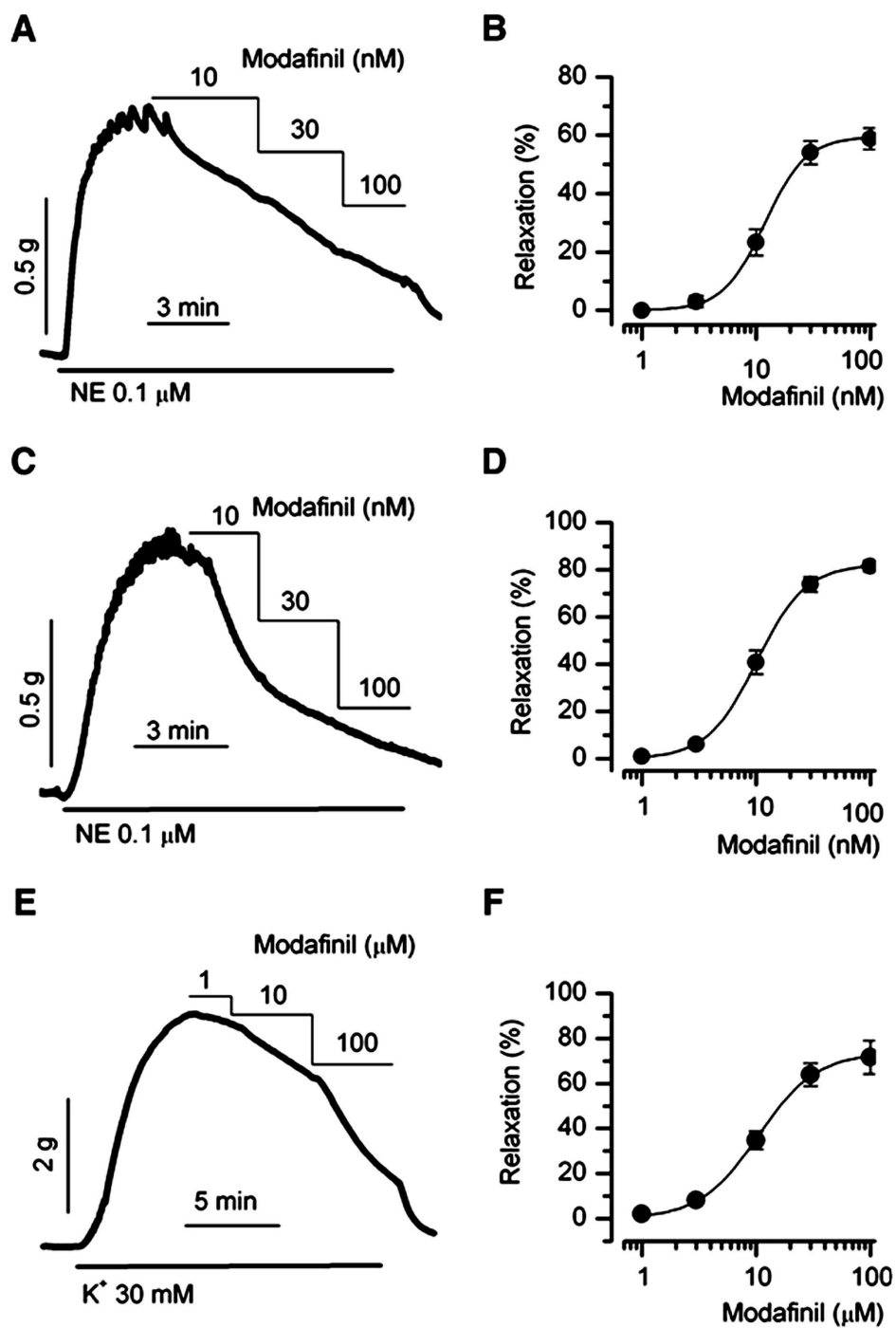
- [0070] 상기 실시예 5에서 화학식 6의 화합물을 출발물질로 하고 아민 화합물은 테트라히드로 퍼퓨릴아민을 사용하여, 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 목적화합물을 제조하였고 그 특성은 하기와 같다.
- [0071] White solid. mp 117.8°C; R_f =0.3 (ethyl acetate/n-hexane = 1:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3304, 3060, 3027, 2926, 2870, 1651, 1531, 1494, 1450, 1384, 1304, 1078, 1030, 922, 750, 702, 629, 587, 507 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ =7.43-7.20 (m, 10H), 6.99 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.99-3.75 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.02-1.87 (m, 4H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ =168.5, 140.3, 128.8, 128.4, 127.6, 68.2, 54.8, 43.5, 36.1, 29.8, 25.9; LC-MS (ESI+) m/z 364 - [M+Na].
- [0072] **제조예 2: 2-(벤즈히드릴티오)-N-페닐아세트아미드 (M008)**
- [0073] 상기 실시예 5에서 화학식 6의 화합물을 출발물질로 하고 아민 화합물은 아닐린을 사용하여, 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 목적화합물을 제조하였고 그 특성은 하기와 같다.
- [0074] White solid. mp 98.9°C; R_f =0.43 (ethyl acetate/n-hexane = 1:2, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3301, 3060, 3019, 2913, 1659, 1601, 1540, 1495, 1442, 1319, 1242, 1074, 1029, 747, 690, 625, 584, 498 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ =8.45 (s, 1H), 7.49-7.08 (m, 15H), 5.19 (s, 1H), 3.23 (s, 2H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ =166.7, 140.3, 137.7, 129.2, 129.0, 128.5, 127.9, 124.8, 119.9, 54.3, 37.2; LC-MS (ESI+) m/z 356-[M+Na].
- [0075] **제조예 3: 2-(벤즈히드릴술피닐)-N-메틸아세트아미드 (M015)**
- [0076] 상기 실시예 5에서 화학식 7의 화합물을 출발물질로 하고 아민 화합물은 메탄아민을 사용하여, 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 목적화합물을 제조하였고 그 특성은 하기와 같다.
- [0077] White liquid. R_f =0.08 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 2961, 2926, 1736, 1494, 1451, 1282, 1117, 1053, 1031, 967, 753, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ =7.50-7.34 (m, 10H), 7.09 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.43 (d, J =13.90 Hz, 1H), 3.15 (d, J =13.90 Hz, 1H), 2.79 (d, J =4.74 Hz, 3H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ =164.9, 135.0, 129.7, 129.6, 129.0, 128.8, 72.3, 52.7, 26.6; LC-MS (ESI+) m/z 310-[M+Na].
- [0078] **제조예 4: 2-(벤즈히드릴술피닐)-N-((테트라히드로퓨란-2-일)메틸)아세트아미드 (M020)**
- [0079] 상기 실시예 5에서 화학식 7의 화합물을 출발물질로 하고 아민 화합물은 테트라히드로 퍼퓨릴아민을 사용하여, 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 목적화합물을 제조하였고 그 특성은 하기와 같다.
- [0080] White liquid. R_f =0.1 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3287, 3064, 2926, 2871, 2243, 1738, 1667, 1556, 1495, 1451, 1383, 1304, 1257, 1136, 1080, 1031, 911, 732, 703, 646, 595, 498 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ =7.53-7.27 (m, 11H), 5.28 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.76 (t, J =6.79 Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 4H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) 164.5, 135.2, 129.4, 128.9, 128.7, 71.3, 68.2, 52.9, 52.6, 43.6, 28.8, 25.9; LC-MS (ESI+) m/z 380-[M+Na].

도면

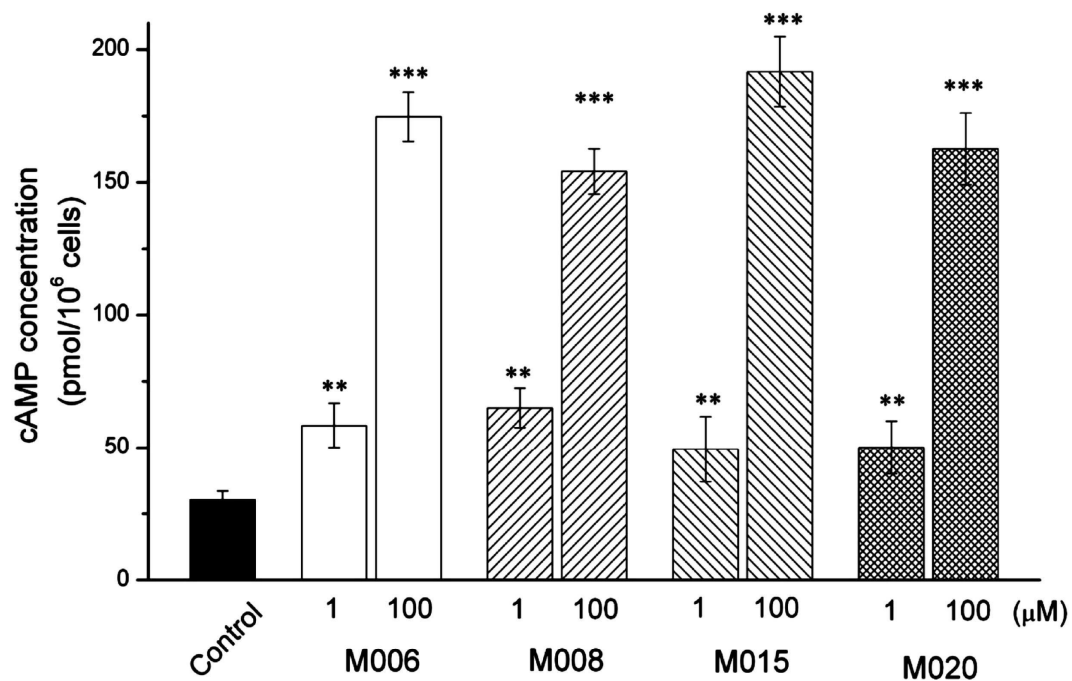
도면1



도면2

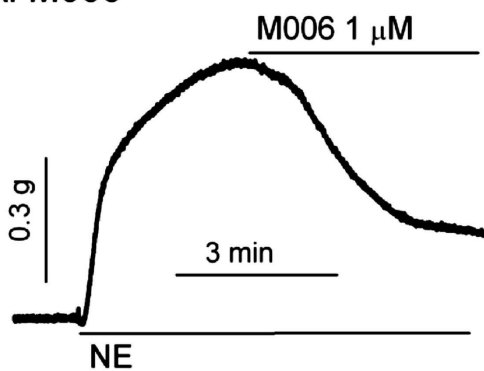


도면3

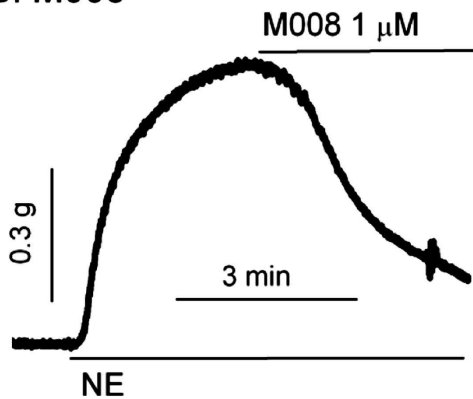


도면4

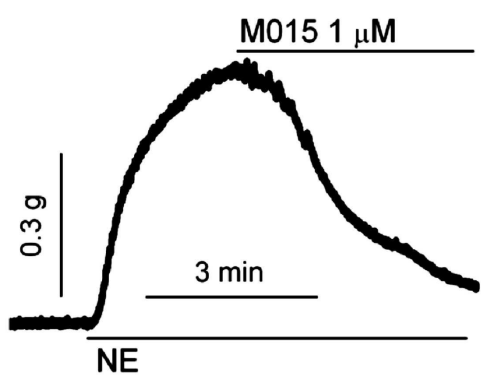
A. M006



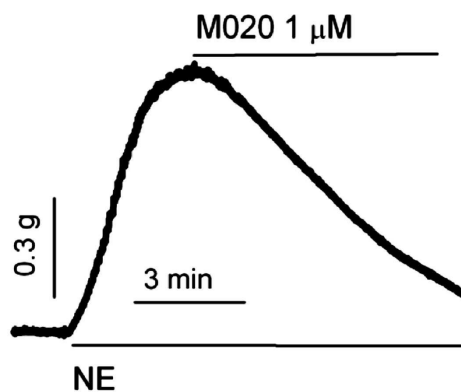
B. M008



C. M015



D. M020



도면5

