



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월11일

(11) 등록번호 10-2383733

(24) 등록일자 2022년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/216 (2006.01) A23K 20/111 (2016.01)

A23K 20/121 (2016.01) A23L 33/10 (2022.01)

A61K 31/222 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/216 (2013.01)

A23K 20/111 (2016.05)

(21) 출원번호 10-2021-0021526

(22) 출원일자 2021년02월18일

심사청구일자 2021년02월18일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020190000609 A*

KR1020200010085 A*

KR100905419 B1

KR1020130075191 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

엠에프씨 주식회사

경기도 화성시 마도면 청원산단7길 35

(72) 발명자

김현수

서울특별시 노원구 덕릉로86길 29-25(중계동)

문지욱

서울특별시 노원구 노원로1라길 2, 501호(공릉동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 13 항

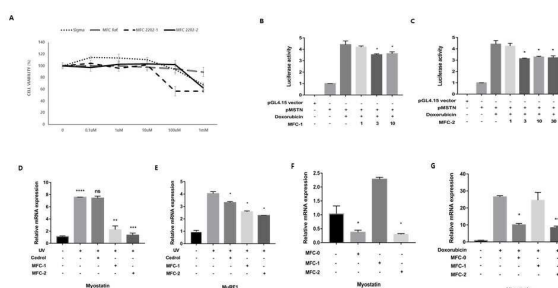
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 세스퀴테르펜 유도체를 유효성분으로 포함하는 근감소증 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명의 일 실시예에 따르면, 화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 화장료 조성물, 식품 조성물, 사료 조성물 및/또는 근감소증의 예방 또는 치료용 제제, 이의 제조 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A23K 20/121 (2016.05)

A23L 33/10 (2022.01)

A61K 31/222 (2013.01)

A61K 31/357 (2013.01)

A61K 8/37 (2013.01)

A61K 8/4973 (2013.01)

A61P 21/00 (2018.01)

A61Q 19/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

(72) 발명자

강민주

서울특별시 성북구 화랑로48길 16, 108동 1701호(
석관동, 두산아파트)

황성관

경기도 화성시 마도면 청원산단7길 35

박장하

경기도 화성시 마도면 청원산단7길 35

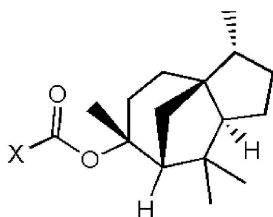
명세서

청구범위

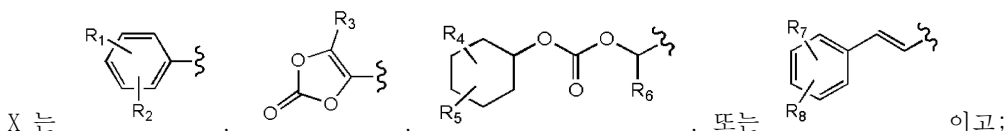
청구항 1

하기 화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 I]



{상기 화학식 I 에서,



R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-C(=O)Y_1$, $-OC(=O)Y_2$, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 $-NZ_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 I 에서,

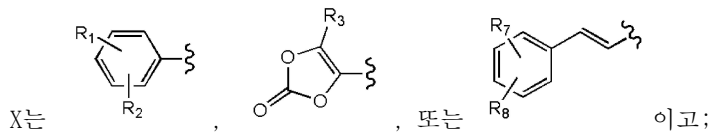
R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-OC(=O)Y_1$, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 하이드록시 및 $-NZ_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

Y_1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬이고;

Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬인 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 화학식 I 에서,



R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, 또는 -OC(=O)Y₁이고;

R₃는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬이고;

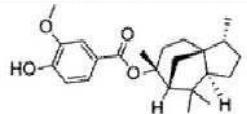
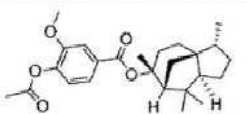
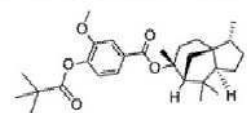
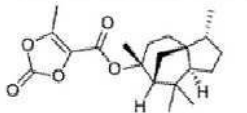
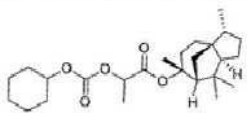
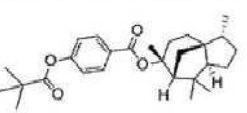
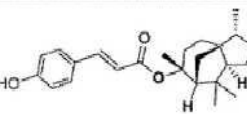
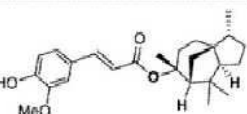
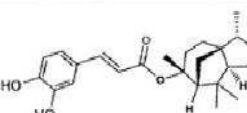
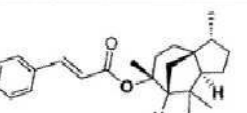
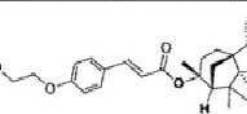
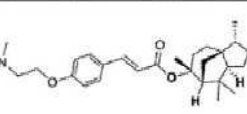
R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, 또는 하이드록시이고;

Y₁은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬인 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 세스퀴테르펜 유도체는 하기 화학식 1 내지 12 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군 으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

화학식	구조	화학식	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 세스퀴테르펜 유도체는 하기 화학식 1 내지 4, 6 내지 8 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

화학식	구조	화학식	구조
1		2	
3		4	
6		7	
8			

청구항 6

제1항에 있어서,

마이오스타틴(myostatin) mRNA 또는 단백질 발현을 억제하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

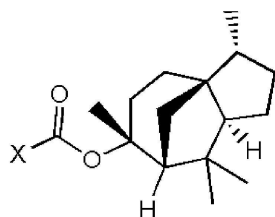
제1항에 있어서,

MURF1(Muscle RING-finger protein-1) mRNA 또는 단백질 발현을 억제하거나, Foxo3(forkhead box O3) mRNA 또는 단백질 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물,

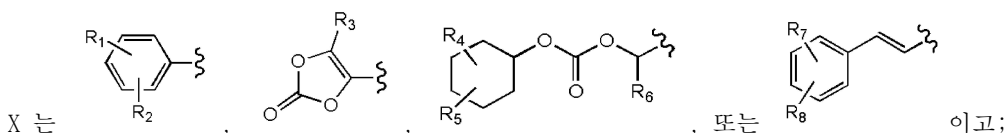
청구항 8

하기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

[화학식 I]



{상기 화학식 I 에서,



R₁ 내지 R₈ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, -C(=O)Y₁, -OC(=O)Y₂, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 -NZ₁Z₂ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

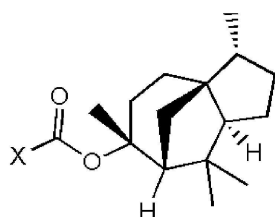
Y₁ 및 Y₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

Z₁ 및 Z₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

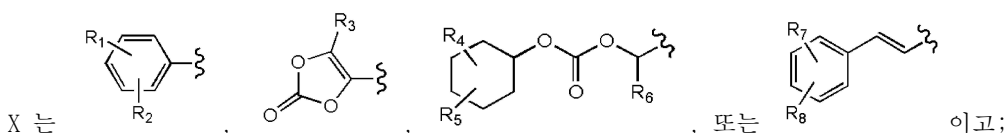
청구항 9

하기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[화학식 I]



{상기 화학식 I 에서,



R₁ 내지 R₈ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, -C(=O)Y₁, -OC(=O)Y₂, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 -NZ₁Z₂ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

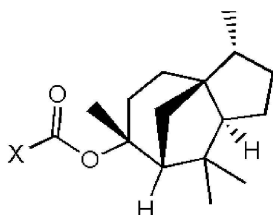
Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

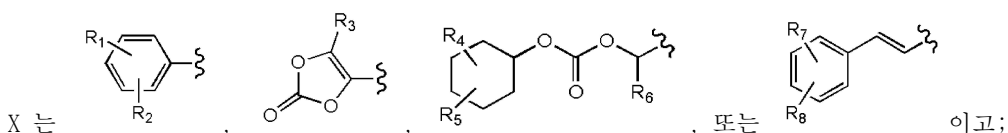
청구항 10

하기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 사료 조성물.

[화학식 I]



{상기 화학식 I 에서,



R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-C(=O)Y_1$, $-OC(=O)Y_2$, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 $-NZ_1Z_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

청구항 11

약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 안정화제 및 방부제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 부가 성분 및 제1항에 기재된 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

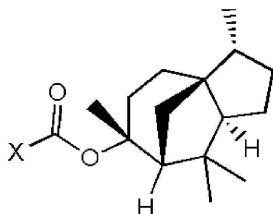
상기 약학적 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐제 또는 주사제의 제형을 갖는 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 13

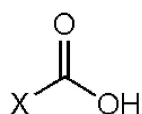
화학식 II 로 표시되는 화합물과 화학식 III 으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 I 로 표시되는 화합물을 수득하는 단계를 포함하며,

화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 제1 항에 기재된 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법.

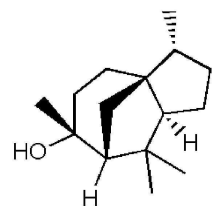
[화학식 I]



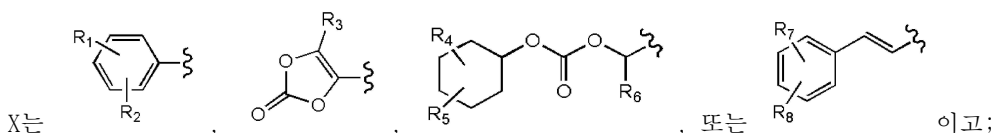
[화학식 II]



[화학식 III]



{상기 식에서,



R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-C(=O)Y_1$, $-OC(=O)Y_2$, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 $-NZ_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 세스퀴테르펜 유도체를 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 근감소증의 개념은 1989년 Irwin Rosenberg가 'sarcopenia'라는 용어를 도입하면서 시작된 것으로, 그리스어에서 기원을 보면 근육을 의미하는 “sarco”와 감소되어 있다는 뜻의 “penia”가 합성된 단어이다. 근감소증은 노화와 연관되어 근육량의 감소에 따른 근력의 저하를 의미한다. 여기에서 “근육(muscle)”이란 골격근(skeletal muscle)을 의미하고 평활근(smooth muscle)과는 관계가 없다. 즉, 근감소증은 주로 사지에 분포한 골격근의 감소(loss of skeletal muscle mass)를 의미하며, 악성종양의 말기 등에서 나타나는 현저한 근육 소실 상태인 악액질(cachexia), 독감 등 급성질환으로 인한 근육소모(muscle wasting), 혹은 근육자체의 질병(primary muscle disease)과는 구별된다.
- [0004] 최근 65세 이상의 고령의 연령층이 가파르게 증가하면서 골다공증과 근감소증의 유병률도 빠르게 증가되고 있다. 근육량의 점진적인 감소는 40대 이후부터 발생하여 70대까지 매 10년마다 8% 썩의 감소가 일어난다고 추정되며, 그 이후로는 더욱 급격한 감소가 발생하여 10년마다 15%까지 발생할 수 있다는 것이 알려져 있다. 많은 추적 연구를 통해서 노인에서 발생하는 생리적 변화는 다양하며, 일반적으로 연령이 증가함에 따라 근육량과 골밀도가 동시에 감소한다는 것이 밝혀졌다.
- [0005] 한편, 근감소증의 치료방법으로 크게 3가지를 들 수가 있다. 첫 번째는 운동이다. 운동은 단기적으로 골격근의 단백질 합성 능력을 증가시키며, 노인들의 근육의 힘이나 운동성을 증가시킨다고 보고되고 있다. 그러나 장기적 치료방법에 부적절하다. 두 번째는 약물치료로서 테스토스테론(Testosterone) 또는 아나볼릭 스테로이드(anabolic steroid)의 사용이 가능하나 이는 여성에게는 남성화를 유도하며, 남성의 경우 전립선 증상(prostate symptoms) 등 부작용을 나타낸다. 다른 승인된 처방법으로 DHEA(dehydroepiandrosterone)와 성장 호르몬이 있는데 SARMS(Selective Androgen Receptor Modulators)을 포함하는 부위에서 치료법으로 가능하다는 연구가 보고된 바 있다. 또한, 식이요법이 치료법으로 알려져 있지만 영양평가에 의하면 영양실조나, 현대 식습관은 적당한 총체질량(total body mass)을 유지하기 위해 부적절하다.
- [0006] 마이오스타틴(myostatin)은 TGF- β 의 superfamily 군에 속하는 폴리펩타이드(polypeptide) 성장 인자이다. TGF- β 는 다량의 이소폼(isoform)을 가지고 있으며, 이는 세포의 증식(proliferation), 세포사멸(apoptosis), 분화, 뼈의 형성 및 유지에 관여하는 것으로 알려져 있다(Massague & Chen, 2000). 마이오스타틴은 그 중 growth differentiation factor(GDF) 8번에 속하며, 조직의 성장 및 발달에 관여하고, Smad 신호 전달계를 활성화시켜 작용한다. 또한, p21 유전자에 의해 세포주기 및 전구세포의 증식을 억제하여 골 형성 및 재생에도 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다. 마이오스타틴은 주로 골격근세포에서 생성되어 자가분비 방식으로 근육 소실 및 근력 감소를 야기하며, 근 비대에 관여하는 IGF-1이나 Follistatin의 발현을 억제함으로써 근아세포(myoblast)에서의 단백질 합성 및 세포 증식을 억제한다는 것으로 알려져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) (1) 공개특허공보 제2005-7011611호 (2005.09.14.)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 이러한 배경하에, 본 발명자들은 근육 소실 및 근력 감소를 야기하는 마이오스타틴 발현 및 프로모터 활성을 억제함으로써 근감소증을 치료할 수 있는 물질을 발굴하기 위해 예의 노력한 결과, 세스퀴테르펜 유도체 성분이 마이오스타틴 발현을 억제하여 근감소증의 예방 또는 치료에 사용될 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.
- [0010] 본 발명의 목적은 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물에 관한 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 목적은 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는

근감소증의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

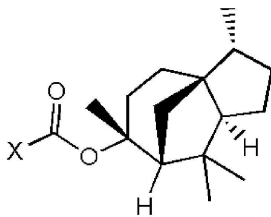
[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 사료 조성물에 관한 것이다.

[0014] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 해당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

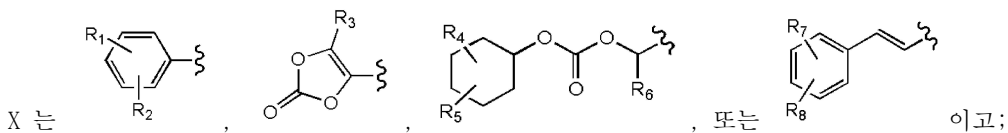
[0016] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 하기 화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0017] [화학식 I]



[0018]

[0019] {상기 화학식 I 에서,



[0020]

[0021] R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-C(=O)Y_1$, $-OC(=O)Y_2$, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 $-NZ_1Z_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

[0022] Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

[0023] Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

[0024] 일 측에 따르면, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물이 제공된다.

[0025] 일 측에 따르면, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품 조성물이 제공된다.

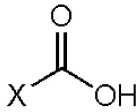
[0026] 일 측에 따르면, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 사료 조성물이 제공된다.

[0027] 일 측에 따르면, 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 안정화제 및 방부제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상 및 상기 약학적 조성물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 근감소증의 예방 또는 치료용 제제가 제공된다.

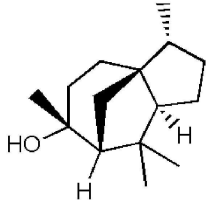
[0028] 일 측에 따르면, 하기 화학식 II 로 표시되는 화합물과 하기 화학식 III 으로 표시되는 화합물을 반응시켜 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 상기 화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제

조방법이 제공된다.

[화학식 II]



[화학식 III]



발명의 효과

본 발명의 세스퀴테르펜 유도체를 유효성분으로 함유하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 근육 소실 및 근력 감소에 직접적으로 영향을 미치는 마이오스타틴 단백질의 생산 및 mRNA 발현이 증가하는 것을 억제하므로, 보다 근본적인 근감소증의 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

도 1 은 화합물 종류별 및 함량별에 따른 세스퀴테르펜 유도체의 근감소 억제 효과 실험 결과를 나타낸 도면이다.

도 2 는 화학식 2 의 화합물(MFC-2)에 따른 Luciferase activity 의 변화를 나타낸 도면이다.

도 3 은 노화 쥐 동물을 이용하여 Control 그룹, Reference 그룹, 화학식 2 의 화합물(MFC-2) 그룹에 대해 근육 크기, grip strength 및 EDL myostatin 발현 실험을 한 결과를 나타낸 도면이다.

도 4 는 노화 쥐 동물을 이용하여 Control 그룹, Reference 그룹, 화학식 2 의 화합물(MFC-2) 그룹에 대해 혈액 (CK, LDH, AST, TG 레벨) 분석 실험을 한 결과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여

하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

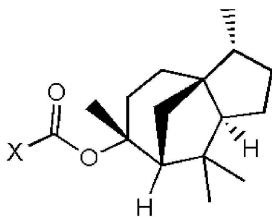
[0042] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0043] 본 명세서에서 사용된 용어, "예방"이란 조성물의 투여로 근감소증의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에서 용어, "치료"란 조성물의 투여로 근감소증의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0044] 상기 약학적 조성물은 마이오스타틴(myostatin) mRNA 또는 단백질 발현을 억제할 수 있으며, MURF1(Muscle RING-finger protein-1) mRNA 또는 단백질 발현을 억제하거나, Foxo3(forehead box O3) mRNA 또는 단백질 발현을 억제할 수 있으므로, 근육 소실 및 근력 감소를 보다 근본적으로 예방 및 치료할 수 있다.

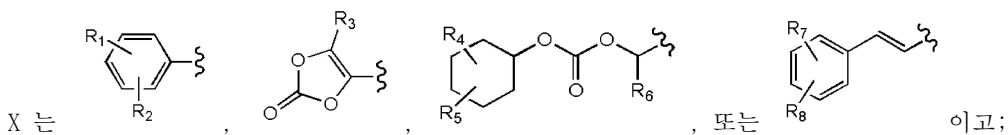
[0045] 구체적으로 상기 세스퀴테르펜 유도체는 하기 화학식 I 로 표시될 수 있다.

[0046] [화학식 I]



[0047]

[0048] {상기 화학식 I 에서,



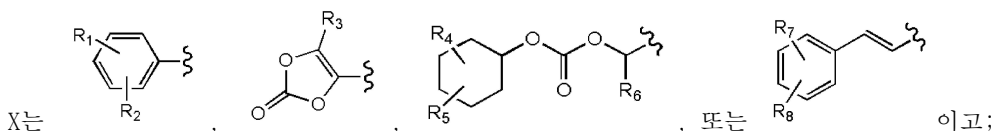
[0049]

[0050] R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-C(=O)Y_1$, $-OC(=O)Y_2$, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 $-NZ_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

[0051] Y_1 및 Y_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

[0052] Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.)

[0054] 특히, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 포함되는 세스퀴테르펜 유도체는 상기 화학식 I 에서,



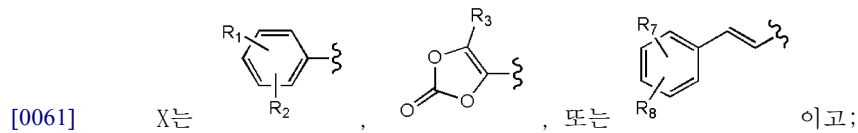
[0055]

[0056] R_1 내지 R_8 은 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, $-OC(=O)Y_1$, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 하이드록시 및 $-NZ_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

[0057] Y_1 은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬이고;

[0058] Z_1 및 Z_2 는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬인 것일 수 있다.

[0060] 또는, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 포함되는 세스퀴테르펜 유도체가 상기 화학식 I 에서,



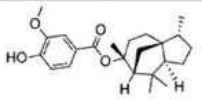
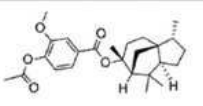
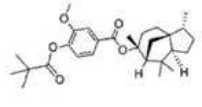
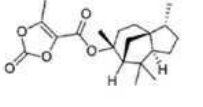
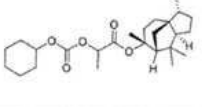
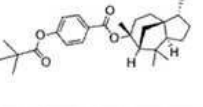
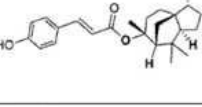
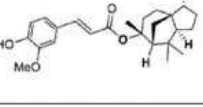
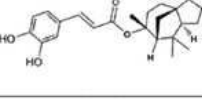
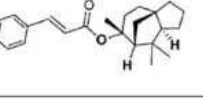
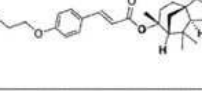
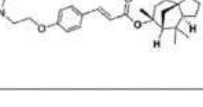
[0062] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, 또는 -OC(=O)Y₁이고;

[0063] R₃는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬이고;

[0064] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, 또는 하이드록시이고;

[0065] Y₁은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬인 것일 수 있다.

[0067] 보다 구체적으로, 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 사용되는 상기 세스퀴테르펜 유도체는 하기 화학식 1 내지 12 로 표시될 수 있다:

화학식	구조	화학식	구조
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

[0068]

[0069] 1) (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시-3-메톡시벤조네이트;

[0070] 2) (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-아세톡시-3-메톡시벤조네이트;

[0071] 3) (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-메톡시-4-피발로일옥시벤조네이트;

[0072] 4) (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-카르복실레이트;

[0073] 5) (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-2-(((싸이클로헥실옥시)카보닐)옥시)프로판네이트;

[0074] 6)

(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-(피발로일옥시)벤조네이트;

- [0075] 7) (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시페닐)아크릴레이트;
- [0076] 8) (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)아크릴레이트;
- [0077] 9) (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴레이트;
- [0078] 10) (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일 시나메이트;
- [0079] 11) (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-(2-히드록시에톡시)페닐)아크릴레이트;
- [0080] 12)
(E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)아크릴레이트.
- [0082] 특히, 마이오스타틴, MURF1, Foxo3 의 mRNA 또는 단백질 발현 억제를 통한 근감소증의 예방, 치료 또는 개선 목적 하에서 상기 화학식 1 내지 4 또는 6 내지 8 의 화합물이 바람직할 수 있으며, 상기 화학식 1 또는 2 의 화합물이 보다 바람직할 수 있다.
- [0083] 본 발명에서, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치환체 정의에 사용된 용어는 다음과 같다.
- [0084] 본 발명의 용어, "치환"은 화합물의 탄소 원자에 결합된 수소 원자가 다른 치환기로 바뀌는 것을 의미하며, 치환되는 위치는 수소 원자가 치환되는 위치, 즉 치환기가 치환 가능한 위치라면 제한되지 않으며, 2 이상 치환되는 경우 2 이상의 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0085] 본 발명의 용어, "할로젠"은 할로젠족 원소를 의미하며, 예를 들어 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br), 또는 요오드(I)를 포함한다.
- [0086] 본 발명의 용어, "알킬"은 탄소원자를 갖는 포화 탄화수소를 의미한다. 알킬의 예는 제한없이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸을 포함한다.
- [0087] 본 발명의 용어, "알케닐"은 최소 하나 이상의 이중결합을 포함하는 탄소원자를 갖는 불포화 탄화수소를 의미한다. 알케닐의 예는 제한없이 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌을 포함한다.
- [0088] 본 발명의 용어, "알키닐"은 최소 하나 이상의 삼중결합을 포함하는 탄소원자를 갖는 불포화 탄화수소를 의미한다. 알케닐의 예는 제한없이 에틸, 프로필, 부틸을 포함한다.
- [0089] 본 발명의 용어, "사이클로알킬"은 탄소원자를 갖는 고리형 포화 탄화수소를 의미한다. 사이클로 알킬의 예는 제한없이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0090] 본 발명의 용어, "알콕시"는 알킬이 산소와 결합된 1개의 원자단을 의미한다. 알콕시의 예는 제한없이 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시를 포함한다.
- [0091] 본 발명의 용어, "약학적으로 허용 가능한"은 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 의미할 수 있다.
- [0092] 또한, 약학적으로 허용가능한 염은, 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있으며, 본원에서 환자의 치료에 적합한 또는 상용성이 있는 산부가염 또는 염기부가염의 형태에 해당할 수 있다. 적합한 염을 형성하는 예시적 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산, 뿐만 아니라, 금속 염 예컨대, 오르토인산 일수소 나트륨 및 황산수소칼륨을 들 수 있다. 적합한 염을 형성하는 예시적 유기산으로는 모노-, 디- 및 트리카르복실산, 예컨대 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산, 뿐만 아니라 술폰산, 예컨대 p-톨루엔 술폰산 및 메탄술폰산을 들 수 있다. 일산 또는 이산 염이 형성될 수 있으며, 이러한 염은 수화, 용매화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 본 발명의 화합물의 산부가염은 이의 유리 염기 형태와 비교하여 물 및 다양한 친수성 유기 용매에 더욱 가용성이고, 일반적으로 더 높은 용점을 나타

낸다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있다. 다른 비-약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 옥살레이트는 실험용으로 또는 약학적으로 허용가능한 산부가염으로의 후속 전환용으로 본 발명의 화합물의 단리에서 사용될 수 있다. 적합한 염을 형성하는 예시적 무기 염기로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 또는 바륨 히드록시드를 들 수 있다. 적합한 염을 형성하는 예시적 유기 염기로는 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린 또는 암모니아를 들 수 있다. 따라서, 일부 예에서, 본 발명의 고려되는 염으로는 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 들 수 있다. 특정 실시양태에서, 고려될 수 있는 염으로는 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 히드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-리신, 마그네슘, 4-(2-히드록시에틸)모르폴린, 피페라진, 칼륨, 1-2-(히드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민, 및 아연 염을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 특정 실시양태에서, 고려될 수 있는 염으로는 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 다른 금속 염을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며, 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있다.

- [0094] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물이 제공된다.
- [0095] 본 명세서에서 사용된 용어, "개선" 이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키거나, 질환이 호전되어 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0096] 상기 화장품 조성물은 예를 들어, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하며, 피부학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 기초 화장품 조성물(화장수, 크림, 에센스, 클렌징 폼 및 클렌징 워터와 같은 세안제, 팩, 바디오일), 색조 화장품 조성물(파운데이션, 립스틱, 마스카라, 메이크업 베이스), 두발 제품 조성물(샴푸, 린스, 헤어컨디셔너, 헤어젤) 및 비누 등의 형태로 제조될 수 있다.
- [0097] 상기 부형제로는 예를 들어, 피부 연화제, 피부 침투 증강제, 착색제, 방향제, 유화제, 농화제 및 용매를 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는, 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 나트륨 클로라이드, 무수 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0099] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 식품 조성물이 제공된다.
- [0100] 상기 식품 조성물은 예를 들어, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하며, 상기 세스퀴테르펜 유도체를 식품 조성물의 첨가물로 사용하는 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효 성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다. 즉, 유효 성분의 혼합량은 예방, 건강 또는 치료 등의 각 사용 목적에 따라 적절하게 결정할 수 있다.
- [0101] 상기 식품 조성물의 제형은 산제, 과립제, 환, 정제, 캡슐제의 형태 뿐만 아니라 일반 식품 또는 음료의 형태 어느 것이나 가능하다.
- [0102] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0103] 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제, 및 향미제를 포함할 수 있으며, 상기 탄수화물의 예는 포도당, 과당, 말토스, 수크로스, 올리고당, 텍스트린, 사이클로덱스트린, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨, 사카린, 또는 합성 향미제가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0105] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 개선용 사료 조성물이 제공된다.
- [0106] 상기 식품 조성물은 예를 들어, 상기 화학식 I 로 표시되는 화합물 및 이의 광학 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함한다.
- [0107] 본 발명의 용어, '사료' 는 가축이 섭취하고, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공 규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다. 상기 사료는 사료 첨가제 또는 보조 사료를 포함할 수 있다.
- [0108] 상기 사료의 종류로는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.
- [0110] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따라 제공되는 약학적 조성물이 약제로 이용되기 위해서, 약제학적 분야에서 공지된 방법에 의해, 또는 Remington's Pharmaceutical Science(19th ed., 1995)에 개시되어 있는 방법으로 제조될 수 있으며, 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 방부제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제, 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성성분 외에 서방성 목적으로 사용되는 기제를 포함하여 활성성분의 방출이 천천히 일어나도록 서방형 제제로 제조될 수 있다.
- [0111] 약학적으로 허용되는 담체로는 예컨대, 경구 투여용 담체 또는 비경구 투여용 담체를 추가로 포함할 수 있다. 경구 투여용 담체는 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함할 수 있다. 아울러, 펩티드 제제에 대한 경구 투여용으로 사용되는 다양한 약물 전달 물질을 포함할 수 있다. 또한, 비경구 투여용 담체는 물, 적합한 오일, 식염수, 수성 글루코오스 및 글리콜 등을 포함할 수 있으며, 안정화제 및 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 안정화제로는 아황산수소나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 있다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올이 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0112] 상기 희석제로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유, 땅콩유와 같은 식물성유 등의 비수성 용매나 염수(바람직하게는 0.8% 의 염수), 완충 매질을 포함한 물(바람직하게는 0.05M 의 인산염 완충액) 등의 수성 용매 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0113] 상기 부형제로는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 나트륨 클로라이드, 무수 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0114] 상기 안정화제로는 소르비톨, 만니톨, 전분, 수크로스, 텍스트란, 글루타메이트, 글루코스 등의 탄수화물이나 분유, 혈청 알부민, 카제인 등의 동물성, 식물성 또는 미생물성 단백질 등의 단백질을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0115] 상기 방부제로는 티메로살, 메르티올레이트, 젠타마이신, 네오마이신, 니스타틴, 암포테리신 B, 테트라사이클린, 페니실린, 스트렙토마이신, 폴리믹신 B 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0116] 본 발명의 약학적 조성물은 인간을 비롯한 포유동물에 어떠한 방법으로도 투여할 수 있으며, 예를 들어 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 비경구적인 투여 방법으로는 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장내 투여될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0117] 본 발명의 약학적 조성물은 상술한 바와 같은 투여 경로에 따라 경구 투여용 또는 비경구 투여용 제제로 제형화될 수 있다.
- [0118] 본 발명의 약학적 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 요법에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 이는 제제화 방법, 투여경로 치료 횟수 뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 질병의 증상, 투여시간 및 방법 등 다양한 요인들을 고려하여 결정될 수 있다. 이

러한 점을 고려할 때, 당 분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 본 발명의 조성물의 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 있어 특별히 제한되지 아니한다.

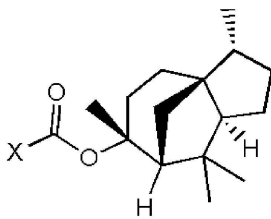
이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 기술된 것으로서, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0121] - 신규 세스퀴테르펜 유도체의 제조방법

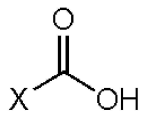
본 발명은 화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

본 발명의 화학식 I 로 표시되는 세스퀴테르펜 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 근감소증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법은, 화학식 II 로 표시되는 화합물과 화학식 III 으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 I 로 표시되는 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

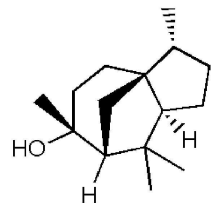
[화학식 I]



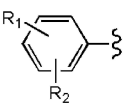
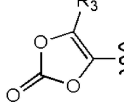
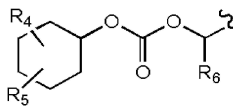
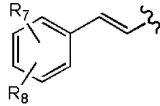
[화학식 II]



[화학식 III]



{상기 식에서,

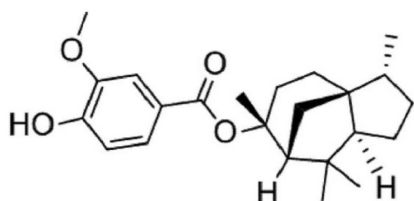
X는 , , , 또는  이고;

R₁ 내지 R₈은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C4알케닐, C2-C4알키닐, C3-C7사이클로알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알콕시, -C(=O)Y₁, -OC(=O)Y₂, 시아노, 또는 하이드록시이고(여기서, 상기 C1-C4알킬, C3-C7사이클로알킬, 또는 C1-C4알콕시의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 및 -NZ₁Z₂로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있음);

Y₁ 및 Y₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이고;

Z₁ 및 Z₂는 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C4알킬, 또는 C3-C7사이클로알킬이다.}

[0136] 실시예 1 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시-3-메톡시벤조네이트의 제조 [화합물 1]

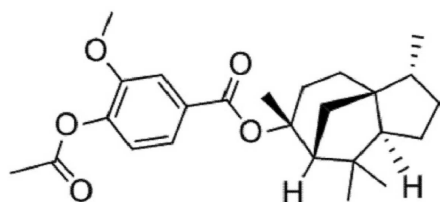


[0137]

[0138] (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)과 4-히드록시-3-메톡시벤조산 8.4g(0.05mol, 1equiv.)을 디메틸아세트아미드 250mL에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 탄산칼륨 103.6g(1.5equiv.), 4-톨루엔설포닐 클로라이드 9.5g(1.2equiv.)과 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%)을 순차적으로 넣고 실온에서 2시간 교반하였다. 에틸아세테이트 550mL, 염화암모늄 53.6g과 정제수 600mL 혼합액을 가하고 30분간 교반하였다. 유기층을 모으고 무수황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압 농축하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시-3-메톡시벤조네이트 13.4g(72%)을 얻었다.

[0139] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.95(m, 2H), 3.83(s, 3H), 5.35(s, 1H), 7.15(d, 1H, $J=7.5$), 7.45(s, 1H), 7.46(d, 1H, $J=7.5$). IR(KBr) 3440, 2995, 1710, 1645, 1420, 1391, 1250, 1165, 760cm^{-1} . MS(ESI) m/z (M+1), 372.23(100.0%), 373.23(25.0%), 374.24(3.1%).

[0141] 실시예 2 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-아세톡시-3-메톡시벤조네이트의 제조 [화합물 2]

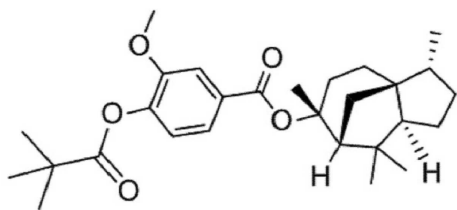


[0142]

[0143] 디클로로메탄 250mL에 실시예 1에서 조제한 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시-3-메톡시벤조네이트 18.6g(0.05mol, 1equiv.)을 넣고 교반하였다. 상기 용액에 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%), 아세틸클로라이드 4.71g(1.2equiv.), 트리에틸아민 10.5mL(1.5equiv.)를 순차적으로 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응이 끝나면 정제수 600mL을 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 디클로로메탄 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine), 포화수소탄산나트륨 용액을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 헥산을 가하여 재결정하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-아세톡시-3-메톡시벤조네이트 17.6g(85%)을 얻었다.

[0144] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.95(m, 2H), 2.28(s, 3H), 3.83(s, 3H), 7.29(d, 1H, $J=7.5$), 7.59(s, 1H), 7.62(d, 1H, $J=7.5$). IR(KBr) 3000, 1690, 1650, 1510, 1410, 1381, 1251, 1165, 761cm^{-1} . MS(ESI) m/z (M+1) 414.24(100.0%), 415.24(27.2%), 416.25(3.7%), 416.24(1.0%).

[0146] 실시예 3 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-메톡시-4-피발로일옥시벤조네이트의 제조 [화합물 3]



[0147]

[0148]

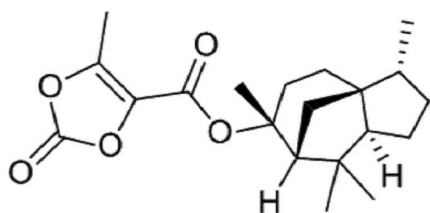
디클로로메탄 250mL에 실시예 1에서 조제한 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시벤조네이트 17.1g(0.05mol, 1equiv.)을 넣고 교반하였다. 상기 용액에 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%), 피발로일 클로라이드 7.2g(1.2equiv.), tri에틸아민 10.5mL(1.5equiv.)를 순차적으로 넣고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 차가운 정제수 600mL을 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 디클로로메탄 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine), 포화수소탄산나트륨 용액을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 헥산을 가하여 재결정하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-메톡시-4-피발로일옥시벤조네이트 16.4g(72%)을 얻었다.

[0149]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.95(m, 2H), 3.83(s, 3H), 7.29(d, 1H, $J=7.5$), 7.59 (s, 1H), 7.62(d, 1H, $J=7.5$). IR(KBr) 2928, 2875, 1695, 1640, 1466, 1379, 1251, 1165, 726 cm^{-1} . MS(ESI) m/z (M+1) 456.29(100.0%), 457.29(30.9%), 458.29(5.4%).

[0151]

실시예 4 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-카르복실레이트의 제조 [화합물 4]



[0152]

[0153]

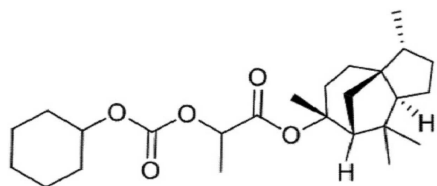
(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)과 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-카르복시산 7.2g(0.05mol, 1equiv.)을 디메틸아세트아미드 250mL에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 12.4g(1.2equiv.)과 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%)을 순차적으로 넣고 실온에서 5시간 교반하였다. 멤브레인 필터 (25 μm membrane filter)로 감압여과하고 여액에 에틸아세테이트 550mL, 염화암모늄 53.6g과 정제수 600mL 혼합액을 가하고 30분간 교반하였다. 유기층을 모으고 무수황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압농축하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-카르복실레이트 9.75g(56%)을 얻었다.

[0154]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2(m, 1H), 1.35(m, 3H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.76(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.51(s, 3H). IR(KBr) 2985, 1712, 1690, 1647, 1468, 1379, 1225, 1050, 755 cm^{-1} . MS(ESI) m/z (M+1) 348.19(100.0%), 349.20(22.1%), 350.20(3.4%).

[0156]

실시예 5 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-2-(((사이클로헥실옥시)카보닐)옥시)프로판네이트의 제조 [화합물 5]



[0157]

[0158]

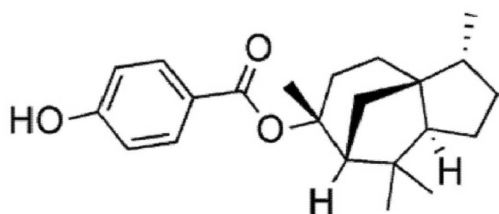
(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)과 (((사이클

로헥실옥시)카보닐)옥시)프로피온산 10.8g(0.05mol, 1equiv.)을 디메틸아세트아미드 250mL에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 12.4g(1.2equiv.)과 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%)을 순차적으로 넣고 실온에서 10시간 교반하였다. 멤브레인 필터로 감압여과하고 여액에 에틸아세테이트 550mL, 염화암모늄 53.6g과 정제수 600mL 혼합액을 가하고 30분간 교반하였다. 유기층을 모으고 무수황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압농축하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-2-(((사이클로헥실옥시)카보닐)옥시)프로판네이트 12.6g(60%)을 얻었다.

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.8(m, 28H), 1.99(m, 1H), 3.91(m, 1H), 4.98(m, 1H). IR(KBr) 2992, 2887, 1710, 1692, 1640, 1478, 1388, 1222, 1053, 765cm^{-1} . MS(ESI) m/z (M+1) 420.29(100.0%), 421.29(27.7%), 422.29(4.5%).

[0161] **실시예 6 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-2-(((사이클로헥실옥시)카보닐)옥시)프로판네이트의 제조 [화합물 6]**

[0162] **실시예 6-1 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시벤조네이트의 제조**

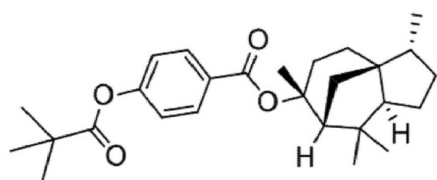


[0163]

[0164] (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)과 4-히드록시벤조산 6.9g(0.05mol, 1equiv.)을 디메틸아세트아미드 250mL에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 탄산칼륨 103.6g (1.5equiv.), 4-톨루엔설포닐 클로라이드 9.5g(1.2equiv.)과 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%)을 순차적으로 넣고 실온에서 2시간 교반하였다. 에틸아세테이트 550mL, 염화암모늄 53.6g과 정제수 600mL 혼합액을 가하고 30분간 교반하였다. 유기층을 모으고 무수황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압농축하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시벤조네이트 10.8g(63%)를 얻었다.

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.95(m, 2H), 5.35(s, 1H), 6.81(d, 2H, $J=7.5$), 7.90(d, 2H, $J=7.5$). IR(KBr) 3560, 2983, 1647, 1519, 1468, 1221, 767cm^{-1} . MS(ESI) m/z (M+1) 342.22(100.0%), 343.22(23.9%), 344.23(2.8%).

[0166] **실시예 6-2 : (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-(피발로일옥시)벤조네이트의 제조**



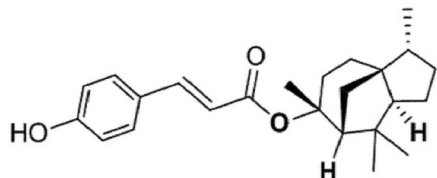
[0167]

[0168] 디클로로메탄 250mL에 실시예 6-1에서 조제한 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-히드록시-3-메톡시벤조네이트 18.6g(0.05mol, 1equiv.)을 넣고 교반하였다. 상기 용액에 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%), 피발로일 클로라이드 7.2g(1.2equiv.), 트리에틸아민 10.5mL(1.5equiv.)를 순차적으로 넣고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응이 끝나면 차가운 정제수 600mL을 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 디클로로메탄 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine), 포화수소탄산나트륨 용액을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 헥산을 가하여 재결정하여 표지의 화합물 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-

3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-4-(피발로일옥시)벤조네이트의 16.2(76%)를 얻었다.

[0169] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m, 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.95(m, 2H), 7.40(d, 2H, $J=7.5$), 8.04(d, 2H, $J=7.5$). IR(KBr) 2959, 2928, 1692, 1640, 1463, 1378, 1225, 1048, 760cm^{-1} . MS(ESI) $m/z(\text{M}+1)$ 426.28(100.0%), 427.28(29.8%), 428.28(5.0%).

[0171] **실시예 7 : (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시페닐)아크릴레이트의 제조 [화합물 7]**

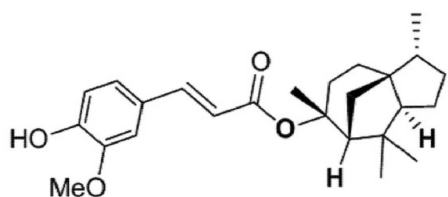


[0172]

[0173] (E)-3-(4-히드록시페닐)아크릴산 16.4g(0.1mol, 1.2equiv.)과 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 26.7g(1.2equiv.)을 테트라히드로푸란 500ml에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 황산 4mL를 넣고 30분간 교반한 후 황산마그네슘 30g을 넣고 반응액을 가열하여 4시간 환류하였다. 반응이 종료되면 감압농축하여 테트라히드로푸란을 제거하고 에틸아세테이트 550mL와 포화수소탄산나트륨 용액 600mL를 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 에틸아세테이트 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine)을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정(Crude) 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산=1:5)로 정제하여 표지의 화합물 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시페닐)아크릴레이트 23.6g(64%)을 얻었다.

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m, 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.99(m, 1H), 5.35(s, 1H), 6.30(d, 1H, $J=15.1$), 6.65(d, 2H, $J=7.5$), 7.48(d, 1H, $J=15.1$), 7.56(d, 2H, $J=7.5$). IR(KBr) 3560, 2959, 1692, 1640, 1520, 1463, 1225, 760cm^{-1} . MS(ESI) $m/z(\text{M}+1)$ 368.24(100.0%), 369.24(26.4%), 370.24(4.0%).

[0176] **실시예 8 : (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)아크릴레이트의 제조 [화합물 8]**



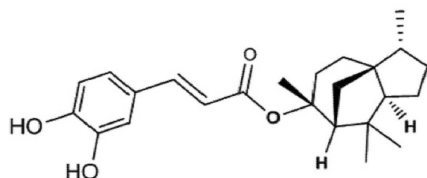
[0177]

[0178] (E)-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)아크릴산 9.7g(0.05mol, 1equiv.)과 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)을 테트라히드로푸란 250ml에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 황산 2mL를 넣고 30분간 교반 한 후 황산마그네슘 15g을 넣고 반응액을 가열하여 6시간 환류하였다. 반응이 종료되면 감압농축하여 테트라히드로푸란을 제거하고 에틸아세테이트 550mL과 포화수소탄산나트륨 용액 600mL를 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 에틸아세테이트 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine)을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정(Crude) 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산=1:10)로 정제하여 표지의 화합물 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)아크릴레이트 13.4g(67%)을 얻었다.

[0179] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m, 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.99(m, 1H), 3.82(s, 3H), 5.35(s, 1H), 6.30(d, 1H, $J=15.1$), 6.79(d, 1H, $J=7.5$), 6.99

(d, 1H, J=7.5), 7.16(s, 1H), 7.48(d, 1H, J=15.1). IR(KBr) 3550, 2979, 1640, 1522, 1466, 1223, 760cm⁻¹. MS(ESI) m/z(M+1) 398.25(100.0%), 399.25(27.6%), 400.25(4.4%).

[0181] 실시예 9 : (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴레이트의 제조 [화합물 9]

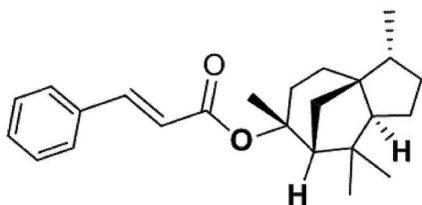


[0182]

[0183] (E)-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴산 9.0g(0.05mol)과 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)을 테트라히드로푸란 250ml에 넣고 교반하여 용해하였다. 상기 용액에 황산 2mL를 넣고 30분간 교반 한 후 황산마그네슘 15g을 넣고 반응액을 가열하여 2.5시간 환류하였다. 반응이 종료되면 감압농축하여 테트라히드로푸란을 제거하고 에틸아세테이트 550mL 과 포화수소탄산나트륨 용액 600mL 을 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 에틸아세테이트 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine)을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정(Crude) 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산=1:3)로 정제하여 표지의 화합물 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴레이트 13.8g(72%)을 얻었다.

[0184] ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.99(m, 1H), 5.35(s, 2H), 6.31(d, 1H, J=15.1), 6.79(d, 1H, J=7.5), 6.92 (d, 1H, J=7.5), 7.17(s, 1H), 7.48(d, 1H, J=15.1). IR(KBr) 3552, 2989, 1640, 1523, 1466, 1225, 767cm⁻¹. MS(ESI) m/z(M+1) 384.23(100.0%), 385.23(26.1%), 386.24(3.4%).

[0186] 실시예 10 : (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일 시나메이트의 제조 [화합물 10]

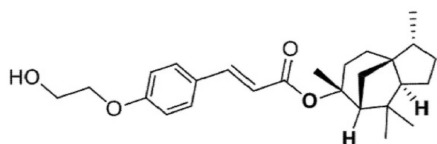


[0187]

[0188] 계피산 7.4g(0.05mol, 1equiv.)과 (3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-올 13.3g(1.2equiv.)을 테트라히드로푸란 250ml에 넣고, 염화철 0.4g(5mol%)을 넣고 교반하였다. 상기 반응액을 가열환류하여 24시간 반응하였다. 반응 종료 후 감압농축하여 용매를 제거한 후 에틸아세테이트 500mL와 정제수 600mL를 넣고 층분리를 하였다. 유기층을 모으고 물과 브라인으로 세척 후 황산나트륨으로 건조시켜 감압농축하여 조결정 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산=1:10)로 정제하여 표지의 화합물 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일 시나메이트 13.1g(74%)을 얻었다.

[0189] ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.99(m, 1H), 6.31(d, 1H, J=15.1), 7.33-7.40(m, 3H), 7.48 (d, 1H, J=15.1) 7.60(d, 2H, J=7.5). IR(KBr) 2985, 1642, 1519, 1468, 1225, 767cm⁻¹. MS(ESI) m/z(M+1) 352.24(100.0%), 353.24(26.0%), 354.25(3.3%).

[0191] 실시예 11 : (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-(2-히드록시에톡시)페닐)아크릴레이트의 제조 [화합물 11]



[0192]

[0193]

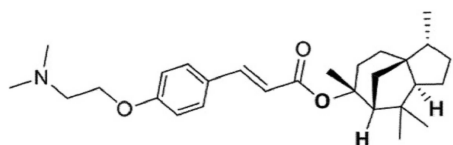
디클로로메탄 250mL에 실시예 7에서 조제한 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시페닐)아크릴레이트 18.4g(0.05mol, 1equiv.)을 넣고 교반하였다. 상기 용액에 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%), 2-클로로에탄올 4.8g(1.2equiv.), 트리에틸아민 10.5mL(1.5equiv.)를 순차적으로 넣고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 차가운 정제수 600mL을 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층 분리 후 유기층을 모으고 수층을 디클로로메탄 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine), 포화수소탄산나트륨 용액을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 헥산을 가하여 재결정하여 표지의 화합물 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-(2-히드록시에톡시)페닐)아크릴레이트 13.6g(66%)을 얻었다.

[0194]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.99(m, 1H), 3.67(m, 3H), 4.33(t, 2H, $J=7.1$), 6.31(d, 1H, $J=15.1$), 6.94(d, 2H, $J=7.5$), 7.48 (d, 1H, $J=15.1$) 7.60(d, 2H, $J=7.5$). IR(KBr) 3600, 2995, 1645, 1525, 1467, 1225, 757 cm^{-1} . MS(ESI) $m/z(\text{M}+1)$ 412.26(100.0%), 413.26(28.1%), 414.27(4.8%).

[0196]

실시예 12 : (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)아크릴레이트의 제조 [화합물 12]



[0197]

[0198]

디클로로메탄 250mL에 실시예 7에서 조제한 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-히드록시페닐)아크릴레이트 18.4g(0.05mol, 1equiv.)을 넣고 교반하였다. 상기 용액에 4-디메틸아미노피리딘 0.9g(15mol%), 2-클로로-N,N-디메틸에텐아민 6.5g(1.2equiv.), 트리에틸아민 10.5mL(1.5equiv.)를 순차적으로 넣고 실온에서 3시간 교반하였다. 반응이 끝나면 차가운 정제수 600mL을 넣고 30분간 교반하였다. 교반을 정지하여 층분리 후 유기층을 모으고 수층을 디클로로메탄 500mL로 2회 추출하였다. 유기층을 물과 브라인(Brine), 포화수소탄산나트륨 용액을 사용하여 각각 세척 후 황산나트륨을 사용하여 건조하고 용매를 감압농축하여 조결정 화합물을 얻었다. 조결정 화합물은 헥산을 가하여 재결정하여 표지의 화합물 (E)-(3R,3aS,6R,7R,8aS)-3,6,8,8-테트라메틸옥타히드로-1H-3a,7-메타노아줄렌-6-일-3-(4-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)아크릴레이트 16.7g(76%)을 얻었다.

[0199]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.99(m 9H), 1.2-1.3(m, 4H), 1.46(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 3H), 1.72(m, 1H), 1.99(m, 1H), 2.76(t, 2H, $J=7.1$), 2.82(s, 6H) 4.11(t, 2H, $J=7.1$), 6.31(d, 1H, $J=15.1$), 6.94(d, 2H, $J=7.5$), 7.48 (d, 1H, $J=15.1$) 7.62(d, 2H, $J=7.5$). IR(KBr) 2993, 1647, 1521, 1468, 1221, 767 cm^{-1} . MS(ESI) $m/z(\text{M}+1)$ 439.31(100.0%), 440.31(31.2%), 441.32(4.6%).

[0201]

<실험예 1> : 세스퀴테르펜 유도체의 근감소 억제 효과 실험

[0202]

MFC Reference(Cedrol), 상기 화학식 1(MFC-1) 및 화학식 2(MFC-2) 각각의 물질을 0, 0.1 μM , 1 μM , 10 μM , 100 μM , 1mM 의 농도별로 24 시간 처리 후, MTT assay 를 진행하였으며, 각 농도별 cell viability 결과를 도 1A 에 나타내었다.

[0203]

pMSTN_luc vector(myostatin;MSTN 유전자의 promoter 부분을 luciferase 실험이 가능한 plasmid vector(pGL4.15 vector)에 삽입하여 만들어진 새로운 plasmid vector) 1 μg 을 트랜스펙션(transfection) 후 12 시간 뒤, 상기 화학식 1 의 화합물(MFC-1)을 각각 3 시간 전처리(1, 3, 10 μM)하였다. 이후 항암제 Doxorubicin 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 6 시간 처리 후 harvest 하여 luciferase activity 를 측정하였다. 그 결과는 도 1B

에 나타낸다.

- [0204] 도 1B 를 통해 알 수 있는 바와 같이, 항암제인 Doxorubicin 을 처리하면 근감소를 유발하는 유전자인 MSTN 의 promoter 의 activity 를 급격하게 증가시키는데, 화합물 MFC-1 을 전처리한 후 Doxorubicin 을 처리한 그룹에서의 MSTN promoter activity 가, Doxorubicin 을 단독 처리한 그룹보다 낮은 발현 정도를 나타내므로, 화합물 MFC-1 은 항암제 Doxorubicin 에 의한 MSTN promoter activity 를 감소시킬 수 있다는 것을 알 수 있다. (한편, 도 1B 에서 활용된 luciferase assay 는 luciferase vector 를 세포에 transfection 시키고 약물을 처리한 후, luciferin 을 처리하여 약물에 의해 유전자의 promoter 가 활성화된 만큼 빛이 발광하는 것을 측정하는 것으로서, 이를 통해 promoter 의 활성화 여부를 알 수 있고 약물이 promoter 영역을 건드린다는 것을 통해, 유전자를 전사적 수준에서 조절할 수 있다는 것을 의미한다.)
- [0205] pMSTN_luc vector 1 μ g 을 트랜스펙션(transfection) 후 12 시간 뒤, 상기 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 각각 3 시간 전처리(1, 3, 10, 30 μ M)하였다. 이후 Doxorubicin 0.5 μ g/ml 을 6 시간 처리 후 harvest 하여 luciferase activity 를 측정하였다. 그 결과는 도 1C 에 나타낸다.
- [0206] 도 1C 를 통해 알 수 있는 바와 같이, 화합물 MFC-2 를 전처리하고 Doxorubicin 을 처리한 그룹에서는 MSTN promoter activity 가 Doxorubicin 을 단독 처리한 그룹보다 낮은 발현 정도를 보이므로, 화합물 MFC-2 는 항암제 Doxorubicin 에 의한 MSTN promoter activity 를 감소시킬 수 있다는 것을 알 수 있으며, 화합물 MFC-2 가 MFC-1 에 비해 보다 큰 억제 효과를 가지는 것 또한 알 수 있다.
- [0207] 세드롤, 화학식 1 의 화합물(MFC-1) 및 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 각각 3 시간 전처리(3 μ M)하고, 3 J/m² 의 UV를 조사 후 harvest 하여 qRT-PCR 을 진행하였으며, 마이오스타틴을 확인하였다(도 1D).
- [0208] 세드롤, 화학식 1 의 화합물(MFC-1) 및 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 각각 3 시간 전처리(3 μ M)하고, 3 J/m² 의 UV를 조사 후 harvest 하여 qRT-PCR 을 진행하였으며, MURF-1 을 확인하였다(도 1E).
- [0209] Basal condition 의 cell 에 MFC-0(Reference, Cedrol), 화학식 1 의 화합물(MFC-1) 및 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 각각 12 시간 전처리(3 μ M)하고, harvest 하여 qRT-PCR 을 진행하였으며, 마이오스타틴을 확인하였다(도 1F).
- [0210] MFC-0(Reference), 화학식 1 의 화합물(MFC-1) 및 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 각각 3 시간 전처리(3 μ M)하고, 0.5 μ g/ml 의 Doxorubicin 을 6 시간 처리 후 harvest 하여 qRT-PCR 을 진행하였으며, 마이오스타틴을 확인하였다(도 1G).
- [0212] <실험예 2> : 화학식 2 의 화합물(MFC-2) 기전 규명
- [0213] NF- κ B는 근육양조절 표적 단백질인 마이오스타틴 유전자 프로모터 부위에 결합하는 전사 인자로서, 화합물 MFC-2 의 마이오스타틴 발현 조절에 NF- κ B 가 관여하는지를 밝히기 위해, pNF- κ B_luc vector 1 μ g 을 트랜스펙션(transfection) 후 12 시간 뒤, 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 12시간 처리(3 μ M)하였다. 이후 harvest 하여 luciferase activity 를 측정하였다(도 2H). 참고로, 도 2 에 기재된 pGL3 및 pGL4.15 는 luciferase plasmid vector 의 한 종류이며, 유전자가 삽입되지 않은 vector 그 자체는 Control(대조군)로 사용되었다. Luciferase vector 에 NF- κ B 유전자의 promoter 부분이 삽입된 상태의 vector 를 pNF- κ B-Luc 라고 표현하였다.
- [0214] 도 2H 에 나타낸 바와 같이, 화합물 MFC-2 를 전처리한 후 pNF- κ B 의 promoter activity 를 확인하여, MFC-2 가 NF- κ B promoter activity 를 감소시킨다는 것을 알 수 있다.
- [0215] pNF- κ B_luc vector 1 μ g 을 트랜스펙션(transfection) 후 12 시간 뒤, 화학식 2 의 화합물(MFC-2)을 3시간 전처리(3 μ M)하였다. 이후 0.5 μ g/ml 의 Doxorubicin 을 6 시간 처리하고 harvest 하여, luciferase activity 를 측정하였다(도 2I).
- [0216] 도 2I 로부터 알 수 있는 바와 같이, 항암제인 Doxorubicin 을 처리하면 근감소를 유발하는 유전자인 MSTN 의 전사인자 NF- κ B 의 promoter activity 를 증가시키며, 화합물 MFC-2 를 전처리하고 Doxorubicin 을 처리한 그룹에서는 NF- κ B promoter activity 가 doxorubicin 을 단독 처리한 그룹보다 낮은 발현 정도를 보이므로 화합물 MFC-2 는 항암제 doxorubicin 에 의해 up-regulation 된 NF- κ B promoter activity 를 감소시킬 수 있다는 것을 알 수 있다.
- [0217] Reference(Cedrol), 화학식 2 의 화합물(MFC-2) 를 각각 처리(3 μ M)하고 12 시간 뒤 harvest 하여 luciferase

activity 를 측정하였다(도 2J).

[0218] 도 2J 의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 화합물 MFC-2 를 처리한 그룹이 기존의 Reference(Cedrol) 보다 pMSTN-luciferase activity 를 더 효과적으로 감소시키는 것을 알 수 있다.

[0220] <실험예 3> : 노화 쥐 동물 실험

[0221] 21개월령 노화 쥐에 각 그룹당 일반사료(Control), Cedrol이 함유된 사료(Reference), 화합물 MFC-2 가 함유된 사료를 3개월간 먹이고, 이후 노화 쥐의 뒷다리에서 비복근(Gastrocnemius muscle; GC), 전경골근(Tibialis anterior; TA), 긴발가락편근(Extensor digitorum longus; EDL) 근육을 분리하여 크기를 비교하는 동물 실험을 진행하였으며, GC, TA, EDL 근육 이미지(도 3A)를 통해, Control 그룹 대비 MFC-2 그룹에서 근육 크기의 증가를 확인할 수 있었다.

[0222] 아울러, 상기 세 그룹에 대해 Grip strength 측정 기계를 이용하여, 24 내지 25 개월령의 마우스의 앞다리 및 뒷다리 근육 strength 를 평가하였으며, 상기 평가는 16 주간 매주 1회 간격으로 진행되었다. 실험 결과, Control 그룹 대비 MFC-2 그룹의 strength 가 증가한 것을 확인할 수 있었다(도 3B).

[0223] 도 3B 를 통해 확인할 수 있는 바와 같이, grip strength 기계를 통한 실험 결과로 Control 그룹보다 Reference 그룹(Cedrol)과 MFC-2 그룹의 근육강도가 점차 증가한 것을 알 수 있으며, 아울러 15주차 이후부터 MFC-2 그룹이 Reference 그룹보다 근육의 강도가 증가한 것을 알 수 있다.

[0224] 한편, EDL 근육조직을 이용하여 qRT-PCR 을 진행하였으며, 도 3C 에 나타낸 바와 같이, MFC-2 그룹에서 마이오스타틴 발현이 Control 그룹 대비 유의하게 감소한 것을 확인하였다.

[0225] 도 3C 에 나타낸 바와 같이, 노화 쥐의 뒷다리에서 떼어낸 EDL 근육 조직을 일정 수준의 온도에서 으깨어 RNA를 추출하고, CDNA 를 합성한 후 REALTIME PCR 기법을 이용하여 mRNA 의 발현양을 확인하였다. MuRF1(muscle RING-finger protein 1)은 muscle specific E3 유비퀴틴 리가아제로 근 감소를 유발하는 atrogene 의 한 종류이며, 화합물 MFC-2 를 먹인 그룹의 EDL 근육조직에서 Myostatin 과 MuRF1 의 발현이 감소된 것을 확인하였다.

[0227] <실험예 4> : 노화 쥐 동물 혈액 분석 실험

[0228] Control 그룹, Reference 그룹 및 MFC-2 그룹에 대해서, 노화 쥐 동물 혈액 분석 실험을 진행하였다. 그 결과, 골격근, 심근, 평활근 등에 포함된 효소로서, 근육 손상시 혈중으로 유출되는 크레아틴 키나아제(Creatine kinase; CK) 의 serum CK level 이, 다른 그룹 대비 MFC-2 그룹에서 감소하는 것을 확인하였다(도 4A).

[0229] 아울러, 세포 파괴시 유출되고 근 감소의 지표가 되는 LDH(Lactate dehydrogenase)에 대해서도 동일하게 실험을 진행하였으며, 그 결과 Control 그룹 대비 MFC-2 그룹에서 LDH level 감소를 확인하였다(도 4B).

[0230] 또한, 근육 기능 관련 지표인 AST(Aspartate transaminase) 및 TG(Triglyceride)에 대해서도, 다른 그룹 대비 MFC-2 그룹에서 level 감소를 확인할 수 있었다(도 4C 및 4D).

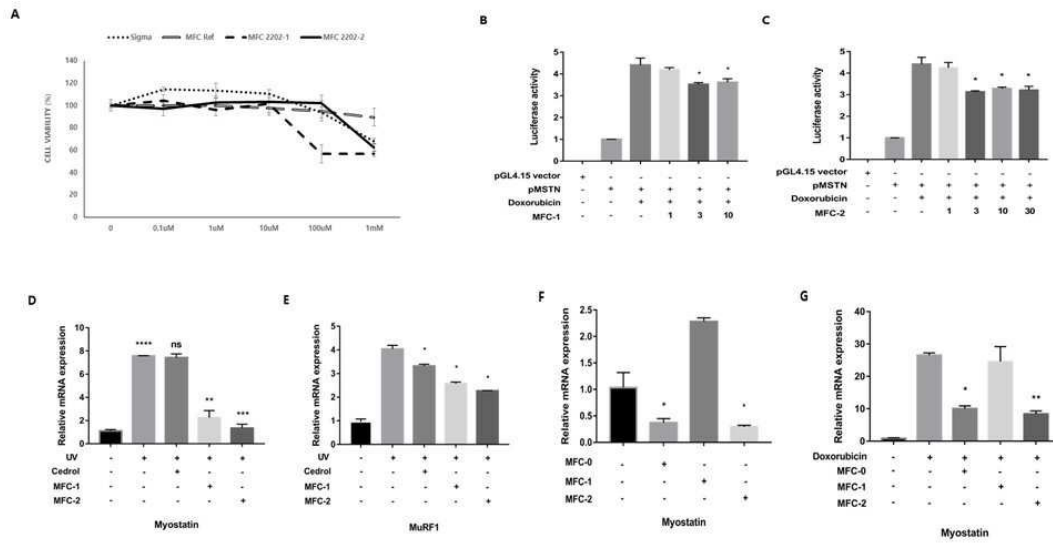
[0232] 상기 실시예들의 결과들은, 본 발명의 세스퀴테르펜 유도체가 근육세포의 마이오스타틴 mRNA 발현을 억제함으로써 근감소증의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있음을 시사한다.

[0234] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

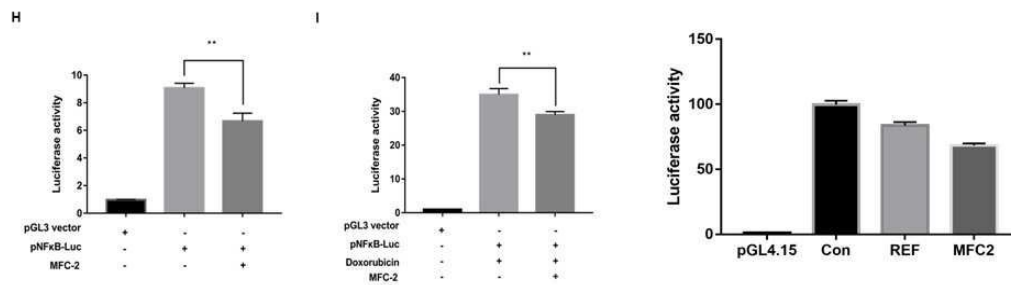
[0235] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

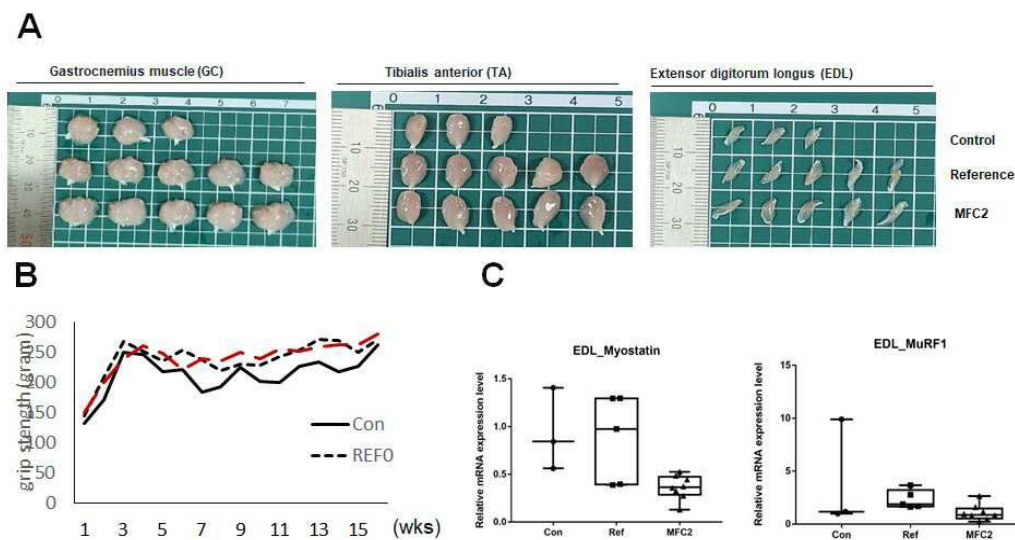
도면1



도면2



도면3



도면4

