



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.

C07F 13/00 (2006.01)
C07D 471/00 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년06월04일
(11) 등록번호 10-0724586
(24) 등록일자 2007년05월28일

(21) 출원번호 10-2005-0120371
(22) 출원일자 2005년12월09일
심사청구일자 2005년12월09일

(65) 공개번호
(43) 공개일자

(73) 특허권자 세종대학교산학협력단
서울 광진구 군자동 98 세종대학교

재단법인서울대학교산학협력재단
서울특별시 관악구 봉천동 산 4-2

(72) 발명자 임동렬
서울 양천구 신정2동 롯데낙천대아파트 102-803

정진호
서울 서초구 방배본동 동부센트레빌아파트 103-1301

박원철
서울 광진구 군자동125-84

(74) 대리인 권오식
김종관
박창희

(56) 선행기술조사문헌
KR1020050048216 A
US6180620 B1
US6214817 B1

US20050130951 A1
US6204259 B1

심사관 : 강영진

전체 청구항 수 : 총 8 항

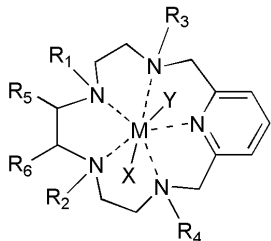
(54) 수퍼옥사이드 디스뮤타아제 활성을 갖는 고리화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물 및 이들의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이고, 또한 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 활성산소억제용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 펜타아자 매크로사이클 금속 착물 및 이들의 수화물 또는 용매화물은 활성 산소 소거능이 뛰어나고 독성이 나 부작용이 적으며, 피부 노화, 암, 치매, 류마티스 등의 활성산소와 관련된 질병의 예방 또는 치료용 약제 조성물 등의 제조에 이용될 수 있다.

[화학식 I]

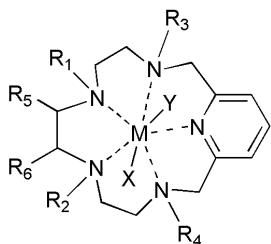


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물.

[화학식 I]



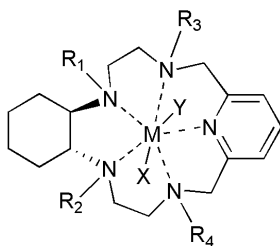
상기 화학식에서 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소이거나, 헤테로고리 또는 방향족고리로 치환된 C₁~C₄의 알킬기이고, 상기 헤테로고리 및 방향족고리는 C₁~C₄의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며; R₅ 및 R₆는 독립적으로 C₁~C₇의 알킬기이거나 R₅와 R₆가 C₃~C₅의 알킬렌으로 결합하여 고리를 형성할 수 있고; M은 Mn, Fe 또는 Cu로부터 선택되는 2가 금속이며, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, ClO₄, ClO₃, ClO₂, ClO, BrO₄, BrO₃, BrO₂, BrO, IO₄, IO₃ 에서 선택되는 할로겐화물 음이온; 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 구연산, 포름산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조인산, 주석산, 푸말산, 만데릭산, 아스코르빈산, 말릭산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 파라-톨루엔술폰산에서 선택되는 유기카르복실산의 음이온; 질산염 또는 중탄산염의 음이온; R₁ 내지 R₆에서 선택되는 어느 하나와 연결되는 카르복실레이트 또는 페놀레이트;에서 선택되며, 단, R₁, R₂, R₃ 및 R₄가 모두 수소인 것은 제외한다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

상기 금속 착물은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물임을 특징으로 하는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물.

[화학식 II]



상기 화학식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소이거나, 헤테로고리 또는 방향족고리로 치환된 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬기이고, 상기 헤테로고리 및 방향족고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, M은 Mn, Fe 또는 Cu로부터 선택되는 2가 금속이고, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, ClO_4 , ClO_3 , ClO_2 , ClO, BrO_4 , BrO_3 , BrO_2 , BrO, IO_4 , IO_3 에서 선택되는 할로젠화물 음이온; 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 구연산, 포름산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조인산, 주석산, 푸말산, 만데릭산, 아스코르빈산, 말릭산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 파라-톨루엔술폰산에서 선택되는 유기카르복실산의 음이온; 질산염 또는 중탄산염의 음이온; R_1 내지 R_4 에서 선택되는 어느 하나와 연결되는 카르복실레이트 또는 페놀레이트에서 선택되며, 단, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외한다.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소이거나, 방향족고리 또는 질소 원자를 고리 내에 포함하는 헤테로고리로 치환된 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬기이고, 상기 방향족고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 것이며, R_3 및 R_4 는 수소이고, 단, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외하며, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, CH_3COO 또는 ClO_4 에서 선택되거나, R_1 또는 R_2 와 연결된 $C_1 \sim C_7$ 의 카복실레이트 또는 페놀레이트에서 선택되며, 단 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외하는 것을 특징으로 하는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물.

청구항 4.

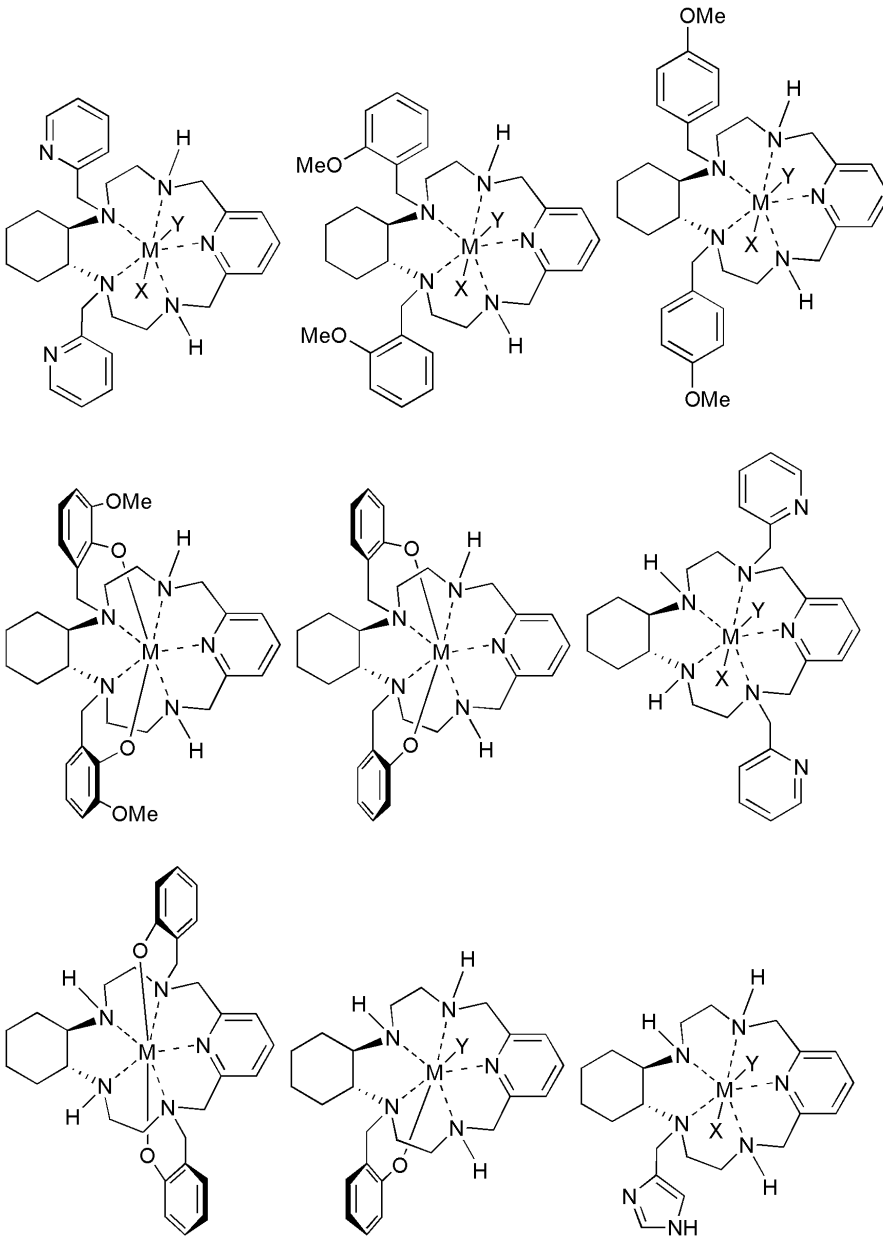
제 2항에 있어서,

R_1 및 R_2 는 수소이고, R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소이거나, 방향족고리 또는 질소 원자를 고리 내에 포함하는 헤테로고리로 치환된 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬기이고, 상기 방향족고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 것이며, 단, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외하며, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, CH_3COO 또는 ClO_4 에서 선택되거나, R_3 또는 R_4 와 연결된 $C_1 \sim C_7$ 의 카복실레이트 또는 페놀레이트에서 선택되며, 단 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외하는 것을 특징으로 하는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물.

청구항 5.

제 3항 또는 제 4항에 있어서,

화학식 II의 금속 착물은 하기 화합물 들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물.



(상기 화학식에서 M은 Mn, Fe 또는 Cu로부터 선택되는 2가 금속이고, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, CH₃COO 또는 ClO₄로부터 선택된다.)

청구항 6. 삭제

청구항 7.

제 1항에 따른 화학식 I로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물을 유효성분으로 함유하여, 암, 뇌졸중, 파킨슨병, 알츠하이머병, 심근경색, 동맥경화, 당뇨병성 혈관장애, 고지혈증, 급성염증, 류마티스, 알콜성 간염, 녹내장, 황반 변성 또는 당뇨병성 망막병증으로부터 선택되는 질병의 치료 및 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 8.

제 1항에 따른 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물을 유효성분으로 함유하는 노화 방지 또는 통증 완 화용 약제학적 조성물.

청구항 9.

제 1항에 따른 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물을 유효성분으로 함유하는 피부 노화 방지용 화장 료 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 펜타아자 매크로사이클 금속 착물 및 이들의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이고, 또한 상기 화합물을 유효성 분으로 함유하는 활성산소억제용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

인간을 포함한 모든 호기성 생물들은, 산소를 최종 전자 수용체로 하는 호흡을 통해 에너지를 획득한다. 이와 같이, 생명유 지에 절대적으로 필요한 산소이지만, 안정한 분자상태인 기저 삼중항산소가 각종 물리적, 화학적, 환경적 요인 등에 의하 여 수퍼옥사이드 라디칼(superoxide radical, $O_2^{\cdot-}$), 하이드록실 라디칼(hydroxyl radical, $HO \cdot$), 과산화수소(H_2O_2) 및 일중항산소(1O_2)와 같은 반응성이 매우 큰 프리 라디칼(free radical) 또는 활성 산소(reactive oxygen species)로 전환 되면 생체에 치명적인 독성을 일으키는 양면성이 있다. 즉, 이들 활성 산소는 세포구성 성분들인 지질, 단백질, 당 및 DNA 등에 대하여 파괴작용을 함으로써 암을 비롯하여 뇌졸중, 파킨슨병, 알츠하이머병 등의 뇌질환과 노화, 심장질환, 허혈, 동 맥경화, 피부질환, 염증, 류마티스, 자기면역질환 등의 각종 질병을 일으키고 노화를 촉진하는 것으로 알려져 있다.

지질과산화물은 산화 반응에 의해 지질이 과산화 되어 생성된다. 상기 활성산소와 프리 라디칼 등이 세포막의 인지질을 산 화시켜 지질과산화물이 생성된다. 세포막에 지질과산화물이 축적되면 세포막의 유동성과 기능성이 저하되어 세포기능이 저하되고, 세포 구조가 변하게 된다. 따라서, 인체 내에 지질과산화물이 과량으로 축적되면 뇌혈관 장애로 인한 뇌졸중, 심 근경색, 당뇨병성 혈관장애, 고지혈증, 급성염증, 류마티스 질환, 알콜성 간염 등의 간장질환을 포함한 각종 인체질환을 일 으키게 된다. 현재까지는 지질과산화를 억제하기 위하여 합성 항산화제인 BHT(butylated hydroxytoluene) 또는 BHA (butylated hydroxyanisole) 등이 사용되어 왔다. 그러나, 상기 합성 항산화제들은 지질과산화 저해활성이 우수하나 암이 나 그 밖의 여러 기형을 유발할 수 있는 가능성이 매우 높아 계속적으로 사용할 수 없다.

한편, 정상적인 세포에서도 대사과정 중 프리 라디칼(free radical)과 기타 활성 산소 및 과산화물이 생성되고 있으며, 이 들에 대한 생체내 방어기구로서 수퍼옥사이드 디스뮤타아제(superoxide dismutase; 이하 'SOD'라 함), 카탈라제 (catalase), 페록시다아제(oxidase) 등의 항산화 효소와 함께 비타민 E, 비타민 C, 글루타티온(glutathione), 유비퀴논 (ubiquinone), 요산 등과 같은 저분자 항산화 물질들이 산화적 손상으로부터 스스로를 보호하고 있다. 그러나, 이와 같은 생체 방어기구에 이상이 초래되거나 각종 물리적, 화학적 요인에 의하여 활성 산소의 생성이 생체 방어계의 용량을 초과하 게 될 경우 산소 독성에 의한 세포파괴가 야기된다. 따라서, 이와 같은 프리 라디칼을 소거할 수 있는 활성을 갖거나(free-radical scavengers) 또는 과산화물의 생성을 저해할 수 있는 활성산소 소거물질과 같은 항산화 물질들은 이들 산화물에 의하여 야기되는 각종 질환 치료제 및 노화 억제제로의 개발 가능성이 이미 잘 알려져 있다.

특히, 최근 항산화 방어기구로서의 천연 항산화제 및 이들의 산화적 손상(oxidative damage)에 대한 항산화 방어 작용 기 작 연구가 주목받으면서 산화적 손상으로 야기된 여러 질병치료에 이용하기 위하여 천연 활성 산소 소거물질들을 개발하 기 위한 많은 연구가 이루어지고 있다. 따라서, 산화적 손상을 유발하는 생체 내 프리 라디칼을 소거함으로써 산화적 스트 레스에 의해 야기되는 각종 질환을 치료할 수 있는 신규 프리 라디칼 소거 물질을 개발하는 연구는 인류의 건강과 수명연 장을 위한 새로운 방법을 모색하는데 크게 기여할 수 있을 것이다.

현재 국내외적으로 SOD 유도체를 이용한 피부 노화방지 및 재생에 대한 연구는 아직 활발하지는 않으나, 지질 전달 시스템(liposome delivery system)을 이용해 SOD를 함유한 화장품이 출시되고 있으며, 프리 라디칼(free radical)에 의한 신경계 세포의 손상에 대해 SOD 유도체들의 효능이 검증되고 있다. (Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Decreased skin superoxide dismutase activity by a single exposure of ultraviolet radiation is reduced by liposomal superoxide dismutase pretreatment. *J Invest Dermatol.* 1987 Jul;89(1):111-2, 1987.; Jadot G, Vaille A, Maldonado J, Vanelle P. Clinical pharmacokinetics and delivery of bovine superoxide dismutase. *Clin Pharmacokinet.* Jan;28(1):17-25, 1995.; Filipe P, Emerit I, Vassy J, Rigaut JP, Martin E, Freitas J, Fernandes A. Epidermal localization and protective effects of topically applied superoxide dismutase. *Exp Dermatol.* Jun ;6(3):116-21, 1997.; Yunoki M, Kawauchi M, Ukita N, Noguchi Y, Nishio S, Ono Y, Asari S, Ohmoto T, Asanuma M, Ogawa N. Effects of lecithinized superoxide dismutase on traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* Oct;14(10):739-46, 1997; Stab F, Wolber R, Blatt T, Keyhani R, Sauermann G. Topically applied antioxidants in skin protection. *Methods Enzymol.* 2000;319:465-78.; Vorauer-Uhl K, Furnschliel E, Wagner A, Ferko B, Katinger H. Topically applied liposome encapsulated superoxide dismutase reduces postburn wound size and edema formation, *Eur J Pharm Sci.* Aug;14(1):63-7, 2001.)

또한, 안과질환의 치료를 위하여 SOD 유도체의 용도가 보고되어 있다. Crapo et al.의 문헌에는 녹내장 및 황반 변성을 치료하기 위한 포르피린 함유 SOD 모방체의 용도가 개시되어 있다. [Crapo et al., 미국 특허 제5,994,339호 및 동제 6,127,356호]. Campbell et al.의 문헌에는 자유 라디칼 관련 질환의 치료를 위한 특정의 비피리딜 Mn (II 또는 III) 페놀레이트 착체의 용도가 개시되어 있다. [Campbell et al., 미국 특허 제6,177,419 B1호]. Levin의 문헌에는 망막 신경절 세포사를 감소시키기 위한 ROS 스캐빈저로서의 카르베딜을 및 이의 유도체 및 대사산물의 용도가 개시되어 있다. (WO 00/07584 A2). Brownlee의 문헌에는 당뇨병성 망막병증을 치료하기 위한 높은 글루코스 조건하에서 ROS 축적을 감소시키기 위한 망간 테트라키스(벤조산) 포르피린의 용도가 개시되어 있다. (Brownlee, WO00/19993 A2). 안정한 자유 라디칼 4-히드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실인 무금속 SOD 모방체는 알비노 래트에서의 광 유도된 망막 손상을 억제하는 것으로 보고되어 있다. [Wang et al., Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., Vol. 89: 291-305, 1995].

한편, 노화가 진행될수록 자유라디칼의 생성율이 증가하며 항산화 기작의 속도는 감소한다. 항산화 방어 기작과 산화기작의 카탈라아제(catalase), 수퍼옥사이드 디스무타제(superoxide dismutase), 글루타티온 퍼옥시다제(glutathione peroxidase)와 같은 항산화 효소들은 프리 라디칼(free radical)을 해독시키는데 중요한 효소들이며 생명연장에도 밀접한 관계가 있다고 보고되고 있다. 노화에 따른 항산화 효소활성의 감소 결과 산화압력(oxidative stress) 등에 대응하는 능력이 감소하여, 조직내 활성산소(ROS)가 축적되게 되고, 이렇게 축적된 ROS는 셀 리독스(cell redox) 상태에 영향을 미쳐서 신호전달체계에 영향을 주어서 노화가 일어나는 것으로 추론되고 있다.

상술한 바와 같이 활성산소와 관련된 다양한 질병의 치료 및 예방에 활용되도 있는 SOD 유도체에 있어서, 종래의 SOD 유도체는 독성이나 부작용으로 인하여 제한적으로 적용될 수 밖에 없는 한계가 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 활성산소 소거기능이 뛰어나면서도 독성이나 부작용이 적은 SOD 효소의 활성을 갖는 신규한 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 신규한 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하여 활성산소 소거기능이 뛰어나면서도 독성이나 부작용이 적은 SOD 효소의 활성을 갖는 활성 산소 억제용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

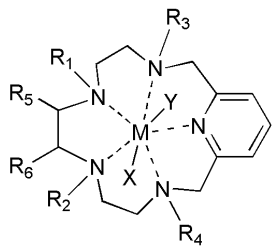
본 발명의 또 다른 목적은 신규한 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하여 노화, 암, 치매, 류마티스 등 활성산소와 관련된 질병의 예방 및 치료용 약제학적 조성물 또는 노화방지 또는 통증 완화용 약제학적 조성물을 제공하는 것이고, 또 다른 목적은 신규한 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하는 피부노화 방지용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 구성

본 발명자들은 안전하고 효과적인 활성산소 소거물질을 개발하기 위해 SOD 활성을 나타내는 새로운 SOD 유도체 합성을 목적으로 실험을 수행한 결과, 본 발명자들은 SOD와 같이 직접적으로 활성산소(ROS) 제거에 효과적인 효소들의 발현을 증가시키는 물질은 노화된 세포의 재생, 또는 항노화 효과가 우수한 방법임에 착안하여, 저분자의 SOD 유도체를 합성하였고, 합성된 SOD 유도체의 활성산소 제거 효과를 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 신규한 SOD 유도체로서, 하기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

[화학식 I]



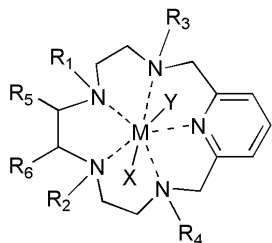
상기 화학식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소이거나, 헤테로고리 또는 방향족고리로 치환된 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬기이고, 상기 헤테로고리 및 방향족고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며; R_5 및 R_6 는 독립적으로 $C_1 \sim C_7$ 의 알킬기이거나 R_5 와 R_6 가 $C_3 \sim C_5$ 의 알킬렌으로 결합하여 고리를 형성할 수 있고; M은 Mn, Fe 또는 Cu로부터 선택되는 2가 금속이며, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, ClO_4 , ClO_3 , ClO_2 , ClO, BrO_4 , BrO_3 , BrO_2 , BrO, IO_4 , IO_3 에서 선택되는 할로젠화물 음이온; 아세트산, 트리플루오로아세트산, 구연산, 포름산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조인산, 주석산, 푸말산, 만데릭산, 아스코르빈산, 말릭산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 파라-톨루엔술폰산에서 선택되는 유기카르복실산의 음이온; 질산염 또는 중탄산염의 음이온; R_1 내지 R_6 에서 선택되는 어느 하나와 연결되는 카르복실레이트 또는 페놀레이트에서 선택되며, 단, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외한다.

본 발명에 따른 SOD 유도체인 상기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물은 강력한 활성 산소 소거능을 가지며, 독성이 없고 부작용이 적은 효과가 있다.

이하에서 본 발명을 상세하게 설명한다.

본 발명의 SOD 활성을 가지는 유도체 화합물은 하기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물이다.

[화학식 I]

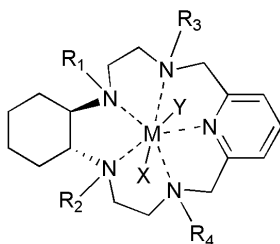


상기 화학식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소이거나, 헤테로고리 또는 방향족고리로 치환된 $C_1 \sim C_4$ 의 알킬기이고, 상기 헤테로고리 및 방향족고리는 $C_1 \sim C_4$ 의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며; R_5 및 R_6 는 독립적으로 $C_1 \sim C_7$ 의 알킬기이거나 R_5 와 R_6 가 $C_3 \sim C_5$ 의 알킬렌으로 결합하여 고리를 형성할 수 있고; M은 Mn, Fe 또는 Cu로부터 선택되는 2가 금속이며, X 및 Y는 독립적으로 Cl,

Br, I, ClO_4 , ClO_3 , ClO_2 , ClO, BrO_4 , BrO_3 , BrO_2 , BrO, IO_4 , IO_3 에서 선택되는 할로젠화물 음이온; 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 구연산, 포름산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조인산, 주석산, 푸말산, 만데릭산, 아스코르빈산, 말릭산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 파라-톨루엔술폰산에서 선택되는 유기카르복실산의 음이온; 질산염 또는 중탄산염의 음이온; R_1 내지 R_6 에서 선택되는 어느 하나와 연결되는 카르복실레이트 또는 페놀레이트;에서 선택되며, 단, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 모두 수소인 것은 제외한다.

본 발명에 따른 펜타아자 매크로사이클 금속 착물은 바람직하게는 하기 화학식 II의 화합물일 수 있다.

[화학식 II]

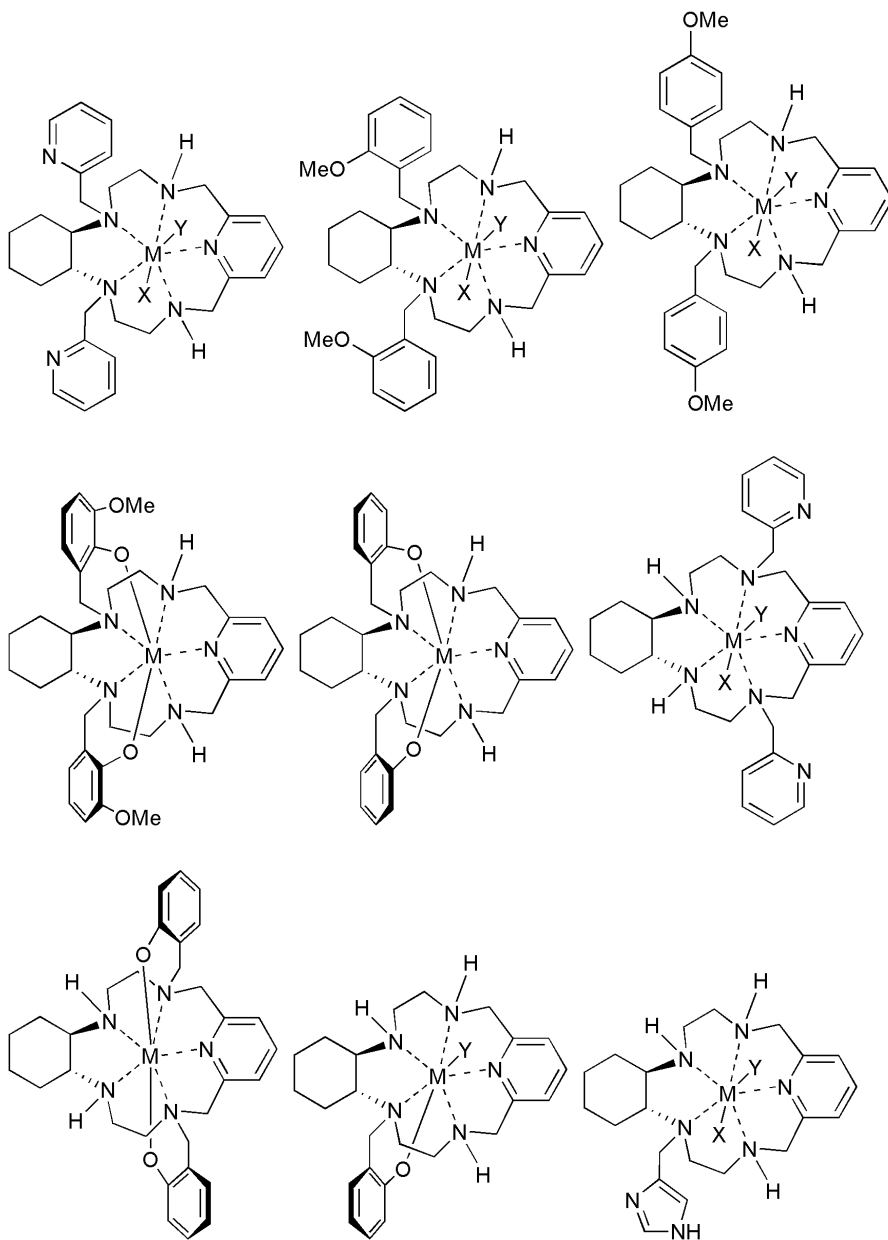


상기 화학식 II에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , M은 화학식 I에서 정의한 바와 같고, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, ClO_4 , ClO_3 , ClO_2 , ClO, BrO_4 , BrO_3 , BrO_2 , BrO, IO_4 , IO_3 에서 선택되는 할로젠화물 음이온; 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 구연산, 포름산, 말레인산, 수산, 호박산, 벤조인산, 주석산, 푸말산, 만데릭산, 아스코르빈산, 말릭산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 파라-톨루엔술폰산에서 선택되는 유기카르복실산의 음이온; 질산염 또는 중탄산염의 음이온; R_1 내지 R_4 에서 선택되는 어느 하나와 연결되는 카르복실레이트 또는 페놀레이트;에서 선택된다.

보다 바람직하게는 R_3 및 R_4 는 수소이고, R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소이거나, 방향족고리 또는 질소 원자를 고리 내에 포함하는 헤테로고리로 치환된 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 의 알킬기에서 선택되거나, 또 다르게는 R_1 및 R_2 는 수소이고, R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소이거나, 방향족고리 또는 질소 원자를 고리 내에 포함하는 헤테로고리로 치환된 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 의 알킬기에서 선택되며, 상기 방향족고리는 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 의 알콕시, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록시, 카르복실 또는 아미노기로부터 선택되는 하나 이상으로 치환된 것이 바람직하고, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, CH_3COO 또는 ClO_4 에서 선택되는 1가의 음이온이거나, R_1 내지 R_4 에서 선택되는 어느 하나와 연결된 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 의 카복실레이트 또는 페놀레이트인 것이 바람직하다.

상기 방향족 고리는 분리형, 에컨대 페닐 또는 융합형, 에컨대 나프틸이 될 수 있으며, 상기 헤테로 고리는 고리에서 1 이상의 이중 원자, 에컨대 O, S 또는 N를 포함하는 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐이다. 예를 들어, 이미다졸, 피리딘, 인돌, 퀴놀린, 푸란, 티오펜, 피롤, 테트라하이드로퀴놀린, 디히드로벤조푸란, 디히드로벤즈인돌, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 퀴놀린, 피리미딘, 피라진, 피페리딘, 모폴린, 피란 등이 있다. 보다 바람직하게는 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기로 예를 들면, 이미다졸, 피리딘, 인돌, 퀴놀린, 피롤 등이 있다.

본 발명의 가장 바람직한 펜타아자 매크로사이클 금속 착물은 하기 화합물들로부터 선택되며, 하기 화합물에서 M은 Mn, Fe 또는 Cu로부터 선택되는 2가 금속이고, X 및 Y는 독립적으로 Cl, Br, I, CH_3COO 또는 ClO_4 로부터 선택된다.

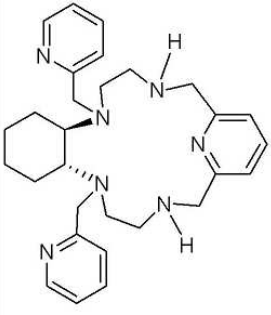
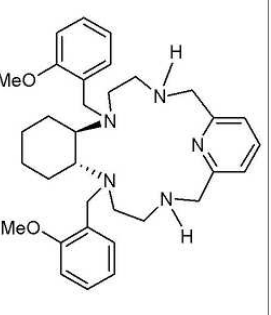
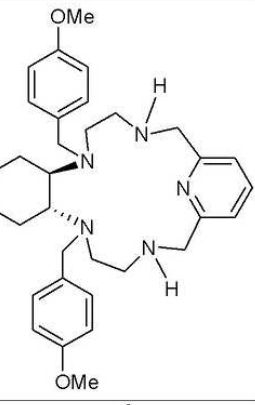
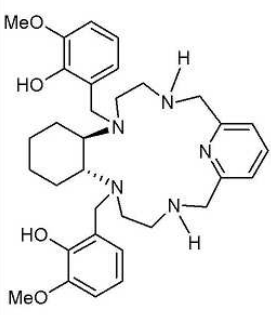
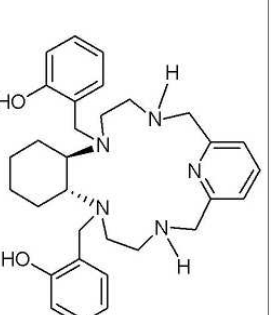
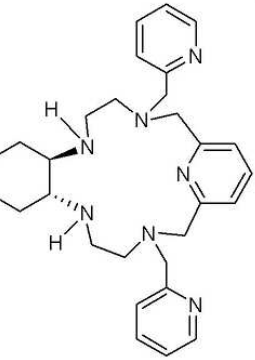
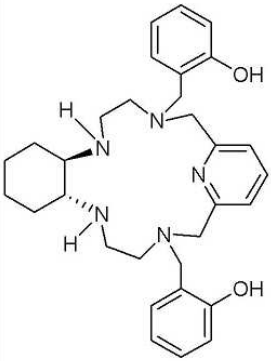
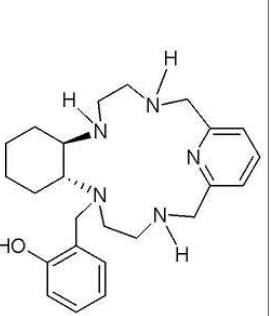
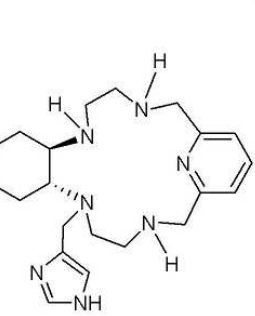


본 발명에 따른 펜타아자 매크로사이클 금속 착물은 종래의 SOD 유도체에 비하여 안정하며, 따라서 체내에서 금속성분이 빠져나와 독성이나 부작용을 일으킬 가능성이 적으며, 또한 체내에 축적되는 곳이 달라서 종래의 SOD 유도체와는 다른 부위에 작용할 수 있는 장점을 가지고 있다.

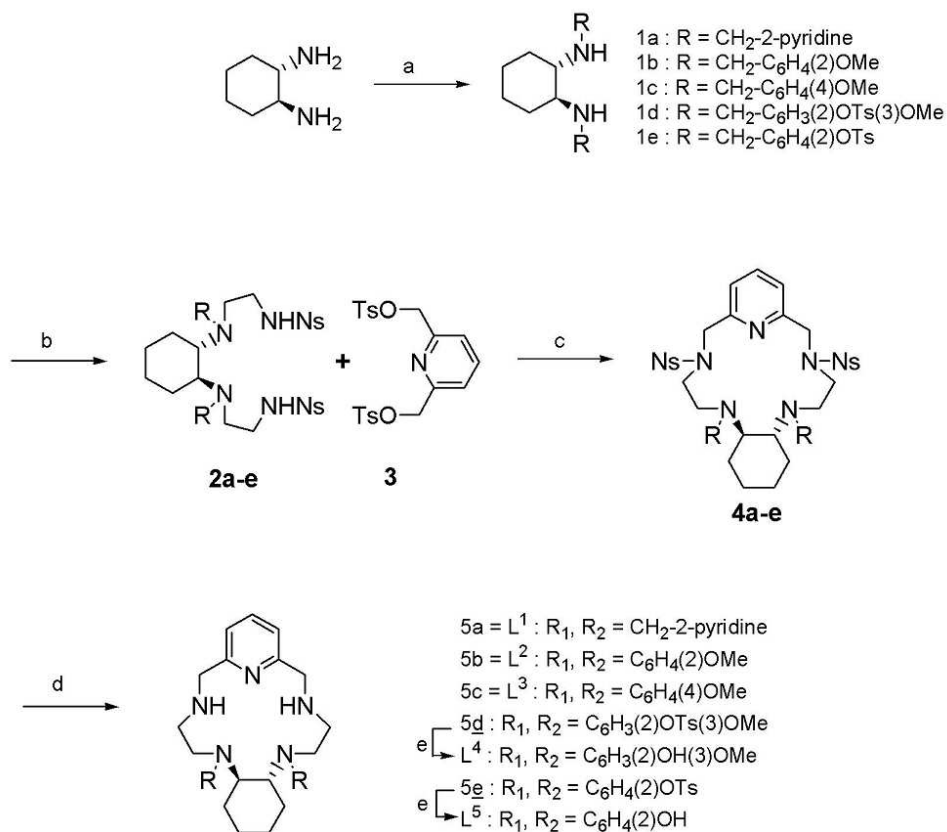
본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조방법은, 아미노기를 갖는 화합물을 출발물질로 하여 치환반응, 고리화 반응 등의 일련의 과정을 거쳐 이루어질 수 있다.

상기 화학식 I의 화합물의 제조방법의 바람직한 일례로는, 하기 반응식 1, 반응식 2, 반응식 3, 및 반응식 4와 같으며, 하기 반응식 및 실시예에서 제조되는 리간드는 아래 표 1과 같다.

[표 1]

약자	L ¹	L ²	L ³
리간드			
약자	L ⁴	L ⁵	L ⁶
리간드			
약자	L ⁷	L ⁸	L ⁹
리간드			

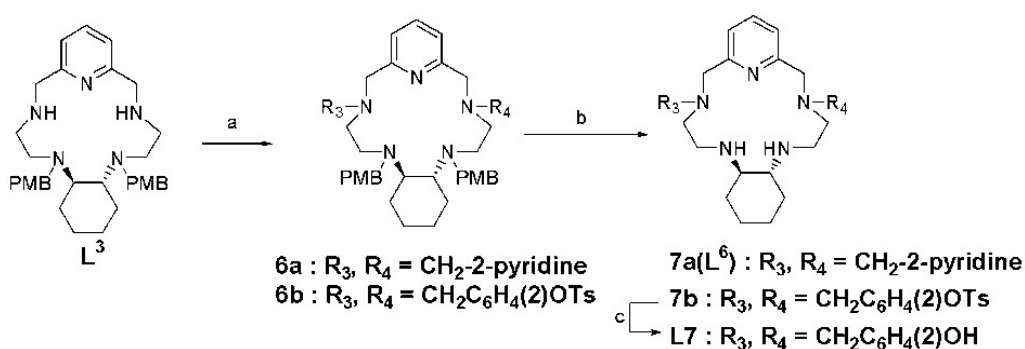
[반응식 1]



a) i) R-CHO, MeOH ii) NaBH₄, THF b) nosylaziridine, MeCN, reflux; c) Cs₂CO₃, DMF; d) PhSH, K₂CO₃, DMF; e) EtOH, KOH

상기 반응식 1에서, R은 R₁ 또는 R₂이고, R₁ 및 R₂, 및 M은 각각 상기에서 정의된 바와 같으며, Ns는 4-니트로 벤젠 설포닐이고, Ts는 톨루엔 설포닐을 나타낸 것이다.

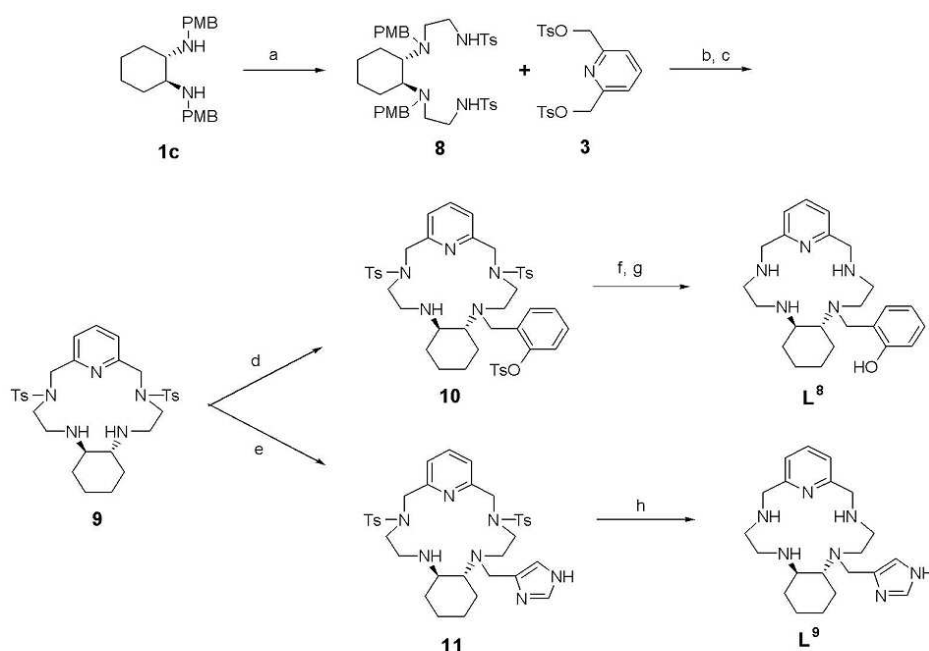
[반응식 2]



a) K₂CO₃, MeCN, reflux; b) TFA; c) KOH, EtOH

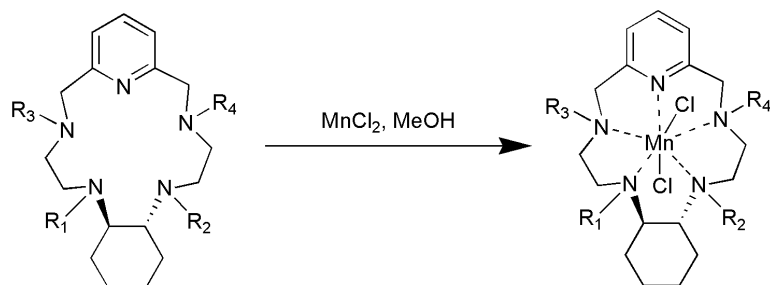
상기 반응식 2에서, PMB는 파라 메톡시 벤질이고, TFA는 트리 플루오로 아세트산을 나타낸다.

[반응식 3]



a) tosylaziridine, EtOH, reflux; b) Cs_2CO_3 , DMF; c) TFA; d) Toluene-4-sulfonic acid 2-bromomethyl-phenyl ester, K_2CO_3 , MeCN; e) 4(5)-imidazole carboxaldehyde, AcOH, NaCNBH_3 , MeOH; f) HBr/AcOH, PhOH, 90°C g) KOH, EtOH; h) conc. H_2SO_4 , 100°C

[반응식 4]



또한, 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 활성산소억제용 약제학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하여 암, 뇌졸중, 파킨슨병, 알츠하이머병, 심근경색, 동맥경화, 당뇨병성 혈관장애, 고지혈증, 급성염증, 류마티스, 알콜성 간염, 녹내장, 황반 변성, 당뇨병성 망막병증 등 활성산소에 의한 질환의 치료 및 예방을 위한 약제학적 조성물, 혹은 노화 방지 또는 통증 완화용 약제학적 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물 및 이들의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하는 피부 노화 방지용 화장품 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 화학식 I 로 표시되는 펜타아자 매크로사이클 금속 착물 및 이들의 수화물 또는 용매화물은 노화, 암, 치매, 류마티스, 통증, 안과질환 등 활성산소와 관련된 질병의 예방 또는 치료에 활용 가능하며, 바람직하게는 노화관련 화장품 등의 피부 노화 예방 또는 치료용 약제 조성물일 수 있다.

본 발명에 따른 펜타아자 매크로사이클 금속 착물, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 있어서, 펜타아자 매크로사이클 금속 착물의 용매화물 또는 수화물은 결정화 과정에서 용매 또는 물이 결정에 포함되도

록 제조하는 것으로 유효성분 단독으로 제조하는 경우에 비해 제형성이 우수한 장점이 있으며, 또한 유효성분의 용해도에 변화를 줄 수 있는 장점이 있다. 상기 용매화물 형성용매는 비산성의 히드록시화된 용매로 에탄올, 펜탄올-1, 펜탄올-2, 이소프로판올, 프로판올, 메탄올 등이 포함된다. 물을 용매로한 수화물과 에탄올로터 얻어진 에탄올레이트가 보다 바람직하다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물에서 화학식 I로 표시되는 금속 착물의 함량은 사용 목적에 따라 적당하게 조절할 수 있으며, 특별한 제약은 없다. 본 발명의 약제 조성물은 일반적인 경구 또는 비경구 투여 방법으로 환자에게 투여될 수 있으며, 고체 또는 액체 형태 어떠한 형태로도 가능하다. 또한, 본 발명의 약제 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 1 종 이상의 액체 또는 고체 담체를 더욱 포함할 수 있다. 특히, 피부노화의 예방 또는 치료용 조성물의 경우, 통상 피부용 제제에 함유되는 약제학적으로 허용 가능한 1 종 이상의 담체를 포함한다.

상기 고체형태의 제제는 분말, 정제, 분산 가능한 과립 또는 캡슐을 포함하며, 이중에서도 경구 투여에 적합한 고체 투약형태로는 정제, 분말 또는 캡슐을 들 수 있다. 적합한 부형제는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 및/또는 정제평화제를 포함할 수 있다. 분말 또는 캡슐의 경우에는, 담체는 미분된 유효성분을 5 내지 70%, 바람직하게는 10 내지 70%를 함유할 수 있다. 적합한 고체 담체 또는 부형제로는 옥수수 전분, 스테아린산 마그네슘, 필름, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 설탕, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 소디움카르복시메틸셀룰로오스, 이산화티타늄, 저융점 왁스, 코코아버터 등을 포함할 수 있다.

상기 액체형태의 제제는 용액, 현탁액 또는 유탁액일 수 있다. 예를 들면, 비경구 주사액의 경우에는 물 또는 물-프로필렌글리콜의 혼합용액이 사용될 수 있는데, 그러한 용액은 등장성, pH 등이 생체계에 적합하도록 제조된다. 액상 제제는 또한 폴리에틸렌글리콜 수용액으로 형성할 수도 있다. 경구용으로 적합한 수용액은 활성성분을 물에 녹이고 적당한 향미제, 착색제, 안정제 및 농후제를 부가하여 제조할 수도 있다. 경구용으로 적당한 수성 현탁제로는 미분된 활성성분을 천연 또는 합성검, 수지, 메틸셀룰로오스, 소디움카르복시메틸셀룰로오스 및 공지의 현탁제와 같은 점성 물질에 분산시켜 제조될 수 있다.

바람직한 약제학적 제제는 단위 투약형태이다. 그러한 형태에서, 제제는 적당량의 유효성분을 포함하는 단위 투여형태로 세분된다. 단위 투약형태는 제제의 분리된 양을 함유하는 포장된 제제일 수 있으며, 예를 들면, 바이알 또는 앰플내의 포장된 정제, 캡슐 또는 분말이다.

본 발명의 약학 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 통상적인 1일 투여량은 0.1 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 1 내지 10 mg/kg 체중의 범위이고, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 활성 성분의 실제 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중, 및 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것으로 이해되어야 하며, 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

이상과 같이, 본 발명은 SOD 활성을 보이는 상기 화학식 I의 화합물의 발명을 통하여 기초의 과학 또는 생물학 분야에서 세포의 노화 및 사멸에 대한 기초연구에 활용할 수 있으며, 노화, 암, 치매, 류마티스, 통증, 안과질환 등 활성산소와 관련된 질병의 치료에 활용 가능하다. 또한 금속 또는 음이온에 대한 선택적 인식을 통하여 각종 질병에 대한 진단에 응용할 수 있고 화학적 산화반응의 촉매로 활용할 수 있다. 특히 활성 산소에 의한 노화 발생 방지에 우수한 효과가 나타나는 등의 효과로 의약품, 화장품 등에 응용할 수 있어 의약품 제조산업 및 화장품 제조 산업상 매우 유용하게 이용될 수 있다.

이하, 본 발명은 하기의 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명될 것이나, 이러한 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

실시예 1 : 화합물 L1-L5의 제조(반응식 1 참조)

[제조예 1] N,N'-Bis-pyridin-2-ylmethyl-cyclohexane-1,2-diamine(1a)

메탄올 50mL에 2-피리딘 카복살데히드(2-pyridine carboxaldehyde)(3.32, 22.72mmole)을 녹인 후 디아미노시클로헥산(diaminocyclohexane)(1.35mL, 11.36mmole)을 서서히 가하고 실온에서 2시간 교반 시켜 주었다. 그런 후 반응을 멈추고 메탄올을 감압 농축하여 흰색 고체를 얻었다. 이것을 물로 여러 번 씻어내고 여과하고 건조 시켰다. 메탄올 100mL에 정제되지 않은 고체를 녹이고 NaBH₄(1.07gr, 28.30mmole)를 천천히 가하고 약 30동안 교반 시켰다. 반응을 멈추고 메탄

울을 감압농축 한 후 1N-HCl 수용액으로 산성화 시키고 디에틸에테르(Diethyl ether)로 여러 번 씻어 주었다. 이 수용액에 1N-NaOH를 가하여 알칼리성으로 만든 후 메틸렌클로라이드로 여러 번 추출하고 무수 MgSO_4 로 건조시켜 여과한 후 감압 농축시켜 오일 형태의 연한 갈색 액체를 얻었다. 수율: 2.12g(63%)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 8.45(d, 2H), 7.72(t, 2H), 7.46(d, 2H), 7.20(t, 2H), 4.35, 4.09(ABq, 4H), 2.83-2.78(m, 2H), 2.18-2.11(m, 2H), 1.80-1.76(m, 2H), 1.58-1.47(m, 2H), 1.28-1.18(m, 2H)

[제조예 2] N,N'-Bis-(2-methoxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(1b)

제조예 1의 방법을 이용하여 2-메톡시벤즈알데히드(2-methoxybenzaldehyde)(6.4mL, 52.54mmol)를 출발 물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 82%(2.55g, 흰색고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 7.29-7.16(m, 4H), 6.92(d, 2H), 6.83(d, 2H), 3.93, 3.66(ABq, 4H), 3.72(s, 6H), 2.27-2.52(m, 2H), 2.23-2.02(m, 6H), 1.72-1.68(m, 2H), 1.25-0.93(m, 4H)

[제조예 3] N,N'-Bis-(4-methoxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(1c)

제조예 1의 방법을 이용하여 4-메톡시벤즈알데히드(4-methoxybenzaldehyde)(2.11mL, 17.5mmole)를 출발 물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 82%(7.58g, 흰색고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 7.32(d, 4H), 6.84(d, 4H), 4.13, 3.79(ABq, 4H), 3.77(s, 6H), 2.68(m, 2H), 2.24(m, 2H), 1.80(d, 2H), 1.43-1.17(m, 4H)

[제조예 4] N,N'-Bis-(3-methoxy-2-tosyloxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine (1d)

제조예 1의 방법을 이용하여 2-토실옥시-3-메톡시-벤즈알데히드(2-Tosyloxy-3-methoxy-benzaldehyde) (2g, 6.54mmole)를 출발 물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 82%(1.87g, 노란색고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 7.84(d, 4H), 7.34(d, 4H), 8.18-7.07(m, 4H), 6.76(dd, 2H), 3.88, 3.66(ABq, 4H), 3.52(s, 4H), 2.45(s, 6H), 2.11-2.00(m, 4H), 1.74-1.65(m, 4H), 1.28-0.82(m, 4H)

[제조예 5] N,N'-Bis-(2-tosyloxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(1e)

제조예 1의 방법을 이용하여 2-토실옥시-벤즈알데히드(2-Tosyloxy-benzaldehyde) (1.56g, 5.65mmole)를 출발 물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 67%(1.20g, 노란색고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 7.48(d, 4H), 7.46(d, 2H), 7.32(d, 4H), 7.21-7.10(m, 4H), 6.94(dd, 2H), 3.70, 3.49(ABq, 4H), 2.44(s, 6H), 2.09-1.98(m, 4H), 1.70-1.53(m, 4H), 1.16-0.81(4H)

[제조예 6] N,N'-Bis-(2-nosylamino-ethyl)-N,N'-bis-pyridin-2-ylmethyl- cyclohexane-1,2-diamine(2a)

화합물 1a (2.12g, 7.16mmole)를 아세트니트릴 50mL에 녹이고 여기에 노실아지리딘(nosylaziridine)(3.59g, 15.75mmole)를 가하고 12시간 동안 환류 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 아세트니트릴을 감압 농축하고 메틸렌클로라이드 : 메탄올 = 10 : 1의 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 노란색 고체를 얻었다. 수율: 70%(3.77g)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 8.54(d, 2H), 8.05-8.00(m, 2H), 7.71-7.59(m, 6H), 7.52(t, 2H), 7.19-7.07(m, 4H), 3.85, 3.67(ABq, 4H), 3.03(t, 4H), 2.70(bs, 4H), 2.54(bs, 2H), 1.83(bs, 2H), 1.63(bs, 2H), 1.02(bs, 4H), LC-MS (ESI) : m/z = 753.2[M+ H⁺]

[제조예 7] N,N'-Bis-(2-nosylamino-ethyl)-N,N'-bis-(2-methoxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(2b)

제조예 6의 방법을 이용하여 화합물 1b (2.53g, 7.14mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 90%(5.22g, 노란색 고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 8.03-7.98(m, 2H), 7.76-7.62(m, 6H), 7.18-7.14(m, 4H), 6.81-6.74(m, 4H), 3.74(s, 6H), 3.57(s, 4H), 3.13(bs, 4H), 2.53(bs, 4H), 2.02-1.93(m, 4H), 1.67(bs, 2H), 1.02-0.99(m, 4H), LC-MS(ESI) : $m/z = 811.2[\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 8] N,N'-Bis-(2-nosylamino-ethyl)-N,N'-bis-(4-methoxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(2c)

제조예 6의 방법을 이용하여 화합물 1c (5.97g, 16.86mmol)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 99%(13.52g, 노란색 고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 8.06-8.01(m, 2H), 7.76-7.65(m, 6H), 7.16(d, 2H), 6.77(d, 2H), 3.77(s, 6H), 3.64, 3.37(ABq, 4H), 3.15-3.09(m, 4H), 2.57-2.49(m, 6H), 1.98(bs, 2H), 2.67(bs, 2H), 0.99-0.93(m, 4H), LC-MS(ESI) : $m/z = 811.2[\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 9] N,N'-Bis-(2-nosylamino-ethyl)-N,N'-bis-(3-methoxy-2-tosyloxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(2d)

제조예 6의 방법을 이용하여 화합물 1c (1.86g, 2.68mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 92%(2.83g, 노란색 고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 8.09-8.03(m, 2H), 7.79-7.60(m, 10H), 7.34(d, 4H), 7.13(d, 4H), 6.74(t, 2H), 5.74(bs, 2H), 3.59, 3.55(ABq, 4H), 3.47(s, 6H), 3.09(t, 4H), 2.45(s, 6H), 2.37-2.34(m, 6H), 1.86(d, 2H), 1.65-1.61(m, 2H), 1.04-0.85(m, 4H), LC-MS(ESI) : $m/z = 1152.2[\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 10] N,N'-Bis-(2-nosylamino-ethyl)-N,N'-bis-(2-tosyloxy-benzyl)-cyclohexane-1,2-diamine(2e)

제조예 6의 방법을 이용하여 화합물 1c (2.29g, 3.62mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 89%(3.50g, 노란색 고체)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : 8.05-8.00(m, 2H), 7.81-7.65(m, 10H), 7.43-7.26(m, 6H), 7.11-7.07(m, 4H), 6.84-6.79(m, 2H), 3.48, 3.36(ABq, 4H), 3.01(t, 4H), 2.45(s, 6H), 2.41-2.38(m, 6H), 1.83(d, 2H), 1.63(bs, 2H), 1.03-0.83(m, 4H), LC-MS(ESI) : $m/z = 1091.2[\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 11] 3,16-Bis-(2-nitro-benzenesulfonyl)-6,13-bis-pyridin-2-ylmethyl -3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene(4a)

화합물 2a (2.15g, 2.85mmole)를 DMF 50mL에 녹이고 여기에 세슘카보네이트(2.78g, 8.55mmole)를 가하고 교반 시켰다. 여기에 화합물 3(1.40g, 3.13mmole)를 천천히 가한 후 실온에서 12시간 동안 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 DMF를 감압 농축시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 3회 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO_4 로 건조시켜 여과 한 후 감압 농축 시켰다. 그런 뒤 메틸렌클로라이드 : 메탄올 = 10 : 1의 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 노란색의 고체를 얻었다. 수율: 88%(1.91g)

LC-MS(ESI) : $m/z = 856.2 [M+H^+]$

[제조예 12] 6,13-bis-(2-methoxy-benzyl)-3,16-bis-(2-nitro-benzenesulfonyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (4b)

제조예 11의 방법을 이용하여 화합물 2b (2.50g, 3.09mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 85%(2.40g, 노란색 고체)

LC-MS(ESI) : $m/z = 914.3 [M+H^+]$

[제조예 13] 6,13-Bis-(4-methoxy-benzyl)-3,16-bis-(2-nitrobenzenesulfonyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene(4c)

제조예 11의 방법을 이용하여 화합물 2b (12g, 14.80mmol)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 89%(11.03g, 노란색 고체)

LC-MS(ESI) : $m/z = 914.3 [M+H^+]$

[제조예 14] 6,13-Bis-(3-methoxy-2-tosyloxy-benzyl)-3,16-bis-(2-nitro-benzenesulfonyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (4d)

제조예 11의 방법을 이용하여 화합물 2c (2.80g, 2.43mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 93%(2.83g, 노란색 고체)

LC-MS(ESI) : $m/z = 1254.3 [M+H^+]$

[제조예 15] 3,16-Bis-(2-nitro-benzenesulfonyl)-6,13-bis-2-(4-tosyloxybenzyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene(4e)

제조예 11의 방법을 이용하여 화합물 2d (2.00g, 1.83mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 92%(2.01g, 노란색 고체)

LC-MS(ESI) : $m/z = 1194.3 [M+H^+]$

[제조예 16] 6,13-Bis-pyridin-2-ylmethyl-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo

[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L¹)

화합물 4a (1.90g, 2.22mmole)를 DMF 20mL에 녹이고 여기에 포타슘카보네이트(0.92g, 6.66mmole)를 가하고 교반 시켰다. 여기에 티오펜올(Thiophenol)(0.58ml, 5.55mmole)를 천천히 가한 후 실온에서 2시간 동안 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 DMF를 감압 농축시킨 후 1N-HCl 수용액으로 산성화 시키고 부산물이 완전히 제거 될 때까지 메틸렌클로라이드로 여러 번 씻어 주었다. 이 수용액에 1N-NaOH를 가하여 알칼리성으로 만든 후 메틸렌클로라이드로 여러 번 추출하고 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과한 후 감압 농축시켜 노란색의 고체를 얻었다. 수율: 90%(1.08g)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): 8.33(d, 2H), 7.57(t, 1H), 7.44(d, 2H), 7.07(t, 2H), 6.99-6.92(m, 4H), LC-MS (ESI) : $m/z = 486.3 [M+H^+]$

[제조예 17] 6,13-Bis-[2-methoxy-benzyl]-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo

[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L²)

제조예 16의 방법을 이용하여 화합물 4b (2.20g, 2.41mmole)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 90%(1.18g, 흰색 고체)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 7.58(t, 1H), 7.28(d, 2H), 7.10-6.97(m, 4H), 6.72(d, 2H), 6.41(t, 2H), 3.83(s, 4H), 3.67(s, 6H), 3.53, 3.48(ABq, 4H), 2.86-2.58(m, 10H), 2.05(bs, 2H), 1.72(bs, 2H), 1.10-1.07(m, 4H), LC-MS(ESI) : m/z = 544.3 [M+H⁺]

[제조예 18]6,13-Bis-[4-methoxy-benzyl]-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo**[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L³)**

제조예 16의 방법을 이용하여 화합물 4c (6g, 7.4mmol)를 출발물질로 원하는 물질을 얻었다. 수율: 75% (3.15g 흰색 고체)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 7.56(t, 1H), 7.19(d, 4H), 6.98(d, 2H), 6.54(d, 4H), 3.86-3.63(m, 12H), 3.17(d, 2H), 2.87-2.81(m, 4H), 2.73-2.47(m, 6H), 2.16-2.14(m, 2H), 1.70(bs, 2H), 1.08-1.03(m, 4H), LC-MS(ESI) : m/z = 544.3 [M+H⁺]

[제조예 19]6,13-Bis-[3-hydroxy-2-methoxy-benzyl]-3,6,13,16,22-pentaaza-**tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L⁴)**

제조예 16의 방법을 이용하여 화합물 4d (1.00g, 0.80mmole)를 출발물질로 화합물 5d를 얻었다. 에탄올 20mL에 화합물 5d를 녹이고 과량의 KOH를 가하고 실온에서 1시간 동안 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 에탄올을 감압 농축 시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 여러 번 추출하고 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켜 흰색 고체를 얻었다. 수율: 85%(0.39g)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 7.43(t, 1H), 6.86(d, 2H), 6.70-6.51(m, 6H), 3.88-3.49(m, 14H), 3.03-2.51(m, 10H), 2.06-2.02(m, 2H), 1.74-1.71(m, 2H), 1.23-1.01(m, 4H), LC-MS(ESI) : m/z = 576.3 [M+H⁺]

[제조예 20]6,13-bis-2-hydroxybenzyl-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo**[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L⁵)**

제조예 16의 방법을 이용하여 화합물 4e (1.95g, 1.63mmole)를 출발물질로 화합물 L⁵를 얻었다. 수율: 88%(0.74g)

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) : 7.56(t, 1H), 7.09-6.97(m, 6H), 6.73(t, 2H), 6.65(d, 2H), 3.85(bs, 6H), 3.28(bs, 2H), 3.01-2.40(m, 10H), 2.09(bs, 2H), 1.78(bs, 2H), 1.13(bs, 4H), LC-MS(ESI) : m/z = 516.2 [M+H⁺]

실시예 2: 화합물 L6-L7의 합성(반응식 2 참조)**[제조예 21]6,13-Bis-(4-methoxy-benzyl)-3,16-bis-pyridin-2-ylmethyl-****3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (6a)**

아세트니트릴 20mL에 리간드 L3(0.37g, 0.68mmol)를 녹이고 여기에 포타슘카보네이트(0.23g, 1.70mmol)를 가하고 교반 시켰다. 여기에 2-피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드(2-picoly l chloride hydrochloride) (0.25g, 1.50mmol)를 가한 후 12시간 동안 환류교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 아세트니트릴을 감압농축 시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 3회 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켰다. 그런 뒤 메틸렌클로라이드 : 메탄올 = 10 : 1의 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 0.20g(41%)

LC-MS (ESI): m/z = 726.4 [$M+H^+$]

[제조예 22] 6,13-Bis-(4-methoxy-benzyl)-3,16-bis-2-(4-tosyloxybenzyl)-

3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (6b)

아세트니트릴 40mL에 리간드 L3(1g, 1.84mmol)를 녹이고 여기에 포타슘카보네이트(0.64g, 4.60mmol)를 가하고 교반 시켰다. 여기에 톨루엔-4-술폰산 2-브로모메틸-페닐 에스테르(Toluene-4-sulfonic acid 2-bromomethyl-phenyl ester) (1.38g, 4.05mmol)를 가한 후 12시간 동안 환류교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 아세트니트릴을 감압농축 시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 3회 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켰다. 그런 뒤 메틸렌클로라이드 : 에틸아세테이트 = 10 : 1의 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 0.94g(48%)

LC-MS (ESI): m/z = 1064.5 [$M+H^+$]

[제조예 23] 3,16-Bis-pyridin-2-ylmethyl-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo

[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L⁶)

화합물 6a (0.15g, 0.21mmol)를 TFA 10mL에 녹이고 상온에서 6시간 동안 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 TFA를 감압 농축시킨 후 1N-HCl 수용액을 첨가하고 부산물이 제거 될 때까지 메틸렌클로라이드로 여러 번 씻어 주었다. 이 수용액에 1N-NaOH를 가하여 알칼리성으로 만든 후 메틸렌클로라이드로 여러 번 추출하고 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켜 여과한 후 감압 농축시켜 오일 형태의 연한 갈색 액체를 얻었다. 수율: 100%(0.10g)

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) : 8.53(d, 2H), 7.61(t, 2H), 7.45(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.14(t, 2H), 6.71(d, 2H), 3.87(s, 4H), 3.80(s, 4H), 3.23-3.14(m, 2H), 2.95-2.79(m, 6H), 2.64(m, 2H), 2.15(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.26-1.16(m, 4H), LC-MS (ESI): m/z = 486.3 [$M+H^+$]

[제조예 24] 3,16-bis-2-(2-hydroxybenzyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo

[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene (L⁷)

제조예 23의 방법을 이용하여 화합물 6b (0.90g, 0.85mmole)를 출발물질로 화합물 7b를 얻었다. 에탄올 20mL에 화합물 7b를 녹이고 과량의 KOH를 가하고 실온에서 1시간 동안 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 에탄올을 감압 농축 시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 여러 번 추출하고 유기층을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켜 흰색 고체를 얻었다. 수율: 95%(0.42g)

1H -NMR(200MHz, $CDCl_3$) : 7.48(t, 1H), 7.13(t, 2H), 7.01(d, 4H), 6.80-6.71(m, 4H), 4.00, 3.73(ABq, 4H), 3.77(s, 4H), 2.93-2.62(m, 8H), 2.19-2.14(m, 2H), 1.97(d, 2H), 1.66(d, 2H), 1.20-0.89(m, 4H), LC-MS (ESI): m/z = 516.3 [$M+H^+$]

실시예 3: L8, L9 화합물의 합성 (반응식 3 참조)

[제조예 25] N,N'-Bis-(2-tosylamino-ethyl)-N,N'-bis-(4-methoxy-benzyl)

-cyclohexane-1,2-diamine(8)

화합물 1c (7.58g, 21.40mmole)를 에탄올 100mL에 녹이고 여기에 토실아지리딘(tosylaziridine)(9.28g, 47.08mmole)를 가하고 12 시간 동안 환류 교반 시켰다. 반응물에 흰색 고체가 생성 되었고, 이것을 여과하고 에탄올로 여러 번 씻어 준 후 건조 시켰다. 수율: 94%(15g)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 7.78(d, 4H), 7.31(d, 4H), 7.01(d, 4H), 6.74(d, 4H), 6.07(bs, 2H), 3.79(s, 6H), 3.53, 3.28(ABq, 4H), 3.00-2.96(m, 4H), 2.41(s, 6H), 2.34-2.27(m, 6H), 2.04(d, 2H), 1.62(bs, 2H), 0.93-0.89(m, 4H), LC-MS (ESI): $m/z = 749.3 [\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 26] 3,16-Bis-(toluene-4-sulfonyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo

[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene(9)

화합물 8 (4.0g, 5.35mmole)를 DMF 50mL에 녹이고 여기에 세슘카보네이트(5.23g, 16.04mmole)를 가하고 교반 시켰다. 여기에 화합물 3(2.63g, 5.88mmole)를 천천히 가한 후 실온에서 12시간 동안 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 DMF를 감압 농축시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 3회 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO_4 로 건조시켜 여과 한 후 감압 농축 시켰다. 그런 뒤 정제되지 않은 이 화합물을 TFA 50mL에 녹이고 상온에서 2시간 동안 교반 시켰다. 반응을 멈추고 TFA를 감압 농축 시키고 0.1N NaOH로 염기성화 시키고 메틸렌클로라이드로 여러 번 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO_4 로 건조시켜 여과 한 후 감압 농축 시켰다. 그런 뒤 메틸렌클로라이드 : 메탄올 = 10 : 1의 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 87%(3.27g)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 7.74(t, 1H), 7.71(d, 4H), 7.46(d, 2H), 7.31(d, 4H), 4.47, 4.31(ABq, 4H), 3.50-3.33(m, 2H), 3.04-2.70(m, 4H), 2.41(6H), 2.40-2.28(m, 2H), 1.87(m, 4H), 1.09-1.04(m, 2H), 0.84(m, 2H), LC-MS (ESI): $m/z = 612.2 [\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 27] Toluene-4-sulfonic acid 2-[3,16-bis-(toluene-4-sulfonyl)

-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(22),18,20-trien-6-ylmethyl]-phenyl ester(10)

아세트니트릴 20mL에 화합물 9(0.51g, 0.84mmol)를 녹이고 여기에 포타슘카보네이트(0.58g, 4.18mmol)를 가하고 교반 시켰다. 여기에 톨루엔-4-술폰산 2-브로모메틸-페닐 에스테르(Toluene-4-sulfonic acid 2-bromomethyl-phenyl ester) (0.85g, 2.50mmol)를 가한 후 12시간 동안 실온에서 교반 시켰다. 그런 후 반응을 멈추고 아세트니트릴을 감압농축시킨 후 메틸렌클로라이드와 물을 이용해서 3회 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO_4 로 건조시켜 여과 한 후 감압농축시켰다. 그런 뒤 100% 아세톤을 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 0.36g(50%)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): 7.76-7.64(m, 7H), 7.41-7.27(m, 9H), 7.18-7.10(m, 2H), 6.87(d, 1H), 4.48-4.36(m, 2H), 4.17(d, 2H), 3.45(s, 2H), 3.38-3.33(m, 2H), 2.80-2.63(m, 4H), 2.44-2.42(m, 11H), 2.03-1.67(m, 6H), 1.01-0.73(m, 4H), LC-MS (ESI): $m/z = 872.3 [\text{M} + \text{H}^+]$

[제조예 28] 2-(3,6,13,16,22-Pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(22),18,20-trien-6-ylmethyl)-phenol(L⁸)

화합물 10(0.3g, 0.34mmole)을 33% HBr/AcOH 50mL에 녹이고 여기에 PhOH(1.6g, 17.22mmole)을 가하고 90℃에서 10시간 환류 교반 시켰다. 반응을 멈추고 0℃로 냉각 시킨 후 Ether를 조심스럽게 첨가 하였다. 흰색 침전이 형성되었고 이것을 여과하고 건조 시킨 후 에탄올 10mL에 녹이고 과량의 KOH를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반 시켰다. 에탄올을 감압 농축 시킨 후 물과 메틸렌클로라이드를 이용해서 여러 번 추출하고 유기층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 후 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 0.11g(90%)

LC-MS (ESI): $m/z = 410.2 [M+H^+]$

[제조예 29] 13-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-3,16-bis-(toluene-4-sulfonyl)

-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene(11)

메탄올 10mL에 화합물 9(0.12g, 0.20mmole)을 녹이고 촉매 량의 아세트산과 4(5)-이미다졸 카복살데하이드(4(5)-imidazole carboxaldehyde)(57mg, 0.59mmole)를 가하고 교반시켰다. 여기에 NaCNBH₃(74mg, 1.18mmole)를 가하고 2시간 동안 환류 교반 시켰다. 반응을 멈추고 메탄올을 감압 농축시킨 후 물과 메틸렌클로라이드를 이용해서 여러 번 추출하고 유기 층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켰다. 그런 뒤 메틸렌클로라이드: 메탄올 = 8: 1의 전개용매로 컬럼크로마토그래피를 하여 생성물인 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 90mg(65%)

LC-MS (ESI): $m/z = 692.2 [M+H^+]$

[제조예 30] 13-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-3,6,13,16,22-pentaaza-tricyclo

[16.3.1.0^{7,12}]docosa-1(21),18(22),19-triene(L⁹)

화합물 11(70mg, 0.10mmole)을 진한 황산 5mL에 녹이고 100℃에서 6시간 동안 교반 시켰다. 반응을 멈추고 반응물을 0℃로 냉각 시킨 후 Ether를 조심스럽게 첨가 하였다. 회색의 침전이 생성 되었고 이것을 여과 하고 다시 0.1N-NaOH에 녹인 후 메틸렌클로라이드로 여러 번 추출하고 유기 층을 모아 소금물로 씻어주고 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켜 흰색의 고체를 얻었다. 수율: 38mg(90%)

LC-MS (ESI): $m/z = 384.0 [M+H^+]$

실시예 4: L¹-L⁹ 화합물의 금속 착물의 합성 (반응식 4 참조)

[제조예 31] [Mn(L¹)Cl]Cl의 합성

리간드L¹(90mg, 0.19mmole)을 메탄올5mL에 녹이고 여기에 MnCl₂(35mg, 0.28mmole)를 가하고 2시간 동안 환류 교반 시켰다. 반응을 멈추고 메탄올을 감압 농축 시킨 후 메틸렌클로라이드와 포화 NaCl 용액을 이용해서 여러 번 추출 하고 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과 한 후 감압농축 시켜 흰색 고체를 얻었다. 수율: 88%(75mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 577.3 [M-Cl]^+$

[제조예 32] [Mn(L²)Cl]Cl의 합성

리간드L²(120mg, 0.22mmole)을 메탄올 5 mL에 녹이고 여기에 Mn(OAc)₂(50mg, 0.29mmole)를 가하고 2시간 동안 환류 교반 시켰다. 반응을 멈추고 메탄올을 감압 농축 시킨 후 메틸렌클로라이드와 포화 NaCl 용액을 이용해서 여러 번 추출 하고 유기 층을 무수 MgSO₄로 건조시켜 여과 한 후 감압농축시켜 흰색 고체를 얻었다. 수율: 87%(127mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 633.3 [M-Cl]^+$

[제조예 33] $[Mn(L^3)Cl]Cl$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^3 (100mg, 0.18mmole)을 출발 물질로 흰색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 91%(110mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 633.3 [M-Cl]^+$

[제조예 34] $[Mn(L^4)]$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^4 (100mg, 0.17mmole)을 출발 물질로 진한 갈색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 89%(95mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 628.4 [M+H]^+$

[제조예 35] $[Mn(L^5)]$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^5 (100mg, 0.19mmole)을 출발 물질로 진한 갈색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 92%(99mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 569.3 [M+H]^+$

[제조예 36] $[Mn(L^6)Cl]Cl$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^6 (60mg, 0.12mmole)을 출발 물질로 흰색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 95%(72mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 575.2 [M-Cl]^+$

[제조예 37] $[Mn(L^7)]$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^7 (100mg, 0.19mmole)을 출발 물질로 진한 갈색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 89%(89mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 569.2 [M+H]^+$

[제조예 38] $[Mn(L^8)Cl]$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^8 (52mg, 0.13mmole)을 출발 물질로 연한 갈색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 95%(66mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 498.8 [M-Cl]^+$

[제조예 39] $[Mn(L^9)Cl]Cl$ 의 합성

제조예 32의 방법에 따라 리간드 L^9 (30mg, 0.08mmole)을 출발 물질로 흰색의 망간이 배워진 화합물을 얻었다. 수율: 97% (39mg)

LC-MS (ESI): $m/z = 472.8 [M-Cl]^+$

실시예 5: 화합물의 활성도 실험

1) 수퍼옥사이드 디스뮤타제(Superoxide Dismutase) 활성측정

반응 혼합물속의 잔틴(xanthine)과 잔틴 옥시다제(xanthine oxidase)에 의하여 수퍼옥사이드가 생성이 되며, 이것이 NBT를 환원(reduction) 시키게 되는데, SOD 활성은 이 반응혼합물 속에 첨가하여 준 SOD mimic(chemical)이 수퍼옥사이드에 의한 NBT 환원을 억제하는 정도로 측정하였다.(SOD 활성: 1 unit를 갖는 각 화합물의 μmol 농도로서 그 활성을 표시하였다.)

[표 2]

물질	SOD activity
$\text{Mn}(L^1)\text{Cl}_2$	177
$\text{Fe}(L^1)\text{Cl}_2$	10.2
$\text{Mn}(L^4)$	8.70
$\text{Cu}(L^5)$	22.2
$\text{Mn}(L^8)\text{Cl}$	10.33
$\text{Mn}(L^9)\text{Cl}_2$	15.21

상기 표 2의 결과에서 알 수 있듯이, 화합물 $\text{Mn}(L^1)\text{Cl}_2$ 의 경우 낮은 SOD 활성이 확인되었고, 화합물 $\text{Fe}(L^1)\text{Cl}_2$, $\text{Mn}(L^4)$, $\text{Mn}(L^8)\text{Cl}$, 및 $\text{Mn}(L^9)\text{Cl}_2$ 등에서 좋은 SOD 활성이 확인되었다.

발명의 효과

본 발명에 따른 SOD 유도체인 활성 산소 소거능이 뛰어나고 독성이나 부작용이 적은 SOD 유도체는 피부 노화, 암, 치매, 류마티스, 통증, 안과질환 등의 활성산소와 관련된 질병의 예방 또는 치료용 약제 조성물 등의 제조에 이용될 수 있다.