

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07H 15/256

(11) 공개번호 특2002 - 0007302
(43) 공개일자 2002년01월26일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7010217
(22) 출원일자 2001년08월11일
 번역문 제출일자 2001년08월11일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2000/00010
(86) 국제출원출원일자 2000년01월21일

(87) 국제공개번호 WO 2000/47594
(87) 국제공개일자 2000년08월17일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 99100721.2 1999년02월11일 중국(CN)
 99100722.0 1999년02월11일 중국(CN)
 99102823.6 1999년03월12일 중국(CN)
 99103588.7 1999년04월05일 중국(CN)

(71) 출원인

길린 지키 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국 광시 541004 길린 치신 섹션 유카이 로드 55

(72) 발명자

예웬카이
중국지양수프로빈스210038난징셴농로드넘버1파이토케미스트리디파트먼트차이나파마슈
티칼유니버시티
다이유에
중국지양수프로빈스210038난징셴농로드넘버1파이토케미스트리디파트먼트차이나파마슈
티칼유니버시티
콩시아오둥
중국지양수프로빈스210009난징마지아스트리트넘버40빌딩5유닛4룸202
즈후싱시앙
중국지양수프로빈스210009난징마지아스트리트넘버40빌딩5유닛4룸201
즈하오쇼우순
중국지양수프로빈스210009난징마지아스트리트헤핑신쿤

심사청구 : 없음

(54) 신규 짐넨산 유도체, 그 제조 방법, 및 그의 약학적 용도

요약

본 발명은 신규 짐넨산 유도체, 그 제조 방법, 그것을 함유하는 제약학적 조성물 또는 추출물, 및 그것의 의학적 용도, 특히 과혈당증, 과지질혈증 및 혈소판 응집과 관련된 질환의 예방 또는 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

색인어

짐넨산, 과혈당증, 과지질혈증, 혈소판 응집, 크로마토그래피

명세서

기술분야

신규 짐넨산(Gymnemic acid) 유도체, 그 제조 방법, 그것을 함유하는 제약학적 조성물 또는 추출물, 및 그것의 의학적 용도, 특히 고혈당, 과지질혈증 및 혈소판응집과 관련된 질병의 예방 또는 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

배경기술

이제까지 짐넨산 유도체에 관한 많은 연구가 진행되어 왔고, 이들 짐넨산 유도체는 모두 *Gymnema sylvestre* R. Br.로 분류되는 *Gymnema cane*으로 불리우는 식물로부터 얻었다. 인도에서는 종창, 독사의 독소, 말라리아의 치료에 이뇨제 또는 혈당 강하용으로 이용되어 왔다. 그러나 본 발명에서 제시되는 짐넨산 유도체 및 그 생물학적 작용은 현재까지 보고된 바 없다.

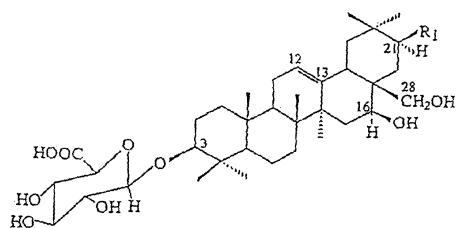
발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 신규의 짐넨산 유도체 및 그의 의학적 용도를 개발하는 것이다.

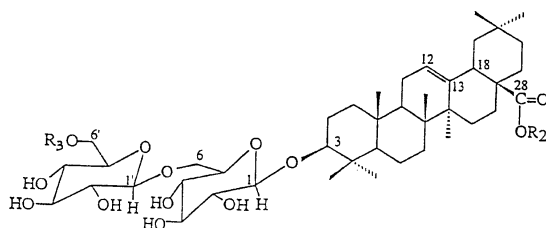
본 발명자는 일반식 I 또는 II로 표기되는 새로운 짐넨산 유도체 및 그의 새로운 의학적 용도, 특히 고혈당, 과지질혈증 및 혈소판응집의 치료에서의 새로운 용도를 발견하였다. 본 발명은 그러한 발견에 기초하여 달성된다.

본 발명의 제1 양태는 짐넨산 유도체의 하기 식 I 또는 식 II, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염기성 부가염에 관한 것이다:

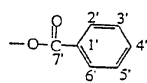
(일반식 I)



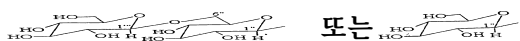
(일반식 II)



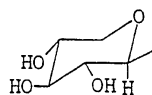
상기 식에서, R_1 은 수소 또는 하기 식으로 표현되는 라디칼이고,



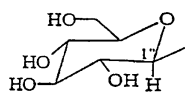
R_3 는 수소이고 R_2 는 하기 라디칼을 의미하고,



또는 R_3 는 하기 라디칼을 의미하고,



R_2 는 수소 또는 하기 라디칼임:



본 발명의 제2 양태는 일반식 I 및/또는 II로 표기되는 짐넨산 유도체 중의 적어도 1종을 함유하는 제약학적 조성물, 또는 활성 성분, 제약학적 담체 및 부형제로서 제약학적으로 허용되는 그것의 염기성 부가염에 관한 것이다.

본 발명의 제3 양태는 짐넨산 추출물로서, 그 중 12.5 ~ 40 중량%가 일반식 I 및/또는 II의 짐넨산 유도체인 추출물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 고혈당, 과지질혈증 및 혈소판응집과 관련되는 질병의 예방 또는 치료를 위한 제약학적 조성물로서, 일반식 I 및/또는 II의 짐넨산 유도체 중의 적어도 1종, 또는 활성 성분, 제약학적 담체 및 부형제로서 제약학적으로 허용되는 그것의 염기성 부가염을 함유하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 당뇨병의 예방 또는 치료를 위한 제약학적 조성물로서, 일반식 I 및/또는 II의 짐넨산 유도체 중의 적어도 1종, 또는 활성 성분, 제약학적 담체 및 부형제로서 제약학적으로 허용되는 그것의 염기성 부가염을 함유하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 과지질혈증의 예방 또는 치료를 위한 제약학적 조성물로서, 일반식 I 및/또는 II의 짐넨산 유도체 중의 적어도 1종, 또는 활성 성분, 제약학적 담체 및 부형제로서 제약학적으로 허용되는 그것의 염기성 부가염을 함유하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 혈소판응집의 예방 또는 치료를 위한 제약학적 조성물로서, 일반식 I 및/또는 II의 짐넨산 유도체 중의 적어도 1종, 또는 활성 성분, 제약학적 담체 및 부형제로서 제약학적으로 허용되는 그것의 염기성 부가염을 함유하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 일반식 I 및 II의 짐넨산 유도체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염기성 부가염의 제조 방법으로서,

- a) 에탄올을 사용하여 환류 하에 *Gymnema cane* 식물을 추출하고, 이어서 농축하는 단계;
- b) 단계 a)에서 얻은 농축액을 사이클로헥산으로 추출하고, 이어서 n-부탄올로 추출한 후, 감압 하에 건조 상태에 이르게 하여 농축하여 연고(ointment)를 얻는 단계;
- c) 단계 b)에서 얻은 연고를 클로로포름:메탄올이 90:10 내지 50:5 또는 90:10 내지 60:40인 용리액(elute)을 사용하여 실리카 칼럼 크로마토그래피로 처리하여 일반식 I의 짐넨산 유도체 및 잔류물을 얻는 단계;
- d) 단계 c)에서 얻은 잔류물을 메탄올/물(20/80 ~ 40/60)인 용리액을 사용하여 C₁₈ 칼럼 크로마토그래피로 처리하여 일반식 II의 짐넨산 유도체를 얻는 단계; 및
- e) 필요할 경우, 앞에서 얻은 일반식 I 또는 II의 짐넨산 유도체를 무기 염기 또는 유기 염기를 사용하여 제약학적으로 허용되는 염기성 부가염으로 변환하는 단계

를 포함하는 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 양태는 일반식 I 및 II의 짐넨산 유도체를 12.5 ~ 40 중량%의 범위로 함유하는 추출물의 제조 방법으로서,

- a) *Gymnema cane* 잎을 60 ~ 95% 에탄올로 추출하고, 이어서 농축하는 단계, 및
- b) 단계 a)에서 얻은 농축액을 사이클로헥산으로 추출하고, 이어서 n-부탄올로 추출한 후, 감압 하에 그 추출물을 농축하는 단계

를 포함하는 제조 방법에 관한 것이다.

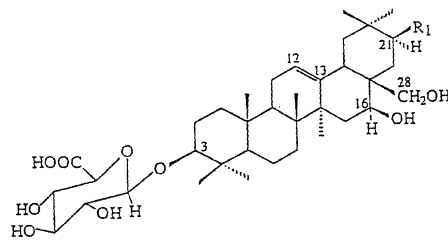
본 발명의 다른 양태는 고혈당, 고지질혈증 및 혈소판응집과 관련된 질병 및 증상의 예방 또는 치료를 위한 약물의 제조에 사용되는 일반식 I 및 II의 짐넨산 유도체 또는 일반식 I 및 II의 짐넨산 유도체를 함유하는 추출물의 용도에 관한 것이다.

마지막으로, 본 발명은 고혈당, 고지질혈증 및 혈소판응집과 관련된 질병 및 증상의 예방 또는 치료 방법으로서, 일반식 I 및 II의 짐넨산 유도체의 예방적 유효량 또는 치료 유효량을 고혈당, 고지질혈증 및 혈소판응집과 관련된 질병 및 증상을 가진 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

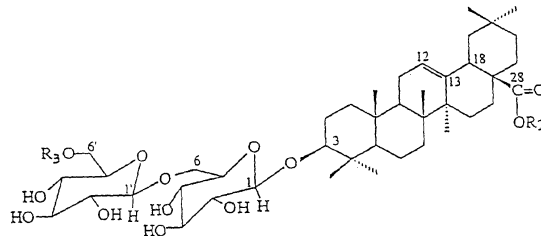
본 발명에서 사용하는 "환자"라는 용어는 인간을 포함하는 포유동물, 특히 인간을 의미한다.

본 발명은 하기 일반식 I 및 II로 표기되는 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염기성 부가염에 관한 것이다:

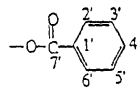
(일반식 I)



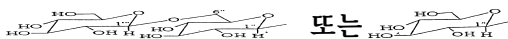
(일반식 II)



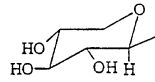
상기 식에서, R₁은 수소 또는 하기 식으로 표기되는 기이고,



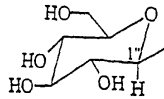
R₂는 수소이고, R₃는 하기 식으로 표기되는 기,



또는 R₃는 하기 식으로 표기되는 기이고,



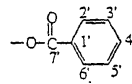
R₂ 는 수소 또는 하기 식으로 표기되는 기임:



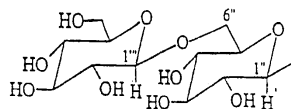
본 발명에 따르면, 일반식 I 또는 II로 표기되는 짐넨산의 제약학적 염기성 부가염은, 예를 들면, 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물, 알칼리금속 또는 알칼리토금속 탄산염 또는 중탄산염을 포함하는 제약학적 무기 염기 또는 유기 염기를 포함하고, 여기서 알칼리금속은 Li, Na 및 K로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 알칼리토금속은 Ba, Mg, Ca 등으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 유기 염기는 예를 들면 트리에틸아민 등이 포함된다.

본 발명에 따르면, 짐넨산 화합물이 일반식 I에서 R₁ 이 수소인 짐넨산 화합물인 것이 바람직하다.

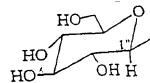
본 발명에 따르면, 짐넨산 화합물이 일반식 I에서 R₁ 이 하기 라디칼인 짐넨산 화합물인 것이 바람직하다:



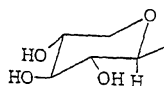
본 발명에 따르면, 짐넨산 화합물이 일반식 II에서 R₃ 가 수소이고, R₂ 가 하기 라디칼인 짐넨산 화합물인 것이 바람직하다:



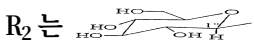
본 발명에 따르면, 짐넨산 화합물이 일반식 II에서 R₃ 가 수소이고, R₂ 가 하기 라디칼인 짐넨산 화합물인 것이 바람직하다:



본 발명에 따르면, 짐넨산 화합물이 일반식 II에서 R₃ 가 하기 라디칼이고 R₂ 가 수소인 짐넨산 화합물인 것이 바람직하다:



본 발명에 따르면, 짐넨산 화합물은 화학식 II의 짐넨산 화합물—R₃ 및 R₂은 각각 다음의 라디칼임—이 바람직하다.



본 발명에 따르면, 본 명세서에 언급된 제약학적 조성물은 식 I 및/또는 II의 적어도 하나 종류의 짐넨산 유도체 및 제약학적 담체 및 부형제를 포함한다. 예를 들면 제약학적 조성물은 예를 들면 화합물 A 1.25 - 2.10 중량%, 화합물 B 0.89 - 1.50 중량%, 화합물 C 2.40 - 3.80 중량%, 화합물 D 2.10 - 3.40 중량%, 화합물 E 2.74 - 4.60 중량%, 화합물 F 3.24 - 5.40 중량%(화합물 A, B, C, D, E, 및 F은 이하의 실시예에서 기재된 바와 같음)이 제약학적 조성물은 경구, 근육, 피하, 복막의, 정맥 등과 같이 위장관, 비경구, 또는 피부 투여로 투여될 수 있다. 장의 투여에 적합한 약물의 형태는 예를 들면 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 분말, 과립 등이 있다. 비경구 투여에 적합한 약물 형태는 주사액, 주사용 동결 건조 분말 등을 포함한다. 피부용 투여에 적합한 약물의 형태로는 예를 들면, 연고, 크림, 페이스트, 패치 및 스프레이 등이 있다. 모든 이러한 형태 중에서, 경구 투여가 바람직하고 캡슐 형태가 경구 투여 중에서 바람직하다. 제약학적 담체 또는 제약학적 조성물의 부형제로는 결합제, 충전제, 습윤화제, 뭉침방지제, 계면활성제, 윤활제, 희석제 등을 포함한다. 바람직한 경우, 착색제, 향미제, 용해제, 완충제 등도 사용할 수 있다. 본 발명에서 희석제로는 전분, 덱스트린, 락토오스, 마이크로셀룰로즈, 실리카겔, 등을 포함하나, 실리카겔이 바람직하다. 습윤화제로는 물 및 에탄올을 포함하고, 윤활제로는 활석 분말, 스테아르산 마그네슘을 포함한다.

본 발명에서 제약학적 조성물은 본 기술 분야에서 공지된 방법으로 제조할 수도 있다. 예를 들면, 식 I 및/또는 II의 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 염기성 부가염과 제약학적 담체 및 부형제를 혼합한다.

식 I 및 II의 짐넨산 유도체의 함량은 예방하거나 치료하고자 하는 질병의 특징 및 경중, 성별, 연령, 체중, 개인적 반응, 특이 화합물, 투여 경로, 및 투여회수와 같은 수많은 인자에 따라 달라진다. 일반적으로 개별 함량은 의사의 판단에 따라 달라진다. 일반적으로 말하면, 식 I 및 II의 짐넨산 유도체의 제약학적 조성물의 함량은 단일 투여 형태일 수도 있고, 1일 1 - 4회 투여할 수도 있다.

본 발명에 따르면, 식 I의 짐넨산 유도체의 제약학적 염기는 다음에 따라 조제할 수도 있다:

- Gymnema cane의 잎의 건조물을 부수고 환류하에서 60 - 95% 에탄올로 각 2시간씩 3회 추출하고 추출된 액체를 합하여, 가압 하에서 에탄올이 없어질 때까지 농축시키는 단계;
- 단계 a)의 농축된 혼합물을 사이클로헥산으로 3 - 6회 추출한 후, n - 부탄올로 추출하여 가압 하에서 건조 상태까지 농축한 후, 사용에 용이한 건조 추출물을 얻는 단계;
- 90:10 내지 60:40 비율로 클로로포름과 메탄올의 혼합물을 용리액으로 사용하여 단계 b)의 건조 추출물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 식 I의 유도체를 얻는 단계;
- 바람직한 경우, 단계 c)에서 얻은 식 I의 유도체를 그의 제약학적 염기의 염으로 전환시키는 단계.

본 발명에 따르면, 식 II의 짐넨산 유도체의 제약학적 염기는 다음에 따라 조제할 수도 있다:

- Gymnema cane 잎의 건조물을 부수고 환류하에서 60 - 95% 에탄올로 각 2시간씩 3회 추출하고 추출된 액체를 합하여, 사용에 용이하게 가압 하에서 에탄올이 없어질 때까지 농축시키는 단계;

b) 농축된 혼합물을 사이클로헥산으로 3 - 6회 추출한 후, n - 부탄올로 추출하여 사용에 용이하게 가압 하에서 건조 상태까지 농축하는 단계;

c) 단계 b)에서 건조 추출물을 실리카겔을 혼합하여 실리카겔 H의 박막 크로마토그래피로 분리시키고; 90:10 내지 50:50 비율로 클로로포름과 메탄올의 혼합물을 용리액으로 사용하여 용리후 잔류물을 메탄올/물(20:80 - 40:60)으로 용리액으로 하여 C₁₈ 컬럼 크로마토그래피하여 식 II의 유도체를 얻는 단계;

d) 바람직한 경우, 단계 c)에서 얻은 식 II의 유도체를 그의 제약학적 염기의 염으로 전환시키는 단계.

본 발명에 따르면, 식 I 및 II의 짐넨산 유도체 12.5 - 40 중량%를 가진 추출 산물은 다음과 같은 방법으로 제조할 수도 있다:

Gymnema cane 잎의 분말을 60 - 95% 에탄올로 각 용매의 양을 6 ml/g, 추출 시간 1 - 3시간으로 하여 1 - 4회 환류시켰다. 추출 혼합물을 함께 혼합하여 가압 하에서 에탄올이 없어질 때까지 증류시키고, 농축된 혼합물을 클로로헥산으로 1 - 3회 추출하였고 각 경우 500 ml 용매를 사용하였다. 이후 혼합물을 500 ml n - 부탄올로 1 - 3회 추출하였고, 모든 추출 혼합물을 섞고, 가압 하에서 소망하는 산물이 얻어질 때까지 증류시켰다.

화합물 A(일반식 I의 짐넨산 유도체, R₁은 H)본 발명은 제조 실시예 및 생물학적 활성 실험예에 의해 추가로 시험하였지만 이것으로 본 발명은 어떠한 제한도 가하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

화합물 A(일반식 I의 짐넨산 유도체, R₁은 H) 및 화합물 B(일반식 I의 짐넨산 유도체, R₁은  기임)의 제조

1000g의 Gymnema cane 잎의 분말을 60% 에탄올로 각 6 l의 용매를 사용하고 각 추출 시간 2시간으로 하여 3회 환류시켰다. 추출 혼합물을 함께 혼합하여 가압 하에서 에탄올이 없어질 때까지 증류시키고, 농축된 혼합물을 0.5 l의 사이클로헥산과 부탄으로 3회 추출하였다. 모든 n - 부탄 추출 혼합물을 섞고, 가압 하에서 증류시켜 건조 추출 산물 64.0 g을 얻었다. 건조 추출물 32.0 g을 60 - 100 메쉬 거친 실리카겔 60 g에 첨가하고, 혼합물을 물 팬(pan)에서 건조까지 증발시켰다. 200 - 300 메쉬(m) 실리카겔 450g을 습식법으로 컬럼에 부가한 후 처리된 샘플을 첨가하여 클로로포름과 메탄올의 90:10 - 60:40 혼합물로 용리하여 컬럼 분리시켰다. 화합물 A 80 mg와 화합물 B 60 mg을 얻었다.

화합물 A와 화합물 B의 물리적, 화학적 데이터는 이하와 같다:

화합물 A:

비정질 분말 ; mp198 - 202℃ ; $[\alpha]_{20}^{D+16.0^{\circ}}$ (c0.10, MeOH) ;
IRv_{max}3414 (OH) , 1724 (COOH) , 1636 (C=C) , 1458, 1380,
1054cm⁻¹; ¹HNMR (500MHz, 피리딘- d₅) δ0.86 (3H, s, Me) , 0.95
(3H, s, Me) , 1.01 (9H, s, Me) , 1.32 (3H, s, Me) , 1.39 (3H,
s, Me) , 3.39 (1H, dd, J=4.3 11.8Hz, H - 3α) , 3.68 (1H, d,
J=10.5Hz, H - 28a) , 4.43 (1H, dd, J=10.5Hz, H - 28b) , 4.68
(1H, m, H - 16α) , 5.04 (1H, dd, J=7.8Hz, 글루콘산의H - 1) , 5.26
(1H, br s, H - 12) ; ¹³CNMR (125MHz, 피리딘- d₅) , 표 1 및 2 참조
; FAB MSm/z 657[M+Na]⁺.

화합물 B:

비정질 분말 ; mp192 - 195℃ ; $[\alpha]_{20}^D +27.2^\circ$ (c 0.15, MeOH) ;
 IR_{max} 3444 (OH) , 1724, 1700, 1635 (C=C) , 1457, 1388, 1280,
 1074, 720 cm^{-1} ; ^1H NMR (500MHz, 피리딘- d_5) δ 0.98 (3H, s, Me) ,
 1.01 (3H, s, Me) , 1.02 (9H, s, Me) , 1.07 (3H, s, Me) , 1.30
 (3H, s, Me) , 1.34 (3H, s, Me) , 1.36 (3H, s, Me) , 3.40 (1H,
 dd, J=4.5 및 12.0Hz, H - 3 α) , 3.70 (1H, dd, J=10.2Hz, H - 28a) ,
 4.42 (1H, dd, J=10.2Hz, H - 28b) , 4.70 (1H, m, H - 16 α) , 5.10
 (1H, dd, J=7.8Hz, 글루콘산의 H - 1) , 5.70 (1H, dd, J=4.7 : 및 12.3Hz,
 H - 21 α) , 7.47 (3H, 重疊, H - 3' , - 4' - 5') , 8.25 (2H, dd,
 J=1.4 및 4.8Hz, H - 2' - 6') ; ^{13}C NMR (125MHz, 피리딘- d_5) ,
 표 1 및 2 참조 ; FAB MS m/z 777[M+Na] $^+$.

< 표 1 >

화합물 A 및 B의 글루코사이드 액의 ^{13}C NMR 데이터

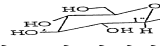
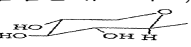
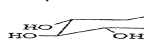
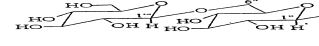
탄소원자	화합물 A	화합물 B
1	38.8	38.8
2	26.6	26.6
3	89.0	89.0
4	39.5	39.6
5	55.7	55.7
6	18.4	18.4
7	32.9	33.0
8	40.1	40.1
9	47.1	47.1
10	36.7	36.7
11	23.8	23.9
12	122.6	123.1
13	143.9	142.6
14	43.8	43.7
15	36.7	36.8
16	66.6	66.4
17	41.1	43.8
18	44.4	44.2
19	47.1	47.2
20	31.1	36.0
21	34.3	75.6
22	26.2	33.3
23	28.2	28.2
24	16.9	16.9
25	15.7	15.7
26	17.0	17.0
27	27.2	27.0
28	68.9	66.8
29	33.4	29.2
30	24.1	18.8
Acyl 1'		131.6
Acyl 2'		129.9
Acyl 3'		128.9
Acyl 4'		133.2
Acyl 5'		128.9
Acyl 6'		129.9
Acyl 7'		166.3

< 표 2 >

화합물 A 및 B의 당질부의¹³ CNMR 데이터

C-3의 탄소원자	화합물 A	화합물 B
글루탐산 1	107.3	107.3
글루탐산 2	75.6	75.6
글루탐산 3	78.2	78.2
글루탐산 4	73.5	73.6
글루탐산 5	77.8	77.7
글루탐산 6	173.1	173.3

실시예 2

화합물 C(식 II의 짐넨산 유도체로, R₃은 H이고 R₂는 다음 식임: ) , 화학식 D(식 II의 짐넨산 유도체로, R₃은 다음 식:  이고 R₂는 H임), 화학식 E(식 II의 짐넨산 유도체로, R₃ 및 R₂는 다음 식임: ) 화학식 F(식 II의 짐넨산 유도체로, R₃은 H이고 R₂는 다음 식임: )의 제조

1000g의 *Gymnema cane* 잎의 분말을 75% 에탄올로 각 6.0 ℓ의 용매를 사용하고 각 추출 시간 2시간으로 하여 3회 환류시켰다. 추출 혼합물을 함께 혼합하여 가압 하에서 에탄올이 없어질 때까지 증류시키고, 농축된 혼합물을 0.5 ℓ의 사이클로헥산과 부탄으로 3회 추출하였다. 모든 n - 부탄 추출 혼합물을 섞고, 가압 하에서 증류시켜 건조 추출 산물 7 2.0 g을 얻었다. 건조 추출물 36.0 g을 60 - 100 메쉬 거친 실리카겔 60 g에 첨가하고, 혼합물을 물 팬에서 건조까지 증발시켰다. 200 - 300 메쉬(m) 실리카겔 400g을 습식법으로 컬럼에 부가한 후 처리된 샘플을 첨가하여 클로로포름과 메탄올의 90:10 - 50:50 혼합물로 용리하여 컬럼 분리시켰다. 화합물 C 130 mg와 화합물 D 1150 mg, 화합물 E 160 mg, 화합물 F 195 mg을 각각 얻었다.

화합물 C의 물리적, 화학적 데이터는 이하와 같다:

비정질분말 ; mp206 - 209℃; $[\alpha]_{20}^D - 6.5^\circ$ (c 0.11, MeOH) ;
 $IR_{\max} 3424$ (OH), 1735 (COOR), 1636 (C=C), 1457, 1034cm⁻¹;
¹HNMR (400MHz, 피리딘 - d₅) 80.82 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.97 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me), 1.20 (3H, s, Me), 1.23 (3H, s, Me), 3.17 (1H, dd, J=3.5, 10.2Hz, H - 18), 3.30 (1H, dd, J=3.9 및 11.7Hz, H - 3α), 5.37 (1H, br s, H - 12), ¹³CNMR (100MHz, 피리딘 - d₅), 표3과 4 참조 ; FAB MSm/z 943[M+H]⁺.

화합물 D의 물리적, 화학적 데이터는 이하와 같다:

비정질분말 ; mp202 - 204℃; $[\alpha]_{20}^D - 3.2^\circ$ (c 0.15, MeOH) ;
 $IR_{\max} 3410$ (OH), 1710 (COOR), 1638 (C=C), 1458, 1036cm⁻¹;
¹HNMR (400MHz, 피리딘 - d₅) 80.87 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me), 0.96 (3H, s, Me), 1.02 (3H, s, Me), 1.10 (3H, s, Me), 1.24 (3H, s, Me), 1.29 (3H, s, Me), 3.30 (1H, dd, J=4.5 및 11.5Hz, H - 3α), 5.38 (1H, br s, H - 12), ¹³CNMR (100MHz, 피리딘 - d₅), 표3과 4 참조 ; FAB MSm/z 935[M+Na]⁺.

화합물 E의 물리적, 화학적 데이터는 이하와 같다:

비정질분말 ; mp212 - 215℃; $[\alpha]_{20}^D - 9.6^\circ$ (c 0.20, MeOH) ;
 $IR_{\max}$ 3414 (OH) , 1740 (COOR) , 1636 (C=C) , 1460, 1364,
 1044, 896 cm^{-1} ; ^1H NMR (500MHz, 피리딘- d_5) 80.85 (3H, s, Me) ,
 0.90 (3H, s, Me) , 0.94 (3H, s, Me) , 1.00 (3H, s, Me) , 1.09
 (3H, s, Me) , 1.23 (3H, s, Me) , 1.27 (3H, s, Me) , 3.19 (1H,
 dd, J=4.0 및 13.7Hz, H-18) , 3.32 (1H, dd, J=4.4 및 11.7Hz,
 H-3 α) , 5.40 (1H, br s, H-12) , ^{13}C NMR (125MHz, 피리딘- d_5) ,
 표3과 4 참조 ; FAB MSm/z 1097[M+Na] $^+$.

화합물 F의 물리적, 화학적 데이터는 이하와 같다:

비정질분말 ; mp209 - 211℃; $[\alpha]_{20}^D - 12.1^\circ$ (c 0.12, MeOH) ;
 $IR_{\max}$ 3424 (OH) , 1734 (COOR) , 1636 (C=C) , 1458, 1047 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (500MHz, 피리딘- d_5) 80.87 (3H, s, Me) , 0.90 (3H, s,
 Me) , 0.92 (3H, s, Me) , 1.00 (3H, s, Me) , 1.09 (3H, s, Me) ,
 1.22 (3H, s, Me) , 1.26 (3H, s, Me) , 3.20 (1H, dd, J=3.5 및
 13.6Hz, H-18) , 3.33 (1H, dd, J=4.4 및 11.5Hz, H-3 α) , 5.39
 (1H, br s, H-12) , ^{13}C NMR (125MHz, 피리딘- d_5) , 표3과 4 참조
 ; FAB MSm/z 1127[M+H] $^+$.

탄소원자	화합물 C	화합물 D	화합물 E	화합물 F
1	38.8	38.7	38.7	38.7
2	26.6	26.7	26.7	26.7
3	88.9	89.0	89.0	89.0
4	39.4	39.5	39.5	39.5
5	55.7	55.8	55.8	55.8
6	18.4	18.3	18.5	18.5
7	33.0	33.1	33.1	33.1
8	39.8	39.9	39.9	39.9
9	47.9	48.0	48.0	48.0
10	36.9	37.0	37.0	37.0
11	23.7	23.7	23.8	23.7
12	122.9	122.8	123.0	122.9
13	144.0	144.4	144.0	144.1
14	42.0	42.1	42.1	42.1
15	28.2	28.2	28.2	28.2
16	23.3	23.4	23.4	23.4
17	46.9	46.5	47.0	47.0
18	41.6	41.9	41.7	41.7
19	46.2	46.1	46.2	46.3
20	30.7	30.9	30.8	30.8
21	33.9	34.4	34.0	34.0
22	32.5	33.1	32.5	32.5
23	28.1	28.2	28.2	28.3
24	17.0	17.0	17.0	17.0
25	15.5	15.8	15.6	15.6
26	17.4	17.3	17.5	17.5
27	26.0	26.1	26.1	26.1
28	176.4	180.2	176.5	176.5
29	33.1	33.2	33.2	33.2
30	23.6	23.7	23.7	23.7

C-3	화합물 C	화합물 D	화합물 E	화합물 F
Glc1	106.9	107.0	107.0	106.9
Glc2	75.1	75.0	75.0	75.2
Glc3	78.4	78.3	78.3	78.4
Glc4	71.6	71.5	71.5	71.5
Glc5	77.0	77.0	77.0	77.0
Glc6	70.4	70.4	70.4	70.5
Glc'1	105.4	105.4	105.4	105.4
Glc'2	75.5	75.6	75.6	75.6
Glc'3	78.5	78.5	78.5	78.6
Glc'4	71.7	71.6	71.6	71.7
Glc'5	78.4	76.9	76.9	78.5
Glc'6	62.7	69.8	69.8	62.6
Xyl1		106.0	106.0	
Xyl2		74.9	74.9	
Xyl3		78.0	78.1	
Xyl4		71.1	71.1	
Xyl5		67.0	67.1	
C-28				
Glc''1	95.7		95.8	95.7
Glc''2	74.1		74.1	73.9
Glc''3	78.8		78.9	78.7
Glc''4	71.0		71.1	70.9
Glc''5	79.3		79.3	78.0
Glc''6	62.1		62.2	69.3
Glc'''1				105.3
Glc'''2				75.2
Glc'''3				78.5
Glc'''4				71.7
Glc'''5				78.4
Glc'''6				62.7

생물학적 활성 실험생물학적 활성 실험

실험예 1

수크로오스에 의해 증가되는 래트의 혈당에 대한 화합물 B의 효과

24시간 동안 단식시킨 암컷 SD 래트를 무작위적으로 여러 그룹으로 분류하였다. 실험군에는 50, 100, 200mg/kg의 화합물 B를 투여하고, 양성 대조군에는 100mg/kg 펜포르민을 투여하고, 정상군, 대조군 및 공시험군에는 같은 양의 물을 투여하였다. 투여된 약의 용량은 10mg/kg이었고, 30분 후에 정상군을 제외한 각 군에 1kg(5ml/kg)의 사카로오스를 투여하였으며, 각각 30, 60 및 120분 후에 래트의 눈에서 혈액을 추출하여 혈청 내 글루코오스의 함량을 측정하였다.

그 결과, 30, 60분 동안 래트에 사카로오스를 투여한 후, 그 결과 명백하게 혈당값이 증가되었다. 200mg/kg의 화합물 B와 100mg/kg의 펜포르민은 30분 내에 현저하게 증가된 혈당값을 감소시킬 수 있으며, 상기한 두 화합물의 강도는 유사하였다. 결과는 표 5를 참조한다.

< 표 5 >

수크로오스에 의해 증가되는 래트의 혈당에 대한 화합물 B의 효과

(X=SD, n=10)

군	투여량 (mg/kg)	혈당값 (mmol/L)		
		30분	60분	120분
정상군		3.56±0.64	4.12±0.72	3.76±0.69
대조군		6.58±0.87 ^{△△}	5.93±1.27 ^{△△}	4.54±1.37
화합물 B	50	6.03±0.86	6.42±0.78	4.26±1.03
	100	5.12±1.29**	5.77±1.09	4.53±0.94
	200	4.43±0.72**	4.73±0.83**	4.07±0.70
펜포르민	100	4.24±0.87**	4.74±0.90*	4.79±1.03

△△P< 0.01 (정상군과 비교할 때): *P< 0.05, *P< 0.01 (대조군과 비교할 때)

실험예 2

과지질혈증 래트의 혈청 내 콜레스테롤, TG의 함량에 대한 화합물 B의 효과

수컷 SD 래트는 130 - 170g의 무게를 가졌다. 정상군에는 일반 먹이를 공급하고, 다른 군에는 고지방 함량을 가지는 먹이(1% 콜레스테롤, 10% 라드, 0.3% 콜린산, 0.2% 메틸티오 이미다졸 및 88.5% 일반 사료가 덩어리로 형성됨)를 공급하였다. 연속적으로 14일 내에, 혈청 내 TG 및 콜레스테롤의 함량을 얻기 위해 12시간 가둬 놓은 래트를 반응물 상지 방법(reagent box method)에 의해 측정하였다. 그 후 혈지방값에 따라 다른 군으로 분류하였다. 실험군에게는 50, 100, 200mg/kg의 화합물 B를 투여하였고, 양성 대조군에게는 100mg/kg의 클로피브레이트를 투여하였고, 대조군에는 물을 투여하였다. 투여된 약의 용량은 10mg/kg이었고, 10일 동안, 약을 투여하기 전 5일 동안에는 고지방의 사료를 공급하였고, 그 후 5일 동안에는 일반 사료를 공급하였으며, 최종 투여를 행하기 전 11시간 동안 래트를 단식시키고, 약을 투여한 후 1시간 내에 혈청 내 TG 및 콜레스테롤의 함량을 얻기 위해 래트의 혈액을 추출하였다.

그 결과, 래트에게 유지 함량이 높은 사료를 먹이고 10일 후 TG 및 콜레스테롤의 함량이 현저하게 증가되었고, 50, 100, 200mg/kg의 화합물 B 및 100mg/kg의 클로피브레이트 모두 과지질혈증 래트의 혈청 내 TG 및 콜레스테롤의 함량을 감소시킬 수 있었고, 200mg/kg의 화합물 B는 과지질혈증을 감소시키는 데에 100mg/kg 클로피브레이트와 같은 효과를 갖게 되었다(표 6 참조).

< 표 6 >

과지질혈증 래트의 혈청 내 콜레스테롤, TG의 함량에 대한 화합물 B의 효과

(X±SD, n = 9 - 10)

군	투여량 (mg/kg)	TG (mmol/L)		총 콜레스테롤 (mmol/L)	
		투여 전	투여 후	투여 전	투여 후
정상군		1.02±0.22	1.04±0.15	2.43±0.41	1.99±0.47
대조군		2.64±0.82	3.04±0.93	4.10±0.51 ^{△△}	4.77±0.63 ^{△△}
화합물 B	50	2.72±0.61	2.41±0.44	4.29±0.60	3.92±0.58**
	100	2.54±0.90	1.75±0.53**	4.02±0.59	2.94±0.66**
	200	2.72±0.76	1.37±0.40**	4.18±0.61	2.31±0.74**
클로피브레이트	100	2.51±0.77	2.72±0.74	4.33±0.51	2.15±0.76**

△△P< 0.01 (정상군과 비교할 때): **P< 0.01 (대조군과 비교할 때)

실험예 3

튜브 내에서 토끼의 혈청 응집에 대한 화합물 B의 효과

천자(puncturing)하여 토끼의 심장으로부터 혈액을 채취한 뒤, 혈액 응고를 방지하기 위해 3.8%의 시트르산칼륨을 가하고(1:9), 1000 rpm으로 15분간 원심분리한 뒤, 혈소판이 풍부한 혈장(prp)으로서 상층을 취하였다. 이어서, 4000 rpm으로 10분간 원심분리하고, 혈소판이 부족한 혈장(ppp)으로서 상청액을 취하였다. PPP 200 μ l을 네펠로튜브로 옮겨 농도가 다른 10 μ l의 화합물 B의 생리 식염수에 첨가한 결과, 최종 농도는 각각 250, 500, 1000 μ g/ml이었으며, 10 μ l의 아스피린의 생리 식염수를 양성 대조군 튜브에 첨가하여 이를 37°C에서 2분 동안 보온한 후 측정 셀에 투입하고, 10 μ l의 ADP 나트륨염의 생리 식염수에 첨가하여 저은 결과, 최종 농도가 1.0×10^{-5} M이었다. 혈소판 기구의 PAM - 1 유형으로 최대 응집율을 3분 내에 측정하였다.

관찰 결과, 500, 1000 μ g/ml의 화합물 B 및 250 μ g/ml의 아스피린이 혈소판의 응집을 현저하게 억제하는 것으로 나타났다.

< 표 7 >

튜브 내에서 토끼의 혈청 응집에 대한 화합물 B의 효과

($X \pm SD$, n = 8)

군	최종농도 (μ g/ml)	최대응집율 (%)	억제율 (%)
대조군		47.9 $\pm$ 5.2	
화합물 B	250	43.6 $\pm$ 7.0	9.0
	500	35.9 $\pm$ 4.5**	25.1
	1000	27.8 $\pm$ 4.8**	42.0
아스피린	250	23.7 $\pm$ 6.0**	50.3

**P < 0.01 (대조군과 비교할 때)

실험예 4

랫트의 혈당 상승에 대한 화합물 F의 효과

Kun Ming 계통의 수컷 마우스를 무작위적으로 실험군으로 분류한 뒤, 그들 각각에게 50, 100, 200 mg/kg의 화합물 F를 경구를 통해 수여하고, 양성 대조군에게는 각각 글리벤클라미드 50 mg/kg을 경구를 통해 수여하고, 공시험군 및 정상 대조군에게는 동일한 증류수를 경구를 통해 수여하였다. 제공된 약제의 용량은 20 ml/kg였으며, 7일간 지속되었다. 최종 투여 전 10시간 동안 사료의 공급을 금지하였다. 정상군과 대조군을 제외한 각 군에게 2.5g/kg(10ml/kg)의 덱스트로스액을 공급하였다. 덱스트로스를 투여하기 30분 전후에, 안와(eyepit)로부터 100 μ l의 혈액을 추출하고, 덱스트로스 산화 효소를 사용하여 혈청 내 덱스트로스의 함량을 측정하였다.

덱스트로스를 마우스에게 경구를 통해 30분간 투여한 후, 그 결과 혈당이 현저하게 상승하였고, 100, 200mg/kg 및 50 mg/kg의 화합물 F 모두 현저하게 마우스의 혈당이 증가되는 것을 억제하였다. 표 8에 나타난 바와 같이 200mg/kg의 화합물 B 및 500mg/kg의 글리벤클라미드 500mg/kg의 혈당을 낮추는 기능은 유사하다.

< 표 8 >

랫트의 혈당 상승에 대한 화합물 F의 효과

군	투여량 (mg/kg)	혈당값 (mmol/L)	
		0(분)	30(분)
정상군		6.20±1.01	6.64±1.04
대조군		6.55±1.16	13.94±3.22 ^{△△}
화합물 B	50	6.79±1.16	12.01±1.88
	100	6.09±1.34	9.59±2.25 ^{**}
	200	6.42±0.99	9.16±1.08 ^{**}
글리벤 클라미드	50	4.48±0.83 ^{**}	8.18±1.72 ^{**}

P < 0.01 (정상군과 비교할 때); ^{**}P < 0.01 (대조군과 비교할 때)

실험예 5

과지질혈증 래트의 혈청 내 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 함량에 대한 화합물 F의 효과

수컷 SD 래트는 130 - 170g의 무게를 가졌다. 정상군에는 일반 사료를 공급하고, 다른 군에는 고지방 사료(1% 콜레스테롤, 10% 돼지기름, 0.3% 콜린산, 0.2% 메틸티오 이미다졸 및 88.5% 일반 사료에 의해 형성됨)를 공급하였다. 14일 동안 상기 사료를 공급한 후, 12시간 동안 먹지 못하게 하고, 래트의 혈청 내 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 함량을 측정하였다. 그 후, 래트를 혈지방값에 따라 무작위로 분류하였다. 실험군에는 50, 100, 200mg/kg의 화합물 F를 공급하였고, 양성 - 대조에는 100mg/kg의 클로피브레이트를 경구를 통해 공급하였고, 대조군에는 증류수를 공급하였다. 투여량은 10ml/kg이었고, 10일간 지속되었다. 각각의 군에 약을 투여하기 전 5일 동안 고지방 사료를 공급한 뒤, 다음 5일 동안은 일반 사료를 공급하였다. 약을 최종 투여하기 전 11시간 동안 단식시켰다. 1시간 동안 약을 투여하고, 혈액을 채취한 뒤 혈청 내의 에스테르 및 콜레스테롤 함량을 측정하였다.

결과

10일 동안 고지방 사료를 공급한 후, 래트 혈청 내의 TG 및 콜레스테롤 함량이 현저하게 증가하였다. 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg의 화합물 F 및 200 mg/kg 클로피브레이트는 고지질혈증(high - fat blood disease)을 가지는 래트의 혈청 내의 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준을 낮추었다. 혈지방을 낮추는 기능 면에서, 200 mg/kg의 화합물 F의 효능은 100 mg/kg의 클로피브레이트의 효능과 유사하였다(표 9).

< 표 9 >

고지질혈증을 가지는 래트의 혈지방의 함량에 대한 화합물 B의 효과

(X±SD, n = 9 - 10)

군	투여량 (mg/kg)	트리글리세라이드 (mmol/L)		총 콜레스테롤 (mmol/L)	
		투여 전	투여 후	투여 전	투여 후
정상군		1.02±0.22	1.02±0.15	2.43±0.41	1.97±0.47
대조군		2.64±0.82	3.02±0.93	4.10±0.51 ^{△△}	4.75±0.63 ^{△△}
화합물 F	50	2.72±0.61	2.40±0.44	4.29±0.60	3.90±0.58 ^{**}
	100	2.54±0.90	1.73±0.53 ^{**}	4.02±0.59	2.92±0.66 ^{**}
	200	2.72±0.76	1.35±0.40 ^{**}	4.18±0.61	2.30±0.74 ^{**}
클로피브레이트	100	2.51±0.77	2.70±0.74	4.33±0.51	2.13±0.76 ^{**}

△△P< 0.01 (정상군과 비교할 때): **P< 0.01 (대조군과 비교할 때)

실시예 6: 토끼 내에서의 혈소판 응집에 대한 화합물 B의 효과

천자(puncturing)하여 토끼의 심장으로 부터 혈액을 채취한 뒤, 혈액 응고를 방지하기 위해 3.8%의 시트르산칼륨을 가하고(1:9), 1000 rpm으로 15분간 원심분리한 뒤, 혈소판이 풍부한 혈장으로서 상층을 취하였다. 이어서, 4000 rpm으로 10분간 원심분리하고, 혈소판이 부족한 혈장(ppp)으로서 상층액을 취한 뒤, 화합물 B의 최종 농도를 각각 250, 500, 100 µg/ml로 만들고, 10 µl의 아스피린 생리 식염수를 최종 농도 250 µg/ml로 양성 대조군 튜브에 첨가하고, 10 µl의 생리 식염수를 250 µg/ml의 최종 농도로 대조군 튜브에 첨가하였다. PAM - 1형 기구 상에서 3분 이내의 혈소판 응집의 최대 응집률을 관찰하였다.

관찰 결과, 500, 100 µg/ml의 화합물 F 및 250 µg/ml의 아스피린이 혈소판의 응집을 현저하게 억제하는 것으로 나타났다.

< 표 10 >

토끼 혈소판의 생체내 응집에 대한 화합물 F의 효과

군	최종농도 (µg/ml)	최대응집율 (%)	억제율 (%)
대조군		47.9±5.2	
화합물 F	250	43.8±7.0	9.3
	500	36.0±4.5**	25.3
	1000	28.0±4.8**	42.2
아스피린	250	24.0±6.0**	50.3

**P< 0.01 (대조군과 비교할 때)

실시예 7: 정상 마우스 내에서 혈당에 대한 화합물 B의 효과

Kun Ming 계통의 수컷 마우스를 무작위적으로 실험군으로 분류한 뒤, 그들 각각에게 50, 100, 200 mg/kg의 화합물 B를 경구를 통해 수여하고, 공시험군에게는 동일한 증류수를 경구를 통해 수여하였다. 제공된 약제의 용량은 20 ml/kg였으며, 14일간 지속되었다. (투여하기 전 5시간 동안 미리 금식시킨) 마우스들을 투여 1일, 3일, 7일, 14일 후 약물 테스트하였다. 투여하고 3시간 후, 안와로부터 10 µl의 혈액을 채취하고, 반응물 상자(reagent box) 방식에 따라 혈청 내 텍스트로스의 함량을 측정하였다.

실험 결과, 50, 100, 200 mg/kg의 화합물 B는 14일간의 연속 투여기간 동안 정상 마우스의 혈당에 대해서는 현저한 효과가 나타나지 않았으나, 투여 3일째부터 시작된 톨부톨(tolbutol)은 정상 마우스의 혈당을 낮추는 데 있어 현저한 효과를 나타냈다. 결과를 표 11에 나타내었다.

< 표 11 >

정상 마우스 내에서의 혈당에 대한 화합물 B의 효과

($\bar{X} \pm \text{SD}$, n = 10)

군	투여량 (mg/kg)	혈당값 (mmol/L)			
		1	3	7	14 (천)
정상군		5.21±1.10	7.10±1.30	8.56±0.74	7.52±1.29
대조군	50	5.84±0.94	7.56±0.92	8.51±1.06	8.27±0.66
화합물 B	100	6.48±1.28	7.73±2.26	8.71±0.97	7.45±1.59
	200	6.41±1.04	6.28±1.19	8.46±0.88	7.86±1.56
톨부톨	100	6.48±1.18	5.22±0.80**	6.62±0.96	5.75±1.02**

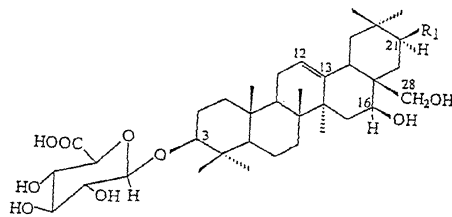
$P < 0.01$ (정상군과 비교할 때); ** $P < 0.01$ (대조군과 비교할 때)

(57) 청구의 범위

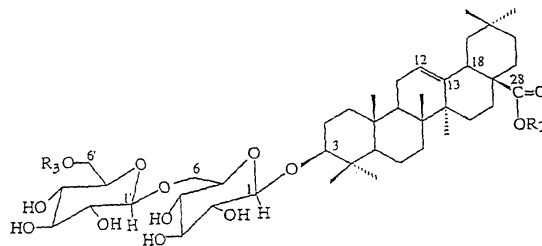
청구항 1.

일반식 I이나 일반식 II의 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염:

(일반식 I)

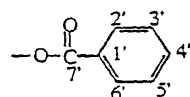


(일반식 II)

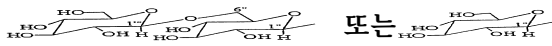


(상기 식에서,

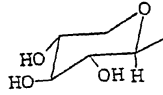
R_1 은 H 또는 하기 화학식으로 표현되는 라디칼이고:



R₃는 H이고 R₂는 하기 라디칼을 의미하거나,



R₃는 하기 라디칼을 의미하고,



R₂는 H 또는 하기 라디칼임:



청구항 2.

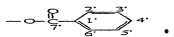
제1항에 있어서,

일반식 I의 R₁이 수소인 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

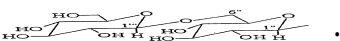
일반식 I의 R₁이 하기 화학식의 기인 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염:



청구항 4.

제1항에 있어서,

일반식 II의 R₃는 수소이고, R₂는 하기 화학식의 기인 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염:



청구항 5.

제1항에 있어서,

일반식 II의 R₃는 수소이고, R₂는 하기 화학식의 기인 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염:



청구항 6.

제1항에 있어서,

일반식 II의 R₂는 수소이고, R₃는 하기 화학식의 기인 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염:



청구항 7.

제1항에 있어서,

일반식 II의 R₃는 하기 화학식의 기이고, R₂는 하기 화학식의 기인 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염:



청구항 8.

활성 성분으로서 화학식 I 및/또는 화학식 II의 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염 중 적어도 1종, 제약학적 담체 및 부형제를 함유하는 제약학적 조성물.

청구항 9.

활성 성분으로서 화학식 I 및/또는 화학식 II의 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용되는 이들의 염기성 부가염 중 적어도 1종, 제약학적 담체 및 부형제를 함유하는, 과혈당증(hyperglycemia), 과지질혈증(hyperlipidemia) 및 혈소판 응집과 관련된 질환의 예방 및 치료용 제약학적 조성물.

청구항 10.

제8항 또는 제9항에 있어서,

상기 제약학적 조성물이 일반식 I 및/또는 일반식 II의 짐넨산 유도체를 함유하고, 조성물의 중량을 기준으로 화합물 A, B, C, D, E의 함량이 화합물 A = 1.25 - 2.10%, 화합물 B = 0.89 - 1.50%, 화합물 C = 2.40 - 3.80%, 화합물 D = 2.10 - 3.40%, 화합물 E = 2.74 - 4.60% 및 화합물 F = 3.24 - 5.40%인 제약학적 조성물.

청구항 11.

일반식 I 및 일반식 II의 짐넨산 유도체 12.5 - 40 중량%를 함유하는 *Gymnema sylvestre* R. Br.의 추출물.

청구항 12.

과혈당증, 과지질혈증 및 혈소판 응집과 관련된 질환 및 증상의 예방 및 치료용 약제를 제조하기 위한 일반식 I 및 일반식 II의 짐넨산 유도체 또는 일반식 I 및 일반식 II의 짐넨산 유도체를 함유하는 추출물의 용도.

청구항 13.

일반식 I 및 II의 짐넨산 유도체 또는 제약학적으로 허용가능한 이들의 염기성 부가염을 제조하는 방법에 있어서,

- a) 환류하에서 에탄올을 사용해 *Gymnema cane* 식물을 추출하고, 이어서 농축하는 단계;
- b) 단계 a)에서 얻는 농축액을 사이클로헥산을 사용해 추출하고, 이어서 n - 부탄올을 사용해 추출한 후, 감압 하에서 건조 상태에 이르도록 농축하여 연고(ointment)를 얻는 단계;
- c) 단계 b)에서 얻은 연고를 용리액으로서 90:10 내지 50:5 또는 90:10 내지 60:40의 클로로포름:메탄올을 사용해 실리카 칼럼 크로마토그래피하여 일반식 I의 짐넨산 유도체 및 잔류물을 얻는 단계;
- d) 단계 c)에서 얻은 잔류물을 용리액으로서 메탄올/물(20/80 40/60)을 사용해 C_{18} 칼럼 크로마토그래피하여 일반식 II의 짐넨산 유도체를 얻는 단계; 및
- e) 필요할 경우, 앞에서 얻은 일반식 I 또는 II의 짐넨산 유도체를 무기 염기 또는 유기 염기를 사용해 제약학적으로 허용되는 염기성 부가염으로 전환시키는 단계

를 포함하는 제조 방법.