(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0116984
(43) 공개일자 2010년11월02일

(51) Int. Cl.
C07D 493/04 (2006.01) *A61K 31/35* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0035688
(22) 출원일자 2009년04월23일
심사청구일자 2009년04월23일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교
(72) 발명자
송규용
대전 유성구 궁동 충남대학교 약학과
김룡국
대전광역시 유성구 궁동 220 충남대학교 약학대학 유기약품화학 203호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
신동인

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 신규 [+]-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체[decursin-structural isomer synthesis derivative]를 유효성분으로 포함하는 아토피성 피부염 질환의 치료 및 예방용 조성물

(57) 요 약

본 발명은 참당귀에서 분리된 (+)-데쿠르시놀(decursinol)의 구조이성체인 (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린((8s)-8-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydropyrano [2,3-g] coumarin)과 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노[3,2-f]쿠마린((6s)-6-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydropyrano[3,2-f]coumarin)을 제조 및 합성한 후 이를 다시 전구체로 한 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물들은 EoL-1 세포에서 진드기에 의해 유도된 아토피성 피부염증 반응을 나타내는 MCP-1, IL-6 및 IL-8의 분비량을 효과적으로 억제함을 확인함으로써, 이를 포함하는 조성물은 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료를 위한 약학 조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

(72) 발명자

신귀남

대전광역시 유성구 궁동 220 충남대학교 약학대학 203호 유기약품화학 연구실

이지현

대전광역시 서구 만년동 초원아파트 108동 308호

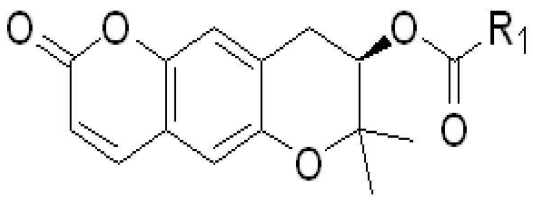
조수현

대전광역시 서구 용문동 279-4

특허청구의 범위

청구항 1

(+)-데쿠르시놀의 구조이성체를 전구체로 하여 합성된 하기 일반식 (I)로 표기되는 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

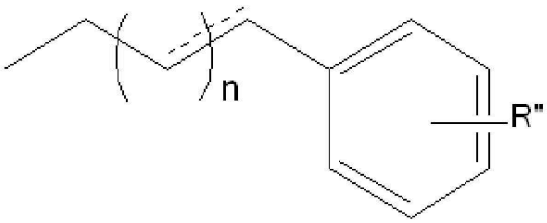


(I)

상기식에서,

R_1는 하나이상의 R′ 로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{20} 알킬기, C_2 내지 C_{20} 알켄일기, C_2 내지 C_{20} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나이상의 치환기이며, 여기에서 R′ 는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로부터 선택된 치환기이고;

여기에서 A 치환기는



이며, 여기에서 R''는 *o, m, p* 위치에 임의로 치환 가능한 하나 이상의 치환기이고, 수소원자, 히드록시기, 아세테이트기, 할로겐원자, C_1 내지 C_4 저급 알킬기, C_1 내지 C_4 저급 알콕시기, C_1 내지 C_4 저급 알킬 에스테르 및 C_1 내지 C_4 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고;

n은 0 내지 4의 정수이며, (-------) 은 이중결합 또는 단일결합을 의미한다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 일반식 (I) 화합물은 R_1 은 할로겐원자 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬기, C_2 내지 C_{10} 알켄일기, C_2 내지 C_{10} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 치환기이며, 여기에서 A 치환기의 R''는 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 아민기, 할로겐원자, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기, 니트로기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

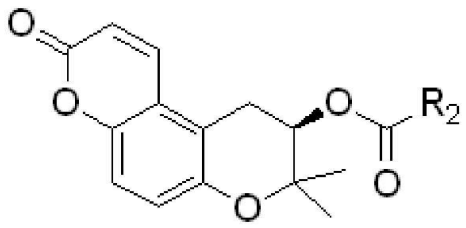
제 2항에 있어서, 상기 일반식 (I) 화합물은 R_1이 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 A 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 일반식 (I) 화합물은 (3s)-3-메틸-부-2테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터 (LM-1), (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터 (LM-2), (3s)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터 (LM-3)인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

(+)-데쿠르시놀의 구조이성체를 전구체로 하여 합성된 하기 일반식 (Ⅱ)로 표기되는 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

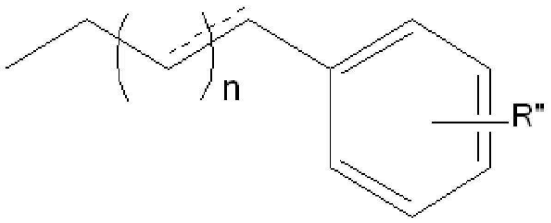


(Ⅱ)

상기식에서,

R_2는 하나이상의 R′ 로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{20} 알킬기, C_2 내지 C_{20} 알켄일기, C_2 내지 C_{20} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나이상의 치환기이며, 여기에서 R′ 는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로부터 선택된 치환기이고;

여기에서 A 치환기는



이며, 여기에서 R''는 *o, m, p* 위치에 임의로 치환 가능한 하나 이상의 치환기이고, 수소원자, 히드록시기, 아세테이트기, 할로겐원자, C_1 내지 C_4 저급 알킬기, C_1 내지 C_4 저급 알콕시기, C_1 내지 C_4 저급 알킬 에스테르 및 C_1 내지 C_4 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고;

n은 0 내지 4의 정수이며, (-------) 은 이중결합 또는 단일결합을 의미한다.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 일반식 (Ⅱ) 화합물은 R_2 은 할로겐원자 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬기, C_2 내지 C_{10} 알켄일기, C_2 내지 C_{10} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 치환기이며, 여기에서 A 치환기의 R''는 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 아민기, 할로겐원자, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기, 니트로기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 일반식 (Ⅱ) 화합물은 R_2이 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 A 치환기이고; n은 0 또는 1의 정수인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 일반식 (Ⅱ) 화합물은 (3s)-3-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-1), (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-2)인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

상기 제 1항의 일반식 (I) 또는 제 5항의 일반식(Ⅱ)로 표기되는 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료를 위한 약학조성물.

청구항 10

상기 제 1항의 일반식 (I) 또는 제 5항의 일반식(Ⅱ)로 표기되는 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 아토피성 피부염 질환의 예방 및 개선을 위한 건강기능식품.

청구항 11

제 10항에 있어서, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태인 건강기능식품.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 참당귀에서 분리된 (+)-데쿠르시놀(decursinol)의 구조이성체인 (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린((8s)-8-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydropyrano [2,3-g] coumarin)과 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노[3,2-f]쿠마린((6s)-6-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydropyrano[3,2-f]coumarin)을 제조 및 합성한 후 이를 다시 전구체로 한 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물들을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] [문헌 1] Hanifin JM et al., Guidelines of care for atopic dermatitis. *J. Am Acad. Dermatol.*, 50, pp391-404, 2004.

[0003] [문헌 2] Williams HC., Clinical practice. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.*, 352, pp2314-24, 2005.

[0004] [문헌 3] Oh JW et al., Nationwide study for epidemiological change of atopic dermatitis in school aged children between 1995 and 2000 and kindergarten aged children in 2003 in Korea, *Pediatr. Allergy*

Respir. Dis., 13, pp227-237, 2003.

[0005] [문헌 4] Colloff MJ., Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 127, pp322-327, 1992.

[0006] [문헌 5] Jeon SY et al., Correlation between house dust mite allergen concentrations in scalp dander and clinical severity of atopic dermatitis in children. *Pediatr. Allergy Respir. Dis.*, 9, pp32-40, 1999.

[0007] [문헌 6] Kino T et al., Tissue-specific glucocorticoid resistance hypersensitivity syndromes: multifactorial states of clinical importance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109, pp609-613, 2002.

[0008] [문헌 7] Lu B et al., Abnorm alities in monocyte recruitment and cytokine expression in monocyt e chemoattractant protein 1- deficient mice. *J. Exp. Med.*, 187, pp601-608, 1998.

[0009] [문헌 8] Karpus WJ et al., MIP-1 alpha and MCP-1 differentially regulate acute and relapsing autoimmune encephalomy elitis asell as Th1/Th2 lymphocyte differentiation. *J. Leukoc. Biol.*, 62, pp681-687, 1997.

[0010] [문헌 9] Harada A et al., Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J, Leukoc, Biol,*, 56, pp559-564, 1994.

[0011] [문헌 10] Fujimura M et al., Role of leukotriene B4 in bronchial hyperresponsiveness induced by interleukin 8. *Eur. Respir. J.*, 11, pp306-311, 1998

[0012] [문헌 11] Kurashima K et al., Increase of chemokine levels in sputum precedes exacerbation of acute asthma attacks. *J. Leukoc. Biol.*, 59, pp313-316, 1996

[0013] [문헌 12] Chi, H. J and Kim H. S. : Studies on the components of *Umbelliferae* Plants in Korea. *Kor. J. Pharmacogn.*, 1, pp.25, 1970.

[0014] [문헌 13] Bae, E. A. et al., Anti-Helicobacter pylori activity of herbal medicines. *Biol Pharm Bull.* 21, pp.990, 1998.

[0015] [문헌 14] Kim J. H et al., Decursin inhibits induction of inflammatory mediators by blocking nuclear factor-k B activation in macrophages. *Molecular Pharmacology*, 69(6), pp1783-1790, 2006.

[0016] [문헌 15] 한국등록특허 : 10-2007-18057

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0017] 아토피성 피부염은 소양증, 건조증, 습진성 병변, 그리고 각질 등이 특징으로 만성 재발성 결과를 보이는 만성 염증성 피부질환이다(Hanifin JM et al., Guidelines of care for atopic dermatitis. *J. Am Acad. Dermatol.*, 50, pp391-404, 2004). 최근 우리나라를 포함하여 세계적으로 아토피성 피부염의 발병률이 급격하게 증가하고 있는 추세이나, 아직 근본적으로 질병의 경과를 바꿀 수 있는 치료법이 개발되지 못하여 대중적인 약물 치료만이 시행되고 있는 상태이다(Williams HC., Clinical practice. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.*, 352, pp2314-24, 2005).

[0018] 아토피성 피부염의 병인기전은 아직 완전하게 밝혀지지 않았지만 환경 내에 흔한 물질(알레르겐)에 대한 과민한 면역반응(알레르기반응)으로 피부에 만성적인 염증반응을 유발시켜 아토피성 피부염이 발생하는 것으로 알려져 왔다(Oh JW et al., Nationwide study for epidemiological change of atopic dermatitis in school aged children between 1995 and 2000 and kindergarten aged children in 2003 in Korea. *Pediatr. Allergy Respir. Dis.*, 13, pp227-237, 2003). 특히 그 근거로 집먼지 진드기에 노출된 양에 비례하여 아토피성 피부염의 발병 빈도 (Colloff MJ., Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.*, 127, pp322-327, 1992)과 아토피성 피부염의 중증도간의 유의한 상관성을 들 수 있다(Jeon SY et al., Correlation between house dust mite allergen concentrations in scalp dander and clinical severity of atopic dermatitis in children. *Pediatr. Allergy Respir. Dis.*, 9, pp32-40,

1999). 또한 환경 내에서 집먼지 진드기에 대한 노출을 줄임으로써 아토피성 피부염의 중증도를 감소시킬 수 있다고 알려져 있다.

[0019] 스테로이드는 기관지천식 등의 염증성 질환에서 가장 널리 사용되는 효과적인 치료제이다. 최근 스테로이드에 대한 기전이 많이 밝혀지고 있으나, 아직은 그 기전을 완전히 이해하지 못한 상태이며 기관지 천식이나 류마티스 관절염 등의 환자들 중 일부는 스테로이드에 반응하지 않는 스테로이드 저항성을 보인다. 이러한 스테로이드 저항성을 보이는 환자들이 많지는 않으나 대개가 중증이고, 치료에 의한 합병증에 시달리며 치료비도 많이 들어 스테로이드 저항성의 기전을 밝히는 것은 조속히 해결해야 할 숙제이다(Kino T et al., Tissue-specific glucocorticoid resistance hypersensitivity syndromes: multifactorial states of clinical importance. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109, pp609-613, 2002).

[0020] 만성 염증성 반응에서는 많은 세포를 통해 섬유화에 관련된 종양성장인자(Tumor growth factor-β, TGF-β), IL-4 및 IL-13 등의 다양한 사이토카인이 분비된다. 사이토카인은 섬유모세포(fibroblast)를 활성화시키는 IL-6의 분비를 증가시킴으로써 많은 섬유모세포의 분화 및 증식을 일으키고 세포외기질(extra cellular matrix)을 과생산하여 세포 및 조직의 변형과 섬유화를 야기시킨다.

[0021] 아토피 피부염이 스테로이드 계통의 약제를 통해 치료가 되나, 만성화되면서 위와 같은 조직의 변형 및 섬유화로 인해 스테로이드 제재에 대한 내성을 보이게 하는 이유이다. 단핵구 화학유인물질 단백질-1(Monocyte Chemoattractant Protein-1;이하MCP-1)은 케모카인 수용체(Chemokine receptor;이하CCR2)에 결합하며, MCP-1유전자가 제거된 생쥐는 단핵구(monocytes)에 대한 화학주성이 손상을 받고 특정 균의 감염에 대하여 저항성이 약화되는것이 관찰되었으며(Lu B et al., Abnorm alities in monocyte recruitment and cytokine expression in monocyte chemoattractant protein 1-deficient mice. *J. Exp. Med.*, 187, pp601-608, 1998), 이러한 현상은 CCR2 유전자가 제거된 동물에서 관찰되는 증상과 유사하였다. 이 밖에도 MCP-1은 시험관에서 헬퍼T전구세포(Th0 cells)를 헬퍼T세포 싸이토카인(Th2 cytokines)을 분비하는 세포로 전환시킨다는 보고가 있다(Karpus WJ et al., MIP-1 alpha and MCP-1 differentially regulate acute and relapsing autoimmune encephalomy elitis asell as Th1/Th2 lymphocyte differentiation. *J. Leukoc. Biol.*, 62, pp681-687, 1997). 그리고 MCP-1을 정맥주사 하였을 때 IL-12의 생성은 감소되고 IL-4의 생성이 증가한다. 이는 간접적으로 IgE-의존적 알레르기 염증을 악화시킬 수 있음을 의미한다.

[0022] 초기염증반응에 중요한 IL-8은 기도상피세포에서 분비되는 중요한 염증성 케모카인으로써(Harada A et al., Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J, Leukoc, Biol,*, 56, pp559-564, 1994), IL-8에 의해 기관지과민성이 유발되고 알레르기비염이나 기관지천식 질환에서 증가되어 나타나며(Fujimura M et al., Role of leukotriene B4 in bronchial hyperresponsiveness induced by interleukin 8. *Eur. Respir. J.*, 11, pp306-311, 1998 ; Kurashima K et al., Increase of chemokine levels in sputum precedes exacerbation of acute asthma attacks. *J. Leukoc. Biol.*, 59, pp313-316, 1996) 스테로이드에 의해 억제된다.

[0023] (+)-데쿠르신(decursin)은 참당귀에서 분리된 물질로써 최근에 항암활성을 비롯하여 여러 가지 활성을 나타내어 주목 받고 있는 물질이다.

[0024] 참당귀(*Angelica gigas*)는 미나리과(umbelliferae)의 식물로써 한국산 당귀를 말하며, 어린순은 나물로 식용하고 뿌리는 진통효과, 신장독성 경감효과, 당뇨성 고혈압 치료 등 여러 가지 질환에 대한 약제로 사용하고 있다(Chi, H. J and Kim H. S. : Studies on the components of *Umbelliferae* Plants in Korea. *Kor. J. Pharmacogn.*, 1, pp.25, 1970). 이러한 여러 가지 활성을 나타내는 주요한 성분은 디하이드로피라노쿠마린(dihydropyranocoumarin) 계열의 물질인 (+)-데쿠르신(decursin), (+)-데쿠르시놀 안젤레이트(decursinol angelate)와 같이 (+)-데쿠르시놀(decursinol)[7-hydroxy-8,8-dimethyl-7,8-dihydro-*6H*-pyrano (3,2-g)chromen-2-one]의 2차 알코올(secondary alcohol)기가 에스터화된 물질들이다(Bae, E. A. et al., Anti-Helicobacter pylori activity of herbal medicines. *Biol Pharm Bull*. 21, pp.990, 1998).

[0025] 최근에는 (+)-데쿠르신이 염증반응을 매개하는 세포인 대식세포(macrophage)에서 NF-kB를 억제함으로써 염증반응을 유도하는 싸이토카인인 IL-8, MCP-1, TNF-a을 억제한다고 밝혀진 바 있다(Kim J. H et al., Decursin inhibits induction of inflammatory mediators by blocking nuclear factor-k B activation in macrophages. *Molecular Pharmacology*, 69(6), pp1783-1790, 2006).

[0026] 또한, 본 발명자에 의해 (+)-데쿠르시놀(decursinol)을 출발물질로 하여 당귀에 존재하지 않는 다양한 구조의

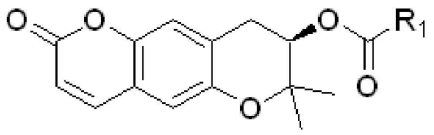
에스터(ester) 형태의 새로운 (+)-데쿠르신(decusrin) 유도체들을 합성하고 그들의 항아토피효과를 측정한 결과, 우수한 아토피 억제 효과를 확인함으로써 아토피성 피부염 치료제로 사용 가능성을 확인하여 특허결정을 통고받은 바 있다(한국등록특허 : 10-2007-18057).

[0027] 따라서 본 발명자는 참당귀에서 분리된 (+)-데쿠르시놀(decursinol)의 구조이성체인 (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린((8s)-8-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydropyrano [2,3-g] coumarin)과 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노[3,2-f]쿠마린((6s)-6-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydropyrano[3,2-f]coumarin)을 제조 및 합성한 후 이를 다시 전구체로 한 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 화합물들은 EoL-1 세포에서 진드기에 의해 유도된 아토피성 피부염증 반응을 나타내는 MCP-1, IL-6 및 IL-8의 분비량을 측정한 결과, 탁월한 아토피 억제 효과를 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

과제 해결수단

[0028] 상기 목적을 달성하기 위하여, (+)-데쿠르시놀의 구조이성체를 전구체로 하여 합성된 하기 일반식 (I)로 표기되는 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체(decursin-structural isomer synthesis derivative) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 1

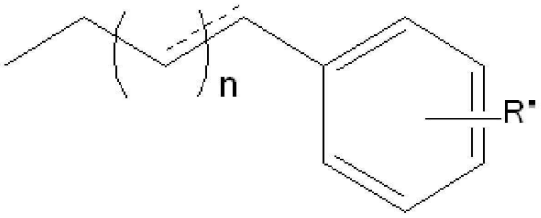
[0029] 

(I)

[0030] 상기식에서,

[0031] R_1은 하나이상의 R′ 로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{20} 알킬기, C_2 내지 C_{20} 알켄일기, C_2 내지 C_{20} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나이상의 치환기이며, 여기에서 R′ 는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로부터 선택된 치환기이고;

[0032] 여기에서 A 치환기는

[0033] 

[0034] 이며, 여기에서 R''는 *o, m, p* 위치에 임의로 치환 가능한 하나 이상의 치환기이고, 수소원자, 히드록시기, 아세테이트기, 할로겐원자, C_1 내지 C_4 저급 알킬기, C_1 내지 C_4 저급 알콕시기, C_1 내지 C_4 저급 알킬 에스테르 및 C_1 내지 C_4 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고;

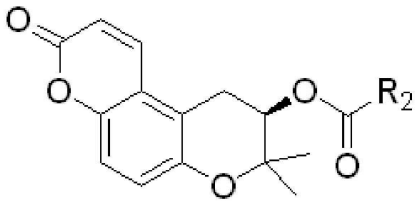
[0035] n은 0 내지 4의 정수이며, (-------) 은 이중결합 또는 단일결합을 의미한다.

[0036] 상기 일반식 (I) 화합물의 바람직한 화합물군으로는 R_1은 할로겐원자 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬기, C_2 내지 C_{10} 알켄일기, C_2 내지 C_{10} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 치환기이며, 여기에서 A 치환기의 R''는 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 아민기, 할로겐원자, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기, 니트로기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물군들이며, 보다 바람직하게는 R_1가 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 메

틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 A 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물군들이다.

[0037] 또한, 상기 목적을 달성하기 위하여, (+)-데쿠르시놀의 구조이성체를 전구체로 하여 합성된 하기 일반식 (Ⅱ)로 표기되는 신규 구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체(decursin-structural isomer synthesis derivative) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 2

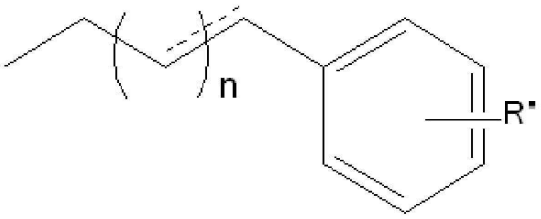
[0038] 

(Ⅱ)

[0039] 상기식에서,

[0040] R_2은 하나이상의 R′ 로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{20} 알킬기, C_2 내지 C_{20} 알켄일기, C_2 내지 C_{20} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 하나이상의 치환기이며, 여기에서 R′ 는 할로겐원자, 니트로기, 아민기 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로부터 선택된 치환기이고;

[0041] 여기에서 A 치환기는

[0042] 

[0043] 이며, 여기에서 R''는 *o, m, p* 위치에 임의로 치환 가능한 하나 이상의 치환기이고, 수소원자, 히드록시기, 아세테이트기, 할로겐원자, C_1 내지 C_4 저급 알킬기, C_1 내지 C_4 저급 알콕시기, C_1 내지 C_4 저급 알킬 에스테르 및 C_1 내지 C_4 저급 알킬 카르복시기로부터 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고;

[0044] n은 0 내지 4의 정수이며, (-------) 은 이중결합 또는 단일결합을 의미한다.

[0045] 상기 일반식 (Ⅱ) 화합물의 바람직한 화합물군으로는 R_2은 할로겐원자 또는 C_1 내지 C_4 저급 알킬기로 치환되거나 비치환된 C_1 내지 C_{10} 알킬기, C_2 내지 C_{10} 알켄일기, C_2 내지 C_{10} 알키닐기 및 A 치환기로 구성되는 군으로부터 선택된 치환기이며, 여기에서 A 치환기의 R''는 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 아민기, 할로겐원자, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기, 니트로기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물군들이며, 보다 바람직하게는 R_2가 *o, m, p* 위치에 치환된 수소원자, 히드록시기, 메틸기, 에틸기, 메톡시기, 에톡시기 또는 아세틸기로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 A 치환기이고; n은 o 또는 1의 정수인 화합물군들이다.

[0046] 가장 바람직하게는 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 화합물로는 하기와 같은 화합물들을 들 수 있으며, 본 발명은 발명의 범위를 이에 제한하고자 함이 아니다.

[0047] (3s)-3-메틸-부-2테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터 (LM-1),
(3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터 (LM-2),
(3s)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터

(LM-3), (3s)-3-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-1) 또는 (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-2).

[0048] 상기 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ)로 표시되는 본 발명의 화합물들은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용가능한 염으로 제조될 수 있다.

[0049] 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산 (free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올 (예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[0050] 이 때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산 (maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산 (propionic acid), 구연산 (citric acid), 젖산 (lactic acid), 글리콜산 (glycollic acid), 글루콘산 (gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산 (glutaric acid), 글루쿠론산 (glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 히드로 아이오딕산 등을 사용할 수 있다.

[0051] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이 때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

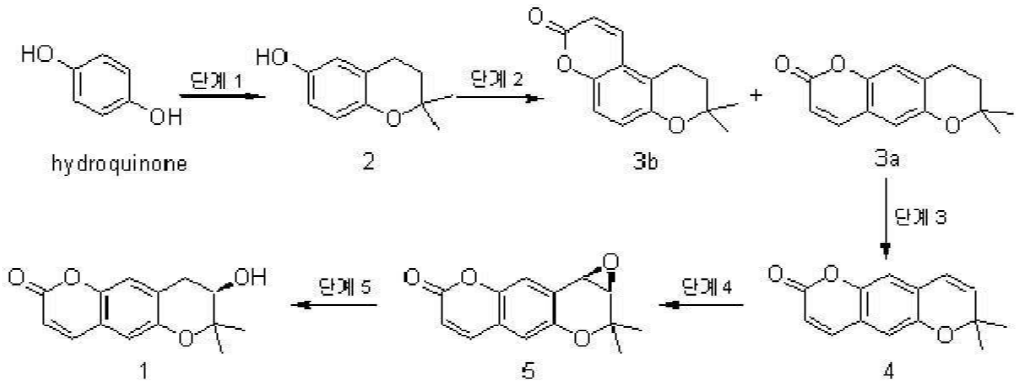
[0052] 상기의 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성기의 염을 포함한다. 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염이 포함되며, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 (메실레이트) 및 *p*-톨루엔설포네이트 (토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

[0053] 본 발명의 다른 목적은 상기 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 화합물의 제조방법을 제공하는 것으로, 하기의 반응식들에 도시된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있지만, 이들 예로만 한정되는 것은 아니다.

[0054] 하기의 반응식들은 본 발명의 대표적인 화합물들의 제조방법을 제조 단계별로 나타내는 것으로 본 발명의 여러 화합물들은 반응식 1 내지 반응식 5의 합성과정에서 사용되는 시약, 용매 및 반응 순서를 바꾸는 등의 작은 변경으로 제조될 수 있다. 본 발명의 몇몇 화합물들은 반응식 1 내지 반응식 5의 범주에 포함되지 않는 과정에 따라 합성되었으며, 이러한 화합물들에 대한 상세한 합성 과정은 이들 각각의 실시예에 설명되어 있다.

반응식 1

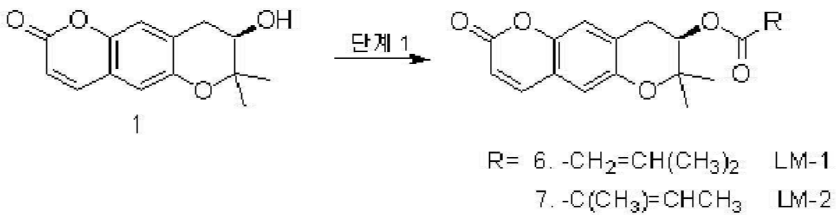
[0055]



[0056] 반응식 1은 상용 화합물 또는 기존의 알려진 방법에 의하여 합성된 화합물을 제조하기 위한 5단계 제조 과정을 나타낸다.

[0057] 제 1단계에서는 하이드로퀴논(hydroquinone)을 85%의 포름산에 용해시키고 2-메틸-3-부텐-2-올을 넣고 70 내지 130℃정도, 바람직하게는 90 내지 110℃에서 가열환류 시키면서 반응을 수행한다. 반응 시간은 1 내지 10시간동안 수행할 수 있고 바람직하게는 2 내지 6시간 동안 교반한 후 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 6-하이드록시-2,2-디메틸 크로멘 (2)을 제조할 수 있다. 제 2단계에서는 6-하이드록시-2,2-디메틸 크로멘 (2)을 에틸 프로피오레이트(ethyl propiolate)에 용해시키고 여기에 염화아연(zinc chloride)을 넣고 약 90 내지 150℃, 바람직하게는 100 내지 120℃ 정도에서 가열환류 시키면서 반응을 수행한다. 1 내지 5시간, 바람직하게는 2 내지 4시간 정도 교반 하면서 반응을 진행시켜 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 각각 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (3a)과 7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노 [3,2-f] 크로멘-2-온 (3b)을 제조할 수 있다. 제 3단계에서는 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (3a)을 벤젠에 용해시켜 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)을 넣고 가열환류 하면서 반응을 수행한다. 반응시간은 40 내지 160시간은 교반시켜야 하며 바람직하게는 60 내지 120시간 동안 교반한 후 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 7,7-디메틸-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (4)를 제조할 수 있다. 제 4단계에서는 7,7-디메틸-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (4)을 아세토니트릴 용액에 용해시키고 (S, S)-(+), N, N'-비스(3,5-디-테트 부틸 살리 시리딘)-1,2-시클로헥산디아미노 망간네스(Ⅲ) 클로라이드 ((S, S)-(+),N,N'-Bis(3,5-di-tert- butyl-salicylidene)-1,2-cyclohexane-diaminomanganese(Ⅲ) chloride)촉매를 넣고 다음 소듐 테트라보레이트 데카하이드레이트(sodium tetraborate decahydrate)가 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(ethylene diamine tetraacetic acid disodium salt solution)에 있는 완충용액에 테트라 부틸 암모늄 비스술페이트(tetra butylammonium bisulfate)를 용해시켜 넣어준다. 이 혼합물을 -20 내지 0℃, 바람직하게는 0℃까지 온도를 낮춰준 후 1,1,1-트라이플루오로아세톤(1,1,1-trifluoro acetone)을 넣어주고 옥손이 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(ethylene diamine tetraacetic acid disodium salt solution)에 용해되여 있는 용액과 나트륨 바이카보네이트 수용액을 교반하면서 천천히 넣어준 다음 -20 내지 0℃, 바람직하게는 0℃에서 반응을 수행한다. 반응시간은 1 내지 2시간, 바람직하게는 약 1시간 동안 교반시킨 후 반응액을 물로 처리하고 에틸 에테르로 추출하여 유기층을 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 (8s, 9s)-8,9-에폭시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노[2,3g]크로멘-온 (5)을 제조할 수 있다. 제 4단계의 생성물이 불안정하므로 바로 그 다음 단계로 반응을 진행한다. 제 5단계에서는 (8s, 9s)-8,9-에폭시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노[2,3g]크로멘-온 (5)을 테트라하이드로 푸란에 용해시켜 나트륨 시아노브롬하이드리드(sodium cyanoborohydride)와 보론트리플루오라이드 디에틸이써레이트(boron trifluoride diethyl etherate)를 넣고 -20 내지 30℃, 바람직하게는 0℃에서 반응을 수행하다가 상온에서 수행한다. 반응시간은 0℃에서 0.5 내지 5시간, 바람직하게는 0.5 내지 1.5시간 동안 교반시키고 상온에서는 0 내지 5시간, 바람직하게는 1 내지 2시간 동안 교반하여 반응액을 수포화 탄산수소나트륨으로 처리후 초산에틸로 추출하여 유기층을 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린 (1) 을 제조할 수 있다.

반응식 2



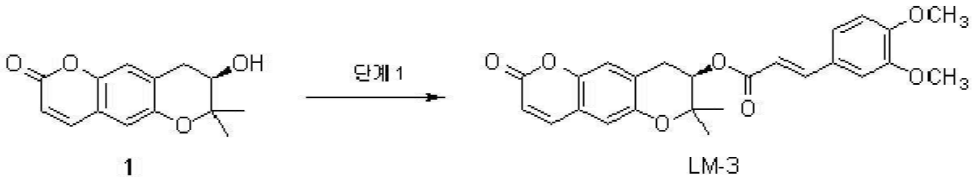
[0058]

[0059] 반응식 2는 상용 화합물 또는 기존의 알려진 방법에 의하여 합성된 화합물을 제조하기 위한 1단계의 제조과정을 나타낸다.

[0060] 제 1단계에서는 3,3-디메틸아크릴산과 엔젤산을 각각 디클로로메탄으로 용해시키고 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP(8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린

(1) 을 넣고 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지 않지만 10 내지 50℃, 바람직하게 30 내지 45℃, 반응시간은 30 내지 70 시간, 바람직하게는 40 내지 60시간 정도 교반한다. 여액은 감압농축 하였으며 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 분리를 통해 각각 (3s)-3-메틸-부-2테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(LM-1)와 (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(LM-2) 를 제조할 수 있다.

반응식 3



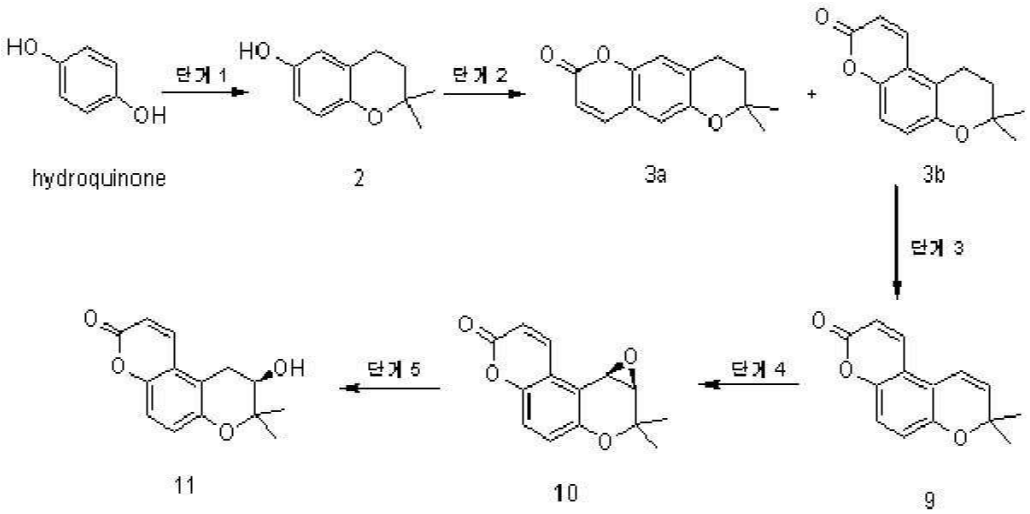
[0061]

[0062] 반응식 3은 상용 화합물 또는 기존의 알려진 방법에 의하여 합성된 화합물을 제조하기 위한 1단계의 제조과정을 나타낸다.

[0063] 제 1 단계에서는 3,4-디메톡시신남산을 디클로로메탄으로 용해시키고 1,3-디사이클로 헥실카보디이미드(DCC) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린(1)을 넣고 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지 않지만 20 내지 40℃, 바람직하게는 상온 또는 40℃으로, 반응시간은 10 내지 48시간, 바람직하게는 20 내지 40시간정도 교반한다. 여액은 감압농축 하였으며 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 분리를 통해 (3s)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(LM-3)를 제조할 수 있다.

[0064]

반응식 4



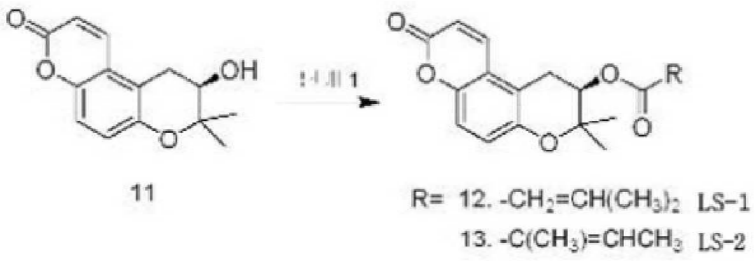
[0065]

[0066] 반응식 4은 상용 화합물 또는 기존의 알려진 방법에 의하여 합성된 화합물을 제조하기 위한 5단계 제조 과정을 나타낸다.

[0067] 제 1단계에서는 하이드로퀴논(hydroquinone)을 85%의 포름산에 용해시키고 2-메틸-3-부텐-2-올을 넣고 70 내지 130℃정도, 바람직하게는 90 내지 110℃에서 가열환류 시키면서 반응을 수행한다. 반응 시간은 1 내지 10시간동안 수행할 수 있고 바람직하게는 2 내지 6시간 동안 교반한 후 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 6-하이드록시-2,2-디메틸 크로멘 (2)을 제조할 수 있다. 제 2단계에서는 6-하이드록시-2,2-디메틸 크로멘 (2)을 에틸 프로피오레이트(ethyl propiolate)에 용해시키고 여기에 염화아연(zinc chloride)을 넣고 약 90 내지 150℃, 바람직하게는 100 내지 120℃ 정도에서 가열환류 시키면서 반응을 수행한다. 1 내지 5시간, 바람직하게는 2 내지 4시간 정도 교반 하면서 반응을 진행시켜 반응액을 상온으로 냉각시킨

후 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 각각 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (3a)과 7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노 [3,2-f] 크로멘-2-온 (3b)을 제조할 수 있다. 제 3단계에서는 7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노 [3,2-f] 크로멘-2-온 (3b)을 벤젠에 용해시켜 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)을 넣고 가열환류 하면서 반응을 수행한다. 반응시간은 40 내지 160시간, 바람직하게는 60 내지 120시간 동안 교반한 후 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 각각 7,7-디메틸-7H-피라노 [3,2-f]크로멘-2-온 (9)를 제조할 수 있다. 제 4단계에서는 7-디메틸-7H-피라노 [3,2-f]크로멘-2-온 (9)을 아세토니트릴 용액에 용해시키고 (S, S)-(+), N, N'-비스(3,5-디-테트 부틸 살리 시리딘)-1,2-시클로헥산디아미노 망간네스(Ⅲ) 클로라이드 ((S,S)-(+),N,N'-Bis(3,5-di-tert-butyl- salicylidene)-1,2-cyclohexane-diaminomanganese(Ⅲ) chloride) 촉매를 넣고 다음 소듐 테트라보레이트 데카하이드레이트(sodium tetraborate decahydrate)가 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(ethylene diamine tetraacetic acid disodium salt solution)에 있는 완충용액에 테트라 부틸 암모늄 비스술페이트(tetra butylammonium bisulfate)를 용해시켜 넣어준다. 이 혼합물을 -20 내지 0℃, 바람직하게는 0℃로 온도를 낮춘 후, 1,1,1-트라이플루오로아세톤(1,1,1-trifluoro acetone)을 넣어주고 따라서 옥손이 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(ethylene diamine tetraacetic acid disodium salt solution)에 용해되여 있는 용액과 나트륨 바이카보네이트 수용액을 교반하면서 천천히 넣어주고 -20 내지 0℃, 바람직하게는 0℃에서, 반응시간은 0.5 내지 5시간, 바람직하게는 1 내지 2시간 동안 교반시킨 후 반응액을 물로 처리하고 에틸 에테르로 추출하여 유기층을 농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼분리를 통해 (5s, 6s)-5,6-에폭시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노[3,2-f]크로멘-온 (10)을 제조할 수 있다. 제 4단계의 생성물이 불안정하므로 바로 그 다음 단계로 반응을 진행시켰다. 제 5단계에서는 (5s, 6s)-5,6-에폭시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노[3,2-f]크로멘-온 (10) 을 테트라하이드로 푸란에 용해시켜 나트륨 시아노브롬하이드리드(sodium cyanoborohydride)와 보론트리플루 오라이드 디에틸이써레이트(boron trifluoride diethyl etherate)를 넣고 -20 내지 30℃, 바람직하게는 0℃에서 반응을 수행하다가 상온에서 수행한다. 반응시간은 0℃에서 0.5 내지 5시간, 바람직하게는 0.5 내지 1.5시간 동안 교반시키고 상온에서는 0 내지 2시간, 바람직하게는 1 내지 2시간 동안 교반하여 반응액을 수포화 탄산수소나트륨으로 처리후 초산에틸로 추출하여 유기층을 농축하여 얻은 잔사를실리카겔 컬럼분리를 통해 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠마린 (11) 을 제조할 수 있다.

반응식 5



[0068]

[0069] 반응식 5는 상용 화합물 또는 기존의 알려진 방법에 의하여 합성된 화합물을 제조하기 위한 1단계의 제조과정을 나타낸다.

[0070] 제 1단계에서는 3,3-디메틸아크릴산과 엔젤산을 각각 디클로로메탄으로 용해시키고 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카프보이아마이드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠마린 (11)을 넣고 반응을 수행한다. 반응 온도는 특별히 제한되지 않지만 10 내지 40℃, 바람직하게 20 내지 40℃, 반응시간은 30 내지 70 시간, 바람직하게는 40 내지 60시간 정도 교반하였다. 여액은 감압농축 하였으며 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 분리를 통해 (3s)-3-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-1)와 (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-2)를 제조할 수 있다.

[0071] 상기 제조방법으로 얻어진 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 을 유효성분으로 함유하는 조성물은 진드기에 의해 유도된 MCP-1, IL-6, IL-8의 분비 억제 효과를 확인함으로써, 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료에 효과적인 약학 조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

[0072] 따라서, 본 발명은 상기 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 로 표기되는 신규구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (decursin-structural isomer synthesis derivative) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료를 위한 약학조성물을 제공한다.

[0073] 본 발명의 상기 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ) 화합물을 포함하는 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0075] 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0076] 상세하게는, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로스 (sucrose), 락토오스 (lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0077] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물은 0.0001 ~ 100 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 ~ 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다. 조성물에서 본 발명의 화합물은 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 ~ 50 중량%의 함량으로 배합될 수 있다.

[0078] 또한, 본 발명의 화합물의 약학적 투여 형태는 이들의 약학적 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.

[0079] 본 발명의 약학 조성물은 쥐, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0080] 본 발명은 상기 일반식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ)로 표기되는 신규구조의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (decursin-structural isomer synthesis derivative) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료를 위한 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0081] 본 발명의 화합물은 아토피성 피부염 질환의 예방 및 개선을 위한 약제, 식품 및 음료 등에 다양하게 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있고, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 사용할 수 있다.

[0082] 본 발명의 화합물은 독성 및 부작용은 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있는 약제이다.

[0083] 본 발명의 상기 화합물은 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료를 목적으로 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 이 때, 식품 또는 음료 중의 상기 화합물의 양은 일반적으로 본 발명의 건강식품 조성물은 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100 ㎖를 기준으로 0.02 내지 30 g, 바람직하게는 0.3 내지 10 g의 비율로 가할 수 있다.

[0084] 본 발명의 건강 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 것 외에 액체성분에는

특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등의 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ㎖당 일반적으로 약 1 내지 20g, 바람직하게는 약 5 내지 12g이다.

[0085] 상기 외에 본 발명의 화합물은 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물들은 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

효 과

[0086] 상기와 같이 본 발명의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체(decursin-structural isomer synthesis derivative) 화합물들은 EoL-1 세포에서 진드기에 의해 유도된 아토피성 피부염증 반응을 나타내는 MCP-1, IL-6 및 IL-8의 분비량을 효과적으로 억제하므로 아토피성 피부염 질환의 예방 및 치료를 위한 약학 조성물 및 건강기능식품을 제공할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0087] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0088] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[0089] **참조예 1. 시약 및 기기**

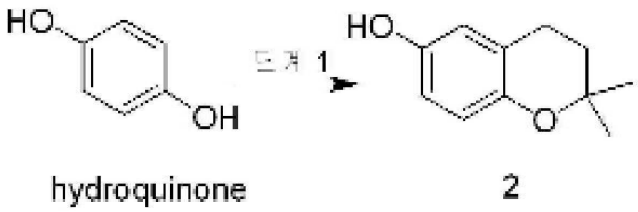
[0090] 분석기기로는 ^{1}H-NMR (400MHz) 스펙트로미터(spectrometer, JNM-AL 400, JEOL Ltd., 일본), 멜팅 포인터(Melting pointer, Yamako, MD-S3, 일본), 질량분석기(MS, PE SCIX API 2000 MS/MS, 캐나다), 광학 측정기(Polarimeter, JASCO DIP-370, 일본)를 사용하였다. 각종 시약들은 알드리치사(Aldrich Chemical Co.)의 제품을 사용하였으며 기타 용매는 1급 이상의 시약을 정제하지 않고 사용하였다. 합성한 물질들의 정제를 위하여 실리카겔(Silica gel, Merck, 230-400 mesh)을 사용하였다.

[0091] **참조예 2. EoL-1 배양**

[0092] 사람의 호산구(eosinophil)인 EoL-1 (eosinophilic leukemia cell, 일본세포주은행) 세포를 2.0 x 10^{5}/m로 RPMI 1640 배지, 항생물질 (페니실린 10^{4} U/㎖, 스트렙토마이신 10 mg/㎖, 암포테리신 B 25 ㎍/㎖)과 10% FBS를 넣고, 37℃ CO_2 배양기에서 3일간 배양하였다.

[0093] **실시예 1. (3s)-3-메틸-부-2테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(6)((3s)-3methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]chromen-3-yl-ester)의 제조**

[0094] 1-1. 6-하이드록시-2,2-디메틸 크로멘 (2)(6-hydroxy-2,2-dimethyl chroman)중간체의 제조



[0095]

[0096] 상기반응식에서 나타난 바와 같이 라운드 플라스크에 하이드로퀴논(hydroquinone, 220g, 1.998mol)을 85%의 포름산에 500ml에 용해시키고 2-메틸-3-부텐-2-올(109ml, 1.043mol)을 넣고 100℃정도에서 4시간동안 교반하면서 환류 시켰다. 반응용액을 냉각 시키고 2000ml의 물에 넣은후 $NaHCO_3$로 PH 7-8로 중화시키고 800ml의 아세트산 에틸로 3번 추출하여 무수 황산나트륨으로 탈수 시킨 후 감압농축하여 실리카겔 컬럼 분리를 통해 물성치를 갖는 6-하이드록시-2,2-디메틸 크로멘 (2)61.33g을 얻었다.

[0097] 수율: 33%;

[0098] 적갈색의 결정;

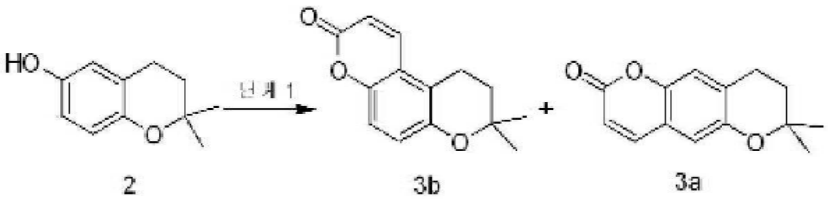
[0099] R_f=0.50(n-Hexane:ethylacetate=2:1);

[0100] mp=72-73℃;

[0101] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 6.645-6.555 (m, 3H), 6.352 (s, OH), 2.654 (t, *J*=6.8, 2H), 1.736 (t, *J*=6.8, 2H), 1.29 7(s, 6H);

[0102] MS(*m/z*)179.4(M+H)$^+$.

[0103] 1-2. 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노[2,3-g]크로멘-2-온 (3a) (7,7-dimethyl-8,9-dihydro-7H-pyrano[2,3-g]chromen-2-one)과 7,7-디메틸-5.6-디하이드로-7H-피라노[3,2-f]크로멘-2-온(3b)(7,7-dimethyl-5,6-dihydro-7H-pyrano [3,2-f]chromen-2-one)중간체의 제조



[0104]

[0105] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-1의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 6-하이드록시-2,2-이메틸 크로멘 (2) (50g, 0.281mol)를 넣고 에틸 프로피오레이트(ethyl propiolate, 42.8ml, 0.421mol)에 용해시킨 후 여기에 염화아연(38.5g, 0.282mol)을 넣고 110℃ 1.5시간 교반하면서 환류 시켰다. 반응 용액에 5% 염화수소 수용액을 넣고 아세트산 에틸로 추출하고 감압농축하여 실리카겔 컬럼 분리를 통하여 물성치를 갖는 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노 [2,3-g] 크로멘-2-온 (3a) 8.41g과 7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노 [3,2-f] 크로멘-2-온 (3b) 17.5g을 얻었다.

[0106] 화합물: 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노 [2,3-g] 크로멘-2-온 (3a)

[0107] 수율: 13%;

[0108] 백색고체상(solid);

[0109] R_f=0.46(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

[0110] mp= 138-139℃;

[0111] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.594 (d, *J*=9.52 1H), 7.052 (s, 1H), 6.850 (s, 1H), 6.356 (d, *J*=9.52, 1H), 2.885 (t, *J*=6.70 2H), 1.845 (t, *J*=6.70, 2H), 1.3489(s, 6H);

[0112] MS(*m/z*)231.4(M+H)$^{+}$.

[0113]

[0114] 화합물: 7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노 [3,2-f] 크로멘-2-온 (3b)

[0115] 수율: 27.1%;

[0116] 연한 황색 고체상(solid);

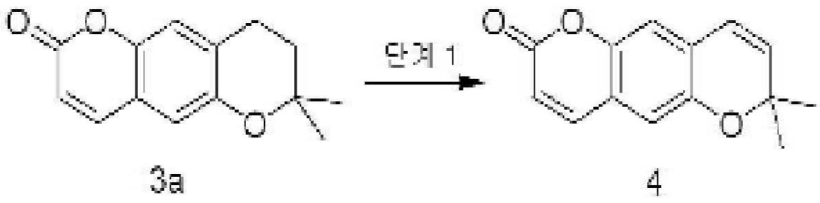
[0117] R_f=0.33(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

[0118] mp= 135.5-136.5℃;

[0119] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.860 (d, *J*=9.76 1H), 7.120 (d, *J*=9.00 1H), 6.991 (d, *J*=9.04 1H), 6.442 (d, *J*=9.76, 1H), 2.905 (t, *J*=6.82 2H), 1.895 (t, *J*=6.84, 2H), 1.350(s, 6H);

[0120] MS(*m/z*)231.4(M+H)$^{+}$.

[0121] 1-3. 7,7-디메틸-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (4)(7,7-dimethyl- 7H-pyrano [2,3-g]chromen-2-one)중간체의 제조

[0122] 

[0123] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-2의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온(3a)(5.5g, 23.8mmol)을 넣고 500ml의 벤젠에 용해시킨 후 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(10.9g, 48.0mmol)을 넣고 80시간동안 교반하면서 환류시켰다. 반응 용액을 수포화 $NaHSO_3$로 처리한 후 디에틸에테르로 추출한후 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압 농축하여 실리카겔 컬럼분리를 통하여 물성치를 갖는 7,7-디메틸-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (4)를 4.7g을 얻었다.

[0124] 수율: 86.5%;

[0125] 연한 황색 고체성(solid);

[0126] R_f=0.49(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

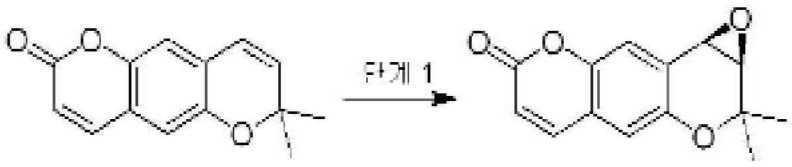
[0127] mp= 124-125℃;

[0128] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.578 (d, *J*=9.60, 1H), 6.947 (s, 1H), 6.832 (s, 1H), 6.371 (t, *J*=10.2, 2H), 5.840 (d, *J*=10.00 1H), 1.451 (s, 6H);

[0129] MS(*m/z*)229.3(M+H)$^{+}$.

[0130]

[0131] 1-4. (8s, 9s)-8,9-에폭시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노[2,3g]크로멘-온(5)((8s,9s)-8,9-epoxy-7,7-dimethyl-8,9- dihydro-7H-pyrano [2,3-g]chromen-2-one)중간체의 제조



4 5

[0132]

[0133] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-3의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 7,7-디메틸-7H-피라노 [2,3-g]크로멘-2-온 (4) (987.9mg, 4.33mmol)을 넣고 아세토니트릴 용액 50ml에 용해시킨후 상온에서 (S, S)-(+), N, N'-비스(3,5-디-테트 부틸 살리 시리딘)-1,2-시클로헥산디아미노 망간네스(Ⅲ) 클로라이드(57mg, 0.09mmol)를 넣고 다음 소듐 테트라보레이트 데카하이드레이트(sodium tetraborate decahydrate)가 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(ethylene diamine tetraacetic acid disodium salt solution)에 있는 완충용액에 테트라 부틸 암모늄 비스술페이트(tetra butylammonium bisulfate)를 용해시킨 용액 35ml을 넣어준다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시킨 후 1,1,1-트라이플루오로아세톤(0.5ml)을 넣어주고 따라서 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(50ml)에 옥손(10.25g, 16.61mmol)을 첨가한 용액과 나트륨 바이카보네이트(3g, 35.7mmol) 수용액 50ml을 교반하면서 천천히 넣어주고 0℃에 1시간 동안 교반하면서 반응을 시킨다. 반응 혼합액을 물로 처리하고 디에틸에테르로 추출하고 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수 시킨 후 감압농축하여 실리카겔 컬럼 분리를 통해 물성치를 갖는 (8s, 9s)-8,9-에폭시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로-7H-피라노[2,3g]크로멘-온 (5) 545.7mg을 얻었다.

[0134] 수율: 51.6%;

[0135] 연한황색의 고체상(solid);

[0136] R_f=0.31(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

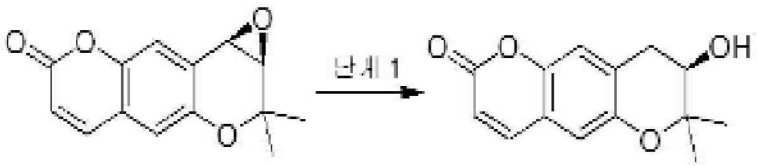
[0137] mp=120-121;

[0138] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.606 (d, *J*=9.52, 1H), 7.344 (s, 1H), 6.902 (s, 1H), 6.417 (d, *J*=9.52, 1H), 3.966 (d, *J*=4.4, 1H), 3.553 (d, *J*=4.4 1H), 1.600 (s, 3H), 1.260 (s, 3H);

[0139] MS(*m/z*)245.2$(M+H)^+$;

[0140] $[\alpha]_D^{25}$=11.2 (c 3, $CHCl_3$).

[0141] 1-5. (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린(1)((8s)-8-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydropyrano[2,3-g] coumarin)중간체의 제조



5 1

[0142]

[0143] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-4의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 (8s, 9s)-8,9-에폭시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로-6H-피라노[2,3g]크로멘-온(5) (420.3mg, 1.72mmol)을 넣고 테트라히드로 푸란(90ml)에 용해시켜 나트륨 시아노브롬하이드리드(132mg, 2.1mmol)와 보론트리플루오라이드 디에틸이써레이트(216mg, 1.52mmol)를 넣고 0℃에서 반응을 수행하다가 상온에서 0.5시간 교반한다. 반응 혼합물을 수포화 $NaHCO_3$로 처리하고 아세트산 에틸로 추출하여 유기층을 감압농축하여 실리카겔 컬럼분리를 통하여 물성치를 (8s)-8-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydropyrano[2,3-g]coumarin(1) 315.3mg 얻었다.

[0144] 수율: 74.4%;

[0145] 백색의 고체상(solid)

[0146] R_f=0.26(n-Hexane:ethylacetate=1:1);

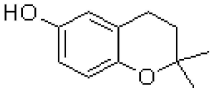
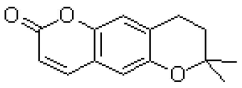
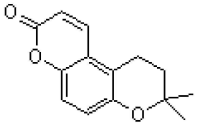
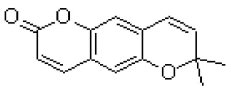
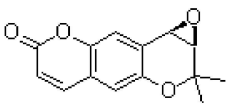
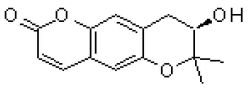
[0147] mp= 161.5-162.5℃;

[0148] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.587 (d, *J*=9.60, 1H), 7.043 (s, 1H), 6.898 (s, 1H), 6.341 (d, *J*=9.60, 1H), 3.868 (t, *J*=5.2, 1H), 3.163 (dd, *J*=4.8, 11.2, 1H), 2.891 (dd, *J*=5.6, 11.6, 1H), 1.381 (s, 3H), 1.335 (s, 3H);

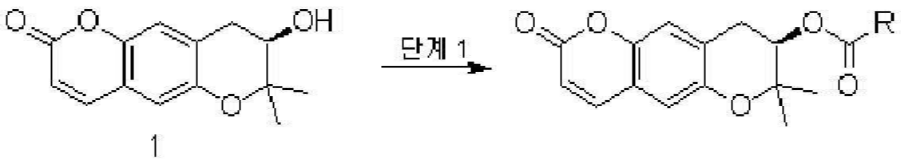
[0149] MS(*m/z*)247.4$(M+H)^+$;

[0150] $[\alpha]_D^{25}$=30.2 (c 0.5, $CHCl_3$).

[0151]

No.	물질	Compound	분자량	structure
1	2	6-hydroxy-2,2-dimethyl chroman	178.23	
2	3a	7,7-dimethyl-8,9-dihydro-7H-pyrano [2,3-g]chromen-2-one	230.26	
	3b	7,7-dimethyl-5,6-dihydro-7H-pyrano [3,2-f]chromen-2-one	230.26	
3	4	7,7-dimethyl-7H-pyrano [2,3-g]chromen-2-one	228.24	
4	5	(8s,9s)-8,9-epoxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydro-7H-pyrano [2,3-g]chromen-2-one	244.24	
5	1	(8s)-8-hydroxy-7,7-dimethyl-8,9-dihydropyrano [2,3-g] coumarin	246.26	

[0152] 1-6. (3s)-3-메틸-부-2테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(6)((3s)-3methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]chromen-3-yl-ester)의 제조



1

R= 6. $-CH_2=CH(CH_3)_2$ LM-1

7. $-C(CH_3)=CHCH_3$ LM-2

[0153]

[0154] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-5의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 3,3-디메틸아크릴산(34mg, 0.34mmol)을 넣고 10ml의 디클로로메탄으로 용해시키고 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(101mg, 0.49mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(30mg, 0.246mmol)과 (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린(1) (60.5mg, 0.265mmol)을 넣고 38℃에서 48시간동안 교반하면서 환류시킨다. 반

응 혼합액을 감압농축하여 실리카겔 컬럼을 통하여 물성치를 갖는 (3s)-3-메틸-부-2테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(LM-1) 57.7mg을 얻어 실험예의 시료로 사용하였다.

[0155] 수율: 66.3%;

[0156] 백색의 고체상(solid)

[0157] R_f=0.49(n-Hexane:ethylacetate=2:1);

[0158] mp= 117-118℃;

[0159] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ ppm 7.605 (d, *J*=9.60, 1H), 7.034 (s, 1H), 6.920 (s, 1H), 6.365 (d, *J*=9.60, 1H), 5.665 (s, 1H), 5.078 (t, *J*=5.00, 1H), 3.25 (dd, *J*=6, 18.0, 1H), 2.897 (dd, *J*=4.4, 18.0, 1H), 2.154 (s, 3H), 1.881 (s, 3H), 1.548 (s, 6H);

[0160] MS(*m/z*)329.3$(M+H)^+$;

[0161] $[\alpha]_D^{25}$=12.1 (c 3, $CHCl_3$).

[0162] **실시예 2. (3s)-시스-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(7)((3s)-2-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]chromen-3-yl-ester)의 제조**

[0163] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-5의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 엔젤산 (25mg, 0.25 mmol)을 넣고 10ml의 디클로로메탄으로 용해시키고 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(49mg, 0.237mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(17mg, 0.139mmol)과 (8s)-8-히드록시-7,7-디메틸-8,9-디히드로피라노[2,3-g] 쿠마린(1) (28.8mg, 0.117mmol)을 넣고 38℃에서 58시간동안 교반하면서 환류시킨다. 반응 혼합액을 감압농축하여 실리카겔 컬럼을 통하여 물성치를 갖는 (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(LM-2) 26.4mg을 얻어 실험예의 시료로 사용하였다.

[0164] 수율: 68.7%;

[0165] 백색의 고체상(solid)

[0166] R_f=0.50(n-Hexane:ethylacetate=2:1);

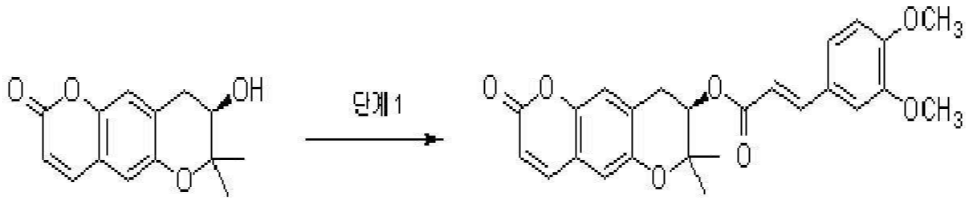
[0167] mp= 106-107℃;

[0168] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ ppm 7.610 (d, *J*=9.60, 1H), 7.034 (s, 1H), 6.930 (s, 1H), 6.82 (g, *J*=4.2, 1H), 6.371 (d, *J*=9.60, 1H), 5.086 (t, *J*=5.2, 1H), 3.267 (dd, *J*=4.8, 18.4, 1H), 2.914 (dd, *J*=5.4, 18.2, 1H), 1.766 (d, *J*=7.2 3H), 1.588 (s, 3H), 1.356 (d, *J*=6.4, 6H).

[0169] MS(*m/z*)329.3$(M+H)^+$;

[0170] $[\alpha]_D^{25}$=8.7 (c 1, $CHCl_3$).

[0171] **실시예 3. (3s)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(8)((3s)-3- (3,4-dimethoxy-phenyl)-acrylicacid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4- dihydro-2H-pyrano[2,3-g]chromen-3-yl-ester)의 제조**



1 LM-3

[0172]

[0173] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-5의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 3,4-디메톡시신남산(208mg, 0.999 mmol)을 넣고 20ml의 디클로로메탄으로 용해시키고 1,3-디사이클로헥실카보디이미드(289.2mg, 0.1.402mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(57.4mg, 0.47mmol)과 (8s)-8-하이드록시-7,7-디메틸-8,9-디하이드로피라노 [2,3-g] 쿠마린(1) (150.3mg, 0.659mmol)을 넣고 상온에서 24시간 교반시켰다. 반응 혼합액을 감압농축하여 실리카겔 컬럼을 통하여 물성치를 갖는 ((3s)-3-(3,4-디메톡시-페닐)-아크릴산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[2,3-g]크로멘-3-일-에스터(LM-3) 235.6mg을 얻어 실험예의 시료로 사용하였다.

[0174] 수율: 81.9%;

[0175] 백색의 고체상(solid);

[0176] R_f=0.42(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

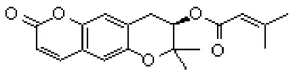
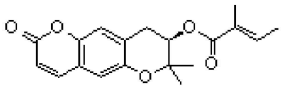
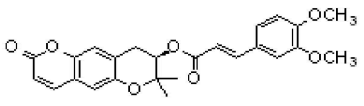
[0177] mp= 182-183℃;

[0178] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ ppm 7.641 (d, *J*=9.2, 1H), 7.609 (d, *J*=2.8, 1H), 7.081 (dd, *J*=1.8, 5.2, 1H), 7.062 (s, 1H), 7.020 (d, *J*=1.6, 1H), 6.958 (s, 1H), 6.848 (d, *J*=8.4, 1H), 6.376 (d, *J*=9.2, 1H), 6.292 (d, *J*=15.6, 1H), 5.20. (t, *J*=4.8, 1H), 3.899 (d, *J*=6.0 6H), 3.304 (dd, *J*=5.2, 18.0, 1H), 2.980 (dd, *J*=4.4, 18.0, 1H), 1.419 (s, 3H), 1.370 (s, 3H);

[0179] MS(*m/z*)436.9$(M+H)^+$;

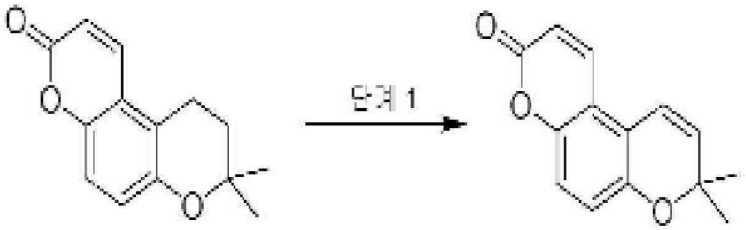
[0180] $[\alpha]_D^{25}$=37.9 (c 2, $CHCl_3$).

[0181]

No.	물질	Compound	분자량	structure
6	LM-1	(3s)-3methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]chromen-3-yl-ester	328.36	
7	LM-2	(3s)-2-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-g]chromen-3-yl-ester	328.36	
8	LM-3	(3s)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acrylicacid- 2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano [2,3-g]chromen-3-yl-ester	436.45	

[0182] **실시예 4. (3s)-3-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터(12)((3S)-3-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-f]chromen-3-yl-ester)의 제조**

[0183] 4-1. 7,7-디메틸-7H-피라노 [3,2-f]크로멘-2-온 (9)(7,7-dimethyl- 7H-pyrano[3,2-f]chromen-2-one)중간체의 제조



3b 9

[0184]

[0185] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 1-2의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노 [3,2-f] 크로멘-2-온 (3b) (9.44g, 50.0mmol)을 넣고 500ml의 벤젠에 용해시킨 후 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(24.1g, 106.2mmol)을 넣고 5일 동안 교반하면서 환류시켰다. 반응 용액을 수포화 $NaHSO_3$로 처리한 후 디에틸에테르로 추출한후 무수황산나트륨으로 탈수시킨 후 감압 농축하여 실리카겔 컬럼분리를 통하여 물성치를 갖는 7,7-디메틸-7H-피라노 [3,2-f]크로멘-2-온 (9)를 4.44g을 얻었다.

[0186] 수율: 47.5%;

[0187] 연한 황색 고체성(solid);

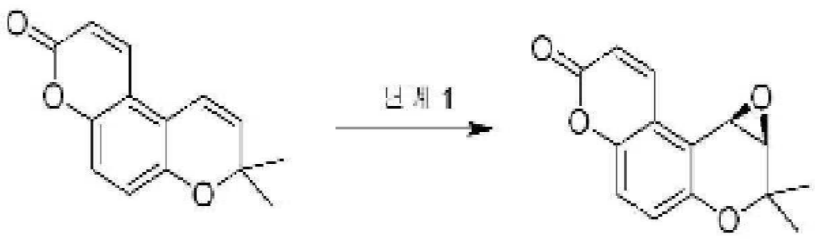
[0188] R_f=0.452(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

[0189] mp= 118-119℃;

[0190] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δ ppm 7.910 (d, *J*=9.76, 1H), 7.103 (d, *J*=9.04, 1H), 6.986 (d, *J*=9.00, 1H), 6.683 (d, *J*=10.04, 1H), 6.439 (d, *J*=9.76, 1H), 5.839 (d, *J*=10.00, 1H), 1.456 (s, 6H);

[0191] MS(*m/z*)229.3$(M+H)^+$.

[0192] 4-2. (5s,6s)-5,6-에폭시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노[3,2-f] 크로멘-온 (10) ((5s,6s)-5,6-epoxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydro-7H- pyrano [3,2-f]chromen-2-one)중간체의 제조



9 10

[0193]

[0194] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 4-1의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 7-디메틸-7H-피라노 [3,2-f]크로멘-2-온 (9) (1.01g, 4.425mmol)을 넣고 아세토니트릴 용액 50ml에 용해시킨 후 상온에서 (S, S)-(+), N, N'-비스(3,5-디-테트 부틸 살리 시리딘)-1,2-시클로헥산디아미노 망간네스(Ⅲ) 클로라이드(320.1mg, 0.504mmol)를 넣고 다음 소듐 테트라보레이트 데카하이드레이트(sodium tetraborate decahydrate)가 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(ethylene diamine tetraacetic acid disodium salt solution)에 있는 완충용액에 테트라 부틸 암모늄 비스술페이트(tetra butylammonium bisulfate)를 용해시킨 용액 35ml을 넣어준다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시킨 후 1,1,1-트라이플루오로아세톤(0.5ml)을 넣어주고 따라서 0.4mM의 에틸렌 디아민 테트라산 디나트륨염 용액(50ml)에 옥손(15g, 24.3mmol)을 첨가한 용액과 나트륨 바이카보네이트(3g, 35.7mmol) 수용액 50ml을 교반하면서 천천히 넣어주고 0℃에 1.5시간 동안 교반하면서 반응을 시킨다. 반응 혼합액을 물로 처리하고 디에틸에테르로 추출하고 유기층을 무수황산나

트륨으로 탈수 시킨 후 감압농축하여 실리카겔 컬럼 분리를 통해 물성치를 갖는 (5s, 6s)-5,6-에폭시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로-7H-피라노[3,2-f]크로멘-온 (10) 549mg 얻었다.

[0195] 수율: 50.8%;

[0196] 연한황색의 반고체;

[0197] R_f=0.21(n-Hexane:ethylacetate=3:2);

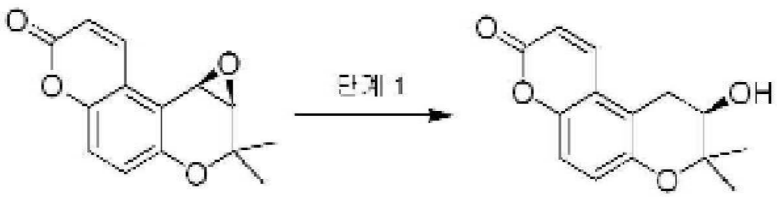
[0198] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 8.069 (d, *J*=10.00, 1H), 7.230 (d, *J*=9.04, 1H), 7.017 ((d, *J*=9.00, 1H), 6.522 (d, *J*=9.76, 1H), 4.273 (d, *J*=4.36, 1H), 3.594 (d, *J*=4.36, 1H), 1.606 (s, 3H), 1.292 (s, 3H);

[0199] MS(*m/z*)245.2$(M+H)^+$;

[0200] $[\alpha]_D^{25}$=5.5 (c 6, $CHCl_3$).

[0201]

[0202] 4-3. (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠린(11)((6s)-6-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydropyrano[3,2-f] coumarin) 중간체의 제조



10 11

[0203]

[0204] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 4-2의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물를 라운드 플라스크에 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠마린 (11) (549mg, 2.25mmol)을 넣고 테트라하이드로 푸란(100ml)에 용해시켜 나트륨 시아노브롬하이드리드(183mg, 2.91mmol)와 보론트리플루오라이드 디에틸 이써레이트(320mg, 2.26mmol)를 넣고 0℃에서 반응을 수행하다가 상온에서 2시간 교반한다. 반응 혼합물을 수포화 $NaHCO_3$로 처리하고 아세트산 에틸로 추출하여 유기층을 감압농축하여 실리카겔 컬럼분리를 통하여 물성치를 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠마린 (11) 455.2mg 얻어 실험예의 시료로 사용하였다.

[0205] 수율: 82.2%;

[0206] 백색의 고체상(solid)

[0207] R_f=0.23(n-Hexane:ethylacetate=1:1);

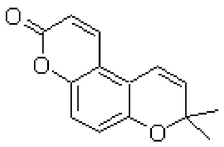
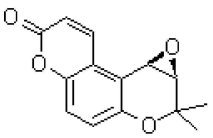
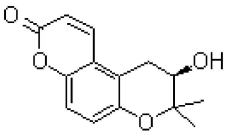
[0208] mp=167-168℃;

[0209] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.798 (d, *J*=9.76, 1H), 7.128 (d, *J*=9.04, 1H), 7.034 (d, *J*=9.00, 1H), 6.427 (d, *J*=9.76, 1H), 3.924 (s, 1H), 3.150 (dd, *J*=5.12, 16.84, 1H), 2.920 (dd, *J*=5.64, 17.08, 1H), 1.379 (s, 3H), 1.340 (s, 3H);

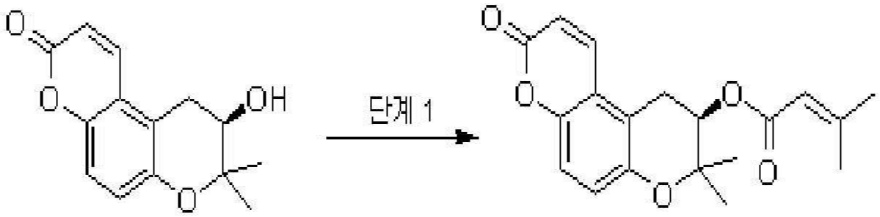
[0210] MS(*m/z*)247.4$(M+H)^+$;

[0211] $[\alpha]_D^{25}$=3.9 (c 5, $CHCl_3$).

[0212]

No.	물질	Compound	분자량	structure
9	9	7,7-dimethyl-7H-pyrano[3,2-f]chromen-2-one	228.24	
10	10	(5s,6s)-5,6-epoxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydro-7H-pyrano [3,2-f]chromen-2-one	244.24	
11	11	(6s)-6-hydroxy-7,7-dimethyl-5,6-dihydropyrano[3,2-f]coumarin	246.26	

[0213] 4-4. (3s)-3-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (12) ((3S)-3-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-f]chromen-3-yl-ester)의 제조



11 LS-1

[0214]

[0215] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 4-3의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 3,3-디메틸아크릴산(69mg, 0.69mmol)을 넣고 10ml의 디클로로메탄으로 용해시키고 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카프보이아마이드 하이드로클로라이드 (EDC) (151mg, 1.01mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(26.3mg, 0.215mmol)과 (6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠마린 (11) (50.8mg, 0.206mmol)을 넣고 상온에서 48시간동안 교반하면서 반응을 진행시켰다. 반응 혼합액을 감압농축하여 실리카겔 컬럼을 통하여 물성치를 갖는 (3s)-3-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-1) 36.7mg을 얻어 실험예의 시료로 사용하였다.

[0216] 수율: 66.3%;

[0217] 무색의 반고체상

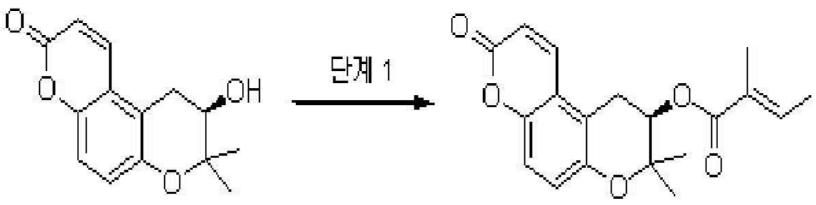
[0218] R_f=0.38(n-Hexane:ethylacetate=2:1);

[0219] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz): δppm 7.769 (d, *J*=9.76, 1H), 7.151 (d, *J*=9.04, 1H), 7.048 (d, *J*=9.28, 1H), 6.435 (d, *J*=9.76, 1H), 5.687 (s, 1H), 5.114 (t, *J*=5.4, 1H), 3.257 (dd, *J*=5.36, 17.32, 1H), 2.930 (dd, *J*=5.12, 17.32, 1H), 2.168 (s, 3H), 1.892 (s, 3H), 1.352 (d, *J*=8.04, 6H);

[0220] MS(*m/z*)329.3$(M+H)^+$;

[0221] $[\alpha]_D^{25}$=18.3 (c 3, $CHCl_3$).

[0222] **실시예 5. (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (13) ((3S)-2-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-f]chromen-3-yl-ester)의 제조**



11 LS-2

[0223]

[0224] 상기 반응식에서 나타난 바와 같이 실시예 4-3의 방법과 동일하게 제조한 중간체 화합물을 라운드 플라스크에 엔젤산 (150.9mg, 1.507 mmol)을 넣고 15ml의 디클로로메탄으로 용해시키고 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸 카프보이아마이드 하이드로클로라이드 (EDC) (250mg, 1.304mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(50.7mg, 0.415mmol)과 ((6s)-6-하이드록시-7,7-디메틸-5,6-디하이드로피라노 [3,2-f] 쿠마린 (11) (106mg, 0.43mmol)을 넣고 상온에서 72시간동안 교반하면서 환류시킨다. 반응 혼합액을 감압농축하여 실리카겔 컬럼을 통하여 물성치를 갖는 (3s)-2-메틸-부-2-테노인산-2,2-디메틸-7옥소-3,4-디하이드로-2H-피라노[3,2-f]크로멘-3-일-에스터 (LS-2) 87mg을 얻어 실험예의 시료로 사용하였다.

[0225] 수율: 61%;

[0226] 무색의 반고체상

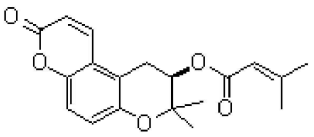
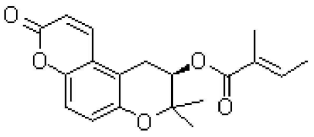
[0227] R_f=0.357 (n-Hexane:ethyl acetate=2:1);

[0228] ^{1}H NMR($CDCl_3$, 400MHz): δppm 7.774 (d, *J*=9.76, 1H), 7.149 (d, *J*=9.00, 1H), 7.056 (d, *J*=9.04, 1H), 6.854 (q, *J*=7.04, 1H), 6.434 (d, *J*=10.0, 1H), 5.120 (t, *J*=5.4, 1H), 3.291 (dd, *J*=5.36, 17.32, 1H), 2.943 (dd, *J*=5.38, 17.34, 1H), 1.824 (s, 3H), 1.784 (d, *J*=7.08, 3H), 1.367 (d, *J*=6.12, 6H)

[0229] MS(*m/z*) 329.3 $(M+H)^+$

[0230] $[\alpha]_D^{25}$=25.8 (c 5, $CHCl_3$).

[0231]

No.	물질	Compound	분자량	structure
12	LS-1	(3S)-3-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-f]chromen-3-yl-ester	328.36	
13	LS-2	(3S)-2-methyl-but-2-enoic acid-2,2-dimethyl-7-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-f]chromen-3-yl-ester	328.36	

[0232] **실험예 1. EoL-1에서 mite에 의해 유도된 MCP-1/IL-6/IL-8분비에 미치는 (+)-데쿠르신-에테르 유도체의 영향 측정**

[0233] 일본세포주은행에서 구입한 인간 호산구(eosinophil)인 EoL-1 (eosinophilic leukemia cell, 일본세포주은행(RCB 0641)) 세포를 이용하여 상기 실시예에서 합성한 데쿠르신-에테르 유도체들의 ELISA를 측정하기 위하여 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[0234] 상기 참조예 1 에서 배양시킨 EoL-1 세포를 0.5% FBS 및 항생제(100 U/㎖ penicillin, 100㎍/㎖ streptomycin)가 든 RPMI(Life Technologies Inc.)에 2.0 x 10^6/m로 24 웰 플레이트에 분주한 후 배양기 (37℃, 5% CO_2)에서 1시간 배양하였다. 배양 후 실시예 1 내지 3의 (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체들(10 ㎍/㎖)을 각각 1시간 동안 처리한 후 진드기 항원 (mite) (1㎍/㎖)를 각각 24시간 동안 처리한 다음, 엘리사 키트(ELISA kit)를 이용하여 상층액에서 단핵구 화학유인물질 단백질-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), IL-6, IL-8의 양을 측정하였고, 실험결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 1

[0235]

물질	MCP-1의 양 (pg/ml)	IL-6의 양 (pg/ml)	IL-8 의 양 (pg/ml)
LM-1	22.68	23.71	6.61
LM-2	0.86	4.37	15.20
LM-3	127.23	12.92	10.36
정상군	19.50	15.55	15.52
진드기 처리군	236.77	39.50	23.64
덱사메타손 처리군	94.50	8.32	5.52

[0236] 실험결과, EoL-1 세포의 정상군에서의 MCP-1, IL-6 및 IL-8의 양은 19.50, 15.55 및 15.52 pg/ml인데 반해, 항원인 진드기를 처리하면 MCP-1, IL-6 및 IL-8의 양이 236.77, 39.50 및 23.64 pg/ml으로 증가됨을 확인할 수 있었다. 이렇게 진드기에 의해서 증가된 상태에서 양성대조군인 덱사메타손을 처리하면 MCP-1, IL-6 및 IL-8의 양은 94.50, 8.32 및 5.52 pg/ml으로 나타났으며, 이를 화합물과 비교해 보면 먼저, 화합물 LM-1의 경우는 22.68, 23.71 및 6.61 pg/ml로 나타났고, 화합물 LM-2의 경우는 0.86, 4.37 및 15.20 pg/ml로 나타났으며, 화합물 LM-3의 경우는 19.50, 15.55 및 10.36으로 확인되어 양성대조군으로 사용한 덱사메타손과 동등한 수준의 효과를 나타냄을 확인할 수 있다(표 1 참조). 또한, MTT assay를 통한 독성은 확인되지 않았다.

[0237] 하기에 상기 조성물의 제제예를 설명하나, 이는 본 발명을 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0238] 제제예 1. 산제의 제조

[0239] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LM-1) 20 mg

[0240] 유당 100 mg

[0241] 탈크 10 mg

[0242] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조한다.

[0243] 제제예 2. 정제의 제조

[0244] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LM-2) 10 mg

[0245] 옥수수전분 100 mg

[0246] 유당 100 mg

[0247] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0248] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0249] 제제예 3. 캅셀제의 제조

[0250] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LM-3) 10 mg

[0251] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0252] 락토오스 14.8 mg

[0253] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0254] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0255] 제제예 4. 주사제의 제조

[0256] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LS-1) 10 mg

[0257] 만니톨 180 mg

[0258] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0259] Na2HPO412H2O 26 mg

[0260] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ㎖) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0261] 제제예 5. 액제의 제조

[0262] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LS-2) 20 mg

[0263] 이성화당 10 g

[0264] 만니톨 5 g

[0265] 정제수 적량

[0266] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100 ㎖로 조절한 후 갈색병에 충진하여 멸균시켜 액제를 제조한다.

[0267] 제제예 6. 건강 식품의 제조

[0268] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LM-1) 1000 mg

[0269] 비타민 혼합물 적량

[0270] 비타민 A 아세테이트 70 ㎍

[0271] 비타민 E 1.0 mg

[0272] 비타민 B1 0.13 mg

[0273] 비타민 B2 0.15 mg

[0274] 비타민 B6 0.5 mg

[0275] 비타민 B12 0.2 ㎍

[0276] 비타민 C 10 mg

[0277] 비오틴 10 ㎍

[0278] 니코틴산아미드 1.7 ㎎

[0279] 엽산 50 ㎍

[0280] 판토텐산 칼슘 0.5 ㎎

[0281] 무기질 혼합물 적량

[0282] 황산제1철 1.75 ㎎

[0283] 산화아연 0.82 ㎎

[0284] 탄산마그네슘 25.3 ㎎

[0285] 제1인산칼륨 15 ㎎

[0286] 제2인산칼슘 55 ㎎

[0287] 구연산칼륨 90 ㎎

[0288] 탄산칼슘 100 ㎎

[0289] 염화마그네슘 24.8 ㎎

[0290] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0291] 제제예 7. 건강 음료의 제조

[0292] (+)-데쿠르신-구조이성체 합성 유도체 (LM-2) 1000 ㎎

[0293] 구연산 1000 ㎎

[0294] 올리고당 100 g

[0295] 매실농축액 2 g

[0296] 타우린 1 g

[0297] 정제수를 가하여 전체 900 ㎖

[0298] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

[0299] 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용 용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.