



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0110623
(43) 공개일자 2012년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 49/248 (2006.01) C07D 211/04 (2006.01)

A61K 31/121 (2006.01) A61K 8/35 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-0028588

(22) 출원일자 2011년03월30일

심사청구일자 2011년03월30일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

서은경

서울특별시 성북구 솔샘로1길 9 (정릉동)

이윤실

서울시 노원구 중계본동 366 라이프아파트 108동 1101호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 디아릴헵타노이드 유도체 및 이를 포함하는 열 충격 단백질 유도용 조성물

(57) 요약

본 발명은 디아릴헵타노이드 유도체 및 이를 포함하는 열 충격 단백질 유도용 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 열 충격 단백질에 대한 유도 활성을 갖는 초두구 유래의 신규 디아릴헵타노이드 유도체 및 이를 포함하는 열 충격 단백질 유도용 조성물에 관한 것이다.

대표도

position	1 ^a	2 ^b	3 ^c	4 ^d	5 ^e	6 ^f	7 ^g	8 ^h	9 ⁱ	10 ^j	11 ^k	12 ^l
1	2.84 m	2.66 m	2.69 m	2.70 m	2.79 m	2.79 m	2.79 m	2.79 m	2.80 m	2.79 m	2.74 m	2.85 m
	2.71 m	2.55 m	2.57 m	2.57 m	2.66 m	2.66 m	2.66 m	2.65 m	2.65 m	2.65 m	2.61 m	2.74 m
2	1.80 m	1.70 m	1.76 m	1.79 m	1.80 m	1.83 m	1.80 m	1.80 m	1.83 m	1.80 m	1.70 m	1.86 m
			1.65 m	1.64 m	1.70 m	1.68 m	1.70 m	1.70 m	1.68 m	1.69 m		
3	4.13 p (6.0)	3.73 m	3.61 m	3.64 m	3.63 m	3.65 m	3.63 m	3.62 m	3.62 m	3.62 m	3.71 m	3.85 m
4	2.84 d (6.0)	1.80 m	2.27 t-like	2.27 q-like	2.28 t-like	2.29 q-like	2.28 t-like	2.28 t-like	2.28 q-like	2.28 t-like	2.47 m	2.06 m
			(6.7)	(6.8)	(6.8)	(6.8)	(6.8)	(6.6)	(6.6)	(7.0)	1.29 m	1.82 m
5		4.43 q (6.8)	5.64 dt	5.65 dt	5.64 dt	5.66 dt	5.64 dt	5.63 dt	5.65 dt	5.63 dt	3.43 m	3.42 m
			(15.4,6.7)	(15.4,6.8)	(15.2, 6.8)	(15.2, 6.8)	(15.2,6.8)	(15.2,6.6)	(15.2,6.6)	(15.2,7.0)		
6	6.70 d (16.4)	6.20 dd	6.39 dd	6.39 dd	6.38 dd	6.40 dd	6.38 dd	6.38 dd	6.41 dd	6.38 dd	2.50 m	2.25 m
			(15.8,6.8)	(15.4,8.6)	(15.4,8.5)	(15.2,8.4)	(15.2,8.4)	(15.2,8.4)	(15.2,8.8)	(15.2,8.4)	2.05 m	1.94 m
7	7.58 d (16.4)	6.58 d (15.8)	5.21 d (8.6)	5.21 d (8.5)	5.22 d (8.4)	5.22 d (8.4)	5.22 d (8.4)	5.21 d (8.4)	5.22 d (8.8)	5.21 d (8.4)	4.95 dd	5.17 dd
											(10.2,2.2)	(12.2,1.2)
2',6'	7.24 m	7.00 d (8.6)	6.99 d (8.6)	7.00 d (8.8)	7.17 d (7.2)	7.18 d (7.2)	7.17 d (7.2)	7.17 d (7.0)	7.19 d (7.2)	7.17 d (7.0)	7.19 d (7.2)	7.25 m
3',5'	7.25 m	6.67 d (8.6)	6.72 d (8.6)	6.74 d (8.8)	7.24 t (7.2)	7.25 t (7.2)	7.24 t (7.2)	7.24 t (7.0)	7.25 t (7.2)	7.24 t (7.0)	7.23 t (7.2)	7.25 m
4'	7.15 m				7.18 m	7.19 m	7.18 m	7.18 m	7.19 m	7.17 m	7.12 m	7.15 m
2'',6''	7.56 d (8.6)	7.37 d (7.4)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.6)	7.12 d (8.4)	7.12 d (8.4)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.8)	7.30 d (8.6)	7.30 d (8.4)
3'',5''	6.90 d (8.6)	7.29 t (7.4)	6.69 d (8.8)	6.69 d (8.6)	6.69 d (8.4)	6.69 d (8.4)	6.69 d (8.8)	6.68 d (8.8)	6.68 d (8.8)	6.68 d (8.8)	6.88 d (8.6)	6.88 d (8.4)
4''		7.20 m										
5'''			6.21 s	6.24 s	6.19 s	6.18 s	6.19 s	6.21 s	6.18 s	6.21 s	6.09 s	6.04 s
8'''			8.03 d (16.0)	8.03 d (15.8)	8.03 d (15.6)	8.03 d (15.6)	8.03 d (15.6)	7.90 d (15.4)	7.90 d (15.6)	7.90 d (15.6)	7.93 d (15.2)	7.94 d (15.4)
9'''			7.76 d (16.0)	7.75 d (15.8)	7.76 d (15.6)	7.76 d (15.6)	7.76 d (15.6)	7.75 d (15.4)	7.74 d (15.6)	7.75 d (15.6)	7.79 d (15.2)	7.79 d (15.4)
11''',15'''			7.73 d (7.4)	7.73 d (7.6)	7.74 d (7.0)	7.74 d (7.2)	7.74 d (6.8)	7.62 d (8.8)	7.61 d (8.8)	7.62 d (8.8)	7.63 d (8.8)	7.63 d (8.4)
12''',14'''			7.45 d (7.4)	7.45 d (7.6)	7.45 d (7.0)	7.45 d (7.2)	7.45 d (6.8)	6.92 d (8.8)	6.92 d (8.8)	6.92 d (8.8)	6.93 d (8.8)	6.93 d (8.4)
13'''			7.44 m	7.44 m	7.44 m	7.44 m	7.45 m					
4''',-OMe			3.97 s	3.96 s	3.94 s	3.94 s	3.95 s	3.94 s	3.93 s	3.94 s	3.98 s	3.97 s
2''',-OH			14.74	14.74	14.75 s	14.75 s	14.75 s	14.94 s	14.95 s	14.94 s	15.19 s	15.14 s

[주] ^a 400 MHz, acetone-*d*₆ 중에서 측정된 데이터임. ^b 400 MHz, CD₃OD 중에서 측정된 데이터임. TMS가 내부 표준물질로서 사용됨.

화학적 이동 (δ)은 ppm 단위로 나타냄. / 값은 괄호 안에 기재됨.

(72) 발명자

남주원

서울특별시 강서구 강서로15길 50, 401호 (화곡동)

강가영

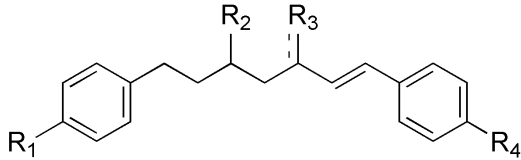
서울특별시 서대문구 봉원사길 28, B동 101호 (대신동)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 H 또는 OH이고,

R₂는 OH이며,

R₃는 O 또는 OH이고,

R₄는 H 또는 OH이며,

-----는 이중결합 또는 단일결합이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 1에서,

R₂는 R 또는 S 배열이고,

-----가 단일결합인 경우, R₃는 S 배열인, 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

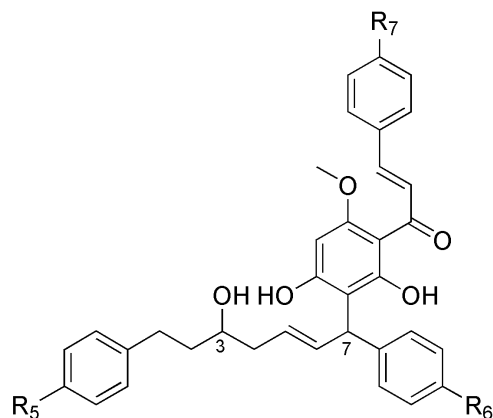
(1*E*,5*R*)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-1-헵텐-3-온, 또는

(1*E*,3*S*,5*S*)-1-페닐-7-(4-히드록시페닐)-1-헵텐-3,5-디올인, 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

하기 화학식 2로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서, R₅, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 H 또는 OH이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화학식 2에서,

3번 위치는 R 또는 S 배열이고,

7번 위치는 R 또는 S 배열인, 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기로부터 선택되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1,7-비스(4-히드록시페닐)-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5R)-5-히드록시-1,7-비스(4-히드록시페닐)-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온,

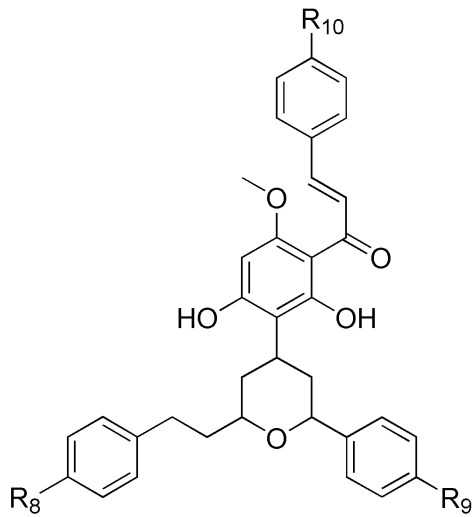
(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온, 및

(2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온.

청구항 7

하기 화학식 3으로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 H 또는 OH이다.

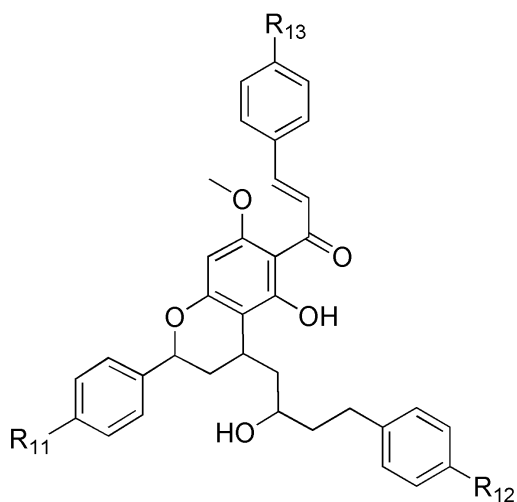
청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 1-(2,4-디히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-6-펜에틸-테트라히드로-피란-4-일]-6-메톡시-페닐)-3-(4-히드록시-페닐)-프로펜온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

하기 화학식 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 4]



상기 화학식 4에서, R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃은 각각 독립적으로 H 또는 OH이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물은 1-[5-히드록시-2-(4-히드록시-페닐)-4-(2-히드록시-4-페닐-부틸)-7-메톡시-크로만-6-일]-3-(4-히드록시-페닐)-프로펜온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

초두구(*Alpinia katsumadai*)의 메탄올 추출물을 얻는 단계;

상기 초두구의 메탄올 추출물로부터 에틸아세테이트 분획물을 얻는 단계; 및

상기 초두구의 에틸아세테이트 분획물에 대하여 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 포함하는 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 디아릴헵타노이드 유도체를 분리하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 항암치료 보조제.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 허혈성 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 피부노화 방지 또는 주름 개선용 화장품 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 디아릴헵타노이드 유도체 및 이를 포함하는 열 충격 단백질 유도용 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 열 충격 단백질에 대한 유도 활성을 갖는 초두구 유래의 신규 디아릴헵타노이드 유도체 및 이를 포함하는 열 충격 단백질 유도용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 열충격 단백질(heat shock protein, 이하 HSP)은 세포가 고온의 열에 노출되었을 때 발현되는 단백질로 stress protein 이라고도 한다. 열충격(heat shock) 뿐만이 아니라 거의 모든 종류의 스트레스가 HSP의 발현을 유도함으로써, HSP의 발현은 스트레스에 노출된 세포에서 보이는 일반적인 현상이라고 할 수 있다. 역사적으로는 Ritossa가 1962년 처음으로 보고하였으며, 1974년에 현재의 명칭을 얻게 되었다. 많은 HSP는 세포 내에서 molecular chaperones으로 활동하여 단백질의 응집(aggregation)을 방지하고, 손상된 단백질의 수리에 관여한다. Molecular chaperones은 세포 내에 존재하는 다양한 단백질의 집단으로, 다른 단백질들이 응집되는 것을 방지하고, 응집체(aggregate)를 용해시키며, 단백질 구조 형성을 돕거나(folding), 변형된 단백질의 구조를 바로잡고(refolding), 손상된 단백질을 분해(degradation)하거나, 심각한 손상의 경우, 손상된 단백질을 보다 큰 응집체로 격리(sequestration)시키는 역할을 담당한다. 결국 세포는 molecular chaperones의 활동을 통하여 단백질의 합성, 변형, 이동 그리고 분해 등 전 과정을 조절한다.

- [0003] 한 개체가 물리적 혹은 심리적 스트레스에 노출되면, 단계적인 생리학적 변화를 겪게 된다. 여러 종류의 스트레스는 세포 내 환경의 변화를 일으켜 단백질과 DNA에 손상을 일으킬 수 있으며, 이에 대응하는 스트레스 반응은 세포 수준에서부터 내분비계, 신경계 그리고 행동의 변화에 이르기까지 다양한 형태로 나타난다. 스트레스에 의해 손상된 세포는 역설적으로 서로 다른 두 가지 반응을 보일 수 있다. 첫 번째는 세포자멸사(apoptosis)이다. 이는 세포 사멸의 한 방식으로, 손상된 세포를 제거하여 염증을 방지한다. 두 번째는 스트레스 반응(stress response)이다. 이를 통해 세포는 자신의 손상을 방지하고 회복을 촉진시켜 생존을 돕는다. molecular chaperones으로 작용하는 HSP의 보호기능에 대한 연구는 주로 손상된 단백질의 복구 쪽에 초점이 맞추어져 있었으나, 최근에는 HSP의 세포자멸사 억제 기능으로도 연구의 방향이 확대되고 있다.
- [0004] 현재 HSP에 대한 연구는 종양학이나 심혈관계 질환 분야에서 활발하게 진행이 되고 있으며, 암 환자를 대상으로 HSP 억제제를 이용한 임상시험도 진행 중에 있다. 또한, 신경세포에서 일어나는 HSP의 분비와 조절, HSP가 신경계의 발달과 노화 그리고 신경내분비계에 미치는 영향, 신경정신과 질환과 HSP와의 관계, HSP의 신경정신과 영역에서의 치료적 이용에 대해서도 보고되었다(최준호 외, 생물정신의학, 2007, 14(4), 221-231).
- [0005] 초두구(草豆蔻)는 두구(豆蔻), 두구자(豆蔻子), 루구(漏寇), 초과(草果), 초구(草寇), 초구인(草寇仁)으로도 불리며, 생강과(*Zingiberaceae*)에 속한 다년생 초본인 초두구(*Alpinia katsumadai*)의 성숙한 종자를 건조한 것이다.
- [0006] 초두구는 중국 남해 지역, 베트남 지역 등에서 재배되며 특이한 방향이 있고 맛은 맵고 조금 쓰며 성질은 따뜻하다.
- [0007] 초두구의 생김새는 씨가 모여서 된 원구형으로 지름 15 ~ 27 mm이다. 바깥면은 회갈색으로 가운데에 회백색의 격막으로 3 쪽으로 갈라져 씨가 나뉘어 들어 있다. 씨는 반들반들하며 쉽게 떨어지지 않고 난원형의 다면체로 길이 3 ~ 5 mm, 지름 약 3 mm로 겉은 얇은 갈색 막질의 가종피로 싸여 있고 질은 단단하다.
- [0008] 초두구는 비위의 기능을 항진시키고 동시에 습을 없애며 중초(황격막 아래로부터 배꼽 이상의 부위로 비와 위의 장부)를 따뜻하게 하며 구토를 막는다. 방향성이 있어서 기를 아래로 내리며 복부가 그득하고 거북함이 사라지지 않거나 복부가 냉한 경우와 딸꾹질이나 구토, 속이 거북하여 생긴 식욕부진, 설사, 대변이 묽은 증상, 담음(체내의 수액이 잘 돌지 못하여 만들어진 병리적인 물질)이 축적되어 생기는 가슴앓이, 구역질 등에 응용된다. 초두구의 약리작용으로는 역균, 장관흥분, 장관억제작용 등이 보고되어 있다.
- [0009] 이러한 배경 하에서, 본 발명자들은 초두구의 추출물로부터 신규한 디아틸헵타노이드 유도체들을 분리 및 동정하고 이들에 대하여 열 충격 단백질 유도 활성 실험을 수행하여 열 충격 단백질 유도 활성을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

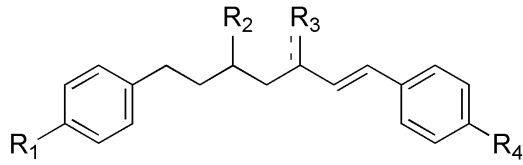
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명의 목적은 초두구 유래의 열 충격 단백질 유도 활성을 가지는 신규한 디아틸헵타노이드 유도체를 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 목적은 상기 디아틸헵타노이드 유도체를 포함하는 열 충격 단백질 유도활성관련 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 디아틸헵타노이드 유도체를 포함하는 열 충격 단백질 유도활성관련 질환의 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0013] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 디아틸헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

화학식 1



[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

상기 화학식 1에서,

R₁은 H 또는 OH이고,

R₂는 OH이며,

R₃는 O 또는 OH이고,

R₄는 H 또는 OH이며,

----- 는 이중결합 또는 단일결합이다.

바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

R₂는 R 또는 S 배열이고,

----- 가 단일결합인 경우, R₃는 S 배열이다.

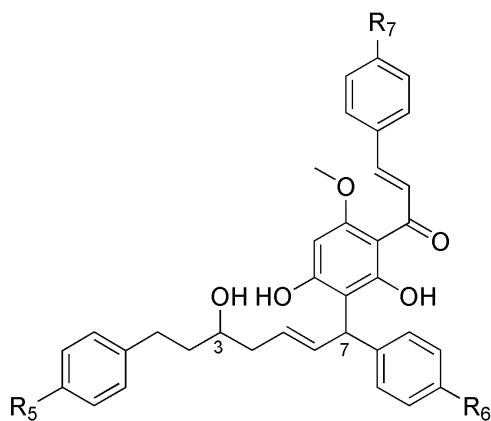
더욱 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

(1*E*,5*R*)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-1-헵텐-3-온, 또는

(1*E*,3*S*,5*S*)-1-페닐-7-(4-히드록시페닐)-1-헵텐-3,5-디올이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

화학식 2



[0028]

[0029] 상기 화학식 2에서, R_5 , R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H 또는 OH이다.

[0030] 바람직하게는, 상기 화학식 2에서,

[0031] 3번 위치는 R 또는 S 배열이고,

[0032] 7번 위치는 R 또는 S 배열이다.

[0033] 더욱 바람직하게는, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기로부터 선택되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0034] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1,7-비스(4-히드록시페닐)-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

[0035] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5R)-5-히드록시-1,7-비스(4-히드록시페닐)-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

[0036] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

[0037] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

[0038] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온,

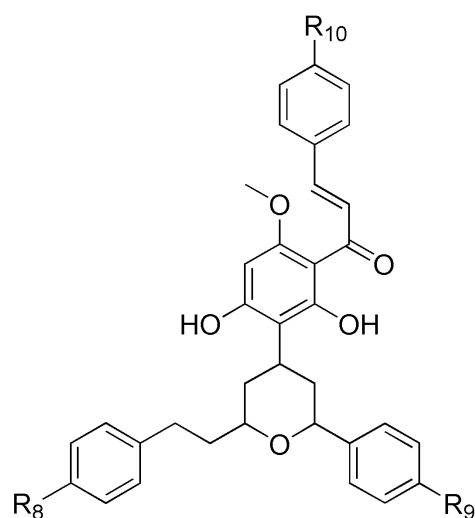
[0039] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온,

[0040] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온, 및

[0041] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온.

[0042] 또한, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

화학식 3



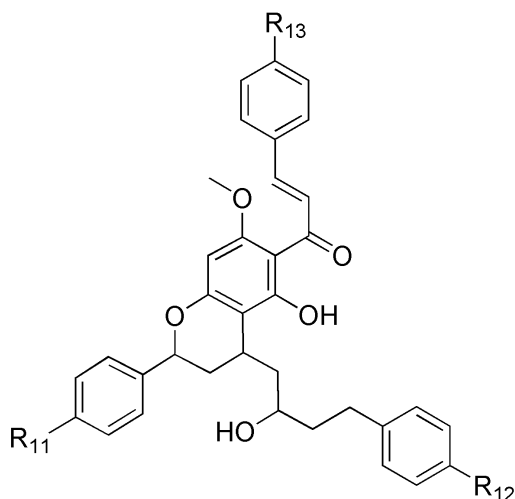
[0043]

[0044] 상기 화학식 3에서, R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 H 또는 OH이다.

[0045] 바람직하게는, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 1-{2,4-디히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-6-펜에틸-테트라히드로-피란-4-일]-6-메톡시-페닐}-3-(4-히드록시-페닐)-프로펜온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0046] 또한, 본 발명은 하기 화학식 4로 표시되는 디아틸헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

화학식 4



[0047]

[0048] 상기 화학식 4에서, R_{11} , R_{12} 및 R_{13} 은 각각 독립적으로 H 또는 OH이다.

[0049] 바람직하게는, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물은 1-[5-히드록시-2-(4-히드록시-페닐)-4-(2-히드록시-4-페닐-부틸)-7-메톡시-크로만-6-일]-3-(4-히드록시-페닐)-프로펜온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0050] 본 발명의 화학식 1 내지 4의 디아틸헵타노이드 유도체들은 초두구(*Alpinia katsumadai*)로부터 추출분리정제하여 얻을 수 있다.

[0051] 구체적으로, 본 발명의 화학식 1 내지 4의 디아틸헵타노이드 유도체들은 초두구(*Alpinia katsumadai*)의 메탄올 추출물로부터 극성 및 비극성 용매 분획을 수행하여 에틸아세테이트 분획물을 얻고 상기 에틸아세테이트 분획물에 대하여 컬럼크로마토그래피를 수행함으로써 얻을 수 있다.

[0052] 본 발명의 화학식 1 내지 4의 화합물들은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물로 제조될 수 있다.

[0053] 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알콜(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡

인 여과시킬 수 있다.

- [0054] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만테르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 히드로아이오딕산 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.
- [0055] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [0056] 상기 화학식 1 내지 4의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 화학식 1 내지 4의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨 염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 *p*-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며 당업계에서 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.
- [0057] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 상기 화학식 1 내지 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체를 분리하는 방법을 제공한다.
- [0058] 1) 초두구(*Alpinia katsumadai*)의 메탄올 추출물을 얻는 단계;
- [0059] 2) 상기 초두구의 메탄올 추출물로부터 에틸아세테이트 분획물을 얻는 단계; 및
- [0060] 3) 상기 초두구의 에틸아세테이트 분획물에 대하여 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계.
- [0061] 상기 단계 1은, 초두구(*Alpinia katsumadai*)의 메탄올 추출물을 얻는 단계이다.
- [0062] 본 발명의 일 실시예로서, 초두구의 메탄올 추출물은 초두구를 메탄올에 넣고 상온에서 24시간씩 3회 추출한 후, 감압 농축하여 얻을 수 있다.
- [0063] 상기 단계 2는, 상기 초두구의 메탄올 추출물로부터 에틸아세테이트 분획물을 얻는 단계이다.
- [0064] 본 발명에서, 초두구의 에틸아세테이트 분획물은 극성 및 비극성 용매 분획을 통해 얻을 수 있다.
- [0065] 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에서는, 상기에서 얻은 메탄올 추출물에 증류수를 넣고 현탁 시킨 후, 헥산을 첨가하여 용해한 다음 헥산층에 용해되는 성분만 분리하여 진공 건조하여 헥산분획물을 수득하고, 남은 수층에 에틸아세테이트를 첨가하여 용해한 다음 에틸아세테이트층에 용해되는 성분만 분리해서 진공건조하여 에틸아세테이트 분획물을 수득한 다음, 상기와 동일한 과정으로 수행하여 *n*-부탄올 분획물 및 수층을 수득하였다.
- [0066] 상기 단계 3은, 상기 초두구의 에틸아세테이트 분획물에 대하여 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계이다.
- [0067] 구체적으로, 상기에서 얻은 에틸아세테이트 분획물을, 실리카겔 컬럼크로마토그래피, 역상 컬럼크로마토그래피, 세파텍스 LH-20 컬럼크로마토그래피 및 semi-preparative 고성능액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 분리 정제함으로써 상기 화학식 1 내지 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체를 얻을 수 있다.
- [0068] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능

한 염은 열 충격 단백질 유도 활성이 있어 세포보호 효능이 있다.

- [0069] 세포보호 효능을 이용하여, 항암치료 보조제, 허혈성 질환의 예방 또는 치료제, 화장품으로 사용할 수 있다.
- [0070] 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 항암치료 보조제를 제공한다.
- [0071] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 허혈성 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0072] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 4로 표시되는 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 피부노화 방지 또는 주름 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [0073] 일 실시예로서, 초두구로부터 분리한 신규 화합물 1 내지 12에 대해 웨스턴 블롯 분석을 통해 열 충격 단백질 HSP70, HSP27 및 HSF1의 유도 활성을 조사한 결과, 상기 화합물들을 처리한 경우 미처리 대조구에 비해 HSP70, HSP27 및 HSF1의 유도 활성이 현저하게 유도됨을 확인하였다.
- [0074] 상기 본 발명의 화합물들은 오랫동안 생약으로 사용되어 오던 약제인 초두구로부터 분리된 화합물로서 MTT 분석을 통해 독성의 문제가 없음을 확인하였다.
- [0075] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 4의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0076] 본 발명에 따른 조성물은 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0077] 상세하게는, 제형화할 경우 보통 사용하는 충전제, 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, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제에는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당 되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 과립인 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, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0078] 본 발명에 따른 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 화합물들은 통상적으로 하루에 체중 1 kg 당 1 내지 50 mg, 바람직하게는 5 내지 50 mg의 양을 일회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다.
- [0079] 본 발명에 따른 화합물의 약학적 투여 형태는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로도 사용될 수 있고, 또한 단독으로 또는 기타 약학적 활성 화합물과 결합뿐만 아니라 적당한 집합으로 사용될 수 있다.
- [0080] 본 발명의 약학 조성물은 랫트, 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.

- [0081] 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 성분은 유효 성분으로서의 화학식 1 내지 4의 화합물 이외에 화장품 조성물에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함하며, 예컨대 향산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제 및 담체를 포함할 수 있다. 또한, 상기 화장료 조성물은 그 효과를 증진시키기 위하여 피부 흡수 촉진 물질을 추가로 포함할 수 있다.
- [0082] 본 발명의 화장료 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로는, 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 진분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.
- [0084] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진제를 포함할 수 있다.
- [0085] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.
- [0086] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [0087] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

발명의 효과

- [0088] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 4의 디아릴헵타노이드 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 열 충격 단백질의 유도 활성을 유도함으로써 열 충격 단백질과 관련된 질환에 대한 예방, 치료 및 개선 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0089] 도 1은 상기 화합물 1 내지 12의 $^1\text{H-NMR}$ 데이터를 나타낸 것이다.
- 도 2는 상기 화합물 1 내지 12의 $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0090] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

- [0091] 실시예 1: 초두구(*Alpinia katsumadai*) 메탄올 추출물 제조

[0092] 경동시장에서 구입한 베타납산 초두구 5.4 kg을 100% 메탄올 9 L 에 넣고 상온에서 24시간씩 3회 추출한 후, 감압 농축하여 메탄올 추출물 788 g을 얻었다.

[0093] 실시예 2: 초두구 극성 및 비극성 용매 분획물 제조

[0094] 상기 실시예 1에서 얻은 메탄올 추출물 788 g에 증류수 4 L를 넣고 현탁 시킨 후, 헥산 4 L를 첨가하여 용해한 다음 헥산층에 용해되는 성분만 분리하여 진공 건조하여 헥산분획물 75 g을 수득하였다. 남은 수층에 에틸아세테이트 4 L를 첨가하여 용해한 다음 에틸아세테이트층에 용해되는 성분만 분리해서 진공건조하였다. 이러한 과정을 6회 반복하여 에틸아세테이트 분획물 320 g을 수득하였다. 상기와 동일한 과정으로 수행하여 *n*-부탄올 분획물 200 g 및 수층 80 g를 수득하였다.

[0095] 실시예 3: 에틸아세테이트 분획으로부터의 단일물질 분리

[0096] 상기 실시예 2에서 얻은 에틸아세테이트 분획물 150 g을 메틸렌클로라이드:메탄올 혼합용매 농도구배 (95:5→0:100)로 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (230-400 mesh, Merck, Germany)를 실시하여 16개의 분획 (F01-F16)으로 나누었다.

[0097] 상기 첫 번째 컬럼으로부터 나온 11번째 분획 6.0 g을 아세토나이트릴:물 혼합용매 (5:5) 로 역상컬럼크로마토그래피 (YMC gel ODS-A, 12 nm, S-150 μ m)를 진행하여 17개의 세분획 (F11.01-F11.17)을 얻은 후 그 중 세 번째 분획 (F11.13) 130 mg을 메탄올 100% 용매로 세파텍스 LH-20 컬럼 (Amersham Pharmacia Biotech)을 진행하여 화합물 2 (56.0 mg)을 얻었다.

[0098] 또한, 세분획 F11.06 80 mg을 헥산:에틸아세테이트 혼합용매 농도구배 (9:1→7:3)로 실리카 겔 컬럼크로마토그래피를 실시하여 화합물 1 (43.0 mg)을 얻었다. 세분획 F11.10 (200 mg)과 F11.13 (110 mg)을 각각 semi-preparative HPLC (용리액으로서 메탄올:0.1 %의 포름산을 함유하는 물을 82:18 비율로 사용, 유속 2 ml/min, 검출기 UV 365 nm)을 진행하여 화합물 8 내지 10의 이성질체 혼합물 (32.0 mg)과 화합물 3 내지 4의 이성질체 혼합물 (7.8 mg)을 각각 얻었다.

[0099] 또한, 세분획 F11.15 520 mg을 헥산:에틸아세테이트 혼합용매 농도구배 (90:10→50:50)로 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 실시하여 15개의 분획 (F11.15.01-F11.15.15)으로 나누었다. 그 중 10번 분획 (F11.15.10) 75 mg을 메탄올:물 혼합용매 (85:15)로 역상컬럼크로마토그래피를 진행하여 화합물 5 내지 7의 이성질체 혼합물 (31.0 mg)을 분리하였다.

[0100] 각각의 이성질체 혼합물은 카이랄컬럼을 이용한 semi-preparative HPLC (*n*-hexane-IPA = 70:30, flow rate 1 ml/min, detector UV 365 nm)를 통하여 화합물 3 내지 10의 각각의 단일 물질로 분리되었다 [화합물 3: 0.90 mg (0.000017 % w/w), t_R 41.1 min; 화합물 4: 2.00 mg (0.000037 % w/w), t_R 52.4 min; 화합물 5: 2.10 mg (0.000039 % w/w), t_R 36.7 min; 화합물 6: 2.20 mg (0.000041 % w/w), t_R 43.1 min; 화합물 7: 1.30 mg (0.000024 % w/w), t_R 46.9 min; 화합물 8: 1.10 mg (0.000020 % w/w), t_R 38.5 min; 화합물 9: 2.00 mg (0.000037 % w/w), t_R 44.3 min; 화합물 10: 2.30 mg (0.000043 % w/w), t_R 48.3 min].

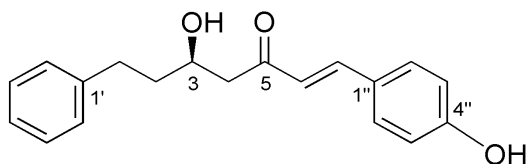
[0101] 다음으로 세분획 F11.15.03 (120 mg)을 메탄올:0.1 %의 포름산을 함유하는 물, 87:13 비율로 semi-preparative HPLC를 진행하여 화합물 11 (3.10 mg, 0.000056 % w/w)과 화합물 12 (10.50 mg, 0.00019 % w/w)를 분리하였다.

[0102] 실험예 1: 분리된 화합물의 구조 확인

[0103] 상기 실시예 3에서 분리한 화합물 1 내지 12의 구조를 NMR 및 분광학적 특성을 통해 확인하였다.

[0104] 그 결과를 하기에 나타내었다.

[0105] 화합물 1



[0106]

[0107] (1*E*,5*R*)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-1-헵텐-3-온

[0108] 노란색 비결정질 분말

[0109] $[\alpha]_D^{25} -18.45$ (*c* 0.1, MeOH)

[0110] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 325 (4.7), 233 (4.6) nm

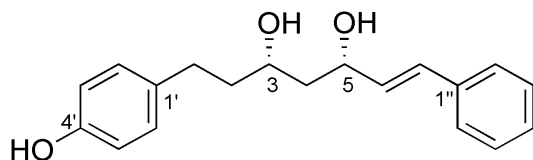
[0111] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3312, 2929, 1717, 1541 cm^{-1}

[0112] ^1H -NMR 데이터 (도 1)

[0113] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)

[0114] HR-ESI-MS m/z 319.1310 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$, 319.1305)

[0115] 화합물 2



[0116]

[0117] (1*E*,3*S*,5*S*)-1-페닐-7-(4-히드록시페닐)-1-헵텐-3,5-디올

[0118] 노란색 비결정질 분말

[0119] $[\alpha]_D^{25} +19.33$ (*c* 0.1, MeOH)

[0120] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 252 (4.4), 227 (4.2) nm

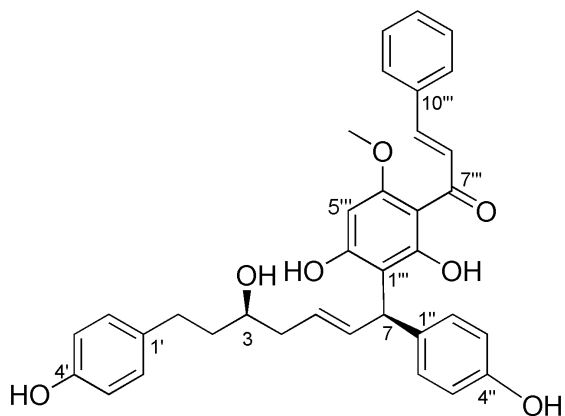
[0121] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3302, 2926, 1554, 1455 cm^{-1}

[0122] ^1H -NMR 데이터 (도 1)

[0123] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)

[0124] HR-ESI-MS m/z 321.1463 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$, 321.1461)

[0125] 화합물 3



[0126]

[0127] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1,7-비스(4-히드록시페닐)-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온

[0128] 노란색 비결정질 고체

[0129] $[\alpha]_D^{25} +9.43$ (c 0.21, MeOH)

[0130] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 348 (4.7), 288 (4.5), 217 (4.9) nm

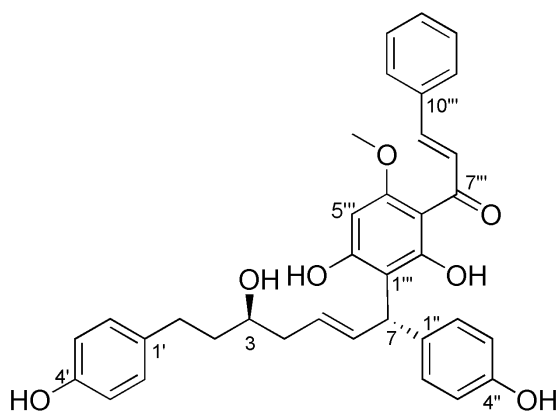
[0131] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3223, 1616, 1559, 1509, 1454 cm^{-1}

[0132] $^1\text{H-NMR}$ 데이터 (도 1)

[0133] $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터 (도 2)

[0134] HR-ESI-MS m/z 567.2389 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0135] 화합물 4



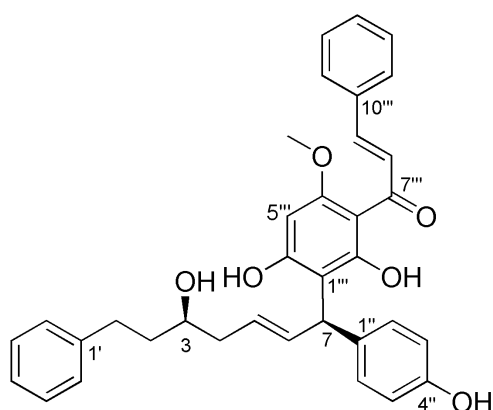
[0136]

[0137] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5R)-5-히드록시-1,7-비스(4-히드록시페닐)-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온

[0138] 노란색 비결정질 고체

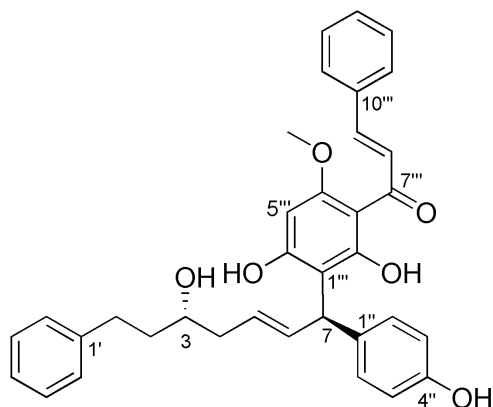
- [0139] $[\alpha]_D^{25} -10.07$ (c 0.1, MeOH)
- [0140] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 347 (4.7), 288 (4.5), 216 (4.8) nm
- [0141] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3225, 1616, 1560, 1511, 1458 cm^{-1}
- [0142] $^1\text{H-NMR}$ 데이터 (도 1)
- [0143] $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터 (도 2)
- [0144] HR-ESI-MS m/z 567.2380 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0145] 화합물 5



- [0146]
- [0147] (2*E*)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1*R*,2*E*,5*R*)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-온
- [0148] 노란색 비결정질 고체
- [0149] $[\alpha]_D^{25} +6.98$ (c 0.05, MeOH)
- [0150] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 350 (4.8), 289 (4.5), 217 (4.9) nm
- [0151] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3255, 1616, 1559, 1509, 1427 cm^{-1}
- [0152] $^1\text{H-NMR}$ 데이터 (도 1)
- [0153] $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터 (도 2)
- [0154] HR-ESI-MS m/z 551.2440 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_6$, 551.2428)

[0155] 화합물 6



[0156]

[0157] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-올

[0158] 노란색 비결정질 고체

[0159] $[\alpha]_D^{25} +5.80^\circ$ (c 0.07, MeOH)

[0160] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 351 (4.8), 289 (4.5), 217 (4.9) nm

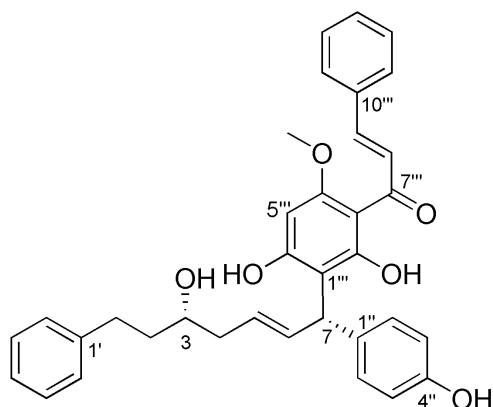
[0161] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3255, 1616, 1561, 1507, 1427 cm^{-1}

[0162] $^1\text{H-NMR}$ 데이터 (도 1)

[0163] $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터 (도 2)

[0164] HR-ESI-MS m/z 551.2427 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_6$, 551.2428)

[0165] 화합물 7



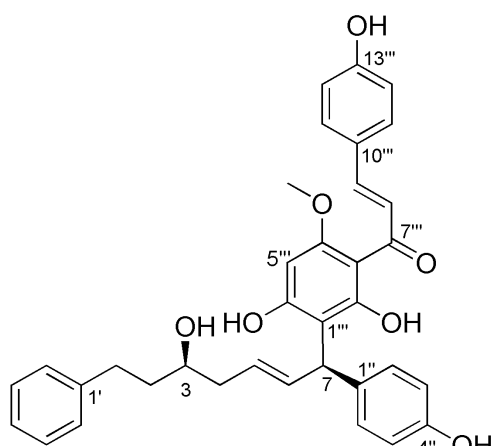
[0166]

[0167] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-페닐-2-프로펜-1-올

[0168] 노란색 비결정질 고체

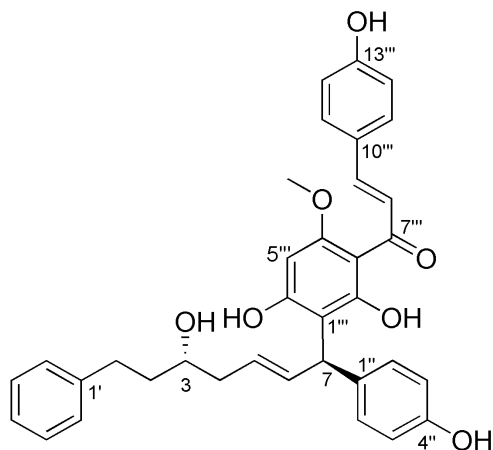
- [0169] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.96^{\circ}$ (c 0.11, MeOH)
- [0170] UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 352 (4.7), 287 (4.5), 217 (4.9) nm
- [0171] IR ν_{max} (KBr) 3254, 1616, 1561, 1511, 1432 cm^{-1}
- [0172] ^1H -NMR 데이터 (도 1)
- [0173] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)
- [0174] HR-ESI-MS m/z 551.2434 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_6$, 551.2428)

[0175] 화합물 8



- [0176]
- [0177] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5R)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온
- [0178] 노란색 비결정질 고체
- [0179] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +22.45^{\circ}$ (c 0.1, MeOH)
- [0180] UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 371 (4.8), 228 (4.7) nm
- [0181] IR ν_{max} (KBr) 3260, 1615, 1558, 1510, 1437 cm^{-1}
- [0182] ^1H -NMR 데이터 (도 1)
- [0183] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)
- [0184] HR-ESI-MS m/z 567.2387 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0185] 화합물 9



[0186]

[0187] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1R,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온

[0188] 노란색 비결정질 고체

[0189] $[\alpha]_D^{25} +9.30^\circ$ (*c* 0.086, MeOH)

[0190] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 370 (4.8), 228 (4.7) nm

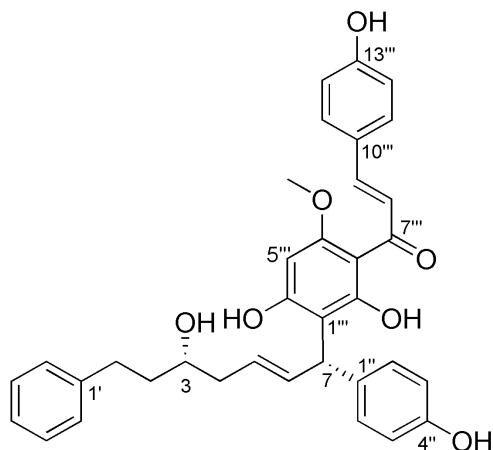
[0191] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3258, 1615, 1558, 1512, 1438 cm^{-1}

[0192] $^1\text{H-NMR}$ 데이터 (도 1)

[0193] $^{13}\text{C-NMR}$ 데이터 (도 2)

[0194] HR-ESI-MS m/z 567.2382 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0195] 화합물 10



[0196]

[0197] (2E)-1-{2,4-디히드록시-3-[(1S,2E,5S)-5-히드록시-1-(4-히드록시페닐)-7-페닐-2-헵텐-1-일]-6-메톡시페닐}-3-(4-히드록시페닐)-2-프로펜-1-온

[0198] 노란색 비결정질 고체

[0199] $[\alpha]_D^{25} -14.93^\circ$ (c 0.067, MeOH)

[0200] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 371 (4.8), 227 (4.7) nm

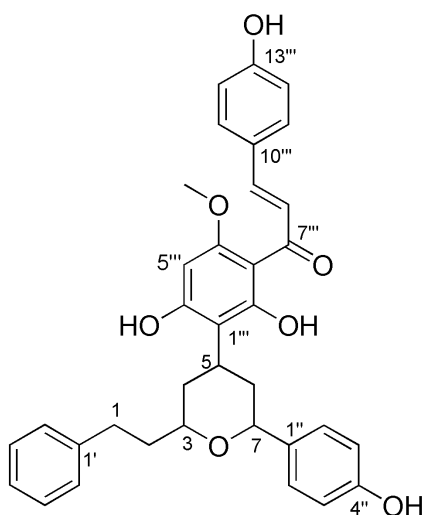
[0201] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3260, 1615, 1558, 1514, 1439 cm^{-1}

[0202] ^1H -NMR 데이터 (도 1)

[0203] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)

[0204] HR-ESI-MS m/z 567.2370 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0205] 화합물 11



[0206]

[0207] 1-{2,4-디히드록시-3-[2-(4-히드록시-페닐)-6-펜에틸-테트라히드로-피란-4-일]-6-메톡시-페닐}-3-(4-히드록시-페닐)-프로펜온

[0208] 노란색 비결정질 고체

[0209] $[\alpha]_D^{25} +12.33^\circ$ (c 0.146, MeOH)

[0210] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 371 (4.6), 227 (4.7) nm

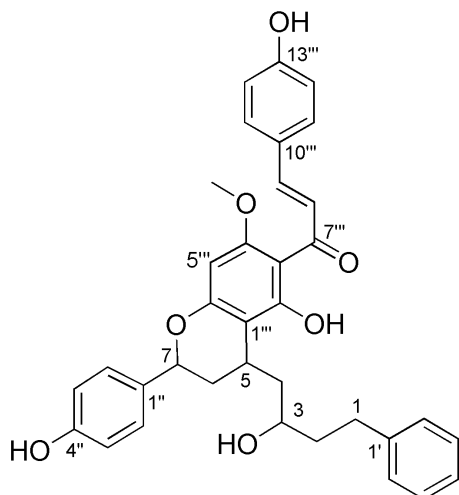
[0211] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3212, 1620, 1558, 1541, 1454 cm^{-1}

[0212] ^1H -NMR 데이터 (도 1)

[0213] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)

[0214] HR-ESI-MS m/z 567.2377 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0215] 화합물 12



[0216]

[0217] 1-[5-히드록시-2-(4-히드록시-페닐)-4-(2-히드록시-4-페닐-부틸)-7-메톡시-크로만-6-일]-3-(4-히드록시-페닐)-프로펜온

[0218] 노란색 비결정질 고체

[0219] $[\alpha]_D^{25} +24.56^\circ$ (c 0.057, MeOH)

[0220] UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) 371 (4.9), 227 (4.7) nm

[0221] IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3244, 1618, 1559, 1542, 1513, 1473 cm^{-1}

[0222] ^1H -NMR 데이터 (도 1)

[0223] ^{13}C -NMR 데이터 (도 2)

[0224] HR-ESI-MS m/z 567.2373 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{O}_7$, 567.2377)

[0225] 상기 화합물 1 내지 12의 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 데이터를 각각 하기 도 1 내지 도 2에 나타내었다.

[0226] 실험예 2: 화합물 1 내지 12의 열 충격 단백질 유도 활성 및 세포독성 조사

[0227] 상기 실시예 3에서 분리한 화합물 1 내지 12에 대하여 웨스턴 블롯 분석을 수행하여 각 화합물들의 열 충격 단백질 유도 활성을 조사하였다.

[0228] 웨스턴 블롯 분석은 하기와 같이 수행하였다.

[0229] 먼저, 용해물 중 단백질을 SDS-PAGE로 분리한 다음, 니트로셀룰로즈 막(GE Healthcare, UK)으로 전기영동시키고, 이어서 명시된 항체들을 이용하여 블로팅한 후, ECL 검출 시스템 (Thermo scientific, USA)으로 시각화하였다. 상기 항체들로는 Santa Cruz Biotechnology로부터 입수한 Anti-HSF1, Anti-Hsp27, Anti-Hsp70, β -actin을 사용하였다.

[0230] 한편, 상기 실시예 3에서 분리한 화합물 1 내지 12에 대하여 MTT 분석을 수행하여 세포독성을 조사하였다.

[0231] MTT 분석은 세포들에 대하여 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움브로마이드 (MTT; Sigma)를 이용하여 세포독성을 분석함으로써 수행하였다.

[0232] 상기 열 충격 단백질 유도 활성 및 세포독성 실험 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0233]

화합물	Fold increase ^b			IC ₅₀ (μM) ^c
	HSP70	HSP27	HSF1	
3 및 4 ^a	1.373 ± 0.012	1.403 ± 0.023	1.438 ± 0.032	47.4
5-7 ^a	1.313 ± 0.047	1.250 ± 0.011	1.090 ± 0.005	39.8
8-10 ^a	1.229 ± 0.009	1.270 ± 0.031	1.316 ± 0.053	45.7
11 ^a	1.350 ± 0.061	1.404 ± 0.072	1.338 ± 0.146	40.9
12 ^a	1.271 ± 0.026	1.242 ± 0.016	1.200 ± 0.030	42.1

[주] a: 단백질 발현은 이성질체 혼합물의 형태로 분석함.

b: β-actin 시그널로 표준화 한 후 NCI-H460 세포 중에서 HSP70, HSP27 및 HSF1의 면역블로팅에 대한 정량적인 결과임. 데이터는 처리 후 24 시간에 3개의 시료에서 수행된 3개의 독립적인 실험의 평균±표준편차로 나타냄. 미처리 대조구 세포 중에서의 HSP70, HSP27 또는 HSF1 수준의 정량적인 값 대비 통계적으로 유의적인 차이를 나타냄(p<0.05)

c: IC₅₀ 값은 NCI-H460 세포 중에서 세포 성장이 50% 억제되는 농도(μM)를 나타냄.

도면

도면1

position	1 ^a	2 ^b	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a	11 ^a	12 ^a
1	2.84 m	2.66 m	2.69 m	2.70 m	2.79 m	2.79 m	2.79 m	2.79 m	2.80 m	2.79 m	2.74 m	2.85 m
	2.71 m	2.55 m	2.57 m	2.57 m	2.66 m	2.66 m	2.66 m	2.65 m	2.65 m	2.65 m	2.61 m	2.74 m
2	1.80 m	1.70 m	1.76 m	1.79 m	1.80 m	1.83 m	1.80 m	1.80 m	1.83 m	1.80 m	1.70 m	1.86 m
			1.65 m	1.64 m	1.70 m	1.68 m	1.70 m	1.70 m	1.68 m	1.69 m		
3	4.13 p (6.0)	3.73 m	3.61 m	3.64 m	3.63 m	3.65 m	3.63 m	3.62 m	3.62 m	3.62 m	3.71 m	3.85 m
4	2.84 d (6.0)	1.80 m	2.27 t-like	2.27 q-like	2.28 t-like	2.29 q-like	2.28 t-like	2.28 t-like	2.28 q-like	2.28 t-like	2.47 m	2.06 m
			(6.7)	(6.8)	(6.8)	(6.8)	(6.8)	(6.6)	(6.6)	(7.0)	1.29 m	1.82 m
5		4.43 q (6.8)	5.64 dt	5.65 dt	5.64 dt	5.66 dt	5.64 dt	5.63 dt	5.65 dt	5.63 dt	3.43 m	3.42 m
			(15.4,6.7)	(15.4,6.8)	(15.2, 6.8)	(15.2, 6.8)	(15.2, 6.8)	(15.2,6.6)	(15.2,6.6)	(15.2,7.0)		
6	6.70 d (16.4)	6.20 dd	6.39 dd	6.39 dd	6.38 dd	6.40 dd	6.38 dd	6.38 dd	6.41 dd	6.38 dd	2.50 m	2.25 m
		(15.8,6.8)	(15.4,8.6)	(15.4,8.5)	(15.2,8.4)	(15.2,8.4)	(15.2,8.4)	(15.2,8.4)	(15.2,8.8)	(15.2,8.4)	2.05 m	1.94 m
7	7.58 d (16.4)	6.58 d (15.8)	5.21 d (8.6)	5.21 d (8.5)	5.22 d (8.4)	5.22 d (8.4)	5.22 d (8.4)	5.21 d (8.4)	5.22 d (8.8)	5.21 d (8.4)	4.95 dd	5.17 dd
											(10.2,2.2)	(12.2,1.2)
2'6'	7.24 m	7.00 d (8.6)	6.99 d (8.6)	7.00 d (8.8)	7.17 d (7.2)	7.18 d (7.2)	7.17 d (7.2)	7.17 d (7.0)	7.19 d (7.2)	7.17 d (7.0)	7.19 d (7.2)	7.25 m
3'5'	7.25 m	6.67 d (8.6)	6.72 d (8.6)	6.74 d (8.8)	7.24 t (7.2)	7.25 t (7.2)	7.24 t (7.2)	7.24 t (7.0)	7.25 t (7.2)	7.24 t (7.0)	7.23 t (7.2)	7.25 m
4'	7.15 m				7.18 m	7.19 m	7.18 m	7.18 m	7.19 m	7.17 m	7.12 m	7.15 m
2'6"	7.56 d (8.6)	7.37 d (7.4)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.6)	7.12 d (8.4)	7.12 d (8.4)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.8)	7.12 d (8.8)	7.30 d (8.6)	7.30 d (8.4)
3'5"	6.90 d (8.6)	7.29 t (7.4)	6.69 d (8.8)	6.69 d (8.6)	6.69 d (8.4)	6.69 d (8.4)	6.69 d (8.8)	6.68 d (8.8)	6.68 d (8.8)	6.68 d (8.8)	6.88 d (8.6)	6.88 d (8.4)
4"		7.20 m										
5"			6.21 s	6.24 s	6.19 s	6.18 s	6.19 s	6.21 s	6.18 s	6.21 s	6.09 s	6.04 s
8"			8.03 d (16.0)	8.03 d (15.8)	8.03 d (15.6)	8.03 d (15.6)	8.03 d (15.6)	7.90 d (15.4)	7.90 d (15.6)	7.90 d (15.6)	7.93 d (15.2)	7.94 d (15.4)
9"			7.76 d (16.0)	7.75 d (15.8)	7.76 d (15.6)	7.76 d (15.6)	7.76 d (15.6)	7.75 d (15.4)	7.74 d (15.6)	7.75 d (15.6)	7.79 d (15.2)	7.79 d (15.4)
11"15"			7.73 d (7.4)	7.73 d (7.6)	7.74 d (7.0)	7.74 d (7.2)	7.74 d (6.8)	7.62 d (8.8)	7.61 d (8.8)	7.62 d (8.8)	7.63 d (8.8)	7.63 d (8.4)
12"14"			7.45 d (7.4)	7.45 d (7.6)	7.45 d (7.0)	7.45 d (7.2)	7.45 d (6.8)	6.92 d (8.8)	6.92 d (8.8)	6.92 d (8.8)	6.93 d (8.8)	6.93 d (8.4)
13"			7.44 m	7.44 m	7.44 m	7.44 m	7.45 m					
4"-OMe			3.97 s	3.96 s	3.94 s	3.94 s	3.95 s	3.94 s	3.93 s	3.94 s	3.98 s	3.97 s
2"-OH			14.74	14.74	14.75 s	14.75 s	14.75 s	14.94 s	14.95 s	14.94 s	15.19 s	15.14 s

[주] * 400 MHz, acetone-d₆ 중에서 측정된 데이터임. △ 400 MHz, CD₃OD 중에서 측정된 데이터임. TMS가 내부 표준물질로서 사용됨.

화학적 이동 (δ)은 ppm 단위로 나타냄. / 값은 괄호 안에 기재됨.

도면2

position	1 ^a	2 ^b	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^a	9 ^a	10 ^a	11 ^a	12 ^a
1	32.6 t	32.0 t	31.7 t	31.8 t	32.7 t	32.7 t	32.7 t	32.6 t	32.6 t	32.6 t	32.9 t	33.0 t
2	40.0 t	41.1 t	39.9 t	39.9 t	39.7 t	39.7 t	39.7 t	39.6 t	39.6 t	39.7 t	41.5 t	40.8 t
3	68.1 d	70.1 d	70.7 d	70.8 d	70.8 d	70.9 d	70.8 d	70.7 d	70.8 d	70.8 d	68.7 d	68.6 d
4	48.5 t	45.3 t	41.7 t	41.7 t	41.8 t	41.8 t	41.7 t	41.6 t	41.7 t	41.7 t	42.0 t	42.1 t
5	200.1 s	72.3 d	128.5 d	128.4 d	128.5 d	128.4 d	128.5 d	128.3 d	128.2 d	128.4 d	28.6 d	26.5 d
6	124.9 d	133.3 d	134.7 d	134.7 d	134.9 d	134.8 d	134.9 d	134.9 d	134.9 d	135.0 d	37.5 d	33.7 d
7	143.6 d	131.5 d	43.0 d	42.9 d	43.1 d	43.0 d	43.1 d	43.0 d	43.0 d	43.1 d	78.9 d	75.3 d
1'	143.5 s	134.4 s	134.2 s	134.3 s	143.8 s	143.8 s	143.8 s	143.7 s	143.7 s	143.8 s	143.7 s	143.8 s
2'6"	129.3 d	130.4 d	130.1 d	130.1 d	129.3 d	129.3 d	129.3 d	129.2 d	129.3 d	129.3 d	129.2 d	129.4 d
3'5"	129.2 d	116.1 d	115.8 d	115.8 d	129.3 d	129.3 d	129.3 d	129.1 d	129.1 d	129.2 d	129.1 d	129.2 d
4'	126.5 d	156.3 s	156.1 s	156.1 s	126.4 d	126.4 d	126.4 d	126.3 d	126.3 d	126.4 d	126.3 d	126.5 d
1"	127.3 s	138.4 s	135.7 s	135.9 s	135.8 s	135.9 s	135.8 s	135.8 s	136.0 s	135.9 s	133.2 s	133.2 s
2'6"	131.3 d	127.5 d	129.4 d	129.3 d	129.5 d	129.4 d	129.5 d	129.4 d	129.5 d	129.5 d	128.3 d	128.8 d
3'5"	116.9 d	129.6 d	115.3 d	115.3 d	115.4 d	115.4 d	115.4 d	115.3 d	115.3 d	115.4 d	116.0 d	116.1 d
4"	160.8 s	128.6 d	156.1 s	156.1 s	156.1 s	156.1 s	156.1 s	155.9 s	156.0 s	156.1 s	158.1 s	158.3 s
1"			111.8 s	111.8 s	111.9 s	112.0 s	112.0 s	112.0 s	111.8 s	112.1 s	108.6 s	108.3 s
2"			166.5 s	165.8 s	166.6 s	166.6 s	166.6 s	166.5 s	165.9 s	166.6 s	167.3 s	166.5 s
3"			106.4 s	106.4 s	106.5 s	106.5 s	106.5 s	106.3 s	106.2 s	106.3 s	106.9 s	106.5 s
4"			162.3 s	162.3 s	162.4 s	162.4 s	162.4 s	162.2 s	162.2 s	162.3 s	161.6 s	161.9 s
5"			92.3 d	92.3 d	92.3 d	92.4 d	92.3 d	92.1 d	92.2 d	92.3 d	92.9 d	92.5 d
6"			163.9 s	163.9 s	163.3 s	163.3 s	163.3 s	163.1 s	163.0 s	163.2 s	164.2 s	162.7 s
7"			193.4 s	193.4 s	193.5 s	193.5 s	193.5 s	193.4 s	193.4 s	193.5 s	193.6 s	193.5 s
8"			128.9 d	128.9 d	129.0 d	128.9 d	129.0 d	125.5 d	125.6 d	125.7 d	125.3 d	125.3 s
9"			142.4 d	142.3 d	142.5 d	142.4 d	142.5 d	143.1 d	143.1 d	143.2 d	143.5 d	143.6 d
10"			136.6 s	136.6 s	136.7 s	136.6 s	136.6 s	128.1 s	128.2 s	128.1 s	128.1 s	128.2 s
11"15"			129.2 d	129.2 d	129.2 d	129.2 d	129.2 d	131.3 d	131.2 d	131.3 d	131.4 d	131.4 d
12"14"			129.9 d	129.9 d	129.9 d	129.9 d	129.9 d	116.8 d	116.7 d	116.8 d	116.8 d	116.9 d
13"			130.9 d	130.9 d	131.0 d	131.0 d	131.0 d	160.7 s	160.5 s	160.6 s	160.7 s	160.8 d
4"-OMe			56.3 q	56.3 q	56.3 q	56.3 q	56.3 q	56.2 q	56.2 q	56.3 q	56.4 q	56.4 q

[주] ^a: 100 MHz, acetone-*d*₆ 중에서 측정된 데이터임. ^b: 100 MHz, CD₃OD 중에서 측정된 데이터임 TMS가 내부 표준물질로서 사용됨.

화학적 이동 (δ)은 ppm 단위로 나타냄.