

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 3월 24일 (24.03.2022) WIPO | PCT

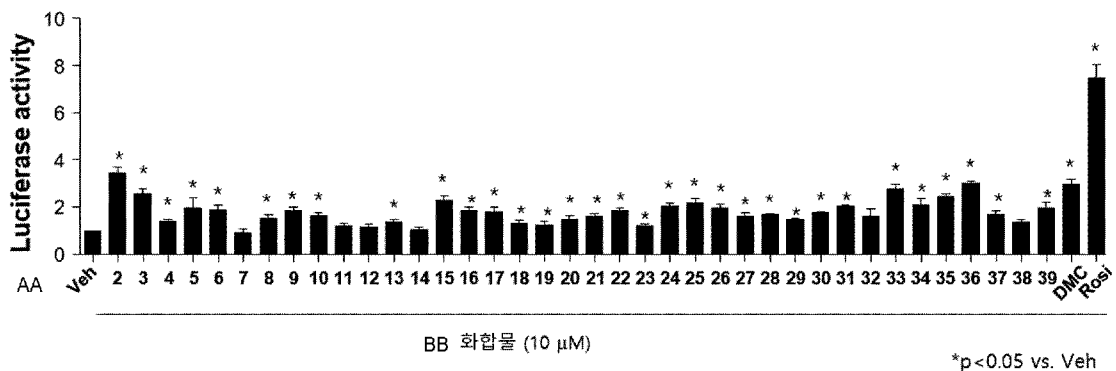


(10) 국제공개번호
WO 2022/060169 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/12 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/012820
- (22) 국제출원일: 2021년 9월 17일 (17.09.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2020-0120378 2020년 9월 18일 (18.09.2020) KR
10-2021-0124071 2021년 9월 16일 (16.09.2021) KR
- (71) 출원인: 서울대학교 산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R & DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101 (연건동), Seoul (KR). 중앙대학교 산학협력단 (CHUNG-ANG UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 06974 서울시 동작구 흑석로 84, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박경수 (PARK, Kyong Soo); 06002 서울시 강남구 압구정로 29길 71, 12동 702호, Seoul (KR). 정성수 (CHUNG, Sung Soo); 06715 서울시 서초구 방배로 14, 7동 501호, Seoul (KR). 이지선 (LEE, Ji Seon); 03082 서울시 종로구 대학로 5길 47, 301호, Seoul (KR). 박광용 (PARK, Kwang Yong); 06715 서울시 서초구 방배로 14, 7동 501호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06158 서울시 강남구 테헤란로 445, 13층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING DIMETHYLCHALCONE DERIVATIVE FOR PREVENTION OR TREATMENT OF METABOLIC DISEASE

(54) 발명의 명칭: 디메틸칼콘 유도체를 포함하는 대사질환 예방 또는 치료용 조성물



AA ... Luciferase activity
BB ... Compound (10 μM)

(57) Abstract: The present invention relates to a composition comprising a dimethylchalcone derivative for prevention or treatment of metabolic diseases and, more specifically, to a composition comprising a derivative of 2'4'-dihydroxy-6'-methoxy-3'5'-dimethylchalcone as an active ingredient for alleviation, prevention, or treatment of metabolic diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 디메틸칼콘 유도체를 포함하는 대사질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 2'4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체를 유효성분으로 포함하는 다양한 대사질환의 개선, 예방, 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]



럼 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 디메틸칼콘 유도체를 포함하는 대사질환 예방 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 디메틸칼콘 유도체를 포함하는 대사질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체를 유효성분으로 포함하는 대사질환의 개선, 예방, 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 대사질환(metabolic disease)이란 만성적인 대사 장애로 인하여 발생하는 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 관상 또는 동맥경화증, 비알코올성지방간 등과 같은 여러 가지 질환이 동시에 발생하는 질환을 일컫는 것으로서 1988년 Reaven에 의해 처음으로 규명되었다(대한민국공개특허 10-2015-0054439). 대사질환은 인슐린저항성, 고혈압, 이상지질혈증 등을 특징으로 하고 있으며, 대부분 과체중이나 비만을 동반하고 있다. 대사질환의 가장 심각한 문제점은 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증, 고지혈증, 심혈관질환(뇌졸중, 협심증, 심근경색증, 말초혈관질환) 등과 같은 만성 합병증의 발생이며, 이러한 만성 합병증은 대부분 일단 발생된 이후에는 비가역적인 진행과정을 밟게 되며, 아직까지는 이러한 과정을 완전히 차단할 수 있는 방법이 없어서, 적절한 치료가 병행되지 않을 경우, 심각한 증상을 초래하여 환자를 죽음에까지 이르게 한다. 그리고 아직까지는 이러한 복합적 증상을 갖는 대사질환의 치료를 위해서 혈당강하제, 혈압강하제, 콜레스테롤 치료제 등을 각각 개별적으로 복용하고 있는 실정이다. 따라서 이러한 복합적 증상을 가지는 대사질환을 효율적으로 관리 및 치료하기 위해서는 다양한 증상을 동시에 치료할 수 있는 신규 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [3] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 대사질환의 복합적 증상을 동시에 치료할 수 있는 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체를 유효성분으로 포함하는 대사질환의 개선, 예방, 또는 치료용 조성물 등을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [4] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

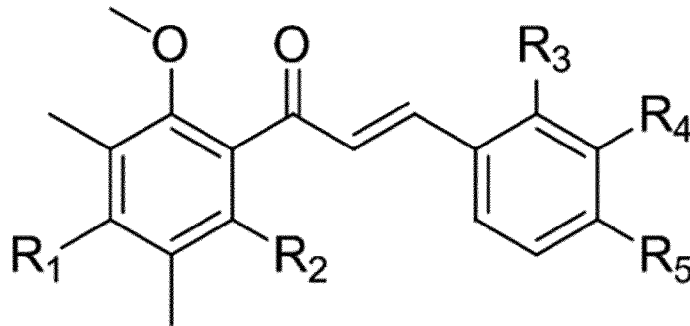
과제 해결 수단

[5] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는

2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘(DMC)의 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 대사질환의 개선, 예방, 또는 치료용 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 바람직하게는 약학적 조성물, 식품 조성물, 기능성 식품 조성물 등일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[6] [화학식 1]

[7]



[8] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하이드록시기(OH), 메톡시기(OCH_3 ; OMe), 메톡시메톡시기(OCH_2OCH_3 ; OMOM) 또는 알콕시기이고, R_3 내지 R_5 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 중수소(D), 하이드록시기(OH), 싸이올기(SH), 아미노기(NH_2), 치환 또는 비치환된(C1-C10 알킬) 아미노기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C6-C20 아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나이고, 상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠기, 니트릴기, 니트로기, 하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 아미노기, 포스포늄사이드기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티옥시기, 아릴티옥시기, 알킬술폰시기, 아릴술폰시기, 실릴기, 붕소기, 알킬기, 시클로알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 알킬아릴기, 알킬아민기, 아랄킬아민기, 헤테로아릴아민기, 아릴아민기, 아릴포스포기, 및 헤테로고리기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것이며, R_1 및 R_2 가 하이드록시기일 때 R_3 , R_4 및 R_5 는 수소가 아니다. 그리고 상기 할로젠 원소는 주기율표의 17족 원소로서, 플루오린(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 요오드(I) 등이 포함된다.

[9] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는

2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체는 바람직하게는 하기 화학식 2 내지 화학식 39로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있으나, 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘으로부터 파생된 유도체라면 이에 제한되지 않는다.

[10]

화학식 2	화학식 3	화학식 4	화학식 5
화학식 6	화학식 7	화학식 8	화학식 9
화학식 10	화학식 11	화학식 12	화학식 13
화학식 14	화학식 15	화학식 16	화학식 17
화학식 18	화학식 19	화학식 20	화학식 21
화학식 22	화학식 23	화학식 24	화학식 25
화학식 26	화학식 27	화학식 28	화학식 29
화학식 30	화학식 31	화학식 32	화학식 33
화학식 34	화학식 35	화학식 36	화학식 37
화학식 38	화학식 39		

[11] 본 발명의 다른 구체예에 있어서, 상기 대사질환은 바람직하게는 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증, 관상동맥증, 비알코올성지방간, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증, 고지혈증, 뇌졸중, 협심증, 심근경색증, 및 말초혈관질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, PPAR γ 및/또는 AMPK의 활성을 증가시킴으로써, 또는 근육의 지방산 산화율을 증가시킴으로써, 또는 혈관평활근세포의

혈관내막으로의 이동을 억제함으로써, 또는 항산화 효과를 나타냄으로써, 또는 Nrf2 단백질을 활성화시킴으로써 치료할 수 있는 대사질환이라면 이에 제한되지 않는다.

[12] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는

2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 대사질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[13] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는

2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 대사질환의 개선, 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[14] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는

2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 대사 질환에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

[15] 본 발명에 따른 DMC 유도체들은 PPAR γ 및 AMPK의 활성을 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 지방산 산화를 증가시키고, 혈관평활근세포의 혈관내막으로의 이동과 혈관내피세포와 면역구세포의 결합을 억제함으로써 혈관이 좁아지는 것을 방지하는 효과를 나타낸다. 또한, Nrf2의 활성화제로 작용하여 항산화 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 DMC 유도체들은 복합적 증상을 나타냄으로써 치료가 어려운 다양한 대사질환들뿐만 아니라, 대사질환으로 인한 합병증까지도 효과적으로 관리 및 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[16] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체가 PPAR γ 활성에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[17] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체가 AMPK 활성에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[18] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체가 지방산 산화에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[19] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체가 혈관평활근세포 이동에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[20] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체가 유도체가 혈관내피세포와 면역구세포의 결합에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[21] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 신장 세포에서의 항산화 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

[22] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 신장 세포에서의 Nrf2 단백질 발현량에 미치는 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

- [23] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 간 세포에서의 항산화 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [24] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 간 세포에서의 Nrf2 단백질 발현량에 미치는 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [25] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 고지방식이에 의한 몸무게 증가 억제 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [26] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 glucose tolerance 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [27] 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 근육에서의 지방산 산화 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- [28] 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 DMC 유도체의 간 조직 내의 지방 축적에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [29] 본 발명의 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체들은 PPAR γ 및 AMPK의 활성을 증가시켜 인슐린 저항성을 낮출 수 있을 뿐만 아니라 근육에서 지방산 산화율을 증가시킬 수 있다. 또한, 혈관평활근세포의 혈관내막으로의 이동을 억제함으로써 혈관이 좁아지는 것을 방지할 수 있다. 또한, Nrf2의 활성화제로 작용하여 항산화 효과를 나타낸다. 따라서 본 발명의 유도체들은 복합적 증상을 나타내는 다양한 대사질환을 효과적으로 치료할 수 있다.
- [30]
- [31] 본 명세서에 있어서, “대사질환(metabolic disease)”이란 만성적인 대사 장애로 인하여 발생하는 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증, 관상동맥증, 비알코올성지방간 등과 같은 여러가지 질환이 복합적으로 발생하는 질환 및 이로 인한 합병증을 총칭하며, 이로 인한 합병증으로는 당뇨병성 합병증인 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증 등, 심혈관계 질환인 고지혈증, 뇌졸중, 협심증, 심근경색증, 말초혈관질환 등이 있으나, 대사질환으로 인하여 발생하는 모든 질환에는 제한이 없다.
- [32] 본 명세서에 있어서, “인슐린 저항성(Insulin resistance)”이란 일반적으로 당뇨병 발병에 앞서 일어나는 현상으로, 비만은 인슐린 저항성의 주요 인자로 알려져 있다. 비만 환자에서 나타나는 혈중 지방산 증가는 간과 근육에 지방 축적을 일으키는 동시에, 지방 독성을 야기하며, 이는 결국 인슐린 저항성을 유도하게 된다. 지방산 산화가 가장 많이 일어나는 조직은 근육이며, 따라서 몸에서 많은 비중을 차지하는 근육의 지방산 산화 능력을 증가시킬 수 있으면, 비만과 인슐린 저항성을 감소시키고 결과적으로는 당뇨 발병을 억제할 수 있다.
- [33] 본 명세서에 있어서, “PPAR γ ”는 지방세포에서 많이 발현되며, 지방세포 분화에 필수적인 전사조절인자이다. PPAR γ 활성을 증가시키면 지방조직의 지방 축적이 증가하여 혈중 지방산을 감소시키는 효과가 있으며, PPAR γ 활성 증가는

지방조직에서 adiponectin과 같은 adipokine의 발현을 증가시키는데, 이는 근육의 지방산 산화능을 증가시키는 역할을 한다. 이와 같은 기능으로 인하여, PPAR γ 활성제로 잘 알려져 있는 thiazolidinediones(TZDs) 계열의 약제들은 인슐린 저항성 질환과 당뇨 치료제로 많이 사용되고 있다.

- [34] 본 명세서에 있어서, “AMPK”는 에너지대사의 주요 조절 인자로, 에너지가 부족할 때 α -subunit의 Thr172가 인산화되면서 활성이 증가되는 것으로 알려져 있다. AMPK는 acetyl-CoA carboxylase(ACC)를 인산화시켜 ACC의 활성을 억제한다. ACC는 malonyl-CoA 합성을 촉진시키는 효소이며, malonyl-CoA는 지방산산화의 주요 효소인 carnitine palmitoyltransferase 1(CPT1)의 inhibitor로 작용하여, AMPK 활성 증가는 최종적으로 CPT1의 활성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이에 AMPK가 당뇨병 치료에 있어서 중요한 표적으로 활발히 연구되고 있다.
- [35] 본 명세서에 있어서, “Nrf2”는 화학물질이나 산화 스트레스에 세포가 노출되었을 때, 산화를 억제하는 단백질이나 해독효소 혹은 생체 이물질 수송에 관련된 단백질의 기저 발현 수준이나 유도 발현 수준을 조절하여, 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당하고 있는 단백질을 의미한다. 또한, Nrf2 단백질은 이외에도 염증 반응 및 지질합성 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다. Keap1은 Nrf2에 결합하여, proteasome에 의한 Nrf2 단백질 분해 과정을 유도한다. 반대로 Nrf2 활성화제들은 Nrf2를 Keap1으로부터 분리시켜, 분리된 Nrf2가 핵으로 이동하여 NQO1, HO1 등과 같은 항산화 단백질의 발현을 증가시켜, 비만, 비알코올성지방간, 당뇨병성 합병증 등을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다.
- [36] 본 명세서에 있어서, “동맥경화”란 동맥혈관벽에 여러 겹의 지방이 축적된 플라그가 생겨 발생하는 것으로서, 이 플라그에는 콜레스테롤 덩어리, 면역세포, 혈관평활근세포(vascular smooth muscle cells)와 이들 세포의 분비물들이 포함되어 있다. 동맥경화는 단계적으로 진행되는데, 초기에는 여러 환경적 요인에 의해 내피세포(endothelial cells)가 adhesion molecules을 발현시키고, 그 결과 monocyte의 adhesion이 증가되고, monocyte가 intimal layer로 이동하여 macrophage로 분화되게 된다. 이후 macrophage는 oxLDL uptake를 통하여 foam cell로 발전하고, foam cell 층에 있는 macrophage와 T lymphocytes가 inflammatory cytokine들을 분비하여 혈관평활근세포의 혈관내막으로의 이동을 야기한다. 그리고 최종적으로 혈관으로 이동한 혈관평활근세포는 복제와 extracellular matrix 등의 분비를 통하여, 혈관 벽을 두껍게 하여 플라그, thrombus 등을 형성함으로써 동맥경화를 유발하게 된다.
- [37] 본 명세서에 있어서, “디메틸칼콘 유도체(DMC derivative)”는 디메틸칼콘으로부터 파생된 유도체라면 제한이 없으나, 바람직하게는 플로로글루시놀(phloroglucinol)을 시작물질로 하여 다양하게 치환된 칼콘 구조를 가지는 디메틸칼콘 유도체일 수 있다.

- [38] 본 명세서에 있어서, “약학적으로 허용가능한 염(Pharmaceutical acceptable salt)”이란, 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 본 발명의 화합물들의 이로인한 효능을 떨어뜨리지 않는 본 발명의 화합물들의 어떠한 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 이들 염은 유리산(free acid)으로 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산, 말론산 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함할 수 있다. 예를 들어, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프틸레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으나, 본 발명의 화합물들의 효능에 영향을 미치지 않으며 부과될 수 있는 염이라면 이에 제한되지 않는다.
- [39] 본 명세서에 있어서, “예방(prevention)”이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 대사질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [40] 본 명세서에 있어서, “치료(treatment)”란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 대사질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [41] 본 명세서에 있어서 “개선(improvement)”이란, 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면, 증상의 정도를 적어도 감소시키는 행위를 의미한다. 이때 상기 본 발명의 조성물을 대사질환의 예방 또는 개선을 위하여 치료를 위한 약제와 동시에 또는 별개로서 사용될 수 있다.
- [42] 본 명세서에 있어서, “개체(individual)”란 본 발명의 조성물이 투여될 수 있는 대상을 말하며, 바람직하게는 대사질환을 가지고 있는 환자일 수 있으나, 그 대상에는 제한이 없다.
- [43] 본 명세서에 있어서, “약학적 조성물(pharmaceutical composition)”이란 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며,

상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 경구투여시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 당의정, 젤, 환제, 산제, 과립제, 좌제, 외용제, 용액, 현탁액, 서방형 제제, 슬러리 등으로 제형화하여 사용할 수도 있다. 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

- [44] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 경구 또는 비경구 투여가 바람직하며, 예를 들어, 구강, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피내, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하, 직장, 흉골내, 병소내, 두개골내 등이 포함된다.
- [45] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 500 mg/kg 또는 0.001 내지 500 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [46] 본 명세서에 있어서, “식품 조성물(food composition)”은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등에 사용할 수 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료의 형태로 사용할 수 있다. 상기 식품 조성물은 건강기능식품 조성물을 포함한다. 이때, 식품 또는 음료 중의 본 발명의 DMC 유도체의 양은, 일반적으로 본 발명의 식품 조성물의 경우 전체 식품 중량의 0.01 내지 30 중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물의 경우 100mL를 기준으로 0.02 내지 10g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수

있다.

- [47] 본 발명의 식품 조성물은 필수 성분으로서 본 발명의 DMC 유도체 외에 첨가되는 성분에는 특별한 제한은 없으며, 당업계에서 사용되는 통상적인 식품첨가제, 예를 들어 천연 탄수화물, 향미제, 풍미제, 착색제, 충전제, 안정화제, 여러가지 영양제, 비타민, 광물(전해질) 등을 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올을 사용할 수 있다. 상기 향미제의 예로는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 풍미제의 예로는 꿀, D-만니톨, 말티톨액, 크릴 농축액 등을 사용할 수 있다. 이외에도 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 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.

[48]

- [49] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[50]

[51] [실시예]

[52] 실시예 1: 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘 유도체의 준비

[53] 하기 표 1의 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체를 합성하였다.

[54] [표 1]

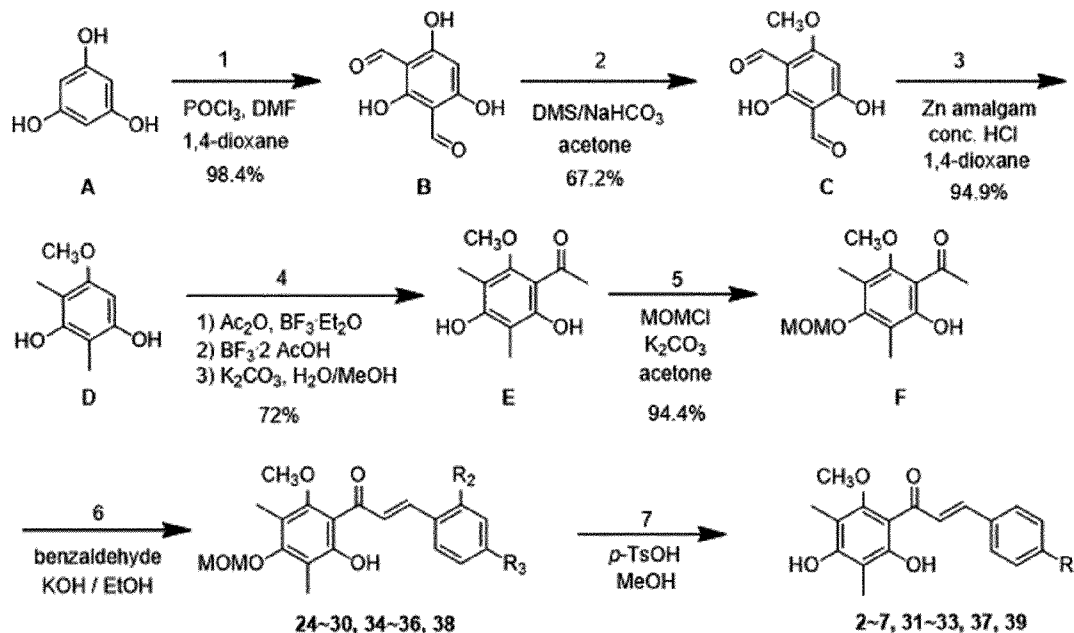
[55]

화학식 2	화학식 3	화학식 4	화학식 5
화학식 6	화학식 7	화학식 8	화학식 9
화학식 10	화학식 11	화학식 12	화학식 13
화학식 14	화학식 15	화학식 16	화학식 17
화학식 18	화학식 19	화학식 20	화학식 21
화학식 22	화학식 23	화학식 24	화학식 25
화학식 26	화학식 27	화학식 28	화학식 29
화학식 30	화학식 31	화학식 32	화학식 33
화학식 34	화학식 35	화학식 36	화학식 37
화학식 38	화학식 39		

[56] 본 발명의 실시예를 따르는 화학식 2 내지 7, 화학식 24 내지 39로 표시되는 화합물을 제조하는 반응경로 1을 도시하면 다음과 같다.

[57] <반응경로 1>

[58]



[59] <반응 1 단계>

[60] 2구 둥근 바닥 플라스크에 dimethylformamide 59.30 mL(6.34 mol)을 첨가하고, phosphorus(V) oxychloride 49.12 mL(6.34 mol)를 dropping funnel을 사용하여 0 °C에서 점적투입하며 30분간 강하게 교반하였다. 화학식 A인 anhydrous phloroglucinol(40 g, 3.17 mol)을 1,4-dioxane(200 mL)에 녹인 뒤 앞서 만든 Vilsmeier reagent에 0 °C에서 점적투입하며 강하게 교반하였다. 상온에서 4시간 이상 교반하고 노란색 고체를 얻었다. 이 화합물을 2 L 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, DI water(1.5 L)를 첨가하고 3시간 동안 격렬하게 교반하였다. 교반 후, 침전된 노란색 고체를 여과하여 진공 오븐에서 30 °C에서 12 시간 동안 건조시켜 연한 주황색의 화학식 B(56.84 g, 98.4 %)를 얻었다.

[61] mp = 221-224 °C; TLC R_f = 0.208 (n-hexane: acetone = 1:2); IR ν_{max} (cm^{-1}) 2887.88, 1598.70, 1503.24, 1438.64, 1393.32, 1253.50, and 1186.97; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (br s, 2H, -OH), 10.01 (s, 2H, CHO), 5.90 (s, 1H, ArH); and ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 191.37 (2C), 169.42 (2C), 169.02 (1C), 103.77 (2C) and 94.07 (1C).

[62]

[63] <반응 2 단계>

[64] 둥근 바닥 플라스크에 화학식 B(9 g, 49.42 mmol)를 넣은 뒤, 질소 분위기를 만들고 주사기를 사용하여 dry acetone을 500 mL 주입하였다. 10분간 교반 후 dimethyl sulfate(5.16 mL, 54.36 mmol)와 sodium bicarbonate(1.66 g, 19.77 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 sodium bicarbonate(1.66 g, 19.77 mmol)를 12 시간 간격으로 2 회 더 첨가하고, 42 °C에서 8 일간 교반하였다. 반응 후에 상온으로 식힌 뒤 ethyl acetate로 희석하였다. 유기층을 1% HCl 수용액, 물, 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고, MgSO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압 증류하여

용매를 제거하고 column chromatography(*n*-hexane : acetone = 20 : 1)를 이용하여 분리하여 백색의 화학식 C(6.51 g, 67.2 %)를 얻었다.

- [65] mp = 139-140 °C; TLC R_f = 0.647 (*n*-hexane: acetone = 3:2); IR ν_{max} (cm⁻¹) 2897.52, 1614.13, 1593.88, 1188.90, and 1080.90; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 13.64 (s, 1H, -OH), 13.09 (s, 1H, -OH), 10.18 (s, 1H, -CHO), 10.05 (s, 1H, -CHO), 5.92 (s, 1H, Ar-H), 3.95 (s, 3H, -OCH₃); and ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 191.85 (1C), 191.48 (1C), 171.21 (1C), 168.89 (1C), 168.87 (1C), 104.60 (1C), 104.53 (1C) 91.96 (1C), and 57.46 (1C).

[66]

[67] <반응 3단계>

- [68] Zinc powder(30 g)를 1 % HCl 수용액(300 mL)에서 1 시간 동안 교반한 후, mercury(II) chloride(0.9 g)와 3% HCl 수용액(150 mL)을 넣고 상온에서 격렬하게 4시간 동안 교반하여 zinc 아말감을 제조하였다. 아말감을 여과하여 1,4-dioxane으로 세척한 후, 화학식 C와 1,4-dioxane(200 mL) 용액에 넣었다. 0 °C에서 이 혼합물에 36 % HCl 수용액 (12 mL)을 천천히 첨가하고 30분간 교반시켰다. 반응혼합물을 여과하고 ethyl acetate로 희석하였다. 유기층을 물, 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조시켰다. 이후 감압 증류하여 용매를 제거하였다. 생성물은 column chromatography(*n*-hexane : acetone = 30 : 1)를 이용하여 분리하여 백색의 화학식 D(2.44 g, 94.9 %)을 얻었다.

- [69] mp = 95-96 °C; TLC R_f = 0.500 (*n*-hexane: acetone = 3:2); IR ν_{max} (cm⁻¹) 3375.78, 2920.66, 2852.20, 1615.09, 1505.17, 1454.06, 1329.68, 1275.68, 1208.18, 1112.73, and 1088.62; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H, -OH), 7.95 (s, 1H, -OH), 6.01 (s, 1H, Ar-H), 3.63 (s, 3H, -OCH₃), 1.91(s, 3H, -CH₃) and 1.90 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 155.92 (1C), 154.41 (1C), 153.99 (1C), 103.70 (1C), 103.15 (1C), 91.50 (1C), 55.48 (1C) 9.21 (1C), and 9.01 (1C).

[70]

[71] <반응 4단계>

- [72] 둥근 바닥 플라스크에 화학식 D(5.5 g, 32.7 mmol)를 넣은 뒤 주사기를 사용하여 acetic anhydride(30.93 mL, 327.2 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 boron trifluoride diethyl etherate(4.93 mL, 39.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1 시간 동안 교반하고, ethyl acetate로 희석하였다. 유기층을 1% HCl 수용액, 물, 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조시킨 후, 감압 증류하여 용매를 제거하여 화학식 D-1를 얻었다.

- [73] 둥근 바닥 플라스크에 화학식 D-1(7 g, 27.7 mmol)을 넣은 뒤, 주사기를 이용하여 boron trifluoride-acetic acid complex(15.43 mL, 111.1 mmol)를 첨가하고 4시간 동안 환류시켰다. 상온으로 식힌 뒤 ethyl acetate로 희석하고, 유기층을 1% HCl 수용액, 물, 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조한 후, 감압 증류하여 용매를 제거하여 화학식 D-2를 얻었다.

- [74] 등근 바닥 플라스크에 화학식 D-2(4.54 g, 18.0 mmol), 메탄올/물(1:1 v/v, 30 mL), potassium carbonate(9.96 g, 72.0 mmol)를 첨가하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 ethyl acetate로 희석하고, 유기층을 1% HCl 수용액, 물, 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조한 후, 감압 증류하여 용매를 제거하였다. 생성물은 column chromatography(*n*-hexane : acetone = 250 : 1)를 이용하여 분리하여 연한 노란색 고체의 화학식 E를 얻었다. 화학식 D로부터 화학식 E를 제조하는 세 단계 반응의 총수율은 72%였다.
- [75] mp = 156 °C; TLC R_f = 0.634 (*n*-hexane: acetone = 1:1); IR v_{max} (cm⁻¹) 3268.75, 2920.66, 2852.20, 1604.48, 1573.63, 1438.64, 1419.35, 1366.32, 1305.57, 1271.82, 1214.93, 1189.86, and 1101.15; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (s, 1H, -OH), 9.56 (s, 1H, -OH), 3.67 (s, 3H, -OCH₃), 2.62 (s, 3H, -COCH₃), 2.04 (s, 3H, -CH₃), and 1.98 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 203.05 (1C), 161.02 (1C), 160.77 (1C), 158.78 (1C), 109.61 (1C), 107.74 (1C), 106.80 (1C), 61.37 (1C), 31.03 (1C), 9.23 (1C), and 8.20 (1C).
- [76]
- [77] <반응 5단계>
- [78] 등근 바닥 플라스크에 화학식 E(0.95 g, 4.52 mmol)와 potassium carbonate(0.75 g, 5.42 mmol)를 넣은 뒤, 여기에 dry acetone(40 mL)과 chloromethyl methyl ether(0.42 mL, 5.42 mmol)를 투입하고 1시간 동안 환류시켰다. 상온으로 식힌 뒤 ethyl acetate로 희석하고, 유기층을 1% HCl 수용액, 물, 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조한 후, 감압 증류하여 용매를 제거하였다. 생성물은 column chromatography(*n*-hexane : acetone = 50 : 1)를 이용하여 분리하여 연한 노란색의 화학식 F(1.085 g, 94.4 %)을 얻었다.
- [79] mp = 59-60 °C; TLC R_f = 0.676 (*n*-hexane: acetone = 1:1); IR v_{max} (cm⁻¹) 2953.45, 2921.63, 2852.20, 1601.55, 1454.06, 1409.71, 1355.71, 1317.14, 1267.97, 1218.79, and 1172.51; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (br s, 1H, -OH), 5.00 (s, 3H, -CH₂-O), 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 3.51 (s, 3H, -OCH₃), 2.65 (s, 3H, -COCH₃), 2.10 (s, 3H, -CH₃), and 2.04 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 204.33 (1C), 160.79 (1C), 159.09 (1C), 158.21 (1C), 115.34 (1C), 114.69 (1C), 112.42 (1C), 98.96 (1C), 61.52 (1C), 57.14 (1C), 31.59 (1C), 9.76 (1C), and 9.25 (1C).
- [80]
- [81] <반응 6단계>
- [82] 등근 바닥 플라스크에 화학식 F(1.42 g, 5.58 mmol)와 potassium hydroxide(0.94 g, 16.7 mmol)를 넣은 뒤, ethanol(30 mL)을 투입하여 완전히 녹인다. 이 용액에 benzaldehyde(6.70 mmol)를 투입하고 상온에서 7일 동안 교반하였다. Ethyl acetate로 희석한 뒤, 유기층을 1% NH₄Cl 수용액과 물, 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, MgSO₄를 이용하여 건조한 후, 감압 증류하여 용매를 제거하였다. Column chromatography(*n*-hexane : acetone = 500 : 1)를 이용하여 분리하고

methanol을 이용하여 재결정시켜, 노란색 고체의 화학식 24 내지 30, 화학식 34 내지 36, 화학식 38을 얻었다.

[83] [화학식 24] 수율(Yield): 91.7%

[84] mp = 68 °C; TLC R_f = 0.719 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm⁻¹) 3440.94, 2943.39, 1628.88, 1603.67, 1508.86, 1143.68, and 1113.05; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.03 (s, 1H, OH), 7.907.87 (d, J = 15.65 Hz, 1H, C=CH), 7.847.81 (d, J = 15.62 Hz, 1H, C=CH), 7.657.62 (q, J = 8.28 Hz, J = 5.53 Hz, 2H, ArH), 7.127.09 (t, J = 8.46 Hz, J = 8.46 Hz, 2H, ArH), 5.02 (2H, -CH₂-O-), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), and 2.17 (s, 3H, CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 194.14(1C), 164.69163.04(1C), 160.54(1C), 158.49(1C), 157.63(1C), 142.76(1C), 131.69131.67(1C), 131.39131.33 (2C), 127.18127.17 (1C), 116.64116.50(2C), 116.17(1C), 115.43(1C), 114.09(1C), 99.45(1C), 62.42(1C), 57.60 (1C), 9.98(1C), and 9.92(1C).

[85] [화학식 25] 수율: 93.1%

[86] mp = 66 °C; TLC R_f = 0.703 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm⁻¹) 3461.57, 2958.27, 1630.64, 1563.19, 1345.28, 1144.75, 1113.27, 1057.07, 940.13 and 1225.54; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.08 (s, 1H, OH), 7.987.95 (d, J = 15.65 Hz, 1H, C=CH), 7.887.86 (d, J = 15.68 Hz, 1H, C=CH), 7.667.65 (m, 2H, ArH), 7.447.39 (m, 3H, ArH), 5.02 (s, 2H, -CH₂-O-), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), and 2.18 (s, 3H, CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 194.23 (1C), 160.54 (1C), 158.58 (1C), 157.65 (1C), 143.96 (1C), 135.01 (1C), 131.13 (1C), 129.55(2C), 129.00(2C), 127.30 (1C), 116.12 (1C), 115.44 (1C), 114.10 (1C), 99.46 (1C), 62.43 (1C), 57.61 (1C), 10.00 (1C), and 9.93 (1C).

[87] [화학식 26] 수율: 85.2%

[88] mp = 61 °C; TLC R_f = 0.721 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm⁻¹) 3391.10, 2932.35, 1625.94, 1601.35, 1586.41, 1547.84, 1341.49, 1163.11, 1137.07, 1096.09, 1060.42 and 980.87; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.12 (s, 1H, -OH), 7.94-7.92 (d, J = 15.61 Hz, 1H, -C=C-H), 7.87-7.85 (d, J = 15.64 Hz, 1H, -C=C-H), 7.56-7.55 (d, J = 7.81 Hz, 2H, Ar-H), 7.23-7.22 (d, J = 7.82 Hz, 2H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, -CH₂-O-), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 3.62 (s, 3H, -OCH₃), 2.40 (s, 3H, -CH₃), 2.20 (s, 3H, -CH₃), and 2.17 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 194.18 (1C), 160.49 (1C), 158.63 (1C), 157.64 (1C), 144.22 (1C), 141.30 (1C), 132.29 (1C), 130.18(2C), 129.05(2C), 126.20 (1C), 116.11 (1C), 115.41 (1C), 114.02 (1C), 99.45 (1C), 62.40 (1C), 57.60 (1C), 21.52 (1C), 9.99 (1C), and 9.92 (1C).

[89] [화학식 27] 수율: 83.9%

[90] mp = 65 °C; TLC R_f = 0.730 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm⁻¹) 3420.22, 2961.13, 1633.54, 1560.36, 1344.72, 1141.05, 1110.29, and 985.97; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.12 (s, 1H, -OH), 7.95-7.92 (d, J = 15.65 Hz, 1H, -C=C-H),

7.88-7.86 (d, $J = 15.57$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.60-7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.29-7.27 (d, $J = 7.94$ Hz, 2H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.63 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.98-2.91 (septet, $J = 6.96$ Hz, 1H, $-\text{CH}$), 2.20 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), and 1.28-1.27 (d, $J = 6.91$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 194.16 (1C), 160.56 (1C), 158.74 (1C), 157.70 (1C), 152.03 (1C), 144.18 (1C), 132.70 (1C), 129.19(2C), 127.55(2C), 126.23 (1C), 116.12 (1C), 115.41 (1C), 113.93 (1C), 99.45 (1C), 62.42 (1C), 57.60 (1C), 33.86 (1C), 24.03(2C), 9.99 (1C), and 9.92 (1C).

[91] [화학식 28] 수율: 83.1%

[92] mp = 66 °C; TLC R_f = 0.633 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm^{-1}) 3431.67, 2958.57, 1631.02, 1152.50, 1140.45, 1057.15, 1054.54, 1005.70// 1632.64, 1560.69, 1512.01, and 1156.51; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 13.14 (s, 1H, $-\text{OH}$), 7.88-7.86 (d, $J = 15.61$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.86-7.83 (d, $J = 15.64$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.61-7.59 (d, $J = 7.81$ Hz, 2H, Ar-H), 7.08-7.06 (d, $J = 7.82$ Hz, 2H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.49 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), and 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 194.04 (1C), 160.41 (1C), 159.32 (1C), 158.69 (1C), 157.62 (1C), 144.07 (1C), 130.84(2C), 128.57 (1C), 125.16 (1C), 116.99(2C), 116.03 (1C), 115.38 (1C), 114.01 (1C), 99.44 (1C), 94.15 (1C), 62.38 (1C), 57.60 (1C), 56.20 (1C), 10.00 (1C), and 9.93 (1C).

[93] [화학식 29] 수율: 92.7%

[94] mp = 88 °C; TLC R_f = 0.650 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm^{-1}) 3530.27 2945.69, 1625.57, 1548.34, 1511.09, 1172.30, 1141.29 1113.79, and 939.40; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 13.16 (s, 1H, $-\text{OH}$), 7.89-7.86 (d, $J = 15.76$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.86-7.83 (d, $J = 15.68$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.62-7.60 (d, $J = 8.77$ Hz, 2H, Ar-H), 6.94-6.93 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.19 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), and 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 194.01 (1C), 161.94 (1C), 160.37 (1C), 158.67 (1C), 157.61 (1C), 144.37 (1C), 130.96(2C), 127.60 (1C), 124.63 (1C), 116.05 (1C), 115.37 (1C), 115.08(2C), 113.99 (1C), 99.44 (1C), 62.37 (1C), 57.60 (1C), 55.86 (1C), 9.99 (1C), and 9.92 (1C).

[95] [화학식 30] 수율: 76.4%

[96] TLC R_f = 0.57 (n-hexane/acetone = 3:2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ 12.64 (s, 1H, OH), 7.73 (d, $J=15.46$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.56 (d, $J=8.94$ Hz, 2H, Ar-H), 7.54 (d, $J=15.46$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.74 (d, $J=7.48$ Hz, 2H, Ar-H), 5.0(s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.52 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.01 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.11 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) , 2.06 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ 192.9 (1C), 159.7 (1C), 158.7 (1C), 157.1 (1C), 152.1 (1C), 145.6 (1C), 130.6 (2C), 121.7 (1C), 120.2 (1C), 115.4 (1C), 114.7 (1C), 113.1 (1C), 111.9 (2C), 98.97 (1C), 61.8 (1C), 57.1 (1C), 39.6 (2C), 9.5

(1C), 9.4 (1C)

[97] [화학식 34] 수율: 86.2%

[98] ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 13.08 (s, 1H, OH), 8.04 (d, $J=15.83$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.98 (d, $J=15.83$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.67 (dt, $J=7.51$ Hz, $J=1.69$ Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (dq, $J=8.04$ Hz, $J=7.41$ Hz, $J=1.69$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (t, $J=7.41$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (dd, $J=10.40$ Hz, $J=8.04$ Hz, 1H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.67 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.19 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.17 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 194.1 (1C), 161.9 (d, $J=254.55$ Hz, 1C), 161.8 (1C), 161.7 (1C), 158.7 (1C), 135.9 (d, $J=2.68$ Hz, 1C), 131.8 (d, $J=8.81$ Hz, 1C), 129.4 (d, $J=2.88$ Hz, 1C), 129.1 (d, $J=6.47$ Hz, 1C), 124.6 (d, $J=3.62$ Hz, 1C), 123.5 (1C), 123.4 (1C), 116.4 (d, $J=21.98$ Hz, 1C), 116.1 (d, $J=23.04$ Hz, 1C), 112.1 (1C), 99.4 (1C), 62.5 (1C), 57.9 (1C), 9.8 (1C), 9.6 (1C)

[99] [화학식 35] 수율: 88.5%

[100] TLC $R_f = 0.59$ (n-hexane/acetone = 3:2); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600MHz) δ 11.83z (s, 1H, OH), 7.70 (d, $J=15.82$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.65 (d, $J=15.82$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.62 (dd, $J=10.15$ Hz, $J=2.33$ Hz 1H, Ar-H), 7.59 (d, $J=7.78$ Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (ddd, $J=8.15$ Hz, $J=7.78$ Hz, $J=5.98$ Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (ddd, $J=10.89$ Hz, $J=8.15$ Hz, $J=2.33$ Hz, 1H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.61 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.52 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.11 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.08 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz) δ 193.7 (1C), 162.4 (d, $J = 244.14$ Hz, 1C), 160.1 (1C), 157.8 (1C), 157.1 (1C), 141.7 (1C), 137.5 (d, $J = 8$ Hz, 1C), 131.0 (d, $J = 8.4$ Hz, 1C), 128.4 (1C), 124.7 (d, $J=2.54$ Hz, 1C), 117.2 (d, $J=21.35$ Hz, 1C), 115.7 (1C), 115.0 (1C), 114.8 (d, $J = 21.93$ Hz, 1C), 113.8 (1C), 99.0 (1C), 61.9 (1C), 57.1 (1C), 9.5 (1C), 9.4 (1C).

[101] [화학식 38] 수율: 85.7%

[102] ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 12.98 (s, 1H, OH), 8.24 (d, $J= 15.66$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.92 (d, $J=15.66$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.76 (dd, $J=7.31$ Hz, $J=2.17$ Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dd, $J=7.56$ Hz, $J=1.76$ Hz, 1H, Ar-H), 7.34-7.29 (m, 2H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.62 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.19 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.17 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 193.8 (1C), 161.7 (1C), 161.5 (1C), 158.5 (1C), 138.7 (1C), 135.6 (1C), 133.4 (1C), 131.1 (1C), 130.3 (1C), 128.9 (1C), 127.7 (1C), 127.1 (1C), 115.9 (1C), 115.8 (1C), 99.3 (1C), 62.4 (1C), 57.7 (1C), 9.5 (1C), 9.4 (1C).

[103]

[104] <반응 7단계>

[105] 둥근 바닥 플라스크에 화학식 24 내지 30, 화학식 34 내지 36, 화학식 38 중 한가지 화합물(2.3 mmol)과 methanol 30 mL을 넣은 뒤, *p*-toluenesulfonic acid(0.528 g, 2.76 mmol)를 첨가하고 상온에서 24시간 교반하였다. Ethyl acetate로 희석한 뒤, 유기층을 1% HCl 수용액과 물, 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, MgSO_4 를 이용하여 건조한 후, 감압 증류하여 용매를 제거하였다. Column

chromatography(*n*-hexane : acetone = 500 : 1)를 이용하여 분리하여, 백색의 화학식 2 내지 7, 화학식 31 내지 33, 화학식 37, 화학식 39를 얻었다.

[106] [화학식 2] 수율: 90.1%

[107] mp = 110 °C; TLC R_f = 0.623 (*n*-hexane: acetone = 1:1); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3375.95, 2926.49, 1630.57, 1604.34, 1543.85, 1510.49, 1416.08, 1237.34, 1165.80, 1157.02, and 1113.64; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.56 (s, 1H, OH), 7.927.89 (d, J = 15.65 Hz, 1H, C=CH), 7.817.79 (d, J = 15.66 Hz, 1H, C=CH), 7.647.62 (q, J = 8.55 Hz, J = 5.45 Hz, 2H, Ar-H), 7.11-7.09 (t, J = 8.56 Hz, J = 8.56 Hz, 2H, Ar-H), 5.37 (s, 1H, -OH), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), and 2.13 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 192.76(1C), 164.53-162.88(1C), 161.70(1C), 161.66(1C), 158.73(1C), 141.65(1C), 132.01-131.99(1C), 131.14-131.08(2C), 126.92-126.91(1C), 116.63-116.46(2C), 110.59(1C), 108.25(1C), 107.60(1C), 62.34(1C), 9.40(1C), and 8.78(1C).

[108] [화학식 3] 수율: 90.5%

[109] mp = 126 °C; TLC R_f = 0.656 (*n*-hexane: acetone = 1:1); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3373.74, 2917.05, 1625.81, 1609.97 1540.24, 1359.81, 1163.45, and 1111.58; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.65 (s, 1H, -OH), 7.96-7.94 (d, J = 15.62 Hz, 1H, -C=C-H), 7.85-7.82 (d, J = 15.67 Hz, 1H, -C=C-H), 7.55-7.54 (d, J = 7.72 Hz, 2H, Ar-H), 7.23-7.21 (d, J = 7.76 Hz, 2H, Ar-H), 5.42 (s, 1H, -OH), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 2.39 (s, 3H, -CH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), and 2.13 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 192.78(1C), 161.73(1C), 161.65(1C), 158.70(1C), 143.07(1C), 140.95(1C), 132.63(1C), 130.17 (2C) , 128.84 (2C) , 125.93(1C), 110.57(1C), 108.20(1C), 107.58(1C), 62.30(1C), 21.51(1C), 9.41(1C), and 8.79(1C).

[110] [화학식 4] 수율: 98.4%

[111] mp = 101 °C; TLC R_f = 0.656 (*n*-hexane: acetone = 1:1); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3343.73, 2956.05, 1628.47, 1605.90, 1552.23, 1354.84, 1166.48, and 1113.41; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.65 (s, 1H, -OH), 7.97-7.94 (d, J = 15.65 Hz, 1H, -C=C-H), 7.86-7.83 (d, J = 15.62 Hz, 1H, -C=C-H), 7.59-7.58 (d, J = 7.99 Hz, 2H, Ar-H), 7.28-7.27 (d, J = 7.97 Hz, 2H, Ar-H), 5.36 (s, 1H, -OH), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 2.97-2.92 (septet, J = 6.92 Hz, 1H, -CH), 2.16 (s, 3H, -CH₃), 2.13 (s, 3H, -CH₃) and 1.28-1.27 (d, J = 6.89 Hz, 6H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 192.77 (1C), 161.74 (1C), 161.66 (1C), 158.71 (1C), 151.71 (1C), 143.05 (1C), 133.02 (1C), 128.98(2C), 127.54(2C), 125.99 (1C), 110.58 (1C), 108.21 (1C), 107.58 (1C), 62.31 (1C), 33.85 (1C), 24.06(2C), 9.41 (1C), and 8.79 (1C).

[112] [화학식 5] 수율: 94.9%

[113] mp = 164 °C; TLC R_f = 0.590 (*n*-hexane: acetone = 1:1); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3516.40, 2943.09, 1628.13, 1606.73, 1558.04, 1509.35, 1348.72, 1162.34, and 1109.43; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.69 (s, 1H, -OH), 7.89-7.87 (d, J = 15.55 Hz, 1H,

-C=C-H), 7.85-7.82 (d, J = 15.62 Hz, 1H, -C=C-H), 7.61-7.59 (d, J = 8.57 Hz, 2H, Ar-H), 6.94-6.92 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-H), 5.44 (s, 1H, -OH), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), and 2.13 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 192.71 (1C), 161.73 (1C), 161.70 (1C), 161.38 (1C), 158.64 (1C), 143.24 (1C), 130.70(2C), 127.94 (1C), 124.34 (1C), 115.07(2C), 110.48 (1C), 108.23 (1C), 107.57 (1C), 62.27 (1C), 55.84 (1C), 9.41 (1C), and 8.79 (1C).

[114] [화학식 6] 수율: 90.8%

[115] mp = 180 °C; TLC R_f = 0.516 (n-hexane: acetone = 1:1); IR ν_{max} (cm⁻¹); 3390.38, 3329.06, 2929.85, 1634.32, 1606.17, 1556.27, 1450.30, 1430.78, 1167.66, and 1110.33; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 13.66 (s, 1H, -OH), 7.88-7.86 (d, J = 15.61 Hz, 1H, -C=C-H), 7.83-7.80 (d, J = 15.67 Hz, 1H, -C=C-H), 7.57-7.55 (d, J = 8.46 Hz, 2H, Ar-H), 6.88-6.86 (d, J = 8.65 Hz, 2H, Ar-H), 5.30 (s, 1H, -OH), 5.21 (s, 1H, -OH), 3.66 (s, 3H, -OCH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), and 2.13 (s, 3H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 192.67 (1C), 161.70 (1C), 161.29 (1C), 160.51 (1C), 158.61 (1C), 143.90 (1C), 130.96(2C), 126.39 (1C), 123.18 (1C), 116.48(2C), 110.43 (1C), 108.19 (1C), 107.55 (1C), 62.25 (1C), 9.41 (1C), and 8.80 (1C).

[116] [화학식 7] 수율: 88.3%

[117] TLC R_f = 0.57 (n-hexane/acetone = 3:2); ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ 13.90 (s, 1H, OH), 7.86 (d, J=15.47 Hz, 1H, -C=C-H), 7.81 (d, J=15.47 Hz, 1H, -C=C-H), 7.55 (d, J=8.36 Hz, 2H, Ar-H), 6.69 (d, J=8.36 Hz, 2H, Ar-H), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.03 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 2.15 (s, 3H, -CH₃), 2.12 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 193.2 (1C), 162.1 (1C), 159.0 (1C), 158.7 (1C), 152.1 (1C), 144.6 (1C), 130.5 (2C), 123.3 (1C), 121.3 (1C), 112.1 (2C), 109.2 (1C), 108.9 (1C), 106.8 (1C), 62.3 (1C), 40.2 (2C), 8.4 (1C), 7.8 (1C).

[118] [화학식 31] 수율: 93.7%

[119] ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 13.60 (s, 1H, OH), 8.07 (d, J=15.84 Hz, 1H, -C=C-H), 7.96 (d, J=15.84 Hz, 1H, -C=C-H), 7.66 (t, J=7.64 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (q, J=6.89 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (t, J=7.55 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (t, J=9.41 Hz, 1H, Ar-H), 5.41 (s, 1H, OH), 3.67 (s, 3H, -OCH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), 2.13 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 193.4 (1C), 162.3 (1C), 161.7 (d, J=255.19 Hz, 1C), 159.4 (1C), 159.1 (1C), 135.3 (d, J=2.93 Hz, 1C), 131.6 (d, J=8.71 Hz, 1C), 129.3 (d, J=3 Hz, 1C), 129.2 (d, J=6.38 Hz, 1C), 124.6 (d, J=3.58 Hz, 1C), 123.6 (1C), 123.6 (1C), 116.4 (d, J=21.91 Hz, 1C), 109.1 (d, J=24.62 Hz, 1C), 106.7 (1C), 62.5 (1C), 8.4 (1C), 7.7 (1C).

[120] [화학식 32] 수율: 95.8%

[121] ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 13.52 (s, 1H, OH), 9.60 (broad, 1H, OH), 7.93 (d, J=15.65 Hz, 1H, -C=C-H), 7.73 (d, J=15.65 Hz, 1H, -C=C-H), 7.59-7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.50 (ddd, J=8.21 Hz, J=7.87, J=5.98 Hz, 1H, Ar-H), 7.28 (ddd, J=11.05 Hz,

J=8.21 Hz, J=2.41 Hz, 1H, Ar-H), 3.59 (s, 3H, -OCH₃), 2.06 (s, 3H, -CH₃), 2.01 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 192.2 (1C), 162.5 (d, J=243.91, 1C), 161.2 (1C), 158.3 (1C), 156.7 (1C), 140.6 (d, J=1.65, 1C), 137.5 (d, J=7.75, 1C), 131.1 (d, J=8.4, 1C), 128.2 (1C), 124.4 (d, J= 2.28, 1C), 119.8 (d, J= 20.68, 1C), 114.6 (d, J=21.84, 1C), 110.2 (1C), 107.7 (1C), 107.1 (1C), 61.9 (1C), 8.9 (1C), 8.3 (1C).

[122] [화학식 37] 수율: 96.1%

[123] ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 13.50 (s, 1H, OH), 8.22 (d, J=15.67 Hz, 1H, -C=C-H), 7.95 (d, J=15.67 Hz, 1H, -C=C-H), 7.76 (dd, J=6.89 Hz, J=2.55 Hz, 1H, -C=C-H), 7.44 (dd, J=6.81 Hz, J= 2.28 Hz, 1H, -C=C-H), 7.33-7.28 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 2.15 (s, 3H, -CH₃), 2.13 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 193.2 (1C), 162.2 (1C), 159.5 (1C), 159.1 (1C), 138.3 (1C), 135.6 (1C), 133.7 (1C), 130.9 (1C), 130.4 (1C), 129.3 (1C), 127.8 (1C), 127.2 (1C), 109.2 (1C), 109.1 (1C), 106.7 (1C), 62.5 (1C), 8.3 (1C), 7.7 (1C).

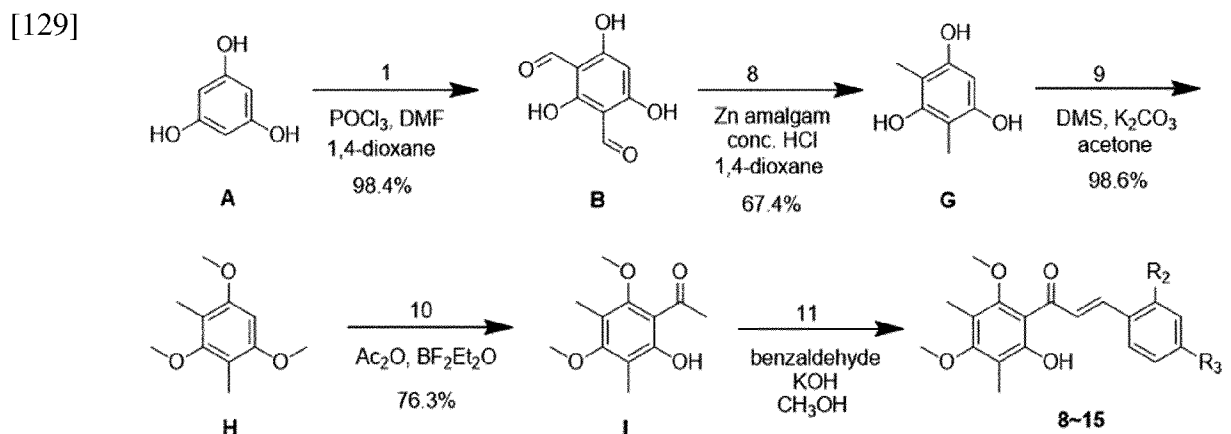
[124] [화학식 39] 수율: 95.5%

[125] ¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ 13.67 (s, 1H, OH), 9.64 (broad, 1H, OH), 7.99 (d, J= 15.53 Hz, 1H, -C=C-H), 7.83 (J=15.53 Hz, 1H, -C=C-H), 7.63 (d, J=7.73 Hz, 1H, Ar), 7.11-7.10 (m, 2H, Ar), 3.60 (s, 3H, -OCH₃), 2.41(s, 3H, -CH₃), 2.30(s, 3H, -CH₃), 2.06(s, 3H, -CH₃), 2.02(s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 192.4(1C), 161.3(1C), 161.1(1C), 158.3(1C), 140.1(1C), 139.8(1C), 137.8(1C), 131.5(1C), 130.7(1C), 127.3(1C), 126.4(1C), 126.3(1C), 110.1(1C), 107.8(1C), 107.1(1C), 61.9(1C), 20.9(1C), 19.3(1C), 8.9(1C), 8.3(1C).

[126]

[127] 본 발명의 실시예를 따르는 화학식 8 내지 15로 표시되는 화합물을 제조하는 반응경로 2를 도시하면 다음과 같다.

[128] <반응경로 2>



[130] <반응 1 단계>

[131] 상기 <반응 1 단계>와 같음.

[132]

[133] <반응 8 단계>

[134] 1000 mL 비커에 1% HCl 수용액 300 mL과 Zn 30 g을 넣고 교반한 후, 3% HCl 450 mL와 mercury(II) chloride(HgCl_2 , 0.9 g)에 넣고 상온에서 강하게 교반하였다. 제조된 zinc amalgam을 물과 1,4-dioxane을 사용하여 씻은 후, 화학식 B(3 g, 19.46 mmol)와 용매 1,4-dioxane(300 mL) 용액에 넣고 20분간 교반하였다. 반응혼합물을 0°C로 냉각시키고, 36% HCl 수용액(12 mL)을 천천히 넣어 교반하였다. 혼합물을 200 mL의 물을 사용하여 여과하고, 300 mL의 ethyl acetate로 희석하였다. 유기용매 층을 물과 포화 NaCl 수용액으로 씻은 후, MgSO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고, column chromatography(*n*-hexane : acetone = 8 : 1)를 이용하여 분리하여 적갈색의 화학식 G(1.717g, 67.4 %)를 얻었다.

[135] mp 162-163 °C; TLC R_f = 0.67 (*n*-hexane:acetone = 1:2); IR ν_{max} (cm^{-1}) 3527, 3465, 3425, 2921, 2852, 1609, 1457, 1433, 1247, 1150; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.62 (s, 2H, -OH), 7.76 (s, 1H, -OH), 5.92 (s, 1H, Ar-H), 1.86 (s, 6H, - CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 150 MHz) δ 154.1 (2C), 153.2 (2C), 102.6 (1C), 94.6 (1C), 8.7 (2C).

[136]

[137] <반응 9 단계>

[138] 화학식 G(1.717 g, 11.14 mmol)와 potassium carbonate(K_2CO_3 , 6.1573 g, 44.55 mmol)를 dry acetone를 넣어 녹인 후, dimethyl sulfate (DMS 4.2154mL, 44.55mmol)을 주입하고 하루동안 환류시켰다. 혼합물을 상온으로 식히고, 300mL의 ethyl acetate로 희석한 후, 1% HCl수용액으로 씻어주었다. 유기용매 층을 물과 포화 NaCl 수용액을 이용하여 씻고, MgSO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고, column chromatography(*n*-hexane : acetone = 300 : 1)를 이용하여 분리하여 흰색의 고체 화학식 H(2.1550g, 98.6%)을 얻었다.

[139] mp 152-155 °C; TLC R_f = 0.69 (*n*-hexane:acetone = 3:2); IR ν_{max} (cm^{-1}) 2926, 1608, 1496, 1464, 1435, 1401, 1321, 1219, 1193, 1127; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 6.41 (s, 1H, Ar-H), 3.77 (s, 6H, - OCH_3), 3.57 (s, 3H, - OCH_3), 1.98 (s, 6H, - CH_3); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 150 MHz) δ 157.2 (1C), 156.3 (2C), 109.9 (2C), 91.8 (1C), 59.7 (1C), 55.5 (2C), 8.5 (2C).

[140]

[141] <반응 10 단계>

[142] 화학식 H(2.1550 g, 10.98 mmol)에 acetic anhydride(2.07 mL, 21.96 mmol)를 주입했다. 용액 온도를 0 °C로 낮추고, boron-trifluoride diethyl etherate($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, 2.7582 mL, 21.96 mmol)를 첨가하였다. 반응온도를 90 °C로 유지하면서 3시간 교반하였다. 이후, 반응물을 상온으로 식히고, 300 mL의 ethyl acetate로 희석하였다. 그리고 유기 용매 층을 1% HCl 수용액, 물과 포화 NaCl 수용액을 이용하여 씻고, MgSO_4 를 이용하여 건조하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고, column chromatography(*n*-hexane)를 이용하여 분리하여 노란색 고체인 화학식

I(1.8812 g, 76.4%)를 얻었다.

- [143] mp 48-50 °C; TLC R_f = 0.66 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3440, 2941, 1621, 1454, 1417, 1364, 1318, 1283, 1198, 1171, 1120; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.80 (s, 1H, -OH), 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 2.65 (s, 3H, -COCH₃), 2.09 (s, 3H, -CH₃), 2.03 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 203.8 (1C), 163.2 (1C), 158.8 (1C), 156.7 (1C), 115.4 (1C), 114.8 (1C), 113.9 (1C), 61.6 (1C), 59.9 (1C), 31.4 (1C), 8.7 (2C).
- [144]
- [145] <반응 11 단계>
- [146] 화학식 I(0.5 g, 2.2296 mmol)를 상온에서 Methanol 20 mL에 녹인 후, benzaldehyde(0.273 mL, 2.6756 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 10 mL Methanol에 녹인 potassium hydroxide(KOH, 0.3753 g, 6.6889 mmol)를 가한 후, 48시간 동안 교반시켰다. 반응물을 150 mL의 ethyl acetate로 희석하고 NH₄Cl 수용액 100 mL로 중화시킨 후, 유기 용매 층을 물과 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고 MgSO₄를 이용하여 건조하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고, column chromatography(n-hexane 혹은 n-hexane : acetone = 300 : 1)를 이용하여 분리하여 화학식 8 내지 15를 얻었다.
- [147] [화학식 8] 수율: 90.1%
- [148] mp 89-91 °C; TLC R_f = 0.71 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3447, 2941, 1629, 1580, 1449, 1416, 1342, 1285, 1218, 1158, 1113; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.99 (s, 1H, OH), 7.82(dd, J = 8.83 Hz, J = 5.57 Hz, 2H, ArH) 7.69 (d, J = 15.70 Hz, 1H, C=CH), 7.66 (d, J = 15.90 Hz, 1H, C=CH), 7.29 (dd, J = 8.83 Hz, J = 8.82 Hz, 2H, ArH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 193.7 (1C), 163.4 (d, J = 249.09 Hz, 1C), 162.1 (1C), 158.3 (1C), 157.4 (1C), 142.3 (1C), 131.2 (d, J = 3.06 Hz, 1C), 130.9 (d, J = 8.67 Hz, 2C), 126.7 (1C), 116.1 (d, J = 21.81 Hz, 2C), 115.4 (1C), 114.7 (1C), 113.5 (1C), 62.0 (1C), 59.9 (1C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).
- [149] [화학식 9] 수율: 93.3%
- [150] mp 138-140 °C; TLC R_f = 0.58 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3369, 2924, 1627, 1606, 1553, 1512, 1348, 1261, 1141, 1108, 1023; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.05 (s, 1H, -OH), 7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.71 (t, J = 18.16 Hz, 2H, -C=C-H), 7.45 (m, 3H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.62 (s, 3H, -OCH₃), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.07 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 193.8 (1C), 162.2 (1C), 158.4 (1C), 157.4 (1C), 143.6 (1C), 134.6 (1C), 130.7 (1C), 129.1 (2C), 128.5 (2C), 126.8 (1C), 115.5 (1C), 114.7 (1C), 113.4 (1C), 62.0 (1C), 59.9 (1C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).
- [151] [화학식 10] 수율: 89.7%
- [152] mp 83-85 °C; TLC R_f = 0.74 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3513, 2962, 1630, 1560, 1412, 1344, 1261, 1141, 1109, 1019; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ

- 12.12 (s, 1H, -OH), 7.67 (t, $J = 16.97$ Hz, $J = 17.06$ Hz, 2H, -C=C-H), 7.63 (d, $J = 7.85$ Hz, 2H, Ar-H), 7.27 (d, $J = 7.85$ Hz, 2H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.61 (s, 3H, -OCH₃), 2.35 (s, 3H, -CH₃), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.06 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 193.7 (1C), 162.1 (1C), 158.5 (1C), 157.4 (1C), 143.7 (1C), 140.8 (1C), 131.9 (1C), 129.7 (2C), 128.6 (2C), 125.8 (1C), 115.2 (1C), 114.7 (1C), 113.4 (1C), 61.9 (1C), 59.9 (1C), 21.1 (1C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).
- [153] [화학식 11] 수율: 92.4%
- [154] mp 76-78 °C; TLC R_f = 0.74 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3535, 2960, 1630, 1560, 1458, 1416, 1344, 1280, 1194, 1142, 1111; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.14 (s, 1H, -OH), 7.69 (t, $J = 18.42$ Hz, 2H, -C=C-H), 7.66 (d, $J = 8.19$ Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (d, $J = 8.19$ Hz, 2H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 3.61 (s, 3H, -OCH₃), 2.93 (septet, $J = 6.90$ Hz, 1H, -CH), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.06 (s, 3H, -CH₃), 1.23 (s, 3H, -CH₃), 1.21 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 193.7 (1C), 162.2 (1C), 158.5 (1C), 157.4 (1C), 151.6 (1C), 143.7 (1C), 132.3 (1C), 128.7 (2C), 127.1 (2C), 126.5 (1C), 125.8 (1C), 114.6 (1C), 113.3 (1C), 61.9 (1C), 59.9 (1C), 33.4 (1C), 23.6 (2C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).
- [155] [화학식 12] 수율: 94.8%
- [156] mp 77-79 °C; TLC R_f = 0.69 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3430, 2959, 1630, 1604, 1560, 1509, 1421, 1346, 1241, 1142, 1110; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.17 (s, 1H, -OH), 7.71 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H, Ar-H), 7.63 (t, $J = 15.77$ Hz, 2H, -C=C-H), 7.09 (d, $J = 8.76$ Hz, 2H, Ar-H), 5.26 (s, 2H, -CH₂-O-), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.61 (s, 3H, -OCH₃), 3.38 (s, 3H, -OCH₃), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.06 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 193.6 (1C), 162.0 (1C), 158.9 (1C), 158.5 (1C), 157.4 (1C), 143.6 (1C), 130.4 (2C), 128.1 (1C), 127.7 (1C), 124.7 (1C), 116.5 (2C), 115.3 (1C), 114.6 (1C), 113.3 (1C), 93.7 (1C), 61.9 (1C), 59.9 (1C), 55.7 (1C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).
- [157] [화학식 13] 수율: 91.0%
- [158] mp 86-88 °C; TLC R_f = 0.68 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3430, 2936, 1628, 1605, 1556, 1510, 1421, 1348, 1256, 1172, 1141, 1110; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.19 (s, 1H, -OH), 7.71 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, Ar-H), 7.70 (d, $J = 15.63$ Hz, 1H, -C=C-H), 7.60 (d, $J = 15.63$ Hz, 1H, -C=C-H), 7.02 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H, Ar-H), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.61 (s, 3H, -OCH₃), 2.11 (s, 3H, -CH₃), 2.06 (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ 193.6 (1C), 162.0 (1C), 161.5 (1C), 158.5 (1C), 157.3 (1C), 143.9 (1C), 130.5 (2C), 127.8 (1C), 127.1 (1C), 124.2 (1C), 114.6 (2C), 114.6 (1C), 113.3 (1C), 61.9 (1C), 59.9 (1C), 55.4 (1C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).
- [159] [화학식 14] 수율: 90.3%
- [160] mp 138-140 °C; TLC R_f = 0.58 (n-hexane:acetone = 3:2); IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹) 3367, 2962,

1627, 1606, 1551, 1512, 1439, 1348, 1261, 1141, 1108, 1022; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.31 (s, 1H, -OH), 10.14 (s, 1H, -OH), 7.68 (d, J = 15.49 Hz, 1H, -C=C-H), 7.59 (d, J = 8.58 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (d, J = 15.49 Hz, 2H, -C=C-H), 6.83 (d, J = 8.58 Hz, 2H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.61 (s, 3H, -OCH₃), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.06 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ 193.5 (1C), 161.9 (1C), 160.3 (1C), 158.6 (1C), 157.4 (1C), 144.6 (1C), 130.8 (2C), 125.6 (1C), 123.0 (1C), 116.0 (2C), 115.3 (1C), 114.6 (1C), 113.2 (1C), 61.9 (1C), 59.9 (1C), 8.8 (1C), 8.7 (1C).

[161] [화학식 15] 수율: 87.6%

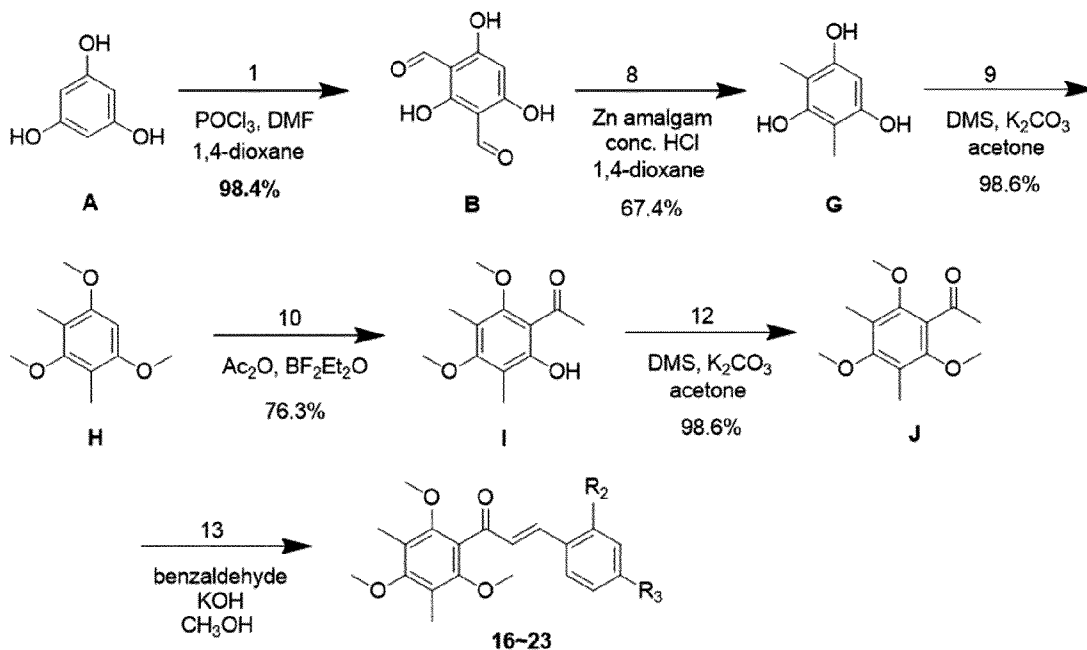
[162] TLC R_f = 0.59 (n-hexane/acetone = 3:2); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ 12.68 (s, 1H, OH), 7.72 (d, J =15.47 Hz, 1H, -C=C-H), 7.55 (d, J =15.47 Hz, 1H, -C=C-H), 7.57 (d, J =8.62 Hz, 2H, Ar-H), 6.75 (d, J =8.62 Hz, 2H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.62 (s, 3H, -OCH₃), 3.01 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.05 (s, 3H, -CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 600MHz) δ 192.9 (1C), 158.9 (1C), 157.3 (1C), 152.1 (1C), 145.6 (1C), 130.6 (2C), 121.7 (1C), 120.2 (1C), 115.1 (1C), 114.5 (1C), 112.9 (1C), 111.9 (2C), 61.8 (1C), 59.8 (1C), 39.6 (2C), 8.8 (1C), 8.7 (1C)

[163]

[164] 본 발명의 실시예를 따르는 화학식 16 내지 23으로 표시되는 화합물을 제조하는 반응경로 3을 도시하면 다음과 같다.

[165] <반응경로 3>

[166]



[167]

[168] <반응 1 단계>

[169] 상기 <반응 1 단계>와 같음.

[170]

- [171] <반응 8 단계>
[172] 상기 <반응 8 단계>와 같음.
[173]
[174] <반응 9 단계>
[175] 상기 <반응 9 단계>와 같음.
[176]
[177] <반응 10 단계>
[178] 상기 <반응 10 단계>와 같음.
[179]
[180] <반응 12 단계>
[181] 화학식 I(1.8812 g, 8.389 mmol)와 potassium carbonate(K_2CO_3 , 1.3913 g, 10.06 mmol)를 dry acetone에 넣어 녹인 후, dimethyl sulfate(DMS, 0.9519 mL, 10.06 mmol)을 주입하고 하루 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 상온에서 식히고 300 mL의 ethyl acetate로 희석한 후, 1% HCl 수용액으로 세척했다. 유기 용매 층을 물과 포화 NaCl 수용액을 이용하여 씻고, $MgSO_4$ 를 이용하여 수분을 제거하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고, column chromatography(*n*-hexane : acetone = 300 : 1)를 이용하여 분리하여 흰색의 고체 화학식 J(1.933g, 96.7%)을 얻었다.
[182] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.71 (s, 3H, -OCH₃), 3.69 (s, 6H, -OCH₃), 2.66 (s, 3H, -COCH₃), 2.10 (s, 3H, -CH₃), 2.04 (s, 3H, -CH₃)
[183]
[184] <반응 13 단계>
[185] 화학식 J(0.25 g, 1.0492 mmol)를 methanol 20 mL에 용해시킨 후, benzaldehyde (1.259 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 10 mL Methanol에 녹인 potassium hydroxide (KOH, 0.1761g, 3.1471 mmol)를 가한 후, 48 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 150 mL의 ethyl acetate로 희석하고, NH₄Cl 수용액 100 mL로 중화시켰다. 유기 용매 층을 물과 포화 NaCl 수용액을 이용하여 세척하고, $MgSO_4$ 를 이용하여 수분을 제거하였다. 감압 증류하여 용매를 제거하고, column chromatography(*n*-hexane 혹은 *n*-hexane : acetone = 300 : 1)를 이용하여 분리하여 화학식 16 내지 23을 얻었다.
[186] [화학식 16] 수율: 93.1%
[187] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34-7.26 (d, J = 16.17 Hz, 1H, -C=C-H), 7.11-7.05 (d, J = 16.13 Hz, 1H, -C=C-H), 7.87-7.2 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.18 (m, 2H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.58 (s, 6H, -OCH₃), and 2.13 (s, 6H, -CH₃); and ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.36(1C), 164.72(1C), 163.06(1C), 159.07(1C), 154.24(1C), 144.17(1C), 131.56(1C), 131.50(1C), 131.20(1C), 131.18(1C), 128.75(1C), 125.03(1C), 120.51(2C), 116.49(1C), 116.35(1C), 62.00(1C), 60.17(1C), 9.59(2C).
[188] [화학식 17] 수율: 96.31%
[189] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32-7.24 (d, J = 16.17 Hz, 1H, -C=C-H),

- 7.14-7.05 (d, $J = 16.11$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.74-7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.35 (m, 3H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.58 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), and 2.13 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.45(1C), 159.08(1C), 154.25(1C), 145.46(1C), 134.50(1C), 131.20(1C), 129.42(2C), 129.14(2C), 128.85(1C), 125.02(1C), 120.52(2C), 70.22(1C), 62.02(2C), 60.20(1C), 9.61(2C).
- [190] [화학식 18] 수율: 92.1%
- [191] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28-7.21 (d, $J = 16.19$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.07-7.00 (d, $J = 16.12$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.61-7.55 (d, $J = 8.23$ Hz, 2H, Ar-H), 7.24-7.17 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.58 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 2.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), and 2.13 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.45(1C), 159.00(1C), 154.19(2C), 145.62(1C), 141.31(1C), 131.77(1C), 130.05(2C), 129.15(2C), 127.95(1C), 125.11(1C), 120.49(2C), 61.99(2C), 60.18(1C), 21.48(1C), 9.6(2C).
- [192] [화학식 19] 수율: 94.3%
- [193] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29-7.22 (d, $J = 16.17$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.10-6.95 (d, $J = 16.12$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.65-7.58 (d, $J = 8.20$ Hz, 2H, Ar-H), 7.29-7.25 (d, $J = 8.10$ Hz, 2H, Ar-H), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.58 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.00-2.80 (septet, $J = 6.96$ Hz, 1H, $-\text{CH}$), 2.13 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.20 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), and 1.18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.40(1C), 159.01(1C), 154.22(2C), 152.04(1C), 145.53(1C), 132.19(1C), 129.28(2C), 128.04(1C), 127.41(2C), 125.10(1C), 120.48(2C), 61.98(2C), 60.19(1C), 33.82(1C), 24.00(2C), 9.61(2C).
- [194] [화학식 20] 수율: 92.9%
- [195] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27-7.17 (d, $J = 16.11$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.02-6.93 (d, $J = 16.23$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.70-7.62 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H, Ar-H), 7.06-7.0 (d, $J = 8.74$ Hz, 2H, Ar-H), 5.23 (2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$), 3.70 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.58 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), and 2.13 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.33(1C), 159.29(1C), 158.92(1C), 154.16(2C), 145.35(1C), 130.92(2C), 128.03(1C), 127.09(1C), 125.21(1C), 120.46(2C), 116.83(2C), 94.12(1C), 61.97(2C), 60.18(1C), 56.18(1C), 9.61(2C).
- [196] [화학식 21] 수율: 91.8%
- [197] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27-7.13 (d, $J = 16.10$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.02-6.88 (d, $J = 15.90$ Hz, 1H, $-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 7.70-7.60 (d, $J = 8.70$ Hz, 2H, Ar-H), 7.00-6.93 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H, Ar-H), 3.79 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.58 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), and 2.13 (s, 6H, $-\text{CH}_3$); and ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.33(1C), 161.88(1C), 158.88(1C), 154.14(2C), 145.58(1C), 131.03(2C), 127.05(1C), 126.66(1C), 125.27(1C), 120.45(2C), 114.92(2C), 61.96(2C), 60.18(1C), 55.81(1C), 9.61(2C).

[198] [화학식 22] 수율: 88.1%

[199] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H, -OH), 7.20-7.10 (d, J = 16.07 Hz, 1H, -C=C-H), 6.91-6.83 (d, J = 16.01 Hz, 1H, -C=C-H), 7.56-7.48 (d, J = 8.69 Hz, 2H, Ar-H), 6.80-6.74 (d, J = 8.62 Hz, 2H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.57 (s, 6H, -OCH₃), and 2.12 (s, 6H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, dmso) δ 194.26(1C), 160.65(2C), 158.81(1C), 154.12(2C), 146.14(1C), 131.22(2C), 125.71(1C), 125.34(1C), 120.41(2C), 116.32(2C), 61.93(2C), 60.17(1C), 9.59(2C).

[200] [화학식 23] 수율: 78.3%

[201] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16-7.06 (d, J = 15.94 Hz, 1H, -C=C-H), 6.83-6.75 (d, J = 15.90 Hz, 1H, -C=C-H), 7.52-7.43 (d, J = 8.90 Hz, 2H, Ar-H), 6.71-6.63 (d, J = 8.94 Hz, 2H, Ar-H), 3.69 (s, 3H, -OCH₃), 3.57 (s, 6H, -OCH₃), 2.98 (s, 6H, -NCH₃), and 2.12 (s, 6H, -CH₃); and ¹³C NMR (151 MHz, dmso) δ 193.91(1C), 158.60(1C), 154.04(2C), 152.44(1C), 146.83(1C), 130.91(2C), 125.69(1C), 123.61(2C), 121.58(1C), 120.34(2C), 112.20(2C), 111.31(1C), 61.89(2C), 60.17(1C), 9.61(2C).

[202]

[203] 실시예 2: DMC 유도체의 세포 독성 확인

[204] 실시예 1의 DMC 유도체의 세포 독성 여부를 확인하기 위하여, C2C12 세포에 각각의 유도체를 1 또는 10 μM의 농도로 처리하였다. 보다 자세하게는, C2C12 근원세포(myoblast)를 10% 우태아혈청(fetal bovine serum; FBS)이 첨가된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 1차 배양한 후에, 2%의 말혈청(horse serum)이 첨가된 DMEM에서 5일간 배양하여 근관세포(myotube)로 분화시켰다. 그리고 DMC 유도체들을 처리하고, 24 시간 동안 배양한 후에, Cell Counting Kit-8(CCK-8) assay kit(Dojindo Laboratories)를 이용하여 세포 독성을 측정하였다. 음성 대조군(Veh, negative control)으로는 1% DMSO를 처리하였다. 그 결과, 1 μM의 농도에서는 DMC 유도체들이 세포의 생장에 전혀 영향을 미치지 않으며, 10 μM의 농도에서는 일부 화합물이 약한 세포 독성을 나타내었으나, 대부분 세포의 생존률(viability)이 90% 이상으로 큰 영향을 미치지 않는 것을 확인할 수 있었다.

[205]

[206] 실시예 3: DMC 유도체가 PPAR_γ 활성화에 미치는 영향 확인

[207] PPAR_γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma)는 리간드에 의해 활성화되는 전사인자로서, 에너지 항상성이나 염증반응의 조절에 있어 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그리고 PPAR_γ를 활성화시키는 PPAR_γ 작용제는 지방세포를 분화시키고, 혈중 유리 지방산을 섭취하여 피하지방에 축적되도록 함으로써 혈중 유리지방산을 낮추어 인슐린 저항성을 개선시킬 뿐만 아니라, 포도당 수송체의 발현을 증가시켜 포도당이 간과 골격근으로 섭취되도록 도와주는 것으로 알려져 있다. 또한, 인슐린 저항성을 나타내는

환자에서 혈압을 낮추는 효과를 나타내며, 혈관내피세포의존성 혈관확장을 호전시키는 효과 등을 나타내어 대사질환을 효과적으로 치료할 수 있다는 것에 대하여 알려져 있다. 따라서, 실시예 1의 DMC 유도체가 PPAR γ 활성화에 미치는 영향을 확인하기 위하여, luciferase assay system(Promega)을 이용하였다. 보다 자세하게는, Cos7 세포에 0.1 μ g의 pPPRE-tk-luc reporter를 가지고 있는 plasmid와 0.1 μ g의 PPAR γ 과발현 벡터를 형질감염(transfection)시켰다. 그리고 형질감염된 Cos7 세포에 각각 10 μ M의 DMC 유도체들을 처리한 후 24 시간 동안 배양하였다. 양성 대조군으로 10 μ M의 rosiglitazone(Rosi)을 처리하였다. 그리고 24 시간 후에 luciferase activity를 이용하여 PPAR γ 의 활성을 측정하였다. 이후 모든 실험은 최소 세 번 이상 반복하였으며, 결과는 평균값 $\pm$ 표준오차로 나타내었다. 통계적 유의성은 Student's t-test로 확인하였고, $P < 0.05$ 이면, 통계적으로 유의성이 있다고 판단하였다. 그 결과는 도 1에 나타내었다.

- [208] 도 1에 나타난 바와 같이, 화학식 2, 3, 5, 15, 24, 25, 26, 31, 33, 34, 35, 36, 및 39의 DMC 유도체들이 PPAR γ 의 활성을 2배 이상 증가시키는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 본원 발명의 DMC 유도체들이 PPAR γ 의 활성을 증가시키는 작용제로서 활성을 나타내며, 인슐린 민감성(sensitivity)을 증가시키는 인슐린 감각제, 대사질환 치료제 등으로 사용할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[209]

[210] **실시예 4: DMC 유도체가 AMPK 활성화에 미치는 영향 확인**

- [211] AMPK(AMP-activated protein kinase)는 serine/threonine kinase의 일원으로 세포 내 에너지 상태를 감지하는 “에너지 센서”로 알려져 있는 효소이다. 그리고 AMPK의 활성화는 골격근에서 포도당 수송 증가 및 지방산 산화 촉진 효과를 나타내며, 간에서는 콜레스테롤과 중성지방의 합성, 지질생성 감소, 지방산 산화 및 케톤 생성 등을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 또한, 지방조직에서는 지방 생성을 감소시키며, 췌장 베타 세포에서 인슐린 분비를 증가시킴으로써 다양한 대사질환의 치료에 적용할 수 있다고 알려져 있다. 따라서, 실시예 1의 DMC 유도체가 AMPK 활성화에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 웨스턴 블롯팅을 실시하였다. 보다 자세하게는, C2C12 근원세포를 10% 우태아혈청이 첨가된 DMEM에서 1차 배양한 후에, 2%의 말혈청이 첨가된 DMEM에서 5일간 배양하여 근관세포로 분화시켰다. 그리고 분화된 근관세포에 10 μ M의 DMC 유도체를 처리하고, 24 시간 동안 배양한 후에, 세포를 수집하고 초음파 분산기를 이용하여 세포를 파쇄하여 단백질을 획득하였다. 그리고 pAMPK 항체(Cell Signaling Technology)와 AMPK 항체(Cell Signaling Technology)를 이용하여 웨스턴 블롯팅을 실시하여 인산화된 AMPK의 양을 측정하였다. 양성 대조군으로는 1 mM의 AICAR을 사용하였고, 웨스턴 블롯팅에는 각각의 시료마다 단백질 20 μ g을 이용하였다. 그 결과는 도 2에 나타내었다.

- [212] 도 2에 나타난 바와 같이, 양성 대조군으로 사용한 Aicar와 DMC는 2배 정도 AMPK의 활성을 증가시키며, 화학식 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 20,

21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 및 39의 DMC 유도체들이 양성 대조군들보다 AMPK의 활성을 더욱 증가시키는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들이 AMPK의 활성을 증가시키는 약제로 사용될 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[213]

[214] **실시예 5: DMC 유도체가 지방산 산화에 미치는 영향 확인**

[215] 지방산(fatty acid) 대사가 비정상적인 경우, 중성지방이 증가되고, 고밀도 콜레스테롤은 저하됨으로 인하여 대사질환 및 심혈관질환의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, 실시예 1의 DMC 유도체가 지방산 산화에 영향을 미치는지 확인하였다. 지방산 산화율 측정을 위해서 C2C12 근원세포를 10% 우태아혈청이 첨가된 DMEM에서 1차 배양한 후에, 2%의 말혈청이 첨가된 DMEM에서 5일간 배양하여 근관세포로 분화시켰다. 그리고 분화된 근관세포에 10 μ M의 DMC 유도체를 처리하고, 24 시간 동안 배양한 후에, 세포를 획득하였다. 그리고 획득된 세포는 미토콘드리아 분리 buffer(250 mmol/L sucrose, 10 mmol/L Tris-HCl, 및 1 mmol/L EDTA)를 이용하여 용해(lysis)시킨 후, 0.2 mmol/L [1- 14 C]palmitate를 처리하고 3 시간 동안 반응시켰다. 그리고 이때 발생한 14 CO₂ 양을 측정하고, 측정된 14 CO₂ 양은 전체 단백질량으로 보정하여 지방산 산화율을 비교하였다. 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[216] 도 3에 나타난 바와 같이, 화학식 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 및 29의 DMC 유도체들이 양성 대조군으로 사용한 Aicar, Rosi, 및 DMC와 유사한 지방산 산화율을 나타내는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들이 지방산 산화를 증가시켜, 당노를 비롯한 대사 질환의 진행을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[217]

[218] **실시예 6: DMC 유도체가 혈관평활근세포 이동에 미치는 영향 확인**

[219] 혈관평활근세포의 증식 및 이동은 재협착증, 동맥경화증 등 혈관계 질환의 진행에 필수적인 단계로 알려져 있다. 따라서, 실시예 1의 DMC 유도체가 쥐 대동맥 평활근세포(Rat aortic smooth muscle cells)의 이동에 미치는 영향을 확인하기 위하여, 평활근세포에 10 ng/mL의 PDGF(platelet-derived growth factor)와 1 μ M의 DMC 유도체들을 처리하고 배양하였다. 그리고 세포의 이동 정도를 측정하였다. 그 결과는 도 4에 나타내었다.

[220] 도 4에 나타난 바와 같이, 화학식 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 및 33의 DMC 유도체들이 양성 대조군으로 사용한 Aicar, Rosi, 및 DMC 보다 PDGF에 의한 세포 이동을 더욱 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들이 혈관평활근세포의 혈관내막으로의 이동을 억제하여 동맥경화 등 대사질환으로 인한 혈관계 질환을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[221]

[222] 실시예 7: DMC 유도체가 혈관내피세포와 면역구세포의 결합에 미치는 영향 확인

[223] 동맥경화 등의 혈관계 질환의 진행 초기에는 여러 환경 요인에 의하여, 혈관내피세포에서 adhesion 물질들이 발현되고, 이로 인하여 면역구세포의 결합이 증가된다. 따라서, 실시예 1의 DMC 유도체가 혈관내피세포와 면역구세포의 결합에 영향을 주는지 확인하기 위하여, 혈관내피세포(HUVEC)에 10 ng/mL의 TNF α 와 10 μ M의 DMC 유도체를 처리하고 24 시간 동안 배양하였다. 그리고 상기 배양액에 형광 단백질로 표지된 THP-1(human monocyte) 면역구세포를 첨가하고 1 시간 동안 추가 배양하였다. 배양이 완료된 후, 인산염완충용액을 이용하여 결합되지 않은 면역구세포를 제거한 후에, 형광의 세기를 측정하여 면역구세포의 혈관내피세포에 대한 결합 정도를 측정하였다. 그 결과는 도 5에 나타내었다.

[224] 도 5에 나타난 바와 같이, 화학식 2, 3, 14, 16, 23, 24, 및 25의 DMC 유도체들이 유의성있게 면역구세포의 결합을 억제한 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들이 면역구세포와 혈관내피세포의 결합을 억제하여 동맥경화 등 대사질환으로 인한 혈관계 질환을 초기 발생을 억제할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[225]

[226] 실시예 8: DMC 유도체의 항산화 효과 확인

[227] 전사인자인 Nrf2(NF-E2-related factor 2)는 화학물질이나 산화 스트레스에 세포가 노출되었을 때, 산화를 억제하는 단백질이나 해독효소 혹은 생체 이물질 수송에 관련된 단백질의 기저 발현 수준이나 유도 발현 수준을 조절하여, 세포의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당한다. 또한, 염증 반응 및 지질합성 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다. Keap1(Kelch-like ECH-associated protein 1)은 Nrf2에 결합하여 proteasome에 의한 Nrf2 단백질 분해(degradation) 과정을 유도한다. 반대로 Nrf2 활성화제들은 Nrf2를 Keap1으로부터 분리시켜, 분리된 Nrf2가 핵으로 이동하여 NQO1, HO1 등과 같은 항산화 단백질의 발현을 증가시켜, 비만, 비알코올성지방간, 당뇨병성 합병증 등을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 실시예 1의 DMC 유도체가 항산화 효과를 나타내는지 확인하였다.

[228] 일차적으로 신장 세포를 이용하여 확인하였다. 보다 자세하게는, HK-2(human kidney proximal tubule epithelial cell) 세포주에 1 μ M의 DMC 유도체를 처리하고 18 시간 동안 배양하였다. 그리고 상기 배양액에 500 μ M의 H₂O₂를 첨가하고 6 시간 동안 배양하였다. 이후 dichlorohydro-fluorescein diacetate(DCF-DA)를 이용하여 세포내 활성산소(iROS)의 양을 측정하였다. 그 결과는 도 6에 나타내었다.

[229] 도 6에 나타난 바와 같이, 화학식 2, 13, 16, 17, 23, 24, 및 25의 DMC 유도체들이 유의성있게 활성산소종(reactive oxygen species; ROS)을 감소시키는 것을

확인하였다.

[230] 또한, Nrf2 단백질이 증가되는지 확인하기 위하여, HK-2 세포주에 1 μ M의 DMC 유도체를 처리하고 24 시간 동안 배양하였다. 그리고 배양 후 1, 3, 8 및 24 시간에 각각 세포를 회수하여, 웨스턴 블롯팅을 실시하였다. 그 결과는 도 7에 나타내었다.

[231] 도 7에 나타난 바와 같이, 신장 세포에서 Nrf2의 발현량은 처리 후 3시간에 가장 증가되었으며, 이후로는 감소되는 것을 확인하였다.

[232] 두 번째로는 인간 유래 간 세포인 HepG2 세포에 DMC 또는 화학식 2의 화합물을 각각 1 μ M로 처리한 후에 동일한 방법으로 세포내 활성산소의 양과 Nrf2 단백질의 발현량을 확인하였다. 대조군으로는 피오글리타존(pioglitazone; pio)을 사용하였다. 그 결과는 도 8 및 9에 각각 나타내었다.

[233] 도 8 및 9에 나타난 바와 같이, 간 세포에서는 Nrf2 단백질의 양이 처리 후 5시간까지 증가되며, Nrf2 단백질의 양이 증가되는 3시간 이후로 ROS의 양도 유의성있게 감소되는 것을 확인하였다.

[234] 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들은 신장 및 간에서 Nrf2 단백질의 발현량을 증가시켜 항산화 효과를 나타내며, 이를 통하여 다양한 대사질환을 치료하는데 사용할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[235]

[236] **실시예 9: DMC 유도체의 in vivo 치료 효과 확인**

[237] 본 발명의 DMC 유도체가 in vivo에서도 대사질환 치료 효과를 나타내는지 확인하기 위하여, 고지방식을 통한 diet-induced obese(DIO) 마우스 모델을 이용하여 실험을 실시하였다. 8주령의 DIO 마우스에 본 발명의 DMC 유도체(30 mg/kg/day), 피오글리타존(30 mg/kg/day), 메트포민(metformin; Met)(200 mg/kg/day)을 각각 3 주간 매일 경구투여하였고, 경구투여 후 2주 후에는 Intraperitoneal glucose tolerance test(IPGTT)를 실시하였고, 3주 후에는 마우스를 안락사시킨 후 조직을 획득하여 실험을 진행하였다. 음성 대조군(Veh)으로는 인산염완충용액을 동량 투여하였다. 각각의 실험군은 6-7 마리의 마우스를 이용하여 실험을 진행하였으며, 모든 실험동물의 사육, 사용, 처치 및 관리에 대한 가이드라인은 서울대학교병원의 동물실험윤리위원회(IACUC)에 의해 승인되었다. 투여 기간에 따른 마우스의 체중을 1주일 간격으로 측정하였고, 그 결과는 도 10에 나타내었다. Glucose tolerance test 결과는 도 11에 나타내었으며, 안락사 이후에 획득된 gastrocnemius muscle(GM)을 이용하여 지방산산화율(FAO)을 측정한 결과는 도 12에 나타내었다. 그리고 획득된 간 조직을 이용하여 Nile Red staining을 실시하여 간 조직 내의 지방 축적 정도를 확인하였다. 그 결과는 도 13에 나타내었다.

[238] 도 10에 나타난 바와 같이, 본 발명의 DMC 유도체들을 투여한 실험군들에서는 고지방식이에 의한 몸무게 증가가 억제된 것을 확인하였다.

[239] 도 11에 나타난 바와 같이, 본 발명의 DMC 유도체들을 투여한 실험군들에서는

음성 대조군과 비교하여, 공복 혈당이 감소된 것을 확인하였다.

[240] 도 12에 나타난 바와 같이, 본 발명의 DMC 유도체들을 투여한 실험군들에서는 음성 대조군과 비교하여 지방산산화율이 증가된 것을 확인하였다.

[241] 또한, 도 13에 나타난 바와 같이, 본 발명의 DMC 유도체들을 투여한 실험군에서는 음성 대조군과 비교하여, 간 조직에서 지방 축적이 감소된 것을 확인하였다.

[242] 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들은 대사질환의 치료제로 사용되고 있는 메트포민, 피오글리타존을 사용한 양성 대조군과 비교하여, 유사하거나 증가된 대사지표 개선 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[243]

[244] 상기 결과들을 통하여, 본 발명의 DMC 유도체들은 PPAR γ 및 AMPK의 활성을 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 지방산 산화를 증가시킴으로써 고혈당, 비만, 당뇨, 비알코올성지방간 등의 대사질환에 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 혈관평활근세포의 혈관내막으로의 이동과 혈관내피세포와 면역구세포의 결합을 억제함으로써 혈관이 좁아지는 것을 방지함으로써 고지혈증, 동맥경화, 고혈압, 관상동맥경화 등의 대사질환과 대사질환으로 인해 유도되는 심혈관계 질환(뇌졸중, 협심증, 심근경색증, 말초혈관질환)에 치료 효과를 나타낼 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 또한, Nrf2의 활성화제로 작용하여 항산화 효과를 나타냄으로써 대사질환뿐만 아니라 당뇨병으로 인한 합병증(당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증)에도 치료 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 본 발명의 DMC 유도체들은 복합적 증상을 가지는 대사질환, 또는 이로 인한 심혈관계 질환, 합병증 등에 폭넓게 적용하여 다양한 대사질환을 효율적으로 관리 및 치료할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

[245]

[246] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

산업상 이용가능성

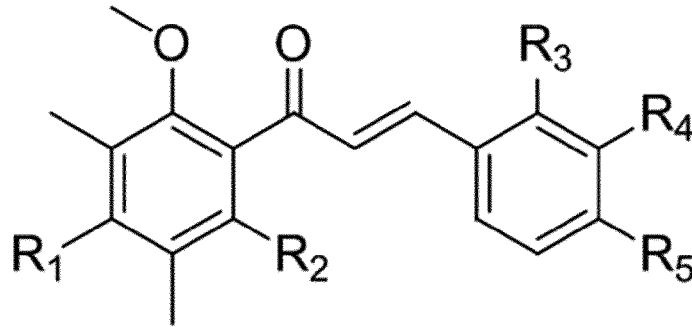
[247] 본 발명의 DMC 유도체들은 PPAR γ 및 AMPK의 활성을 증가시킴으로써 인슐린 저항성을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 지방산 산화를 증가시키고, 혈관평활근세포의 혈관내막으로의 이동과 혈관내피세포와 면역구세포의 결합을 억제함으로써 혈관이 좁아지는 것을 방지하는 효과를 나타낸다. 또한, Nrf2의 활성화제로 작용하여 항산화 효과를 나타냄으로써 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증, 관상동맥증, 비알코올성지방간, 당뇨병성 망막병증,

당뇨병성 신증, 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증, 고지혈증, 뇌졸중, 협심증, 심근경색증, 말초혈관질환 등 다양한 대사질환, 대사질환으로 인한 합병증등을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 2'4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 대사질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하이드록시기(OH), 메톡시기(OCH_3 ; OMe), 메톡시메톡시기(OCH_2OCH_3 ; OMOM) 또는 알콕시기이고,

R_3 내지 R_5 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 중수소(D),

하이드록시기(OH), 싸이올기(SH), 아미노기(NH_2), 치환 또는

비치환된(C1-C10 알킬) 아미노기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알콕시기,

치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알케닐,

치환 또는 비치환된 C2-C10 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C6-C20

아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠기, 니트릴기, 니트로기,

하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 아미노기,

포스핀옥사이드기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티옥시기, 아릴티옥시기,

알킬술폰시기, 아릴술폰시기, 실릴기, 붕소기, 알킬기, 시클로알킬기,

알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 알킬아릴기,

알킬아민기, 아릴알킬아민기, 헤테로아릴아민기, 아릴아민기,

아릴포스핀기, 및 헤테로고리기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의

치환기로 치환 또는 비치환된 것이며,

R_1 및 R_2 가 하이드록시기일 때 R_3 , R_4 및 R_5 는 수소가 아님.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 2'4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'5'-디메틸칼콘의

유도체는 화학식 2 내지 화학식 39로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느

하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 약학적

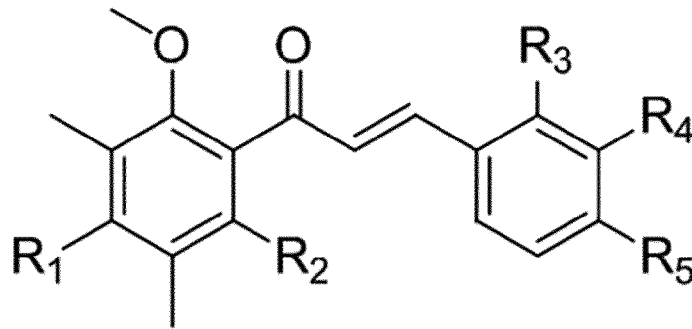
조성물.

화학식 2	화학식 3	화학식 4	화학식 5
화학식 6	화학식 7	화학식 8	화학식 9
화학식 10	화학식 11	화학식 12	화학식 13
화학식 14	화학식 15	화학식 16	화학식 17
화학식 18	화학식 19	화학식 20	화학식 21
화학식 22	화학식 23	화학식 24	화학식 25
화학식 26	화학식 27	화학식 28	화학식 29
화학식 30	화학식 31	화학식 32	화학식 33
화학식 34	화학식 35	화학식 36	화학식 37
화학식 38	화학식 39		

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,
 상기 대사질환은 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증,
 관상동맥증, 비알코올성지방간, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신증,
 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증, 고지혈증, 뇌졸중, 협심증,
 심근경색증, 및 말초혈관질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느
 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[청구항 4] 하기 화학식 1로 표시되는 2'4'-디하이드록시-6'메톡시-3'5'-디메틸칼콘의
 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로

포함하는, 대사질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물:
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하이드록시기(OH), 메톡시기(OCH_3 ; OMe), 메톡시메톡시기(OCH_2OCH_3 ; OMOM) 또는 알콕시기이고,

R_3 내지 R_5 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 중수소(D), 하이드록시기(OH), 싸이올기(SH), 아미노기(NH_2), 치환 또는

비치환된(C1-C10 알킬) 아미노기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C6-C20

아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠기, 니트릴기, 니트로기,

하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 아미노기,

포스핀옥사이드기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티옥시기, 아릴티옥시기,

알킬술폰시기, 아릴술폰시기, 실릴기, 붕소기, 알킬기, 시클로알킬기,

알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 알킬아릴기,

알킬아민기, 아랄킬아민기, 헤테로아릴아민기, 아릴아민기,

아릴포스핀기, 및 헤테로고리기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것이며,

R_1 및 R_2 가 하이드록시기일 때 R_3 , R_4 및 R_5 는 수소가 아님.

[청구항 5]

제 4 항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 2'4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'5'-디메틸칼콘의 유도체는 화학식 2 내지 화학식 39로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 식품 조성물.

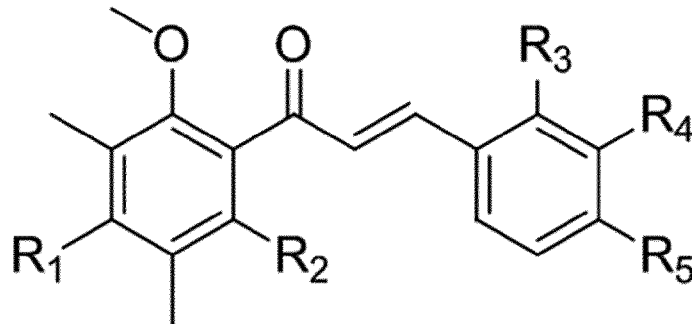
화학식 2	화학식 3	화학식 4	화학식 5
화학식 6	화학식 7	화학식 8	화학식 9
화학식 10	화학식 11	화학식 12	화학식 13
화학식 14	화학식 15	화학식 16	화학식 17
화학식 18	화학식 19	화학식 20	화학식 21
화학식 22	화학식 23	화학식 24	화학식 25
화학식 26	화학식 27	화학식 28	화학식 29
화학식 30	화학식 31	화학식 32	화학식 33
화학식 34	화학식 35	화학식 36	화학식 37
화학식 38	화학식 39		

[청구항 6] 제 4 항에 있어서,
 상기 대사질환은 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증,
 관상동맥증, 비알코올성지방간, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신증,
 당뇨병성 족부병증, 당뇨병성 신경병증, 고지혈증, 뇌졸중, 협심증,
 심근경색증, 및 말초혈관질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느
 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 식품 조성물.

[청구항 7] 하기 화학식 1로 표시되는 2'-4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'-5'-디메틸칼콘의
 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는

조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 대사질환의 예방 또는
치료방법:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하이드록시기(OH), 메톡시기(OCH_3 ; OMe),
메톡시메톡시기(OCH_2OCH_3 ; OMOM) 또는 알콕시기이고,

R_3 내지 R_6 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 중수소(D),
하이드록시기(OH), 싸이올기(SH), 아미노기(NH_2), 치환 또는
비치환된(C1-C10 알킬) 아미노기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알콕시기,
치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알케닐,
치환 또는 비치환된 C2-C10 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C6-C20
아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나이고,

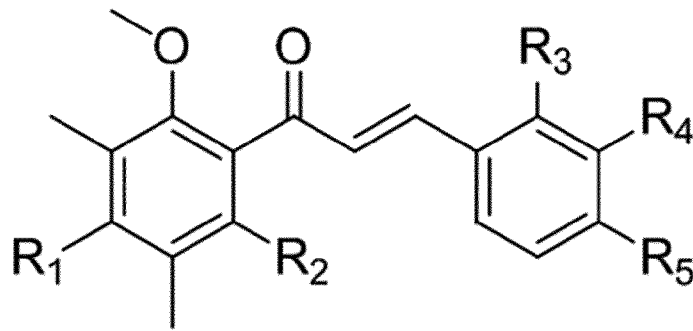
상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠기, 니트릴기, 니트로기,
하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 아미노기,
포스핀옥사이드기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티옥시기, 아릴티옥시기,
알킬술폰시기, 아릴술폰시기, 실릴기, 붕소기, 알킬기, 시클로알킬기,
알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 알킬아릴기,
알킬아민기, 아랄킬아민기, 헤테로아릴아민기, 아릴아민기,
아릴포스핀기, 및 헤테로고리기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의
치환기로 치환 또는 비치환된 것이며,

R_1 및 R_2 가 하이드록시기일 때 R_3 , R_4 및 R_5 는 수소가 아님.

[청구항 8]

하기 화학식 1로 표시되는 2'-4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'-5'-디메틸칼콘의
유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는
조성물의 대사질환의 개선, 예방 또는 치료 용도:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하이드록시기(OH), 메톡시기(OCH_3 ; OMe), 메톡시메톡시기(OCH_2OCH_3 ; OMOM) 또는 알콕시기이고,

R_3 내지 R_5 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 중수소(D), 하이드록시기(OH), 싸이올기(SH), 아미노기(NH_2), 치환 또는

비치환된(C1-C10 알킬) 아미노기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C6-C20 아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠기, 니트릴기, 니트로기,

하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 아미노기,

포스핀옥사이드기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티옥시기, 아릴티옥시기,

알킬술폰시기, 아릴술폰시기, 실릴기, 붕소기, 알킬기, 시클로알킬기,

알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 알킬아릴기,

알킬아민기, 아릴아민기, 헤테로아릴아민기, 아릴아민기,

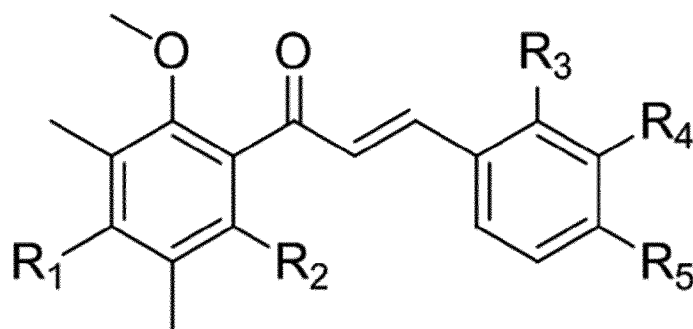
아릴포스핀기, 및 헤테로고리기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것이며,

R_1 및 R_2 가 하이드록시기일 때 R_3 , R_4 및 R_5 는 수소가 아님.

[청구항 9]

하기 화학식 1로 표시되는 2'-4'-디하이드록시-6'-메톡시-3'-5'-디메틸칼콘의 유도체 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 대사 질환에 이용되는 약제를 생산하기 위한 용도:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 하이드록시기(OH), 메톡시기(OCH_3 ; OMe), 메톡시메톡시기(OCH_2OCH_3 ; OMOM) 또는 알콕시기이고,

R_3 내지 R_5 는 각각 독립적으로 할로젠 원소, 수소(H), 중수소(D),

하이드록시기(OH), 싸이올기(SH), 아미노기(NH_2), 치환 또는

비치환된(C1-C10 알킬) 아미노기, 치환 또는 비치환된 C1-C10 알콕시기,

치환 또는 비치환된 C1-C10 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2-C10 알케닐,

치환 또는 비치환된 C2-C10 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C6-C20

아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나이고,

상기 '치환 또는 비치환된'은 할로젠기, 니트릴기, 니트로기,

하이드록시기, 카보닐기, 에스테르기, 이미드기, 아미노기,

포스핀옥사이드기, 알콕시기, 아릴옥시기, 알킬티옥시기, 아릴티옥시기,

알킬술폭시기, 아릴술폭시기, 실릴기, 붕소기, 알킬기, 시클로알킬기,

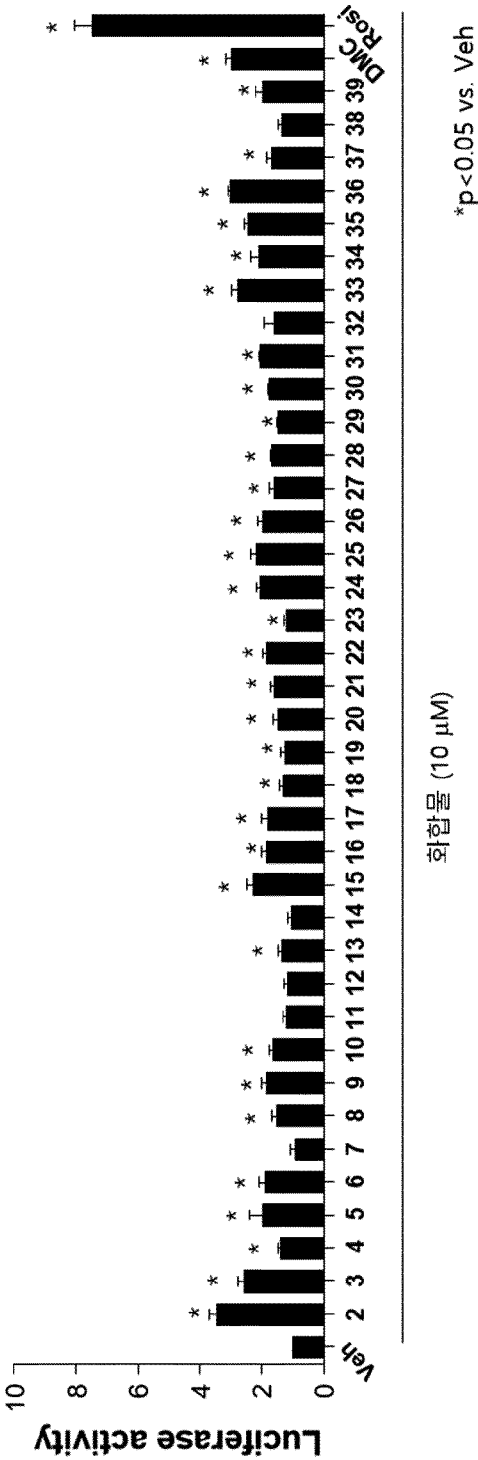
알케닐기, 알키닐기, 아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 알킬아릴기,

알킬아민기, 아랄킬아민기, 헤테로아릴아민기, 아릴아민기,

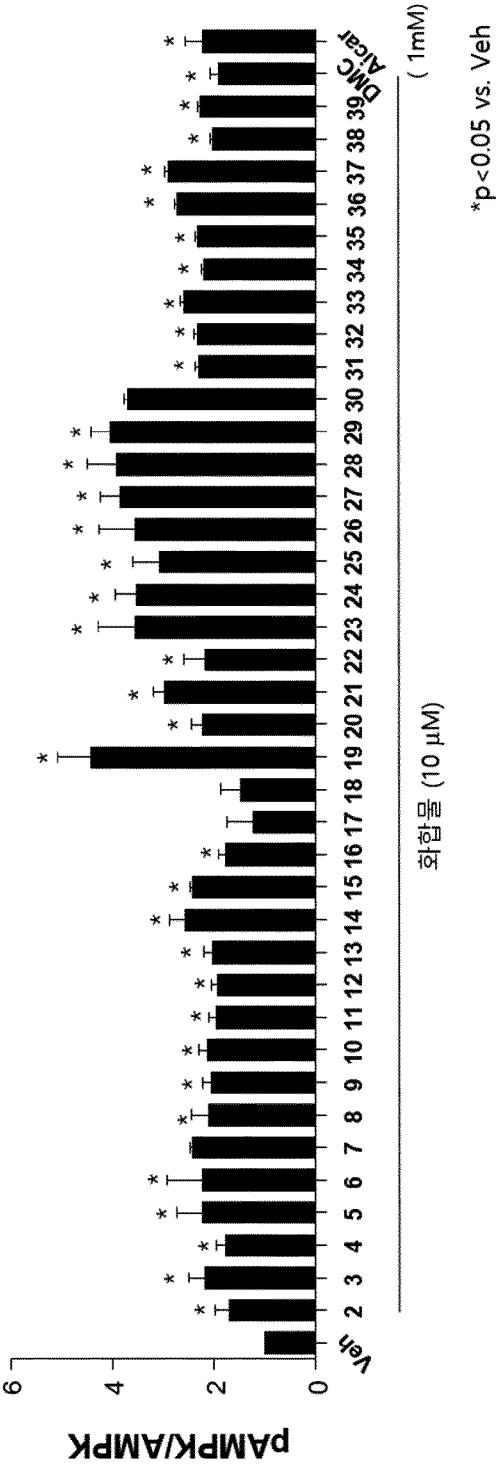
아릴포스핀기, 및 헤테로고리기로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것이며,

R_1 및 R_2 가 하이드록시기일 때 R_3 , R_4 및 R_5 는 수소가 아님.

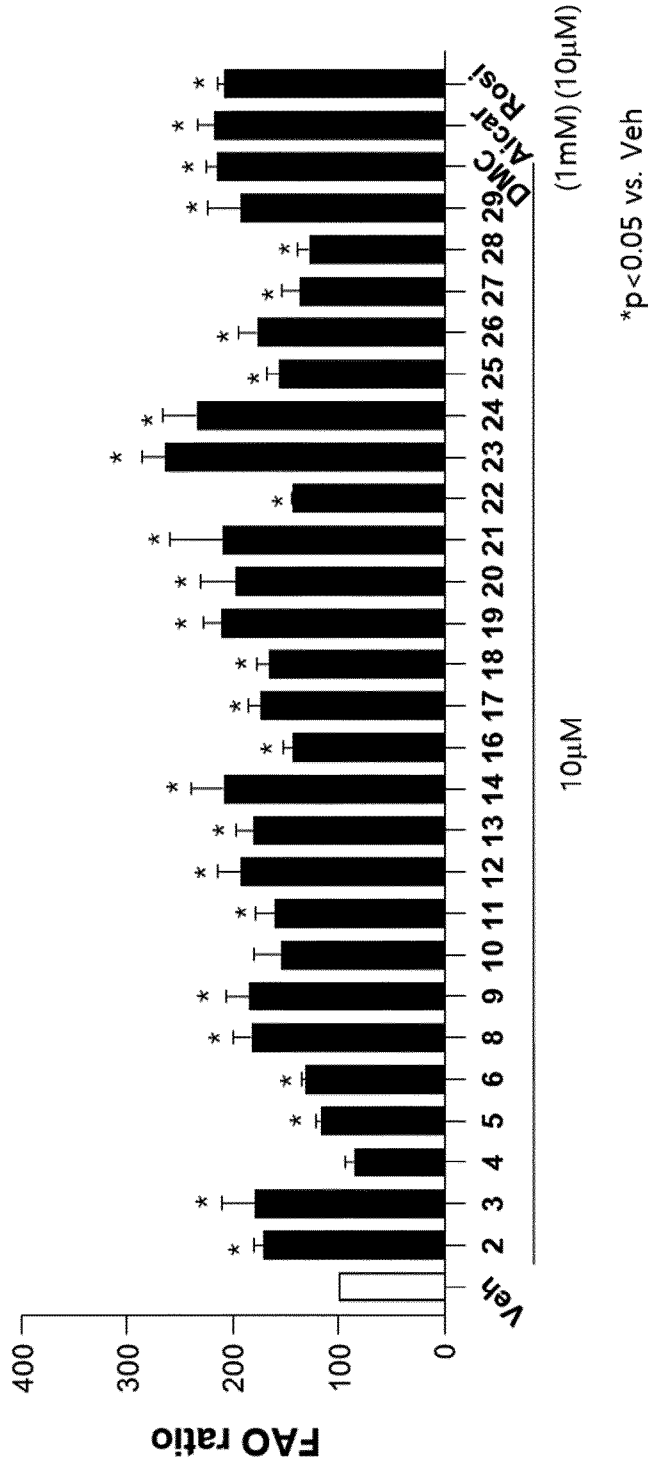
[도1]



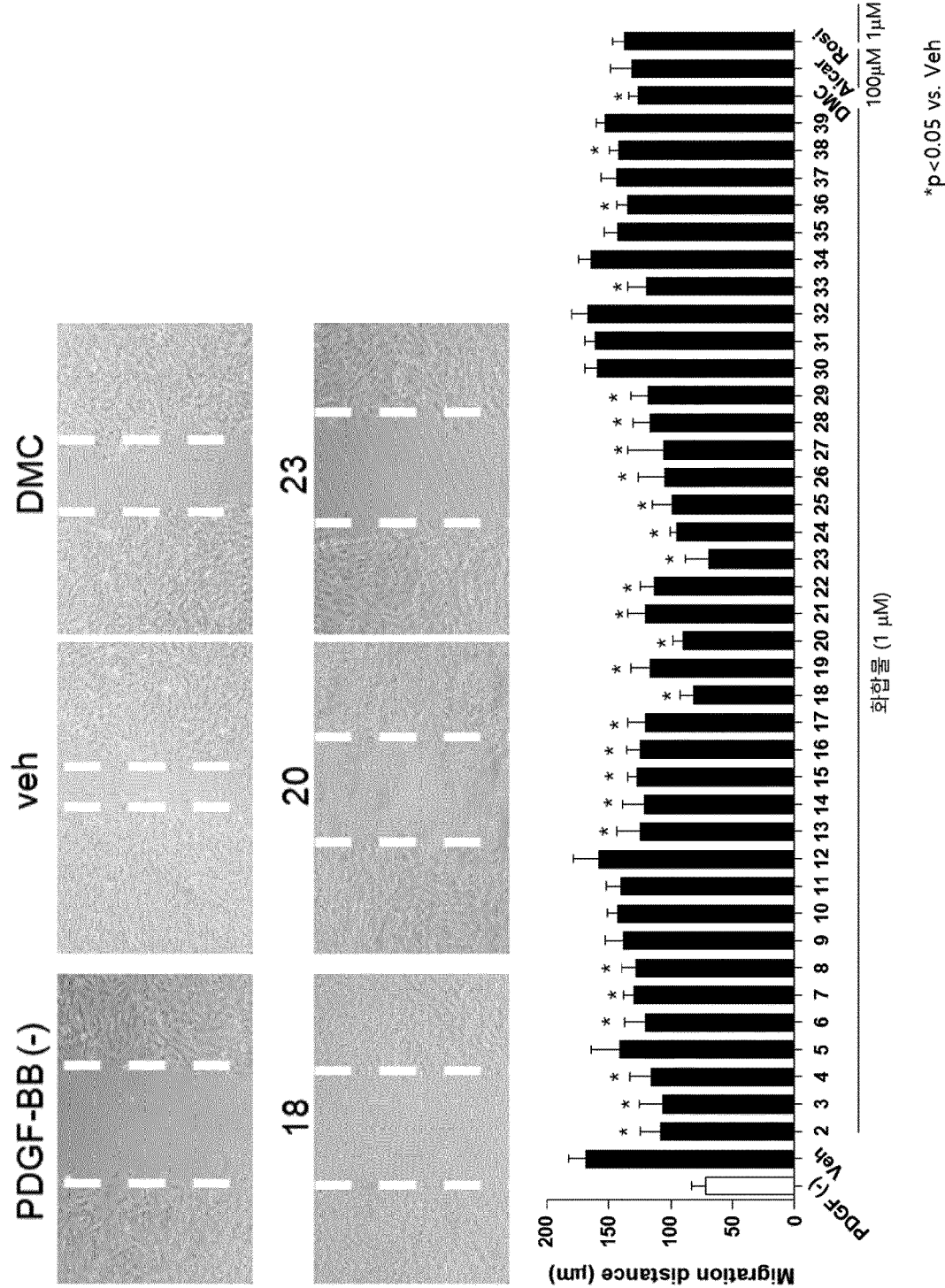
[도2]



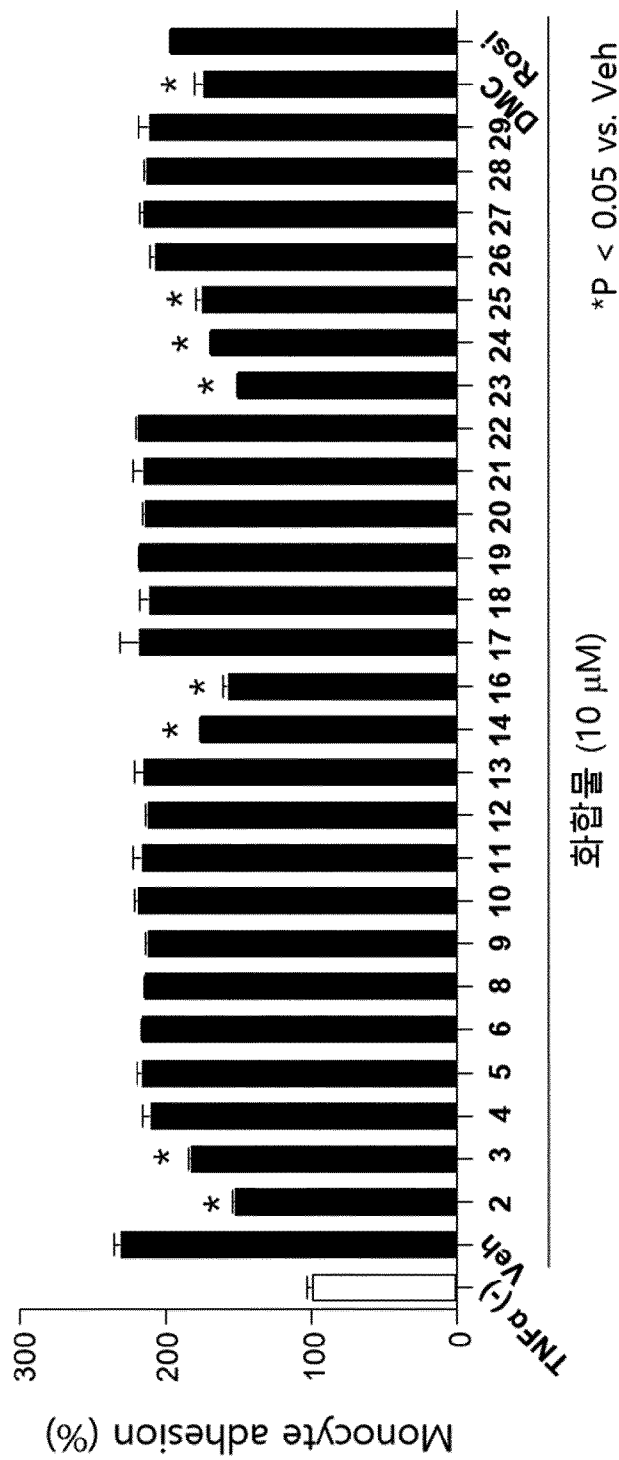
[도3]



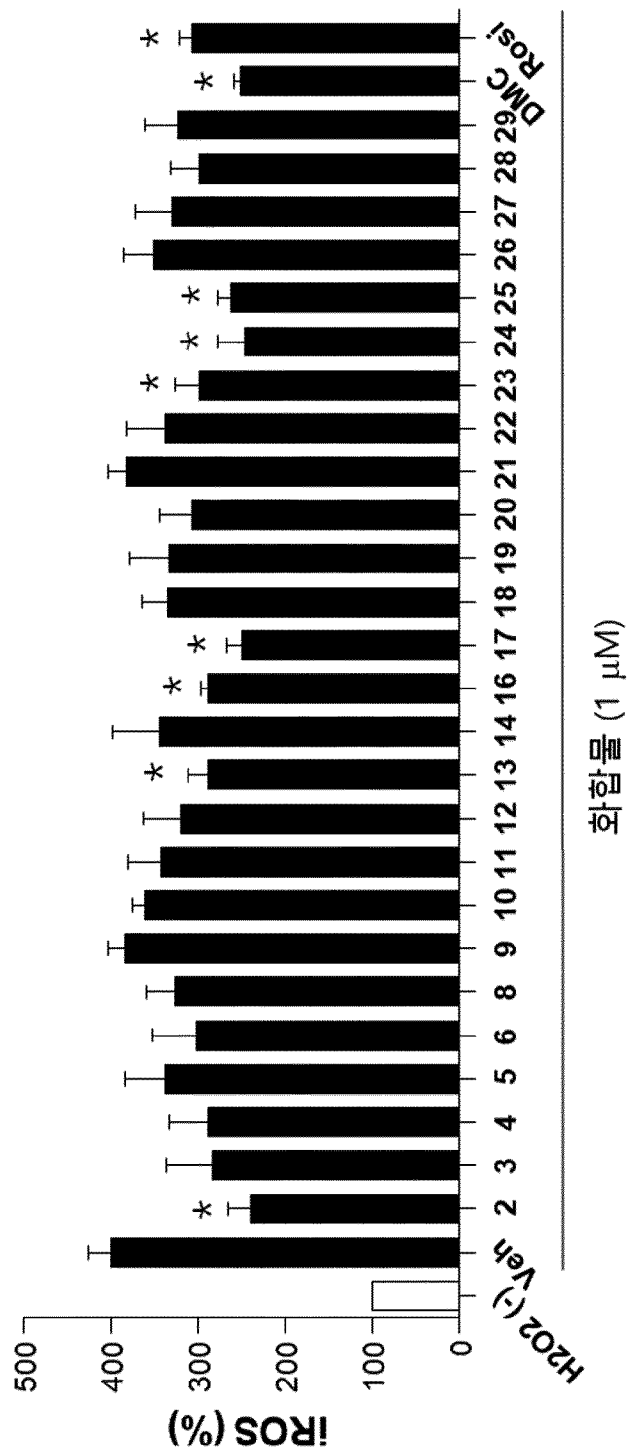
[도4]



[도5]

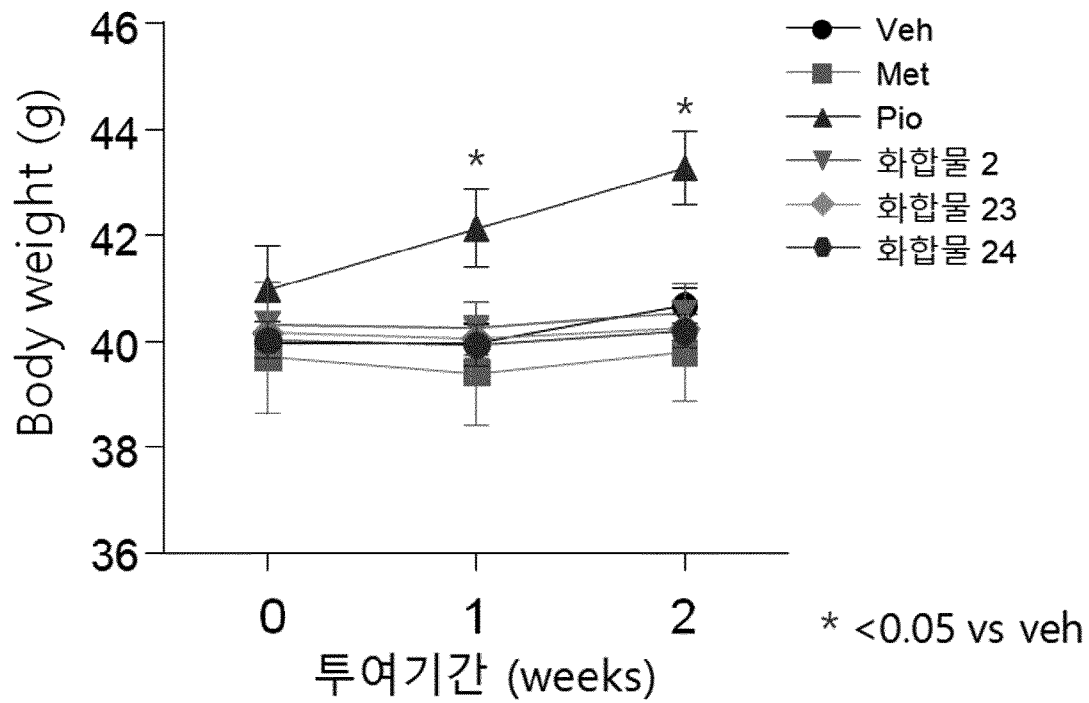


[도6]

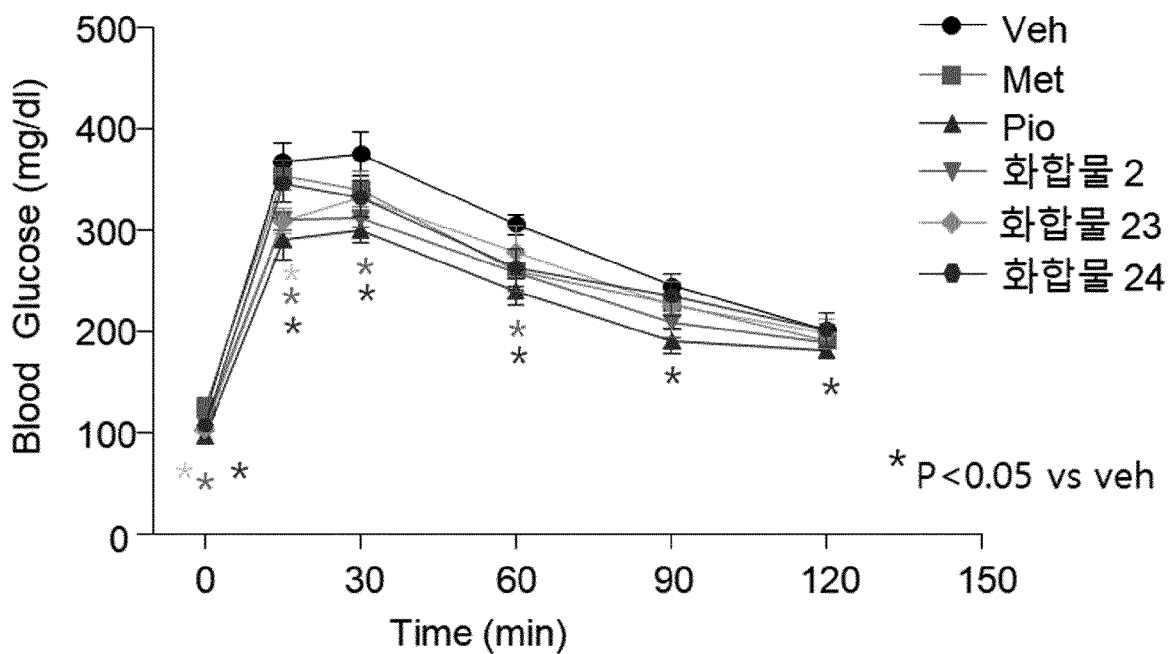


*p < 0.05 vs. Veh

[도10]

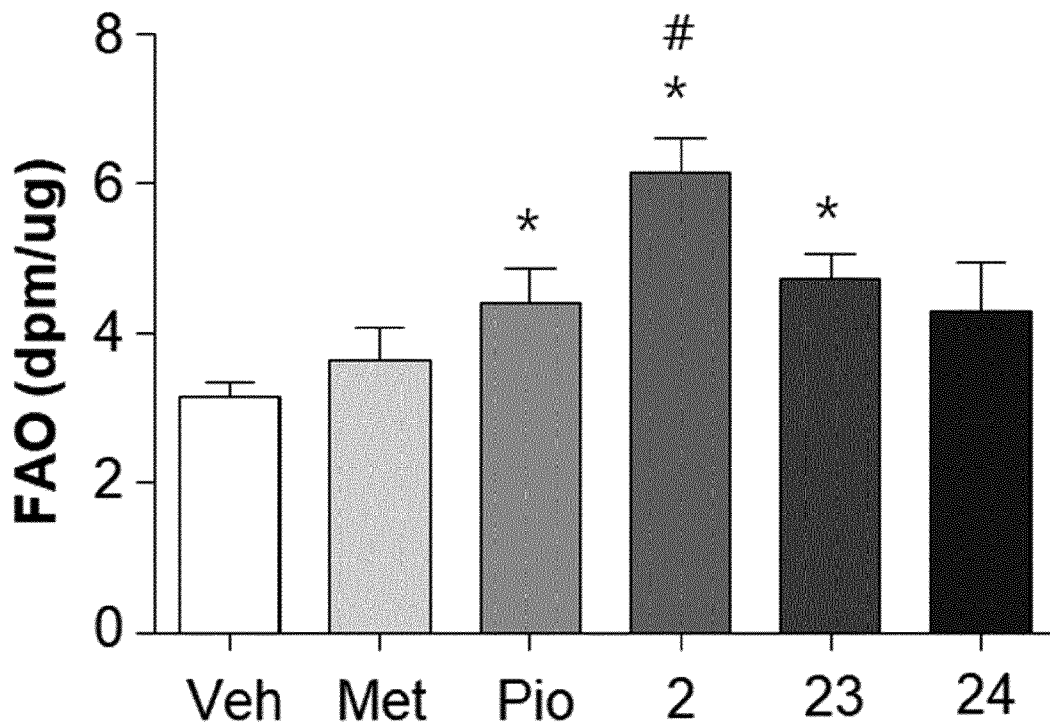


[도11]



[도12]

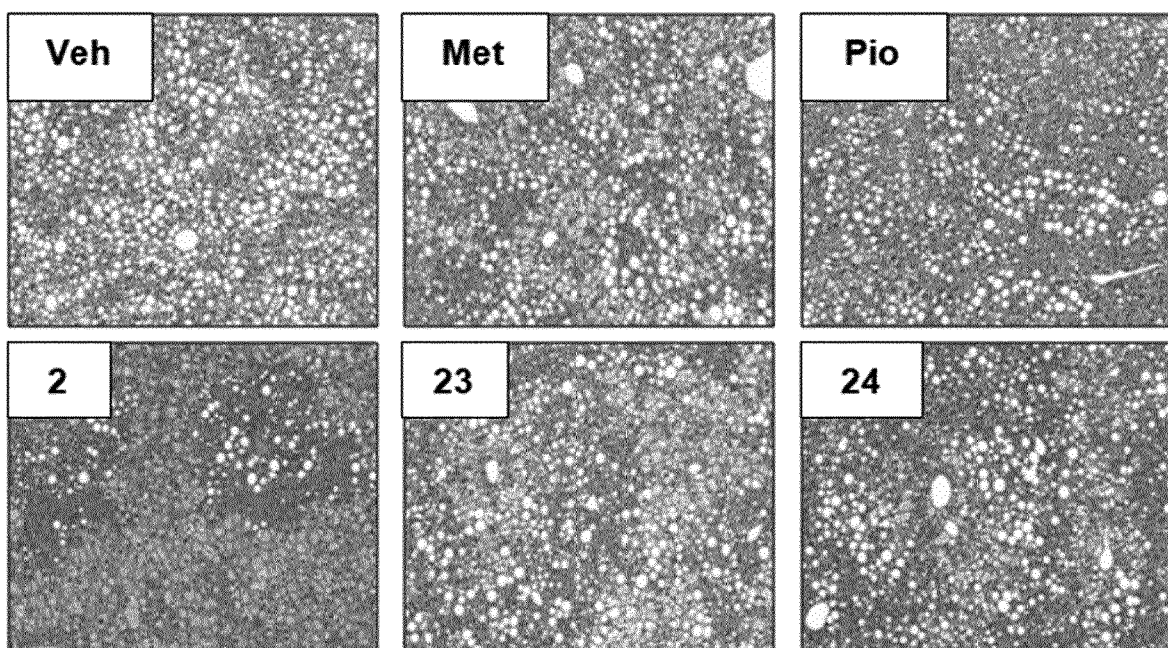
FAO-GM



* <0.05 vs Veh

<0.05 vs Pio

[도13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/012820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/12(2006.01)i; **A61K 31/122**(2006.01)i; **A61K 31/137**(2006.01)i; **A61P 3/00**(2006.01)i; **A61P 9/10**(2006.01)i;
A61P 9/12(2006.01)i; **A61P 1/16**(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/12(2006.01); A61K 31/35(2006.01); A61K 31/352(2006.01); C07C 49/84(2006.01); C07D 409/06(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
 Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & keywords: 디메틸칼콘(dimethylchalcone), 대사성 질환 (metabolic disease), 비만(obesity), 당뇨(diabetes), 고혈압(hypertension), 고지혈증(hyperlipidemia)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2012-0068162 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 27 June 2012 (2012-06-27) See claims 1-5; and paragraphs [0016], [0017] and [0029].	1-6,8,9
A	WO 2012-023660 A1 (CHOONG ANG VACCINE LAB.) 23 February 2012 (2012-02-23) See claims 1-14.	1-6,8,9
A	SALEM, M. M. et al. Antiprotozoal Compounds from Psorothamnus polydenius. Journal of natural products. 2005, vol. 68, no. 1, pp. 108-111. See page 108; and table 1.	1-6,8,9
A	CN 101906029 A (SHANXI MEDICAL UNIVERSITY) 08 December 2010 (2010-12-08) See claims 1-4.	1-6,8,9
A	FUJII, M. et al. Dihydrochalcone designed from methylophiopogonanone B strongly inhibits hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α activity. Heterocycles. 2009, vol. 78, no. 8, pp. 2061-2065. See abstract; formula 1; and table 1.	1-6,8,9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2022

Date of mailing of the international search report

27 January 2022

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/012820

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 7 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/012820

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2012-0068162	A	27 June 2012	KR	10-1252467	B1	16 April 2013
WO	2012-023660	A1	23 February 2012	KR	10-1021830	B1	17 March 2011
				US	2012-0046353	A1	23 February 2012
CN	101906029	A	08 December 2010	None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/12(2006.01)i; A61K 31/122(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/12(2006.01); A61K 31/35(2006.01); A61K 31/352(2006.01); C07C 49/84(2006.01); C07D 409/06(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), 구글 & 키워드: 디메틸칼콘(dimethylchalcone), 대사성 질환(metabolic disease), 비만(obesity), 당뇨(diabetes), 고혈압(hypertension), 고지혈증(hyperlipidemia)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2012-0068162 A (서울대학교산학협력단) 2012.06.27 청구항 1-5; 단락 [0016], [0017], [0029]	1-6,8,9
A	WO 2012-023660 A1 (주식회사 중앙백신연구소) 2012.02.23 청구항 1-14	1-6,8,9
A	SALEM, M. M. 등, "Antiprotozoal Compounds from Psoralea argyrea", Journal of natural products, 2005, 68권, 1호, 페이지 108-111 페이지 108; 표 1	1-6,8,9
A	CN 101906029 A (SHANXI MEDICAL UNIVERSITY) 2010.12.08 청구항 1-4	1-6,8,9
A	FUJII, M. 등, "Dihydrochalcone designed from methylpogonane B strongly inhibits hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α activity", Heterocycles, 2009, 78권, 8호 페이지 2061-2065 초록; 도식 1; 표 1	1-6,8,9
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2022년01월27일(27.01.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년01월27일(27.01.2022)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 7
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 7은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2021/012820

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2012-0068162 A	2012/06/27	KR 10-1252467 B1	2013/04/16
WO 2012-023660 A1	2012/02/23	KR 10-1021830 B1	2011/03/17
		US 2012-0046353 A1	2012/02/23
CN 101906029 A	2010/12/08	없음	