(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0099411
(43) 공개일자 2010년09월13일

(51) Int. Cl.
C07D 339/02 (2006.01) *C07D 339/06* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0017900
(22) 출원일자 2009년03월03일
심사청구일자 2009년03월03일

(71) 출원인
한발대학교 산학협력단
대전 유성구 덕명동 산16-1
(72) 발명자
박정호
대전광역시 유성구 노은동 열매마을8단지 811동 804호
전어진
대전광역시 서구 둔산1동 크로바아파트 112동 1202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
서형미

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 및 그의 용도

(57) 요 약

본 발명은 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물, 상기 컨쥬게이트 화합물을 함유하는, 치매 (파킨슨씨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암 등의 예방 또는 치료에 유용한 약학 조성물, 항산화용 건강보조식품 조성물 및 피부의 미백, 항산화, 항노화 효과를 갖는 피부 외용제 조성물 등 상기 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

(72) 발명자

이보현

대전광역시 서구 복수동 612번지 초록마을2단지아파트 201동 1103호

우연지

충청북도 청주시 흥덕구 산남동 877번지 3층

성민태

대전광역시 서구 가장동 나르메아파트 104동 602호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 R33-2008-000-10147-0

부처명 한국과학재단

연구관리전문기관

연구사업명 WCU 사업

연구과제명 에너지 변환/저장 시스템을 위한 다양한 전기화학 전극 소재 제조 및 응용연구

기여율

주관기관 한밭대학교

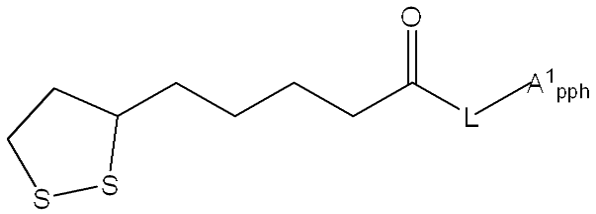
연구기간 2008년 12월 01일 ~ 2013년 11월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트(conjugated) 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

L은 $-HN(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ 또는 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2NH-$로 표시되는 연결기(linker)를 나타내며:

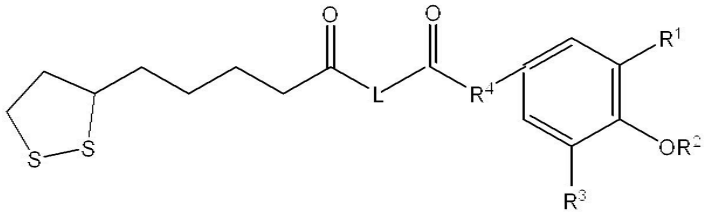
A^1_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 아실기임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 2로 표시되는, 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물:

[화학식 2]



상기 식에서,

$R^{1,}$은 H, 알킬, 치환된 알킬, OH, 아실옥시 또는 알콕시이고

R^2 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 , 또는, 아실이고;

R^3 은 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 아실옥시, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$이고;

R^4는 단일 결합, 알킬렌, 또는 알케닐렌임

청구항 3

제 2 항에 있어서,

$R^{1,}$은 H, C_1~C_6 알킬, 치환된 C_1~C_6 알킬, OH, C_1~C_6 아실옥시 또는 C_1~C_6 알콕시이고; R^2 는 H, C_1~C_6 알킬, 치환된 C_1~C_6 알킬, C_2~C_6 알케닐, 치환된 알케닐, C_2~C_6 알키닐, 치환된 C_2~C_6 알키닐, 또는 C_1~C_6 아실이고; R^3 는 H,

OH, C_1~C_6 알킬, 치환된 C_1~C_6 알킬, C_2~C_6 알케닐, 치환된 알케닐, C_2~C_6 알키닐, 치환된 C_2~C_6 알키닐, C_1~C_6 알콕시, C_1~C_6 아실옥시, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$이고; R^4는 단일 결합, C_1~C_6 알킬렌, 또는 C_2~C_6 알케닐렌인, 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

R^1은 H, C_1~C_6 알킬, OH, C_1~C_6 아실옥시 또는 C_1~C_6 알콕시이고;

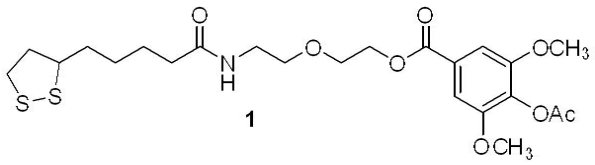
R^2 는 H, C_1~C_6 알킬, 또는 C_1~C_6 아실이고;

R^3 는 H, OH, C_1~C_6 알킬, C_1~C_6 알콕시, C_1~C_6 아실옥시 또는 $-NO_2$ 인, 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물.

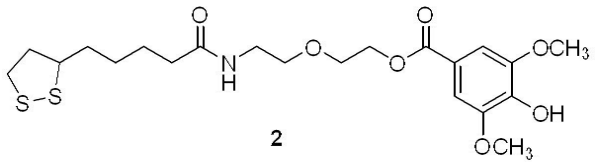
청구항 5

제 1 항에 있어서,

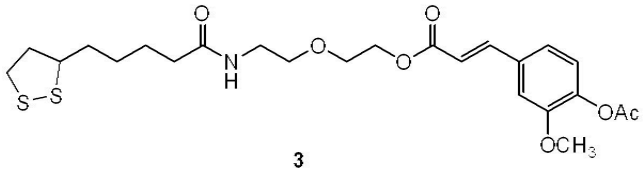
하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는, 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물:



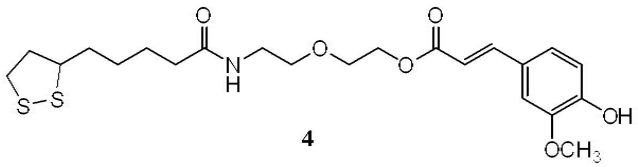
1



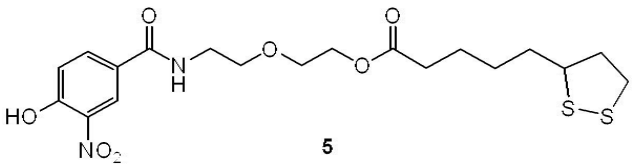
2



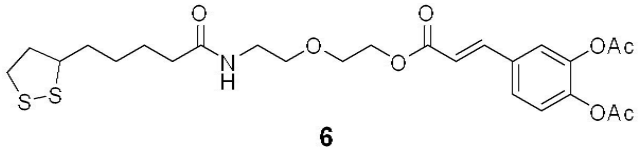
3



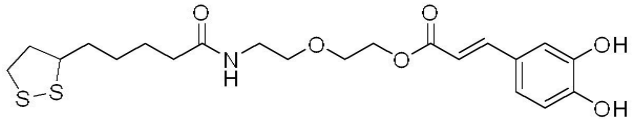
4



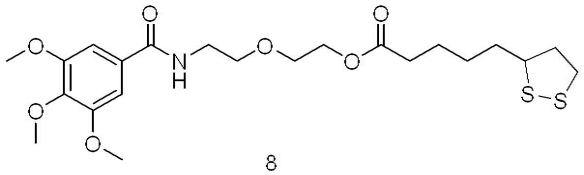
5



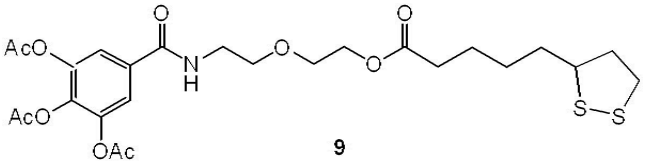
6



7



8



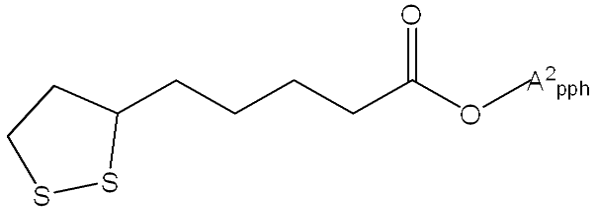
9

.

청구항 6

하기 화학식 3의 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물:

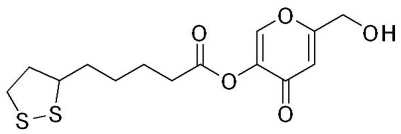
[화학식 3]



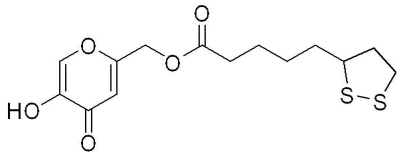
상기 식 중, A^{2}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 부분(moeity)임.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 하기인 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물:



10



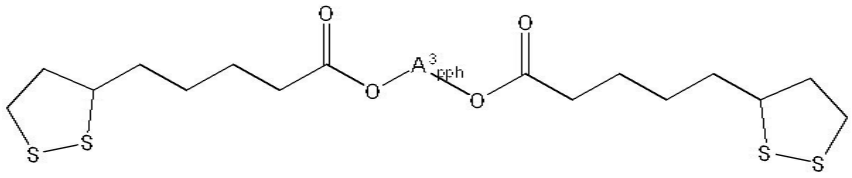
11

.

청구항 8

하기 화학식 4의 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물:

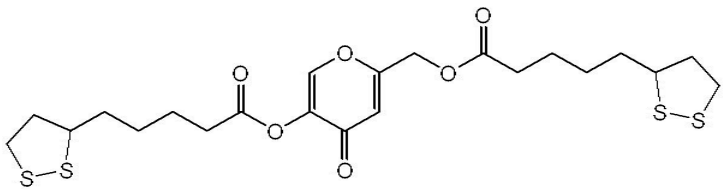
[화학식 4]



상기 식 중, A^{3}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 부분(moeity)임.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 하기인 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물:



12

.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 또는 그의 약제학적 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 11

제 5 항 또는 제 7 항에 따른 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 또는 그의 약제학적 염을 유효성분으로 함유하는, 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 항산화용 건강보조식품 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부외용제 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 피부외용제 조성물은 항산화, 노화방지, 주름완화, 미백, 자극 완화 및 여드름 방지 기능을 지니는 것인, 피부외용제 조성물.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 상기 피부외용제 조성물은 화장수, 젤, 수용성 리퀴드, 크림, 에센스, 팩, 수중유(O/W)형 또는 유중수(W/O)형의 제형의 화장료 조성물 중에서 선택되는 것인, 피부외용제 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

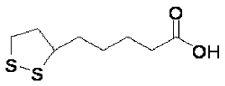
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항산화제인 리포익산과 폴리페놀을 연결기 (linker)로 연결하여 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 (conjugated compounds), 리포익산과 폴리페놀을 직접 결합하여 연결하여 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 및 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물, 및 상기 컨쥬게이트 화합물들을 함유하는 약학 조성물, 건강보조식품 조성물 및 피부 외용제 조성물 등 상기 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 당업계에서 리포익산과 폴리페놀은 항산화제로서 공지되어 있다. 항산화제란 체내에 생성된 활성산소를 제거하는 기능을 갖는 것으로서, 활성산소는 반응성이 높아 정상세포를 산화시킴으로써, 암 등의 질병을 일으키거나 인체가 노화되게 한다.

[0003] 하기 화학식으로 표시되는 알파-리포익산 (Alpha Lipoic Acid = ALA, 이하 '리포익산'으로 기재함)은 지질(Lipids)에 용해되기 때문에 리포익산(Lipoic Acid)으로 명명된다:

[0004] 

[0005] 리포익산은 강력하고 유효한 항산화제로서 알려져 있다. 그 이유로서는 리포익산은 수용성 분자인 동시에 지용성 분자이기 때문이다. 즉, 수용성이기 때문에 혈액 및 타 체액에 용해되며, 또한 지용성이기 때문에 지방에도 용해된다. 리포익산은 이와 같은 특성 때문에 이중책무(Double Duty)를 수행하는 이상적인 항산화제이다. 따라서 리포익산은 뇌액(Brain Fluids), 혈액, 저장지방, 심장, 췌장, 신장, 뼈, 연골, 간 등에 무관하게 모든 장기의 모든 세포에서 활성산소 손상(Free Radical Damage)을 예방할 수가 있다. 리포익산은 비타민 C와 마찬가지로 인체조직과 접촉하는 세포의 액, 혈액 및 타 수용액에서 동일한 기능을 수행한다. 이와 같은 탁월한 특성으로 말미암아 리포익산은 뇌혈액 관문(Blood-Brain Barrier)을 쉽게 통과할 수 있어 뇌의 에너지를 증대시킬 수 있다. 리포익산의 또하나의 중요한 속성으로서는 비타민 C, 비타민 E 및 글로타티온(Glutathione)과 같은 타 항산화제를 구조해주고, 재생시켜주는 능력을 가지고 있다. 만일 이와 같은 항산화제가 자기 업무를 수행하면서 모두 소진되면 리포익산이 그들을 다시 재생시켜 항산화제로서의 역할을 수행할 수 있도록 해준다. 이에 리포익산은 항산화제의 항산화제로서 불리기도 한다.

[0006] 또한, 리포익산은 항산화 작용을 발휘한 다음에 세포 내에서 쉽게 환원되어 환원형 리포익산인 디하이드로리포익산 (Dihydrolipoic Acid = DHLA)으로 전환된다. 환원형 리포익산의 활성산소 중화능은 ALA 보다 훨씬 강력하

다.

[0007] 즉, 환원형 리포익산 분자는 리포익산의 환원형으로서, 활성작용을 나타낸다. 또한 환원형 리포익산이 산화되면 리포익산이 다시 생성된다. 결국 이들 분자들은 인체내에서 자동적으로 상호전환 되면서 수많은 유익한 기능을 수행하게 된다. 실제 환원형 리포익산은 비타민 C를 재생시킴과 동시에 간접적으로 비타민 E도 재생시킨다.

[0008] 이러한 과정을 항산화제 재생(Antioxidant Recycling)이라고 한다. 더욱이 환원형 리포익산이 자기 업무를 수행한 다음 리포익산으로 전환되어 리포익산으로서 또 작용을 발휘하게 된다.

[0009] 상기한 바와 같은 특성을 갖는 리포익산은 수용성인 동시에 지용성이기 때문에 세포내 및 세포막에 동시에 작용하여 이중보호(Dual Protection)를 나타낸다. 일단 활성산소(Free Radicals)가 세포에 들어오기 전에 세포막 수준에서 보호를 받게 되며, 만일 활성산소가 일차방어선(The First Line of Protection)을 통과했다 하더라도 세포내에서 활성산소를 제거시킬 수가 있다.

[0010] 리포익산은 원래의 산화형과 환원형인 디하이드로리포익산으로 존재할 수 있다. 대부분의 항산화제는 산화되고, 환원되어 통상 환원형으로 되었을 때만 항산화제(Antioxidants)로서 작용할 수 있다. 그러나 리포익산의 독특성은 산화형 및 환원형 공히 항산화 작용을 가지고 있다는 점이다. 리포익산의 산화형일 때, 디티올란 고리 (Dithiolane Ring)로 알려진 환구조를 형성하고 있다. 이와 같은 고리에 S-S 결합이 존재하여 리포익산은 효소 촉매제 (Enzyme Catalyst) 및 항산화제로서 작용할 수 있다.

[0011] 또한, 리포익산의 가장 큰 장점의 하나는 수용성인 동시에 지용성의 특성을 가지고 있다는 점이다. 따라서 리포익산은 세포질의 항산화제와 세포의 항산화제 작용을 연결시켜 항산화제망(Antioxidant Network)을 강화시켜주는 분자이다. 즉, 리포익산은 타 항산화제와 상승적으로 작용함과 동시에 세포 수준에서 지용성 비타민E와 수용성 비타민 C를 보호해 줄 수 있다. 이 사실은 리포익산이 세포내에서 비타민E와 비타민 C의 원래 농도를 실질적으로 증대시켜 줌으로써 활성산소 손상 및 노화로부터 보호 받을 수 있다. 따라서 리포익산은 자기 자신은 물론 타 항산화제를 재충전(Recharge) 시켜주기 때문에 고도로 유효한 항산화제이고, 또한 리포익산은 거의 모든 중요 항산화제 성분을 환원시켜 생물학적으로 활성형과 강력한 형으로 변모 시킬 수가 있다. 더욱이 리포익산은 강력한 아미노산 항산화제인 글루타티온을 재생시키기 때문에 강력한 면역 증강제, 간 보호제 및 중금속 해독제로도 작용을 발휘한다.

[0012] 이와 같은 사실 때문에 리포익산은 모든 세포 및 각 세포간의 공간에서 아주 활동적으로 작용한다. 리포익산은 이와 같은 혜택을 가지고 있기 때문에 인체가 독성화합물에 압도될 때 야기되는 산화적 스트레스(Oxidative Stress)와 연관된 대부분의 질환을 효율적으로 예방하고 치유할 수가 있다. 치유 가능한 질환으로서는 치매(파킨슨씨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암 등이다.

[0013] 한편, 상기 치매와 관련하여, 알쯔하이머 치매뿐 아니라 혈관성 치매의 인지기능 저하도 콜린 결핍과 관련이 있다. 콜린 형성을 담당하는 전뇌 기저부(basal forebrain)는 관통세동맥 (penetrating arterioles)에 의해 혈액공급을 받는데 이 혈관들은 고혈압에 쉽게 영향을 받는다. 콜린은 전뇌 기저부(basal forebrain)에 있는 브로카대각대(diagonal band of Broca), 내측 중격핵(medial septal nuclei), 그리고 마이너트기저핵(nucleus basalis of Meynert)에서 생성되며 대뇌 백질을 경유하여 대뇌 피질로 전달된다. 혈관성 치매환자의 전두엽에서 흔히 관찰되는 열공성 뇌경색이나 백질변성에 의하여 대뇌 피질로 가는 콜린 경로가 차단되어 실행기능(executive function)과 주의집중력에 장애가 초래될 수 있다. 생화학적으로는 혈관성 치매환자의 대뇌 피질, 해마, 선조체, 그리고 뇌척수액에서 아세틸콜린 활동도가 저하되었다. 이런 해부학적 또는 생화학적 증거가 혈관성 인지장애 환자에게 콜린에스테라제 억제제 효용성을 제시하였다. 현재 알쯔하이머 치매의 동반여부에 관계없이 혈관성 인지 장애 환자에게 콜린에스테라제 억제제 치료가 이용되고 있다. 즉, 이러한 콜린에스테라제 억제제로 아세틸콜린의 대사를 감소시키고 뇌에서의 콜린성 뇌신경 연접부위에서의 아세틸콜린의 작용을 증대시킨다.

[0014] 또한, 리포익산은 피부의 콜라겐의 가교형성(Cross-Linking)을 막아주어, 주름을 예방하고 미백효과를 가지며, 최종적으로 인체의 노화를 방지해 주는 것으로 알려져 있다.

[0015] 이와 관련하여, 사람의 피부는 노화 과정에서 다양한 물리?화학적인 변화가 일어나며 그 원인으로는 크게 내적인 노화(intrinsic aging)와 광노화(photo-aging)로 구분되며 이에 관한 연구가 활발히 이루어져 왔다. 즉, 자외선, 스트레스, 질병상태, 환경인자, 상처, 나이가 들어감에 따라 프리라디칼이 활성화되며, 이런 상태가 심화

될 경우 생체 내에 존재하는 항산화 방어망을 파괴하고, 세포 및 조직을 손상시켜 성인병 및 노화를 촉진하게 된다. 그러므로 신체의 대사 과정에서 발생하는 프리라디칼이나 자외선 조사, 염증반응에 의해 매개되는 프리라디칼을 소거하여 세포막을 보호하고, 또 이미 손상 받은 세포는 활발한 신진대사에 의해 재생시켜서 세포를 증식시켜야 피부는 빠르게 회복되고 건강한 피부를 유지할 수 있다.

[0016] 또한, 피부색에 영향을 주는 색소로는 멜라닌, 멜라노이드, 카로틴, 헤모글로빈 등이 있는데 이중 가장 중요한 것은 멜라닌으로 생합성에 영향을 미치는 가장 큰 요인은 자외선과 체내 호르몬 분비 정도이다. 멜라닌의 생합성은 아미노산의 일종인 티로신이 멜라노사이트의 멜라노좀에서 티로시나제에 의해 산화되어 디하이드록시 페닐알라닌(dihydroxy phenylalanine)으로 전환되는 것을 시작으로 계속되는 일련의 산화과정을 거쳐 갈색멜라닌(pheomelanin), 흑색멜라닌(eumelanin)의 중합체로 형성된다.

[0017] 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 최근 여러 화학물질의 유도체가 개발되고 있으며, 유도체화는 안정성, 용해도의 개선, 경피흡수 증진, 독성 감소 및 신규 화합물의 개발에 대한 소비자 호응도 증가 등을 통해 화장품 원료의 개발가치를 늘리고 있으며, 리포익산을 항산화, 미백, 노화방지용의 피부 외용제로 사용하고 있다.

[0018] 한편, 항산화제로서 공지된 폴리페놀 화합물은 식물체에 들어있는 것으로 페놀 성분을 하나 이상 함유하는 화합물 전체를 통칭하는 이름이다. 식물체에 함유되어 있는 폴리페놀 화합물은 수천 종에 달할 정도로 많다. 적당히 마시면 혈관과 심장건강에 도움이 된다고 알려진 적포도주에만도 포도에서 유래된 수십 종류의 폴리페놀 화합물이 들어 있다. 폴리페놀 화합물이 많이 들어 있는 식물체로는 녹차, 맥주, 포도(포도주), 올리브유, 카카오(초콜릿), 호두, 땅콩, 사과, 석류, 배, 딸기, 멜론, 브로콜리, 양배추, 셀러리, 양파, 파슬리 등이 있다.

[0019] 폴리페놀 화합물은 크게 플라보노이드(flavonoid)계와 타닌(tannin)계로 나뉜다. 플라보노이드계는 붉은색, 분홍색, 담황색을 나타내는 색소로 딸기, 버찌의 적갈색 성분과 포도, 핑크체리, 딸기, 팥의 붉은색 성분, 가지와 블루베리에 있는 적자색 성분 등이 이에 해당한다. 좀 더 구체적으로 말하면 수수나 파슬리에 들어 있는 아피제닌(apigenin), 양파, 아스파라거스, 메밀에 들어 있는 퀘르세틴(quercetin), 밀감, 오렌지 등 감귤류의 헤스페리딘(hesperidin)과 나린진(naringine), 콩에 들어 있는 이소플라본(isoflavone) 등이 플라보노이드계다.

[0020] 타닌은 주로 식물의 잎이나 줄기, 뿌리, 열매 등에 널리 분포되어 있다. 특히 감, 밤, 녹차나 덜 익은 과일에 많이 함유돼 있으며 떫은맛을 내는 수용성 타닌과 떫은맛이 없는 불용성 타닌이 있다. 타닌은 원래 무색이지만 공기에 접촉하면 짙은 갈색, 흑색, 홍색으로 변하는 불안정한 물질이다. 타닌계의 대표적인 성분으로 녹차, 감, 사과, 배, 복숭아, 포도, 카카오, 연근 등에 들어있는 카테킨(catechin)과 커피의 클로로겐산(chlorogenic acid)이 있다.

[0021] 폴리페놀 화합물은 최근 많은 주목을 받는 이유는 인체에 유익한 많은 효능을 갖기 때문이다. 폴리페놀 화합물의 가장 두드러진 역할은 항산화제로서의 역할이다. 항산화제란 말 그대로 인체의 산화를 막아주는 물질이다. 잘못된 식생활이나 스트레스를 받으면 체내에 활성산소가 생긴다. 이때 생긴 활성산소는 반응성이 커 정상세포를 산화, 암 등의 질병을 일으키거나 인체가 노화되게 한다. 폴리페놀 화합물은 인체를 산화시키는 활성산소의 공격으로부터 인체를 보호해 젊고 건강한 삶을 살게 해 준다.

[0022] 또한 폴리페놀 화합물은 콜레스테롤 저하작용, 시력개선 효과, 혈관보호 기능, 항궤양 기능, 발암 억제, 동맥경화 예방, 이상지방대사의 억제, 혈전 예방, 항알레르기, 항바이러스, 항균, 충치 예방, 돌연변이 방지효과 등 생리활성 성분이 있다. 최근 폴리페놀 화합물이 노인들에게 주로 나타나는 알츠하이머병과 파킨슨병 예방에 효과가 있으며 적당한 와인은 치매를 예방한다는 연구결과가 있다. 한편 콩에 들어 있는 이소플라본은 여성호르몬 작용을 하는 폴리페놀 화합물로 폐경기 여성의 골다공증 예방에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

[0023] 그러나, 리포익산과 폴리페놀의 안정성, 제형 안정정, 효능 등을 향상시켜 시너지 효과를 나타내는 새로운 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물에 대하여 아직 보고된 것이 없다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0024] 이에, 본 발명자들은 리포익산과 폴리페놀의 각각의 효능을 향상시켜 시너지 효과를 나타내는 리포익산/폴리페놀 화합물을 개발하고자 연구한 결과, 리포익산과 폴리페놀이 링커로 연결된 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 합성하는 데 성공하였다. 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 항산화제인 리포익산과 폴리페놀을 연결기 (linker)로 연결하여 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물, 리포익산과

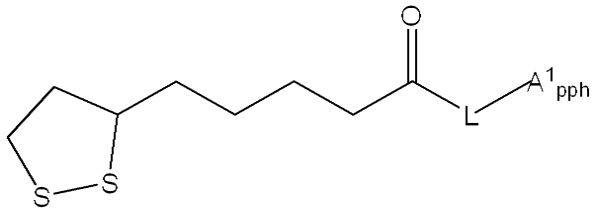
폴리페놀을 직접 결합하여 연결하여 컨쥬게이트시킨 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 및 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물, 및 상기 컨쥬게이트 화합물들을 함유하는 약학 조성물, 건강보조식품 조성물 및 피부 외용제 조성물 등 상기 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물들의 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0025] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 나타내는 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 제공한다:

[0026] 하기 화학식 1의 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트(conjugated) 화합물:

[0027] [화학식 1]

[0028] 

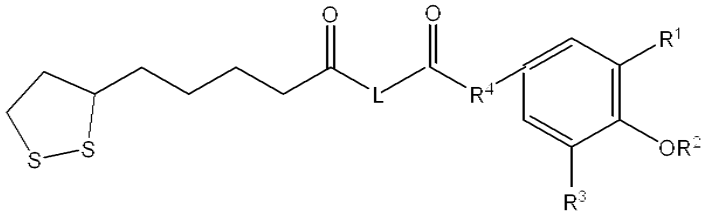
[0029] 상기 식에서,

[0030] L은 $-HN(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ 또는 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2NH-$로 표시되는 연결기(linker)를 나타내며:

[0031] A^1_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 아실기임.

[0032] 본 발명의 일 구현예에서 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물은 하기 화학식 2로 나타낼 수 있다:

[0033] [화학식 2]

[0034] 

[0035] 상기 식에서,

[0036] $R^{1,}$은 H, 알킬, 치환된 알킬, OH, 아실옥시 또는 알콕시이고

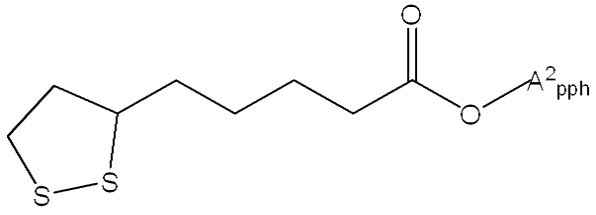
[0037] R^2 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 , 또는, 아실이고;

[0038] R^3 은 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 아실옥시 또는 $-NO_2$이고;

[0039] R^4는 단일 결합, 알킬렌, 또는 알케닐렌임

[0040] 본 발명의 다른 측면은, 하기 화학식 3의 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 제공한다:

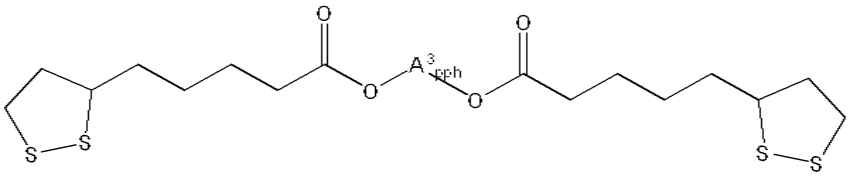
[0041] [화학식 3]

[0042] 

[0043] 상기 식 중, A^{2}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 부분(moeity)임.

[0044] 본 발명의 또 다른 측면은, 하기 화학식 4의 신규 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물을 제공한다:

[0045] [화학식 4]

[0046] 

[0047] 상기 식 중, A^{3}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 부분(moeity)임.

[0048] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물들 및 상기 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물 중 하나 이상을 유효성분으로 함유하는 항산화 조성물을 제공한다.

[0049] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는, 치매 (파킨슨씨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암 등의 예방 또는 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0050] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는, 항산화용 건강보조식품 조성물을 제공한다.

[0051] 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는, 피부의 미백, 항산화, 및 항노화 효과를 갖는 피부 외용제 조성물을 제공한다.

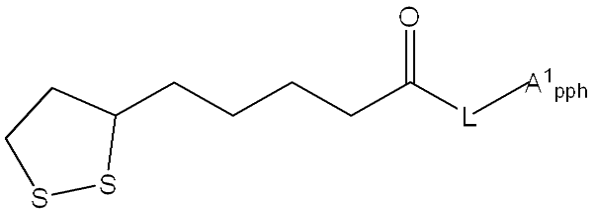
효 과

[0052] 본 발명에 따라, 상기 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 및 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물이 제공되며, 상기 신규 컨쥬게이트 화합물들은 리포익산과 폴리페놀의 안정성, 제형 안정정, 효능 등을 향상시켜 시너지 효과를 나타낼 수 있어, 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 조성물은, 치매 (파킨슨씨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암 등의 예방 또는 치료에 유용한 약학 조성물, 항산화용 건강보조식품 조성물 및 피부의 미백, 항산화, 항노화 효과를 갖는 피부 외용제 조성물 등으로 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명의 일 측면에 있어서, 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물은 하기 화학식 1으로 나타낼 수 있다:

[0054] [화학식 1]

[0055] 

[0056] 상기 식에서,

[0057] L은 $-HN(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ 또는 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2NH-$로 표시되는 연결기(linker)를 나타내며:

[0058] A^{1}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 아실기임.

[0059] 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물에 있어서 A^{1}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 하나 이상의 페놀

기를 포함하는 아실기를 나타내며, 이 경우 폴리페놀은, 예를 들면, 하기로 부터 선택될 수 있다:

[0060] a) 갈릭산, 페룰릭산 (ferulic acid), 실린지산 (syringic acid) 등 또는 그들의 에스터 또는 아미드

[0061] b) 4-히드록시-3-니트로 벤조산 및 그들의 유도체, 그들의 염, 에스테르 또는 아미드

[0062] c)코직산, 카페인 산 등 또는 그들의 에스테르 또는 아미드,

[0063] d) 플라보노이드

[0064] e) 카르노즈산 또는 카르노졸

[0065] f) 선택적으로 치환된 2,5-디하이드록시벤조산 또는 (2,5-디하이드록시페닐) 알킬렌카르보시산 및 그들의 유도체, 특히 그들의 염, 에스테르 또는 아미드,

[0066] g) 탄닌.

[0067] 본원에서, 용어 "알킬"은 불포화가 없이 탄소 및 수소를 함유하는 라디칼을 의미한다. 알킬 라디칼은 직쇄(선형) 또는 분지쇄(가지형)일 수 있다. 예시적인 알킬 라디칼에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 헥실, t-부틸, sec-부틸 등이 포함되며 이에 한정되지 않는다. 저급 알킬기는 C_1-C_{10} 알킬기(예컨대, 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬 주쇄에 1~10 개의 탄소 원자를 갖는 알킬기)이다. 알킬기는 임의로 치환될 수 있다. 치환될 경우, 알킬기는 임의의 특정 결합 포인트에서(임의의 소정 탄소 원자에서) 하기 열거된 바와 같은 치환기가 4 개 이하로 치환될 수 있다. 히드록실기, 카르복실레이트, 옥소, 할로겐(예컨대, F, Cl, Br, I), 할로알킬(예컨대, CCl_3 또는 CF_3), 알킬옥시카르보닐(-C(O)R), 알킬카르보닐옥시(-OCOR), 카바모일(-NHCOOR- 또는 -OCONHR-), 우레아(-NHCONHR-), 티올, 시아노, 니트로, 아미노, 아실아미노, C_1-C_6 알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아릴옥시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 시클로알킬옥시, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, 아릴, 아미노카르보닐, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_3-C_6 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_3-C_6 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, C_1-C_6 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로시클릴기 등과 같은 하나 이상의 성분으로 치환될 수 있다. 한편, 알킬기가 알킬기로 치환되는 경우, 이것은 "분지쇄형 알킬기"와 같은 의미로 사용된다. 바람직한 알킬기는 1~6 개의 탄소 원자를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 알킬렌은 화학식 $(CH_2)n$의 가교결합 알킬기를 의미한다. 예를 들어, CH_2, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 등이 포함된다.

[0068] 본원에서 사용될 때, 용어 "알케닐"은 상기한 알킬과 길이 및 치환 가능성에서 유사하지만, 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 불포화 지방족기를 의미한다. 예컨대, 용어 "알케닐"에는 직쇄 알케닐기(예컨대, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐), 분지쇄 알케닐기, 시클로알케닐(예컨대, 지환식)기(예컨대, 시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 시클로알케닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알케닐기가 포함된다.

[0069] 또한, 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함하는 알케닐기를 더 포함한다. 구체적인 예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기는 주쇄에 6 개 이하의 탄소 원자를 가진다(예컨대, 직쇄의 경우 C_2-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6). 유사하게, 시클로알케닐기는 고리 구조에 3~8 개의탄소 원자를 가질 수 있고, 더욱 바람직하게는 5~6 개의 탄소를 가질 수 있다. 용어 "C_2-C_6 알케닐"은 2~6 개의 탄소 원자를 포함하는 알케닐기를 포함한다.

[0070] 본원에서 사용될 때, 용어 "아실"은 아실 라디칼(R'CO-)을 의미한다. 상기 R'는 알킬기, 알키닐기, 할로겐, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐,알콕시, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐,설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 치환될 수 있는 아릴 (하나 이상의 히드록시기 또는 아세틸옥시기로 치환될 수 있는 페닐 등), 또는 헤테로아릴 등을 포함한다.

[0071] 본원에서, 용어 "아릴"은 1, 2 또는 3 개의 고리를 갖는 방향족 탄소환식 또는 헤테로방향족 성분을 의미한다. 아릴기는 탄소환식이거나 또는 방향족 고리 내에 임의로 1~4 개의 헤테로 원자(예를 들어, 질소(N), 황(S) 또는 산소(O))를 함유할 수 있으며, 이를 "헤테로아릴"이라고도 한다.

[0072] 예시적인 아릴기는 페닐, 나프틸, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴나졸리닐, 티아졸릴, 벤조티오페닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 티오페닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 아릴기는 히드록실기, 할로겐, 티올, 시아노, 니트로, 아미노, 아실아미노, C_1-C_6 알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아릴옥시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 시클로알킬옥시, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 카르복실레이트, 아미노카르보닐, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_3-C_6 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_3-C_6 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로시클릴기 등과 같은 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있다.

[0073] 본원에서 사용될 때, 용어 "알콕시"는 -O-알킬기(여기서, 알킬은 상기에서 정의된 바와 같음)를 의미한다. 알콕시기는 산소 가교를 통하여 주쇄, 아릴 또는 헤테로아릴기에 결합된다. 알콕시기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있으나 직쇄형이 바람직하다. 예로는 메톡시, 에틸옥시, 프로폭시, 부틸옥시, t-부틸옥시, i-프로폭시등이 포함된다. 바람직한 알콕시기는 1~6 개의 탄소 원자를 함유하고, 특히 바람직한 알콕시기는 1~3 개의 탄소 원자를 함유한다.

[0074] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 VIIa 족 원소, 예컨대, 염소(Cl), 브롬(Br), 플루오르(F) 또는 요오드(I)를 포함한다.

[0075] 본원에서 사용될 때, 용어 "아민" 또는 "아미노"는 질소 원자가 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자에 공유 결합된 화합물을 포함한다.

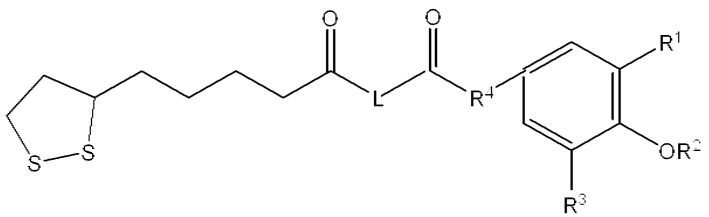
[0076] 용어 "알킬아미노"는 질소가 하나 이상의 추가의 알킬기에 결합된 화합물 및 기를 포함한다. 용어 "디알킬아미노"는 질소 원자가 2 개 이상의 추가의 알킬기에 결합된 기를 포함한다. 용어 "아릴아미노" 및 "디아릴아미노"는 각각 질소가 1 또는 2 개 이상의 아릴기에 결합된 기를 포함한다. 용어 "알킬아릴아미노", "알킬아미노아릴" 또는 "아릴아미노알킬"은 1 개 이상의 알킬기 및 1 개 이상의 아릴기에 결합된 아미노기를 의미한다.

[0077] 용어 "알킬아미노알킬"은 알킬기에도 결합된 질소 원자에 결합되어 있는 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 의미한다.

[0078] 본원에서 사용될 때, 용어 "카르보닐" 또는 "카르복시"는 이중결합으로 산소 원자에 결합된 탄소를 함유하는 성분 및 화합물을 포함한다. 카르보닐을 함유하는 성분의 예에는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 아미드, 에스테르, 무수물 등이 포함된다.

[0079] 본 발명의 일 구현예에서 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물은 하기 화학식 2로 나타낼 수 있다:

[0080] [화학식 2]

[0081] 

[0082] 상기 식에서,

[0083] R^1,은 H, 알킬, 치환된 알킬, OH, 아실옥시 또는 알콕시이고

[0084] R^2 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 , 또는, 아실이고;

[0085] ,R^3 은 H, OH, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 아실옥시, $-NH_2$,

또는 $-NO_2$이고;

[0086] R^4는 단일 결합, 알킬렌, 또는 알케닐렌임.

[0087] 상기 치환기들의 비제한적 예로서,

[0088] 상기 R1,은 H, C_1~C_6 알킬, 치환된 C_1~C_6 알킬, OH, 또는 C_1~C_6 알콕시이고;

[0089] R^2 및 ,R^3 각각 독립적으로 H, C_1~C_6 알킬, 치환된 C_1~C_6 알킬, C_2~C_6 알케닐, 치환된 알케닐, C_2~C_6 알키닐, 치환된 C_2~C_6 알키닐, C_1~C_6 아실, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$이고;

[0090] R^4는 단일 결합, C_1~C_6 알킬렌, 또는 C_2~C_6 알케닐렌일 수 있다.

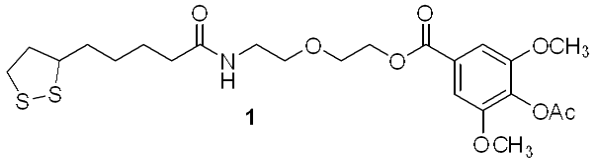
[0091] 상기 치환기들의 비제한적 예로서,

[0092] R1은 H, C_1~C_6 알킬, OH, C_1~C_6 아실옥시 또는 C_1~C_6 알콕시이고;

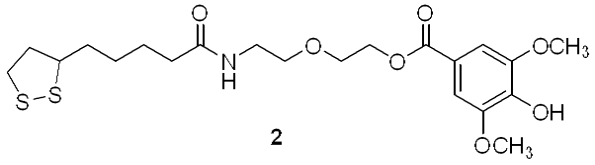
[0093] R2 는 H, C_1~C_6 알킬, 또는 C_1~C_6 아실이고;

[0094] R3 는 H, OH, C_1~C_6 알킬, C_1~C_6 알콕시, C_1~C_6 아실옥시, $-NH_2$, 또는 $-NO_2$일 수 있다.

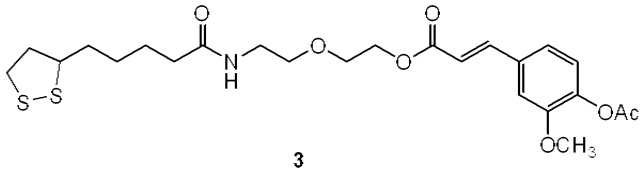
[0095] 상기 본 발명에 따른 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 구체적인 화합물로서 하기의 예시 화합물을 들 수 있다:

[0096] 

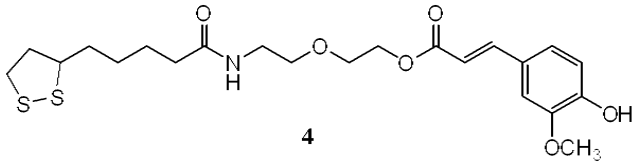
1

[0097] 

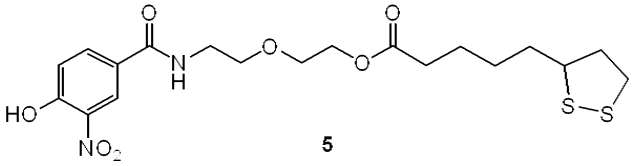
2

[0098] 

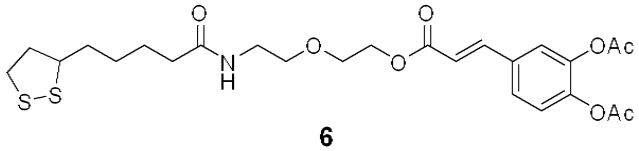
3

[0099] 

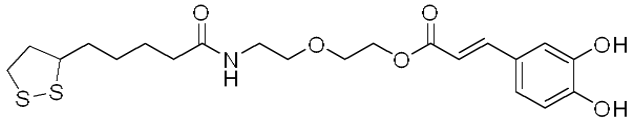
4

[0100] 

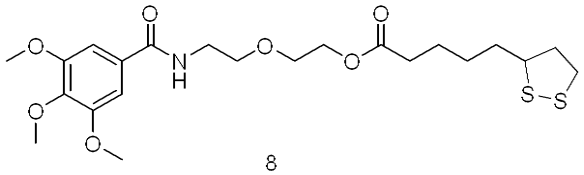
5

[0101] 

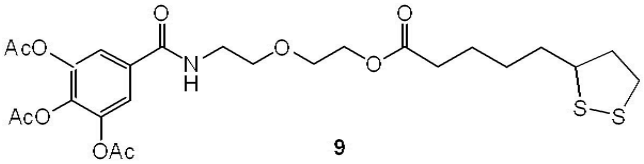
6

[0102] 

7

[0103] 

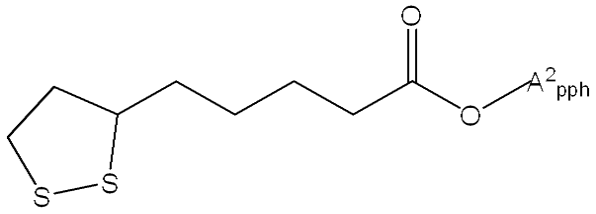
8

[0104] 

9

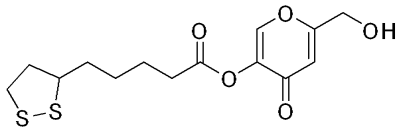
[0105] 본 발명의 일 구현예에서 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물은 하기 화학식 3으로 나타낼 수 있다:

[0106] [화학식 3]

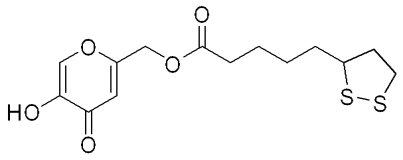
[0107] 

[0108] 상기 식 중, A^{2}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 부분(moeity)임.

[0109] 상기 화학식 3의 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물은, 예를 들어, 하기일 수 있다:

[0110] 

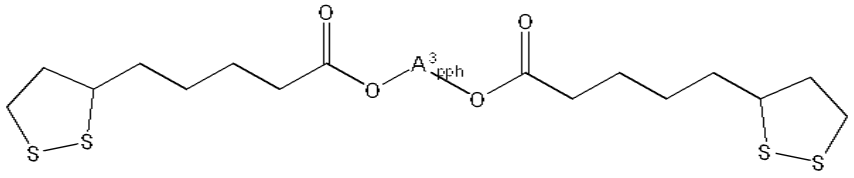
10

[0111] 

11

[0112] 본 발명의 일 구현예에서 상기 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물은 하기 화학식 4로 나타낼 수 있다:

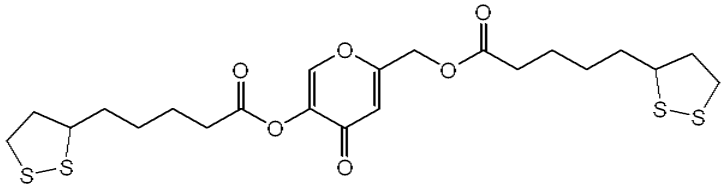
[0113] [화학식 4]



[0114]

[0115] 상기 식 중, A^{3}_{PPh}은 폴리페놀류 화합물에서 유도되는 부분(moeity)임.

[0116] 상기 화학식 4의 리포익산/폴리페놀/리포익산 컨쥬게이트 화합물은, 예를 들어, 하기일 수 있다:

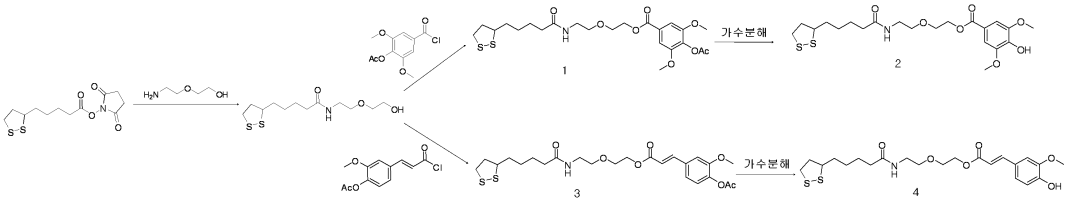


12

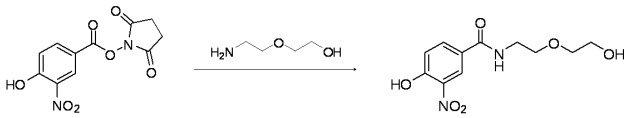
[0117]

[0118] 본 발명에 따른 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물들은, 이후 설명하는 바와 같이, 공지된 방법 및/또는 유기합성 분야의 기술에 근간한 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있으며, 하기의 제조방법들은 일부 예시에 지나지 않으며, 그 이외의 방법들도 존재할 수 있음은 물론이다.

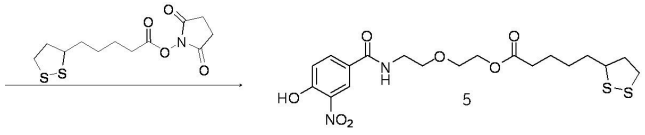
[0119] 예를 들어, 상기 화학식 1의 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물들은 하기와 같은 반응식으로 합성될 수 있다:



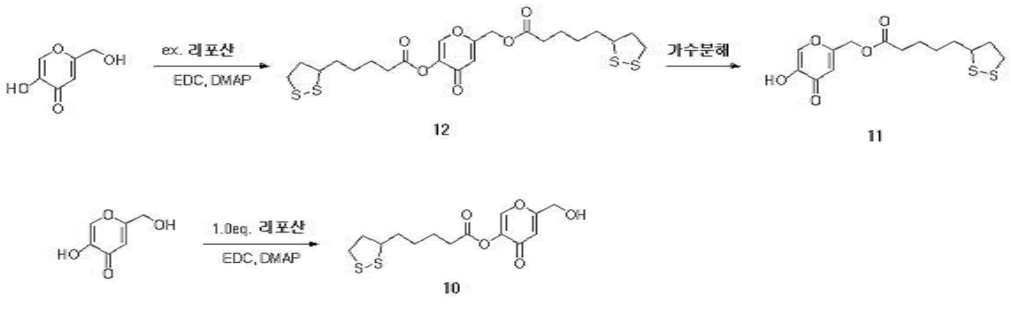
[0120]



[0121]



[0122]



실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된 주화합물

[0123]

[0124] 경우에 따라 상기 반응 생성물을 통상적인 방법, 예를 들어, 재결정과 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제할 수 있다.

[0125] 상기 화학식 1의 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물들을 포함하는 하나의 바람직한 약학적으로 허용 가능한 형태는 약학 조성물 중의 형태를 포함하여 결정 형태이다. 염 및 용매화물의 경우에 추가적인 이온 및 용매 잔기는 또한 무독성이어야 한다. 본 발명의 화합물은 상이한 동질이상 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기와 같은 모든 형태들을 포함하고자 한다.

[0126] 상기 본 발명에 따른 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물, 그의 염, 그의 용매화물 또는 전구약물은 우수한 아세틸콜린에스테라제 억제 작용을 나타낸다.

[0127] 이에, 본 발명의 다른 측면은, AChE 관련 질병 또는 증상의 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 상기 본 발명에 따른 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물 또는 그의 약학 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 질병 또는 증상의 치료, 개선 또는 예방 방법에 관한 것이다. 본 발명의 구현예에 의하여, 상기 본 발명에 따른 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는, 치매 (파킨슨씨병, 알츠하이머병 등)와 같은 뇌신경질환, 당뇨병, 심혈관계 질환, 심장질환, 뇌졸중, 고지혈증, 백내장, 류마티즘, 암 등의 예방 또는 치료에 유용한 약학 조성물을 제공된다.

[0128] 본 발명은 환자에게 투여하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 유도체, 전구약물 또는 입체이성체를 약학적으로 허용 가능한 담체, 보강제 또는 비히클과 함께 포함하는 약학 조성물을 또한 제공한다.

[0129] 약학 조성물의 예로는 경구, 국소 또는 비 경구 투여용의 임의의 고체(정제, 환제, 캡슐, 미립 등) 또는 액체(용액, 현탁액 또는 유화액) 조성물이 있다.

[0130] 바람직한 실시태양에서 상기 약학 조성물은 고체 또는 액체의 경구 형태이다. 경구 투여에 적합한 투여형은 정제, 캡슐, 시럽 또는 용액일 수 있으며 당해 분야에 공지된 통상적인 부형제, 예를 들어 결합제, 예를 들어 시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐피롤리돈; 충전제, 예를 들어 락토오즈, 당, 옥수수 전분, 인산 칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 타정 윤활제, 예를 들어 스테아르산 마그네슘; 붕해제, 예를 들어 전분, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 미정질 셀룰로즈; 또는 약학적으로 허용 가능한 습윤제, 예를 들어 나트륨 라우릴 설페이트를 함유할 수 있다.

[0131] 고체 경구 조성물을 통상적인 블렌딩, 충전 또는 타정 방법에 의해 제조할 수 있다. 반복되는 블렌딩 공정을 사용하여 유효약제를 다량의 충전제를 사용하는 상기 조성물 전체에 분배시킬 수 있다. 상기와 같은 공정은 당해 분야에 통상적이다. 정제를 예를 들어 습식 또는 건식 과립화에 의해 제조하고 임의로 통상적인 제약 관행에 널리 공지된 방법에 따라, 특히 장코팅제를 사용하여 코팅시킬 수 있다.

[0132] 상기 약학 조성물은 또한 비 경구 투여에 적합할 수 있다, 예를 들어 적합한 단위 투여형의 멸균 용액, 현탁액 또는 동결건조된 제품일 수 있다. 적합한 부형제, 예를 들어 벌크화제, 완충제 또는 계면활성제를 사용할 수 있다. 언급된 제형들을 표준 방법, 예를 들어 스페인 및 미국 약전 및 유사한 참조 교본에 개시되거나 언급된 방법들을 사용하여 제조할 것이다.

[0133] 본 발명의 화합물 또는 조성물의 투여는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 정맥 내 주입, 경구 제제, 및 복강 내 및 정맥 내 투여에 의할 수 있다. 경구 투여가 환자의 편리성 및 치료하려는 질병의 만성적인 특성으로 인해 바람직하다. 일반적으로는 본 발명 화합물의 유효 투여량은 선택된 화합물의 상대 효능, 치료 중인 질환의 중증도, 및 환자의 체중에 따라 변할 것이다. 그러나, 유효 화합물은 전형적으로는 하루에 1 회 이상, 예를 들어 하루에 1, 2, 3 또는 4 회 투여될 것이며, 전형적인 총 1일 용량 범위는 0.1 내지 1000 ㎎/㎏/일이다. 환자의 연령 및 조건, 및 투여 경로에 따라 상기 용량에 대한 통상적인 변화가 필요할 수 있음을 알 것이다.

[0134] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는, 항산화용 건강보조식품 조성물을 제공한다.

[0135] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0136] 또한, 본 발명의 또 다른 측면은, 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물을 유효성분으로 함유하는, 피부의

미백, 항산화, 및 항노화 효과를 갖는 피부 외용제 조성물을 제공한다.

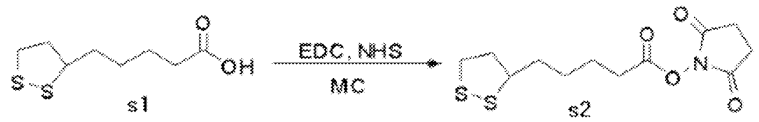
[0137] 또한, 본 발명은 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 함량이 피부 외용제 조성물 전체에 대해서 동결건조중량 기준 0.001-30.0 중량% 인 것을 특징으로 하는 피부 외용제 조성물을 제공한다. 상기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 함량이 0.001중량% 미만인 경우에는 피부개선 효과가 거의 없으며, 30.0중량% 이상인 경우에는 함유량 증가에 대한 효과 증대 정도가 미미하여 경제적이지 못하다.

[0138] 또한, 본 발명은 상기 피부 외용제 조성물이 화장수, 젤, 수용성 리퀴드, 크림, 에센스, 팩, 수중유(O/W)형 및 유중수(W/O)형의 제형 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 리포익산-PEG 콘쥬게이트를 주요 활성성분으로 함유하는 피부 외용제 조성물을 제공한다.

[0139] 이하 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 자세히 설명하지만, 이들 실시예는 본 발명을 한정하지 않는다.

[0140] **[실시예]**

[0141] **제조예 1: 중간체 제조**

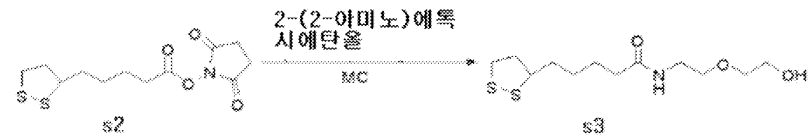


[0142]

[0143] **2,5-디옥소피롤리딘-1-일 5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노에이트(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate) (S2)**

[0144] 리포익산 (s1)(0.3 g, 1.453 mmol: Sigma-Aldrich)를 MC (메틸렌클로라이드)에 녹인 후, 여기에 NHS(N-hydroxysuccinimide: 0.201 g 1.746 mmol)과 EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide: 0.334 g, 1.746 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 3~4시간 반응 후, H_2O로 반응을 종결하고 MC로 층을 분리하였다. 수득된 유기층을 식염수(brine)으로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조하였다. 그 후 필터(filter)하고 용매를 감압하여 제거한 후 건조시켜, 상기 화합물 (S2)을 노란색 고체화합물로서 0.32g (73% 수율) 수득하였다. NMR에서 3.86ppm에서 NHS의 피크를 확인할 수 있다:

[0145] TLC [MC:MeOH (9:1, v:v) Rf=0.99)], ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ 3.59(m, 1H) 3.22(m, 2H) 3.86(s, 4H) 2.62(m, 2H) 2.50(m, 2H) 1.68(m, 4H) 1.42(m, 2H);



[0146]

[0147] **5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)펜탄아미드(5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)pentanamide) (S3)**

[0148] (1) 상기 화합물 (S2)과 링커인 2-(2-아미노)에톡시에탄올(2-(2-amino)ethoxyethanol)을 이용하여 합성하였다. 2-(2-아미노)에톡시에탄올을 사용함으로써 중합(polymerization)을 방지하고, 분리도를 높이기 위함이다. S2 화합물을(0.3g, 0.989 mmol)을 MC에 녹인 후 얼음 배스(ice bath) (4℃) 상태에서 2-(2-아미노)에톡시에탄올 (0.197 mL, 1.978 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 3 시간 반응을 보낸 후, 1N HCl (20 ml) 넣어 반응을 종결시켰다. 1N HCl과 MC를 사용하여 층 분리를 한 후, 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 여과하였다. 여과한 용매를 감압하여 농축시켰다. 그 후 [MC:MeOH (9:1, v:v)] 인 용액을 전개액으로 컬럼크로마토그래피를 이용하여 분리하였다. 분리된 노란색 오일화합물(**S3**: 0.151g 52%)의 수율을 얻었다. NMR에서 3.52 ppm에서 아마이드

결합의 피크를 확인할 수 있다.

[0149] (2) 상기 화합물 (S2)(0.1g, 0.329 mmol)을 DMF에 녹인 후, 2-(2-아미노)에톡시에탄올 (0.065 mL, 0.66 mmol)을 넣어주었다. 이 혼합물을 마이크로웨이브 합성기에 팩킹을 잘하여 넣은 다음, 합성기로 반응을 진행시켰다. 마이크로웨이브 합성기를 사용하면 기존 후드에서는 4 시간 정도 반응시간이 걸리지만 그 보다 빠르게 15분으로 반응을 종결시킬 수 있었다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압하여 용매를 건조한다. 그 후, MC(100 mL)로 재 용해한 후 1 N HCl(60 mL)로 층 분리한다. 그 후 [MC:MeOH(9:1, v:v)] 인 용액을 전개액으로 컬럼크로마토그래피를 이용하여 분리하였다. 분리된 노란색 오일화합물 (s3) (0.164 g 58%)의 수율을 얻어 위에 실험보다 6% 높은 수율을 얻을 수 있었다.

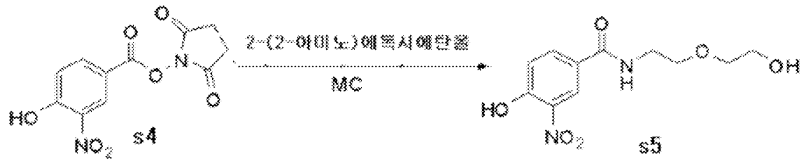
▷ 마이크로웨이브 합성조건

시간(time)	온도 (temperature)	프리-스터링 (pre-stiring)	바이알타입 (vial type)	흡수 (absorption)
15min	130℃	10s	15ml	보통(normal)

[0150]

[0151] TLC [MC:MeOH (9:1, v:v) Rf=0.55)] , 1H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ 3.78(t, 2H) 3.60(t, 4H) 3.52(t, 2H) 3.18(m, 3H) 2.25(t, 2H) 1.91(m, 1H) 1.648(m, 4H), 1.46(m,2H)

[0152] **제조예 2: 중간체 제조**



[0153]

[0154] **4-히드록시-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-3-니트로벤즈아미드 [4-hydroxy-N-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-3-nitrobenzamide] (S5)**

[0155] (1) 상기 화합물(S4)과 링커인 2-(2-아미노)에톡시에탄올을 이용하여 합성하였다. 2-(2-아미노)에톡시에탄올을 사용함으로써 중합(polymerization)을 방지하고, 분리도를 높이기 위함이다. 상기 S4 화합물(0.1 g, 0.35 mmol)을 MC에 녹인 후 얼음 배스 (4℃) 상태에서 2-(2-아미노)에톡시에탄올 (0.043 mL, 0.42 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 4 시간 반응을 보낸 후, 1 N HCl (20 ml) 넣어 반응을 종결시켰다. 1 N HCl과 MC를 사용하여 층 분리를 한 후, 헥산으로 재결정을 하여 노란색 고체화합물(0.048 g, 51%)을 얻었다. NMR에서 3.84 ppm에서 아마이드(amide) 결합의 피크를 확인할 수 있다.

[0156] (2) 상기 화합물 (8) (0.1 g, 0.35 mmol)을 DMF에 녹인 후, 2-(2-아미노)에톡시에탄올 (0.043 mL, 0.42 mmol)을 넣어주었다. 이 혼합물을 마이크로웨이브 합성기에 팩킹을 잘하여 넣은 다음, 합성기로 반응을 진행시켰다. 마이크로웨이브 합성기를 사용하면 기존 후드에서는 4 시간 정도 반응시간이 걸리지만 그 보다 빠르게 15분으로 반응을 종결 시킬 수 있었다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후, 감압하여 용매를 건조한다. 그 후, MC (100 mL)로 재 용해한 후 1 N HCl (60 mL)로 층 분리하고 헥산으로 재결정을 하면 노란색 고체화합물(s5: 0.052g, 54.2%)를 얻어 위에 실험보다 4% 높은 수율을 얻을 수 있었다.

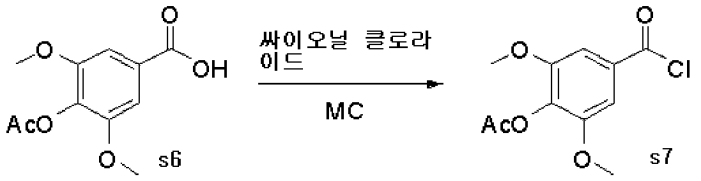
▷ 마이크로웨이브 합성조건

시간(time)	온도 (temperature)	프리-스터링 (pre-stiring)	바이알 타입 (vial type)	흡수 (absorption)
15min	130℃	10s	15ml	보통(normal)

[0157]

[0158] TLC [MC:MeOH (9:1, v:v) Rf=0.52)], ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600MHz) δ 8.62(s, 1H) 8.17(d, 1H) 7.33(d, 1H) 3.84(t, 2H) 3.67(m, 6H)

[0159] **제조예 3: 중간체 제조**



[0160]

[0161] **4-(클로로카르보닐)-2,6-디메톡시페닐아세테이트[4-(chlorocarbonyl)-2,6-dimethoxyphenyl acetate] (S7)**

[0162] 4-아세톡시-3,5-디메톡시벤조산(4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoic acid) (0.1 g, 0.41 mmol)를 MC에 녹인 후, 여기에 싸이오닐 클로라이드(thionyl chloride) (0.036 mL, 0.49 mmol)을 천천히 dropping 하여 넣어주었다. 환류 상태에서 3~4시간 반응 후 감압하여 용매를 제거하였다. 다시 MC로 재용해 한후 1N NaOH로 층을 분리한 후, 유기층에 무수 $MgSO_4$를 넣어주었다. 필터한 다음 용매를 감압하여 제거하였다. 이 갈색 고체화합물(S7, 0.082 g, 75%)의 수득률을 얻었다.

[0163] TLC [MC:MeOH (9:1, v:v) Rf=0.99)], ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.39(s, 2H) 3.89(s, 6H) 2.28(s, 3H).

[0164] **제조예 4: 중간체 제조**



[0165]

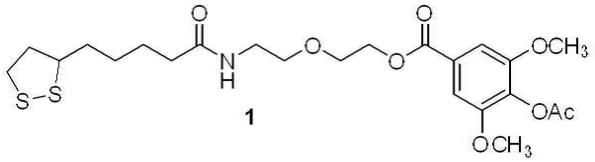
[0166] **(E)-4-(3-클로로-3-옥소프로프-1-에닐)-2-메톡시페닐 아세테이트[(E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-enyl)-2-methoxyphenyl acetate] (S9)**

[0167] 3-(4-아세톡시-3-메톡시페닐)아크릴산 [3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylic acid] (0.32 g, 1.35 mmol)를 MC에 녹인 후, 여기에 싸이오닐 클로라이드 (0.297 mL, 4.078 mmol)를 천천히 적가 하여 넣어주었다. 환류 상태에서 3~4시간 반응 후 감압하여 용매를 제거하였다. 다시 MC로 재용해 한후 1 N NaOH로 층을 분리한 후, 유기층에 무수 $MgSO_4$를 넣어주었다. 이어서 필터한 다음 용매를 감압하여 제거하였다. 이 갈색 고체화합물(s9: 0.297 g, 85.9%)의 수득률을 얻었다.

[0168] TLC [MC:MeOH (9:1, v:v) Rf=0.99)], ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.81(d, J=18.2, 2H) 7.19(d, 2H) 1.17(d,

1H) 6.48(d, J=10.8, 2H) 3.88(s, 3H) 2.33(s, 3H)

[0169] **실시예 1: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



1

[0170]

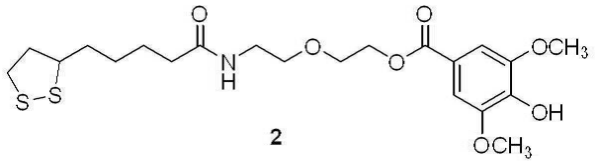
[0171] **2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜타아미도)에톡시)에틸 4-아세톡시-3,5-디메톡시벤조에이트[2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoate]**

[0172] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(2-(2-히드록시에톡시)-에틸)펜탄아미드 [5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(2-(2-hydroxyethoxy)- ethyl)pentanamide] (0.03 g, 0.102 mmol)을 5 mL 메틸렌클로라이드(MC)에 녹인 후 넣고 4℃로 유지하였다. 이 용액에 DMAP (0.031 g, 0.153 mmol)와 4-(클로로카르보닐)-2,6- 디메톡시페닐 아세테이트[4-(chlorocarbonyl)-2,6-dimethoxyphenyl acetate] (0.04 g, 0.153 mmol)을 넣고 4℃ 상태에서 4 시간 반응시켰다. 5 mL 2 N NaOH를 넣어 반응을 종결하고 5 mL MC를 이용하여 3차례 추출하였다. 2 N HCl와 포화소금물을 이용하여 유기층을 씻어주고 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 필터(filter)하였다. MC 용매를 감압하여 제거한 후 플래시 실리카(flash silica) 컬럼 크로마토그래피를 통하여 상기 화합물 1을 오일 화합물(0.034 g, 64.6%)로서 얻었다.

[0173] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.36(s, 2H) 4.56(t, 2H) 3.90(s, 6H) 3.67(m, 4H) 3.51(t, 3H) 3.18(m, 2H) 2.25(t, 2H) 2.19(s, 3H) 2.12(m, 1H) 1.68(m, 4H) 1.42(m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 22.4, 26.9, 28.8, 34.7, 36.4, 38.6, 42.9(CH_2) 56.5(CH_3×2) 56.5(CH) 63.8, 69.2(CH_2) 106.5(CH_2×2) 139.8, 147.0(CH) 152.2(CH_2×2) 166.0, 168.3 173.1(C)

[0174] HRMS-FAB+ : $C_{23}H_{33}NO_8S_2$〔MH〕+: 계산값 538.1539 측정값: 538.15398.

[0175] **실시예 2: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



2

[0176]

[0177] **2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)에톡시)에틸 4-히드록시-3,5-디메톡시벤토에이트 [2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoate]**

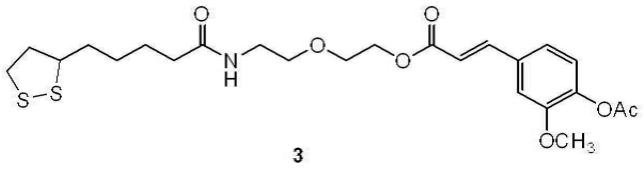
[0178] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)에톡시)에틸 4-아세톡시-3,5-디메톡시벤조에이트[2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoate] (0.1 g, 0.193 mmol)을 5 mL methanol (MeOH)에 녹인 후, 히드라진 모노히드레이트(hydrazine monohydrate) (0.020ml, 0.4266mmol)을 넣어주었다. 상온에서 3~4시간 반응 후 10 mL ethylacetate (EA)를 넣고, 5 mL 포화 $(NH_4)_2SO_4$와 5 mL 포화 소금물로 유기층을 씻어주었다. 그 후 Na_2SO_4로 수분을 잡은 뒤 필터하고 용매를 감압하여 제거하였다. 상기 화합물 2를 오일화합물(0.087g)로서 95%수율로 얻었다.

[0179] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.36(s, 2H) 4.56(t, 2H) 3.90(s, 6H) 3.67(m, 4H) 3.51(t, 3H) 3.18(m, 2H) 2.25(t, 2H) 2.12(m, 1H) 1.68(m, 4H) 1.42(m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 25.5, 29.0, 29.8, 34.7, 36.5, 38.6, 39.3, 40.4(CH2) 56.6(CH_3×2) 63.9, 69.3(CH2) 106.9(CH×2) 120.9, 139.7(CH) 146.9(CH×2)

166.5, 173.0(C)

[0180] HRMS-FAB+ : $C_{21}H_{31}NO_7S_2$〔MH〕+ 계산값 : 496.1436, 측정값: 496.1434

[0181] **실시예 3: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**

[0182] 

3

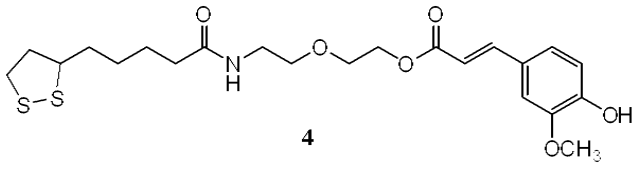
[0183] **2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)에톡시)에틸 3-(4-아세톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트 [2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate]**

[0184] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-펜탄아미드 (5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)- pentanamide) (0.2 g, 0.68 mmol)을 5 mL MC에 녹인 후 넣고 4℃로 유지하였다. 이용액에 DMAP (0.09 g, 0.817 mmol)와 (E)-4-(3-클로로-3-옥소프로프-1-에닐)-2-메톡시페닐 아세테이트 ((E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-enyl)-2-methoxyphenyl acetate) (0.26 g, 1.023 mmol을) 차례로 넣어주었다. 4℃상태에서 4 시간 반응 후, 5 mL 2 N NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 5 mL MC를 이용하여 3차례 추출 한다. 2 N HCl와 포화소금물을 이용하여 유기층을 씻어주고, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 필터하였다. MC 용매를 감압하여 제거한 후 플래시 실리카 컬럼 크로마토그래피를 통하여 상기 화합물 3을 오일화합물(0.24 g, 58.8%)로서 얻었다.

[0185] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.62(d, J=18.2, 2H) 7.01(d, 1H) 6.28(d, J=18.2, 2H) 4.46(t, 2H) 3.92(s, 6H) 3.52(m, 4H) 3.44(t, 3H) 3.19(m, 2H) 2.25(t, 2H) 2.19(s, 3H) 2.16(m, 1H) 1.78(m, 4H) 1.44(m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 20.8, 25.5, 29.0, 34.8, 36.5, 38.6, 39.3, 40.4(CH2) 56.1(CH3) 56.6(CH) 63.6(CH2) 77.2(CH2) 105.0, 111.4, 118.3, 121.5, 123.5(CH) 133.3 144.8, 151.6(CH) 166.9, 168.9, 172.9(C)

[0186] HRMS-FAB+ : $C_{24}H_{33}NO_7S_2$〔MH〕+, 계산값 : 512.1770 측정값: 512.17712

[0187] **실시예 4: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**

[0188] 

4

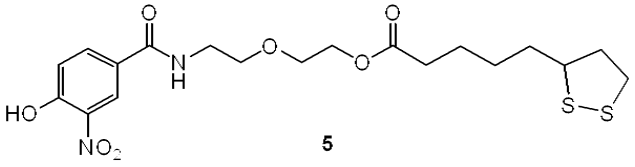
[0189] **(E)-2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)에톡시)에닐 3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)아크릴레이트 [(E)-2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate]**

[0190] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)에톡시)에틸 3-(4-아세톡시-3-메톡시페닐)아크릴레이트 (2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate) (0.1 g, 0.20 mmol)을 5 mL MeOH에 녹인 후, 히드라진 모노히드레이트 (0.021 ml, 0.43 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 3~4시간 반응 후 10 mL 에틸아세테이트(EA)를 넣고, 5 mL 포화 $(NH_4)_2SO_4$와 5 mL 포화 소금물로 유기층을 씻어주었다. 그 후 Na_2SO_4로 수분을 제거 한 뒤 필터하고 용매를 감압하여 제거하였다. 상기 화합물 4를 오일 화합물(0.082 g)로서 89%수율로 얻었다.

[0191] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 7.62(d, J=16.2, 2H) 7.01(d, 1H) 6.28(d, J=16.2, 2H) 4.46(t, 2H) 3.92(s, 6H)

3.52(m, 4H) 3.44(t, 3H) 3.19(m, 2H) 2.25(t, 2H) 2.16(m, 1H) 1.78(m, 4H) 1.44(m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 20.0, 24.3, 27.8, 33.5, 37.4, 38.1, 39.1(CH2) 54.9(CH_3) 68.5, 76.2(CH_2) 103.8, 113.6, 114.1, 122.1, 125.5 146.2(CH) 166.2, 170.1(C); HRMS-FAB+ $C_{22}H_{31}NO_6S_2$ [MH] + 계산값 : 462.1765 측정값: 462.17586.

[0192] **실시예 5 : 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



5

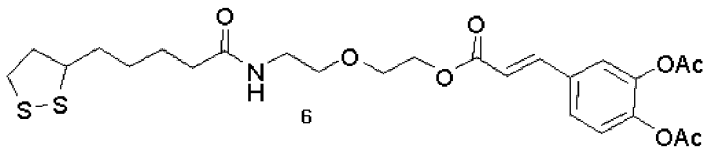
[0193]

[0194] **2-(2-(4-히드록시-3-니트로벤즈아미도)에톡시)에틸 5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노에이트 [2-(2-(4-hydroxy-3-nitrobenzamido)ethoxy)ethyl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate]**

[0195] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 4-히드록시-N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-3-니트로벤즈아미드[4-hydroxy-N-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-3-nitrobenzamide] (0.05 g, 0.189 mmol)을 5 mL MC에 녹인 후 DMAP (0.025 g, 0.209 mmol) 넣고 4℃로 유지하였다. 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 5-(1,2-디티올란-3-yl)펜타노에이트[2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate] (0.26g, 1.023mmol)을 1 mL MC에 녹인 후 앞 용액에 천천히 넣어주었다. 4℃ 상태에서 4 시간 반응 후, 5 mL 2N NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 5 mL MC를 이용하여 3 차례 추출하였다. 2 N HCl와 포화소금물을 이용하여 유기층을 씻어주고, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 필터하였다. 그 후 [MC:MeOH(9:1, v:v)] 인 용액을 전개액으로 실리카 컬럼크로마토그래피를 이용하여 상기 화합물 5를 노란색 오일화합물(0.026 g)로서 29.6% 수율을 분리하였다.

[0196] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 8.62(s 1H) 8.14(d, 1H) 6.73(d, 1H) 4.36(t, 2H) 3.78(m, 4H) 3.08(m, 2H) 2.43(t, 2H) 2.22(m, 1H) 1.98(m, 1H) 1.62(m, 4H) 1.40(m, 2H); HRMS-FAB+ $C_{19}H_{26}N_2O_7S_2$ [MH] + 계산값 : 459.1255, 측정값: 459.12542.

[0197] **실시예 6: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



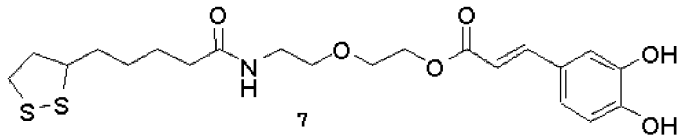
6

[0198]

[0199] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-디티올란-3-일)-N-(2-(2- 히드록시에톡시)-에틸)-펜타아미드 [5-(1,2-dithiolan-3-yl)-N-(2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl)-pentanamide] (0.2 g, 0.681 mmol)을 5 mL MC에 녹인 후 DMAP (0.091 g, 0.749 mmol)넣고 4℃로 유지하였다. (E)-4-(3-클로로-3-옥소프로프-1- 에닐)-1,2-페닐렌 디아세테이트[(E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-enyl)-1,2-phenylene diacetate) (0.40 g, 1.42 mmol] 을 1 mL MC에 녹인 후 앞 용액에 천천히 넣어주었다. 4℃ 상태에서 4 시간 반응 후, 5 mL 2 N NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 5 mL MC를 이용하여 3차례 추출 한다. 2 N HCl와 포화소금물을 이용하여 유기층을 씻어주고, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 필터하였다. 그 후 [MC:MeOH(9:1, v:v)] 인 용액을 전개액으로 실리카 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 상기 화합물 6을 노란색 오일화합물(0.14g)로서 38% 수율을 얻었다.

[0200] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.61(d, J=16, 1H) 7.09(s, 1H) 6.98(d, 1H) 6.87(d, 1H) 6.31(d, J=16, 1H) 4.25(t, 2H) 3.74(t, 2H) 3.48(t, 2H) 3.45(t, 2H) 3.06(m, 2H) 2.42(m, 1H) 2.28(s, 6H) 2.13(m, 2H) 2.03(m, 2H) 1.60(m, 2H) 1.51(m, q, 2H) 1.39(m, 2H).

[0201] **실시예 7: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



7

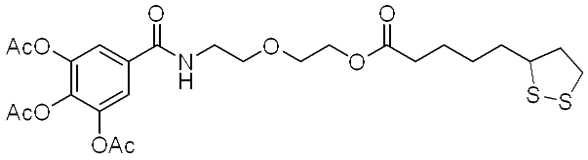
[0202]

[0203] **(E)-2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)에톡시)에틸 3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴레이토-1-에닐)-1,2-페닐렌 디아세테이트 [(E)-2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)ethoxy)ethyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylato-1-enyl)-1,2-phenylene diacetate]**

[0204] 25 mL 2-구 둥근플라스크에 (E)-2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄아미도)-에톡시)에틸 3-(3,4-디히드록시페닐)-아크릴레이토-1-에닐)-1,2-페닐렌 디아세테이트 [(E)-2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanamido)-ethoxy)ethyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl)-acrylateop-1-enyl)-1,2-phenylene diacetate] (0.13g, 0.240mmol)을 5 mL MeOH에 녹인 후 히드라진 모노히드레이트 (0.028 ml, 0.58 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 3~4시간 반응 후 10 mL ethylacetate (EA)를 넣고, 5 mL 포화 $(NH_4)_2SO_4$와 5 mL 포화 소금물로 유기층을 씻어 준다. 그 후 Na_2SO_4로 수분을 제거한 뒤 필터하고 용매를 감압하여 제거하였다. 상기 화합물 7을 오일화합물(0.082g)로서 89% 수율로 얻었다.

[0205] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 7.61(d, J=16, 1H) 7.09(s, 1H) 6.97(d, 1H) 6.87(d, 1H) 6.28(d, J=16, 1H) 4.27(t, 2H) 3.74(t, 2H) 3.48(t, 2H) 3.45(t, 2H) 3.06(m, 2H) 2.42(m, 1H) 2.28(m, 2H) 2.03(m, 2H) 1.60(m, 2H) 1.51(m, q, 2H) 1.39(m, 2H)

[0206] **실시예 8: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



9

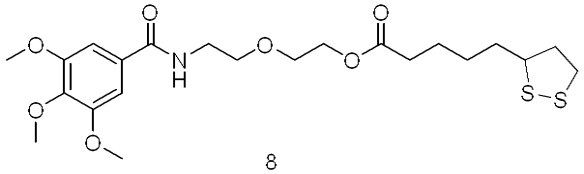
[0207]

[0208] **5-(2-(2-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노일옥시)에톡시)에틸바르바모일)벤젠-1,2,3-트리일 트리아세테이트 [5-(2-(2-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyloxy)ethoxy)ethylcarbamoyl)benzene-1,2,3-triyl triacetate]**

[0209] 50 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoic acid(0.06 g, 0.286 mmol)와 EDC(0.06 g, 0.313 mmol)를 20 mL MC에 녹인 후, 4℃로 유지하였다. 5-(2-(2-히드록시에톡시)에틸카르바모일)벤젠-1,2,3-트리일 트리아세테이트[5-(2-(2-hydroxyethoxy)ethylcarbamoyl)benzene-1,2,3-triyl triacetate] (0.1, 0.261 mmol)를 1mL MC에 녹인 후 앞 용액에 천천히 넣고, DMAP(0.05 g, 0.391 mmol)를 넣어주었다. 4℃ 상태에서 5 시간 반응 후, 5 mL NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 15 mL MC를 이용하여 3차례 추출하였다. 2 N HCl을 이용하여 유기층을 씻어주고, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 필터하였다. 그 후 용매를 감압하고 제거하여 상기 화합물 9를 오일 화합물(0.067g)로서 50.65% 수율로 얻었다.

[0210] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.612(m, 2H), 1.719(m, 2H), 1.754(m, 2H), 1.926(m, 2H), 2.057(s, 3H), 2.297(s, 6H), 2.486(m, 2H), 2.508(m, 2H), 2.573(t, 2H), 3.136(m, 1H), 3.160 (m, 2H), 3.641(t, 2H), 3.685(t, 2H), 3.685(t, 2H), 4.256(t, 2H)

[0211] **실시예 9: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



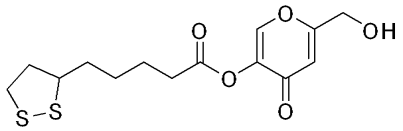
[0212] 8

[0213] **2-(2-(3,4,5-트리메톡시벤즈아미도)에톡시)에틸5-(1,2-디티올란-3-yl)펜타노에이트 [2-(2-(3,4,5-trimethoxybenzamido)ethoxy)ethyl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate]**

[0214] 25mL 2-구 둥근플라스크에 N-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)-3,4,5-트리메톡시벤즈아미드 [N-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)-3,4,5-trimethoxybenzamide] (0.15 g, 0.501 mmol)을 10mL MC에 녹인후, DMAP(0.122 g, 1.002 mmol)을 넣고 4℃로 유지하였다. 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노에이트 [2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate] (0.182 g, 0.601 mmol)을 1 mL MC에 녹인후 앞 용액에 천천히 넣어주었다. 4℃ 상태에서 5 시간 반응후, 5 mL 2 N NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 10 mL MC를 이용하여 3차례 추출하였다. 2 N HCl과 포화 소금물을 이용하여 유기층을 씻어주고, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거한 뒤 필터하고 용매를 감압하고 제거하여 상기 화합물 8을 고체화합물(0.19g)로서 79.38% 수율로 얻었다.

[0215] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.654(m, 2H), 1.710(m, 2H), 1.815(m, 2H), 1.923(m, 2H), 2.453(m, 2H), 2.614(t, 2H), 3.144(m, 2H), 3.551(m, 1H), 3.652(t, 2H), 3.702(t, 2H), 3.887(s, 3H), 3.920(s, 6H), 4.271(t,2H), 7.046(s, 2H)

[0216] **실시예 10: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



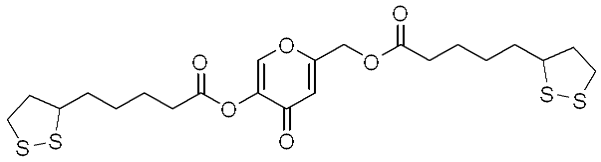
[0217] 10

[0218] **6-(히드록시메틸)-4-옥소-4H-피란-3-일5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노에이트 [6-(hydroxymethyl)-4-oxo-4H-pyran-3-yl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate]**

[0219] 50 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄산(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoic acid) (0.145 g, 0.704 mmol)와 EDC(0.202 g, 1.056 mmol)를 상온에서 20 mL MC에 녹인 다. 30 분 후, 5-히드록시-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one) (0.1 g, 0.704 mmol)를 앞 용액에 넣고, DMAP(0.172 g, 1.407 mmol)를 넣어주었다. 상온에서 5 시간 반응 후, 5 mL NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 15 mL MC를 이용하여 3차례 추출하였다. 2 N HCl을 이용하여 유기층을 씻어주고, 유기층을 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거하고 필터하였다. 그 후 [MC:MeOH(9:1, v:v)] 인 용액을 전개액으로 실리카 컬럼크로마토그래피를 이용하여 상기 화합물 10을 노란색 고체 화합물(0.1387g)로서 59.65% 수율로 얻었다.

[0220] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.532(m, 2H), 1.693(m, 2H), 1.799(m, 2H), 1.910(m, 2H), 2.633(t, 2H), 3.210(m, 2H), 3.597(m, 1H), 4.483(s, 2H), 5.303(s, 1H), 6.548(s, 1H), 7.881(s, 1H)

[0221] **실시예 11: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



[0222] 12

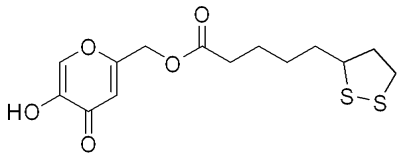
[0223] **(5-(5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노일옥시)-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸 5-(1,2-디티올란-3-yl)펜타노에이트 [5-(5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methyl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate]**

[0224] 250 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄산[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoic acid] (1.016 g, 4.926 mmol)와 EDC(1.012 g, 5.278 mmol)를 상온에서 120 mL MC에 녹인 다. 30 분 후, 5-히드록시-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one) (0.1 g, 0.704 mmol)를 앞 용액에 넣고, DMAP(0.172 g, 1.407 mmol)를 넣어주었다. 상온에서 5 시간 반응 후, 30 mL NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 120 mL MC를 이용하여 3차례 추출하였다. 2 N HCl을 이용하여 유기층을 씻어주었다. 그 후 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거한 뒤 필터하고 용매를 감압하고 제거하여 노란색 화합물(1.524g)을 39.86% 수율로 얻었다.

[0225] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.525(m, 4H), 1.714(m, 4H), 1.781(m, 4H), 1.923(m, 4H), 2.432(t, 2H), 2.621(t, 2H), 3.117(m, 2H), 3.187(m, 2H), 3.578(m, 2H), 4.85(s, 2H), 6.479(s, 1H), 7.882(s, 1H).

[0226]

[0227] **실시예 12: 하기 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 제조**



[0228] 11

[0229] **(5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-일)메틸 5-(1,2-디티올란-3-일)펜타노에이트 [(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methyl 5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoate]**

[0230] 250 mL 2-구 둥근플라스크에 5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄산[5-(1,2-dithiolan-3-yl)pentanoic acid] (0.3 g, 1.411 mmol)와 EDC(1.08 g, 5.63 mmol)를 상온에서 120 mL MC에 녹인 다. 30 분후, 5-히드록시-2-(히드록시메틸)-4H-피란-4-온 (5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one) (1.0 g, 7.04 mmol)를 앞 용액에 넣고, DMAP(1.72 g, 14.07 mmol)를 넣어주었다. 상온에서 5 시간 반응 후, 30 mL NaOH를 가하여 반응을 종결하였다. 120 mL MC를 이용하여 3차례 추출하였다. 2 N HCl을 이용하여 유기층을 씻어주었다. 그 후 무수 $MgSO_4$로 수분을 제거한 뒤 필터하고 용매를 감압하고 제거하여 갈색 오일화합물(0.120 g)을 22.89% 수율로 얻었다.

[0231] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) 1.520(m, 2H), 1.649(m, 2H), 1.738(m, 2H), 2.412(t, 2H), 2.477(m, 2H), 3.123(m, 2H), 3.553(m, 1H), 4.951(s, 2H), 6.491(s, 1H), 7.853(s, 1H).

[0232] **효과 실험**

[0233] 이하, 본 발명에 따른 상기 신규 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물의 항산화 효과, 콜린에스테라세 억제 효과, 엘라스타제 효소 저해, 티로시나제 저해 효과 등을 시험하였다. 대조군으로서 리포익산 및 폴리페놀 각각을 사용하였다.

[0234] **시험예 1: 항산화 활성측정**

[0235] 항산화 활성은 DPPH 라디칼 소거활성을 검색하는 Blois 방법을 이용하였고, 구체적인 실험방법은 다음과 같다. 우선 DPPH 2 mg에 15 ml의 에탄올을 가하여 녹인 DPPH 원액을 100 ㎕취하고 DMSO 500 ㎕와 에탄올 3000 ㎕를 혼합하여 최종으로 초기흡광도(B)를 보기 위한 DPPH용액을 만들었다. 준비된 DPPH 용액 450 ㎕를 석영 cuvette 안에 넣고 518 nm에서 초기 흡광도를 측정하였다. 이 때 초기 흡광도가 0.94~0.97범위에 오도록 알맞게 조절하되, 만약 흡광도가 0.94~0.97의 범위를 벗어나게 될 경우, 즉 초기 흡광도가 0.97이상이 되면 에탄올을 더 넣어 희석하여 측정하고, 0.94보다 낮으면 DPPH 원액을 더 넣어 초기흡광도가 0.94~0.97 사이의 값을 갖도록 조절하였다. 초기 흡광도가 알맞게 조절되면 메탄올에 녹인 시료 50 ㎕를 흡광도 값이 맞춰진 DPPH 용액이 들어있는 cuvette에 넣고 518 nm에서 10초 간격으로 10분 동안 측정하였다. 이때의 항산화 활성은 감소(reduction) %로 표기하며 다음과 같은 방법으로 계산하였다:

[0236] 항산화 활성(△A) = B(초기 흡광도) - C(시료를 넣은 용액의 흡광도)

[0237] 여기서 B는 초기흡광도인 0.94~0.97이며, C는 10분 동안 측정한 가장 낮은 흡광도를 말한다. 이렇게 구해진 △A는 다시 아래와 같은 계산식에 의해 감소(%)로 바꾸어 주었다. 이 때 감소(%)값이 80~90%의 정도의 우수한 라디칼 소거 효과를 보이면 IC50을 측정하였다. IC50 감소활성 보일 때의 시료 농도를 말하며, 이 값의 측정은 시료의 초기농도인 100 ㎍/㎖, 50 ㎍/㎖, 50 ㎍/㎖, 10 ㎍/㎖, 1 ㎍/㎖등으로 희석하여 각각의 농도에 따른 감소%를 구한 후 마이크로소프트(Microsoft)사의 오리진 프로그램(Origin program)을 이용하여 IC50 값을 얻었다.

[0238] **시험예 2: 엘라스타제 효소 저해시험(In Vitro)**

[0239] 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물에 대하여, 엘라스타제 저해효과를 측정하기 위하여 상기 추출물이 피부탄력 개선에 중요인자로 작용하는 엘라스타제 효소 활성을 억제하는 역할을 하는지를 시험하였다.

[0240] 합성기질 Methoxysuccinyl-Ala-Ala-Ala-Pro-p-Nitroanilide(8.0 mM, 25 ㎕)을 5 ㎍/ml의 인간호중구 유래 엘라스타제 함유 0.1M Hepes 완충액(pH 7.4, 0.5M NaCl 함유) 25 ㎕ 및 상기 비교예 및 실시예의 시료와 함께 37℃에서 30분간 반응시키고, 그 후 분해생성물인 4-니트로아닐린(Nitroaniline) 생성량을 마이크로플레이트 리더로 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 또한, 효소저해율을 다음 수학식 1에 따라 산출하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

$$\text{저해율}(\%) = \frac{A-B}{A} \times 100$$

[0241]

[0242] A : 시료 미첨가시의 흡광도, B: 시료첨가시의 흡광도

[0243] 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물이 리포익산 및 폴리페놀 각각의 화합물에 비하여 엘라스타제 저해활성에서 현저한 효과를 나타내었다.

[0244] **시험예 3: 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제(소 적혈구로부터)**

[0245] 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물에 대하여, AChE 억제 활성을 문헌[Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, B.; Featherstone, R.M. Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95]에 보고된 비색 측정 방법에 의해 30 ℃에서 평가하였다. 분석 용액은 0.1M 포스페이트 완충액(pH 8), 0.3 mM 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산)(DTNB, 엘만 시약), 0.02 단위의 AChE(Sigma Chemical Co., 소 적혈구로부터), 및 효소 반응의 기질로서 0.5 mM 아세틸티오콜린 요오다이드로 이루어졌다. 상기 시험 화합물을 상기 분석 용액에 가하고 30℃에서 5 분 동안 상기 효소와 예비 배양하였다. 상기 기간 후에, 상기 기질을 가하였다. 405 nm에서의 흡광도 변화를 미세플레이트 판독기 디지스캔(Digiscan) 340T를 사용하여 5 분간 기록하고, 반응 속도를 비

교하고, 시험 화합물의 존재로 인한 억제%를 계산하였다. 상기 반응 속도는 최소한 3 회 측정치를 사용하여 계산하였으며, 시험 화합물의 존재로 인한 억제%는 상기 화합물이 없는 대조군에 대해 계산하였다. 50%의 AChE 억제를 생성시키는 화합물 농도(IC50)를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0246] 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물이 리포익산 및 폴리페놀 각각의 화합물에 비하여 아세틸콜린에스테라제(AcheE) 억제 활성에서 현저한 효과를 나타내었다.

[0247] **시험예 4: 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제(인간 혈청으로부터)**

[0248] 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물에 대하여, BuChE 억제 활성을 엘만에 의해 보고된 비색 측정 방법에 의해 30 ℃에서 평가하였다. 분석 용액은 인간 혈청으로부터의 부티릴콜린에스테라제 0.01 단위, 0.1M 나트륨 포스페이트 완충액(pH 8), 0.3 mM 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산)(DTNB, 엘만 시약), 및 효소 반응의 기질로서 0.5 mM 부티릴티오콜린 요오다이드로 이루어졌다. 효소 활성을, 405 nm에서의 흡광도를 미세플레이트 판독기 디지스캔 340T를 사용하여 5 분간 측정함으로써 측정하였다. 시험 화합물을 30 ℃에서 10 분 동안 상기 효소와 예비 배양하였다. 상기 반응 속도는 최소한 3 회 측정치를 사용하여 계산하였다. IC50은 억제제가 없는 경우에 대해 효소 활성을 50% 감소시키는 각 화합물의 농도로서 정의된다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0249] 표 1에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물이 리포익산 및 폴리페놀 각각의 화합물에 비하여 부티릴콜린에스테라제(BuChE) 억제 활성에서 현저한 효과를 나타내었다.

[0250] **시험예 5: 티로시나아제 억제 효과 측정 실험**

[0251] 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물 화합물에 대하여, 티로시나아제 억제 효과를 측정하였다.

[0252] 티로신(Tyrosine)으로부터 멜라닌을 형성하는 일련된 산화반응에서 티로시나아제는 처음 티로신이 도파(Dopa)로 산화되는 과정과 다음 단계인 도파가 도파퀴논 (Dopaquinone)으로 산화되는 과정의 두 단계의 반응을 촉진하는 효소이다. 피검물질에 의해 티로시나아제 활성을 억제하여 흡광도가 감소하는 정도를 공시험액의 흡광도와 비교하여 파장 490nm에서 흡광도를 측정한다.

[0253] 사용한 시약으로서는 2,2-디(4-터트-옥틸페닐)-1-피크릴히드라질 프리 라디칼 (2,2-Di(4-tert-octylphenyl)-1-picrylhydrazyl free radical) (Aldrich Chem. Co., M.W.=618.76) 0.1 mM 용액으로서 61.88 mg을 메탄올에 용해하여 100 ㎖로 한다.

[0254] 측정방법으로서

[0255] ① 96-웰 플레이트에 0.1 mM DPPH 용액 0.15 ㎖에 시료용액 0.15 ㎖를 가하여 빨리 교반하고 25℃에서 10분간의 배양을 개시한다.

[0256] ② 그 후 560 nm에서의 흡광도 St를 측정한다.

[0257] ③ 공시험은 시료용액 대신에 증류수를 사용한 것을 상기와 똑같이 조작해 흡광도 Bt를 측정한다.

[0258] ④ 역시, 시료용액의 블랭크(Blank)는 0.1 mM DPPH 용액 대신에 메탄올을 사용해 똑같이 조작하여 흡광도 Bo를 측정한다.

[0259] 효과의 결과는 하기 수학식에 의하여 산출하였으며, 결과는 표 4와 같다:

[0260] 억제율(%) = [1-(St-So)/(Bt-Bo)] X 100

[0261] St : 시료용액의 자유라디칼 소거 후의 560 nm에서의 흡광도

[0262] Bt : 공시험용액의 자유라디칼 소거 후의 560 nm에서의 흡광도

[0263] So : 시료용액의 자유라디칼 무첨가시 반응 전의 560 nm에서의 흡광도

[0264] Bo : 공시험용액의 자유라디칼 무첨가시 반응 전의 560 nm에서의 흡광도.

[0265] 상기 시험예들의 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

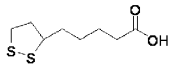
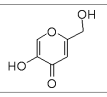
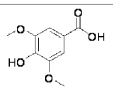
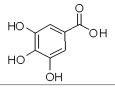
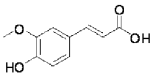
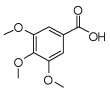
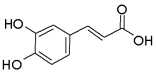
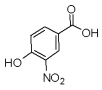
(각 샘플의 농도: 0.1 0.1mg/mL)

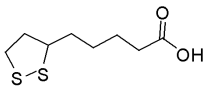
활성측정 / 화합물 내역		항산화 활성측정(%)	엘라스타제(Ealstase) 저해 (%)	아세틸콜린에스테라제 억제 (%)	부티릴콜린에스테라제 억제 (%)	티로시나아제 억제 (%)
화합물 번호	결합 화합물					
1	LA(대조군)	64.9	10.9	13.2	6.7	25
2	SA(대조군)	94.2	9.5	11.3	0	63.0
3	*@SA(대조군)	22.1	0	14.1	0	
4	FA(대조군)	92.9	15.9	7.7	0	67.2
5	@FA(대조군)	19.2	0	22.5	19.3	
6	CA(대조군)	97	0	39.8	0	
7	@CA(대조군)	22.8	69.4	0	0	47.8
8	GA(대조군)	98.6	0	31.7	0	
9	@GA(대조군)	58.4	0	0	0	62.7
10	KA(대조군)	26.7	0	0	0	65.9
11	BA(대조군)	19.4	25.9	34.3	0	
12	LA+@SA	26.6	0	2.2	54.7	69.5
13	LA+SA	56.6	0	13.7	55.9	76.7
14	LA+@FA	17.8	21.9	4.1	96	8.9
15	LA+FA	65.0	9.9	0	64.7	73.8
16	LA+HNBA	25.9	0	19.9	36	39.1
17	LA+@CA	15.7	16.6	0	78.5	113.7
18	LA+CA	89.4	0	9.02	72.1	59.2
19	LA+@GA	28.1	0	64.9	67.6	81.1
20	LA+BA	14.3	0	50.8	72.4	111.2
21	LA+KA	24.4	0	67.3	49.2	98.4
22	LA+KA+LA	14.3	2.9	0	9.6	35.2
23	KA+LA	19.5	0	23.5	63.4	84.2

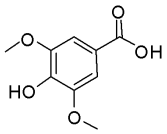
* @ 아세틸화

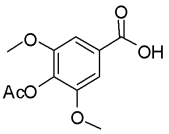
[0266]

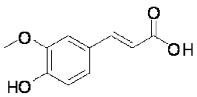
[0267] [상기 표 1에서 약자 의미 및 화합물들의 구조]

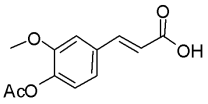
약자	full name	구조	약자	full name	구조
LA	리포산 (Lipoic acid)		KA	코직산 (Kojic acid)	
SA	시린지산 (Syringic acid)		GA	갈산 (Gallic acid)	
FA	페룰린산 (Ferulic acid)		BA	3,4,5-트리메톡시 벤조산 (3,4,5-Trimethoxy benzoic acid)	
CA	카페인산 (Caffeic acid)		HNBA	4-히드록시-3-니트로벤조산 (4-Hydroxy-3-nitroben zoic acid)	

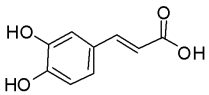
화합물 번호 1: 

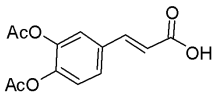
화합물 번호 2: 

화합물 번호 3: 

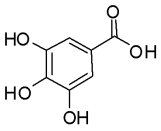
화합물 번호 4: 

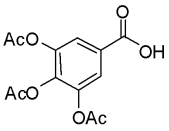
화합물 번호 5: 

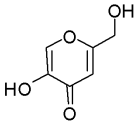
화합물 번호 6: 

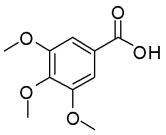
화합물 번호 7: 

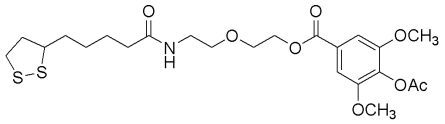
[0268]

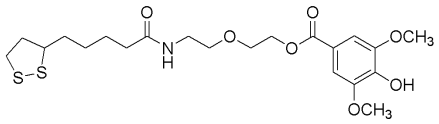
화합물 번호 8: 

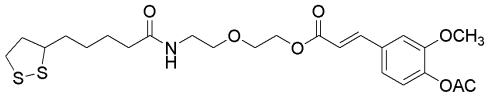
화합물 번호 9: 

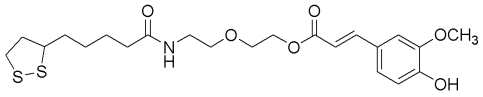
화합물 번호 10: 

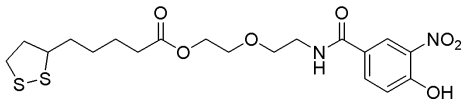
화합물 번호 11: 

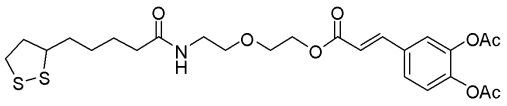
화합물 번호 12 (실시예 1): 

화합물 번호 13 (실시예 2): 

화합물 번호 14 (실시예 3): 

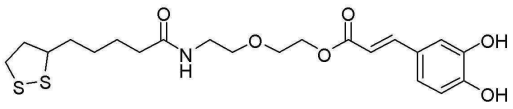
화합물 번호 15 (실시예 4): 

화합물 번호 16 (실시예 5): 

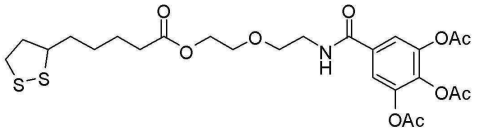
화합물 번호 17 (실시예 6): 

[0269]

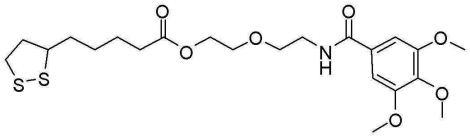
화합물 번호 18 (실시예 7):



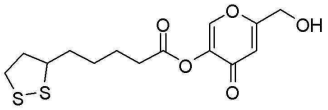
화합물 번호 19 (실시예 8):



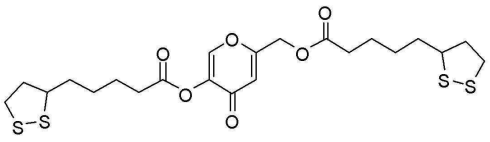
화합물 번호 20 (실시예 9):



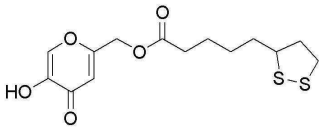
화합물 번호 21 (실시예 10):



화합물 번호 22 (실시예 11):



화합물 번호 23 (실시예 12):



[0270]

[0271] 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 실시예에서 제조된 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물은 0.1 mg/ml 농도에서 리포익산 및 폴리페놀 각각 단독으로 사용하였을 때 보다 일반적으로 우수한 부티릴콜린에스테라제 억제 효과를 나타냈다. 아세틸콜린에스테라제 억제 효과에서는 화합물 번호 19 (LA+@GA), 화합물 번호 20 (LA+BA), 화합물 번호 21 (LA+KA)가 대조군 보다 높은 활성을 보였다. 특히 화합물 번호 14 (LA+@CA)는 BChE/AChE 비율이 약 23으로 부티릴콜린에스테라제 억제 효과에 선택성이 높은 것으로 나타나고 있다. 전반적으로 부티릴콜린에스테라제 억제 효과에서는 폴리페놀의 히드록실 작용기가 아세틸 잔기로 보호된 것의 활성이 높은 경향을 보이고 있다. 티로시나제 저해 효과에서도 일반적으로 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 활성도가 높게 나타나고 있다. 특히 화합물 번호 17 (LA+@CA), 화합물 번호 20 (LA+BA), 화합물 번호 21 (LA+KA), 화합물 번호 23 (KA+LA)은 높은 티로시나제 저해 효과를 나타내고 있다. 리포익산과 폴리페놀이 결합된 화합물의 분자량은 폴리페놀에 비해 약 2배로 증가한다. DPPA 에세이를 통한 항산화 효과는 주로 폴리페놀의 자유 하드록실 기에 의하여 유발되므로 리포익산/폴리페놀 컨쥬게이트 화합물의 항산화 효과가 전반적으로 낮게 나오고 있다. 그렇지만 화합물 번호 18 (LA+CA) 화합물은 89.4%의 비교적 높은 항산화 활성을 나타내고 있다. 엘라스타제 효소 저해 효과는 활성이 없는 것으로 나타났다.