

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 4월 26일 (26.04.2018) **WIPO | PCT**



(10) 국제공개번호
WO 2018/074776 A1

(51) 국제특허분류:
C07H 17/07 (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
C12P 19/60 (2006.01) *A61K 36/82* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/011250

(22) 국제출원일: 2017년 10월 12일 (12.10.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0135301 2016년 10월 18일 (18.10.2016) KR

(71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 (**AMOREPACIFIC CORPORATION**) [KR/KR]; 04386 서울시 용산구 한강대로 106, Seoul (KR).

(72) 발명자: 홍용덕 (**HONG, Yong-Deog**); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 최민식 (**CHOI, Minsik**); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 조시영 (**CHO, Si Young**); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 김정기 (**KIM, Jeong-Kee**); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 김순영 (**KIM, Sun-young**); 03151 서울시 종로구 종로5길 58 석탄회관빌딩 10층, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

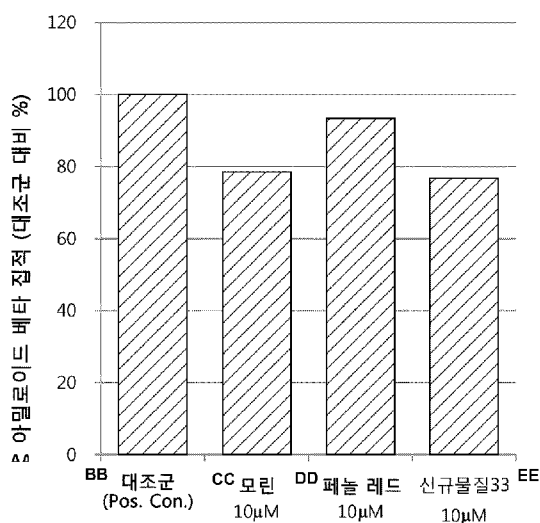
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, 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))

(54) Title: NOVEL POST FERMENTED TEA-DERIVED KAEMPFEROL-BASED COMPOUND

(54) 발명의 명칭: 후발효차 유래의 신규한 캄페롤계 화합물



AA ... Amyloid beta accumulation (% against control group)
BB ... Control group (Pos. Con.)
CC ... Morin
DD ... Phenol red
EE ... Novel substance 33

(57) Abstract: The present specification relates to a novel compound separated from post fermented tea, an isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a hydrate thereof or a solvate thereof, the compound being capable of being widely used in post fermented tea-related industries and various fields in which the compound may be used.

(57) 요약서: 본 명세서는 후발효차에서 분리한 신규한 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물에 관한 것이며, 후발효차 관련 산업 및 상기 화합물이 이용될 수 있는 각 분야에서 널리 활용될 수 있을 것이다.

WO 2018/074776 A1

명세서

발명의 명칭: 후발효차 유래의 신규한 캄페롤계 화합물 기술분야

- [1] 본 명세서는 후발효차 유래의 신규한 캄페롤계 화합물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 녹차는 잎 상태의 엽차 형태, 또는 보다 깊은 향취를 느끼기 위해 발효 상태의 차로 음용한다. 발효 녹차는 녹차 잎에 산화 처리를 수행한 것을 의미하며, 차 잎에 존재하는 산화 효소에 의하여 산화시킨 발효차, 차 잎에 존재하는 효소가 아닌 별도의 미생물에 의하여 발효시킨 후발효차를 포함한다. 발효 정도에 따라 약발효차, 반발효차, 완전발효차 등으로 구분할 수 있다. 예를 들어, 발효 녹차는 발효 형태 및 정도에 따라, 녹차, 우롱차, 홍차, 보이차 등과 같은 다양한 명칭으로 불리워진다.
- [3] 세계적인 후발효차의 제조기술 보유국가는 중국, 일본이다. 중국의 호기적 발효차는 곰팡이류(Fungi)를 발효균주로 사용하고, 주요산지는 운남성 서쌍판납이다. 일본의 호기적 발효차로는 곰팡이류(Fungi)를 발효균주로 사용하고 토야마(富山)가 주요산지인 흑차가 있고, 혐기적 발효차로는 혐기성 락토바실러스(Lactobacillus Anaerobe)를 발효균주로 사용하고 주요산지가 아와(阿波)인 번차가 있다. 또한, 혐기성 곰팡이류(Fungi Anaerobe)를 발효균주로 사용하고 주요산지가 이시즈치(石鎚)인 흑차가 있다. 중국의 보이현에서 유래된 전통 보이차는 녹차잎을 채취할 때 고의적으로 상처를 주고, 가열하여 볶은 후 적당량의 수분을 가하고 공기중의 미생물을 이용하여 자연 발효시킨다. 우리나라에서는 지리산, 보령 등에서 간헐적으로 가내수공업 형태로 발효차를 제조하여 음용하고 있다.
- [4] 발효 상태의 차는 엽차와 비교하여 향취에 있어 차이를 나타낼 뿐만 아니라, 구체적 발효 공정 및 미생물의 종류 등에 따라 유효 성분의 종류 및 함량에 있어서 큰 차이를 나타낼 수 있다. 이와 같이 다양한 화합물이 생성, 분리될 수 있다는 점 때문에, 녹차를 이용한 미지의 신규 화합물 분리 및 동정을 위한 다양한 노력이 지속되고 있는 실정이다.
- [5] 한편, 캄페롤은 플라보노이드의 하나로서, 자연계에서 다양한 식물체 내의 이차 대사체 형태로 존재한다고 알려져 있다.

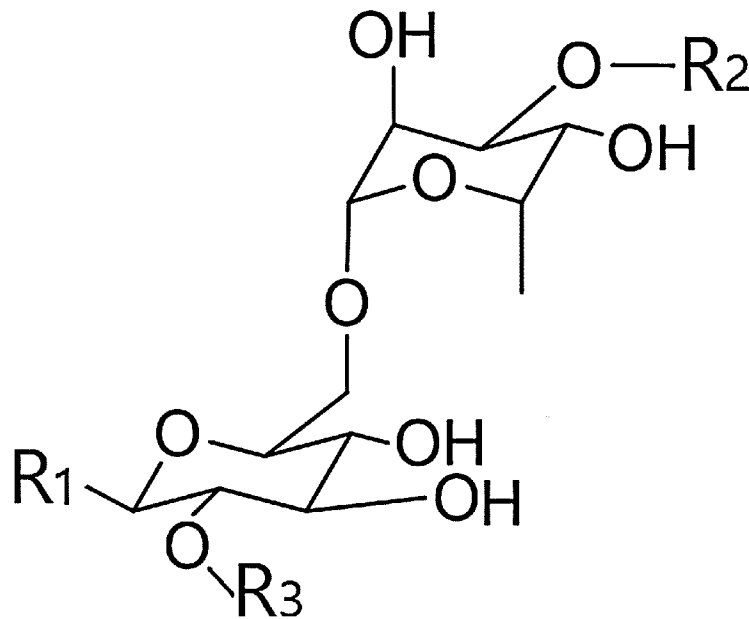
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명은 일 측면에서, 후발효차를 통해 신규한 화합물을 발굴하고 이를 산업적으로 이용하는 것을 목적으로 한다.
- [7] 본 발명은 다른 측면에서, 상기 신규한 화합물의 제조방법을 제공하여 산업적 이용가능성을 제고하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [8] 상기 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 일 측면에서, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물을 제공한다.
- [9] [화학식 1]
- [10]



- [11] 상기 화학식 1에서 R_1 은 $C_{15}H_{29}O_6$ 이며, R_2 는 $C_6H_{11}O_5$ 이며, R_3 는 $C_9H_7O_2$ 일 수 있다.
- [12] 또한, 본 발명은 다른 측면에서, 상기 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [13] 본 발명은 일 측면에서, 후발효차에서 신규한 특정 화합물을 분리한 뒤 이를 산업적으로 이용할 수 있도록 함으로써, 후발효차 관련 산업 및 상기 화합물이 이용될 수 있는 각 분야에서 널리 활용될 수 있고, 관련 소비자의 수요를 충족시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [14] 도 1은 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 MS 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- [15] 도 2는 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 1H -NMR(핵자기공명) 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- [16] 도 3은 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 ^{13}C -NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- [17] 도 4는 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 1H - ^{13}C HSQC(Heteronuclear Single Quantum Coherence) 스펙트럼을 나타낸 것이다.

- [18] 도 5는 본 발명의 일 측면에 따른 화합물의 ^1H - ^{13}C HMBC(Heteronuclear Multiple-Bond Coherence) 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- [19] 도 6은 본 발명의 일 측면에 따른 화합물이 베타 아밀로이드의 응집에 미치는 영향을 확인한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [20] 본 명세서에서 “후발효”는 차 잎에 존재하는 효소가 아닌 별도의 미생물 또는 물질에 의하여 발효시키는 것을 포함한다. 후발효차는 상기 방식에 의해 녹차를 발효시킨 것을 포함한다.
- [21] 본 명세서에서 “분획물”은 어떤 용매를 이용하여 특정 물질이나 추출물을 분획한 것 또는 분획하고 남은 것, 그리고 이들을 특정 용매로 다시 추출한 것을 포함한다. 분획 방법 및 추출방법은 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 어떤 방법도 가능하다.
- [22] 본 명세서에서 “이성질체”는 특히 광학 이성질체(optical isomers)(예를 들면, 본래 순수한 거울상 이성질체(essentially pure enantiomers), 본래 순수한 부분 입체 이성질체(essentially pure diastereomers) 또는 이들의 혼합물)뿐만 아니라, 형태 이성질체(conformation isomers)(즉, 하나 이상의 화학 결합의 그 각도만 다른 이성질체), 위치 이성질체(position isomers)(특히, 호변이성체(tautomers)) 또는 기하 이성질체(geometric isomers)(예컨대, 시스-트랜스 이성질체)를 포함한다.
- [23] 본 명세서에서 “본래 순수(essentially pure)”란, 예컨대 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체와 관련하여 사용한 경우, 거울상 이성질체 또는 부분 이성질체를 예로 들 수 있는 구체적인 화합물이 약 90% 이상, 바람직하게는 약 95% 이상, 보다 바람직하게는 약 97% 이상 또는 약 98% 이상, 보다 더 바람직하게는 약 99% 이상, 보다 더욱 더 바람직하게는 약 99.5% 이상(w/w) 존재하는 것을 의미한다.
- [24] 본 명세서에서 “약학적으로 허용 가능”이란 통상의 의약적 복용량(medicinal dosage)으로 이용할 때 상당한 독성 효과를 피함으로써, 동물, 더 구체적으로는 인간에게 사용할 수 있다는 정부 또는 이에 준하는 규제 기관의 승인을 받을 수 있거나 승인 받거나, 또는 약전에 열거되거나 기타 일반적인 약전에 기재된 것으로 인지되는 것을 의미한다.
- [25] 본 명세서에서 “약학적으로 허용 가능한 염”은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 갖는 본 발명의 일 측면에 따른 염을 의미한다. 상기 염은 (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성되거나; 또는 아세트산, 프로파이온산, 헥사노산, 시클로펜테인프로피온산, 글라이콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 1,2-에테인-디설폰산,

2-히드록시에테인설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄페설폰산, 4-메틸바이시클로 [2,2,2]-oct-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로파이온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산과 같은 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함할 수 있다.

[26] 본 명세서에서 “수화물(hydrate)”은 물이 결합되어 있는 화합물을 의미하며, 물과 화합물 사이에 화학적인 결합력이 없는 내포 화합물을 포함하는 광범위한 개념이다.

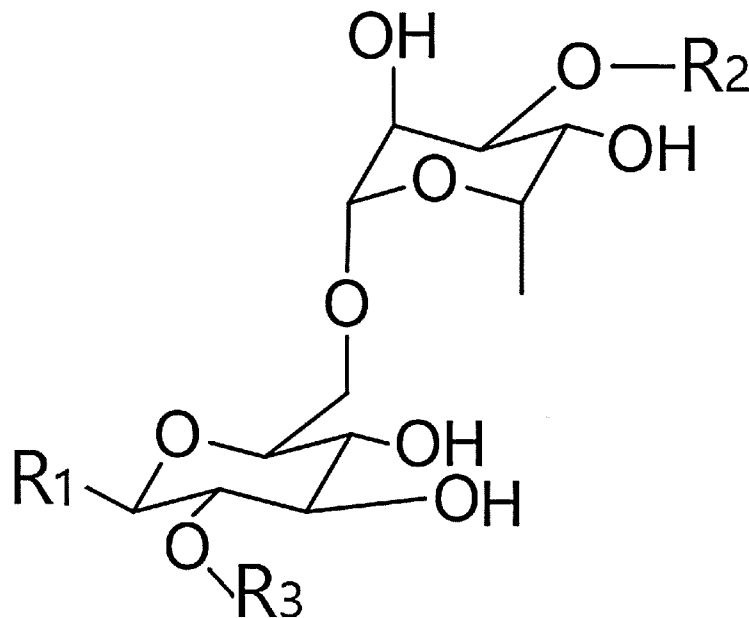
[27] 본 명세서에서 “용매화물”은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다.

[28]

[29] 본 발명은 일측면에서, 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물을 제공한다.

[30] [화학식 1]

[31]

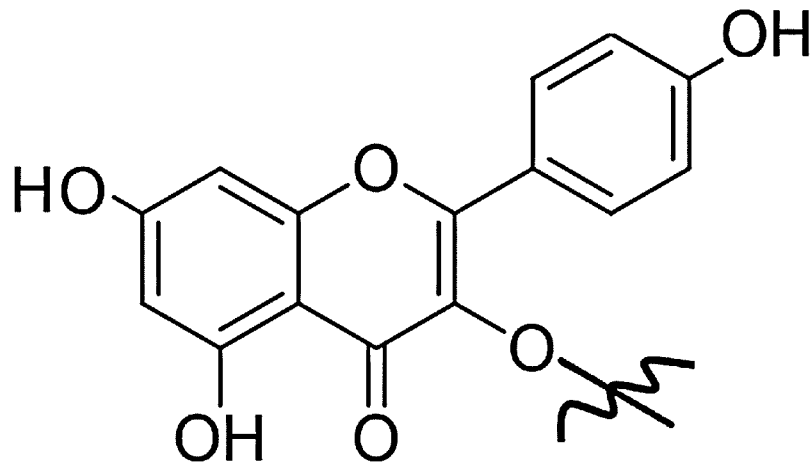


[32] 상기 화학식 1에서 상기 화학식 1에서 R_1 은 $C_{15}H_9O_6$ 이며, R_2 는 $C_6H_{11}O_5$ 이며, R_3 는 $C_9H_7O_2$ 일 수 있다.

[33] 일 구현 예에 의하면, 상기 R_1 은 하기 화학식 2의 화합물일 수 있다.

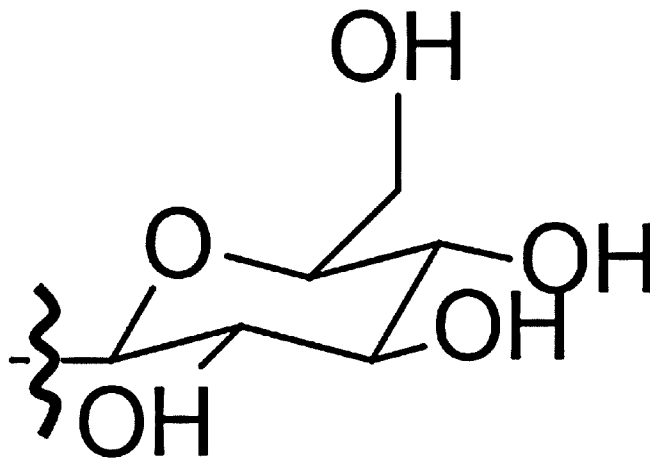
[34] [화학식 2]

[35]

[36] 다른 구현 예에 의하면, 상기 R_2 는 하기 화학식 3의 화합물일 수 있다.

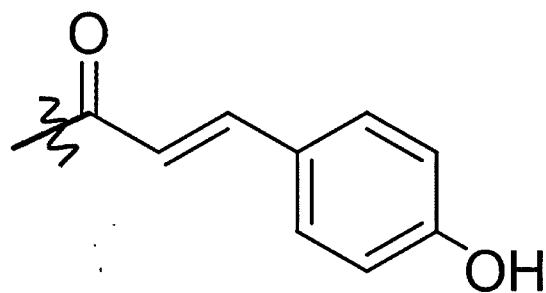
[37] [화학식 3]

[38]

[39] 상기 R_3 는 하기 화학식 4의 화합물일 수 있다.

[40] [화학식 4]

[41]

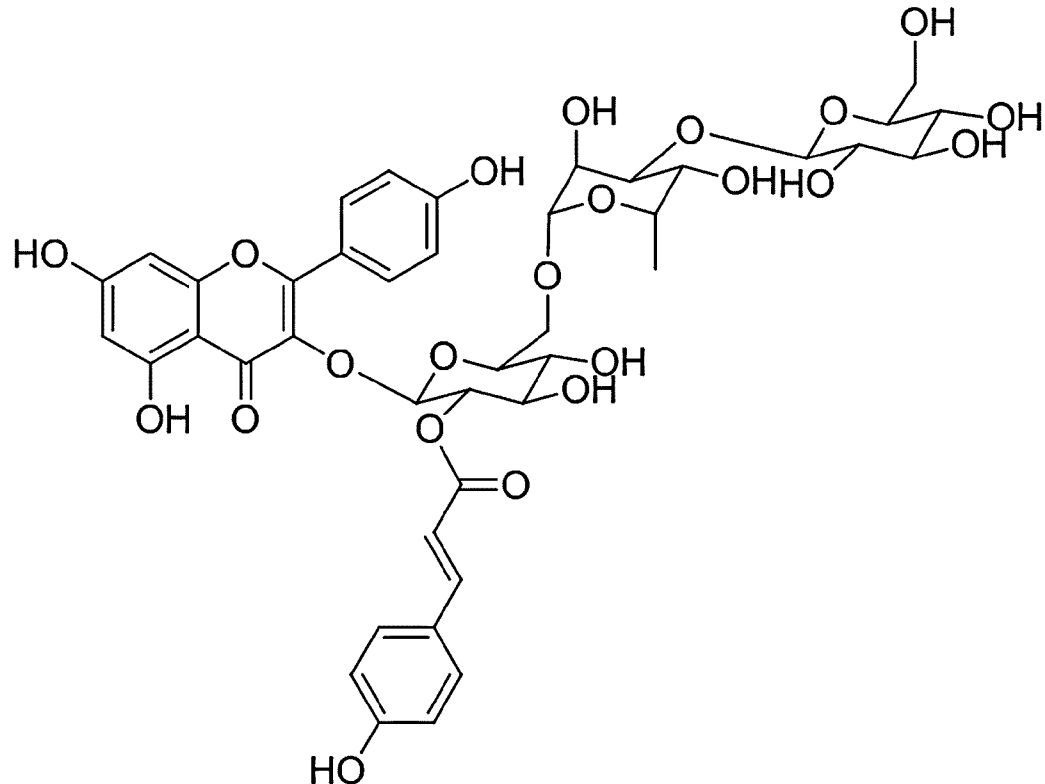


[42] 다른 구현 예에 의하면, 상기 화합물은

[43] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드](Kaempferol3-O-[2-O''-(E)-p-coumaroyl][beta-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-O-beta-D-glucopyranoside])일 수 있다. 상기 화합물은 하기 화학식과 같이 표시할 수 있다.

[44] [화학식 5]

[45]



[46] 본 발명은 일 측면에서, 상기 화합물은 기존에 알려지지 않은 신규한 물질로서, 본 발명자들은 후발효차에 대한 지속적인 연구 끝에 신규한 물질을 발굴 및 분리해낸 것이다. 본 발명의 일 측면에 따른 상기 화합물은 베타 아밀로이드 응집을 억제하는 등의 유용성을 발휘하며(도 6 참조), 베타 아밀로이드 응집 등은 의약 및 관련 분야에서 임상적으로 응용할 수 있는 특성이므로, 상기 화합물을 산업적으로 이용할 수 있음을 명확히 알 수 있다. 상기 화합물에 관한 유용성에 대해 추가적으로 연구할 경우 다양한 산업 분야에 활용할 수 있을 것으로 예상된다.

[47] 일 구현 예에 의하면, 상기 화합물의 함량은 이를 포함하는 조성물 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 이상, 0.05 중량% 이상, 0.1 중량% 이상, 0.2 중량% 이상, 0.3 중량% 이상, 0.4 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 0.7 중량% 이상, 0.9 중량% 이상, 1.0 중량% 이상, 1.3 중량% 이상, 1.5 중량% 이상, 1.7 중량% 이상, 2.0 중량% 이상, 2.2 중량% 이상, 2.5 중량% 이상, 2.8 중량% 이상, 3.0 중량% 이상, 3.3

중량% 이상, 3.5 중량% 이상, 3.8 중량% 이상, 4.0 중량% 이상, 4.5 중량% 이상, 5.0 중량% 이상, 5.5 중량% 이상, 6.0 중량% 이상, 8.0 중량% 이상, 10 중량% 이상, 12 중량% 이상, 15 중량% 이상, 또는 20 중량% 이상일 수 있다. 또한, 18 중량% 이하, 15 중량% 이하, 12 중량% 이하, 10 중량% 이하, 8.0 중량% 이하, 6.0 중량% 이하, 5.5 중량% 이하, 5.0 중량% 이하, 4.5 중량% 이하, 4.0 중량% 이하, 3.8 중량% 이하, 3.5 중량% 이하, 3.3 중량% 이하, 3.0 중량% 이하, 2.8 중량% 이하, 2.5 중량% 이하, 2.2 중량% 이하, 2.0 중량% 이하, 1.7 중량% 이하, 1.5 중량% 이하, 1.3 중량% 이하, 1.0 중량% 이하, 0.9 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.7 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 0.2 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.05 중량% 이하, 또는 0.03 중량% 이하일 수 있다.

[48] 본 발명은 다른 측면에서, 상기 화합물, 이의 이성질체, 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 수화물 또는 이들의 용매화물의 제조 방법을 제공한다. 상기 제조 방법은 합성, 천연물에서의 분리 등을 포함할 수 있다.

[49] 일 구현 예에 의하면, 상기 제조 방법은 녹차를 발효시킨 후 분리하는 것일 수 있다. 상기 제조방법은, 녹차 잎에 발효균을 접종하고 발효시킨 후 열풍으로 건조시킨 뒤 숙성시키는 과정을 포함할 수 있고, 숙성 이후 추출 및 분획을 거쳐 상기 화합물을 분리하는 과정을 포함할 수 있다.

[50] 상기 추출 및 분획은 물, 유기용매 등을 이용하는 것일 수 있고, 당업자에게 알려진 어떠한 방법도 적용이 가능하다.

[51] 다른 측면에 의하면, 상기 분획은 상기 추출 이후에 하는 것일 수 있고, 케톤으로 분획하는 것일 수 있으며, 케톤으로 분획한 것을 다시 알코올(예를 들어, 에탄올)로 추출한 것일 수도 있다. 상기 케톤은 아세톤, 카르본(carvon), 풀레곤(pulegone), 이소론기폴라논(isolongifolanone), 2-헵타논, 2-펜타논, 3-헥사논, 3-헵타논, 4-헵타논, 2-옥타논, 3-옥타논, 2-노나논, 3-노나논, 2-운데카논, 2-트리데카논, 메틸이소프로필케톤, 에틸이소아밀케톤, 부틸리덴 아세톤, 메틸헵테논, 디메틸옥테논, 게라닐 아세톤, 파르네실 아세톤, 2,3-펜타디온, 2,3-헥사디온, 3,4-헥사디온, 2,3-헵타디온, 아밀시클로펜타논, 아밀시클로펜테논, 2-시클로펜틸 시클로펜타논, 헥실시클로펜타논, 2-n-헵틸시클로펜타논, cis-자스몬, 디히드로자스몬, 메틸코릴론, 2-tert-부틸시클로헥사논, p-tert-부틸시클로헥사논, 2-sec-부틸시클로헥사논, 셀러리 케톤, 크립톤, p-tert-펜틸시클로헥사논, 메틸시클로시트론, 네론, 4-시클로헥실-4-메틸-2-펜타논, 옥사이드 케톤, 에목시 프론, 메틸나프틸케톤, α -메틸아니살아세톤, 아니실 아세톤, p-메톡시 페닐 아세톤, 벤질리덴 아세톤, p-메톡시아세토페논, p-메틸아세토페논, 프로피오페논, 아세토페논, α -다이나스콘(Dynascone), 일리톤(Iritone), 아이오논(ionone), 슈도아이오논(Pseudoionone), 메틸아이오논, 메틸일리톤, 2,4-디-tert-부틸시클로헥사논, 알릴아이오논, 2-아세틸-3,3-디메틸노르보르난, 베르베논, 펜콘(fenchon), 시클로펜타데카논, 시클로헥사데세논 등을 포함할 수

있고, 당업계에서 일반적으로 사용될 수 있는 용매로서의 케톤류 및 이들의 혼합물을 모두 포함할 수 있으며, 바람직하게는 아세톤일 수 있다.

- [52] 다른 구현 예에 의하면, 상기 발효는 후발효 방식에 의한 것일 수 있다. 상기 후발효는 균주 접종에 의한 것일 수 있고, 상기 균주는 사카로마이세스속(*Saccharomyces* sp.), 바실러스속(*Bacillus* sp.) 락토바실러스속(*Lactobacillus* sp.) 및 루코노스톡속(*Leuconostoc mesenteroides* sp.)으로부터 선택되는 균주일 수 있고, 바람직하게는 사카로마이세스 세레비자이(*Saccharomyces cerevisiae*), 락토바실러스 카세이(*Lactobacillus casei*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 락토바실러스 불가리우스(*Lactobacillus bulgarius*) 및 루코노스톡 메센테로이데스(*Leuconostoc mesenteroides*)로부터 선택될 수 있다.

[53]

- [54] 이하, 실시예, 및 실험예를 들어 본 명세서의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 이들 예는 본 명세서에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 명세서의 범주 및 범위가 하기 예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[55]

- [56] [실시예 1] 후발효차 시료의 제조

- [57] 녹차(*Camellia sinensis* var. Yabukita) 잎으로 만든 녹차에 물을 첨가하여 수분 함량을 40중량%으로 조정하였다. 여기에 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 5×10^6 cfu/g을 접종하고, 50°C에서 3일간 발효시킨 후 80°C에서 4일간 발효시켰다.
- [58] 상기 숙성된 차 시료를 15초 동안 분쇄하고, 메쉬 사이즈 1mm의 스테인리스 체로 걸렀다. 이후 분쇄된 50mg을 1.5ml Eppendorf tube 넣고 1ml의 탈이온수를 첨가하여 60°C 항온 수조에서 30분간 일정 속도로 교반한 후, 25°C 13,000rpm에서 15분간 원심분리하였다. 건조시킨 발효 녹차 추출물에서 물에 녹지 않는 부분만을 분리하였다.

[59]

- [60] [실시예 2] 분획물 수득 및 화합물 분리

- [61] 상기 후발효차 시료 150g을 아세톤으로 분획하여 카테킨 유도체 및 카페인을 제거하고 다른 화합물들이 농축된 가용물을 수득하였다. 상기 아세톤 가용물 40g에 대해서 일차적으로 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 이용하여, 클로로포름:메탄올의 5:1 (v/v) 혼합물을 용매로 분획물을 얻었다.

- [62] 카페인이 제거된 클로로포름:메탄올 5:1 (v/v) 분획물 8.9 g을 대용량 고성능 역류크로마토그래피(high-performance countercurrent chromatography, HPCCC, Dynamic Extractions Ltd, UK)를 이용하여 분획하였다. 이때 사용한 용매는 n-hexane-TBME(Methyl tert-butyl ether)-BuOH-MeCN-Water (0.25:3:1:1:5, v/v)이었고, 유속은 25 ml/min으로 하였다. 상기 조건을 이용하여 총 10개의 하위 분획을 나누었으며, 각 분획을 다시 소용량 HPCCC(Dynamic Extractions Ltd,

UK), HPLC(High-performance liquid chromatography), 세파덱스(sephadex) LH-20컬럼(GE Healthcare Bio-Sciences, Sweden) 등을 사용하여 각 분획에 함유된 성분을 분리하였다.

- [63] 그 결과, 상기 분획물로부터 기존에 알려지지 않은 화합물인, 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드](Kaempferol3-O-[2-O''-(E)-p-coumaroyl][beta-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-O-beta-D-glucopyranoside])를 분리할 수 있었으며, ^1H , ^{13}C -NMR(nuclear magnetic resonance spectroscopy), UV(ultraviolet spectroscopy), ESI-MS(Electro Spray Ionization Mass Spectroscopy)를 이용하여 구조를 동정하여 각 화합물의 구조를 규명하였다. ^1H 및 ^{13}C 핵자기공명(nuclear magnetic resonance, NMR)의 경우 용매(solvent)로 methanol-d₃을 사용하였고, 기기는 Bruker Advance DPX-500(BRUKER사, USA)를 사용하였다. 각 화합물의 MS 스펙트럼은 6200 Series Accurate-Mass Time-of-Flight (TOF) LC/MS(Agilent, US)를 이용하여 분석하였다.
- [64] 분석 결과, 상기 각 화합물은 기존에 알려지지 않은 신규한 화합물로서, $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_{22}$ 의 분자량 902.2481인 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]로 확인되었다.
- [65] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 화학식 및 NMR 데이터는 아래와 같다.

Oc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)Oc2c(O)c(O)c3c2O[C@H]4[C@@H](OC[C@H]5[C@H](O)[C@H](OC[C@H]6[C@H](O)[C@H](O)[C@H]6O)[C@@H](O)[C@H]5O)[C@H](O)[C@H]4O

[67] [표 1]

Position		¹³ C-NMR		¹ H-NMR
2		161.26		
3		135.07		
4		179.31		
5		161.5		
6		99.87		6.17 (H6, brs)
7		165.74		
8		94.8		6.35 (H8, brs)
9		158.58		
10		105.84		
1'		122.72		
2', 6'		132.29		7.99 (H2'/H6', d, $J = 8.3$ Hz)
3', 5'		116.27		6.87 (H3'/H5', d, $J = 8.3$ Hz)
4'		158.69		
p-coumaric acid				
1'''		127.3		
2''', 6'''		131.2		7.45 (H2'''/H6''', d, $J = 8.1$ Hz)
3''', 5'''		116.82		6.80 (H3'''/H5''', d, $J = 8.1$ Hz)
4'''		161.26		
7'''		115.31		6.35 (H7''', d, $J = 15.7$ Hz)
8'''		146.88		7.67 (H8''', d, $J = 15.7$ Hz)
C=O		168.79		
Glc1				
1''		101.55		5.46 (H1'', d, $J = 7.8$ Hz)
2''		74.14		5.34 (H2'', t, $J = 9$ Hz)
3''		73.25		3.76 (H3'', d, $J = 10.4$ Hz)
4''		70.47		3.85 (H4'', m)
5''		75.51		3.73 (H5'', m)
6''		67.54		3.76 (H6'', brd, $J = 10.4$ Hz)

				3.54 (H6'', m)
Rha				
1'''		101.85		4.60 (H1'''', brs)
2'''		71.34		3.95 (2'''', m)
3'''		83.09		3.61 (H3'''', dd, $J = 9, 3$ Hz)
4'''		72.6		3.46 (H4'''', m)
5'''		69.49		3.54 (H5'''', m)
6'''		18.08		1.19 (H6'''', d, $J = 6$ Hz)
Glc2				
1''''		105.74		4.40 (H1''''', d, $J = 7.5$ Hz)
2''''		75.4		3.25 (H2''''', m)
3''''		77.6		3.36 (H3''''', m)
4''''		70.84		3.36 (H4''''', m)
5''''		77.6		3.25 (H5''''', m)
6''''		62.05		3.71 (H6''''', m)

[68] 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 MS 스펙트럼은 도 1과 같이 나타났고, ¹H-NMR 스펙트럼 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 각각 도 2 및 도 3으로 나타났으며, HSQC(Heteronuclear Single Quantum Coherence) 스펙트럼은 도 4와 같으며, HMBC(Heteronuclear Multiple-Bond Coherence) 스펙트럼은 도 5와 같았다.

[69]

[70] [실험예 1] 베타 아밀로이드 응집 효능 실험

[71] 상기

캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 베타-아밀로이드 응집 저해 효과를 형광분석법(ThioflavinT assay)으로 확인하였다.

[72] 구체적으로, 베타-아밀로이드(Aβ1-42, AnaSpec Inc, USA)를 입수하여 0.1

mg/ml 의 농도로 사용하였으며, 사용 전 -80 °C에 보관하였다. DMSO에

모린(Morin, 20μM), 페놀레드(Phenol Red, 20μM),

캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드] (1mg/ml) 각각을 희석하여 상기 농도로 조절하였다.

[73] Aβ1-42 응집 억제 정도를 특정하기 위하여 0.01 M 인산소다 완충용액 50 μl에

상기 농도로 준비된 각각의 화합물을 10 μ M이 되도록 희석한 후, 0.1 mg/ml 의 A β 1-42를 40 μ l 가한 뒤, 2 mM 티오플라빈T(ThioflavinT) 10 μ l를 가하여 37 °C 에서 5분 간격으로 150 분 동안 형광분광 분석기(RF-5300PC, SHIMADZU CORPORATION, Japan)로 형광을 측정하였다.

[74] 그 결과는 아래 표 및 도 6과 같이 나타났다.

[75] [표2]

	Increased RFU	Increased RFU (% of Pos.Cont.)
Pos.Cont.	14595	100.0
신규물질33	11235	77.0
Morin	11471	78.6
Phenol Red	13655	93.6

[76] 상기 표에서 RFU는 relative fluorescence unit이고 “Increased RFU”는 응집된 베타아밀로이드의 양을 나타내며, “Increased RFU (% of Pos.Cont.)”는 응집된 베타아밀로이드의 양을 양성 대조군과 대비한 백분율 값을 나타낸다. “신규물질 33”은

캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노 피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]를 나타낸다.

[77] 즉, 양성 대조군(positive control, “Pos.Cont.”로 표시, 화합물 처리 없이 베타아밀로이드만 응집시킨 것)의 응집을 100%로 보았을 때 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노 피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]은 양성 대조군보다 23.0 % 정도 응집을 억제하는 효과를 보였다. 이 결과는, 기존에 알려진 억제제인 Morin (21.4 %), Phenol red (6.4 %) 보다 더 우수한 베타아밀로이드 응집 억제 효능이 있음을 나타낸다. 따라서, 상기 화합물은 상기와 같은 유용성을 가지고 있는 바, 관련 산업 분야에 다양하게 활용될 수 있는 것이다.

[78]

[79] [실험예 2] 피부 누적 자극 실험

[80] 상기

캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노 피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]의 피부누적 자극성 여부를 확인하고, 피부에 사용할 수 있는 농도 범위를 산출하기 위해 HRIPT(Human repeated insult patch tests)을 실시하였다.

[81] 구체적으로, 건강한 성인 피검자 15인을 무작위로 선정하고, 상기 화합물이 0.5중량%, 1중량%, 3중량%씩 포함된 시험용 조성물(상기 화합물 이외에 유화제, 안정제, 정제수 등을 포함하는 피부용 조성물)을 챔버(IQ chamber, Epitest Ltd, 핀란드) 당 20 μ l씩 적하하고, 피검자의 등상부 우측 부위에 첩포한 후 24시간

경과하면, 새로운 첩포로 교환하였다. 이러한 방법으로, 1주일에 3회씩 총 3주간 9회의 첩포를 진행하면서 매회 첩포 전후의 피부 반응을 검사하였고, 최종 첩포 제거 후 48시간까지 피부 반응을 확인하였으며, 평균 반응도를 구하였다.

[82] 그 결과는 아래 표와 같았다.

[83] [표3]

시험물질 및 함량	±, +, 또는 ++ 반응도가 나타난 피검자수(단위: 명)									평균반응 도
	1회	2회	3회	4회	5회	6회	7회	8회	9회	
대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
신규물질 33 0.5중량%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
신규물질 33 1중량%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
신규물질 33 3중량%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

반응도-: 음성(반응 없음)±: 의심스러운 또는 미미한 홍반 등+: 약한 반응 (소수포를 동반하지 않음), 홍반, 구진++: 중증도 반응 (소수포를 동반함), 홍반, 구진, 소수포 +++: 강한 반응, 대수포 반응
평균반응도 계산식
평균반응도 = [(반응도를 나타낸 피검자수와 반응지수를 곱한 값의 총합) / (총 피검자수 X 최고점수(4점))] X 100 / 검사회수(9회)
상기 식에서 반응도가 -이면 반응지수는 0, 반응도가 ±이면 반응지수는 1, 반응도가 +이면 반응지수는 2, 반응도가 ++이면 반응지수는 4로 함. 평균반응도가 3 미만일 때 안전한 조성물로 판정함

[84] 상기 피부반응은 국제접촉피부염 연구(ICDRG; International Contact Dermatitis Research Group)의 기준에 따라 판정하였다. 상기 표에서 “신규물질 33”은 캄페롤3-O-[2-O"-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드]를 나타낸다. 즉, 상기 물질은 상기 함량 범위에서 모두 (-) 반응도를 나타내었고(±, +, ++, 또는 +++ 반응도가 나타난 피검자가 없음), 이를 통해 상기 물질이 피부 누적 자극이 없어, 피부에 안전하게 사용할 수 있음을 알 수 있었다.

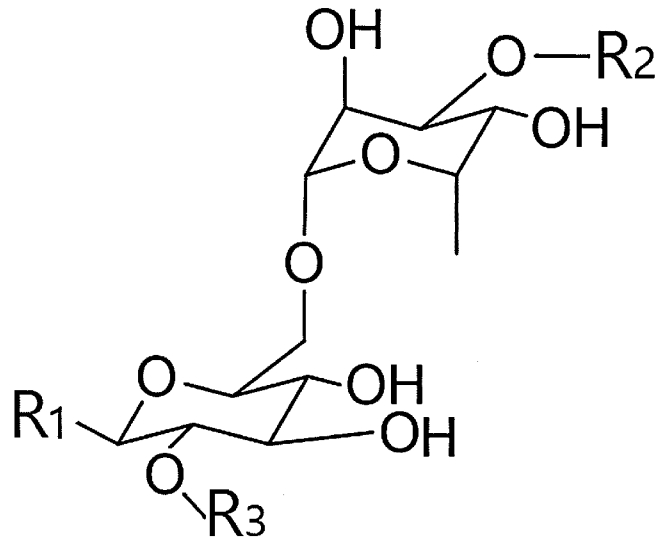
[85]

- [86] 이상으로 본 명세서의 특정한 실시예 등을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 명세서의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 명세서의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물

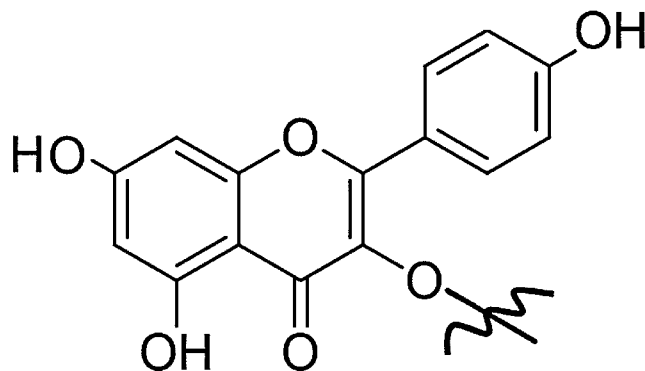
[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R_1 은 $C_{15}H_{9}O_6$ 이며, R_2 는 $C_6H_{11}O_5$ 이며, R_3 는 $C_9H_7O_2$ 인, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 R_1 은 하기 화학식 2의 화합물인, 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물

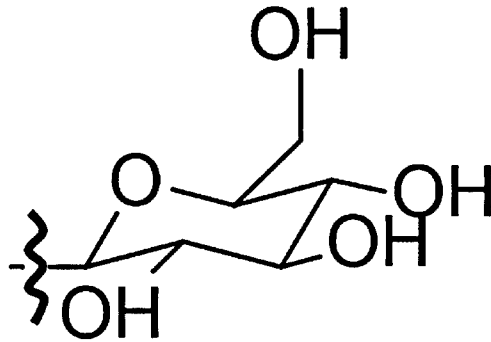
[화학식 2]



[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 R_2 는 하기 화학식 3의 화합물인, 화합물, 이의

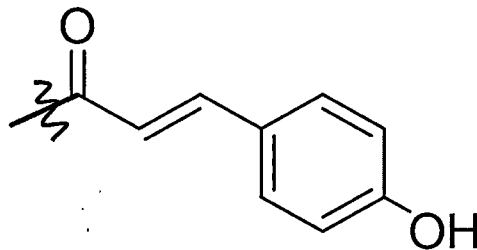
이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물

[화학식 3]



[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 R₃는 하기 화학식 4의 화합물인, 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물

[화학식 4]



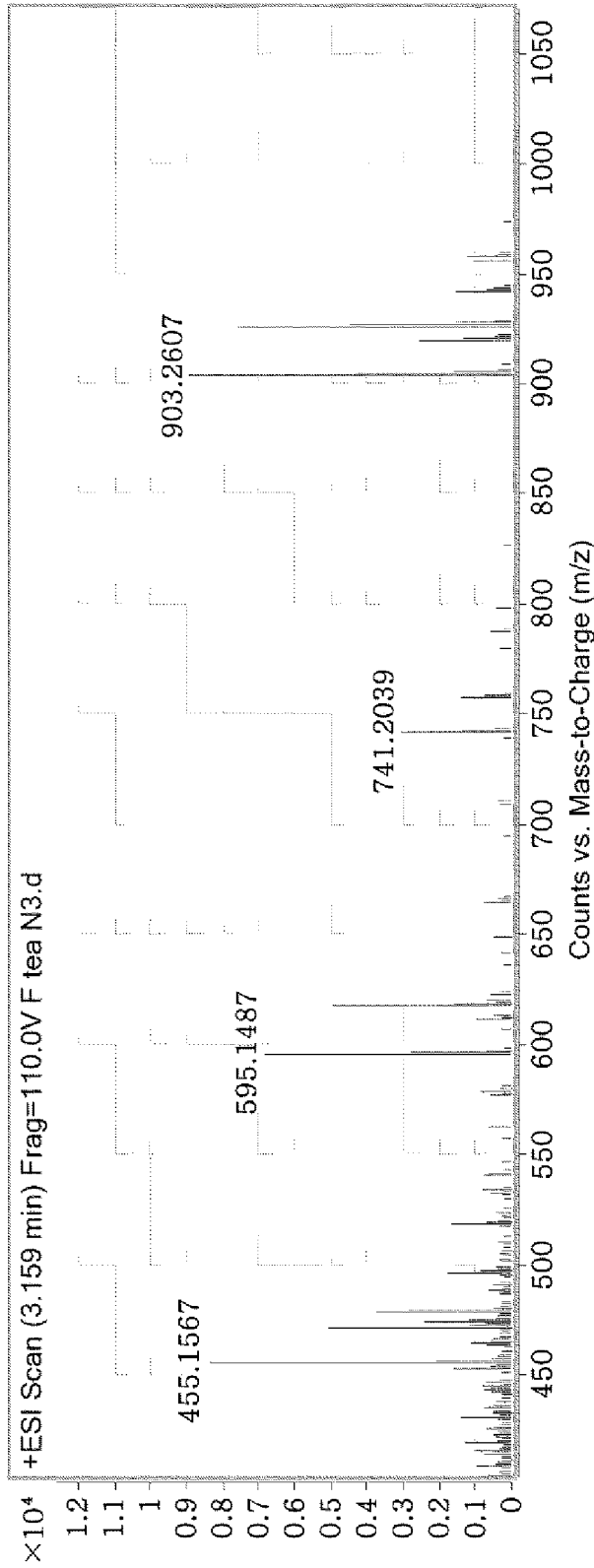
[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 화합물은 캄페롤3-O-[2-O''-(E)-p-쿠마로일][베타-D-글루코피라노실-(1→3)-O-알파-L-람노피라노실-(1→6)-O-베타-D-글루코피라노사이드](Kaempferol3-O-[2-O''-(E)-p-coumaroyl][beta-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-alpha-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-O-beta-D-glucopyranoside])인 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물, 또는 이의 용매화물.

[청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물의 제조 방법.

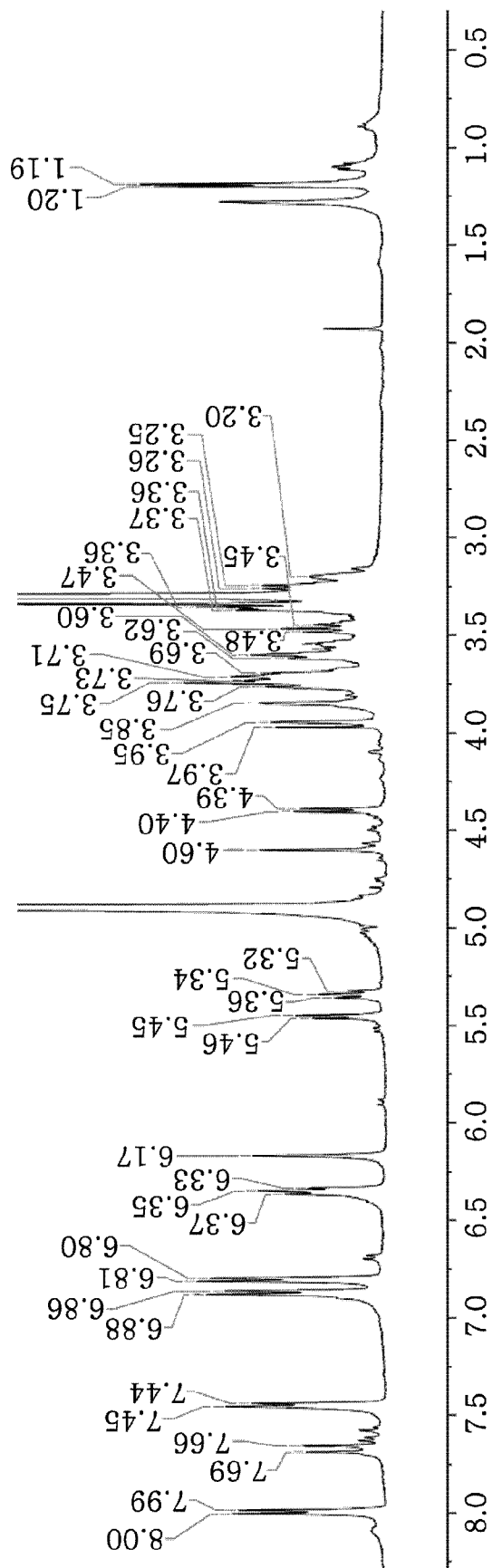
[청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 제조 방법은 녹차를 발효시킨 후 분리하는 것인, 제조 방법.

[청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 발효는 후발효 방식에 의한 것인, 제조 방법.

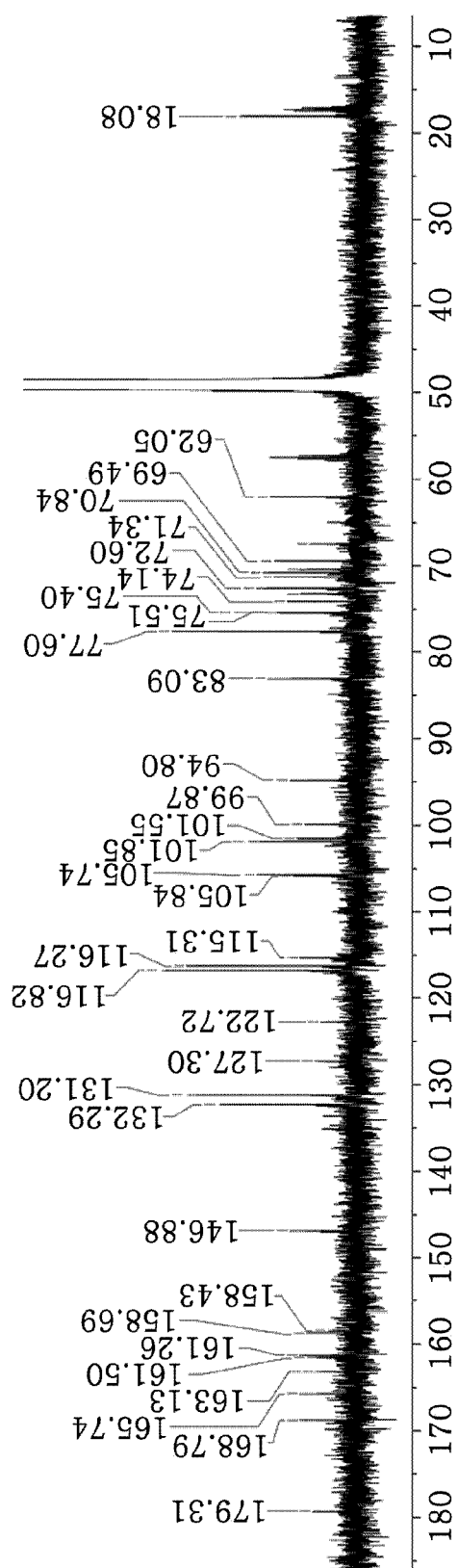
[도1]



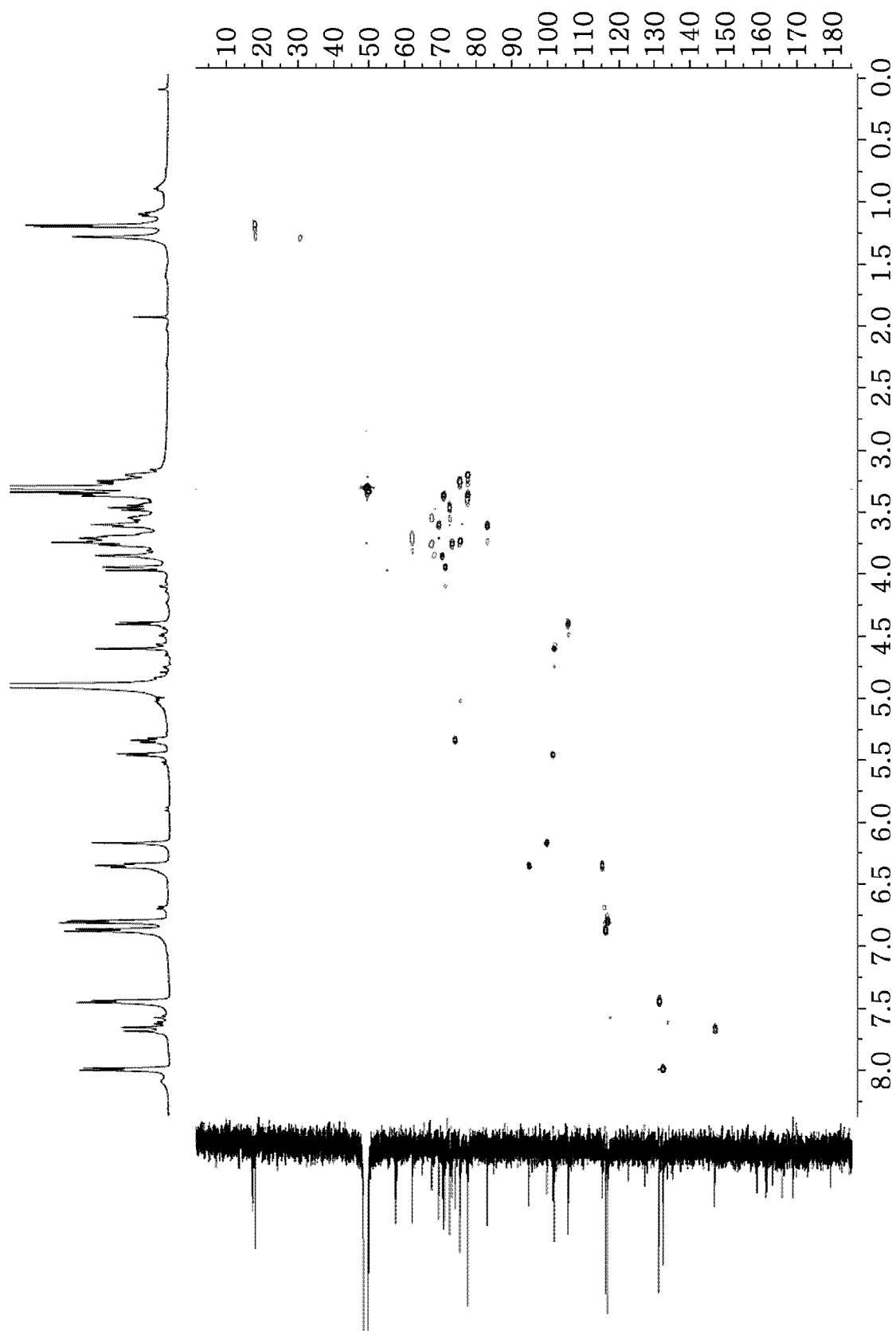
[도2]



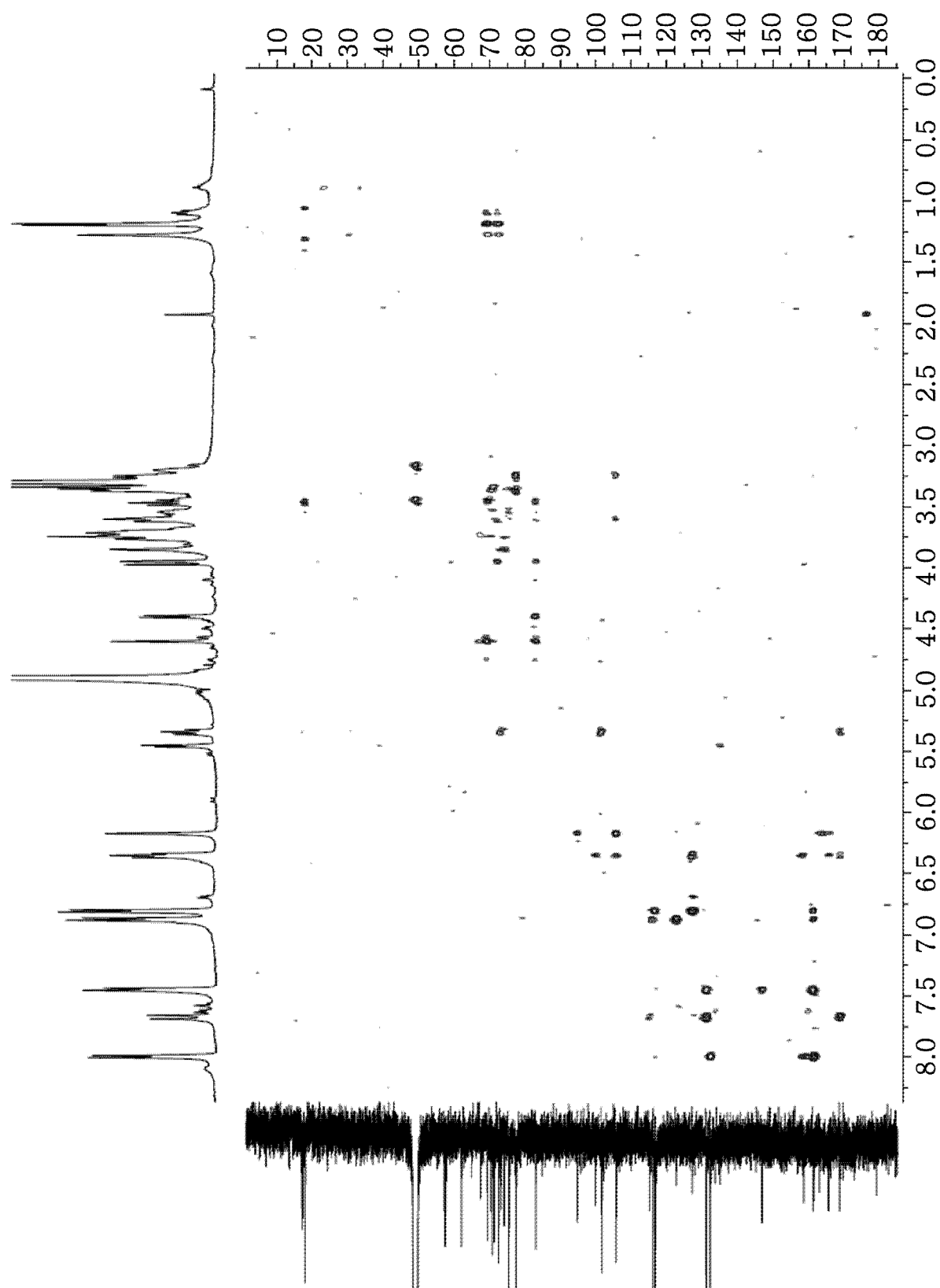
[도3]



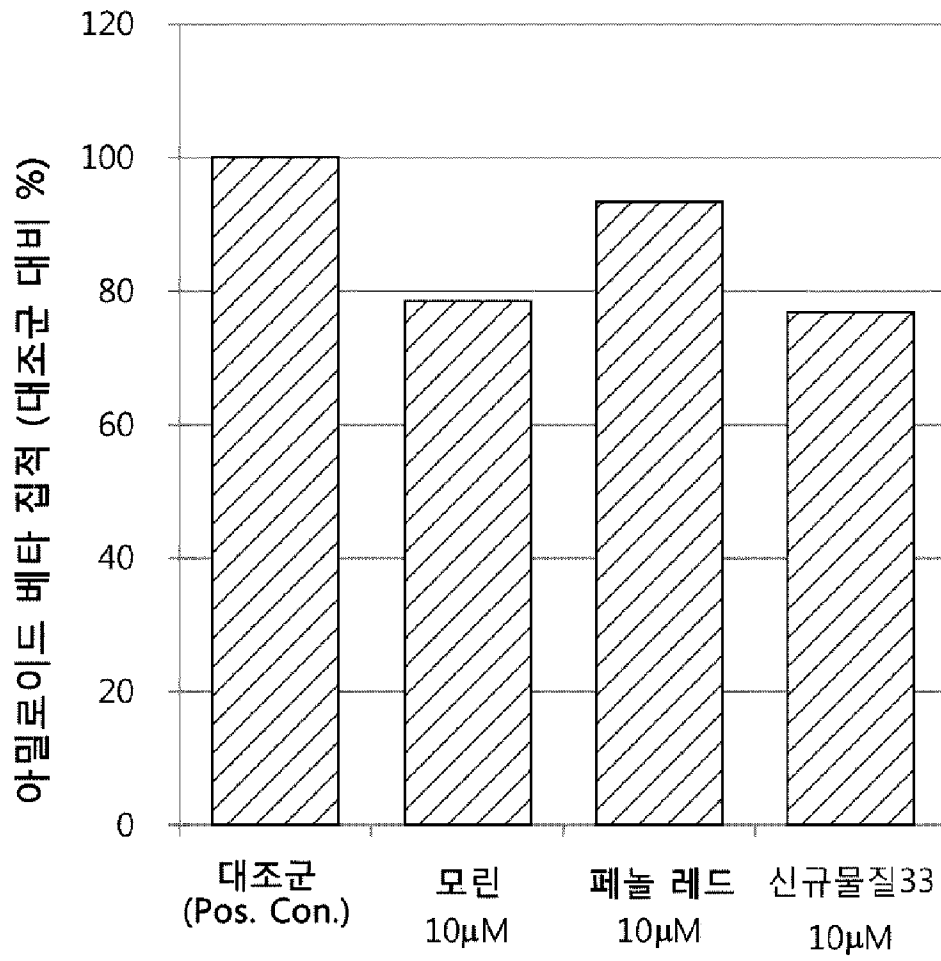
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/011250**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07H 17/07(2006.01)i, C12P 19/60(2006.01)i, A61K 31/7048(2006.01)i, A61K 36/82(2006.01)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)

C07H 17/07; C12P 19/60; A61K 31/7048; A61K 36/82

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 Express (Registry, Caplus), Google & Keywords: kaempferol, Camellia sinensis var. Yabukita, fermentation, glucopyrano, rhamnopyrano

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MANIR, M. et al., "Tea Catechins and Flavonoids from the Leaves of Camellia Sinensis Inhibit Yeast Alcohol Dehydrogenase", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, [Electronic publishing: 09 February 2012], vol. 20, no. 7, pages 2376-2381 See abstract; page 2376, right column; page 2377, figure 2; page 2379, right column.	1-8
X	HSIEH, S.-K. et al., "Identification of Biosynthetic Intermediates of Teaghrilins and Teaghrilin-like Compounds in Oolong Teas, and Their Molecular Docking to the Ghrelin Receptor", Journal of Food and Drug Analysis, 2015, [Electronic publishing: 28 May 2015], vol. 23, no. 4, pages 660-670 See page 663, figure 2.	1-8
A	TENG, X.-F. et al., "Five New Flavonol Glycosides from the Fresh Flowers of Camellia Reticulata", Helvetica Chimica Acta, 21 July 2008, vol. 91, no. 7, pages 1305-1312 See the entire document.	1-8
A	XU, L.-R. et al., "A New Acylated Flavonol Glycoside from Derris Triofoliata", Journal of Asian Natural Products Research, 2006, [Electronic publishing: 25 January 2007], vol. 8, nos. 1-2, pages 9-13 See the entire document.	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 22 JANUARY 2018 (22.01.2018)	Date of mailing of the international search report 22 JANUARY 2018 (22.01.2018)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/011250

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PLUMB, G. W. et al., "Antioxidant Properties of Flavonol Glycosides from Tea", Redox Report, 1999, [Electronic publishing: 19 July 2013], vol. 4, nos. 1-2, pages 13-16 See the entire document.	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/011250

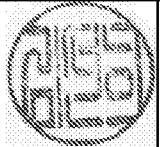
Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member

Publication
date

NONE

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07H 17/07(2006.01)i, C12P 19/60(2006.01)i, A61K 31/7048(2006.01)i, A61K 36/82(2006.01)i																	
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07H 17/07; C12P 19/60; A61K 31/7048; A61K 36/82 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 Express(Registry, Caplus), Google & 키워드: 캄페롤, 녹차, 발효, 글루코피라노, 람노피라노																	
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>MANIR, M. 등, "Tea catechins and flavonoids from the leaves of Camellia sinensis inhibit yeast alcohol dehydrogenase", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012 [전자공개: 2012.02.09], 제20권, 제7호, 페이지 2376-2381 초록; 페이지 2376, 오른쪽 컬럼; 페이지 2377, 도면 2; 페이지 2379, 오른쪽 컬럼 참조.</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>HSIEH, S.-K. 등, "Identification of biosynthetic intermediates of teaghrelins and teaghrelin-like compounds in oolong teas, and their molecular docking to the ghrelin receptor", Journal of Food and Drug Analysis, 2015 [전자공개: 2015.05.28], 제23권, 제4호, 페이지 660-670 페이지 663, 도면 2 참조.</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>TENG, X.-F. 등, "Five new flavonol glycosides from the fresh flowers of Camellia reticulata", Helvetica Chimica Acta, 2008.07.21, 제91권, 제7호, 페이지 1305-1312 전체 문헌 참조.</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>XU, L.-R. 등, "A new acylated flavonol glycoside from Derris trifoliata", Journal of Asian Natural Products Research, 2006 [전자공개: 2007.01.25], 제8권, 제1-2호, 페이지 9-13 전체 문헌 참조.</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	MANIR, M. 등, "Tea catechins and flavonoids from the leaves of Camellia sinensis inhibit yeast alcohol dehydrogenase", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012 [전자공개: 2012.02.09], 제20권, 제7호, 페이지 2376-2381 초록; 페이지 2376, 오른쪽 컬럼; 페이지 2377, 도면 2; 페이지 2379, 오른쪽 컬럼 참조.	1-8	X	HSIEH, S.-K. 등, "Identification of biosynthetic intermediates of teaghrelins and teaghrelin-like compounds in oolong teas, and their molecular docking to the ghrelin receptor", Journal of Food and Drug Analysis, 2015 [전자공개: 2015.05.28], 제23권, 제4호, 페이지 660-670 페이지 663, 도면 2 참조.	1-8	A	TENG, X.-F. 등, "Five new flavonol glycosides from the fresh flowers of Camellia reticulata", Helvetica Chimica Acta, 2008.07.21, 제91권, 제7호, 페이지 1305-1312 전체 문헌 참조.	1-8	A	XU, L.-R. 등, "A new acylated flavonol glycoside from Derris trifoliata", Journal of Asian Natural Products Research, 2006 [전자공개: 2007.01.25], 제8권, 제1-2호, 페이지 9-13 전체 문헌 참조.	1-8
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항															
X	MANIR, M. 등, "Tea catechins and flavonoids from the leaves of Camellia sinensis inhibit yeast alcohol dehydrogenase", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012 [전자공개: 2012.02.09], 제20권, 제7호, 페이지 2376-2381 초록; 페이지 2376, 오른쪽 컬럼; 페이지 2377, 도면 2; 페이지 2379, 오른쪽 컬럼 참조.	1-8															
X	HSIEH, S.-K. 등, "Identification of biosynthetic intermediates of teaghrelins and teaghrelin-like compounds in oolong teas, and their molecular docking to the ghrelin receptor", Journal of Food and Drug Analysis, 2015 [전자공개: 2015.05.28], 제23권, 제4호, 페이지 660-670 페이지 663, 도면 2 참조.	1-8															
A	TENG, X.-F. 등, "Five new flavonol glycosides from the fresh flowers of Camellia reticulata", Helvetica Chimica Acta, 2008.07.21, 제91권, 제7호, 페이지 1305-1312 전체 문헌 참조.	1-8															
A	XU, L.-R. 등, "A new acylated flavonol glycoside from Derris trifoliata", Journal of Asian Natural Products Research, 2006 [전자공개: 2007.01.25], 제8권, 제1-2호, 페이지 9-13 전체 문헌 참조.	1-8															
☒ 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 "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 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																	
국제조사의 실제 완료일 2018년 01월 22일 (22.01.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 01월 22일 (22.01.2018)															
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 김선희 전화번호 +82-42-481-5405 															

C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	PLUMB, G. W. 등, "Antioxidant properties of flavonol glycosides from tea", Redox Report, 1999 [전자공개: 2013.07.19], 제4권, 제1-2호, 페이지 13-16 전체 문헌 참조.	1-8

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

없음