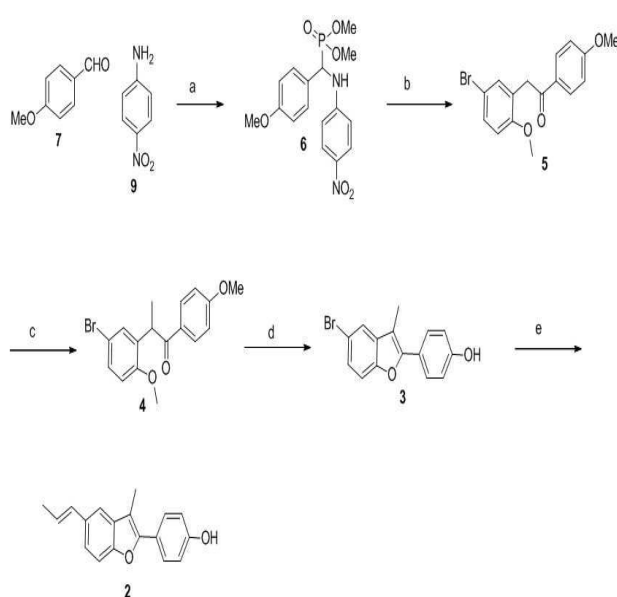


유포마테노이드-6 합성방법

기술 개요

본 기술은 호너-에몬스 타입 응축반응을 주요 단계로 하여 천연 벤조퓨란 유도체인 유포마테노이드-6를 합성하는 간단한 방법임



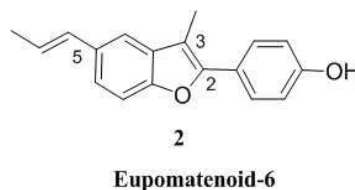
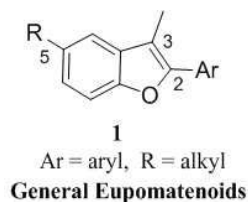
<유포마테노이드-6 전합성시 반응 시약과 반응 조건을 나타냄>

- 4-메톡시벤즈알데하이드와 4-나이트로아닐린 및 다이메틸포스파이트의 케바크니크-필즈 반응으로 다이메틸포스포네이트를 얻는 단계
- 5-브로모-2-메톡시벤즈알데하이드 간의 호너-에몬스 타입 응축으로 엔아민 중간체를 생성하는 단계
- 세슘 카보네이트를 가하여 에타논으로 전환하는 단계
- 에타논을 메틸화하여 프로판을 얻는 단계
- 프로판을 탈메틸화-사이클로디하이드레이션과 반응하여 페놀을 얻는 단계
- 페놀을 프로페닐 보론산과 커플링 반응하여 유포마테노이드-6를 합성하는 방법

개발 배경

● 유포마테노이드는 에우포마티아과에 속하는 두 종의 식물에서 분리된 속씨식물중 하나임

- 구조적으로 유포마테노이드(도면)는 2위치에서 아릴 치환기, 3위치에서 메틸 치환기 및 5위치에서 C₃ 치환기 R로 2, 3, 5번이 치환된 패턴으로 특징지어짐



- 위 화합물은 향암, 살충, 향생제 및 향산화제 특성을 나타내고 있음

기술의 특 · 장점

● 기존 기술과의 차별성

호너-에몬스 타입 응축반응을 거쳐 유포마테노이드-6를 간단하게 합성할 수 있음

기술적 효과

높은 수율로 유포마테노이드-6 획득

- 응축반응을 통해 데옥시벤조인을 얻은 후 메틸화되고, 무작위 탈메틸화-사이클로 디하이드레이션을 거치면 높은 수율로 벤조퓨란 구조체를 얻을 수 있음
- 위 구조체를 최종적으로 프로페닐 보론산과 스즈키 커플링을 하여 높은 수율로 획득함

경제적 효과

생물학적 기능을 나타내는 천연 물질임

- 식물에서 추출할 수 있기에 유포마테노이드-6를 간단한 방법으로 얻을 수 있어서 시간과 비용이 절약되며, 높은 수율로 얻을 수 있어 실용적임

기술 개발 동향

● 국내

- 동국대 약학대학은 미래창조과학부 기초연계후보물질발굴사업을 통하여 한국생명공학연구원과 공동으로 난치성 염증질환 치료용 후보물질인 AKD를 개발함
- 난치성 염증질환 치료용 신약물질인 AKD는 치매 또는 천식 등에 효능이 좋은 것으로 알려져 자생식물인 때죽나무로 부터 분리된 화합물의 신교 벤조퓨란 유도체에 약물성이 있는 작용기로 치환한 신규 합성 유도체임
- 충남대학교 약학대학은 별개미취에서 분리된 새로운 벤조퓨란 유도체, Gymnastone를 연구한 논문을 발표하였으며, 이는 별개미취의 지상부로부터 반복적 칼럼 크로마토그래피를 통해 viscidone 과 함께 새로운 벤조퓨란 유도체, 즉 gymnastone 이 분리를 하여 두 화합물의 구조를 COSY, HMQC, 및 HMBC 실험을 포함한 화학적 분광적 분석한 연구 논문임

● 국외

- 일본 스즈키 아키라 홋카이도대학 명예교수가 팔라뒀을 응용한 개발 합성법 스즈키 커플링이라는 새 반응 방법을 개발함
- 이 반응은 촉매에 이용하는 희귀메탈의 일종인 팔라뒀이 고가이고 구입이 어려운데다 붕소 등의 물질을 사용해 유기물끼리 쉽게 결합하게 하는 등의 사전준비에 시간이 오래 걸린다는 문제점을 보완하기 위하여 개발한 방법으로, 통풍 치료약의 제조공정을 단축하거나 알츠하이머 치료약을 개발을 하는데 큰 도움이 되고 있음

기술적용 제품 및 활용분야



예상 수요처 분석

기술 수요	적용처
<ul style="list-style-type: none"> 제약 제조업체 병원 	<ul style="list-style-type: none"> 청소약품(항곰팡이제, 향균제품, 락스 등) 항생제 및 항산화제 살충제

대상 기술의 시장 현황

● 국내 천연물의약품 시장 현황

- 국내에는 천연물 유전자원으로 사용할 수 있는 약용 자원이 135과, 434속, 712종 14품종 98변종 2아종으로 총 826종이 자생하고 있다고 알려져 있음
- 국내 의약 고서인 동의보감, 향약집성방과 같은 의약 고서 등으로 오랜 기간 축적된 천연물 사용 지식과 성공적으로 천연물의약품을 개발한 경험이 있어 국내 개발을 촉진 시킬 수 있는 기회가 있으며, 글로벌 진출을 위한 해외 기업 간의 기술 격차도 적을 것으로 보임

<국내 시판 천연물의약품 허가 품목>

업체	제품명	적용종	주요 성분	비고
동아에스티	스티렌캡셀	위염	애엽	PG생선 촉진 위점액 분비 촉진
SK케미칼	기백신	혈액순환	은행잎	독자개발 일반의약품 전환
SK케미칼	조인스정200mg	골관절증	위령선, 팔루근, 하고초	연골파괴억제 관절분해효소억제
안국약품	푸로스판	진해거담	아이비잎	일반의약품전환
휴온스	살사라진	복부비만	당귀, 작약, 천국 등 18종	일반의약품전환
구주제약	아피톡신주	골관절염	봉독	
광동제약	편자환	간염, 안염	사향, 우황 등	중국처방 도입 일반의약품 전환
녹십자	신바로캡슐	골관절증	구척 등	
유유제약	타나민D	혈액순환	은행잎	독자개발 일반의약품 전환
안국약품	시네츄라 시럽	기관지염	아이비엽, 황련	
동아에스티	모티리톤정	기능성 소화 불량증	견우자, 현호색	
한국피엠지	레일라정	골관절	당귀, 목과, 방풍, 속단, 오가피	
영진약품	유토마외 용액	아토피 피부염	돼지피 추출물	

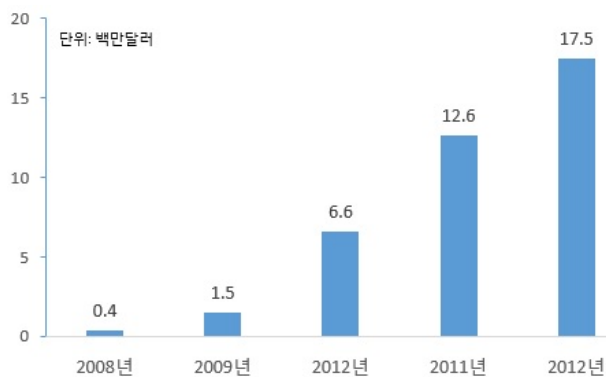
*출처: 천연물의약품 글로벌 진출 전략보고서, 2014 바이오의약품 동향분석 보고서

- 국내에서 판매되고 있는 천연물의약품은 동아에스티, SK 케미칼, 안국약품 등이 개발하여 높은 매출을 보이고 있으며, 이로 인해 많은 대기업 및 중소기업들이 경쟁적으로 천연물의약품개발을 위한 임상시험을 진행하고 있음

● 국외 천연물의약품 시장 현황

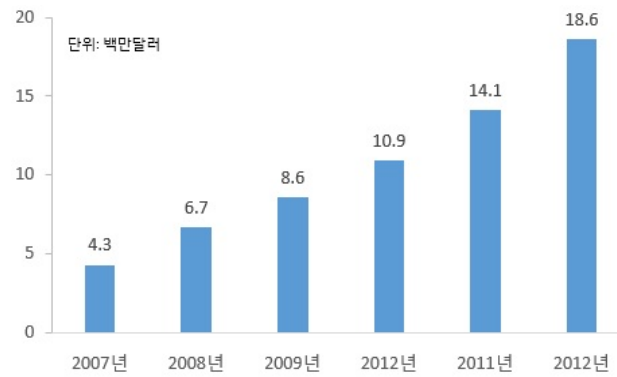
- 미국의 천연물 건강보조식품/일반의약품 시장은 2012년에 매출 100억~120억 달러로 성장률은 약 7%로 추정되며, 업계 전문가들은 기존 의료보다 저렴한 대안을 찾는 소비자들이 늘어남에 따라 건강보조식품 시장이 2016년까지 200억 달러 이상으로 성장할 것으로 예측됨
- BBC 리서치에 따르면 미국 천연물의약품 시장은 2017년에 6억 달러로 연평균 약 128% 성장할 것으로 전망함

<미국 천연물의약품 시장 매출>



*출처: MIDAS PADDs database, 2014

<중국 천연물의약품 시장 매출>



출처: IMS CHPA, MENET 9 city Data, IMS CG analysis, 2014

- 중국 천연물의약품 시장은 2012년 186억 달러의 매출 규모로 꾸준히 성장하여 2012년 161억 1천3백만 달러의 매출을 달성하였음

경쟁 기업 분석

동아에스티

- 지속적인 R&D 투자를 통해 국제 규모의 인프라를 구축해 나가고 있으며, 세계적인 제약회사 및 연구기관들과 전략적 제휴 관계를 쌓아 바이오의약품 및 혁신신약 개발을 추진하고 있음
- 항암제, 알츠하이머 치료제, 통증 치료제 개발을 중점으로 연구하고 있으며, 각 연구 분야에서 도출될 물질은 국내 개발과 글로벌 개발이 동시에 진행 중임



SK케미칼

- 제약, 바이오 등 헬스케어 사업을 통하여 질병의 진단부터 예방, 치료에 이르는 통합적인 솔루션을 제공함
- 진단 솔루션을 통해 질환을 초기에 확인하고 백신을 통해 질병을 예방하며 차별화된 기술력을 바탕으로 세계 시장으로의 진출을 적극 추진하고 있음



구주제약

- 지셀 연질 캡슐과 같은 특허제품 및 셉타졸주, 구주구연산펜타닐주, 뉴락손주, 글리프캡슐, 유나졸캡슐, 네오티딘정, 네미론주150mg, 히루맥스주, 이바넬주, 이바넬정 등 다수의 신제품을 보유한 기업
- 아피톡신 주사는 국내 최초의 천연물 신약으로 허가를 받았으며, 국내 유일하게 고농축, 고흡수의 바이알 액제 생산라인을 완전 자동화하여 품목구조 차별화를 기하여 제품을 생산하고 있음



지식재산권 현황

● 권리현황

- 특허 1건(국내 등록 1건)

발명의 명칭	특허번호	비고
유포마테노이드-6 합성방법	10-1566217	등록

기술이전 문의 및 연락처

- 담당 : 한림대학교 산학협력단 기술이전전담팀
- 주소 : 강원도 춘천시 한림대학길 1 한림대학교
- 전화번호 : 033)248-3050
- 이메일 : onlyps@hallym.ac.kr