



등록특허 10-2100729



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월14일

(11) 등록번호 10-2100729

(24) 등록일자 2020년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/166 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/166 (2013.01)

A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0130669

(22) 출원일자 2018년10월30일

심사청구일자 2018년10월30일

(56) 선행기술조사문헌

US5733880 A

(73) 특허권자

계명대학교 산학협력단

대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교
산학협력관 201호(신당동)

(72) 발명자

서영호

대구광역시 수성구 청수로 261, 1410동 1301호 (황금동, 캐슬골드파크 4단지)

(74) 대리인

특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 10 항

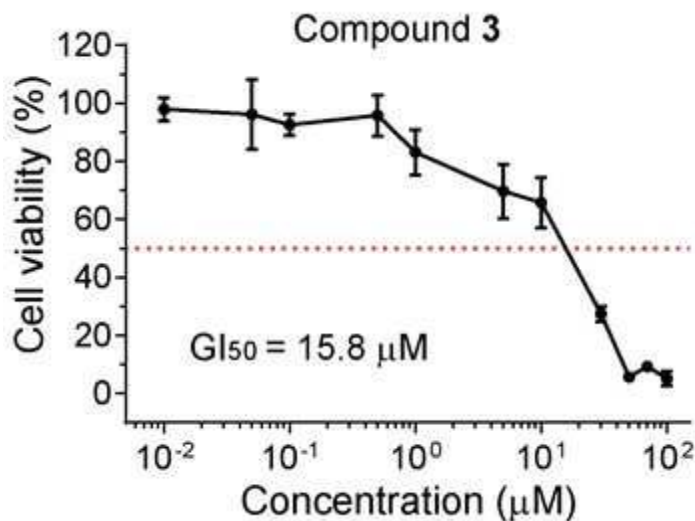
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 안트라퀴논계 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 안트라퀴논계 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 상기 화합물 또는 상기 염은 암세포주에 대해 높은 항 증식 효과를 보였다. 이를 이용하여, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물로 다양한 암질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/308 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345278997

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(교육부)

연구과제명 여성생식기 암 치료를 위한 저분자 화합물 설계 및 합성 연구

기 여 율 50/100

주관기관 계명대학교

연구기간 2018.03.01 ~ 2019.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345275615

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공학학술연구기반구축

연구과제명 약물의존장애 핵심 진단기술 개발 및 치료전략 연구(약학연구소)

기 여 율 50/100

주관기관 계명대학교

연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

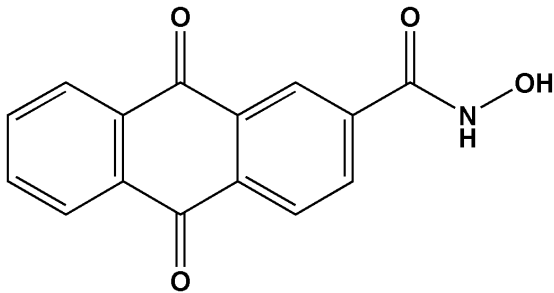
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



청구항 2

제 1 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 암질환은,

뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강 기능식품 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

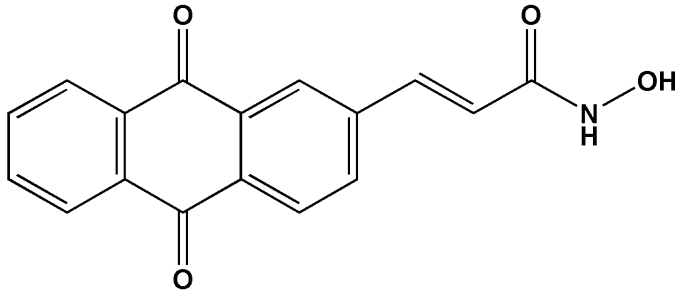
상기 암질환은,

뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 6

하기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 2]



청구항 7

제 6 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 암질환은,

뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제 6 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강 기능식품 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 암질환은,

뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 안트라퀴논계 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 뇌종양(Brain tumor)이란 두개골 내에 생기는 모든 종양을 말하며 뇌 및 뇌 주변 구조물에서 발생하는 모든 종양을 포함한다. 뇌의 해부학적 특수성에 따라, 암세포가 발견되지 않는 이른바 양성종양이라도 뇌에 생기면 크기가 클 경우 뇌압 상승으로 생명을 잃을 수 있다.

[0003] 그 중 악성 뇌종양인 뇌암(Brain cancer)은 뇌에 큰 손상을 일으키며 생존율이 매우 낮은 암이다. 원발성 뇌암은 다른 신체기관으로 전이되지 않으나, 전이성 뇌암은 폐암, 유방암, 소화기계암이 뇌로 전이되어 발생된다. 원발성 뇌암은 신경종, 별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 속질모세포종, 척수 종양 및 신경집종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 뇌암의 임상 증세로는 두통, 간질발작, 구토, 운동마비, 물체가 겹쳐 보이는 현상, 시력저하, 호르몬 이상, 청력 저하, 현기증, 언어장애 등이 있다.

[0004] 뇌암에 대한 기존의 치료법으로는 외과적인 수술에 의한 적출이 가장 효과적이지만 뇌암의 종류나 발생 부위에 따라 수술이 불가능한 경우가 많으며, 완전 적출 시 수술 후 합병증의 위험성이 매우 크다. 또한, 뇌에는 약물의 침투를 억제하는 뇌 혈류 장벽(brain-blood barrier; BBB)이 존재하여 약물의 뇌 흡수가 적고, 항암제를 이용한 화학요법으로 뇌암을 치료하기 위해서는 다른 암에 비하여 고농도의 항암제 투여가 필요하게 되어 신체의 다른 장기에 심각한 부작용을 유발하게 되는 문제점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 미국공개특허 제2012-0316234호 (2012.12.13 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해, 본 발명은 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

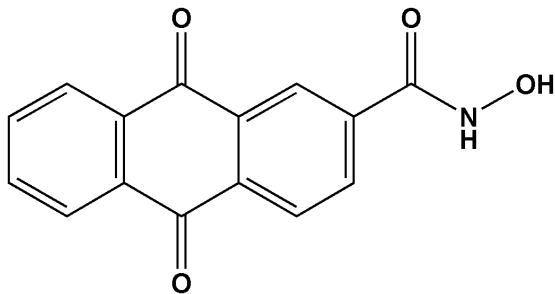
[0007] 본 발명은 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명에 따른 신규 화합물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0010] [화학식 1]



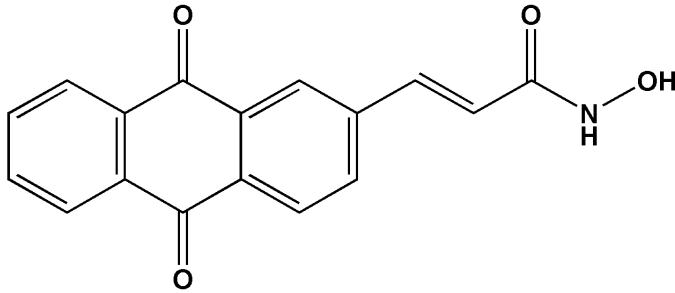
[0011]

[0012] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 화학식1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

[0013] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 상기 화학식1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

[0014] 본 발명에 따른 신규 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0015] [화학식 2]



[0016]

[0017] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

[0018] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 상기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

발명의 효과

[0019] 본 발명에 따른 신규화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포주에 대해 높은 항 증식 활성을 가져, 효과적인 항암 치료제로 사용될 수 있다. 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 건강기능식품 조성물을 통해, 뇌암 뿐만 아니라, 유방암, 폐암 등 다양한 암질환을 예방, 치료 또는 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 본 발명의 실험예 2에 따른 화합물 3의 농도에 따른 SH-SY5Y 세포의 생존능에 대한 영향을 나타낸 그래프이다.

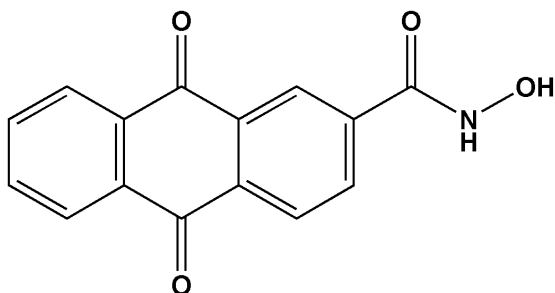
도 2는 본 발명의 실험예 2에 따른 화합물 6의 농도에 따른 SH-SY5Y 세포의 생존능에 대한 영향을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.

[0023] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

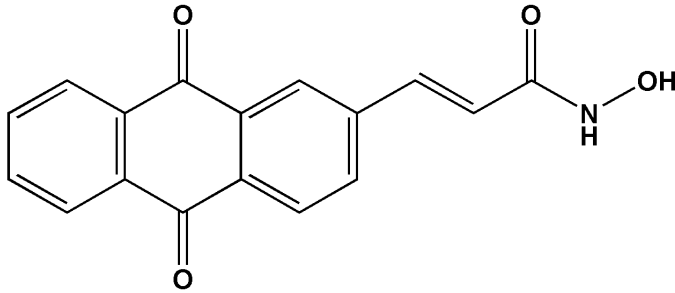
[0024] [화학식 1]



[0025]

[0026] 또한, 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0027] [화학식 2]



[0028]

[0030] 본 발명에 따른 상기 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 상기 염은 약학적으로 허용 가능한 염기성 염 또는 산성염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있다.

[0031] 염기성 염은 유기염기염, 무기염기염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있으며, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 세슘염, 아미늄(aminium)염, 암모늄염, 트리에틸아미늄염 및 피리디늄염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032] 산성 염은 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산, 이중 인산, 질산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 말산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 캠퍼설폰산, 옥살산, 말론산, 글루타릭산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산, 스테아르산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0033] 또한, 본 발명에 따른 상기 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0034] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 상기 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기염기를 가하거나 무기염기의 염기 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 또는 이 혼합물에서 용매나 과량의 염기를 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 "예방"이란, 본 발명에 따른 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 투여에 의해 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상의 발생을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 재발을 예방하거나 방지하기 위해 상기 질병에 차도가 있는 대상의 치료를 포함한다.

[0037] 본 명세서에서 "치료"란, 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상을 완화, 감소, 또는 소멸시키는 등 그 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0038] 본 명세서에서 "개선"이란, 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물의 섭취에 의해 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상이 완화, 감소, 또는 소멸시키는 등 그 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

[0039] 본 명세서에서 "약학 조성물"이란, 특정한 목적을 위해 투여되는 조성물로, 본 발명의 목적상 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 치료하기 위해 투여되는 것을 의미한다.

[0040] 본 명세서에서 "건강기능식품"이란, 특정보건용식품(food for specified health use, FoSHU)과 유사한 뜻으로, 영양 공급 외에도 생체 조절 기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료 효과가 높은 식품을 의미한다.

[0042] 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0043] 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 암세포에 대한 항 증식 활성을 가지므로, 다양한 암질환에 적용될 수 있다. 상기 암질환은 뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 제형에 따라 약학적으로 허용가능한 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더

포함하여 제조할 수 있다. 상기 "약학적으로 허용가능한"이란, 상기 약학 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.

- [0045] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제를 모두 사용 가능하다.
- [0046] 본 발명에 따른 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따른 약학 조성물을 상기 형태로 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calciumcarbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다.
- [0048] 또한, 상기 약학 조성물은 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0049] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0050] 또한, 치료 효능 증진을 위해 칼슘이나 비타민 D₃를 첨가할 수 있다.
- [0051] 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 상기 "약학적으로 유효한 양"이란, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 건강상태, 궤양의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0052] 본 발명에 따른 약학 조성물의 유효성분인 화합물의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중, 질환에 따라 달라질 수 있으나, 0.001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화합물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0053] 상기 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0055] 본 발명은 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.
- [0056] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 암세포에 대한 항 증식 활성을 가지므로, 다양한 암질환에 적용될 수 있다. 상기 암질환은 뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] 본 발명에 따른 건강기능식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있고, 상기 건강기능식품은 유효성분인 본 발명에 따른 화합물 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적, 예를 들어, 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0058] 본 발명에 따른 건강기능식품에 함유된 상기 화합물의 유효용량은 상기 약학조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0059] 본 발명에 따른 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.

[0062] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[합성 준비]

[0065] 달리 명시하지 않는 한, 모든 반응은 아르곤 대기하, 오븐 건조된 유리기(glassware)에서 수행되었다. 모든 구매 시약 및 용매는 추가 정제 없이 사용되었다.

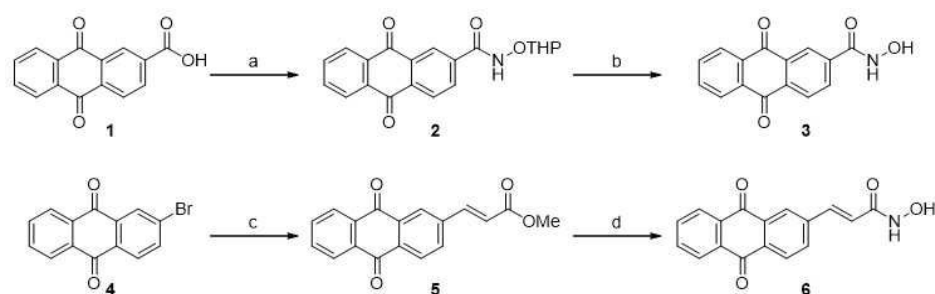
[0066] 머크(Merck) 실리카 겔 60 F254 플레이트를 이용한 박막 크로마토그래피(이하, TLC)가 수행되었다. 상기 TLC 플레이트는 UV 광과 요오드 염색의 조합을 이용하여 가시화되었다. 컬럼 크로마토그래피는 중압하 실리카(Merck Silica Gel 40-63 μ m)에서 수행되었고 또는 실리카 컬럼(Biotage SNAP HP-Sil) 또는 C18 컬럼(Biotage SNAP Ultra C18)에서 MPLC(Biotage Isolera One instrument)에 의해 수행되었다.

[0067] NMR 분석은 조엘 공명(Jeol resonance)에 의해 제작된 JNM-ECZ500R(500 MHz)를 이용하여 수행되었다. ^1H 및 ^{13}C NMR 화학적 이동(chemical shift)은 백만분율로 보고되었다(ppm). 시료 용매의 중수소 락 시그널(deuterium lock signal)은 기준 물질로서 사용되었고, 결합 상수(Coupling constants, J)는 헤르츠(Hz) 단위로 나타내었다. 분할 패턴의 약어는 다음과 같다: s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 쿼텟(quartet); dd, 더블렛 오브 더블렛(doublet of doublets); m, 멀티플렛(multiplet).

[0068] 모든 시험 화합물의 순도는 VP-ODS C18 칼럼(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μ m, Shimadzu)이 장착된 이중 펌프 시마즈(Shimadzu) LC-6AD 시스템으로 수행된 분석 HPLC에 의해 95% 이상인 것으로 확인되었다.

[실시예 1] 화합물 합성

[반응식 1]



[0072]

[0073] 시약 및 반응 조건 : (a) NH_2OTHP , DIPEA, EDC, DMF, rt(실온), 12 h, 21%; (b) 3N HCl, MeCN, rt, 30 min, 61%; (c) Methyl acrylate, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NaOAc, NMP, reflux, 17 h, 93%; (d) Aqueous NH_2OH , NaOCH_3 , MeOH, 30 $^\circ\text{C}$, 7 h, 99%.

[0075] 반응식 1은 타겟 화합물 3 및 6의 합성을 도시화한 것이다. 상기 반응식 1을 참조하면, 먼저, 디메틸포름아미드(dimethylformamide; 이하, DMF)에서 화합물 1과 NH_2OTHP 의 EDC-매개 아마이드 커플링 반응을 수행하여, 21% 수율로 화합물 2를 수득하였다. 이어서, THP-보호기(protecting group)의 산성 분해는 성공적으로 61% 수율로 화합물 3을 수득하였다.

[0076] 다음, 화합물 6의 합성을 진행하였다. 그러기위해, 우리는 NMP 내 아세트산나트륨(sodium acetate) 존재 하에 아크릴산메틸(methyl acrylate)와 화합물 4의 팔라듐-촉매 Heck(Heck) 반응을 수행하여 93% 수율로 화합물 5를

수득하였다. 마지막으로, 메탄올 내 메톡사이드나트륨(sodium methoxide) 존재 하에 수성의 NH_2OH 으로 에스터기를 하이드록삼산(hydroxamic acid)으로 전환시켜 99% 수율로 화합물 6을 수득하였다. 보다 상세하게는 하기와 같다.

[0078] 1) 화합물 2 : 9,10-디옥소-N-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-9,10-디하이드로안트라센-2-카르복시아미드 [9,10-Dioxo-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-9,10-dihydroanthracene-2-carboxamide]

[0079] 아르곤 대기하에서, DMF(50 mL)에 용해된 안트라퀴논-2-카르복실산(anthraquinone-2-carboxylic acid, 0.5 g, 1.98 mmol)의 용액에 EDC(0.76 g, 3.96 mmol), DIPEA(0.512 mL, 3.96 mmol) 및 NH_2OTHP (0.26 g, 2.18 mmol)가 첨가되었다. 이 혼합물은 실온에서 13시간 동안 교반된 후, DCM에 용해되었다. 유기층은 1N HCl로 세척된 후 뒤이어 염수로 세척되고, Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 감압 농축 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어 21% 수율의 화합물 2를 수득하였다. $R_f = 0.18$ (3:7 에틸 아세테이트:헥산).

[0080] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 3H), 7.97-7.94 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.57 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H) 1.75-1.57 (m, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 182.2, 182.1, 162.6, 137.2, 134.9, 134.7, 133.2, 133.1, 132.9, 127.2, 126.9, 126.9, 125.5, 101.1, 61.4, 27.8, 24.7, 18.2 ESI MS (m/e) = 350.10 $[\text{M}-1]^+$.

[0082] 2) 화합물 3 : N-하이드록시-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-카르복시아미드 [N-Hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-2-carboxamide]

[0083] MeCN(20 mL) 및 3N HCl(10 mL)에 화합물 2(0.051 g, 0.145 mmol)가 용해된 용액이 실온에서 30분간 교반되었다. 이 혼합물은 감압 농축되어 61% 수율로 화합물 3을 수득하였다.

[0084] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.6 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 4H), 7.97-7.95 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 182.6, 182.5, 163.2, 138.0, 135.2, 134.9, 133.5, 133.3, 132.9, 127.7, 127.3, 125.7 ESI MS (m/e) = 266.05 $[\text{M}-1]^+$.

[0086] 3) 화합물 5 : (E)-메틸Methyl 3-(9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-일)아크릴레이트[(E)-Methyl 3-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)acrylate]

[0087] 아르곤 대기하에서, NMP(50 mL)에 2-브로모안트라퀴논(2-bromoanthraquinone, 2.0 g, 7.0 mmol)이 용해된 용액에 NaOAc(0.62 g, 7.6 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.62 mg, 0.00279 mmol)가 첨가되었다. 그리고 나서, 둥근바닥플라스크에 아크릴산메틸(0.88 mL)을 첨가하였다. 반응 플라스크는 환류 응축기(reflux condenser)가 장착되어 115°C로 가열하고, 아르곤 대기하에서 밤새 교반한 후, 실온으로 냉각되었다. 이 혼합물은 EA에 용해되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 감압 농축하여 93% 수율로 화합물 5를 수득하였다.

[0088] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 3H), 6.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 182.7, 182.5, 166.7, 142.5, 140.0, 134.5, 134.4, 134.0, 133.9, 133.5, 133.4, 133.0, 128.1, 127.5, 127.4, 126.6, 121.8, 52.2 ESI MS (m/e) = 293.08 $[\text{M}+1]^+$.

[0090] 4) 화합물 6 : (E)-3-(9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-일)-N-하이드록시아크릴아미드 [(E)-3-(9,10-Dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)-N-hydroxyacrylamide]

[0091] 15M 하이드록실아민(Hydroxylamine, 0.11 mL, 1.72 mmol)이 메탄올(5 mL)에 화합물 5(0.1 g, 0.34 mmol)가 용해된 용액에 첨가되었고, 메탄올(0.69 mL, 3.44 mmol)에 용해된 5M 메톡사이드나트륨이 드롭와이즈(dropwise)로 혼합물에 첨가되었다. 상기 혼합물은 실온에서 1.5시간 교반되고 증발되었다. pH 5로 만들기 위해 3N HCl이 주사기를 통해 반응 혼합물에 첨가되었다. 침전물이 여과되고, 에틸 에터(ethyl ether)로 세척되었으며, 밤새 자연 건조하여 99% 수율의 화합물 6을 수득하였다.

[0092] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.9 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 3H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.95-7.93(m, 2H), 7.65 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 15.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 182.3, 182.0, 161.9, 140.6, 136.4, 134.7, 134.6, 133.5, 133.2, 133.1, 133.0, 127.7, 126.9, 126.8, 124.9, 123.2 ESI MS (m/e) = 294.21 $[\text{M}+1]^+$.

[0094] [실험예 1] 화합물 3의 물리 화학적 성질 평가.

[0095] 화합물 3의 약물 유사성을 평가하기 위해, Lipinski의 규칙(Lipinski's rule)과 Veber의 기준(Veber's criteria)의 물리 화학적 파라미터를 계산하였고, 이는 ADMET 특성 및 저분자의 경구 생체 이용률을 예측하는데 널리 사용된다.

[0096] 하기 표 1은 화합물 3의 물리 화학적 성질을 나타낸 것이다. 표 1을 참조하면, 화합물 3이 Lipinski의 5 가지 규칙과 Veber의 기준을 잘 준수한다는 것을 보여준다. 이로써, 화합물 3은 좋은 ADMET 프로파일 및 경구 생체 이용률을 나타낼 가능성이 높다.

표 1

Lipinski & Veber's Criterion	Limit	화합물 3
분자량(MW; molecular weight)	< 500	267
분배계수(cLogP; calculated water/octanol partition coefficient)	≤ 5	1.89
수소결합 공여체 수 (HBD; number of hydrogen bond donors)	≤ 5	2
수소결합 수용체 수 (HBA; number of hydrogen bond acceptors)	≤ 10	5
회전가능한 결합 수 (Nrot; number of rotatable bonds)	≤ 10	3
위상 극성 표면적 (tPSA; topological polar surface area)	≤ 140	83.5
Sum of HBD & HBA	≤ 12	7

[0099] [실험예 2] 화합물 3 및 화합물 6의 SH-SY5Y 세포 생존능((cell viability)에 미치는 영향

[0100] 화합물 3 및 화합물 6의 인간 악성 전이성 신경 모세포종 세포주인 SH-SY5Y세포에 대한 농도-의존적 영향에 대해 실험하였다. 다양한 농도(0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 30, 50, 70, 및 100 μM)의 화합물 3 및 화합물 6을 3일 동안 SH-SY5Y 세포에 처리하고, 비색(colorimetric) MTS 분석을 이용하여 세포 생존능을 측정하였다. 데이터는 평균 $\pm$ 표준편차($n = 4$)로 나타냈다.

[0102] 1. 실험 준비

[0103] L-글루타민이 있는 돌베코수정이글배지(Dulbecco's Modified Eagle's medium; 이하, DMEM)가 GenDEPOT(Barker, TX, USA)로부터 구입되었고, 소태아혈청(fatal bovine serum; 이하, FBS)과 페니실린(penicillin), 스트렙토마이신(streptomycin)은 Gibco BRL(Gaithersburg, MD, USA)로부터 구입되었다. 세포 증식 분석 키트 Cell Titer 96 Aqueous One Solution은 Promega(Madison, WI, USA)로부터 구입되었다.

[0105] 2. 세포 배양

[0106] SH-SY5Y 세포는 스트렙토마이신 500 mg/mL, 페니실린 100 units/mL, 및 10% FBS로 보충되고 L-글루타민이 있는 DMEM 배지에서 배양되었다. 세포는 습한 대기(37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2)에서 밀집되어 배양되었다.

[0108] 3. 세포 증식 분석

[0109] SH-SY5Y 세포는 투명한 96-웰 플레이트에서 웰 당 1.2×10^3 의 세포가 시드되고, 배지 부피는 100 μL 로 가져와, 세포를 밤새 부착시켰다. 다음날, 다양한 농도의 화합물 3, 화합물 6, 또는 0.5% DMSO 대조군(vehicle control)이 웰에 추가되었다. 세포는 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1일, 2일, 및 3일 동안 배양되었다. 세포 생존능은 Promega Cell Titer

96 Aqueous One Solution 세포 증식 분석을 이용하여 결정되었다. 기준 파장으로서, 490 nm 및 690 nm에서의 흡광도는 Tecan Infinite F200 Pro 플레이트 리더기로 읽히고, 그 값은 DMSO 단독으로 배양된 세포로부터의 흡광도의 백분율로 나타내었다.

[0111] 4. 실험 결과

[0112] 도 1은 본 발명의 실험에 2에 따른 화합물 3의 농도에 따른 SH-SY5Y 세포의 생존능에 대한 영향을 나타낸 그래프이고, 도 2는 본 발명의 실험에 2에 따른 화합물 6의 농도에 따른 SH-SY5Y 세포의 생존능에 대한 영향을 나타낸 그래프이다.

[0113] 도 1 및 도 2를 참조하면, 화합물 3 또는 화합물 6의 농도가 높아질수록, SH-SY5Y 세포의 생존능이 낮아지는 것으로 나타났다. 특히, 화합물 3 또는 화합물 6의 농도가 약 10 μ M 이상일 때, 급격히 생존능이 낮아졌다.

[0114] 그리고, 화합물 3 또는 화합물 6 처리가 되었을 때, 세포의 증식이 절반으로 감소되는 순간의 최대 농도인 GI₅₀ 값을 살펴보면, 화합물 3은 GI₅₀ 값이 15.8 μ M이고, 화합물 6은 GI₅₀ 값이 22.3 μ M로, 화합물 3이 SH-SY5Y 세포에 대해 화합물 6보다 상대적으로 더 나은 항 증식 활성을 가지는 것으로 나타났다.

[0116] 하기에 본 발명에 따른 화합물 3을 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0118] [처방예 1] 약학조성물의 처방예

[0119] [처방예 1-1] 산제의 제조

[0120] 화합물 3 20 mg, 유당 100 mg 및 탈크 10 mg을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0121] [처방예 1-2] 정제의 제조

[0122] 화합물 3 20 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0123] [처방예 1-3] 캡슐제의 제조

[0124] 화합물 3 10 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0125] [처방예 1-4] 주사제의 제조

[0126] 화합물 3 10 mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2mℓ) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

[0127] [처방예 1-5] 연고제의 제조

[0128] 화합물 3 10mg, PEG-4000 250mg, PEG-400 650mg, 백색바셀린 10mg, 파라옥시안식향산메칠 1.44mg, 파라옥시안식향산프로필 0.18mg 및 잔량의 정제수를 혼합한 후 통상의 연고제의 제조방법에 따라서 연고제를 제조하였다.

[0130] [처방예 2] 건강기능식품

[0131] [처방예 2-1] 건강식품의 제조

[0132] 화합물 3 1 mg, 비타민 혼합물 적량(비타민 A 아세테이트 70 μ g, 비타민 E 1.0 mg, 비타민 B 1 0.13 mg, 비타민 B 2 0.15 mg, 비타민 B 6 0.5 mg, 비타민 B 12 0.2 μ g, 비타민 C 10 mg, 비오틴 10 μ g, 니코틴산아미드 1.7mg, 엽산 50 μ g, 판토텐산 칼슘 0.5 mg) 및 무기질 혼합물 적량(황산제1철 1.75 mg, 산화아연 0.82 mg, 탄산마그네슘 25.3 mg, 제1인산칼륨 15 mg, 제2인산칼슘 55 mg, 구연산칼륨 90 mg, 탄산칼슘 100 mg, 염화마그네슘 24.8 mg)을 혼합한 다음 과립을 제조하고 통상의 방법에 따라 건강식품을 제조하였다.

[0133] [처방예 2-2] 건강음료의 제조

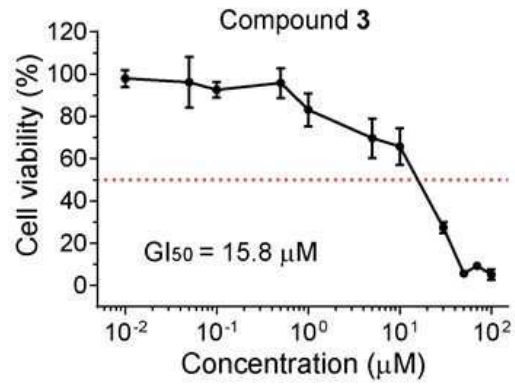
[0134] 화합물 3 1 mg, 구연산 1000 mg, 올리고당 100 g, 매실농축액 2 g, 타우린 1 g 및 정제수를 가하여 전체 900 mℓ가 되도록 하며, 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하였다.

[0136] 이제까지 본 발명에 대한 구체적인 실시예들을 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가

진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1



도면2

