



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0141604
(43) 공개일자 2023년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07H 15/26 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01) A61K 47/22 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07H 15/26 (2013.01)
A61K 31/7056 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0041078

(22) 출원일자 2023년03월29일

심사청구일자 2023년03월29일

(30) 우선권주장

1020220039191 2022년03월29일 대한민국(KR)

(71) 출원인

주식회사 퓨전바이오텍

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50, 106동
807B호(울산과학기술원)

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(72) 발명자

김채규

울산광역시 남구 삼산로 231, 102동 2502호(달동)

유자형

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

옥해원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(74) 대리인

특허법인더웨이브

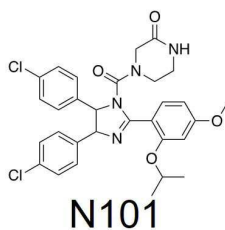
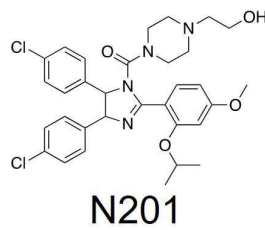
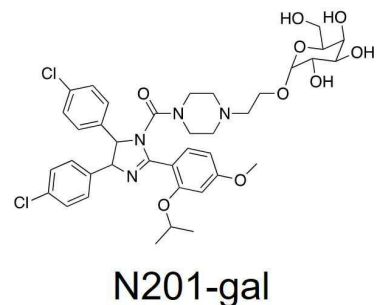
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 당 결합된 이미다졸린 유도체 및 이의 용도

(57) 요약

이미다졸린 유도체 및 당을 유효성분으로 포함하는 조성물에 관한 것으로서, 일 양상에 따른 조성물 및 마이셀에 의하면, 계면활성제 등의 첨가제의 사용 없이도 이미다졸린 유도체의 용해도를 향상시켜, 질병 예방, 개선, 또는 치료에 약물을 유용하게 사용할 수 있는 효과가 있다. 또한, 상기 마이셀을 이용하는 경우, 약물의 치료가 필요한 세포 또는 조직에 대한 약물의 선택성을 향상시켜 약물로 인한 부작용을 개선할 수 있는 효과가 있다. 특히 특이적으로 노화세포의 세포사멸을 유도하여, 효과적으로 노화 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 31/706 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711170028
 과제번호 2020R1A2C3005939
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
 연구과제명 세포 안에서 고분자 중합반응과 세포 운명 조절
 기 여 율 1/4
 과제수행기관명 울산과학기술원
 연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711155138
 과제번호 2020M3A9D8038192
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 바이오의료기술개발
 연구과제명 노화세포 운명조절을 위한 노화세포 선택적 치료 실용화 방법 개발
 기 여 율 1/4
 과제수행기관명 울산과학기술원
 연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711159065
 과제번호 2020M3A9D8038190
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 바이오의료기술개발
 연구과제명 저분자 화합물을 이용한 노화세포운명 조절방법 개발
 기 여 율 1/4
 과제수행기관명 주식회사 퓨전바이오텍
 연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711163009
 과제번호 2020R1A2C1101377
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
 연구과제명 노화제어기술 기반 치료용 나노머신 개발
 기 여 율 1/4
 과제수행기관명 주식회사 퓨전바이오텍
 연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

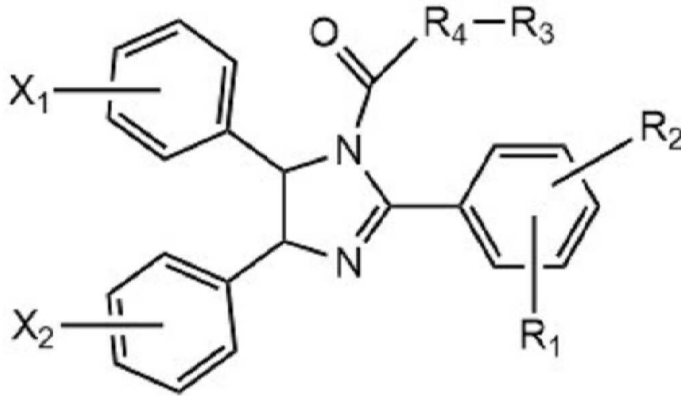
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₂는 각각 독립적으로 H, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이고; R₃는 당(sugar) 또는 이의 유도체이며; R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌, 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌이고; 및 X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 할로젠이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 당은 단당류 또는 이당류인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 단당류는 갈락토스(galactose), 글루코스(glucose), 프럭토스(fructose), 만노스(mannose), 알로스(allose), 알트로스(altrose), 굴로스(gulose), 탈로스(talose), 프시코오스(psicose), 소르보스(sorbose), 타가토스(tagatose), 이도스(idose), 램노스(rhamnose), 자일로스(xylose), 아라비노스(arabinose), 푸코스(fucose), 글리세르알데하이드(glyceraldehyde), 에리트로스(erythrose), 트레오스(threose), 리보스(ribose), 릭소스(lyxose), 다이하이드록시아세톤(dihydroxyacetone), 에리트룰로스(erythrulose) 및 리불로스(ribulose)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

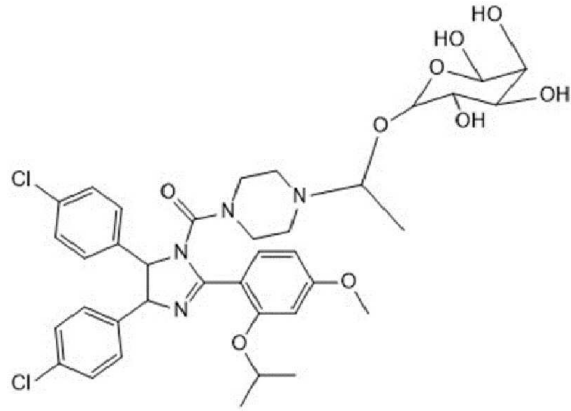
상기 이당류는 수크로오스(sucrose), 락툴로오스(lactulose), 락토오스(lactose), 말토오스(maltose), 트레할로오스(trehalose) 및 셀로비오스(cellobiose)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

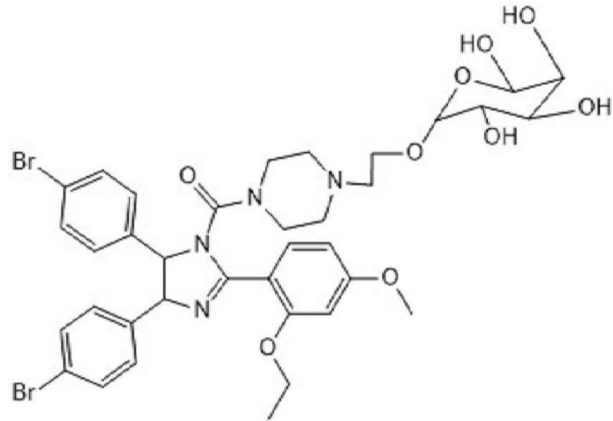
청구항 1에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 이미다졸린 유도체 화합물은 하기 화학식 7 내지 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

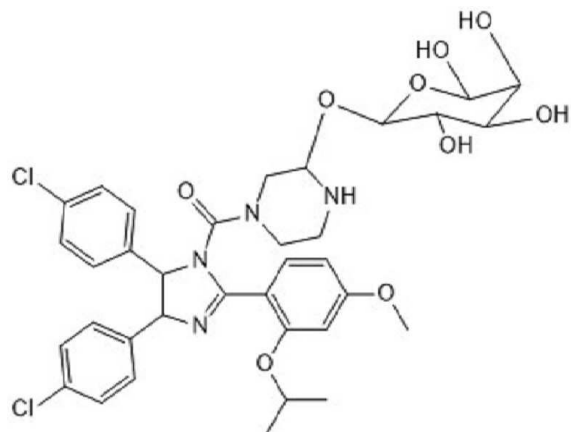
[화학식 7]



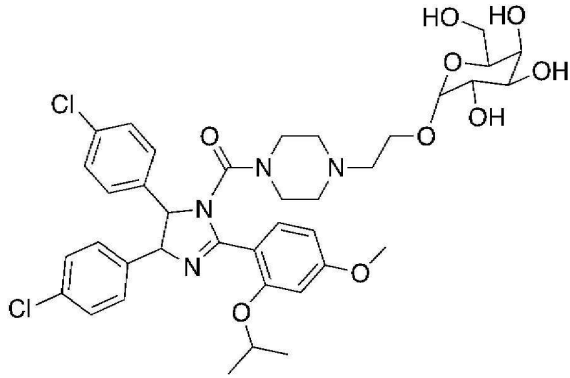
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



청구항 6

청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 마이셀(micelle).

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 마이셀의 크기는 50 내지 200 nm인, 마이셀.

청구항 8

청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 청구항 6의 마이셀을 유효성분으로 포함하는, 노화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 약학적 조성물의 상기 화합물은 노화 세포 내 미토콘드리아에서 세포 자멸(Apoptosis)을 유도하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 10

청구항 8에 있어서,

상기 노화 관련 질환은 암, 노인 심혈관 질환 또는 장애, 노인 염증성 또는 자가면역성 질환 또는 장애, 노인 신경변성성 질환, 노인 대사 질환, 노인 폐질환, 노인 안구 질환 또는 장애, 노인 가령성 장애, 및 노인 피부과적 질환 또는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서,

상기 노인 안구 질환 또는 장애는 황반 변성, 녹내장, 백내장, 노안, 및 시력 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 약학적 조성물은 경구 투여되는 것인, 약학적 조성물

청구항 13

청구항 11에 있어서,

상기 약학적 조성물은 안구 내 투여되는 것인, 약학적 조성물

청구항 14

청구항 10에 있어서,

상기 노인 염증성 질환 또는 장애는 골관절염인, 약학적 조성물.

청구항 15

청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 청구항 6의 마이셀을 유효성분으로 포함하는, 노화 개선용 건강기능식품.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 건강기능식품의 상기 화합물은 노화 세포 내 미토콘드리아에서 세포 자멸(Apoptosis)을 유도하는 것인, 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 당 결합된 이미다졸린 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일반적으로 난용성 약물, 예를 들면, 이미다졸린(imidazoline) 유도체 화합물은 구조상 소수성 부위를 포함하고 있어, 물에 잘 녹지 않아 그 실용성이 제한되는 경우가 많다. 이러한 난용성 약물들은 치료 가능한 정도의 양만 투여해도 환자에게 심한 고통을 가져다주며, 과도한 부작용으로 인하여 다량을 투여할 수 없는 실정이다. 이러한 난용성 약물을 사용하기 위해서는 난용성을 해결하기 위한 부가적인 물질이 첨가되어야 하나, 부가되는 물질의 독성으로 인하여 사용이 제한되는 사례가 다수 보고되고 있다.

[0003] 예를 들어, 폴리옥시에틸화 피마자유(polyoxyethylated castor oil)와 무수에탄올(absolute ethanol)의 혼합물인 크레모포 EL(Cremophor EL)이라는 용제를 사용하여 수용해도를 개선함으로써 전신투여에 이용하는 방법이 알려져 있지만, 임상적으로 이러한 용제가 과량 투여되면 심장독성, 신경독성, 신경장애 및 과민증 등의 부작용이 나타나는 것으로 보고되고 있다(Onetto, N. and Grechko J., Overview of taxol safety, J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 1993, 15: 131; Mazzo, D. and Denis, P., Compatibility of docetaxel and paclitaxel in intravenous solutions with polyvinyl chloride infusion materials, Am. J. Health Sys. Pharm., 1997, 54: 566; Gregory R. and Delisa, A.F., Paclitaxel: a new antineoplastic agent for refractory ovarian cancer, Clin. Pharm., 1993, 12: 401). 이 외에도 에멀전, 마이크로에멀전, 리포솜(liposome), 미셀(micelle) 또는 폐길화(PEGylation) 등의 방법이 사용되어 왔으나, 계면활성제 등의 첨가제를 필수로 사용해야 하는 단점을 가지고 있다.

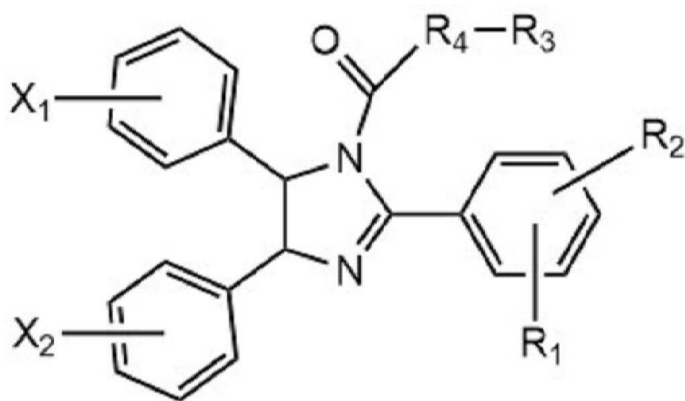
[0004] 이에, 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위해, 이미다졸린 유도체 화합물 및 당을 결합시켜 용해도를 극적으로 향상시켜 부가적인 첨가 물질 없이도 노화 세포 제거에 효과적으로 사용 가능하며, 계면활성제의 사용 없이 수용액 상에서 나노입자 마이셀을 제조할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다:

[0006] [화학식 1]



[0007]

[0008]

다른 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 마이셀을 제공하는 것이다.

[0009]

또 다른 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 노화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0010]

또 다른 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 노화 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

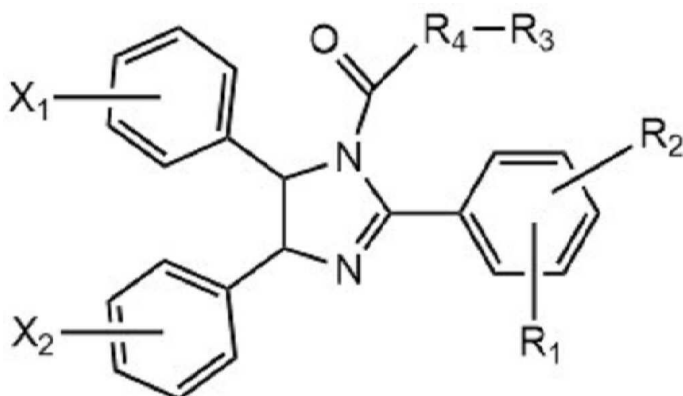
과제의 해결 수단

[0011]

일 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0012]

[화학식 1]



[0013]

[0014]

상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₂는 각각 독립적으로 H, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이고; R₃는 당(sugar) 또는 이의 유도체이며; R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬닐렌, 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌이고; 및 X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[0015]

본 명세서에서 용어, “치환된”은 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 히드록시기, 알킬기, 알콕시기, 메르캅토기, 시클로알킬기, 치환된 시클로알킬기, 헤테로시클릭기, 치환된 헤테로시클릭기, 아릴기, 치환된 아릴기, 헤테로아릴기, 치환된 헤테로아릴기, 아릴옥시기, 치환된 아릴옥시기, 할로젠기, 트리플루오로메틸기, 시아노기, 니트로기, 옥소기, 아미노기, 아미도기, 알데하이드기, 아실기, 옥시아실기, 카르복실기, 카르바메이트기, 술폰닐기, 술폰아미드, 술폰릴 등으로 치환된 것을 의미한다.

[0016]

본 명세서에서 용어, “알킬”은 1 내지 10개, 예를 들면, 1 내지 8개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 지방족 탄화수소기를 의미하며, 알킬기는 직쇄이거나 또는 분지형일 수 있다. 또한, 상기 알킬은 시클로알킬, 헤테로알킬 및 헤테로시클로알킬을 포함한다. 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필,

부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헵틸, 또는 2-에틸헥실이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0017] 상기 알킬은 1 이상의 치환기, 예를 들면, 할로, 포스포, 시클로지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로알케닐), 헤테로시클로지방족(예를 들면, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐), 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실(예를 들면, (지방족)카르보닐, (시클로지방족)카르보닐, 또는 (헤테로시클로지방족)카르보닐), 니트로, 시아노, 아미도(예를 들면, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 또는 헤테로아릴아미노카르보닐), 아미노(예를 들면, 지방족아미노, 시클로지방족아미노, 또는 헤테로시클로지방족아미노), 설폰(예를 들면, 지방족-SO₂-), 설피닐, 설파닐, 설파시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소, 카르복시, 카바모일, 시클로지방족옥시, 헤테로시클로지방족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 또는 히드록시로 치환될 수 있다. 치환된 알킬은 카르복시알킬(예를 들면, HOOC-알킬, 알콕시카르보닐알킬 또는 알킬카르보닐옥시알킬), 시아노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아실알킬, 아르알킬, (알콕시아릴)알킬, (설폰아미노)알킬(예컨대(알킬-SO₂-아미노)알킬), 아미노알킬, 아미도알킬, (시클로지방족)알킬, 할로알킬, 아민 양이온, 4차 암모늄 또는 4차 포스포늄일 수 있다.

[0018] 본 명세서에서 용어 “헤테로알킬”은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지는 알킬을 의미한다. 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 헤테로원자 O, N 및/또는 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 놓일 수 있다.

[0019] 본 명세서에서 용어, “알케닐”은 2 내지 10개, 예를 들면, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 및 1 이상의 이중 결합을 함유하는 지방족 탄소기를 의미한다. 알킬기와 유사하게, 알케닐기는 직쇄이거나 또는 분지형일 수 있다. 또한, 상기 알케닐은 시클로알케닐, 헤테로알케닐 및 시클로헤테로알케닐을 포함한다. 상기 알케닐은 예를 들면, 알릴, 이소프레닐, 2-부테닐 또는 2-헥세닐일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0020] 상기 알케닐은 1 이상의 치환기, 예를 들면, 할로, 포스포, 시클로지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로알케닐), 헤테로시클로지방족(예를 들면, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로시클로알케닐), 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아로일, 헤테로아로일, 아실(예를 들면, (지방족)카르보닐, (시클로지방족)카르보닐, 또는 (헤테로시클로지방족)카르보닐), 니트로, 시아노, 아미도(예를 들면, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노 알킬아미노카르보닐, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 또는 헤테로아릴아미노카르보닐), 아미노(예를 들면, 지방족아미노, 시클로지방족아미노, 헤테로시클로지방족아미노, 또는 지방족설폰아미노), 설폰(예를 들면, 알킬-SO₂-, 시클로지방족-SO₂-, 또는 아릴-SO₂-), 설피닐, 설파닐, 설파시, 우레아, 티오우레아, 설파모일, 설파미드, 옥소, 카르복시, 카바모일, 시클로지방족옥시, 헤테로시클로지방족옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아르알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 또는 히드록시로 치환될 수 있다. 치환된 알케닐은 시아노알케닐, 알콕시알케닐, 아실알케닐, 히드록시알케닐, 아르알케닐, (알콕시아릴)알케닐, (설폰아미노)알케닐(예컨대(알킬-SO₂-아미노)알케닐), 아미노알케닐, 아미도알케닐, (시클로지방족)알케닐, 또는 할로알케닐일 수 있다.

[0021] 본 명세서에서 용어 “헤테로알케닐”은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지는 알케닐을 의미한다. 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 헤테로원자 O, N 및/또는 S는 헤테로알케닐기의 임의의 내부 위치에 놓일 수 있다.

[0022] 본 명세서에서 용어, “알키닐”은 2 내지 10개, 예를 들면, 2 내지 8개, 2 내지 6개, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하고 1 이상의 삼중 결합을 갖는 지방족 탄소기를 의미하며, 상기 알키닐기는 직쇄이거나 또는 분지형일 수 있다. 상기 알키닐은 시클로알키닐, 헤테로알키닐 및 시클로헤테로알키닐을 포함한다. 예를 들어, 알키닐기는 프로파르길 또는 부티닐일 수 있다.

[0023] 알키닐은 1 이상의 치환기, 예를 들면, 아로일, 헤테로아로일, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬옥시, 니트로, 카르복시, 시아노, 할로, 히드록시, 설폰, 머캅토, 설파닐(예를 들면, 지방족설파닐 또는 시클로지방족설파닐), 설피닐(예를 들면, 지방족설피닐 또는 시클로지방족설피

닐), 설폰(예를 들면, 지방족-SO₂-, 지방족아미노-SO₂-, 또는 시클로지방족-SO₂-), 아마이드(예를 들면, 아미노 카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알킬카르보닐아미노, 시클로알킬아미노카르보닐, 헤테로시클로알킬아미노카르보닐, 시클로알킬카르보닐아미노, 아릴아미노카르보닐, 아릴카르보닐아미노, 아르알킬카르보닐아미노, (헤테로시클로알킬)카르보닐아미노, (시클로알킬알킬)카르보닐아미노, 헤테로아르알킬카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노 또는 헤테로아릴아미노카르보닐), 우레아, 티오우레아, 설펜아이드, 설펜아이드, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 시클로지방족, 헤테로시클로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아실(예를 들면, (시클로지방족)카르보닐 또는 (헤테로시클로지방족)카르보닐), 아미노(예를 들면, 지방족아미노), 설펜, 옥소, 카르복시, 카바모일, (시클로지방족)옥시, (헤테로시클로지방족)옥시, 또는 (헤테로아릴)알콕시로 임의 치환될 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 용어 “헤테로알킬”은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지는 알킬을 의미한다. 상기 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 헤테로원자 O, N 및/또는 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 놓일 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 용어, “알콕시”는 하이드록실의 수소 원자가 상기 알킬, 알케닐 또는 알킬닐로 치환된 기를 의미한다. 상기 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시 및 펜톡시 등의 C₁ 내지 C₁₀의 알콕시일 수 있다.

[0026] 본 명세서에서 용어, “아릴(aryl)”은 6 내지 16 개의 고리 원자를 포함하는 방향족 고리계를 의미하며, 헤테로아릴(heteroaryl)을 포함한다. 상기 아릴기는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭일 수 있고, 또는 결합에 의해 연결되어 비아릴기(biaryl group)를 형성할 수 있다. 대표적으로 아릴기는 페닐, 나프틸 또는 비페닐일 수 있다. 일 구체예에서, 아릴기는 아릴알킬기, 예를 들면, 벤질기를 형성하기 위해 알킬렌 연결기를 포함할 수 있다. 상기 아릴기는 페닐, 나프틸 또는 비 페닐과 같은 6 내지 12 개의 고리 구성원을 가질 수 있으며, 상기 아릴은 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0027] 본 명세서에서 용어, “헤테로아릴”은 5 내지 16 개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭, 융합된 비시클릭 또는 트리시클릭 방향족 고리 조립체를 의미하며, 상기 고리를 구성하는 원자들 중 1 내지 5 개는 헤테로원자 예를 들면 N, O 또는 S일 수 있다. 상기 헤테로원자는 산화될 수 있고, 예를 들어 N-옥사이드, -S(O)- 및 -S(O)₂-를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴기는 임의의 수의 고리 원자, 예를 들면, 3 내지 6, 4 내지 6, 5 내지 6, 3 내지 8, 4 내지 8, 5 내지 8, 6 내지 8, 3 내지 9, 3 내지 10, 3 내지 11, 또는 3 내지 12 개의 고리 구성원을 포함할 수 있다. 일 구체예에 따르면, 헤테로아릴기는 5 내지 8 개의 고리 구성원 및 1 내지 4개의 헤테로원자, 또는 5 내지 8 개의 고리 구성원 및 1 내지 3 개의 헤테로원자, 또는 5 내지 6 개의 고리 구성원 및 1 내지 4 개의 헤테로원자, 또는 5 내지 6 개의 고리 구성원 및 1 내지 3 개의 헤테로원자를 가질 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4-, 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸 및 이속사졸과 같은 기를 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴기는 또한 방향족 고리 시스템, 예를 들면, 페닐 고리에 융합되어 벤조피롤 예컨대 인돌 및 이소인돌, 벤조피리딘 예컨대 퀴놀린 및 이소퀴놀린, 벤조피라진, 벤조피리미딘, 벤조피리다진 예컨대 프탈라진 및 신놀린, 벤조티오펜, 및 벤조푸란을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 또한, 헤테로아릴기는 결합에 의해 연결된 헤테로아릴 고리, 예를 들어, 비피리딘을 포함할 수 있으며, 헤테로아릴기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0028] 상기 헤테로아릴기는 고리 상의 임의의 위치를 통해 연결될 수 있다. 예를 들어, 피롤은 1-, 2- 및 3-피롤을 포함하고; 피리딘은 2-, 3- 및 4-피리딘을 포함하고; 이미다졸은 1-, 2-, 4- 및 5-이미다졸을 포함하고; 피라졸은 1-, 3-, 4- 및 5-피라졸을 포함하고; 트리아졸은 1-, 4- 및 5-트리아졸을 포함하고; 테트라졸은 1- 및 5-테트라졸을 포함하고; 피리미딘은 2-, 4-, 5- 및 6-피리미딘을 포함하고; 피리다진은 3- 및 4-피리다진을 포함하고; 1,2,3-트리아진은 4- 및 5-트리아진을 포함하고; 1,2,4-트리아진은 3-, 5- 및 6-트리아진을 포함하고; 1,3,5-트리아진은 2-트리아진을 포함하고; 티오펜은 2- 및 3-티오펜을 포함하고; 푸란은 2- 및 3-푸란을 포함하고; 티아졸은 2-, 4- 및 5-티아졸을 포함하고; 이소티아졸은 3-, 4- 및 5-이소티아졸을 포함하고; 옥사졸은 2-, 4- 및 5-옥사졸을 포함하고; 이속사졸은 3-, 4- 및 5-이속사졸을 포함하고; 인돌은 1-, 2- 및 3-인돌을 포함하고; 이소인돌은 1- 및 2-이소인돌을 포함하고; 퀴놀린은 2-, 3- 및 4-퀴놀린을 포함하고; 이소퀴놀린은 1-, 3- 및 4-이소퀴놀린을 포함하고; 퀴나졸린은 2- 및 4-퀴나졸린을 포함하고; 신놀린은 3- 및 4-신놀린을 포함하고; 벤조티오펜은 2- 및 3-벤조티오펜을 포함하고; 벤조푸란은 2- 및 3-벤조푸란을 포함할 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 용어, “당”은 단당류, 이당류, 삼당류, 다당류, 당 알코올, 환원당류, 비-환원당류 등을 포함하는, 통상적인 화합물/조성물 (CH₂O)_n 또는 이의 유도체를 의미한다.

[0030] 일 구체예에 따르면, 상기 당은 단당류 또는 이당류일 수 있다.

[0031] 상기 단당류는 삼탄당(triose), 사탄당(tetrose), 오탄당(pentose), 육탄당(hexose), 칠탄당(heptose), 팔탄당(octose) 또는 구탄당(nonose)일 수 있다.

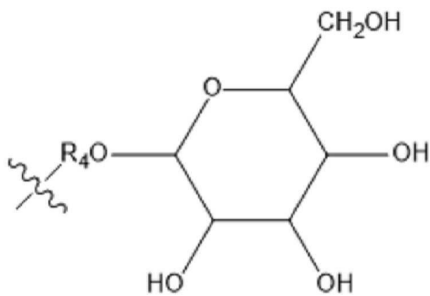
[0032] 일 구체예에 따르면, 상기 단당류는 갈락토스(galactose), 글루코스(glucose), 프럭토스(fructose), 만노스(mannose), 알로스(allose), 알트로스(altrose), 굴로스(gulose), 탈로스(talose), 프시코오스(psicose), 소르보스(sorbose), 타가토스(tagatose), 이도스(idose), 램노스(rhamnose), 자일로스(xylose), 아라비노스(arabinose), 푸코스(fucose), 글리세르알데하이드(glyceraldehyde), 에리트로스(erythrose), 트레오스(threose), 리보스(ribose), 릭소스(lyxose), 다이하이드록시아세톤(dihydroxyacetone), 에리트룰로스(erythrulose) 및 리불로스(ribulose)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것일 수 있다.

[0033] 상기 이당류는, 수크로오스(sucrose), 락툴로오스(lactulose), 락토오스(lactose), 말토오스(maltose), 트레할로오스(trehalose) 또는 셀로비오스(cellobiose)일 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 용어, “당 유도체”는 당의 하나 이상의 하이드록실기가 다른 치환기로 변형된 당을 의미한다. 예를 들면, 상기 당 유도체는 당의 하이드록실기가 알콕시기로 치환된 것일 수 있다.

[0035] 일 구체예에 있어서, 상기 당 유도체는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0036] [화학식 2]

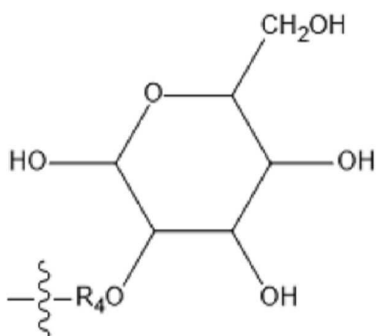


[0037]

[0038] 상기 화학식 2에서 R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌(alkylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌(alkenylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌(alkynylene), 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌(arylene)일 수 있다.

[0039] 일 구체예에 있어서, 상기 당 유도체는 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0040] [화학식 3]

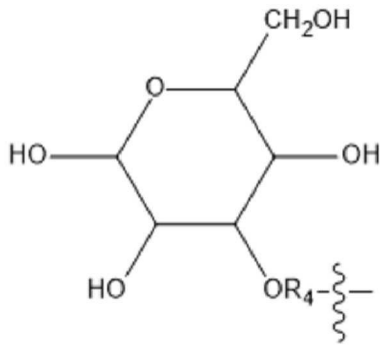


[0041]

[0042] 상기 화학식 3에서 R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌(alkylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌(alkenylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌(alkynylene), 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌(arylene)일 수 있다.

[0043] 일 구체예에 있어서, 상기 당 유도체는 하기 화학식 4로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0044] [화학식 4]

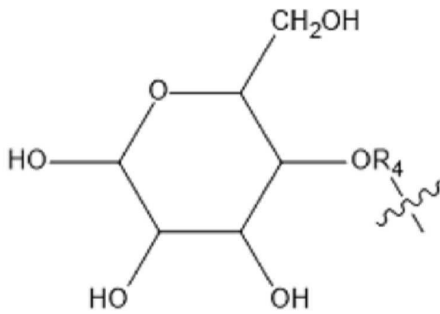


[0045]

[0046] 상기 화학식 4에서 R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌(alkylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌(alkenylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌(alkynylene), 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌(arylene)일 수 있다.

[0047] 일 구체예에 있어서, 상기 당 유도체는 하기 화학식 5로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0048] [화학식 5]

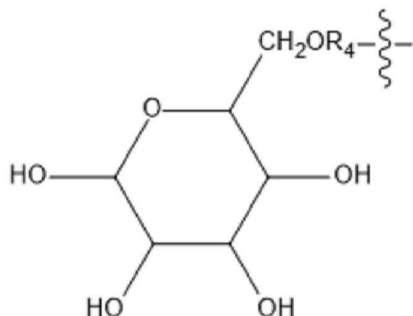


[0049]

[0050] 상기 화학식 5에서 R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌(alkylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌(alkenylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌(alkynylene), 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌(arylene)일 수 있다.

[0051] 일 구체예에 있어서, 상기 당 유도체는 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0052] [화학식 6]



[0053]

[0054] 상기 화학식 6에서 R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌(alkylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌(alkenylene), C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌(alkynylene), 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌(arylene)일 수 있다.

- [0055] 본 명세서에서 용어, “알킬렌”은 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하고, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 일 수 있다. 상기 알킬렌은 시클로알킬렌, 헤테로알킬렌 및 헤테로시클로알킬렌을 포함한다.
- [0056] 일 구체예에서, 상기 헤테로알킬렌 또는 헤테로시클로알킬렌은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 것일 수 있다.
- [0057] 본 명세서에서 용어, “알케닐렌”은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 이원자가 알켄(alkene)을 의미하며, 예를 들면, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 일 수 있다. 상기 알케닐렌은 시클로알케닐렌, 헤테로알케닐렌 및 헤테로시클로알킬렌을 포함한다.
- [0058] 일 구체예에 따르면, 상기 헤테로알케닐렌 또는 헤테로시클로알케닐렌은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 것일 수 있다.
- [0059] 본 명세서에서 용어, “알키닐렌”은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 작용기를 의미하며, 예를 들면 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 일 수 있다. 상기 알키닐렌을 시클로알키닐렌, 헤테로알키닐렌 및 헤테로시클로알키닐렌을 포함한다.
- [0060] 일 구체예에 따르면, 상기 헤테로알키닐렌 또는 헤테로시클로알키닐렌은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 것일 수 있다.
- [0061] 본 명세서에서 용어, “아릴렌”은 일반적으로 탄소수 6 내지 14의 이가의 방향족기를 의미한다. 상기 아릴렌은 헤테로아릴렌을 포함한다.
- [0062] 일 구체예에 따르면, 상기 헤테로알키닐렌 또는 헤테로시클로알키닐렌은 탄소 원자 및 O, N, 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 것일 수 있다.
- [0063] 더욱 구체적으로, 상기 R_4 는 C_1-C_6 알킬; C_1-C_2 알콕시; $-\text{C}=\text{CHCOO}-$; $-\text{CON}(\text{CH}_2)_2-$; $-\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})_2-$; $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}_5-$; $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$; $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$; 포화 4-, 5- 및 6-원 고리; 및 C_1-C_6 알킬, $-\text{C}=\text{O}-\text{R}_6-$, 히드록시로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬, $-\text{NH}_2$ 로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬로 치환된 아미노, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{OCH}_2-$, 및 S, N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5- 및 6-원 포화 고리로부터 선택되는 기로 치환될 수 있고, S, N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 포화 및 불포화 5- 및 6-원 고리로부터 선택되며, 여기서 R_6 은 H, 히드록시, C_1-C_6 알킬, $-\text{NH}_2$, C_1-C_6 알킬로 치환된 아미노, 히드록시로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬, 및 NH_2 로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, R_5 은 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, 모르폴리닐 및 피페라지닐로부터 선택될 수 있다.
- [0064] 상기 R_4 는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 시클로펜틸, 시클로헥실, 티오펜일, 이속사졸릴, 및 푸라닐, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알콕시, $-\text{C}=\text{OCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}=\text{O}-$, 옥소, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}=\text{OCH}_2\text{NH}-$, $-\text{C}=\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{C}=\text{OC}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{C}=\text{ON}(\text{CH}_2-)\text{CH}_2-$, $-\text{C}=\text{ONH}-$ 및 $-\text{C}=\text{ON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환된 피페라지닐, $-\text{C}=\text{OC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3-$, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 로부터 선택될 수 있다.
- [0065] 본 명세서에서 용어, “할로젠”은 플루오린, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0066] 본 명세서에서 용어, “약학적으로 허용되는”이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 의미한다.
- [0067] 본 명세서에서 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 약학적으로 허용 가능하고 모체 화합물(parent compound)의 바람직한 약리 활성을 갖는 본 발명의 일측면에 따른 염을 의미한다. 모체 화합물의 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이티(moiety)를 함유하는 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 자유 산 형태를 적절한 염기, 예를 들어, 나트륨, 칼슘, 마그네슘 또는 칼륨의 화학양론량과 반응시킴으로써 또는 이들 화합물의 자유 염기 형태를 적절한 산의 화학양론량과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 수중 또는 유기 용매 중 또는 둘의 혼합물 중 수행된다. 일반적으로, 실시 가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세트니트릴과 같은 비수성 매질을 사용할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 산 또는 염기의 부가염 및 그의 입체화학적 이성체 형

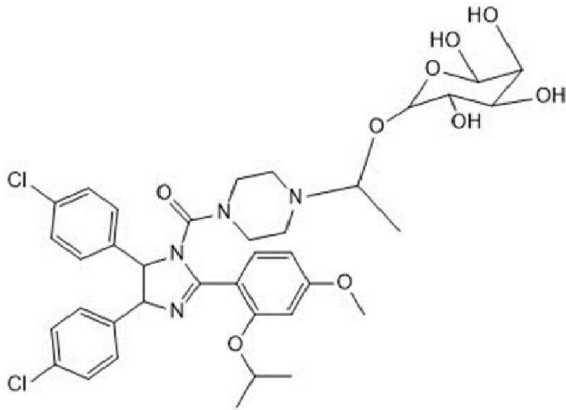
태를 모두 포함하며, 예컨대, 유기산 또는 무기산의 부가염일 수 있다. 상기 염에는 투여 대상에서 모체 화합물의 활성을 유지하며 바람직하지 못한 효과를 유발하지 않는 염이라면 어느 것이든 포함되는 것으로, 특별히 제한되는 것이 아니다.

[0068] 이러한 염에는 무기염과 유기염이 포함되며, 예를 들어, 아세트산, 질산, 아스파르트산, 술폰산, 설푸릭산, 말레산, 글루탐산, 포름산, 숙신산, 인산, 프탈산, 탄닌산, 타르타르산, 히드로브롬산, 프로피온산, 벤젠술폰산, 벤조산, 스테아르산, 락트산(lactic acid), 비카르본산, 비설푸릭산, 비타르타르산, 옥살산, 부틸산, 칼슘 이데트, 카르보닉산, 클로로벤조산, 시트르산, 이데트산, 톨루엔술폰산, 푸마르산, 글루셉트산, 에실린산, 파모익산, 글루코닉산, 메틸니트릭산, 말론산, 히드록실로린산, 히드록시도익산, 히드록시나프톨산, 이세티온산, 락토비오닉산, 만델산, 점액산, 나프실릭산, 뮤코닉산, p-니트로메탄설폰산, 헥사믹산, 판토테닉산, 모노히드로젠인산, 디히드로젠인산, 살리실산, 술파민산, 술파닐린산, 메탄술폰산일 수 있다.

[0069] 또한, 상기 염의 형태로는, 암모늄염, 리튬염, 소듐염, 포타슘염, 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속의 염, 예를 들어, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 염과 같은 유기 염기를 갖는 염, 및 아르기닌, 리신과 같은 아미노산을 갖는 염을 포함한다. 또한, 상기 염 형태는 적당한 염기 또는 산으로 처리함으로써 유리 형태로 전환될 수도 있다.

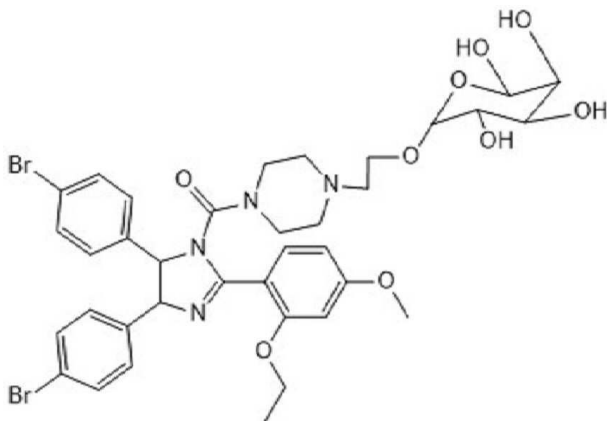
[0070] 상기 화학식 1로 표시되는 이미다졸린 유도체 화합물은 하기 화학식 7 내지 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

[0071] [화학식 7]



[0072]

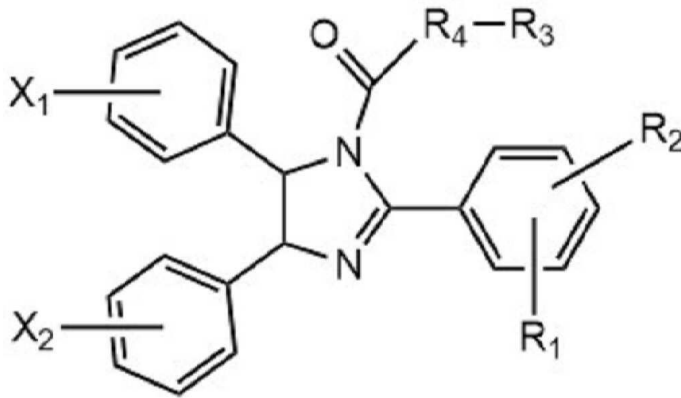
[0074] [화학식 8]



[0075]

제공한다:

[0089] [화학식 1]



[0090]

[0091] 상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₂는 각각 독립적으로 H, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이고; R₃는 당(sugar) 또는 이의 유도체이며; R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알키닐렌, 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌이고; 및 X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[0092]

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기한 바와 같다.

[0093]

본 명세서에서 용어, “마이셀”은 수성 매질 중 내부 코어 및 외부 표면을 갖는, 양친매성 분자의 집합체(aggregate)를 지칭하며, 상기 양친매성 분자들은 대부분 그들의 소수성 부분이 코어를 형성하고, 친수성 부분이 외부 표면을 형성하도록 배향(oriented)된다. 본 발명에 따른 마이셀은 약물이 소수성 부분을 이루어 코어를 형성하고, 친수성 펩타이드가 친수성 부분을 이루어 외부 표면을 형성하도록 배향된다.

[0094]

일 구체예에 따르면, 상기 마이셀은 계면활성제의 사용 없이 수용액 상에서 제조할 수 있다. 상기 마이셀은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유기용매, 예를 들어, 불화알콜, 디메틸포름아마이드, 디메틸 설펍사이드, 염화탄화수소, 탄화수소 또는 알킬알콜에 녹인후, 10℃ 내지 30℃, 예를 들면 15℃ 내지 30℃, 15℃ 내지 25℃ 또는 상온에서 교반한 뒤, 인공투석(dialysis)하여 마이셀을 제조하는 것일 수 있다. 상기 인공투석은 1 내지 5일, 예를 들면 1 내지 4일 또는 2 내지 3일 동안 수행될 수 있다.

[0095]

상기 마이셀의 크기는 50 nm 내지 200 nm일 수 있다. 예를 들어, 50 nm 내지 200 nm, 50 nm 내지 150 nm, 50 nm 내지 100 nm일 수 있다.

[0096]

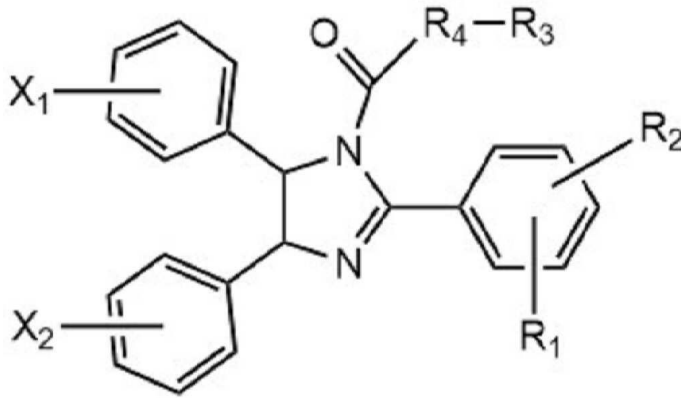
일 구체예에 따르면, 상기 마이셀의 제타 전위는 -10 mv 내지 -40 mv일 수 있다. 예를 들면, -10 mv 내지 -30 mv 또는 -20 mv 내지 -30 mv일 수 있다.

[0098]

또 다른 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 노화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

[0099]

[화학식 1]



[0100]

[0101]

상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₂는 각각 독립적으로 H, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬닐, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이고; R₃는 당(sugar) 또는 이의 유도체이며; R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬닐렌, 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌이고; 및 X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[0102]

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기한 바와 같다.

[0103]

일 구체예에 있어서, 상기 조성물의 상기 화합물은 정상세포에 비해 과발현된 p53 및 p21에 의해 노화 세포 내 미토콘드리아에서 선택적으로 세포 자멸을 유도하는 것일 수 있다.

[0104]

상기 세포 자멸(apoptosis)은 세포가 유전자에 의해 제어되어 죽는 방식의 한 형태로, 세포의 괴사나 병적인 죽음으로써 화상과 타박, 독극물 등의 자극에 의해 일어나는 세포의 죽음인 네크로시스와는 구별되는 것으로서, 세포가 축소되면서 시작되어, 이후 인접하는 세포 사이에 틈새가 생기고, 세포 내에서는 DNA가 규칙적으로 절단되어 단편화되는 방법으로 세포가 사망하는 것을 말한다.

[0105]

상기 노화 관련 질환은 암, 노인 심혈관 질환 또는 장애, 노인 염증성 또는 자가면역성 질환 또는 장애, 노인 신경변성성 질환, 노인 대사 질환, 노인 폐질환, 노인 안구 질환 또는 장애, 노인 가령성 장애, 및 노인 피부과 적 질환 또는 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.

[0106]

일 구체예에 따르면, 상기 암은 혈액암 또는 고형암일 수 있다.

[0107]

상기 혈액암은 급성 골수성 백혈병(Acute Myeloid Leukemia), 급성 림프모구 백혈병(Acute Lymphoblastic Leukemia), 만성 골수성 백혈병(Chronic Myelogenous Leukemia), 다발골수종(Multiple Myeloma) 및 림프종(Lymphoma)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0108]

상기 고형암은 유방암, 대장암, 두경부암, 폐암, 위암, 피부암, 결장암, 전립선암, 방광암, 신장암, 직장암, 갑상선암, 간암, 자궁경부암, 피부암, 직장암, 항문암, 요도암, 난소암, 식도암 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0109]

일 구체예에 따르면, 상기 노인 심혈관 질환 또는 장애는 죽상동맥경화증, 협심증, 부정맥, 심근증, 울혈성 심부전, 관상 동맥 질환, 경동맥 질환, 심내막염, 관상 동맥 혈전증, 심근경색증, 고혈압, 대동맥류, 심장 이완 기능장애, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 승모판 탈출증, 말초 혈관질환, 심장 부하 저항, 심장 섬유증, 뇌동맥류, 및 뇌졸중일 수 있다.

[0110]

일 구체예에 따르면, 상기 노인 염증성 또는 자가면역성 질환 또는 장애는 골관절염, 골다공증, 구강 점막염, 염증성 장 질환, 척추후만증, 및 추간판 탈출증일 수 있다.

[0111]

일 구체예에 따르면, 상기 노인 신경변성성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 치매, 경도 인지 장애, 및 운동 뉴런 기능 장애일 수 있다.

[0112]

일 구체예에 따르면, 상기 노인 대사 질환은 당뇨병, 당뇨병성 케양, 대사 증후군, 및 비만일 수 있다.

[0113]

일 구체예에 따르면, 상기 노인 폐질환은 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 낭포성 섬유증, 기종, 기관지

확장증, 및 가령성 폐 기능 손실일 수 있다.

- [0114] 일 구체예에 따르면, 상기 노인 안구 질환은 황반 변성, 녹내장, 백내장, 노안, 및 시력 손상일 수 있다.
- [0115] 본 명세서에서 용어 “황반”은, 망막 중심부의 명칭으로, 주변부 시각과 대비적으로 중심부 시각을 담당한다. “황반변성”은, 노인성 황반변성, 당뇨병성 황반부종, 낭포성 황반부종, 황반 원공, 황반 모세관확장증 등이 있다.
- [0116] 본 명세서에서 용어 “노인성 황반변성(Age-related macular degeneration, AMD)”은, 50대 이상의 성인에서 망막, 망막색소상피, 맥락막혈관(choriocapillaris) 등이 진행성 혹은 다인자성으로 변성되거나 위축(atrophy)되는 질환으로, 황반부 광수용체 세포가 노화에 따라 소실되어 시력 장애를 발생시킨다.
- [0117] 상기 황반변성은 건성황반변성 및 습성황반변성을 포함한다. 건성 노인성 황반변성은 노인성 황반변성의 대부분을 차지하는 것으로 망막에 드루젠(drusen)이나 색소이상(pigmentary abnormality), 또는 망막상피의 위축과 같은 병변이 생긴 경우를 말한다. 보통 심한 시력상실을 유발하지는 않지만 습성 형태로 발전할 수 있다. 습성 노인성 황반변성은 망막 밑에 맥락막 신생혈관이 자라는 경우로 황반부에 삼출물, 출혈 등을 일으켜 중심시력에 영향을 주고, 심한 경우 실명을 초래할 수 있다.
- [0118] 일 구체예에 따르면, 상기 가령성 장애는 신장 질환, 신부전증, 쇠약, 청력 상실, 근육 피로, 피부 병태, 피부 상처 치유, 간 섬유증, 췌장 섬유증, 구강 점막하 섬유증, 및 근감소증일 수 있다.
- [0119] 일 구체예에 따르면, 상기 피부과적 질환은 습진, 건선, 과색소침착, 모반, 발진, 아토피성 피부염, 두드러기, 광감각 또는 광노화와 관련된 질환 및 장애, 주름; 소양증; 감각 장애; 습진성 발진; 호산구 피부병; 반응성 호중구 피부병; 천포창; 유천포창; 면역 수포성 피부병; 피부의 섬유조직구 증식; 피부 림프종; 및 피부 루푸스일 수 있다.
- [0120] 본 명세서에서 용어 “예방(prevention)”은 질환, 장애, 또는 그의 부수적 증상의 발병 또는 재발을 부분적으로 또는 완전히 지연시키거나 방지하거나, 질환 또는 장애의 획득 또는 재획득을 막거나, 질환 또는 장애의 획득의 위험을 감소시키는 것을 총칭한다. 상기 예방은 본 발명에 따른 조성물의 투여로 염증 또는 염증 관련 질환, 장애, 또는 증상의 발생을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 말한다.
- [0121] 본 명세서에서 용어 “치료”는 질환, 장애, 또는 그의 부수적 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 말한다.
- [0122] 본 명세서에서 용어 “치료제” 또는 “약학적 조성물”은, 대상체로의 투여 시에 몇몇 유리한 효과를 부여하는 분자 또는 화합물을 지칭한다. 유리한 효과는 진단적 결정을 가능하게 하는 것; 질병, 증상, 장애 또는 병태의 개선; 질병, 증상, 장애 또는 질환의 발병의 감소 또는 예방; 및 일반적으로 질병, 증상, 장애 또는 병태의 대응을 포함한다.
- [0123] 일 구체예에 있어서, 상기 조성물은 항산화제를 더 포함하는 것일 수 있고, 상기 항산화제는 니코틴아마이드, 안토시아닌, 벤젠디올 아비에탄 디테르펜, 카르노신, 카로티노이드, 크산토피, 및 사프란 내 카로티노이드, 커큐미노이드, 시클로펜테논 프로스타글란딘, 플라보노이드, 프레닐플라보노이드, 레티노이드, 스틸베노이드, 요산, 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B6, 비타민 B9, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 E, 셀레늄, 아연, 지질 과산화 및 이의 부산물의 억제제 및 스캐빈저, 티롤라자드 및 이들의 유사체, 유도체, 염 및 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것일 수 있다.
- [0124] 또한, 상기 조성물은 약학적으로 유효한 양의 생리활성성분을 추가로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 유효한 양이란 상기 생리활성성분이 동물 또는 사람에게 투여되어 목적하는 생리학적 또는 약리학적 활성을 나타내기에 충분한 양을 의미한다. 상기 약학적으로 유효한 양은 투여 대상의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여 경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있다.
- [0125] 상기 “생리활성성분”은 동물 또는 사람의 체내에서 생리적인 기능을 촉진 또는 억제하여 목적하는 생물학적 또는 약리학적 효과를 유도할 수 있는 물질로서, 동물 또는 사람에게 투여하기 적합한 화학적 또는 생물학적 물질 또는 화합물을 의미하며, (1) 감염 예방과 같은 원하지 않은 생물학적 효과를 예방하여 유기물에 대한 예방 효과를 가지고, (2) 질병으로 생기는 컨디션을 경감시키며, 예를 들어 질병의 결과로 생기는 고통 또는 감염을 완화시키며, (3) 유기물로부터 질병을 완화, 감소 또는 완전히 제거할 수 있는 역할을 수행할 수 있다. 또한,

“상기 생리활성성분”은 “치료제”의 용어와도 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0126] 상기 생리활성성분은 단백질, 항암제, 소염진통제, 항생제, 항균제, 호르몬제, 유전자 및 백신으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0127] 상기 약학적 조성물은 당업계에 공지된 방법으로 증진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제형화될 수 있고, 이러한 제형은 경구 또는 비경구 투여 제형일 수 있다. 경구 투여 제형은 과립제, 산제, 액제, 정제, 캡슐제, 건조시럽제, 또는 그 조합일 수 있고, 비경구 투여 제형은 주사제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

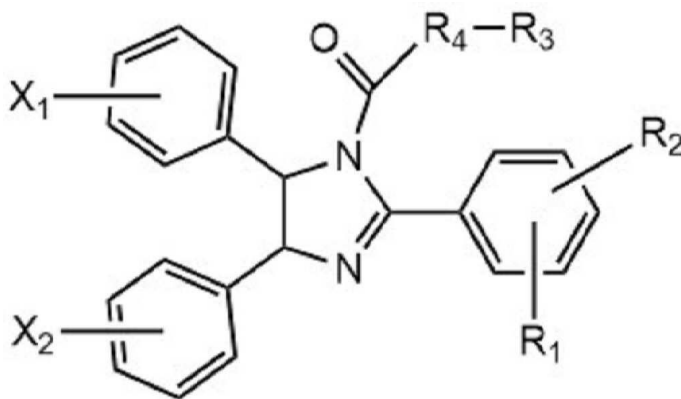
[0128] 상기 투여는 당업계에 알려진 방법에 의하여 투여될 수 있다. 투여는 예를 들면, 정맥내, 근육내, 경구, 경피(transdermal), 점막, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal) 또는 피하 투여와 같은 경로로, 임의의 수단에 의하여 개체로 직접적으로 투여될 수 있다. 상기 투여는 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다.

[0129] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 사람, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 또는 고양이를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 상기 개체는 노화와 관련된 상태의 개선 효과를 필요로 하는 개체일 수 있다.

[0130] 상기 약학적 조성물의 치료적 유효 투여량은 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 예를 들면 0.1 내지 500 mg 또는 0.1 내지 300 mg의 양으로 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 그러나 상기 치료적 유효 투여량 또는 치료적 유효량은 상기 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있다. 또한, 상기 조성물의 투여로 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 투여 대상이 되는 개체의 종류, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 질병의 증세나 정도, 성별, 식이, 배설, 해당 개체에 동시 또는 이시에 함께 사용되는 약물 기타 조성물의 성분 등을 비롯한 여러 인자 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사 인자에 따라 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0132] 또 다른 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 노화 관련 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다:

[0133] [화학식 1]



[0134]

[0135] 상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₂는 각각 독립적으로 H, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬닐, C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 아릴이고; R₃는 당(sugar) 또는 이의 유도체이며; R₄는 C₁ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알케닐렌, C₂ 내지 C₁₀의 치환 또는 비치환된 알킬닐렌, 또는 치환 또는 비치환된 아릴렌이고; 및 X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[0136] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 상기한 바와 같다.

[0137] 일 구체예에 있어서, 상기 건강기능식품은 상기와 같은 항산화제를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0138] 본 명세서에서 용어 “건강기능식품”은, 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하

나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

- [0139] 본 발명의 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적절하게 결정할 수 있다.
- [0140] 상기 “식품첨가물”은, 외관, 향미, 조직 또는 저장성을 향상시키기 위한 목적으로 보통 적은 양이 식품에 의도적으로 첨가되는 것을 가리키며, 식품의 품질을 개량하여, 보존성 또는 기호성을 향상시킬 뿐 아니라 영양가 및 식품의 실질적인 가치를 증진시킬 목적으로 사용하는 것을 의미한다. 이는, 식품위생법 제2조 제2호에서 정의하고 있는 바와 같이, 식품을 제조·가공 또는 보존함에 있어 식품에 첨가, 혼합, 침윤, 기타의 방법으로 사용되는 물질일 수 있다.
- [0141] 본 발명의 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지류, 빵류, 초코렛류, 캔디류, 스낵류, 과자류, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있고, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함할 수 있으며, 동물을 위한 사료로 이용되는 식품을 포함한다.
- [0142] 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.
- [0143] 또한, 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.
- [0144] 또한, 상기 식품은 공지의 제조방법에 따라 정제, 과립, 분말, 캡슐, 액상의 용액 및 환 등의 제형으로도 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 유효성분으로 포함하는 것 이외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며, 통상의 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가성분으로 포함될 수 있다.
- [0145] 일 구체예에 있어서, 정제 형태의 건강기능식품은 본 발명의 유효성분인 상기 화학식 1의 화합물을 부형제, 결합제, 붕해제 및 다른 첨가제와 혼합한 혼합물을 통상의 방법으로 과립화한 다음, 활택제 등을 넣어 압축성형하거나, 상기 혼합물을 직접 압축 성형할 수 있다. 또한 상기 정제 형태의 건강기능식품은 필요에 따라 교미제 등을 함유할 수도 있다.
- [0146] 상기 과립 제형은, 본 발명의 유효성분인 상기 화학식 1의 화합물과 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 입상으로 제조할 수 있으며, 필요에 따라 착향제, 교미제 등을 함유할 수 있다.
- [0147] 상기 캡슐 제형 중 경질 캡슐제는, 통상의 경질 캡슐에 본 발명의 유효성분인 상기 화학식 1의 화합물을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 충전하여 제조할 수 있으며, 연질 캡슐제는, 상기 화학식 1의 화합물을 부형제 등의 첨가제와 혼합한 혼합물을 젤라틴과 같은 캡슐기체에 충전하여 제조할 수 있으며, 필요에 따라 글리세린 또는 소르비톨 등의 가소제, 착색제, 보존제 등을 함유할 수 있다.
- [0148] 상기 환 제형은, 본 발명의 유효성분인 상기 화학식 1의 화합물과 부형제, 결합제, 붕해제 등을 혼합한 혼합물을 기존에 공지된 방법으로 성형하여 조제할 수 있으며, 필요에 따라 백당이나 다른 제피제로 제피할 수 있으며, 또는 전분, 탈크와 같은 물질로 표면을 코팅할 수도 있다.

발명의 효과

- [0149] 일 양상에 따른 조성물 및 마이셀에 의하면, 계면활성제 등의 첨가제의 사용 없이도 이미다졸린 유도체의 용해도를 향상시켜, 질병 예방, 개선, 또는 치료에 약물을 유용하게 사용할 수 있는 효과가 있다. 또한, 상기 마이셀을 이용하는 경우, 약물의 치료가 필요한 세포 또는 조직에 대한 약물의 선택성을 향상시켜 약물로 인한 부작용을 개선할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0150] 도 1은 실시예 2.에서 제조된 수용액상에서 N201-gal 마이셀의 재분산 정도를 나타낸 이미지이다.

도 2는 농도별 I_{335}/I_{332} 값을 비교하여 N201-gal 마이셀의 임계미셀농도(critical micelle concentration, CMC) 농도를 확인한 그래프이다.

도 3는 N201-gal 마이셀의 TEM 이미지이다.

도 4는 N201-gal 마이셀의 DLS 결과를 나타낸 그래프이다.

도 5는 인공위장소장액(SGF-SIF용액)에서 N201-gal 마이셀의 DLS 결과를 나타낸 그래프이다.

도 6은 시간의 흐름에 따른 인공위장소장액(SGF-SIF용액)에서 N201-gal 마이셀의 HPLC 강도 결과를 비교한 그래프이다.

도 7은 N101, N201, N201-gal의 화학구조를 나타낸 이미지이다.

도 8은 N101, N201, N201-gal의 농도에 따른 MDM2에 대한 결합 비율의 플롯(plot)을 로그 값으로 나타낸 이미지이다.

도 9는 N101, N201, N201-gal 처리된 SnC-ARPE19 세포의 단백질 전기영동 결과를 나타낸 이미지이다.

도 10은 N201 및 N201-gal 처리한 세포의 생존능력을 비교한 그래프이다.

도 11은 3차원 연결 조직에서 분리한 노화세포에 N101, N201, N201-gal 약물을 50 μ M 및 100 μ M 처리한 배지의 이미지이다.

도 12는 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 SA- β -gal의 염색 결과를 비교한 이미지이다. G1 (Vehicle, n=6); G2 (Doxorubicin, n=7); G3 (N201g 10 mg/kg, n=6); G4 (N201g 25 mg/kg, n=8); G5 (N201g 50 mg/kg, n=9); G6 (N201g 100 mg/kg, n=2)

도 13은 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 SA- β -gal의 염색 결과를 정량화한 이미지의 강도를 상대 값으로 비교한 그래프이다.

도 14는 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 p16 단백질의 염색 결과를 비교한 이미지이다. G1 (Vehicle, n=3); G2 (Doxorubicin, n=4); G3 (N201g 10 mg/kg, n=4); G4 (N201g 25 mg/kg, n=3); G5 (N201g 50 mg/kg, n=3)

도 15는 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 p21 단백질의 염색 결과를 비교한 이미지이다. G1 (Vehicle, n=3); G2 (Doxorubicin, n=3); G3 (N201g 10 mg/kg, n=4); G4 (N201g 25 mg/kg, n=3); G5 (N201g 50 mg/kg, n=3)

도 16은 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 전체 핵 수 대비 p16 단백질과 이중염색 된 핵의 수를 백 분율로 비교 분석한 그래프이다.

도 17은 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 전체 핵 수 대비 p21 단백질과 이중염색 된 핵의 수를 백 분율로 비교 분석한 그래프이다.

도 18은 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 Mito-sox의 염색 결과를 비교한 이미지이다. G1 (Vehicle, n=3); G2 (Doxorubicin, n=3); G3 (N201g 10 mg/kg, n=3); G4 (N201g 25 mg/kg, n=3); G5 (N201g 50 mg/kg, n=2)

도 19는 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 Mito-sox의 염색결과를 정량화한 이미지의 강도를 상대 값으로 비교한 그래프이다.

도 20은 N201-gal을 경구 투여했을 때, 망막조직에서 망막세포 벽의 염색 결과를 비교한 이미지이다. G1 (Vehicle, n=6); G2 (Doxorubicin, n=6); G3 (N201g 10mg/kg, n=3); G4 (N201g 25mg/kg, n=6); G5 (N201g 50 mg/kg, n=7); G6 (N201g 100mg/kg, n=3)

도 21은 N201-gal을 경구 투여했을 때 망막조직에서 망막색소상피세포의 밀착 연결이 구성하고 있는 면적을 정량화한 이미지의 강도를 상대 값으로 비교한 그래프이다.

도 22는 N201-gal을 유리체강 내 투여했을 때, 망막조직에서 p21 단백질의 염색 결과를 비교한 이미지이다. G1 (Vehicle, n=2); G2 (Doxorubicin, n=3); G3 (N201g 50ng/ μ l, n=3); G4 (N201g 100ng/ μ l, n=3); G5 (N201g 200ng/ μ l, n=4), scale bar; 50 μ m

도 23은 N201-gal을 유리체강 내 투여했을 때, 망막조직에서 전체 핵 수 대비 p21 단백질과 이중염색 된 핵의 수를 백분율로 비교 분석한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

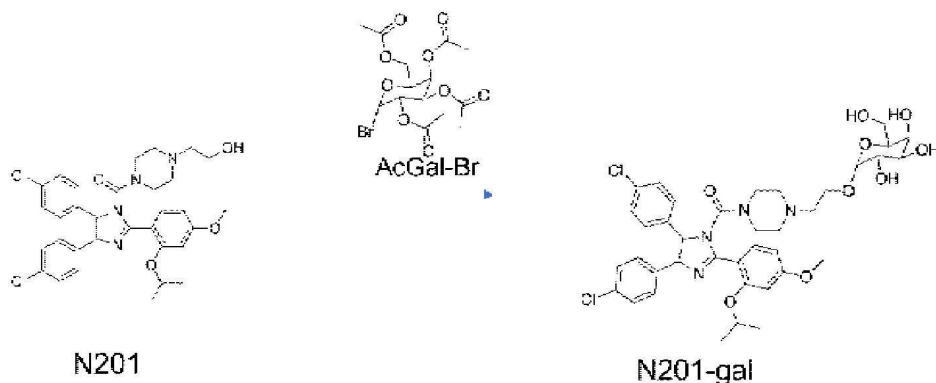
실시예 1. N201-gal 결합체의 제조

이미다졸린 유도체에 당이 결합된 N201-gal 결합체를 제조하였다.

구체적으로, 뉴트린 유도체(N201, 200 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 16시간 동안 DMAP(281.2 mg, 2.21 mmol)/DCM 용액 존재 하에 AcGal-Br((2S,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-bromotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate), 340.8 mg, 0.87 mmol)과 반응시켰다. 추가로 2 ml의 암모니아 용액을 상기 반응물에 첨가하여 1 시간 동안 교반시켰다. 그리고 실리카 컬럼크로마토그래피 과정을 통하여 N201-gal를 분리하였다.

상기 반응을 이하의 반응식 1에 나타내었다.

[반응식 1]



$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) δ 7.52 (d,2H), 7.12 (d,2H), 7.08-6.99 (dd, 4H), 6.91(d,2H), 6.67(d,2H), 5.72(dd,2H), 5.49(d,1H), 4.71(m,1H), 4.15(t,1H), 3.86(s,3H), 3.81(m,1H), 3.70(m,3H), 3.53(d,2H), 3.17(m,4H), 2.38(d,2H), 2.08(d,4H), 1.40-1.31(dd, 6H).

실시예 2. N201-gal의 마이셀의 제조

상기 실시예 1.에서 제조된 N201-gal을 메탄올 용액(10 mM, 1 ml)으로 만들고 50 ml 정제수로 희석한 뒤 3일 동안 동결건조 시켰다. 그 결과, 모체 화합물 N201이 양친성을 띠면서 마이셀 형태의 나노입자를 제조할 수 있었고, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

도 1은 실시예 2에서 제조된 수용액상에서 N201-gal 마이셀의 재분산 정도를 나타낸 이미지이다.

도 1에 나타낸 바와 같이, 친수성 당이 결합된 결과 모체 화합물 N201이 1 mM 농도에서 완전히 분산된 것을 확인하였으며, 이는 모체 화합물 N201의 용해도(1 μM) 대비 약 1000배 이상 향상된 것이다.

보다 구체적으로, 상기와 같은 N201-gal 마이셀이 형성되었는지 확인하기 위해 다음과 같은 실험을 수행하였다.

상기와 같이 동결건조 시킨 N201-gal 마이셀을 다시 1 mM 용액으로 만든 후, 0.2, 0.5, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 100, 200 및 300 μM 의 농도로 희석하고 1 mM 피렌(pyrene)을 적가한다. 이를 밤새 교반한 후 FL 값을 측정하였다. 그 결과를 도 2에 나타내었다.

도 2는 농도별 I_{335}/I_{332} 값을 비교하여 N201-gal 마이셀의 임계미셀농도(critical micelle concentration, CMC) 농도를 확인한 그래프이다.

[0168] 도 2에 나타난 바와 같이, N201-gal 마이셀의 임계미셀농도가 10 μ M인 것을 확인하였다: Fluorescence excitation 300 nm-350 nm, Emission 390 nm, Slit width Ex 2.5, Em 5.0

[0169] 이러한 결과는 N201-gal이 마이셀 구조의 나노입자를 형성한다는 것을 나타낸다.

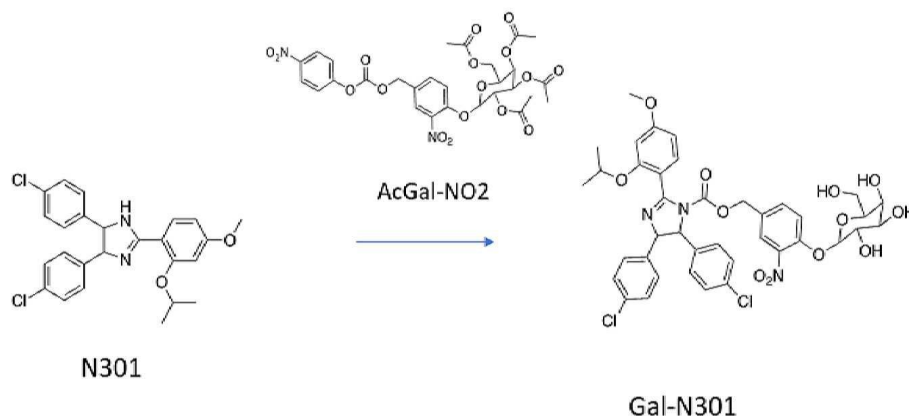
[0171] 실시예 3. N301-gal의 제조

[0172] 이미다졸린 유도체에 당이 결합된 N301-gal 결합체를 제조하였다.

[0173] 구체적으로, 뉴트린 유도체(N301, 200 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 16시간 동안 DMAP(431.4 mg, 2.21 mmol)/DCM 용액 존재 하에 AcGal-NO₂((2S,3R,4R,5S,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(2-nitro-4-(((4-nitrophenoxy)carbonyl)oxy)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate), 340.8 mg, 0.87 mmol)과 반응시켰다. 그 후 THF 중 Sodium tert-butoxide 1 M를 1 ml 첨가하여 10분동안 반응시켰다. 그리고 실리카 컬럼크로마토그래피 과정을 통하여 N301-gal를 분리하였다.

[0174] 상기 반응을 이하의 반응식 2에 나타내었다.

[0175] [반응식 2]



[0176]

[0177] ¹H-NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.38(dd,1H), 7.28(m,2H), 7.14-7.03(m,6H), 6.99(d,2H), 6.52(d,1H), 6.45(d,1H), 5.73(q,2H), 4.97(m,2H), 4.86(d,2H), 4.62(m,1H), 3.89(d,1H), 3.81(s,3H), 3.77-3.68(m,3H), 3.56(dd,1H), 1.37(d,3H), 1.13(d,3H).

[0179] 실험예 1. N201-gal 마이셀의 특성 및 안정성 분석

[0180] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀의 모양, 크기 및 안정성을 관찰하기 위해 투과전자현미경(Transmission Electron Microscopy: TEM) 및 동적 광 산란(Dynamic Light Scattering: DLS) 분석 실험을 수행하였다.

[0181] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀을 100 μ M 정제수에 분산시켜 용액으로 제조하였다. TEM 이미지는 상기 용액에서 8 μ l를 덜어 TEM grid에서 하루정도 말리고, 우라닐 염색(uranyl staining)을 진행한 다음, 어두운 상태에서 5분이 지난 후 남은 우라닐 염색 용액을 제거하고 촬영하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었다. DLS Number 측정값은 상기 용액에서 0.7 ml를 덜어 DLS 튜브에 넣은 후 7일동안 상온에서 보관하면서 측정하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0182] 도 3은 N201-gal 마이셀의 TEM 이미지이다.

[0183] 도 3에 나타난 바와 같이, N201-gal 마이셀을 TEM으로 관찰하였을 때, 40 내지 60 nm의 입자 크기를 갖는 N201-gal 마이셀 응집체를 형성함을 확인하였다.

[0184] 도 4는 N201-gal 마이셀의 DLS 결과를 나타낸 그래프이다.

[0185] 도 4에 나타난 바와 같이, N201-gal 마이셀을 DLS로 관찰하였을 때, N201-gal 마이셀의 평균 크기는 50 내지 80

nm임을 확인하였으며, 마이셀이 분산된 상태로 7일동안 안정하게 유지됨을 확인하였다.

[0187] 실험예 2. 인공위장소장액(SGF-SIF용액)에서 안정성 분석

[0188] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀의 인공위장소장액(SGF-SIF 용액)에서의 안정성을 확인하였다.

[0189] 우선, 인공위장액(Simulated Gastric fluid, SGF)과 인공소장액(Simulated Intestianl fluid, SIF)은 United States Phamacopeia에서 제안한 방법에 따라 제조하였다. 인공위장액은 NaCl 2.0 g과 펩신(hog stomach, Fluka 77163) 3.2 g을 증류수 500 ml에 녹인 후, 7.0 ml의 HCl(30%)을 가한 다음 증류수로서 1000 ml로 만들어 1N HCl로 pH를 1.2로 조절하였다. 인공소장액은 증류수 250 ml에 KH_2PO_4 6.8 g을 녹인 후 0.2 N NaOH 190 ml과 증류수 400 ml를 첨가하고, 이후 판크레아틴(porcine pancrease, Sigma P-1500) 10 g을 가한 다음 0.2 N NaOH로 썬 pH 7.5로 맞춘 후 증류수로 1,000 ml로 정용하였다.

[0190] N201-gal 마이셀이 인공위장소장액(SGF-SIF 용액)에서 안정하게 분산된 상태로 유지되는지 확인하기 위해서 다음과 같은 실험을 수행하였다. SGF 조건은 상기와 같은 인공위장액 100 μM 으로 녹인 것이다. SGF-SIF 조건은 상기와 같은 인공위장액(SGF)에 1 mM로 녹인 후, 1시간 뒤 상기와 같은 100 μM 의 인공소장액(SIF)으로 변경한 것이다. 이후 각각을 0.7 ml의 용액을 덜어 DLS 튜브에 넣은 후 Number로 측정하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0191] 도 5에 나타낸 바와 같이, 인공위장액(SGF용액)에서 N201-gal 마이셀의 평균 크기는 40 내지 50 nm임을 확인하였고, 인공위장소장액(SGF-SIF용액)에서 N201-gal 마이셀의 평균 크기는 40 내지 80 nm임을 확인하였으며, 마이셀이 산성 조건인 인공위장소장액에서도 안정하게 분산된 상태로 유지됨을 확인하였다.

[0192] 추가적으로, 수 시간 이후에도 N201-gal 마이셀이 안정한 상태를 유지하는지 확인하기 위해서 다음과 같은 실험을 수행하였다. SGF_0h 조건은 상기와 같은 인공위장액(SGF) 10 mM로 녹인 후, 10 μM 만큼 덜고 1 mM로 희석시킨 것이다. 이후 시간이 1시간씩 지남에 따라 인공소장액(SIF) 1 mM로 희석시키면서 고성능 액체크로마토그래피(high-performance liquid chromatography, HPLC) 값을 측정하였다. 그 결과는 도 6에 나타내었다.

[0193] 도 6에서 나타낸 바와 같이, 상기와 같은 안정된 분산 상태는 5시간동안 화학적 변화 없이 유지된다는 것을 확인하였다.

[0195] 실험예 3. MDM2 결합능력 및 MDM2-p53 결합억제능력 확인

[0196] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀이 갖는 MDM2 단백질 결합능력 및 MDM2-p53 복합체에 대한 억제능력을 확인하였다.

[0197] 구체적으로, 12.5 μM FITC-p53(FITC-LC-ETFSDLWKLL-NH₂) 및 100 nM MDM2를 1시간동안 실온에서 결합반응을 시켰다. 이후 96 well 플레이트에 10 μM N101, N201, N201-gal를 assay buffer로 연속 희석하고(n=3), FITC-p53과 MDM2의 혼합 시료를 분주한 다음 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 다중 마이크로플레이트 리더(Multi-Microplate reader)에서 형광 편광(Fluorescence polarization, FP) 신호를 측정하였고, 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[0198] 또한, ARPE19/SnC-ARPE19(8X10⁵/60mm) 세포를 6, 12, 18, 혹은 24 시간 동안 세포용해완충액 하에 20 μM N101, N201, N201-gal과 반응시켰다. 총 단백질 농도는 제조업체 지침에 따라 비신코닌산(BCA) 단백질 분석키트(PIERCE)를 사용하여 측정하였다. 단백질 20 μg 을 95° C에서 10 분 동안 열변성 시킨 후, TGX SDS-PAGE 겔에서 분해하고, 0.45 μm PVDF membrane으로 블롯팅 하였다. 1차 항체로 anti-p53(sc-126), anti-p21(sc-817), anti-MDM2(ab259265), anti-p16(A0262), anti-HMGB1(ab18256) and anti-GAPDH(sc-32233)를 사용하고, 이후 적절한 2차항체와 배양시켰다. SuperSignal West Pico plus ECL(# 34580, Pierce)로 검출하여 단백질 농도를 측정하였고, 그 결과를 도 9에 나타내었다. 참고로, 뉴트린 유도체인 N101, N201, N201-gal의 화학구조는 도 7에 나타내었다.

[0199] 도 8에 나타낸 바와 같이, N201에 당이 붙어도 MDM2에 대한 결합을 유지하며, 도 9에 나타낸 바와 같이, N201에 당이 붙어도 세포 내 p53, p21 단백질 농도가 증가하는 것을 확인하였다. 이러한 결과는, 당이 결합된 N201이 MDM2-p53 억제제로 잘 작동함을 의미한다.

[0201] **실험예 4. 노화세포 사멸능력 비교**

[0202] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀의 노화세포 사멸 능력을 N201과 비교 분석하였다.

[0203] 구체적으로, ARPE19/SnC-ARPE19(8×10^5 /60mm) 세포에 N201을 DMSO(dimethyl sulfoxide) 용액 하에 24시간 동안 처리하였다. 24시간 후, 10 μ l CCK-8 용액(CK04, Cell counting kit-8)과 90 μ l 배양액을 well에 첨가하고, 이를 5% CO₂의 가습 배양기에서 37° C로 3시간 동안 배양하였다. 세포의 생존능력은 ELISA 판독기(450 nm)로 측정하였고, 이를 비교한 결과를 도 10에 나타내었다.

[0204] 도 10에 나타낸 바와 같이, N201은 당 그룹의 부착으로 정상세포에서의 독성은 낮아지고, 노화세포를 선택적으로 더 제거하는 것을 확인하였다.

[0206] **실험예 5. 3차원 연골조직에서 노화세포 사멸능력 비교**

[0207] 3차원 연골 조직에서 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀의 노화세포 사멸 능력을 N201과 비교 분석하였다.

[0208] 무릎 골관절염 수술환자에서 떼어낸 연골조직에서 연골세포를 분리한 후 세포 수 4×10^5 개씩 원형 96 well 플레이트에 분주하였다. 원심분리기를 이용하여 150 g, 10분간 원심 분리하여 세포가 묻쳐지도록 하였다. 플레이트 그대로 37° C, CO₂ incubator에 넣고 이틀에 한 번씩 배지를 교체하면서 일주일 동안 배양하였다. 50 μ M 및 100 μ M N101, N201, N201-gal 약물을 4일동안 처리하고 Senescence β -Galactosidase Staining Kit(#9860)를 사용하여 노화세포를 염색하였다. 그 결과를 도 11에 나타내었다.

[0209] 도 11에 나타낸 바와 같이, N201-gal이 N101 및 N201과 동일한 수준으로 노화세포를 제거함을 관찰하였다.

[0211] **실험예 6. 경구투여 효능 평가: 망막 내 노화세포 제거 확인**

[0212] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀을 경구 투여했을 때, 인 비보(in vivo)에서 망막내 노화세포가 제거되었음을 확인하였다.

[0213] 먼저, 노화세포 유도 물질인 독소루비신(doxorubicin, Dox)을 사용하여 하기와 같이 마우스의 망막조직을 노화 세포로 유도하였다. 광학 현미경(Olympus SZ51, Tokyo, Japan) 하에서, 30-게이지 멸균 바늘(BD Science, San Jose, USA)을 사용하여 림부스(limbus)에 작은 구멍을 만들었다. 그 다음 무딘 35-게이지 Hamilton microsyringe(Hamilton Company, NV, USA)를 구멍을 통해 천천히 삽입했다. 100 ng/ μ l Dox 1 μ l를 각각 C57BL/6N 또는 C57BL/6J 마우스의 망막 하에 주입했다. 이후, N201-gal을 10, 25, 50, 100 mg/kg 용량으로, 하루에 한 번, 위관(gastric tube)을 이용하여 7일간 경구투여 하였다.

[0214] 이후 마우스를 CO₂ 가스로 마취시킨 다음, 눈을 즉시 적출하였다. 전방 안구는 차가운 PBS에서 해부되었다.

[0215] 상기 적출한 눈에서 망막을 조심스럽게 제거한 후, RPE/맥락막/공막 복합 조직 또는 절편화된 망막을 즉시 SA- β -갈락토시다아제(SA- β -gal) 염색 키트(BioVision, # K320, California, USA)와 함께 제공된 고정액으로 실온에서 20 분 동안 고정하였고, 제조업체의 프로토콜에 따라 SA- β -gal 염색 키트와 함께 제공되는 염색 용액 믹스로 염색시켰다. 37 °C에서 밤새 SA- β -gal 염색 후, RPE/맥락막의 어두운 멜라닌 색소를 표백하여 이들 조직에서 멜라닌 색소에 의해 가려진 SA- β -gal 염색을 나타내었다. RPE/맥락막의 탈색을 위해, RPE/맥락막/공막 복합 조직을 30 % H₂O₂에 담그고, 55 °C 열 블록에서 45 분 동안 배양한 다음, PBS로 헹구고, 광학 현미경(Olympus SZ51) 하에서 미세-포인트 집게와 수술 블레이드(World Precision Instruments, Florida, USA)로 평평하게 고정시켰다. 염색된 RPE/맥락막 플랫 마운트 또는 절편화된 망막의 이미지는 도립 현미경(Leica Microsystems # DMi1, Wetzlar, Germany)을 사용하여 촬영하였고, 그 결과를 도 12에 나타내었다.

[0216] 또한, 상기 이미지의 강도를 상대값으로 비교하기 위해, 노화 세포에서 발현되는 β -galactosidase의 명암도(gray value)를 측정된 후 Image J로 분석하였으며, 그 결과를 도 13에 나타내었다.

[0217] 추가적으로, 노화마커 p16, p21을 이용하여 상기와 동일한 실험을 진행하였다.

- [0218] 상기 적출한 눈에서 RPE와 망막을 분리한 후, RPE/맥락막/공막 복합 조직 또는 절편화된 망막을 즉시 실온에서 20분 동안 고정시켰다. 세포막 투과성을 높이고 비특이 반응이 차단된 상태에서 1차 항체 염색, 2차 항체 염색, 및 핵 염색 과정을 거쳤다. 염색된 핵의 이미지는 공초점 현미경을 사용하여 촬영하였고(40X, 60X), 그 결과를 도 14 및 도 15에 나타내었다.
- [0219] 또한, 상기 이미지의 강도를 상대값으로 비교하기 위해, 전체 핵 수 대비 노화 단백질과 이중염색 된 핵의 수를 백분율로 비교 분석하였으며, 그 결과를 도 13에 나타내었다.
- [0220] 도 12 내지 도 17에 나타난 바와 같이, N201-gal을 경구 투여했을 때, 10 mg/kg에서도 망막내 노화세포가 제거되었음을 확인하였다.
- [0222] **실험예 7. 경구투여 효능 평가: 망막 내 염증 환경 감소 확인**
- [0223] 추가적으로, 망막 내 염증환경을 확인하였다.
- [0224] 상기 실험예 6.에서 적출한 눈에서 주변 조직을 제거한 뒤 RPE와 망막을 분리시켰다. 이후 RPE/맥락막/공막 복합 조직 또는 절편화된 망막을 Mito-sox로 염색시켰다. 염색된 RPE/맥락막 플랫 마운트 또는 절편화된 망막의 이미지는 공초점 현미경을 사용하여 촬영하였고(63X), 그 결과를 도 18에 나타내었다.
- [0225] 또한, 상기 이미지의 강도를 상대값으로 비교하기 위해, 노화 세포에서 발현되는 β -galactosidase의 명암도(gray value)를 측정 후 Image J로 분석하였으며, 그 결과를 도 19에 나타내었다.
- [0226] 도 18 및 도 19에 나타난 바와 같이, N201-gal을 경구 투여했을 때, 10 mg/kg에서도 망막내 염증 환경이 줄어들었음을 확인하였다.
- [0228] **실험예 8. 경구투여 효능 평가: 망막조직 손상 완화 확인**
- [0229] 또한 추가적으로, 망막 조직 정렬 상태를 확인하였다.
- [0230] 상기 실험예 6.에서 적출한 눈에서 RPE와 망막을 분리한 후, RPE/맥락막/공막 복합 조직 또는 절편화된 망막을 실온에서 20분 동안 고정시켰다. 세포막 투과성을 높이고 비특이 반응이 차단된 상태에서 1차 항체 염색, 2차 항체 염색, 및 핵 염색 과정을 거쳤다. 염색된 핵의 이미지는 공초점 현미경을 사용하여 촬영하였고(40X, 60X), 그 결과를 도 20에 나타내었다.
- [0231] 또한, 상기 이미지의 강도를 상대값으로 비교하기 위해, 망막색소상피세포의 밀착 연결이 구성하고 있는 면적 측정 후 군 간의 단면적 차이를 비교하였으며, 그 결과를 도 21에 나타내었다.
- [0232] 도 20 및 도 21에 나타난 바와 같이, N201-gal을 경구 투여했을 때, 10 mg/kg에서도 망막 조직 손상이 완화되었음을 확인하였다.
- [0234] **실험예 9. 유리체강 내 투여 효능 평가: 망막 내 노화세포 제거 확인**
- [0235] 상기 실시예 2.에서 제조된 N201-gal 마이셀을 유리체강 내 투여했을 때, 인 비보(in vivo)에서 망막내 노화세포가 제거되었음을 확인하였다.
- [0236] 먼저, 노화세포 유도 물질인 독소루비신(doxorubicin, Dox)을 사용하여 하기와 같이 마우스의 망막조직을 노화 세포로 유도하였다. 광학 현미경(Olympus SZ51, Tokyo, Japan) 하에서, 30-게이지 멸균 바늘(BD Science, San Jose, USA)을 사용하여 림부스(limbus)에 작은 구멍을 만들었다. 그런 다음 무딘 35-게이지 Hamilton microsyringe(Hamilton Company, NV, USA)를 구멍을 통해 천천히 삽입하였다. 100 ng/ μ l Dox 1 μ l를 각각 C57BL/6N 또는 C57BL/6J 마우스의 망막 하에 주입하여, 망막조직의 노화세포화를 유도하였다. Dox를 주입한 후, 3일차에 N201-gal을 50, 100, 200 ng/ μ l 농도로, 유리체강내에 1 μ l 투여하였다.
- [0237] 그 다음, 마우스를 CO₂ 가스로 마취시킨 다음, 눈을 즉시 적출하였다. 전방 안구는 차가운 PBS에서 해부되었다.
- [0238] 상기와 같이 적출한 눈에서 RPE와 망막을 분리한 후, RPE/맥락막/공막 복합 조직 또는 절편화된 망막을 즉시 실온에서 20분 동안 고정시켰다. 세포막 투과성을 높이고 비특이 반응이 차단된 상태에서 1차 항체 염색, 2차 항

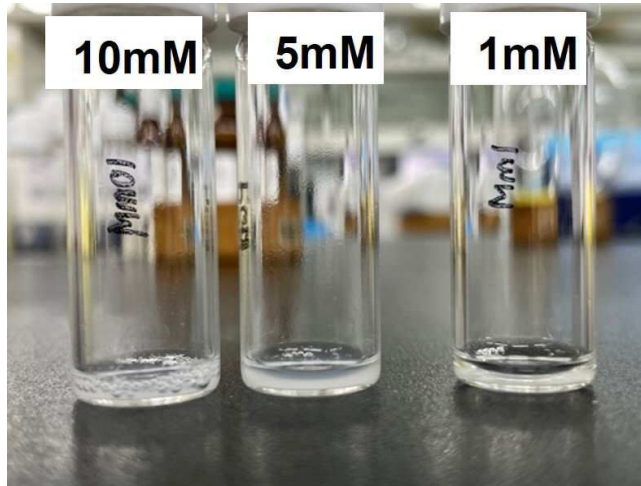
체 염색, 및 핵 염색 과정을 거쳤다. 염색된 핵의 이미지는 공초점 현미경을 사용하여 촬영하였고(40X, 60X), 그 결과를 도 23에 나타내었다.

[0239] 또한, 상기 이미지의 강도를 상대값으로 비교하기 위해, 전체 핵 수 대비 노화 단백질과 이중염색 된 핵의 수를 백분율로 비교 분석하였으며, 그 결과를 도 23에 나타내었다.

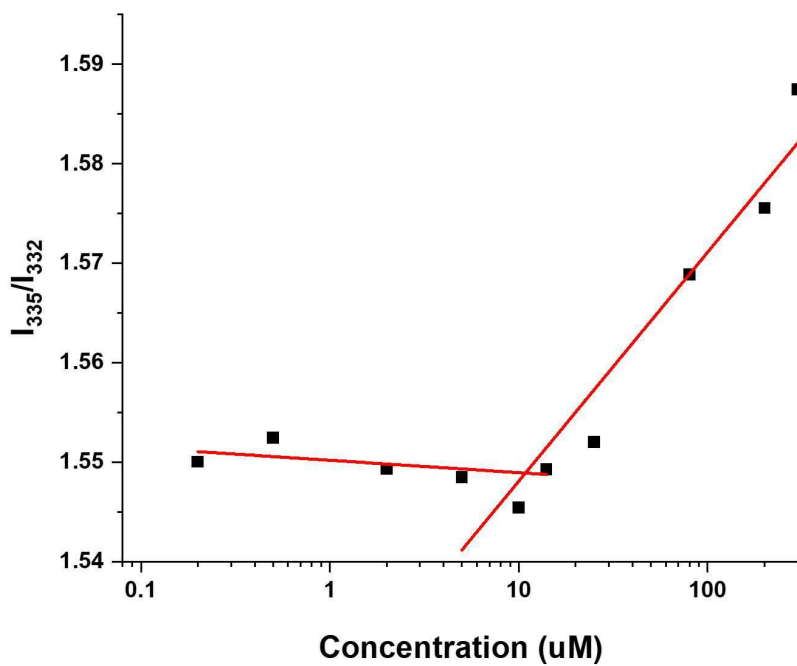
[0240] 도 22 및 도 23에 나타낸 바와 같이, N201-gal을 유리체강 내 투여했을 때, 50 ng/ul에서도 망막내 노화세포가 제거되었음을 확인하였다.

도면

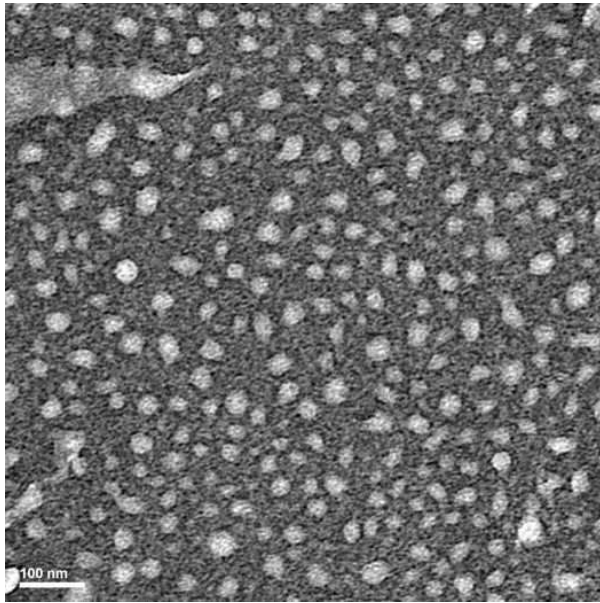
도면1



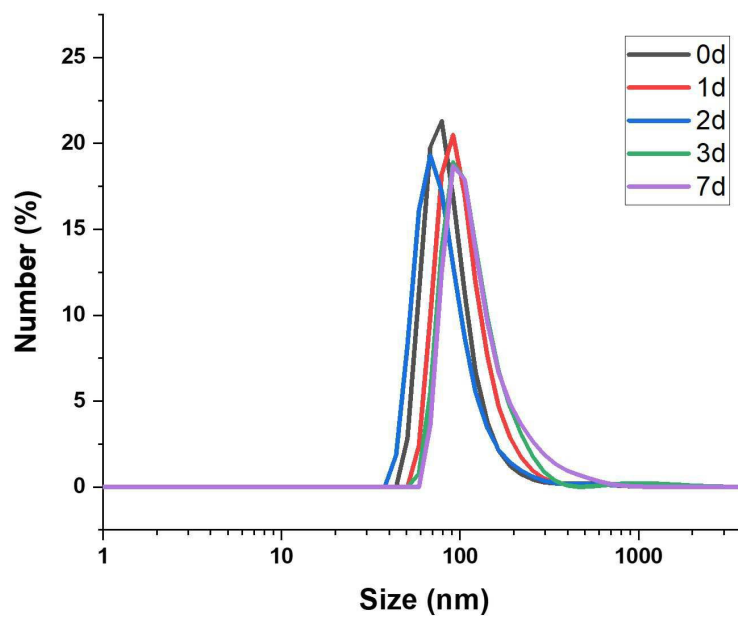
도면2



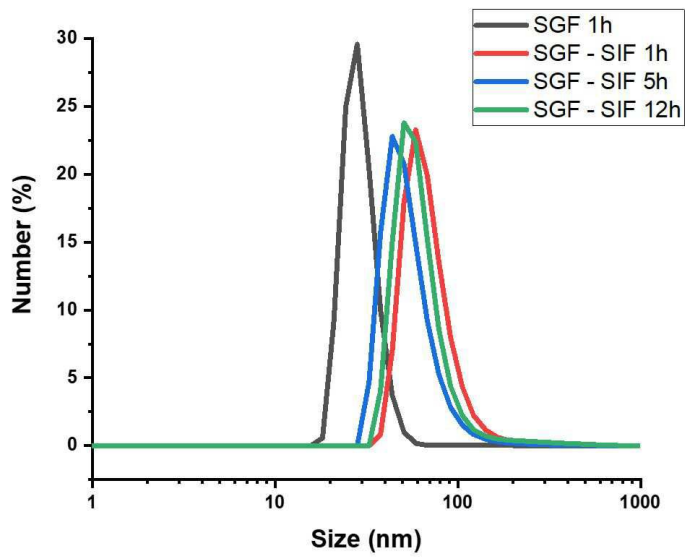
도면3



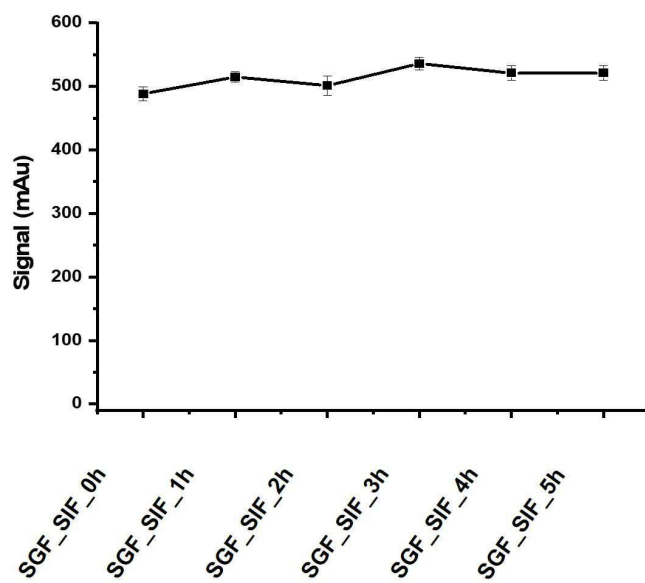
도면4



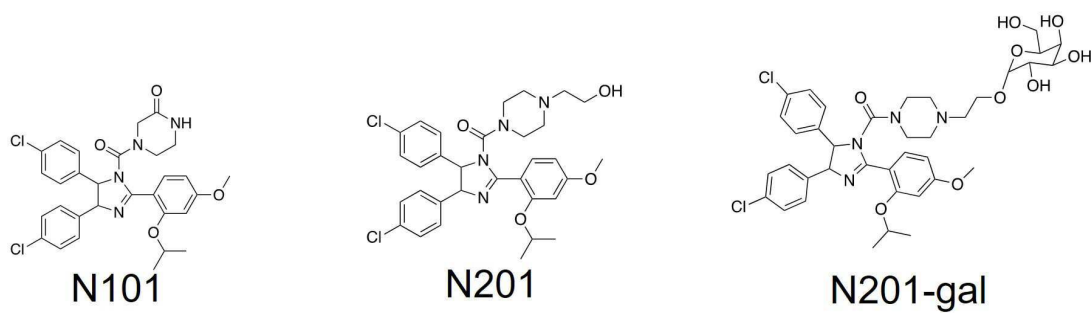
도면5



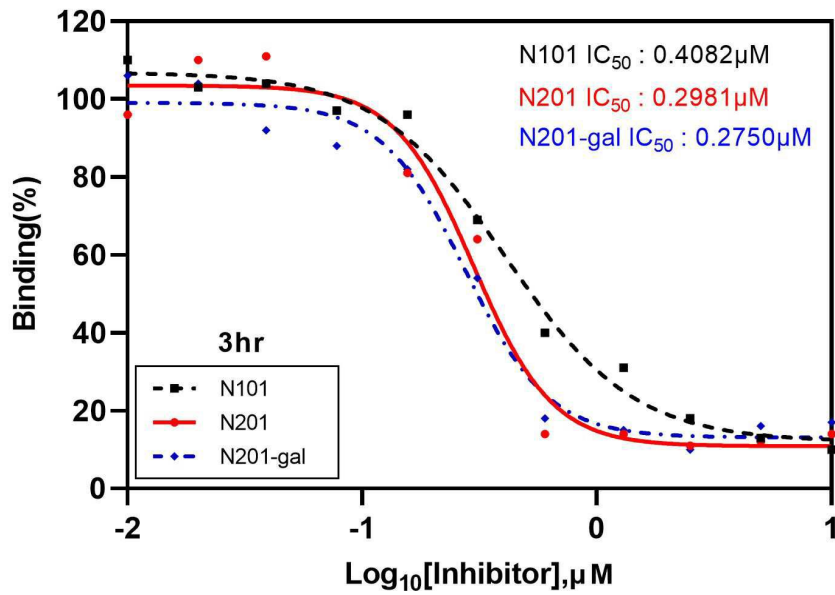
도면6



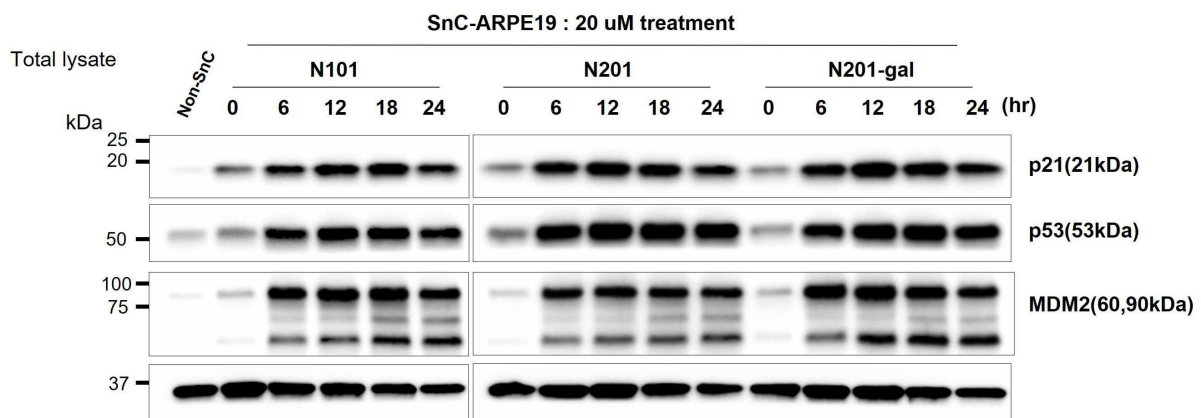
도면7



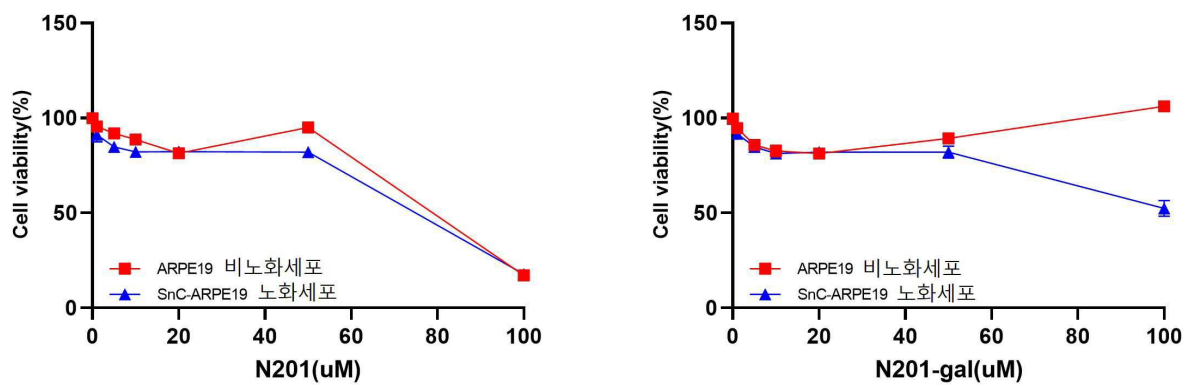
도면8



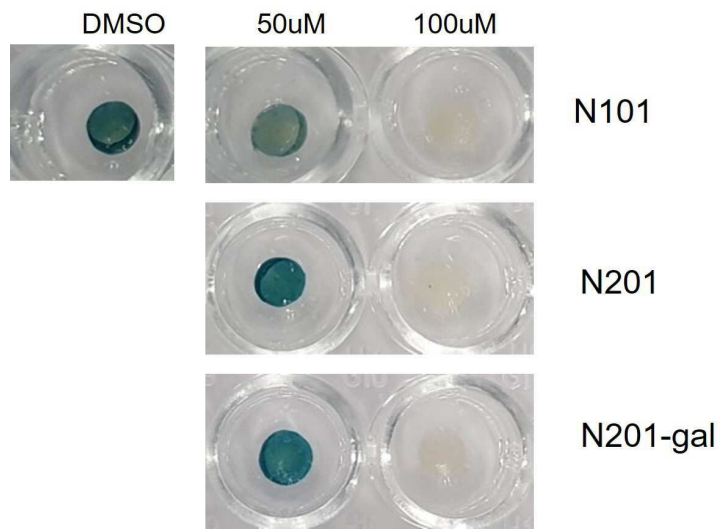
도면9



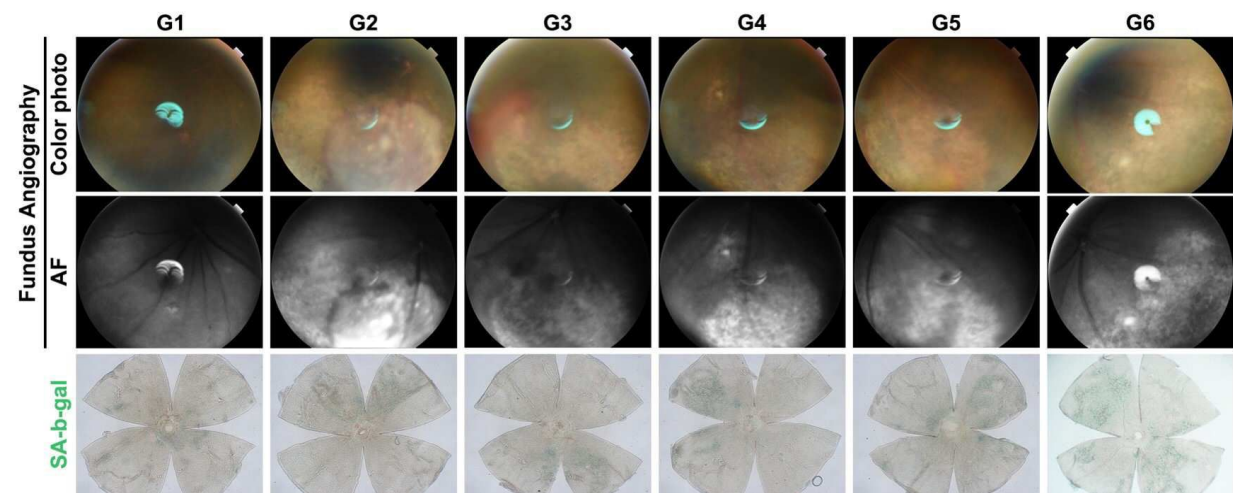
도면10



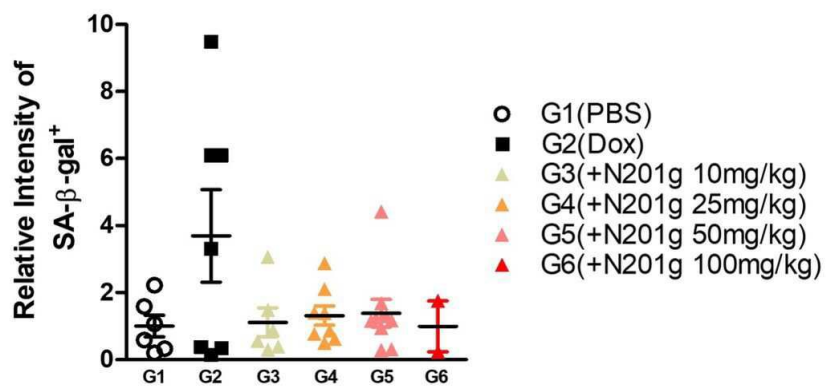
도면11



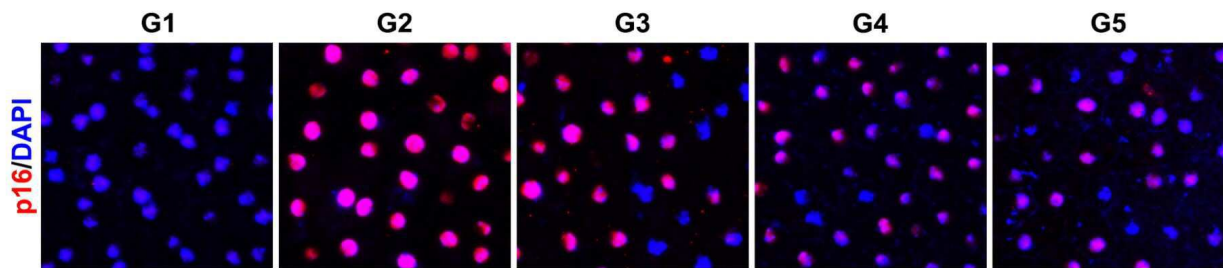
도면12



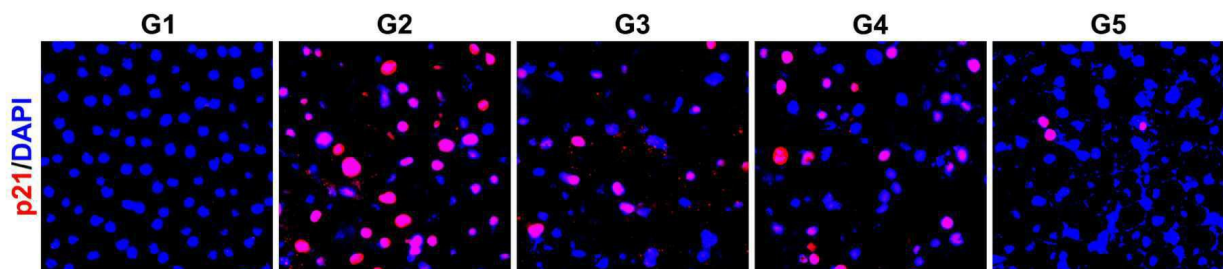
도면13



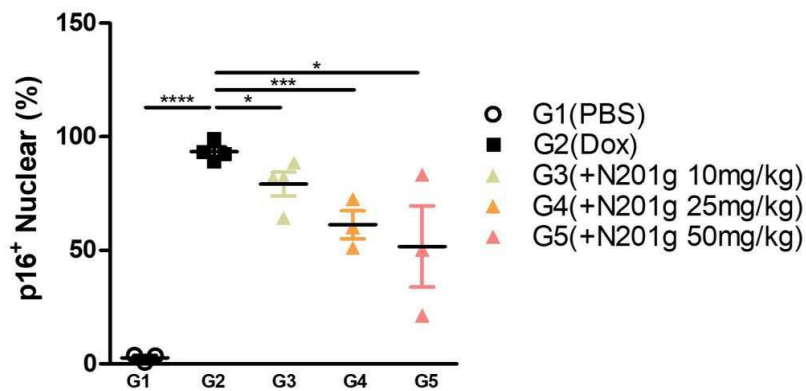
도면14



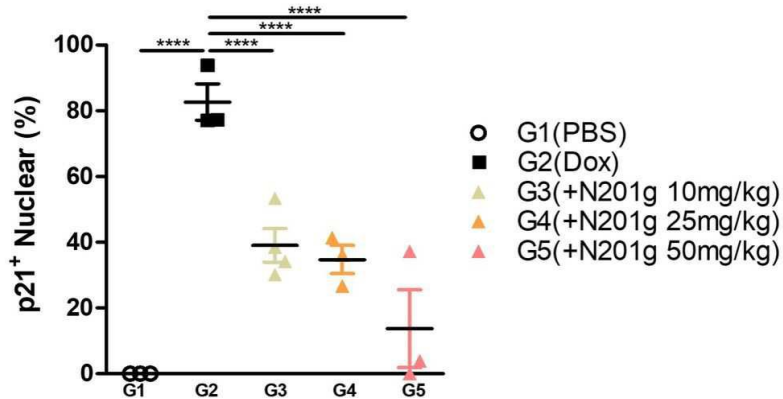
도면15



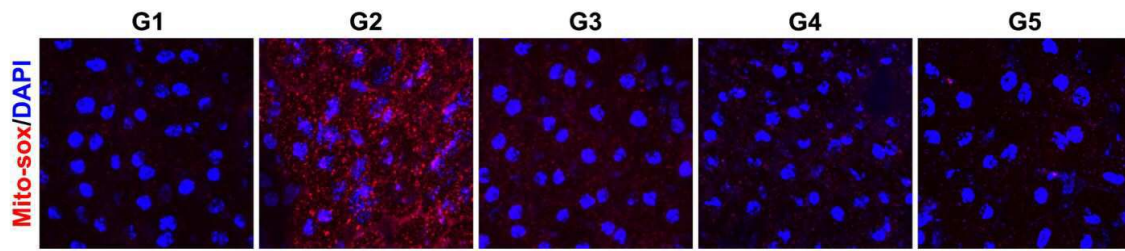
도면16



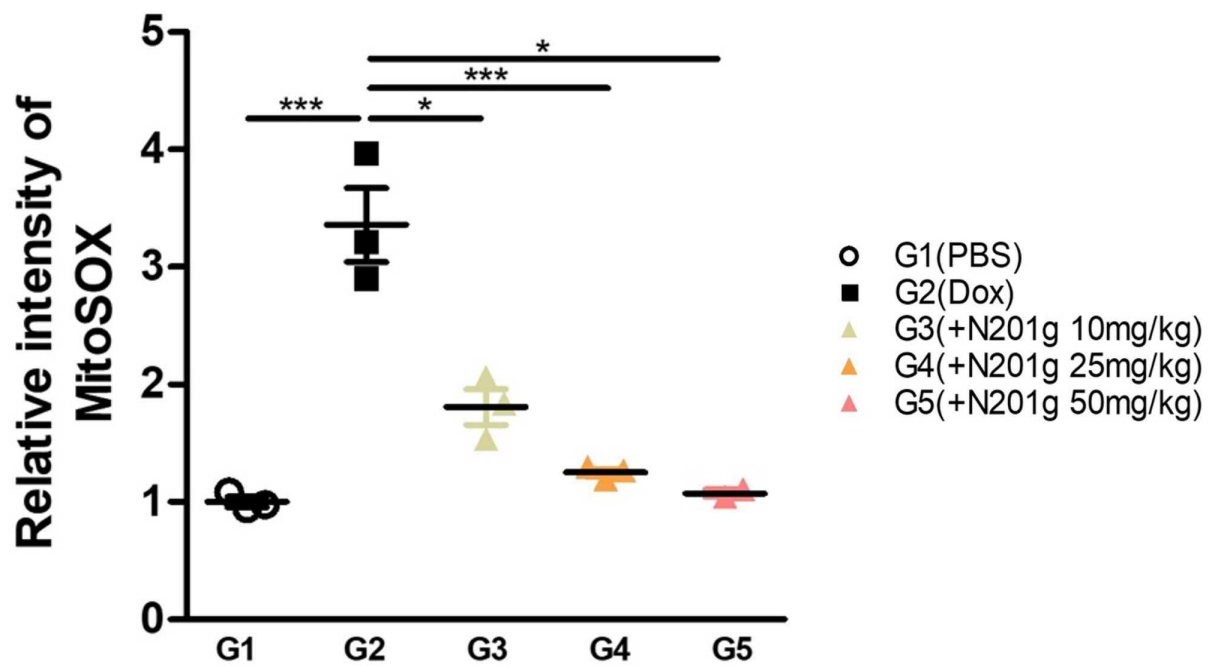
도면17



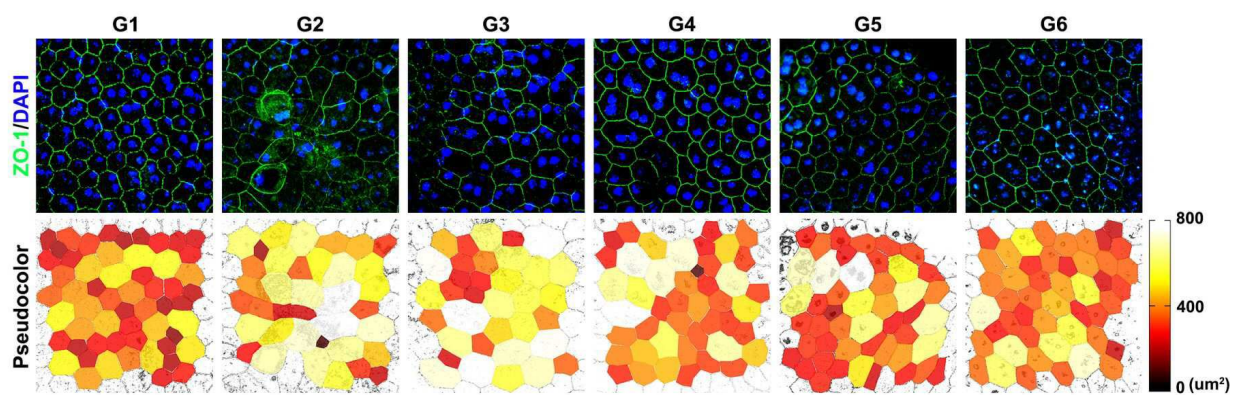
도면18



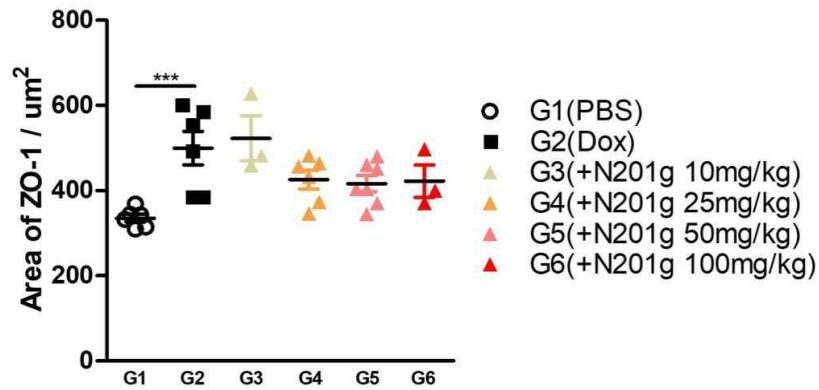
도면19



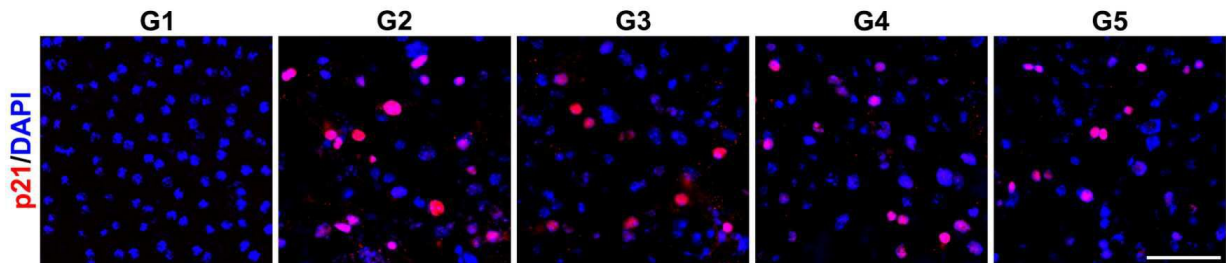
도면20



도면21



도면22



도면23

