



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0104238
(43) 공개일자 2013년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/555 (2006.01) C07F 15/00 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0025590

(22) 출원일자 2012년03월13일

심사청구일자 2012년03월13일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

지기환

울산광역시 중구 우정동 선경아파트 104-903

송영호

울산광역시 중구 복산동 33-7번지 신태양 302호

(74) 대리인

특허법인태백

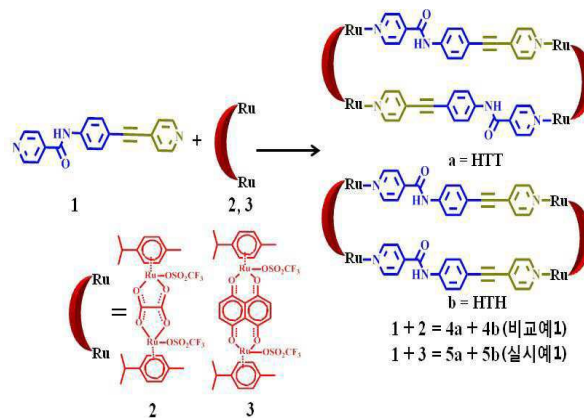
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 신규한 4핵 아렌-루테튬 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 4핵 아렌-루테튬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 이는 인간 Colo320 (직장암), A549 (폐암), MCF-7(유방암) 및 H1299 (폐암) 세포의 증식을 낮은 마이크로몰 농도에서 억제 하며, 세포 성장 사이클을 조절하는 세포사멸을 통하여 암 세포의 활성을 저해함으로써 뛰어난 항암활성을 나타 내는 바, 암의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0807

부처명 교육과학기술부

연구사업명 WCU사업(3유형)

연구과제명 (WCU사업)배위결합이 원동력인 자체조립으로 합성된 무생물적 초분자와 이들의 호스트-게스트 화학(4)

주관기관 울산대학교 산학협력단

연구기간 2011.09.01 ~ 2012.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]

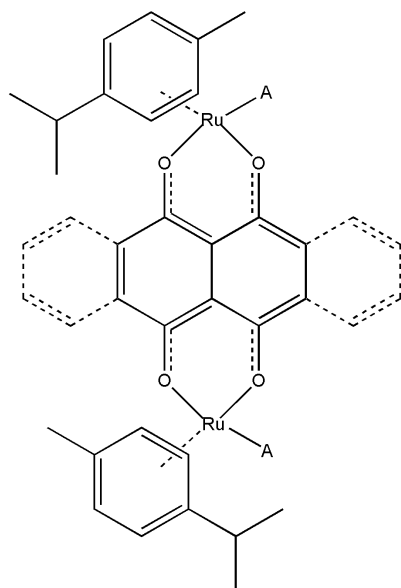


상기 화학식 1에서,



는

[화학식 2]



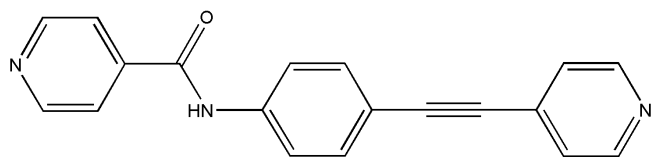
이고,

상기 화학식 2에서 A는 각각 독립적으로 OTf(trifluoromethylsulfonate), 니트레이트(NO_3), OTs(톨루엔-4-설포네이트), OMs(메탄설포네이트), Cl, Br, I, BF_4 , PF_6 , ClO_4 , CH_3COO 또는 CF_3COO 이며,



는

[화학식 3]



이고,

상기 화학식 2의 루테늄과 화학식 3의 방향족 고리 내의 질소원자가 결합하여 화학식 1의 화합물을 형성함.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 3의 화합물은 화학식 1의 사각 고리 내에서 서로 동일한 방향으로 위치하거나 또는 서로 반대 방향으로 위치하는 것인 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

청구항 3

제1항 또는 제2항의 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암 세포의 세포사멸을 통하여 항암활성을 나타내는 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함하는 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 젤, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제3항에 있어서,

상기 암은 고형암인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서,

상기 고형암은 뇌종양, 양성성상세포종, 악성성상세포종, 뇌하수체 선종, 뇌수막종, 뇌립프종, 핍지교종, 두개 내인종, 상의세포종, 뇌간종양, 두경부 종양, 후두암, 구인두암, 비강/부비동암, 비인두암, 침샘암, 하인두암, 갑상선암, 구강암, 흉부종양, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 흉선암, 종격동 종양, 식도암, 유방암, 남성유방암, 복부종양, 위암, 간암, 담낭암, 담도암, 췌장암, 소장암, 대장암, 직장암, 항문암, 방광암, 신장암, 남성생식기종양, 음경암, 전립선암, 여성생식기종양, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 자궁육종, 질암, 여성외부생식기암, 여성요도암 또는 피부암인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 신규한 4핵 아렌-루테튬 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 금속약학 분야는 금속 기반 약물의 치료학적 적용 때문에 의학 화학의 중요한 새로운 분야로서 대두되었다((a) M. Mascini, G. Bagni, M. L. D. Pietro, M.
- [0003] Ravera, S. Baracco and D. Osella, Bio Metals, 2006, 19, 409; (b) T. W. Hambley, Dalton Trans., 2007, 4929). 넓은 범위의 배위수로부터 3차원 공간에서유기 리간드의 재배열 및 조절가능한 금속 중심의 접근가능한 산화-환원상태는 의학 목적에 사용될 수 있는 반응성의 넓은 스펙트럼을 제공한다(U. Schatzschneider and N.Metzler-Nolte, Angew. Chem., Int. Ed., 2006, 45, 1504.). 백금 복합체 특히 시스플라틴, 카보플래틴, 및 옥소플래틴은 그들의 높은 독성 및 불필요한 신경, 간, 및 신장 독성 부작용에도 불구하고((a) Y. Jung and S. J. Lippard, Chem. Rev., 2007, 107, 1387; (b) C. Gianomenico and M. U. S. Christen, Patent 6413953, 2000), 현재 가장 효과적인 화학적 치료제로서 사용되고 있다((a) L. Kelland, Nat. Rev. Cancer, 2007, 7, 573; (b) J. Reedijk, Eur. J. Inorg. Chem., 2009, 1303). 그러나 백금계 약물과 관련된 높은 전신 독성 및 저항성 문제들은 대안적인 금속계 항종양제((a) C. H. A. Goss, W. Henderson, A. L. Wilkins and C. J. Evans, J. Organomet. Chem. 2003, 679, 194; (b) A. G. Quiroga and C. N. Ranninger, Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 119; (c) W. Henderson, B. K. Nicholson and E. R. T. Tiekink, Inorg. Chim. Acta, 2006, 359, 2046) 및 더 안전하고 더욱 효과적인 치료제의 설계 및 약리학적 발전에 관심을 갖는 새시대를 열었다. 특히, 루테튬 복합체는 백금계 약물에 잘 반응하지 않는 종양에 있어서 저독성 및 고활성을 갖는 금속계 약물로 촉망 받는 새로운 분류를 대표한다((a) C. G. Hartinger, S. Zorbas-Selfried, M.A. Jakupiec, B. Kynast, H. Zorbas and B. K. Keppler, J. Inorg. Biochem. 2006, 100, 891; (b) Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam and P. J. Sadler Chem. Commun., 2005, 4764). 두 루테튬 복합체, ImH[트랜스RuCl4(DMSO)Im]](NAMI-A) 및 K01019 가 임상 1상을 성공적으로 통과한 최초 1핵 루테튬계 항암 약물이다((a) J. M. Rademaker-Lakhai, D. Van Den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen and J. H. M. Schellens, Clin. Cancer Res., 2004, 10, 3717; (b) M. Groessl, C. G. Hartinger, K. Polec-Pawlak, M. Jarosz, P. J. Dyson and B. K. Keppler, Chem. Biodiversity, 2008, 5, 1609.).
- [0004] 다핵 약물 또한 치료가능한 종양의 범위를 증대시키기 위해 설계되었다. 많은 고분자 백금 화합물((a) Z. Yang, X. Wang, H. Diao, J. Zhang, H. Li, H. Sung and Z. Guo, Chem. Commun., 2007, 3453; (b) N. J. Wheate, A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, C. Cullinane and J. G. Collins, Chem. Commun., 2004, 1424), 예를 들면 고분자 링크된 디아미노사이클로헥실 금속 화학적 치료제(AP5346) 및 pt-배위된 고차분지구조를 갖는 폴리 글리세롤 폴리머가 선택적 투과, 보유 효과(EPR)(Y. Matsumura and H. Maeda, Cancer. Res., 1986, 46, 6387.) 및 긴 범위 가닥간 및 가닥내 DNA 교차결합을 통해 약물이 선택적으로 암세포 내에서 축적하도록 하는 이들의 독특한 세포막 환경 때문에 잠재적으로 타겟 특정형 종양 세포에 사용될 수 있을 것이다. 이에 따라, 다핵 금속-고분자 복합체 화합물에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0005] 본 발명은 다핵 금속-고분자 복합체의 일종인 신규한 4핵 아렌-루테튬 화합물 및 이의 항암 치료용 용도를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0006] 상기 목적을 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 4핵 아렌-루테튬 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0007] [화학식 1]



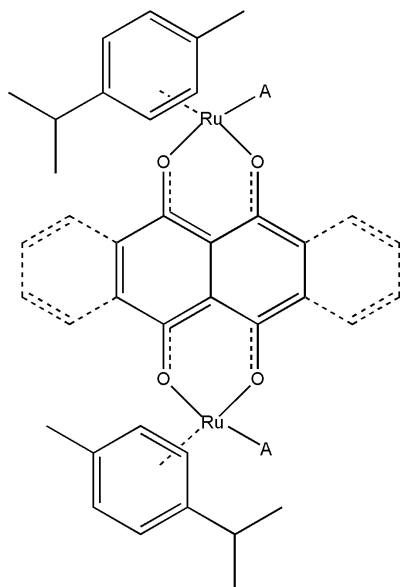
[0008]

[0009] 상기 화학식 1에서,



[0010] 는

[0011] [화학식 2]

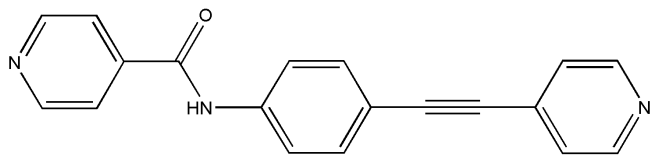


[0012] 이고,

[0013] 상기 화학식 2에서 A는 각각 독립적으로 OTf(trifluoromethylsulfonate), 니트레이트(NO_3), OTs(톨루엔-4-설포네이트), OMs(메탄설포네이트), Cl, Br, I, BF_4 , PF_6 , ClO_4 , CH_3COO 또는 CF_3COO 이며,

[0014] 는

[0015] [화학식 3]



[0016] 이고,

[0017] 상기 화학식 2의 루테늄과 화학식 3의 방향족 고리 내의 질소원자가 결합하여 화학식 1의 화합물을 형성한다.

[0018] 보다 구체적으로, 상기 화학식 3의 화합물은 화학식 1의 사각 고리 내에서 서로 동일한 방향으로 위치하거나 또는 서로 반대 방향으로 위치할 수 있다.

[0019] 본 발명은 또한, 상기 신규한 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 4핵 아렌-루테늄 화합물은 인간 Colo320 (직장암), A549 (폐암), MCF-7(유방암) 및 H1299 (폐암) 세포의 증식을 낮은 마이크로몰 농도에서 억제하며, 세포 성장 사이클을 조절하는 세포사멸을 통하여 암 세포의 활성을 저해함으로써 뛰어난 항암활성을 나타내는 바, 암의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1은 본 발명의 화합물($1+3=5a + 5b$)의 제조 모식도이다.
- 도 2의 (a)는 아마이드 리간드 1, (b)는 루비듐 수용체 2, (c)는 자기 조립된[2+2] 사각 구조 화합물인 화합물 4(비교예 1)에 대한 ^1H NMR 스펙트럼이다.
- 도 3은 자기 조립된[2+2] 사각 구조 화합물인 화합물 5(실시에 1)에 대한 ^1H NMR 스펙트럼이다.
- 도 4는 비교예 1 화합물의 ESI-MS 결과 그래프이다.
- 도 5는 실시에 1 화합물의 ESI-MS 결과 그래프이다.
- 도 6은 비교예 1의 화합물의 단결정에 대한 X-선 결정구조이다(초록색: 루테튬, 빨간색: 산소, 파란색: 질소 및 회색: 탄소).
- 도 7은 리간드 1, 수용체 2, 3 화합물 및 비교예 1, 실시에 1 화합물의 세포독성에 대한 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 4핵 아렌-루테튬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

- [0023] [화학식 1]



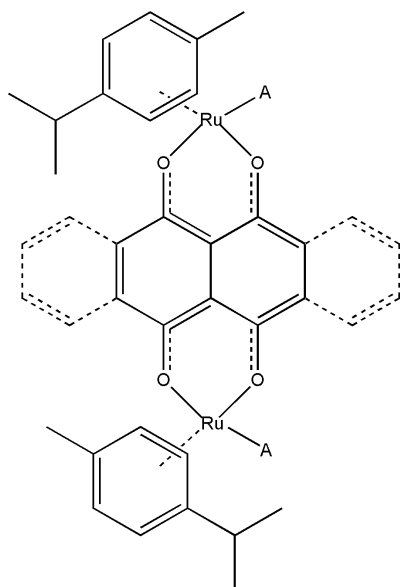
- [0024]

- [0025] 상기 화학식 1에서,



- [0026] 는

- [0027] [화학식 2]

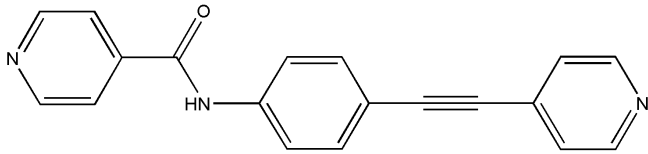


- [0028] 이고,

- [0029] 상기 화학식 2에서 A는 각각 독립적으로 OTf(trifluoromethylsulfonate), 니트레이트(NO_3), OTs(톨루엔-4-설포네이트), OMs(메탄설포네이트), Cl, Br, I, BF_4 , PF_6 , ClO_4 , CH_3COO 또는 CF_3COO 이며,

- [0030] 는

[0031] [화학식 3]



[0032] 이고,

[0033] 상기 화학식 2의 루테늄과 화학식 3의 방향족 고리 내의 질소원자가 결합하여 화학식 1의 화합물을 형성한다.

[0034] 상기 화학식 3의 화합물은 비대칭 화합물인 바, 상기 화학식 3의 화합물은 화학식 1의 사각 고리 내에서 서로 동일한 방향으로 위치하거나 또는 서로 반대 방향으로 위치할 수 있으며, 본 발명은 상기 두 화합물 모두를 포함한다.

[0035] 상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 4핵 아렌-루테늄 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르트산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0036] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 4핵 아렌-루테늄 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0037] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0038] 본 발명에 따른 화학식 1의 4핵 아렌-루테늄 화합물은 아마이드 공여체인 화학식 3의 화합물과 루테늄 트리플레이트 수용체인 화학식 2의 화합물을 1:1 비로 반응시킴으로서 용이하게 제조될 수 있으며, 상기 반응은 디클로로메탄-메탄올 1:1 용액에서 이루어 질 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 반응은 1 내지 10시간 동안 상온에서 교반 하에 일어날 수 있으며, 농축된 반응 혼합물에 디에틸 에테르를 첨가하면 순수한 자기집합된 화학식 1의 생성물이 형성된다.

[0039] 상기와 같이 본 발명에 따라 제조된 신규한 4핵 아렌-루테늄 화합물은 제조 후, 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그 래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법 및 대표적인 화합물의 원소분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자구조를 확인할 수 있다.

[0040] 또한 이하 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 4핵 아렌-루테늄 화합물은 인간 Colo320 (직장암), A549 (폐암), MCF-7(유방암) 및 H1299 (폐암) 세포의 증식을 낮은 마이크로몰 농도에서 억제하며, 세포 성장 사이클을 조절하는 세포사멸을 통하여 암 세포의 활성을 저해함으로써 뛰어난 항암활성을 나타내는 바, 항암제의 유효성분으로 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 항암제의 제조를 위한 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물의 용도, 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.

[0041] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약학 조성물 100 중량부에 대하여 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01 내지 90 중량부, 0.1 내지 90 중량부, 1 내지 90 중량부, 또는 10 내지 90 중량부로 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 달라질 수 있다.

[0042] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택

제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0043] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 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 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제에는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 젤, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0045] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.

[0046] 상기 4핵 아렌-루테늄 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 1,000 mg/kg, 구체적으로는 0.1 내지 1,000 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[0047] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0048] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 암은 고형암일 수 있으며, 더욱 구체적으로 본 발명에 따른 화학식 1의 4핵 아렌-루테늄 화합물은 뇌종양(Brain tumor), 양성성상세포종 (Low- grade astrocytoma), 악성성상세포종 (High-grade astrocytoma), 뇌하수체 선종 (Pituitary adenoma), 뇌수막종 (Meningioma), 뇌림프종 (CNS lymphoma), 핍지교종 (Oligodendroglioma), 두개내인종 (Craniopharyngioma), 상의세포종 (Ependymoma), 뇌간종양 (Brain stem tumor), 두경부 종양(Head & Neck tumor), 후두암 (Larygeal cancer), 구인두암 (Oropgaryngeal cancer), 비강/부비동암 (Nasal cavity/PNS tumor), 비인두암 (Nasopharyngeal tumor), 침샘암 (Salivary gland tumor), 하인두암 (Hypopharyngeal cancer), 갑상선암 (Thyroid cancer), 구강암 (Oral cavity tumor), 흉부종양(Chest Tumor), 소세포성 폐암 (Small cell lung cancer), 비소세포성 폐암 (Non small cell lung cancer), 흉선암 (Thymoma), 종격동 종양 (Mediastinal tumor), 식도암 (Esophageal cancer), 유방암 (Breast cancer), 남성유방암 (Male breast cancer), 복부종양 (Abdomen-pelvis tumor), 위암 (Stomach cancer), 간암 (Hepatoma), 담낭암 (Gall bladder cancer), 담도암 (Billiary tract tumor), 췌장암 (pancreatic cancer), 소장암 (Small intestinal tumor), 대장(직장)암 (Large intestinal tumor), 항문암 (Anal cancer), 방광암 (Bladder cancer), 신장암 (Renal cell carcinoma), 남성생식기종양 (Male genital cancer), 음경(요도)암 (Penile cancer), 전립선암 (Prostatic cancer), 여성생식기종양 (Female genital cancer), 자궁경부암 (Cervix cancer), 자궁내막암 (Endometrial cancer), 난소암 (Ovarian cancer), 자궁육종 (Uterine sarcoma), 질암 (Vaginal cancer), 여성외부생식기암 (Vulva cancer), 여성요도암 (Urethral cancer) 또는 피부암 (Skin cancer)의 치료에 사용함이 바람직하다. 보다 더 바람직하게는 폐암, 유방암 또는 직장암의 치료에 사용될 수 있으나 이제 제한되는 것은 아니다.

[0049] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 및 실험예를 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.

[0050] 1. 일반 사항

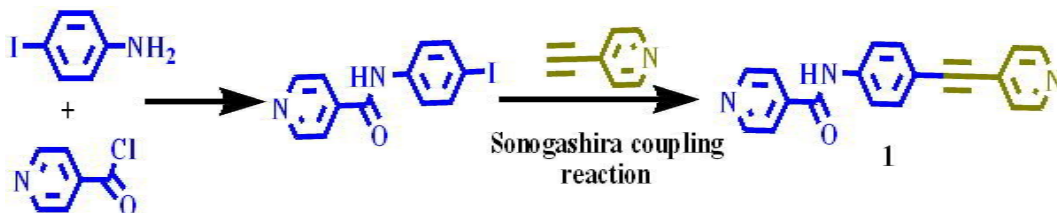
[0051] 본 실험에 사용된 반응물질은 상업적으로 구매하여, 추가 정제과정 없이 사용되었다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker 300 MHz 스펙트로미터에서 기록되었다. ^1H NMR 스펙트럼에서의 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실란(Me_4Si)을 국제 표준(0.0ppm)으로 한 상대적인 ppm 값으로 기록되었다. 질량 스펙트럼은 MassLynx 작동 시스템으로 전자스프레이 이온화를 이용한 Micromass Quattro II triple-quadrupole 질량 스펙트로미터상에서 기록되었다. 원소 분석(Elemental analyses)은 Elemental GmbH Vario EL-3 장비를 사용하여 수행되었다. UV-Vis 스펙트럼은 Cary 100 Conc에 기록되었다. 형광 적정(Fluorescence titration) 연구는 HORIBA FluoroMax-4 형광강도계로 수행되었다.

[0052] <실험예 1> 화합물 제조

[0053] 본 발명의 실시예에서는 $[(\text{Ru}_2(\mu-\eta^4\text{-C}_2\text{O}_4)(\eta^6\text{-}p\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4\text{Me})_2(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2)]$ (2) 또는 $[\text{Ru}_2(p\text{-시멘})_2(\text{dhnq})(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2]$: dhnq = 5,8-디하이드록시-1,4-나프타퀴노나토] (3) 을 사용하여 N-(4-(피리딘-4-일에티닐)페닐)이소니코틴아마이드 (1) 공여체 리간드와 함께 사각 고리 화합물을 제조하였다.

[0054] N-(4-(피리딘-4-일에티닐)페닐)이소니코틴아마이드 (1) 공여체 리간드의 제조방법은 이하의 반응식 1과 같다.

[0055] [반응식 1]



[0056]

[0057] 전구체인 (4-아이오도페닐)-피리딘 카복스-아마이드 (PyI) 는 트리에틸아민 존재 하의 CH_2Cl_2 용액에서 4-아이오도아민 및 이소니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드의 커플링 반응 및 메탄올/ H_2O 의 재결정화 반응으로부터 제조된다(수득률 74%). 리간드 1은 DMF 용액에서 (4-아이오도페닐)-피리딘 카복스-아마이드 (PyI) 와 4-에티닐피리딘과의 Sonogashira coupling 반응으로 합성된다. 리간드 1의 IR 스펙트럼에서, 아마이드 결합의 NH 및 CO 진동 수축 피크는 각각 3345 및 1650 cm^{-1} 에서 나타났고, $\text{C}\equiv\text{C}$ 진동 수축 피크는 2245 cm^{-1} 에서 나타났다. ^1H NMR 은 acetone- d_6 에서 δ 9.97에서 NH 에 대응하는 넓은 범위에 걸친 일중선을 보였으며, 여섯개의 방향족 공명이 발견되었는데, 이는 화합물 내 12개의 양성자가 존재함을 의미한다.

[0058] 리간드 1은 $[(\text{Ru}_2(\mu-\eta^4\text{-C}_2\text{O}_4)(\eta^6\text{-}p\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4\text{Me})_2(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2)]$ (2) 또는 $[\text{Ru}_2(p\text{-시멘})_2(\text{dhnq})(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2]$: dhnq = 5,8-디하이드록시-1,4-나프타퀴노나토] (3) 수용체와 함께 아세톤에서 상온 조건으로 4시간동안 반응하여 [2+2] 시스템으로 사각 화합물을 형성하였다. 두 이성질체 관계의 사각 구조 화합물이 가능하며, 반응 모식도를 도 1에 나타내었다.

[0059] 1. 전구체 화합물 (4-아이오도페닐)-피리딘 카복스-아마이드 (PyI)의 제조

[0060] CH_2Cl_2 에 용해된 이소니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드(1g, 5.60 mmol) 및 트리에틸아민(1.5ml) 용액을 제조한 후 5분간 아이스배스에서 0°C 로 식혔다. 그 후 4-아이오도 아닐린(1.35g, 6.16 mmol)을 천천히 15분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 최종 침전물을 거르고 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 로 재결정 한 후 진공 오븐에서 건조하여 검은 파우더를 획득하였다(수득률 78%, 1.45g):

[0061] $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: C, 44.4; H, 2.80; N, 8.64; O, 4.94; Found: C, 44.35; H, 2.70; N, 8.63%; O, 5.11.

[0062] ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz, d, ppm): 10.58 (s, 1H, CONH), 8.78 (d, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$, H_a), 7.84 (d, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$, H_b), 7.72 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$, H_c), 7.62 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$, H_d).

[0063] 2. N-(4-(피리딘-4-일에티닐)페닐)이소니코틴아마이드 (1) 공여체 리간드의 제조

[0064] 화염 건조된 Schlenk 플라스크 에서, 4-에티닐피리딘 하이드로클로라이드(0.388g, 2.77 mmol) 및 트리에틸아민 (3ml) 을 20분간 강하게 교반하였다. 상기 교반 시간 동안 흰색 침전물이 형성되었다. 그 후 DMF(15ml), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.063g, 0.09 mmol), CuI (0.012g, 0.062 mmol), PPh_3 (0.016g, 0.062 mmol) 및 4-아이오도페닐-피리딘 카복스-아마이드 (PyI, 0.600g, 1.851mmol) 을 차례로 가하였다. Schlenk 플라스크를 알루미늄 호일로 감싸 반응 혼합물에 빛을 가하지 아니한 채로 24시간 동안 교반하였다. 최종 갈색 침전물을 물로 여러 번 세척한 후, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1)로 재결정한 후 여과하고 진공 오븐에서 건조하여 노란 화합물을 획득하였다(수득률 72%, 0.4g):

[0065] $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 76.24; H, 4.38%; N, 14.04; O, 5.35; Found: C, 76.35; H, 4.40; N, 14.13; O, 5.31.

[0066] FT-IR spectrum (KBR, ν , selected peaks): 3345(NH), 2250 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1650 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

[0067] ^1H NMR (d_6 -acetone, 300 MHz, d, ppm): 9.97 (s, 1H, CONH), 8.78 (d, 2H, $J = 4.2\text{Hz}$, H_a), 8.61 (d, 2H, $J = 4.2\text{Hz}$, H_f), 7.92 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$, H_b), 7.88 (d, 2H, $J = 1.8\text{Hz}$, H_c), 7.62 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$, H_e), 7.46 (d, 2H, $J = 4.2\text{Hz}$, H_d);

[0068] ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, d, ppm): 164.23($\text{C}=\text{O}$, C_4), 150.33(C_{13}), 149.36(C_1), 142.23(C_3), 140.10(C_5), 132.51(C_7), 130.26(C_{11}), 125.32(C_{12}), 122.10(C_6), 120.28(C_2), 116.60(C_8), 94.05(C_9), 86.56(C_{10}).

[0069] 3. 비교예 1 화합물의 제조

[0070] 공여체 리간드 1(0.006g, 0.020 mmol) 및 고체 $[\text{Ru}_2(\mu-\eta^4-\text{C}_2\text{O}_4)(\eta^6-p\text{-Pr}^i\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_2(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2]$ (0.018g, 0.020 mmol)을 CH_2Cl_2 -/ CH_3OH (1:1, 1mL)과 혼합하였고, 반응 혼합물을 2-3시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 조건에서 제거한 후 생성물을 디에틸 에테르로 세척하였다. 그 후 생성물을 아세톤에 재용해시킨후, 디에틸 에테르로 증기확산처리하였다. 1일 후 높은 결정성의 생성물이 제조되었고, 여과 후 진공 조건에서 건조하였다(수율 92%, 0.022g)

[0071] $\text{C}_{86}\text{H}_{86}\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_{22}\text{Ru}_4\text{S}_4$: C, 44.60; H, 3.74; N, 3.63; Found: C, 44.80; H, 3.72; N, 3.60.

[0072] FT-IR spectrum (KBR, ν , selected peaks): 3340(NH), 2245 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1620 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

[0073] MS (ESI) calcd for $[\text{M} - 20\text{Tf}]^{2+}$ m/z 1007.1, found 1007.1; calcd for $[\text{M} - 30\text{Tf}]^{3+}$ m/z 622.1, found 622.1.(도 4 참조)

[0074] ^1H NMR (d_6 -acetone, 300 MHz, d, ppm): 10.18 (s, H, CONH), 9.94 (s, H, CONH), 8.30-8.20 (m, 8H, H_a/H_a'), 8.13-8.08 (m, 8H, H_f/H_f'), 8.02-7.89 (m, 8H, H_b/H_b'), 7.70-7.62 (m, 8H, H_c/H_c'), 7.47-7.39 (m, 8H, H_e/H_e'), 7.26-7.23 (m, 2H, H_d/d'), 6.10 (m, 16H; $-\text{C}_6\text{H}_4$), 5.94 (m, 16H, $-\text{C}_6\text{H}_4$), 2.86 (m, 8H,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28-2.27 (*m*, 24H; $-\text{CH}_3$), 1.39-1.36 (*m*, 48H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). (도 2 참조)

[0075] 4. 실시예 1 화합물의 제조

[0076] $[\text{Ru}_2(p\text{-cymene})_2(\text{dhnq})(\text{O}_3\text{SCF}_3)_2]$: dhnq = 5,8-dihydroxy-1,4-naphthaquinonato를 수용체를 사용한 것을 제외하고는 비교예 1의 화합물 제조법과 동일하게 제조하였다. 수득물은 녹색 결정 고체로 얻어졌다(수율 91%).

[0077] $\text{C}_{86}\text{H}_{86}\text{F}_{12}\text{N}_6\text{O}_{22}\text{Ru}_4\text{S}_4$: C, 48.76; H, 3.61; N, 3.35; Found: C, 48.80; H, 3.72; N, 3.40.

[0078] FT-IR spectrum (KBR, ν , selected peaks): 3342(NH), 2247 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1633 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

[0079] MS (ESI) calcd for $[\text{M} - 30\text{Tf}]^{3+}$ m/z 755.4, found 755.6. (도 5 참조)

[0080] ^1H NMR (d_6 -acetone, 300 MHz, δ , ppm): 10.04 (*s*, H, CONH), 10.01 (*s*, H, CONH), 8.72-8.68 (*m*, 8H, H_a/H_a'), 8.55-8.53 (*m*, 8H, H_f/H_f'), 7.93-7.85 (*m*, 8H, H_b/H_b'), 7.83-7.78 (*m*, 8H, H_c/H_c'), 7.51-7.48 (*m*, 8H, H_e/H_e'), 7.43-7.40 (*m*, 8H, H_d/H_d'), 7.31-7.30 (*d*, 16H, H_{ar}), 6.02 (*m*, 16H; $-\text{C}_6\text{H}_4$), 5.82 (*m*, 16H, $-\text{C}_6\text{H}_4$), 3.08 (*m*, 8H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28 (*m*, 24H; $-\text{CH}_3$), 1.49-1.35 (*m*, 48H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). (도 3 참조)

[0081]

[0082] <실험예 2> 화합물 구조 분석

[0083] 1. NMR 분석

[0084] ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker 300 MHz 스펙트로미터에서 기록되었다. ^1H NMR 스펙트럼에서의 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실란(Me_4Si)을 국제 표준(0.0ppm)으로 한 상대적인 ppm 값으로 기록되었다.

[0085] acetone- d_6 에서의 ^1H NMR 스펙트럼을 도 2에 나타내었다. 도 2의 (a)는 아마이드 리간드 1, (b)는 루비듐 수용체 2, (c)는 자기 조립된[2+2] 사각 구조 화합물인 화합물 4(비교예 1)에 대한 실험 결과이다. 도 2를 참조하여, 상기 두 종류(HTT, HTH) 생성물의 형성을 확인하였다. 화합물 4(비교예 1) 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼은 아마이드 NH 양성자의 두 다른 환경에서 다른 시그널(δ 10.19 및 9.96 ppm)을 보였고, 두 구조 이성질체가 1:1 비율로 존재함으로 인해 두 세트의 공명이 관찰되었다. 피리딘-H에 해당하는 두 세트의 이중선 구조가 관측되었고, 이는 두 이성질체, 일반적으로 *head-to-tail* (HTL) 및 *head-to-head* (HTH)라 불리는 두 이성질체에 각각 대응하는 것으로 판단되었다(도 1 및 도 2 참조). 또한, 리간드 (1)과 비교하여 H_a 및 H_f 양성자의 0.5 ppm 상부장 이동이 관측되었는데, 이는 금속 중심체에 증가한 전자 밀도에 기인한 것으로 판단되며, 다른 *N*-피리딘 양성자보다 H_a 및 H_f 양성자에서 보다 더 두드러지게 나타난다. 화합물 5(실시예 1)의 ^1H NMR 스펙트럼 또한 화합물 4(비교예 1)와 유사하게 나타났고 이는 도 3과 같다.

[0086] 2. 질량 스펙트럼 분석

[0087] 또한, 비교예 1(4) 및 실시예 1(5) 화합물의 ESI-MS 데이터가 분자 사각 구조의 정보를 얻기 위해 획득되었다.

[0088] 질량 스펙트럼은 MassLynx 작동 시스템으로 전자스프레이 이온화를 이용한 Micromass Quattro II triple-quadrupole 질량 스펙트로미터상에서 기록되었다. 결과를 도 4 및 도 5에 나타내었다.

[0089] 하전된 비교예 1 화합물의 $m/z = 1007.1$ ($[\text{M}-20\text{Tf}]^{2+}$) 및 621.8 ($[\text{M}-30\text{Tf}]^{3+}$) 및 실시예 1 화합물의 $m/z = 1106.8$ ($[\text{M}-20\text{Tf}]^{2+}$) 및 688.4 ($[\text{M}-30\text{Tf}]^{3+}$) 값이 관측되었고, 상기 피크(도 4 및 도 5의 아래)는 이론적 분포(도 4 및 도 5의 위)에 상응하였다.

[0090]

[0091] 3. X-선 결정분석

[0092] 또한 X-선 결정 분석이 비교예 1의 사각 화합물에 대해 수행되었다.

[0093] 제조된 화합물의 단결정으로부터 회절 데이터를 거대분자 결정학 빔 라인 6B1, 포항 가속기 연구소(PAL)에서 100 K 에서 싱크로트론 방사선($\lambda = 0.90000 \text{ \AA}$)을 이용한 ADSC 양자 210 CCD 회절미터상에서 수집하였다. 초기 데이터를 프로그램 HKL2000을 이용하여 가공 및 축소하였다. 구조는 직접적 방법에 의해 규명되었고, SHELXTL 프로그램 패키지에 있는 적절한 소프트웨어를 이용하여 F^2 상에 full-matrix least-squares refinement로 정련하였다.

[0094] 세 1-이소프로필-4-메틸벤젠 분자는 SAME에 의해 정련되었고, SIMU 및 DELU 제한이 1-이소프로필-4-메틸벤젠의 이방성 변위 파라미터(ADP)를 감소시키기 위해 사용되었다. 네 카운터 음이온 중에서, 세 SO_3CF_3^- 분자가 밀도도에서 배열 문제로 인해 관측되지 않았다. SO_3CF_3^- 의 경우 ISOR이 등방성을 위해 사용되었다. PLATON 소프트웨어(c.a. 877 e/u.c)의 SQUEEZE 를 사용하여 회절 데이터에서 무질서한 용매 분자를 제거함으로써, 최종 정련된 데이터를 획득하였다.

[0095] X-선 회절 분석을 위한 단결정은 상온에서 다이에틸 에터 증기를 화합물이 농축된 아세톤 용액으로 분사하는 방법에 의해 획득되었다. 비교예 1(화합물 4) 화합물의 분자 구조를 도 6에 나타내었다(초록색: 루테튬, 빨간색: 산소, 파란색: 질소 및 회색: 탄소). 얻어진 단결정은 분석결과 head-to-tail 이성질체로 판명되었으며 head-to-head 이성질체는 단결정화가 상대적으로 어려워 결정이 생성되지 않았다.

[0096] X-선 분석은 두 피리딘 구조가 두 $[(\text{Ru}_2(\mu-\eta^4-\text{C}_2\text{O}_4)(\eta^6-p\text{-Pr}^i\text{C}_6\text{H}_4\text{Me})_2)]^{4+}$ 구조를 연결하여 M_4L_2 사각 구조를 형성함을 보여준다.

[0097] <실험예 3> 암 세포 성장 저해 분석

[0098] 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 분석을 위하여, 리간드 1, 수용체 2, 3 화합물 및 비교예 1, 실시예 1 화합물의 Colo320 (직장암), A549 (폐암), MCF-7(유방암) 및 H1299 (폐암) 세포주에 대한 성장 저해 분석 실험을 수행하였다.

[0099] 보다 구체적으로, 암 세포를 10% 열 비활성화 소 태아 혈청(FBS) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신이 보충된 돌베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 37 °C 및 5% CO_2 하에서 배양하였다. 각 다른 세포들의 현탁액을 96 웰 플레이트에 5×10^4 세포수/웰 (90 μL /웰 및 10 μL 샘플)의 농도로 분주하였다. 다음으로 MTT를 인산 완충액(PBS, pH 7.2)에 용해시키고 여과시켜 5 mg/ml의 저장용액으로서 제조하였다. 리간드 1, 수용체 2, 3 화합물 및 비교예 1, 실시예 1 화합물 처리, 종래 항암제로 사용되는 시스플라틴(cisplatin)을 각각 처리 후에 10 μL 의 MTT 용액을 각 웰에 첨가하였다. 37 °C 및 5% CO_2 하에서 4시간 동안 배양시킨 다음, 100 μL 의 DMSO(디메틸설폭사이드)를 각 웰에 첨가하였다. 이후 상기 96 웰 플레이트를 효소 연결된 면역흡착제 분석법(ELISA) 리더기로 570 nm에서 흡광도를 읽음으로써 상기 화합물을 처리한 세포와 비처리한 세포의 흡광도의 비로부터 세포 생존도 및 생존한 세포의 백분율을 측정하였다. 세포 성장 저해에 대한 IC_{50} 값은 선형 회귀 함수를 사용하여 약물 농도의 로그에 대한 생존한 세포의 로그 백분율의 플롯(plot)을 피팅(fitting)함으로써 측정되었다.

[0100] 리간드 1, 수용체 2, 3 화합물 및 비교예 1, 실시예 1 화합물의 세포독성을 표 1 및 도 8에 나타내었다.

[0101] MTT 분석에 기초하면, Colo320만이 시스플라틴에 민감성을 갖는 것으로 나타났고, 나머지 세 세포주인 A549, MCF-7 및 H1299는 저항성을 갖는 것으로 나타났다.

표 1

[0102]

Compound	^a IC ₅₀ (μM)			
	Colo320	A549	H1299	MCF7
Cisplatin	38.6	>100	>100	>100

1	>100	70.98	>100	>100
2	51.01	40.94	>100	>100
3	12.95	18.05	>100	63.97
비교예 1(4)	>100	38.86	>100	80.91
실시예 1(5)	0.33	10.18	3.62	<0.1

[0103] 표 1 및 도 8를 참조하면, 상기 4개의 암세포주 모두 실시예 1의 화합물에 민감함을 알 수 있었고, 매우 적은 양의 실시예 1의 화합물 처리에도 세포 성장이 효과적으로 저해됨을 알 수 있었다. 특히, H1299 세포주의 경우, 실시예 1의 화합물의 IC₅₀ 값이 3.62 μ M로 나타난 반면, 비교예 1의 화합물 및 리간드 1, 수용체 2, 3, 화합물은 세포독성을 전혀 보이지 않는 것으로 나타났다.

[0104] 실시예 1의 화합물이 암세포의 세포사멸을 유도하는지 확인하기 위해, H1299 세포가 10 μ M의 실시예 1의 화합물 및 시스플라틴으로 12시간 동안 처리되었고, TUNEL로 염색된 후 FACS 분석이 수행되었다. 시스플라틴이 25%의 H1299 세포의 세포사멸을 유도하는 동안, 실시예 1의 화합물은 84%의 세포의 사멸을 유도하였다. 상기 결과는 본 발명의 실시예 1의 화합물이 세포사멸을 통하여 암 세포의 활성을 저해함으로써 뛰어난 항암활성을 나타냄을 시사한다. 따라서 본 발명의 화합물은 기존의 시스플라틴을 대체할 수 있는 우수한 항암제로 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

[0105] 한편, 본 발명에 따른 상기 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0106] <제제예 1> 정제(직접 가압)

[0107] 활성성분 5.0mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 제조하였다.

[0108] <제제예 2> 정제(습식 조립)

[0109] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 제조하였다.

[0110] <제제예 3> 분말과 캡슐제

[0111] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 넣어 캡슐제를 제조하였다.

[0112] <제제예 4> 주사제

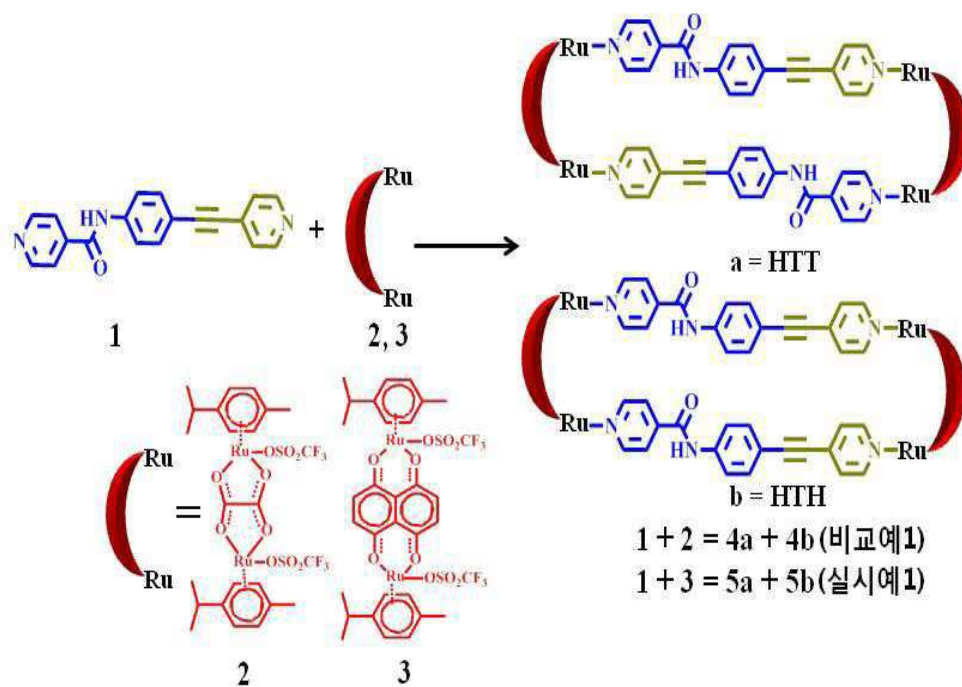
[0113] 활성성분 100 mg, 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 혼합하였다. 상기 혼합 용액을 투명 유리로 된 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 상부 격자하에 봉입시키고, 120 °C에서 15분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사제를 제조하였다.

[0114] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이

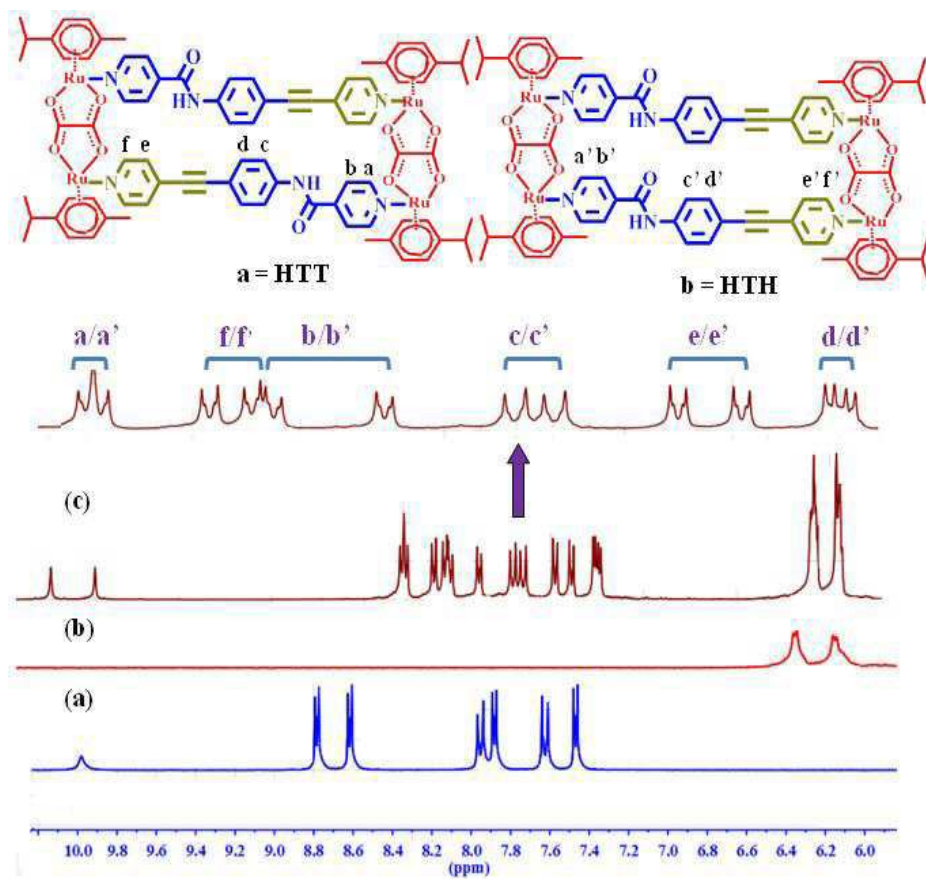
다.

도면

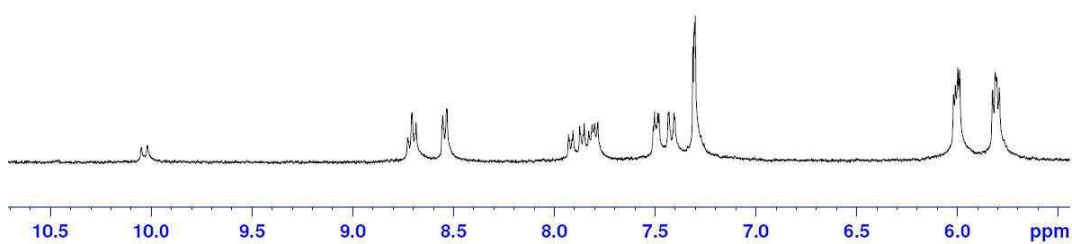
도면1



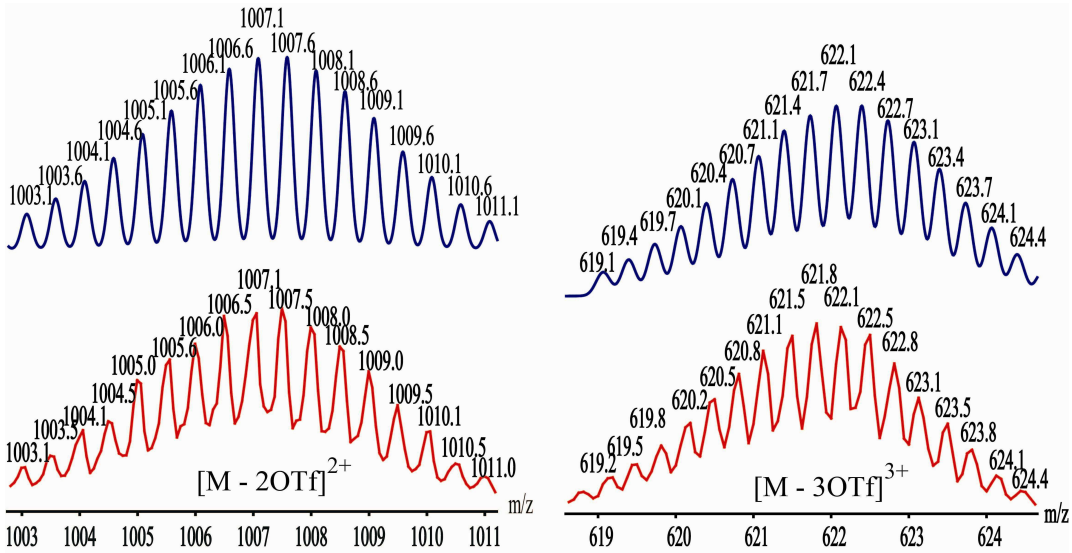
도면2



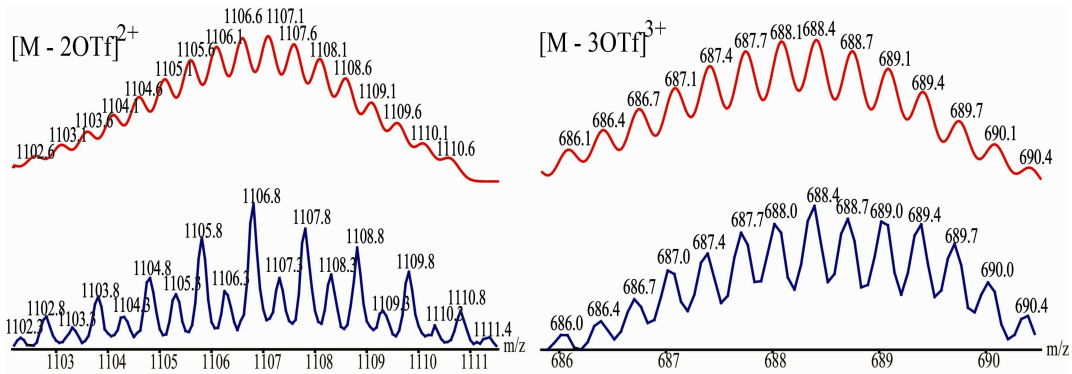
도면3



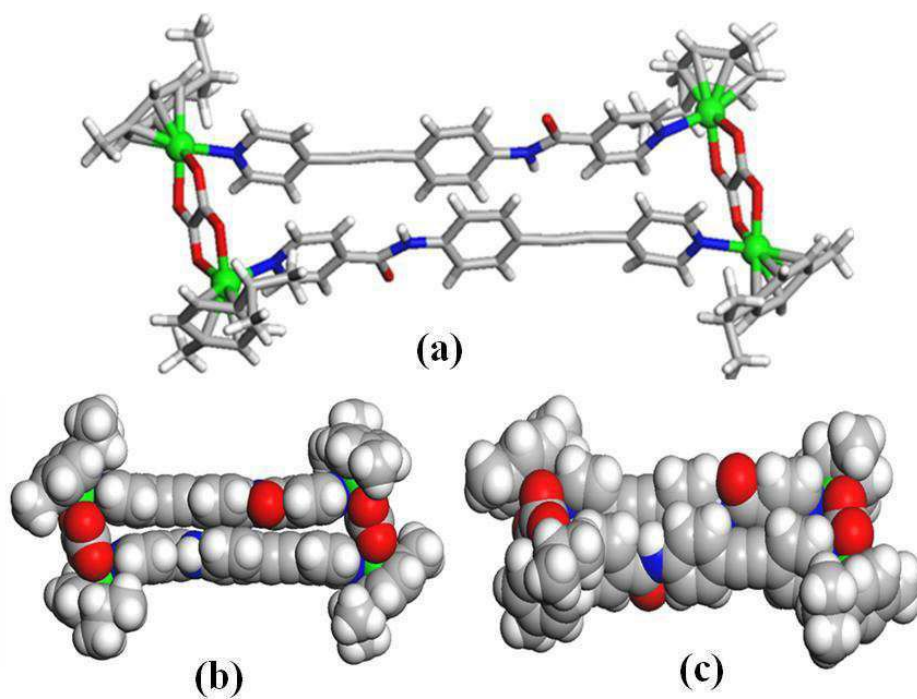
도면4



도면5



도면6



도면7

