

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0136439

(43) 공개일자 2019년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 43/23 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)*A61K 31/05* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 43/23 (2013.01)*A23L 33/10* (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0062144

(22) 출원일자 2018년05월30일

심사청구일자 2019년09월27일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

이공주

서울특별시 종로구 창의문로5길 32-2 (부암동)

이희윤

대전광역시 유성구 어은로 57, 132동 1502호 (어은동, 한빛아파트)

(뒷면에 계속)

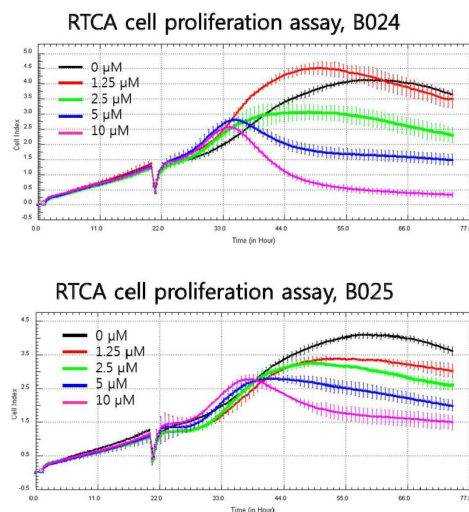
(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **신규 바이페닐 유도체 화합물 및 이의 용도****(57) 요약**

본 발명은, 신규 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 본 발명에 따른 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포의 통상 환경인 Glucose가 없는 등의 영양 부족 상태에 있는 세포들에 대해 미토콘드리아를 손상 시키고 ATP depletion을 일으켜 암세포의 사멸을 유도할 수 있고 Nm23-H1/NDPK 활성 증진 물질로 암의 전이 및 성장을 억제할 수 있어, 암의 예방, 개선 및 치료뿐만 아니라 암전이 억제에 우수한 효과를 나타낸다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/05 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/308 (2013.01)

(72) 발명자

이제진

서울특별시 양천구 목동서로 400, 1019동 902호 (신정동, 목동신시가지아파트10단지)

이홍수

대전광역시 유성구 농대로 41, 102동 414호 (궁동, 카이스트아파트)

서지완

대구광역시 수성구 동대구로50길 37, 105동 102호 (범어동, 유림노르웨이숲)

김황석

경기도 수원시 장안구 장안로 395, 105동 1501호 (이목동, 수원 장안 STX KAN 1단지아파트)

김보경

인천광역시 연수구 송도문화로28번길 28, 110동 405호 (송도동, 송도글로벌캠퍼스푸르지오)

신지수

서울특별시 은평구 통일로 796, 107동 901호 (불광동, 북한산 힐스테이트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012K1A1A2045441

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 과학기술국제화사업, 국제공동연구사업, 글로벌연구실사업

연구과제명 활성산소종 매개 신호전달체계의 새로운 약물타겟 발굴 및 작용기전 규명

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2017.08.01 ~ 2018.07.31

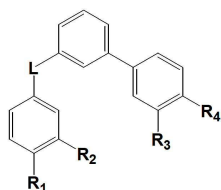
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L은 $-(CH_2)-$, $-(C(=O))-$ 또는 $-(CHOH)-$ 이며,

R_1 내지 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹이며, 및

R_1 내지 R_4 중 적어도 어느 하나 이상은 히드록시 또는 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹임.

청구항 2

제1항에 있어서,

C_1 내지 C_3 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시 및 프로폭시 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_1 내지 R_4 는 각각 독립적으로 히드록시 또는 메톡시인, 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

R_1 내지 R_4 는 메톡시인, 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

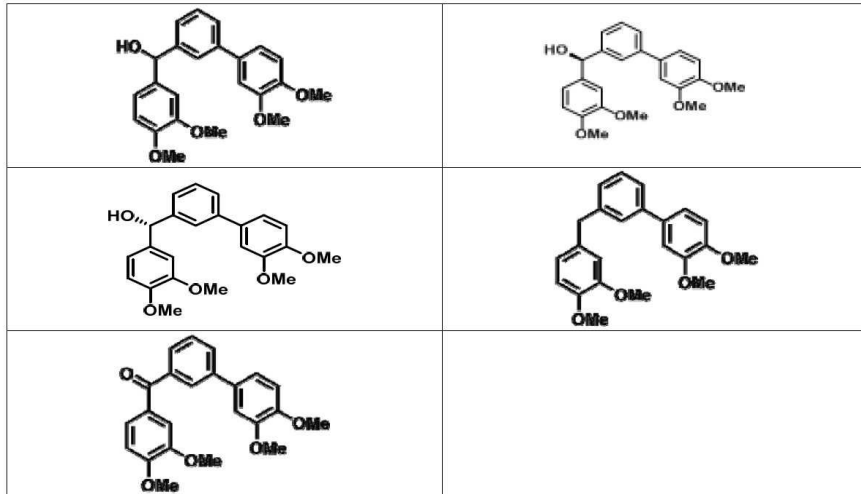
제1항에 있어서,

L은 $-(CH_2)-$ 또는 $-(CHOH)-$ 인, 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물이 하기 화합물 중에서 선택되는 것인



바이페닐 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 흑색종, 전립선암, 대장암, 방광암, 뼈암, 혈액암, 갑상선암, 부갑상선암, 골수암, 직장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문부근암, 중추신경계 종양, 간암 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인, 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 암은 유방암, 폐암, 대장암 및 피부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암인, 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 전이 억제용 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 적어도 하나의 추가의 항암제를 유효성분으로 포함하는 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항암제는 시스플라틴, 카보플라틴(Carboplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 파클리탁셀(Paclitaxel), 도세탁셀(Doxetaxel), 빈크리스틴(Vincristine), 독소루비신(Doxorubicin), 다우노루비신(Daunorubicin), 블레오마이신(Bleomycin), 프레드니손(Prednisone), 메토트렉세이트(MTX), 5-플루오로우라실(5-FU), 6-메르캅토피린(6-MP), 및 6-티오구아닌(6-TG)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 바이페닐 유도체 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 고형암 세포는 정상세포나 신경세포들과는 달리 혈관을 따라서 증식하는데, 특히 고형암 중심부는 혈관으로부터 멀리 떨어져서도 증식하는 특성을 갖고 있다. 이는 혈관으로부터 멀리 떨어지면 포도당(glucose)이나 산소의 공급이 원활하지 못한 미세 환경 조건에 놓이게 되는데, 이러한 스트레스(stress) 조건에서 정상세포나 신경세포는 증식하지 못하지만, 고형암의 암세포인 경우에는 특정하게 발현되는 oncogene 에 의해 세포 생존을 강화하는 강력한 세포방어 신호 경로가 활성화된다. C-Myc, KRAS 등의 oncogene 에 의한 암 세포의 대사 변화는 암세포가 hypoxia, nutrient starvation 등의 다양한 종양미세환경의 변화에 적응할 수 있도록 암세포만의 특이적인 대사의 변이를 일으키므로 이러한 대사 변화를 타겟팅 하는 것은 암세포 특이적인 세포 사멸을 유도할 수 있다는 장점이 있다. 또한 암세포, 특히 고형암세포의 생존에서는 포도당(glucose) 공급이 원활하지 못한 조건에 놓인 세포들에서 스트레스 저항성을 극복하여 암세포를 사멸하는 것이 중요한데, 이러한 과정에 미토콘드리아의 대사를 타겟하는 것을 고려할 수 있다.

[0003] 한편, 암의 전이 (tumor metastasis)는 암 환자의 예후를 결정하는 가장 중요한 인자 중 하나로 암으로 인한 사망을 결정하는 주요 과정이다. 암의 치료에서 수술과 방사선 요법, 화학 요법 등 환자의 생존을 위해 많은 노력이 이루어지고 있지만 여전히 암 환자의 생존을 높이기 위한 노력은 계속되고 있다. 암 전이를 연구하는 분야는 암을 극복하는 마지막 전략 중 하나이고 암 전이 억제 단백질 (tumor metastasis suppressor)을 연구하는 것은 전이 억제 약물을 개발하는데 있어 필수적이다.

[0004] Nm23은 정상 조직의 발달 및 분화에 관여하는 단백질을 암호화하는 유전자로, 다양한 전이성 세포주에서 Nm23의 발현 감소가 보고되고 있다. 일반적으로 150 내지 180 개의 아미노산으로 구성되는 Nm23 단백질은 류우신 지퍼 모티프 (leucine zipper motif)를 포함하고 이인산 뉴클레오사이드 키나제 (nucleoside diphosphate kinase, NDPK) 활성을 갖는다. 특히, Nm23-H1은 암 전이 및 다른 다양한 세포 기작들, 예컨대 세포 증식, 배아 발달, 분화, 종양 형성 등에 중요한 역할을 담당하는 것으로 규명되었다. 암의 전이는 암 세포가 일차로 생성된 종양 조직 (primary tumor)에서 혈관을 침투하는 것을 시작으로 혈관을 통해 이동하고 생존하여 이차 지점 (secondary site)에서 새로운 콜로니 (colony)를 형성하는 여러 단계의 과정을 거쳐 일어난다. Nm23은 NDPK (Nucleotide diphosphate kinase)로서, ATP를 이용하여 NDP (UDP, GDP, CDP)를 NTP (UTP, GTP, CTP)로 전환하는 단백질로 세포 내 NTP의 양을 조절하고 있는 효소로 밝혀졌다. 또한, Nm23-H1의 과발현이 암 세포의 침윤 감소와 밀접한 연관성을 갖는다고 밝혀진바 있다.

[0005] 이러한 발견을 토대로 Nm23의 발현을 증가시키거나, 세포 침투성 (cell permeable) Nm23-H1을 처리하는 방향으로 연구가 진행되어 왔다. 구체적으로, MPA (Medroxyprogesterone acetate)를 처리하면 Nm23-H1의 발현 양이 증가하는 것을 확인하였고 이러한 현상은 MPA 처리에 의해 암 전이가 억제되는 메커니즘으로 이해되고 있다. 그러나, MPA의 처리는 Nm23-H1의 수준을 높이는 것 이외에도 예상치 못한 세포 내 반응을 일으키기 때문에, MPA는 약물로서 사용되지 못하고 있다.

[0006] 이러한 배경 하에 위 언급된 문제점들을 해결하고자, 본 발명자는 신규한 바이페닐 유도체들을 개발하고 이의 암전이 억제 및 항암 효과를 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 신규 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

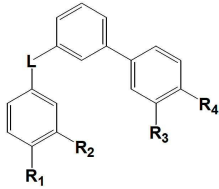
[0008] 또한, 본 발명은 상기 신규 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

화학식 I의 화합물

본 발명은 전술한 기술적 과제를 해결하기 위해, 하기 화학식 I의 신규 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L은 $-(CH_2)-$, $-(C(=O))-$ 또는 $-(CHOH)-$ 이며,

R_1 내지 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹이며, 및 R_1 내지 R_4 중 적어도 어느 하나 이상은 히드록시 또는 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹이다.

여기서 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시 및 프로톡시 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

바람직하게, 상기 R_1 내지 R_4 는 히드록시 또는 메톡시 그룹이다. 보다 바람직하게 상기 R_1 내지 R_4 는 메톡시 그룹이다.

바람직하게 상기 L은 $-(CH_2)-$ 또는 $-(CHOH)-$ 이다.

또한, 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있다.

실시예	구 조	실시예	구 조
1		1-1	
1-2		2	
3			

본 발명의 화학식 I로 표시되는 화합물은 1개 이상의 비대칭 탄소를 함유할 수 있으며, 이에 따라 라세미체, 라세믹 혼합물, 단일의 에난티오머, 부분입체이성체 혼합물 및 각각의 부분입체이성체로서 존재할 수 있다.

예를 들어, 실시예 1의 화합물은 광학이성질체로 실시예 1-1 또는 실시예 1-2의 형태로 분리될 수 있다.

이러한 이성질체는 종래기술, 예를 들어 화학식 I로 표시된 화합물은 관 크로마토그래피 또는 HPLC 등의 분할에 의해 분리가 가능하다. 또는, 화학식 I로 표시되는 화합물 각각의 입체 이성질체는 공지된 배열의 광학적으로 순수한 출발 물질 및/또는 시약을 사용하여 입체 특이적으로 합성할 수 있다.

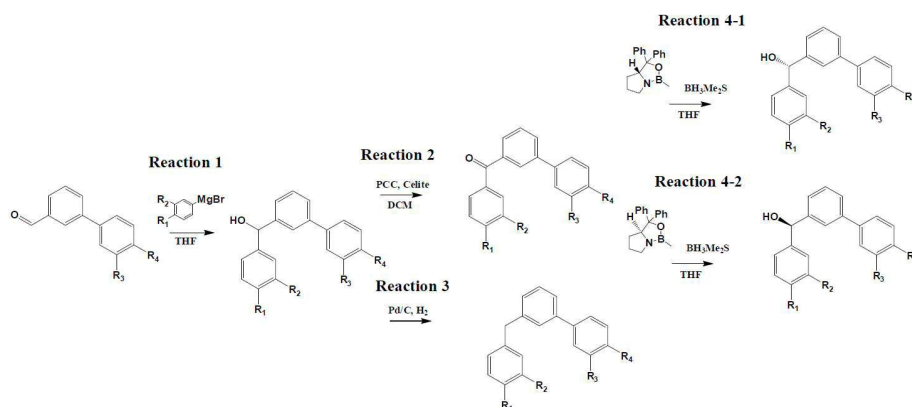
본 발명에서, 약학적으로 허용가능한 염은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘,

포타슘, 소듐 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 및 황산 등으로 제조된 무기산염; 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염; 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염; 및 트리메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0025] **화학식 1의 화합물의 제조방법**

[0026] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 제조는 하기 반응식 1의 반응 경로를 통해 순차적 또는 수렴적 합성 경로로 수행될 수 있다.

[0027] [반응식 1]



[0028]

[0029] 반응 1에서 [1,1'-바이페닐]-3-카르보알데히드 유도체와 페닐 마그네슘 브로마이드 유도체를 반응시켜서 [1,1'-바이페닐]-3-일)(페닐)메탄올 유도체를 제조한다. 반응 2에서 이를 PCC, Celite 하에 산화 반응시켜 케톤 유도체를 합성할 수 있고, 반응 3에서 Pd/C, H₂ 조건 하에 환원 반응을 통해 히드록시기를 제거할 수 있다. 반응 4-1 또는 4-2에서 케톤 유도체의 경우 2-메틸-CBS-옥사자보로리딘 및 BH₃Me₂S와 반응을시켜 각각의 광학이성질체를 제조한다.

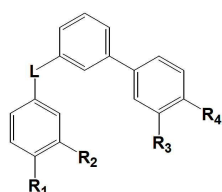
[0030] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물의 합성경로는 상기 반응식에 기재된 순서에 따라 제조될 수 있으나, 이에 제시되는 방법 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 하기 반응식의 순서로 제한되지 않는다. 출발 물질은 시판되거나, 하기 제시되는 방법과 유사한 방법으로 제조되는 것일 수 있다.

[0031] 상기 방법으로 제조된 바이페닐 유도체 화합물 또는 중간체의 단리 및 정제는, 제약업계에서 사용되는 적합한 분리 또는 정제 절차, 예를 들어 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 분취용 저압 또는 고압 액체 크로마토그래피 또는 이들 절차의 조합으로 달성될 수 있다.

[0032] **화학식 1의 화합물의 용도**

[0033] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0034] [화학식 1]



[0035]

- [0036] 상기 화학식 1에서,
- [0037] L은 $-(CH_2)-$, $-(C(=O))-$ 또는 $-(CHOH)-$ 이며,
- [0038] R_1 내지 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹이며, 및 R_1 내지 R_4 중 적어도 어느 하나 이상은 히드록시 또는 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹이다.
- [0039] 여기서 C_1 내지 C_3 알콕시 그룹은 메톡시, 에톡시 및 프로톡시 그룹으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.
- [0040] 바람직하게, 상기 R_1 내지 R_4 는 히드록시 또는 메톡시 그룹이며, 보다 바람직하게 상기 R_1 내지 R_4 는 메톡시 그룹이다.
- [0041] 바람직하게 상기 L은 $-(CH_2)-$ 또는 $-(CHOH)-$ 이다.
- [0042] 본 발명은 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.
- [0043] 상기 암은 고형암이다.
- [0044] 상기 암은 유방암, 폐암, 흑색종, 전립선암, 대장암, 방광암, 뼈암, 혈액암, 갑상선암, 부갑상선암, 골수암, 직장암, 인후암, 후두암, 식도암, 췌장암, 위암, 설암, 피부암, 뇌종양, 자궁암, 두부 또는 경부암, 담낭암, 구강암, 결장암, 항문부근암, 중추신경계 종양, 간암 및 대장암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.
- [0045] 보다 바람직하게, 유방암, 폐암, 대장암 및 피부암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암일 수 있다.
- [0046] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포의 통상 환경인 Glucose가 없는 등의 영양 부족 상태에 있는 세포들에 대해 미토콘드리아를 손상 시키고 ATP depletion을 일으켜 암세포의 사멸을 유도할 수 있다. 또한, Nm23-H1/NDPK 활성 증진 물질로 암의 성장 및 전이를 억제할 수 있다.
- [0047] 이에 따라, 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암의 예방 및 치료뿐만 아니라 암의 전이 억제 작용효과를 나타낸다.
- [0048] 본 발명은 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 전이 억제용 약학 조성물을 제공한다.
- [0049] 본 발명에 따른 조성물은 Nm23-H1/NDPK 활성 증진을 통해 암의 전이를 억제함으로써 암의 전이 억제에 우수한 효과를 나타낸다.
- [0050] 본 발명은 상기 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 적어도 하나의 추가의 항암제를 유효성분으로 포함하는 암의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공한다.
- [0051] 본 발명에 따른 상기 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다른 항암제와 병용하였을 때도 낮은 투여 용량에서 조합에 의한 우수한 시너지 효과를 가져 현저한 항암 효과를 가진다.
- [0052] 추가의 항암제는 이에 제한되는 것은 아니나, 시스플라틴, 카보플라틴(Carboplatin), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 파클리탁셀(Paclitaxel), 도세탁셀(Doxetaxel), 빈크리스틴(Vincristine), 독소루비신(Doxorubicin), 다우노루비신(Daunorubicin), 블레오마이신(Bleomycin), 프레드니손(Prednisone), 메토트렉세이트(MTX), 5-플루오로우라실(5-FU), 6-메르캅토피린(6-MP), 및 6-티오구아닌(6-TG)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0053] 본 발명의 약학 조성물은 투여를 위해서 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 외에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 1 종 이상 더 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수

있다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 패치제, 액제, 환약, 캡슐, 과립, 정제, 좌제 등일 수 있다. 이들 제제는 당 분야에서 제제화에 사용되는 통상의 방법 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA 에 개시되어 있는 방법으로 제조될 수 있으며 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 다양한 제제로 제제화될 수 있다.

[0054] 본 발명의 약학 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여 (예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설을 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화학식 1의 화합물의 일일 투여량은 약 1 내지 1000 mg/kg 이고, 바람직하게는 5 내지 100 mg/kg 이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다.

[0055] 본 발명의 약학 조성물은 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 외에 동일 또는 유사한 약효를 나타내는 유효성분을 1 종 이상 더 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명은 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료학적으로 유효한 양을 인간을 포함하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0057] 본 발명에서 사용되는 “치료학적으로 유효한 양”이라는 용어는 암의 치료에 유효한 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물의 양을 나타낸다.

[0058] 본 발명의 치료방법은 상기 화학식 1의 화합물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 치료방법은 상기 화학식 1의 화합물과 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 상기 화학식 1의 화합물과 함께 시너지 효과 또는 보조적 효과를 나타낼 수 있다.

[0059] 본 발명은 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0060] 본 발명의 식품 조성물은 건강기능식품으로서 사용될 수 있다. 상기 "건강기능식품"이라 함은 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 의미하며, "기능성"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 의미한다.

[0061] 본 발명의 식품 조성물은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 상기 "식품 첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전청에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.

[0062] 본 발명의 식품 조성물은 암의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 조성물 총 중량에 대하여 상기 화학식 1의 화합물을 0.01 내지 95 %, 바람직하게는 1 내지 80 % 중량백분율로 포함할 수 있다. 또한, 암의 예방 및/또는 개선을 목적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환, 음료 등의 형태로 제조 및 가공할 수 있다.

[0063] 또한, 본 발명은 암의 치료용 약제의 제조를 위한 상기 화학식 1의 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하고자 한다. 약제의 제조를 위한 상기 화학식 1의 화합물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.

[0064] 본 발명의 조성물, 용도, 치료방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0065] 본 발명에 따른 화학식 1의 신규 바이페닐 유도체 화합물, 이의 광학이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포의 통상 환경인 Glucose가 없는 등의 영양 부족 상태에 있는 세포들에 대해 미토콘드리아를 손상 시키고 ATP depletion을 일으켜 암세포의 사멸을 유도할 수 있다. 또한, Nm23-H1/NDPK 활성 증진 물질로 암의 전이 및 성장을 억제할 수 있다. 이에 따라, 본 발명에 따른 조성물은 암의 예방, 개선 및 치료뿐만 아니라 암의

전이 억제 용도로 우수한 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0066]

도 1은 글루코즈 Starvation 조건 하에서 실시간 세포증식능력 측정을 통하여 본 발명에 따른 화합물들의 암세포 사멸 효과를 확인한 결과를 나타낸다.

도 2는 본 발명에 따른 화합물들 처리에 따른 산소 소비율 (Oxygen consumption rate, OCR) 변화 측정을 통한 미토콘드리아 저해 효과를 확인한 결과를 나타낸다.

도 3은 본 발명에 따른 화합물들 처리 후 Transmembrane potential Mitochondria의 수소이온 gradient 형성 (TMRM)을 측정하여 미토콘드리아 저해 효과를 확인한 결과를 나타낸다.

도 4는 3차원 종양 스페로이드 모델에서 본 발명에 따른 화합물들 처리 후 암세포 사멸 효과를 확인한 결과를 나타낸다.

도 5는 3차원 종양 스페로이드 모델에서 본 발명에 따른 화합물 및 과클리탁셀 병용 처리 후 암세포 사멸 효과를 확인한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067]

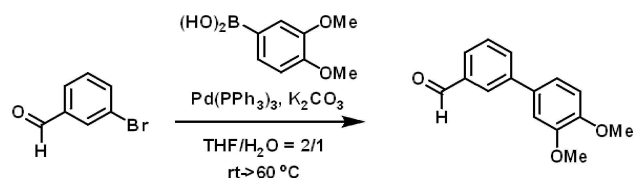
이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0068]

이하 본 발명에 있어서, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Sigma-Aldrich, TCI로부터 구입한 것이며, HPLC는 chiral IB column, Hex/iPA = 80/20, 0.5 mL/min 를 사용하였으며, 컬럼크로마토그래피용 실리카겔은 60, 230-400 mesh ASTM을 사용하였다. ¹H NMR 데이터는 Bruker Fourier Transform AV300 (300 MHz) spectrometers, Bruker Fourier Transform AV400 (400 MHz) spectrometers or Agilent Technologies DD2 (600 MHz)를 사용하여 측정하였다.

[0069]

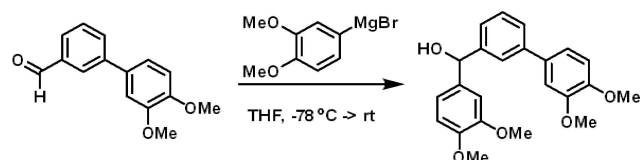
실시예 1. (3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄올의 합성 (HYL-NM-024)



[0070]

[0071]

Boronic acid (2.0 당량), K₂CO₃ (3.0 당량)과 Pd(PPh₃)₄ (0.01 당량)이 녹아있는 THF/H₂O = 2/1 혼합물에 3-Bromobenzaldehyde (1.0 당량)을 첨가하였다. 60°C에서 5시간동안 섞어준 후 혼합물을 아세트산 에틸로 희석시킨 후 Aq. 염화 암모늄과 물을 넣어 반응을 종료시킨 후 아세트산 에틸로 추출한 후 MgSO₄로 건조시켰다. 필터로 걸러준 후 유기층을 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔에서 분리하였다.



[0072]

[0073]

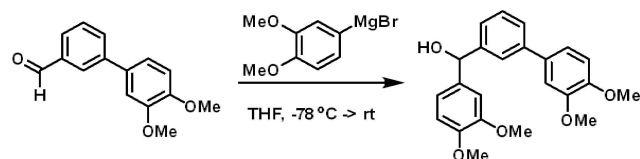
3',4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (1.0 당량)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 영하 78°C에서 3,4- dimethoxyphenyl magnesium bromide (0.5M in THF) (3.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 혼합물의 온도를 실온으로 높여준 후 30분동안 섞어주었다. Aq. 염화 암모늄과 증류수를 넣어 반응을 종료시킨 후 MgSO₄로 건조시킨 후 농축시켰다. 이 혼합물을 컬럼 크로마토그래피를 사용해 실리카겔에서 분리하였다.

[0074]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m,

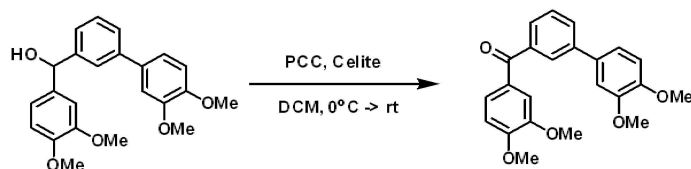
2H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H), 3.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H).

실시예 1-1. (S)-(3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄올의 합성 (HYL-NM-057)



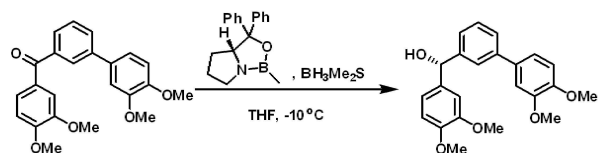
3',4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (1.0 당량)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 영하 78℃에서 3,4- dimethoxyphenyl magnesium bromide (0.5M in THF) (3.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 혼합물의 온도를 실온으로 높여준 후 30분동안 섞어준다. Aq. 염화 암모늄과 증류수를 넣어 반응을 종료시킨 후 MgSO_4 로 건조시킨 후 농축시켰다. 이 혼합물을 컬럼 크로마토그래피를 사용해 실리카겔에서 분리하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 6H), 3.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H).



0℃ 디클로로메탄에 위에서 생성된 알코올 (1.0 당량)에 셀라이트(PCC와 같은 무게)와 PCC (2.1 당량)을 첨가하였다. 시작물질이 다 반응 할 때 까지 섞어 준 후 혼합물을 셀라이트로 필터해준 후 ether로 씻어주었다. 모은 유기혼합물을 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔에서 분리하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.74 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 24.1, 8.3$ Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 12H).

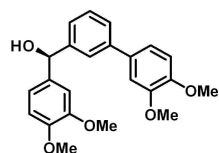


영하 10℃의 테트라히드로퓨란에 녹아 있는 케톤 (1.0 당량)에 (R)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidine (1.0 M in toluene) (1.02 당량)을 첨가하였다. 그리고 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (3.0 당량)을 천천히 한 방울씩 첨가해주었다. 30분 후에 0.05mL의 메타놀과 증류수 3 mL 를 넣음으로 반응을 종료하고 아세트산 에틸로 유기 혼합물을 추출한다. MgSO_4 로 건조시킨 후 농축시켰다. 이 혼합물을 컬럼 크로마토그래피를 사용해 실리카겔에서 분리하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H), 3.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H).

실시예 1-2. (R)-(3',4'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄올의 합성 (HYL-NM-058)

HYL-NM-057과 같은 방법으로 거울상만 달리하여 동일하게 합성하였다.



[0088] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.85 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (d, J = 8.7 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 1.8 Hz, 6H).

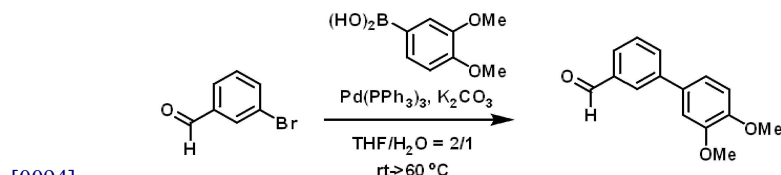
[0089] 실시예 2. 3'-(3,4-디메톡시페닐)-3,4-디메톡시 -1,1'-바이페닐 (HYL-NM-025)



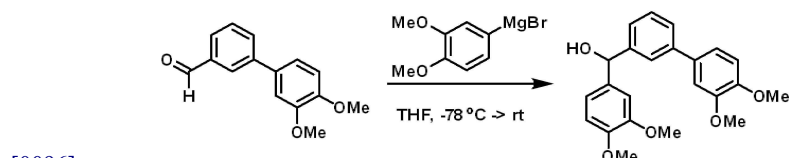
[0091] 상기 실시예 1의 화합물(1.0 당량)을 메탄올에 녹인 후 Pd/C (10 wt%) (0.1 당량)을 수소 치환된 상태에서 2시간동안 섞어주었다. 실리카와 셀라이트로 필터를 해준 후 모아진 유기 혼합물을 농축시켜 컬럼 크로마토그래피를 사용해 실리카겔에서 분리하였다.

[0092] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.09 (ddd, J = 11.8, 5.4, 2.3 Hz, 3H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 - 6.71 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.83 (d, J = 5.9 Hz, 6H).

[0093] 실시예 3. (3',4'-디메톡시 -[1,1'-바이페닐]-3-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄올 (HYL-NM-031)

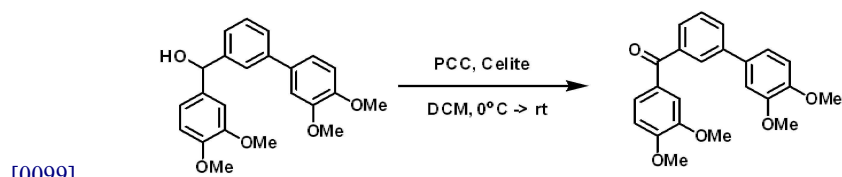


[0095] Boronic acid (2.0 당량), K_2CO_3 (3.0 당량)과 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.01 당량)이 녹아있는 THF/ H_2O = 2/1 혼합물에 3-Bromobenzaldehyde (1.0 당량)을 첨가하였다. 60°C에서 5시간동안 섞어준 후 혼합물을 아세트산 에틸로 희석시킨 후 Aq. 염화 암모늄과 물을 넣어 반응을 종료시킨 후 아세트산 에틸로 추출한 후 MgSO_4 로 건조시켰다. 필터로 걸러준 후 유기층을 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 실리카겔에서 분리하였다.



[0097] 3',4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (1.0 당량)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 영하 78°C에서 3,4-dimethoxyphenyl magnesium bromide (0.5 M in THF) (3.0 당량)을 천천히 첨가하였다. 혼합물의 온도를 실온으로 높여준 후 30분동안 섞어준다. Aq. 염화 암모늄과 증류수를 넣어 반응을 종료시킨 후 MgSO_4 로 건조시킨 후 농축시켰다. 이 혼합물을 컬럼 크로마토그래피를 사용해 실리카겔에서 분리하였다.

[0098] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.91 (d, J = 8.7 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 2.0 Hz, 6H).



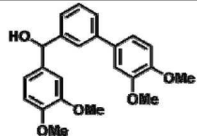
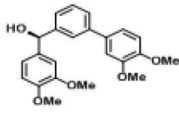
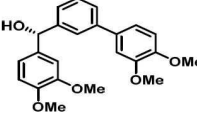
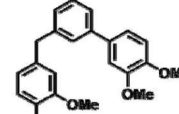
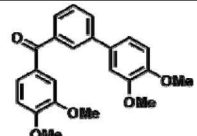
[0100] 0°C 디클로로메탄에 위에서 생성된 알코올 (1.0 당량)에 셀라이트(PCC와 같은 무게)와 PCC (2.1 당량)을 첨가하였다. 시작물질이 다 반응 할 때 까지 섞어 준 후 혼합물을 셀라이트로 필터해준 후 ether로 씻어주었다. 모은

유기 혼합물을 농축시킨 후 컬럼 크로마토그래피로 실리카겔에서 분리하였다.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 - 7.86 (m, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 24.1, 8.3 Hz, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 12H).

실시예 1, 1-1, 1-2, 2 및 3에서 제조한 본 발명의 화합물들의 구조는 다음 표 1에 정리된 바와 같다.

[표 1]

실시예	구 조	실시예	구 조
1		1-1	
1-2		2	
3			

실시예 4. NDPK 의 활성 증진 확인

5 ng의 재조합 Nm23-H1을 상온에서 1 분 동안 5 μM ADP 및 시험물질 (실시예 1 내지 3)과 함께 NDPK 분석 완충액 (20 mM HEPES, 3 mM MgCl₂)에서 배양하였고, 세포 기반 NDPK 분석을 수행하였다. 프로테아제 억제제 콕테일 (protease inhibitor cocktail)과 NDPK 분석 완충액 (NDPK assay buffer)으로 용해시킨 5,000K MDA-MB-231 세포에서 얻은 세포 용해물을 4℃에서 10 분 동안 8,000 rpm으로 원심분리하였다. 40 μL의 용해물을 시험물질과 함께 5 분간 배양한 다음, 50 μM UDP를 첨가하여 NDPK와 반응시켰다. ATP 소비는 ATP 결정 키트 (Molecular probe, USA)에 의해 평가되었다.

그 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

실시예 화합물	NDPK 활성
1	2.8
2	1.4
3	1.7

위 확인되는 바와 같이, 실시예 화합물들이 우수한 NDPK 활성 증진(Nm23-H1에 대한 활성 증가)을 나타내는 것을 확인하였다.

실시예 5. Glucose Starvation 조건 하에서 암세포 사멸 효과 확인 (실시간 세포증식능력 측정(Cell proliferation assay))

MDA-MB-231 세포에 대하여 Glucose Starvation 상황에서 본 발명의 화합물들을 처리하여 암세포 사멸 효과를 확인하였다.

xCELLigence RTCA SP(ACEA Bioscience)를 이용하여 실시간으로 세포 증식 및 생존 능력을 측정하였다. RTCA

plate에 cell culture media 50 μ l를 넣고 background를 잡은 뒤, MDA-MB-231 세포를 7.5×10^3 cells/well로 분주하여 실험하였다. 24시간 후에 glucose가 있거나 없는 두 종류의 EMEM-CM 배지에 실시예 화합물들(실시예 1: B024, 실시예 2: B025)을 각각 희석하여 처리하였다. 세포 증식 능력은 xCELLigence RTCA를 이용하여 총 72 시간동안 15분 간격으로 측정하였다.

[0114] 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0115] 도 1에서 확인되는 바와 같이 본 발명에 따른 화합물의 처리는 암세포의 Starvation 조건에서 암 세포의 성장을 크게 억제함을 보여주었다. 이는 암세포의 통상의 성장 조건인 Glucose starvation 조건 하에서 본 발명에 따른 화합물이 암 세포 사멸에 우수한 효과가 있음을 나타낸다.

[0116] **실시예 6. 암세포에서 미토콘드리아 저해 효과 확인 (산소 소비율 (Oxygen consumption rate, OCR) 측정)**

[0117] MDA-MB231 세포의 산소 소비율은 XFp Seahorse Bioscience Extracellular Flux Analyzer(Agilent)를 이용하여 측정하였다. 분석하기 하루 전에 MDA-MB231 세포를 Seahorse cell plate 에 2×10^4 cells/well로 분주하고 24시간 동안 배양한 후 실험에 사용하였다. 분석에 앞서 XF 분석 세포는 4 mM L-glutamine (Sigma-Aldrich), 1 mM sodium pyruvate(Sigma-Aldrich)가 포함되고 pH 7.4로 보정된 분석 medium (XF Base Medium, Seahorse Bioscience)에서 37°C, 약 60 분 동안 평형화 하였다. 분석이 이루어지는 동안 종류별 화합물들 (실시예 1)(2.5, 5, 10 μ M), oligomycin (1 μ M, ATP synthesis inhibitor), FCCP (0.5 μ M, mitochondrial uncoupler), rotenone/antimycin A (0.5 μ M, mitochondrial ETC inhibitor)가 각각 순서대로 주입되었다.

[0118] 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2 에서 확인되는 바와 같이 본 발명에 따른 화합물의 처리는 농도 의존적으로 미토콘드리아의 산소소비율을 저하시키는 것으로 확인 되었고 이를 통해 미토콘드리아 억제 효과를 확인하였다.

[0119] 또한 Transmembrane potential Mitochondria의 수소이온 gradient 형성을 측정함으로써 본 발명에 따른 화합물 처리에 의한 암세포에서의 미토콘드리아 저해 효과를 확인하였다.

[0120] 구체적으로, 미토콘드리아의 Transmembrane potential 은 Tetramethylrhodamine (TMRM, invitrogen) staining 된 cell 의 Fluorescence-activated cell sorting (FACS) 을 통해 분석하였다. 구체적으로, MDA-MB-231 300,000 cell 을 60 mm dish 에 seeding 후 각 농도의 약물 16 시간 처리후에 TMRM 100 nM 을 HBSS 조건하에서 30 분 염색하였다. HBSS 로 3번 세척 후 Trypsin 처리를 하여 세포를 모으로 FACS 로 분석하였다.

[0121] 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0122] 도 3에서 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물의 처리는 농도 의존적으로 Transmembrane potential Mitochondria의 수소이온 gradient 형성을 억제함 보여주어, 본 발명에 따른 화합물이 암세포에서 미토콘드리아 저해 효과를 나타냄을 확인하였다. 이를 통해 본 발명에 따른 화합물이 암세포의 미토콘드리아를 저해함으로써 암세포 사멸을 유도함을 확인하였다.

[0123] **실시예 7. 3차원 암 Spheroid 모델에서의 항암 효과 확인**

[0124] 3D Tumor spheroid 모델에서 본 발명의 화합물 투여에 따른 암성장 저해 효과를 확인하였다. 3D Tumor spheroid 구조에서는 암세포 내로 영양 전달이 쉽지 않기 때문에 통상의 스트레스 조건하의 고형암과 유사한 특성을 가진다.

[0125] 구체적으로, MDA-MB-321 세포 7.5 K, 2.5% Matrigel™ (BD Biosciences) 조건 하에 Ultra low attachment (ULA) 96 well plate (Perkin Elmer) 에서 3D 배양하였다. 3D spheroid 생성 5일 후에 본 발명에 따른 실시예 1(#24)의 화합물을 농도 의존적으로 14일 처리 후 암세포 성장 억제 효과를 확인하였다.

[0126] 상기 결과를 도 4에 나타내었다.

[0127] 도 4에서 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1의 화합물 처리는 3D Tumor spheroid 모델에서 암 세포의 성장을 농도 의존적으로 크게 억제하는 것을 확인하였다.

[0128] **실시예 8. 파클리탁셀과 병용에 따른 암세포 사멸 증진 효과**

[0129] Triple negative breast cancer 의 화학요법제로 쓰이고 있는 paclitaxel(PTX) 과 함께 처리했을때 병용 효과를 확인하기 위하여, 실시예 7과 유사하게 3D Tumor spheroid 모델에서 병용 처리에 따른 효과를 확인하였다.

[0130] 구체적으로, MDA-MB-321 세포 7.5 K, 2.5% Matrigel™ (BD Biosciences) 조건 하에 Ultra low attachment (ULA) 96 well plate (Perkin Elmer) 에서 3D 배양하였다. 3D spheroid 생성 5일 후에 본 발명에 따른 실시예 1(B024)의 화합물을 파클리탁셀과 함께 농도 의존적으로 14일 처리 후 암세포 성장 억제 효과를 확인하였다.

[0131] 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0132] 도 5에서 확인되는 바와 같이, 실시예 1의 화합물(B024)과 파클리탁셀의 병용 투여는 낮은 농도에서도 세포 성장을 크게 억제함을 확인하였다.

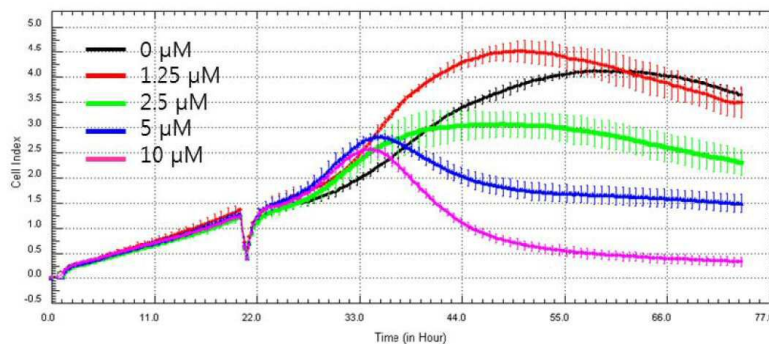
[0133] 상기 결과들을 종합하여 볼 때, 본 발명에 따른 신규 바이페닐 유도체 화합물들은 NDKP 활성을 증진시켜 암의 전이 및 성장을 억제하면서도, Glucose deprivation 조건에서 미토콘드리아의 전반적 기능을 저해하고, ATP depletion 과 cancer cell death 를 일으켜 암의 성장을 크게 억제하는 것을 확인하였다. 또한 알려진 항암제들과의 병용에서도 낮은 농도에서 우수한 항암효과를 나타낼 뿐만 아니라, 시너지 효과를 통해 암세포 사멸 효과를 극대화 하였다. 즉, 본 발명에 따른 신규 화합물들은 암의 전이 억제 및 성장 억제에 우수한 효과를 나타내어 항암제 및 항암 보조제로써 우수한 예방 및 치료 효과를 나타낸다.

[0134] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

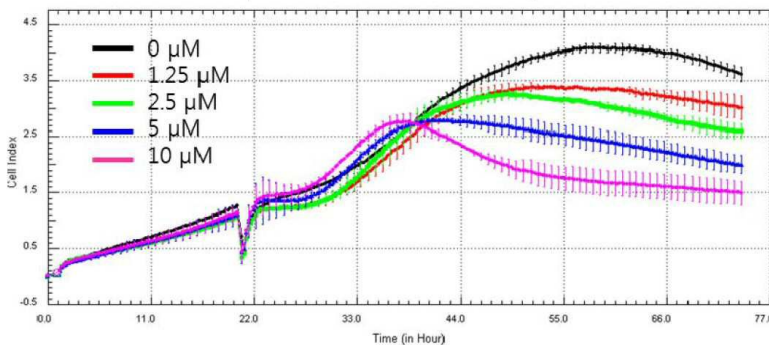
도면

도면1

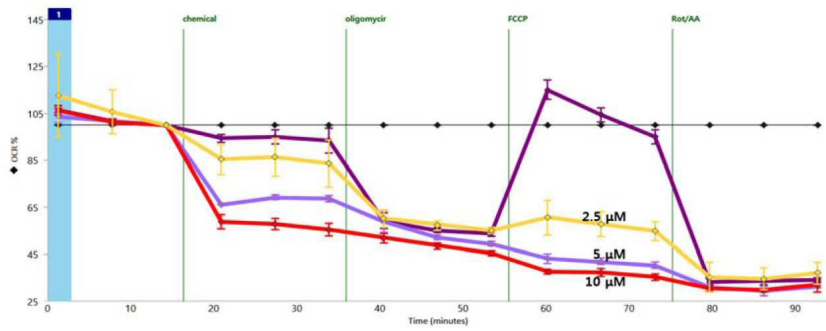
RTCA cell proliferation assay, B024



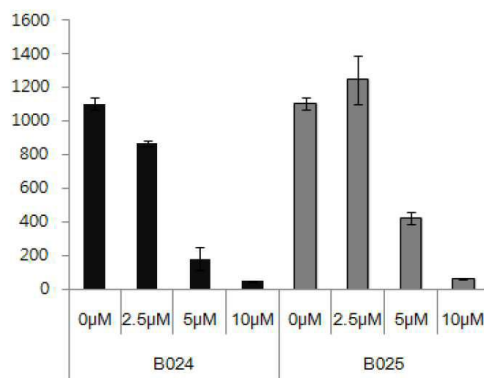
RTCA cell proliferation assay, B025



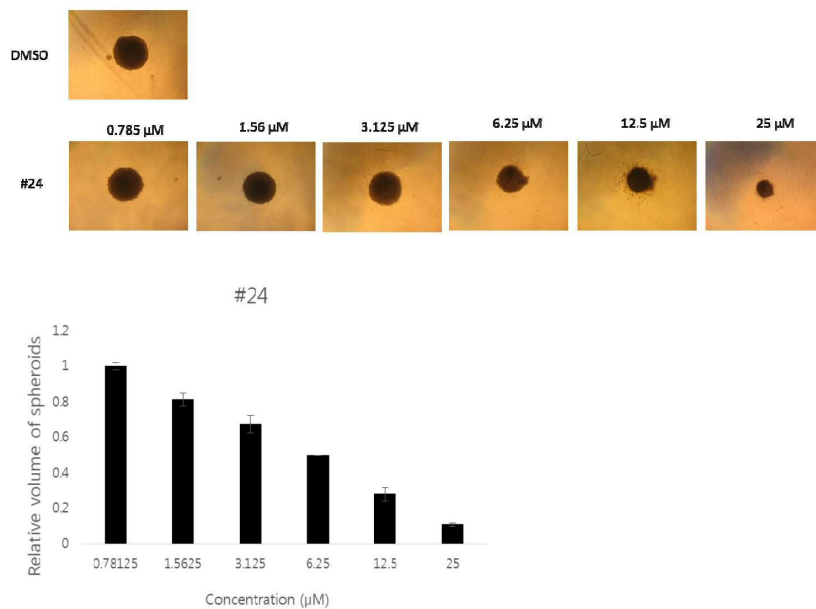
도면2



도면3



도면4



도면5

