



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0169419
(43) 공개일자 2022년12월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/555 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/555 (2013.01)
A61K 31/30 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0073018
(22) 출원일자 2022년06월15일
심사청구일자 2022년06월15일
(30) 우선권주장
1020210079412 2021년06월18일 대한민국(KR)
1020210096830 2021년07월23일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암
동5가)
(72) 발명자
서재홍
경기도 과천시 관문로 166, 1018동 303호 (중
앙동, 주공아파트)
남기달
서울특별시 동대문구 고산자로 534, 107동 803호
(제기동, 한신아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

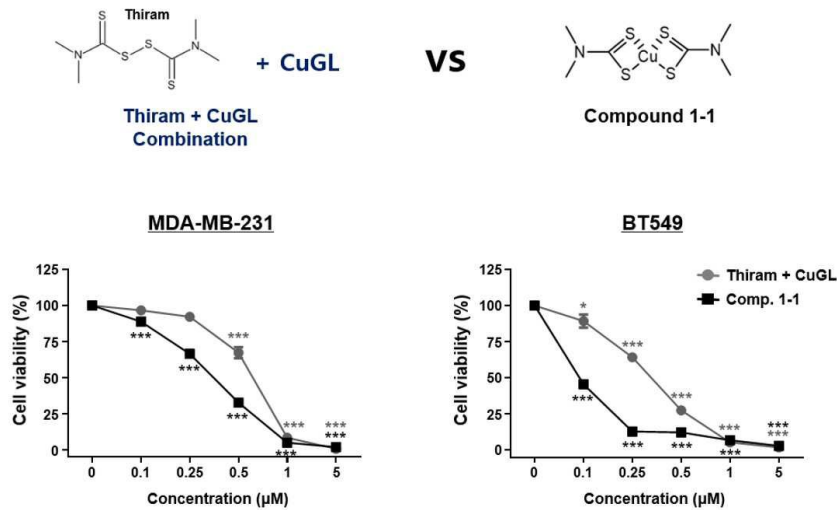
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 타이람 유도체-구리 복합체는 우수한 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료 효과를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

김지영

서울특별시 구로구 가마산로20라길 28-8, 204호 (구로동)

김윤재

경기도 파주시 한빛로 11, 308동 1502호 (야당동, 한빛마을3단지 자유로아이파크)

고동미

전라북도 전주시 완산구 홍산로 77, 208동 1101호 (효자동2가, 전주효천우미린더프레스티지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465032772
과제번호	HR20C0021
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원육성(R&D)
연구과제명	인공지능 기반 차세대 항암신약 개발 및 플랫폼 고도화
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교 구로병원
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711132893
과제번호	NRF-2019M3E5D1A01068998
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	혁신형 의사과학자 공동연구 사업
연구과제명	난치성 삼중음성유방암의 신규 표적치료제 상용화를 위한 프로드럭 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2019.07.01 ~ 2023.12.31

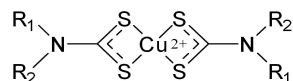
명세서

청구범위

청구항 1

하기 [화학식 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로, C₁ 내지 C₆의 사슬형 또는 고리형 알킬기이고,

-----는 단일결합 또는 이중결합이고,

상기 알킬기는 비치환이거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

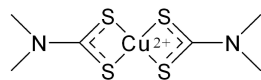
상기 R₁ 및 R₂는 서로 상이한 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

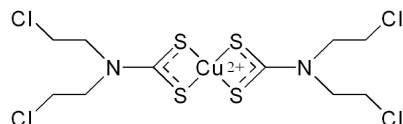
제1항에 있어서,

상기 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-4]로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

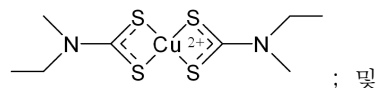
[화학식 1-1]



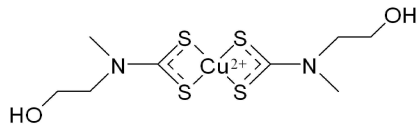
[화학식 1-2]



[화학식 1-3]



[화학식 1-4]



청구항 4

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레인산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 글루타르산염, 아디프산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염, 캄페르산염, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 칼슘염, 마그네슘염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 암은 유방암, 피부암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병, 흉선암, 요도암, 및 기관지암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제11항에 있어서,

상기 암은 삼중음성유방암인, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

하기 단계를 포함하는 하기 [화학적 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법:

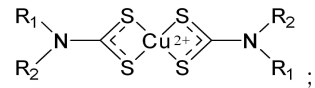
(1) [화학적 3]로 표시되는 화합물에 이황화탄소(Carbon disulfide, CS₂) 및 세륨 암모늄 나이트레이트(Cerium

Ammonium Nitrate)를 가하여 [화학식 2]로 표시되는 타이람 유도체를 제조하는 단계;

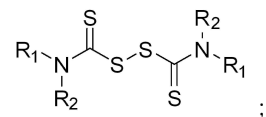
(2) 염화구리 수화물(Copper(II) Chloride dihydrate)에 상기 [화학식 2]로 표시되는 타이람 유도체를 가한 후 교반하는 단계; 및

(3) 상기 (2)단계의 반응액에 이소프로필 에테르를 가한 후 [화학식 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체를 제조하는 단계.

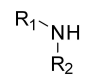
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로, C_1 내지 C_6 의 사슬형 또는 고리형 알킬기이고,

====는 단일결합 또는 이중결합이고,

상기 알킬기는 비치환이거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 (2)단계는 실온에서 18 시간 교반하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물의 제조방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 (2)단계의 반응액에 클로로포름으로 가한 후 감압 증발하여 용매를 제거한 다음, 상기 (3)단계를 수행하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도 등에 관한 것이다.

배경 기술

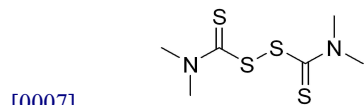
삼중음성유방암 (triple-negative breast cancer; ER-, PR-, HER2-) 환자는 전체 유방암 환자의 10~15 %를 차

지하고, 호르몬 수용체 (ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor)) 및 HER2 단백질이 결여되어 있어, 호르몬 치료법이나 HER2 표적치료제의 혜택을 받지 못한다. 현재 삼중음성유방암의 표준치료는 일반적인 세포독성항암제(Taxane계 또는 Anthracycline계)에 전적으로 의존하고 있는 실정이다. 확립된 표적 치료제가 없기 때문에 다른 아형은 유방암에 비해 치료 전략이 다양하지 못하다. 더욱 심각한 것은 수술이나 항암치료 후, 대부분의 환자에서 2~3년 이내에 재발이 나타나고, 폐, 간, 뇌 및 뼈 등의 타 기관으로 전이가 쉽게 유발되어 환자의 생존율 감소에 영향을 미친다.

[0004] 3기(stage-III)로 진단받은 환자의 5년 이내 생존율(5-years overall survival)은 55 % 이하이며, 이미 암전이가 진행된 환자(advanced-stage)는 5 년 이내 생존율이 30 % 이하로 매우 낮다. 이들 환자의 대부분은 궁극적으로 수년 내에 모두 사망에 이르게 되는 매우 심각한 질병이다.

[0005] 타이람(Thiram)은 하기 [화학식]과 같은 구조를 가지는 유기 이황화물(disulfide)로서, 농약으로 널리 이용되는 물질이다.

[0006] [화학식]



[0008] 주로 살균제, 항균제, 및 항진균제로 사용되고 있으며, 최근 뇌종양 등에 효과가 있다고 알려진 바 있다. 그러나 타이람 유도체-구리 복합체에 대해서는 충분한 연구가 이루어지고 있지 않은 실정이다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 신규한 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 우수한 항암 효과를 나타낸다는 점을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

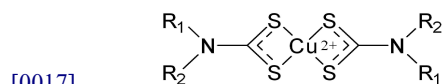
[0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 약학적 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0013] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:

[0016] [화학식 1]



[0018] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1에서, R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로, C₁ 내지 C₆의 사슬형 또는 고리형 알킬기이고, ---는 단일결합 또는 이중결합이고, 상기 알킬기는 비치환되거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것일 수 있다.

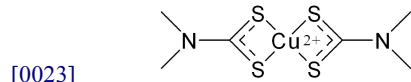
[0019] 바람직하게는, 상기 R₁ 및 R₂는 메틸기, 에틸기, 클로로에틸기, 하이드록시에틸기, 및 이들의 조합으로 이루어진

군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

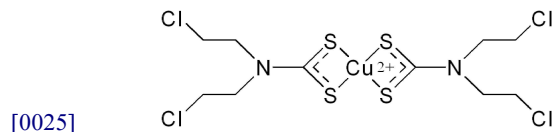
[0020] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 R_1 및 R_2 는 서로 상이할 수 있다. 즉, 상기 타이람 유도체-구리 복합체는 비대칭일 수 있다.

[0021] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 타이람 유도체-구리 복합체는 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-4]로 표시되는 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

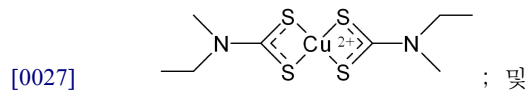
[0022] [화학식 1-1]



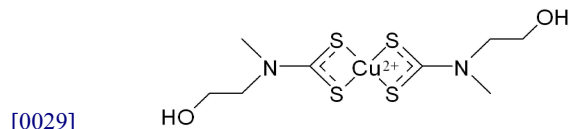
[0024] [화학식 1-2]



[0026] [화학식 1-3]



[0028] [화학식 1-4]



[0030] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 타이람 유도체-구리 복합체의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 구연산염, 초산염, 젖산염, 주석산염, 말레산염, 글루콘산염, 숙신산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 글루타르산염, 아디프산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염, 캄페르술폰산염, 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 칼슘염, 마그네슘염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며, 바람직하게는 염산염일 수 있다.

[0032] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[0033] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 약학적으로 허용가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0035] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 암은 유방암, 피부암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병, 흉선암, 요도암, 및 기관지암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 바람직하게는 유방암, 더욱 바람직하게는 삼중음성유방암일 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명은 상기 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0038] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 개체는 암의 예방 또는 치료가 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아

니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.

[0039] 또한, 본 발명은 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

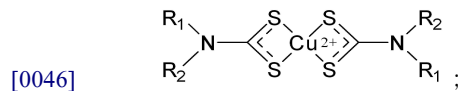
[0041] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0042] (1) [화학식 3]로 표시되는 화합물에 이황화탄소(Carbon disulfide, CS₂) 및 세륨 암모늄 나이트레이트(Cerium Ammonium Nitrate)를 가하여 [화학식 2]로 표시되는 타이람 유도체를 제조하는 단계;

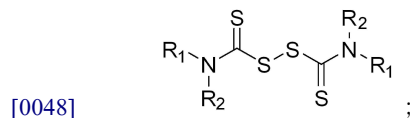
[0043] (2) 염화구리 수화물(Copper(II) Chloride dihydrate)에 상기 [화학식 2]로 표시되는 타이람 유도체를 가한 후 교반하는 단계; 및

[0044] (3) 상기 (2)단계의 반응액에 이소프로필 에테르를 가한 후 [화학식 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체를 제조하는 단계.

[0045] [화학식 1]



[0047] [화학식 2]



[0049] [화학식 3]



[0051] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1에서, R₁ 및 R₂는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로, C₁ 내지 C₆의 사슬형 또는 고리형 알킬기이고, -----는 단일결합 또는 이중결합이고, 상기 알킬기는 비치환이거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것일 수 있다.

[0052] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (2)단계는 실온에서 18 시간 교반 하는 것일 수 있다.

[0053] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (2)단계의 반응액에 클로로포름으로 가한 후 감압 증발하여 용매를 제거한 다음, 상기 (3)단계를 수행하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0055] 본 발명은 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 타이람 유도체-구리 복합체는 우수한 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료 효과를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1은 삼중음성유방암 세포주에 타이람과 구리 글루코네이트를 병용 처리한 경우; 또는 타이람 유도체-구리 복합체 1-1을 단독 처리한 경우 농도에 따른 세포생존율 변화를 나타낸 것이다.

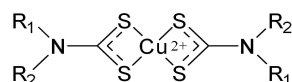
도 2는 삼중음성유방암 세포주에 타이람 유도체 2-3를 단독 처리한 경우; 타이람 유도체 2-3과 구리 글루코네이트를 병용 처리한 경우; 또는 타이람 유도체-구리 복합체 1-3을 단독 처리한 경우 농도에 따른 세포생존율 변화를 나타낸 것이다.

도 3은 삼중음성유방암 세포주에 타이람 유도체 2-4를 단독 처리한 경우; 타이람 유도체 2-4와 구리 글루코네이트를 병용 처리한 경우; 또는 타이람 유도체-구리 복합체 1-4를 단독 처리한 경우 농도에 따른 세포생존율 변화를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R₁ 내지 R₄는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로, C₁ 내지 C₆의 사슬형 또는 고리형 알킬기이고, ---는 단일결합 또는 이중결합이고, 상기 알킬기는 비치환이거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것일 수 있다.

본 발명에서, 용어 “타이람 유도체-구리 복합체(complex)”는 본 발명의 타이람 유도체와 구리(copper)가 결합하여 형성된 화합물을 의미하며, 상기 결합은 공유결합 또는 이온결합일 수 있다.

본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

본 발명에서, 용어 “사슬형”이란, 사슬형 구조가 있는 분자를 일컬으며, 사슬형 구조는 탄소 원자가 사슬 모양으로 이어진 화학구조로, 곧은 사슬 모양의 것과 분지한 모양의 것이 있다.

본 발명에서, 용어 “고리형”이란, 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다.

본 발명에서, 용어 “사슬형 또는 고리형 알킬기”는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 또는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

본 발명에서, 용어 “할로젠기”는 주기율표의 17족에 속하는 원소들로, 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.

본 발명에서, 용어 “아미노기”는 질소 원자를 통해 다른 기에 연결된 알킬기(즉, -NH- 또는 -N-알킬)를 의미하며, 비치환이거나 하나 이상의 적절한 치환기로 치환될 수 있다.

본 발명에서, 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모늄염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스 (히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.

또한, 상기 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

- [0072] 본 발명의 타이람 유도체-구리 복합체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암 세포주에서 세포 독성을 나타내는바, 본 발명은 상기 타이람 유도체-구리 복합체는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0073] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 암의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0074] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0075] 본 발명에서, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별 적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.
- [0076] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은, 각각의 제형에 따라 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다.
- [0077] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 하나 이상의 혼합물일 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수도 있다. 더 나아가, 당분야의 적절한 방법으로, 또는 Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수도 있다.
- [0078] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 약학적으로 유효한 양으로 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0079] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여하여 암을 예방, 또는 치료할 수 있으며, 상기 암의 종류에는 제한이 없으나, 상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌 종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 혈액암, 흉선암, 요도암, 또는 기관지암 등일 수 있으며, 이에 제한되지 않으나, 바람직하게는 유방암, 더욱 바람직하게는 삼중음성유방암 등이 있다.
- [0080] 본 발명에서 용어, "개체"는 암의 예방 또는 치료가 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0081] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한 형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 섭취형 정제, 협착정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또

는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0082] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.

[0083] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.

[0084] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로로는 경구적으로 또는 정맥 내, 피하, 비강 내 또는 복강 내 등과 같은 비경구적으로 사람과 동물에게 투여될 수 있다. 경구 투여는 설하 적용도 포함한다. 비경구적 투여는 피하주사, 근육 내 주사 및 정맥 주사와 같은 주사법 및 점적법을 포함한다.

[0085] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 본 발명에 따른 병용 투여용 약학 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)이 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있으나, 통상적으로 성인을 기준으로 1회 투여시 100 μ g 내지 3,000 mg의 유효량으로 하루에 수차례 반복 투여될 수 있다. 그러나 상기 병용 투여용 약학 조성물의 농도는 약의 투여 경로 및 치료 횟수뿐 만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설물 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정될 수 있다.

[0086] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지는 않으며, 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분으로서 상기 두 가지의 유효성분 이외에 공지된 항암제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다.

[0088] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0089] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

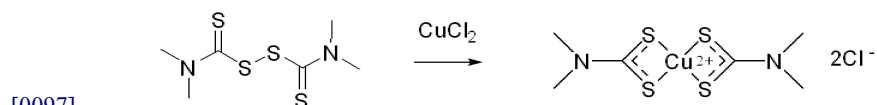
[0090] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0092] 실시예 1. 타이람 유도체-구리 복합체의 제조

[0093] 모든 화학 시약은 상업적으로 이용 가능한 것을 사용하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III 400 MHz 및 Bruker Fourier 300 MHz에서 기록되었으며 TMS는 내부 표준으로 사용되었다.

[0094] LCMS는 ES (+) 또는 (-) 이온화 모드에서 작동하는 Agilent LC/MSD 1200 시리즈 (컬럼 : ODS 2000 (50 $\times$ 4.6 mm, 5 μ m))의 quadrupole Mass Spectrometer로 촬영하였다; T = 30 $^{\circ}\text{C}$, 유속 = 1.5 mL/min; 검출된 파장 : 214 nm.

[0096] 1.1. *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex(화학식 1-1)의 합성



[0098] Copper(II) Chloride dihydrate 85 mg(0.5 mmol)의 정제수(60 mL) 용액에 *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine 180 mg(0.75 mmol)을 가한 후 실온에서 14 시간 교반하면, 반응액이 푸른색, 황색, 갈색, 흑색(콜로이드성)으로 변하면서 반응이 진행된다.

[0099] 반응액을 Chloroform(50 mL)으로 3회 추출 후 건조(MgSO₄) 후 감압 증발로 용매를 제거하였다. 농축 잔사에 Isopropyl ether(50 mL)를 가하여 실온에서 1 시간 교반 후 생성된 고체를 여과하고 여과물을 isopropyl ether(50 mL)로 세척하였다. 여과된 고체를 45℃에서 3 시간 진공 건조 하여 *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex 95 mg(40% yield)을 얻었다.

[0100] Detection: UV 254 nm, PMA stained, TLC: n-hexane/Ethyl acetate 1/1(v/v). R_f 0.46

[0101] Beilstein test (+)

[0102] Elemental Analysis: C, 24.11; H, 3.66; N, 9.10; S, 40.96

[0103] FT-IR(KBr) 981, 1470, 1160, 1530(strong) cm⁻¹

[0105] 1.2. *N,N'*-Tetrachloroethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex(화학식 1-2)의 합성

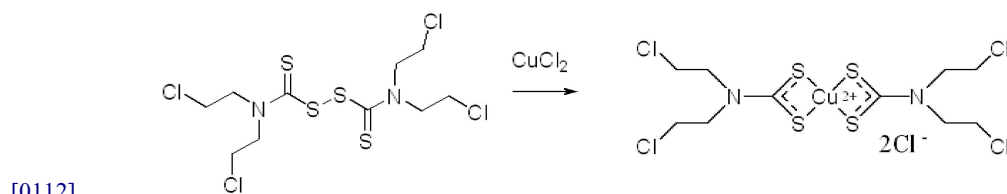
[0106] (1) *N,N'*-Tetrachloroethylthioperoxydicarbonic diamine(화학식 2-2)의 합성



[0108] Bis(2-chloroethyl)amine 4.0 g(28.2 mmol)의 THF(40 mL)용액에 Carbon disulfide 2.6 g(33.8 mmol)의 THF(10 mL) 용액을 실온에서 5 분간 적가한 다음 Cerium ammonium nitrate 154 mg(0.28 mmol)을 가하였다. 반응액을 기밀 상태에서 1 시간 실온 교반 후 개방 상태에서 12 시간 실온 교반 하였다. 반응액을 감압 증발하여 용매를 제거 후 dichloromethane(100 mL)에 현탁 후 1 N HCl(aq)(60 mL) 용액과 정제수(60 mL)로 1 회씩 세척하였다. 용액을 건조(MgSO₄) 후 감압 증발하여 용매를 제거 후 Ethyl acetate(10 mL)에서 20 분간 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각 후 5 시간 교반 하여 생성된 고체를 여과하고 여과물을 Ethyl acetate(10 mL)로 세척하였다. 여과된 고체를 45℃에서 4 시간 진공 건조하여 백색 결정성 고체인 dichlorodisulfiram 2.0 g(화학식 2-2, 32.6 % yield)을 수득하였다.

[0109] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.17 - 4.10 (m, 4H, CH₂Cl), 4.07 - 3.99 (m, 4H, CH₂N).

[0111] (2) *N,N'*-Tetrachloroethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex(화학식 1-2)의 합성



[0113] Copper(II) Chloride dihydrate 39.3 mg(0.23 mmol)의 정제수(40 mL) 용액에 Dichlorodisulfiram 100 mg(화학식 2-2, 0.23 mmol)을 가한 후 실온에서 18 시간 교반 하였다(이 때, 반응액은 푸른색, 황색, 갈색, 흑색(콜로

이드성)으로 변화하였다).

[0114] 반응액을 Chloroform(20 mL)으로 4 회 추출 후 건조(MgSO₄) 후 감압 증발로 용매를 제거하였다. 농축 잔사에 isopropyl ether(10 mL)를 가하여 실온에서 1 시간 교반 후 생성된 고체를 여과하고 여과물을 isopropyl ether(10 mL)로 세척하였다. 여과된 고체를 45℃에서 3 시간 진공 건조하여 Dichloro-disulfiram Cu complex 100 mg(화학식 1-2, 84.7% yield, TLC single spot, R_f(n-hex./EA 1/1) = 0.27, PMA stained))을 수득하였다.

[0115] Beilstein test (+)

[0116] Elemental Analysis: C, 22.72; H, 2.72; N, 5.17; S, 20.76

[0117] FT-IR(KBr) 1070, 1270, 1550(strong) cm⁻¹

[0118] ¹H NMR(DMSO-d₆) 4.08 (d, 8H, CH₂ x 4), 4.16(d, 8H, CH₂ x 4)

[0120] 1.3. *N,N'*-diethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex(화학식 1-3)의 합성

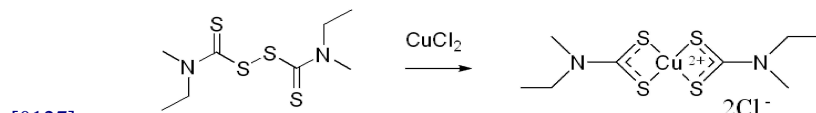
[0121] (1) *N,N'*-diethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine의 합성



[0123] N-methylethanamine 2 g(33.8 mmol)의 THF(30 mL)용액에 Carbon disulfide 4.6 g(40.6 mmol)의 THF(10 mL) 용액을 5℃ 이하에서 15 분간 적가 하였다. 반응액을 실온에서 30 분 교반 후 Cerium Ammonium Nitrate 185 mg(0.3 mmol)을 가하여 반응 용기를 기밀 상태에서 1 시간 실온 교반 후 개방 상태에서 12 시간 실온 교반 하였다. 반응액을 감압 증발하여 용매를 제거 후 dichloromethane(120 mL)에 현탁 후 1 N HCl(aq)(80 mL) 용액과 정제수(80 mL)로 1 회씩 세척하였다. 용액을 건조(MgSO₄) 후 감압 증발하여 용매를 제거 후 n-hexane/Ethyl acetate 5/1(v/v) 용액을 용리액으로 column chromatography법(silica gel 60)을 이용하여 정제하였다. 분취액을 감압 증발하여 용매를 제거 후 isopropyl ether(10 mL)에서 20 분간 환류하여 결정화 하였다. 용액을 실온으로 냉각 후 5 시간 교반하여 생성된 고체를 여과하고 여과물을 isopropyl ether(10 mL)로 세척하였다. 여과된 고체를 45℃에서 4 시간 진공 건조하여 백색 결정성 고체인 *N,N'*-diethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine 1.0 g(화학식 2-3, 22.2% yield, 99.7% HPLC purity) 2.0 g(32.6 % yield)을 수득하였다.

[0124] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 - 3.98 (m, 4H, NCH₂CH₃), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H, N-CH₃, N'-CH₃), 1.45 (s, 3H, NCH₂CH₃), 1.28 (s, 3H, NCH₂CH₃).

[0126] (2) *N,N'*-diethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex의 합성



[0128] Copper(II) Chloride dihydrate 63 mg(0.23 mmol)의 정제수(40 mL) 용액에 *N,N'*-diethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine 100 mg (화학식 2-3, 0.37 mmol)을 가한 후 실온에서 18 시간 교반 하였다(이 때, 반응액은 푸른색, 황색, 갈색, 흑색(콜로이드성)으로 변화하였다).

[0129] 반응액을 Chloroform(20 mL)으로 4 회 추출 후 건조(MgSO₄) 후 감압 증발로 용매를 제거하였다. 농축 잔사에 Isopropyl ether(10 mL)를 가하여 실온에서 1 시간 교반 후 생성된 고체를 여과하고 여과물을 isopropyl ether(10 mL)로 세척하였다. 여과된 고체를 45℃에서 3 시간 진공 건조하여 *N,N'*-diethyl-*N,N'*-dimethylthioperoxydicarbonic diamine Cu complex 60 mg(화학식 1-3, 40% yield)을 수득하였다.

[0130] Detection: UV 254 nm, PMA stained, TLC: n-hexane/Ethyl acetate 1/1(v/v). R_f 0.5.

[0131] Beilstein test (+)

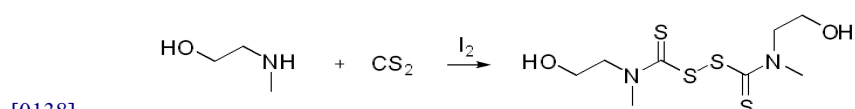
[0132] Elemental Analysis: C, 29.94; H, 4.60; N, 8.21; S, 34.00

[0133] FT-IR(KBr) 1082, 1230, 1545(strong) cm^{-1}

[0135] 1.4. *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine Cu complex(화학식 1-4)의 합성

[0136] (1) *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine의 합성

[0137] [방법 1]



[0139] 2-(methylamino)ethan-1-ol 2 g(26.6 mmol)의 Chloroform (60 mL)용액에 triethylamine 2.5 g(39.9 mmol)을 가하고 5℃ 이하에서 10 분간 교반 하였다. 반응액에 carbon disulfide 2.0 g(26.6 mmol)의 chloroform 10 mL 용액을 5℃이하에서 15 분간 적가 하였다. 반응액을 10℃이하에서 5 시간 교반 후 Iodine 6.8 g(26.6 mmol)을 가하고 실온에서 3 시간 교반 하였다. 반응액을 1 N HCl(aq)(80 mL) 용액과 sodium thiosulfate(5% w/v) 용액 (80 mL), 정제수(80 mL)로 1 회씩 세척하였다. 용액을 건조(MgSO₄) 후 감압 증발하여 용매를 제거 후 n-hexane/Ethyl acetate 1/1(v/v) 용액을 용리액으로 column chromatography법(silica gel 60)을 이용하여 정제 하였다. 분취액을 감압 증발하여 용매를 제거 후 10⁻³ Torr 이하의 진공에서 48 시간 건조하여 갈색 액상의 *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine 195 mg(화학식 2-4, 4.8% yield, 99.1% HPLC purity)를 수득하였다. Column chromatography법에 의한 정제 시 major spot 상/하부분에 impurity spot이 포함되어 있어 반복 정제 중 다량의 loss 발생하였다.

[0140] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60 - 4.45 (m, 4H, CH₂OH), 3.95 - 3.79 (m, 4H, NCH₂), 3.23 (s, 6H, N-CH₃).

[0142] [방법 2]

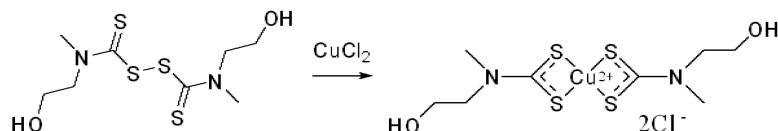


[0144] 2-(methylamino)ethan-1-ol 10 g(0.13 mol)의 THF(150 mL)용액에 carbon disulfide 2.5 g(39.9 mmol)을 가하고 5℃ 이하에서 10 분간 교반 하였다. 반응액에 carbon disulfide 12.2 g(0.16 mol)의 THF 50 mL 용액을 5℃이하에서 15 분간 적가 하였다. 반응액에 Cerium ammonium nitrate(CAN, 1.4 g, 2.6 mmol)을 가하고 실온에서 밀폐 상태를 유지하면서 3 시간 교반 하였다. 반응액에 산소를 3 시간 주입하였다(이 때, 반응액이 갈색에서 밝은 황색으로 변화하였다). 반응액을 감압 증발하여 용매를 제거하고 dichloromethane(200 mL)에 분산 후 1 N 염산 (200 mL), 정제수(200 mL), 포화 소금물(200 mL)로 각 1회씩 세척하였다. 용액을 건조(MgSO₄) 후 dichloromethane(1.5 L)를 가하여 희석하였다. 용액을 silica gel(70-230 mesh, 40 g)이 충전된 여과기에서 감압 여과 후 여과물을 dichloromethane(1 L)으로 세척하였다. 여과 장치의 수집 용기를 교체 후 여과물을 ethyl acetate(1.5 L)로 세척하였다. 여과액을 감압 증발로 용매를 제거 후 밝은 황색의 기름상의 액체인 *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine 21.3 g(화학식 2-4, 106.5% crude yield, 75% HPLC purity)를 수득하였다.

[0145] HPLC condition: 70% MeCN, 0.5 mL/min flow, 254 nm, C18/5 μm /150 mm column

[0147] (2) *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine Cu complex의 합성

[0148]



[0149]

Copper(II) Chloride dihydrate 1.7 g(10.0 mmol)의 정제수(150 mL) 용액에 *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine 2.5 g(화합식 2-4, 8.3 mmol)의 THF(20 mL) 용액을 50℃에서 적가하였다. 반응액을 실온에서 18 시간 교반 후 Chloroform 250 mL 가한 후 1 시간 교반 하였다. 용액을 여과 (Celite pad) 후 여과물을 Chloroform(150 mL)으로 세척 후 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 정제수(200 mL)로 2 회 세척 후 포화 소금물로 1 회 세척하였다. 용액을 건조(MgSO₄) 후 감압 증발로 용매를 제거한 다음 Isopropyl ether(30 mL)를 가하여 결정화 하였다. 용액을 실온에서 2 시간 교반 후 여과하여 진한 갈색 결정성 고체인 *N,N'*-dimethyl-*N,N'*-di-(1-hydroxyethyl)thioperoxydicarbonic diamine Cu complex 600 mg(화합식 1-4, 16.6% yield, TLC single spot, R_f(n-hex./EA 1/1) = 0.23, PMA stained)을 수득하였다.

[0150]

Beilstein test (+)

[0151]

Elemental Analysis: C, 25.70; H, 4.23; N, 6.87; S, 33.83

[0152]

FT-IR(KBr) 1065, 1242, 1542(strong) cm⁻¹

[0154]

실시예 2. 삼중음성유방암 세포주에서 타이람 유도체-구리 복합체의 세포 생존율 측정

[0155]

삼중음성유방암(triple-negative breast cancer, TNBC) 세포주인 MDA-MB-231 (1x 10⁴ cells / wells (confluency ≥ 30 %), 및 BT549 (1.5 x 10⁵ cells / wells (confluency ≥ 30 %))를 실험에 사용하였다.

[0156]

상기 세포주들을 각각 10 % fetal bovine serum (FBS), streptomycin-penicillin (100 U/mL) 및 Fungizone (0.625 μg/mL)을 함유하는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)에서 5 % CO₂, 37 °C 환경으로 배양하였다.

[0157]

96 well plate에 24 시간동안 상기 세포를 부착시킨 후, 타이람 유도체; 타이람 유도체와 구리 글루코네이트를 1:1 비율로 각각의 조성물을 동시에; 또는 타이람 유도체-구리 복합체를 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 5 μM의 다양한 농도로 각각 24 시간동안 처리하였다. 이후 MTS(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium)로 4 시간 동안 발색한 뒤, Spectramax Plus384 microplate analyzer를 이용하여 490 nm에서 흡광도로 측정하였다.

[0159]

도 1에 도시한 바와 같이, MDA-MB-231 및 BT549 양 세포주에서 모두 타이람과 구리 글루코네이트를 병용 처리한 경우보다 타이람 유도체-구리 복합체 1-1을 단독으로 처리한 경우 세포생존율을 더 효과적으로 억제하는 것을 확인하였다. 특히, 상기 타이람 유도체-구리 복합체 1-1은 0.25 μM의 저농도에서도 세포생존율을 유의하게 억제하였다.

[0161]

도 2에 도시한 바와 같이, 타이람 유도체 2-3을 단독으로 처리한 경우 세포생존율이 감소하지 않고 일정한 수치를 유지했으나, 상기 타이람 유도체 2-3과 구리 글루코네이트를 병용 처리한 경우와 타이람 유도체-구리 복합체 1-3을 단독으로 처리한 경우 농도의존적으로 세포생존율이 감소하였다. 더욱이 상기 타이람 유도체-구리 복합체 1-3을 단독으로 처리한 경우 병용 처리한 경우보다 더 효과적인 세포생존율 억제능을 나타내었다.

[0163]

도 3에서 도시한 바와 같이, 타이람 유도체 2-4를 단독으로 처리한 경우와 상기 타이람 유도체 2-4와 구리 글루코네이트를 병용 처리한 경우에는 유방암세포주의 세포생존율에 영향을 미치지 못했으나, 타이람 유도체-구리 복합체 1-4를 단독으로 처리한 경우, 세포생존율을 유의하게 억제함을 확인하였다.

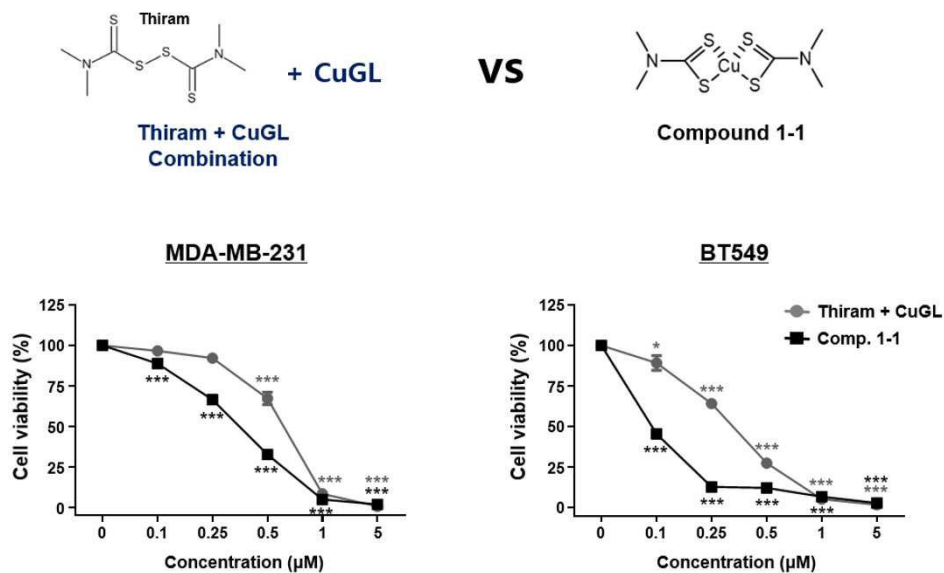
[0165] 이는, 본 발명의 타이람 유도체-구리 복합체 가 암세포, 특히 삼중음성유방암 세포의 사멸 효과가 매우 우수함을 시사한다.

[0167] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

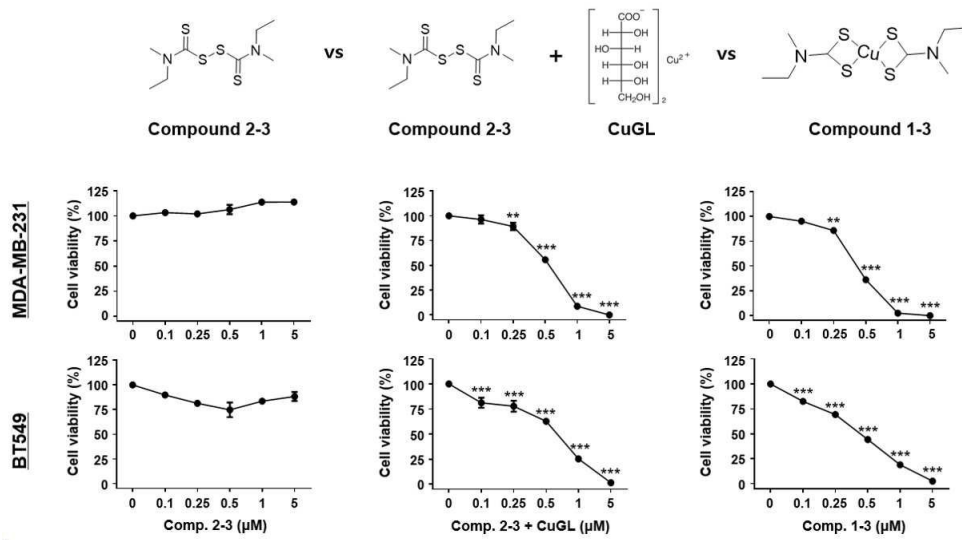
[0168] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

도면1



도면2



도면3

