(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0088107
(43) 공개일자 2023년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/502 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/502 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0176973
(22) 출원일자 2021년12월10일
심사청구일자 2021년12월10일

(71) 출원인
건양대학교산학협력단
충청남도 논산시 대학로 121 (내동)
성균관대학교산학협력단
경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)
(72) 발명자
이희영
대전광역시 서구 관저동로90번길 15 관저리슈빌 104동 904호
김인수
경기도 수원시 장안구 정자로42번길 52 비단마을 베스트타운 741동 1705호
조수진
대전광역시 서구 도산로 11 효성타운 107동 701호
(74) 대리인
특허법인도담

전체 청구항 수 : 총 11 항

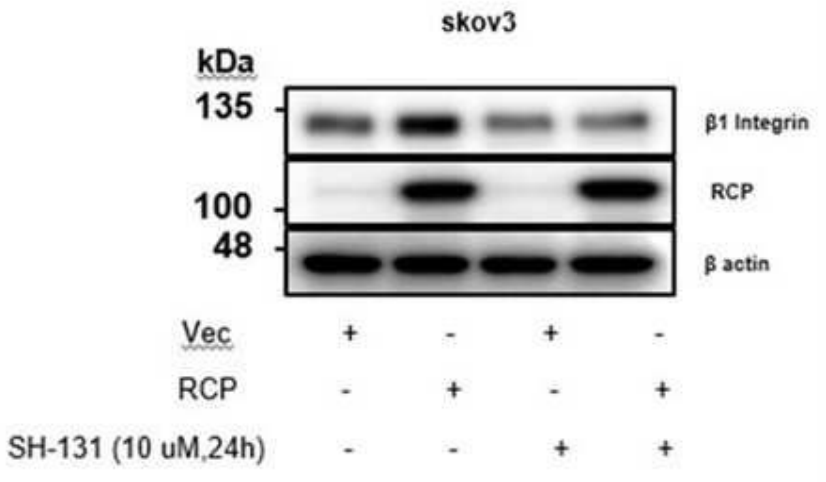
(54) 발명의 명칭 **Endosome 재순환 촉진인자들에 의해 유도된 난소암세포 침윤을 억제하는 항암용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 개시내용은 암세포 침윤을 억제하는 항암용 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 개시내용에 따르면, 7-methyl-2-(m-tolyl)cinnolin-3(2H)-one, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 항암용 약학적 조성물은 Rab25 및 RCP 중 적어도 하나에 의해 유도된 beta1-integrin 과발현에 의한 암세포 침윤을 억제하여, 암세포의 전이, 이동을 억제할 수 있다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711148597
과제번호 2017R1E1A1A01074091
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명 Endosome 재순환을 통한 세포이동 및 제어연구
기 여 율 50/100
과제수행기관명 건양대학교
연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711133592
과제번호 2019R1A4A2001451
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 집단연구지원(R&D)
연구과제명 레이트스테이지 약물 최적화 연구실
기 여 율 50/100
과제수행기관명 성균관대학교
연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28

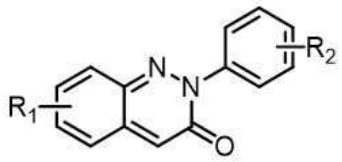
명 세 서

청구범위

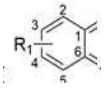
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항암용 약학적 조성물;

[화학식 1]



상기 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6개의 알킬기이고,

상기 화학식 1의  는 R_1이 2번, 3번, 4번 및 5번 위치 중 적어도 하나에 위치하고,

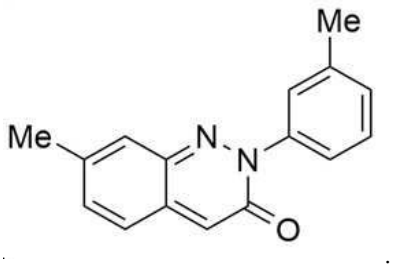
상기 화학식 1의  는 R_2가 2번, 3번, 4번, 5번 및 6번 위치 중 적어도 하나에 위치함.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 항암용 약학적 조성물;

[화학식 3]



청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 항암은 암세포 침윤을 억제하는 것인 항암용 약학적 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 항암은 Rab25 및 RCP 중 적어도 하나에 의해 촉진되는 beta1-integrin의 과발현을 억제하여 암세포 침윤을 억제하는 것인 항암용 약학적 조성물.

청구항 5

제 2항에 있어서,

항암제를 더 포함하는 항암용 약학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 항암제는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리툭시맙, 엘로티닙, 네라티닙, 라파티닙, 제피티닙, 반데타닙, 니로티닙, 세마사닙, 보수티닙, 악시티닙, 세디라닙, 레스타우르티닙, 트라스투주맙, 게피티니브, 보르테조밉, 수니티닙, 카보플라틴, 베바시주맙, 시스플라틴, 세툭시맙, 비스쿰알붐, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라머스틴, 겜투주맵오조가마이신, 이브리투모맙튜세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레불린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산홀뮴 키토산, 젬시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토트렉세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 플루타미드, 데시타빈, 머캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모퍼, 랄티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레로마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 템시롤리무스, 부설판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 멜파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토락톨, 레우코보린, 트레토닌, 엑스메스탄, 아미노글루테시미드, 아나그렐리드, 나벨빈, 파드라졸, 타목시펜, 토레미펜, 테스토락톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 비칼루타미드, 로무스틴 및 카르무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 항암용 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항암용 약학적 조성물은 백혈병, 갑상선암, 유방암, 담도암, 담낭암, 췌장암, 대장암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌암, 직장암, 폐암, 방광암, 신장암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 두경부암, 피부암 및 간암으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 암을 대상으로 하는 항암용 약학적 조성물.

청구항 8

제 2 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항암용 약학적 조성물은 난소암을 대상으로 하는 항암용 약학적 조성물.

청구항 9

제 1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항암용 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 항암용 약학적 조성물.

청구항 10

제 1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항암용 약학적 조성물의 투여량은 0.001 ㎎/kg 내지 100 ㎎/kg인 것을 특징으로 하는 항암용 약학적 조성물.

청구항 11

제 5항 또는 6항에 있어서,

상기 항암용 약학적 조성물과 항암제의 비율은 1: 0.001 내지 1000인 것을 특징으로 하는 항암용 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 Endosome 재순환 촉진인자들에 의해 유도된 난소암세포의 침윤을 억제하는 항암용 약학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 EGFR(epidermal growth factor receptor)를 활성화시켜 암세포 침윤을 유도하는 beta1-integrin의 과발현을 억제하는 항암용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암환자에게 있어서 가장 치명적인 요인은 암세포가 타 장기로 이동하여 자라나게 되는 “암세포의 전이”이다. 암세포 전이 과정은 아주 복잡한데 우선 암세포는 여러 단백질 분해 효소를 분비하여 주위의 콜라젠과 같은 세포외 기질을 분해하는 침윤과정을 거치게 된다. 특히, 난소암은 여성에게 있어서 5번째로 치명적인 암종이며, 진단의 어려움과 복강내로의 침윤과 전이가 난소암환자의 생명을 위협하고 있다. 따라서 암환자, 특히 난소암환자에 있어서 타 장기로 암세포가 침윤 및 전이되는 것을 억제하는 것은 암 치료전략 수립과 암환자의 삶의 질, 생명연장을 위해 매우 중요하다.

[0004] 한편, 이러한 암세포의 침윤과 밀접한 관계가 있는 것이 beta1-integrin 과발현이다. beta1-integrin은 세포 외 환경, 특히 성장, 분화, 침입 및 악성 세포의 전이 잠재력과 관련된 생화학적 신호를 전달하는 물질로 알려져 왔다(Juliano RL. The role of beta 1 integrins in tumors[J]. Semin Cancer Biol, 1993;4(5):277-283.). 또한, beta1-integrin의 과발현은 종양 세포의 생존을 촉진하고 여러 종양 세포 유형에서 화학 요법에 내성을 부여하는 것으로 알려져 있다(Hodkinson PS, Elliott T, Wong WS, et al. ECM overrides DNA damage-induced cell cycle arrest and apoptosis in smallcell lung cancer cells through beta1 integrin-dependent activation of PI3-kinase[J]. Cell Death Differ, 2006;13(10):1776-1788.; Aoudjit F, Vuori K. Integrin signaling inhibits paclitaxel-induced apoptosis in breast cancer cells[J]. Oncogene, 2001;20(36):4995-5004.; Morozevich GE, Kozlova NI, Preobrazhenskaya ME, et al. The role of beta1 integrin subfamily in anchorage-dependent apoptosis of breast carcinoma cells differing in multidrug resistance[J]. Biochemistry (Mosc), 2006;71(5):489-495.).

[0006] 이러한 beta1-integrin의 과발현에는 Rab25와 Rab coupling protein (RCP)와 같은 세포질 내 단백질이 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되었다. 세포는 endosome이라고 하는 주머니를 lysosome과 결합시켜 beta1-integrin의 분해를 촉진하는데 난소암을 비롯한 몇몇 종의 암세포들은 Rab25와 RCP를 많이 발현하여 endosome을 lysosome과 결합하지 못하게 하여 beta1-integrin의 분해를 막고 endosome에 있는 beta1-integrin을 세포막에 재순환 시킴으로써 beta1-integrin이 세포막에 있는 epidemal growth factor receptor(EGFR)를 활성화 시키고 종양 촉진 신호전달체계를 가속화 시킴으로써 암세포의 성장과 침윤을 증가시킨다.

[0008] 따라서 암세포, 특히 난소암세포의 전이와 관련하여 Rab25 또는 RCP에 의한 beta1-integrin의 과발현을 억제함으로써 암세포의 침윤을 억제하는 항암제 개발이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

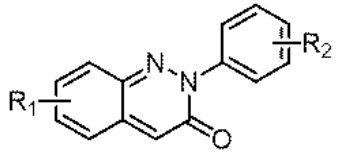
[0009] 본 개시내용은 Rab25 및 RCP 중 적어도 하나에 의해 유도되는 beta1-integrin 과발현을 억제하여 암세포의 침윤을 억제하는 항암용 약학적 조성물이 제공된다.

과제의 해결 수단

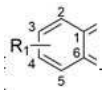
[0010] 본 개시내용의 일 구체예에 의하면,

[0011] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항암용 약학적 조성물이 제공된다.

[0012] [화학식 1]

[0013] 

[0014] 상기 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6개의 알킬기이고,

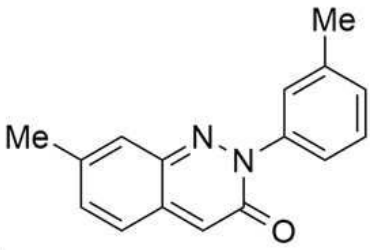
[0015] 상기 화학식 1의 는 R_1이 2번, 3번, 4번 및 5번 위치 중 적어도 하나에 위치하고,

[0016] 상기 화학식 1의 는 R_2가 2번, 3번, 4번, 5번 및 6번 위치 중 적어도 하나에 위치할 수 있다.

[0018] 다른 구체예에 의하면,

[0019] 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항암용 약학적 조성물이 제공된다.

[0020] [화학식 3]

[0021] 

발명의 효과

[0022] 본 개시내용의 항암용 약학적 조성물은 Rab25 및 RCP 중 적어도 하나에 의해 beta1-integrin이 과발현되는 것을 억제할 수 있다. 따라서 beta1-integrin 과발현에 의해 유도되는 암세포의 침윤을 억제하여 암세포 전이를 막을 수 있으며, 나아가 항암효과를 얻을 수 있다.

[0023] 한편 본 개시내용의 항암용 약학적 조성물에 항암제를 더 포함시키거나 항암제와 병용투여시, 보다 효율적인 항암효과를 얻을 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 SH-131을 10μM 처리시 암세포를 사멸시키지 않음을 그래프로 도식화한 것이다.

도 2는 Rab25에 의해 beta1-integrin이 과발현되는지, SH-131이 Rab25에 의해 유도되는 beta1-integrin의 과발현을 억제하는지를 확인하여 그래프로 도식화한 것이다.

도 3은 Rab25에 의해 암세포 침윤이 유도되는지, SH-131이 Rab25에 의해 유도된 암세포 침윤을 억제하는지를 확인하여 그래프로 도식화한 것이다.

도 4는 RCP에 의해 beta1-integrin이 과발현되는지, SH-131이 RCP에 의해 유도되는 beta1-integrin의 과발현을 억제하는지를 확인하여 그래프로 도식화한 것이다.

도 5는 RCP에 의해 암세포 침윤이 유도되는지, SH-131이 RCP에 의해 유도된 암세포 침윤을 억제하는지를 확인하여 그래프로 도식화한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 개시내용은 하기의 설명에 의하여 모두 달성될 수 있다. 하기의 설명은 본 개시내용의 구체예를 기술하는 것으로 이해되어야 하며, 본 개시내용이 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 첨부된 도면은 이해를 돕기 위한 것으로, 본 개시내용이 이에 한정되는 것이 아님을 이해하여야 한다.

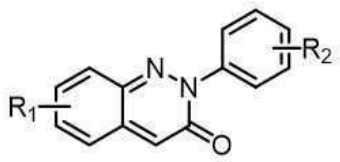
[0026] 본 개시내용의 실시예는 다양한 변경을 가할 수 있고, 다양한 형태로 실시할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 사상 및 기술적 특징의 동일성이 인정되는 범위의 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0027] 달리 명시하지 않았더라도, 본 개시내용에 사용된 모든 숫자는 모든 경우마다 "약" 이란 용어가 수식하고 있는 것으로 이해되어야 한다. 수식어 "약" 은 통상적으로 인식되는 대략적으로의 의미를 갖도록 하기 위한 것인데, 이는 수식된 값의 특정 퍼센트 이내의 의미로서 더욱 정확하게 해석될 수 있고, 보다 구체적으로는 ±20%, ±10%, ±5%, ±2% 또는 ±1% 또는 그 미만을 의미할 수 있다.

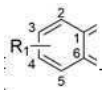
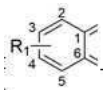
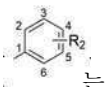
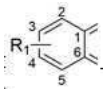
[0029] 본 개시내용의 일 구체예에 의하면,

[0030] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0031] [화학식 1]

[0032] 

[0034] 상기 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6개의 알킬기일 수 있다. 구체적으로 상기 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4개의 알킬기일 수 있다. 보다 구체적으로 상기 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 2개의 알킬기일 수 있다.

[0035] 다른 구체예에 의하면, 화학식 1에서  또는  는 벤젠고리에 치환되는 치환기와 치환위치, 치환개수를 특정하지 않겠다는 의미로 볼 수 있다. 예를 들어,  또는  는 R_1 또는 R_2가 옥텟 규칙에 따라 결합할 수 있는 위치 중 적어도 하나의 위치에 각각 독립적인 치환기가 치환될 수 있다는 의미를 포함할 수 있다. 또한 예를 들어,  또는  는 R_1 또는 R_2로 일괄적으로 표시했으나 서로 다른 R_1 또는 R_2로 표시되는 복수개의 치환기가 서로 다른 위치에 치환될 수 있다는 의미를 포함할 수 있다.

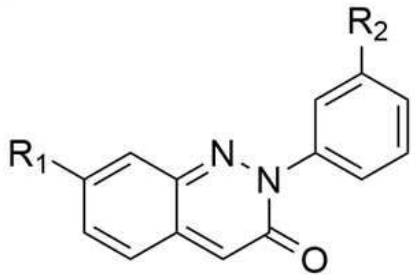
[0036] 예를 들어,  는 R_1이 2번, 3번, 4번 및 5번 위치 중 적어도 하나의 위치에 각각 독립적인 치환기가 치환될 수 있다는 의미를 포함할 수 있다.

[0037] 또한 예를 들어,  는 R_2가 2번, 3번, 4번, 5번 및 6번 위치 중 적어도 하나의 위치에 각각 독립적인 치환기가 치환될 수 있다는 의미를 포함할 수 있다.

[0039] 본 개시내용의 구체예에 의하면,

[0040] 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

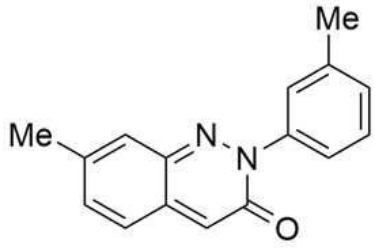
[0041] [화학식 2]

[0042] 

[0044] 본 개시내용의 구체예에 의하면,

[0045] 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0046] [화학식 3]

[0047] 

[0048] 본 개시내용에 따른 항암용 약학적 조성물은 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0050] 본 개시내용의 항암용 약학적 조성물은 암세포의 증식, 전이, 이동 또는 침윤을 막는 효과를 가질 수 있다. 구체적으로 상기 항암용 약학적 조성물은 암세포 침윤 억제용 약학적 조성물일 수 있다. 보다 구체적으로 상기 약학적 조성물은 Rab25 및 RCP(Rab coupling protein) 중 적어도 하나에 의해 유도되는 beta1-integrin 과발현을 억제함으로써 beta1-integrin에 의한 암세포의 침윤을 저해하는 암세포 침윤 억제용 조성물일 수 있다.

[0052] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 염일 수 있다. 상기 염은 예를 들면 무기산염, 유기산염 및 금속염으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0053] 다른 구체예에 의하면 무기산염은 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염 및 이황산염으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있고, 유기산염은 메실산염, 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 젖산염, 옥살산염, 주석산염, 말산염, 말레인산염, 구연산염, 푸마르산염, 베실산염, 캠실산염, 에디실염, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 글루콘산염, 메탄술폰산염, 글리콜산염, 숙신산염, 4-톨루엔술폰산염, 갈룩투론산염, 엠본산염, 글루탐산염, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 및 아스파르트산염으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있으며, 금속염은 칼슘염, 나트륨염, 마그네슘염, 스트론튬염 및 칼륨염으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

[0055] 상기 용매화물(solvate)은 용질과 용매 분자간의 인력에 의해 형성된 화합물일 수 있다. 상기 용매화물은 예를

들어 수화물(hydrate)일 수 있다.

[0057] 상기 약학적 조성물은 암이 발병할 수 있는 개체를 대상으로 하는 약학적 조성물일 수 있다. 구체적으로 암이 발병할 수 있는 개체는 동물을 의미할 수 있으며, 상기 동물은 인간, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 원숭이 또는 고양이일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0059] 본 개시내용의 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 분말, 캡슐, 정제, 수성 현탁액, n중정(n은 2, 3 또는 4), 구강붕해정, 설하정 또는 필름정 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0061] 본 개시내용의 약학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활탁제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소 및 향료로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나를 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제 또는 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제 또는 보존제 등을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0063] 본 개시내용의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있고, 또한 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.

[0065] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0067] 본 개시내용에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 비강 내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다.

[0068] 본 개시내용에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 개시내용의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

[0070] 본 개시내용에서 “암”은 악성 종양으로 빠른 성장과 침윤성 성장, 신생혈관생성효과를 가져 체내 각 부위에 확산, 전이하여 생명에 위험을 초래하는 악성 종양을 의미할 수 있으며, 인체의 모든 부위에서 발병할 수 있다. 구체적으로 “암”은 백혈병, 갑상선암, 유방암, 담도암, 담낭암, 췌장암, 대장암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌암, 직장암, 폐암, 방광암, 신장암, 난소암, 전립선암, 자궁암, 두경부암, 피부암 및 간암으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있으나, 위에 한정되는 것은 아니다.

[0072] 상기 약학적 조성물은 상기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물, 이의 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 조합을 유효한 양으로 포함할 수 있다. 용어 "유효한 양"은 필요로 하는 개체에게 투여되는 경우 본 개시내용의 목적에 따른 효과를 나타내기에 충분한 양을 말한다. 상기 유효한 양은 본 개시내용이 속한 분야의 통상의 기술자가 선택되는 세포 또는 개체에 따라 적절하게 선택될 수 있고, 질환의 중증도, 환자의 연

령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 사용된 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0073] 상기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3의 화합물, 이의 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 조합의 유효한 양은 예를 들어 약학적 조성물 10g 당 약 0.5 ㎍ 내지 약 2 g일 수 있고, 예를 들어 약 1 ㎍ 내지 약 1 g일 수 있고, 예를 들어 약 10 ㎍ 내지 약 500 mg일 수 있고, 예를 들어 약 100 ㎍ 내지 약 100 mg일 수 있고, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 90 mg일 수 있고, 예를 들어 약 5 mg 내지 약 80 mg일 수 있고, 예를 들어 약 10 mg 내지 약 70 mg일 수 있고, 예를 들어 약 15 mg 내지 약 60 mg일 수 있고, 예를 들어 약 20 mg 내지 약 50 mg일 수 있고, 예를 들어 약 10 ㎍ 내지 약 1 mg일 수 있고, 예를 들어 약 1 ㎍ 내지 약 100 ㎍일 수 있고, 예를 들어 약 1 ㎍ 내지 약 10 ㎍일 수 있다.

[0074] 상기 약학적 조성물의 투여량은 예를 들어, 성인 기준으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 1,000 mg/kg일 수 있고, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 500 mg/kg일 수 있고, 또는 에를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 일 수 있고, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg일 수 있고, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg일 수 있고, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg일 수 있고, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 3 mg/kg일 수 있고, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg일 수 있고, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg일 수 있다.

[0075] 상기 투여횟수는 1 일 1 내지 6회, 1주 1 내지 4회, 1월 1 내지 4회, 1년 1 내지 12회 또는 수시로 투여될 수 있다.

[0076] 본 개시내용에 따르면, 상기 약학적 조성물에 다른 항암제가 더 포함될 수 있다. 구체적으로 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 화합물과 다른 항암제의 유효성분이 포함된 중량비율은 예를 들어 1 : 약 0.001 내지 1000일 수 있고, 예를 들어 1 : 약 0.01 내지 100일 수 있고, 또는 예를 들어 1 : 약 0.1 내지 10일 수 있다.

[0077] 본 개시내용의 약학적 조성물은 단독으로, 혹은 다른 항암제를 혼합하여 사용할 수 있고, 혹은 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 기타 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0078] 상기 “다른 항암제”는 항암제로 상용되고 있는 화합물, 추출물, 합성의약품, 바이오의약품 등을 포함한 의약품일 수 있고, 항암효과를 기대할 수 있는 기작을 가진 것으로 보고된 화합물, 추출물, 단백질, 세포, 체내분비물, 항체치료제, 세포치료제, 유전자치료제 등 일 수 있다. 특정 구체예에 따르면 상기 항암제로는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리툭시맙, 엘로티닙, 네라티닙, 라파티닙, 제피티닙, 반데타닙, 니로티닙, 세마사닙, 보수티닙, 악시티닙, 세디라닙, 레스타우르티닙, 트라스투주맙, 게피티니브, 보르테조밉, 수니티닙, 카보플라틴, 베바시주맙, 시스플라틴, 세툭시맙, 비스쿰알붐, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라머스틴, 겜투주맵오조가마이신, 이브리투모맙튜세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레불린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산홀뮴 키토산, 젬시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시티딘, 메토트렉세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 플루타미드, 데시타빈, 머캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모퍼, 랄티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 테니포시드, 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 미토마이신, 블레로마이신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 템시롤리무스, 부설판, 이포스파미드, 사이클로포스파미드, 멜파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토락톨, 레우코보린, 트레토닌, 엑스메스탄, 아미노글루테시미드, 아나그렐리드, 나벨빈, 파드라졸, 타목시펜, 토레미펜, 테스토락톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 비칼루타미드, 로무스틴 및 카르무스틴으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0080] 하기 실시예를 통해 본 개시내용을 보다 상세하게 설명한다. 다만, 이러한 실시예에 의해 본 개시내용이 한정되는 것은 아니다.

[0082] **실시예 1 : 화합물**

[0083] 본 발명에서 암세포 침윤을 억제하는 물질은 화학식 3의 화합물이며, 화학명은 7-methyl-2-(m-tolyl)cinnolin-3(2H)-one이며 SH-131로 명명하였다.

[0084] [화학식 3]

[0085] 

[0087] **실시예 2 : 약물 투여 농도 설정**

[0088] 본 발명의 항암용 조성물은 암세포 침윤을 억제하는 것을 목표로 하는바, 암세포의 성장을 억제하거나 세포독성에 의한 암세포 사멸을 목적으로 하는 것이 아니므로, 상기 항암용 조성물이 암세포의 성장을 15% 이상 억제하지 않는 농도를 암세포에 처지하였다. 이에 따라 SH-131이 암세포의 성장에 영향을 주지 않는 농도를 알아보기 위하여 MTT 실험을 실시하였다. 도 1에 의하면, 난소암 SKOV3 세포에 SH-131을 10 μM을 처리하여도 암세포의 성장을 15% 이상 억제하지 않았다.

[0090] **실시예 3 : Rab25 또는 RCP에 의한 beta1-integrin 과발현을 억제하는 효과**

[0091] SH-131이 Rab25 또는 RCP에 의한 beta1-integrin의 발현 증가를 억제할 수 있는지 확인하기 위하여 난소암 SKOV3 세포에 SH-131을 10 μM과 Rab25 또는 RCP를 선택적으로 24시간 처리하고 beta1-integrin의 발현 양상을 관찰하였다. 도 2 및 3에 의하면, Rab25 및 RCP는 vector를 처리한 대조군에 비하여 beta1-integrin의 발현을 증가시켰으며, SH-131를 동반 처리하였을 때는 beta1-integrin의 발현량이 대조군과 크게 차이가 없어, SH-131이 Rab25 또는 RCP의 beta1-integrin의 발현증가를 억제한다는 것을 확인하였다.

[0093] **실시예 4 : SH-131의 Rab25 또는 RCP에 의한 난소암세포 침윤 억제효과**

[0094] 본 개시내용의 SH-131의 효과를 검증하기 위하여 보이든 챔버 시험(Boyden chamber assay)를 이용한 암세포 침윤분석을 실시하였다. 전술한 바와 같이, SH-131은 10μM을 처리하였다.

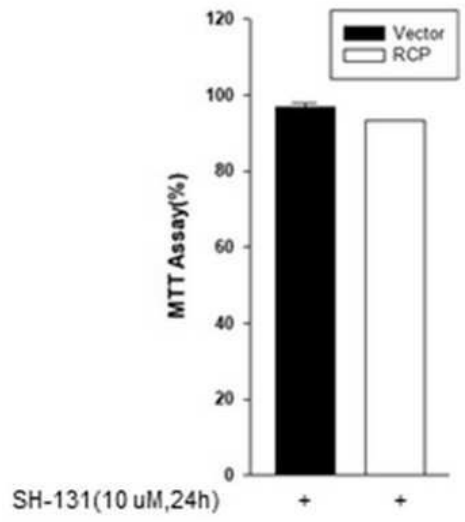
[0095] 8 μm 크기의 기공막을 갖는 타입 I 콜라겐-코팅되었고, 폴리비닐피롤리딘 없는 폴리카보네이트 필터를 암세포 침윤분석에 사용하였다. 시료를 37 ℃에서 이동(migration)을 위한 6시간과 침윤(invasion)을 위한 17시간동안 인큐베이션한 후, 이동 또는 침윤된 세포를 순차적으로 고정시키고, Diff-Quik 시약(Dade Behring Inc., Newark, DE, USA)으로 염색하였다. 광학 현미경으로 세포의 수를 세어 정량하였다.

[0097] Rab25 혹은 vector를 증폭 발현시킴으로써 형질변환된 난소암 SKOV3 세포의 침윤정도를 확인하였다. 도 4에 의하면, Rab25만 단독 처리한 경우, 난소암세포의 침윤이 현저하게 증가되었으며, Rab25가 난소암세포의 침윤을 촉진함을 확인하였다. 그러나 Rab25와 SH-131을 함께 투여한 결과, 난소암세포의 침윤이 대조군과 유사한 수준으로 나타났다. 따라서 SH-131이 Rab25에 의한 난소암세포 침윤을 유의하게 억제하는 것으로 확인하였다.

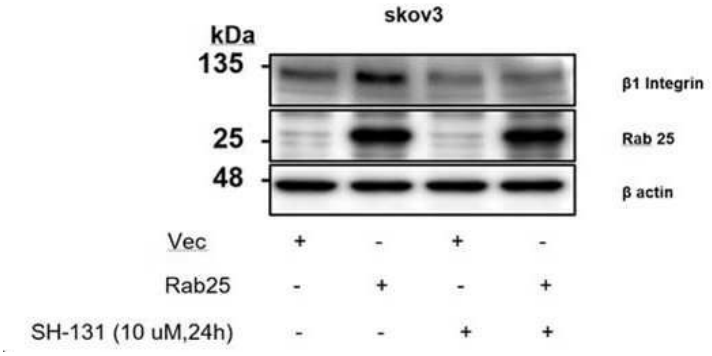
[0099] 같은 방법으로 RCP 혹은 vector를 증폭 발현시킴으로써 형질변환된 난소암 SKOV3 세포의 침윤정도를 확인하였다. 도 5에 의하면, RCP만 단독 처리한 경우, 난소암세포의 침윤이 현저하게 증가되었으며, RCP가 난소암세포의 침윤을 촉진함을 확인하였다. 그러나 RCP와 SH-131을 함께 투여한 결과, 난소암세포의 침윤이 대조군과 유사한 수준으로 나타났다. 따라서 SH-131이 RCP에 의한 난소암세포 침윤을 유의하게 억제하는 것으로 확인하였다.

도면

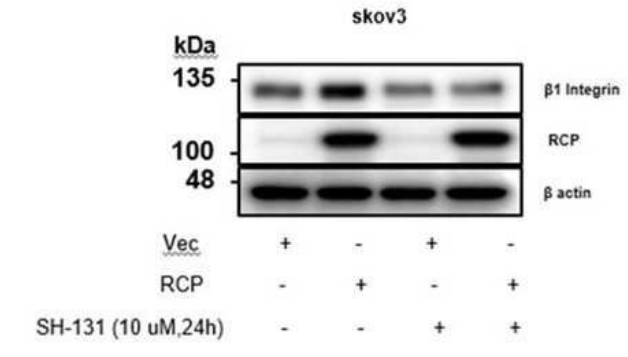
도면1



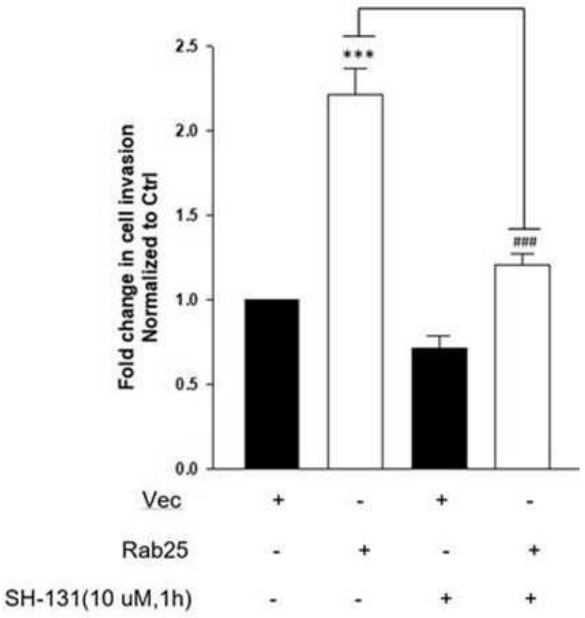
도면2



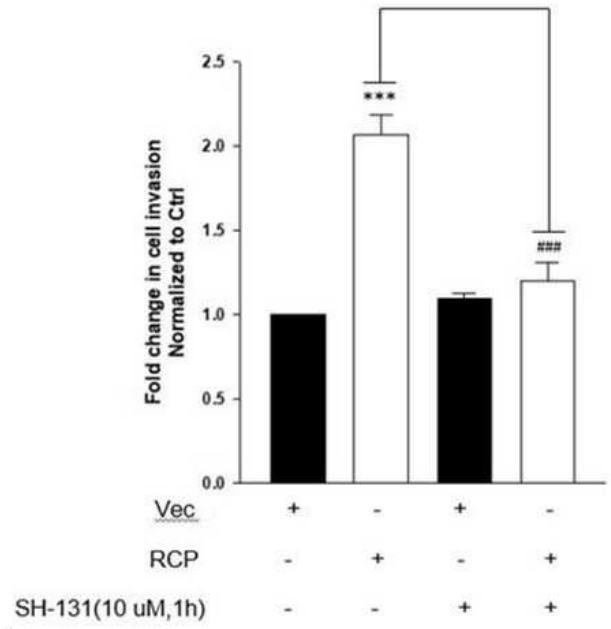
도면3



도면4


Fold change in cell invasion
Normalized to Ctrl
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
###
Vec + - + -
Rab25 - + - +
SH-131(10 uM,1h) - - + +

도면5


Fold change in cell invasion
Normalized to Ctrl
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
###
Vec + - + -
RCP - + - +
SH-131(10 uM,1h) - - + +