

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0124491
(43) 공개일자 2023년08월25일

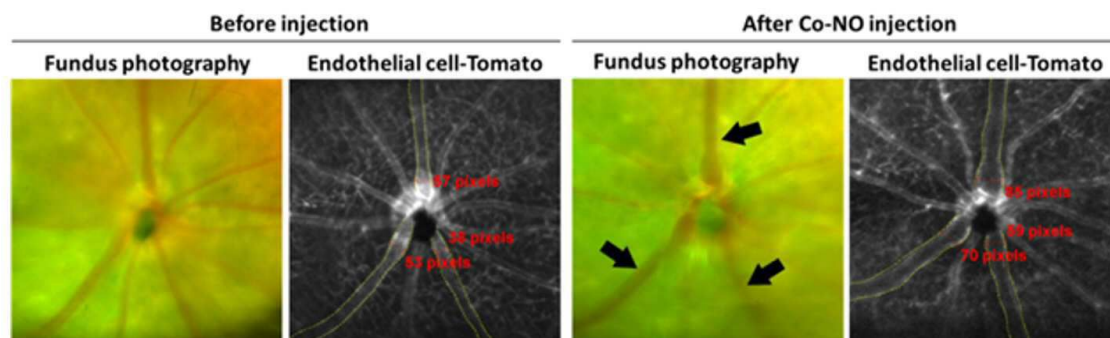
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/28 (2006.01) *A23L 33/10* (2022.01)
A61K 31/555 (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/28 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)
- (21) 출원번호 10-2023-0020102
 (22) 출원일자 2023년02월15일
 심사청구일자 2023년02월15일
- (30) 우선권주장
 1020220021316 2022년02월18일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
 울산과학기술원
 울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
- (72) 발명자
 조재홍
 울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
- (74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물****(57) 요약**

본 발명의 광분해성 나이트로실 착물은 생체 내에서 광 자극에 의해 일산화질소를 방출하여 혈관을 확장시켜 망막혈관폐쇄질환 치료 효과를 나타내므로, 망막혈관폐쇄질환을 비롯한 혈관질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/555 (2013.01)

A61K 41/00 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/326 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711164875
과제번호	2019R1A2C2086249
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	생체모사체를 통한 금속 효소의 탈포밀화 반응 기작 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	울산과학기술원
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

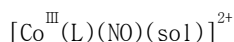
명세서

청구범위

청구항 1

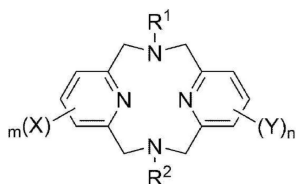
하기 화학식 1로 표시되는 코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는, 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

상기 sol은 H₂O, CH₃CN, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄 및 1,2-다이메톡시에탄으로부터 선택되는 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔 및 자일렌으로부터 선택되는 방향족 탄화수소 용매, 디메틸포름아미드(DMF) 및 디메틸설폭사이드(DMSO)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고;



상기 L은 이고,

상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 또는 C₆₋₁₀아릴C₁₋₃알킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₁₀알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 또는 C₆₋₁₀아릴C₁₋₃알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C₁₋₃알킬 및 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C₁₋₁₀알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₆₋₁₀아릴, 또는 C₆₋₁₀아릴C₁₋₃알킬이고;

상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₈알킬, C₃₋₈사이클로알킬, C₆₋₈아릴, 또는 C₆₋₈아릴C₁₋₃알킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₈알킬, C₃₋₈사이클로알킬, C₆₋₈아릴, 또는 C₆₋₈아릴C₁₋₃알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C₁₋₃알킬 및 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C₁₋₈알킬, C₃₋₈사이클로알킬, C₆₋₈아릴, 또는 C₆₋₈아릴C₁₋₃알킬이고;

상기 m 및 n은 독립적으로 0 내지 3의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₈알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₈알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C₁₋₃알킬 및 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C₁₋₈알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알킬이고;

상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알

킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₅알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C₁₋₃알킬 및 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C₁₋₅알킬, 또는 C₃₋₆사이클로알킬이고;

상기 m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수인,

혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬이고, 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₃알킬은 할로젠, 하이드록시, C₁₋₃알킬 및 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C₁₋₃알킬이고;

상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₂알킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C₁₋₂알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, C₁₋₃알킬 및 C₁₋₃알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C₁₋₂알킬이고;

상기 m 및 n은 독립적으로 0 또는 1인,

혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 sol은 CH₃CN이고;

상기 L은 N,N'-다이메틸-2,11-다이아자[3,3](2,6)-피리디노판(N,N'-dimethyl-2,11-diaza[3,3](2,6)-pyridinophane)인,

혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 코발트 나이트로실 착물은 광 자극에 의해서 일산화질소를 방출하는 것인, 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

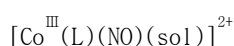
제1항에 있어서,

약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는, 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는, 혈관질환 예방 또는 개선용 식품.

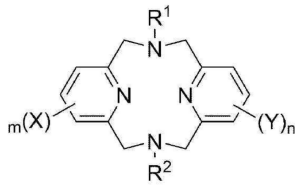
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

상기 sol은 H₂O, CH₃CN, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄 및 1,2-다이메톡시에탄으로부터 선택되는

에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔 및 자일렌으로부터 선택되는 방향족 탄화수소 용매, 디메틸포름아미드(DMF) 및 디메틸설폭사이드(DMSO)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고;



상기 L은 이고,

상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-3} 알킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-3} 알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-3} 알킬이고;

상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-8} 아릴, 또는 C_{6-8} 아릴 C_{1-3} 알킬이고,

상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-8} 아릴, 또는 C_{6-8} 아릴 C_{1-3} 알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-8} 아릴, 또는 C_{6-8} 아릴 C_{1-3} 알킬이고;

상기 m 및 n은 독립적으로 0 내지 3의 정수이다.

청구항 8

제7항에 있어서,

식품학적으로 허용되는 첨가제, 부형제 또는 향미제를 추가로 포함하는, 혈관질환 예방 또는 개선용 식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 혈관에 발생 가능한 병리학적인 변화들로는 염증 반응, 혈전 형성, 혈관의 재구조화, 플라크 파열, 혈관수축 등이 있다. 이 중 혈관의 염증 반응은 죽상동맥경화와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 죽상동맥경화는 관상동맥, 경동맥, 신동맥 등의 혈관을 침범하여, 협심증, 심근경색, 뇌졸중 등을 초래한다. 또한, 죽상동맥경화 또는 고혈압으로 인해 혈관이 좁아져 망막 동맥이나 망막 정맥이 폐색되는 망막혈관폐쇄질환이 발생하기도 한다.

[0003] 일산화질소(Nitric Oxide)는 사람의 심혈관계 시스템에서 혈관 확장 및 혈액 순환의 촉진을 위해 아주 중요한 역할을 담당하는 생리활성물질이라는 것이 알려져 있으며, 지식습득과 기억력 및 통증완화 현상 등과 관련된 신경전달 시스템, 심혈관계 및 면역시스템 등 다양한 생리현상 및 질병에 관련이 있는 것으로 밝혀지고 있다. 인체 내의 일산화질소 생성은 일산화질소효소에 의해 L-아르기닌(L-Arginine)이 L-시트룰린(L-Citrulline)으로 변화하면서 발생하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 만성폐쇄성폐질환 환자에서 일산화질소의 전구물질인 아질산염의 경구 보충은 혈장의 아질산염과 질산염의 수준을 증가시키고 동시에 안정시 수축기 혈압을 감소시켰으며, 심혈관 질환의 위험요소를 가지는 40세 이상의 성인

을 대상으로 시행한 연구에서는 일산화질소의 경구 보충이 일산화질소 가용성을 증가시켰을 뿐만 아니라, 혈중 트리글리세라이드 수준을 감소시키는 효과를 보임으로써 심혈관질환 예방 가능성을 제시하였다. 또한, 고혈압 환자에서 일산화질소의 경구 보충은 안정시 수축기 혈압과 이완기 혈압을 감소시켰을 뿐만 아니라, 혈관내피 기능을 개선시키는 효과를 보였다. 따라서, 병리적인 상태에서 감소되어 있는 일산화질소 생성을 증가시키는 것은 혈관질환의 예방과 치료에 있어서 중요하다고 할 수 있다.

[0005] 한국 공개특허 제2021-0089886호에는 일산화질소를 저장 또는 전달할 수 있는 물질로 나노파티클, 탄소나노튜브, 다공성 입자, 마이셀 등이 개시되어 있으나, 생체 내에서 일산화질소 전달을 통해 혈관질환에 치료 효과를 나타내면서, 화학적으로 안정하고 생체 적합한 착물 형태의 화합물에 대해서는 연구가 미비한 실정이다.

[0006] 본 발명자들은 일산화질소를 생체 내 필요 부위에서 해리하면서도 혈관질환에 치료 효과를 나타낼 수 있는 착물에 대해서 연구한 결과, 광분해성 코발트 나이트로실 착물에 광 자극을 부여하면, 생체 내의 필요 부위에서 일산화질소를 해리하면서, 혈관질환에 치료 효과를 나타내는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

[0007] (특허문헌) 한국 공개특허 제2021-0089886호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 생체 내에서 일산화질소 방출이 가능하고, 혈관질환을 치료하는 효과를 나타내는 물질을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 측면은, 코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명의 다른 측면은, 코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는 혈관질환 예방 또는 개선용 식품을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 코발트 나이트로실 착물은 생체 내에서 광 자극에 의해 일산화질소를 방출하여 혈관을 확장시키므로, 혈관질환 치료 효과가 우수하다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 코발트 나이트로실 착물 투여 전·후 TdTomato 발현 마우스의 안저를 공초점 현미경을 이용한 Fundus photography로 관찰한 이미지 및 Live fluorescent microscopy로 관찰한 망막 대혈관 직경 변화를 도시한 도면으로서, 흑색 화살표는 망막 혈관이 확장된 부위를 표시한다.

도 2는 증류수를 주입한 대조군(CTL) 마우스의 망막 대혈관 직경 대비 본 발명의 코발트 나이트로실 착물을 주입한 실험군(Co-NO) 마우스의 상대적 망막 대혈관 직경비를 나타낸 도면이다(**: p-value <0.01).

도 3은 본 발명의 코발트 나이트로실 착물 투여 이후 광노출유무 및 광노출시간에 따른 망막 대혈관 직경 변화를 공초점 현미경을 이용한 Fundus photography 및 Live fluorescent microscopy로 관찰한 이미지를 도시한 도면으로서, 백색 상자로 표시한 혈관 부위를 확대한 도면을 함께 도시하였다.

도 4는 본 발명의 코발트 나이트로실 착물 투여 이후 광노출 시간에 따른 망막 대혈관 직경 상대적 증가 수치를 도시한 도면이다(‡: p-value<0.05, *: p-value <0.05).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.

[0014] 한편, 본 발명에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 발명에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술

에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.

[0015] 또한, 본 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 통상의 실험만을 사용하여 본 발명에 기재된 본 발명의 특정 양태에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있다. 또한, 이러한 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0016] 본 명세서에서, 용어 "약(about)"은 특정 숫자 값 앞에 제시될 수 있다. 본 출원에서 사용되는 용어 "약"은 용어 뒤에 기재되는 정확한 숫자뿐만 아니라, 거의 그 숫자이거나 그 숫자에 가까운 범위까지 포함한다. 그 숫자가 제시된 문맥을 고려하여, 언급된 구체적인 숫자와 가깝거나 거의 그 숫자인지 여부를 결정할 수 있다. 일 예로, 용어 "약"은 숫자 값의 -10% 내지 +10% 범위를 지칭할 수 있다. 다른 예로, 용어 "약"은 주어진 숫자 값의 -5% 내지 +5% 범위를 지칭할 수 있다. 그러나 이에 제한되지 않는다.

[0017] 본 명세서에서, 용어 "및/또는"은 본원에 사용되는 경우에 2가지의 명시된 특색 또는 구성요소 각각을 다른 하나와 함께 또는 다른 하나 없이 구체적으로 개시하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 하기 측면 각각을 포괄하도록 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0018] 본 명세서에서, 용어 "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)"은 본 발명에서 청구하는 대상의 특징이 불특정 성분의 존재에 실질적으로 영향을 받지 않는 경우, 상기 불특정 성분이 존재할 수 있음을 의미한다.

[0019] 본 명세서에서, 용어 "이루어지는(consisting of)"은 특정 성분(들)의 비율이 총 100%인 것을 의미한다. 용어 "이루어지는" 이하에 오는 성분 또는 특징은 필수적이거나 의무적인 것일 수 있다. 일부 구체예에서, "이루어지는" 이하에 오는 성분 또는 특징 외에, 다른 임의의 성분 또는 필수적이지 않은 성분은 배제될 수 있다.

[0020] 본 명세서에서, 용어 "포함하는(comprising)"은 상기 용어 이하에 기재되는 특징, 단계 또는 구성 요소의 존재를 의미하며, 하나 이상의 특징, 단계 또는 구성 요소의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다. 본 명세서에서 "포함하는" 이하에 기재되는 성분 또는 특징은 필수적이거나 의무적인 것일 수 있으나, 일부 구체예에서는 다른 임의의 혹은 필수적이지 않은 성분 또는 특징을 더 포함할 수 있다.

[0021] 본 명세서에서, 용어 "포함하는"은, 일부 구체예에서, "본질적으로 이루어지는" 또는 "이루어지는"을 지칭하는 것으로 수정될 수 있다.

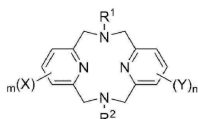
[0022] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

[0023] [화학식 1]

[0024] $[Co^{III}(L)(NO)(sol)]^{2+}$

[0025] (상기 화학식 1에서,

[0026] 상기 sol은 H_2O , CH_3CN , 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 디클로로메탄 및 1,2-다이메톡시에탄으로부터 선택되는 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔 및 자일렌으로부터 선택되는 방향족 탄화수소 용매, 디메틸포름아미드(DMF) 및 디메틸설폭사이드(DMSO)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고;



[0027] 상기 L은 이고,

[0028] 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-3} 알킬이고,

[0029] 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-3} 알킬은 각각 할로젠,

하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{6-10} 아릴, 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-3} 알킬이고;

[0030] 상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-8} 아릴, 또는 C_{6-8} 아릴 C_{1-3} 알킬이고,

[0031] 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-8} 아릴, 또는 C_{6-8} 아릴 C_{1-3} 알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{6-8} 아릴, 또는 C_{6-8} 아릴 C_{1-3} 알킬이고;

[0032] 상기 m 및 n은 독립적으로 0 내지 3의 정수이다.

[0033] 한편, 본 발명의 다른 실시 태양에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-8} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고,

[0034] 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-8} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-8} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고;

[0035] 상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고,

[0036] 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-5} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, 나이트로, 나이트릴, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-5} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이고;

[0037] 상기 m 및 n은 독립적으로 0 내지 2의 정수이다.

[0038] 한편, 본 발명의 다른 실시 태양에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬이고, 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-3} 알킬은 할로젠, 하이드록시, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-3} 알킬이고;

[0039] 상기 X 및 Y는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-2} 알킬이고,

[0040] 상기 치환된 직쇄 또는 분지쇄의 C_{1-2} 알킬은 각각 할로젠, 하이드록시, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환체가 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

[0041] 상기 m 및 n은 독립적으로 0 또는 1이다.

[0042] 한편, 본 발명의 다른 실시 태양에 있어서, 상기 sol은 CH_3CN 이고;

[0043] 상기 L은 N,N'-다이메틸-2,11-다이아자[3,3](2,6)-피리디노판(N,N'-dimethyl-2,11-diaza[3,3](2,6)-pyridinophane)이다.

[0044] 상기 코발트 나이트로실 착물은 광 자극에 의해서 일산화질소를 방출하는 것일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 코발트 나이트로실 착물의 수용액을 백색광(크세논 램프(xenon lamp), $\lambda_{irr} = 385-740 \text{ nm}$, 300 W)에 노출시키면 일산화질소 해리가 빠르게 나타나며, 일산화질소 해리는 UV/Vis 스펙트럼으로도 관찰할 수 있다.

[0045] 본 발명의 조성물은 혈관이 좁아져 발생하는 질환인 혈관질환의 예방 또는 치료에 제한없이 사용될 수 있다. 혈관이 좁아지는 한 가지 원인으로는 혈전, 죽상동맥경화반, 동맥색전 등의 혈액응고 덩어리가 혈관내에 축적되는 경우가 있고, 다른 원인으로는 동맥 벽을 따라 지방이 침적되어 비후 및 경화하고 궁극적으로 동맥이 차단되는 동맥경화증, 또 다른 원인으로는 하나 이상의 동맥에 염증 및 괴사가 있을 때 발생하는 뇌동맥염, 거대세포 동맥염, 관자동맥염을 포함하는 동맥염이 있다. 마지막으로 혈관이 갑작스럽고 간단하게 조밀하게 되는 혈관연축

이 있다. 따라서, 본 발명에 의해 치료가능한 혈관질환은 망막혈관폐쇄질환, 고혈압, 협심증, 심근경색, 불안정성 협심증 등의 허혈성 관상동맥 질환, 중풍 등의 대뇌동맥폐색, 동맥경화증, 버거스병 등의 말초동맥폐색질환, 혈전색전증, 당뇨병성족부병변, 정맥성괴양, 심부정맥혈전증, 경동맥의 동맥경화증, 혈관연축, 동맥염이 포함되나 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0046] 본 발명에 있어서, 상기 혈관질환은 동맥경화증, 동맥류, 고혈압, 뇌혈관질환, 관상동맥질환 및 정맥류로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.
- [0047] 본 발명에 있어서, 상기 혈관질환은 망막혈관폐쇄질환일 수 있다. 망막혈관폐쇄질환은 망막에 존재하는 혈관, 즉 망막정맥과 망막동맥의 폐색에 의한 질환으로, 폐쇄된 혈관이 관류하는 부위의 망막에 손상을 주어 시력에 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 망막혈관폐쇄질환은 망막동맥폐쇄, 망막중심동맥폐쇄, 망막분지동맥폐쇄, 망막정맥폐쇄 및 망막분지정맥폐쇄로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.
- [0048] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 혈관질환은 당뇨, 고혈압, 심혈관질환, 이상지질혈증(dyslipidemia) 및 응고장애(coagulopathy)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상 질환의 2차 합병증으로서 나타나는 망막혈관폐쇄질환일 수 있다.
- [0049] 본 발명에 있어서, 상기 코발트 나이트로실 착물을 포함하는 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가적으로 포함할 수 있다. 화합물을 포함하는 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 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 들 수 있다.
- [0050] 본 발명의 조성물은 통상의 방법에 따라 산제, 환제, 과립제, 캡슐제, 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수용액제, 현탁액, 동결 건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.
- [0051] 본 발명의 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여 시 안구 투여, 피부 외용 또는 복강내 주사, 직장내 주사, 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 동맥내 주사, 골수내 주사, 경막내 주사, 심장내 주사, 비강내 주사 또는 흉부내 주사 주입 방식을 선택할 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다. 안구에 투여시에는 점안액 형태로 점적하거나, 주사제 형태로 직접 투여할 수 있다.
- [0052] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 상기 조성물은 1일 0.0001~100mg/kg으로, 바람직하게는 0.001~10mg/kg으로 투여하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 상기 투여는 1일 1회 투여할 수도 있고, 수 회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0053] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0054] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propyleneglycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0055] 본 발명의 다른 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 코발트 나이트로실 착물을 유효성분으로 포함하는 혈관질환 예방 또는 개선용 식품을 제공한다. 화학식 1과 이의 구체적인 치환기는 상기 혈관질환 예방 또는 치료용 약학 조성물에 기재하였으므로 설명을 생략한다.
- [0056] 본 발명의 식품은, 기능성 식품(functional food), 영양 보조제(nutritional supplement), 건강식품(health

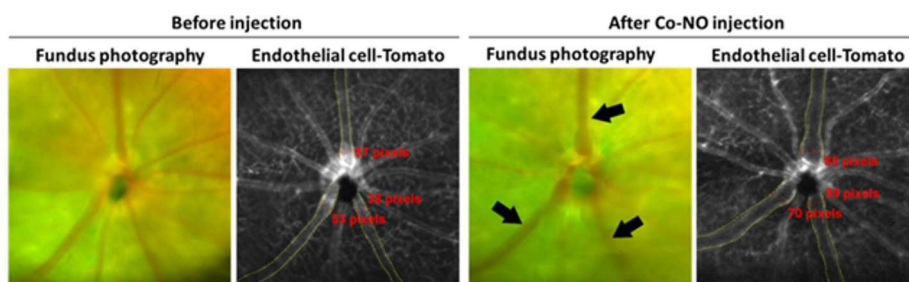
food) 및 식품 첨가제(food additives) 등의 모든 형태를 포함한다. 상기 유형의 건강기능 식품은 본 기술 분야에 공지된 통상적인 방법에 따라 다양한 형태로 제조할 수 있다.

- [0057] 본 발명의 식품은 상기 코발트 나이트로실 착물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [0058] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0059] 본 발명에 따른 코발트 나이트로실 착물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로 건강식품 중의 상기 코발트 나이트로실 착물의 양은 전체 식품중량의 0.01 내지 15중량%로 가할 수 있으며, 건강 음료 조성물은 100ml를 기준으로 0.02 내지 5g, 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0060] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 필수 성분으로서 상기 코발트 나이트로실 착물을 함유하는 것 이외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연향미제(타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다.
- [0061] 상기 외에 본 발명의 식품은 여러가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증정제(치즈, 초콜릿 등). 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0062] 그 밖에 본 발명의 코발트 나이트로실 착물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 본 발명의 코발트 나이트로실 착물 100중량부에 대하여 0~약 20중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0063] **실시예**
- [0064] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [0065] **제조예 1. 광분해성 코발트 나이트로실 착물의 제조**
- [0066] 코발트 나이트로실 착물은 한국 공개특허 제2021-0023303호에 개시된 방법과 동일하게 수행하여 $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{MDAP})(\text{NO})(\text{CH}_3\text{CN})]^{2+}$ 착물을 수득하였다.
- [0067] **실험예 1. 코발트 나이트로실 착물의 혈관 확장 효능(*in vivo*)**
- [0068] 서울아산병원(Asan Medical Center) 동물실험 관리 및 실험 윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)로부터 모든 동물 관리 및 실험 절차를 승인받았다(AMC 2021-13-034).
- [0069] **실험예 1-1. 코발트 나이트로실 착물의 혈관 확장 효능**
- [0070] 8주령의 수컷 C57BL/6J 마우스를 이용하여 VEcadherin-CreERT2;Rosa26-tdTomato 백터를 발현하는 형질전환 마우스를 제조하였다.
- [0071] tdTomato 발현 형질전환 마우스 16 마리를 각각 대조군(n=8) 및 제조예 1에서 합성한 코발트 나이트로실 착물을 투여하는 실험군(n=8)으로 분류하였다.
- [0072] 대조군에는 유리체내 주사를 통해 안구당 멸균 증류수(D.W) 1 μL 부피를 투여하였고, 실험군에는 유리체내 주사를 통해 안구당 코발트 나이트로실 착물 1 μL 부피를 투여하였다.

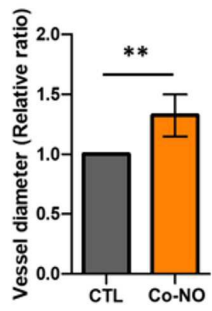
- [0073] 코발트 나이트로실 착물의 일산화질소 해리를 위해, 의료용 펜 라이트(클리프라이트(cliplight) 5 mm LED, 7000 mcd, $\lambda_{irr}=450$ 내지 700 nm)를 직접 안구에 처리하였다.
- [0074] 실시간 분석을 위하여 유리체 내 공초점 현미경(intravital confocal microscopy)을 이용한 Fundus photography 촬영을 통해 혈관변화를 관찰하였고, 공초점 현미경을 사용한 모든 라이브 이미지는 20x 배율로 촬영되었다. 정확한 혈관 직경은 자가형광 이미징(autofluorescence imaging)을 이용하여 분석하였다. student's t-test를 사용하여 대조군 및 실험군의 혈관직경 변화 차이를 통계분석하였다.
- [0075] 코발트 나이트로실 착물을 투여한 실험군에 생체 내 광원을 처리한 결과, 코발트 나이트로실 착물 투여 전과 달리 광노출 즉시 망막 대혈관 직경이 증가하였다(도 1 참조).
- [0076] 또한, 증류수를 투여한 대조군에서 관찰되는 혈관 직경 대비 코발트 나이트로실 착물 주입한 마우스에서의 확장된 혈관 직경은 약 1.32배로서, 이러한 혈관 직경 확장에 따른 차이는 통계적으로 유의미한 수준인 p-value <0.001 이었다(도 2 참조).
- [0077] **실험예 1-2. 코발트 나이트로실 착물의 일산화질소 해리에 요구되는 광노출 시간**
- [0078] tdTomato 발현 형질전환 마우스를 대조군(광노출 없음) 및 실험군(광노출 있음)으로 분류하고, 각 조건별로 3마리의 마우스 및 마우스 망막당 2개의 혈관을 분석하였다.
- [0079] 마우스 안구에 상기 제조예 1에서 합성한 코발트 나이트로실 착물 1 μ L 부피를 유리체내 주사를 통해 투여하였다. 코발트 나이트로실 착물의 일산화질소 해리를 위해, 의료용 펜 라이트(클리프라이트(cliplight) 5 mm LED, 7000 mcd, $\lambda_{irr}=450$ 내지 700 nm)를 직접 안구에 처리하였다.
- [0080] 실시간 분석을 위하여 유리체 내 공초점 현미경(intravital confocal microscopy)을 이용한 Fundus photography 촬영을 통해 혈관변화를 관찰하였고, 공초점 현미경을 사용한 모든 라이브 이미지는 20x 배율로 촬영되었다. 이미징 분석결과 two-way ANOVA with multiple comparison으로 통계분석하였다.
- [0081] 분석 결과, 코발트 나이트로실 착물을 투여하더라도 광노출이 없으면 혈관 확장이 거의 이뤄지지 않았으나, 코발트 나이트로실 착물은 광노출 5분만에 혈관이 확장되어 빠른 일산화질소 해리가 나타나는 것으로 확인되었다(도 3 및 4 참조).
- [0082] 이를 통하여, 코발트 나이트로실 착물이 생체 내에서 일산화질소가 해리됨으로써 혈관 확장을 통해 혈관질환을 치료할 수 있는 것을 알 수 있고, 나아가 혈액 순환 장애의 치료가 가능한 것을 확인하였다.

도면

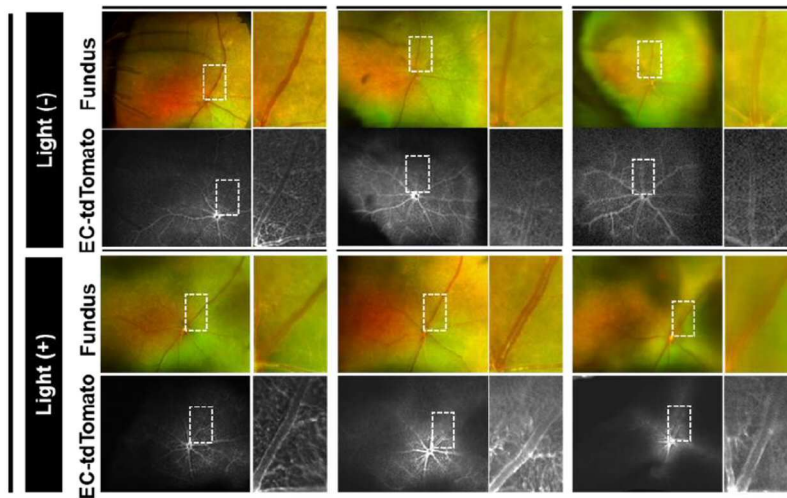
도면1



도면2



도면3



도면4

