



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월04일

(11) 등록번호 10-2776660

(24) 등록일자 2025년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 407/12 (2006.01) *A61K 31/357* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 319/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 407/12 (2013.01)
A61K 31/357 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0011057
(22) 출원일자 2022년01월25일
심사청구일자 2022년01월25일
(65) 공개번호 10-2023-0114646
(43) 공개일자 2023년08월01일
(56) 선행기술조사문헌
DATABASE REGISTRY [Online], CAS Registry
Number: 2472580-62-2 (2020.09.03.) 외 19*
W02019145719 A1*
US20090163545 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
재단법인 한국파스퇴르연구소
경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16 (삼평동)
재단법인 의약바이오컨버전스연구단
인천광역시 연수구 송도과학로 85, 4층(송도동, 연세대학교 국제캠퍼스 포스코그린빌딩)
(72) 발명자
최인희
서울특별시 송파구 올림픽로 99, 168동 2301호(잠실동, 잠실엘스)
이보라
서울특별시 관악구 신림로3길 40, 1동 207호(신림동, 건영아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤은지

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **벤조다이옥세인 유도체 화합물 및 이의 의약 용도**

(57) 요약

본 개시는 AIMP2-DX2을 억제하는 활성을 갖는 벤조다이옥세인 스캐폴드 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 본 개시는 또한 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시는 또한 본 개시에 따른 화합물, 이의 염 및 이들을 포함하는 조성물의 암의 치료 또는 예방용 의약 용도를 제공한다. 본 개시는 또한 본 개시에 따른 화합물, 이의 염 또는 이들을 포함하는 조성물의 유효한 양을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 319/20 (2013.01)

(72) 발명자

김영미

경기도 의왕시 내손로 13, 109동 1204호 (내손동,
인덕원 센트럴 자이)

김성훈

인천광역시 연수구 해돋이로 107, 1동 4605호 (송
도동, 송도 더샵 퍼스트월드)

김대규

서울특별시 강남구 삼성로57길 45, 108동 2406호
(대치동, 대치삼성2차아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711130569

과제번호 (MSIT)(NRF-2017M3A9G6068257)

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 한국파스퇴르연구소 R&D 지원

연구과제명 감염병 치료제 중개연구(Translational Research for Infectious Diseases)

기 여 율 1/2

과제수행기관명 한국파스퇴르연구소, (재)의약바이오컨버전스연구단

연구기간 2018.01.01 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711082222

과제번호 NRF-M3A6A4-2010-0029785

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업-글로벌프런티어사업

연구과제명 중앙연계사업

기 여 율 1/2

과제수행기관명 (재) 의약바이오컨버전스연구단

연구기간 2010.10.22 ~ 2019.08.31

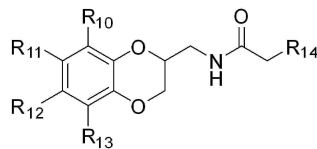
명세서

청구범위

청구항 1

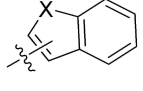
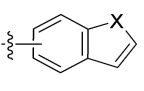
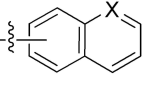
하기 화학식 1 또는 2로 표시되는 벤조다이옥세인 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[화학식 1]



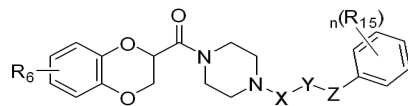
상기 화학식 1에서,

R₁₀, R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃은 모두 수소이고,

R₁₄는 페닐, , , , 또는  이고, 여기에서 R₁₄는 선택적으로 C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 할로젠, 페닐, C1-C3 알킬로 치환된 페닐, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 치환되며,

X는 S, O, NH, N 또는 CH이며,

[화학식 2]



상기 화학식 2에 있어서,

R₆은 수소이고,

X는 -CH₂- 또는 -C(O)-이고, Y는 직접 연결, -CH₂-, 또는 -C(O)-이고, Z는 직접 연결, -NH-, 또는 -CH₂-이고,

R₁₅는 서로 독립적으로 C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 할로젠, 또는 하이드록시이며, n은 1 내지 3의 정수임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은

(4-(5-bromo-2-ethoxybenzyl)piperazin-1-yl)(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methanone (화합물 7),

N-(2-chlorophenyl)-2-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)piperazin-1-yl)acetamide (화합물 8),

(4-(3-chlorobenzyl)piperazin-1-yl)(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methanone (화합물 9),

3-(3-chloro-4-methylphenyl)-1-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (화합물 10),

N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 12),

N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-ethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 13),

N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(naphthalen-2-yl)acetamide (화합물 14),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methoxybenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 15),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6,7-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 16),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(5,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 17),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide (화합물 18),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-5-yl)acetamide (화합물 19),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-6-yl)acetamide (화합물 20),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-8-yl)acetamide (화합물 21),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(2-(m-tolyl)thiazol-4-yl)acetamide (화합물 22),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-ethylphenyl)acetamide (화합물 23),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetamide (화합물 24),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide (화합물 25),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamide (화합물 26),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(3,4-dimethylphenyl)acetamide (화합물 27), 또는
 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)acetamide (화합물 28)인
 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물은

3-(3-chloro-4-methylphenyl)-1-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (화합물 10),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 12),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-ethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 13),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(naphthalen-2-yl)acetamide (화합물 14),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(5,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 17),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-5-yl)acetamide (화합물 19),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-6-yl)acetamide (화합물 20),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-ethylphenyl)acetamide (화합물 23),
 N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetamide (화합물 24),
 N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide (화합물 25), 또는
 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)acetamide (화합물 28)인
 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 암은 폐암, 유방암, 대장암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 흑색종, 자궁암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암,

음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 백혈병, 림프구림프종, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 암은 폐암인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 개시는 벤조다이옥세인 스캐폴드를 포함하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 본 개시는 또한 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 개시는 또한 이러한 화합물을 이용하여, 암을 치료 또는 예방하는 유용한 방법에 관한 것이다. 즉, 본 개시는 본 개시에 따른 화합물들의 암을 치료 또는 예방하기 위한 의약 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 암은 전 세계적 주요 사망 원인이며, 그중에서도 폐암은 유방암 다음으로 가장 흔하게 발병하는 암 중 하나이다.
- [0004] 폐암은 소세포 폐암(small lung cancer)과 비소세포 폐암(non-small cell cancer)으로 크게 나뉜다. 폐암의 2종류 암은 자라는 형식과 퍼지는 정도가 달라 치료법과 예후가 다르기 때문에 두 종류를 구분하는 것이 중요하다. 폐암의 경우 무증상이 많아 대부분 조기 진단이 어려워 늦게 발견되는 경우가 많다. 폐암은 다른 암들에 비해 진행속도가 빠르고 다른 장기로 전이 된다고 알려져 있다. 폐암은 외과적 치료보다는 방사선 치료나 약물 치료가 주된 치료법이다.
- [0005] 조기검진과 의학기술의 발달로 전반적인 생존율은 높아지고 있으나, 다양한 형태의 암과 지속적인 내성의 발생으로 인하여 새로운 폐암 항암제 수요는 지속되고 있다.
- [0006] 한편, AIMP2(ARS-interacting multi-functional protein 2)의 유전적 붕괴가 c-myc의 과발현을 유도하고 이로 인해 폐의 치조 상피세포(alveolar epithelial cell)가 과증식되면서 신생쥐의 치사(neonatal lethality)가 유도되며, AIMP2가 TGF- β 에 의해 유도되고 핵으로 이동하여 c-myc의 발현을 억제한다는 것이 분자 및 세포학적 분석으로 밝혀진 바 있다(Nat Genet. 2003 Jul;34(3):330-6. doi: 10.1038/ng1182.)
- [0007] 국제특허공개 WO2006-057500 A1는 AIMP2가 신규한 암 억제자(tumor suppressor)이며, Smad2/3와 직접적 상호작용을 통하여 TGF- β 의 신호전달을 강화시키는 기능을 한다고 개시하고 있다. 또, 국제특허공개 WO2006-057500 A1는 암 세포주 및 조직에서 AIMP2의 엑손 2가 결손된 형태의 변이체인 AIMP2-DX2가 특이적으로 발현된다고 기술하고 있다. 또한, AIMP2-DX2로 형질전환된 세포에서는 TGF- β 와 상관없이 AIMP2 수준이 극적으로 감소되는 것으로서 AIMP2-DX2 생성이 AIMP2 활성의 상실을 초래한다는 것이 확인되었다. AIMP2-DX2가 AIMP2 수준의 감소를 유발하고, 이로 인한 암 형성과 진행에 밀접하게 연관되어 있으므로 AIMP2-DX2의 생성을 통해 폐암, 간암, 피부암, 유방암, 신장암, 골육종 등의 다양한 암을 진단할 수 있음이 밝혀진 바 있다.
- [0008] 또한 DNA가 damage가 되었을 때 AIMP2는 p53을 activation 시켜 apoptosis를 촉진한다(Proc. Natl Acad Sci August 12, 2008 105 (32) 11206-11211; <https://doi.org/10.1073/pnas.0800297105>.) AIMP2-DX2는 이와 같은 AIMP2와 경쟁적으로 작용하여 AIMP2와 p53의 결합을 방해하여 AIMP2의 pro-apoptosis 기능을 저해하여 암을 유발하는 것으로 규명되었다(PLoS Genet 2011 Mar;7(3):e1001351. doi: 10.1371/journal.pgen.1001351.).

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) 국제특허공개 WO2006-057500 A1

발명의 내용

해결하려는 과제

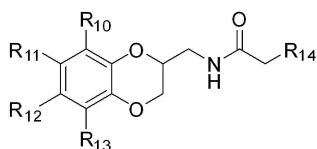
- [0011] 따라서 본 개시가 해결하고자 하는 과제는 AIMP2-DX2의 활성을 저해하여, 암세포의 사멸을 효과적으로 유도하며, 이를 통해 암, 특히 폐암의 예방 및 치료에 효과를 나타내는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 개시의 다른 목적은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암, 특히 폐암의 치료 또는 예방용 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 개시의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 화합물을 암의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 암, 특히 폐암의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

본 발명 화합물

- [0016] 상기 해결하고자 하는 과제를 달성하기 위하여, 일 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 1 또는 화학식 2 (바람직하게는 화학식 1)의 벤조다이옥세인 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

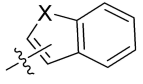
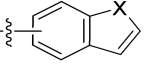
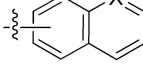
- [0017] [화학식 1]



- [0018]

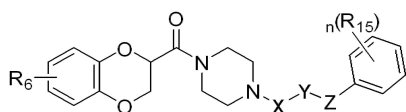
- [0019] 상기 화학식 1에서,

- [0020] R₁₀, R₁₁, R₁₂ 및 R₁₃은 서로 독립적으로 수소, C1-C4 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C4 알콕시, 또는 하이드록시이고,

- [0021] R₁₄는 페닐, , , , 또는  이고, 여기에서 R₁₄는 선택적으로 C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 할로젠, 페닐, C1-C3 알킬로 치환된 페닐, 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 치환되며,

- [0022] X는 S, O 또는 NH임.

- [0024] [화학식 2]



- [0025]

- [0026] 상기 화학식 2에 있어서,

- [0027] R₆은 수소, C1-C4 알킬, C3-C6 사이클로알킬, C1-C4 알콕시, 또는 하이드록시이고 (바람직하게는 수소),

- [0028] X는 -CH₂- 또는 -C(O)-이고,

- [0029] Y는 직접 연결, -CH₂-, 또는 -C(O)-이고,

- [0030] Z은 직접 연결, -NH-, 또는 -CH₂-이고,

- [0031] (바람직하게는, X-Y-Z은 -CH₂-, -CH₂C(O)NH-, 또는 -C(O)CH₂CH₂-임),

- [0032] R₁₅는 서로 독립적으로 C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 할로알콕시, 할로젠, 또는 하이드록시이며,

- [0033] n은 1 내지 3의 정수임.
- [0035] 본 발명자들은 AIMP2-DX2를 타겟하는 화합물을 연구하던 중, benzodioxane 스캐폴드를 포함하는 화합물이 이러한 타겟의 억제에 매우 우수하며, 결과적으로 암, 특히 폐암에 대한 우수한 항암 활성을 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다. 즉, 본 발명의 화합물들은 AIMP2-DX2를 억제함으로써 암세포의 성장을 억제하고, 세포 독성 없이 암 특이적으로 암을 제어할 수 있다.
- [0037] 본 명세서에서 용어 "치환기(substituent)", "라디칼(radical)", "기(group)", "모이어티(moiety)", 및 "절편(fragment)"은 서로 바꾸어 사용할 수 있다.
- [0038] 만약 치환기가 "임의로 치환된" 또는 "선택적으로 치환된"으로 설명된다면, 상기 치환기는 (1) 치환되지 않거나 (2) 또는 정의된 치환기들 중 하나 이상으로 치환될 수 있다. 만약 치환 가능한 위치가 치환되지 않은 경우 기본(default) 치환기는 하이드리도 라디칼이다.
- [0039] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 (탄소수가 특별히 한정되지 않은 경우) 탄소수 1 내지 10을 가진 포화된 직쇄상 또는 분지상의 비-고리(cyclic) 탄화수소를 의미한다. "저급 알킬"은 탄소수가 1 내지 4인 직쇄상 또는 분지상 알킬을 의미한다. 대표적인 포화 직쇄상 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 과 -n-데실을 포함하고, 반면에 포화 분지상 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, 이소펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5- 메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 및 3,3-디에틸헥실을 포함한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$, $-O(CH_2)_5CH_3$, 및 이와 유사한 것을 포함하는 $-O$ -(알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 위에서 정의된 것과 같다.
- [0041] 본 명세서에서 " C_{1-6} ", " $C1-6$ ", 또는 " $C1-C6$ "와 같이 기재될 경우 이는 탄소수가 1 내지 6개임을 의미한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 탄소수가 1 내지 6인 알킬을 의미한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠" 및 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다. 본 발명의 바람직한 일 태양에 있어, 할로젠은 클로린 또는 플루오린이다.
- [0043] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로알킬", 또는 "할로알콕시"은 알킬 또는 알콕시의 각각 하나 이상의 수소가 할로젠 원자로 치환된 알킬, 또는 알콕시 그룹을 의미한다. 예를 들어, 할로알킬은 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CHBr_2$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CHCl_2$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CI_3$, $-CH_2-CHI_2$, $-CH_2-CH_2I$, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 본 발명의 바람직한 일 태양에서, 할로알킬은 CF_3 이다. 여기에서 알킬 및 할로젠은 위에서 정의된 것과 같다.
- [0044] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 탄소 및 수소 원자를 가지며 탄소-탄소 다중 결합을 가지지 않는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 고리(ring)를 의미한다. 모노사이클릭 고리의 예는 (C_3-C_7)사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 폴리사이클릭 고리의 예는 octahydronaphthalene, decahydronaphthalene 등과 같은 융합된(fused) 바이사이클릭(bicyclic) 고리; spiro[3.3]heptane, spiro[3.4]octane, spiro[3.5]nonane, spiro[4.4]nonane, spiro[4.5]decane, spiro[5.5]undecane 등과 같은 스피로 고리; 및 bicyclo[2.1.1]hexane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane 등과 같은 가교된(bridged) 바이사이클릭 고리를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 사이클로알킬 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 링(고리)이다.
- [0045] 본 명세서에 있어, * 또는  은 다른 moiety와 연결되어 있는 것을 의미한다.

- [0047] 바람직하게, 본 개시에 따른 화합물은
- [0048] (4-(5-bromo-2-ethoxybenzyl)piperazin-1-yl)(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methanone (화합물 7),
- [0049] N-(2-chlorophenyl)-2-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)piperazin-1-yl)acetamide (화합물 8),
- [0050] (4-(3-chlorobenzyl)piperazin-1-yl)(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methanone (화합물 9),
- [0051] 3-(3-chloro-4-methylphenyl)-1-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (화합물 10),
- [0052] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 12),
- [0053] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-ethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 13),
- [0054] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(naphthalen-2-yl)acetamide (화합물 14),
- [0055] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methoxybenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 15),
- [0056] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6,7-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 16),
- [0057] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(5,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 17),
- [0058] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide (화합물 18),
- [0059] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-5-yl)acetamide (화합물 19),
- [0060] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-6-yl)acetamide (화합물 20),
- [0061] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-8-yl)acetamide (화합물 21),
- [0062] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(2-(m-tolyl)thiazol-4-yl)acetamide (화합물 22),
- [0063] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-ethylphenyl)acetamide (화합물 23),
- [0064] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetamide (화합물 24),
- [0065] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide (화합물 25),
- [0066] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamide (화합물 26),
- [0067] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(3,4-dimethylphenyl)acetamide (화합물 27), 또는
- [0068] 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)acetamide (화합물 28)인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 본 발명에 따른 화학식 1 또는 2의 화합물들 중 상기 화합물들은 항암 효과 측면에서 구조가 유사한 다른 화합물들 대비 뛰어난 효과를 나타내었다.
- [0070] 더욱 바람직하게, 본 개시에 따른 화합물은
- [0071] 3-(3-chloro-4-methylphenyl)-1-(4-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (화합물 10),
- [0072] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 12),
- [0073] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-ethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 13),
- [0074] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(naphthalen-2-yl)acetamide (화합물 14),
- [0075] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(5,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide (화합물 17),
- [0076] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-5-yl)acetamide (화합물 19),
- [0077] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-6-yl)acetamide (화합물 20),
- [0078] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-ethylphenyl)acetamide (화합물 23),
- [0079] N-((2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetamide (화합물 24),

- [0080] N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide (화합물 25), 또는
- [0081] 2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)acetamide (화합물 28)인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 본 발명에 따른 화학식 1 또는 2의 화합물들 중 상기 화합물들은 항암 효과 측면에서 구조가 유사한 다른 화합물들 대비 훨씬 더 월등히 뛰어난 효과를 나타내었다.
- [0083] 본 발명에 있어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 여기서 언급한 화합물들에서 발견되는 특정 치환체에 의존하는 비교적 비독성 산 및 염기로 제조된 활성 화합물의 염들을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 산성 기능성을 포함할 때, 염기(base) 부가 염들은 충분한 양의 원하는 염기, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예들은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 염기성 기능성을 포함할 때, 산성 부가 염들은 충분한 양의 원하는 산, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산성 부가 염의 예들은 초산, 프로피온산, 이소부틸산, 옥살릭산(oxalic), 마레익(maleic), 말로닉(malonic), 안식향성, 숙신산, 수버릭(suberic), 푸마릭(fumaric), 만데릭(mandelic), 프탈릭(phthalic), 벤젠설포닉(benzenesulfonic), p-톨릴설포닉(tolylsulfonic), 구연산, 주석산, 메탄설포닉(methanesulfonic), 및 그 유사체를 포함하는 상대적으로 비독성 유기산에서 유래한 염들 뿐만 아니라, 염화수소, 브롬화 수소, 질산, 탄산, 일수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산(phosphoric), 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소 또는 아인산(phosphorous acid) 및 그 유사체를 포함한다. 또한 알긴네이트(arginate)와 그 유사체와 같은 아미노산의 염 및 글루쿠로닉(glucuronic) 또는 갈락투노릭(galactunoric) 산들과 그 유사체와 같은 유기산의 유사체를 포함한다. 염들의 다른 예들은 본 발명이 속한 분야에서 공지된 문헌들을 통해 잘 알려져 있다.
- [0085] 본 명세서에서 사용된 용어인 "본 발명의 화합물"은 화학식 1 또는 2 각각의 화합물들뿐만 아니라, 이들의 클라드레이트(clathrates), 수화물, 용매화물, 또는 다형체를 포함하는 의미이다. 또한 용어 "본 발명의 화합물"은 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 언급되지 않을 경우 본 발명 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염도 포함하는 의미이다. 일 실시예에 본 발명의 화합물은 입체이성질체적으로 순수한 화합물들(예를 들어, 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는(예를 들어, 85% ee 이상, 90% ee 이상, 95% ee 이상, 97% ee 이상, 또는 99% ee 이상))로 존재할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 그의 염이 호변이성적(tautomeric) 이성질체 및/또는 입체이성질체(예를 들어, 기하이성질체(geometrical isomer) 및 배좌 이성질체(conformational isomers))일 경우 그들의 분리된 이성질체 및 혼합물 각각 또한 본 발명의 화합물의 범주에 포함된다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염이 구조 내에 비대칭 탄소(asymmetric carbon)를 가지고 있는 경우에, 그들의 광학 활성 화합물 및 라세믹 혼합물들 또한 본 발명의 화합물의 범위에 포함된다.
- [0086] 본 명세서에서 사용될 경우, 용어 "결정다형(polymorph)"은 본 발명의 화합물의 고체 결정 형태 또는 그것의 복합체를 의미한다. 같은 화합물의 다른 결정다형은 다른 물리적, 화학적 그리고/또는 스펙트럼적 특성을 보인다. 물리적 특성 측면의 차이점으로는 안정성(예를 들어, 열 또는 빛 안정성), 압축성과 밀도(제제화 및 생산물 제조에 중요함), 그리고 용해율(생물학적 이용률에 영향을 줄 수 있음)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 안정성에서 차이는 화학반응성 변화들(예를 들어, 또 다른 다형으로 구성되었을 때보다 하나의 다형으로 구성되었을 때 더 빠르게 변색이 되는 것 같은 차별적 산화) 또는 기계적인 특징들(예를 들어 동역학적으로 선호된 다형체로서 저장된 정제 파편들이 열역학 적으로 더 안정된 다형으로 변환) 또는 둘 다(하나의 다형의 정제는 높은 습도에서 더 분해에 예민)를 야기한다. 결정다형의 다른 물리적 성질들은 그들의 가공에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 한 결정다형은 또 다른 결정다형에 비하여, 예를 들어, 그것의 형태 또는 입자의 크기 분포에 기인하여 용매화합물을 형성할 가능성이 많을 수 있거나, 여과 또는 세척이 더 어려울 수 있다.
- [0087] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매 화합물"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 용매들은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다.
- [0088] 본 명세서에서 사용된 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.
- [0089] 본 명세서에서 사용된 용어 "클라드레이트(clathrate)"은 게스트 분자(예를 들어, 용매 또는 물)를 가두어 놓은 공간(예를 들어, 채널(channel))을 포함한 결정 격자의 형태의 본 발명의 화합물 또는 그것의 염을 의미한다.
- [0090] 본 명세서에서 사용된 용어 "정제된(purified)"은 분리될 때, 분리체는 90% 이상 순수한 것을 의미하며, 일 실

시에에서는 95% 이상 순수하고, 다른 실시 예에서는 99% 이상 순수하고, 또 다른 실시예에서는 99.9% 이상 순수한 것을 의미한다.

[0092] **본 발명 화합물의 의약 용도 및 치료 방법**

[0093] 본 발명은 하나 이상의 상기와 같은 화합물의 치료적으로 유효한 양을 개체에게 투여함으로써 하기 질병 또는 상태(condition)를 갖거나 갖기 쉬운 개체에서 하기 질병 또는 상태(condition)를 치료하는 방법을 더 제공한다. 일 태양에서, 상기 치료는 예방 치료(preventative treatment)이다. 또 다른 태양에서, 상기 치료는 완화 치료(palliative treatment)이다. 또 다른 태양에서, 상기 치료는 회복 치료(restorative treatment)이다.

[0094] **1. 질병 또는 상태(Condition)**

[0095] 본 발명의 AIMP2-DX2 억제용 화합물들은 다양한 치료학적 또는 예방학적 용도(예를 들어, 암)에 유용하다. 이러한 화합물들은 AIMP2-DX2을 억제하기 위해 사용될 수 있으며, 또 AIMP2-DX2 관련 질환의 치료를 위해서 또는 이러한 질병의 악화를 방지하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 치료적으로 또는 예방학적으로 유효한 양의 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0096] 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 AIMP2-DX2 관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 AIMP2-DX2을 억제하기 위해 충분한 양, 즉, 치료학적으로 유효한 양의 본 발명 화합물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 방법에 있어, 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 설명되는 약학 조성물의 형태로 상기 개체에 투여될 수 있다.

[0097] 본 발명에 있어, AIMP2-DX2 관련 질환은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 암이다. 본 발명의 바람직한 일 태양에서, 상기 암은 폐암, 유방암, 대장암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 흑색종, 자궁암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 백혈병, 림프구림프종, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, CNS 림프종, 척수종양, 뇌간신경교종 또는 뇌하수체 선종이다. 본 발명의 더욱 바람직한 일 태양에서, 상기 암은 폐암이다.

[0098] 즉, 본 발명은 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 암, 특히, 폐암을 치료 또는 예방하기 위한 의약 용도를 제공한다.

[0099] **2. 개체 (Subjects)**

[0100] 본 발명에 따라 치료될 적합한 개체는 포유동물 개체를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 인간, 개(canine), 고양이과동물(feline), 소(bovine), 염소(caprine), 말(equine), 양(ovine), 돼지(porcine), 설치류(rodents), 토끼목(lagomorphs), 영장류(primates) 등을 포함하고, 자궁 내의 (*in utero*) 포유동물을 포함한다.

[0101] 일 태양에서, 본 발명에 따른 치료될 적합한 개체는 인간이다.

[0102] **3. 투여 및 투여량 (Administration and Dosing)**

[0103] 본 발명의 화합물은 일반적으로 치료적으로 유효한 양이 투여된다.

[0104] 본 명세서에서 사용된 "유효량"은 AIMP2-DX2 관련 질환, 특히 암 (바람직하게는 폐암)의 진행을 늦추거나 또는 최소화하거나, AIMP2-DX2 관련 질환, 특히 암 (바람직하게는 폐암)의 치료 또는 관리에서 치료상 이점을 제공하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 말한다. "유효량"은 또한 생체외(*in vitro*) 또는 생체내(*in vivo*) 어떤 쪽이든 AIMP2-DX2 활성을 억제 또는 줄이기에 충분한 양을 말한다.

[0105] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의하여 이러한 경로에 적당한 약학 조성물의 형태, 그리고 의도된 치료를 위하여 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여로 일반적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/체중kg/일이고, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일이다. 나이, 종, 및 치료될 질병 또는 상태(condition)에 따라 이 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 적합할 수 있다. 다른 경우에는, 여전히 더 큰 투여량이 해로운 부작용없이 사용될 수 있다. 더 큰 투여량은 하루 동안 투여를 위하여, 여러 작은 투여량으로 분할될 수 있다.

[0107] **본 발명 화합물의 약학 조성물**

[0108] 다른 태양에서, 본 발명은 화학식 1 또는 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 첨가제를 포함하는 약학 조성물이 제공한다. 본 발명의 일 태양에 있어, 상기 약학 조성물의 용도는 후술하는 AIMP2-DX2 관련 질환, 바람직하게는 암, 더욱 바람직하게는 폐암의 치료 또는 예방 용도이다.

[0109] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 약학적 제제로 사용하기에 적합한 것을 의미하며, 일반적으로 이러한 사용을 위하여 안전한 것으로 간주되며, 이러한 사용을 위하여 국가의 관리 기관에 의하여 공식적으로 승인되거나 한국 약전 또는 미국 약전의 명단에 있는 것을 의미한다.

[0111] **약학 조성물, 제형 및 투여 경로**

[0112] 상기 설명된 질병 또는 상태(condition)의 치료를 위하여, 본 명세서에서 설명된 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음과 같이 투여될 수 있다.

[0113] **구강 투여(Oral administration)**

[0114] 본 발명의 화합물은 구강으로 투여될 수 있으며, 구강은 연하(swallowing)를 포함하는 개념이다. 구강 투여에 의하여 본 발명의 화합물이 위장관(gastrointestinal tract)에 들어가거나, 예를 들어, 구강(buccal) 또는 설하(sublingual) 투여와 같이, 입으로부터 혈류로 직접적으로 흡수될 수 있다.

[0115] 구강 투여를 위한 적합한 조성물은 고형상, 액상, 겔(gel), 또는 파우더 형상일 수 있으며, 정제(tablet), 로젠지(lozenge), 캡슐(capsule), 과립제, 산제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0116] 구강 투여를 위한 조성물은 선택적으로 장용 코팅(enteric coating)될 수 있으며, 장용 코팅을 통하여 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출을 나타낼 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 구강 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된(modified) 방출 패턴을 가진 제형일 수 있다.

[0117] 액체 제형은 용액, 시럽 및 현탁액을 포함할 수 있으며, 이러한 액상 조성물은 연질 또는 경질 캡슐 내에 함유된 형태일 수 있다. 이러한 제형은 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, 또는 오일(oil)을 포함할 수 있다. 상기 제형은 또한 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.

[0118] 정제(tablet) 제형에서, 활성 성분인 약물의 양은 정제 총 중량 대비 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%로 존재할 수 있다. 또한, 정제는 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 25 중량%를 포함하는 붕해제를 함유할 수 있다. 붕해제의 예로는 유당, 전분, 소디움스타치글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로스소디움(croscarmellose sodium), 말토덱스트린 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0119] 정제로 제조하기 위해 포함되는 적합한 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 양으로 존재할 수 있고, 탈크(talc), 이산화규소, 스테아린산, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 활택제로 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.

[0120] 정제로 제조하기 위한 결합제(binder)로는 젤라틴, 폴리에틸렌글리콜, 당(sugar), 검(gum), 녹말(starch), 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등이 사용될 수 있으며, 정제로 제조하기 위한 적합한 희석제로는 만니톨, 자일리톨, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 녹말(starch), 미결정셀룰로오스 등이 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.

[0121] 선택적으로 정제에 포함될 수 있는 가용화제는 정제 총 중량 대비 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량% 양이 사용될 수 있고, 예를 들어, 폴리소르베이트, 소듐 라우릴설페이트, 소듐 도데실설페이트, 프로필렌 카보네이트, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 디메틸이소소르비드, 폴리옥시에틸렌글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유, HCORTM(Nikkol), 올레일에스테르, 젤루시어(GelucireTM), 카프릴릭/카프릴산 모노/디글리세리드, 소르비탄지방산 에스테르, 솔루톨HSTM 등이 본 발명에 따른 약학 조성물에 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 가용화제의 구체적인 종류에 한정되는 것은 아니다.

[0122] **비경구 투여(Parenteral Administration)**

[0123] 본 발명의 화합물은 혈류, 근육, 또는 내장 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 방법은 정맥 내(intravenous), 근육내(intra-muscular), 피하 동맥내(subcutaneous intraarterial), 복강내(intraperitoneal), 척추강내(intrathecal), 두개내(intracranial) 주사 등을 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 (바늘 및 바늘 없는 주사기를 포함하는) 주사기(injector) 및 주입 방법(infusion method)을 포함한다.

[0124] 비경구 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.

[0125] 대부분의 비경구 제형은 액상 조성물이며, 이러한 액상 조성물은 본 발명에 따른 약효 성분, 염, 완충제, 등장 화제 등을 포함하는 수용액이다.

[0126] 비경구 제형은 또한 건조된 형태(예를 들어, 동결 건조) 또는 멸균 비-수용액으로서 제조될 수 있다. 이들 제형은 멸균수(sterile water)와 같은 적합한 비히클(vehicle)과 함께 사용될 수 있다. 용해도 증강제(solubility-enhancing agents) 또한 비경구 용액의 제조에 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0128] 본 발명의 상기 화학식 1 또는 2 (바람직하게는 화학식 1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 항암제 타겟인 AIMP2-DX2의 활성을 저해하여, 암세포의 사멸을 효과적으로 유도하며, 이를 통해 암, 특히 폐암의 예방 및 치료에 효과적이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

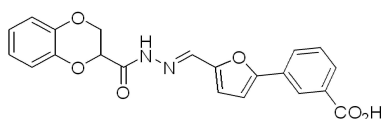
[0130] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 본 발명이 속한 분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0132] [실시예 1] 예비 실험

[0133] AIMP2-DX2의 활성을 특이적으로 억제하는 화합물을 탐색하고자 폐암 세포주인 H549에 pGL2-DX2를 transfection 하고 24시간 배양 후 시험 화합물을 처리하였다. 이후 4시간을 추가 배양한 후, 제조사 프로토콜 (Promega, 미국)에 따른 루시퍼라제 분석 키트로 루미노미터를 이용하여 루시퍼라제 활성을 측정하였다.

[0134] 그 결과, 22개의 화합물이 1차적으로 탐색되었고, 22개의 화합물을 정상 세포인 WI-26세포에 처리하여 48시간 후에 MTT에세이를 하여, 세포독성이 없는 것을 최종적으로 선택하였다. 그 결과 하기 (E)-3-(5-((2-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-카보닐)하이드라지닐리딘)메틸)퓨란-2-닐)벤조산 (화합물 1)이 1차적으로 선택되었다.

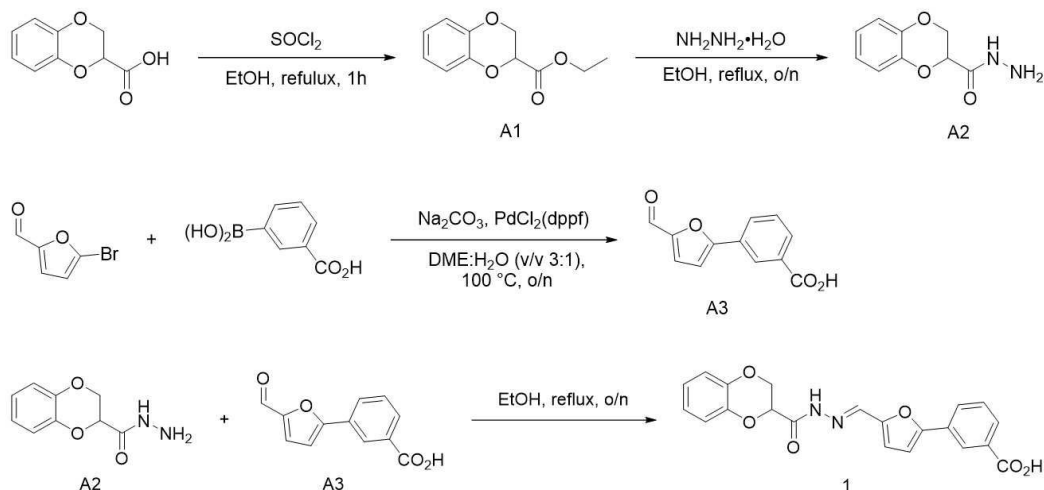
[0135] [화합물 1]



[0136]

[0138] [실시예 2] 화합물 1의 합성

[0139] 상기 화합물 1은 다음과 같이 합성하였다.



[0140]

[0141] A1 합성

[0142] EtOH (10 mL)에 용해된 2,3-다이하이드로 벤조[b][1,4]다이옥신-2-카복실산 (300 mg, 1.66 mmol) 용액에 SOCl_2 (990 mg, 8.32 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 80 °C에 1시간 가열하였다. 그 뒤, 상기 반응 혼합물을 상온으로 식힌 후 농축하였다. 물로 희석한 후 EtOAc로 추출하고(3회) 유기 상을 Na_2SO_4 로 진공에서 증발시켰다. 이것을 추가 정제 하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

[0143] A2 합성

[0144] EtOH (10 mL)에 용해된 하이드라진 모노하이드레이트 (554 mg, 17.3 mmol)와 A1 (360 mg, 1.73 mmol)을 21시간 동안 환류시켰다. 상기 반응물을 진공에서(in vacuo) 증발 시키고, 추가 정제 하지 않고 A2를 얻었다.

[0145] A3 합성

[0146] 5-브로모퓨란-2-카르발데히드 (500 mg, 2.85 mmol), 3-보로노벤조산(711 mg, 4.29 mmol), 및 Na_2CO_3 (605 mg, 5.71 mmol)를 DME:H₂O (v/v 3:1, 8 mL)에 용해 시켰다. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (418 mg, 5.71 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 100 °C에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 HCl을 이용하여 혼합물의 pH를 2로 낮추었다. 혼합물을 물로 희석시킨 후, EtOAc로 추출 (3회) 하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공에서(in vacuo) 증발시켰다. 결과적으로 형성된 조 잔여물 (crude residue)를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (Dichloromethane:Methanol) 97:3 ratio)로 정제하여 연한 핑크색의 A3를 얻었다.

[0147] 화합물 1의 합성

[0148] EtOH (5 mL)에 A2 (100 mg, 0.51 mmol)와 A3 (111 mg, 0.51 mmol) 용해시킨 후 혼합물을 90 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 반응물을 상온으로 식힌 뒤 진공에서(in vacuo) 증발시켰다. 결과적으로 형성된 조 잔여물(crude residue)을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (Dichloromethane:Methanol) 99:1 ratio)로 정제 하였고, 붉은색 고체의 화합물 1을 제조하였다.

[0150] [실시예 3]

[0151] AIMP2-DX2의 활성을 특이적으로 억제하는 화합물을 탐색하고자 화합물 1과 구조가 유사한 105개 화합물들을 평가하였다. 폐암 세포주인 H549에 pGL2-DX2를 transfection 하고 24시간 배양 후 상기 105개의 화합물을 처리하였다. 이후 24시간을 추가 배양한 후, 제조사 프로토콜 (Promega, 미국)에 따른 루시페라제 분석 키트로 루미노미터를 이용하여 루시페라제 활성을 측정하였다.

[0152] 그 결과 표 1에 나타난 화합물들이 AIMP2-DX2의 활성을 60% 초과하는 정도로 특이적으로 억제하는 것을 확인하였다. 표 1에 나타난 화합물들은 화합물 1과 비슷하거나 좋은 효과를 보이는 것을 확인하였으며, 이를 통해 본 발명 화합물들의 기본 구조인 벤조다이옥신 스캐폴드를 선정하였다.

표 1

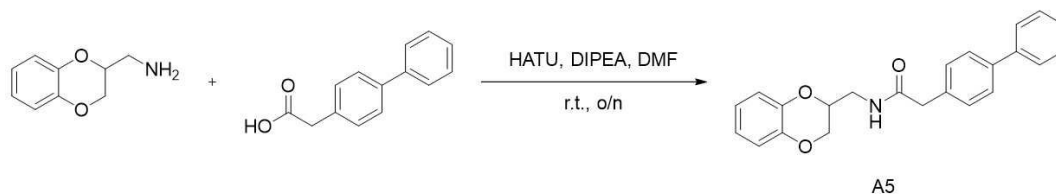
Compound No.	Structure	IC ₅₀ (μM)
1		7.379
7		N.D
8		11.92

9		23.61
10		5.728
12		5.684
13		8.146
14		8.892

(N.D.: not determined)

[실시예 4]

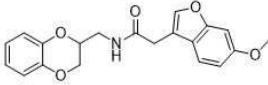
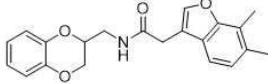
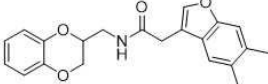
하기 반응식을 이용하여 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물들을 제조하였다.



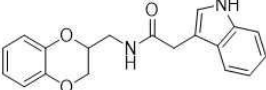
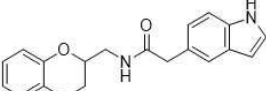
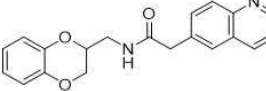
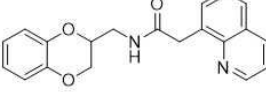
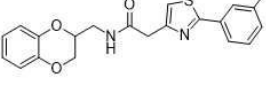
(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메테나민 (100 mg, 0.61 mmol), 2-([1,1'-바이피닐]-4-닐)아세트산 (141 mg, 0.67 mmol), 및 HATU (253 mg, 0.67 mmol)를 DMF (1 mL)에 용해시켰다. DIPEA (0.115 mL, 0.067 mmol)을 반응 혼합물에 첨가 하고 상온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 물로 희석시켰다. 그 후, EtOAc로 추출 (3회)하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서(in vacuo) 증발시켰다. 결과적으로 형성된 조 잔여물(crude residue)을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (Dichloromethane:Methanol) 97:3 ratio) 로 정제하여 하얀색의 A5를 얻었다.

제조된 화합물들을 하기 표 2에 종합하여 나타내었다.

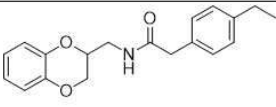
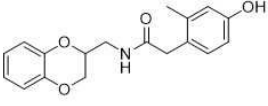
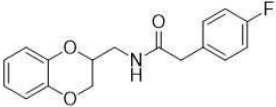
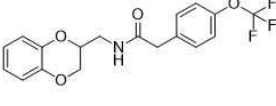
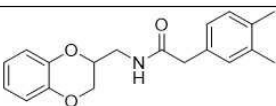
표 2

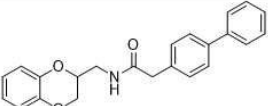
No.	Structure	IUPAC name	NMR
15		<i>N</i> -((2,3-Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6-methoxybenzofuran-3-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[<i>b</i>][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(6-메톡시벤조퓨란-3-일)아세트아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (brs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85-6.80 (m, 5H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 8.0 and 11.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 169.8, 157.6, 155.6, 142.9, 142.8, 142.1, 121.4, 121.2, 120.9, 120.2, 117.0, 116.9, 114.7, 111.3, 95.9, 71.7, 65.4, 55.5, 30.5 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 354 [M+H] ⁺ .
16		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(6,7-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[<i>b</i>][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(6,7-다이메틸벤조퓨란-3-일)아세틸아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (brs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 6.85 (brs, 4H), 4.25-1.20 (m, 2H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 8 and 11.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 169.9, 154.0, 142.9, 142.8, 142.4, 132.1, 125.1, 124.4, 121.4, 121.2, 119.1, 117.0, 116.9, 116.6, 115.0, 71.7, 65.4, 30.7, 30.6, 18.7, 11.3; LCMS (ESI) <i>m/z</i> 352 [M+H] ⁺ .
17		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(5,6-dimethylbenzofuran-3-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[<i>b</i>][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(5,6-다이메틸벤조퓨란-3-일)아세틸아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (brs, 4H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 7.6 and 10.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 169.9, 153.4, 142.9, 142.8, 142.3, 132.9, 130.5, 125.5, 121.4, 121.2, 120.0, 117.0, 116.9, 114.4, 111.5, 71.7, 65.4, 30.5, 19.9, 19.5 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 352 [M+H] ⁺ .

[0162]

18		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(1H-인돌-3-일)아세트아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.9 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (brs, 4H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 7.2 and 10.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 171.3, 142.9, 142.8, 136.1, 127.1, 123.8, 121.4, 121.2, 120.9, 118.6, 118.2, 117.0, 116.8, 111.3, 108.7, 71.7, 65.5, 32.5 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 323 [M+H] ⁺ .
19		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(1H-indol-5-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(1H-인돌-5-일)아세트아마이드	Light green oil, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (brs, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (brs, 4H), 6.35 (s, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.83-3.39 (m, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 171.6, 142.9, 142.8, 134.7, 127.7, 126.4, 125.4, 122.2, 121.4, 121.2, 120.1, 117.1, 116.9, 111.0, 100.7, 71.7, 65.5, 42.5, 30.7; LCMS (ESI) <i>m/z</i> 323 [M+H] ⁺ .
20		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-6-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(퀴놀린-6-일)아세트아마이드	Light brown solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 6.85 (brs, 4H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 9.6 and 8.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 170.4, 150.0, 146.7, 142.9, 142.8, 135.6, 134.6, 131.1, 128.7, 127.7, 127.5, 121.5, 121.4, 121.2, 1171.0, 116.9, 71.6, 65.4, 42.0, 30.7; LCMS (ESI) <i>m/z</i> 335 [M+H] ⁺ .
21		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(quinolin-8-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(퀴놀린-8-일)아세트아마이드	Red solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (brs, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 6.85 (m, 4H), 4.27-4.06 (m, 4H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 10.4 and 8 Hz, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 171.1, 149.6, 146.2, 142.9, 142.8, 136.4, 134.7, 130.3, 127.9, 127.0, 126.2, 121.4, 121.3, 121.2, 117.0, 116.9, 71.7, 65.5, 38.1, 30.7 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 335 [M+H] ⁺ .
22		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(2-(<i>m</i> -tolyl)thiazol-4-yl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸)-2-(2-(<i>m</i> -톨릴)싸이아졸-4-일)아세트아마이드	Light yellow oil, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (brs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H), 4.30 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.25-4.24 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.37 (s, 3H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 169.4, 166.5, 151.6, 142.9, 142.8, 138.5, 133.0, 130.8, 129.1, 126.3, 123.2, 121.4, 121.2, 117.1, 116.9, 116.5, 71.7, 65.5, 38.2, 20.8 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 381 [M+H] ⁺ .

[0163]

23		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-ethylphenyl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸-2-(4-에틸페닐)아세틸아마이드	Light yellow solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (brs, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.85 (brs, 4H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), (four resonances obscured or overlapping); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 171.0, 142.9, 142.8, 141.8, 133.5, 128.9, 127.6, 121.5, 121.3, 117.1, 116.9, 71.7, 65.5, 41.9, 27.8, 15.7 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 312 [M+H] ⁺ .
24		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸-2-(4-하이드록시-2-메틸페닐)아세틸아마이드	Light yellow oil, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (brs, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 6.8 and 11.2 Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 4H), 2.16 (s, 3H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 171.1, 155.8, 142.9, 142.8, 137.6, 130.8, 125.0, 121.4, 121.2, 117.0, 116.9, 116.7, 112.4, 71.6, 65.5, 19.5 (two resonances obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 314 [M+H] ⁺ .
25		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-fluorophenyl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸-2-(4-플루오로페닐)아세틸아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (brs, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.0 and 6.0 Hz, 2H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.86-6.82 (m, 4H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 7.2 and 11.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 170.6, 142.9, 142.8, 130.8, 130.7, 121.4, 121.2, 117.1, 116.9, 115.0, 114.7, 71.6, 65.4, 41.1 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 302 [M+H] ⁺ .
26		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸-2-(4-(트라이플루오로메톡시)피닐)아세틸아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (brs, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.86-6.84 (m, 4H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 7.2 and 10.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.45-3.34 (m, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 170.3, 147.0, 142.9, 142.8, 135.8, 130.8, 121.4, 121.2, 120.8, 117.0, 116.9, 71.6, 65.4, 41.2 (two resonances obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 368 [M+H] ⁺ .
27		<i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-2-(3,4-dimethylphenyl)acetamide <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸-2-(3,4-다이메틸페닐)아세틸아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (brs, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 4H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 7.2 and 11.2 Hz, 1H), 3.43-3.31 (m, 4H), 2.17 (s, 6H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 170.9, 142.9, 142.8, 135.7, 134.0, 133.5, 130.1, 129.3, 126.2, 121.4, 121.2, 117.0, 116.9, 71.7, 65.4, 41.8, 19.3, 18.9 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 312 [M+H] ⁺ .

28		2-((1,1'-Biphenyl)-4-yl)- <i>N</i> -((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)acetamide 2-((1,1'-바이페닐)-4-일)- <i>N</i> -((2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-2-일)메틸)아세틸아마이드	White solid, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (brs, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.87-6.84 (m, 4H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 7.2 and 10.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.47-3.36 (s, 2H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO-d ₆) δ 170.6, 142.9, 142.8, 140.0, 138.3, 135.5, 129.5, 128.9, 127.2, 126.5, 126.4(9), 121.4, 121.2, 117.1, 116.9, 71.6, 65.4, 41.8 (one resonance obscured or overlapping); LCMS (ESI) <i>m/z</i> 360 [M+H] ⁺ .
----	---	--	--

[실시예 5] 본 발명에 따른 화합물들의 항암 활성 평가

상기 표 2의 화합물들의 항암 활성을 평가하였다 (앞서 표 1의 항암 활성 또한 동일한 방법으로 평가된 결과임).

2x10⁶ 개의 A549 세포를 100x15 mm 세포 배양 접시에 시딩하고 24시간 후에 pGL2-AIMP2-DX2를 세포에 형질주입시켰다. 1.5 mL 에펜도르프(Eppendorf) 튜브를 준비하여 pGL2-AIMP2-DX2를 각각 10 μg 첨가하였다. 플라스미드

가 포함된 튜브에 예열해둔 무혈청 RPMI 배지 600 μ L를 첨가한 후 5초간 볼텍싱하여 혼합하였다. 그 다음 20 μ L의 Turbofect를 튜브에 첨가하고 5초간 볼텍싱하여 혼합한 후 15분 동안 방치하였다. 반응 튜브를 방치하는 동안 배양 접시에서 배지를 제거한 후 6mL의 새로운 세포 배양배지를 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 세포 배양 접시에 첨가하고 부드럽게 혼합한 후 CO₂ 배양기에서 4시간 동안 배양하였다. 4시간 후에 배지를 새로운 세포 배양배지와 교환하였다. 24시간 후 세포를 배양 접시에서 분리하여 10mL의 RPMI 성장 배지에 현탁시켰다. 세포 현탁액 10 μ L에 10 μ L의 트리판 블루 염색약 0.4%를 첨가한 후 Countess II FL Automated Cell Counter를 사용하여 세포수를 측정하였다. 측정된 세포수를 기반으로 25,000개의 형질주입된 세포를 바닥이 평평한 흰색 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 24시간 후 세포 배양배지를 제거하고 3배로 연속 희석된 화합물(0.003-10, 50 μ M)이 첨가된 무혈청 RPMI 배지 100 μ L를 세포 플레이트에 첨가한 후 24시간 동안 배양하였다. 24시간 후에, 플레이트 웰에 들어있던 세포 배양배지를 제거한 후, Luciferase Cell Culture Lysis buffer 10 μ L를 플레이트의 각 웰에 넣고, 30분간 인큐베이션하여 세포를 용해한다. Luciferase 기질과 Luciferase 희석 완충액을 조합하고 볼텍싱에 의해 잘 혼합하여 소정량의 재구성된 Luciferase 시약을 제조하였다. (장기간 보관하거나 빛에 노출되면 시약 활성화에 손실이 발생할 수 있으므로, 각 실험마다 새로운 시약을 준비하였으며 시약 제조 절차는 어두운 조건에서 수행하였다.) 30분 후, 모든 웰에 제조된 Luciferase 시약을 100 μ L씩 첨가한 후 상온에서 10분 인큐베이션 한 후 Glomax Discover Microplate Reader를 사용하여 0.4초/웰의 통합시간(integration time)으로 루시페라제(Luciferase) 활성을 측정하였다.

[0170] 그 결과를 표 3에 나타내었다.

표 3

[0171]

Compound No.	1st IC ₅₀ (μ M)	2nd IC ₅₀ (μ M)
1	4.759	
7	N.D	
8	11.92	
9	23.61	
10	5.728	
12	5.684	
13	8.146	
14	8.892	
15	N.D.	
16	14	
17	0.007	0.2826
18	N.D.	
19	1.282	
20	6.743	
21	N.D.	
22	21.61	
23	0.05	0.2447
24	0.123	0.7240
25	0.471	
26	N.D.	
27	N.D.	
28	0.017	0.1063

[0172] 상기 표 3에 나타나는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물들은 뛰어난 효과를 나타내었으며, 그 중에서도 화합물 17, 23, 24 및 28의 효과는 매우 뛰어났다.

[0174] [실시예 6] 세포 생존력 측정 (Cell viability test)

[0175] 각각 2×10^6 개의 A549, H460, 및 WI-26 세포를 100x15 mm 세포 배양 접시에 시딩하고 CO₂ 배양기에서 48시간 동안 배양하였다. 48시간 후 세포를 배양 접시에서 분리하여 10mL의 RPMI 또는 DMEM 성장 배지에 현탁시켰다. 세포 현탁액 10 μ L에 10 μ L의 트리판 블루 염색약 0.4%를 첨가한 후 Countess II FL Automated Cell Counter를 사용하여 세포수를 측정하였다. 측정된 세포수를 기반으로 25,000개의 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 24시간 후 세포 배양배지를 제거하고 3배로 연속 희석된 화합물(0.003-10, 50 μ M)이 첨가된 무혈청 RPMI 또는

DMEM 배지 100 μ L를 세포 플레이트에 첨가한 후 96시간 동안 배양하였다. MTT 용액 조제를 위해 MTT 가루를 PBS에 5 mg/mL 농도가 되게 녹여주었다. MTT 용액은 빛에 노출되면 시약의 활성이 감소할 수 있으므로 용액 제조 후 어두운 조건에서 보관하였다. 96시간 후에, 플레이트 웰에 20 μ L MTT 용액을 넣어준 후 CO₂ 배양기에서 30분간 인큐베이션 하였다. 30분 후 플레이트 웰에 있던 용액을 모두 제거한 후 DMSO 용액을 100 μ L 넣어준 후 플레이트를 부드럽게 10회 흔들어 준 후, Microplate reader를 이용하여 420nm 파장에서 흡광도를 측정하였다. 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

[0176]

Compound No.	EC ₅₀ (μ M)		
	A549	H460	WI-26
1	11.96	2.975	N.D.
17	1.230	0.3700	N.D.
23	0.688	0.2038	N.D.
24	1.103	0.4583	N.D.
28	0.690	0.1499	N.D.

[0177]

그 결과 표 4 에서 보는 바와 같이, 본 발명의 특정 화합물들은 화합물 1에 비하여 AIMP2-DX2를 억제시켜 암 억제 효과가 우수한 것을 확인하였다. 특히 폐암 세포인 A549와 H460 세포에서 효과적인 것을 확인할 수 있다.