



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0033957
(43) 공개일자 2018년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/12 (2006.01) C07C 49/235 (2006.01)
C07C 49/248 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/12 (2013.01)
C07C 49/235 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0123833
(22) 출원일자 2016년09월27일
심사청구일자 2016년09월27일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
한국과학기술연구원
서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)
(72) 발명자
허준영
전라북도 전주시 완산구 화산천변로 50, 105동 603호(중화산동2가, 현대에코르아파트)
김정임
대전광역시 대덕구 동춘당로 178, 110동 1406호(법동, 보람아파트)
(74) 대리인
특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 4 항

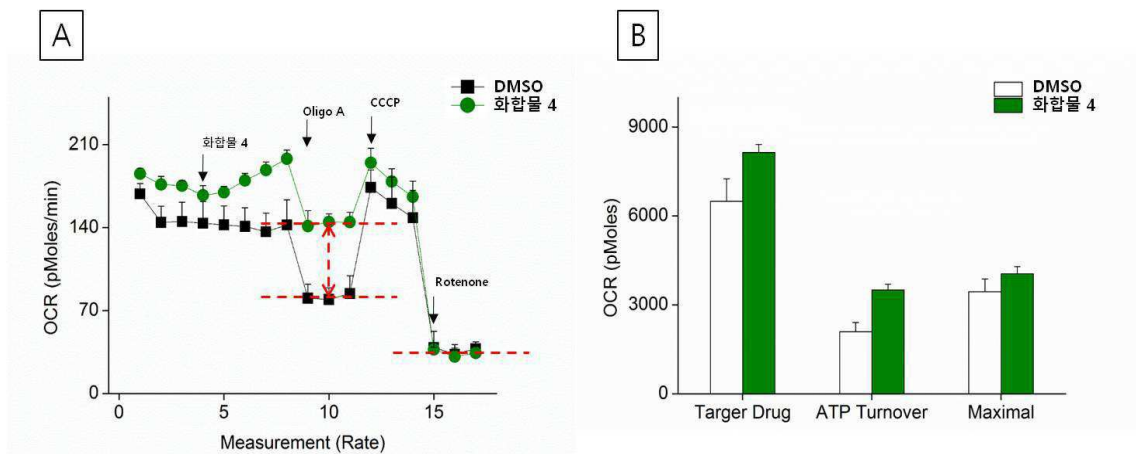
(54) 발명의 명칭 **칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요약

본 발명은 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증 및 만성 간 질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 칼콘 유도체 화합물을 처리하는 경우 미토콘드리아 내의 산소 소모율을 증가시키는 활성이 우수하여, 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1

단시간처리 결과



(52) CPC특허분류

C07C 49/248 (2013.01)

(72) 발명자

박기덕

서울특별시 성북구 월곡로14길 26, 107동 1504호(
하월곡동, 월곡래미안투나밸리아파트)

장보고

서울특별시 중랑구 동일로161길 7-2, 401호(묵동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2014R1A1A1037655

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 일반연구(신진연구)

연구과제명 활성 성상세포 유래 신경전달물질에 의한 도파민성 신경 회로 조절 연구

기 여 율 1/3

주관기관 충남대학교

연구기간 2014.07.01 ~ 2017.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2014R1A2A1A11051231

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구(핵심)지원사업

연구과제명 (비임상) 글리백 저항성-만성 골수성 백혈병 치료제 개발

기 여 율 1/3

주관기관 충남대학교

연구기간 2014.11.01 ~ 2016.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2014R1A6A1029617

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중점연구소지원사업

연구과제명 혈관염증제어 및 유효성평가기술개발

기 여 율 1/3

주관기관 충남대학교

연구기간 2014.09.01 ~ 2017.08.31

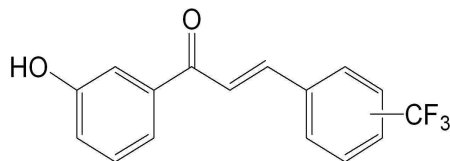
명세서

청구범위

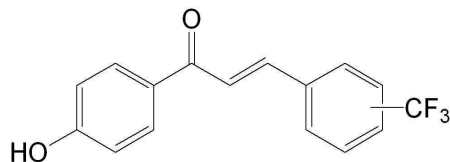
청구항 1

하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증 및 만성 간질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[화학식 1]



[화학식 2]



청구항 2

제1항에 있어서,

(*E*)-1-(3-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 2) 및 (*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4) 중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증 및 만성 간질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

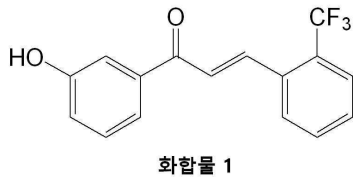
제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 신경 퇴행성 질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중, 루게릭병, 픽크병, 헌팅톤병, 다발성 경화증 및 치매로 이루어진 군에서 선택된 질환인 것을 특징으로 하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증 및 만성 간질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

하기 화학식 3으로 표시되는 (*E*)-1-(3-히드록시페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 1) 및 (*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4) 중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 3]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증, 만성 간 질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미토콘드리아는 세포에서 에너지 대사의 중추를 이루는 세포 내 소기관 중 하나로, 진핵세포의 특징인 핵막으로 둘러싸여 있다. 또한, 미토콘드리아는 세포의 에너지 생산 공장으로도 설명되기도 하는데, 이는 세포에 필요한 대부분의 세포 에너지인 ATP가 생성되기 때문이다. 이러한 ATP 생산과정을 세포호흡이라 하기도 하며, 호흡이 활발히 일어날수록 미토콘드리아가 활성화된다.

[0003] 호흡은 생명체가 영양소를 분해하여 생활에 필요한 에너지를 얻는 작용을 말한다. 세포의 호흡은 세포내 여러 단계의 산화 과정을 거쳐 분해되는 복잡한 과정으로서, 해당과정, TCA 회로 및 전자 전달계의 과정을 거친다. 미토콘드리아의 호흡은 전자 전달 사슬(electron transport chain, ETC)을 통해 산소를 소비하고, 이산화탄소를 생성하는 필수적인 과정이며, 총 산소 소모율 중 약 85~90%를 ATP의 합성에 필요한 산화적 인산화를 위해 사용하는 것으로 알려져 있다(Korzeniewski, B., Biochem Mol Biol Int., 39(2), 415-419, 1996).

[0004] 미토콘드리아는 세포에 필요한 에너지를 공급할 뿐만 아니라 신호전달, 세포분화, 세포사멸 등과 같은 다양한 조절에 관여하므로, 미토콘드리아의 기능 이상은 다양한 질환의 원인이 될 수 있으며, 미토콘드리아의 기능 이상은 산소 소모율을 변화시킨다(Hu, Y. et al., Cell Res., 22(2), 399-412, 2012; Kwon, J. et al., EMBO Rep., 13(2), 150-156, 2012; Resseguie, E. A. et al., Redox Biol., 176-185, 2015).

[0005] 미토콘드리아의 기능 이상과 관련된 질환으로서, 알츠하이머병(Onyango, I. et al., J Alzheimers Dis., 9(2), 183-193, 2006; Dumont, M. et al., J Alzheimers Dis., 20(Suppl 2), S633-643, 2010), 파킨슨병(Winkhofer, K. F. et al., Biochim Biophys Acta., 1802(1), 29-44, 2010; Luo, Y. et al., Int J Mol Sci., 16(9), 20704-20730, 2015), 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome, Filler, K. et al., BBA Clin., 1, 12-23, 2014; Myhill, S. et al., Int J Clin Exp Med., 6(1), 1-15, 2013), 섬유근육통(fibromyalgia, Cordero, M. D. et al., Neuro Endocrinol Lett., 31(2), 169-173, 2010; Cordero, M. D. et al., Arthritis Res Ther., 12(1), R17, 2010), 자가면역질환(Lopez-Armada, M. J. et al., Mitochondrion, 13(2), 106-118, 2013; Andrews, H. E. et al., Med Hypotheses., 64(4), 669-677, 2005), 당뇨병(Green, K. et al., Diabetes, 53(suppl 1), S110-S118, 2004; Kim, J. A. et al., Circ Res., 102(4), 401-414, 2008) 등이 선행문헌에 보고되었다.

[0006] 특히, 선행문헌 [Borghammer, P. et al., J Neurol Sci., 313(1-2), 123-128, 2012]을 참고하면, 파킨슨병 환자의 대뇌에서 산소 소모율이 감소되었다고 보고하였으며, 선행문헌 [Kanai, H. et al., Am J Kidney Dis., 38(4 Suppl 1), S129-133, 2001; Dam, G. et al., Hepatology, 57(1), 258-265, 2013]에는 만성 신부전 환자 및 간성뇌증 환자의 대뇌에 산소 대사가 감소되어 있다고 보고하였고, 선행문헌 [Kamada, T. et al., Dig Dis Sci., 31(2), 119-124, 1986]에는 만성 간질환 환자의 간세포의 산소 소모율이 감소되었음을 보고하였다. 또한, 선행문헌 [Ben-Shachar, D., J Neurochem., 83(6), 1241-1251, 2002; Flemmen, G. et al., Medicine(Baltimore), 94(44), e1914, 2015] 등에는 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder), 조현병(schizophrenia)과 같은 정신질환이 미토콘드리아 이상과 관련이 되어져 있음을 보고하였고, 약물중독(drug addiction)의 경우, 대마초, 암페타민에 의한 약물중독 환자의 산소 소모가 감소되어 있음을 보고하였다. 이에, 상기와 같은 미토콘드리아의 기능 이상과 관련된 질환을 치료하기 위한 방법으로서, 산소 소모

율을 증가시키는 약물에 대한 연구가 요구된다.

- [0007] 신경 퇴행성 질환(neurodegenerative disease)은 신경변성질환라고도 하며, 정상적인 노화의 과정과는 달리 비 정상적인 신경세포의 죽음에 의하여 뇌나 척수에 이상이 생겨 인지능력, 보행능력, 운동능력이 감소하게 되는 질환으로, 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중 등이 포함된다(Sagara, Y. et al., Free Radic Biol Med., 24(9), 1375-1389, 1998; Jeong, G. S. et al., Biol Pharm Bull., 32(5), 945-949, 2009; Parfenova, H. et al., Am J Physiol Cell Physiol., 290(5), 1399-1410, 2006; Ha, J. S. et al., Neurosci Lett., 393, 165-169, 2006).
- [0008] 신경 퇴행성 질환 중 대표적인 질환인 파킨슨병(parkinson's disease)은 중뇌의 흑질(substantia nigra) 부위에 신경전달물질인 도파민을 만들어 내는 세포가 갑자기 퇴화되거나 그 수가 크게 감소하여 발생하는 신경계의 만성 진행성 퇴행성 질환으로서, 대표적인 난치성 질환이다. 파킨슨병은 신경전달물질의 도파민이 감소함으로써 신경전달체계 전체의 균형이 무너지고, 그 결과로서 파킨슨병의 대표적인 증상인 떨림증(tremor), 경직(rigidity), 운동완서(bradykinesia), 자세의 불안정(postural instability) 등의 증상이 나타난다.
- [0009] 만성 신부전(chronic renal failure)은 3개월 이상 신장이 손상되어 있거나 신장 기능 감소가 지속적으로 나타나는 질병으로, 다양한 원인에 의해 신장의 기능이 정상 35~50%까지 감소하더라도 별다른 전신증상을 일으키지 않는다. 그러나 신장의 기능이 노폐물의 배설과 전해질 농도 조절이라는 가장 기본적인 기능조차 제대로 하지 못할 정도로 심하게 나빠지면 신부전 상태에 이르게 된다. 신장 기능 저하가 진행되어 말기 신부전에 도달한 경우에는 식이 요법이나 약물 요법만으로는 치료가 불가능하므로, 신장의 기능을 대신해 줄 수 있는 혈액투석, 복막투석이나 신장 이식을 받아야 한다.
- [0010] 간성뇌증(hepatic encephalopathy)은 간 기능 장애가 있는 환자에서 의식이 나빠지거나 행동의 변화가 생기는 것을 말한다. 평소의 성격이나 행동이 약간 변하는 것부터 시작하여 의식 상태가 수시로 달라지거나 밤낮이 바뀌는 경우, 심하게는 통증에도 반응이 없는 깊은 혼수상태까지 다양한 양상을 보일 수 있다. 간성뇌증이 발생하면 상당수에서는 회복되지만, 초기에 회복되지 못하고 깊은 혼수상태가 되면 매우 더디게 회복되거나 치료에 반응을 하지 않는 경우도 있다. 초기에 잠을 잘 자지 못하거나 평소와 다른 행동 등을 하는 것으로 시작될 때 이를 발견하고 적절하게 치료하는 것이 중요하다. 간성뇌증이 의심될 때에는 암모니아가 빠져나가도록 설사약을 먹거나 관장을 하여 대변을 많이 보게 하는 것이 핵심적 치료 방법이며 아미노산 체제를 투여하거나 다른 약제를 투여해 볼 수도 있고, 만성 간성뇌증이 잘 회복되지 않을 경우 이의 치료를 위하여 간이식을 생각해볼 수 있다.
- [0011] 만성 간질환(chronic liver diseases)은 일반적으로 간에 염증이 생기는 간염이 간질환의 대부분을 차지하며, 양상에 따라 급성 간염과 만성 간염, 원인에 따라 바이러스성 간염, 알콜성 간염, 약물성 간염 등으로 나눌 수 있다. 또한, 이런 이상으로 유발되는 간질환에는 지방간, 간염, 간경변증, 간암 등이 있다. 간질환의 진행 과정의 기전은 완전히 밝혀지지 않는으나 일차적으로 지방간이 발생된 후 이차적인 세포 손상이 수반되어 지방간염 및 간경화등의 진행성 간질환으로 발전하는 것으로 생각되며, 따라서 지방간의 발생 자체를 효과적으로 제어할 수 있다면 보다 심각한 간질환의 발생을 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 간질환의 치료에는 운동이나 금주, 식이요법 등과 약물 치료를 병행하여 치료하고 있지만, 현재까지 확립된 치료방법이 없으며 근본적으로 완전한 치유가 어렵다.
- [0012] 한편, 칼콘 유도체 화합물과 관련된 선행문헌으로서, 국제공개공보 제2012-116362호에는 칼콘 유도체를 포함하는 Nrf2 활성화제가 개시되었으며, 국제공개공보 제2013-025498호에는 신경보호작용을 하는 폴리페놀 유사체가 개시되었고, 국제공개공보 제2015-187934호에는 Nrf2 활성화를 나타내는 기능성 헤테로아릴 에논 및 이의 제조방법이 개시되었다. 그러나, 본 발명과 같은 구조를 지닌 칼콘 유도체가 산소 소모율 감소를 표현형으로 갖는 질병에 대한 치료제로서의 이용 가능성에 대해서는 개시된 바 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 국제공개공보 제2012-116362호(Chalcone derivatives as Nrf2 activators, 2012년 08월 30일, 공개)
- (특허문헌 0002) 국제공개공보 제2013-025498호(Neuroprotective polyphenol analogs, 2013년 02월 21일, 공개)

(특허문헌 0003) 국제공개공보 제2015-187934호(Functionalized hetroarylenones exhibiting Nrf2 Activation and their method of use, 2015년 12월 10일, 공개)

비특허문헌

[0014]

- (비특허문헌 0001) Andrews, H. E. et al., Mitochondrial dysfunction plays a key role in progressive axonal loss in Multiple Sclerosis, Med Hypotheses., 64(4), 669-677, 2005.
- (비특허문헌 0002) Ben-Shachar, D., Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine, J Neurochem., 83(6), 1241-1251, 2002.
- (비특허문헌 0003) Borghammer, P. et al., Cerebral oxygen metabolism in patients with early Parkinson's disease, J Neurol Sci., 313(1-2), 123-128, 2012.
- (비특허문헌 0004) Cordero, M. D. et al., Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease, Arthritis Res Ther., 12(1), R17, 2010.
- (비특허문헌 0005) Cordero, M. D. et al., Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia, Neuro Endocrinol Lett., 31(2), 169-173, 2010.
- (비특허문헌 0006) Dam, G. et al., Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake, Hepatology, 57(1), 258-265, 2013.
- (비특허문헌 0007) Dumont, M. et al., Mitochondria and antioxidant targeted therapeutic strategies for Alzheimer's disease, J Alzheimers Dis., 20(Suppl 2), S633-643, 2010.
- (비특허문헌 0008) Filler, K. et al., Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature, BBA Clin., 1, 12-23, 2014.
- (비특허문헌 0009) Flemmen, G. et al., Impaired Aerobic Endurance and Muscular Strength in Substance Use Disorder Patients: Implications for Health and Premature Death, Medicine(Baltimore), 94(44), e1914, 2015.
- (비특허문헌 0010) Green, K. et al., Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes, Diabetes, 53(suppl 1), S110-S118, 2004.
- (비특허문헌 0011) Ha, J. S. et al., Glutamate-induced oxidative stress, but not cell death, is largely dependent upon extracellular calcium in mouse neuronal HT22 cells, Neurosci Lett., 393, 165-169, 2006.
- (비특허문헌 0012) Hu, Y. et al., K-ras(G12V) transformation leads to mitochondrial dysfunction and a metabolic switch from oxidative phosphorylation to glycolysis, Cell Res., 22(2), 399-412, 2012.
- (비특허문헌 0013) Jeong, G. S. et al., Cytoprotective constituents of the heartwood of Caesalpinia sappan on glutamate-induced oxidative damage in HT22 cells, Biol Pharm Bull., 32(5), 945-949, 2009.
- (비특허문헌 0014) Kamada, T. et al., Estimated hepatic oxygen consumption in patients with chronic liver diseases as assessed by organ reflectance spectrophotometry, Dig Dis Sci., 31(2), 119-124, 1986.
- (비특허문헌 0015) Kanai, H. et al., Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure: a positron emission tomography study, Am J Kidney Dis., 38(4 Suppl 1), S129-133, 2001.
- (비특허문헌 0016) Kim, J. A. et al., Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance, Circ Res., 102(4), 401-414, 2008.
- (비특허문헌 0017) Korzeniewski, B., What regulates respiration in mitochondria?, Biochem Mol Biol Int., 39(2), 415-419, 1996.
- (비특허문헌 0018) Kwon, J. et al., Assurance of mitochondrial integrity and mammalian longevity by

the p62-Keap1-Nrf2-Nqo1 cascade, EMBO Rep., 13(2), 150-156, 2012.

(비특허문헌 0019) Lopez-Armada, M. J. et al., Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response, Mitochondrion, 13(2), 106-118, 2013.

(비특허문헌 0020) Luo, Y. et al., Mitochondria: A Therapeutic Target for Parkinson's Disease?, Int J Mol Sci., 16(9), 20704-20730, 2015.

(비특허문헌 0021) Myhill, S. et al., Targeting mitochondrial dysfunction in the treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) - a clinical audit, Int J Clin Exp Med., 6(1), 1-15, 2013.

(비특허문헌 0022) Onyango, I. et al., Mitochondrial genomic contribution to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, J Alzheimers Dis., 9(2), 183-193, 2006.

(비특허문헌 0023) Parfenova, H. et al., Glutamate induces oxidative stress and apoptosis in cerebral vascular endothelial cells: contributions of HO-1 and HO-2 to cytoprotection, Am J Physiol Cell Physiol., 290(5), 1399-1410, 2006.

(비특허문헌 0024) Resseguie, E. A. et al., Hyperoxia activates ATM independent from mitochondrial ROS and dysfunction, Redox Biol., 176-185, 2015.

(비특허문헌 0025) Sagara, Y. et al., Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress, Free Radic Biol Med., 24(9), 1375-1389, 1998.

(비특허문헌 0026) Winklhofer, K. F. et al., Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease, Biochim Biophys Acta., 1802(1), 29-44, 2010.

발명의 내용

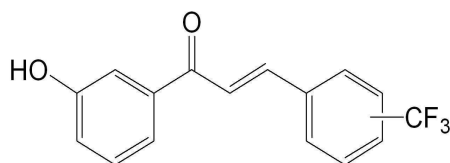
해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증, 만성 간질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

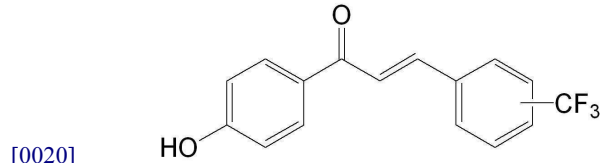
[0016] 본 발명은 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환(neurodegenerative disease), 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder), 조현병(schizophrenia), 약물중독(drug addiction), 만성 신부전(chronic renal failure), 간성뇌증(hepatic encephalopathy) 및 만성 간질환(chronic liver diseases) 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0017] [화학식 1]



[0018]

[0019] [화학식 2]



상기 용어 “광학이성질체”는 각각 R-form, S-form 또는 라세미 화합물의 형태를 포함한다.

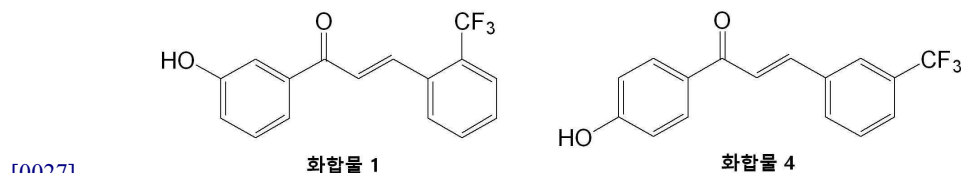
[0022] 본 발명의 칼콘 유도체 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로는, 바람직하게는 염산염, 황산염, 인산염, 브롬 화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 피로황산염, 메타인산염 등의 무기산에 의해 형성된 부가염, 시트르산염, 옥살산염, 벤조산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 프로피온산염, 숙신산염, 푸마르산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 글루타르산염, 설펜산염 등의 유기산에 의해 형성된 부가염 또는 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 등의 금속염을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0023] 또한, 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 보다 구체적으로 예시하면, (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 1), (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 2), (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 3), (E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4) 및 (E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 5)이며, 바람직하게는 (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 2) 및 (E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4)이다.

[0024] 본 발명의 상기 신경 퇴행성 질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 뇌졸중, 루게릭병, 픽크병, 헌팅톤병, 다발성 경화증 및 치매로 이루어진 군에서 선택되며, 만성 간질환은 바이러스성 간염, 알콜성 간염, 약물성 간염, 지방간, 만성 간염 및 간경변증으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0025] 또 다른 일면에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되는 (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 1) 및 (E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4) 중에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0026] [화학식 3]



[0028] 본 발명에 따른 약학 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화될 수 있다. “약학적으로 허용 가능”이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 또한, 상기 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0029] 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 텍스트로즈, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아라비아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광물유를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 안정화제, 결합제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 미결정셀룰로오스, 수크로스 또는 락토오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아르산마그네슘, 탈크 같은 활택제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 유동파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면

습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질과 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

[0030] 본 발명에 개시된 화학식 1 또는 화학식 2의 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물은 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여시간, 투여경로, 약물의 흡수, 분포 및 배설률, 사용되는 다른 약물의 종류 및 처방자의 판단 등에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0031] 본 발명은 칼콘 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 유효성분으로 포함하는 신경 퇴행성 질환, 주의력결핍 과잉행동장애, 조현병, 약물중독, 만성 신부전, 간성뇌증 및 만성 간질환 중에서 선택되는 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 칼콘 유도체 화합물을 처리하는 경우 미토콘드리아 내의 산소 소모율을 증가시키는 활성이 우수하여, 미토콘드리아의 산소 소모율 감소에 의해 야기되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 본 발명의 화합물 4를, 신경세포에 단시간으로 처리했을 때의 산소 소모율 변화(도 1A 및 1B)를 측정하여 나타낸 그래프이다.

도 2는 본 발명의 화합물 4를, 신경세포에 장시간으로 처리했을 때의 산소 소모율 변화(도 2A 및 2B)를 측정하여 나타낸 그래프이다.

도 3은 본 발명의 화합물 4를, 파킨슨병이 유도된 마우스 모델에 처리했을 때의 도파민 세포 변화에 대한 면역염색한 결과(도 3A) 및 이를 수치화 한 그래프(도 3B)이다.

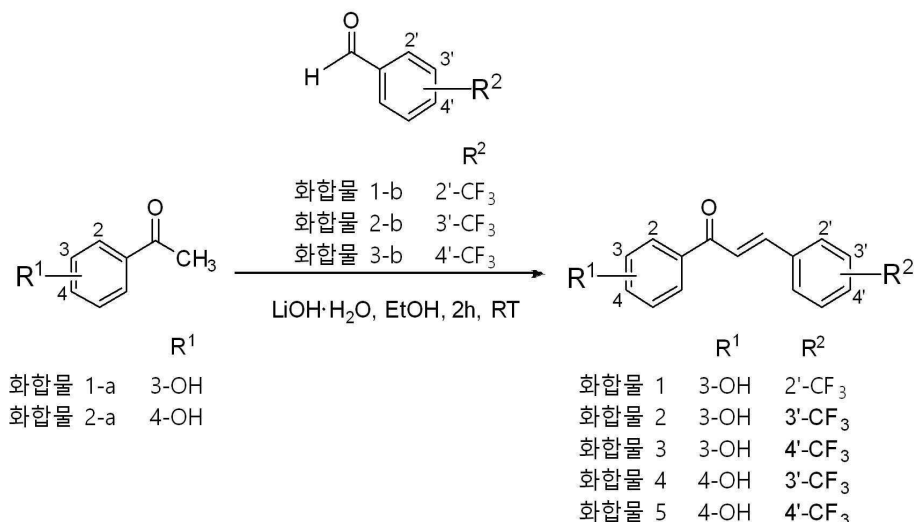
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0034] <실시예 1. 칼콘 유도체 화합물의 합성>

[0035] 하기 반응식 1을 참고하여, 본 발명의 칼콘 유도체 화합물을 제조하였다.

[0036] [반응식 1]



[0037]

[0038] 하기 표 1의 반응조건을 참고하여, 화합물 1-a 또는 2-a(1.0당량)를 에탄올에 용해시키고, LiOH·H₂O(0.2~1.0당량)를 더하여 실온에서 15분 동안 교반하였다. 15분 후, 화합물 1-b, 2-b 또는 3-b(1.0~1.2당량)를 넣고 2시간 동안 교반한 다음, 증류수(100ml)를 더하여 반응을 종결하였다. 이후, 에틸아세테이트(200ml)로 희석하고, 증류수(200ml×2회)와 브라인(200ml)으로 세척한 다음, 유기층은 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압 농축하였다. 잔여물은 실리카겔 크로마토그래피법이나 재결정을 이용하여 정제함으로써, 본 발명의 화합물 1 내지 5를 얻었다.

표 1

[0039]

화합물 번호	반응 조건	반응수율
화합물 1	화합물 1-a(0.5g, 3.67mmol), LiOH·H ₂ O(0.18mg, 4.41mmol), 화합물 1-b(0.58ml, 4.41mmol), 에탄올(15ml)	0.61g, 57%
화합물 2	화합물 1-a(0.5g, 3.67mmol), LiOH·H ₂ O(0.18mg, 4.41mmol), 화합물 2-b(0.59ml, 4.41mmol), 에탄올(15ml)	0.75g, 50%
화합물 3	화합물 1-a(0.5g, 3.67mmol), LiOH·H ₂ O(0.18mg, 4.41mmol), 화합물 3-b(0.60ml, 4.41mmol), 에탄올(15ml)	0.78g, 73%
화합물 4	화합물 1-b(5.0g, 36.7mmol), LiOH·H ₂ O(1.85g, 41.9mmol), 화합물 2-b(5.9ml, 44.0mmol), 에탄올(150ml)	1.6g, 15%
화합물 5	화합물 1-b(1.0g, 7.34mmol), LiOH·H ₂ O(0.37g, 8.81mmol), 화합물 3-b(1.2ml, 8.81mmol), 에탄올(30ml)	0.6g, 27%

[0040] <실시예 2. 칼콘 유도체 화합물의 물리화학적 특성 확인>

[0041] 실시예 2-1. (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 1)

[0042] 연한 노란색 고체;

[0043] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.10 - 7.12 (m, ArH), 7.41 (t, J = 7.88 Hz, ArH), 7.50 (s, ArH), 7.57 - 7.69 (m, ArH, trans H), 7.74 - 7.86 (m, ArH, trans H), 7.97 (s, 2ArH), 8.33 (d, J = 7.8 Hz, ArH), 9.90 (s, ArH).

[0044] 실시예 2-2. (E)-1-(3-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 2)

[0045] 흰색 고체;

[0046] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.08 (d, J = 7.88 Hz, ArH), 7.39 (t, J = 7.88 Hz, ArH), 7.51 (s, ArH), 7.69 - 7.82 (m, 3ArH, trans H), 8.05 (d, J = 15.7 Hz, trans H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, ArH), 8.34 (s,

ArH), 9.84 (s, OH).

[0047] 실시예 2-3. (*E*)-1-(3-히드록시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 3)

[0048] 연한 노란색 고체;

[0049] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.10 (d, J = 7.4 Hz, ArH), 7.40 (t, J = 7.76 Hz, ArH), 7.51 (s, ArH), 7.67 - 7.83 (m, 3ArH, trans H), 8.03 (d, J = 15.7 Hz, trans H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 2ArH), 9.86 (s, OH).

[0050] 실시예 2-4. (*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 4)

[0051] 흰색 고체;

[0052] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2ArH), 7.69 - 7.65 (m, 2ArH, trans H), 8.06 - 8.17 (m, 3ArH, trans H), 8.32 (s, ArH), 10.46 (s, OH);

[0053] ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 115.8, 124.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 270.8 Hz, CF_3), 124.6, 125.3, 126.7, 129.4, 130.2, 130.3 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 31.6 Hz, CCF_3), 131.8, 133.1, 136.5, 141.3, 162.9 (ArC, CH), 187.4 (s, CO).

[0054] 실시예 2-5. (*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온(화합물 5)

[0055] 노란 오일;

[0056] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2ArH), 7.71 - 7.81 (m, 2ArH, trans H), 8.03 - 8.11 (m, 4ArH, trans H), 10.5 (s, OH);

[0057] ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 115.9, 124.5 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 270.5 Hz, CF_3), 126.1, 129.3, 129.7, 129.9, 130.0, 130.7 (q, $J_{\text{C-F}}$ = 31.6 Hz, CCF_3), 131.8, 139.4, 141.1, 162.9 (ArC, CH), 187.4 (s, CO).

[0058] <실시예 3. 신경세포에서의 산소 소모율 측정>

[0059] 실시예 3-1. 신경세포 제조

[0060] 도파민 세포주인 SN4741은 10% FBS, 1% 글루코스, 페니실린/스트렙토마이신, 및 l-글루타민을 함유한 d-MEM 배지에서 33°C 및 5% CO_2 의 조건으로 배양하였다.

[0061] 실시예 3-2. 단시간 처리시의 산소 소모율 측정

[0062] 세포 내 미토콘드리아의 능력을 평가할 수 있는 방법으로서, Seahorse사의 XF-analyzer를 통한 산소 소모율 측정법이 알려져 있다. XF-analyzer를 이용한 산소 소모율의 변화를 측정하기 위해, 총 4개의 포트(A포트: 목적 화합물, B포트: ATPase 저해제인 올리고마이신 A, C포트: uncoupler인 CCCP(carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone), D포트: mitochondrial complex 1 저해제인 로테논(rotenone))에 각각 다른 4가지 약물을 시간차로 투여하고, 각 약물에 대한 산소 소모율 변화 결과로부터 미토콘드리아 기능을 평가하였다.

[0063] 먼저, 상기 실시예 3-1에서 배양한 도파민 세포주인 SN4741를 XF-plate에 웰 당 20000개 세포로 분주하였다. 이후, 본 발명의 화합물을 처리하지 않고, 3 rate(단, 한 번의 rate는 7분 동안 진행됨)를 측정한 다음, A포트에 목적 화합물인 본 발명의 화합물 1 내지 5를 각각 DMSO에 녹여 5 μM 의 농도로 각각 주입하고 5 rate를 측정하였다. 이때, 대조군으로는 본 발명의 화합물 대신 DMSO를 사용하였으며, 비교군으로는 비교예 1 내지 3을 각각 DMSO에 녹여 5 μM 의 농도로 각각 주입하고 5 rate를 측정하였다. 이후, B포트에는 올리고마이신 A, C포트에는 CCCP, D포트에는 로테논을 순차적으로 주입한 다음, 각각 3 rate씩 측정하여, 총 17 rate의 산소 소모율 변화를 측정하였다. 상기 산소 소모율의 변화를 측정한 결과는 하기 수식을 참고하여 계산한 다음 표 2에 나타내었고, 특히, 화합물 4를 처리한 결과의 경우에는 도 1A 및 1B에 나타내었다.

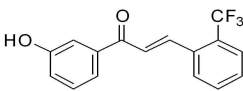
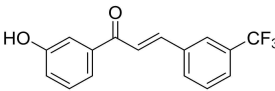
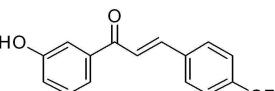
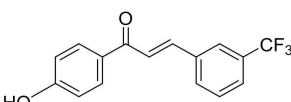
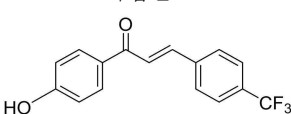
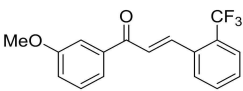
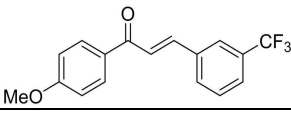
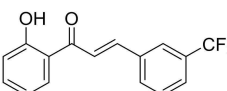
[0064] [수식]

[0065]

[0066]

$$\text{Potency} = \frac{\left(\text{약물 주입 후 OCR 값} \right) - \left(\text{DMSO로 인한 OCR 변화량} \right)}{\text{basal OCR 값}}$$

표 2

조건	potency(fold)
대조군(DMSO)	-
화합물 1 	1.2
화합물 2 	1.2
화합물 3 	1.2
화합물 4 	1.3
화합물 5 	1.2
비교예 1(10번) 	효과 없음
비교예 2(14번) 	효과 없음
비교예 3(17번) 	효과 없음

[0067] 상기 표 2 및 도 1을 참고하면, 도파민 세포에 본 발명의 화합물 1 내지 5를 처리하는 경우, 대조군 또는 비교예 1 내지 3을 처리하는 경우에 비해, 산소 소모율이 증가하였음을 확인할 수 있었다.

[0068] 특히, 본 발명의 화합물 1은 비교예 1에 비해, 산소 소모율 증가 효과가 더 높았으며, 이는 본 발명의 화합물 4와 비교예 2의 결과와도 동일한 경향임을 확인할 수 있었다. 즉, 상기와 같은 결과로부터, 칼콘 유도체 화합물의 구조에 있어서, 메톡시기 치환기를 갖는 것보다는 히드록시기 치환기를 갖는 것이, 신경 세포에서 산소 소모율의 증가 효과가 더 우수한 것임을 알 수 있었다.

[0069] 또한, 칼콘 유도체 화합물의 구조에 있어서, 히드록시기 치환기를 지녀도 ortho 위치보다는 para 또는 meta 위치의 히드록시기 치환기를 갖는 것이 산소 소모율 증가 효과가 더 우수한 것임이, 본 발명의 화합물 2 및 4와 비교예 3의 결과를 통해 알 수 있었다.

[0070] 실시예 3-3. 장시간 처리시의 산소 소모율 측정

[0071] 장시간 처리했을 때의 산소 소모율 변화를 확인하기 위해, 상기 실시예 3-1에서 배양한 도파민 세포주인 SN4741에 본 발명의 화합물 4를 2.5 μ M의 농도로 48시간 동안 전처리하고, XF-plate에 웰 당 20000개 세포로 분주하였다. 이후, 3 rate를 측정할 다음, A포트에는 올리고마이신 A, B포트에는 CCCP, C포트에는 로테논을 순차적으로 주입하고, 각각 3 rate씩 측정하였다(단, 한 번의 rate는 7분 동안 진행됨). 총 12 rate의 산소 소모율 변화를 측정하여, 본 발명의 화합물을 장시간 처리하는 경우에 대한 산소 소모율 측정 결과를 도 2A 및 2B에 나타내었다.

[0072] 도 2를 참고하면, 신경세포에 본 발명의 화합물 4를 장시간 처리하는 경우, 산소 소모율이 증가하였음을 확인할 수 있었다. 특히, 도 1 및 2를 비교하면, 신경세포에 본 발명의 화합물을 단시간 처리하는 것보다는 장시간 처리하는 것이, 보다 더 높은 최대 산소 소모율 변화를 나타내었음을 확인할 수 있었다.

[0073] <실시예 4. 파킨슨병 마우스 모델에서 도파민성 신경세포 사멸의 확인>

[0074] 10주령의 B27 마우스에 파킨슨병 마우스 모델 제작에 사용되는 신경 독성 물질인 MPTP(1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)를 20mg/kg의 용량으로, 2시간의 간격을 두고 총 4번을 복강 내 주사하였으며, MPTP의 주사 후, 3일 동안 화합물 4를 10mg/kg의 용량으로 하루 1회씩 경구 투여하였다. 이때, 대조군으로는 B27 마우스에 MPTP를 처리하지 않은 무처리군을 사용하였으며, 비교군으로는 B27 마우스에 MPTP만 처리하고 화합물 4를 처리하지 않은 MPTP 단독 처리군과 B27 마우스에 MPTP를 처리하지 않고 화합물 4만 처리한 화합물 4 단독 처리군을 사용하였다.

[0075] 이후, MPTP 주사일 기준, 일주일 후 혈액 제거(perfusion) 과정을 통해 뇌를 추출하고, 추출한 뇌 조직을 절편한 후 흑질(Substantia Nigra)과 선조체(striatum regions)를 도파민성 신경세포 표지자인 티로신수산화효소(TH, tyrosine hydroxylase) 항체로 면역 염색하여 도 3A에 나타내었고 이를 수치화 하여 도 3B에 나타내었다.

[0076] 도 3을 참고하면, MPTP 약물에 의한 파킨슨병 마우스 모델에 있어서, 본 발명의 화합물 4를 처리하는 경우, 도파민 세포의 사멸이 화합물 4를 처리하지 않은 경우에 비해, 약 2배 이상으로 억제되었음을 확인할 수 있었다.

[0077] 즉, 상기 표 2 및 도 3의 결과로부터, 본 발명의 칼콘 유도체 화합물을 도파민 세포(in vitro)에 처리하는 경우, potency 값은 1.3배 이상 증가하였고, 실제 파킨슨병 마우스 모델(in vivo)에서는 2-3배 이상의 우수한 치료 효과를 나타내어, 상기 칼콘 유도체 화합물은 파킨슨병의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0078] <실시예 5. 독성실험>

[0079] 실시예 5-1. 급성독성

[0080] 본 발명의 화합물 4((E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온)를 단기간에 과량을 섭취하였을 때 급성적(24시간 이내)으로 동물 체내에 미치는 독성을 조사하고, 치사율을 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 일반적인 마우스인 ICR 마우스를 20마리를 준비하였고, 각 군별로 10마리씩 배정하였다. 대조군에는 30% PEG-400만을 투여하고, 실험군은 상기 화합물 4를 1.0g/kg의 농도로 각각 경구 투여하였다. 투여 24시간 후에 각각의 치사율을 조사한 결과, 대조군과 상기 화합물 4를 투여한 실험군에서는 모두 생존하였다.

[0081] 실시예 5-2. 실험군 및 대조군의 장기 및 조직 독성 실험

[0082] 장기 독성 실험은 C57BL/6J 생쥐를 대상으로 동물의 각 장기(조직)에 미치는 영향을 조사하기 위하여 본 발명의 화합물 4((E)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온)를 1.0g/kg의 농도로 투여한 실험군과 용매만을 투여한 대조군의 동물들로부터 8주 후 혈액을 채취하여 GPT(glutamate-pyruvate transferase) 및 BUN(blood urea nitrogen)의 혈액 내 농도를 Select E(vital scientific NV, Netherland) 기기를 이용하여 측정하였다. 그 결과, 간독성과 관계있는 것으로 알려진 GPT와 신장독성과 관계있는 것으로 알려진 BUN의 경우, 대조군과 비교하여 실험군은 별다른 차이를 보이지 않았다. 또한, 각 동물로부터 간과 신장을 절취하여 통상적인 조직절편 제작과정을 거쳐 광학현미경으로 조직학적 관찰을 시행하였으나 특이한 이상은 관찰되지 않았다.

[0083] <제제예 1. 약학적 제제>

[0084] 제제예 1-1. 산제의 제조

[0085] 본 발명의 화합물 4((*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온)를 2g, 유당 1g을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0086] **제제예 1-2. 정제의 제조**

[0087] 본 발명의 화합물 4((*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온) 100mg, 미결정 셀룰로오스 100mg, 유당수화물 60mg, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 20mg 및 스테아르산마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0088] **제제예 1-3. 캡슐제의 제조**

[0089] 본 발명의 화합물 4((*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온) 100mg, 미결정 셀룰로오스 100mg, 유당수화물 60mg, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 20mg 및 스테아르산마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

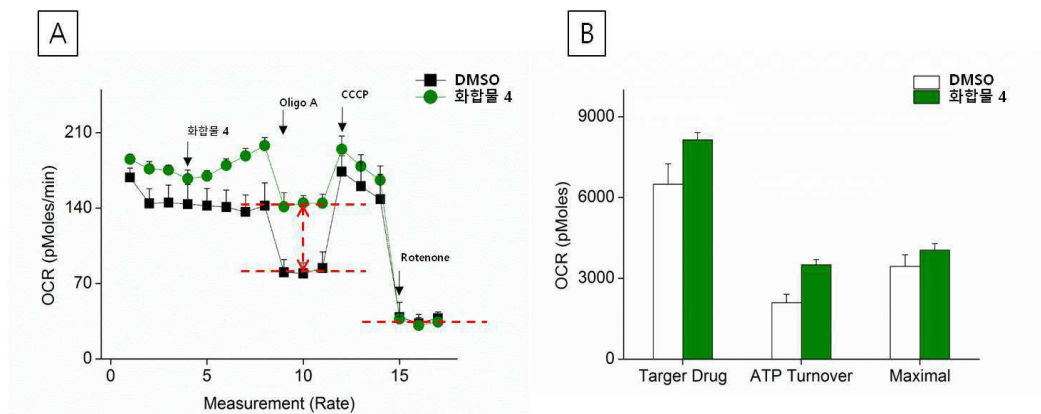
[0090] **제제예 1-4. 주사제의 제조**

[0091] 본 발명의 화합물 4((*E*)-1-(4-히드록시페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)프로프-2-엔-1-온) 10mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2mL) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

도면

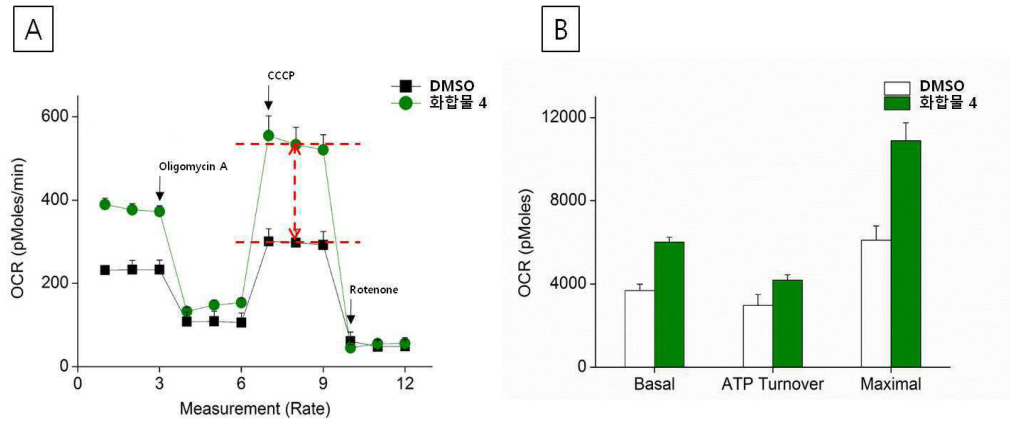
도면1

단시간 처리 결과



도면2

장시간 처리 결과



도면3

