



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0161874
(43) 공개일자 2022년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/454 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2021-0070149

(22) 출원일자 2021년05월31일

심사청구일자 2021년05월31일

(71) 출원인

주식회사 혜지호그

서울특별시 구로구 가마산로 211,3층 302호 (구로동)

주식회사 인세리브로

서울특별시 노원구 공릉로 232, 서울테크노파크 404호(공릉동, 한국과학기술대학교 내)

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

김정립

경기도 안양시 동안구 학의로 146, 201동 103호(관양동, 한가람삼성아파트)

김민섭

서울특별시 노원구 덕릉로83길 9-7, 101동 1301호(중계동, 중계 한화 꿈에그린 The FIRST)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인더웨이브

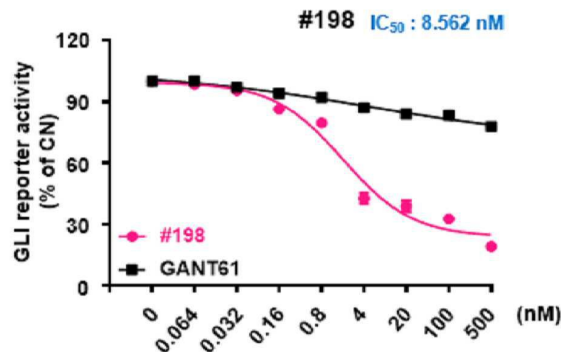
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 Gli 활성을 억제하는 이미다졸 유도체 화합물 및 이의 암 치료 용도

(57) 요약

Gli 활성을 억제하는 화합물 및 이의 암 치료 용도에 관한 것이다. 일 양상에 따른 화합물에 의하면, Gli를 억제하여 암 세포 특이적 사멸 효과를 가질 뿐만 아니라 암세포의 이동 및 침윤을 억제하여 암 전이를 억제하는 효과를 가져, 암의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물에 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/308 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

(72) 발명자

정소연

인천광역시 부평구 길주남로 175, 101동 703호(부개동, 상우신명보람아파트)

박기철

서울특별시 강북구 삼양로138길 88, 201호(수유동, 해비치빌)

허민규

경기도 용인시 수지구 수풍로 38, 201동 1104호(풍덕천동, 수지2차 삼성래미안)

김원상

서울특별시 노원구 공릉로41가길 26, 203호(공릉동, 아트하우스)

오상철

서울특별시 강남구 선릉로 120, 7동 602호(대치동, 개포1,2차 우성아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425149845
과제번호	S2832693
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	TIPS, 민간투자주도형 기술창업지원사업
연구과제명	분자모델링과 인공지능을 결합한 컴퓨팅 기반 신약개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	주식회사 인세리브로
연구기간	2019.12.01 ~ 2021.11.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1425138744
과제번호	S2757225
부처명	중소벤처기업부
과제관리(전문)기관명	중소기업기술정보진흥원
연구사업명	팁스(창업성장기술개발사업 TIPS과제)
연구과제명	소분자 화합물을 이용한 대장암 치료제 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	주식회사 헤지호그
연구기간	2019.06.01 ~ 2021.05.31

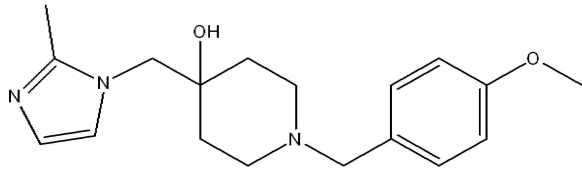
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



청구항 2

청구항 1에 있어서, Gli(glioma-associated oncogene homolog) 유전자 또는 Gli 단백질 활성을 억제하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 Gli는 Gli1 또는 Gli2인 것인, 약학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 암은 Gli가 발현되는 암인 것인, 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 암은 혈액암 또는 고형암인 것인, 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 혈액암은 백혈병, 림프종 및 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 고형암은 상기 암은 대장암, 흑색종, 폐암, 간암, 신장암, 위암, 췌장암, 직장암, 유방암, 갑상선암, 두경부암, 뇌종양, 교모세포종, 신장암, 신세포암, 방광암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것인, 약학적 조성물.

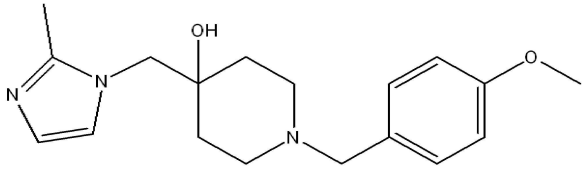
청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)인 것인, 약학적 조성물.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암전이 억제용 약학적 조성물:

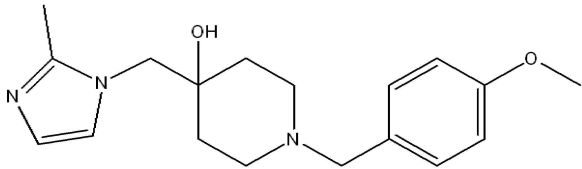
[화학식 1]



청구항 10

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품:

[화학식 1]



발명의 설명

기술 분야

[0001] Gli 활성을 억제하는 화합물 및 이의 암 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 전세계적으로 가장 보편적인 사망 원인 중의 하나로, 사망 원인의 약 12%를 차지하고 있다. 특히, 인구의 고령화와 더불어 흡연 인구의 증가 및 대기 오염으로 인해 폐암이 증가하고 있으며, 식생활이 서구화되어 고지방식의 섭취가 일반화되고, 환경 오염 물질의 급격한 증가, 음주량의 증가 등으로 대장암, 유방암, 전립선암 등이 지속적으로 증가하는 추세에 있다. 이러한 실정에서 암의 조기 예방 및 치료를 가능하게 하여 인간 건강의 증진, 건강한 삶의 질 향상 및 인류 보건 증진에 기여할 수 있는 항암 물질의 창출이 절실히 요구되고 있다.

[0003] 대표적인 항암 요법인 화학 요법(chemotherapy)은, 단독으로 또는 방사능 요법과 같은 다른 치료법과 조합하여 현재 암을 치료하기 위한 가장 효율적인 치료법으로 사용되고 있다. 그러나, 화학 요법에서 암 치료 약물의 효능은 암세포를 죽일 수 있는 능력에 따르나, 약물 사용 시 암 세포뿐만 아니라 일반적인 세포에도 작용할 수 있다는 문제가 있다.

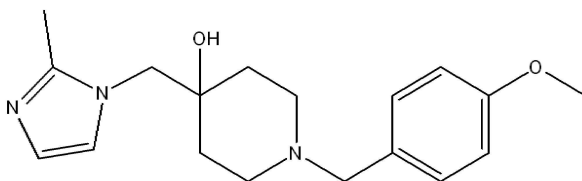
[0004] 따라서, 암세포를 특이적으로 표적하고 치료 효과가 높은 항암제가 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다:

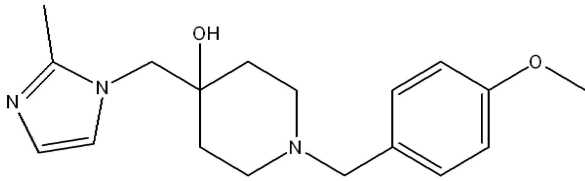
[0006] [화학식 1]



[0007]

[0008] 다른 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암전이 억제용 약학적 조성물을 제공하는 것이다:

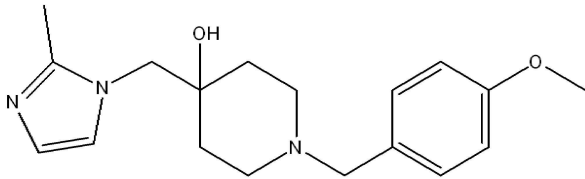
[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 또 다른 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다:

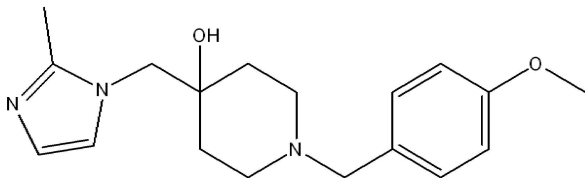
[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 또 다른 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다:

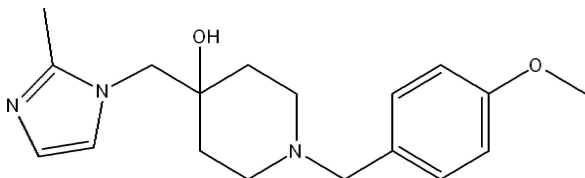
[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] 또 다른 양상은 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다:

[0018] [화학식 1]

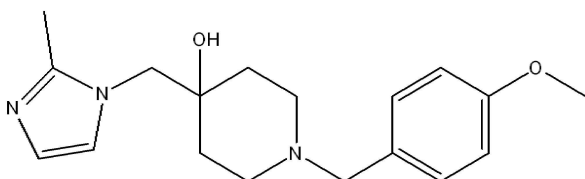


[0019]

과제의 해결 수단

[0020] 일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0021] [화학식 1]



[0022]

[0023] 상기 화학식 1으로 표시되는 화합물은 1-(4-methoxybenzyl)-4-((2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)piperidin-4-ol로 명명될 수 있고, 하기 실시예에서 #198 화합물로 지칭된다.

[0024] 본 명세서에서 용어 "Gli"는 헤지호그(Hedgehog) 신호전달의 마지막 하위 신호로 핵 안에서 전사 인자로 작용하며 암 발생에 관련 다양한 유전자를 조절하는 것으로 알려져 있다. 그 중 암 억제 유전자로 알려진 p21의 발현

을 감소시키고, 종양유전자로 알려진 cyclin D1의 발현을 증가시킨다.

- [0025] 일 구체예에 있어서, 상기 화합물은 Gli(glioma-associated oncogene homolog) 유전자 또는 Gli 단백질 활성을 억제하는 것일 수 있다. 상기 Gli는 Gli1, Gli2 및 Gli3으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것일 수 있다. 상기 화합물이 Gli의 발현을 억제시킴으로서, 하위 유전자인 p21의 발현은 증가시키고, Cyclin D1의 발현은 감소시킬 수 있다. 상기 암은 Gli가 발현되는 암일 수 있고, 이에 따라, 상기 화합물은 암을 예방 또는 치료할 수 있는 효과가 있다.
- [0026] 본 명세서에서 사용된 용어 "본 발명의 화합물"은 상기 화학식 1의 화합물 뿐만 아니라, 이의 클라드레이트(clathrates), 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 다형체를 포함하는 의미이다.
- [0027] 본 명세서에서 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 개개의 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하학적 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체 이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography, HPLC) 및 키랄 염(chiral salt)의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있고; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.
- [0028] 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용 가능한"이란 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.
- [0029] 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"이란, 일 양상에 따른 특정 화합물과 비교적 무독성인 산 또는 염기를 이용해서 조제되는 염을 의미한다. 상기 화합물이 상대적으로 산성 관능기를 포함할 때, 순수 용액 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 염기를 이러한 화합물의 중성 형태와 접촉시킴으로써 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아민, 혹은 마그네슘의 염 또는 유사한 염이 포함된다. 상기 화합물이 상대적으로 염기성 관능기를 포함할 때, 순수 용액 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 산을 이러한 화합물의 중성 형태와 접촉시킴으로써 산 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염은 염산, 브롬화 수소산, 질산, 탄산, 탄산 수소 이온, 인산, 인산 1수소 이온, 인산 2수소 이온, 황산, 황산 수소 이온, 요오드화 수소산 또는 아인산 등의 무기산의 염, 그리고 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 안식향산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 구연산, 주석산, 메탄술폰산 등의 유기산의 염을 들 수 있고, 나아가 아미노산(예를 들면 아르기닌 등)의 염 및 글루쿠론산 등의 유기산의 염도 포함된다.
- [0030] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 산성 또는 염기성 부분을 포함하는 모체 화합물로부터 통상적인 화학적 방법으로 합성할 수 있다. 일반적으로 이러한 염은 수중 또는 유기 용매 중 또는 이 2종의 혼합물 중에서, 이들 화합물의 유리산 또는 염기의 형태를 화학량론적으로 적량인 염기 또는 산과 반응시켜서 조제된다. 일반적으로 에테르, 아세트산에틸, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴 등의 비수성 매질이 바람직하다.
- [0031] 일 구체예에 있어서, 상기 암은 혈액암 또는 고형암일 수 있다.
- [0032] 상기 혈액암은 백혈병, 림프종 및 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있고, 예컨대 다발성 골수종(MM); 활동성 다발성 골수종; 무증상 다발성 골수종; 형질 세포종; 뼈의 고립 형질세포종; 골수 외 형질 세포종; 경계 골수종; 비분비성 골수종; 면역글로불린 G(IgG) 골수종; 면역글로불린 A(IgA) 골수종; 면역글로불린 M(IgM) 골수종; 면역글로불린 D(IgD) 골수종; 면역글로불린 E(IgE) 골수종; 과 이배체 다발성 골수종; 비-과이배체 다발성 골수종; 호지킨 림프종; 비호지킨 림프종; 급성 림프모구성 백혈병; 급성 골수성 백혈병; 본태성 혈소판증가증; 적혈구 증가증; 원발성 골수섬유화증; 전신 비만세포증; 만성 골수성 백혈병; 만성 호중구성 백혈병; 만성 호산구성 백혈병; 고리형 철아구 수반 불응성 빈혈; 다계통 이형성증 동반 불응성 세포감소증; 1형 과도한 모세포 수반 불응성 빈혈; 2형 과도한 모세포 수반 불응성 빈혈; 고립성 del(5q) 수반 골수이형성 증후군(MDS); MDS 미분류형; 만성 골수단핵구성 백혈병(CML); 비정형 만성 골수성 백혈병; 청소년 골수 단핵구성 백혈병; 골수증식성/골수이형성성 증후군-미분류형; B 림프모세포성 백혈병/림프종; T 림프모세포성 백혈병/림프종; 미만성 거대 B 세포 림프종; 원발성 중추 신경계 림프종; 원발성 종격동 B 세포 림프종; 버킷 림프종/백혈병; 여포 성 림프종; 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소림프구성 림프종; B 세포 전림프구성 백혈병; 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로불린 혈증; 맨틀 세포 림프종; 변연부 림프종; 이식 후 림프증식성 장애; HIV-관련 림프종; 원발성 삼출 림프종; 혈관내 거대 B 세포 림프종; 원발성 피부 원발성 피부 B 세

포 림프종; 모발 세포 백혈병; 의미불명 단일클론 감마병증; 역형성 거대세포 림프종; 혈관면역모세포 T 세포 림프종; 간비장 T 세포 림프종, B 세포 림프종, 망상내피증, 망상증, 점막 관련 림프 조직 림프종, B 세포 만성 림프구성 백혈병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 림프종모양 육아종증, 결절성 림프구 우세 호지킨 림프종, 형질 세포 백혈병, 급성 적혈병 및 적혈구 백혈병, 급성 적혈구성 골수증, 급성 적혈구 백혈병, 하일마이어-슈너병, 급성 거핵모세포 백혈병, 비만 세포 백혈병, 범골수증, 골수섬유증 동반 급성 범골수성 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 줄기 세포 백혈병, 불특정 세포 유형의 만성 백혈병증, 불특정 세포유형의 아급성 백혈병, 가속기 만성 골수성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 급성 호염기성 백혈병, 급성 호산구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 성숙화 동반 급성 골수아구성 백혈병, 급성 골수성 수지상 세포 백혈병, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격성 NK 세포 백혈병, B 세포 만성 림프 구성 백혈병, B 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 특발성 골수섬유증, 케일러병, 골수종증, 고립형 골수종, 형질 세포 백혈병, 혈관중심성 면역증식성 병변, 림프성 육아종증, 혈관면역아구성 림프절증, T-감마 림프증식성 질환, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환 및 프랭클린 병으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.

[0033]

상기 고형암은 대장암, 흑색종, 폐암, 간암, 신장암, 위암, 췌장암, 직장암, 유방암, 갑상선암, 두경부암, 뇌종양, 교모세포종, 신장암, 신세포암, 방광암, 및 전립선암, 청각 신경종(acoustic neuroma); 선암종(adenocarcinoma); 부신암(adrenal gland cancer); 항문암(anal cancer); 혈관육종(angiosarcoma)(예를 들어, 림프관육종(lymphangiosarcoma), 림프혈관내피육종(lymphangioendotheliosarcoma), 혈관육종(hemangiosarcoma)); 충수암(appendix cancer); 양성 단세포군 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy); 담도암(biliary cancer)(예를 들어, 담관 암종(cholangiocarcinoma)); 방광암(bladder cancer); 유방암(breast cancer)(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두상 암종(papillary carcinoma), 유선암(mammary cancer), 유방의 수질 암종(medullary carcinoma)); 뇌암(brain cancer)(예를 들어, 수막종(meningioma), 교모세포종(glioblastoma), 신경교종(glioblastoma)(예를 들어, 성상 세포종(astrocytoma), 핍지교종(oligodendroglioma)), 수모세포종(medulloblastoma)); 기관지암(bronchus cancer); 유암 종양(carcinoid tumor); 자궁경부암(cervical cancer)(예를 들어, 자궁경부선암종(cervical adenocarcinoma)); 융모암종(choriocarcinoma); 척색종(chordoma); 머리인두종(craniopharyngioma); 결장암(colorectal cancer)(예를 들어, 대장암(colon cancer), 직장암(rectal cancer), 직결장 선암종(colorectal adenocarcinoma)); 연결 조직암(connective tissue cancer); 상피 암종(epithelial carcinoma); 상의 세포종(ependymoma); 내피세포육종(endotheliosarcoma)(예를 들어, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 다발성 특발성 출혈 육종(multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma)); 자궁 내막암(endometrial cancer)(예를 들어, 자궁암(uterine cancer), 자궁 육종(uterine sarcoma)); 식도암(esophageal cancer)(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종(Barrett's adenocarcinoma)); 윙엄 육종(Ewing's sarcoma); 안암(ocular cancer)(예를 들어, 안내 흑색종(intraocular melanoma), 망막아종(retinoblastoma)); 가족성 과호산구증가증(familial hypereosinophilia); 담낭암(gall bladder cancer); 위암(gastric cancer)(예를 들어, 위 선암(stomach adenocarcinoma)); 위장관 기질적 종양(gastrointestinal stromal tumor; GIST); 생식세포 암(germ cell cancer); 두경부암(head and neck cancer)(예를 들어, 두경부 편평세포암종(head and neck squamous cell carcinoma), 구강암(oral cancer)(예를 들어, 구강 편평세포암종(oral squamous cell carcinoma)); 인후암(throat cancer)(예를 들어, 후두암(laryngeal cancer), 인두암(pharyngeal cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 구인두암(oropharyngeal cancer)); 중쇄병(heavy chain disease)(예를 들어, 알파쇄병(alpha chain disease), 감마쇄병(gamma chain disease), 뮤쇄병(mu chain disease)); 혈관모세포종(hemangioblastoma); 하인두암(hypopharynx cancer); 염증성 근섬유모세포 종양(inflammatory myofibroblastic tumors); 면역성 아밀로이드병증(immunocytic amyloidosis); 신장암(kidney cancer)(예를 들어, 신아세포종(nephroblastoma), 윌름 종양(Wilms' tumor)으로도 알려져 있음, 신세포암종(renal cell carcinoma)); 간암(liver cancer)(예를 들어, 간세포암(hepatocellular cancer, HCC), 악성 간암종(malignant hepatoma)); 폐암(lung cancer)(예를 들어, 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma), 소세포 폐암(small cell lung cancer, SCLC), 비소세포 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC), 폐의 선암); 평활근육종(leiomyosarcoma; LMS); 비만세포증(mastocytosis)(예를 들어, 전신성 비만세포증(systemic mastocytosis)); 근육암(muscle cancer); 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome; MDS); 중피종(mesothelioma); 골수증식성 질환(mesothelioma; myeloproliferative disorder, MPD)(예를 들어, 진성다혈구증(polycythemia Vera; PV), 본태성 혈소판 증가증(essential thrombocytosis; ET), 골수 섬유증(myelofibrosis; MF)으로도 알려진 원인불명 골수화생(agnogenic myeloid metaplasia; AMM), 만성 특발성 골수섬유증(chronic idiopathic myelofibrosis), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia, CML), 만성 호중구성 백혈병(chronic neutrophilic leukemia, CNL), 과호산구 증후군(hypereosinophilic syndrome, HES)); 신경아세포종

(neuroblastoma); 신경 섬유종(neurofibroma)(예를 들어, 신경 섬유종증(neurofibromatosis, NF) 타입 1 또는 타입 2, 신경초종증(schwannomatosis)); 신경내분비암(neuroendocrine cancer)(예를 들어, 위장관 췌장 신경내분비 종양(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; GEP-NET), 카르시노이드 종양(carcinoid tumor)); 골육종(osteosarcoma)(예를 들어, 골암(bone cancer)); 난소암(ovarian cancer)(예를 들어, 낭포선암(cystadenocarcinoma), 난소 배아 암종(ovarian embryonal carcinoma), 난소 선암(ovarian adenocarcinoma)); 유두상 선암(papillary adenocarcinoma); 췌장암(pancreatic cancer)(예를 들어, 췌장 선암(pancreatic adenocarcinoma), 유두상 점액성 종양 유관(intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN), 도세포 종양(Islet cell tumors)); 음경암(penile cancer)(예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병(Paget's disease)); 송과체종(pinealoma); 원시 신경외배엽성 종양(primitive neuroectodermal tumor; PNT); 혈장세포 종양형성(plasma cell neoplasia); 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome); 상피내 신생물(intraepithelial neoplasm); 전립선암(prostate cancer)(예를 들어, 전립선 선암(prostate adenocarcinoma)); 직장암(rectal cancer); 횡문근육종(rhabdomyosarcoma); 침샘암(salivary gland cancer); 피부암(skin cancer)(예를 들어, 편평세포암종(squamous cell carcinoma, SCC), 각질극세포종(keratoacanthoma, KA), 흑색종(melanoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma, BCC)); 소장암(small bowel cancer)(예를 들어, 충수암(appendix cancer)); 연조직 육종(soft tissue sarcoma)(예를 들어, 악성 섬유성조직구종(malignant fibrous histiocytoma, MFH), 지방 육종(liposarcoma), 악성 말초신경초종(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), 연골육종(chondrosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma)); 피지선 암종(sebaceous gland carcinoma); 소장암(small intestine cancer); 땀샘 암종(sweat gland carcinoma), 활막종(synovioma), 고환암(testicular cancer)(예를 들어, 정소피종(seminoma), 고환 배아 암종(testicular embryonal carcinoma)); 갑상선암(thyroid cancer)(예를 들어, 갑상선의 유두상 암종(papillary carcinoma of the thyroid), 유두상 갑상선 암종(papillary thyroid carcinoma, PTC), 갑상선 수질암(medullary thyroid cancer)); 요도암(urethral cancer); 질암(vaginal cancer); 및 외음부암(vulvar cancer)(예를 들어, 외음부의 파제트병(Paget's disease))로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.

[0034] 일 구체예에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(TNBC)일 수 있다.

[0035] 본 명세서에서 용어 "예방"은 일 양상에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 개체의 암을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 용어 "치료"는 일 양상에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 개체의 암에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미할 수 있다.

[0037] 상기 약학적 조성물은 유효성분을 단독으로 포함하거나, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하여 약학적 조성물로 제공될 수 있다.

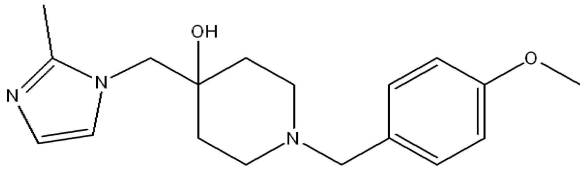
[0038] 구체적으로, 상기 담체는 예를 들어, 콜로이드 현탁액, 분말, 식염수, 지질, 리포솜, 미소구체(microspheres) 또는 나노 구형입자일 수 있다. 이들은 운반 수단과 복합체를 형성하거나 관련될 수 있고, 지질, 리포솜, 미세입자, 금, 나노입자, 폴리머, 촉합 반응제, 다당류, 폴리아미노산, 텐드리머, 사포닌, 흡착 증진 물질 또는 지방산과 같은 당업계에 공지된 운반 시스템을 사용하여 생체 내 운반될 수 있다.

[0039] 상기 약학적 조성물이 제제화될 경우에는 통상적으로 사용하는 유효제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있고, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 유효제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propyleneglycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 제라틴 등이 사용될 수 있고, 점안제 형태로 제조 시 공지의 희석제 또는 부형제 등이 사용될 수 있다.

[0040] 또한, 일 양상에 있어서, 상기 약학적 조성물은 단독 투여 또는 다른 항암제와 병용 투여되는 것일 수 있다.

- [0041] 상기 약학적 조성물은 종래에 알려져 있는 암의 예방 또는 치료용 조성물 또는 기존의 다른 항암제와 혼합되어 제공될 수 있고, 상기 다른 항암제는 종래에 알려져 있는 암의 예방 또는 치료용 조성물, 기존의 항암제 또는 새롭게 개발되는 항암제일 수 있다.
- [0042] 상기 약학적 조성물이 암의 예방 또는 치료 효과를 가지는 다른 항암제를 포함하는 경우, 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양이 혼합되는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "병용 요법" 또는 "병용 치료(combined treatment)" 또는 "병용하여(in combination)"는 적어도 2개의 별개의 치료제들을 사용한 임의 형태의 동시 또는 병행 치료를 지칭한다.
- [0044] 병용 요법의 성분들은 동시에, 순차적으로 또는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 성분들은 상이한 복용량으로 또는 상이한 투여 빈도로 또는 상이한 경로를 통해 적절한 방식으로 투여될 수 있다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 용어 "동시에 투여되는"은 특별히 제한되지 않으며, 병용 요법의 성분들이 예를 들면 혼합물로서 또는 즉시 이어지는 순서로 실질적으로 동시에 투여되는 것을 의미한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 용어 "순차적으로 투여되는"은 특별히 제한되지 않으며, 병용 요법의 성분들이 동시에 투여되지 않고, 투여 사이에 특정한 시간 간격을 두고 하나씩 차례로 또는 무리지어 투여됨을 의미한다. 시간 간격은 병용 요법의 성분들의 각각의 투여 사이에서 동일하거나 상이할 수 있으며, 예를 들면, 2분 내지 96시간, 1일 내지 7일 또는 1주, 2주 또는 3주의 범위에서 선택될 수 있다. 일반적으로, 투여 사이의 시간 간격은 수 분 내지 수 시간, 예를 들면 2분 내지 72시간, 30분 내지 24시간, 또는 1 내지 12시간 범위일 수 있다. 추가의 예는 24 내지 96시간, 12 내지 36시간, 8 내지 24시간, 및 6 내지 12시간 범위의 시간 간격을 포함한다.
- [0047] 본 명세서에서 용어 "투여"란 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, "개체"란 암을 보유할 수 있는 인간을 포함한 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 생물을 의미한다. 구체적인 예로, 인간을 포함한 포유 동물일 수 있다.
- [0048] 상기 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다.
- [0049] 상기 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택할 수 있다.
- [0050] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0051] 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 내지 400 mg/kg/day로, 구체적으로 1 내지 400 mg/kg/day, 1 내지 300 mg/kg/day, 1 내지 250 mg/kg/day, 100 내지 400 mg/kg/day, 100 내지 300 mg/kg/day, 100 내지 250 mg/kg/day, 150 내지 400 mg/kg/day, 150 내지 300 mg/kg/day 또는 150 내지 250 mg/kg/day로 투여될 수 있다.
- [0052] 상기 약학적 조성물의 투여는 하루에 한 번 투여되는 것일 수도 있고, 수 회 나누어 투여되는 것일 수도 있다. 구체적으로 7일 기준 6일 투여 후 1일 휴식, 5일 투여 후 2일 휴식 또는 4일 투여 후 3일 휴식 주기로 투여되는 것일 수 있고, 보다 구체적으로 5일 투여 후 2일 휴식 주기로 투여되는 것일 수 있다.
- [0053] 구체적으로, 상기 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성율, 배설 속도, 질병 종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라 증감될 수 있다.
- [0054] 다른 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암전이 억제용 약학적 조성물을 제공한다:

[0055] [화학식 1]



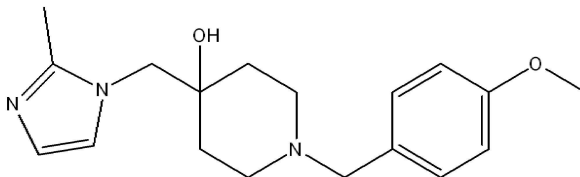
[0056]

[0057] 암은 비정상적이고 비제어성을 가지는 무질서한 세포증식의 산물이다. 특히, 파괴적인 성장성, 침투성 및 전이성이 있다면 악성으로 분류된다. 암환자의 주된 사망요인은 초기 종양에 의한 것이 아니고 암세포의 다른 조직으로의 전이에 의한 것이다. 암세포의 전이과정을 살펴보면, 먼저 원발종양으로부터 전이성 암세포가 떨어져 나와 정상조직의 간질과 기저막과 같은 지지구조체로 침윤해 들어가서 다른 목표 조직의 모세혈관 벽에 부착하고 세포외기질과 기저막을 분해한 후 모세혈관으로 유출, 새로운 조직에서 혈관 신생이 동반되어 이차종양이 형성되는 것이다. 따라서, 전이과정은 이동 (migration), 부착 (adhesion), 침윤 (invasion) 등의 주요 단계로 구성되어 있으며, 이중에서 어느 하나를 막을 수 있다면 암전이를 억제할 수 있다.

[0058] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 암세포의 이동 또는 침윤을 억제하여 암전이를 효과적으로 억제할 수 있다.

[0059] 또 다른 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다:

[0060] [화학식 1]



[0061]

[0062] 본 명세서에서 용어 "식품학적으로 허용 가능한"이란 상기 화합물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.

[0063] 본 명세서에서 용어 "식품학적으로 허용 가능한 염"이란, 일 양상에 따른 특정 화합물과 비교적 무독성인 산 또는 염기를 이용해서 조제되는 염을 의미하며, "염"에 관한 전술한 범위 내일 수 있다.

[0064] 본 명세서에서 용어 "개선"이란 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들어, 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미할 수 있다. 이때, 상기 건강기능식품은 암의 예방 또는 개선을 위하여 해당 질환의 발병 단계 이전 또는 발병 후, 치료를 위한 약제와 동시에 또는 별개로 사용될 수 있다.

[0065] 상기 건강기능식품에서, 유효성분은 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, 식품 또는 음료의 제조 시에 상기 건강기능식품은 원료에 대하여 구체적으로 약 15 중량% 이하, 보다 구체적으로 약 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있다.

[0066] 상기 건강기능식품은 담체, 희석제, 부형제 및 첨가제 중 하나 이상을 더 포함하여 정제, 환제, 산제, 과립제, 분말제, 캡슐제 및 액제 제형으로 이루어진 군에서 선택된 하나로 제형될 수 있다. 일 양상에 따른 화합물을 첨가할 수 있는 식품으로는, 각종 식품류, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽제, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강기능성 식품류 등이 있다.

[0067] 상기 담체, 부형제, 희석제 및 첨가제의 구체적인 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 솔비톨, 만니톨, 에리스리톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로즈, 물, 설탕시럽, 메틸셀룰로즈, 메틸하이드록시 벤조에이트, 프로필하이드록시 벤조에이트, 활석, 스테아트산 마그네슘 및 미네랄 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있다.

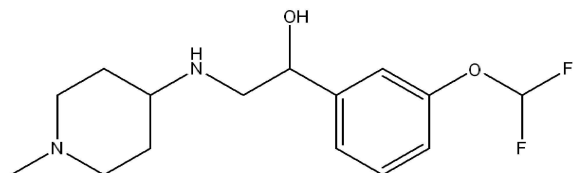
[0068] 상기 건강기능식품은 상기 유효성분을 함유하는 것 외에 특별한 제한없이 다른 성분들을 필수 성분으로서 함유

할 수 있다. 예를 들어, 통상의 음료와 같이 여러 가지 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 당 알코올일 수 있다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다.

[0069] 상기 외에도, 일 양상에 따른 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (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. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있으며, 이러한 첨가제의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다.

[0070] 또 다른 양상은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0071] [화학식 2]

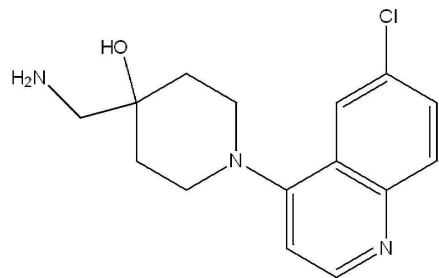


[0072]

[0073] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 1-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-2-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)ethanol 로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #168 화합물로 지칭된다.

[0074] 또 다른 양상은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0075] [화학식 3]

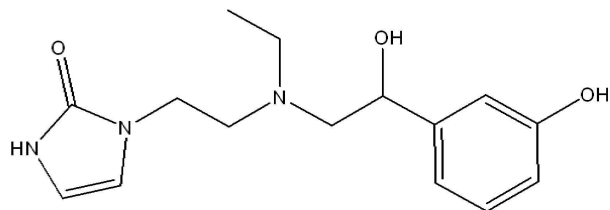


[0076]

[0077] 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 4-(aminomethyl)-1-(6-chloroquinolin-4-yl)piperidin-4-ol로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #21 화합물로 지칭된다.

[0078] 또 다른 양상은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0079] [화학식 4]



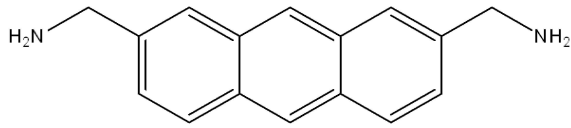
[0080]

[0081] 상기 화학식 4로 표시되는 화합물은 1-(2-{ethyl[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]amino}ethyl)-2,3-

dihydro-1H-imidazol-2-one로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #124로 지칭된다.

[0082] 또 다른 양상은 하기 화학식 5로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0083] [화학식 5]

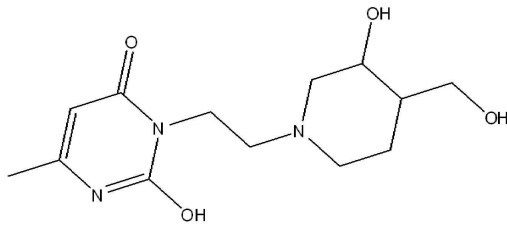


[0084]

[0085] 상기 화학식 5로 표시되는 화합물은 1,8-Anthracenedimethanamine로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #129로 지칭된다.

[0086] 또 다른 양상은 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0087] [화학식 6]

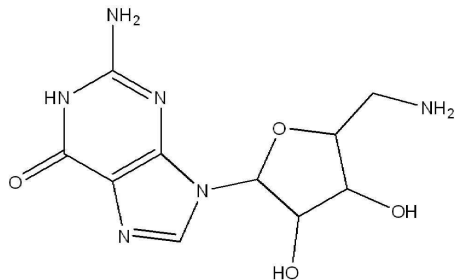


[0088]

[0089] 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물은 3-(2-[trans-3-hydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]ethyl)-6-methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #85로 지칭된다.

[0090] 또 다른 양상은 하기 화학식 7로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0091] [화학식 7]

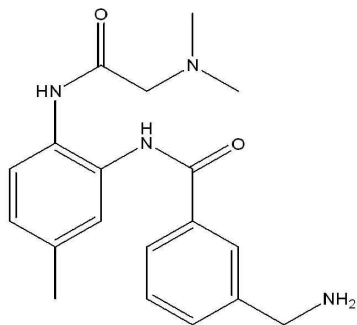


[0092]

[0093] 상기 화학식 7로 표시되는 화합물은 2-amino-9-(5-(aminomethyl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-1H-purin-6(9H)-one으로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #141로 지칭된다.

[0094] 또 다른 양상은 하기 화학식 8로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0095] [화학식 8]

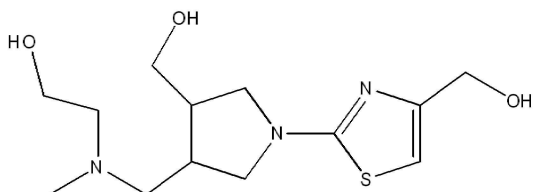


[0096]

[0097] 상기 화학식 8로 표시되는 화합물은 3-(aminomethyl)-N-{2-[2-(dimethylamino)acetamido]-5-methylphenyl}benzamide으로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #101로 지칭된다.

[0098] 또 다른 양상은 하기 화학식 9로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0099] [화학식 9]

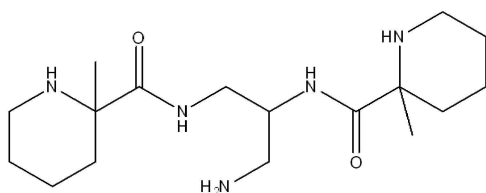


[0100]

[0101] 상기 화학식 9로 표시되는 화합물은 2-({[(3R,4R)-4-(hydroxymethyl)-1-[4-(hydroxymethyl)-1,3-thiazol-2-yl]pyrrolidin-3-yl]methyl}(methyl)amino)ethan-1-ol으로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #196으로 지칭된다.

[0102] 또 다른 양상은 하기 화학식 10으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0103] [화학식 10]

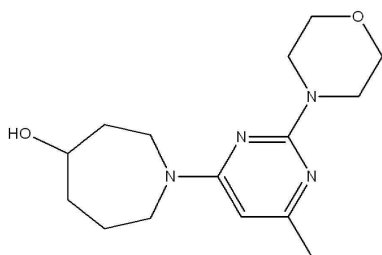


[0104]

[0105] 상기 화학식 10으로 표시되는 화합물은 N-{1-amino-3-[(2-methylpiperidin-2-yl)formamido]propan-2-yl}-2-methylpiperidine-2-carboxamide으로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #29으로 지칭된다.

[0106] 또 다른 양상은 하기 화학식 11로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0107] [화학식 11]



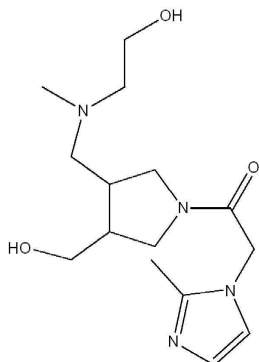
[0108]

[0109] 상기 화학식 11로 표시되는 화합물은 N-{1-amino-3-[(2-methylpiperidin-2-yl)formamido]propan-2-yl}-2-

methylpiperidine-2-carboxamide으로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #97으로 지칭된다.

[0110] 또 다른 양상은 하기 화학식 12로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0111] [화학식 12]

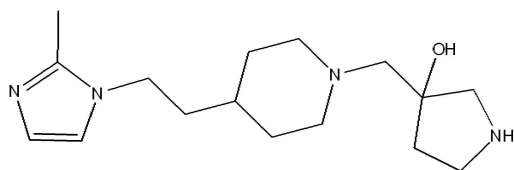


[0112]

[0113] 상기 화학식 12로 표시되는 화합물은 1-(3-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethanone으로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #188로 지칭된다.

[0114] 또 다른 양상은 하기 화학식 13으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0115] [화학식 13]

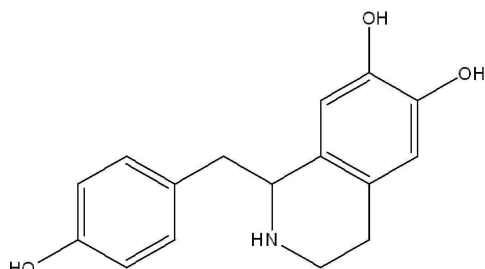


[0116]

[0117] 상기 화학식 13으로 표시되는 화합물은 3-({4-[2-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)ethyl]piperidin-1-yl}methyl)pyrrolidin-3-ol로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #89로 지칭된다.

[0118] 또 다른 양상은 하기 화학식 14로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0119] [화학식 14]



[0120]

[0122] 상기 화학식 14로 표시되는 화합물은 1-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,7-diol로 명명될 수 있고 하기 실시예에서 #110으로 지칭된다.

[0123] 상기 화학식 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1으로 표시되는 화합물과 동일하게 Gli를 억제하여 암 예방 또는 치료 효과가 있는 것일 수 있다.

[0124] 상기 발명에 대해 기술한 용어 및 방법 등은 각 발명들 간에 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0125] 일 양상에 따른 화합물에 의하면, Gli를 억제하여 암 세포 특이적 사멸 효과를 가질 뿐만 아니라 암세포의 이동 및 침윤을 억제하여 암 전이를 억제하는 효과를 가져, 암의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물에 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0126] 도 1은 #198 화합물의 Gli 억제능을 확인한 Gli Reporter assay 분석 결과 그래프이다.

도 2는 정상세포인 MRC-5에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이다.

도 3은 정상세포인 PBMC에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이다.

도 4는 정상세포인 VERO에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이다.

도 5는 정상세포인 WI-38에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이다.

도 6은 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 7은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 8은 대장암 세포인 HT-29에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 9는 흑색종 세포인 SK-MEL-3에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 10은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 11은 흑색종 세포인 A375에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 12는 췌장암 세포인 PANC-1에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 13은 대장암 세포인 HT-29에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 14는 흑색종 세포인 SK-MEL-3에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 15는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 16은 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 17은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 18은 대장암 세포인 HT-29에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 19는 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 20은 흑색종 세포인 A375에서 #198, #168, #21 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 21은 흑색종 세포인 A375에서 #198, #168, #21 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 22는 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 23은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198, #168, #21 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 24는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198, #168, #21 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 25는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 26은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198, #168, #21 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 27은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198, #168, #21 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 28은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 29는 흑색종 세포인 A375에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 30은 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 31은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 32는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도 33은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.

도 34는 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0127] 이하에서는 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하고자 하나, 이는 예시적인 것에 불과할 뿐 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다. 아래 기재된 실시예들은 발명의 본질적인 요지를 벗어나지 않는 범위에서 변형될 수 있음은 당 업자들에게 있어 자명하다.

[0129] 실시예 1. 가상 스크리닝(virtual screening)을 통한 히트 화합물(hit compound) 발굴

[0130] 가상 스크리닝을 통해 도출한 화합물 중 Gli 단백질질을 억제할 가능성이 있는 화합물을 선별하였다.

[0131] 구체적으로, ZINC19 데이터베이스에서 3D 구조를 이용하였고, 먼저 Gli 단백질의 구조를 분석하여 결합 부위의 특징을 고려해 약 480만개의 리간드 라이브러리를 구성하였고, 그 중 데이터베이스에 있는 81종의 화합물을 주 문하여, 실시예 2에 있는 Gli reporter assay를 통한 Gli1 억제능 실험을 확인하여 TOP 14를 선정하였다. 그 후 TOP 14를 농도별로 처리하여 Gli reporter assay를 실시하여 TOP 3를 선정하였다.

[0132] 상기 선정된 14개의 히트 화합물은 하기에서 각각 #129, #21, #85, #141, #101, #196, #29, #97, #89, #124, #110, #168, #198 및 #188로 표시된다.

[0134] 실시예 2. Gli Reporter assay를 통한 Gli 억제능 확인

- [0135] 상기 선정된 14개의 히트 화합물이 Gli 억제능이 있는지 확인하기 위해, Gli Reporter assay를 수행하였다.
- [0136] 구체적으로, Gli Repoter-NIH3T3 cell line은 BPS Bioscience(CA, USA)로부터 구입하여 사용하였다. Gli 전사 활성을 가진 NIH3T3-Gli 세포를 96 well plate에 2.5×10^4 cell/mL 세포 농도로 분주한 후, 18 시간이 지나고, 상기 세포에 상기 14개의 히트 화합물 각각을 0 부터 500 nM 까지 농도별로 처리하였다, 1 시간 후 소닉 헤지호그 펩타이드(Sonic hedgehog peptide)를 처리하고 24 시간동안 인큐베이션 하였다. 다음으로 Reporter assay kit(Promega, WI, USA)를 사용하여 luminescence를 통해 Gli1 Reporter activity(%) 측정하였다. 이때, 양성 대조군으로는 Gli 억제제인 GANT 61을 사용하였다.
- [0137] IC₅₀값을 하기 표 1에 나타내었고, #198, #168, #21 화합물이 Gli를 가장 높게 억제하는 것으로 나타났다.
- [0138] 도 1은 #198 화합물의 Gli 억제능을 확인한 Gli Reporter assay 분석 결과 그래프이다.

표 1

[0139]

Rank	화합물 번호	IC ₅₀ (nM)
1	198	8.562
2	168	16.0
3	21	27.8
4	124	122.2
5	85	211.7
6	188	229.7
7	29	350.2
8	89	392.9
9	141	728.9
10	129	894.8
11	196	1251
12	110	3321
13	101	26417
14	97	41738
양성 대조군	GANT61	60231

[0141]

실시예 3. 세포 독성 확인

[0142]

상기 선정된 히트 화합물이 정상세포 및 암 세포에 대하여 세포 독성이 있는 지 확인하기 위한 실험을 다음과 같이 수행하였다.

[0143]

구체적으로, 정상세포로는 섬유아세포인 MRC-5, VERO, WI-38 및 말초 혈액 단핵세포인 PBMC를 사용하였고, 암 세포로는 대장암 세포인 HT29, 흑색종 세포인 SK-MEL-3 및 A375, 췌장암 세포인 PANC-1, AsPC-1, MIA-PaCa 및 BxPC-3, 유방암 세포인 MDA-MB-231을 사용하였다. 양성 대조군으로는 Gli 억제제인 GANT 61을 사용하였다.

[0144]

정상세포를 세포 배양용 96-well plate 에 5 ~ 6,000개/well에 세포를 분주하고 24시간동안 안정화 시켰다. 그 다음 GANT 61 및 상기 14개 히트 화합물 중에서 #21, #168, # 198 화합물 각각을 1 내지 50 uM 까지 농도별로 처리하고, 24시간 동안 인큐베이션 하였다. 24시간 후 WST-1 (water soluble tetrazolium salt)를 media에 1/10 희석하여 100 μL씩 분주하고 37℃에서 2시간 동안 다시 배양하였다. 배양이 끝난 다음 ELISA reader로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0145]

암세포는 세포 배양용 96-well plate 에 5 ~ 6,000개/well에 세포를 분주하고 24시간동안 안정화 시켰다. 그 다음 GANT 61 및 상기 14개 히트 화합물 중에서 #21, #85, #97, #101, #110, #124, #129, #141, #168, #198 각각을 2 내지 50 uM 까지 농도별로 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션 하였다. 72시간 후 WST-1 (water soluble tetrazolium salt)를 media에 1/10 희석하여 100 μL씩 분주하고 37℃에서 2시간 동안 다시 배양하였다. 배양이 끝난 다음 ELISA reader로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0146]

그 결과를 도 2 내지 5 및 표 2 내지 표 12에 나타내었고, 상기 히트 화합물이 정상 세포에 대해서는 독성을 보이지 않은 반면, GANT 61은 MRC-5 및 WI-38 세포에 대해서 세포 독성을 보였으며, 상기 히트 화합물이 암 세포

에 대하여 세포 독성이 있음을 확인하였다. 그 중 #198, #168, #21의 IC_{50} 값이 낮아 암 세포에 대한 항암 효과가 우수함을 확인하였다.

[0147] 도 2는 정상세포인 MRC-5에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이고; 도 3은 정상세포인 PBMC에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이며; 도 4는 정상세포인 VERO에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이고; 및 도 5는 정상세포인 WI-38에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 독성이 없음을 확인한 결과 그래프이다.

표 2

화합물	세포	$IC_{50}(uM)$
#21	HT-29	19.44
	SK-MEL-3	9.785
	PANC-1	19.2
	MDA-MB-231	15.09
	A375	8.34
	AsPC-1	30.46
	BxPC-3	18.38
	MIA-PaCa	5.726

표 3

화합물	세포	$IC_{50}(uM)$
#85	SK-MEL-3	341.3

표 4

화합물	세포	$IC_{50}(uM)$
#97	PANC-1	845.5

표 5

화합물	세포	$IC_{50}(uM)$
#101	HT-29	102.2
	SK-MEL-3	29.64
	MDA-MB-231	294

표 6

화합물	세포	$IC_{50}(uM)$
#110	SK-MEL-3	102.2
	MDA-MB-231	29.64
	A375	294
	MIA-PaCa	27.34

표 7

화합물	세포	$IC_{50}(uM)$
#124	SK-MEL-3	640.9

표 8

[0155]

화합물	세포	IC ₅₀ (μ M)
#129	HT-29	96.76
	SK-MEL-3	8.705
	MDA-MB-231	8.194
	A375	7.044
	AsPC-1	8.833
	BxPC-3	4.068
	MIA-PaCa	2.564

표 9

[0156]

화합물	세포	IC ₅₀ (μ M)
#141	HT-29	134.9
	BxPC-3	340.2

표 10

[0157]

화합물	세포	IC ₅₀ (μ M)
#168	HT-29	148.7
	SK-MEL-3	14.61
	PANC-1	34.85
	MDA-MB-231	15.07
	A375	97.14
	MIA-PaCa	362.9

표 11

[0158]

화합물	세포	IC ₅₀ (μ M)
#198	HT-29	15.76
	SK-MEL-3	21.08
	PANC-1	47.56
	MDA-MB-231	9.66
	A375	188.2
	MIA-PaCa	155.7

표 12

[0159]

화합물	세포	IC ₅₀ (μ M)
GANT61	HT-29	10.29
	SK-MEL-3	0.9633
	PANC-1	15.72
	MDA-MB-231	3.731
	A375	6.992
	AsPC-1	16.94
	BxPC-3	7.418
	MIA-PaCa	5.173

[0161]

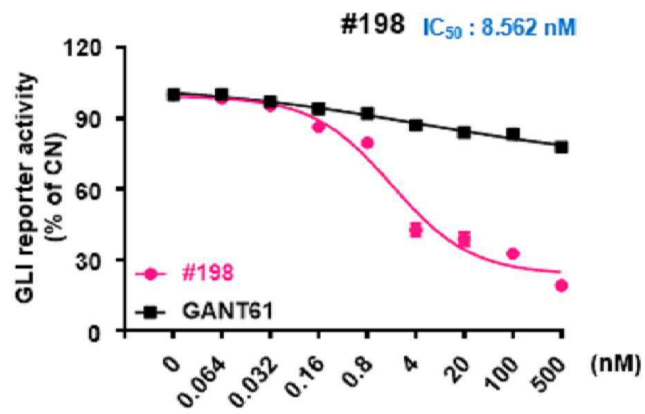
실시예 4. 표적 유전자 발현 억제 확인

- [0162] 상기 #198화합물이 표적 유전자인 Gli1, Gli2 및 Gli의 하위 유전자인 Cyclin D1의 발현을 억제시키는지 확인하기 위하여 다음과 같이 실험을 수행하였다.
- [0163] 구체적으로, 암 세포로는 대장암 세포인 HT29, 흑색종 세포인 SK-MEL-3 및 A375, 췌장암 세포인 PANC-1, 유방암 세포인 MDA-MB-231을 사용하였다. 양성 대조군으로는 Gli 억제제인 GANT 61을 사용하였다. 상기 각각의 세포를 세포 배양용 60 mm³ dish에 7X10⁵ 개로 세포를 분주하고 24시간동안 안정화시켰다. 그 다음, GANT 61 및 상기 #198 화합물 각각을 0, 2, 20 uM로 농도별로 처리하고, 48시간 동안 인큐베이션 하였다. 화합물 처리 48시간 후 mRNA 발현량을 측정하였다.
- [0164] 그 결과, 도 6 내지 10에 나타난 바와 같이, #198 화합물이 암 세포에서 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인하였다.
- [0165] 도 6은 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 7은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 도 8은 대장암 세포인 HT-29에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 9는 흑색종 세포인 SK-MEL-3에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 도 10은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 11은 흑색종 세포인 A375에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 도 12는 췌장암 세포인 PANC-1에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 13은 대장암 세포인 HT-29에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 도 14는 흑색종 세포인 SK-MEL-3에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 및 도 15는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 양성대조군 GANT 61이 Gli1, Gli2 및 Cyclin D1의 mRNA 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이다.
- [0167] **실시예 5. 표적 단백질 발현 억제 확인**
- [0168] 상기 #198화합물이 Gli를 억제함으로써 하위 유전자인 p21의 발현은 증가시키고 Cyclin D1의 발현은 억제시키는지 확인하기 위하여 다음과 같이 실험을 수행하였다.
- [0169] 구체적으로, 암 세포로는 대장암 세포인 HT29, 흑색종 세포인 A375, 췌장암 세포인 PANC-1, 유방암 세포인 MDA-MB-231을 사용하였다. 양성 대조군으로는 Gli 억제제인 GANT 61을 사용하였다. 상기 각각의 세포를 세포 배양용 60 mm³ dish에 7X10⁵ 개로 세포를 분주하고 24시간동안 안정화시켰다. 그 다음, GANT 61 및 상기 #198 화합물 각각을 0, 2, 20 uM로 농도별로 처리하고, 72시간 동안 인큐베이션 하였다. 72시간이 지난 후, 세포를 각각 수확하고, lysis를 통해 단백질을 추출한 다음, SDS-PAGE 전기영동을 통해 분리하고, NC membrane으로 transfer한 후, 5% skim-milk로 blocking 하였다. 이후 Gli1 (Cell signaling, MA, USA), Gli2 (Cell signaling, MA, USA), Cyclin D1 (Cell signaling, MA, USA), p21 (santa-cruz, CA, USA)와 β -actin(Sigma-aldrich, CA, USA)을 4℃에서 하룻밤 부착하고 다음날 TBST로 세척 후 상온에서 1시간 goat anti-mouse IgG-HRP(Santa Cruz) 항체를 붙였다. ECL(Bionote, Hwaseong, Korea) detection reagent를 사용하여 단백질 발현 정도를 확인하였다.
- [0170] 그 결과, 도 16 내지 19에 나타난 바와 같이, #198 화합물이 p21의 발현은 증가시키고 Cyclin D1의 발현은 억제시키는 것을 확인하였다.
- [0171] 도 16은 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이고; 도 17은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이며; 도 18은 대장암 세포인 HT-29에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이고; 및 도 19는 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물 및 양성대조군 GANT 61이 p21 및 Cyclin D1의 단백질 발현을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.
- [0173] **실시예 6. 세포 이동력(cell motility) 억제 확인**

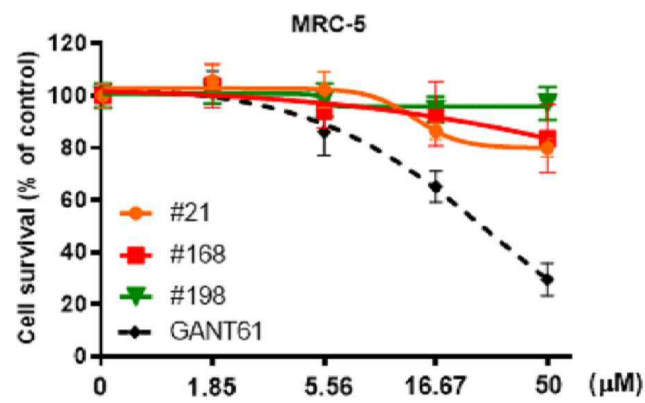
- [0174] 상기 #21, #168 및 #198 화합물이 암 전이를 억제시키는지 확인하기 위하여 다음과 같이 세포 이동력을 확인하였다.
- [0175] 구체적으로, 암 세포로는 흑색종 세포인 A375, 췌장암 세포인 PANC-1, 유방암 세포인 MDA-MB-231을 사용하였다. 양성 대조군으로는 Gli 억제제인 GANT 61을 사용하였다. 각 세포 주를 3×10^5 / mL ibidi Culture-insert가 부착된 12 well에 70 μ l분주한 후 24시간 안정화 시켰다. 24시간 후 GANT 61, #21, #168 및 #198 화합물 각각을 0.1, 1, 10 μ M으로 농도별로 처리하였다. 24 시간 및 48시간이 각각 지난 후, 현미경을 이용하여 세포 이동력 (cell motility)을 확인하였다.
- [0176] 그 결과, 도 20 내지 28에 나타난 바와 같이, #21, #168 및 #198 화합물이 GANT 61을 처리한 양성 대조군보다 세포 이동력을 더 우수하게 억제시키는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 #21, #168 및 #198 화합물이 암 전이를 효과적으로 억제시킬 수 있음을 나타낸다.
- [0177] 도 20은 흑색종 세포인 A375에서 #198, #168, #21 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 21은 흑색종 세포인 A375에서 #198, #168, #21 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 도 22는 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이고; 도 23은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198, #168, #21 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 도 24는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198, #168, #21 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 25는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이며; 도 26은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198, #168, #21 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 27은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198, #168, #21 화합물을 48시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이며; 및 도 28은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물을 24시간 동안 처리했을 때, 세포 이동력을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.
- [0179] **실시예 7. 세포 침윤성(cell invasion) 억제 확인**
- [0180] 상기 #21, #168 및 #198 화합물이 암 세포의 침윤성을 억제시키는지 확인하기 위하여 다음과 같이 실험을 수행하였다.
- [0181] 구체적으로, 4℃에서 16~20시간동안 매트릭셀(Matrigel)을 완전히 녹인 후 매트릭셀(Matrigel)을 차가운 혈청 프리 media(4℃)로 1:3 비율로 희석하였다. 이를 8.0 mm 24 웰(transwell) 인서트(insert)에 50 μ L의 매트릭셀(Matrigel) 혼합물을 넣고 37℃배양기에서 30 분동안 굳혀주었다. Down chamber에 혈청 프리 media 800 μ L 씩 넣고 upper chamber에 흑색종 세포인 A375, 췌장암 세포인 PANC-1, 유방암 세포인 MDA-MB-231 각각을 3×10^5 cells/well, 3×10^5 cells/well, 2×10^5 cells/well 세포수로 분주하였다. 그 다음, 아무것도 처리하지 않은 무처리 대조군(CN)을 따로 두고, 양성 대조군 GANT 61 및 상기 #21, #168, #198 화합물 각각을 0.1, 1, 10 μ M로 농도별로 처리하고, 각각 72 시간, 60 시간, 24 시간 동안 인큐베이션 하였다. 그 후, 침투되지 않은 세포를 제거한 뒤, Diff Qick kit를 이용하여 세포 침윤성 (cell invasion)을 확인하였다.
- [0182] 그 결과, 도 29 내지 34에 나타난 바와 같이, #21, #168 및 #198 화합물이 GANT 61을 처리한 양성 대조군보다 현저하게 암 세포의 침습을 억제하는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 #21, #168 및 #198 화합물이 암 세포의 침습을 효과적으로 억제시킬 수 있음을 나타낸다.
- [0183] 도 29는 흑색종 세포인 A375에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 30은 흑색종 세포인 A375에서 #198 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이며; 도 31은 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 도 32는 유방암 세포인 MDA-MB-231에서 #198 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이며; 도 33은 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198, #168, #21 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 그래프이고; 및 도 34는 췌장암 세포인 PANC-1에서 #198 화합물이 세포 침습을 억제시키는 것을 확인한 결과 사진이다.

도면

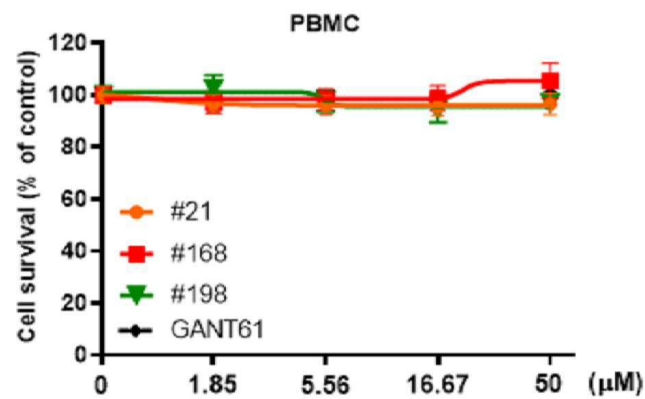
도면1



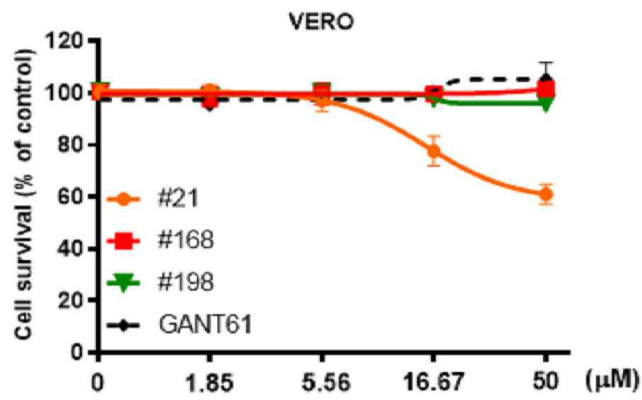
도면2



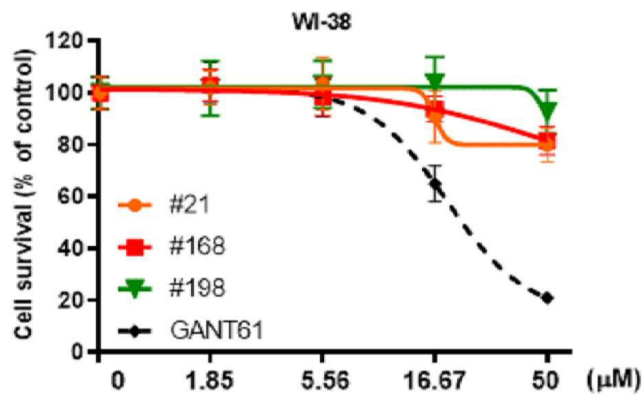
도면3



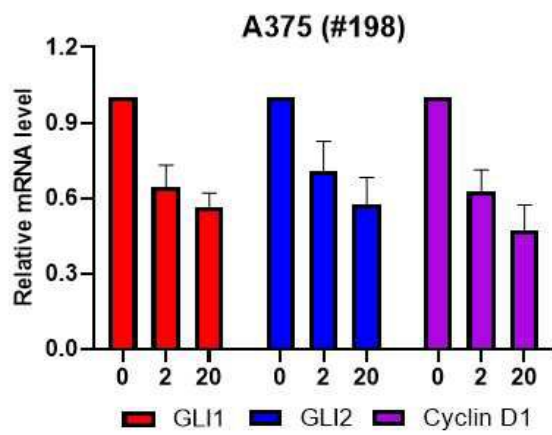
도면4



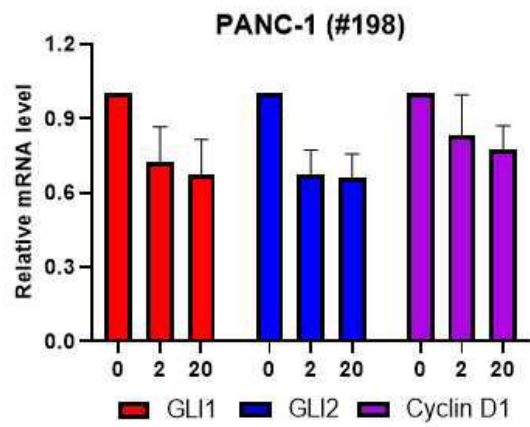
도면5



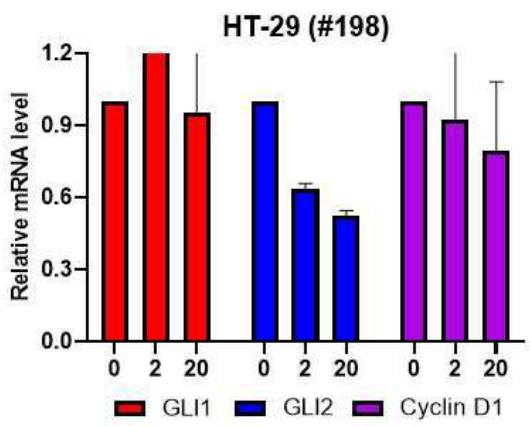
도면6



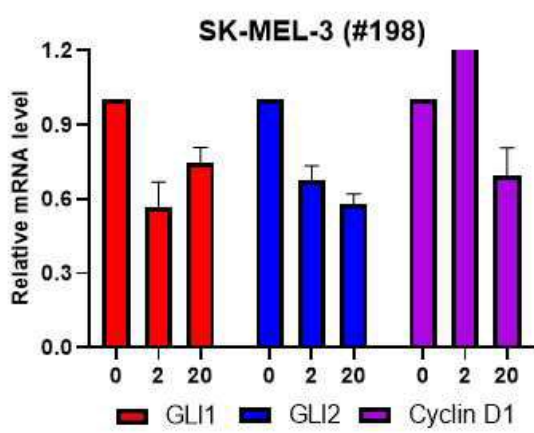
도면7



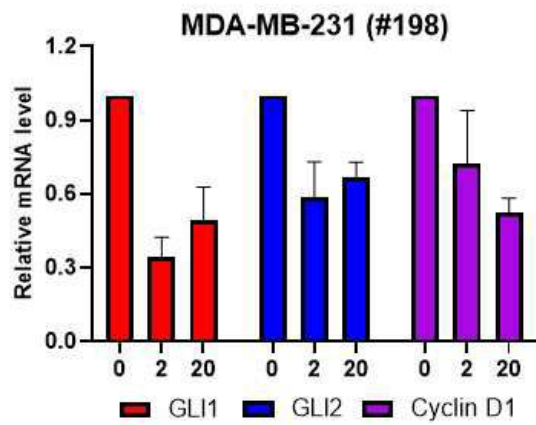
도면8



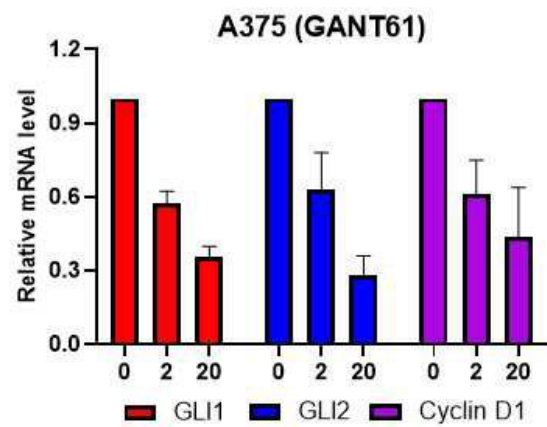
도면9



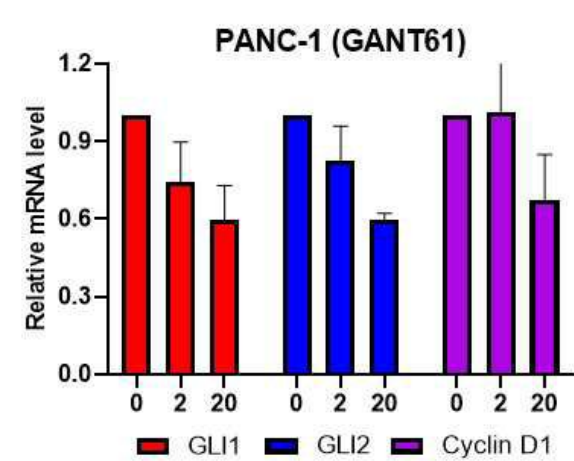
도면10



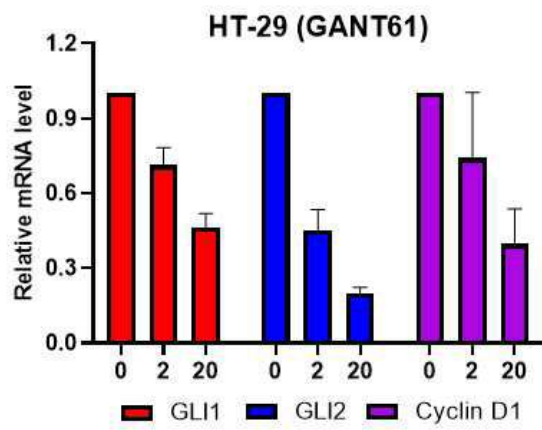
도면11



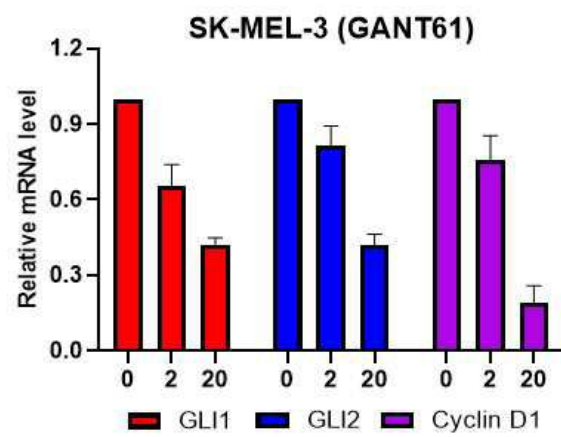
도면12



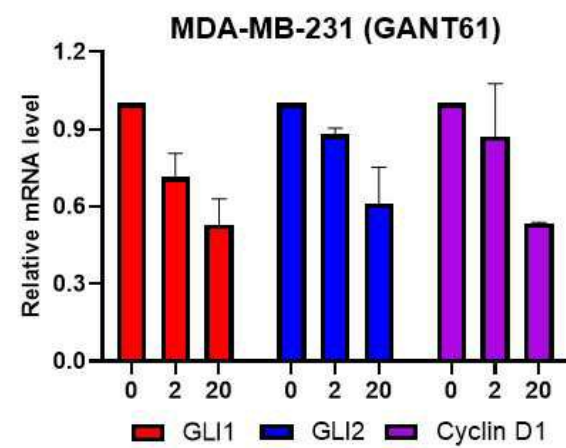
도면13



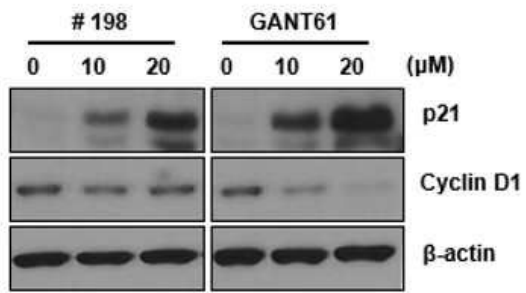
도면14



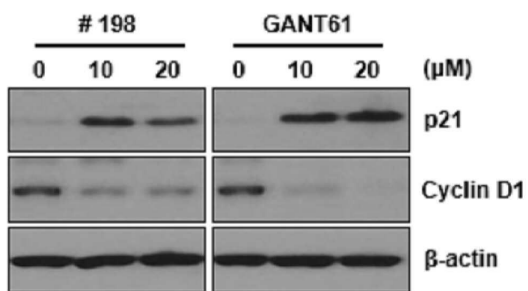
도면15



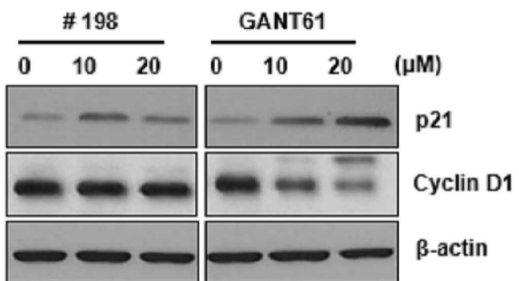
도면16



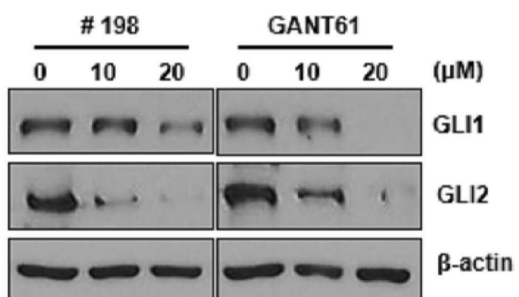
도면17



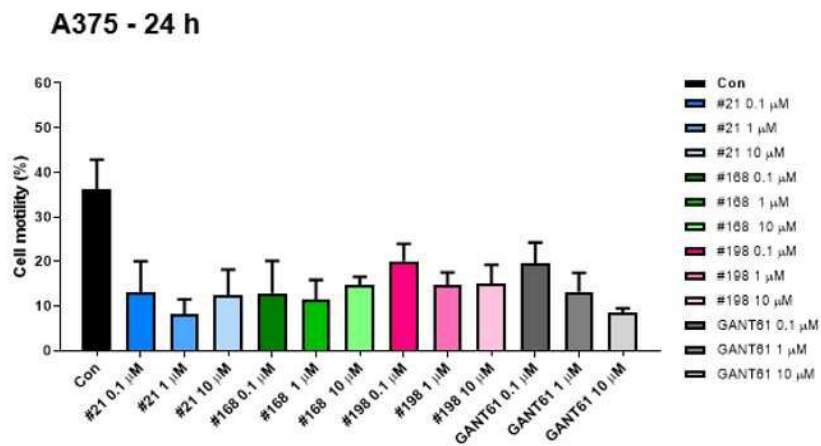
도면18



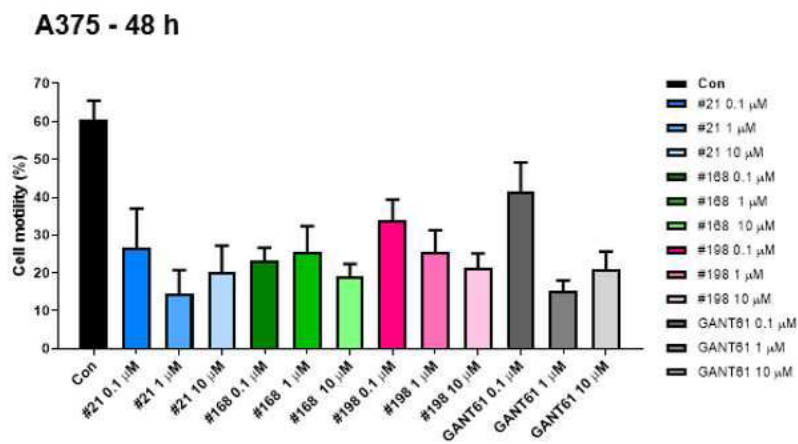
도면19



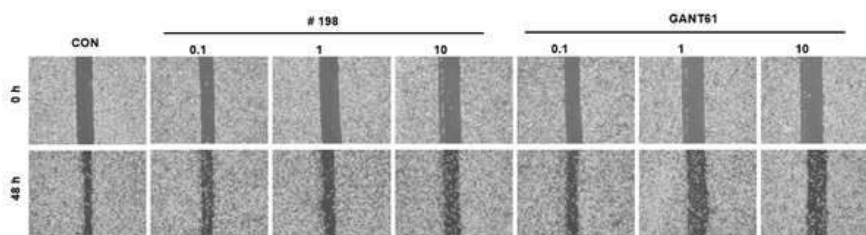
도면20



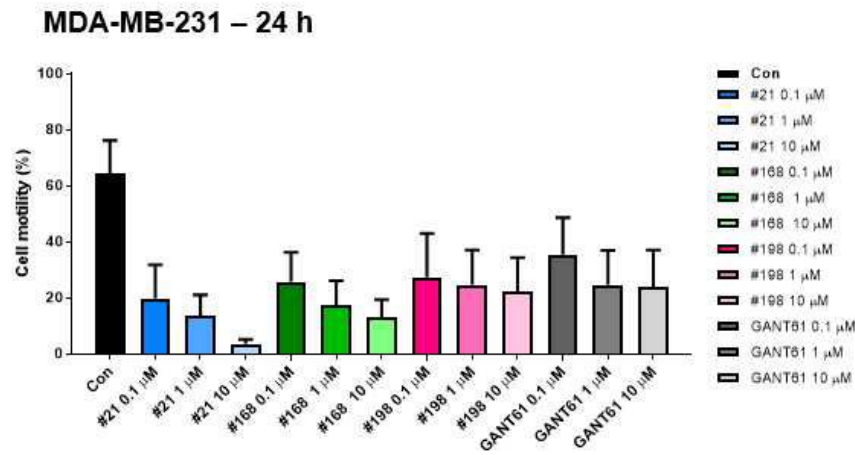
도면21



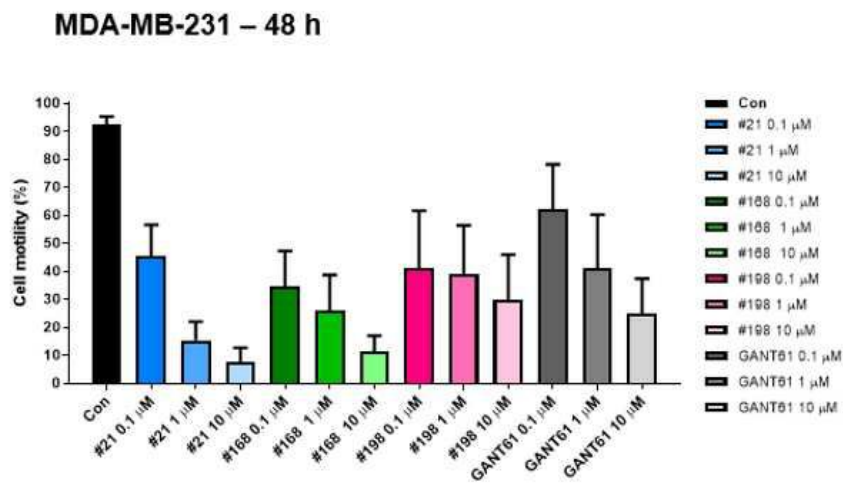
도면22



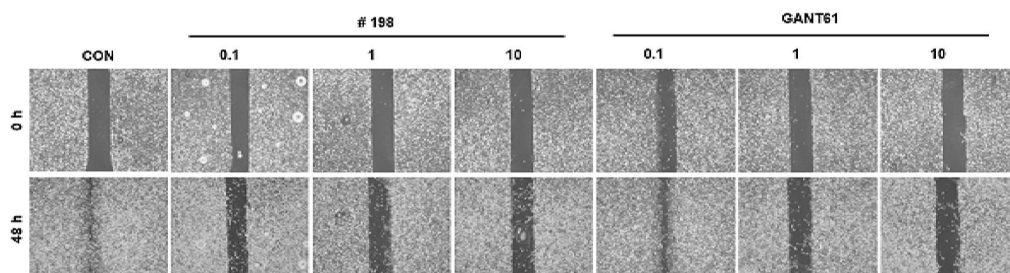
도면23



도면24

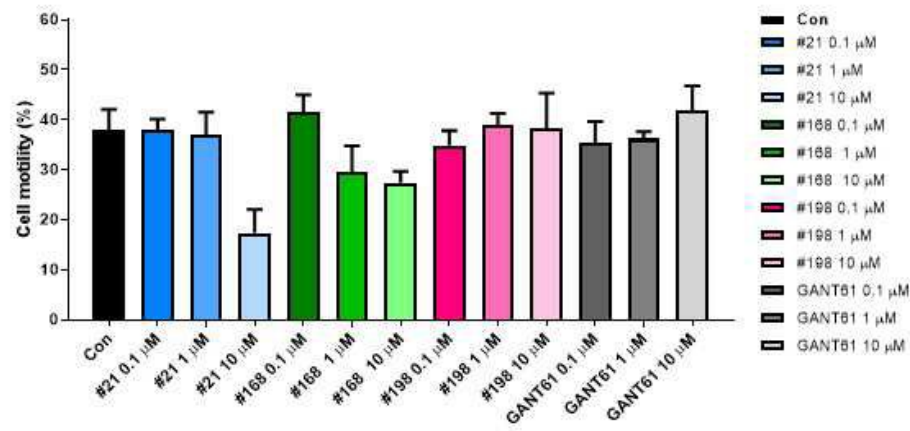


도면25



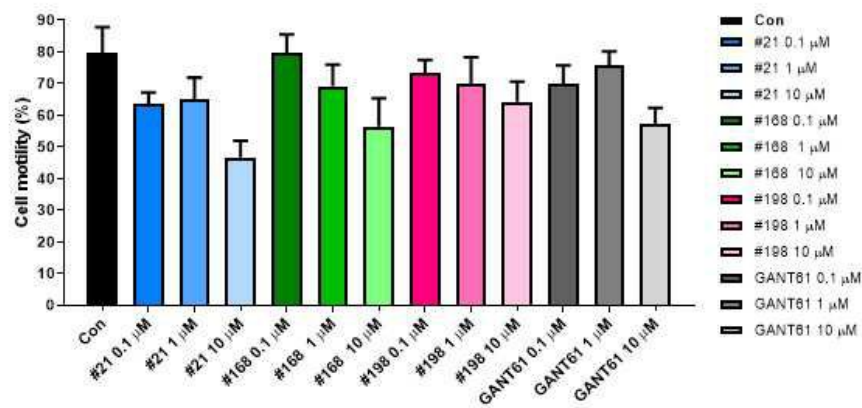
도면26

PANC-1 – 24 h

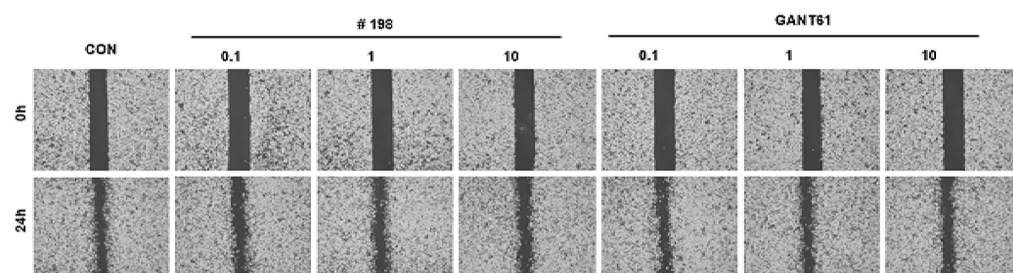


도면27

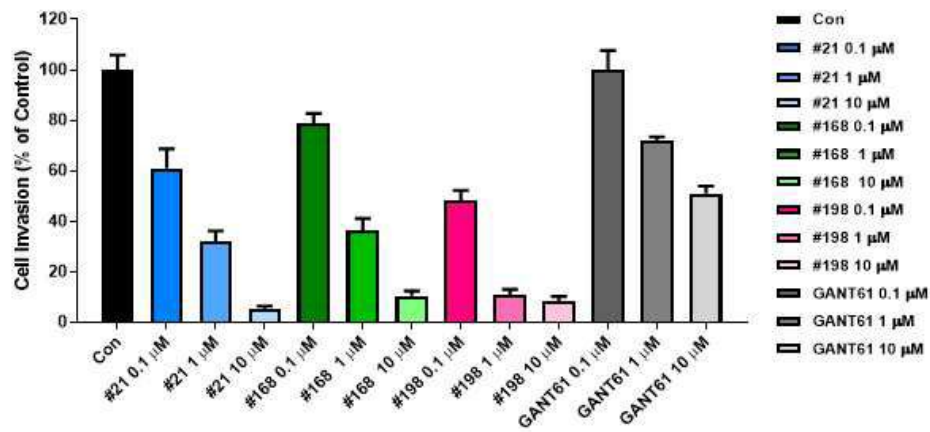
PANC-1 – 48 h



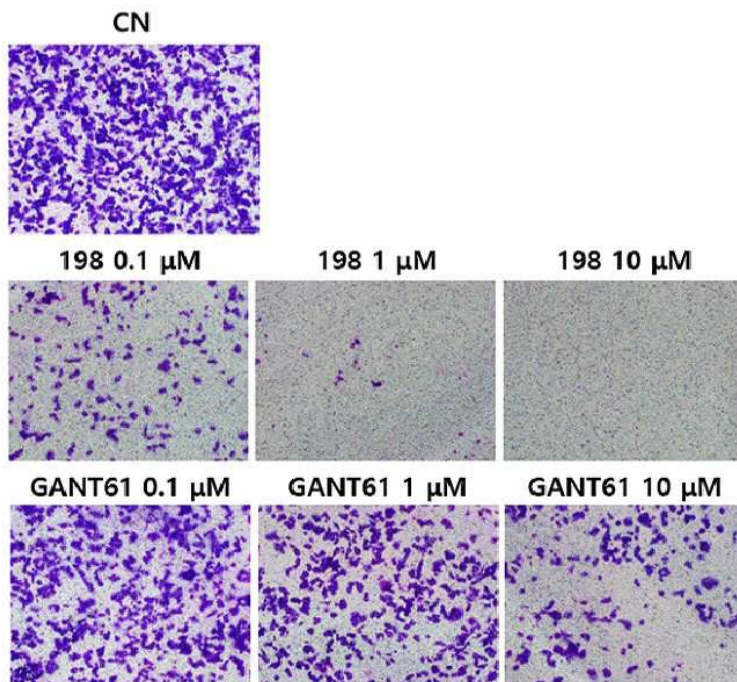
도면28



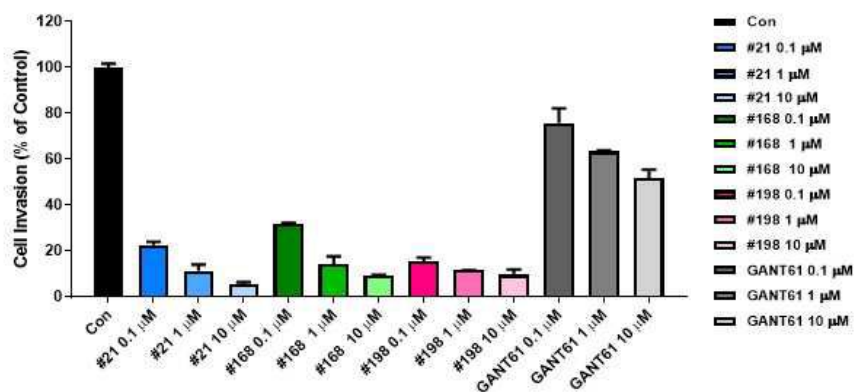
도면29



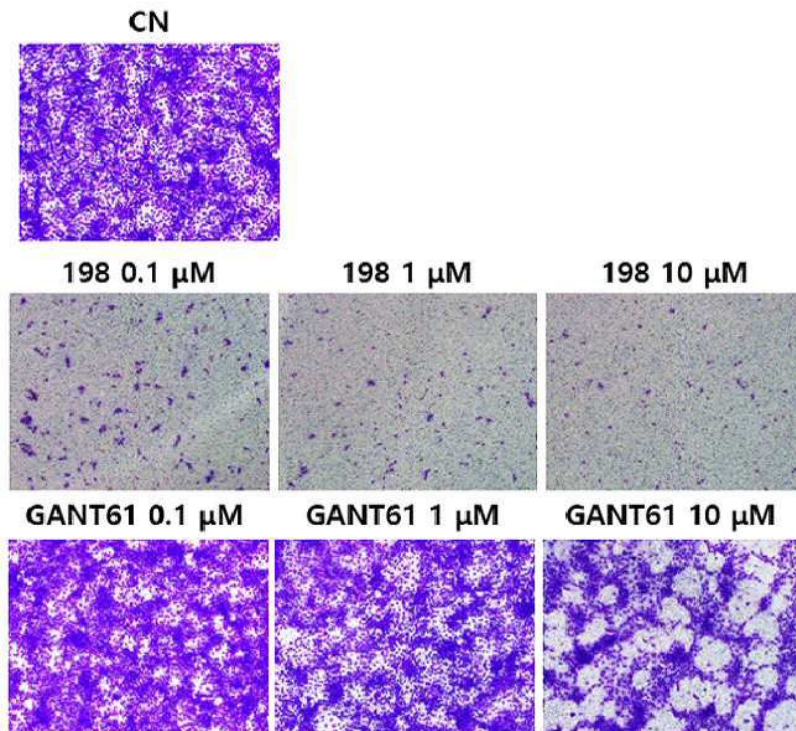
도면30



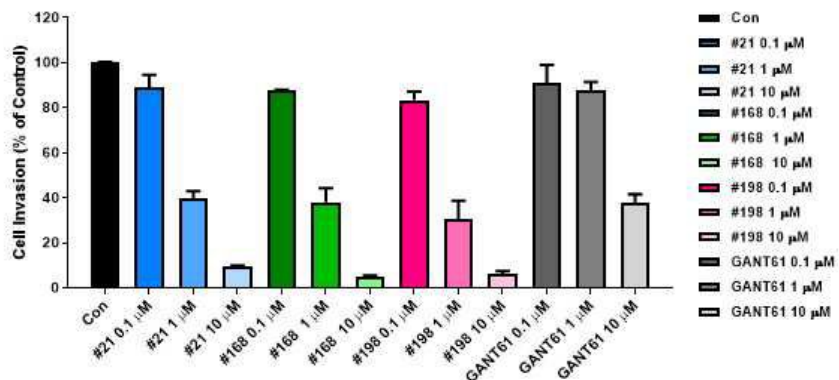
도면31



도면32



도면33



도면34

