



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0087591  
(43) 공개일자 2020년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/37 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/37 (2013.01)  
A61P 9/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2019-0004114  
(22) 출원일자 2019년01월11일  
심사청구일자 2019년01월11일

(71) 출원인  
충남대학교산학협력단  
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)  
(72) 발명자  
송규용  
대전광역시 서구 둔산중로 20, A동 1201호(탄방동)  
김상겸  
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 503동 1704호(전민동, 엑스포아파트)  
(74) 대리인  
(뒷면에 계속)  
특허법인 공간

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **데커신 유도체를 포함하는 CYP4 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 화학식 1로 표시되는 데커신 유도체를 유효성분으로 포함하는 CYP4(cytochrome P450 4 family)관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 데커신 유도체는 CYP 계열 중에서도 특히 CYP4 계열 효소에 대한 선택적 저해 활성이 우수하여, CYP4 관련 심혈관 질환인 심근경색, 협심증, 심부전, 허혈-재관류 손상 및 고혈압의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

**최연정**

대전광역시 유성구 노은로426번길 15 송림마을아파트 602동 1302호

**오유석**

대전광역시 서구 월평새뜸로8번길 41, 301호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2017R1A2B2005851

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구과제

연구과제명 SLC-B048구조-최적화를 통한 조로증 질환 치료후보물질 개발

기 여 율 1/2

주관기관 충남대학교

연구기간 2017.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2017R1A4A1015860

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구실사업

연구과제명 유방암 수용체/대사 이질성 연구실

기 여 율 1/2

주관기관 충남대학교

연구기간 2017.06.01 ~ 2020.02.29

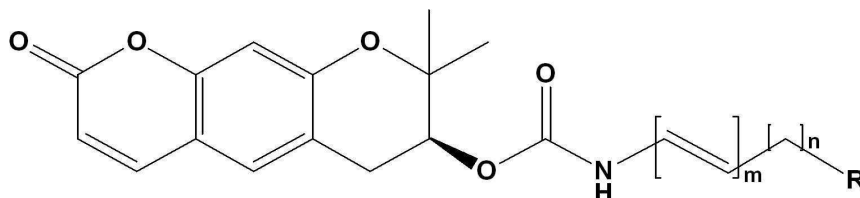
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 CYP4(cytochrome P450 4 family) 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R은 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴이고,

이때, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

m은 0 또는 1의 정수이며;

n은 0 내지 5의 정수; 이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은

(7S)-(+)-페닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 1);

(7S)-(+)-4-클로로페닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 2);

(7S)-(+)-4-니트로페닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 3);

(7S)-(+)-1-나프틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 4);

(7S)-(+)-벤질 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 5);

(7S)-(+)-퓨란-2-일 메틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 6);

(7S)-(+)-페닐에틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 7);

(7S)-(+)-4-메톡시페네틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 8);

(7S)-(+)-3-페닐프로필 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 9);

(7S)-(+)-4-페닐뷰틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 10);

(7S)-(+)-(E)-2-페닐에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 11);

(7S)-(+)-(E)-2-(2-메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 12);

(7S)-(+)-(E)-2-(3-메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 13);

(7S)-(+)-(E)-2-(4-메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 14);

(7S)-(+)-(E)-2-(3,4-디메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 15);

(7S)-(+)-(E)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 16);

(7S)-(+)-(E)-2-(4-클로로페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 17);

(7S)-(+)-(E)-2-(3-플루오로페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 18); 및

(7S)-(+)-(E)-2-(퓨란-2-일)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르(화합물 19);

로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 CYP4 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 CYP4 관련 심혈관 질환은 심근경색, 협심증, 심부전, 허혈-재관류 손상 및 고혈압으로 이루어진 군에서 선택되는 심혈관 질환인 것을 특징으로 하는 CYP4 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 추가하여 약제학적 투여형으로 제형화되는 것을 특징으로 하는 CYP4 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 데커신 유도체를 유효성분으로 포함하는 CYP4(cytochrome P450 4 family) 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 시토크롬 P450(cytochrome P450, CYP)은 헴(heme)을 보조인자(prosthetic group)로 가지는 효소군으로, 대부분의 약물이나 환경물질들 등의 다양한 외인성 물질 또는 스테로이드나 지질 등의 내인성 물질에 대해 산화적 대사 작용을 수행하는 생명체에 필수적인 효소로 알려져 있다. 이러한 시토크롬 P450은 고세균(archaeobacteria)에서 인간까지 대부분의 생물체에 존재하며, 현재까지 약 2,500개 이상의 시토크롬 P450 유전자들이 발견되었다. 인간의 경우에는 약 60개의 시토크롬 P450 유전자들이 알려져 있으나, 이 중 약 1/4에 해당하는 부분이 그 기능, 발현형태, 조절기작 등이 거의 알려지지 않았다(Guengerich, F. P., Drug Metab. Rev., 36(2), 159-197,

2004).

- [0003] 인간 시토크롬 P450 중에서 시토크롬 P450 4(CYP4 family)는 CYP4A, CYP4B, CYP4F, CYP4V, CYP4X 및 CYP4Z의 6개 하위 계열로 나뉜다. 또한, CYP4 계열 중에서 CYP4A11, CYP4F2 및 CYP4F3이 가장 많이 연구되었으며, 이들은 인간 간 조직에서 주로 발현되고 있는 것으로 알려졌다. CYP 중에서 특히 CYP4A 및 CYP4F는 긴사슬지방산(long-chain and very long-chain fatty acid)인 아라키돈산(arachidonic acid)을  $\omega$ -수산화( $\omega$ -hydroxylation)하여 20-히드록시에이코사테트라엔산(20-Hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE)을 생성한다(Johnson, A. L., et al., Adv. Pharmacol., 74, 223-262, 2015; Kroetz, D. L. et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol., 45, 413-438, 2005; Lasker, J. M. et al., J Biol Chem., 275(6), 4118-4126, 2000; Powell, P. K. et al., J Pharmacol Exp Ther., 285(3), 1327-1336, 1998).
- [0004] 선행문헌 [Chaudhary, K. R. et al., IUBMB Life., 61(10), 954-960, 2009], [Nithipatikom, K. et al., Circ Res., 95(8), e65-71, 2004] 및 [Waldman, M. et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat., 125, 108-117, 2016]에는 CYP 중에서 특히 CYP4 계열로부터 생성된 20-히드록시에이코사테트라엔산이 혈관 수축, 허혈성 심장 기능 회복 감소 등에 관련되어 있어 있음을 언급하였다. 이에 CYP4 저해제는 20-히드록시에이코사테트라엔산의 생성을 저해함으로써, 심근 경색 크기를 감소시키고 허혈-재관류 손상을 감소시키므로, 심장 보호를 위한 새로운 타겟임을 제시하였다.
- [0005] 데커신(decursin) 및 데커시놀 안젤레이트(decursinol angelate)는 한국산인 참당귀나 세발당귀, 바디나물 등에 존재한다. 이들은 항종양 효과, 박테리아 성장 억제 효과, 순환계 질환 개선 효과, 대사 효소 억제 효과, 항염증 효과, 항산화 효과, 인지 개선 증진 효과, 피부 탄력 개선 효과, 피부 상처 치료 효과, 피부 미백 효과(손추영 외, 약학회지, 53(6), 303-313, 2009; 한국등록특허 제10-1575897호; 한국등록특허 제10-0379191호; 한국공개특허 제10-2011-0087803호) 등의 약리 작용이 있는 것으로 알려졌다.
- [0006] 데커신 유도체를 포함하는 CYP4 관련 질환에 대한 종래기술로서, 한국등록특허 제10-0812093호 및 한국등록특허 제10-1674145호에는 데커신 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 암질환의 예방 및 치료용 조성물이 개시되었으며, 한국등록특허 제10-1915393호에는 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 및 CYP2J2에 대한 활성 억제 평가용 데커신 유도체 조성물이 개시된 바 있다. 그러나, 본 발명 화학식 1로 표시되는 화합물이 CYP 계열 중에서도 특히 CYP4 계열에 대한 선택적 억제 활성을 확인하고, 이로부터 심혈관 질환을 치료할 수 있음을 언급한 이전 보고는 아직까지 없다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-0379191호, 멜라닌 합성 저해제로서의 데커신의 신규한 용도, 2003년 03월 26일, 등록.
- (특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-0812093, 데커신 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 암질환의 치료 및 예방용 조성물, 2008년 03월 04일, 등록.
- (특허문헌 0003) 한국등록특허 제10-1575897호, 데커신을 유효성분으로 포함하는 화장품 또는 약학 조성물, 2015년 12월 02일, 등록.
- (특허문헌 0004) 한국등록특허 제10-1674145호, 데커시놀 카바메이트 유도체, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 2016년 11월 02일, 등록.
- (특허문헌 0005) 한국등록특허 제10-1915393호, 시토크롬 P450 동효소 억제용 조성물, 2018년 10월 30일, 등록.
- (특허문헌 0006) 한국공개특허 제10-2011-0087803호, 데커신 및 데커시놀 안젤레이트를 포함하는 피부상처치료제, 2011년 08월 03일, 공개.

### 비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) 손추영 외, 신약 개발을 위한 참당귀(Angelica gigas Nakai) 추출 Decursin과 Decursinol Angelate의 약리 작용, 약학회지, 53(6), 303-313, 2009.

- (비특허문헌 0002) Chaudhary, K. R. et al., Cytochrome P450 enzymes and the heart, IUBMB Life., 61(10), 954-960, 2009.
- (비특허문헌 0003) Guengerich, F. P., Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues?, Drug Metab. Rev., 36(2), 159-197, 2004.
- (비특허문헌 0004) Johnson, A. L., et al., Cytochrome P450  $\omega$ -Hydroxylase in Inflammation and Cancer, Adv. Pharmacol., 74, 223-262, 2015.
- (비특허문헌 0005) Kroetz, D. L. et al., Regulation and inhibition of arachidonic acid omega-hydroxylases and 20-HETE formation, Annu Rev Pharmacol Toxicol., 45, 413-438, 2005.
- (비특허문헌 0006) Lasker, J. M. et al., Formation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, a vasoactive and natriuretic eicosanoid, in human kidney. Role of Cyp4F2 and Cyp4A11, J Biol Chem., 275(6), 4118-4126, 2000.
- (비특허문헌 0007) Lee, K. S. et al., Direct and metabolism-dependent cytochrome P450 inhibition assays for evaluating drug-drug interactions, J Appl Toxicol., 33, 100-108, 2013.
- (비특허문헌 0008) Lee, S. Y. et al., Inhibition of cytochrome P450 by ethambutol in human liver microsomes, Toxicol Lett., 229, 33-40, 2014.
- (비특허문헌 0009) Nithipatikom, K. et al., Inhibition of cytochrome P450 omega-hydroxylase: a novel endogenous cardioprotective pathway, Circ Res., 95(8), e65-71, 2004.
- (비특허문헌 0010) Powell, P. K. et al., Metabolism of arachidonic acid to 20-hydroxy-5,8,11, 14-eicosatetraenoic acid by P450 enzymes in human liver: Involvement of CYP4F2 and CYP4A11. J Pharmacol Exp Ther., 285(3), 1327-1336, 1998.
- (비특허문헌 0011) Waldman, M. et al., The role of 20-HETE in cardiovascular diseases and its risk factors, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 125, 108-117, 2016.

## 발명의 내용

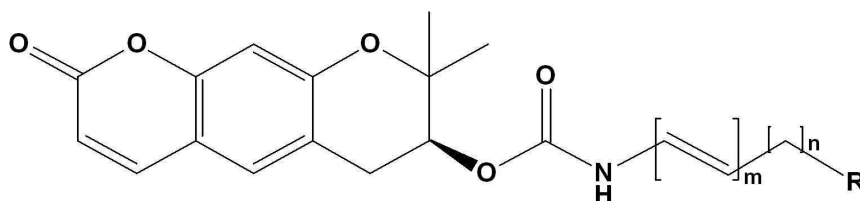
### 해결하려는 과제

- [0009] 본 발명의 목적은 데카신 유도체를 유효성분으로 포함하는 CYP4(cytochrome P450 4 family) 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

### 과제의 해결 수단

- [0010] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 CYP4(cytochrome P450 4 family) 관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

- [0011] [화학식 1]



- [0012]

- [0013] 상기 화학식 1에서,

- [0014] R은 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 아릴, 치환 또는 비치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴이고,

- [0015] 이때, 상기 치환된 아릴 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로 이루어진 군에서

선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되며;

- [0016] m은 0 또는 1의 정수이며;
- [0017] n은 0 내지 5의 정수; 이다.
- [0018] 본 발명에서의 하기 용어는 달리 지시되지 않으면 하기 의미를 가진다. 정의되지 않은 임의의 용어는 당해 분야에서 이해되는 의미를 가진다.
- [0019] 본 발명에서의 "할로젠"은 플루오르(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 요오드(I)를 의미한다.
- [0020] 본 발명에서 사용한 용어 "알킬"은 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 1-메틸프로필 등이 있다.
- [0021] 본 발명에서 사용한 용어 "알콕시"는 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소가 결합된 산소기를 의미한다. 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, 1-메틸프로폭시 등이 있다.
- [0022] 본 발명에서 사용한 용어 "아릴"은 공유 과이 전자계를 가지고 있는 적어도 하나의 링을 가지고 있는 방향족치환체를 의미하며, 예를 들어 페닐, 벤질, 나프틸 등이 있다.
- [0023] 상기 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S와 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 방향족 고리화합물을 말하며, 고리에 포함된 헤테로원자의 수 및 종류, 및 탄소수에 따라 피롤일, 퓨란일, 피리딘일, 피리미딘일, 피란일, 등이 있다.
- [0024] 본 발명에서 상기 약학적으로 허용 가능한 염이란 바람직한 생물학적 활성을 보유한 화학식 1의 염 또는 복합체를 의미한다. 그러한 염의 예는 이에 한정되지 않지만, 무기산(inorganic acid)[예를 들어, 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulfuric acid), 인산(phosphoric acid), 질산(nitric acid) 등]으로 형성되는 산 부가 염, 및 아세트산(acetic acid), 옥살산(oxalic acid), 타르타르산(tartaric acid), 호박산(succinic acid), 말산(malic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말레산(maleic acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 벤조산(benzoic acid), 타닌산(tannic acid), 파모산(pamoic acid), 알긴산(alginic acid), 폴리글루타민산(polyglutamic acid), 나프탈렌 술폰산(naphthalene sulfonic acid), 나프탈렌 디술폰산(naphthalene disulfonic acid), 및 폴리-갈락투론산(poly-galacturonic acid)과 같은 유기산(organic acid)으로 형성된 염을 포함한다. 상기 화합물은 또한 당업자에게 알려진 약학적으로 허용 가능한 사차 염으로 투여될 수 있는데, 특히, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, -O-알킬, 툴루엔술포네이트, 메틸술포네이트, 술포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트(예를 들어, 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리코레이트, 말리에이트(maleate), 말레이트(malate), 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 시나모에이트, 만델로에이트 및 디페닐아세테이트)를 포함한다. 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [0025] 또한, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유할 수 있고, 라세미 형태 및 광학적인 활성 형태로 존재할 수 있다. 이러한 모든 화합물 및 부분입체이성질체는 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0026] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물을 보다 구체적으로 예시하면,
- [0027] (7S)-(+)-페닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-Phenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-7-yl ester, 화합물 1);
- [0028] (7S)-(+)-4-클로로페닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-4-Chlorophenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-7-yl ester, 화합물 2);
- [0029] (7S)-(+)-4-니트로페닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-4-Nitrophenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-7-yl ester, 화합물 3);
- [0030] (7S)-(+)-1-나프틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-1-Naphthyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2H,8H-pyrano[3,2-g]chromen-7-yl ester, 화합물 4);

- [0031] (7S)-(+)-벤질 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-Benzyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 5);
- [0032] (7S)-(+)-퓨란-2-일 메틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-Furan-2-ylmethyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 6);
- [0033] (7S)-(+)-페닐에틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-Phenylethyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 7);
- [0034] (7S)-(+)-4-메톡시페네틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-4-Methoxyphenethyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 8);
- [0035] (7S)-(+)-3-페닐프로필 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-3-Phenylpropyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 9);
- [0036] (7S)-(+)-4-페닐뷰틸 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-4-Phenylbutyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 10);
- [0037] (7S)-(+)-(E)-2-페닐에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-Phenylethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 11);
- [0038] (7S)-(+)-(E)-2-(2-메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(2-Methoxyphenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 12);
- [0039] (7S)-(+)-(E)-2-(3-메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(3-Methoxyphenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 13);
- [0040] (7S)-(+)-(E)-2-(4-메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(4-Methoxyphenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 14);
- [0041] (7S)-(+)-(E)-2-(3,4-디메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 15);
- [0042] (7S)-(+)-(E)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 16);
- [0043] (7S)-(+)-(E)-2-(4-클로로페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 17);
- [0044] (7S)-(+)-(E)-2-(3-플루오로페닐)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(3-Fluorophenyl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-pyrano[3,2-*g*]chromen-7-yl ester, 화합물 18); 및
- [0045] (7S)-(+)-(E)-2-(퓨란-2-일)에테닐 카바믹산, 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2*H*,8*H*-피라노[3,2-*g*]크로멘-7-일-에스테르((7S)-(+)-(E)-2-(Furan-2-yl)ethenyl carbamic acid, 8,8-dimethyl-2-oxo-6,7-dihydro-2*H*,8*H*-

pyrano[3,2-g]chromen-7-yl ester, 화합물 19);

- [0046] 상기 CYP4는 아라키돈산을  $\omega$ -수산화하여 20-히드록시에이코사테트라엔산을 생성하는 CYP4A 및 CYP4F 계열에서 선택되는 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 CYP4F 계열에서 선택되고, 가장 바람직하게는 CYP4F2 및 CYP4F3B에서 선택된다.
- [0047] 또한, 상기 CYP4 관련 심혈관 질환은 허혈성 심장질환 및 고혈압을 포함하는 질환으로, 상기 허혈성 심장질환은 심근경색, 협심증, 심부전, 허혈-재관류 손상 등이 포함되며, 본 발명 화학식 1로 표시되는 화합물은 CYP4 효소 활성을 저해함으로써 상기 질환을 예방 또는 치료하는 효과를 갖는다.
- [0048] 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.
- [0049] 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, 유동과라핀 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 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화합물 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.
- [0050] 본 발명에 개시된 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

- [0051] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 테커신 유도체를 유효성분으로 포함하는 CYP4(cytochrome P450 4 family)관련 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 테커신 유도체는 CYP 계열 중에서도 특히 CYP4 계열 효소에 대한 선택적 저해 활성이 우수하여, CYP4 관련 심혈관 질환인 심근경색, 협심증, 심부전, 허혈-재관류 손상 및 고혈압의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 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.

[0053]

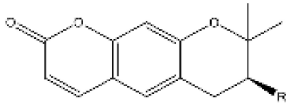
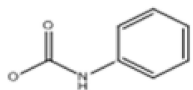
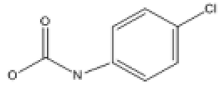
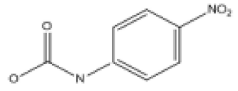
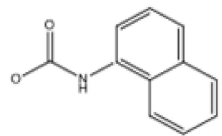
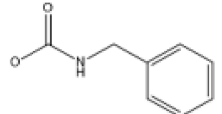
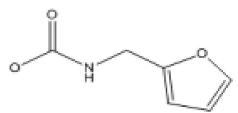
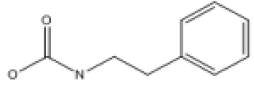
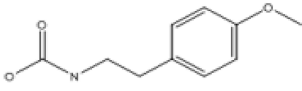
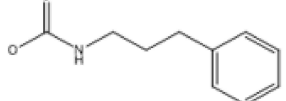
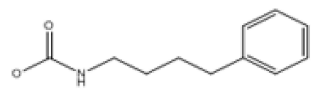
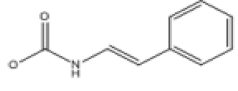
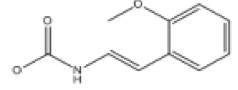
<실시예 1. CYP 저해 활성 확인>

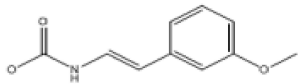
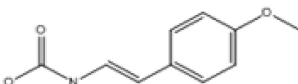
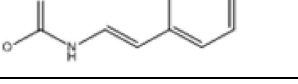
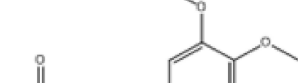
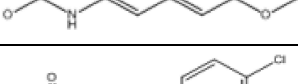
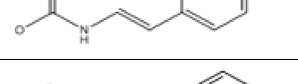
[0054]

하기 표 1의 본 발명 테커신 유도체 화합물 1 내지 19는 한국등록특허 제10-1674145호를 참고하여 제조하였으며, 이들의 CYP 저해 활성은 선행논문 [Lee, K. S. et al., J Appl Toxicol., 33, 100-108, 2013; Lee, S. Y. et al., Toxicol Lett., 229, 33-40, 2014]을 참고하여 측정하였다.

표 1

[0055]

|        |                                                                                      |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |
| 화합물 번호 | R                                                                                    |
| 화합물 1  |     |
| 화합물 2  |    |
| 화합물 3  |    |
| 화합물 4  |   |
| 화합물 5  |  |
| 화합물 6  |  |
| 화합물 7  |  |
| 화합물 8  |  |
| 화합물 9  |  |
| 화합물 10 |  |
| 화합물 11 |  |
| 화합물 12 |  |

|        |                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 화합물 13 |  |
| 화합물 14 |  |
| 화합물 15 |  |
| 화합물 16 |  |
| 화합물 17 |  |
| 화합물 18 |  |
| 화합물 19 |  |

[0056] 먼저, 본 발명 테커신 유도체 화합물에 대한  $^{13}\text{C}_5$  아라키돈산의 20-수산화(20-hydroxylation) 반응 억제 효과를 확인하였다. 0.1M의 인산 완충액(pH 7.4)에 0.25mg/ml의 인간 신장 마이크로솜(pooled human kidney microsomes), 본 발명 테커신 유도체 화합물 및  $^{13}\text{C}_5$  아라키돈산이 혼합된 배양 혼합물을 37℃에서 5분 동안 사전배양(pre-incubation)하였다. 이후 1mM NADPH를 더하여 반응을 개시하였으며 37℃에서 15분 동안 진탕항온수조(shaking water bath)에서 배양하였다. 효소 반응은 차가운 메탄올을 더하여 종결시켰으며, 반응물은 원심분리하여 상등액을 LC-MS/MS 분석에 사용하였다. 실험에서 구한  $\text{IC}_{50}$  값을 표 2에 나타내었다.

[0057] 다음으로, 본 발명 테커신 유도체 화합물에 대한 CYP 저해 활성을 확인하고자, 0.1M의 인산 완충액(pH 7.4)에 0.2mg/ml의 인간 간 마이크로솜(pooled human liver microsomes), 본 발명 테커신 유도체 화합물 및 2개의 CYP 동형체-선택적 기질 각테일 세트(isoform-selective substrate cocktail sets, set A: 50  $\mu\text{M}$  phenacetin, 5  $\mu\text{M}$  coumarin, 0.2  $\mu\text{M}$  amodiaquine, 100  $\mu\text{M}$  S-mephenytoin, and 5  $\mu\text{M}$  dextromethorphan; set B: 50  $\mu\text{M}$  bupropion, 100  $\mu\text{M}$  tolbutamide, 50  $\mu\text{M}$  chlorzoxazone, and 50  $\mu\text{M}$  testosterone)가 혼합된 배양 혼합물을 37℃에서 5분 동안 사전배양(pre-incubation)하였다. 이후 1mM NADPH를 더하여 반응을 개시하였으며 37℃에서 10분 동안 진탕항온수조(shaking water bath)에서 배양하였다. 효소 반응은 차가운 아세토니트릴을 더하여 종결시켰으며, 반응물은 원심분리하여 상등액을 LC-MS/MS 분석에 사용하였다. CYP 저해 활성 확인 결과는 표 3에 나타내었다.

## 표 2

[0058]

|       | $\text{IC}_{50}$ of $\omega$ -hydroxylation of $^{13}\text{C}_5$ arachidonic acid ( $\mu\text{M}$ ) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 화합물 1 | 35.0                                                                                                |
| 화합물 2 | 5.7                                                                                                 |
| 화합물 3 | 13.1                                                                                                |
| 화합물 4 | 8.5                                                                                                 |
| 화합물 6 | 19.3                                                                                                |
| 화합물 7 | 18.4                                                                                                |

|        |      |
|--------|------|
| 화합물 8  | 12.0 |
| 화합물 9  | 10.9 |
| 화합물 10 | 5.8  |
| 화합물 11 | 11.7 |
| 화합물 12 | 5.9  |
| 화합물 13 | 4.2  |
| 화합물 14 | 10.3 |
| 화합물 16 | 9.9  |
| 화합물 17 | 11.7 |
| 화합물 18 | 17.9 |
| 화합물 19 | 12.4 |

표 3

[0059]

| 사용 효소                     |      | IC <sub>50</sub> (μM) |        |        |        |                 |
|---------------------------|------|-----------------------|--------|--------|--------|-----------------|
|                           |      | 화합물 11                | 화합물 12 | 화합물 13 | 화합물 18 | 양성대조군 (HET0016) |
| in human liver microsomes | 1A2  | >50                   | >50    | >50    | >50    | 1.2             |
|                           | 2A6  | >50                   | >50    | >50    | >50    | >50             |
|                           | 2B6  | >50                   | 6.8    | >50    | >50    | 0.009           |
|                           | 2C9  | 44.1                  | >50    | >50    | 44.2   | 11.5            |
|                           | 2C19 | >50                   | >50    | >50    | >50    | 1.6             |
|                           | 2D6  | >50                   | >50    | >50    | >50    | 34.6            |
|                           | 2E1  | >50                   | >50    | >50    | >50    | 1.3             |
|                           | 3A4  | >50                   | >50    | >50    | >50    | >50             |
| in recombinants           | 4F2  | 0.9                   | 1.9    | 2.4    | 0.4    | 0.002           |
|                           | 4F3B | 3.6                   | 5.8    | 4.3    | 13.6   | 0.001           |

[0060]

상기 표 2를 살펴보면, 본 발명 테커신 유도체 화합물은 아라키돈산이 20-히드록시에이코사테트라엔산으로 대사되는 ω-수산화(ω-hydroxylation) 작용을 억제하는 효과가 있어, CYP 계열 중에서도 특히 CYP4A 및 CYP4F 계열에 대한 선택적 저해 활성을 갖는 화합물임을 알 수 있었다. 또한 상기 표에는 나타나지 않았으나, 본 발명 화합물은 모핵인 테커신 및 테커시놀 안젤레이트에 비해 ω-수산화 작용을 억제하는 효과가 보다 더 우수하였음을 확인할 수 있었다.

[0061]

또한, 표 3을 살펴보면, 화합물 11, 12, 13 및 18의 경우 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 50 μM 이상이였으나, CYP4F 계열인 CYP4F2 및 CYP4F3B에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 10 μM 이하로 나타났다. 따라서, 화합식 1로 표시되는 본 발명 테커신 유도체 화합물은 CYP 계열 중에서도 특히 CYP4 계열 효소에 대한 선택적 저해 활성이 우수하여, CYP4 관련 심혈관 질환인 심근경색, 협심증, 심부전, 허혈-재관류 손상 및 고혈압의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다.

[0062]

#### <제제예 1. 정제의 제조>

[0063]

본 발명 화합물 11((7S)-(+)-(E)-2-페닐에테닐 카바믹산 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르) 20g을 각각 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0064]

#### <제제예 2. 캡슐제의 제조>

[0065]

본 발명 화합물 11((7S)-(+)-(E)-2-페닐에테닐 카바믹산 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-g]크로멘-7-일-에스테르) 100mg, 옥수수전분 100mg, 유당 100mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0066]

#### <제제예 3. 주사제의 제조>

[0067]

본 발명 화합물 11((7S)-(+)-(E)-2-페닐에테닐 카바믹산 8,8-디메틸-2-옥소-6,7-디히드로-2H,8H-피라노[3,2-

g[크로멘-7-일-에스테르) 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.