



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0069463
(43) 공개일자 2013년06월26일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 493/22 (2006.01) A61K 31/335 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-0145699
 (22) 출원일자 2012년12월13일
 심사청구일자 2012년12월13일
 (30) 우선권주장
 1020110136435 2011년12월16일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
 세종대학교산학협력단
 서울특별시 광진구 능동로 209 (군자동, 세종대학교)
 서울대학교산학협력단
 서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
 (72) 발명자
 임동렬
 서울특별시 양천구 신정동 청구아파트 105동 701호
 강현중
 서울특별시 서초구 방배동 843-11번지 상지 리츠빌 4차 B동 602호
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인엠에이피에스</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **펙테노톡신-2 유도체, 및 이를 포함하는 항암 조성물**

(57) 요약

펙테노톡신-2 유도체, 및 상기 펙테노톡신-2 유도체를 포함하는 항암 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

이동섭

서울특별시 서초구 잠원동 한신아파트 327동 1103호

전보람

강원도 원주시 명륜2동 청구아파트 207동 604호

신원섭

서울특별시 광진구 능동 241-25번지 202호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011/20046003

부처명 국토해양부

연구사업명 해양생명공학사업

연구과제명 해양천연물신약개발사업

주관기관 서울대학교 산학협력단

연구기간 2004.10.01 ~ 2013.12.31

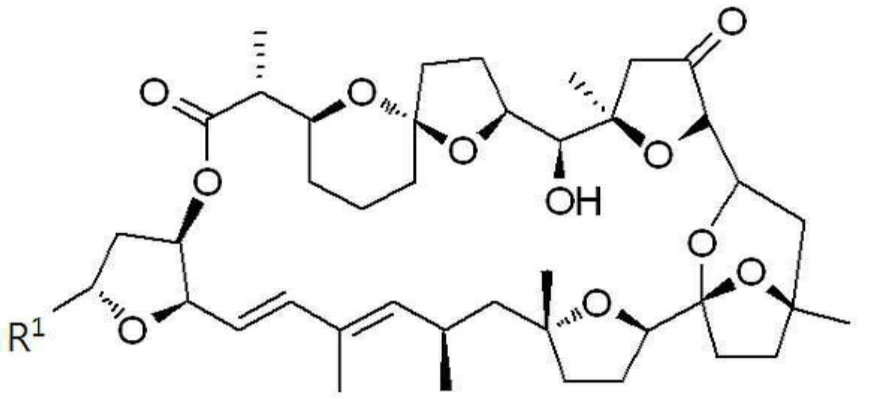
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로써 표시되는,

펙테노톡신-2(Pectenotoxin-2; PTX-2) 유도체:

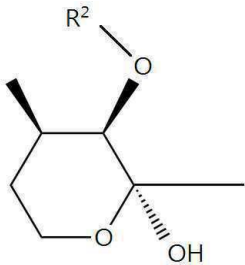
[화학식 1]



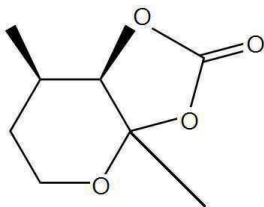
상기 화학식 1에서,

R^1 은 하기 화학식 2 또는 하기 화학식 3으로써 표시되는 작용기임:

[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식들 중에서,

R^2 는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기, $-\text{COR}^3$, $-\text{CONHR}^4$, $-\text{CONHSO}_2\text{NHR}^5$, 또는 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ 이고,

R^3 는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고,

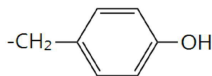
R^4 는 H, 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고,

R^5 는 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고,

R⁶는 치환기를 포함할 수 있는 아민기, 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 N-포화 시클릭탄화수소기임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R²는 -CH₂CH=CH₂, 또는  를 포함하는 것인, 펙테노톡신-2 유도체.

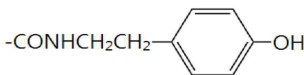
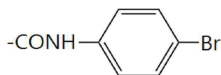
청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 -COR³는 -COCH₃, 또는 -COCH₂Br을 포함하는 것인, 펙테노톡신-2 유도체.

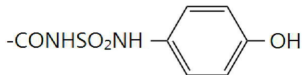
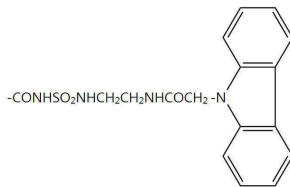
청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 -CONHR⁴는 -CONH₂, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH=CH₂, -CONHCH₂CH₂SH, -CONHCH₂CH₂COOCH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂SSCH₂CH₂NHCOOCH₃,  , 또는  를 포함하는 것인, 펙테노톡신-2 유도체.

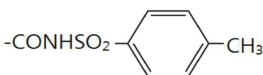
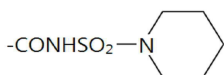
청구항 5

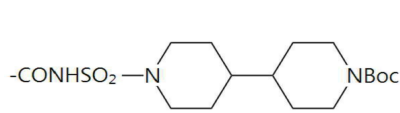
제 1 항에 있어서,

상기 -CONHSO₂NHR⁵는 -CONHSO₂NHCH₂CH₂OH, -CONHSO₂NHCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -CONHSO₂NHCH₂COOCH₂CH₃,  , 또는  를 포함하는 것인, 펙테노톡신-2 유도체.

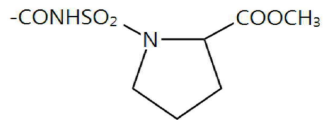
청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 -CONHSO₂R⁶는 -CONHSO₂N(CH₃)CH₂COOCH₂CH₃,  ,  ,



, 또는



를 포함하는 것인, 펙테노톡신-2 유도

체.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 따른 펙테노톡신-2 유도체를 포함하는, 항암 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 항암 조성물은 인체 내 암세포를 제거하기 위해 사용되는 것을 포함하는 것인, 항암 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 암세포는 폐, 결장, 중추신경계, 피부, 난소, 신장, 유방, 위, 또는 대장의 암세포를 포함하는 것인, 항암 조성물.

청구항 10

제 7 항에 있어서,

상기 항암 조성물은 IC_{50} 10^{-10} M 내지 10^{-8} M의 항암 효과를 가지는 것인, 항암 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본원은, 펙테노톡신-2 유도체, 및 상기 펙테노톡신-2 유도체를 포함하는 항암 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 천연의 펙테노톡신-2(Pectenotoxin-2)는 설사성 패독을 유발하는 해양 외편모류에서 분리되는 화합물이다. 상기 펙테노톡신-2는 감수성 암세포에 대한 평균적인 IC_{50} (the half maximal inhibitory concentration; 50% 저해 농도)이 10^{-9} M 내지 10^{-8} M 정도로서 암세포에 대한 강력한 세포 독성을 보유하고 있으며, 폐암, 결장암, 중추신경계암, 흑색종, 난소암, 신장암, 유방암, 위암, 대장암 등의 다양한 암세포에 대하여 항암 작용을 할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이에 따라, 상기 해양 외편모류로부터 천연의 펙테노톡신-2를 추출하여 항암제로서 사용하는 것에 관한 연구가 있었다. 예를 들어, "펙테노톡신 II의 추출방법 및 이를 이용한 항암제 (대한민국등록특허 제10-0135571호)" 등의 관련 연구가 있었다.

[0003] 그러나, 화합물을 항암제로서 사용하기 위해서는 임상 실험 결과 생체에 유해하지 않은 물질임이 입증되어야 하는데, 상기 천연의 펙테노톡신-2를 쥐를 이용하여 임상 실험한 결과 간 독성이 있는 것으로 나타난 바 있어, 이를 항암제로서 이용하는 것에는 한계가 있었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 이에, 본원은, 보다 용이하고 경제적으로 제조되는, 다양한 치환기를 가지는 펙테노톡신-2 유도체를 제공한다.

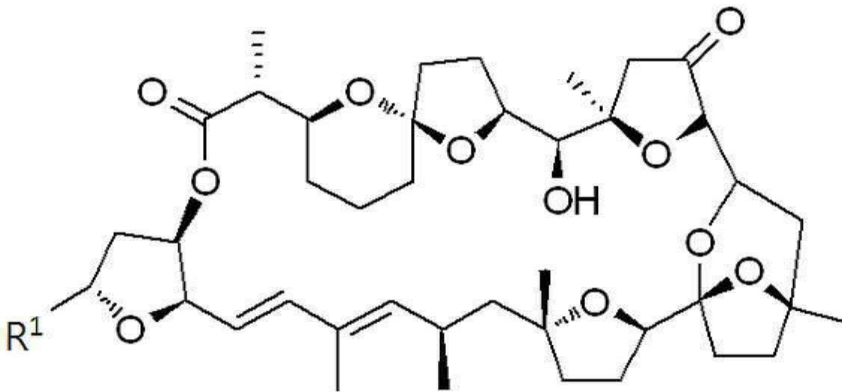
[0005] 또한, 본원은, 암세포에 대한 높은 세포 독성을 가지면서도 간 독성 등의 부작용을 가지지 않는, 상기 펙테노톡신-2 유도체를 포함하는 항암 조성물을 제공한다.

[0006] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로써 표시되는 펙테노톡신-2 (Pectenotoxin-2; PTX-2) 유도체를 제공한다:

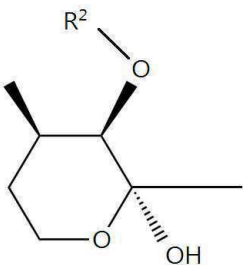
[0008] [화학식 1]



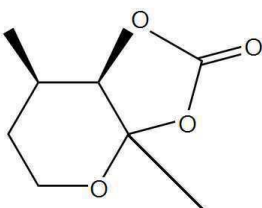
[0010] 상기 화학식 1에서,

[0011] R¹은 하기 화학식 2 또는 하기 화학식 3으로써 표시되는 작용기이다:

[0012] [화학식 2]



[0014] [화학식 3]



[0016] 상기 식들 중에서,

- [0017] R^2 는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기, $-\text{COR}^3$, $-\text{CONHR}^4$, $-\text{CONHSO}_2\text{NHR}^5$, 또는 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ 이고, R^3 는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고, R^4 는 H, 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고, R^5 는 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고, R^6 는 치환기를 포함할 수 있는 아민기, 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 N-포화시클릭탄화수소기이다.
- [0018] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 팩테노톡신-2 유도체를 포함하는 항암 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0019] 본원에 의하여, 다양한 치환기를 가지는 팩테노톡신-2 유도체를 보다 용이하고 경제적으로 제조할 수 있다. 또한, 본원에 의하여 팩테노톡신-2 유도체의 용이하고 경제적인 제조가 가능해짐에 따라, 상기 팩테노톡신-2 유도체가 항암제 등으로 상용화될 수 있는 가능성을 높일 수 있다.
- [0020] 본원에 따라 제조된 상기 팩테노톡신-2 유도체는 그 구체적인 화학 구조식에 따라 다양한 유용한 물성을 보유할 수 있다. 특히, 본원에 따라 제조된 상기 팩테노톡신-2 유도체는 항암제 또는 그 전구체로서 유용하게 활용될 수 있다. 상기 팩테노톡신-2 유도체는 암세포의 성장에서 액틴의 고분자화를 억제함으로써 항암 효과를 나타낼 수 있으며, 다양한 암세포들에 대하여 세포 독성 실험을 수행해본 결과 IC_{50} 이 nM(nano molarity; 나노 몰농도) 또는 pM(pico molarity; 피코 몰농도) 단위로서 매우 강력한 항암 효과를 나타냄이 확인되었다. 또한, 본원에 따라 제조된 상기 팩테노톡신-2 유도체는 해양 와편모류에서 분리된 천연 팩테노톡신-2가 나타내는 간 독성을 나타내지 않으며, 적용 가능한 암의 종류도 폐암, 결장암, 중추신경계암, 흑색종, 난소암, 신장암, 유방암, 위암, 대장암 등으로 다양하여, 향후 각종 암에 대한 항암제로서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0023] 본원 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로서 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 본원 명세서 전체에서, "~하는 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.
- [0024] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐만 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0025] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0026] 본원 명세서 전체에 있어서, "할로" 또는 "할로기"는, F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 본원 명세서 전체에 있어서, "알킬" 또는 "알킬기"는, 각각, 선형 또는 분지형의, 포화 또는 불포화의, 탄소수 1 내지 10의 알킬기일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵실, 옥틸, 노닐, 데실, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0028] 본원 명세서 전체에 있어서, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부분으로서 용어 "아릴" 또는 "아릴기"는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리, 예를 들어, 페닐, 치환된 페닐뿐만 아니라, 접합된 기, 예를 들어

나프틸, 페난트레닐, 인테닐, 테트라히드로나프틸 및 인다닐 등을 포함한다. 예를 들어, 상기 "아릴" 또는 "아릴기"는 6개 이상의 원자를 갖는 1개 이상의 고리를 함유하며, 22개 이하의 원자를 함유하는 5개 이하의 고리가 존재할 수 있고, 인접 탄소 원자 또는 적합한 헤테로원자 사이에 이중 결합이 교대로(공명) 존재할 수 있다. 상기 "아릴" 또는 "아릴기"는 임의로 할로젠, 예컨대 F, Br, Cl 또는 I, 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 알킬옥시카르보닐, 니트로, 알케닐옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, 알킬 S(O)_m (m=0, 1, 2) 또는 티올을 비롯한, 그러나 이에 한정되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 "아릴" 또는 "아릴기"는 페닐, 상기한 바와 같이 치환된 페닐, 페닐, 나프틸, 또는 상기한 바와 같이 치환된 나프틸일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0029] 본원 명세서 전체에 있어서, "알콕시" 또는 "알콕시기"는 상기 정의된 "알킬기"와 산소 원자가 결합된 알콕시기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

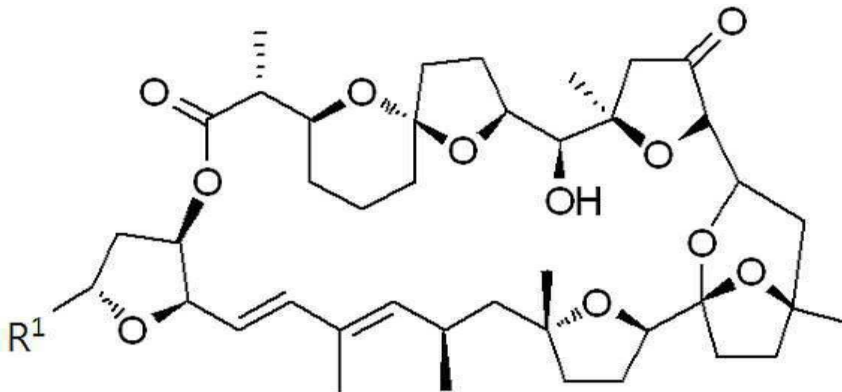
[0030] 본원 명세서 전체에 있어서, "알킬렌-디옥시기"는 두 개의 산소 사이에 알킬렌기가 위치하는 것일 수 있으며, 상기 "알킬렌기"는 탄소수 1 내지 10의 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵실렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데실렌, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0031] 본원 명세서 전체에 있어서, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부분으로서 용어 "아민기"는 -NH₂를 의미하며, 또한, 상기 "아민기"는 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체, 예컨대 알킬, 아릴, 아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 티오알킬, 카르보닐, 또는 카르복실로 임의로 치환될 수 있다.

[0032] 본원 명세서 전체에 있어서, "펙테노톡신-2"를 지칭하기 위하여 "PTX-2"라는 용어를 사용하기도 하였으며, 상기 펙테노톡신-2와 상기 PTX-2라는 용어가 의미하는 바는 동일하다.

[0033] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로써 표시되는 펙테노톡신-2 (Pectenotoxin-2; PTX-2) 유도체를 제공한다:

[0034] [화학식 1]

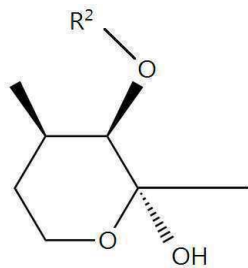


[0035] ;

[0036] 상기 화학식 1에서,

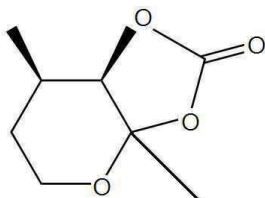
[0037] R¹은 하기 화학식 2 또는 하기 화학식 3으로써 표시되는 작용기이다:

[0038] [화학식 2]



[0039] * ,

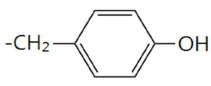
[0040] [화학식 3]



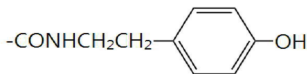
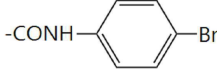
[0041] ;

[0042] 상기 식들 중에서,

[0043] R²는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기, -COR³, -CONHR⁴, -CONHSO₂NHR⁵, 또는 -CONHSO₂R⁶이고, R³는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고, R⁴는 H, 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고, R⁵는 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 알킬기이고, R⁶는 치환기를 포함할 수 있는 아민기, 치환기를 포함할 수 있는 페닐기, 또는 치환기를 포함할 수 있는 N-포화시클릭탄화수소기이다.

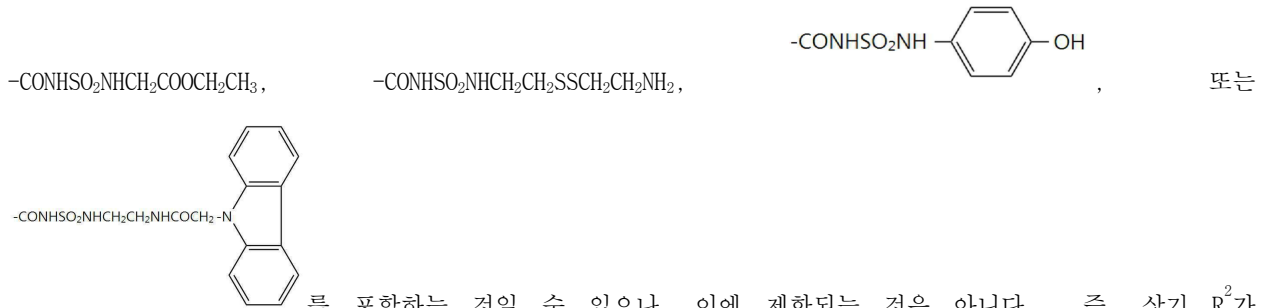
[0044] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 R²는 를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 즉, 상기 R²가 치환기를 포함할 수 있는 알킬기인 경우, 상기 치환기는 페닐기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 R²가 치환기를 포함할 수 있는 알킬기인 경우, 상기 알킬기는 이중 결합 또는 삼중 결합 등 다중 결합을 포함하는 것일 수 있으며, 분지형 또는 고리형의 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0045] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 -COR³는 -COCH₃, 또는 -COCH₂Br을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 즉, 상기 R²가 -COR³이고 상기 R³가 치환기를 포함할 수 있는 알킬기인 경우, 상기 치환기는 F, Cl, Br, I 등의 할로기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 -CONHR⁴는 -CONH₂, -CONHCH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂CH₂CH₃, -CONHCH₂CH=CH₂, -CONHCH₂CH₂SH, -CONHCH₂CH₂COOCH₂CH₃, -CONHCH₂CH₂SSCH₂CH₂NHCOOCH₃,
 , 또는  를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아

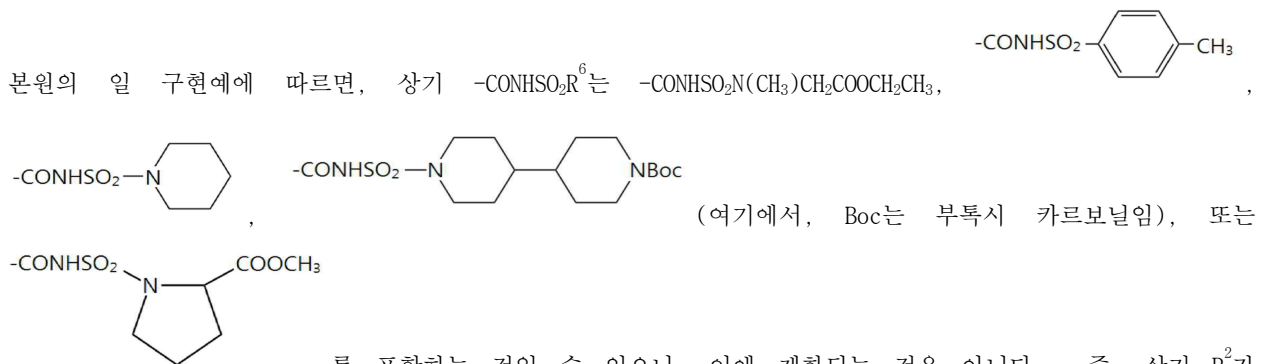
니다. 즉, 상기 R²가 -CONHR⁴이고 상기 R⁴가 치환기를 포함할 수 있는 페닐기인 경우, 상기 치환기는 F, Cl, Br, I 등의 할로기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 R²가 -CONHR⁴이고 상기 R⁴가 치환기를 포함할 수 있는 알킬기인 경우, 상기 치환기는 티올기, 또는 에스테르기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 알킬기는 이중 결합 또는 삼중 결합 등 다중 결합을 포함하는 것일 수 있으며, 분지형 또는 고리형의 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0047] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 -CONHSO₂NHR⁵는 -CONHSO₂NHCH₂CH₂OH, -CONHSO₂NHCH₂CH₂OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃,



$-\text{CONHSO}_2\text{NHR}^5$ 이고 상기 R^5 가 치환기를 포함할 수 있는 알킬기인 경우, 상기 치환기는 하이드록시기, 에테르기, 에스테르기, 아민기, 또는 $-\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 알킬기는 다중 결합을 포함하는 것일 수 있으며, 분지형 또는 고리형의 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0048] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ 는 $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$,



$-\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ 이고 상기 R^6 가 아민기인 경우, 상기 아민기는 하나 또는 둘의 치환기를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 치환기는 알킬기, 또는 에스테르기로 치환된 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 R^2 가 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ 이고 상기 R^6 가 치환기를 포함할 수 있는 페닐기인 경우, 상기 치환기는 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 R^2 가 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ 이고 상기 R^6 가 치환기를 포함할 수 있는 N-포화시클릭탄화수소기인 경우, 상기 N-포화시클릭탄화수소기는 오각고리, 또는 육각고리를, 하나, 또는 둘 이상 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] 본원의 제 2 측면은, 본원의 제 1 측면에 따른 팩테노톡신-2 유도체를 포함하는 항암 조성물을 제공한다.

[0050] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 항암 조성물은 인체 내 암세포를 제거하기 위해 사용되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 상기 팩테노톡신-2 유도체는 그 구체적인 화학 구조식에 따라 다양한 유용한 물성을 보유할 수 있다. 특히, 본원에 따라 제조된 상기 팩테노톡신-2 유도체는 항암제 또는 그 전구체로서 유용하게 활용될 수 있다. 상기 팩테노톡신-2 유도체는 암세포의 성장에서 액틴의 고분자화를 억제함으로써 항암 효과를 나타낼 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 암세포는 폐, 결장, 중추신경계, 피부, 난소, 신장, 유방, 위, 또는 대장의 암세포를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 항암 조성물은 IC_{50} 약 10^{-10} M 내지 약 10^{-8} M의 항암 효과를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 항암 조성물은 IC_{50} (the half maximal inhibitory concentration; 50% 저해 농도) 약 10^{-10} M 내지 약 10^{-9} M, 또는 약 10^{-9} M 내지 약 10^{-8} M의 항암 효과를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 즉, 본원의 팩테노톡신-2 유도체는 천연의 팩테노톡신-2에 버금가는, 또는 그 이상의 세포 독성을 발휘함으로써 뛰어난 항암 효과를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 한편, 본원에 따라 제조된 상기 팩테노톡신-2 유도체는 해양 와편모류에서 분리된 천연 팩테노톡

신-2가 나타내는 간 독성을 나타내지 않으며, 이에 따라 항암제로서 상용화하기에 더욱 적합한 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0053] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 보다 더 구체적으로 설명하지만, 본원이 이에 제한되는 것은 아니다.

[0054] [실시예]

[0055] 본 실시예에서 이용된 모든 시약들은 일반적으로 시판되는 것을 사용한 것이며, 구체적인 기재가 없는 경우는 특별한 정제 없이 사용한 것이다.

[0056] 본 실시예에서 ^1H 스펙트라는 공명 주파수 500.1 MHz에서 Bruker UI500 스펙트로미터를 이용하여 수집되었다. 사용된 용매는 아세톤- d_6 .LRMS (ESI) 였으며, 스펙트라는 Agilent 1100 LC/MSD를 이용하여 기록되었다. HPLC (고성능 액체 크로마토그래피) 분석은 유속 1mL/min에서 Kromasil 100-5C 18 (150 x 4.6 mm) 역상 컬럼을 이용하여 수행되었다. 메탄올-워터 용매는 214 nm UV 검출기 및 235 nm UV 검출기와 함께 사용되었다.

[0057] 본 실시예에서는, 본원의 "펙테노톡신-2 유도체"를 "PTX-2 유도체"로 약칭하였으며, 상기 두 물질은 동일한 것이다.

[0058] 1. 실시예 1 내지 26의 PTX-2 유도체들의 제조 방법, 및 NMR(핵자기 공명) 데이터

[0059] [실시예 1]

[0060] 우선 DCM(dichloromethane)에 녹인 PTX-2(1 mg, 0.001 mmol)를 DCM으로 희석된 피리딘에 용해시켜 용액을 제조하였다. 이후, 상기 용액에 아세트 안하이드라이드(1.167 mg, 0.011 mmol, 10 당량)와 DMAP(dimethylaminopyridine, 0.698 mg, 0.005 mmol, 5 당량)를 천천히 넣어 주었다. 이후, 제조된 용액은 질소 가스로 충전한 후, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 교반 결과 얻어진 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이로써 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하였다. HPLC 측정시 MeOH(메탄올) 용매의 비율을 20%에서 80%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 19.9 분에서 확인하였다.

[0061] 한편, 참고적으로, 실시예 1의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0062] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 6.45 (d, J = 15.1, 1H), 5.50 - 5.54 (m, 1H), 5.47 (dd, J = 16.4, 3.2, 1H), 5.37 (d, J = 3.6, 1H), 5.29 - 5.36 (m, 1H), 4.84 - 4.88 (m, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 12.1, 3.0, 1H), 4.06 - 4.16 (m, 3H), 3.98 (s, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 2H), 3.75 (d, J = 7.4, 3H), 3.49 - 3.56 (m, 3H), 3.28 - 3.34 (m, 5H), 2.43 - 2.54 (m, 6H), 1.76 - 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.75 (m, 4H), 1.61 - 1.70 (m, 7H), 1.48 - 1.61 (m, 8H), 1.38 - 1.45 (m, 1H), 1.31 (d, J = 3.9, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 6H), 1.18 (br. s., 6H), 1.11 (d, J = 7.2, 9H), 0.97 (d, J = 6.3, 3H); LRMS(ESI): 923.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0063] [실시예 2]

[0064] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(1 mg, 0.001 mmol)를 DCM으로 희석된 피리딘에 용해시켜 용액을 제조하였다. 이후, 상기 용액에 브로모아세트산(3.176 mg, 0.022 mmol, 20 당량)과 DMAP(0.022 mg, 0.020 mmol, 20 당량)를 천천히 넣어 주었다. 이후, 제조된 용액은 질소 가스로 충전한 후, 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 상기 교반 결과 얻어진 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이로써 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하였다. HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 21 분에서 확인하였다.

[0065] 한편, 참고적으로, 실시예 2의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0066] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 7.23 (t, J = 7.4, 3H), 7.16 (d, J = 7.7, 3H), 7.11 - 7.15 (m, 1H),

6.36 (d, J = 16.5, 1H), 5.42 - 5.46 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.5, 2.9, 2H), 5.30 (d, J = 9.6, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 4H), 4.24 - 4.37 (m, 3H), 4.18 - 4.23 (m, 1H), 4.16 (d, J = 12.4, 1H), 4.05 (d, J = 6.9, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77 - 3.83 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 2.30 (s, 5H), 1.96 (br. s., 3H), 1.92 (br. s., 7H), 1.89 (d, J = 8.5, 8H), 1.83 (s, 5H), 1.69 (s, 6H), 1.48 - 1.66 (m, 17H), 1.36 - 1.42 (m, 3H), 1.24 - 1.33 (m, 11H), 1.15 - 1.20 (m, 7H), 1.04 - 1.11 (m, 5H), 0.96 (d, J = 6.6, 4H), 0.82 - 0.89 (m, 6H); LRMS(ESI): 1001.4 [M+Na]⁺.

[0067] [실시예 3]

[0068] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(1 mg, 0.001 mmol), DCM으로 희석된 DMAP(0.559 mg, 0.004 mmol, 4 당량), 및 에틸 아이소시아네이트(0.034 mmol, 30당량)을 혼합하였다. 이후, 질소 가스를 충전하였고, 상온에서 3시간 정도 교반하였다. 상기 교반 결과 얻어진 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이로써 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하였다. HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 17.9 분에서 확인하였다.

[0069] 한편, 참고적으로, 실시예 3의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0070] ¹H NMR (500 MHz, ACETONE-d₆): δ 8.12 (d, J = 5.5, 1H), 6.53 - 6.59 (m, 1H), 6.37 (d, J = 16.0, 1H), 5.43 (d, J = 3.3, 1H), 5.33 - 5.41 (m, 1H), 5.29 (d, J = 9.9, 1H), 4.66 (dd, J = 16.2, 2.2, 2H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 12.2, 2.1, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.9, 5.5, 1H), 3.72 - 3.77 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 11.3, 4.4, 1H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 3.11 - 3.27 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.55 - 2.65 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 12.4, 6.9, 1H), 2.19 - 2.29 (m, 2H), 2.17 (dt, J = 4.4, 2.2, 1H), 1.91 - 1.94 (m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.83 (d, J = 16.0, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.46 - 1.69 (m, 14H), 1.36 - 1.43 (m, 2H), 1.28 - 1.32 (m, 5H), 1.27 (s, 4H), 1.16 - 1.19 (m, 7H), 1.13 - 1.16 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9, 3H), 1.06 - 1.09 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.9, 3H), 0.85 (d, J = 6.9, 3H); LRMS(ESI): 952.4 [M+Na]⁺.

[0071] [실시예 4]

[0072] 실시예 4는 에틸 아이소시아네이트 대신 프로필 아이소시아네이트를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 18.7 분에서 확인하였다.

[0073] 한편, 참고적으로, 실시예 4의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0074] ¹H NMR (500 MHz, ACETONE-d₆): δ 6.32 - 6.44 (m, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.34 - 5.41 (m, 1H), 5.28 (d, J = 8.0, 1H), 4.65 (d, J = 10.7, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.24 - 4.32 (m, 2H), 4.17 - 4.24 (m, 3H), 4.11 (d, J = 5.0, 1H), 3.97 (br. s., 2H), 3.79 (d, J = 6.1, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (d, J = 3.9, 1H), 2.59 (br. s., 6H), 2.48 (s, 5H), 2.51 (s, 5H), 2.20 - 2.29 (m, 5H), 2.17 (br. s., 3H), 1.88 (s, 6H), 1.92 (s, 7H), 1.71 (s, 3H), 1.69 (br. s., 8H), 1.65 (br. s., 12H), 1.59 (br. s., 6H), 1.53 (br. s., 14H), 1.40 (br. s., 5H), 1.28 (br. s., 24H), 1.26 (br. s., 10H), 1.17 (d, J = 3.9, 13H), 1.10 (d, J = 6.9, 3H), 1.07 (d, J = 6.6, 8H), 0.96 (br. s., 7H), 0.93 (d, J = 7.7, 7H), 0.87 (br. s., 5H), 0.85 (br. s., 9H), 0.84 (br. s., 5H); LRMS(ESI): 966.7 [M+Na]⁺.

[0075] [실시예 5]

[0076] 실시예 5는 에틸 아이소시아네이트 대신 부틸 아이소시아네이트를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 20.4 분에서 확인하였다.

[0077] 한편, 참고적으로, 실시예 5의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0078] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 6.37 (dd, J = 15.0, 1.0, 1H), 5.42 - 5.46 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 16.0, 3.0, 2H), 5.29 (d, J = 9.9, 2H), 4.66 (d, J = 14.0, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.5, 3H), 4.25 (d, J = 4.7, 1H), 4.20 (d, J = 9.9, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (d, J = 3.9, 1H), 3.81 (dd, J = 9.8, 5.4, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.58 - 3.62 (m, 2H), 3.41 (td, J = 10.8, 1.0, 1H), 3.29 - 3.33 (m, 4H), 3.22 - 3.29 (m, 1H), 3.02 - 3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.62 (d, J = 2.5, 3H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.24 (d, J = 6.9, 4H), 2.17 (dt, J = 4.4, 2.2, 9H), 1.96 (s, 7H), 1.90 - 1.94 (m, 14H), 1.89 (s, 3H), 1.70 (s, 7H), 1.65 (br. s., 5H), 1.47 - 1.59 (m, 16H), 1.35 - 1.43 (m, 6H), 1.29 (br. s., 5H), 1.27 (s, 7H), 1.18 (d, J = 3.6, 12H), 1.08 (d, J = 7.2, 7H), 0.97 (d, J = 6.6, 6H), 0.85 (d, J = 7.2, 6H); LRMS(ESI): 980.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0079] [실시예 6]

[0080] 실시예 6은 에틸 아이소시아네이트 대신 알릴 아이소시아네이트를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 19.1 분에서 확인하였다.

[0081] 한편, 참고적으로, 실시예 6의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0082] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 5.29 (d, J = 11.6, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.55 (s, 1H), 4.28 (d, J = 3.6, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 4.19 (br. s., 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.29 - 3.33 (m, 1H), 2.49 (br. s., 1H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.1, 2H), 1.62 - 1.68 (m, 3H), 1.50 - 1.61 (m, 3H), 1.41 (d, J = 11.8, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.06 - 1.12 (m, 3H), 0.97 (br. s., 1H), 0.96 (br. s., 1H), 0.84 - 0.89 (m, 2H); LRMS(ESI): 964.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0083] [실시예 7]

[0084] 실시예 7은 에틸 아이소시아네이트 대신 에틸 3-아이소시아네이트프로파노에이트를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 75%에서 95%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 9.1 분에서 확인하였다.

[0085] 한편, 참고적으로, 실시예 7의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0086] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 5.43 (d, J = 3.6, 1H), 5.36 (dd, J = 15.7, 3.3, 1H), 5.28 (d, J = 9.6, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.28 - 4.34 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (d, J = 10.2, 2H), 4.06 - 4.15 (m, 10H), 4.02 (t, J = 10.7, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.8, 1H), 3.78 (d, J = 9.9, 1H), 3.74 (d, J = 1.4, 2H), 3.69 (dd, J = 11.4, 4.5, 1H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.41 (t, J = 9.6, 2H), 3.28 - 3.32 (m, 3H), 3.12 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 3.09 (m, 2H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.1, 6H), 2.37-2.49 (m, 5H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.9, 3H), 1.92 (dt, J = 4.5, 2.3, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.86 (d, J = 6.1, 2H), 1.79 (d, J = 14.6, 2H), 1.66-1.69 (m, 8H), 1.64 (dd, J = 11.3, 2.5, 8H), 1.59 (d, J = 5.5, 3H), 1.59 (d, J = 15.4, 3H), 1.39-1.46 (m, 6H), 1.31 (d, J = 3.9, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.24 (td, J = 7.1, 3.7, 11H), 1.18 (d, J = 9.1, 12H), 1.07 (d, J = 6.9, 6H), 0.98 (d, J = 6.6, 6H), 0.90 (d, J = 6.9, 6H); LRMS(ESI): 1024.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0087] [실시예 8]

[0088] 실시예 8은 에틸 아이소시아네이트 대신 페닐에틸 아이소시아네이트를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매

의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 21.4 분에서 확인하였다.

[0089] 한편, 참고적으로, 실시예 8의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0090] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 7.96 (br. s., 5H), 7.23 - 7.36 (m, 35H), 7.15 - 7.23 (m, 14H), 6.37 (d, J = 17.1, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.38 (d, J = 14.9, 1H), 5.29 (d, J = 8.5, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.16 - 4.32 (m, 4H), 3.88 - 3.96 (m, 8H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.29 (d, J = 14.0, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.92 (br. s., 3H), 1.85 - 1.90 (m, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.47 - 1.65 (m, 11H), 1.25 - 1.32 (m, 8H), 1.16 (d, J = 8.3, 8H), 1.06 (d, J = 6.6, 4H), 0.96 (d, J = 6.1, 4H), 0.81 - 0.86 (m, 3H); LRMS(ESI): 1028.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0091] [실시예 9]

[0092] 실시예 9는 에틸 아이소시아네이트 대신 4-브로모페닐 아이소시아네이트를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 75%에서 95%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 11.3 분에서 확인하였다.

[0093] 한편, 참고적으로, 실시예 9의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0094] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 6.36 (d, J = 16.5, 1H), 5.42 - 5.46 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.5, 2.9, 1H), 5.30 (d, J = 9.6, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.84 (s, 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 2H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 4.18 - 4.23 (m, 1H), 4.05 (d, J = 6.9, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.80 (dd, J = 10.7, 5.5, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.92 (br. s., 3H), 1.83 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.3, 3H), 1.49 - 1.61 (m, 4H), 1.48 (br. s., 1H), 1.36 - 1.42 (m, 1H), 1.24 - 1.33 (m, 5H), 1.19 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (br. s., 1H), 1.06 (d, J = 6.9, 1H), 0.96 (d, J = 6.6, 3H), 0.80 - 0.92 (m, 3H); LRMS(ESI): 1079.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0095] [실시예 10]

[0096] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(1 mg, 0.001 mmol), DMAP(1.41 mg, 0.0116 mmol, 10 당량), 및 TMS 아이소시아네이트(44.7 μL , 0.0348 mmol, 30당량)을 혼합하였다. 이후, 질소가스를 충전한 후 상온에서 3시간 정도 교반하였다. 반응이 종결된 후, 소량의 메탄올 용액(MeOH:H₂O = 1:1)을 넣고 1시간 추가 교반하였다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이때 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰고, 생성물 피크는 13.1 분에서 확인하였다.

[0097] 한편, 참고적으로, 실시예 10의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0098] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 7.46 (br. s., 1H), 6.42 (d, J = 17.3, 1H), 5.46 - 5.50 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 15.7, 3.3, 1H), 5.29 (d, J = 10.5, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.42 (d, J = 8.8, 1H), 4.38 (dd, J = 8.8, 7.2, 1H), 4.29 (t, J = 7.4, 1H), 4.20 (d, J = 10.2, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.62 - 3.73 (m, 2H), 3.47 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.35 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.87 - 2.93 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.46 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 2.29 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.85 - 1.96 (m, 4H), 1.76 - 1.84 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.49 - 1.68 (m, 12H), 1.35 - 1.43 (m, 2H), 1.30 (dd, J = 9.5, 2.9, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.10 (dd, J = 6.7, 4.5, 6H), 0.93 - 0.98 (m, 3H); LRMS(ESI): 924.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0099] [실시예 11]

[0100] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(0.5 mg, 0.0005 mmol), 벤질 브로마이드(5.1 μL , 0.015 mmol, 30 당량), 및 TBAI(1.84

mg, 0.005 mmol, 10 당량)를 혼합하였다. 이후 CsCO_3 (1.6 mg, 0.005 mmol, 10 당량) 및 분자체(molecular sieve)를 넣고 질소가스를 충전한 후에, 80℃까지 가열한 뒤 50 시간 동안 반응을 수행하였다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이때 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰고, 생성물 피크는 21.3 분에서 확인하였다.

[0101] 한편, 참고적으로, 실시예 11의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0102] LRMS(ESI): 949.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[실시예 12]

[0104] 실시예 12는 벤질 브로마이드 대신 알릴 브로마이드를 이용하는 것을 제외하고는 실시예 11과 동일한 방법으로 합성하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 60%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰고, 생성물 피크는 20.8 분에서 확인하였다.

[0105] 한편, 참고적으로, 실시예 12의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0106] LRMS(ESI): 899.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[실시예 13]

[0108] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(0.5 mg, 0.0005 mmol), 및 클로로아세틸 아이소시아네이트(0.24 μL , 0.0029 mmol, 5 당량)를 혼합하고, 질소가스를 충전한 후에 상온에서 10 분 정도 교반하였다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰다. 이때, 일차 생성물인 클로로아세틸 카바메이트는 분해되어 생성물 피크가 20.0 분에서 확인되었으며, 실시예 10의 PTX-2 카바메이트도 소량 생성되었다.

[0109] 한편, 참고적으로, 실시예 13의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0110] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 6.40 (dd, J = 15.7, 1.9, 1H), 5.53 - 5.56 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 15.7, 3.0, 1H), 5.28 (d, J = 9.6, 1H), 4.88 - 4.91 (m, 1H), 4.72 (d, J = 2.5, 1H), 4.45 (dd, J = 9.2, 6.7, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.17 - 4.23 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 2H), 3.86 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 10.2, 5.5, 1H), 3.73 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (t, J = 9.6, 1H), 3.29 - 3.33 (m, 1H), 2.89 (d, J = 16.5, 1H), 2.57 - 2.65 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 12.4, 6.9, 1H), 2.37 - 2.45 (m, 1H), 2.21 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.90 - 1.94 (m, 4H), 1.88 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.83 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.58 - 1.69 (m, 7H), 1.48 - 1.58 (m, 6H), 1.38 - 1.43 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.14 (d, J = 6.9, 3H), 1.10 (d, J = 6.9, 3H), 0.96 (d, J = 6.9, 3H); LRMS(ESI): 907.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[실시예 14]

[0112] 시스티아민의 다이아이소시아네이트는 참고문헌(J. Org. Chem., 1996, 61, 3883-3884)에서 보고된 방법으로 합성하여 하기 반응에 이용하였다.

[0113] 우선 DCM에 녹인 PTX-2 1 mg, DMAP(0.01 mmol, 10 당량) 1.22 mg, 및 다이설파이드 아이소시아네이트(0.03 mmol, 30 당량) 6.1 mg을 혼합하였고, 질소가스를 충전한 후에 상온에서 교반하며 3 시간 반응시킨 후, MeOH(0.03 mmol, 30 당량) 1.3 μL 를 첨가하였다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위하여 HPLC 측정시 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 19.3 분에서 확인하였다.

[0114] 한편, 참고적으로, 실시예 14의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0115] ^1H NMR (500 MHz, ACETONE- d_6): δ 8.80 (br. s., 1H), 6.45 (br. s., 1H), 6.37 (d, J = 14.5, 1H), 5.44 (d, J = 2.8, 1H), 5.38 (dd, J = 15.4, 3.2, 1H), 5.29 (d, J = 10.4, 1H), 4.67 (d, J = 10.7, 3H), 4.57 (s,

1H), 4.23 - 4.33 (m, 3H), 4.17 - 4.23 (m, 2H), 4.03 - 4.10 (m, 3H), 3.94 - 4.00 (m, 3H), 3.80 - 3.85 (m, 6H), 3.75 (d, J = 8.2, 2H), 3.62 (d, J = 6.3, 5H), 3.59 (s, 11H), 3.40 - 3.50 (m, 14H), 3.29 - 3.33 (m, 4H), 2.49 - 2.64 (m, 3H), 2.20 - 2.29 (m, 5H), 2.17 (dt, J = 4.4, 2.2, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.89 - 1.93 (m, 6H), 1.89 (s, 2H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 1.69 - 1.71 (m, 7H), 1.63 - 1.69 (m, 8H), 1.49 - 1.60 (m, 12H), 1.40 (dd, J = 12.1, 7.1, 2H), 1.31 (d, J = 3.8, 2H), 1.29 (d, J = 4.1, 3H), 1.27 (s, 7H), 1.18 (d, J = 3.2, 12H), 1.11 (d, J = 6.3, 2H), 1.08 (d, J = 6.6, 6H), 0.97 (d, J = 6.9, 6H), 0.86 (d, J = 6.6, 6H); LRMS(ESI): 1117.7 [M+Na]⁺.

[0116] [실시예 15]

[0117] 실시예 15의 PTX-2 유도체를 합성하기 위하여, 실시예 14의 PTX-2 유도체, DCM, 및 DDT(50 당량)를 혼합하고 질소가스를 충전한 후에 상온에서 교반하였다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이때 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰고, 생성물 피크는 18.2 분에서 확인하였다.

[0118] 한편, 참고적으로, 실시예 15의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0119] LRMS(ESI): 984.6 [M+Na]⁺.

[0120] [실시예 16]

[0121] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(0.5 mg, 0.0005 mmol), 및 토실 아이소시아네이트(0.14 μ L, 0.001 mmol, 2 당량)을 혼합하였고, 질소가스를 충전한 후에 0℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이때 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰고, 생성물 피크는 14.9 분에서 확인하였다.

[0122] 한편, 참고적으로, 실시예 16의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0123] ¹H NMR (500 MHz, ACETONE-d₆): δ 7.73 - 7.84 (m, 3H), 7.13 - 7.19 (m, 4H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 6.66 (br. s., 3H), 6.35 - 6.40 (m, 1H), 6.00 (br. s., 5H), 5.30 - 5.41 (m, 12H), 4.60 (d, J = 2.8, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.45 (t, J = 8.4, 1H), 4.23 - 4.30 (m, 3H), 4.17 - 4.21 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.80 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.70 - 3.75 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 11.0, 5.0, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.33 - 3.36 (m, 1H), 3.31 (d, J = 5.2, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 5H), 2.16 - 2.19 (m, 7H), 2.14 - 2.16 (m, 5H), 2.13 - 2.14 (m, 3H), 2.08 - 2.10 (m, 7H), 1.92 (dt, J = 4.4, 2.2, 5H), 1.89 (d, J = 7.7, 3H), 1.67 - 1.71 (m, 6H), 1.54 - 1.65 (m, 24H), 1.17 (d, J = 9.1, 10H), 1.08 (d, J = 6.9, 6H), 0.97 (d, J = 6.9, 3H), 0.69 (d, J = 6.9, 3H); LRMS(ESI): 1078.6 [M+Na]⁺.

[0124] [실시예 17]

[0125] 우선 DCM에 녹인 PTX-2(1 mg, 0.001 mmol), 피리딘(0.56 μ L, 0.007 mmol, 7 당량), 및 클로로설포닐 아이소시아네이트(0.34 μ L, 0.004 mmol, 4 당량)를 혼합하였다. 이후, 질소가스를 충전한 후에 0℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 이후, 트리에틸아민(0.41 μ L, 0.003 mmol, 3 당량), 및 4-아미노페놀(0.15 mg, 0.003 mmol, 3 당량)을 첨가하고 1 시간 동안 상온에서 반응시켰다. 이후 결과물을 미량 취해서 HPLC를 수행하였으며, 이때 MeOH 용매의 비율을 75%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰고, 생성물 피크는 6.0 분에서 확인하였다.

[0126] 한편, 참고적으로, 실시예 17의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0127] LRMS(ESI): 1095.6 [M+Na]⁺.

[0128] [실시예 18]

[0129] 실시예 18은 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 2-하이드록시에틸 아민을 사용하였

다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 11.3 분에서 확인하였다.

[0130] 한편, 참고적으로, 실시예 18의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0131] LRMS(ESI): 1047.5 [M+Na]⁺.

[0132] [실시예 19]

[0133] 실시예 19는 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 알코올이 TBDMS(tert butyl dimethyl silane)기로 보호된 2-하이드록시에틸 아민을 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 전개한 다음 100%로 증가시켰으며, 생성물 피크는 26.8 분에서 확인하였다.

[0134] 한편, 참고적으로, 실시예 19의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0135] LRMS(ESI): 1161.8 [M+Na]⁺.

[0136] [실시예 20]

[0137] 실시예 20은 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 글라이신 에틸에스터를 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 18.2 분에서 확인하였다.

[0138] 한편, 참고적으로, 실시예 20의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0139] LRMS(ESI): 1089.7 [M+Na]⁺.

[0140] [실시예 21]

[0141] 실시예 21은 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 Cbz-글라이신의 아미노에틸 아마이드를 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 19.3 분에서 확인하였다.

[0142] 한편, 참고적으로, 실시예 21의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0143] LRMS(ESI): 1237.7 [M+Na]⁺.

[0144] [실시예 22]

[0145] 실시예 22는 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 시스티아민을 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 13.8 분에서 확인하였다.

[0146] 한편, 참고적으로, 실시예 22의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0147] LRMS(ESI): 1138.7 [M+Na]⁺.

[0148] [실시예 23]

[0149] 실시예 23은 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 사르코신 에틸에스터를 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 75%로 20 분 동안 유지하였으며, 생성물 피크는 12.2 분에서 확인하였다.

[0150] 한편, 참고적으로, 실시예 23의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0151] LRMS(ESI): 1089.7 [M+Na]⁺.

[0152] [실시예 24]

[0153] 실시예 24는 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 프롤린 메틸에스터를 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 18.9 분에서 확인하였다.

[0154] 한편, 참고적으로, 실시예 24의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0155] LRMS(ESI): 1115.9 [M+Na]⁺.

[0156] [실시예 25]

[0157] 실시예 25는 실시예 17과 유사한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 피페리딘을 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 증가시켰으며, 생성물 피크는 21.8 분에서 확인하였다.

[0158] 한편, 참고적으로, 실시예 25의 PTX-2 유도체의 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0159] LRMS(ESI): 1071.7 [M+Na]⁺.

[0160] [실시예 26]

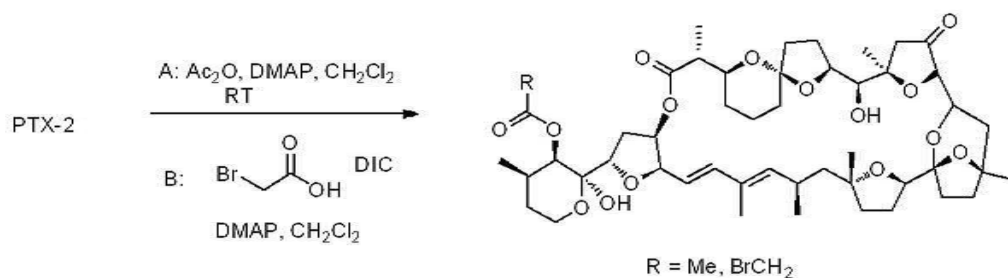
[0161] 실시예 26은 실시예 17과 동일한 방법으로 합성하였으며, 4-아미노페놀 대신 Boc(butoxy carbonyl)로 보호된 비스피페리딘을 사용하였다는 점만 달리하였다. 반응이 성공적으로 진행되었는지 여부를 확인하기 위한 HPLC에서 MeOH 용매의 비율을 65%에서 90%로 20 분 동안 전개한 다음 100%로 증가시켰으며, 생성물 피크는 26.1 분에서 확인하였다.

[0162] 한편, 참고적으로, 실시예 26의 PTX-2 유도체의 NMR 및 질량 분석 데이터는 하기와 같았다:

[0163] ¹H NMR (500 MHz, ACETONE-d₆): δ 6.38 (dd, J = 15.6, 1.7, 1H), 5.42 - 5.45 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 15.8, 3.2, 1H), 5.31 (d, J = 10.7, 1H), 4.65 - 4.74 (m, 2H), 4.31 - 4.38 (m, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 4.22 (m, 2H), 4.05 - 4.15 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 3.79 - 3.86 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.28 - 3.36 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16.1, 1H), 2.24 (d, J = 9.5, 2H), 2.17 (dt, J = 4.4, 2.2, 3H), 1.92 (dt, J = 4.4, 2.2, 5H), 1.89 (d, J = 7.9, 3H), 1.72 - 1.82 (m, 5H), 1.70 (s, 5H), 1.68 (br. s., 3H), 1.55 - 1.65 (m, 10H), 1.45 - 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 11H), 1.40 (d, J = 7.3, 1H), 1.30 (d, J = 3.2, 4H), 1.25 - 1.28 (m, 5H), 1.17 (d, J = 2.2, 6H), 1.11 - 1.15 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.9, 3H), 0.97 (d, J = 6.6, 3H), 0.91 (d, J = 6.6, 3H); LRMS(ESI): 1254.8 [M+Na]⁺.

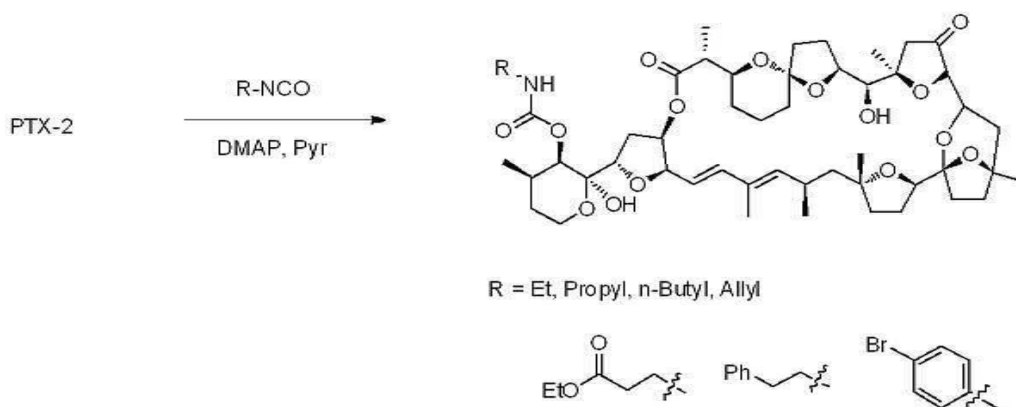
[0164] 2. 실시예 1 내지 26의 PTX-2 유도체들의 합성 스킴

[0165] [실시예 1 및 2]



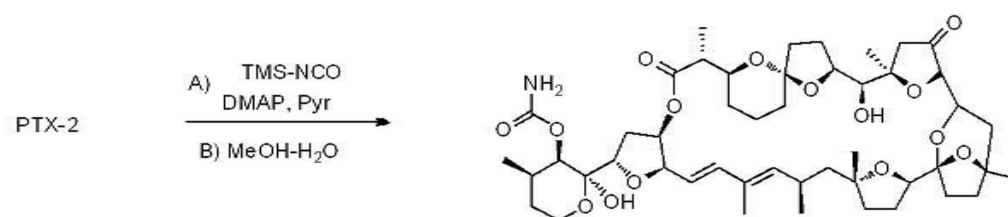
[0166]

[0167] [실시예 3 내지 9]



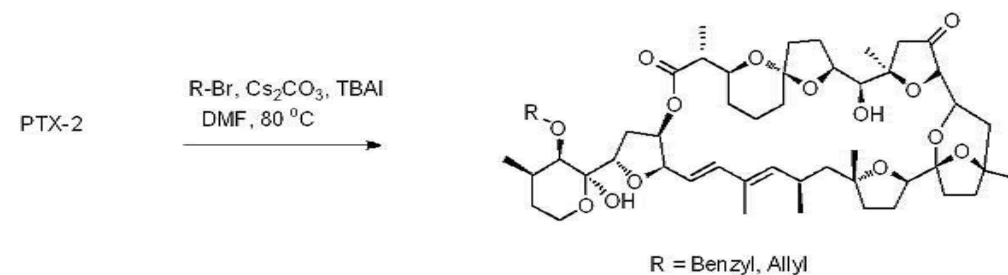
[0168]

[0169] [실시예 10]



[0170]

[0171] [실시예 11 및 12]



[0172]

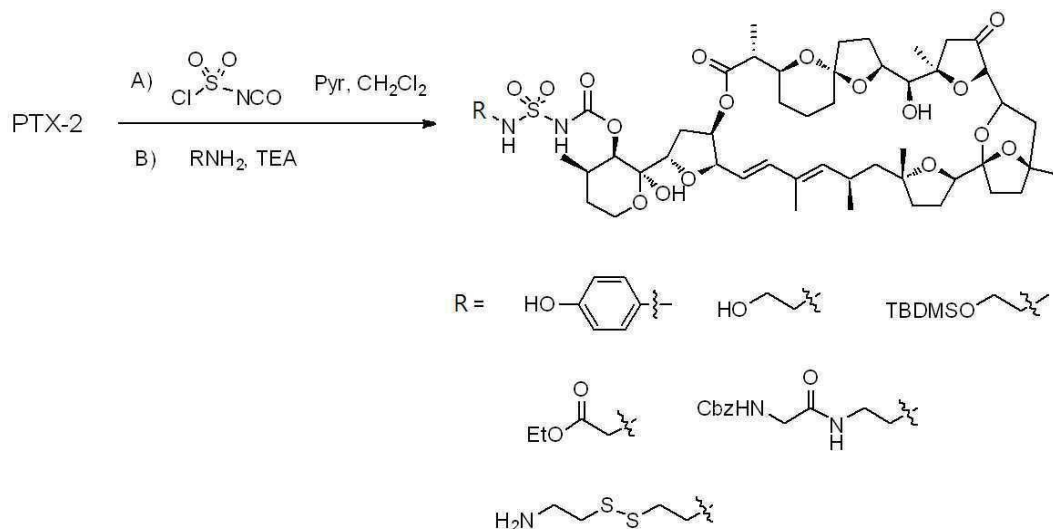


[0176]

[0177] [실시예 16]

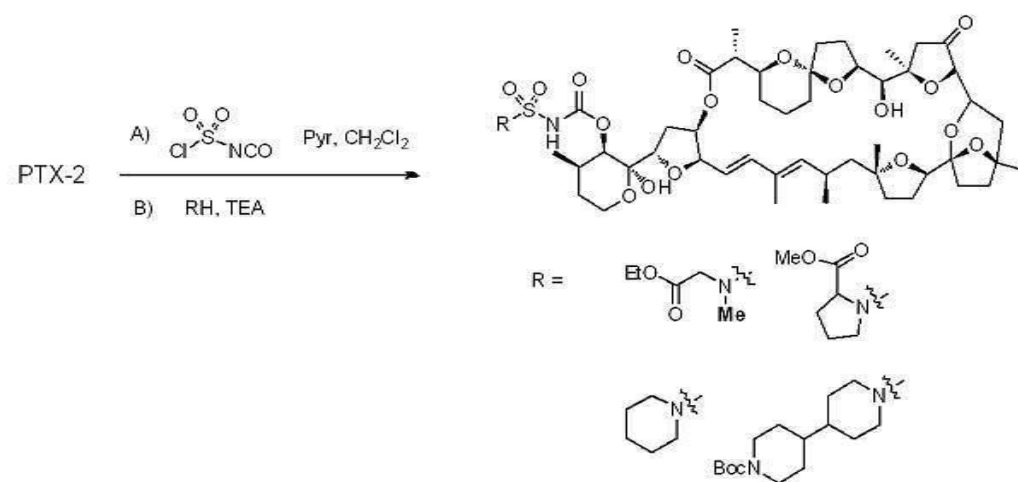


[0179] [실시예 17 내지 22]



[0180]

[0181] [실시예 23 내지 26]



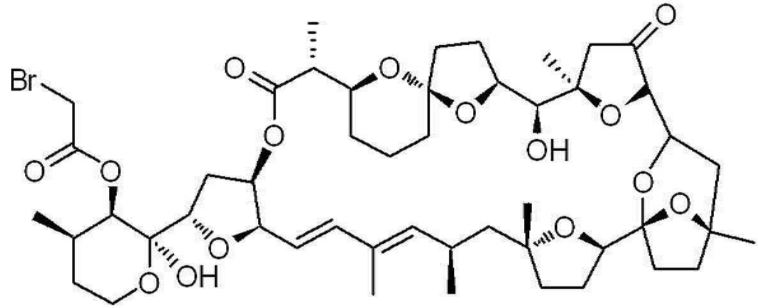
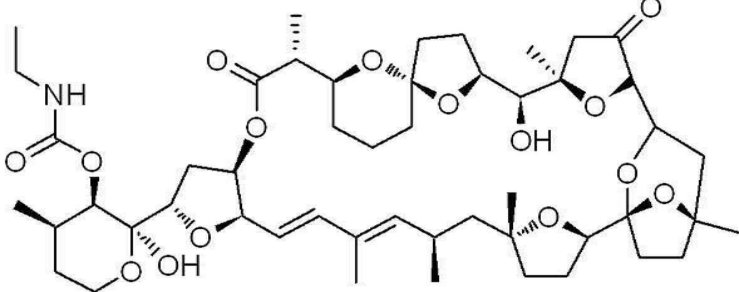
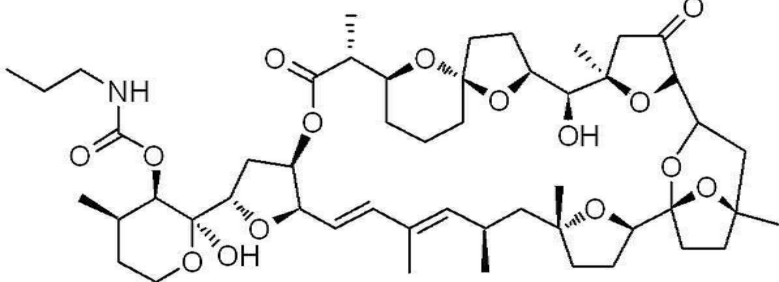
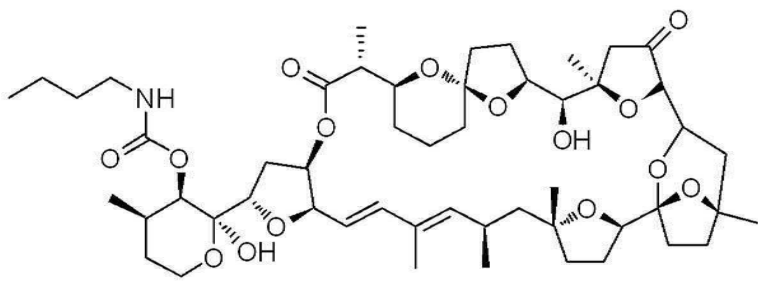
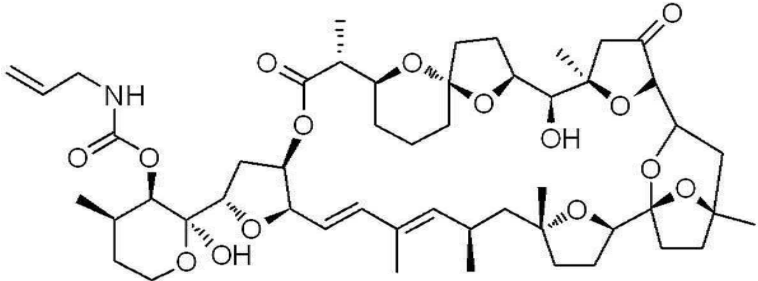
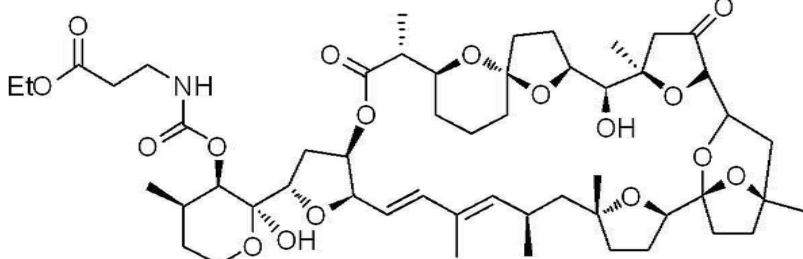
[0182]

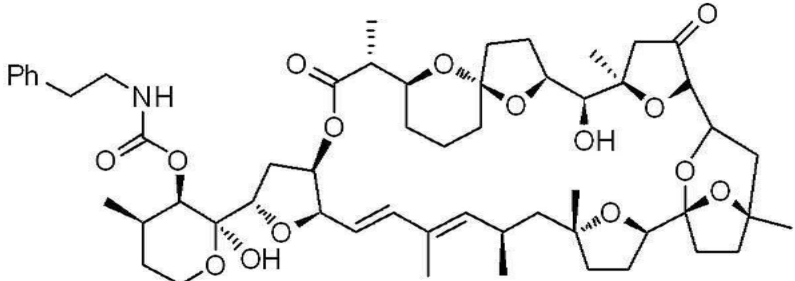
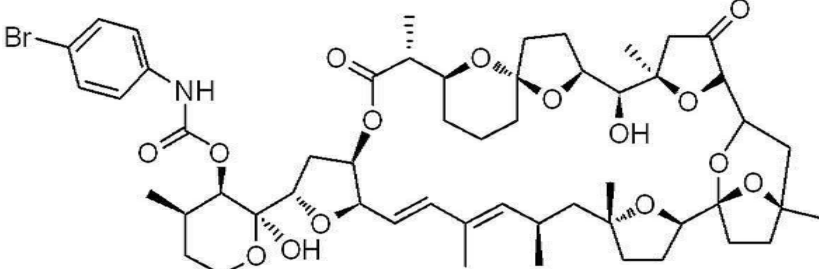
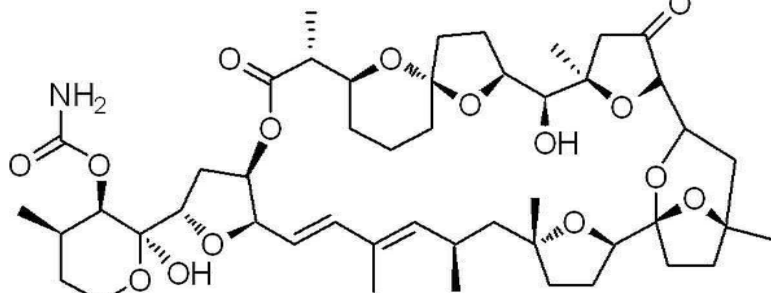
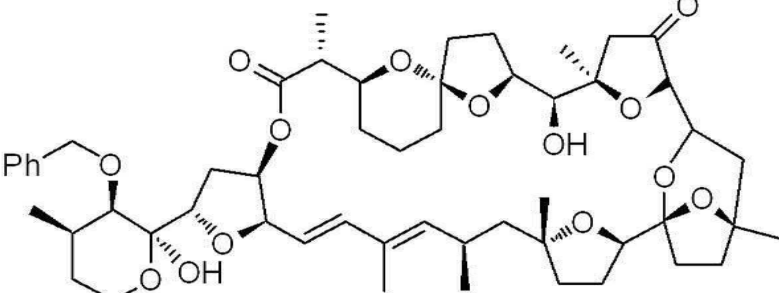
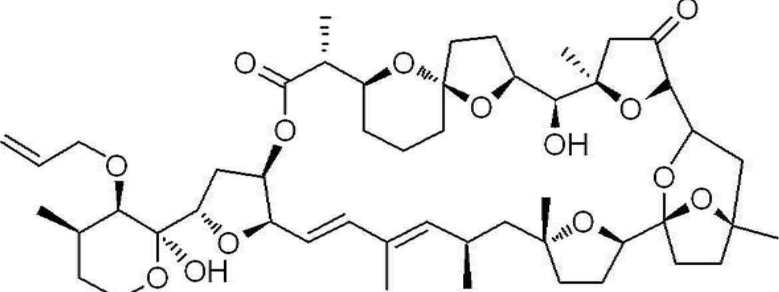
[0183] 3. 실시예 1 내지 26의 PTX-2 유도체들의 화학 구조식 (표 1)

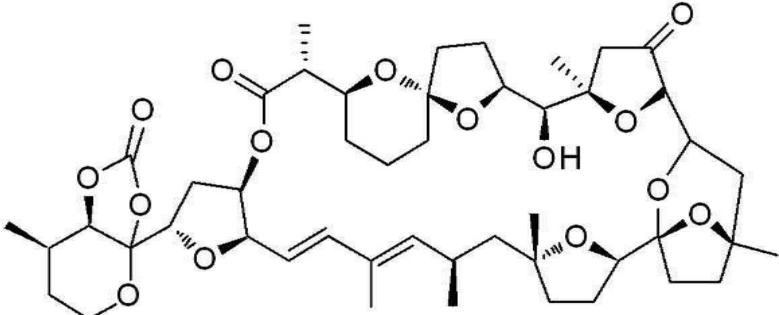
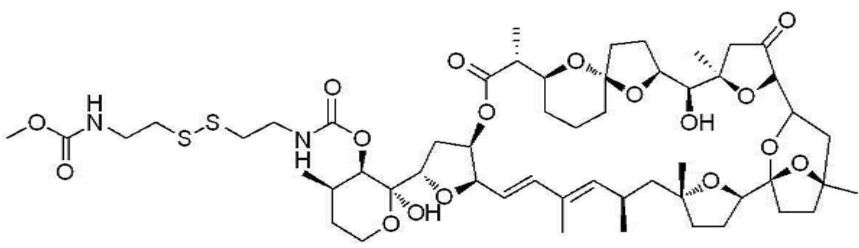
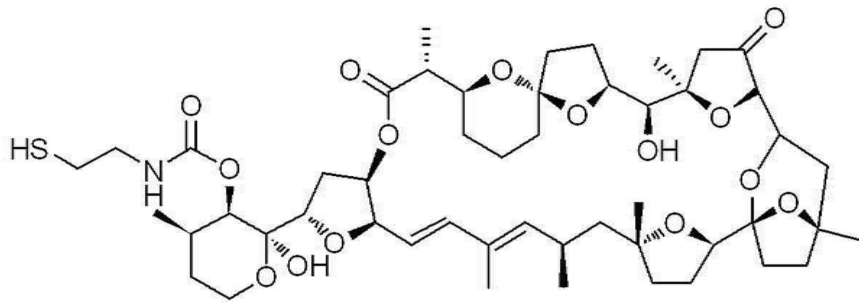
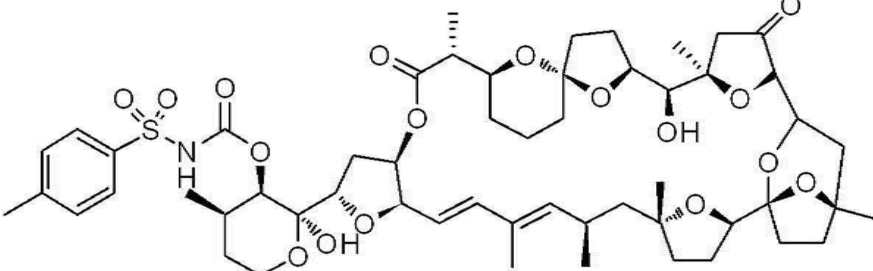
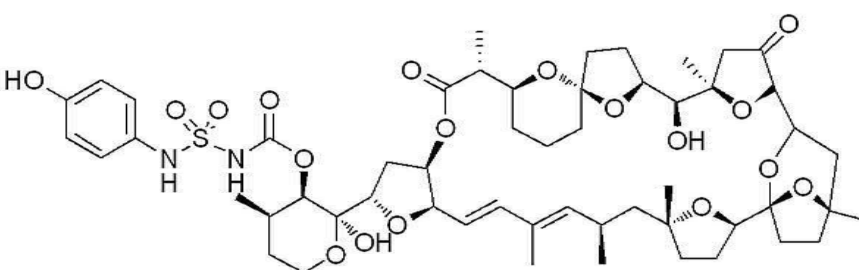
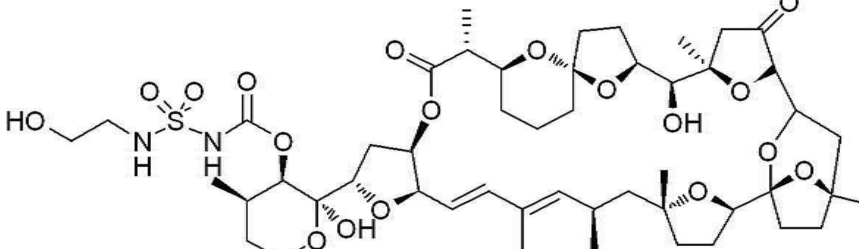
표 1

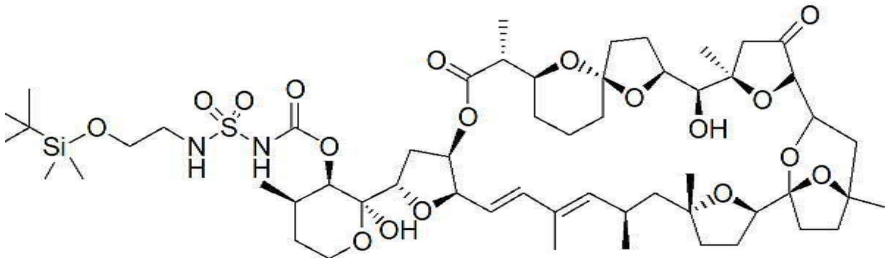
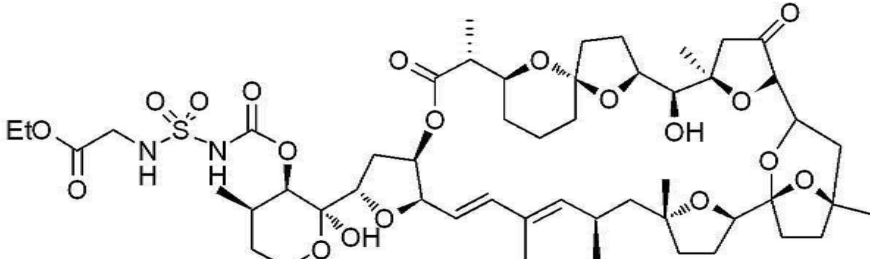
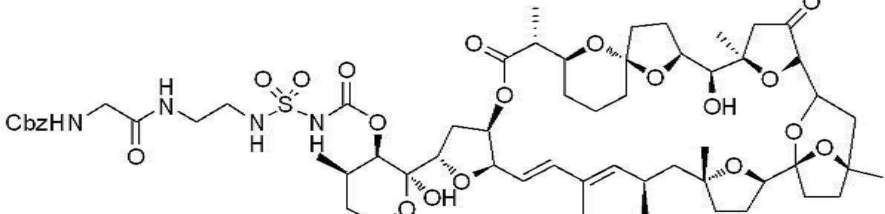
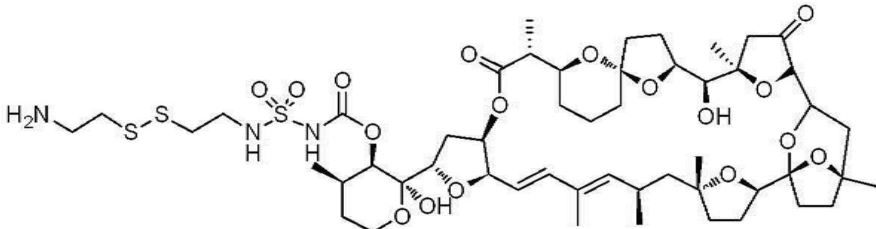
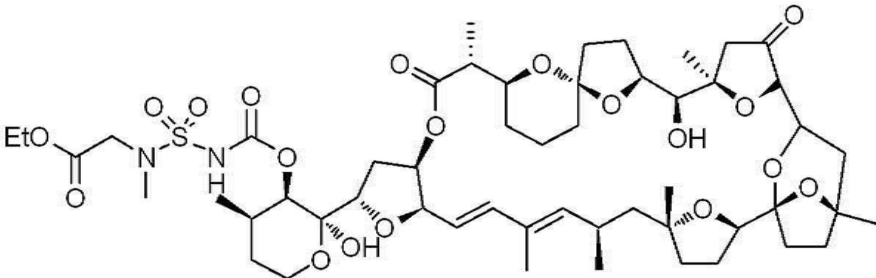
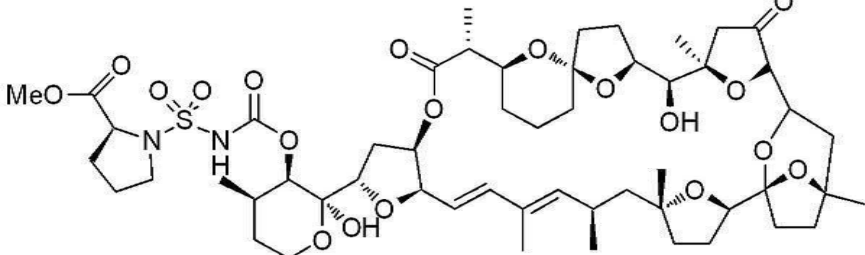
[0184]

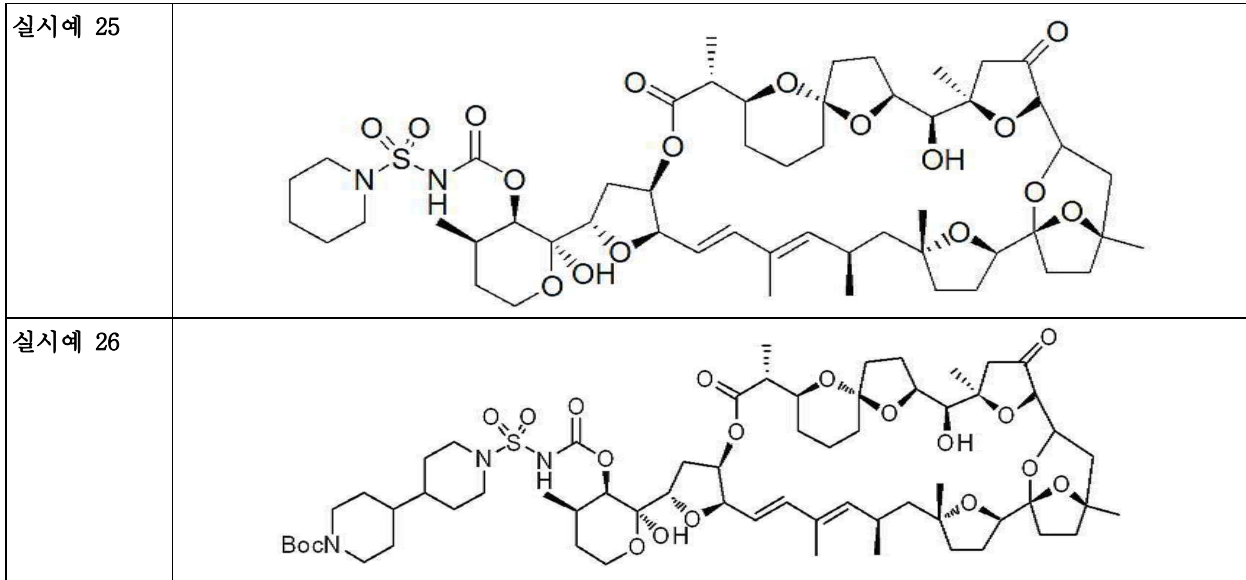
번호	구조식
실시예 1	

실시예 2	 Chemical structure of a complex macrocyclic compound. It features a long chain with multiple stereocenters, including hydroxyl groups and a bromoacetyl group (Br-CH₂-CO-) attached to a cyclic ether moiety.
실시예 3	 Chemical structure of a complex macrocyclic compound, similar to the one in Example 2, but with an ethylcarbamate group (NH-CO-O-CH₂-CH₃) instead of the bromoacetyl group.
실시예 4	 Chemical structure of a complex macrocyclic compound, similar to the one in Example 2, but with a propylcarbamate group (NH-CO-O-CH₂-CH₂-CH₃) instead of the bromoacetyl group.
실시예 5	 Chemical structure of a complex macrocyclic compound, similar to the one in Example 2, but with a butylcarbamate group (NH-CO-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) instead of the bromoacetyl group.
실시예 6	 Chemical structure of a complex macrocyclic compound, similar to the one in Example 2, but with an allylcarbamate group (NH-CO-O-CH₂-CH=CH₂) instead of the bromoacetyl group.
실시예 7	 Chemical structure of a complex macrocyclic compound, similar to the one in Example 2, but with an ethyl ester group (EtO-CO-) instead of the bromoacetyl group.

실시예 8	 The structure shows a large macrocyclic molecule with multiple stereocenters, hydroxyl groups, and a central diene system. A benzylcarbamate group (Ph-CH₂-NH-CO-O-) is attached to one of the sugar-like units on the left side of the ring.
실시예 9	 This structure is similar to the one in Example 8, but the benzyl group is replaced by a 4-bromophenyl group (Br-C₆H₄-NH-CO-O-).
실시예 10	 The structure is similar to the others, but the carbamate group is a simple carbamate (NH₂-CO-O-), lacking the benzyl or phenyl substituent.
실시예 11	 This structure is similar to the others, but it features a benzyl ether group (Ph-CH₂-O-) instead of a carbamate group.
실시예 12	 The structure is similar to the others, but it features an allyl ether group (CH₂=CH-CH₂-O-) instead of a carbamate or benzyl ether group.

실시예 13	
실시예 14	
실시예 15	
실시예 16	
실시예 17	
실시예 18	

실시예 19	
실시예 20	
실시예 21	
실시예 22	
실시예 23	
실시예 24	



[0185]

[0186]

[0187] 4. 실시예 1 내지 26의 PTX-2 유도체들의 항암 효과

[0188] 본원에 따른 PTX-2 유도체들의 항암 효과를 확인하기 위하여, 본 실시예에서는 실시예 1 내지 26의 PTX-2 유도체들 중 일부, 및 비교예로서 PTX-2의 다양한 세포주(cell line)들에 대한 세포 독성 실험도 수행하였으며, 그 결과는 표 2에 IC₅₀ 값을 이용하여 기재하였다. 표 2에 기재된 IC₅₀ 값은 ng/mL 단위이며, 세포 독성 실험에서의 웰(well) 당 세포 수는 2,000 개였고, 화합물이 처리된 시간은 72 시간이었으며, MTT(microculture tetrazolium) 검정을 이용하였다. 하기 표 2에 기재된 데이터를 통하여, 본 실시예의 PTX-2 유도체들의 *in vitro* 항암 효과를 확인할 수 있다:

표 2

[0189]

샘플 (암세포)	IC ₅₀ (ng/mL)						
	MDAH-2774 (난소암)	A549 (폐암)	HCT116 (대장암)	HT29 (대장암)	MB231 (유방암)	MCF7 (유방암)	SKOV3 (난소암)
PTX-2 (비교예)	0.089	0.845	0.812	0.735	1.52	0.44	1.07
실시예 1	38.2	19.2	17.6	33.9	23.1	2.90	24.2
실시예 2	20.7	370	70.7	~90	>100	>100	50.2
실시예 4	4.90	2.48	3.48	3.12	4.79	0.42	0.38
실시예 5	44.4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
실시예 6	~100	66.5	53.3	53.8	75.9	54.1	>100
실시예 8	44.2	>100	>100	>100	활성 없음	활성 없음	>100
실시예 10	54	-	-	-	-	-	-
실시예 13	4.5	-	-	-	-	-	-
실시예 16	39.6	16.51	38.4	39.6	-	-	-
실시예 19	32	24.9	~100	~100	-	-	-
실시예 22	70	-	-	-	-	-	-
실시예 23	19.6	-	-	-	-	-	-
실시예 25	48.8	27.4	27.2	93.4	-	-	-
실시예 26	15.7	-	-	-	-	-	-

- [0190] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0191] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.