



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0145895

(43) 공개일자 2014년12월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/357 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0068659

(22) 출원일자 2013년06월14일

심사청구일자 2014년05월20일

(71) 출원인

재단법인 의약바이오컨버전스연구원

경기 수원시 영통구 광교로 145, 차세대융합기술
연구원내 B동 8층 (이의동)

(72) 발명자

김성훈

서울특별시 강남구 남부순환로365길 42, 역삼한신
아파트 4-1005 (도곡동)

권남훈

서울 관악구 인현12길 46-1, 206동 601호 (봉천동, 은천아파트)

김대규

서울 강남구 남부순환로363길 30, 102동 701호 (도곡동, 쌍용예가아파트)

(74) 대리인

이희숙, 김석만

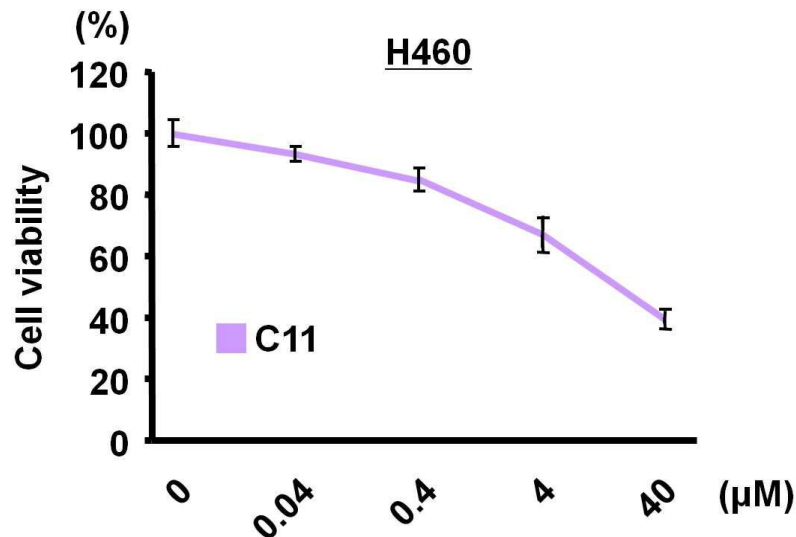
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 신규한 항암용 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 폐암세포에서 과발현 되는 AIMP2-DX2의 단백질 수준을 농도의존적으로 억제하며, 정상세포에는 작용하지 않고 암세포의 생존을 농도의존적으로 억제하므로, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 암의 예방 및 치료를 목적으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0029785

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업-글로벌프론티어연구개발사업-혁신형의약바이오컨버전스

연구과제명 중앙연계 실용화 사업

기 여 율 1/1

주관기관 (재)의약바이오컨버전스연구단

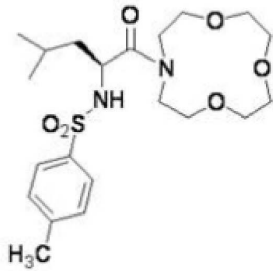
연구기간 2010.10.22 ~ 2019.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

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

<화학식 1>



청구항 2

제1항에 있어서 상기 암은 유방암, 대장암, 폐암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 질병인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서 상기 암은 폐암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물의 신규한 용도에 관한 것으로 보다 구체적으로는 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] ARS (Aminoacyl-tRNA synthetase)는 tRNA에 고유 아미노산을 연결, 단백질 합성에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 고등동물에서 9종의 ARSs는 3종의 AIMP (ARS-interacting multi functional protein)와 결합하여 ARS 복합체 (multi-synthetases complex, MSC)를 형성하고 있다. AIMP2는 MSC의 구조유지 및 스트레스 신호에 반응하여 다양한 기능을 담당하는 다기능 단백질로서, TGF-β, TNF-α, DNA damage 신호 하에서 세포사멸을 주도하고, UV 등의 DNA damage 신호 하에서 p53의 안정성을 유지시킴으로써 tumor suppressor로 작용하고 있으며, AIMP2-DX2는 AIMP의 exon2가 결손된 splicing variant로서 AIMP2와 p53의 결합을 경쟁적으로 저해하여 AIMP2의 pro-apoptotic 활성을 저해한다. (Choi JW, et al., PLOS GENETICS, 7(3):e1001351, 2011). AIMP2-DX2는 AIMP2의 암 억제작용을 저해하여 암 발생의 원인이 될 수 있으며, AIMP2-DX2 mRNA가 폐암 환자 조직에서 80%의 높은 발현율을 보이고, AIMP2-DX2도 60%의 폐암에서 높게 발현됨이 연구결과로 확인되었다. 또한 AIMP2 대비 AIMP2-DX2

의 발현율은 폐암진행과 밀접한 상관관계를 보이고 있다.

[0003] AIMP2-DX2 단백질은 AIMP2 단백질 서열 중 엑손 2의 영역이 결실된 변이체로서, AIMP2 단백질의 서열(312aa version: AAC50391.1 또는 GI:1215669; 320aa version: AAH13630.1, GI:15489023, BC013630.1)은 문헌(312aa version: Nicolaidis, N.C., et. al., Genomics 29 (2), 329-334 (1995)/ 320 aa version: Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903 (2002))에 기술되어 있다.

[0004] 항암이란 암이란 암의 예방 및 치료효과를 모두 포함한다. 일반적으로 인체 조직을 이루고 있는 세포의 주기에 이상이 생겨 세포가 정상적으로 분화하지 않고 성장을 조절할 수 없이 커진 것 중 악성인 것을 말한다. 그 종류로는 상피 암은 유방암, 대장암, 폐암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종 등이 있다.

[0005] 본 발명관련 선행기술로는 본 발명자에 의해 출원된, 암 조직에서 특이적으로 발현되는 AIMP의 엑손2가 결손된 변이체 AIMP2DX2 를 제공하고 이를 암진단 마커로 사용하여 암을 진단하며, AIMP2DX2 를 저해하여 암을 치료 또는 예방하는 기술에 대한 특허 (한국공개특허 2006-0058014) 가 있다. 또한 AIMP2-DX2 억제제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 및 치료용 조성물, AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 발현백터를 포함하는 염증성 질환 예방 및 치료용 조성물 및 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 물질을 스크리닝하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약제의 스크리닝 방법에 대한 특허(한국공개특허 2009-0048382), AIMP2-DX2의 발현을 억제 및 암세포의 사멸을 효과적으로 유도하여, 암의 예방 및 치료에 효과적인 아닐린 유도체를 유효성분으로 포함하는 항암용조성물에 대한 특허 (한국공개특허 2013-0016041) 등이 있다.

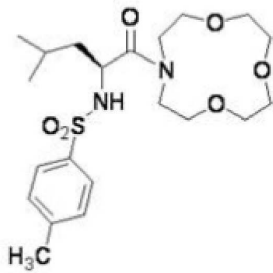
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 AIMP2-DX2의 발현을 억제함으로써 암세포의 성장을 억제시킬 수 있는 화합물을 연구하던 중, 본 명세서에서 화학식 1로 표시되는 화합물(C11)이 AIMP2-DX2의 세포내 수준을 억제하고 암세포의 증식을 저해하여 암의 예방 및 치료에 항암제로서 유용함을 밝혀내어 본 발명을 완성하였다.

[0007] 따라서 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] <화학식 1>



[0009]

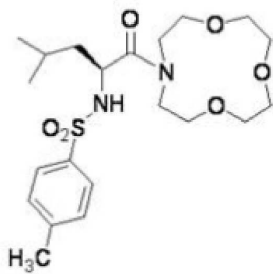
과제의 해결 수단

[0010]

상기의 목적을 달성하기 위해 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0011]

<화학식 1>



[0012]

[0013]

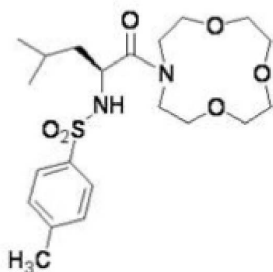
이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0014]

본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0015]

<화학식 1>



[0016]

[0017]

본 발명의 화합물은 상기 화학식 1로 표시되며, 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4-methyl-2-[[[(4-methylphenyl) sulfonyl] amino] -1-oxopentyl]]으로 명명 된다.

- [0018] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로나 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 적합한 유기산으로는, 예를 들면 카르복실산, 포스폰산, 술폰산, 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루탐산, 아스파르트산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산 등을 사용할 수 있고, 적합한 무기산으로는, 예를 들면 염산, 황산 또는 인산 등을 사용할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [0020] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 암세포에서 과발현되는 것으로 알려진 AIMP2-DX2의 세포내 수준을 억제하며, 일반세포에는 영향이 없이, 암세포에서만 선택적으로 세포독성을 나타낸다.
- [0021] 이와 같은 본 발명의 효과는 본 발명의 실시예에 잘 나타나 있다.
- [0022] 본 발명의 일실시예에서는 본 발명의 화합물인 C11을 폐암 세포주에 처리하고 배양한 후 세포를 수거하여 단백질 및 mRNA의 수준을 측정하였다. 그 결과, 화합물 C11은 AIMP2-DX2 mRNA 수준에는 영향을 미치지 아니하나, 농도 의존적으로 AIMP2-DX2 단백질의 수준을 감소시키고, AIMP2 단백질의 발현에는 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이로부터, 본 발명의 화합물 C11은 폐암 환자에서 과발현되는 것으로 알려진 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 것을 알 수 있다.
- [0023] 본 발명의 다른 일실시예에서는 본 발명의 화합물인 C11을 폐암 세포주에 농도별로 처리하여 세포 생존율을 측정하였다. 그 결과, 투여된 C11의 농도 의존적으로 폐암세포의 생존율이 감소하는 것을 확인하였다.
- [0024] 이로서 본 발명의 화합물 C11은 암 예방 및 치료 효과가 뛰어난 것을 확인하였다.
- [0025] 또한 본 발명의 다른 일실시예에서 정상세포주에 대한 세포독성 실험을 한 결과 본 발명의 화합물 C11은 정상세포에 대하여 세포독성이 나타내지 않는 것을 확인하였다.
- [0026] 이으로써 본 발명의 화합물 C11은 AIMP2-DX2의 폐암세포에서의 발현을 억제하고, 농도 의존적으로 폐암세포의 증식을 억제하며, 정상세포에는 독성이 없고 폐암세포에만 선택적임이 확인되었다.
- [0027] 따라서 본 발명의 조성물은 암 예방 및 치료 효과가 뛰어나다.
- [0028] 상기 암은 그 종류가 특별히 제한되지 아니하며, 예를 들어 유방암, 대장암, 폐암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종 일 수 있으며, 바람직하게는 폐암 일 수 있다.
- [0029] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제,

증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조될 수 있다.

[0030] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 상기 화학식 1의 아릴 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0031] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0032] 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 Kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1 - 1000 mg/일이며, 바람직하게는 1 - 500 mg/일이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0033] 본 발명의 약학적 조성물은 암 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[0034] 한편, 본 발명에 따른 조성물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[0035] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0036] 1. 산제의 제조

[0037]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	2 g
[0038]	유당	1 g

[0039] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0040] 2. 정제의 제조

[0041]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0042]	옥수수전분	100 mg
[0043]	유 당	100 mg
[0044]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0045] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0046] 3. 캡슐제의 제조

[0047]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0048]	옥수수전분	100 mg
[0049]	유 당	100 mg
[0050]	스테아린산 마그네슘	2 mg

[0051] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0052] **4. 환의 제조**

[0053] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 1 g

[0054] 유당 1.5 g

[0055] 글리세린 1 g

[0056] 자일리톨 0.5 g

[0057] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.

[0058] **5. 과립의 제조**

[0059] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 150 mg

[0060] 대두추출물 50 mg

[0061] 포도당 200 mg

[0062] 전분 600 mg

[0063] 상기의 성분을 혼합한 후, 30 % 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60 °C에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.

발명의 효과

[0064] 따라서, 본 발명의 조성물은 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 작용이 우수하며, 암세포의 증식억제효과도 뛰어나므로 암의 예방 및 치료에 효과적이다. 또한 정상세포에는 세포독성을 나타내지 않고 암세포에만 선택적이어서 안전성이 확인되었다. 따라서 본 발명의 조성물은 암 질환의 예방 및 치료 목적으로 사용될 수 있어 산업상 이용 가능성이 높다.

도면의 간단한 설명

[0065] 도 1은 본 발명의 화합물이 농도의존적으로 AIMP2-DX2의 mRNA 수준을 억제하는지를 확인한 RT-PCR결과이다. Actin이 양성대조군으로 사용되었다(AIMP2-DX2 : AIMP2-DX2의 mRNA 수준; AIMP2-F : 엑손 결실이 없는 전체 AIMP2의 mRNA수준).

도 2는 본 발명의 화합물이 농도의존적으로 AIMP2-DX2의 단백질 수준을 억제하는지를 확인한 Western blotting 결과이다. Tubulin이 양성대조군으로 사용되었다(AIMP2-DX2 : AIMP2-DX2의 단백질 수준; AIMP2-F : 엑손 결실이 없는 전체 AIMP2의 단백질 수준).

도 3은 본 발명의 화합물이 농도의존적으로 폐암세포주의 생존을 억제하는지를 확인한 MTT assay 결과 그래프이다(Y축 : 폐암세포주의 생존율 (%); X축 : 투여된 본 발명의 화합물의 농도).

도 4는 본 발명의 화합물이 정상세포(WI-26)에도 세포독성을 나타내는지 확인한 MTT assay 결과 그래프이다(Y축 : 폐암세포주의 생존율 (%); C11 : 본 발명의 화합물 투여군; non : 음성대조군)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

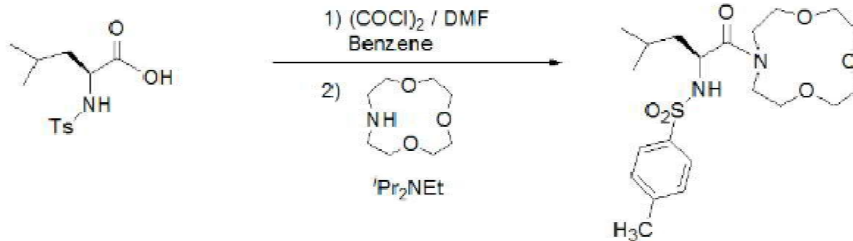
[0066] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명한다.

[0067] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0068] <실시예 1>

[0069] 본 발명의 발명의 화합물 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4-methyl-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]- (9CI)의 제조

[0070] 본 발명의 화합물은 하기와 같은 공정으로 합성하였다.



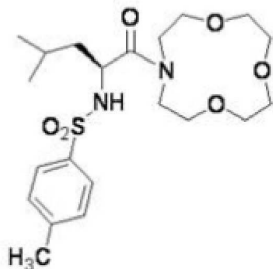
[0071]

[0072] 구조식을 분석한 결과 본 발명의 화합물은 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4-methyl-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]인 것으로 확인되었으며, 이하 C11이라 명명하였다.

[0073] <실시예 2>

[0074] 본 발명 화합물이 AIMP2-DX2 활성에 미치는 영향 조사

[0075] <화학식 1>



[0076]

[0077] 본 발명자들은 상기 화학식 1의 화합물이 AIMP2-DX2의 활성에 미치는 영향을 조사하기 위하여, AIMP2 항체와 AIMP2-DX2 항체(네오믹스(한국)에서 구입)를 이용하여 웨스턴 블롯과 RT-PCR을 수행하였다.

[0078] <2-1> AIMP2-DX2 mRNA level에 미치는 영향 조사

[0079] C11을 농도별로 H460 세포에 처리 후 전체 RNA(total-RAN)를 제조사(Qiagen)의 프로토콜에 따라서 분리하였다. 세포를 수거하여 350ul 라이시스 완충액으로 혼합하여, 호모게나이저 또는 주사기로 균질화시켰다. 350ul의 70% 에탄올을 첨가한 뒤에, 라이세이트(lysate)를 여러번 아래위로 흔들어서, 컬럼에 로딩하고 13,000 RPM으로 15초간 원심분리하였다. 컬럼을 세척 완충액으로 2번 세척한 후에, RNA를 40ul의 RNase-free DW로 용출하였다.

[0080] 역전사를 위하여, 1ug의 분리된 RNA를 AIMP2 특이적 프라이머(서열번호 2와 서열번호 3)와 DX2 특이적 프라이머(서열번호4와 서열번호 5)의 주형으로 사용하였다. 역전사 후, DW 3배로 희석시킨 후, 1ul를 0.5ul dMTP(각 2.5mM), 0.5ul의 AIMP2 특이적 프라이머set(서열번호 2와 서열번호 3)와 DX2 특이적 프라이머(서열번호4와 서열

번호 5) (각 10pM), 1.5ul DMSO 및 0.1ul Taq 폴리머라제(5U/ul)을 포함하는 30ul PCR 반응에 사용하였다.

[0081] 실험결과 도 1에서 보는 바와 같이 본 발명의 화합물 C11은 AIMP2-DX2 mRNA 수준에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

[0082] **<2-2> AIMP2-DX2 단백질 level에 미치는 영향 조사**

[0083] C11이 AIMP2-DX2 단백질 수준에 미치는 영향을 조사하기 위하여 웨스턴 블롯 실험을 다음과 같이 진행하였다.

[0084] H460 세포를 본 발명의 화합물 C11로 일정 시간 동안 처리하고 프로티아제(protease)를 포함하는 RIPA 완충액을 이용하여 세포에서 단백질을 추출하고, 10 내지 12% SDS-PAGE를 이용해서 분리한 뒤, 특이적 항체로 ECL 시스템을 이용하여 면역블랏팅 하였다.

[0085] 그 결과, 본 발명 화합물 C11의 농도 의존적으로 AIMP2-DX2 단백질의 수준을 감소시키고, AIMP2 단백질의 발현에는 영향을 미치지 않음을 확인하였다(도 2 참조).

[0086] 상기 결과로부터 본 발명의 화합물은 항암제 target이 되는 AIMP2-DX2의 발현을 억제시켜 AIMP2-DX2 활성을 저해하는 것을 확인하였다.

[0087] **<실시예 3>**

[0088] **C11의 폐암세포(H460)에 대한 세포독성(MTT) 평가**

[0089] 본 발명자들은 본 발명의 화합물 C11의 폐암 억제 효과를 확인하기 위하여 하기와 같이 실험하였다.

[0090] 폐암 세포주 NCI-H460를 10% 태아 소 혈청, 1% 페니실린을 포함하는 스트렙토마이신의 RPMI (HyQ RPMI-1640, Hyclone) 배지에서 48시간 배양한 다음, 이를 96웰 플레이트에 옮겨서 12 시간 이후 배지를 serum free RPMI 배지로 교체한 다음, 상기 화학식 1의 화합물을 0.04uM, 0.4uM, 4uM 및 40uM을 처리하고 48시간 뒤에 각각 MTT 어세이를 하였다.

[0091] 그 결과 도 3에 나타낸 바와 같이, 폐암 세포가 본 발명의 화합물 C11에 의하여 농도 의존적으로 사멸되는 것을 확인할 수 있었다.

[0092] 따라서 본 발명의 C11은 폐암 세포의 증식을 농도 의존적으로 억제함으로써 폐암 치료제로 사용될 수 있다.

[0093] **<실시예 4>**

[0094] **본 발명 화합물 C11의 정상 세포주에 대한 세포독성 평가**

[0095] C11의 정상세포주에 대한 세포독성을 평가하기 위하여 인간 배아 폐조직의 이배체 섬유아세포인 WI-26에 C11을 처리한 후 MTT 어세이 방법으로 세포생존율을 측정하여 대조군과 비교하였다.

[0096] 그 결과 도 4에서 보는 바와 같이, 본 발명의 C11 화합물을 처리한 경우 정상세포인 WI-26에서는 세포독성이 관찰되지 않는 것을 확인하였다.

[0097] 따라서, 본 발명에 따른 화합물 C11은 정상세포에는 독성이 없이 폐암세포주에만 작용하므로, 폐암치료에 안전

하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

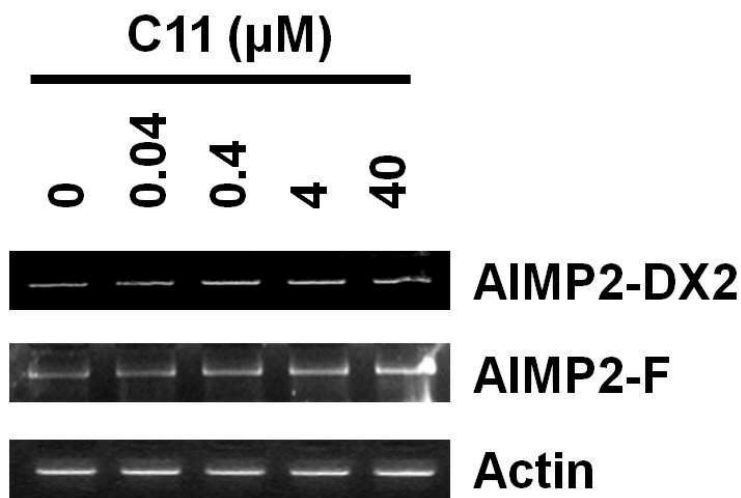
산업상 이용가능성

[0098]

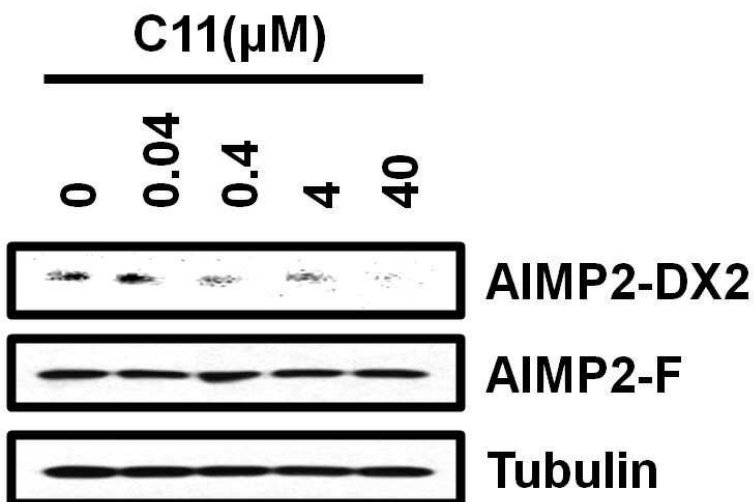
이상 살펴본 바와 같이, 본 발명의 조성물은 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 작용이 우수하며, 암세포의 증식억제 효과도 뛰어나므로 암의 예방 및 치료에 효과적이다. 또한 정상세포에는 세포독성을 나타내지 않고 암세포에만 선택적이어서 안전성이 확인되었다. 따라서 본 발명의 조성물은 암 질환의 예방 및 치료 목적으로 사용될 수 있어 산업상 이용가능성이 높다.

도면

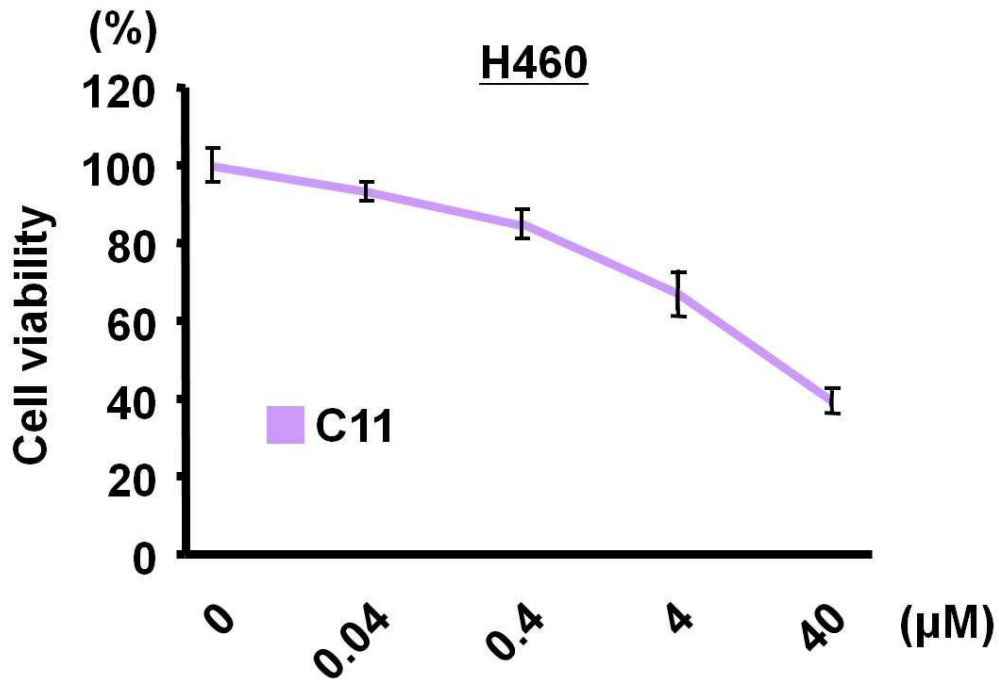
도면1



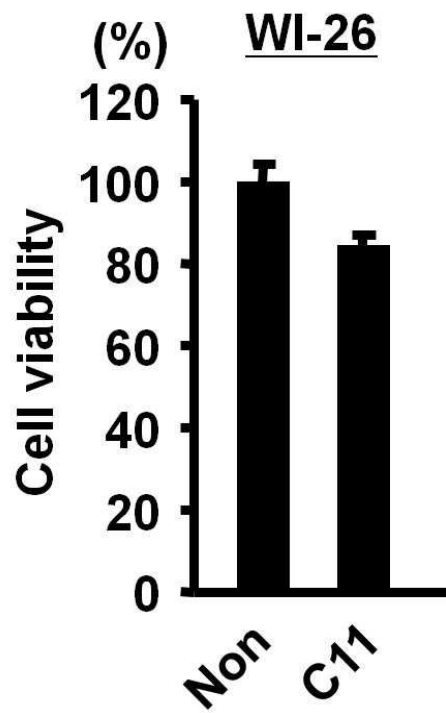
도면2



도면3



도면4



서열 목록

<110> Medicinal Bioconvergence Research Center

<120> Novel pharmaceutical composition for preventing or treating cancer

<130> np13-0042

<160> 5

<170> KopatentIn 2.0

<210> 1

<211> 756

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atgccgatgt accaggtaaa gccctatcac gggggcggcg cgcctctccg tgtggagctt 60
 cccacctgca tgtaccgct ccccaactg cacggcagga gctacggccc agcggccggc 120
 gctggccaag tgcaggatta cggggcgctg aaagacatcg tgatcaacgc aaaccggcc 180

tcccctccc tctcctgct tgtgctgca aggctgctct gtgagcactt cagggtcctg 240
 tccacggcgc acacgcactc ctccgtcaag agcgtgcctg aaaaccttct caagtgcttt 300
 ggagaacaga ataaaaaca gccccgcaa gactatcagc tgggattcac ttaatttgg 360
 aagaatgtgc cgaagacgca gatgaaatc agcatccaga cgatgtgcc catcgaaggc 420
 gaaggaaca ttgcactgt cttgttctct ctgtttggcc agaagcataa tgctgtcaac 480
 gcaaccctta tagatagctg ggtagatatt gcgatttttc agttaaaga gggaagcagt 540
 aaagaaaag ccgctgtttt ccgctccatg aactctgctc ttgggaagag cccttggctc 600

gctgggaatg aactcacctg agcagacgtg gtgctgtggt ctgtactcca gcagatcgga 660
 ggctgcagtg tgacagtcc agccaatgtg cagaggtgga tgaggtcttg tgaaacctg 720
 gctcctttta acacggccct caagctcctt aagtga 756

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Forward primer for AIMP2

<400> 2

atgccgatgt accaggtaaa g 21

<210> 3

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Reverse primer for AIMP2

<400> 3

cttaaggagc ttgaggccg t

21

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Forward primer for AIMP2-DX2

<400> 4

ctggccacgt gcaggattac gggg

24

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Reverse primer for AIMP2-DX2

<400> 5

aagtgaatcc cagctgatag

20