



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월09일
(11) 등록번호 10-1766120
(24) 등록일자 2017년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/12 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/12 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2016-0027173
(22) 출원일자 2016년03월07일
심사청구일자 2016년03월07일
(56) 선행기술조사문헌
CN101475460 A*
KR1020120017203 A
KR1020130024011 A
논문1(ONCOTARGET, 2015)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
오세관
서울특별시 강서구 양천로75길 57 101동 703호 (염창동, 현대1차아파트)
정재철
충남 천안시 서북구 불당23로 13, LH이안아파트 504동 202
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 정의준

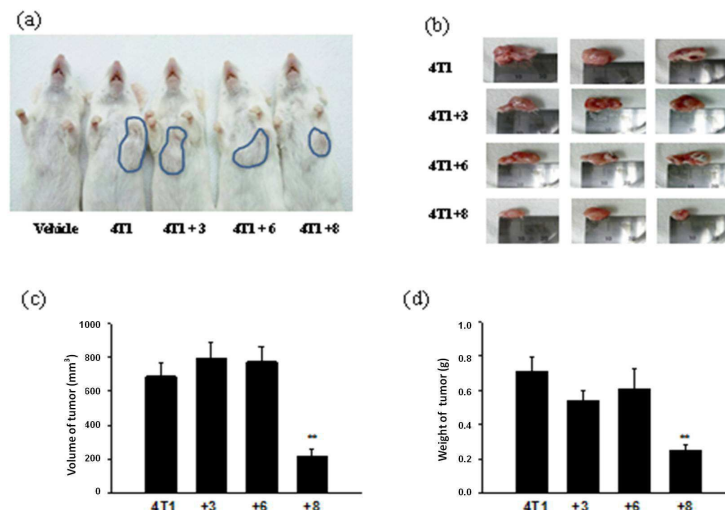
(54) 발명의 명칭 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 상기 약학 조성물을 이용한 암의 예방 또는 치료 방법, 및 식품 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체들은 프로테아좀(proteasome)의 활성을 억제하며, 생체 외(in vitro) 항암 활성뿐만 아니라, 우수한 생체 내(in vivo) 항암 활성을 나타내므로, 항암제로서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/308 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0027945

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업 - 선도연구센터육성사업 - 기초의과학분야 (MRC)

연구과제명 조직손상방어연구센터 - 세포손상 억제제의 세포 및 조직병변 개선 연구 (1총괄3세부)

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2015.09.01 ~ 2016.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

(*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 암은 폐암, 자궁암, 피부암, 대장암 및 유방암으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 암은 유방암인 것인, 조성물.

청구항 7

제1항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법.

청구항 8

(*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 상기 약학 조성물을 이용한 암의 예방 또는 치료 방법, 및 식품 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암은 한국에서 사망 원인 1위를 차지하는 중대 질환이다. 이러한 암을 정복하기 위한 항암제의 개발이 활발히

이루어지고 있으며, 신규 항암제 개발의 초기단계인 생체 외(in vitro) 스크리닝을 통해 많은 화합물들의 암세포의 성장 또는 증식을 억제하는 항암 활성이 밝혀지고 있다. 이러한 화합물들이 임상에서 적용되는 약물로 개발되기 위해서는 생체 내(in vivo) 효과가 입증되어야 한다. 그러나, 생체 내 대사의 다양성으로 인하여 화합물의 생체 외 항암 효과가 그대로 재현되지 않음에 따라 약 10,000개의 후보 화합물 중에서 단 1-2개의 화합물만이 실제 항암제로 개발되고 있는 실정이다.

[0005] 한편, 칼콘(chalcone) 유도체라고도 불리며, 1,3-다이페닐-2-프로페논 골격을 갖는 신남오일벤젠(cinnamoylbenzenes) 유도체는 광범위한 생리효능을 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 그 예로서, 항염증, 항산화, 선충구제 효과, 지질과산화저해 효과 및 아실-CoA 저해효과를 나타내며, 허혈증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅톤병과 같은 정신질환에도 탁월한 효과가 있음이 밝혀졌다.

[0006] 이와 관련하여, 상기 칼콘 유도체들을 이용한 항암 조성물 또한 많이 개발되고 있다. 구체적으로 자궁, 난소 및 유방암에 항증식작용을 갖는 천연 및 합성칼콘류 및 그의 에스텔과 그들을 함유한 제제(한국 등록특허 10-0330344), 신규한 칼콘 유도체 및 그 유도체를 포함하는 항암 조성물(한국 공개특허 10-2015-0025601) 등이 개발되어 공지된 바 있다. 그러나, 생체 내에 투여되었을 때의 효과는 입증되지 않아 그의 항암 활성을 확신할 수 없었다.

[0008] 이러한 배경하에, 본 발명자들은 상기 1,3-다이페닐-2-프로페논 골격을 포함하는, 생체 내에서도 우수한 항암활성을 나타내는 화합물을 개발하고자 예의 연구노력한 결과, 일련의 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체 화합물이 마우스 생체 내에 존재하는 암세포의 성장 및 증식을 억제하는 우수한 항암 활성을 나타냄을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 하나의 목적은 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

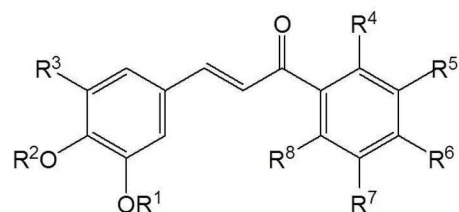
[0011] 본 발명의 다른 하나의 목적은 상기 약학 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 하나의 목적은 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체를 포함하는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 하나의 양태는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

[0015] [화학식 1]

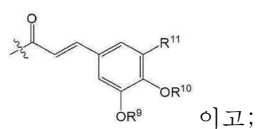


[0016] 상기 화학식 1에서,
[0017]

[0018] R¹은 수소 또는 메틸(-CH₃)이고;

[0019] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소(-H) 또는 메틸(-CH₃)이고; 및

[0020] R⁴ 내지 R⁸는 각각 독립적으로 수소(-H), 불소(-F), 메톡시(-OCH₃), 트라이플루오로메틸(-CF₃) 또는

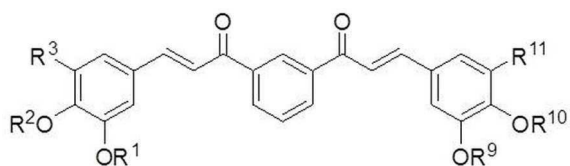


[0021] R^9 는 수소 또는 메틸($-CH_3$)이고; 및

[0022] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소($-H$) 또는 메틸($-CH_3$)을 나타낸다.

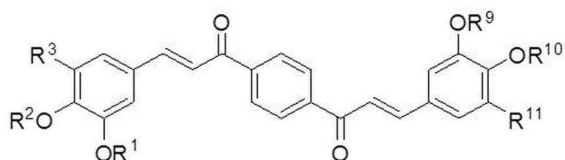
[0024] 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2 내지 4로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것일 수 있다:

[0025] [화학식 2]



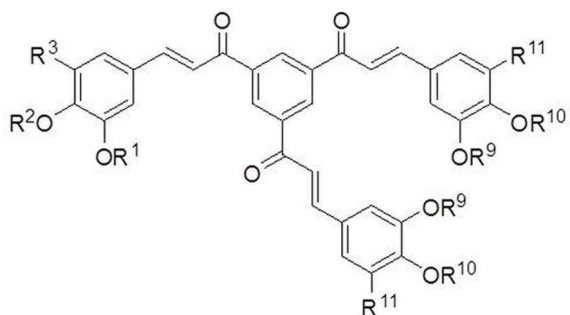
[0026]

[0027] [화학식 3]



[0028]

[0029] [화학식 4]



[0030]

[0031] 상기 화학식 2 내지 4에서,

[0032] R^1 내지 R^3 , 및 R^9 내지 R^{11} 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

[0034] 더욱 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것일 수 있다:

[0035] 1) (*E*)-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-프로프-2-엔-1-온;

[0036] 2) (*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-(4-트리플로오로메틸페닐)-1-프로프-2-엔-1-온;

[0037] 3) (*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-페닐프로프-2-엔-1-온;

[0038] 4) (*E*)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-1-페닐프로프-2-엔-1-온;

[0039] 5) (*E*)-1-{3-[(*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논;

[0040] 6) (*E*)-1-{4-[(*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논;

[0041] 7) (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논;

[0042] 8) (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논;

[0043] 9) (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-메톡시페닐)-2-프로페논; 및

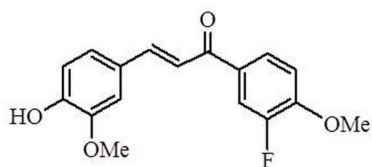
[0044] 10) (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논.

[0046] 더더욱 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물인 것일 수 있다:

[0047] (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논.

[0049] 상기 1) (*E*)-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-프로프-2-엔-1-온은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 1로 혼용되어 명명될 수 있다.

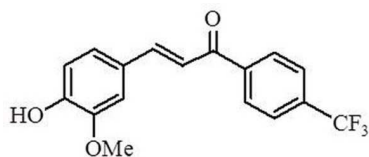
[0050] [화합물 1]



[0051]

[0053] 상기 2) (*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-(4-트리플로오로메틸페닐)-1-프로프-2-엔-1-온은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 2로 혼용되어 명명될 수 있다.

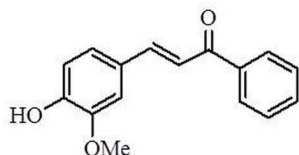
[0054] [화합물 2]



[0055]

[0057] 상기 3) (*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1-페닐프로프-2-엔-1-온은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 3으로 혼용되어 명명될 수 있다.

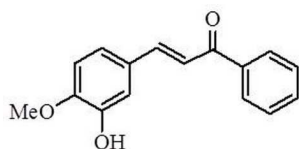
[0058] [화합물 3]



[0059]

[0061] 상기 4) (*E*)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-1-페닐프로프-2-엔-1-온은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 4로 혼용되어 명명될 수 있다.

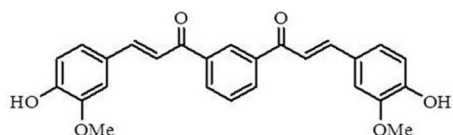
[0062] [화합물 4]



[0063]

[0065] 상기 5) (*E*)-1-{3-[(*E*)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 5로 혼용되어 명명될 수 있다.

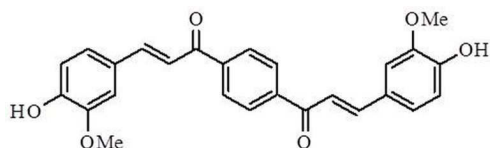
[0066] [화합물 5]



[0067]

[0069] 상기 6) (E)-1-{4-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 6으로 혼용되어 명명될 수 있다.

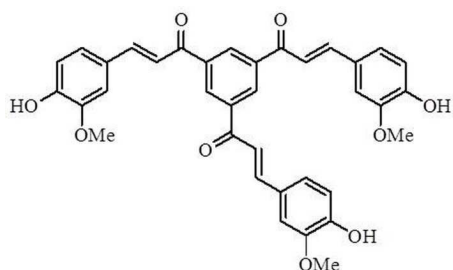
[0070] [화합물 6]



[0071]

[0073] 상기 7) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 7로 혼용되어 명명될 수 있다.

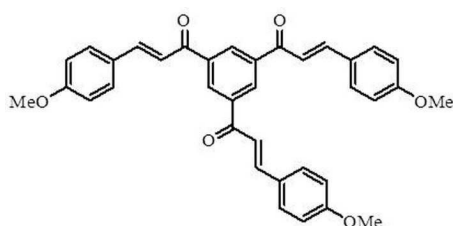
[0074] [화합물 7]



[0075]

[0077] 상기 8) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 8로 혼용되어 명명될 수 있다.

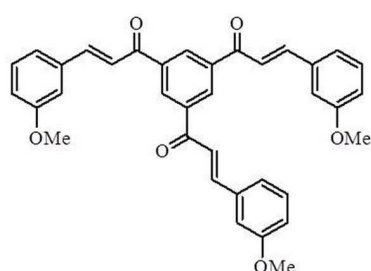
[0078] [화합물 8]



[0079]

[0081] 상기 9) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-메톡시페닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 9로 혼용되어 명명될 수 있다.

[0082] [화합물 9]

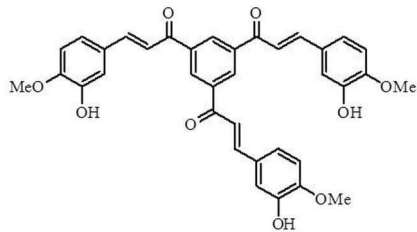


[0083]

[0085] 상기 10) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 10으로 혼용되어 명명될 수 있다.

닐)-2-프로페논은 하기의 화학구조를 갖는 화합물일 수 있으며, 본 명세서에서 화합물 10으로 혼용되어 명명될 수 있다.

[0086] [화합물 10]



본 발명의 화합물은 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당 업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다.

본 발명의 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로온 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기부가염을 의미한다.

산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만테르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락 투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카 본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속 염 은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비 용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘 염을 제조하는 것이 제약상 적합하나, 이에 제한되지 않는다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알 칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드록시기의 나 트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드로브로미드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레 이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당 업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염으로는 화학식 1로 표시되는 화합물과 동등 한 암세포의 증식을 억제하고 사멸을 유도하는 효과를 나타내는 화합물의 염이면 제한없이 모두 사용 가능하다.

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 수화물 등의 용매화물을 제한 없이 포함한다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용 매화물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다.

아울러, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 결정 형태로 제조될 경우 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합 물의 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.

- [0099] 본 발명의 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 암의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이렇게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0100] 본 발명의 약학적 조성물은 암세포의 증식을 억제하고 사멸을 유도함으로써 암을 예방 또는 치료할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 약학적 조성물을 이용하여 예방 또는 치료할 수 있는 암의 비제한적인 예는 폐암, 자궁암, 피부암, 대장암 또는 유방암일 수 있으며, 더욱 구체적으로 유방암일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0102] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서는, (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체인 본 발명의 화합물 3, 6, 7 및 8은 폐암, 자궁암, 피부암 또는 대장암 세포에 대하여 *in vitro* 독성을 나타냄을 확인하였다. 특히, 화합물 8은 양성대조군으로 사용한 독소루비신(Doxorubicin) 약물과 유사하게 nM 수준으로 강력한 항암 효과를 나타냄을 확인하였고(표 1), 나아가, 마우스 생체 내에 유발된 유방암의 성장을 강력하게 억제함을 확인하였다(도 2). 이는, 본 발명의 유도체는 암의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 시사하는 것이다.
- [0104] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 조성물의 총중량을 기준으로 0.1 내지 75 중량%로, 보다 구체적으로 1 내지 50 중량%로 포함할 수 있다.
- [0105] 본 발명의 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0106] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0107] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0108] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로세라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [0109] 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명의 용어, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0110] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 1 내지 100 mg, 구체적으로 5 내지 60 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0112] 본 발명의 다른 하나의 양태는 본 발명의 약학 조성물을 인간을 제외한 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의

예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0114] 본 발명의 용어, "개체"는 암이 발명하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미한다.

[0115] 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 암을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있으며, 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 치료제와 병행하여 투여될 수 있다.

[0116] 본 발명의 용어, "투여"는 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.

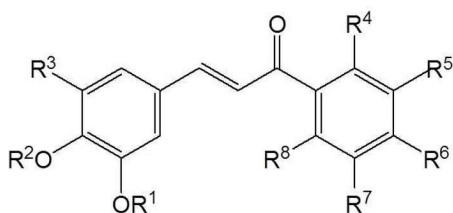
[0117] 본 발명에서 유효성분과 결합하여 사용된 "치료학적으로 유효한 양" 용어는 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 의미한다.

[0118] 본 발명의 약학적 조성물은 예방 또는 치료하고자 하는 질환의 종류에 따라, 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 이외의 공지된 각 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 공지의 약물을 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 암질환의 예방 또는 치료에 사용되는 경우 유효성분으로서 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 이외에 공지된 항암제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다. 다른 치료에는 화학요법, 방사선 치료, 호르몬 치료, 골수 이식, 줄기-세포 대체치료, 다른 생물학적 치료, 면역치료 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0119] 본 발명의 약학적 조성물에 포함될 수 있는 항암제의 예시에는 DNA 알킬화제(DNA alkylating agents)로 메클로에타민(mechloethamine), 클로람부칠(chlorambucil), 페닐알라닌(phenylalanine), 무스타드(mustard), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 카르무스틴(carmustine: BCNU), 로무스틴(lomustine: CCNU), 스트렙토조토신(streptozotocin), 부숴판(busulfan), 티오테파(thiotepa), 시스플라틴(cisplatin) 및 카보플라틴(carboplatin); 항암 항생제(anti-cancer antibiotics)로 닥티노마이신(dactinomycin: actinomycin D), 독소루비신(doxorubicin: adriamycin), 다우노루비신(daunorubicin), 이다루비신(idarubicin), 미토크산트론(mitoxantrone), 플리카마이신(plicamycin), 마이토마이신 C(mitomycin C) 및 블레오마이신(bleomycin); 및 식물 알칼로이드(plant alkaloids)로 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide), 토포테칸(topotecan) 및 이리도테칸(iridotecan) 등이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0121] 본 발명의 또 다른 하나의 양태는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암의 개선용 식품 조성물을 제공한다:

[0122] [화학식 1]



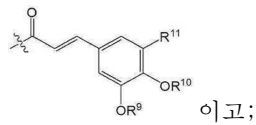
[0123]

[0124] 상기 화학식 1에서,

[0125] R^1 은 수소 또는 메틸($-CH_3$)이고;

[0126] R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소($-H$) 또는 메틸($-CH_3$)이고; 및

[0127] R^4 내지 R^8 는 각각 독립적으로 수소($-H$), 불소($-F$), 메톡시($-OCH_3$), 트라이플루오로메틸($-CF_3$) 또는



[0128] R^9 는 수소 또는 메틸($-CH_3$)이고; 및

[0129] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 수소($-H$) 또는 메틸($-CH_3$)을 나타낸다.

[0131] 이때, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 약학적으로 허용 가능한 염, 및 예방의 정의는 전술한 바와 같다.

[0133] 본 발명의 용어, "개선"은 본 발명의 조성물의 투여로 암이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0134] 본 발명의 용어 "식품"은 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료, 비타민 복합제, 건강 기능 식품 및 건강 식품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다.

[0135] 상기 건강 기능(성) 식품(functional food)이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)와 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미한다. 여기서 "기능(성)"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조 가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 식품의 제형 또한 식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 식품용 조성물은 다양한 형태의 제형으로 제조될 수 있으며, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 본 발명의 식품은 암의 예방 또는 개선의 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.

[0136] 상기 건강식품(health food)은 일반식품에 비해 적극적인 건강유지나 증진 효과를 가지는 식품을 의미하고, 건강보조식품(health supplement food)는 건강보조 목적의 식품을 의미한다. 경우에 따라, 건강기능식품, 건강식품, 건강보조식품의 용어는 호용된다.

[0137] 구체적으로, 상기 건강기능식품은 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미하나, 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용이 없는 장점이 있다.

[0138] 본 발명의 식품 조성물은, 일상적으로 섭취하는 것이 가능하기 때문에 우수한 암의 예방 또는 개선 효과를 기대할 수 있어 매우 유용하다.

[0139] 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있는데, 담체의 종류는 특별히 제한되지 않으며 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다.

[0140] 또한, 상기 조성물은 식품 조성물에 통상 사용되어 냄새, 맛, 시각 등을 향상시킬 수 있는 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비타민 A, C, D, E, B1, B2, B6, B12, 니아신(niacin), 비오틴(biotin), 폴레이트(folate), 판토텐산(panthotenic acid) 등을 포함할 수 있다. 또한, 아연(Zn), 철(Fe), 칼슘(Ca), 크롬(Cr), 마그네슘(Mg), 망간(Mn), 구리(Cu), 크롬(Cr) 등의 미네랄을 포함할 수 있다. 또한, 라이신, 트립토판, 시스테인, 발린 등의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0141] 또한, 상기 조성물은 방부제(소르빈산 칼륨, 벤조산나트륨, 살리실산, 데히드로초산나트륨 등), 살균제(표백분과 고도 표백분, 차아염소산나트륨 등), 산화방지제(부틸히드록시아니솔(BHA), 부틸히드록시톨루엔(BHT) 등), 착색제(타르색소 등), 발색제(아질산 나트륨, 아초산 나트륨 등), 표백제(아황산나트륨), 조미료(MSG 글루타민

산나트륨 등), 감미료(둘신, 사이클레메이트, 사카린, 나트륨 등), 향료(바닐린, 락톤류 등), 팽창제(명반, D-주석산수소칼륨 등), 강화제, 유화제, 증점제(호료), 피막제, 겔기초제, 거품억제제, 용제, 개량제 등의 식품 첨가물(food additives)을 포함할 수 있다. 상기 첨가물은 식품의 종류에 따라 선별되고 적절한 양으로 사용될 수 있다.

[0142] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 식품 조성물은 식품 또는 음료에 대하여 50 중량부 이하, 구체적으로 20 중량부 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 장기간 섭취할 경우에는 상기 범위 이하의 함량을 포함할 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0143] 본 발명의 식품 조성물의 일 예로 건강음료 조성물로 사용될 수 있으며, 이 경우 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드; 말토스, 슈크로스과 같은 디사카라이드; 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드; 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 감미제는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 구체적으로 약 0.02 ~ 0.03 g이 될 수 있다.

[0144] 상기 외에 건강음료 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산, 펙트산의 염, 알긴산, 알긴산의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올 또는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료, 또는 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0145] 본 발명의 식품 조성물은 암의 예방 또는 개선 효과를 나타낼 수 있다면 다양한 중량%로 포함할 수 있으나, 구체적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 식품 조성물의 총 중량 대비 0.00001 내지 100 중량% 또는 0.01 내지 80 중량%로 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0147] 본 발명의 (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체들은 프로테아좀(proteasome)의 활성을 억제하며, 생체 외(in vitro) 항암 활성뿐만 아니라, 우수한 생체 내(in vivo) 항암 활성을 나타내므로, 항암제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0149] 도 1은 본 발명에 따른 유도체들의 프로테아좀(proteasome) 억제 활성을 보여주는 그래프이다. 정제된 20S 인간 프로테아좀에 화합물 3, 6 또는 8을 처리한 후, 프로테아좀의 키모트립신-유사(chymotrypsin-like) 활성을 측정하였다. 3번 반복 실험의 평균으로 값을 나타내었다.

도 2는 본 발명에 따른 유도체들의 생체 내(in vivo) 항암 활성을 보여주는 이미지 및 그래프이다. BALB/c 마우스(n=6)에 유방암 세포주 4T1을 접종하였고, 10mg/kg 농도의 각 화합물을 투여하였으며, 10일 경과 후에 암의 크기 및 무게를 측정하였다. a는 마우스에서 형성된 암의 모습 및 b는 마우스에 적출된 암의 모습을 보여주는 이미지이며, c는 측정된 암의 부피 및 d는 측정된 암의 무게를 나타내는 그래프이다. **는 4T1 대조군에 대하여 $p < 0.01$ 임을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0150] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

[0152] **제조예 1. (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체의 합성 방법**

[0154] 아세트페논 화합물(4.0 mmol)을 메탄올(20 mL)에 용해시킨 후, LiOH(1.0 mmol)를 첨가하여 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 반응액에 보호된 알데하이드(4.0 mmol)를 첨가하고 상온에서 96시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 용매를 감압 하에 제거한 후, 물(28 mL)을 가하고 10% 염산으로 중화한 다음, 다이클로로메탄(30 mL)

으로 추출하여 유기층을 분리하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하여 여과하였다. 상기 여액의 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 에탄올(20ml)으로 용해한 후 산처리하였으며, 잔사를 감압농축하고 컬럼 크로마토그래피로 분리정제하여 목적 화합물을 얻었다.

[0156] 실시예 1. 프로테아좀(proteasome) 억제 활성 분석

[0158] (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체들의 항암 활성을 조사하기 위하여 상기 유도체들의 프로테아좀 억제 활성을 분석하였다. 프로테아좀 억제제는 암세포의 성장 및 생존을 조절할 수 있음에 따라 현재 암 치료제로 이용되고 있다.

[0159] 구체적으로, 정제된 인간 20S 프로테아좀(proteasome) 50g, 어세이 버퍼(20mM Tris-HCl, pH 7.5) 200 μ l 및 20mM의 프로테아좀의 키모트립신-유사(chymotrypsin-like) 활성을 나타내는 형광 펩타이드(peptide) 기질(Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC)이 혼합된 반응액에 본 발명의 유도체들(50 μ M)을 넣고 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 인큐베이션(incubation)하였다. 프로테아좀이 활성화될 때 유리되는 7-아미노-4-메틸쿠마린(7-Amino-4-methylcoumarin) 형광을 마이크로리더기(Spectra Maxi Germini fluorescence plate reader, Molecular Devices, Menlo Park, CA, USA)를 이용하여 360nm(excitation) 및 460nm(emission)에서 측정하였다.

[0160] 그 결과, 도 1에서 볼 수 있듯이, 화합물 3, 6 및 8은 인간 20S 프로테아좀의 활성을 용량 의존적으로 억제함을 확인하였고, IC₅₀ 값은 각각 15.97, 8.91 및 6.89 μ M임을 확인하였다. 상기 결과를 통해, 본 발명의 화합물들은 인간 프로테아좀의 활성을 억제함으로써 항암 활성을 나타낼 것임을 알 수 있었다.

[0162] 실시예 2. 생체 외(in vitro) 항암 활성 분석

[0164] (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체들의 생체 외(in vitro) 항암 활성을 조사하기 위하여 폐암세포, 자궁암세포, 피부암세포 또는 대장암세포에 대한 화합물의 독성을 측정하였다.

[0165] 구체적으로, 폐암세포주 A549 (5 x 10³/웰), 자궁암세포주 SK-OV-3 (1 x 10⁴/웰), 피부암세포주 SK-MEL-2 (1 x 10⁴/웰) 또는 대장암세포주 HCT15 (5 x 10³/웰)를 각 웰당 세포수를 조절하여 96-웰 플레이트에 분주한 후, 배양하였다. 세포 배양 24시간 후, 세포가 웰에 잘 부착된 것을 확인한 후에 각 화합물들을 처리하고 추가로 48시간 동안 배양하였다.

[0166] 이후, 상기 화합물들의 세포독성은 SRB(staining basic amino acids with sulforhodamine B)를 이용하여 다음과 같은 방법에 따라 측정하였다. 배양액을 제거한 후, 세포를 차가운 10% TCA(trichloroacetic acid) 용액에 1시간 동안 노출시켰다. 세포를 물로 세척한 후, 1% 아세트산에 용해된 0.4% SRB 0.1 ml로 30분 동안 염색하였다. 하루 동안 건조시킨 후, SRB와 결합된 단백질을 10mM Tris base 0.1ml로 용해하였고, 마이크로리더기(microplate reader)를 이용하여 520nm에서 형광을 측정함으로써 IC₅₀ 값을 구하였다.

[0167] 측정된 IC₅₀ 값은 하기 표 1에 정리하였다. 각 암세포주에 대한 화합물의 IC₅₀ 값은 μ M의 농도로 나타내었다. 각 화합물들은 DMSO에 용해시켰으며, 배양배지에 포함되는 DMSO의 양은 최대 1%가 넘지 않도록 조절하였다.

표 1

화합물	A549 (폐암)	SK-OV-3 (자궁암)	SK-MEL-2 (피부암)	HCT15 (대장암)
3	18.59	17.86	12.72	18.15
6	5.21	4.10	2.93	3.88
7	5.12	4.22	3.02	3.92
8	0.064	0.019	0.017	0.144
Doxorubicin	0.0012	0.0094	0.0012	0.1836

[0170] 그 결과, 상기 표 1에서 볼 수 있듯이, 화합물 3, 6, 7 및 8은 폐암, 자궁암, 피부암 또는 대장암 세포에 대하여 독성을 나타냄을 확인하였다. 특히, 화합물 8은 화합물 3 또는 화합물 6보다 우수한 항암 효과를 나타내었으며, 양성대조군으로 사용한 독소루비신(Doxorubicin) 약물과 유사하게 nM 수준으로 강력한 항암 효과를 나타냄을 확인하였다.

[0172] 실시예 3. 생체 내(in vivo) 항암 활성 분석

[0174] (메톡시페닐-아크릴로일)페닐-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논 유도체들의 생체 내(in vivo) 항암 활성을 조사하기 위하여, 마우스 생체 내에 유발된 유방암에 대한 화합물의 독성을 측정하였다.

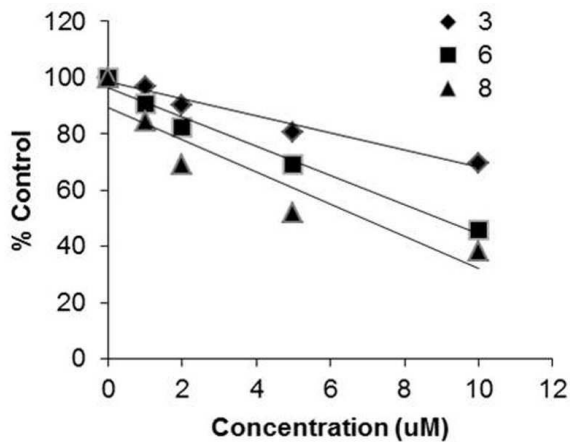
[0175] 구체적으로, 유방암 세포주 4T1(ATCC사, 미국)를 2 mmol/L L-글루타민, 100 U/ml 페니실린, 100 µg 스트렙토마이신, 50 µmol/L 2-머캅토에탄올 및 10% 소태아혈청이 보충된 RPMI-1640 배지에서 배양하였다. 배양된 4T1 세포를 6주령의 BALB/c 마우스에 100µl PBS당 10⁵개의 세포가 포함되도록 하여 유방의 지방 패드(mammary fat pad)에 주사하였다. 이후, 본 발명의 화합물들을 10mg/kg의 농도로 투여하였다. 암세포 및 화합물의 투여 10일 후, 종양을 꺼내어 무게를 측정하였으며, 캘리퍼(caliper)로 크기를 측정하여 0.5 x (종양 넓이, tumor width)² x (종양길이, tumor length)의 식을 사용하여 크기를 계산하였다.

[0176] 그 결과, 도 2에서 볼 수 있듯이, 화합물 8은 유방암의 크기(도 2의 a 및 b) 및 무게(도 2의 c 및 d)를 감소시킴을 확인하였고, 이를 통해 상기 화합물 8은 마우스 생체 내에 존재하는 유방암의 성장을 강력하게 억제함을 확인하였다.

[0178] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

