



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0066785
(43) 공개일자 2015년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 15/00 (2006.01) *A61K 33/00* (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0152267

(22) 출원일자 2013년12월09일

심사청구일자 2013년12월09일

기술이전 희망 : 기술양도, 실시권허여, 기술지도

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93

(72) 발명자

지기환

울산광역시 중구 우정3길 9, 104동 903호(우정동, 선경아파트)

조재호

울산광역시 동구 대송1길 10, 102동 1010호(화정동, 대송현대아파트)

(74) 대리인

위병갑

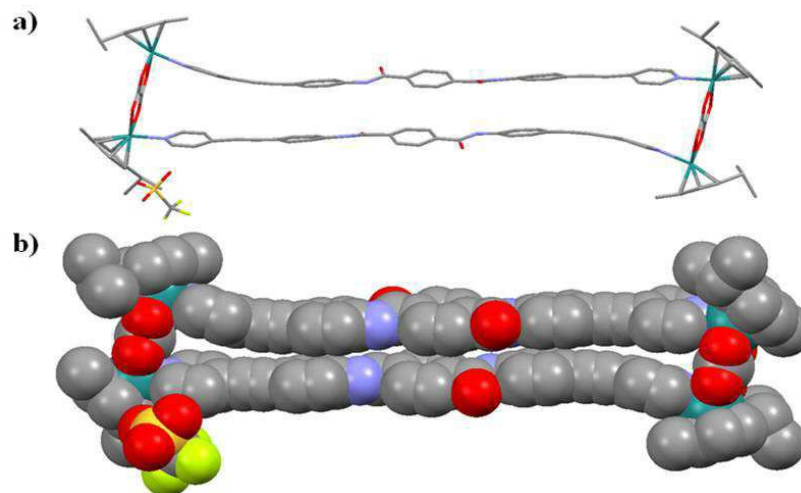
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 신규한 4핵 루테튬계 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 이는 인간 SK-hep-1 (간암), AGS (위암) 및 HCT-15 (직장암) 세포의 증식을 낮은 마이크로몰 농도에서 억제하며, 종양 억제자의 발현을 증가시킴으로써 암 세포의 활성을 저해함으로써 뛰어난 항암활성을 나타내는 바, 암의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도4



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2013R1A1A2006859

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 울산대학교 산학협력단

연구사업명 이공분야기초연구사업

연구과제명 자체조립을 이용한 초분자의 효과적 합성과 생화학적 응용

기 여 율 1/1

주관기관 한국연구재단

연구기간 2013.06.01 ~ 2014.05.30

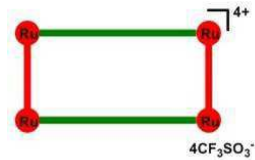
명세서

청구범위

청구항 1

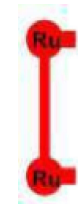
하기 화학식 1로 표시되는 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<화학식 1>



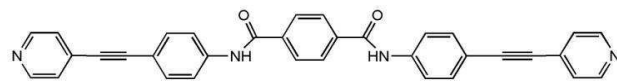
(상기 화학식 1에서,

 는 하기 화학식 2로 표시되는 화합물이고,

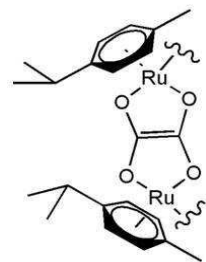


는 하기 화학식 3 내지 6으로 표시되는 화합물 중 하나임).

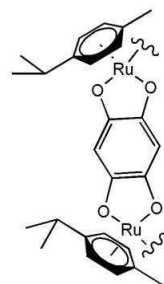
<화학식 2>



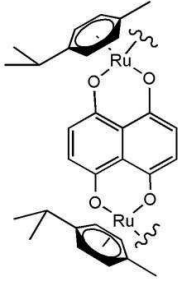
<화학식 3>



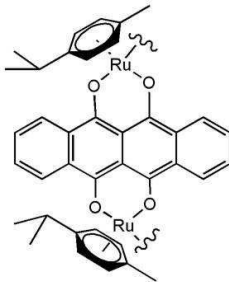
<화학식 4>



<화학식 5>



<화학식 6>



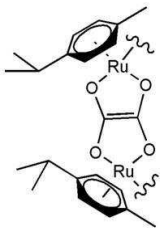
청구항 2

제1항에 있어서,

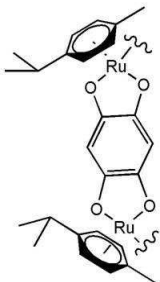


는 하기 화학식 3 또는 화학식 5로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

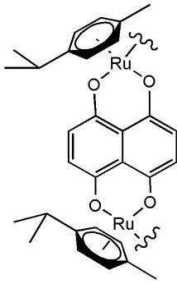
<화학식 3>



<화학식 4>



<화학식 5>



청구항 3

제1항 또는 제2항의 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암 세포의 세포사멸을 통하여 항암활성을 나타내는 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤회제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤회제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함하는 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 젤, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제3항에 있어서,

상기 암은 고형암인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서,

상기 고형암은 뇌종양, 양성성상세포종, 악성성상세포종, 뇌하수체 선종, 뇌수막종, 뇌립프종, 핍지교종, 두개 내인종, 상의세포종, 뇌간종양, 두경부 종양, 후두암, 구인두암, 비강/부비동암, 비인두암, 침샘암, 하인두암, 갑상선암, 구강암, 흉부종양, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 흉선암, 종격동 종양, 식도암, 유방암, 남성유방암, 복부종양, 위암, 간암, 담낭암, 담도암, 췌장암, 소장암, 직장암, 직장암, 항문암, 방광암, 신장암, 남성생식기종양, 음경암, 전립선암, 여성생식기종양, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 자궁육종, 질암, 여성외부생식기암, 여성요도암 또는 피부암인 것인 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이를 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 금속약학 분야는 금속 기반 약물의 치료학적 적용 때문에 의학 화학의 중요한 새로운 분야로서 대두되었다((a) M. Mascini, G. Bagni, M. L. D. Pietro, M. Ravera, S. Baracco and D. Osella, Bio Metals, 2006, 19, 409; (b) T. W. Hambley, Dalton Trans., 2007, 4929). 넓은 범위의 배위수로부터 3차원 공간에서유기 리간드의 배열 및 조절가능한 금속 중심의 접근가능한 산화-환원상태는 의학 목적에 사용될 수 있는 반응성의 넓은 스펙트럼을 제공한다(U. Schatzschneider and N. Metzler-Nolte, Angew. Chem., Int. Ed., 2006, 45, 1504.). 백금 복합체 특히 시스플라틴, 카보플래틴, 및 옥소플래틴은 그들의 높은 독성 및 불필요한 신경, 간, 및 신장 독성 부작용에도 불구하고((a) Y. Jung and S. J. Lippard, Chem. Rev., 2007, 107, 1387; (b) C. Gianomenico and M. U. S. Christen, Patent 6413953, 2000), 현재 가장 효과적인 화학적 치료제로서 사용되고 있다((a) L. Kelland, Nat. Rev. Cancer, 2007, 7, 573; (b) J. Reedijk, Eur. J. Inorg. Chem., 2009, 1303). 그러나 백금계 약물과 관련된 높은 전신 독성 및 저항성 문제들은 대안적인 금속계 항종양제((a) C. H. A. Goss, W. Henderson, A. L. Wilkins and C. J. Evans, J. Organomet. Chem. 2003, 679, 194; (b) A. G. Quiroga and C. N. Ranninger, Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 119; (c) W. Henderson, B. K. Nicholson and E. R. T. Tiekink, Inorg. Chim. Acta, 2006, 359, 2046) 및 더 안전하고 더욱 효과적인 치료제의 설계 및 약리학적 발전에 관심을 갖는 새시대를 열었다. 특히, 루테튬 복합체는 백금계 약물에 잘 반응하지 않는 종양에 있어서 저독성 및 고활성을 갖는 금속계 약물로 촉망받는 새로운 분류를 대표한다((a) C. G. Hartinger, S. Zorbas-Selfried, M.A. Jakupiec, B. Kynast, H. Zorbas and B. K. Keppler, J. Inorg. Biochem. 2006, 100, 891; (b) Y. K. Yan, M. Melchart, A. Habtemariam and P. J. Sadler Chem. Commun., 2005, 4764). 두 루테튬 복합체, ImH[트랜스RuCl₄(DMSO)Im]](NAMI-A) 및 K01019가 임상 1상을 성공적으로 통과한 최초 1핵 루테튬계 항암 약물이다((a) J. M. Rademaker-Lakhai, D. Van Den Bongard, D. Pluim, J. H. Beijnen and J. H. M. Schellens, Clin. Cancer Res., 2004, 10, 3717; (b) M. Groessl, C. G. Hartinger, K. Polec-Pawlak, M. Jarosz, P. J. Dyson and B. K. Keppler, Chem. Biodiversity, 2008, 5, 1609.).

[0003] 다핵 약물 또한 치료가능한 종양의 범위를 증대시키기 위해 설계되었다. 많은 고분자 백금 화합물((a) Z. Yang, X. Wang, H. Diao, J. Zhang, H. Li, H. Sung and Z. Guo, Chem. Commun., 2007, 3453; (b) N. J. Wheate, A. I. Day, R. J. Blanch, A. P. Arnold, C. Cullinane and J. G. Collins, Chem. Commun., 2004, 1424), 예를 들면 고분자 링크된 디아미노사이클로헥실 금속 화학적 치료적(AP5346) 및 pt-배위된 고차분지구조를 갖는 폴리글리세롤 폴리머가 선택적 투과, 보유 효과(EPR)(Y. Matsumura and H. Maeda, Cancer. Res., 1986, 46, 6387.) 및 긴 범위 가닥간 및 가닥내 DNA 교차결합을 통해 약물이 선택적으로 암세포 내에서 축적하도록 하는 이들의 독특한 세포막 환경 때문에 잠재적으로 타겟 특정형 종양 세포에 사용될 수 있을 것이다. 이에 따라, 다핵 금속-고분자 복합체 화합물에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 2012-0101798

발명의 내용

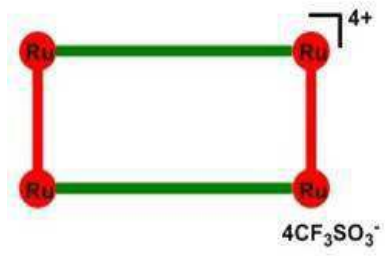
해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 다핵 금속-고분자 복합체의 일종인 신규한 4핵 루테튬계 화합물 및 이의 항암 치료용 용도를 제공하고자 한다.

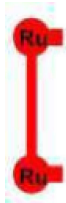
과제의 해결 수단

[0006] 상기 목적을 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0007] <화학식 1>

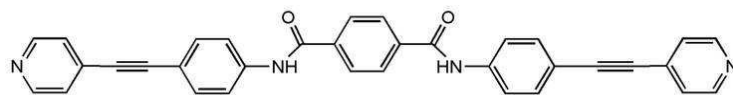


[0008]
 [0009] (상기 화학식 1에서,
 [0010]  는 하기 화학식2로 표시되는 화합물이고,

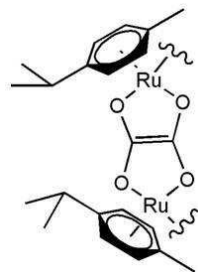


[0011] 는 하기 화학식 3 내지 6으로 표시되는 화합물 중 하나임).

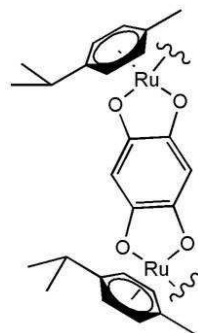
[0012] <화학식 2>



[0013] <화학식 3>

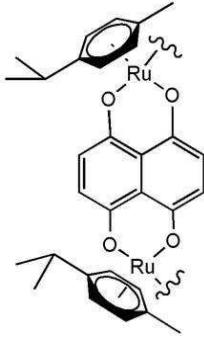


[0015] <화학식 4>



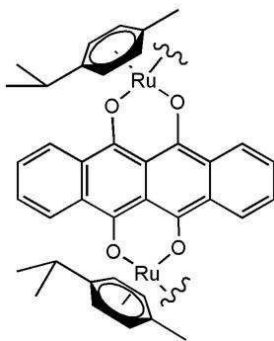
[0017]

[0018] <화학식 5>



[0019]

[0020] <화학식 6>



[0021]

[0022] 본 발명은 또한, 상기 신규한 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따른 4핵 루테튬계 화합물은 인간 SK-hep-1 (간암), AGS (위암) 및 HCT-15 (직장암) 세포의 증식을 낮은 마이크로몰 농도에서 억제하며, 종양 억제자의 발현을 증가시킴으로써 암 세포의 활성을 저해함으로써 뛰어난 항암활성을 나타내는 바, 암의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물인 화합물 6(실시예 1)에 대한 ^1H NMR 스펙트럼이다.

도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물인 화합물 8(실시예 2)에 대한 ^1H NMR 스펙트럼이다.

도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 6(실시예 1) 및 8(실시예 2)의 자기-조립[2 + 2]에 대한 이론적(상단) 및 실험적(하단) ESI-MS 결과 그래프이다.

도 4의 (a)는 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 6(실시예 1)의 X-선 결정 구조이고(용매 분자, 상대 음이온, 및 수소 원자는 명료성을 위해 생략됨), (b)는 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 6(실시예 1)의 공간충전 CPK 모델이다.

도 5는 메탄올 ($1 \times 10^{-5}\text{M}$) 내에서 수용체 2(화학식 3) 및 4(화학식 5)와, 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 6(실시예 1) 및 8(실시예 2)의 전자 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 6은 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 8(실시예 2)로 처리된 HCT116 세포 내의 APC 발현의 정량적 RT-PCR 분석 그래프이다.

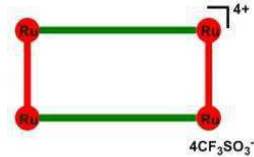
도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 8(실시예 2)로 처리된 HCT116 세포 내의 p53 발현의 정량적 RT-PCR 분석 그래프이다.

도 8은 HCT-15 세포에 대한 용매에 따른 본 발명의 일실시예에 따른 사각 구조 화합물 8(실시예 2)의 성장 억제 활성의 손실을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

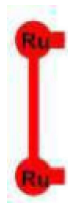
본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

<화학식 1>



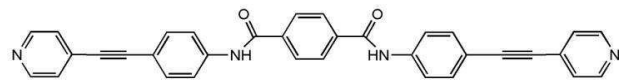
(상기 화학식 1에서,

— 는 하기 화학식2로 표시되는 화합물이고,

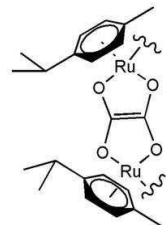


는 하기 화학식 3 내지 6으로 표시되는 화합물 중 하나임).

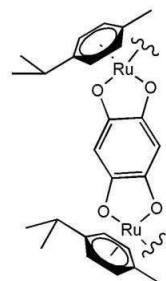
<화학식 2>



<화학식 3>

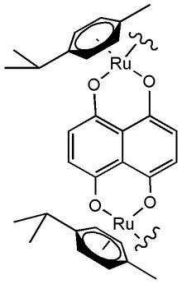


<화학식 4>



[0037]

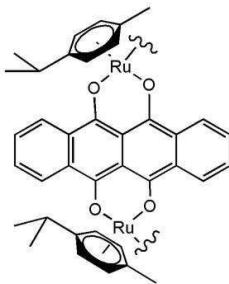
<화학식 5>



[0038]

[0039]

<화학식 6>



[0040]

[0041]

상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 4핵 루테튬계 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0042]

또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 4핵 루테튬계 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0043]

본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0044]

본 발명에 따른 화학식 1의 4핵 루테튬계 화합물은 N,N'-비스(4-(피리딘-4-일)에틸닐)페닐 테레프탈아미드 공여체 리간드인 화학식 2의 화합물과 2핵 아렌-루테튬 수용체인 화학식 3 내지 6 중 어느 하나의 화합물을 1:1 비로 반응시킴으로서 용이하게 제조될 수 있으며, 상기 반응은 니트로메탄-디클로로메탄 1:1 용액에서 이루어 질 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 반응은 1 내지 10시간 동안 상온에서 교반 하에 일어날 수 있으며, 농축된 반응 혼합물에 디에틸 에테르를 첨가하면 순수한 자기집합된 화학식 1의 생성물이 형성된다.

[0045]

상기와 같이 본 발명에 따라 제조된 신규한 4핵 루테튬계 화합물은 제조 후, 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법, 자외선/가시광선 흡수 분광법 및 대표적인 화합물의 원소분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자구조를 확인할 수 있다.

[0046]

또한 이하 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 4핵 루테튬계 화합물은 인간 SK-hep-1 (간암), AGS (위암) 및 HCT-15 (직장암) 세포의 증식을 낮은 마이크로몰 농도에서 억제하며, 세포 성장 사이클을 조절하는 세포사멸을 통하여 암 세포의 활성을 저해하고, APC 및 p53 등의 종양 억제자의 발현을 증가시킴으로써 뛰어난 항암활성을 나타내는 바, 항암제의 유효성분으로 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 상기 4핵 루테튬계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물, 항암제의 제조를 위한 상기 4핵 루테튬계 화합물의 용도, 상기 4핵 루테튬계 화합물을 대상체에 투여하

는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.

- [0047] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 약학 조성물 100 중량부에 대하여 상기 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 0.01 내지 90 중량부, 0.1 내지 90 중량부, 1 내지 90 중량부, 또는 10 내지 90 중량부로 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 달라질 수 있다.
- [0048] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0049] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 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, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제형은 과립제, 산제, 피복정, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 젤, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 액제로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0051] 본 발명의 일실시예에 따르면 상기 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 대상체로 투여할 수 있다.
- [0052] 상기 4핵 루테늄계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 1,000 mg/kg, 구체적으로는 0.1 내지 1,000 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고 수회로 나누어 투여할 수도 있으며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.
- [0053] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 암은 고형암일 수 있으며, 더욱 구체적으로 본 발명에 따른 화학식 1의 4핵 루테늄계 화합물은 뇌종양(Brain tumor), 양성성상세포종 (Low- grade astrocytoma), 악성성상세포종 (Highgrade astrocytoma), 뇌하수체 선종 (Pituitary adenoma), 뇌수막종 (Meningioma), 뇌림프종 (CNS lymphoma), 뿔지교종 (Oligodendroglioma), 두개내인종 (Craniopharyngioma), 상의세포종 (Ependymoma), 뇌간종양 (Brainstem tumor), 두경부 종양(Head & Neck tumor), 후두암 (Larygeal cancer), 구인두암 (Oropgaryngeal cancer), 비강/부비동암 (Nasal cavity/PNS tumor), 비인두암 (Nasopharyngeal tumor), 침샘암 (Salivary gland tumor), 하인두암 (Hypopharyngeal cancer), 갑상선암 (Thyroid cancer), 구강암 (Oral cavity tumor), 흉부종양(Chest Tumor), 소세포성 폐암 (Small cell lung cancer), 비소세포성 폐암 (Non small cell lung cancer), 흉선암 (Thymoma), 종격동 종양 (Mediastinal tumor), 식도암 (Esophageal cancer), 유방암 (Breast cancer), 남성유방암 (Male breast cancer), 복부종양 (Abdomen-pelvis tumor), 위암 (Stomach cancer), 간암 (Hepatoma), 담낭암 (Gall bladder cancer), 담도암 (Billiary tract tumor), 췌장암 (pancreatic cancer), 소장암 (Small intestinal tumor), 대장(직장)암 (Large intestinal tumor), 항문암 (Anal cancer), 방광암 (Bladder

cancer), 신장암 (Renal cell carcinoma), 남성생식기종양 (Male genital cancer), 음경(요도)암 (Penile cancer), 전립선암 (Prostatic cancer), 여성생식기종양 (Female genital cancer), 자궁경부암 (Cervix cancer), 자궁내막암 (Endometrial cancer), 난소암 (Ovarian cancer), 자궁육종 (Uterine sarcoma), 질암 (Vaginal cancer), 여성외부생식기암 (Vulva cancer), 여성요도암 (Urethral cancer) 또는 피부암 (Skin cancer)의 치료에 사용함이 바람직하다. 보다 더 바람직하게는 간암, 위암 또는 직장암의 치료에 사용될 수 있으나 이제 제한되는 것은 아니다.

[0055] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 및 실험예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0056] 1. 일반 사항

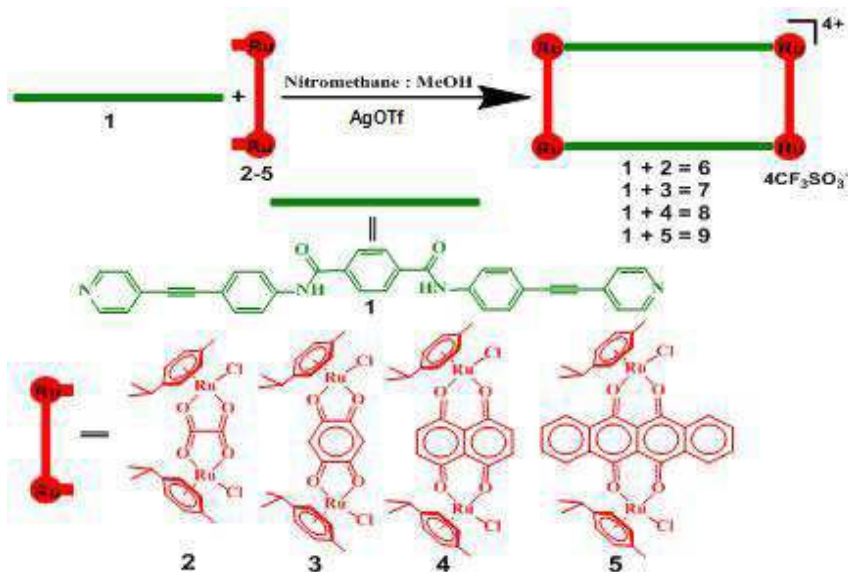
[0057] 본 실험에 사용된 반응물질은 상업적으로 구매하여, 추가 정제과정 없이 사용되었다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker 300 MHz 스펙트로미터에서 기록되었다. ^1H NMR 스펙트럼에서의 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실란(Me_4Si)을 국제 표준(0.0ppm)으로 한 상대적인 ppm 값으로 기록되었다. 질량 스펙트럼은 MassLynx 작동 시스템으로 전자스프레이 이온화를 이용한 Micromass Quattro II triple-quadrupole 질량 스펙트로미터상에서 기록되었다. 원소 분석(Elemental analyses)은 Elemental GmbH Vario EL-3 장비를 사용하여 수행되었다. UV-Vis 스펙트럼은 Cary 100 Conc에 기록되었다. 형광 적정(Fluorescence titration) 연구는 HORIBA FluoroMax-4 형광강도계로 수행되었다.

[0058] <실시예 1-2> 신규 루테늄계 사각 고리 화합물 제조

[0059] 본 발명의 실시예에서는 2핵 아렌-루테늄 수용체 $[\text{Ru}_2-(p\text{-시멘})_2(\text{O} \cap \text{O})\text{Cl}_2]$ 를 사용하여 N,N'-비스(4-(피리딘-4-일에티닐)페닐)테레프탈아미드 공여체 리간드와 함께 사각 고리 화합물을 제조하였다.

[0060] 구체적으로, 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화합물 2 또는 4 (0.1 mmol)와 2 당량의 AgCF_3SO_3 (0.2 mmol)를 메탄올에 넣고 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 여과하여 AgCl 을 제거하였다. 이후, 여액에 대응하는 공여체 리간드인 화합물 1 (0.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 취하여 아세톤에 넣고, 추출물을 여과하고, 농축시킨 후, 디에틸 에테르를 첨가함으로써 생성물을 침전시켜 실시예 1(화합물 6) 또는 실시예 2(화합물 8)의 화합물을 수집하였다.

[0061] <반응식 1>



[0062]

- [0063] **실시예 1의 화합물:**
- [0064] 90 % 수율의 황색 결정 고체.
- [0065] $C_{116}H_{104}F_{12}N_8O_{24}Ru_4S_4$ 의 원소분석 계산치: C, 50.58; H, 3.81; N, 4.07; 측정치: C, 50.80; H, 3.72; N, 4.12.
- [0066] FT-IR 스펙트럼 (KBR, ν , 선택된 피크): 3340(NH), 2242 ($C\equiv C$), 1630 ($C=O$) cm^{-1} .
- [0067] MS (ESI): $[M - 3OTf]^{3+}$ 에 대한 계산치: m/z 768.11, 측정치 768.04; $[M - 4OTf]^{4+}$ 에 대한 계산치 m/z 538.59, 측정치 538.68.
- [0068] 1H NMR (니트로메탄- d_3 , 300 MHz, δ , ppm): 8.89 (s, 4H, CONH), 7.99 (d, 8H, $J = 6.6$ Hz, Ha), 7.80 (s, 8H, He), 7.59 (d, 8H, $J = 8.6$ Hz, Hd), 7.40 (d, 8H, $J = 6.6$ Hz, Hb), 7.33 (d, 8H, $J = 8.6$ Hz, Hc), 5.89 (d, 8H, $J = 6.3$, $-C_6H_4$), 5.72 (d, 8H, $J = 6.3$, $-C_6H_4$), 2.97-2.80 (m, 4H, $-CH(CH_3)_2$), 2.24 (s, 12H, $-CH_3$), 1.37 (d, 24H, $-CH(CH_3)_2$).
- [0069] ^{13}C NMR (니트로메탄- d_3 , 300 MHz, δ , ppm): 172.29($C=O$), 153.31, 137.99, 136.92, 134.46, 128.78, 125.56, 121.58, 117.62, 104.28, 101.54, 99.00, 86.36 ($C\equiv C$), 83.40($C\equiv C$), 32.48, 22.46, 18.32.
- [0070] **실시예 2의 화합물:**
- [0071] 91 % 수율의 녹색 결정 고체.
- [0072] $C_{132}H_{108}F_{12}N_8O_{24}Ru_4S_4$ 의 원소분석 계산치: C, 53.73; H, 3.69; N, 3.80; 측정치: C, 53.80; H, 3.72; N, 4.05.
- [0073] FT-IR 스펙트럼 (KBR, ν , 선택된 피크): 3343(NH), 2244 ($C\equiv C$), 1635 ($C=O$) cm^{-1} .
- [0074] MS (ESI): $[M - 3OTf]^{3+}$ 에 대한 계산치 m/z 834.80, 측정치 834.90; $[M-4OTf]^{4+}$ 에 대한 계산치 m/z 588.86, 측정치 588.95.
- [0075] 1H NMR (니트로메탄- d_3 , 300 MHz, δ , ppm): 9.14 (s, 4H, CONH), 8.41 (d, 8H, $J = 6.6$ Hz, Ha), 7.80 (s, 8H, He), 7.76 (d, 8H, $J = 9.0$ Hz, Hd), 7.44 (d, 8H, $J = 8.7$ Hz, Hb), 7.37 (d, 8H, $J = 6.6$ Hz, Hc), 7.23 (d, 8H, Har), 5.78 (d, 8H, $J = 6.3$, $-C_6H_4$), 5.57 (d, 8H, $J = 6.3$, $-C_6H_4$), 2.95-2.86 (m, 4H, $-CH(CH_3)_2$), 2.19 (s, 12H, $-CH_3$), 1.36 (d, 24H, $-CH(CH_3)_2$).
- [0076] ^{13}C NMR (니트로메탄- d_3 , 300 MHz, δ , ppm): 172.29($C=O$), 153.18, 138.62, 133.91, 128.98, 128.46, 122.10, 112.84, 105.19, 100.82, 101.54, 85.53 ($C\equiv C$), 84.43($C\equiv C$), 32.02, 22.46, 17.48.
- [0077] <실시예 3-4> 신규 루테늄계 사각 고리 화합물 제조
- [0078] 2핵 아렌-루테늄 수용체로서 상기 반응식 1의 화합물 **3** 또는 **5**를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 수행하여 실시예 3(화합물 **7**) 또는 실시예 4(화합물 **9**)의 화합물을 제조하였다.
- [0079] <실시예 1> 화합물 구조 분석
- [0080] 1. NMR 분석
- [0081] 1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 Bruker 300 MHz 스펙트로미터에서 기록되었다.
- [0082] 1H NMR 스펙트럼에서의 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실란(Me_4Si)을 국제 표준(0.0ppm)으로 한 상대적인 ppm 값으로 기록되었다.

[0082] 니트로메탄-d₃에서의 실시예 1의 화합물 및 실시예 2의 화합물의 ¹H NMR 스펙트럼을 각각 도 1 및 도 2에 나타내었다.

[0083] 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 두 사각화합물의 ¹H NMR 스펙트럼은 리간드의 아미드 양성자에 대하여 δ = 8.89 (실시예 1) 및 9.14 ppm (실시예 2)에서 날카로운 단일항을 나타내었다. p-시텐 양성자는 실시예 1의 화합물에 대하여는 δ = 5.89 및 5.59 ppm 서 관찰되었고, 실시예 2의 화합물에 대하여는 δ = 5.78 및 5.57 ppm에서 관찰되었다. 그러나, 실시예 1 및 2의 화합물의 ¹H NMR 스펙트럼 내의 CH 및 Me 신호는 출발물질인 화학식 3 및 5의 화합물에 비해 대략 ~0.5 ppm까지 아래쪽으로 이동하였다.

[0084] 2. 질량 스펙트럼 분석

[0085] 또한, 전자스프레이 이온화 질량 분광법 (ESI-MS) 데이터가 분자 사각 구조의 정보를 얻기 위해 획득되었다.

[0086] 질량 스펙트럼은 MassLynx 작동 시스템으로 전자스프레이 이온화를 이용한 Micromass Quattro II triplequadrupole 질량 스펙트로미터상에서 기록되었다. 결과를 도 3 및 도 4에 나타내었다.

[0087] 실시예 1의 화합물의 하전 상태는 m/z = 768.04 ([M-30Tf]³⁺) 및 538.68 ([M-40Tf]⁴⁺)에서 관찰되었고 (도 3의 상단, 화합물 6에 해당함), 및 실시예 2의 화합물의 하전 상태는 m/z = 834.90 ([M-30Tf]³⁺) 및 588.96 ([M-40Tf]⁴⁺)에서 명확히 관찰되었다(도 3의 하단, 화합물 8에 해당함). 이들 피크(적색 그래프)는 이론적 분포(청색 그래프)에 상응하였다.

[0088] 3. X-선 결정분석

[0089] 또한 X-선 결정 분석이 실시예 1의 사각 화합물에 대해 수행되었다.

[0090] 제조된 화합물의 단결정으로부터 회절 데이터를 거대분자 결정학 빔 라인 6B1, 포항 가속기 연구소(PAL)에서 100 K 에서 싱크로트론 방사선(λ = 0.90000 Å)을 이용한 ADSC 양자 210 CCD 회절미터상에서 수집하였다. 초기 데이터를 프로그램 HKL2000을 이용하여 가공 및 축소하였다. 구조는 직접적 방법에 의해 규명되었고, SHELXTL 프로그램 패키지에 있는 적절한 소프트웨어를 이용하여 F² 상에 full-matrix least-squares refinement로 정련하였다.

[0091] 실시예 1의 화합물에 대한 X-선 데이터: C₅₈H₅₈F₆N₄O₁₄Ru₂S₂, M = 1415.34, Triclinic, P-1 (No. 2), a = 13.777(3) Å, b = 13.963(3) Å, c = 18.590(4) Å, α = 109.07(3)°, β = 98.42(3)°, γ = 97.32(3)°, V = 3284.0(11) Å³, Z = 2, T = 100 K, μ (synchrotron) = 0.816 mm⁻¹, ρ_{calc} = 1.431 g.cm⁻³, 3467 개의 반사가 측정됨, 3396 개의 반사에 대하여 R₁ = 0.1158, wR₂ = 0.281 (I > 2σ(I)), R₁ = 0.1163, wR₂ = 0.2834(모든 데이터), GoF = 1.550, 794 개의 파라미터 및 30 개의 제한(restraints). 모든 비-수소 원자는 이방성으로 정련되었다. 수소 원자는 기하학적으로 이상적인 위치에 추가되었다.

[0092] 결과를 도 4에 나타내었다.

[0093] 도 4의 (a)는 실시예 1의 화합물의 X-선 결정 구조를 나타내고, 여기서 용매 분자, 상대음이온, 및 수소 원자는 명료성을 위해 생략되었다. 도 4의 (b)는 실시예 1의 금속-사각형 화합물의 공간충전 CPK 모델을 나타낸다.

[0094] 도 4에 나타난 바와 같이, 상기 X-선 구조 분석은 본 발명에 따른 실시예 1의 화합물의 직사각형 성질의 명백한 증거를 제공한다. X-선 분석은 두 개의 피리딘 단위체가 두 개의 [(Ru₂(μ-η⁴-C₂O₄)(η⁶-p-PriC₆H₄Me)₂]⁴⁺ 빌딩 블록과 연결되어 M₄L₂ 사각형 화합물을 형성함을 나타냈다. 예상한 바와 같이, 실시예 1의 화합물의 분자 구조는 도 4에 나타난 바와 같은 큰 공간 (5.491 × 33.449 Å²)을 내포하였다. 각각의 시텐-덮인 Ru 배위 구체는 디토픽(ditopic) 리간드로부터 질소 원자에 의해 및 브릿징 모이어티(bridging moiety)로부터 두 산소 원자에 의해 추가적으로 배위되었다. Ru-N_{피리딘} 결합 길이는 ~2.1 Å이었고, 다른 4양이온 사각화합물 내에서 발견된 길이와

비슷하였다. 상기 리간드의 중심 디아미드 코어는 NH 기가 안쪽으로 향하고, 카보닐이 내부 구멍으로부터 밖으로 향하도록 배향되어 있었다.

4. 전자 흡수 스펙트럼

실시에 1 및 2의 화합물의 전자 흡수 스펙트럼(이들의 대응 금속 수용체 (화학식 3 및 5의 화합물)와 함께함)을 1×10^{-5} M의 메탄올 용액에서 관찰하여 도 5에 나타내었다.

도 5에 나타난 바와 같이, 흡수 스펙트럼은 실시에 1의 화합물에 대하여 $\lambda_{abs} = 338$ 및 470 nm 에서, 그리고 실시에 2의 화합물에 대하여 $\lambda_{abs} = 334$, 및 505 nm에서 밴드를 나타내었다. 2핵 아렌-Ru 수용체 또한 화학식 3에 대하여 265 및 325 nm, 및 화학식 5에 대하여 270 및 322 nm에서 에너지 흡수 밴드를 나타내었다. 이들 밴드는 금속-에서-리간드로의 전자 이동 전이(charge transfer transitions)와 혼합된 분자내/분자간 $\pi \rightarrow \pi^*$ 전이의 조합인 것 같다. 이와 같이, 이들 아렌-Ru-기반 밴드는 또한 자기-조립에 대해 보존되고, 이는 화학식 3 및 5의 수용체에 대하여 강한 흡광을 일으킨다. 실시에 1의 사각형 화합물은 화학식 3의 수용체에 대하여 적색-이동된 강한 흡광 밴드를 제공한다. 유사한 적색 이동이 화학식 5의 수용체 내의 흡광에 대응하는 실시에 2의 화합물의 밴드에서 관찰되었다.

<실험예 2> 암 세포 성장 저해 분석

본 발명의 화합물의 생물학적 효과 분석을 위하여, 공여체 리간드 1 (화학식 2), 수용체 2-5 (화학식 3 내지 6) 화합물 및 실시에 1 내지 4의 화합물의 SK-hep-1 (간암), AGS (위암) 및 HCT-15 (직장암) 세포주에 대한 성장 저해 분석 실험을 수행하였다.

보다 구체적으로, 암 세포를 10% 열 비활성화 소 태아 혈청(FBS) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신이 보충된 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 37 °C 및 5% CO₂ 하에서 배양하였다. 각 다른 세포들의 현탁액을 96 웰 플레이트에 1×10^4 세포수/웰의 농도로 분주하였다. 24시간 동안 배양시킨 후, 세포에 공여체 리간드 1 (화학식 2), 수용체 2-5 (화학식 3 내지 6) 화합물 및 실시에 1 내지 4의 화합물, 및 종래 항암제로 사용되는 시스플라틴(Cisplatin) 또는 독소루비신(Doxorubicin)을 1, 6, 8, 40 및 200 μM로 처리하였다. 다음으로 MTT((3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드)를 인산 완충액(PBS, pH 7.2)에 용해시키고 0.22 μm 밀리 기공 필터로 여과시켜 5 mg/ml의 저장용액으로서 제조하였다. 이후, 10 μL의 MTT 용액을 각 웰에 첨가하였다. 37 °C 및 5% CO₂ 하에서 3시간 동안 배양시킨 다음, MTT 용액을 제거하고 100 μL의 DMSO(디메틸설폭사이드)를 각 웰에 첨가하였다. 이후 상기 플레이트를 효소 연결된 면역흡착제 분석법(ELISA) 리더기로 550 nm에서 흡광도를 읽음으로써 상기 화합물을 처리한 세포와 비처리한 세포의 흡광도의 비로부터 세포 생존도 및 생존한 세포의 백분율을 측정하였다. 세포 성장 저해에 대한 IC₅₀ 값은 선형 회귀 함수를 사용하여 약물 농도의 로그에 대한 생존한 세포의 로그 백분율의 플롯(plot)을 피팅(fitting)함으로써 측정되었다.

공여체 리간드 1 (화학식 2), 수용체 2-5 (화학식 3 내지 6) 화합물 및 실시에 1 내지 4의 화합물의 세포독성을 표 1에 나타내었다.

표 1

화합물	IC ₅₀ (μM)		
	SK-hep-1	AGS	HCT-15
공여체 리간드 1	90.1±2.07	12.3±0.45	114.3±10.51
수용체 2	89.6±3.78	74.8±6.05	138.5±12.13
수용체 3	99.7±2.10	28.2±0.96	159.6±1.17
수용체 4	29.0±0.09	6.8±0.20	35.4±1.54
수용체 5	81.4±5.12	25.9±1.49	142.2±1.21
실시에 1	35.0±1.32	6.6±0.08	>200
실시에 2	4.2±0.03	4.1±0.17	5.1±0.10
실시에 3	92.4±1.77	84.4±0.92	>200
실시에 4	16.3±1.20	4.8±0.07	35.6±0.16

시스플라틴	15.3±1.89	108.2±4.36	11.9±1.09
독소루비신	7.9±0.08	5.7±0.18	16.3±1.88
IC ₅₀ : 세포 생존율의 50% 억제를 위한 약물 농도; 데이터는 평균 값으로 기재됨(표준 오차(SE))			

[0103] 표 1을 참조하면, 상기 3개의 암세포주 모두 실시예 2의 화합물에 민감함을 알 수 있었고, 매우 적은 양의 실시예 2의 화합물 처리에도 세포 성장이 효과적으로 저해됨을 알 수 있었다. 특히, 상기 실시예 2의 화합물의 경우, 3개의 암세포주에서 IC₅₀ 값이 4-5 μ M로 나타남으로써, 종래 항암제로 사용되는 시스플라틴(Cisplatin) 또는 독소루비신(Doxorubicin) 보다도 훨씬 낮은 양으로도 암 세포의 성장을 효과적으로 저해함으로써 항암활성을 나타냄을 시사한다. 따라서 본 발명의 화합물은 기존의 시스플라틴 및 독소루비신을 대체할 수 있는 우수한 항암제로 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

[0104] <실험예 3> 정량적 RT-PCR 분석

[0105] 암 세포의 성장은 세포 주기 조절 및 종양 억제자와 관련되어 있다. 따라서, 현재 병원에서 사용되는 화학적요법 약물은 종양 성장을 억제하는 이러한 조절 단백질을 타겟으로 하는 제제를 포함한다. 직장암에서, APC 및 p53의 유전적 변형은 종양 성장을 촉진하는 것으로 알려져 있다. APC (대장 선종증) 유전자는 세포 주기 저지 및 세포사멸에서 중요한 역할을 수행하고, APC 기능의 손상은 직장의 종양 형성의 발달과 관련이 있다. 종양 억제자로서 알려진, p53은 DNA 손상, 산화적 스트레스, 및 저산소증에 대한 세포적 반응에 중요한 역할을 하고, 이 또한 직장암 세포에서 빈번히 변형된다.

[0106] 이에, 본 실험예에서는 정량적 RT-PCR을 수행하여 HCT116 결직장암 (야생형)에서의 APC 및 p53 mRNA의 수준에 대한 실시예 2의 화합물의 효과를 조사하였다.

[0107] 총 RNA를 PureLinkTM RNA Mini Kit (Ambion, USA)를 이용하여 HCT116 결직장암 세포 (야생형 p53 유전자 함유)로부터 추출하였다. 총 RNA 중 1 μ g을 PrimeScript II 1st strand cDNA 합성 키트 (Takara, Japan)에 공급된 효소 및 완충액과 함께 올리고 (dT) 프라이머를 이용하여 20 μ l 부피에서 역전사하였다. 정량적인 실시간 PCR 반응이 다음의 프라이머를 이용하여 MX3005P (Stratagene, USA) 상에서 수행되었다; APC는 5'-GGAGTAAACTGCGGTC-3', 5'-GTACTTCTCTGCTTCCATT-3'이었고, p53은 5'-CAGCCAAGTCTGTGACTGACGTAC-3', 5'-CTATGTCGAAAAGTGTTCGTGCATC-3'이었고, β -액틴은 5'-GTCCACCGCAAATGCTTCTA-3', 5'-TGCTGTACCTTCACCGTTC-3'이었다. 실시간 PCR에는, SYBR Premix Ex Taq II (Takara, Japan)가 사용되었다. 반응의 최종 부피는 2 μ L cDNA 주형, 12.5 μ L Master Mix, 1 μ L 각각의 프라이머 (10 μ M 저장 용액), 및 8.5 μ L 멸균 증류수를 포함하여 25 μ L였다. 열적 사이클링 프로파일은 95 $^{\circ}$ C에서 3분 동안 전배양 단계, 이후 95 $^{\circ}$ C(5 초) 및 60 $^{\circ}$ C(30 초)의 40 사이클로 이루어져 있었다. APC 및 p53 유전자 수준의 상대적 정량적인 평가는 비교 CT (사이클 역치)법으로 수행하였다.

[0108] 그 결과, 2 μ M 실시예 2의 화합물의 노출은 도 6에 나타난 바와 같이 APC의 mRNA 발현을 증가시켰다 (3.2 배). 또한, 도 7에 나타난 바와 같이, 2 μ M 실시예 2의 화합물로 처리된 HCT116 세포에서의 p53 mRNA 발현은 비처리한 대조군에 비하여 상당히 증가하였다 (6.5 배까지).

[0109] 따라서, 본 발명에 따른 4핵 루테튬계 화합물은 암세포 내에서 APC 및 p53 등의 종양 억제자의 발현을 증가시킴으로써 우수한 항암활성을 나타내므로, 신규한 항암제로서 사용될 수 있을 것으로 판단된다.

[0110] <실험예 4> 제조된 화합물의 안정성

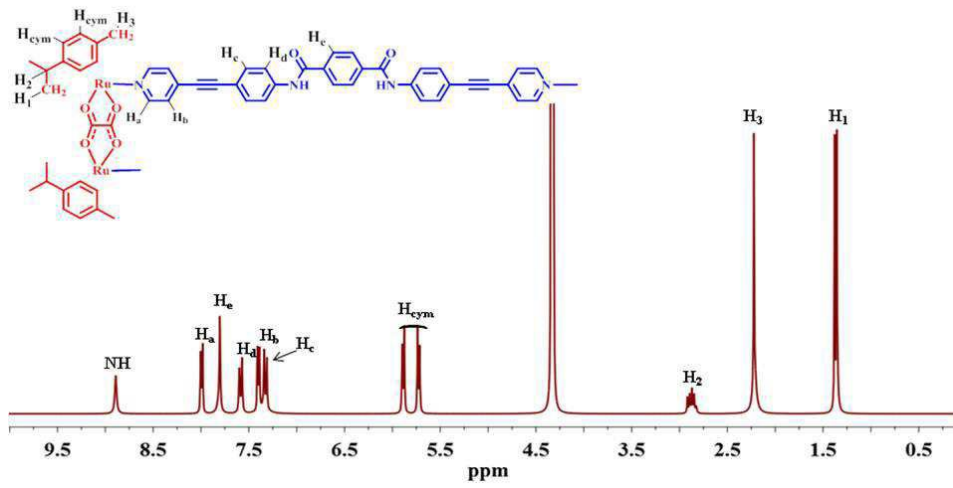
[0111] 본 발명의 4핵 루테튬계 화합물의 안정성을 측정하기 위해, 실시예 2의 화합물의 10 μ M 용액을 세포 배양 배지 및 DMSO에서 0, 12, 24 및 48 시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 미리-배양시킨 다음, HCT-15 직장암 세포에 대한 세포 성장을 측정하였다.

[0112] 도 8에 나타난 바와 같이, 실시예 2의 화합물의 성장 억제 활성에 있어서 세포 배양 배지에서의 미리 배양 후 약 35시간에 50% 손실이 관찰되었다. 반면, DMSO의 존재에서는, 미리 배양 후 약 48 시간까지 이의 성장-억제 활성이 안정한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 발명에 따른 4핵 루테튬계 화합물이 DMSO에서 안정함을 시사한다.

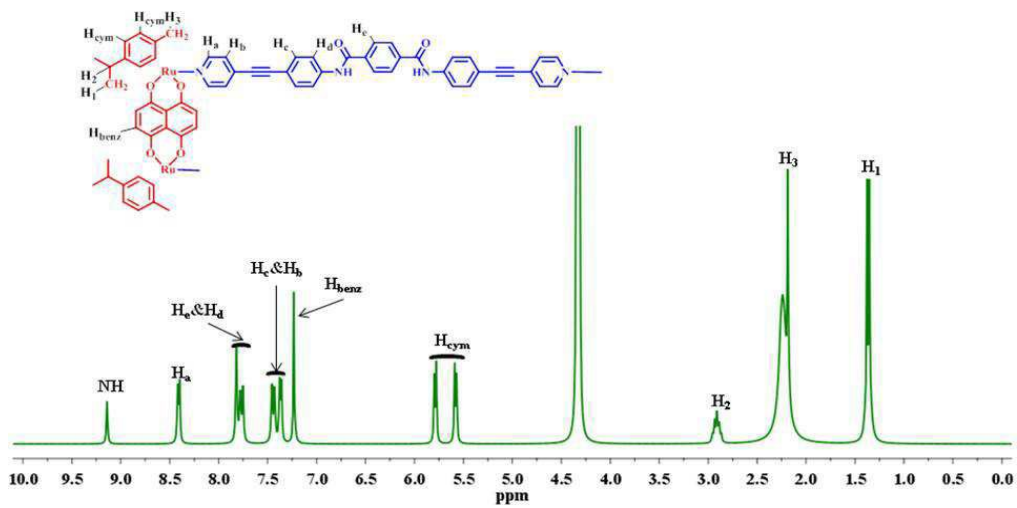
- [0113] 한편, 본 발명에 따른 상기 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0114] <제제예 1> 정제(직접 가압)
- [0115] 활성성분 5.0mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 제조하였다.
- [0116] <제제예 2> 정제(습식 조립)
- [0117] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 제조하였다.
- [0118] <제제예 3> 분말과 캡슐제
- [0119] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 넣어 캡슐제를 제조하였다.
- [0120] <제제예 4> 주사제
- [0121] 활성성분 100 mg, 만니톨 180 mg, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg 및 증류수 2974 mg를 혼합하였다. 상기 혼합 용액을 투명 유리로 된 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 상부 격자하에 봉입시키고, 120 °C에서 15분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사제를 제조하였다.
- [0122] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

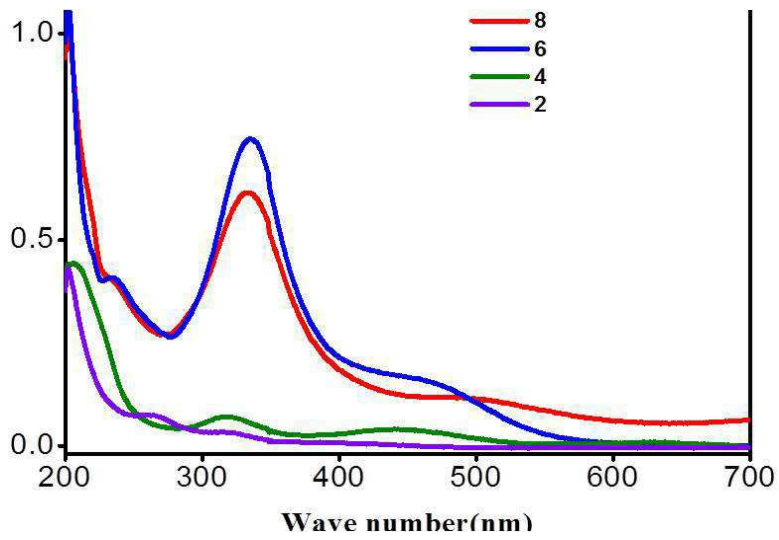
도면1



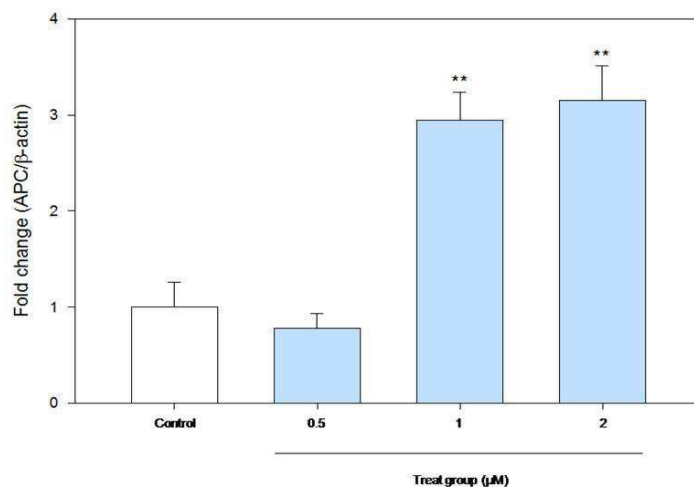
도면2



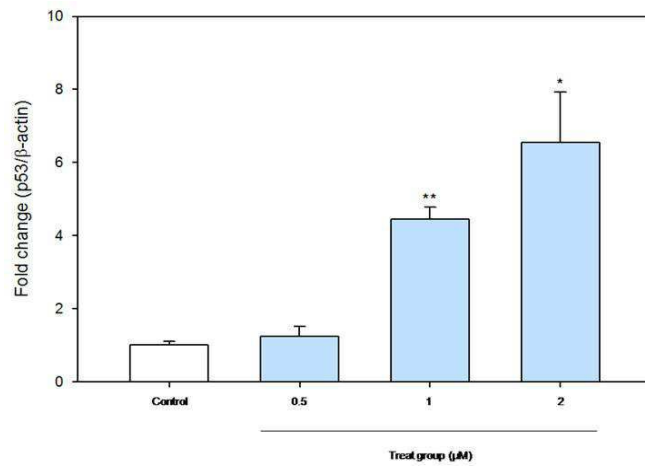
도면5



도면6



도면7



도면8

