(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월05일
(11) 등록번호 10-1499007
(24) 등록일자 2015년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/12 (2006.01) *A61K 31/13* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0049090
(22) 출원일자 2014년04월24일
심사청구일자 2014년04월24일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020090125839 A
KR1020080003385 A
KR1020100051849 A
KR1020110022611 A

(73) 특허권자
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
김재홍
경기도 용인시 기흥구 탑실로 152, 209동 802호
(74) 대리인
한양특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항 심사관 : 박제현

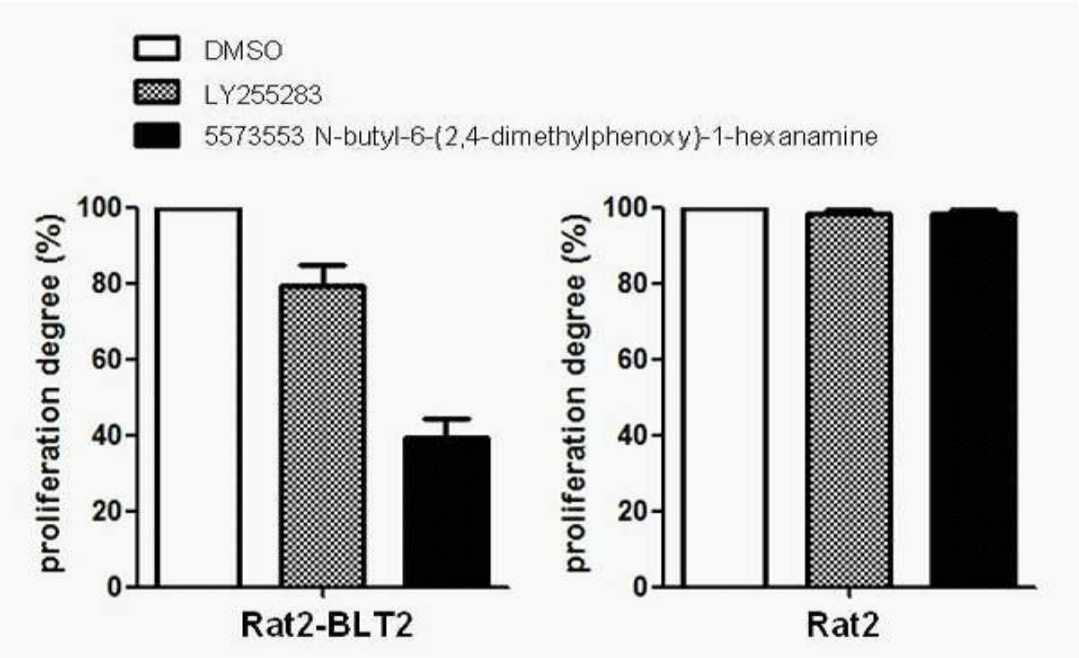
(54) 발명의 명칭 **염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은, 하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대

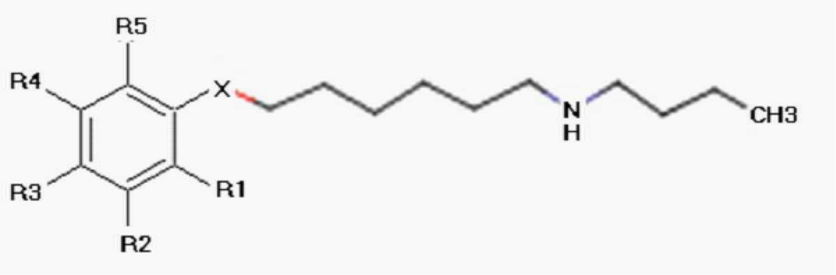
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도2a



한 것이다:

(화학식 1)



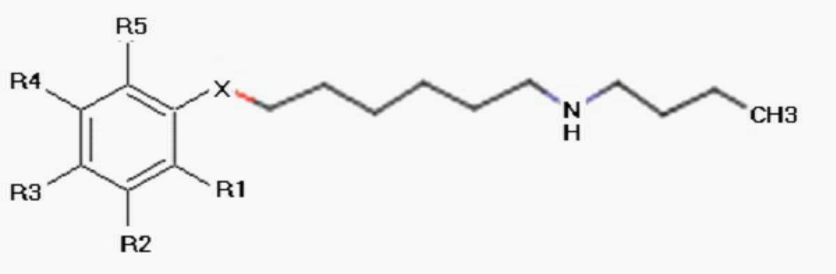
상기 화학식 1에서, R1 내지 R5는, 각각 독립적으로, 수소, C1~C5의 알킬기 또는 할로겐이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

(화학식 1)



상기 화학식 1에서, X는 산소이며, R1 내지 R5는 각각 독립적으로, 수소, 메틸기 또는 -Cl이다.

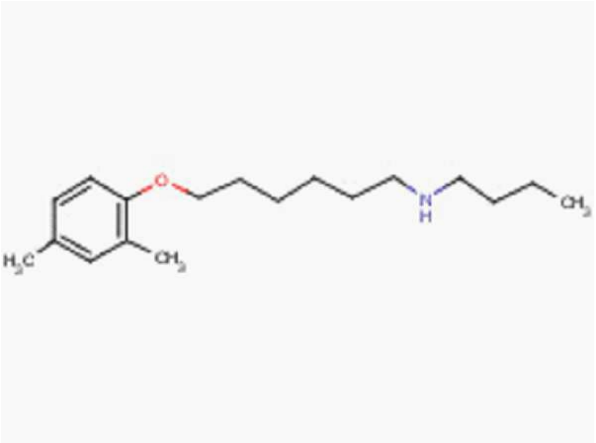
청구항 2

삭제

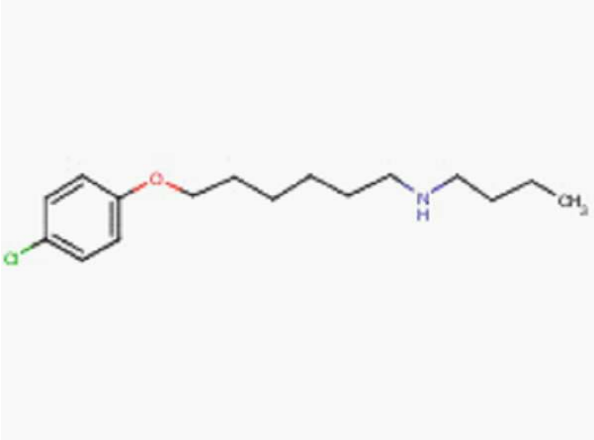
청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-5 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물인 약학 조성물:

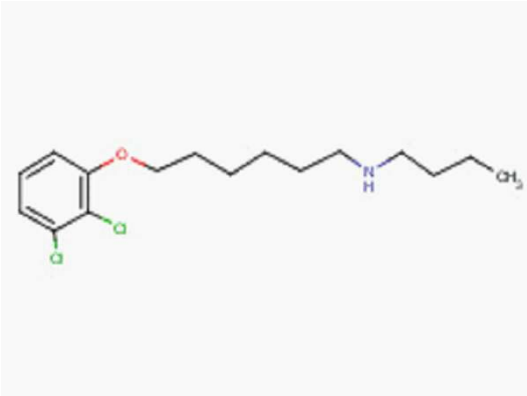
(화학식 1-1)



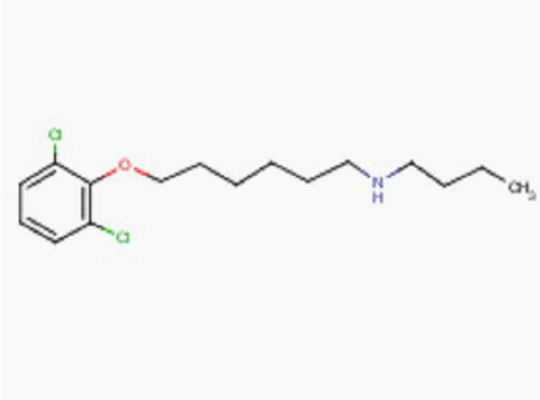
(화학식 1-2)



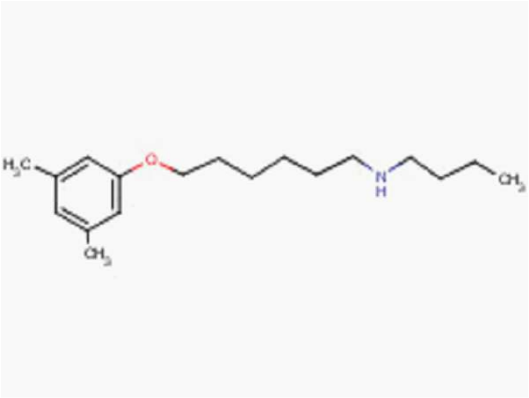
(화학식 1-3)



(화학식 1-4)



(화학식 1-5)



.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 염증성 질환은 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환에서 선택되는 1종 이상인 약학 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 염증성 질환은 BLT2의 과발현에 기인한 것인 약학 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 염증성 질환은 BLT2에 의한 세포 성장을 억제함으로써 예방 또는 치료되는 것인 약학 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 류코트리엔(Leukotriene B4; LTB_4)은 급성 및 만성염증을 매개하는 5-리폭시제나제 경로에 의해 아라키돈산(AA)으로부터 합성되는 염증성 리피드 매개체 군이다. LTB_4는 BLT1과 BLT2 의 두 가지 형태의 수용체들에 결합함으로써 생물학적 영향을 주는 것으로 알려져 있다. BLT2는 GPCR(G protein-coupled receptor) 군 중 하나로 LTB_4에 대해 낮은 친화력을 갖는 수용체이며, 5-리폭시제나제 의존성 경로를 통해 유도된 아라키돈산(AA)의 리피드 매개체이다.

[0003] 한편, BLT2가 천식 및 암을 포함한 수많은 염증성 질환(inflammatory diseases)과 연관되어 있음이 보고되어 있다(Yoo, M.H., Song, H.W., Woo, C.H., Kim, H.G., Yoo, Y.J., and Kim JH. Role of the BLT2, a leukotriene B_4 receptor, in *Ras*-transformation(2004) *Oncogene*, 23, 9259-9268; Cho KJ., Shin YH, Kim H.G. Seo JM, Yoo MH, Chang YS, Cho SH and Kim JH. Blockade of airway inflammation and hyperesponsiveness by inhibition of BLT2, a low-affinity leukotriene B4 receptor(2010) *Am. J. Res Cell Mol Biol.*, 42, 293-303 등). 예를 들어, Rat-2 세포(Rat2-BLT2 cells stably transfected with human BLT2)에서의 BLT2의 과발현

은 증가된 세포성장 및 화학주성(chemotactic responses)으로 설명된다.

[0004] 이에, 본 발명자는 BLT2-억제 활성을 나타내는 화합물을 스크리닝 하기 위한 연구를 거듭한 결과, 화학식 1의 구조를 갖는 화합물이 우수한 BLT2 억제 활성을 가짐을 실험적으로 확인하여, 상기 화합물의 BLT2 억제 활성을 이용한 암 및 천식과 같은 다양한 BLT2로 매개되는 염증성 질환을 예방 및 치료하기 위한 조성물에 대한 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Yoo, M.H., Song, H.W., Woo, C.H., Kim, H.G., Yoo, Y.J., and Kim JH. Role of the BLT2, a leukotriene B4 receptor, in Ras-transformation(2004) Oncogene, 23, 9259-9268;

(비특허문헌 0002) Cho KJ., Shin YH, Kim H.G. Seo JM, Yoo MH, Chang YS, Cho SH and Kim JH. Blockade of airway inflammation and hyperesponsiveness by inhibition of BLT2, a low-affinity leukotriene B4 receptor(2010) Am. J. Res Cell Mol Biol., 42, 293-303

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0008] 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 화합물은 BLT2에 의한 세포 성장을 매우 우수한 효율로 억제하는 효과를 가지며, 이에 따라 BLT2의 과발현에 기인한 염증성 질환을 예방 또는 치료하는 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

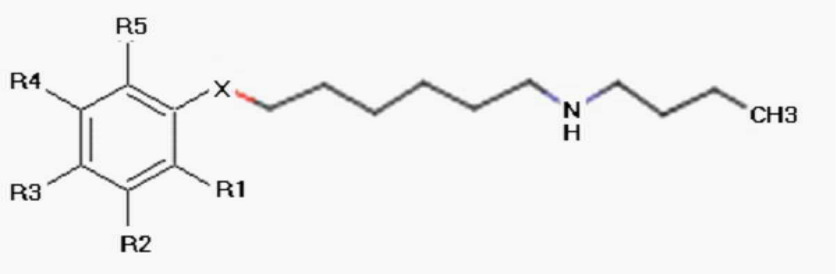
[0009] 도 1은 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2) 각각의 세포성장을 확인한 그림으로, 왼쪽 그림은 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells)의 세포성장을 확인한 그림이며, 오른쪽 그림은 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2 안정한 세포)의 세포성장을 확인한 그림이다.

도 2a 내지 도 2e는 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2, 오른쪽 그림) 및 BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에 본 발명의 화합물(각각 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물), LY255283 및 DMSO를 각각 가한 경우의, 세포 증식도를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명은, 하기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물의 염증성 질환의 예방 또는 치료에 대한 신규 용도에 대한 것이다:

[0011] (화학식 1)



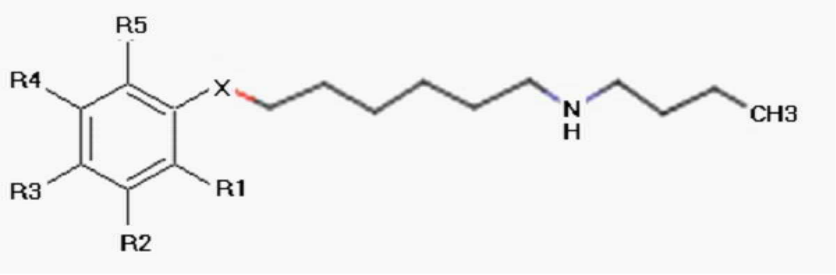
[0012]

[0013] 본 발명자는, 상기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물이 종래 BLT2 억제제로 알려져 있는 LY255283 (1-[5-ethyl-2-hydroxy-4-[[6-methyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)heptyl]oxy]phenyl]-ethanone)에 비하여, 현저히 우수한 BLT2 억제 또는 BLT2 에 의한 세포성장의 억제효과를 나타냄을 실험적으로 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[0014] 구체적으로, 본 발명은 화학식 1의 구조를 갖는 화합물을 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 대한 것이며, 상기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물 또는 상기 조성물을 사용하여 염증성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다.

[0015] 화학식 1은 다음과 같은 구조를 갖는다:

[0016] (화학식 1)

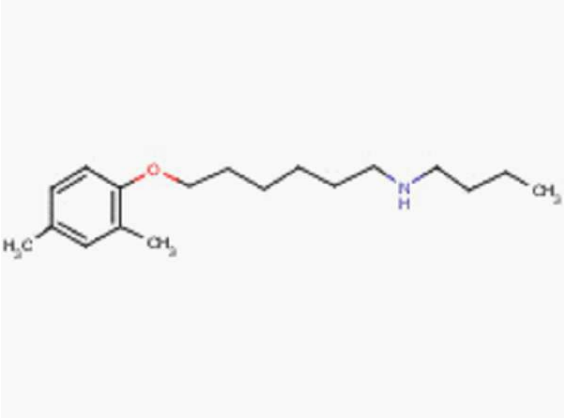


[0017]

[0018] 상기 화학식 1에서, R1 내지 R5는, 각각 독립적으로, 수소, C1~C5의 알킬기 또는 할로겐일 수 있다. 바람직하게, 상기 R1 내지 R5는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기 또는 -Cl일 수 있다.

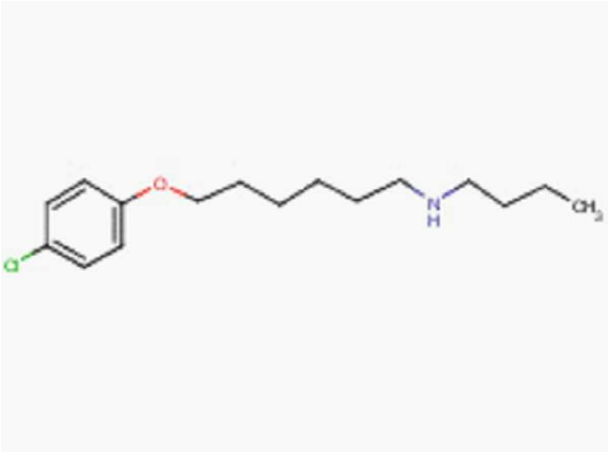
[0019] 구체적으로, 상기 화학식 1의 구조를 갖는 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-5 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물일 수 있다:

[0020] (화학식 1-1)

[0021] 

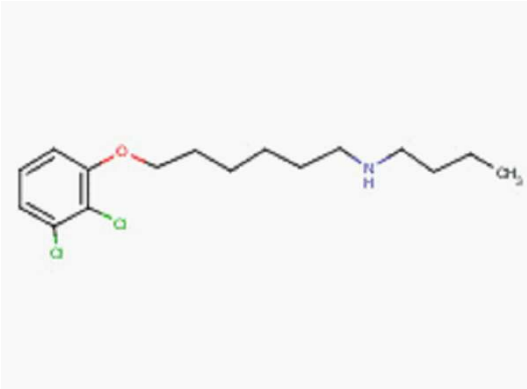
[0022] N-부틸-6-(2,4-디메틸페녹시)-1-헥산아민(N-butyl-6-(2,4-dimethylphenoxy)-1-hexanamine)

[0023] (화학식 1-2)

[0024] 

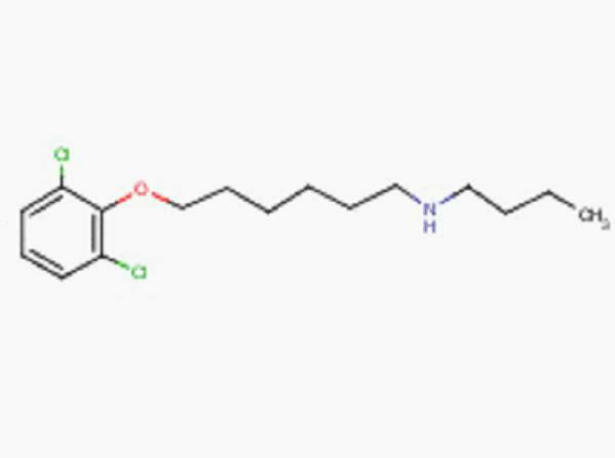
[0025] N-부틸-6-(4-클로로페녹시)-1-헥산아민(N-butyl-6-(4-chlorophenoxy)-1-hexanamine)

[0026] (화학식 1-3)

[0027] 

[0028] N-부틸-6-(2,3-디클로로페녹시)-1-헥산아민(N-butyl-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1-hexanamine)

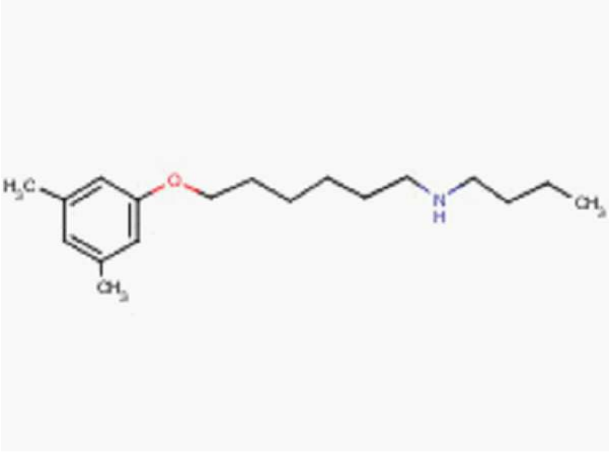
[0029] (화학식 1-4)



[0030]

[0031] N-부틸-6-(2,6-디클로로페녹시)-1-헥산아민(N-butyl-6-(2,6-dichlorophenoxy)-1-hexanamine)

[0032] (화학식 1-5)



[0033]

[0034] N-부틸-6-(3,5-디메틸페녹시)-1-헥산아민(N-butyl-6-(3,5-dimethylphenoxy)-1-hexanamine).

[0035] 본 발명에서, 염증성 질환은 BLT2의 과발현에 기인한 질병으로, 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환에서 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 명세서에서 예시한 상기 질환 외에도, 당업계에 알려져 있는 BLT2-연관된 염증성 질환은 모두 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 화합물로 예방 또는 치료할 수 있는 염증성 질환에 포함되는 것으로 본다.

[0036] 한 구체예에서, 상기 암은 BLT2 또는 종양 유전자 Ras의 과발현에 의해 유발된 임의의 암일 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 암은 방광암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 뇌종양, 피부암 및 간암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 본 발명자들은 PCT/KR2008/001649호를 통해 BLT2가 상기 암들에서 과발현되며, BLT2 저해제를 이용하여 암을 치료할 수 있음을 보인 바 있다. BLT2 저해제를 투여하는 경우 암세포의 세포사멸 유도, 암세포의 전이 저해 또는 종양의 혈관신생을 저해함으로써 암을 예방 또는 치료될 수 있게 된다.

[0037] 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 화합물은 BLT2에 의한 세포 성장을 억제함으로써, 염증성 질환의 예방 또는 치료효과를 나타낸다. 이와 같은 화학식 1의 구조를 갖는 화합물에 의한, BLT2에 의한 세포 성장을 억제 효과는 BLT2에 LTB4의 결합, BLT2의 활성화 및 그것의 세포내 신호전달 경로 중 어느 단계를 저해하는 작용에 의한 것일 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 화합물이 BLT2에 결합함으로써 Akt 인산화를

저해하며, LTB_4-유도된 ROS의 생성을 저해하고, 결과적으로 LTB_4-유도된 주화성을 저해할 수 있다. 본 발명에 있어서, '저해'는 유전자의 전사, mRNA 프로세싱, 번역, 전좌 및 성숙 중 임의의 단계를 저해하거나, 단백질과 단백질간의 결합, 단백질의 활성화 또는 이를 통한 신호전달의 저해를 포함하는 것으로 해석된다.

[0038] 한 구체예에서, 상기 조성물은 염증성 질환의 예방 또는 치료를 위한 다른 유효성분과 함께 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 다른 유효성분과의 병용치료는 염증성 질환을 각기 동일하거나 상이한 기전을 통해 억제할 수 있으므로 상승적인 치료 효과를 제공할 수 있을 것이다.

[0039] 예를 들어, 상기 다른 유효성분은 항암제 또는 천식 치료제일 수 있다. 본 발명자들은 PCT/KR2008/001649호를 통해 BLT2 길항제인 LY255283과 항암화학요법제인 에피루비신을 병용사용함으로써 유방암에 대해 현저한 상승효과가 나타남을 확인한 바 있다.

[0040] 본 발명의 염증성 질환의 예방 또는 치료용 조성물은 약학 조성물 또는 식품 조성물일 수 있다.

[0041] 본 발명의 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 유효 성분 이외에 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 보조제를 사용하여 제조될 수 있으며, 상기 보조제로는 부형제, 붕해제, 감미제, 결합제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제 또는 향미제 등의 가용화제를 사용할 수 있다.

[0042] 본 발명의 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 투여를 위해서 유효 성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 약학 조성물로 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0043] 액상 용액으로 제제화되는 조성물에 있어서 허용 가능한 약제학적 담체로는, 멸균 및 생체에 적합한 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 해당분야의 적절한 방법으로 Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0044] 본 발명의 약학 조성물의 약제 제제 형태는 과립제, 산제, 피복정, 정제, 캡슐제, 좌제, 시럽, 즙, 현탁제, 유제, 점적제 또는 주사 가능한 액제 및 활성 화합물의 서방출형 제제 등이 될 수 있다.

[0045] 본 발명의 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 복강내, 흉골내, 경피, 비측내, 흡입, 국소, 직장, 경구, 안구내 또는 피내 경로를 통해 통상적인 방식으로 투여할 수 있다.

[0046] 본 발명의 약학 조성물의 유효성분의 유효량은 질환의 예방 또는 치료, 또는 뼈 성장 유도 효과를 이루는데 요구되는 양을 의미한다. 따라서, 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 예컨대, 성인의 경우, 1일 1회 내지 수회 투여시, 퍼퓨린 또는 클로라닐은 1일 1회 내지 수회 투여시 0.1㎍/kg~1g/kg 의 용량으로 투여할 수 있다.

[0047] 본 발명에 있어서, '대상체'는 인간, 오랑우탄, 침팬지, 마우스, 랫트, 개, 소, 닭, 돼지, 염소, 양 등을 포함하나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.

[0048] 본 발명에 따른 식품 조성물은 상기 약제학적 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가할 수 있다. 본 발명의 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 드링크와 같은 음료수, 티 타입의 과립, 스틱 타입의 다이어트 바, 츄어블 정제 타입의 비타민제, 캔디, 초코렛, 식품류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류, 알코올 음료류, 비타민 복합제, 건강보조식품류 등이 있다.

[0049] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 이용될 때, 본 발명의 조성물은 아미노산, 비타민, 미네랄, 감미제 및 식이섬유로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이들 성분은 상기 식품 조성

물의 맛과 영양을 향상시킬 수 있다.

[0050] 다음의 실시예들에 의해 본 발명이 더 상세히 설명된다. 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되어서는 안된다.

[0051] **참조예 1: BLT2가 발현된 세포의 준비**

[0052] BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2)를 다음과 같은 방법으로 준비하였다.

[0053] 0.1 mM의 MEM 비필수아미노산(Life technologies, Inc.), 10%의 FBS(fetal bovine serum; Life technologies, Inc.), 및 antibiotic뿺ntimycotic solution (Life technologies, Inc.)이 포함된 DMEM(Dulbecco뭩 modified Eagle medium; Life technologies, Inc.)에, Rat2-세포를 가한 후, 37캤의 온도 및 5% CO_2의 대기조건에서 유지시켰다. 상기 세포를 3일간 각각 Trypsin-EDTA를 사용하여 나누어(splitting) 성장단계로 유지시켰으며, PBS(phosphate-buffered saline; 137 mMNaCl, 2.7 mMKCl, 10 mM Na_2HPO_4, 2 mM KH_2PO_4)로 세척하고, 그 후 새로운 배지에 첨가하여 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells)를 준비하였다.

[0054] 안정한 Rat2/BLT2 클론(stable Rat2/BLT2 clones)의 제조를 위해, Rat-2 세포를 HA-tagged human BLT2를 코딩하는 pcDNA3-short form BLT2로 형질전환 시키고, 0.4 mg/ml의 G418 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)로 선별하였다. BLT2 발현을 스크린하기 위해, 상기 선별된 클론을 인간-특이적 BLT2 프라이머를 사용하는 RT뺏CR로 분석하였고, 대표적인 클론을 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2)로 실험에 사용하였다.

[0055] **참조예 2: BLT2가 발현된 세포에서의 증대된 세포성장 확인**

[0056] 세포증식에 대한 BLT2의 효과를 실험하기 위해, 상기 참조예 1에서 준비한 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2) $1X10^5$를 각각 60 mm 배양 접시(culture dish) 상에 분주하고 24시간 동안 배양하였다. 그 후, 위상차현미경(phase-contrast microscope)하에서 세포형태를 관찰하고, 트리판 블루 배타방식(trypan-blue exclusion method)으로 계수하여 도 1에 나타내었다.

[0057] 도 1은, BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2) 각각의 세포성장을 확인한 그림으로, 왼쪽 그림은 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells)의 세포성장을 확인한 그림이며, 오른쪽 그림은 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2 안정한 세포)의 세포성장을 확인한 그림이다.

[0058] 실험결과, BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells, 왼쪽 그림)에 비해서 및 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2, 오른쪽 그림)가 증가된 세포성장을 나타냈다(2.5-배 증가). 즉, 인간 BLT2 로 안정하게 형질전환된 Rat-2 세포는 증가된 성장을 나타냄을 확인하였다.

[0059] **실시예 1: 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물의 준비**

[0060] 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물을 준비하였다(ChemBridge, San Diego, USA).

[0061] **비교예 1: DMSO의 준비**

[0062] 대조군으로, DMSO를 준비하였다(Sigma, Co.).

[0063] **비교예 2:BLT2 억제제의 준비**

[0064] 양성 대조군으로, BLT2 억제제로 알려져 있는 LY255283(1-[5-ethyl-2-hydroxy-4-[[6-methyl-6-(1H-tetrazol-5-

yl)heptyl]oxy]phenyl]-ethanone)를 준비하였다(BioMol, Plymouth Meeting, PA).

[0065] **실험예 1: BLT2-중개된 세포 성장에 대한 본 발명의 화합물의 효과 확인**

[0066] BLT2-중개된 세포 성장에 대한 화학식 1-1내지 1-5의 화합물의 효과를 확인하기 위해, 상기 실시예 및 비교예의 화합물을, BLT2가 발현되지 않은 세포 및 RBLT2가 발현된 세포 각각 가하여, 세포 증식을 분석하였다.

[0067] 구체적으로, 상기 참조예 1에서 준비한 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포(실험군: Rat2-BLT2) 1 $X10^5$ 를 60 mm 배양 접시(culture dish) 상에 분주하고, 상기 실시예 1에서 준비한 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물 7.5ug/ml, 비교예 1의 DMSO 10 uM과 비교예 2의 양성 대조군인LY255283 (an inhibitor of BLT2)를 3ug/ml 을 가한 후, 24시간 동안 배양하여 상기 세포를 수득하고 트리판 블루 배타방식(trypan-blue exclusion method)으로 계수하였으며, 실험결과를 도 2에 나타내었다.

[0068] 도 2a 내지 도 2e는 BLT2가 발현되지 않은 세포(대조군; Rat2, 오른쪽 그림) 및 BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에 본 발명의 화합물(각각, 화학식 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물), LY255283 및 DMSO를 각각 가한 경우의, 세포 증식도를 나타낸 그래프이다.

[0069] 도 2a를 참조하면, BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에서 화학식 1-1의 화합물이 비교예 1(DMSO 처리; Rat2-BLT cells without compound treatment)에 비해 39.3% 의 증식도를 나타냈다. 그러나, 상기 화합물은 BLT2가 발현되지 않은 Rat-2 세포에 대한 억제효과는 나타내지 않았다(대조군; Rat2, 오른쪽 그림).

[0070] 도 2b를 참조하면, BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에서 화학식 1-2의 화합물이 비교예 1(DMSO 처리; Rat2-BLT cells without compound treatment)에 비해 36.6% 의 증식도를 나타냈다. 그러나, 상기 화합물은 BLT2가 발현되지 않은 Rat-2 세포에 대한 억제효과는 나타내지 않았다(대조군; Rat2, 오른쪽 그림).

[0071] 도 2c를 참조하면, BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에서 화학식 1-3의 화합물이 비교예 1(DMSO 처리; Rat2-BLT cells without compound treatment)에 비해 37.7% 의 증식도를 나타냈다. 그러나, 상기 화합물은 BLT2가 발현되지 않은 Rat-2 세포에 대한 억제효과는 나타내지 않았다(대조군; Rat2, 오른쪽 그림).

[0072] 도 2d를 참조하면, BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에서 화학식 1-4의 화합물이 비교예 1(DMSO 처리; Rat2-BLT cells without compound treatment)에 비해 37.2% 의 증식도를 나타냈다. 그러나, 상기 화합물은 BLT2가 발현되지 않은 Rat-2 세포에 대한 억제효과는 나타내지 않았다(대조군; Rat2, 오른쪽 그림).

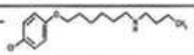
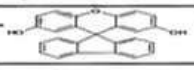
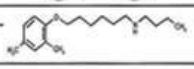
[0073] 도 2e를 참조하면, BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에서 화학식 1-5의 화합물이 비교예 1(DMSO 처리; Rat2-BLT cells without compound treatment)에 비해 34.7% 의 증식도를 나타냈다. 그러나, 상기 화합물은 BLT2가 발현되지 않은 Rat-2 세포에 대한 억제효과는 나타내지 않았다(대조군; Rat2, 오른쪽 그림).

[0074] 한편, BLT2가 발현된 세포(Rat2-BLT2, 왼쪽 그림)에 대하여 양성 대조군으로 사용된 비교예 2의 LY255283 (an inhibitor of BLT2)를 3ug/ml 전처리한 경우, 비교예 1(DMSO 처리; Rat2-BLT cells without compound treatment) 대비 79.45% 의 증식도를 나타냈다. (표 1)

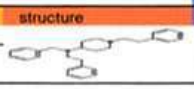
표 1

[0075]

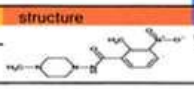
control 대비 30 % – 40 % proliferation degree : 6 compounds

compounds ID			formula			compound conc. : 7.5 ug/ml	
stock plate #	well #	structure	MW	act1(%)	act2(%)	Ave.(%)	STD(%)
5541953			C18H31NO				
10498	B2		277.45	34.38	35.07	34.73	0.49
5549353			C16H25Cl2NO				
10499	B2		318.29	36.44	37.88	37.16	1.02
5564498			C16H26ClNO				
10526	C11		283.84	36.49	36.72	36.61	0.16
5569180			C16H25Cl2NO				
10529	H5		318.29	37.80	37.61	37.70	0.14
5582805			C25H16O3				
10531	H6		364.4	36.03	41.18	38.61	3.64
5573553			C18H31NO				
10533	D2		277.45	35.69	42.91	39.30	5.10

control 대비 40 % – 50 % proliferation degree : 1 compounds

compounds ID			formula			compound conc. : 7.5 ug/ml	
stock plate #	well #	structure	MW	act1(%)	act2(%)	Ave.(%)	STD(%)
5463329			C28H34N2				
10254	G8		398.6	60.80	35.88	48.34	17.62

control 대비 60 % – 70 % proliferation degree : 1 compounds

compounds ID			formula			compound conc. : 7.5 ug/ml	
stock plate #	well #	structure	MW	act1(%)	act2(%)	Ave.(%)	STD(%)
5568488			C13H18N4O3				
10527	C11		278.31	67.94	68.50	68.22	0.39

positive control

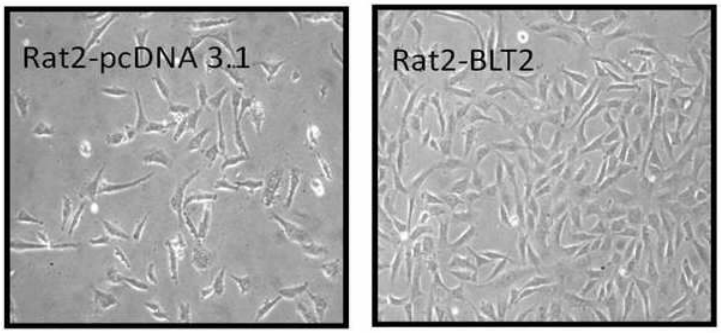
compounds ID			formula			compound conc. : 7.5 ug/ml	
stock plate #	well #	structure	MW	act1(%)	act2(%)	Ave.(%)	STD(%)
LY255283			C19H28N4O3				
			360.5	(처리농도: 3ug/ml)		79.45	7.32

[0076] 즉, 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물이 BLT2 억제제로 알려져 있는 LY255283에 비하여 현저히 향상된 BLT2 억제효과를 나타냄을 실험적으로 확인하였다.

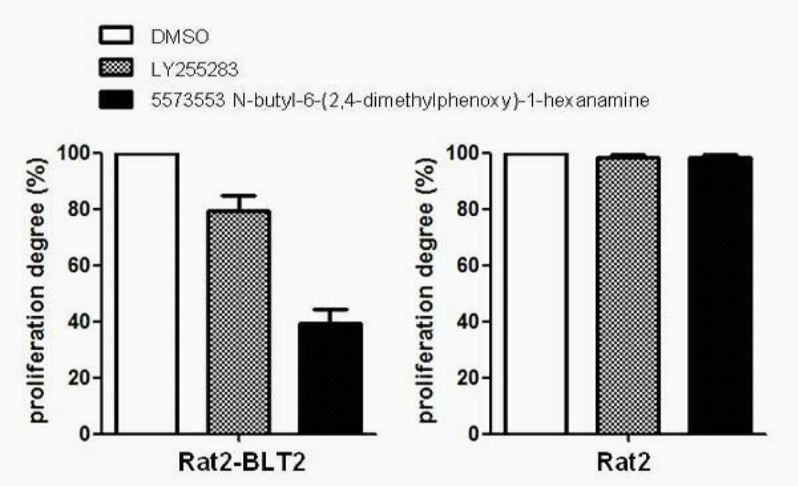
[0077] 상기 실험결과를 통해, 화학식 1-1내지 1-5의 화합물이 BLT2-유도된 세포 증식을 매우 우수한 효율로 억제할 수 있음을 확인하였다. 따라서, 상기 화합물은, 항암, 항천식 또는 다른 형태의 BLT2-관련 염증성 질환의 억제를 위한 치료제로 활용 가능한 BLT2-억제 약학적 성분(BLT2-blocking pharmacological molecules)으로 판단된다.

도면

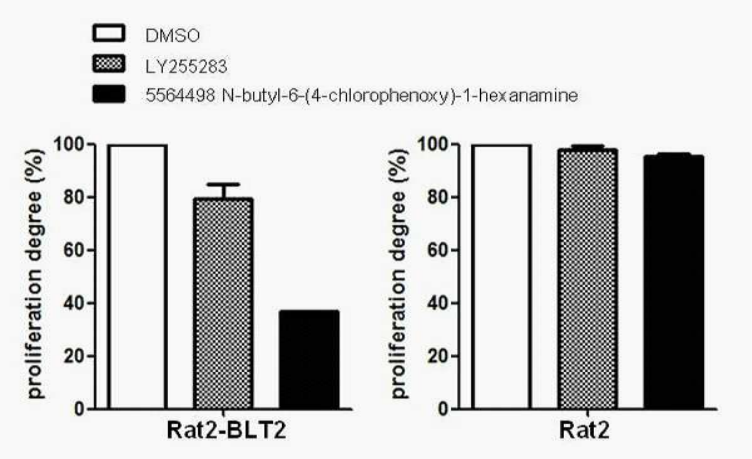
도면1



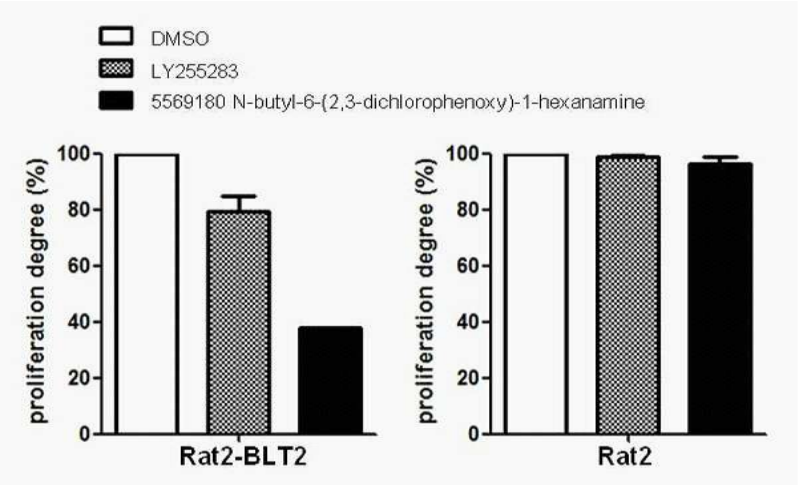
도면2a



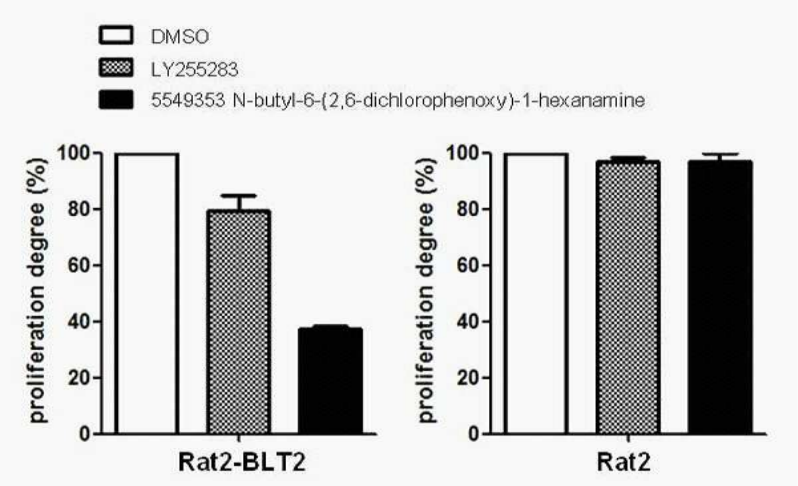
도면2b



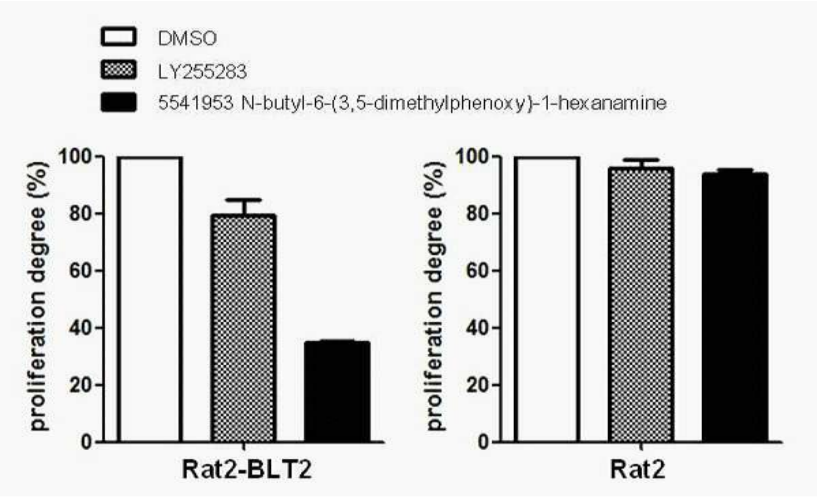
도면2c



도면2d


DMSO
LY255283
5549353 N-butyl-6-(2,6-dichlorophenoxy)-1-hexanamine
proliferation degree (%)
100
80
60
40
20
0
Rat2-BLT2
Rat2

도면2e


DMSO
LY255283
5541953 N-butyl-6-(3,5-dimethylphenoxy)-1-hexanamine
proliferation degree (%)
100
80
60
40
20
0
Rat2-BLT2
Rat2