



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0138045
(43) 공개일자 2020년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/136 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61Q 90/00 (2009.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/136 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2020-0063730

(22) 출원일자 2020년05월27일

심사청구일자 2020년05월27일

(30) 우선권주장

1020190063888 2019년05월30일 대한민국(KR)

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

차의과학대학교 산학협력단

경기도 포천시 해룡로 120, 차의과학대학교내 (동교동)

(72) 발명자

권영주

서울특별시 서대문구 수색로 100, 212동 902호

황수연

서울특별시 마포구 마포대로 195, 212동 1501호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이재영

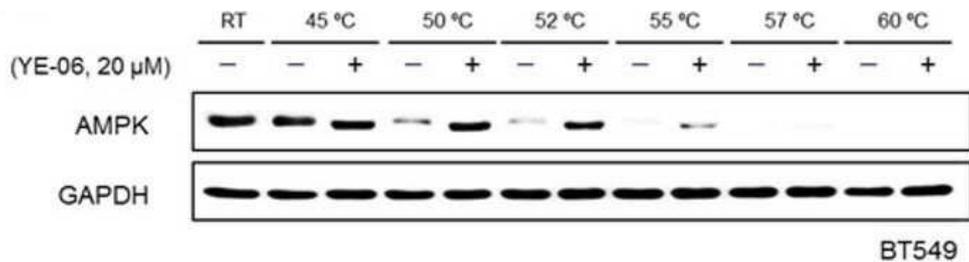
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 암의 예방, 개선 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명에 따른 조성물은 암 세포의 성장을 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 암 세포가 타 조직으로 전이되는 것을 매우 효과적으로 억제함으로써, 암의 예방, 개선 또는 치료뿐만 아니라, 암의 전이 억제를 위해 매우 효과적으로 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

- A61K 31/18 (2013.01)
- A61K 31/4453 (2013.01)
- A61K 31/495 (2013.01)
- A61K 45/06 (2013.01)
- A61K 8/41 (2013.01)
- A61K 8/4926 (2013.01)
- A61K 8/494 (2013.01)
- A61P 35/00 (2018.01)
- A61Q 90/00 (2013.01)

정지현

서울특별시 성북구 길음로9길 50, 913동 2703호

박민선

서울특별시 서초구 명달로4길 30, 502동 305호

김현정

서울특별시 양천구 오목로 100-6, 501호(신월동, 오진참사랑)

(72) 발명자

조현지

서울특별시 마포구 대흥로 171, 302호

박서정

서울특별시 마포구 대흥로 192, 203호

나영화

서울특별시 서대문구 수색로 100, 212동 902호

김어수

서울특별시 종로구 자하문로35길 22, 303호(청운동, 효성빌라)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018R1A2B2006115
과제번호	1711083839
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업-중견연구자지원사업
연구과제명	다양한 분석법을 이용한 전이성 유방암 치료 타겟 발굴 및 기전 연구
기여율	1/3
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2018.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018R1A5A2025286
과제번호	1711093243
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	선도연구센터지원사업
연구과제명	섬유화질환 제어 연구센터
기여율	1/3
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2018.06.01 ~ 2025.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HI12C0642
과제번호	A120723
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	보건산업진흥원
연구사업명	보건의료기술연구개발사업
연구과제명	다중적 알츠하이머 억제 기전을 갖는 AMPK 조절물질 개발
기여율	1/3
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2012.11.01 ~ 2015.10.31

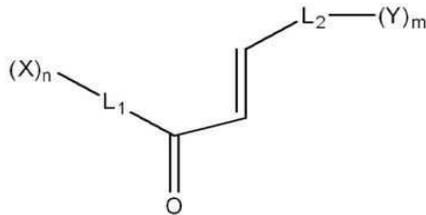
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



본 발명의 상기 화학식 1에서,

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬렌, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 및 Y 는 각각 독립적으로 중수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 설펜일, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬설펜일, 아지드, 하이드록시, $C_1\sim C_{40}$ 의 알킬, $C_2\sim C_{40}$ 의 알켄일, $C_1\sim C_{40}$ 의 알콕시, 비치환되거나 치환된 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 $-NR'R''$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴, $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴설펜일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m 은 동시에 0은 아니며;

상기 X 또는 Y 가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y 는 서로 동일하거나 상이하고;

상기 R' 및 R'' 의 아릴설펜일은 중수소, 할로젠, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 L_1 및 L_2 는 페닐렌이고;

상기 n 및 m 은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이며;

상기 X 및 Y 는 각각 독립적으로 설펜일, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬설펜일, $C_1\sim C_{40}$ 의 알콕시, $-NR'R''$, 하이드록시, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴옥시 및 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 수소 또는 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴설펜일이며;

상기 R' 및 R'' 의 아릴 설펜일은 1종 이상의 할로젠에 의해 치환되거나 비치환된 것인, 약학 조성물.

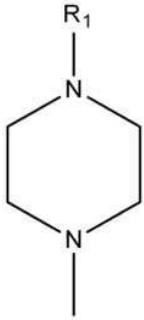
청구항 3

제 2항에 있어서,

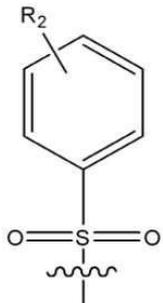
상기 X 는 $-NR'R''$ 또는 하기 화학식 3으로 표시되는 치환기이며; 및

상기 R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소 또는 하기 화학식 4로 표시되는 치환기인 것인, 약학 조성물:

[화학식 3]



[화학식 4]



여기서, R₁은 수소, 중수소, 할로젠, 하이드록시, C₁~C₄₀의 알킬 및 C₂~C₄₀의 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

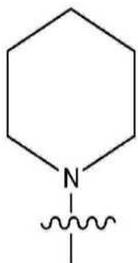
R₂는 수소, 중수소, 할로젠, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 Y는 하이드록시, C₁~C₆의 알콕시, 또는 하기 화학식 5로 표시되는 치환기인 것인, 약학 조성물:

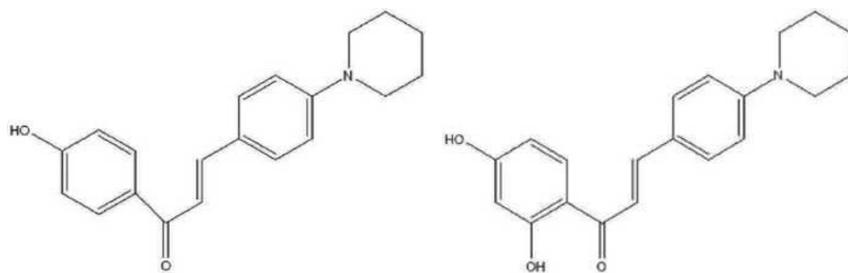
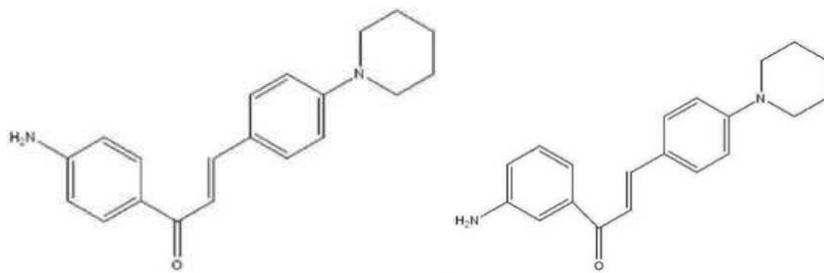
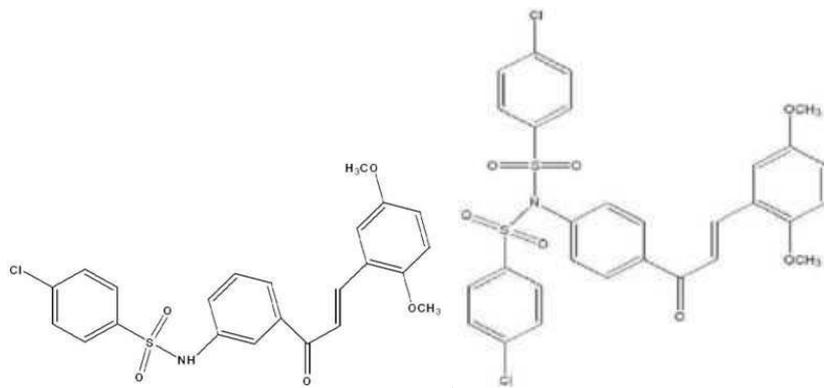
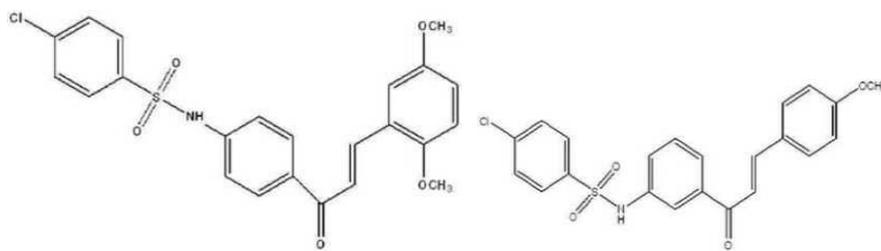
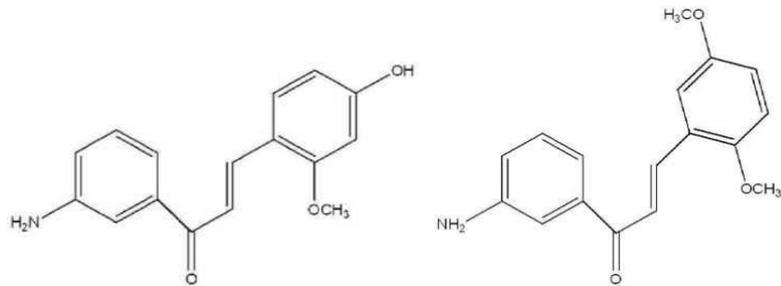
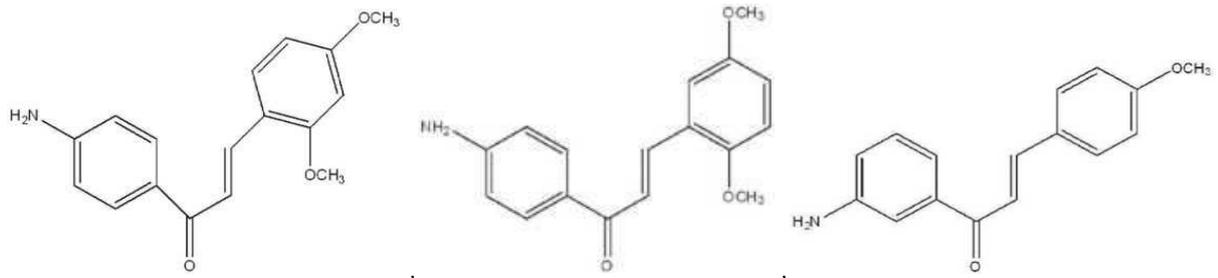
[화학식 5]

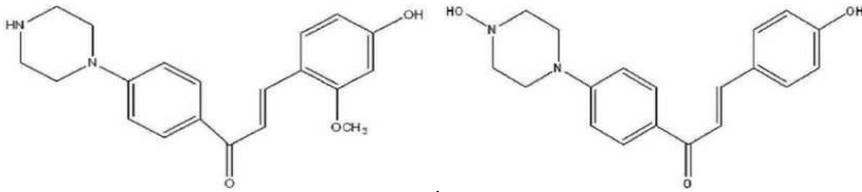


청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 유효성분으로 포함하는 것인, 약학 조성물:





청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 암은 유방암, 대장암, 폐암, 간암, 위암, 식도암, 췌장암, 담낭암, 신장암, 방광암, 전립선암, 고환암, 결장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 용모암, 피부암, 난소암, 갑상선암, 뇌암, 혈액암, 두경부암, 악성흑색종 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 약학 조성물.

청구항 7

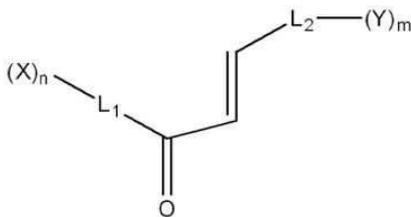
제 1항에 있어서,

상기 조성물은 항암제를 더 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 전이 억제용 약학 조성물:

[화학식 1]



본 발명의 상기 화학식 1에서,

L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 C₃~C₄₀의 시클로알킬렌, C₆~C₆₀의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 중수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 설펜일, C₁~C₁₀의 알킬설펜일, 아지드, 하이드록시, C₁~C₄₀의 알킬, C₂~C₄₀의 알켄일, C₁~C₄₀의 알콕시, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 C₃~C₄₀의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 -NR'R''으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, C₁~C₁₀의 알킬, C₆~C₆₀의 아릴, C₃~C₄₀의 시클로알킬, C₆~C₆₀의 아릴설펜일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m은 동시에 0은 아니며;

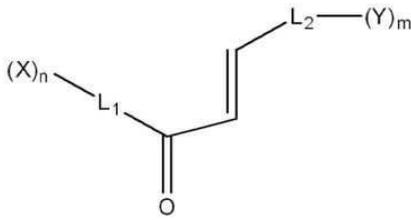
상기 X 또는 Y가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y는 서로 동일하거나 상이하고;

상기 R' 및 R''의 아릴설펜일은 중수소, 할로겐, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



본 발명의 상기 화학식 1에서,

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬렌, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 및 Y 는 각각 독립적으로 중수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 설펜일, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬설펜일, 아지드, 하이드록시, $C_1\sim C_{40}$ 의 알킬, $C_2\sim C_{40}$ 의 알켄일, $C_1\sim C_{40}$ 의 알콕시, 비치환되거나 치환된 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 $-NR'R''$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴, $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴설펜일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m 은 동시에 0은 아니며;

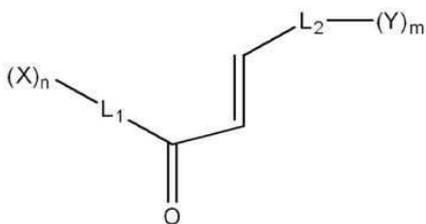
상기 X 또는 Y 가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y 는 서로 동일하거나 상이하고;

상기 R' 및 R'' 의 아릴설펜일은 중수소, 할로젠, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

청구항 10

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 전이 억제용 식품 조성물:

[화학식 1]



본 발명의 상기 화학식 1에서,

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬렌, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 및 Y 는 각각 독립적으로 중수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 설펜일, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬설펜일, 아지드, 하이드록시, $C_1\sim C_{40}$ 의 알킬, $C_2\sim C_{40}$ 의 알켄일, $C_1\sim C_{40}$ 의 알콕시, 비치환되거나 치환된 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 $-NR'R''$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, $C_1\sim C_{10}$ 의 알킬, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴, $C_3\sim C_{40}$ 의 시클로알킬, $C_6\sim C_{60}$ 의 아릴설펜일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n 및 m 은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m 은 동시에 0은 아니며;

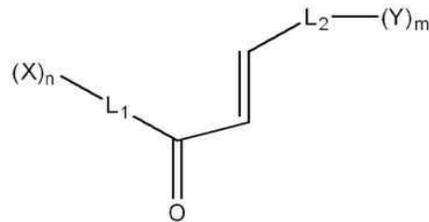
상기 X 또는 Y가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y는 서로 동일하거나 상이하고;

상기 R' 및 R''의 아릴설폰일은 중수소, 할로겐, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

청구항 11

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 화장품 조성물:

[화학식 1]



본 발명의 상기 화학식 1에서,

L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 C₃~C₄₀의 시클로알킬렌, C₆~C₆₀의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 중수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 설폰일, C₁~C₁₀의 알킬설폰일, 아지드, 하이드록시, C₁~C₄₀의 알킬, C₂~C₄₀의 알켄일, C₁~C₄₀의 알콕시, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 C₃~C₄₀의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 -NR'R''으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, C₁~C₁₀의 알킬, C₆~C₆₀의 아릴, C₃~C₄₀의 시클로알킬, C₆~C₆₀의 아릴설폰일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m은 동시에 0은 아니며;

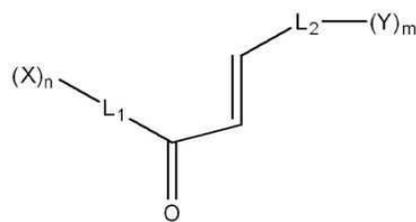
상기 X 또는 Y가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y는 서로 동일하거나 상이하고;

상기 R' 및 R''의 아릴설폰일은 중수소, 할로겐, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

청구항 12

하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 암의 전이 억제용 화장품 조성물:

[화학식 1]



본 발명의 상기 화학식 1에서,

L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 C₃~C₄₀의 시클로알킬렌, C₆~C₆₀의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 중수소, 할로겐, 시아노, 니트로, 설폰일, C₁~C₁₀의 알킬설폰일, 아지드, 하이드록시, C₁~C₄₀의 알킬, C₂~C₄₀의 알켄일, C₁~C₄₀의 알콕시, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된

C₃-C₄₀의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 C₆-C₆₀의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 -NR'R''으로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀의 알킬, C₆-C₆₀의 아릴, C₃-C₄₀의 시클로알킬, C₆-C₆₀의 아릴설폰일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m은 동시에 0은 아니며;

상기 X 또는 Y가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y는 서로 동일하거나 상이하고;

상기 R' 및 R''의 아릴설폰일은 중수소, 할로젠, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암(Cancer)이란 조직을 이루고 있는 세포가 비 정상적으로 무제한 증식하여 종양이 형성되도록 하고, 그에 따라 장기가 정상적인 기능을 수행할 수 없도록 하여 개체의 생명을 위협할 수 있는 매우 치명적인 질환이다. 2017년 한국인 사망원인 1위가 악성 신생물(암)이었으며, 전체사망자 중에서 27.6%가 암으로 인해 사망하였다. 인종, 성별 및 지역에 따라 암의 발생 부위에 있어서 차이가 있지만, 대다수 국가의 남성암 발병률 1위는 전립선암이며, 여성암 1위는 유방암이다. 특히 유방암은, 전 세계 여성암 환자의 가장 높은 사망원인이며, 대다수의 암이 전 세계적으로 발생률이 감소하는 추세인데 반해, 환경적, 유전적 요인과 같은 다양한 원인에 의해 발병될 수 있는 유방암 발생률은 해마다 증가되고 있다.

[0003] 현재 FDA 승인을 받은 항암제 중 하나인 탁솔(Taxol)의 경우, 난소암, 유방암, 폐암 등의 치료에 사용되는 것으로서, 무질서하게 증식되는 암 세포의 성장을 억제하기 위해 세포의 방추사에 결합하여 세포 분열을 억제하는 기작으로 작용하기 때문에, 이와 같은 항암제를 사용하는 경우에는 탈모, 근육통 및 설사 등과 같은 다양한 부작용이 존재한다. 그러나, 이와 같은 부작용에도 불구하고 암세포의 분열을 매우 효과적으로 억제하기 때문에 임상에서 계속적으로 사용되고 있다.

[0004] 한편, 일반적인 항암제에 의해 치료 효과가 나타나지 않는 악성 종양에서, 개체의 특정 장기(원발 장기)에서 발생된 종양 세포가 암이 진행됨에 따라 전이(Metastasis)에 필요한 새로운 유전 형질을 획득한 뒤, 혈관과 림프선으로 침윤(Invasion)되고 림프를 따라 순환함으로써 원발 장기로부터 다른 장기에 존재하는 조직에 정착한 뒤 증식되는 현상이 빈번하게 관찰된다. 이와 같은 악성 종양의 전이를 치료하기 위해 국소 치료 및 전신 치료 방법을 사용할 수 있다. 전이에 의한 국소 증상이 심각하거나, 전이에 대한 수술적 치료가 악성 종양의 지연 경과를 호전시킬 수 있다고 알려진 악성 종양의 경우에는 치료수술 또는 방사선 치료와 같은 국소 치료 방법을 사용할 수 있다. 그러나, 림프종과 같은 극소수의 종양을 제외하고는 전이가 발생된 악성 종양의 경우 완치의 가능성이 매우 낮은 편이다.

[0005] 이에 따라, 현재까지 암 치료를 위해 개발된 항암제들의 경우 암 세포에 대한 특이성이 낮고 부작용이 많다는 단점을 극복하면서, 폐와 같은 장기에 전이되는 현상을 막을 수 있는 효과적인 항암제에 대한 개발이 시급한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 일 목적은 암의 예방, 개선 또는 치료용 약학 조성물; 식품 조성물 및 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 암의 전이 억제용 약학 조성물; 식품 조성물 및 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

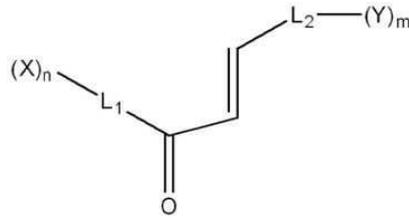
[0008] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다

른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 구현 예에서는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방, 개선 또는 치료용 조성물을 제공한다:

[0010] [화학식 1]



- [0011]
- [0012] 본 발명의 상기 화학식 1에서,
- [0013] L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 C₃~C₄₀의 시클로알킬렌, C₆~C₆₀의 아릴렌, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0014] X 및 Y는 각각 독립적으로 중수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 설펜일, C₁~C₁₀의 알킬설펜일, 아지드, 하이드록시, C₁~C₄₀의 알킬, C₂~C₄₀의 알켄일, C₁~C₄₀의 알콕시, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 C₃~C₄₀의 시클로알킬, 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬, 비치환되거나 치환된 C₆~C₆₀의 아릴, 비치환되거나 치환된 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴 및 -NR'R"으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0015] R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소, C₁~C₁₀의 알킬, C₆~C₆₀의 아릴, C₃~C₄₀의 시클로알킬, C₆~C₆₀의 아릴설펜일, 핵원자수 5 내지 60의 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0016] n 및 m은 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수에서 선택되며; 상기 n 및 m은 동시에 0은 아니며;
- [0017] 상기 X 또는 Y가 각각 복수개인 경우 복수개의 X 또는 Y는 서로 동일하거나 상이할 수 있고;
- [0018] 상기 R' 및 R"의 아릴설펜일은 중수소, 할로젠, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0019] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 신생물 (Neoplasia)이라고도 불리우는 암의 제어되지 않은 세포 성장을 매우 효과적으로 억제할 수 있다. 본 발명의 상기 조성물은 제어되지 않은 세포의 자가세포사멸 (Apoptosis)을 유도하고, 세포 성장을 억제함으로써 암의 성장을 억제할 수 있기 때문에 암의 예방, 개선 또는 치료에 매우 효과적으로 사용될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 상기 "아릴"은 단독 고리 또는 2이상의 고리가 조합된 탄소수 6 내지 40의 방향족 탄화수소로부터 유래된 1가의 치환기를 의미한다. 또한, 2 이상의 고리가 서로 단순 부착(Pendant)되거나 축합된 형태도 포함될 수 있다. 이러한 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 페난트릴, 안트릴 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 본 발명의 상기 "아릴렌"은 방향족 탄화수소로부터 수소 원자 1개를 제외한 원자단이고, 축합환을 갖는것, 독립한 벤젠환 또는 축합환 2개 이상이 직접 또는 비닐렌 등의 기를 통해 결합한 것도 포함된다. 아릴렌기는 본 발명에 기재되는 임의의 치환체, 예를 들면 알콕시 등을 가질 수 있으며, 치환기를 제외한 부분의 탄소수는 통상 6 내지 60정도이다. 또한, 아릴렌의 치환기를 포함시킨 전체 탄소수는 통상 6 내지 100 정도이다. 이러한 아릴렌기의 예로는 페닐렌기, 나프탈렌디일기, 다이메톡시 벤질기, 안트라센-디일기, 비페닐-디일기, 터페닐-디일기, 축합화 화합물기, 플루오렌-디일기, 스티벤-디일기, 디스티렌 디일기, 벤조플루오렌-디일기, 디벤조플루오렌-디일기 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0022] 본 발명의 상기 "헤테로아릴렌"은 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하며, 적어도 하나의 방향족 고리가 고리 내에 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 이종 원자를 함유하는, 2가 모노시클릭 방향족기 또는 2가 폴리 시클릭 방향족기를 의미한다. 헤테로아릴렌기의 각각의 고리는 하나 또는 두 개의 O 원자, 하나 또는 두 개의 S 원자, 및/또는 1 내지 4 개의 N 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내 이종 원자의 총 수

는 4 이하이고 각각의 고리는 적어도 하나의 탄소 원자를 함유하여야 한다. 헤테로아릴렌의 예는 이에 제한되지 않으나, 벤조푸라닐렌, 벤즈이미다졸릴렌, 벤조이속사졸릴렌, 벤조피라닐렌, 벤조티아디아졸릴렌, 벤조티아졸릴렌, 벤조티에닐렌, 벤조트리아졸릴렌, 벤조사졸릴렌, 푸로피리디닐렌, 이미다조피리디닐렌, 이미다조티아졸릴렌, 인돌리지닐렌, 인돌릴렌, 인다졸릴렌, 이소벤조푸라닐렌, 이소벤조티에닐렌, 이소인돌릴렌, 이소퀴놀리닐렌, 이소티아졸릴렌, 나프티리디닐렌, 옥사졸로피리디닐렌, 프탈라지닐렌, 프테리디닐렌, 푸리닐렌, 피리도피리디닐렌, 피롤로피리디닐렌, 퀴놀리닐렌, 퀴놀살리닐렌, 퀴나졸리닐렌, 티아디아졸로피리미디닐렌, 및 티에노피리디닐렌을 포함한다. 트리시클릭 헤테로아릴렌기의 예는 이에 제한되지 않으나, 아크리디닐렌, 벤즈인돌릴렌, 카르바졸릴렌, 디벤조푸라닐렌, 페리미디닐렌, 페난트롤리닐렌, 페난트리디닐렌, 페나르사지닐렌, 페나지닐렌, 페노티아지닐렌, 및 페녹사지닐렌 등일 수 있다.

[0023] 본 발명의 상기 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 1가 탄화수소 라디칼을 의미하며, 상기 알킬은 본 발명에 기재되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 알킬의 예는 이에 제한되지 않으나, 메틸, 에틸, 프로필 (모든 이성질체 형태를 포함), n-프로필, 이소프로필, 부틸 (모든 이성질체 형태를 포함), n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 (모든 이성질체 형태를 포함), 및 헥실 (모든 이성질체 형태를 포함)이 포함될 수 있다.

[0024] 본 발명의 상기 "알킬설폰일기"는 메틸설폰일기, 에틸설폰일기, n-프로필설폰일기, i-프로필설폰일기, t-부틸설폰일기 등을 들 수 있다. 알킬설폰일기를 구성하는 탄소의 수는 1 내지 10 이 바람직하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본 발명의 상기 "알켄일"은 하나 이상, 일 구현예에서, 1 내지 5, 다른 구현예에서, 한 개의, 탄소-탄소 이중 결합(들)을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알켄일은 본 발명에 기재되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 용어 "알켄일"은 당업자에 의하여 이해되는 바와 같이 "cis" 또는 "trans" 구조 또는 이의 혼합물, 또는 대안적으로 "Z" 또는 "E" 구조 또는 이의 혼합물을 가지는 라디칼을 포함한다. 상기 알켄일은 예를 들면, 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 알릴, 부테닐, 및 4-메틸부테닐을 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 본 발명의 상기 "아릴옥시"는 R⁰-로 표시되는 1가의 치환기로, 상기 R은 탄소수 5 내지 40의 아릴을 의미한다. 이러한 아릴옥시의 예로는 페닐옥시, 나프틸옥시, 디페닐옥시 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027] 본 발명의 상기 "헤테로시클로알킬"은 N, O, P 또는 S 중에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하고, 나머지 고리원자가 C인 고리원자수 3 내지 20의 1가 모노시클릭 시스템을 의미한다. 상기 헤테로시클로알킬기 중 하나 이상의 수소 원자는 임의로 치환될 수 있다. 상기 헤테로시클로알킬기의 예로는 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 피페리딘일, 또는 피페라진 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명의 상기 "알콕시"는 R⁰-로 표시되는 1가의 치환기로, 상기 R¹는 탄소수 1 내지 40의 알킬을 의미하며, 직쇄(linear), 측쇄(branched) 또는 사이클릭(cyclic) 구조를 포함할 수 있다. 알킬옥시의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-프로폭시, t-부톡시, n-부톡시, 펜톡시 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0029] 본 발명의 상기 "아릴아민"은 탄소수 6 내지 40의 아릴로 치환된 아민을 의미한다.

[0030] 본 발명의 상기 "시클로알킬"은 탄소수 3 내지 40의 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 비-방향족 탄화수소로부터 유래된 1가의 치환기를 의미한다. 이러한 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보닐(norbornyl), 아다만틴(adamantine) 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

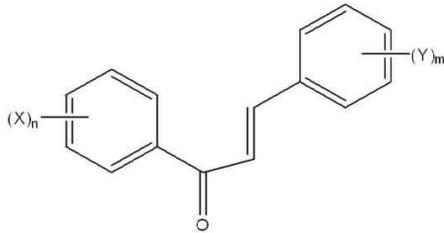
[0031] 본 발명의 상기 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및/또는 요오드를 의미한다.

[0032] 본 발명의 상기 "치환된 알킬", "치환된 알킬렌", "치환된 헤테로알킬렌", "치환된 알케닐", "치환된 알케닐렌", "치환된 헤테로알케닐렌", "치환된 알키닐", "치환된 알키닐렌", "치환된 시클로알킬", "치환된 헤테로시클로알킬", "치환된 시클로알킬렌", "치환된 아릴", "치환된 아릴옥시", "치환된 아릴렌", "치환된 아랄킬", "치환된 헤테로아릴", "치환된 헤테로아릴렌", "치환된 헤테로시클릭", 또는 "치환된 헤테로시클릭렌"이란 상기 치환된알킬, 치환된알키닐, 치환된알키닐렌, 치환된시클로알킬, 치환된헤테로시클로알킬, 치환된시클로알킬렌, 치환된아릴, 치환된아릴옥시, 치환된아릴렌, 치환된아랄킬, 치환된헤테로아릴, 치환된헤테로아릴렌, 치환된헤테로시클릭, 또는 치환된 헤테로시클릭렌 치환체가, 각각 독립적으로, 예를 들어 다음으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환될 수 있음을 의미한다: C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭, 하이드록시, 옥소 (=O), 할로, 시아노

(-CN), 니트로 (-NO₂), -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_bR_c, -C(NR_a)NR_bR_c, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_bR_c, -OC(=NR_a)NR_bR_c, -OS(O)R_a, -OS(O)₂R_a, -OS(O)NR_bR_c, -OS(O)₂NR_bR_c, -NR_bR_c, -NR_aC(O)R_d, -NR_aC(O)OR_d, -NR_aC(O)NR_bR_c, -NR_aC(=NR_d)NR_bR_c, -NR_aS(O)R_d, -NR_aS(O)₂R_d, -NR_aS(O)NR_bR_c, -NR_aS(O)₂NR_bR_c, -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -S(O)NR_bR_c, 및 -S(O)₂NR_bR_c; 여기서 R_a, R_b, R_c, 및 R_d 는 각각 독립적으로 (i) 수소; (ii) C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 시클로알킬, C₆₋₁₄ 아릴, C₇₋₁₅ 아랄킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이거나; (iii) R_b 및 R_c 는 이들이 부착되는 N 원자와 함께 치환된 헤테로시클릴을 형성할 수 있다.

[0034] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0035] [화학식 2]



[0036]

[0037] 본 발명의 상기 화학식 2에서,

[0038] 상기 n, m, X 및 Y 각각은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다.

[0040] 본 발명의 바람직한 일 예시로, 상기 화학식 2에서, 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수일 수 있으며;

[0041] 상기 X 및 Y는 각각 독립적으로 설펜일, C₁-C₁₀의 알킬설펜일, C₁-C₄₀의 알콕시, -NR'R'', 하이드록시, C₆-C₆₀의 아릴옥시 및 비치환되거나 치환된 핵원자수 3 내지 20의 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0042] 상기 R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소 또는 C₆-C₆₀의 아릴설펜일일 수 있고,

[0043] 상기 R' 및 R''의 아릴설펜일은 1종 이상의 할로겐에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다.

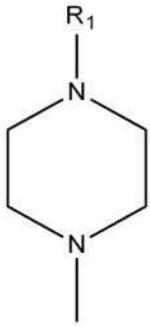
[0045] 본 발명의 바람직한 일 예시로, 상기 화학식 2에서,

[0046] n은 1이고;

[0047] 상기 X는 -NR'R'' 또는 하기 화학식 3으로 표시되는 치환기이며;

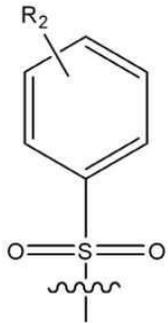
[0048] 상기 R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소 또는 하기 화학식 4로 표시되는 치환기일 수 있다:

[0049] [화학식 3]



[0050]

[0052] [화학식 4]



[0053]

[0054] 상기 화학식 3 및 4에서,

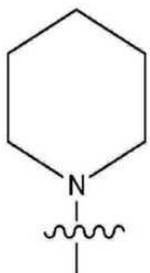
[0055] R₁은 수소, 중수소, 할로겐, 하이드록시, C₁~C₄₀의 알킬 및 C₂~C₄₀의 알켄일로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게 상기 R₁은 수소 또는 하이드록시일 수 있으며;

[0056] R₂는 수소, 중수소, 할로겐, 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 할로겐, 보다 바람직하게는 염소일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] 본 발명의 바람직한 일 예시로, 상기 화학식 2에서,

[0059] 상기 Y는 하이드록시, C₁~C₆의 알콕시, 또는 상기 화학식 5로 표시되는 치환기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0060] [화학식 5]



[0061]

[0062] 본 발명의 바람직한 일 예시로, 상기 화학식 2에서,

[0063] 상기 n은 1이고;

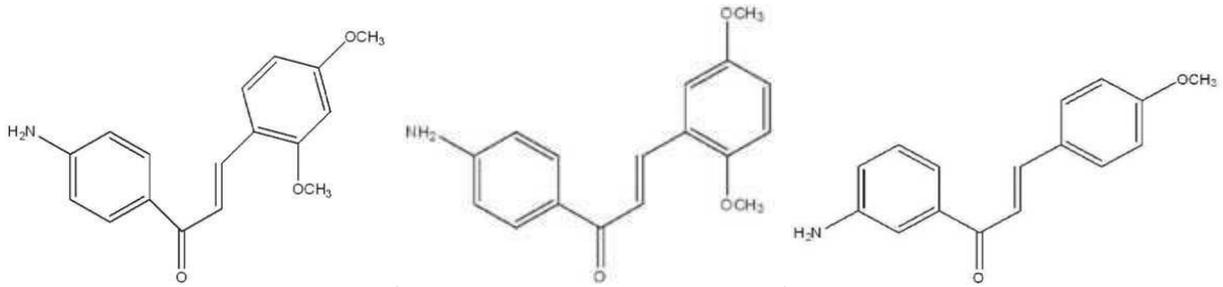
[0064] 상기 X는 -NR'R'' 이며;

[0065] 상기 R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소 또는 상기 화학식 5로 표시되는 치환기이고;

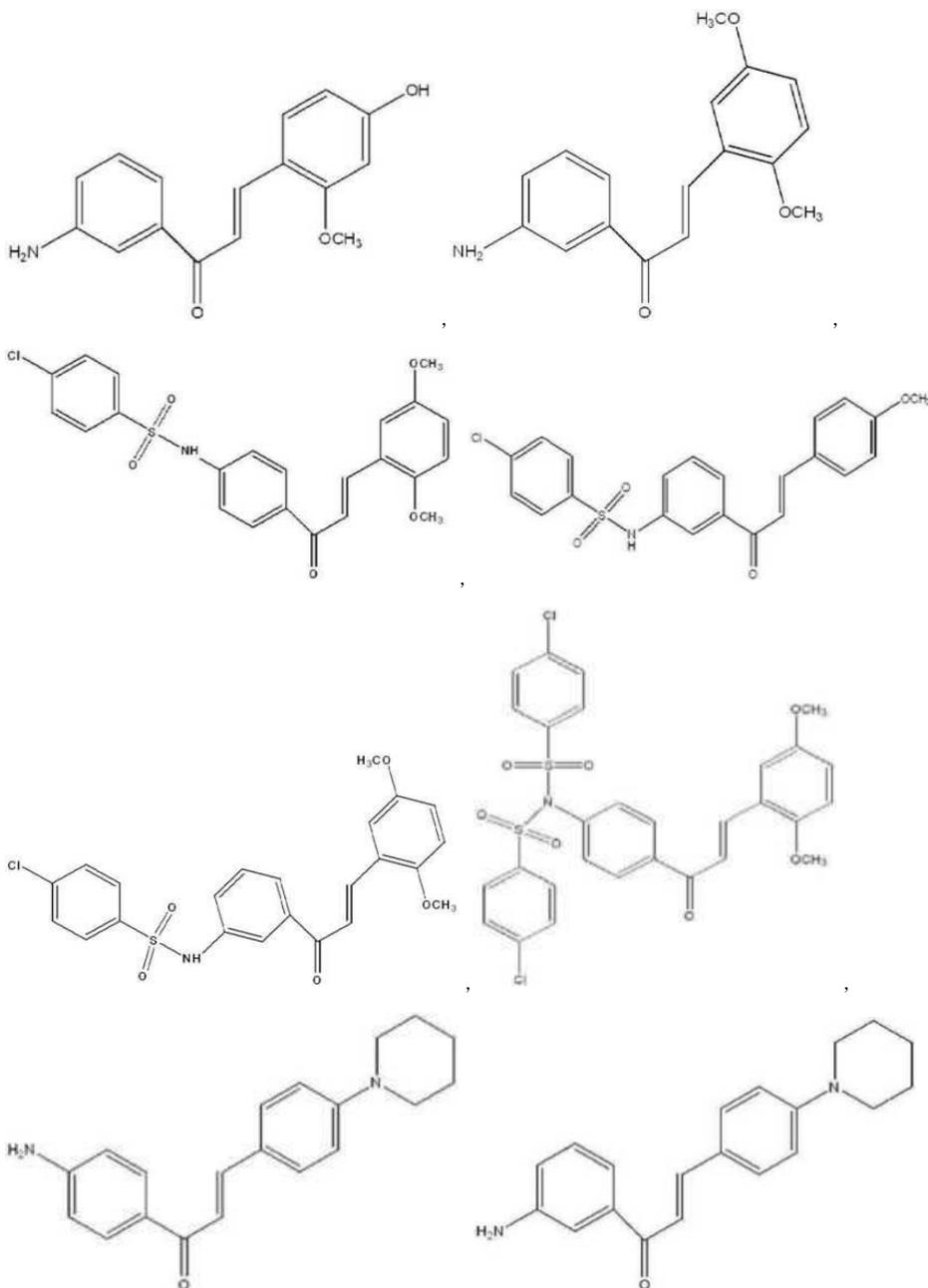
[0066] 상기 m은 2이며;

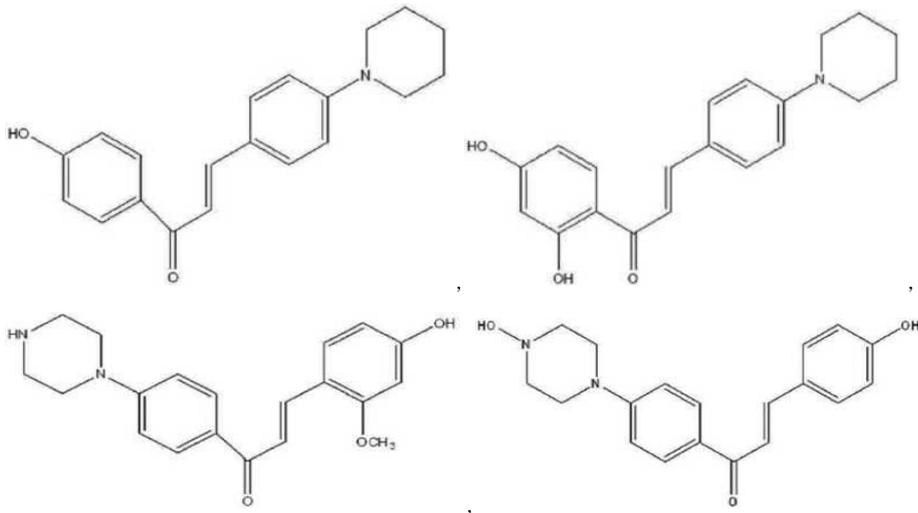
[0067] 상기 Y는 C₁의 알콕시의 치환기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0069] 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 아래의 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

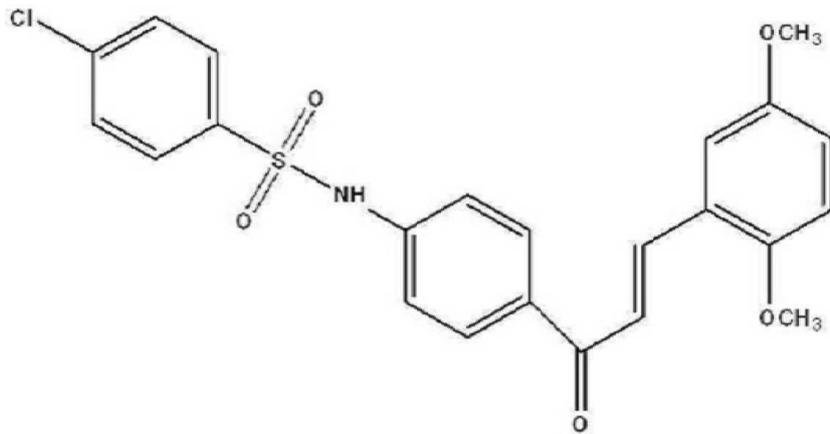


[0070]



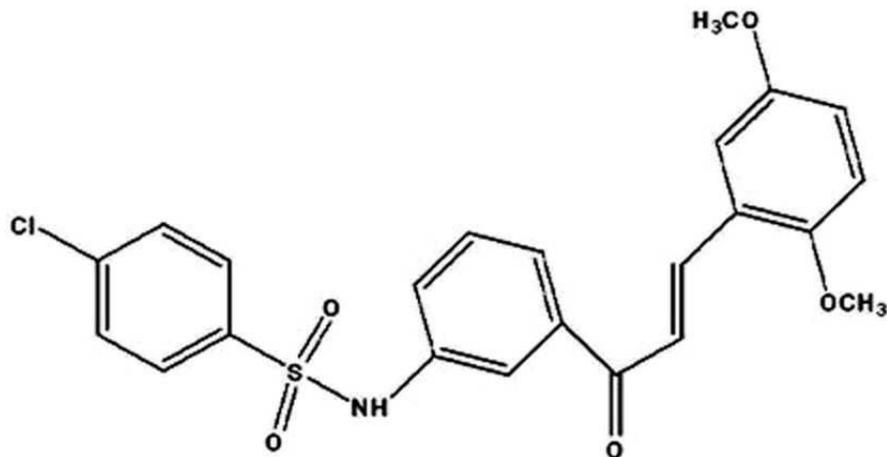


[0072] 본 발명의 또 다른 구체예에서는 상기 화합물은 아래의 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.



[0073]

[0074] 본 발명의 또 다른 구체예에서는 상기 화합물은 아래의 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.



[0075]

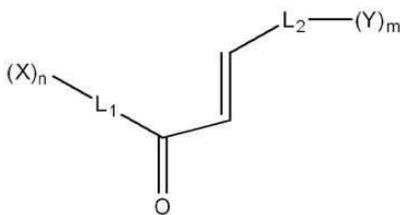
[0077] 본 발명의 상기 암은 유방암, 대장암, 폐암, 간암, 위암, 식도암, 췌장암, 담낭암, 신장암, 방광암, 전립선암, 고환암, 결장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 용모암, 피부암, 난소암, 갑상선암, 뇌암, 혈액암, 두경부암, 악성흑색종 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것일 수 있고, 바람직하게는 유방암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0078] 본 발명의 상기 유방암은 삼중음성유방암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0079] 본 발명의 상기 "삼중음성유방암"이란, 에스트로겐, 프로게스테론, Her2 유전자가 모두 음성인 경우에 해당하는 유방암을 의미하며, 재발 및 전이가 잘되고 기존에 유방암에서 사용되는 표적치료제에 의해 치료되지 않는다.
- [0080] 본 발명의 상기 "예방"이란, 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 암 세포의 제어되지 않은 성장 등에 의해 발생하는 증상을 차단하거나, 그 증상을 억제 또는 지연시키는 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 상기 "개선"이란, 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 암 세포의 제어되지 않은 성장 등에 의해 발생하는 증상이 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 상기 "치료"란, 본 발명의 상기 조성물을 이용하여 암 세포의 제어되지 않은 성장 등에 의해 발생한 증상이 호전되거나 이롭게 되는 행위라면 제한없이 포함될 수 있다.

[0084] 본 발명의 다른 구현 예에서는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암의 전이 억제용 조성물을 제공한다:

[0085] [화학식 1]



- [0086]
- [0087] 상기 n, m, X 및 Y 각각은 상기 암의 예방, 개선 또는 치료용 조성물의 화학식 1에서 정의된 바와 같다.
- [0088] 본 발명의 상기 "암의 전이"란, 원발 장기에서 발생한 종양 세포가 암이 진행됨에 따라 전이(metastasis)에 필요한 새로운 유전 형질을 획득한 뒤, 혈관과 림프선으로 침윤(Invasion)되고 림프를 따라 순환함으로써 원발 장기로부터 다른 장기에 존재하는 조직에 정착한 뒤 증식되는 현상으로서, 본 발명의 목적상 본 발명에 따른 상기 조성물은 암 세포가 원발 장기로부터 이탈, 혈관과 림프선으로 침윤 및 다른 장기에 정착되는 단계를 일부 또는 전부를 억제하여 암 전이를 억제할 수 있기 때문에, 암의 전이 억제용도로 매우 효과적으로 사용될 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 상기 암 전이는 폐 전이, 더욱 바람직하게는 유방암으로부터 폐에 전이된 것일 수 있고, 원발 장기인 유방에서 발생한 암 세포가, 다른 장기인 폐에 정착하여 증식되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0089] 본 발명의 상기 암의 전이 억제용 조성물에서, 화학식 1로 표시되는 화합물 및 암에 관한 내용은 상기 암의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 기재된 바와 동일하여, 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 생략한다.

- [0091] 본 발명의 상기 조성물들은 약학 조성물, 식품 조성물 또는 화장품 조성물로 구현될 수 있다.
- [0092] 또한, 본 발명의 상기 조성물은 추가로 다른 항암제와 병용하여 투여할 수 있다. 이와 같이, 다른 항암제와 병용하는 경우에는 암의 성장 또는 전이를 더욱 효과적으로 억제함으로써 암의 예방 또는 치료에 현저한 효과가 발휘되도록 할 수 있다.

[0093] 본 발명의 상기 항암제는 나이트로젠 머스타드, 이마티닙, 옥살리플라틴, 리톡시맙, 엘로티닙, 네라티닙, 라파티닙, 제피티닙, 반데타닙, 니로티닙, 세마사닙, 보수티닙, 악시티닙, 세디라닙, 레스타우르티닙, 트라스투주맙, 게피티니브, 보르테조미, 수니티닙, 카보플라틴, 소라페닙, 베바시주맙, 시스플라틴, 세톡시맙, 비스쿰알분, 아스파라기나제, 트레티노인, 하이드록시카바마이드, 다사티닙, 에스트라머스틴, 겐투주맙오조가마이신, 이브리투모맙티세탄, 헵타플라틴, 메칠아미노레볼린산, 암사크린, 알렘투주맙, 프로카르바진, 알프로스타딜, 질산홀름 키토산, 쯤시타빈, 독시플루리딘, 페메트렉세드, 테가푸르, 카페시타빈, 기메라신, 오테라실, 아자시타딘, 메토틱세이트, 우라실, 시타라빈, 플루오로우라실, 플루다가빈, 에노시타빈, 플루타미드, 카페시타빈, 데시타빈, 머캅토푸린, 티오구아닌, 클라드리빈, 카르모피, 팔티트렉세드, 도세탁셀, 파클리탁셀, 이리노테칸, 벨로테칸, 토포테칸, 비노렐빈, 에토포시드, 빈블라스틴, 이다루비신, 미토마이신, 블레로마이신, 닥티노마이신, 피라루비신, 아클라루비신, 페프로마이신, 템시롤리무스, 테모졸로마이드, 부셀판, 이포스파미드, 사이클

로포스파미드, 멜파란, 알트레트민, 다카바진, 치오테파, 니무스틴, 클로람부실, 미토락톨, 레우코보린, 트레토닌, 엑스메스탄, 아미노글루테시미드, 아나그렐리드, 올라파립, 나벨빈, 파드라졸, 타목시펜, 토레미펜, 테스토락톤, 아나스트로졸, 레트로졸, 보로졸, 비칼루타미드, 로무스틴, 5FU, 보리노스넛, 엔티노스넛 및 카르무스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0094] 본 발명의 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0095] 본 발명에 있어서 상기 약학 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사 용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있고, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다.
- [0096] 본 발명의 상기 약학 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(Elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화 할 수 있다.
- [0097] 본 발명의 상기 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0098] 본 발명의 상기 약학 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 비강내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투하가 바람직하다. 본 발명에서 상기 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0099] 본 발명의 상기 약학 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여 시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 담당자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50 mg/kg 또는 0.001 내지 50 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형화될 수 있다.
- [0100] 본 발명의 상기 식품 조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다.
- [0101] 본 발명의 화합물이 유효성분으로 식품 조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 50%의 비율로 첨가할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0102] 본 발명의 상기 식품 조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품 조성물을 포함하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며, 통상의 음료와 같이 다양한 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 구체적으로, 천연 탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시리히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등일 수 있다.
- [0103] 본 발명의 상기 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등이 더 포함될 수 있다.
- [0104] 본 발명의 상기 식품 조성물에 포함되는 성분들은 독립적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 상기 첨가제의 비

율은 본 발명의 핵심적인 요소에 해당하지 아니하지만, 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 50 중량부의 범위에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0105] 본 발명의 상기 화장료 조성물은 화장수, 영양로션, 영양에센스, 마사지 크림, 미용목욕물첨가제, 바디로션, 바디밀크, 베스오일, 베이비오일, 베이비파우더, 샴푸겔, 샴푸크림, 섰스크린로션, 섰스크린크림, 섰텐크림, 슂킨로션, 슂킨크림, 자외선차단용 화장품, 크렌징밀크, 탈모제화장용, 페이스 및 바디로션, 페이스 및 바디크림, 피부미백크림, 핸드로션, 헤어로션, 화장용크림, 자스민오일, 목욕비누, 물비누, 미용비누, 샴푸, 손세정제(헨드클리너), 약용비누비의료용, 크림비누, 페이스얼 워시, 전신 세정제, 두피 세정제, 헤어린스, 화장비누, 치아미백용 겔, 치약 등의 형태로 제조될 수 있다. 이를 위해 본 발명의 조성물은 화장료 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 용매나, 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0106] 본 발명의 상기 화장료 조성물 내에 더 추가될 수 있는 용매의 종류는 특별히 한정하지 않으나, 예를 들어, 물, 식염수, DMSO 또는 이들의 조합을 사용할 수 있고, 담체, 부형제 또는 희석제로는 정제수, 오일, 왁스, 지방산, 지방산 알콜, 지방산 에스테르, 계면활성제, 흡습제(humectant), 증점제, 향산화제, 점도 안정화제, 킨레이팅제, 완충제, 저급 알콜 등이 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 필요에 따라 미백제, 보습제, 비타민, 자외선 차단제, 향수, 염료, 향생제, 항박테리아제, 항진균제를 포함할 수 있다.

[0107] 본 발명의 상기 오일로서는 수소화 식물성유, 피마자유, 면실유, 올리브유, 야자인유, 호호바유, 아보카도유가 이용될 수 있으며, 왁스로는 밀랍, 경랍, 카르나우바, 칸델릴라, 몬탄, 세레신, 액체 파라핀, 라놀린이 이용될 수 있다.

[0108] 본 발명의 상기 지방산으로는 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산이 이용될 수 있고, 지방산 알콜로는 세틸 알콜, 옥틸 도데칸올, 올레일 알콜, 판텐올, 라놀린 알콜, 스테아릴 알콜, 헥사데칸올이 이용될 수 있으며 지방산 에스테르로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트가 이용될 수 있다. 계면 활성제로는 당업계에 알려진 양이온 계면활성제, 음이온 계면활성제 및 비 이온성 계면활성제가 사용 가능하며 가능한 한 천연물 유래의 계면활성제가 바람직하다.

[0109] 본 발명의 상기 화장료 조성물에서 기재된 성분 이외에도 화장품 분야에서 널리 알려진 흡습제, 증점제, 향산화제 등을 포함할 수 있으며, 이들의 종류와 양은 당업계에 공지된 바에 따른다.

발명의 효과

[0110] 본 발명에 따른 조성물은 암 세포의 성장을 억제할 수 있을 뿐만 아니라, 암 세포가 타 조직으로 전이되는 것을 매우 효과적으로 억제함으로써, 암의 예방, 개선 또는 치료뿐만 아니라, 암의 전이 억제를 위해 매우 효과적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 AMPK 단백질의 안정성 증가 효과를 웨스턴 블롯 분석을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 2a 및 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 암 세포주의 생존 및 성장 억제 효과를 세포 생존능력 측정 방법 (a) 및 집락형성 분석 방법(b)을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 3a는 본 발명의 일 실시예에 따른 암 세포주의 생존 및 성장 억제 효과를 세포 생존능력 측정 방법을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 암 세포주의 AMPK 활성화 능력을 p-AMPK (Thr172)의 발현정도로 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 4a 내지 도 4c는 본 발명의 일 실시예에 따른 위암, 뇌암 및 췌장암 세포주에 대한 AMPK 활성화제 제조에 6 화합물과 유사구조의 제조에 8 화합물의 생존능력 억제효과 및 AMPK 활성화능을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 암 세포주의 자가세포사멸 효과를 유세포분석 방법을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 암 세포주의 자가세포사멸 효과를 웨스턴 블롯 분석을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 7a 및 도 7b는 본 발명의 일 실시예에 따른 암 세포주의 EMT 억제 효과를 웨스턴 블롯 분석을 통해 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 8a 내지 도 8d는 본 발명의 일 실시예에 따른 동물 모델에서 종양 억제 효과를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 9a 및 도 9b는 본 발명의 일 실시예에 따른 동물 모델에서 종양의 전이 억제 효과를 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0114] 실시예

[제조예 1 내지 15] 후보물질 합성

[0117] 하기 표 1의 제조예 1 내지 15를 하기 [방법 1] 또는 [방법 2]에 의해 제조하였다.

표 1

[0118]

제조예	화합물
제조예 1(YE-01)	(E)-1-(4-아미노페닐)-3-(2,4-다이메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 (E)-1-(4-Aminophenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one
제조예 2(YE-02)	(E)-1-(4-아미노페닐)-3-(2,5-다이메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(4-Aminophenyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one
제조예 3(YE-03)	(E)-1-(3-아미노페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one
제조예 4(YE-04)	(E)-1-(3-아미노페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(3-Aminophenyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one
제조예 5(YE-05)	(E)-1-(3-아미노페닐)-3-(2,5-다이메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(3-Aminophenyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one
제조예 6(YE-06)	(E)-4-클로로-N-(4-(3-(2,5-다이메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드(E)-4-Chloro-N-(4-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide
제조예 7(YE-07)	(E)-4-클로로-N-(3-(3-(4-메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드(E)-4-Chloro-N-(3-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide
제조예 8(YE-08)	(E)-4-클로로-N-(3-(3-(2,5-다이메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드(E)-4-Chloro-N-(3-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide
제조예 9(YE-09)	(E)-4-클로로-N-((4-클로로페닐)설포닐)-N-(3-(3-(2,5-디메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드(E)-4-Chloro-N-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-N-(3-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide
제조예 10(YE-10)	(E)-1-(4-아미노페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(4-Aminophenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one
제조예 11(YE-11)	(E)-1-(3-아미노페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(3-Aminophenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one
제조예 12(YE-12)	(E)-1-(4-하이드록시페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one
제조예 13(YE-13)	(E)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one
제조예 14(YE-14)	(E)-3-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)-1-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-3-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one
제조예 15(YE-15)	(E)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온(E)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one

[0120] **[방법 1]**

[0121] 아세트페논 유도체(1당량), 벤즈알데하이드(Benzaldehyde)유도체 (1당량)과 NaOH (1당량)을 에탄올 용매에 넣고 상온에서 교반 하였다. 반응이 끝난 혼합물에 물을 넣고 에틸 아세테이트(Ethyl acetate)로 추출하는 단계; 및 유기 용매층을 모아 물로 다시 한번 세척하고 무수 MgSO₄를 넣고 탈수한 후 용매는 감압 하에서 증류하여 제거하고, 남은 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(Silica gel chromatography)로 정제하는 방법.

[0123] **[방법 2]**

[0124] 아세트페논 유도체(1당량), 4-((테트라하이드로-2H-피란-2-yl)옥시)) 벤즈알데하이드 (4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzaldehyde) 유도체 (1당량)과 NaOH (1당량)을 에탄올 용매에 넣고 상온에서 교반 하는 단계; 반응이 끝난 혼합물에 4M의 HCl을 가하고 20분 더 교반한 후 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하는 단계; 및 유기 용매층을 모아 물로 다시 한번 세척하고 무수 MgSO₄를 넣고 탈수한 후 용매는 감압 하에서 증류하여 제거하고, 남은 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하는 방법.

[0126] **[제조예 1] (E)-1-(4-아미노페닐)-3-(2,4-다이메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(4-Aminophenyl)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one))(YE-01)**

[0127] 상기 [방법 1]에 따라 4-아미노아세트페논(4-aminoacetophenone)(0.30 g, 2.22 mmol), 2,4-다이메톡시벤즈알데하이드(2,4-dimethoxybenzaldehyde)(0.37 g, 2.22 mmol)와 NaOH (0.09 g, 2.22 mmol)을 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 (ethyl acetate/n-hexane) = 1:2 → 1:1)로 정제하여 노란색 제조예 1(0.15 g, 23.0 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.33 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.52(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) 55.6, 55.7, 98.7, 105.5, 114.1, 117.8, 120.7, 129.4,130.8, 131.1, 139.0, 150.9, 160.4, 162.8, 189.1 ppm.

[0129] **[제조예 2] (E)-1-(4-아미노페닐)-3-(2,5-다이메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(4-Aminophenyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one))(YE-02)**

[0130] 상기 [방법 1]에 따라 4-아미노아세트페논 (0.50 g, 3.70 mmol), 2,5-다이메톡시벤즈알데하이드 (2,5-dimethoxybenzaldehyde) (0.62 g, 3.70 mmol)과 NaOH(0.15 g, 3.70 mmol)을 실리카 겔 크로마토그래피(silica gel chromatography) (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:2 → 1:1)로 정제하여 노란색 제조예 2(0.66 g, 62.5 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.36 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.19 (br s, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J =8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 56.0, 56.3, 112.7, 113.9, 114.1, 116.8, 123.3, 125.2, 128.9, 131.3, 138.6, 151.2, 153.4, 153.7, 188.8 ppm.

[0132] **[제조예 3] (E)-1-(3-아미노페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-aminophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one))(YE-03)**

[0133] 상기 [방법 1]에 따라 3-아미노아세트페논(3-aminoacetophenone) (1.00 g, 7.40 mmol), 4-다이메톡시벤즈알데하이드 (4-methoxybenzaldehyde)(1.00 g, 7.40 mmol)과 NaOH(0.30 g, 7.40 mmol)을 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:2 → 1:1)로 정제하여 오렌지색 제조예 3(0.83 g, 62.5 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.40 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (br s, 2H),

3.85(s, 3H), 6.88 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27(dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 56.0, 56.3, 112.7, 113.9, 114.1, 116.8, 123.3,125.2, 128.9, 131.3, 138.6, 151.2, 153.4, 153.7, 188.8 ppm.

[0135] **[제조예 4] (E)-1-(3-아미노페닐)-3-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-Aminophenyl)-3-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one) (YE-04)**

[0136] 상기 [방법 2]에 따라 3-아미노아세트페논 (0.40 g, 2.96 mmol), 2-메톡시-4-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데하이드(2-methoxy-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzaldehyde) (0.70 g, 2.96mmol)과 NaOH(0.12 g, 2.96 mmol)을 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1)로 정제하여 오렌지색 제조예 4(0.28 g, 35.1 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.25 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (s, 3H), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J= 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 9.35(br s, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 55.3, 99.1, 108.2, 114.1,115.3, 118.1, 118.7,119.3, 129.1, 130.6, 139.8, 140.3, 147.0, 60.5, 161.4, 191.1 ppm.

[0138] **[제조예 5] (E)-1-(3-아미노페닐)-3-(2,5-다이메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-Aminophenyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one)(YE-05)**

[0139] 상기 [방법 1]에 따라 4-아미노아세트페논 (0.50 g, 3.70 mmol), 2,5-다이메톡시벤즈알데하이드 (0.62 g, 3.70 mmol)과 NaOH(0.15 g, 3.70 mmol)을 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:3)로 정제하여 노란색 제조예 5(0.27 g, 25.4%) 화합물을 얻었다. R_f 0.62 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H), 3.86 (s,3H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88(ddd, J = 8.4, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.94(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 56.1, 56.3, 112.7, 113.9, 114.7, 117.4, 119.1,119.4, 123.6, 124.8, 129.6, 139.8, 140.0, 147.0, 153.5, 153.7, 191.4 ppm.

[0141] **[제조예 6] (E)-4-클로로-N-(4-(3-(2,5-다이메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤젠설포아마이드((E)-4-Chloro-N-(4-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide)(YE-06)**

[0142] 상기 제조예 2(0.67 g, 2.36 mmol) 화합물과 트리에틸아민(triethylamine) (TEA, 0.26 g, 2.60 mmol)이 녹아 있는 CH₂Cl₂ 용액에 4-클로로벤젠설포닐 클로라이드(4-chlorobenzenesulfonyl chloride) (0.75 g, 3.54 mmol)을 가하고 상온에서 24시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물에 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용매 층을 모아 포화 NaHCO₃로 세척하고 무수 MgSO₄를 넣고 탈수한 후 용매는 감압 하에서 증류하여 제거하고, 남은 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:2) 로 정제하여 노란색 제조예 6(0.55 g, 50.9%) 화합물을 얻었다. R_f 0.18 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J= 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 10.58 (s, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-d₆) 55.2, 55.6, 112.1, 112.7, 117.0, 118.0, 121.6,123.5, 128.0, 128.1, 128.7, 129.4, 132.9, 137.8, 138.3, 141.5, 152.5, 152.9,187.9 ppm.

[0144] **[제조예 7] (E)-4-클로로-N-(3-(3-(4-메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드 ((E)-4-Chloro-N-(3-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide)(YE-07)**

[0145] N-(3-아세틸페닐)-4-클로로벤젠설포아마이드 (N-(3-acetylphenyl)-4-chlorobenzenesulfonamide)(0.10 g, 0.32 mmol), 4-메톡시벤즈알데하이드 (0.04 g, 0.32 mmol)과 NaOH (0.03 g, 0.80 mmol)을 에탄올 용매에 넣고 상온에서 72시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물에 묽은 염산 수용액을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용매층을 모아 물로 세척하고 무수 MgSO₄를 넣고 탈수한 후 용매는 감압 하에서 증류하여 제거한 후 남은 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:3 → 1:1)로 정제하여 노란색 제조예 7(0.01 g, 6.5%) 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.78(m, 4H), 9.25 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 55.6, 114.6, 119.5, 121.1, 124.9, 125.0, 127.6, 128.8, 129.4, 129.7, 130.5, 137.

[0147] **[제조예 8] (E)-4-클로로-N-(3-(3-(2,5-다이메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드((E)-4-Chloro-N-(3-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide)(YE-08)**

[0148] 상기 제조예 5(0.12 g, 0.43 mmol) 화합물과 트리에틸아민 (0.03 g, 2.60 mmol)이 녹아있는 CH₂Cl₂ 용액에 4-클로로벤젠설포닐 클로라이드 (0.09 g, 0.43 mmol)을 가하고 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용매층을 모아 포화 NaHCO₃로 세척하고 무수 MgSO₄를 넣고 탈수한 후 용매는 감압 하에서 증류하여 제거하고, 남은 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:3) 로 정제하여 노란색 제조예 8(0.08 g, 37.3 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.33 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 -7.43 (m, 2H), 7.55 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 - 7.72 (m, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 8.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)56.1, 56.3, 112.7, 114.5, 117.9, 121.6, 122.8, 124.4, 125.5, 125.8, 128.9, 129.7, 130.0, 137.1, 137.7, 139.9, 140.0, 141.6, 153.7, 153.8, 190.3 ppm.

[0150] **[제조예 9] (E)-4-클로로-N-((4-클로로페닐)설포닐)-N-(3-(3-(2,5-다이메톡시페닐)아크릴로일)페닐)벤제네설포아마이드((E)-4-Chloro-N-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-N-(3-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzenesulfonamide)(YE-09)**

[0151] 상기 제조예 5(0.22 g, 0.78 mmol) 화합물과 트리에틸아민 (0.22 g, 2.12 mmol)이 녹아있는 CH₂Cl₂ 용액에 4-클로로벤젠설포닐 클로라이드 (0.25 g, 1.17 mmol)을 가하고 상온에서 24시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물에 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 용매층을 모아 포화 NaHCO₃로 세척하고 무수 MgSO₄를 넣고 탈수한 후 용매는 감압 하에서 증류하여 제거하고, 남은 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:4)로 정제하여 노란색 제조예 8(0.20 g, 39.8 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.77 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.66 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 8.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 56.1, 56.3, 112.7, 114.3, 117.9, 122.9, 124.3, 129.8, 129.9, 130.3, 130.6, 131.6, 134.6, 135.2, 137.8, 140.2, 141.4, 141.8, 153.7, 153.8, 189.9 ppm.

[0153] [제조예 10] (E)-1-(4-아미노페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(4-Aminophenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one)(YE-10)

[0154] 상기 [방법 1]에 따라 4-아미노아세트페논 (0.40 g, 2.96 mmol), 4-(피페리딘-1-일)벤즈알데하이드(4-(piperidin-1-yl)benzaldehyde)(0.56 g, 2.96 mmol)과 NaOH(0.12 g, 2.96 mmol)를 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: MeOH: CHCl₃ = 1 : 19)로 정제하여 오렌지색 제조예 10(0.28 g, 30.9 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.43 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 - 1.71 (m, 6H), 3.29 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 4.10 (br s, 2H), 6.69(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

[0156] [제조예 11] (E)-1-(3-아미노페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(3-Aminophenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one)(YE-11)

[0157] 상기 [방법 1]에 따라 3-아미노아세트페논 (0.40 g, 2.96 mmol), 4-(피페리딘-1-일)벤즈알데하이드 (0.56 g, 2.96 mmol)과 NaOH(0.12 g, 2.96 mmol)를 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: MeOH: CHCl₃ = 1 : 19)로 정제하여 오렌지색 제조예 11(0.45 g, 49.6 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.47 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.61 - 1.72 (m, 6H), 3.31 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.80 (br s, 2H), 6.86(ddd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.89(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.8, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 24.6, 25.7, 49.3, 114.7, 115.0, 118.4, 119.0, 119.1, 124.7, 129.5, 130.4, 140.3, 145.4, 146.9, 153.4, 191.1 ppm.

[0159] [제조예 12] (E)-1-(4-하이드록시페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-1-(4-Hydroxyphenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one)(YE-12)

[0160] 상기 [방법 2]에 따라 1-(4-((테트라하이드로-2H-피리란-2-일)옥시)페닐)에탄-1-온 (1-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)ethan-1-one) (0.50g, 2.27 mmol), 4-(피페리딘-1-일)벤즈알데하이드 (0.43 g, 2.27 mmol)과 NaOH (0.09 g, 2.27 mmol)을 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:3 → 1:1)로 정제하여 오렌지색 제조예 12(0.24 g, 33.7 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.17 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:3); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 - 1.65 (m, 6H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) 24.4, 25.5, 49.2, 114.9, 115.6, 117.8, 124.8, 130.1, 130.6, 130.9, 144.2, 153.1, 161.7, 189.0 ppm.

[0162] [제조예 13] (E)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)-3-(4-(피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온((E)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(4-(piperidin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one)(YE-13)

[0163] 상기 [방법 2]에 따라 1-(4-((테트라하이드로-2H-피리란-2-일)옥시)페닐)에탄-1-온 (0.50 g, 2.12 mmol), 4-(피페리딘-1-일)벤즈알데하이드 (0.40 g, 2.12 mmol)과 Ba(OH)₂ 8H₂O(0.73 g, 2.33 mmol)을 사용하고 실리카 겔 크로마토그래피 (전개용매: 에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1) 로 정제하여 오렌지색 제조예 13(0.12 g, 16.8 %) 화합물을 얻었다. R_f 0.66 (에틸아세테이트/n-헥산 = 1:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 - 1.65 (m, 6H), 3.27 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 6.37 - 6.40 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76(d, J = 15.2 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H), 13.6 (s, 1H).

[0165] **[제조예 14] (E)-3-(4-하이드록시-2-메톡시페닐)-1-(4-(피페리진-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온((E)-3-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-1-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one)(YE-14)**

[0166] 상기 [방법 2]에 따라 1-(4-((테트라하이드로-2H-피리란-2-일)옥시)페닐)에탄-1-온 (0.50 g, 2.45 mmol), 2-메톡시-4-((테트라하이드로-2H-피리란-2-일)옥시)벤잘데하이드 (0.58 g, 2.45 mmol)와 NaOH(0.20 g, 4.90 mmol)을 사용하고 용매 제거 후 얻어지는 고체를 에틸아세테이트/n-헥산 혼합 용매로 처리하였다. 생성된 고체를 여과하여 진공 건조하여 오렌지색 제조예 14(0.28 g, 33.8 %) 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.89 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 4H), 3.26 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-d₆) 45.1, 47.5, 55.1, 98.7, 107.9, 112.9, 114.7, 118.0, 127.7, 129.7, 129.8, 137.7, 153.7, 159.7, 161.2, 186.8 ppm.

[0168] **[제조예 15] (E)-3-(4-하이드록시페닐)-1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)프로프-2-엔-1-온 ((E)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)prop-2-en-1-one)(YE-15)**

[0169] 상기 [방법 2]에 따라 1-(4-((테트라하이드로-2H-피리란-2-일)옥시)페닐)에탄-1-온 (0.50 g, 2.29 mmol), 4-((테트라하이드로-2H-피리란-2-일)옥시)벤잘데하이드 (0.47 g, 2.29 mmol)와 NaOH(0.09 g, 2.29 mmol)를 사용하고 용매 제거 후 얻어지는 고체를 에틸아세테이트/n-헥산 혼합 용매로 처리하였다. 생성된 고체를 여과하여 진공 건조하여 오렌지색 제조예 15 (0.70 g, 94.8 %) 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, , CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.37 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38(d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) 46.2, 47.4, 54.8, 113.7, 116.2, 118.8, 126.8, 128.7, 130.3, 130.6, 143.7, 154.0, 159.7, 188.4 ppm.

[0171] **[실험 방법]**

[0173] **[실험 방법 1] 시험 세포주 및 세포주 배양 방법**

[0174] 본 발명에 따른 제조예 6 화합물의 세포독성을 평가하기 위해 인간 유래 세포주(VERO, HFL-1, L929, NIH 3T3 및 CHO-K1)를 사용하였다. 또한, 본 발명에 따른 제조예 6의 화합물 및 유사구조의 제조예 1 내지 5, 8 내지 15의 화합물 13 종 (YE-01, 02, 03, 04, 05, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15)의 암 세포주의 성장 억제능을 확인하기 위해 인간 유래 위암 세포주(NCI-N87, SNU-216), 너암 세포주(U-87 MG, Hs 683), 췌장암 세포주(AsPC-1, MIA PaCa-2), 유방암 세포주(BT549, MDA-MB-231 및 Hs578t)와, 마우스 유래 유방암 세포주인 4T1 또는 4T1-luc(4T1 세포주에 루시페레이즈(Luciferase)가 발현되도록 제작된 세포주로서, 간단한 전 처리만으로 세포의 위치를 육안으로 확인할 수 있음)을 사용하였다.

[0175] 상기 각 세포주는 ATCC(American Type Culture Collection), JCRB Cell Bank(Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank) 또는 한국세포주은행(KCRB)으로부터 제공받았다. 상기 각 세포주는 ATCC 공식 홈페이지에 기재되어 있는 배양 배지 및 배양 조건에 따라 배양하였다. 또한, 세포주의 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있는 마이코플라스마(Mycoplasma)감염을 방지하기 위하여, 상기 세포주의 배양 시에 정기적으로 마이코플라스마 감염 여부를 확인하였으며, 감염이 확인된 경우 1 ~ 2주 동안 전용 항생제를 사용하여 치료하였다. 여기서, 상기 4T1-luc 세포주의 경우 이종/동소 주입 동물모델 제작을 위해서 사용하였다.

[0177] **[실험 방법 2] 세포주에 제조예 6 화합물의 처리 조건**

[0178] DMSO를 이용하여 1 내지 50 μM 농도로 제조예 6 화합물을 용해시켰다. 이후, 상기 [실험 방법 1]의 각각의 유방암 세포주에서 상기 제조예 6의 화합물이 최적의 활성과 뚜렷한 경향성을 보이는 농도 및 시간을 확인하였다.

이때, 제조예 6 화합물의 처리에 대한 대조군으로는 DMSO만을 처리하였다. 세포활성 저해와 같은 방해가 발생되지 않도록 상기 DMSO는 전체 배지의 5%가 넘지 않는 조건으로 처리하였다.

[0180] [실험 방법 3] AMPK(AMP-activated protein kinase) 안정화 및 활성화 능력 측정 방법

[0181] 제조예 6의 화합물 및 유사구조의 제조예 1 내지 5 및 8 내지 15의 화합물 13종 (YE-01, 02, 03, 04, 05, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15)이 AMPK의 AMP 결합 사이트에 결합하는지 확인하기 위하여, CTSA (Cellular thermal shift assay)를 수행하였다. 구체적으로, 배양된 인간 유방암 유래 세포주(BT549 또는 MDA-MB-231 세포주)를 트립신을 이용하여 배양 디쉬로부터 탈착시켰다. 상기 탈착된 세포주를 PBS에 희석시키고, PCR용 튜브 각각에 동일한 양의 세포를 분주하고, 실온 내지 65 °C의 조건에서 3분 동안 가열하였다. 가열이 완료된 상기 세포주를 액체질소를 이용하여 단백질을 분리하고, AMPK가 열에 의해 변성되는 온도를 확인하기 위해 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다.

[0183] [3-1] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주에 제조예 6 화합물을 0 ~ 30 μM 농도로 처리하고, 24 시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 세포를 수득하여 RIPA 완충액을 이용하여 용해시킨 뒤, SDS-PAGE를 이용하여 단백질을 전기영동한 뒤에 AMPK 및 인산화-AMPK(phospho-AMPK; Thr172)에 특이적인 항체를 이용하여 단백질의 발현 수준을 확인하였다. GAPDH 혹은 β-actin은 단백질 정량을 위한 로딩대조군(loading control)으로 사용하였다.

[0185] [3-2] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주 3 종 (4T1, BT549, MDA-MB-231)에 제조예 6의 화합물 또는 유사구조의 제조예 1 내지 5 및 8 내지 15의 화합물 13종 (YE-01, 02, 03, 04, 05, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15)을 10 μM 농도로 처리하고, 24 시간 동안 배양하였다. 또한 위암, 뇌암, 췌장암 세포주 각 2종에 제조예 6 화합물 또는 유사구조의 제조예 8 화합물을 10 μM 농도로 처리하고, 12시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 세포를 수득하여 RIPA 완충액을 이용하여 용해시킨 뒤, SDS-PAGE를 이용하여 단백질을 전기영동한 뒤에 AMPK 및 인산화-AMPK(phospho-AMPK; Thr172)에 특이적인 항체를 이용하여 단백질의 발현 수준을 확인하였다. GAPDH 혹은 β-actin은 단백질 정량을 위한 로딩대조군(loading control)으로 사용하였다.

[0187] [실험 방법 4] 암 세포주 성장 억제 및 자가세포사멸(Apoptosis) 수준의 측정 방법

[0188] [4-1] 세포 생존능력 측정 방법(Cell viability assay)

[0189] [4-1-1] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주에 여기서, 제조예 6 화합물이 아닌 AICAR(5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) 또는 제조예 6 화합물을 0 ~ 30 μM 농도로 처리하고, 24 시간, 48 시간 및 72 시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 상기 배양된 세포에 WST-1 시약을 처리한 뒤 450 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다. 여기서, 상기 WST-1 시약은 세포 내 미토콘드리아의 탈수소효소가 존재하는 수준에 따라 배양 배지의 색이 변화되도록 함으로써, 세포 생존능력을 측정할 수 있도록 한다.

[0190] [4-1-2] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주 4T1, BT549 또는 MDA-MB-231에 제조예 6 화합물 또는 유사구조의 제조예 1 내지 5 및 8 내지 15의 화합물 13종 (YE-01, 02, 03, 04, 05, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15)을 0 ~ 50 μM 농도로 처리하고, 24 시간 동안 배양하였다. 위암, 뇌암 및 췌장암 세포주 각 3종에 제조예 6 화합물 또는 유사구조의 제조예 8 화합물을 0 ~ 50 μM 농도로 처리하고, 24 시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 상기 배양된 세포에 WST-1 시약을 제조사가 제공한 방법에 따라 처리하고 일정 시간 후에 450 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다. 여기서, 상기 WST-1 시약은 세포 내 미토콘드리아의 탈수소효소가 존재하는 수준에 따라 배양 배지의 색이 변화되도록 함으로써, 세포 생존능력을 측정할 수 있도록 한다.

[0192] [4-2] 집락형성 분석법(clonogenic assay)

[0193] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주를 6웰 플레이트에 1 ~ 2 X 10³ 세포수/웰의 조건으로 분주하고, 세포가 충분히 부착된 후에 제조예 6 화합물을 0 ~ 30 μM 농도로 처리하고, 10일 ~ 14일 동안 배양하였다. 이후, 상기 배양된 세포를 4% 포름알데히드(formaldehyde)로 고정시키고, 1%의 크리스탈 바이올렛으로 염색하고 현미경으로

로 콜로니(집락)의 개수를 확인하였다.

[0195] [4-3] 유세포분석 방법(flow cytometry assay)

[0196] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주에 제조예 6 화합물을 0 ~ 30 μM 농도로 처리하고, 24 시간 동안 배양하였다. 그런 다음, 상기 배양된 세포를 트립신(Trypsin)으로 탈착시킨 뒤, 아넥신 V(Annexin V; 자가세포사멸 인지) 및 PI(propidium iodide; 세포괴사 인지)를 이용하여 이중으로 염색시키는 과정을 수행한 뒤, 유세포분석기를 이용하여 자가세포사멸의 양상 및 수준을 측정하였다.

[0198] [실험 방법 5] 암 세포주의 상피 중간엽 전환(Epithelial-mesenchymal transition; EMT)의 측정 방법

[0199] 상기 [실험 방법 1]의 유방암 세포주의 배양 배지를 혈청이 없는 배지(Serum free media)로 교체하였다. 그런 다음, 2 ng/mL의 TGF-β1와 제조예 6 화합물을 함께 처리하고 20 ~ 24 시간 동안 배양하였다. 이후, 상기 [실험 방법 3]에서와 같이 EMT와 관련된 단백질에 특이적인 항체를 이용하여 단백질의 발현 수준을 확인하였다.

[0201] [실험 방법 6] 유방암 세포주 이종/동소 이식 동물 모델 제작

[0202] 4주령의 가슴샘이 없는 누드 마우스(Athymic nude mice) (암컷)을 구입한 뒤, 7일 동안 동물 사육실의 환경에 적응시키면서 건강한 개체만을 선별하였다. 각 개체들의 식별을 위해 귀 펀치(ear punch)를 이용하여 귀에 표지하였다. 또한, 시험번호, 시험물질명, 시험항목, 반입일자, 시험일자, 시험내용, 시험책임자를 기재한 개체식별 카드를 부착하여 사육 상자를 식별하였다. 상기 동물 사육실의 환경의 경우, 온도 (22 ± 3)℃, 상대습도 (50 ± 20)%, 환기횟수 (10 ~ 15) 회/시간, 조명주기 12시간 (8:30 ~ 20:30), 조도 (150 ~ 300) lux로 설정되도록 하였다. 또한, 사료와 음용수를 급여하여 사육하고, 순화 및 시험기간 동안 격리 사육을 실시하였다.

[0203] 상기 누드 마우스를 2.5 % 이소플루렌(Isoflurane)으로 흡입 마취시킨 후 멸균주사기를 이용하여 상기 [실험 방법 1]의 마우스 유래 유방암 세포주인 4T1-luc을 주입하였다. 누드 마우스 1마리 당 1 ~ 2.5 × 10⁶ 개의 세포가 주입될 수 있도록 100 μl의 PBS(Phosphate buffer saline)에 희석한 뒤, 희석액을 옆구리(Flank) 혹은 유선지방조직(Mammary fat pad)에 주입하였다. 유방암 세포주가 옆구리에 주입된 이종 이식 동물 모델의 구성은 하기 표 2와 같다. 또한, 유방암 세포주가 유선지방조직에 주입된 동소 이식 동물 모델의 구성은 하기 표 3과 같다.

표 2

구분	군별 처리 내용	효능 시험 물질	약물 투여 경로	마리 수	실험목적
대조군	4T1-luc 이종 이식 (Flank, s.c.)	염분(Saline)	꼬리 정맥 주사(IV)	4	종양억제능 확인
실험군	4T1-luc 이종 이식 (Flank, s.c.)	제조예 6 (4 mg/kg b.w.)	꼬리 정맥 주사(IV)	4	종양억제능 확인

표 3

구분	군별 처리 내용	효능 시험 물질	약물 투여 경로	마리 수	실험목적
대조군	4T1-luc 동소 이식 (fat pad, s.c.)	염분(Saline)	복강내 주사(IP)	3	암전이 억제능 확인
실험군	4T1-luc 동소 이식 (fat pad, s.c.)	제조예 6 (20 mg/kg b.w.)	복강내 주사(IP)	3	암전이 억제능 확인
대조군	4T1-luc 동소 이식 (fat pad, s.c.)	염분(Saline)	복강내 주사(IP)	14	생존율 확인
실험군	4T1-luc 동소 이식 (fat pad, s.c.)	제조예 6(20 mg/kg b.w.)	복강내 주사(IP)	14	생존율 확인

[0206] 한편, 동물 순화기간 중 이상이 발생된 개체와 정상적으로 체중이 증가되지 않은 개체 및 건강하지 않은 개체를 제외한 뒤, 평균 체중 및 종양 크기가 균일할 수 있도록 각 개체를 분리하였다.

[0208] **[실험 방법 7] 동물 모델에서 제조예 6 화합물의 효과 확인 방법**

[0209] **[7-1] 이중 이식 동물 모델에서의 효과 확인 방법**

[0210] 마우스 유방암세포주인 4T1-luc가 주입된 날부터 실험종료일(해부일)까지, 매일 종양의 부피를 측정하였다. 종양의 부피가 80 ~ 100 mm³ 정도 되었을 때부터, 4 mg/kg의 농도로 상기 제조예 6 화합물을 3일에 한 번, 총 6회에 걸쳐 동물 모델의 꼬리정맥에 주사하는 방식으로 투여하였다. 종양 억제 효과 확인을 위하여, 상기 제조예 6 화합물의 투여 전에 종양의 크기를 측정하였으며, 최초 제조예 6 화합물을 투여한 날로부터 28일이 되는 시점에 동물을 안락사 시킨 후 원발성 종양을 절제하여 그 크기를 비교하였다.

[0212] **[7-2] 동소 이식 동물 모델에서의 생존율 개선효과 확인 방법**

[0213] 마우스 유방암세포주인 4T1-luc를 주입된 날부터 실험종료일(사망일)까지, 3일에 한번 종양의 부피를 측정하고 매일 동물 모델의 생존율을 확인하였다. 종양의 부피가 80 ~ 100 mm³ 정도 되었을 때부터, 20 mg/kg의 농도로 상기 제조예 6 화합물을 3일에 한 번, 총 6회에 걸쳐 동물 모델의 복강내에 주사하는 방식으로 투여하였다. 한편, 동물 모델의 존엄성을 위하여 대조군의 원발성 종양의 부피가 3000 mm³에 도달하는 시점 (32일 차)에 실험을 종료하고 동물 모델을 안락사 시켰다.

[0215] **[7-3] 동소 이식 동물 모델에서의 효과 확인 방법**

[0216] 마우스 유방암세포주인 4T1-luc 세포주가 주입된 날부터 실험종료일(해부일)까지, 상기 암 세포주의 폐 전이(lung metastasis)여부를 1 ~ 2일 간격으로 확인하였다. 상기 2.5 %의 이소푸렌으로 흡입 마취시킨 후 IVIS(In-vivo imaging system)를 이용하여 발광 세기(Luminescence intensity)를 측정하였다. 폐를 중심으로 전이된 4T1-luc 세포주의 위치 및 양을 측정함으로써 폐 전이 여부를 실시간으로 확인하였다. 최초 제조예 6 화합물을 투여한 날부터 20 mg/kg의 제조예 6 화합물을 2일 간격으로 실험종료일까지 지속적으로 복강내 주사하는 방식으로 투여하였다.

[0218] **[결과]**

[0220] **[실시예 1] AMPK 단백질의 안정성 증가 효과 확인**

[0221] 상기 [실험 방법 3]에 기재되어 있는 CTSA 방법을 통해 제조예 6 화합물이 AMPK의 AMP 결합 사이트에 결합하는 지 여부를 확인하여, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0222] 도 1에서 보는 바와 같이, AMPK 단백질이 단독으로 존재하는 경우에는 50 °C에서부터 그 단백질이 존재하는 수준이 감소(T_m 값이 50 °C)되는 반면, 제조예 6 화합물이 처리되었을 때에 AMPK 단백질이 존재하는 수준이 55 °C(T_m 값이 55 °C까지 유지되었다).

[0223] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 화합물은 AMPK의 AMP 결합 사이트에 결합함으로써 AMPK 단백질의 열에 대한 안정성을 높일 수 있음을 알 수 있다.

[0225] **[실시예 2] 암 세포주의 생존, 성장 억제 효과 및 AMPK 활성화능 확인**

[0226] **[2-1] 암 세포주의 생존 및 성장 억제 효과 확인**

[0227] 상기 [실험 방법 4]에 기재되어 있는 세포 생존능력 측정 방법(a) 및 집락형성 분석 방법(b)을 통해 암 세포주의 생존 저하 및 성장 억제 효과를 확인하여, 그 결과를 도 2a 및 도 2b에 나타내었다.

[0228] 도 2a 및 도 2b에서 보는 바와 같이, 양성 대조군인 AICAR이 처리되었을 때에는 1 mM에서 세포 생존능력이 50 %

이상 저해된 반면, 4T1 및 BT549 세포주 모두에서 10 μM 의 제조에 6 화합물이 처리되었을 때, 세포 생존능력이 50 %이상 저해되었다(도 2a 참조). 나아가, 10 μM 의 제조에 6 화합물이 처리되었을 때, 4T1, BT549 및 MDA-MB-231 세포주 모두에서 집락형성이 현저하게 감소되었다(도 2b 참조).

[0229] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 화합물은 암 세포의 생존능력을 저하시키고, 성장을 억제할 수 있음을 알 수 있다.

[0231] [2-2] 암 세포주의 성장 억제 효과 확인

[0232] 상기 [실험 방법 4-1]에 기재되어 있는 세포 생존능력 측정 방법을 통해 암 세포의 성장 억제 효과를 확인하여, 그 결과를 도 3a, 도 4a 내지 도 4c에 나타내었다. 도 3a에서 보는 바와 같이, 제조에 6 화합물을 포함한 유사구조의 제조에 1 내지 5 및 8 내지 15의 화합물 총 14 종(YE-01, 02, 03, 04, 05, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15)을 유방암세포주 4T1, BT549 및 MDA-MB-231에 다양한 농도로 24 시간 동안 처리하였을 때, 10 μM 농도 범위에서 유방암 세포주 3 종 모두에서 암세포 생존능력이 50 % 이상 저해한 화합물은 제조에 6 화합물 또는 제조에 8 화합물인 것으로 확인되었다. 또한, 제조에 6 화합물 또는 제조에 8 화합물이 위암, 뇌암 및 췌장암 세포주 각 3 종에 다양한 농도로 24 시간 동안 처리되었을 때에도, 암세포 생존능력이 50 % 이상 효과적으로 저해되는 것을 확인하였다(도 4a 내지 도 4c 참조). 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 제조에 6 화합물과 유사구조의 제조에 8 화합물의 경우에 보다 효과적으로 유방암 세포의 생존능력 뿐만 아니라 위암, 뇌암 및 췌장암 세포의 생존능력 또한 저하시킬 수 있음을 알 수 있다.

[0234] [2-3] 암 세포주의 AMPK 활성화 능력 확인

[0235] 상기 [실험 방법 3]에 기재되어 있는 방법에 따라 암 세포주의 AMPK 활성화 능력을 p-AMPK (Thr172)의 발현정도로 확인하고, 그 결과를 도 3b에 나타내었다. 여기서, p-AMPK/AMPK의 비율은 각 블롯의 로딩대조군 (GAPDH)으로 정규화된 값을 계산하여 그래프화 하였다. 도 3b에서 보는 바와 같이 제조에 6 화합물과 제조에 8 화합물이 4T1, BT549, MDA-MB-231 세포주에 처리되었을 때, 3 종의 세포주 모두에서 p-AMPK 수준이 효과적으로 증가한 화합물은 특히 제조에 6 화합물과 제조에 8 화합물인 것으로 확인되었다. 또한, 제조에 6 화합물, 제조에 8 화합물 및 AICAR를 위암, 뇌암 또는 췌장암 세포주 각 3 종에 10 μM 농도로 12 시간 동안 처리되었을 때, 제조에 6 화합물과 제조에 8 화합물 모두에서 비처리군(control)에 비해 p-AMPK의 발현이 증가한 것을 확인할 수 있었다(도 4a 내지 도 4c 참조). 여기서 AICAR는 양성대조군으로 사용되었으나, 제조에 6 화합물과 제조에 8 화합물에 비해 그 효과가 미미하였던 반면, 본 발명에 따른 제조에 6 화합물과 유사구조 제조에 8 화합물이 AMPK 활성화제 AICAR보다 효과적으로 유방암을 비롯한 위암, 뇌암 및 췌장암 세포의 AMPK 활성화를 유도할 수 있음을 알 수 있다.

[0237] [실시예 3] 암 세포주의 자가세포사멸(Apoptosis) 유도효과 확인

[0238] 상기 [실험 방법 4]에 기재되어 있는 유세포분석 방법 및 상기 [실험 방법 3]에 기재되어 있는 웨스턴 블롯 분석 방법을 통해 암 세포의 자가세포사멸 유도효과를 확인하여, 그 결과를 도 5 및 도 6에 나타내었다.

[0239] 도 5에서 보는 바와 같이, 4T1 세포주 및 MDA-MB-231 세포주 모두에서 제조에 6 화합물이 처리되었을 때, 농도에 의존적으로 인산화된 AMPK 단백질이 증가함에 따라 자가세포사멸(apoptosis)의 마커인 cleaved-PARP(Poly(ADP-ribose) polymerase) 단백질이 존재하는 수준이 증가되었고, Bcl-2 및 사이클린 D1(Cyclin D1) 단백질이 존재하는 수준이 감소되었다.

[0240] 도 6에서 보는 바와 같이, 4T1 세포주 및 MDA-MB-231 세포주 모두에서 제조에 6 화합물이 처리되었을 때, 농도에 의존적으로 아넥신 V 또는 PI로 염색된 세포가 증가되었다.

[0241] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 화합물은 암 세포의 자가세포사멸을 유도할 수 있음을 알 수 있다.

[0243] [실시예 4] 암 세포주의 EMT 억제 효과 확인

[0244] 상기 [실험 방법 5]에 기재되어 있는 방법에 따라 암 세포주의 EMT를 측정하여 그 결과를 도 7a 및 7b에 나타내

었다. 여기서, MMP2(matrix metalloproteinase 2) 및 MMP 9(matrix metalloproteinase 9)의 경우 기저막의 중요 성분인 IV형 콜라겐을 분해하는 효소로서, 암의 이동과 전이에 가장 직접적인 관련성이 있으므로, 상기 방출된 MMP2(secreted MMP2) 및 MMP9 (Secreted MMP9)단백질이 존재하는 수준을 확인하였다.

[0245] 도 7a에서 보는 바와 같이, BT549, MDA-MB-231, 4T1 세포주 모두에서 TGF-β1을 처리하였을 때 증가되었던 EMT 단백질 마커인 α-SMA, Vimentin, ZEB-1 및 Slug 단백질이, TGF-β1와 제조예 6 화합물이 함께 처리되었을 때 감소되었다.

[0246] 도 7b에서 보는 바와 같이, BT549 세포주에서 TGF-β1을 처리하였을 때 존재하던 EMT 단백질 마커인 방출된 MMP2 및 MMP9가 존재하는 수준이 제조예 6 화합물의 처리에 의해 현저하게 감소되었다.

[0247] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 화합물은 암 세포의 EMT를 억제하여 암 세포의 침윤 및 암 전이를 매우 효과적으로 억제할 수 있음을 알 수 있다.

[0249] **[실시에 5] 동물 모델에서 종양 억제 효과 확인**

[0250] 상기 [실험 방법 7]의 [7-1]방법에 따라 제조예 6 화합물에 의한 종양 억제(Tumor regression) 효과를 확인하여, 그 결과를 도 8a 내지 도 8c에 나타내었다. 또한, 상기 [실험 방법 7]의 [7-2]방법에 따라 제조예 6 화합물에 의한 생존율 개선 효과를 확인하여, 그 결과를 도 8d에 나타내었다.

[0251] 도 8a내지 도 8c에서 보는 바와 같이, 제조예 6 화합물을 투여하지 않은 경우(Vehicle)에 비하여, 제조예 6 화합물을 투여한 군(YE-06)에서 종양의 크기가 동물 모델의 사육 시간에 의존적으로 감소되었다(도 8a 및 도 8b). 또한, 제조예 6 화합물을 투여하지 않은 경우(Vehicle)과 제조예 6 화합물을 투여한 경우(YE-06) 모두에서 사육 시간에 따라 몸무게 손실이 없음을 관찰하였다(도 8c).

[0252] 또한, 도 8d에서 보는 바와 같이, 제조예 6 화합물을 투여하지 않은 경우(Vehicle)에 비하여, 제조예 6 화합물을 투여한 군(YE-06)에서 생존율이 월등히 개선된 것을 확인하였다.

[0253] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 화합물은 동물 모델에서도 독성이 존재하지 않을 뿐만 아니라, 이와 같은 화합물을 투여하는 경우 종양의 성장을 매우 효과적으로 억제할 수 있음을 알 수 있다. 나아가, 본 발명에 따른 화합물은 동물 모델에서의 종양의 성장 및 전이를 효과적으로 억제하여 암이 유발된 개체의 전체 생존율을 현저하게 증가시킬 수 있음을 알 수 있다.

[0255] **[실시에 6] 동물 모델에서 종양의 전이 억제 효과 확인**

[0256] 상기 [실험 방법 7]의 [7-3]방법에 따라 제조예 6 화합물에 의한 종양의 전이 억제 효과를 확인하여, 그 결과를 도 9a 및 도 9b에 나타내었다.

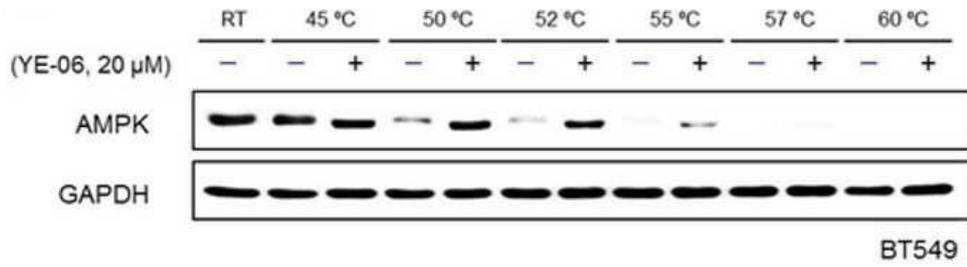
[0257] 도 9a 및 도 9b에서 보는 바와 같이, 4T1-luc의 전이는 폐, 간, 비장, 신장 중에서 폐에서만 관찰되었으며 제조예 6 화합물을 투여하지 않은 경우(Vehicle)에는 동소 이식 동물 모델의 폐에서 발광 세기가 매우 높은 수준으로 관찰된 반면, 제조예 6 화합물을 투여한 경우(YE-06)에는 동소 이식 동물 모델의 폐에서 그 발광 세기가 현저하게 감소된 것을 확인하였다.

[0258] 상기 결과를 통해 본 발명에 따른 화합물은 동물 모델에서 종양의 전이, 특히 폐전이를 매우 효과적으로 억제할 수 있음을 알 수 있다.

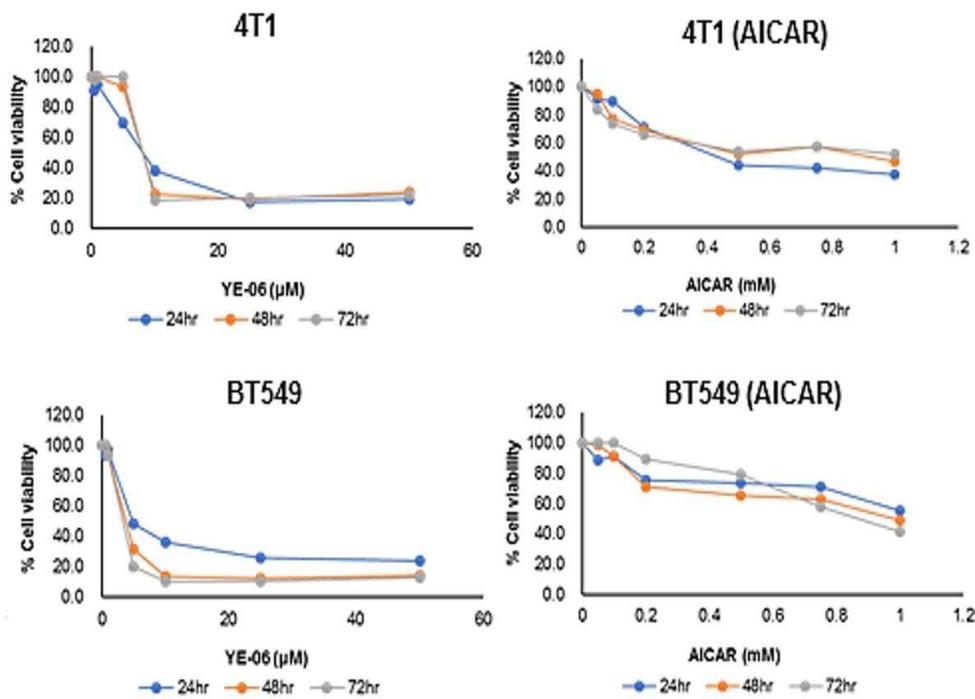
[0260] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

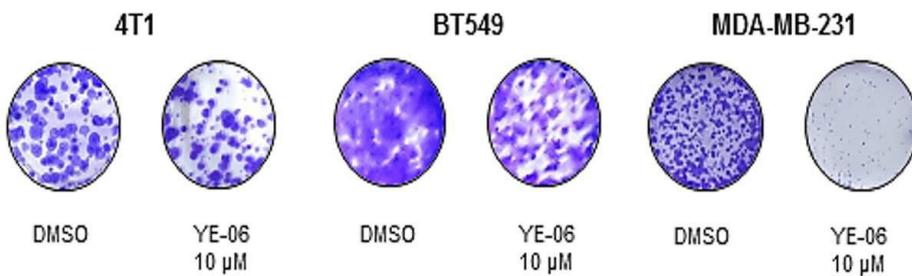
도면1



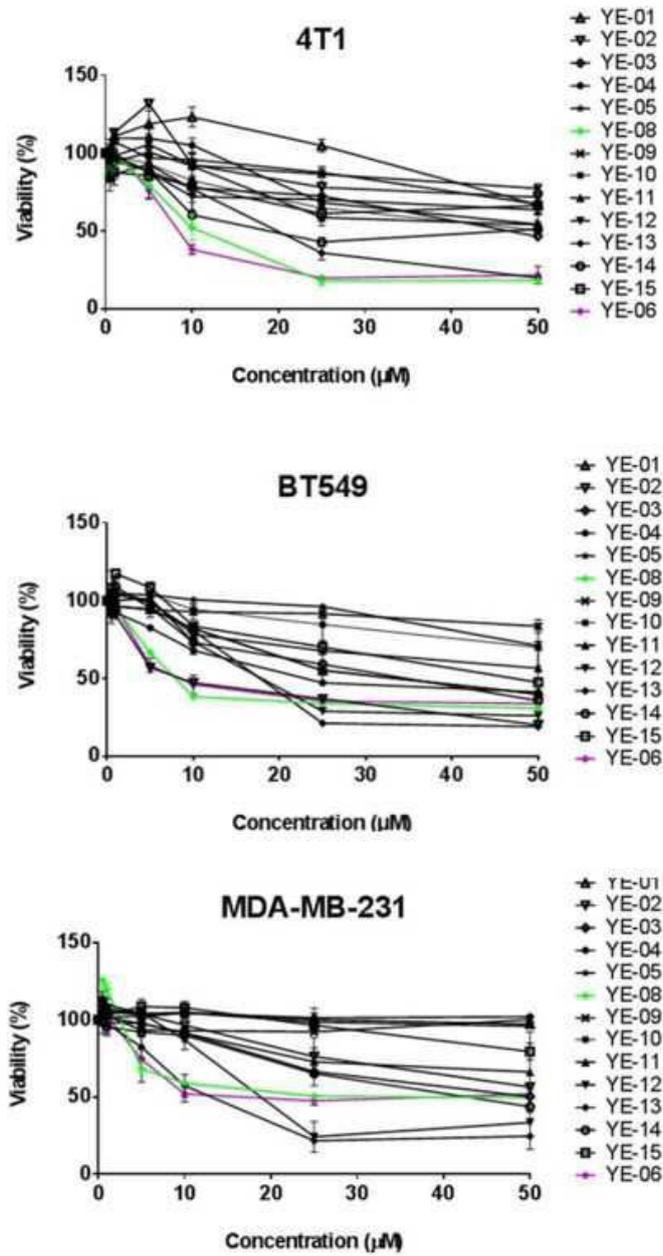
도면2a



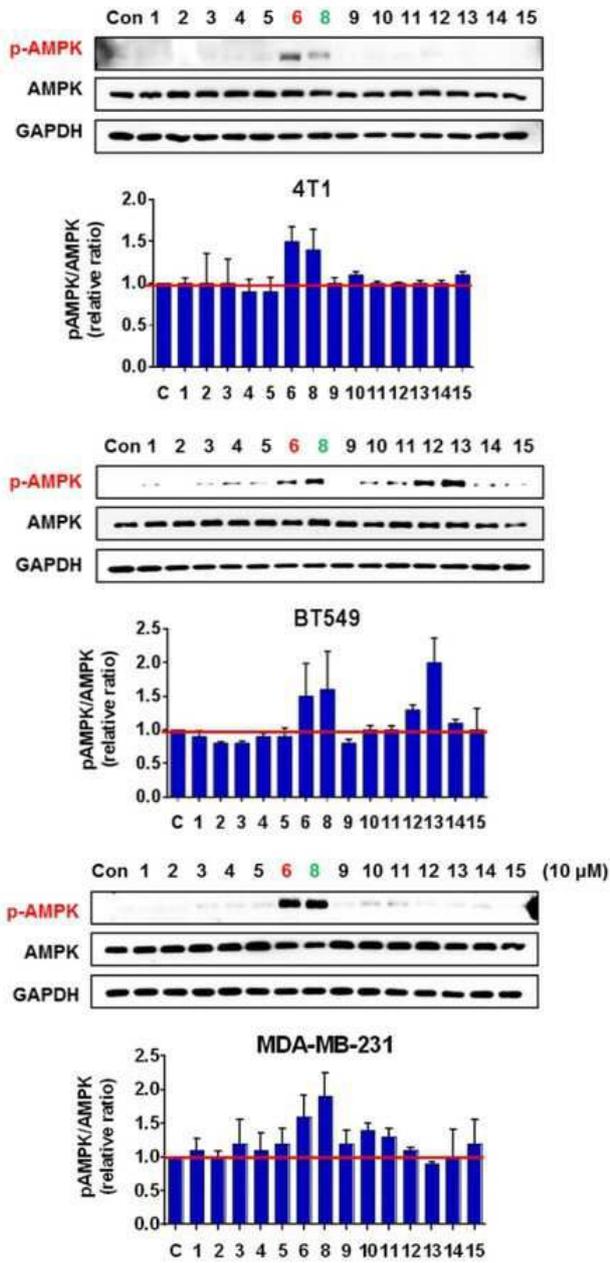
도면2b



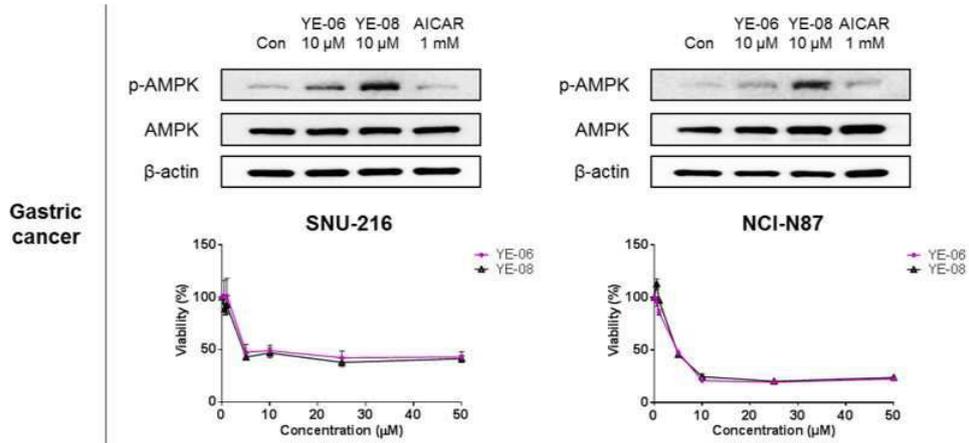
도면3a



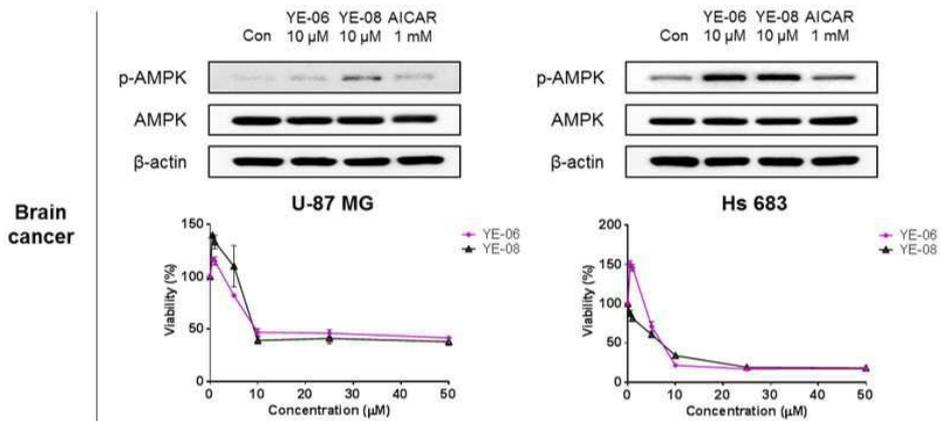
도면3b



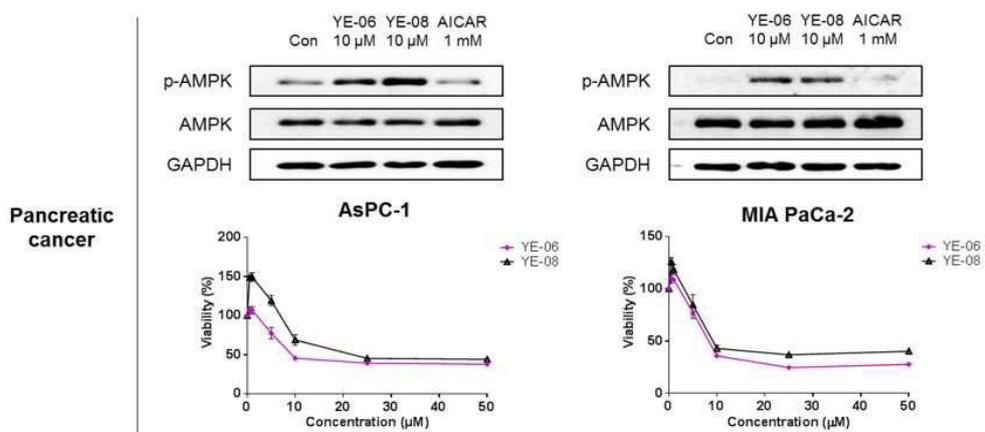
도면4a



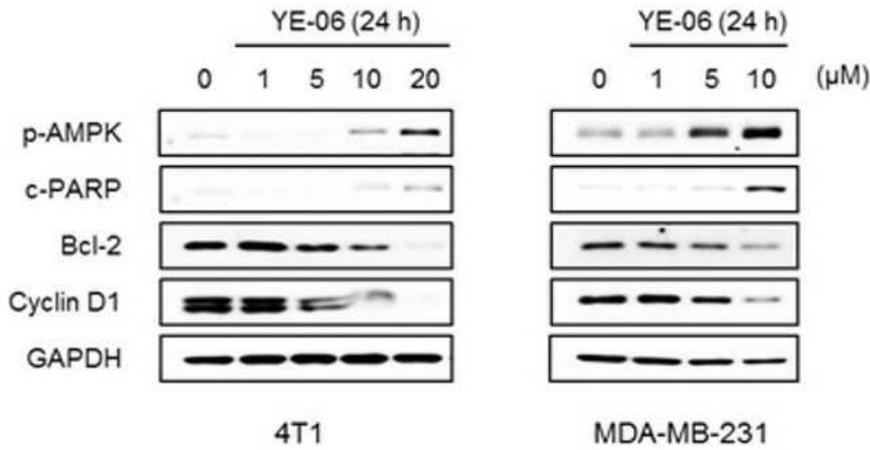
도면4b



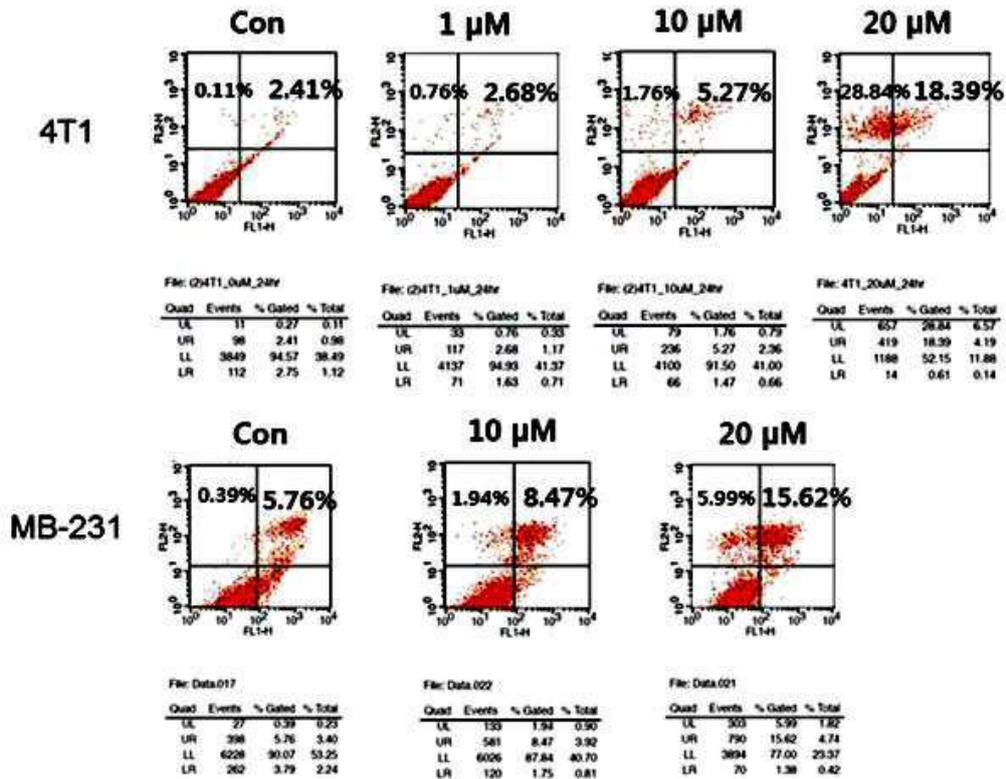
도면4c



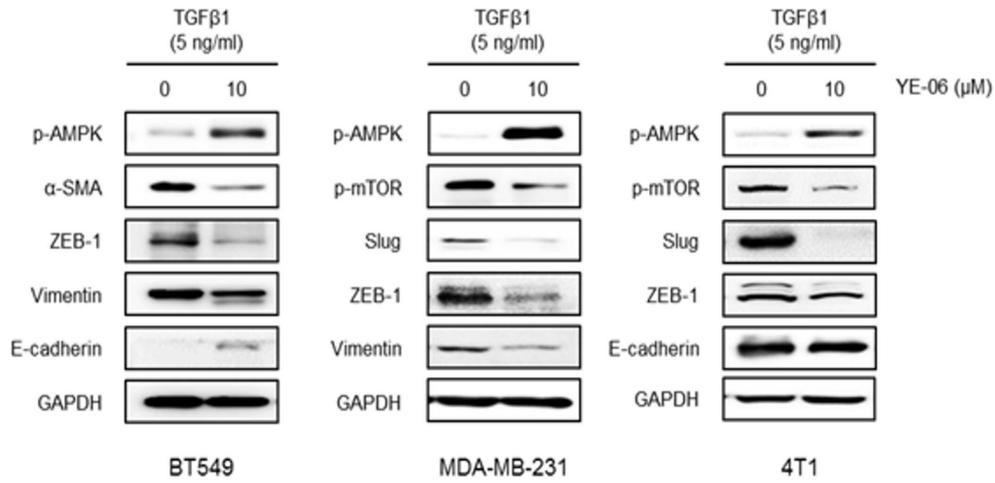
도면5



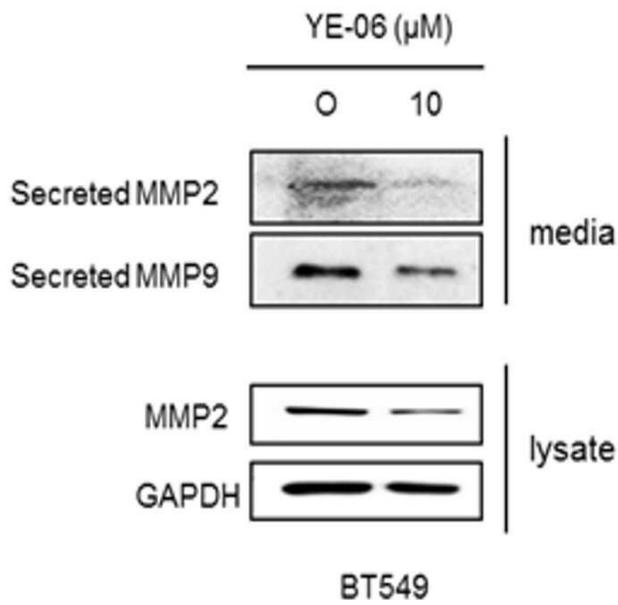
도면6



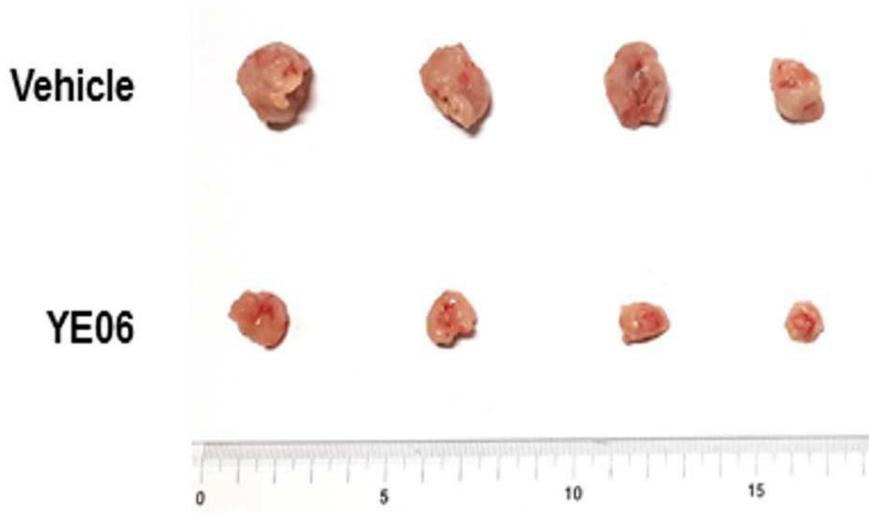
도면7a



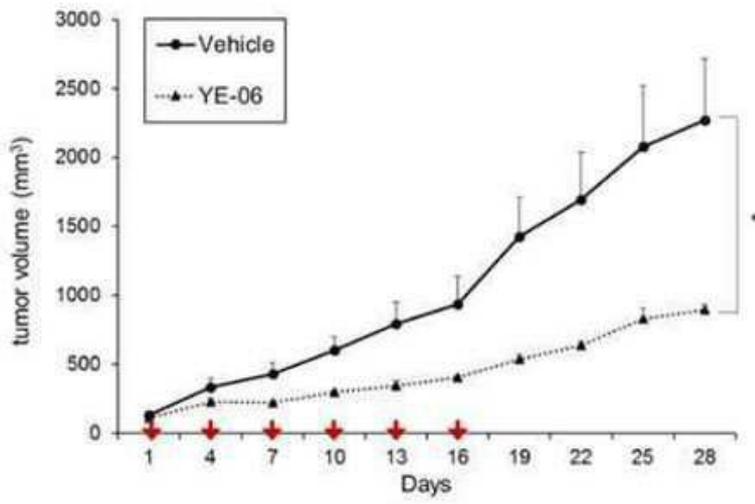
도면7b



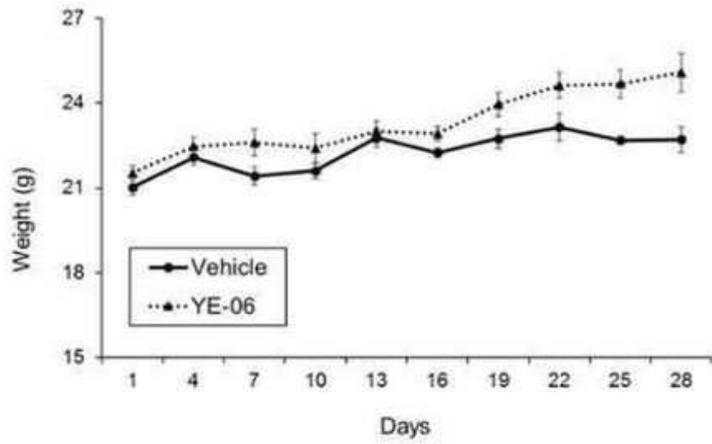
도면8a



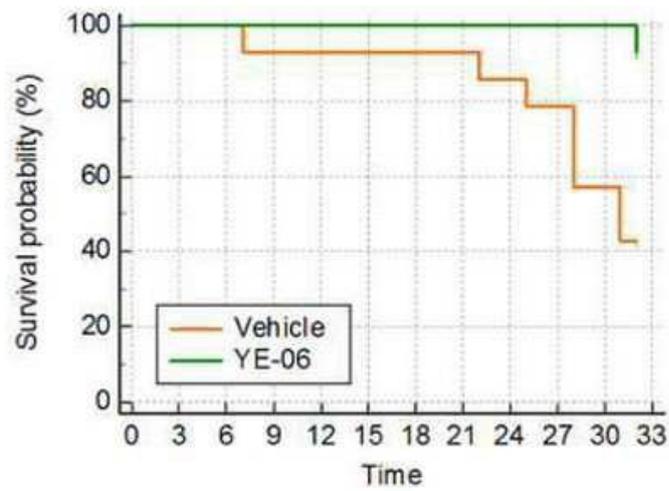
도면8b



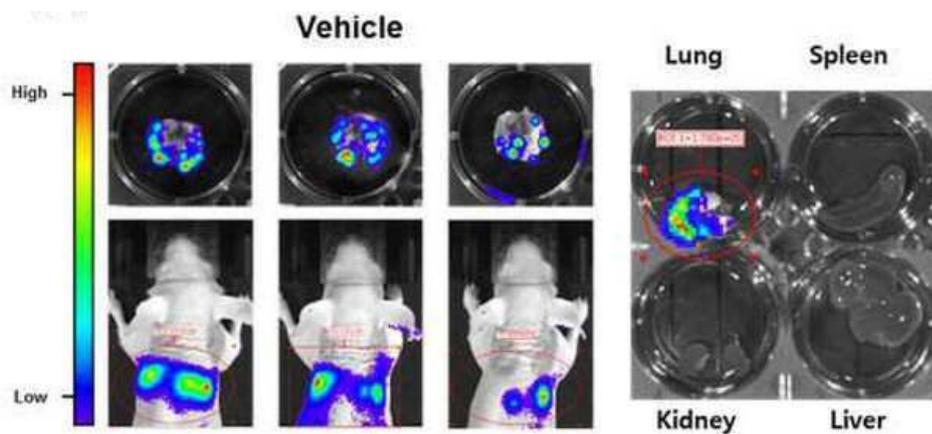
도면8c



도면8d



도면9a



도면9b

