

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0044773
(43) 공개일자 2012년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 237/12 (2006.01) C07C 233/51 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01) A61K 47/16 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0106253
(22) 출원일자 2010년10월28일
심사청구일자 2010년10월28일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)
(72) 발명자
이상엽
서울특별시 서대문구 증가로19길 7 (북가좌동)
곽진영
대전광역시 중구 오류동 33-33 라온펠리스 102동 1204호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

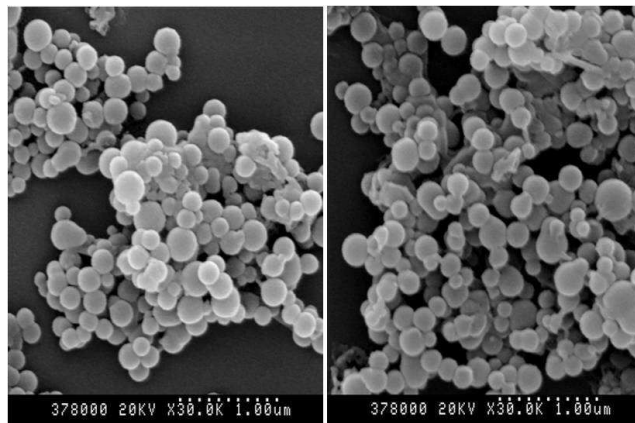
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 생모방 분자 및 이를 포함하는 자기 조립체

(57) 요약

본 발명의 생모방 분자는 분자구조 내에 펩타이드 결합을 지니고 있으며 기존의 물질과는 다른 하이드록시 작용기를 양 끝에 지니고 있어 친수성이 우수하고, 구형으로 자기 조립성을 가지므로 약물 전달체 또는 무기재료의 주형 등 여러 응용분야에 적용할 수 있다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

권순일

서울특별시 도봉구 방학로11길 10, 한화아파트 10
2동 201호 (방학동)

안성준

경기도 용인시 기흥구 사은로126번길 33, 신창아파
트 205동 304호 (보라동)

권태근

서울특별시 송파구 올림픽로 135, 201동 401호 (잠
실동, 리센츠)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KOSEF 2007-8-1158

부처명 과학기술부

연구사업명 생체적합성 소재 및 바이오프로브 원천기술개발사업

연구과제명 나노프로브 기반 테라헤르쯔/광학 다중생체영상 시스템 개발

주관기관 연세대학교 산학협력단

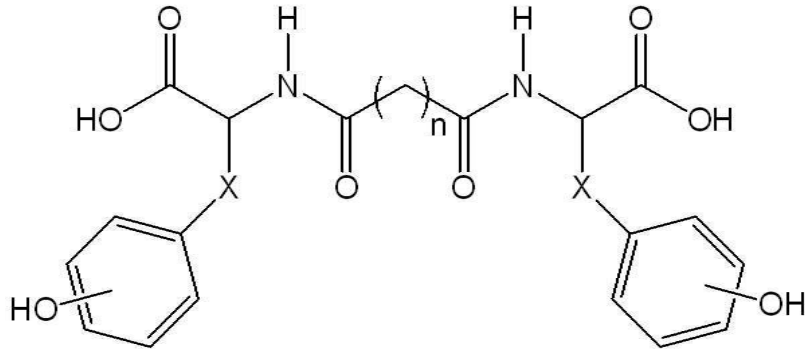
연구기간 2008.09.01 ~ 2009.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

X는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기를 나타내고,

n은 1 내지 12의 정수를 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

n은 5 내지 9인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

X는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 2의 알킬렌기를 나타내는 화합물

청구항 4

제 1 항에 있어서,

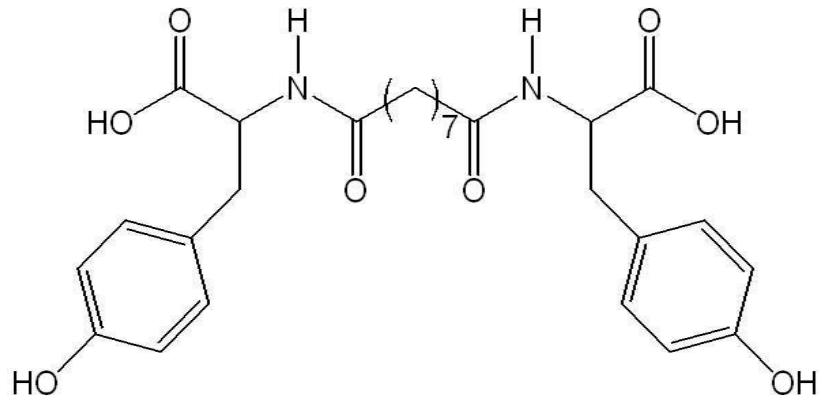
페닐기에 치환된 하이드록시기는 파라 위치에서 치환된 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2인 화합물인 화합물.

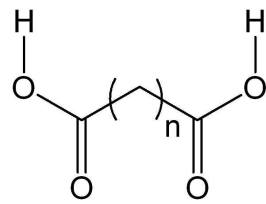
[화학식 2]



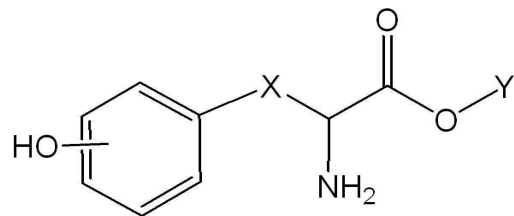
청구항 6

하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물의 염과 반응시켜 반응물을 수득하는 제 1 단계;
상기 제 1 단계의 반응물을 탈보호화하는 제 2 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법:

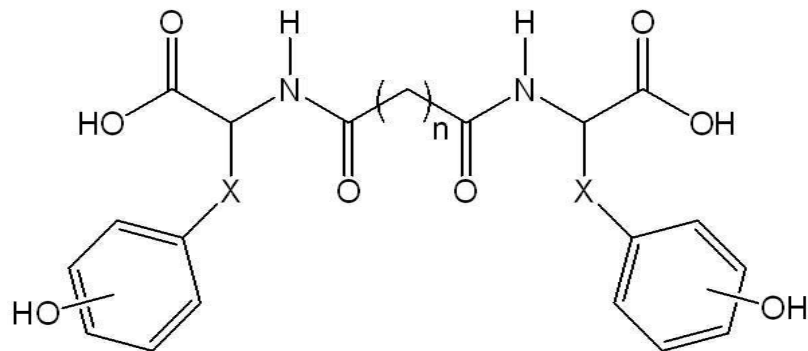
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 1]



상기 식에서,

X 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기를 나타내고,

n은 1 내지 12의 정수를 나타내며,

Y는 보호기를 나타낸다.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

화학식 4의 화합물의 염은 p-톨루엔설포네이트 염인 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서,

제 1 단계는 카보디이미드 화합물의 존재 하에 수행되는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

카보디이미드 화합물은 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDAC)인 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

제 1 단계는 추가로 N-하이드록시벤조트리아졸 (hydroxybenzotriazole; HOBt) 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (1-Hydroxy-7-azabenzotriazole; HOAt), 설포-N-하이드록시숙신이미드(Sulfo-NHS) 및 N-하이드록시숙신이미드(NHS)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 커플링제의 존재 하에 수행되는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 11

제 6 항에 있어서,

제 1 단계의 반응을 건조시키는 단계를 추가로 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

건조시키는 단계는 동결 건조 및 진공 건조하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 13

제 1 항의 화학식 1의 화합물이 자기 조립되어 형성된 자기 조립체.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

자기 조립체의 형상은 구형인 자기 조립체.

청구항 15

제 13 항의 자기 조립체를 포함하는 약물전달체.

청구항 16

제 13 항의 자기 조립체를 포함하는 무기 재료용 주형.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약물 전달체 및 무기재료의 주형으로 사용할 수 있는 생모방 분자, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 자기 조립체에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 자기조립성을 가진 물질들은 나노 크기의 장치들의 고안에 큰 장점이 있다. 특히 생물계에서는 자기 조립성을 가진 여러 가지 물질들이 있으며, 대표적으로는 펩타이드의 자기조립을 예로 들 수 있다.

[0003] 한편, 인위적으로 만든 구조 내에 펩타이드구조를 지니는 물질인 생모방 분자인 비스(*N*-R-아미도글리실글리신)-1,7-헵탄 디카복실레이트가 알려져 있다. 상기 생모방 분자는 서로 다른 pH조건에서 서로 다른 모양으로 자기 조립하는 성질이 있다. 낮은 pH인 pH4에서는 결정형 튜블(crystalline tubule) 형태로 자기조립을 하고, 상대적으로 높은 pH인 pH8에서는 헬리칼 리본(helical ribbon)형태로 자기조립을 한다.

[0004] 생모방 분자의 카복실산의 탈양성산화 정도는 최종 자기조립의 형태를 결정한다. 이러한 자기조립성질을 이용하여 생모방 분자내에 포함된 아미노산의 특징을 이용하면 생무기화반응으로의 응용이 가능하다(*J. Phys. Chem. B, Vol. 104, No. 15, 2000*), (*J. Nanosci. Nanotechnol. 2007, Vol. 7, No. 7*), (*J. AM. CHEM. SOC. 9 VOL. 129, NO. 10, 2007*).

[0005] 그러나 상기 생모방 분자는 자기 조립성이 부족하였다. 따라서, 종래의 생모방 분자와 달리 친수성을 가지고 상이한 자기 조립성을 가지는 생모방 분자의 합성이 요구되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 이에, 본 발명자들은 생모방 분자에 친수성을 부여하여 자기조립성을 향상시킨 생모방 분자를 연구한 결과 분자 구조 내에 펩타이드 결합을 지니고 있으며 기존의 물질과는 다른 하이드록시 작용기를 양 끝에 가지고 있는 생모방 분자가 자기 조립성을 가지는 것을 알게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 분자구조 내에 펩타이드 결합을 지니고 있으며 기존의 물질과는 다른 하이드록시 작용기를 양 끝에 가지고 있는 생모방 분자를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 생모방 분자의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 생모방 분자의 자기 조립체를 제공하는 것이다.

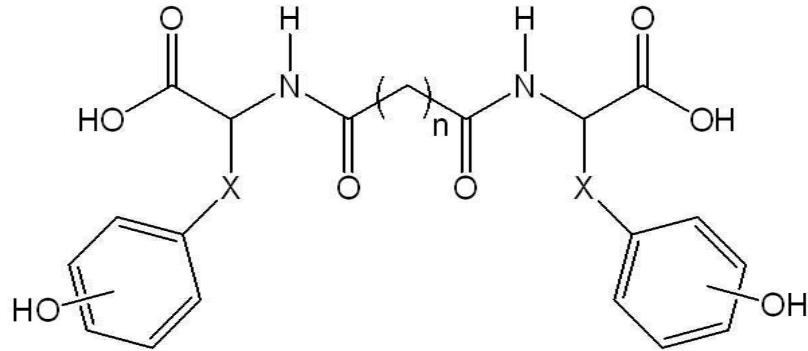
[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 자기 조립체를 포함하는 약물 전달체 및 무기 재료용 주형을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위한,

[0012] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 상기 식에서,

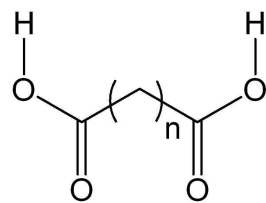
[0016] X 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기를 나타내고,

[0017] n은 1 내지 12의 정수를 나타낸다.

[0018] 본 발명은 또한 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물의 염과 반응시켜 반응물을 수득하는 제 1 단계;

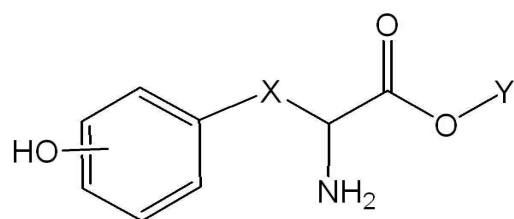
[0019] 상기 제 1 단계의 반응물을 탈보호화하는 제 2 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0020] [화학식 3]



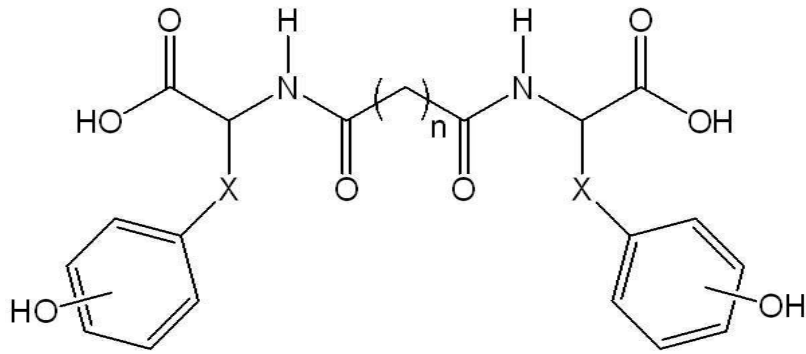
[0021]

[0022] [화학식 4]



[0023]

[0024] [화학식 1]



[0025]

[0026] 상기 식에서,

[0027] X 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기를 나타내고,

[0028] n은 1 내지 12의 정수를 나타내며,

[0029] Y는 보호기를 나타낸다.

[0030] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물이 자기 조립되어 형성된 자기 조립체, 이를 포함하는 약물 전달체 및 무기 재료의 주형에 관한 것이다.

발명의 효과

[0031] 본 발명의 생모방 분자는 분자구조 내에 펩타이드 결합을 지니고 있으며 기존의 물질과는 다른 하이드록시 작용기를 양 끝에 지니고 있어 친수성이 우수하고, 구형으로 자기 조립성을 가지므로 약물 전달체 또는 무기재료의 주형 등 여러 응용분야에 적용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1 은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 생모방 분자의 적외선분광기 측정 결과를 도시한 그래프이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 생모방 분자의 가시광선 분광기 측정 결과를 도시한 그래프이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 생모방 분자의 핵자기 공명 분광법 측정 결과를 도시한 그래프이다.

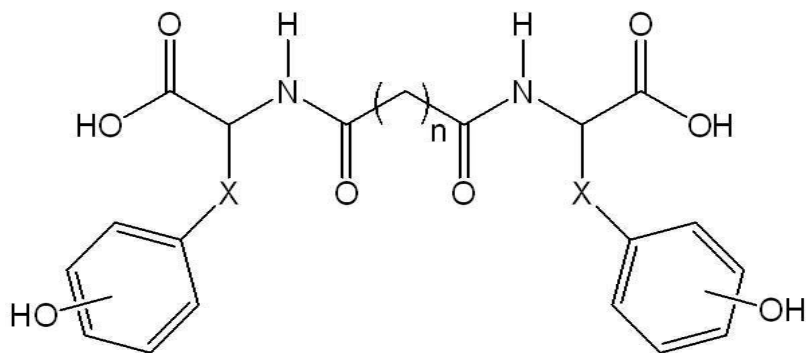
도 4는 본 발명에 따른 생모방 분자의 자기 조립성을 확인하기 위한 전자주사현미경 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

[0034] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0035] [화학식 1]



[0036]

[0037] 상기 식에서,

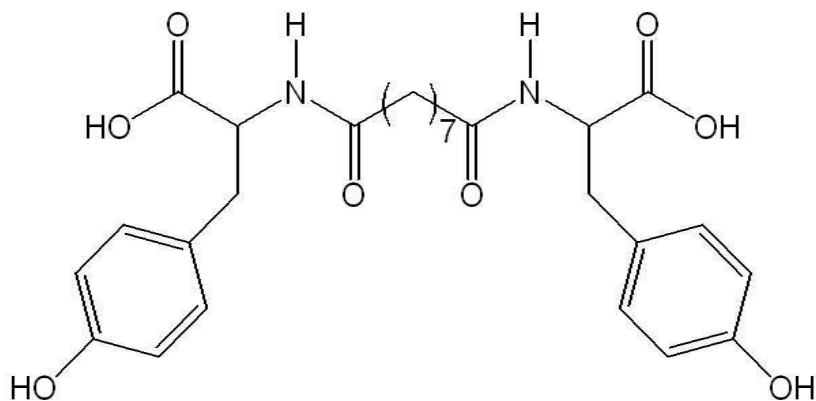
[0038] X 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기를 나타내고,

[0039] n은 1 내지 12의 정수를 나타낸다.

[0040] 상기 식에서 n은 5 내지 9이고, X는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 2의 알킬렌기를 나타내며, 페닐기에 치환된 하이드록시기는 파라 위치에서 치환된 화합물이 바람직하다.

[0041] 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2인 화합물인 것이 바람직하다.

[0042] [화학식 2]

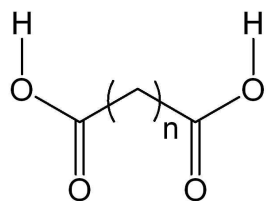


[0043]

[0044] 본 발명은 또한 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물의 염과 반응시켜 반응물을 수득하는 제 1 단계;

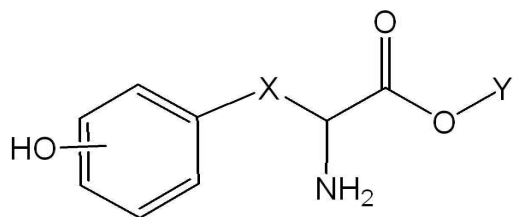
[0045] 상기 제 1 단계의 반응물을 탈보호화하는 제 2 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0046] [화학식 3]



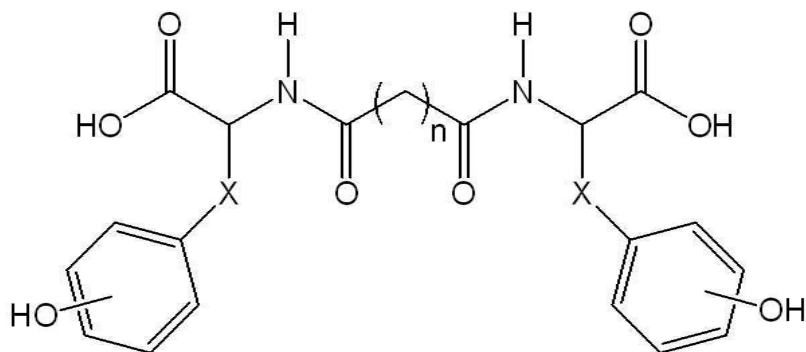
[0047]

[0048] [화학식 4]



[0049]

[0050] [화학식 1]



[0051]

[0052] 상기 식에서,

[0053] X 는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬렌기를 나타내고,

[0054] n은 1 내지 12의 정수를 나타내며,

[0055] Y는 보호기를 나타낸다.

[0056] 상기 식에서 n은 5 내지 9이고, X는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 2의 알킬렌기를 나타내며, 페닐기에 치환된 하이드록시기는 파라 위치에서 치환되는 화합물이 바람직하다.

[0057] 또한 상기 식에서 보호기 Y는 벤질기인 화합물을 사용할 수 있으나, 당업계에서 카르복시기의 보호기로 알려진 메틸기, t-부틸기, 실릴기, 또는 옥사졸린기 등을 제한 없이 사용할 수 있다.

[0058] 상기 화학식 4의 화합물의 염은 하기 p-톨루엔설퍼네이트 염을 사용할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0059] 또한 상기 제 1 단계는 카보디이미드 화합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 카보디이미드 화합물은 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDAC)를 사용할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0060] 상기 제 1 단계는 반응 수율 및 부반응을 억제하기 위하여 추가로 N-하이드록시벤조트리아졸(hydroxybenzotriazole; HOBT) 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸(1-Hydroxy-7-azabenzotriazole; HOAt), 설퍼-N-하이드록시숙신이미드(Sulfo-NHS) 및 N-하이드록시숙신이미드(NHS)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 커플링제의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0061] 한편 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법은 제 2 단계를 수행하기 전에 제 1 단계의 반응물을 건조시키는 단계를 추가로 포함하는 것이 바람직하다.

[0062] 상기 건조 단계는 동결 건조기를 사용하여 동결 건조하는 단계 및 진공 오븐에서 50 내지 90℃에서 건조하는 단

계를 포함할 수 있다.

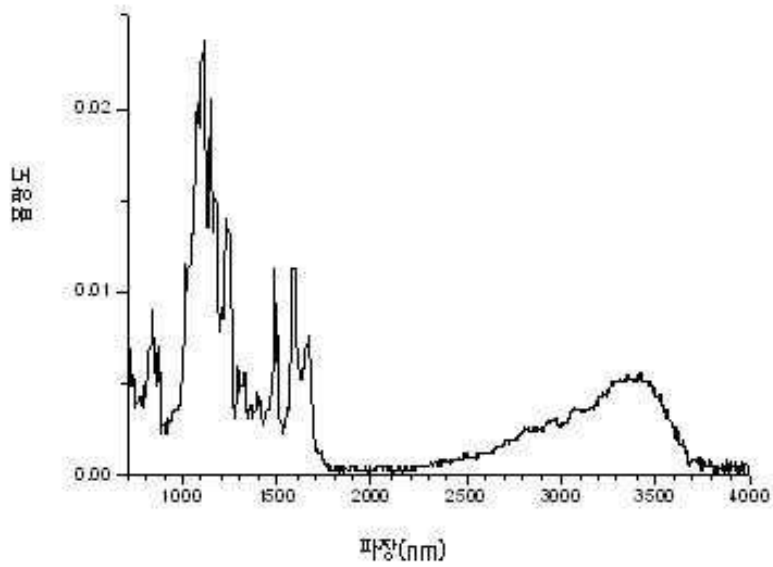
- [0063] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 제조방법의 제 2 단계는 보호기 Y를 탈보호화 하는 단계이다. 구체적으로 보호기가 메틸기 또는 t-부틸기인 경우 산 또는 염기처리를 수행하고, 벤질기인 경우 염기성 가수분해를 수행하며, 실릴기인 경우 산 또는 염기처리하거나 유기금속계 반응제를 사용하고, 옥사졸린의 경우 고온의 강산을 처리하여 수행할 수 있다.
- [0064] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물이 자기 조립되어 형성된 자기 조립체에 관한 것이다.
- [0065] 상기 자기 조립체는 종래의 생모방 분자와 상이하게 분자구조 내에 펩타이드 구조 및 양 말단에 하이드록시기를 가지므로 친수성이 우수하고, 구형 형상으로 자기 조립하는 성질을 가진다.
- [0066] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 상기 자기 조립체를 포함하는 약물전달체 및 무기 재료용 주형에 관한 것이다.
- [0067] 본 발명의 구형의 자기 조립체는 중앙에 기공을 가지게 되며, 이를 이용하면 기공 내부에 약물 또는 기타 다양한 시약 및 물질을 담지할 수 있다. 약물이 담지된 입자의 경우 약물 전달체로 활용이 가능하다.
- [0068] 아울러 표면에 노출된 하이드록시는 은 이온과 반응성을 가지고 있어 은 이온을 환원 시켜 은 나노 입자로 만드는 성질을 갖는다. 이러한 성질을 이용하면 구형의 자기 조립체를 만든 후 AgCl_2 수용액과 반응 시키고, 표면 환원을 위해서 온도를 40°C 정도로 가열하여 주면 표면에서 선택적인 은 이온의 환원이 일어나게 되어 구형의 은 입자를 제조하는 주형으로 사용될 수 있다.
- [0069] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시 예를 제시하나, 하기 실시 예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시 예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 기술서 상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당 업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속함은 당연한 것이다.
- [0070] <실시예 1> L-티로신(L-Tyrosine) 과 아젤라산(azelaic acid)의 EDC/NHS, 염기성 가수분해(base hydrolysis), 산처리(acidification) 반응을 이용한 생모방 분자의 합성
- [0071] EDC/NHS 반응에 사용되는 HOBT 0.65g과 탄소 7개가 기본 골격을 이루고 양 말단에 반응성이 좋은 카르복실산이 붙어있는 구조인 아젤라산(azelaic acid) 0.5g을 디메틸포름아마이드(DMF) 100mL에 녹였다. 상기 용액을 얼음 배스(Ice bath) 내에서 교반하며, EDAC 0.92g을 클로로포름에 녹인 용액과 혼합하였다. 한 시간 반응시킨 다음에, L-티로신 벤질에스테르 p-톨루엔설포네이트 염을 메탄올에 녹인 용액을 섞어주고 바로 촉매 역할을 하는 트리에틸아민(TEA)를 0.67mL 추가하였다. 30분을 반응시킨 뒤 하루 정도 냉장 보관하였다. 냉장 보관한 용액을 동결건조기를 이용하여 건조시키고 다시 이를 정도 냉장 보관하였다. 냉장 보관하면 바늘 형태의 침전물이 형성되는데 이를 여과하고 불순물을 씻어내기 위해 아세톤으로 세척하였다. 아세톤 세척이 끝난 중간체는 진공 오븐에서 70°C 로 건조시켰다. 건조하여 얻어진 중간체를 다시 DMF 80mL에 녹이고 교반하며 80°C 정도까지 가열하였다. 가열 후 탈보호화 과정인 염기성 가수분해(base hydrolysis)를 위하여 0.1N NaOH 수용액을 넣고 반응을 수행하였다. 반응이 끝나면 상온까지 용액을 시킨 뒤에 1N HCl 수용액을 넣고 산 처리(acidification)반응을 수행하였다. 반응이 끝난 용액을 이를 정도 냉장 보관한 후에 동결건조기를 사용하여 건조를 시켰다. 건조 직후에 침전물이 형성되는 것을 관찰하고, 상기 용액을 여과하고 불순물을 씻어내기 위해 아세톤으로 세척하였다. 아세톤으로 세척하여 얻어낸 물질을 진공 오븐에서 70°C 로 건조시키면 아젤라산 골격의 양끝에 카르복실산과 L-티로신의 작용기를 가지는 생모방 분자가 합성되었다.
- [0072] 합성된 생모방 분자는 적외선 분광기, 자외선-가시광선 분광기, 핵자기공명 분광법을 이용하여 화학식 2에 제시된 분자 구조와 일치함을 알 수 있었다(도 1,2,3).
- [0073] <실시예 2> 생모방 분자의 자기조립 특성
- [0074] 상기 실시예 1에서 제조한 생모방 분자는 소량의 물에 녹이면 자기조립을 통해 구형입자를 형성하고 이후 원심분리기를 이용하여 형성된 물질을 전자주사현미경으로 관찰하면 합성된 생모방 분자가 구형으로 자기 조립되어

있음을 알 수 있었다(도 4).

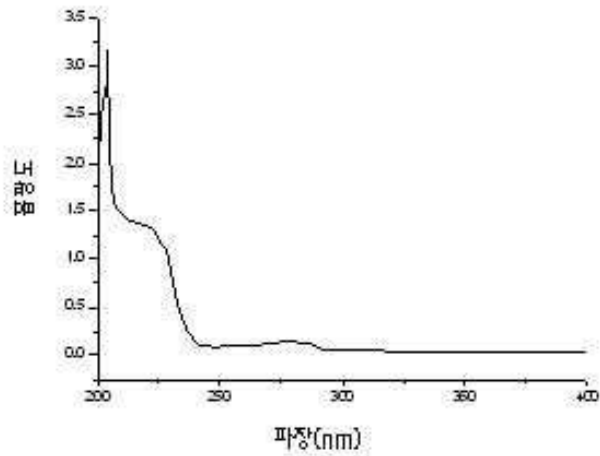
[0075] 도 4 에 나타난 바와 같이, 합성된 생모방 분자는 200~300nm 크기의 구형으로 합성됨을 알 수 있었다

도면

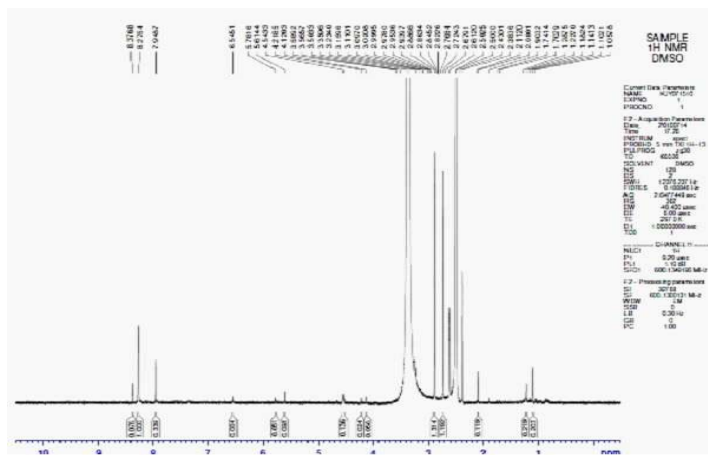
도면1



도면2



도면3



도면4

