



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월31일  
(11) 등록번호 10-2380606  
(24) 등록일자 2022년03월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/575 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/575 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2019-0030310  
(22) 출원일자 2019년03월18일  
심사청구일자 2020년03월03일  
(65) 공개번호 10-2020-0110858  
(43) 공개일자 2020년09월28일  
(56) 선행기술조사문헌  
Arch. Pharm. Res., 1995, Vol.18, No.1,  
pp.60-61.\*  
US20080207578 A1\*  
KR1020070039407 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
세종대학교산학협력단  
서울특별시 광진구 능동로 209 (군자동, 세종대학교)  
재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단  
대구광역시 동구 동내로 88 (동내동, 커뮤니케이션센터)  
(72) 발명자  
이상협  
서울특별시 강남구 삼성로 151, 11동 1001호(대치동, 선경아파트)  
김영천  
서울특별시 광진구 천호대로102길 49(군자동)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인리체

전체 청구항 수 : 총 2 항

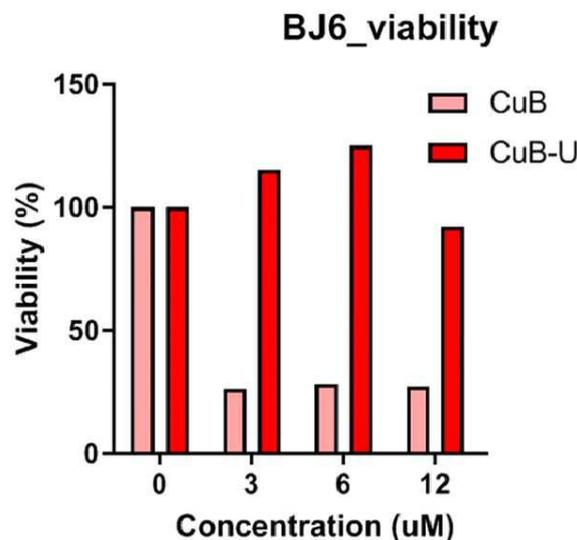
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 암의 예방 또는 치료용 의약 조성물

(57) 요약

본 발명은 특정 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함함으로써, 우수한 항암 활성을 나타내고, 정상 세포에 대해서는 독성을 나타내지 않는 암의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(72) 발명자

**최다은**

서울특별시 노원구 섭발로 265, 14동 1003호(중계동, 강남,롯데,상아아파트)

**전용현**

대구광역시 수성구 청수로 214, 1511동 107호(황금동, 캐슬골드파크5단지)

**김상균**

대구광역시 동구 경안로 822, 203동 603호(각산동, 각산 푸르지오 2단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2015K2A2A2001928
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	한중협력연구사업
연구과제명	Citrullus 속 에서의 쿠쿠비테신생합성 경로 규명
기 여 율	1/1
과제수행기관명	세종대학교 산학협력단
연구기간	2015.07.01 ~ 2017.06.30

---

**명세서**

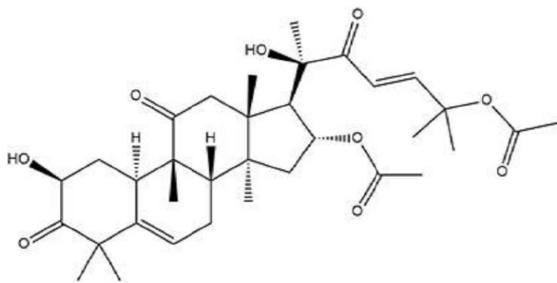
**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 있어서,

상기 암은 신경아세포종 및 전립선암으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 의약 조성물:

[화학식 1]



**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 인간 투여용인 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

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

**배경 기술**

[0003] 암은 세계적으로 높은 사망률을 보이고 있으며, 서구 사회에서는 심혈관 질환 다음으로 가장 일반적인 사망 원인이다. 특히, 인구의 고령화와 더불어 흡연 인구의 증가 및 대기 오염으로 인해 폐암이 증가하고 있으며, 식생활이 서구화되어 고지방식의 섭취가 일반화되고, 환경 오염 물질의 급격한 증가, 음주량의 증가 등으로 대장암, 유방암, 전립선암 등이 지속적으로 증가하는 추세에 있다. 이러한 실정에서 암의 조기 예방 및 치료를 가능하게 하여 인간 건강의 증진, 건강한 삶의 질 향상 및 인류 보건 증진에 기여할 수 있는 항암 물질의 창출이 절실히 요구되고 있다.

[0004] 한편, 암의 치료 방법은 암조직을 세포 수준에서 체내로부터 제거하는 데 있다. 현재의 암 치료방법은 외과요법, 방사선요법, 화학요법 등으로 나뉜다. 외과요법은 암을 조직 수준에서 체내로부터 제거하는 것으로서, 가장 합리적이지만 세포 수준에서 보면 주위의 조직 속에 침윤하거나 림프선에 전이해 있는 현미경적 병소를 완전히 제거하는 것은 힘든 문제점이 있다. 그러므로 조기암 또는 병소가 일부에 국한되어 있는 암(병기가 1기 또는 2기인 암)에 대해서는 외과요법이 매우 효과적이지만, 어느 정도 진행된 3기의 암인 경우에는 외과요법뿐 아니라 방사선요법이나 화학요법을 병용할 필요가 있다.

[0005] 방사선요법, 화학요법은 3기 이후의 진행암 또는 말기암에 주로 쓰이나, 후두암, 자궁경부암에서는 1기의 암이라도 방사선요법만으로 완치되므로 방사선요법이 제일 우선시 되고 있다. 특히, 후두암에서는 성대의 기능을 보존하기 위하여 1기에는 방사선요법만을 하고, 2기에는 방사선요법에 부분수술 또는 화학요법을 병용하는 수가 있다. 또, 폐암 중 소세포암은 종래부터 외과요법으로 시술하여도 예후가 좋지 않았는데, 지금은 화학요법을 우선으로 하며 방사선요법을 병용하는 경우가 많다. 이 요법에 의해 최근에는 근소하나마 5년 생존율을 상승시킬 수 있게 되었다. 이상과 같이 암 치료법은 조기암을 제외하고는 어느 것이나 안전하다고 말하기 어려우며, 상기의 외과요법, 방사선요법 및 화학요법들은 모두 정상세포들에게도 영향을 주어 심각한 부작용을 초래하는 문제가 있다.

[0006] 따라서 보다 안전하고, 치료 효과가 높은 대체적인 암치료 방법이 요구되고 있다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

[0008] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1538264호

**발명의 내용**

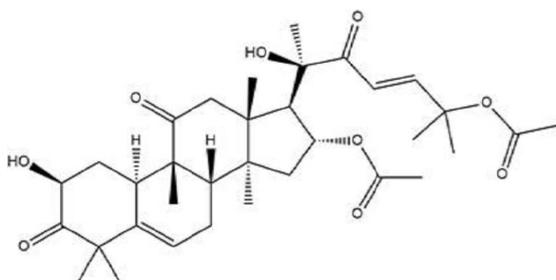
**해결하려는 과제**

[0009] 본 발명은 암세포 특이적 사멸을 유도할 수 있는 암의 예방 또는 치료용 의약 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0011] 1. 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 의약 조성물:

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 2. 위 1에 있어서, 상기 암은 신경교종, 신경아세포종, 췌장암, 전립선암, 유방암, 갑상선암, 신장암, 대장암, 간암 및 난소암으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 조성물.

[0015] 3. 위 1에 있어서, 상기 암은 난소암 또는 유방암인 조성물.

[0016] 4. 위 1에 있어서, 상기 조성물은 인간 투여용인 조성물.

**발명의 효과**

[0018] 본 발명의 조성물은 항암 활성이 우수하다.

[0019] 본 발명의 조성물은 정상 세포에 대한 독성이 매우 적다.

**도면의 간단한 설명**

[0021] 도 1 내지 3은 화학식 1의 화합물의 항암 활성을 나타낸 것이다.

도 4는 화학식 1의 화합물이 정상 세포에 대해 독성을 갖지 않음을 나타낸 것이다.

도 5는 화학식 1의 화합물 처리시의 웨스턴블롯 분석 결과이다.

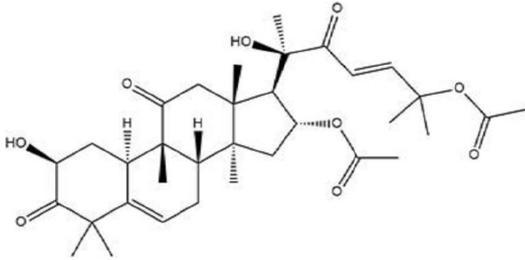
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0022] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[0024] 본 발명은 암의 예방 또는 치료용 의약 조성물에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 의약 조성물은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0026] [화학식 1]



[0027]

[0028] 상기 화학식 1의 화합물은 정상 세포에는 독성을 나타내지 않으면서 암세포주만 특이적으로 사멸을 유도할 수 있어, 부작용이 적은 항암제로서 활용될 수 있다.

[0029] 본 발명에 있어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 여기서 언급한 화합물들에서 발견되는 특정 치환체에 의존하는 비교적 비독성 산 및 염기로 제조된 활성 화합물의 염들을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 산성 기능성을 포함할 때, 염기(base) 부가 염들은 충분한 양의 원하는 염기, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예들은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물들은 상대적으로 염기성 기능성을 포함할 때, 산성 부가 염들은 충분한 양의 원하는 산, 순수한 또는 적당한 비활성(inert) 용매로 그러한 화합물들의 중성 형태를 접촉하여 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산성 부가 염의 예들은 초산, 프로피온산, 이소부틸산, 옥살릭산(oxalic), 마레익(maleic), 말로닉(malonic), 안식향산, 숙신산, 수버릭(suberic), 푸마릭(fumaric), 만데릭(mandelic), 프탈릭(phthalic), 벤젠설포닉(benzenesulfonic), p-톨릴설포닉(tolylsulfonic), 구연산, 주석산, 메탄술포닉(methanesulfonic), 및 그 유사체를 포함하는 상대적으로 비독성 유기산에서 유래한 염들 뿐만 아니라, 염화수소, 브롬화 수소, 질산, 탄산, 일수소탄산(monohydrogencarbonic), 인산(phosphoric), 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화 수소 또는 아인산(phosphorous acid) 및 그 유사체를 포함한다. 또한 알긴네이트(arginate)와 그 유사체와 같은 아미노산의 염 및 글루쿠로닉(glucuronic) 또는 갈락투노릭(galactunoric) 산들과 그 유사체와 같은 유기산의 유사체를 포함한다(예를 들어, Berge 등 (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19). 본 발명의 일부 특정한 화합물들은 화합물들을 염기성 또는 산성 부가(addition) 염들로 전환하게 하는 염기성 및 산성 기능성 모두를 갖는다. 염들의 다른 예들은 본 발명이 속한 분야에서 공지된 문헌들, 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18theds., Mack Publishing, Easton PA (1990) 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)에 개시되어 있다.

[0030] 본 발명의 조성물의 예방 또는 치료 대상인 암은 당 분야에 공지된 모든 암일 수 있으며, 예를 들면, 폐암(소세포 폐암 및 비소세포 폐암 포함), 대장암, 결장암, 직장암, 유방암, 전립선암, 방광암, 혈액암, 백혈병, 골수성 백혈병, 림프종, 자궁경부암(cervical carcinoma), 골육종(osteosarcoma), 교아종(glioblastoma), 흑색종(melanoma), 췌장암, 위암, 간암, 신장암, 담낭암, 담도암, 식도암, 난소암, 신경아세포종(neuroblastoma), 신경교종, 갑상선암 등을 포함하는, 암(cancer), 종양형성증(neoplasia), 또는 종양(tumor)이고, 구체적으로는 신경교종, 신경아세포종, 췌장암, 전립선암, 유방암, 갑상선암, 신장암, 대장암, 간암, 난소암 등일 수 있으며, 보다 구체적으로는 난소암 또는 유방암일 수 있다.

[0031] 본 발명의 조성물에 따라 치료될 적합한 개체는 포유동물 개체를 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 인간, 개(canine), 고양이과동물(feline), 소(bovine), 염소(caprine), 말(equine), 양(ovine), 돼지(porcine), 설치류(rodents), 토끼목(lagomorphs), 영장류(primates) 등을 포함하고, 자궁 내의(in utero) 포유동물을 포함하고, 구체적으로는 인간일 수 있다. 개체는 양쪽 성(性) 모두 일 수 있고 발생(development)의 임의의 단계일 수 있다.

[0032] 본 발명에 따른 화합물은 임의의 적합한 경로에 의하여 이러한 경로에 적당한 약학 조성물의 형태, 그리고 의도

된 치료를 위하여 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여로 일반적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/체중kg/일이고, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 30 mg/kg/일이다. 나이, 중, 및 치료될 질병 또는 상태(condition)에 따라 이 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 적합할 수 있다. 다른 경우에는, 여전히 더 큰 투여량이 해로운 부작용없이 사용될 수 있다. 더 큰 투여량은 하루 동안 투여를 위하여, 여러 작은 투여량으로 분할될 수 있다. 적절한 투여량을 결정하기 위한 방법들이 본 발명이 속한 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000이 이용될 수 있다.

- [0033] 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음과 같이 투여될 수 있다.
- [0034] 본 발명에 따른 화합물은 구강으로 투여될 수 있으며, 구강은 연하(swallowing)를 포함하는 개념이다. 구강 투여에 의하여 본 발명의 화합물이 위장관(gastrointestinal tract)에 들어가거나, 예를 들어, 구강(buccal) 또는 설하(sublingual) 투여와 같이, 입으로부터 혈류로 직접적으로 흡수될 수 있다.
- [0035] 구강 투여를 위한 적합한 조성물은 고형상, 액상, 겔(gel), 또는 파우더 형상일 수 있으며, 정제(tablet), 로젠지(lozenge), 캡슐(capsule), 과립제, 산제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [0036] 구강 투여를 위한 조성물은 선택적으로 장용 코팅(enteric coating)될 수 있으며, 장용 코팅을 통하여 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출을 나타낼 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 구강 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된(modified) 방출 패턴을 가진 제형일 수 있다.
- [0037] 액체 제형은 용액, 시럽 및 현탁액을 포함할 수 있으며, 이러한 액상 조성물은 연질 또는 경질 캡슐 내에 함유된 형태일 수 있다. 이러한 제형은 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌글리콜, 셀룰로오스, 또는 오일(oil)을 포함할 수 있다. 상기 제형은 또한 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.
- [0038] 정제(tablet) 제형에서, 활성 성분인 약물의 양은 정제 총 중량 대비 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 50 중량%로 존재할 수 있다. 또한, 정제는 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 더욱 일반적으로 제형의 약 2 중량% 내지 약 25 중량%를 포함하는 붕해제를 함유할 수 있다. 붕해제의 예로는 유당, 전분, 소디움스타치글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로스소디움(croscarmellose sodium), 말토덱스트린 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0039] 정제로 제조하기 위해 포함되는 적합한 활택제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량% 양으로 존재할 수 있고, 탈크(talc), 이산화규소, 스테아린산, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등이 활택제로 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.
- [0040] 정제로 제조하기 위한 결합제(binder)로는 젤라틴, 폴리에틸렌글리콜, 당(sugar), 검(gum), 녹말(starch), 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등이 사용될 수 있으며, 정제로 제조하기 위한 적합한 희석제로는 만니톨, 자일리톨, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 녹말(starch), 미결정셀룰로오스 등이 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 첨가제들의 종류에 한정되는 것은 아니다.
- [0041] 선택적으로 정제에 포함될 수 있는 가용화제는 정제 총 중량 대비 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량% 양이 사용될 수 있고, 예를 들어, 폴리소르베이트, 소듐 라우릴설페이트, 소듐 도데실설페이트, 프로필렌 카보네이트, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 디메틸이소소르비드, 폴리옥시에틸렌글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유, HCORTM(Nikkol), 올레일에스테르, 젤루시어(Gelucire™), 카프릴릭/카프릴산 모노/디글리세리드, 소르비탄지방산에스테르, 솔루톨HSTM 등이 본 발명에 따른 약학 조성물에 사용될 수 있으나, 본 발명은 이러한 가용화제의 구체적 종류에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] 본 발명에 따른 화합물은 혈류, 근육, 또는 내장 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 방법은 정맥내(intravenous), 근육내(intra-muscular), 피하 동맥내(subcutaneous intraarterial), 복강내(intraperitoneal), 척추강내(intrathecal), 두개내(intracranial) 주사 등을 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 (바늘 및 바늘 없는 주사기를 포함하는) 주사기(injector) 및 주입 방법(infusion method)을 포함한다.
- [0043] 비경구 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.

- [0044] 대부분의 비경구 제형은 액상 조성물이며, 이러한 액상 조성물은 본 발명에 따른 약효 성분, 염, 완충제, 등장화제 등을 포함하는 수용액이다.
- [0045] 비경구 제형은 또한 건조된 형태(예를 들어, 동결 건조) 또는 멸균 비-수용액으로서 제조될 수 있다. 이들 제형은 멸균수(sterile water)와 같은 적합한 비히클(vehicle)과 함께 사용될 수 있다. 용해도 증강제(solubility-enhancing agents) 또한 비경구 용액의 제조에 사용될 수 있다.
- [0046] 본 발명에 따른 화합물은 피부 또는 경피로 국소적으로 투여될 수 있다. 이 국소 투여를 위한 제형은 로션, 용액, 크림, 젤, 하이드로젤, 연고, 폼(foam), 임플란트(implant), 패치 등을 포함한다. 국소 투여 제형을 위한 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 알코올, 미네랄 오일, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜 등을 포함할 수 있다. 국소 투여는 또한 전기천공법(electroporation), 이온도입법(iontophoresis), 음파영동(phonophoresis) 등에 의하여 수행될 수 있다.
- [0047] 국소 투여를 위한 조성물은 즉시 또는 변형된 방출 패턴을 가진 제형일 수 있으며, 변형된 방출 패턴은 지연된(delayed) 또는 지속된(sustained) 방출 패턴일 수 있다.
- [0048] 질병 또는 상태의 적절한 치료 또는 예방을 위한 의약 조성물의 제조 방법은 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, Handbook of Pharmaceutical Excipients (7th ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3rd ed.), Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (1978) 등에 기재된 바에 따라, 약학적으로 허용 가능한 담체, 운반체, 첨가제들 등을 본 발명에 따른 화합물과 적절히 혼합하여 본 발명의 목적을 위한 의약 조성물을 제조할 수 있다.
- [0049] 본 발명에 따른 화합물은 단독 또는 다른 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)과 조합하여 암의 예방 또는 치료를 위하여 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 및 다른 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)(들)은 동시에(동일한 제형 또는 분리된 제형으로) 또는 연속적으로 투여될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 의약 조성물은 본 발명에 따른 화합물 이외의 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)을 더 포함할 수 있다.
- [0051] 상기 하나 이상의 추가적인 약학적 활성 화합물(pharmaceutically active compound)은 항암제이다. 예를 들어, 항암제는 EGFR 키나아제 억제제, MEK 억제제, VEGFR 억제제, 항-VEGFR2 항체, KDR 항체, AKT 억제제, PDK-1 억제제, PI3K 억제제, c-kit/Kdr 타이로신 키나아제 억제제, Bcr-Ab1 타이로신 키나아제 억제제, VEGFR2 억제제, PDGFR-베타 억제제, KIT 억제제, Flt3 타이로신 키나아제 억제제, PDGF 수용체 집단 억제제(PDGF receptor family inhibitor), Flt3 타이로신 키나아제 억제제, RET 타이로신 키나아제 수용체 집단 억제제(RET tyrosine kinase receptor family inhibitor), VEGF-3 수용체 길항제, Raf 단백질 키나아제 집단 억제제(Raf protein kinase family inhibitor), 혈관 신생 억제제(angiogenesis inhibitor), Erb2 억제제, mTOR 억제제, IGF-1R 항체, NFkB 억제제, 프로테아좀 억제제, 화학요법제(chemotherapy agent), 또는 포도당 환원제(glucose reduction agent)이다.
- [0052] 보다 구체적인 예를 들면 질소 머스타드, 클로말부실(chlorambucil), 사이클로포스포미드(사이토산(cytosine)), 이소프라마이드(ifosfamide), 멜팔란(melphalan), 티프테파(thiotepe) 및 부설판(busulfan)을 포함하는 알킬화제; 메토트렉세이트(methotrexate), 5-플루오로우라실, 사이토신 아라비노사이드(ara-C), 5-아자시디딘, 6-메트캅토프린, 6-티오구아닌, 및 블루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate)를 포함하는 항대사제; 토독소루비신(todoxorubicin)(아드리아마이신(adriamycin)), 다우노루비신(daunorubicin), 닥티노마이신(dactinomycin), 블레오마이신(bleomycin), 미토마이신(mitomycin) C, 플리카마이신(plicamycin), 이다루비신(idarubicin), 및 미톡산트론(mitoxantrone)을 포함하는 항암성 항생제; 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈데신(vindesine), 에톱사이드(etoposide), 및 테니포사이드(teniposide)를 포함하는 빈카알카로이드 및 에피도필록독신제; 카르머스틴(carmustine), 로머스틴(lomustine), 세머스틴(semustine) 및 스트렙토조신(streptozocin)을 포함하는 니트로소우레아; 다크라바진(Dacrabazine), 핵사메틸멜라민, 하이드록시우레아, 미토탄 프로카바진(mitotane procabazine), 시스플라틴(cisplatin), 시스플라시티늄(cisplatinum) 및 카르보플라틴(carboplatin)을 포함하는 합성 약제; 코르티코스테로이드류(코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸 프레드니솔론 및 덱사메타손(dexamethasone)), 에스트로겐류(디에틸스티베스테롤(diethylstilbestrol), 에스트라디올(estradiol), 에스테르화 에스트로겐류, 접

합 에스트로겐, 클로로티아스넨(chlorotiasnene), 프로게스틴류(메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 하이드록시 프로게스테론 카프로에이트, 메게스테롤(megestrol) 아세테이트), 항에스트로젠류(타목시펜(tamoxifen)), 아로마스타제(aromastase) 억제제(아미노글루테티미드(aminoglutethimide)), 안드로겐류(테스토스테론 프로피오네이트(testosterone propionate), 메틸테스토스테론, 플루옥시메스테론(fluxymesterone), 데스톨락톤(testolactone)), 항안드로젠류(플루타미드(flutamide)), LHRH 유사체(루프롤이드(leuprolide) 아세테이트), 및 전립선 암용 내분비물(케토코나졸(ketoconazole))을 포함하는 액성 치료제를 예시할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0054] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.

[0056] **실시예**

[0057] 화학식 1의 화합물은 수박에서 분리 정제하였다. 암세포주는 ATCC (American Type Culture Collection)에서 구매하였다. 암세포주의 종류는 하기 표 1과 같다.

**표 1**

[0059]

Cell line	Origin	Cell line	Origin
AsPC1	Pancreatic cancer	BHT101	Thyroid cancer
PANC-1	Pancreatic cancer	CAK1	Kidney cancer
BxPC3	Pancreatic cancer	HT29	Colon cancer
BE2C	Neuroblastoma	Huh-7	Liver cancer
PC3	Prostate cancer	MDA-MB231	Breast cancer
T47D	Breast cancer	SKOV3	Ovary cancer
BCPAP	Thyroid cancer	U87MG	Glioma
CAL62	Thyroid cancer	BJ6	Human fibroblast cell

[0061] **항암 활성 평가**

[0062] 각 항암 세포주를 96 well plate 에 5000 cells/well 농도로 분주한 후 24 시간 동안 배양기에서 pre-culture한 후 파바세인을 농도별로 처리하여 48 시간 동안 배양기에서 배양하였다. 이후 배양액을 대상으로 CCK-8 assay 방법을 적용한 후 microplate reader를 이용하여 450 nm 에서의 흡광도를 측정하여 항암 활성을 평가하였다.

[0063] 도 1 내지 3을 참조하면, 화학식 1의 화합물은 다양한 암종의 다양한 세포주에 대하여 항암 활성을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0065] **정상 세포 무독성 평가**

[0066] 정상세포로는 BJ6(human fibroblasts) 세포를 사용하였으며 이는 ATCC(American Type Culture Collection)에서 구매하였다. 대조군으로는 쿠쿠르비타신 B(cucurbitacin B)를 사용하였다.

[0067] 정상 세포주(BJ6)를 96 well plate 에 5000 cells/well 농도로 분주한 후 24 시간 동안 배양기에서 pre-culture 한 후 파바세인과 CuB (cucurbitacin B)를 농도별로 처리하여 48 시간 동안 배양기에서 배양하였다. 이후 배양액을 대상으로 CCK-8 assay 방법을 적용한 후 microplate reader를 이용하여 450 nm에서의 흡광도를 측정하여 독성을 평가하였다.

[0068] 도 4를 참조하면, 쿠쿠르비타신 B는 BJ6 세포에 대하여 높은 독성을 나타내지만, 화학식 1의 화합물은 거의 독성을 나타내지 않는 것을 확인할 수 있다.

[0070] **항암 메커니즘 확인**

[0071] BCPAP 세포주에 화학식 1의 화합물을 농도별로 48시간동안 처리한 후에 수득한 단백질을 이용하여 웨스턴 블롯 분석(Western blot assay)을 실시하였다

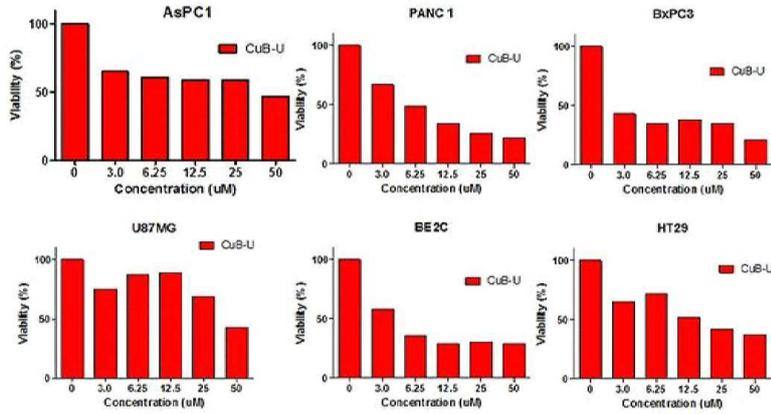
[0072] 웨스턴 블롯 분석에서 caspase 3, PARP, phospho-AKT(p-AKT), phospho-ERK(p-ERK), β-actin의 발현을 비교하였고, 그 결과는 도 5에 나타내었다.

[0073] 도 5를 참조하면, caspase-3 dependent apoptosis pathway가 유도되어 항암 활성이 나타난 것임을 확인할 수

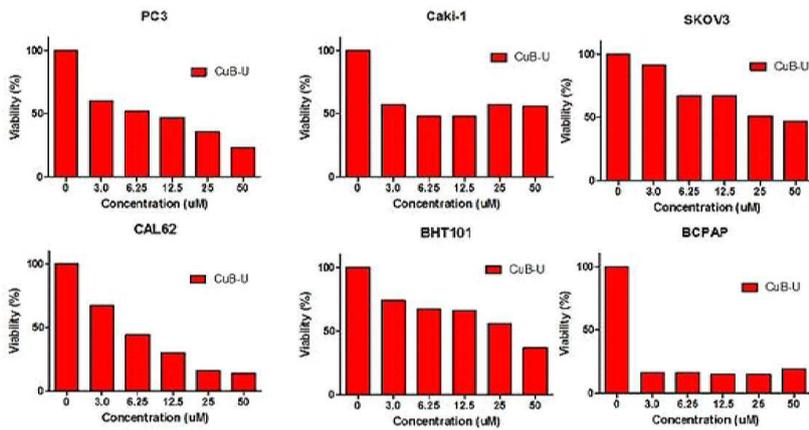
있고, AKT pathway 억제 효능도 일부 확인되었다.

도면

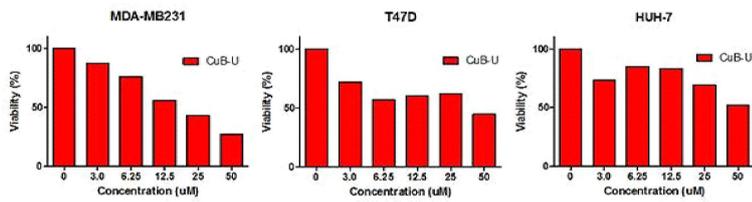
도면1



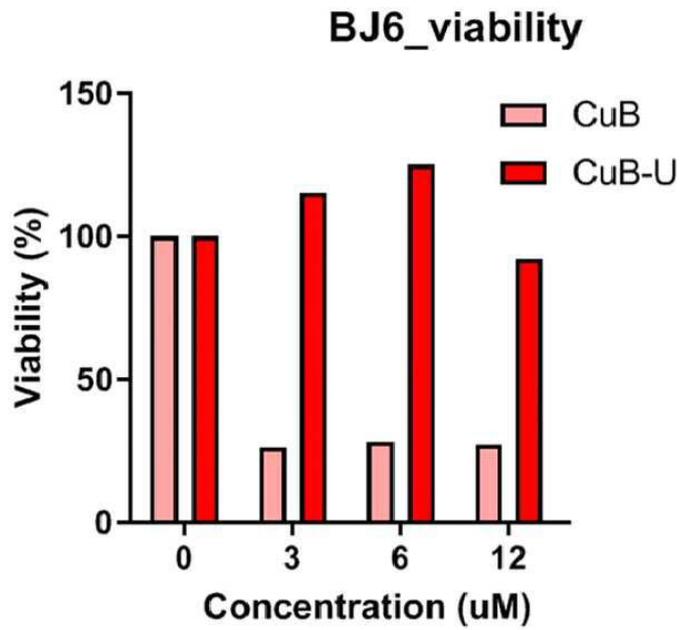
도면2



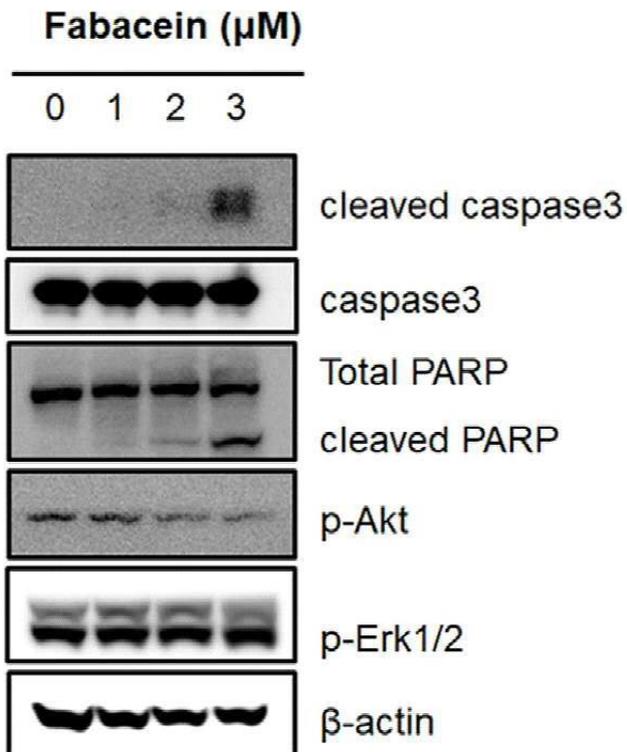
도면3



도면4



도면5



**Cancer cell: BCPAP**  
**At 18h post-treatment**  
**10% FBS, 24h post-treatment**