



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0047513
(43) 공개일자 2012년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 49/84 (2006.01) C07C 45/72 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0109112
(22) 출원일자 2010년11월04일
심사청구일자 2010년11월04일

(71) 출원인
건국대학교 산학협력단
서울특별시 광진구 아차산로 263 (화양동, 건국대학교)
(72) 발명자
임용호
서울특별시 서초구 서초1동 1609-5 두진아파트 1-404
이영한
서울특별시 성동구 응봉동 100번지 대림1차아파트 11동 1202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이은철

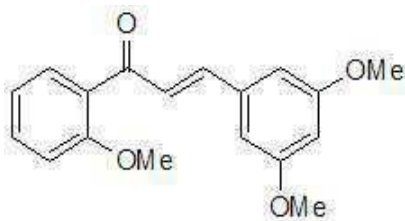
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 NF-κB의 활성을 억제하는 칼콘 유도체

(57) 요약

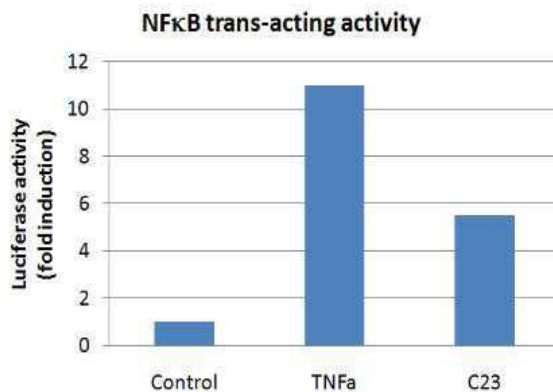
본 발명은 NF-κB의 활성을 억제하는 칼콘 유도체에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 하기의 화학식 1로 표시되며 중앙피사인자 알파(TNF-α)에 의해 유도되는 NF-κB의 활성을 억제함으로써 이와 관련된 질병의 예방 또는 치료용 조성물로 사용될 수 있는 신규한 칼콘 유도체 2,3',5'-트리메톡시칼콘 및 그의 제조방법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다.

[화학식 1]



본 발명의 2,3',5'-트리메톡시칼콘 화합물은 염증반응을 조절하는 중요 전사인자인 NF-κB의 활성을 억제시켜 생체 염증반응계의 초기 경로 및 과정을 조절함으로써 암을 포함하는 다양한 병리학적 질병을 예방하고 치료할 수 있는 약학조성물 또는 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도3



(72) 발명자
고동수
서울특별시 성북구 하월곡동 2동 23-1

신순영
서울특별시 광진구 아차산로70길 61, 현대아파트
501동 1504호 (광장동)

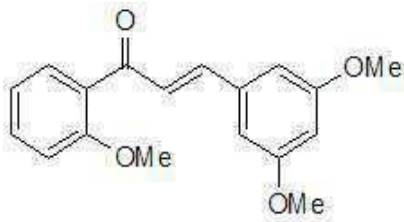
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 20080401034052
부처명 농촌진흥청
연구사업명 바이오그린 21 사업
연구과제명 폴리페놀의 생물전환기술의 실용화
주관기관 건국대학교 산학협력단
연구기간 2010.01.01 ~ 2010.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기의 화학식 1로 표시되는 칼콘 유도체 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염.

[화학식 1]



청구항 2

상기 화학식 1로 표시되는 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 NF-κB의 활성을 억제함으로써 질병을 예방하거나 치료하는 것을 특징으로 하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 NF-κB는 종양괴사인자 알파(TNF-α)에 의해 유도되는 것을 특징으로 하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 2항에 있어서,

상기 질병은 암, 자가면역 질환, 과다반응성 염증, 혈관질환 및 알츠하이머로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 암은 유방암, 대장암, 위암, 전립선암, 신장암, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암, 췌장암, 혈액암, 비소세포폐암, 갑상선암, 급성임파구성 백혈병 및 바이러스에 의한 종양으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 자가면역 질환은 아토피, 알레르기, 루프스 및 관절염으로 이뤄지는 군으로부터 선택된 1 이상의 질병인 것을 특징으로 하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

상기 화학식 1로 표시되는 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는

건강기능식품.

청구항 9

상기의 화학식 1로 표시되는 2,3',5'-트리메톡시칼콘의 제조방법에 있어서,

- (1) 2-메톡시아세토펜과 3,5-디메톡시벤즈알데하이드를 에탄올에 용해시키는 단계;
- (2) 상기 용액에 50% KOH 수용액을 3 ~ 5℃에서 첨가하는 단계;
- (3) 상기 혼합 용액을 15 ~ 30시간 동안 교반한 후에 온도를 3 ~ 5℃로 낮추는 단계;
- (4) 상기 냉각된 용액에 3 N HCl 용액을 첨가하는 중화 단계;
- (5) 상기 수용액을 클로로포름으로 추출하는 단계;
- (6) 상기 추출된 유기층을 분별 깔때기로 분리하고 황산마그네슘으로 제습하는 단계;
- (7) 상기 물을 제거한 혼합물을 감압여과 한 후 여액의 용매를 제거하고, 판 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제하는 단계;

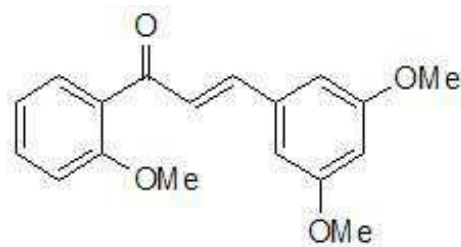
를 포함하는 것을 특징으로 하는 2,3',5'-트리메톡시칼콘의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 NF-κB의 활성을 억제하는 칼콘 유도체에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 하기의 화학식 1로 표시되며 종양괴사인자 알파(TNF-α)에 의해 유도되는 NF-κB의 활성을 억제함으로써 이와 관련된 질병의 예방 또는 치료용 조성물로 사용될 수 있는 신규한 칼콘 유도체 2,3',5'-트리메톡시칼콘 및 그의 제조방법, 이를 함유하는 약학 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다.

[0002] [화학식 1]



[0003]

배경기술

[0004] 대부분 인간의 질병은 병이 일어나는 시기나 진행과정에서 비정상적인 요소와 유전자 발현으로 생성된 물질이 연관되어 발생한다. 일반적으로 이러한 유전자 등은 생물학적이거나 물리학적 과정에서 활동이 없거나 매우 미미한 활동을 한다. 그러나 환경오염의 노출과 같은 명확한 조건에서 이러한 유전자들의 발현은 미리 존재하고 있는 유전적 요소에 의해 기하급수적으로 증가한다. 이와 같은 유전적 요소는 NF-κB(nuclear factor-κB)에 의해 조절되는데, 이는 사이토카인(cytokine), 케모카인(chemokine), 성장인자(growth factor), 접착분자(adhesion molecule), 급성병기단백질(acute phase protein) 등을 발현하는 유전자들의 전사단계를 활성화한다.

[0005] NF-κB는 염증반응과 면역기능, 노화, 종양 등에 관계하는 다양한 신호전달을 조절하는 전사단백질로 초파리에서 포유동물까지 광범위한 유기체에서 확인되었다. 현재까지 알려진 NF-κB의 표적 유전자는 60여개로 다양한 반응들에서 중추적 역할을 하는 것으로 연구되어 있다. 그러므로 NF-κB의 활성을 조절함으로써 여러 반응의 초기 경로 및 과정을 선택적으로 제어하여 질병 치료의 지표로 이용할 수 있다.

[0006] 특히 포유동물에서 NF-κB는 p50(NF-κB1), p52(NF-κB2), p65(Rel-A), c-Rel과 Rel-B의 5종류 단백질로 구성

되어 있고, 대부분 구조적으로 유사한 단백질 군 사이의 결합으로 동중이량체(homodimer)나 이종이량체(heterodimer)로 이루어져 있으며, I κ B(inhibitory κ B)라 불리는 저해성 분자에 의해 불활성화 된 상태로 세포질에 존재한다. I κ B의 인산화와 일련의 분해과정을 통해 NF- κ B는 핵으로 이동되어 표적 유전자의 전사를 야기한다(*Annu Rev Immunol*, 1998, 16, 225). NF- κ B 활성화에 관여하는 인자들은 종양괴사인자 알파(TNF- α , tumor necrosis factor- α), 림포톡신(lymphotoxin)과 인터루킨-1 β (IL-1 β), 각종 세포성장인자(mitogens), 지질다당류(lipopolysaccharide) 등이 있다(*Int Rev Cytol*, 1993, 143, 1).

[0007] 본 발명에서는 외부항원의 감염에 의해 활성화된 염증 신호전달의 리간드 역할을 하는 TNF- α 에 의해 유도되는 NF- κ B의 활성 억제 효과를 조사하였다.

[0008] NF- κ B의 활성화와 불활성화의 적절한 조화는 인체의 항상성을 유지하는데 도움을 주지만 NF- κ B의 과도한 활성화로 인해 염증반응이 시작되면 염증성 프로스타글란딘과 에이코사노이드, 산화질소의 생산이 비정상적으로 증가한다. 이는 인체의 면역반응을 과도하게 지속 시키고 노화와 종양의 발병과 증식, 전이를 유발하며 동맥경화증, 조직이식 숙주반응 등을 포함하는 여러 가지 병리적인 상태와 관련된다(*Neurosci. Lett*, 1997, 225, 61).

[0009] 과도한 면역반응으로 발생하는 질병으로는 아토피, 알레르기, 루프스, 관절염 등 여러 가지 자가면역 질환이 있다. 뿐만 아니라 NF- κ B의 과 발현으로 유도된 염증반응은 노화 과정과도 밀접한 관련이 있다는 보고가 있다(*J. Invest Dermatol*, 2000, 115, 177), (*Ann. N.Y. Acad. Sci*, 2001, 928, 327), (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2001, 98, 10630). 노화 과정에서 발생하는 여러 가지 산화 스트레스는 염증반응을 지속적으로 증폭시켜 여러 조직의 손상을 초래한다. 특히 혈관 내피세포와 평활근 세포에서 두드러지게 나타나는데 이는 염증반응이 주요 혈관질환과 밀접한 관계가 있음을 시사한다(*Lab Invest*, 1993, 68, 499). 혈관 노화의 대표적인 예인 동맥경화증은 NF- κ B의 지속적인 활성화에 의해서 초래되는 만성 염증으로 동맥경화 병소에서도 NF- κ B의 활성이 증가됨이 확인되었다(*Arterioscler. Thromb. vasc. Biol*, 19, 1623). 또한 알츠하이머에서도 면역, 염증 반응이 새로운 원인으로 떠오르고 있다. 알츠하이머의 특징인 아밀로이드 단백질은 NF- κ B의 활성을 가져온다. 그리고 NF- κ B의 활성으로 신경변성과 반응에 관여할 수 있는 여러 가지 유전자의 전사 활성화의 유도에 관한 연구도 있다(*Brain Res*, 1993, 629, 245).

[0010] 최근 들어 암 형성과 전이에 NF- κ B의 활성화가 필수적이라는 연구 결과를 통해 발암과정에서도 NF- κ B가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(*Oncogenic Ras. Science*, 1997, 278, 1812). 또한 NF- κ B의 이상 발현과 조절은 유방암, 비소세포폐암, 갑상선암, 급성임파구성백혈병, 그리고 여러 가지 바이러스에 의한 종양에서 발견된다.

[0011] 그러므로 NF- κ B의 활성을 조절 할 수 있는 화합물을 이용함으로써 위에 나열된 다양한 질병들의 치료뿐만 아니라 치료제의 새로운 선도 물질을 개발할 수 있는 지표로 개발할 수 있다.

[0012] 이에 본 발명자들은 염증 반응 및 암 발달 과정에 중요하게 작용하는 NF- κ B의 활성을 조절하여 각종 염증반응계의 초기 활성 경로를 차단함으로써 암을 포함하는 각종 염증성 질병을 예방하고 치료할 수 있는 효과를 가진 화합물을 찾고자 하였다. 이에, 2,3',5'-트리메톡시칼콘이 대표적 염증성 싸이토카인으로 잘 알려져 있는 TNF- α 에 의해 유도되는 NF- κ B의 전사활성을 조절시킨다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

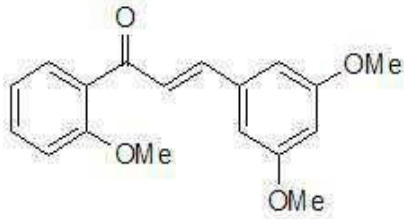
해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 상기의 문제점을 해결하고 상기의 필요성에 의하여 안출된 것으로서, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 TNF- α 에 의해 유도된 NF- κ B의 활성을 조절하는 신규 화합물과 이를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물 및 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기의 화학식 1로 표시되는 칼콘 유도체 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 이의 제조방법을 제공한다.

[0015] [화학식 1]



[0016]

[0017] 본 발명에서 상기 제조방법은 (1) 2-메톡시아세토페논과 3,5-디메톡시벤즈알데하이드를 에탄올에 용해시키는 단계; (2) 상기 용액에 50% KOH 수용액을 3 ~ 5℃에서 첨가하는 단계; (3) 상기 혼합 용액을 15 ~ 30시간 동안 교반한 후에 온도를 3 ~ 5℃로 낮추는 단계; (4) 상기 냉각된 용액에 3 N HCl 용액을 첨가하는 중화 단계; (5) 상기 수용액을 클로로포름으로 추출하는 단계; (6) 상기 추출된 유기층을 분별 깔때기로 분리하고 황산마그네슘으로 제습하는 단계; 및 (7) 상기 물을 제거한 혼합물을 감압여과 한 후 여액의 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제하는 단계를 포함한다.

[0018] 또한 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 건강기능식품을 제공한다.

[0019] 본 발명에 있어서, 상기 질병은 NF-κB의 과다 활성화로 인하여 유발되는 암, 자가면역 질환, 과다반응성 염증, 혈관질환 및 알츠하이머로 이루어진 군 중 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하며, 유방암, 비소세포폐암, 갑상선암, 급성임파구성백혈병, 각종 바이러스에 의한 종양, 아토피, 알레르기, 루프스, 관절염, 동맥경화증 또는 알츠하이머인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0020] 또한, 본 발명에 있어서, 상기 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 NF-κB의 활성을 억제함으로써 상기 질병을 예방 또는 치료하며, 이때, 상기 NF-κB는 종양괴사인자 알파(TNF-α)에 의해 활성화되는 것을 특징으로 한다.

[0021] 또한, 본 발명은 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0022] 본 발명의 2,3',5'-트리메톡시칼콘 화합물은 염증반응을 조절하는 중요 전사인자인 NF-κB의 활성을 억제시켜 생체 염증반응계의 초기 경로 및 과정을 조절함으로써 암을 포함하는 다양한 병리학적 질병을 예방하고 치료할 수 있는 약학조성물 또는 건강기능식품으로 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 Bruker 400 Mhz 핵자기공명분광기로 측정한 2,3',5'-트리메톡시칼콘의 수소핵자기공명스펙트럼(¹H-NMR)이다.

도 2는 Bruker 100 Mhz 핵자기공명분광기로 측정한 2,3',5'-트리메톡시칼콘의 탄소핵자기공명스펙트럼(¹³C-NMR)이다.

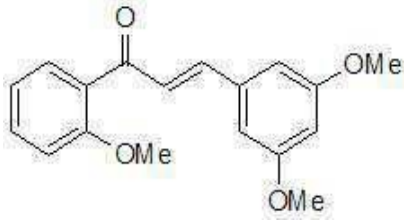
도 3은 본 발명의 칼콘 유도체, 2,3',5'-트리메톡시칼콘을 처리함에 따라 TNF-α 의해 유도된 NF-κB의 활성이 조절되는 효과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0025] 본 발명은 하기의 화학식 1로 표시되는 칼콘 유도체 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0026] [화학식 1]



[0027]

[0028] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 2,3',5'-트리메톡시칼콘의 제조방법을 제공한다.

[0029] 본 발명의 제조방법은 (1) 2-메톡시아세토페논과 3,5-디메톡시벤즈알데하이드를 에탄올에 용해시키는 단계; (2) 상기 용액에 50% KOH 수용액을 3 ~ 5℃에서 첨가하는 단계; (3) 상기 혼합 용액을 15 ~ 30시간 동안 교반한 후에 온도를 3 ~ 5℃로 낮추는 단계; (4) 상기 냉각된 용액에 3 N HCl 용액을 첨가하는 중화 단계; (5) 상기 수용액을 클로로포름으로 추출하는 단계; (6) 상기 추출된 유기층을 분별 깔때기로 분리하고 황산마그네슘으로 제습하는 단계; 및 (7) 상기 물을 제거한 혼합물을 감압여과 한 후 여액의 용매를 제거하고, 관 크로마토그래피를 이용하여 분리 정제하는 단계를 포함한다.

[0030] 본 발명의 신규 칼콘 유도체인 2,3',5'-트리메톡시칼콘은 NF-κB의 지속적인 활성 증가에 의해 발생하는 과도한 염증반응과 면역반응으로 인한 각종 질병을 예방 또는 치료하는 효과를 갖는다. 상기 질병은 NF-κB의 과다 활성으로 인하여 유발되는 암, 자가면역 질환 및 과다반응성 염증으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하며, 유방암, 비소세포폐암, 갑상선암, 급성임파구성백혈병, 각종 바이러스에 의한 종양, 아토피, 알레르기, 루프스, 관절염, 동맥경화증 또는 알츠하이머인 것이 바람직하나 이에 한정되지 아니한다.

[0031] 특히, 본 발명의 2,3',5'-트리메톡시칼콘은 종양괴사인자 알파(TNF-α)에 의해 유도되는 NF-κB의 활성을 탁월하게 조절하는 효과가 있음이 확인되었다.

[0032] 따라서 본 발명은 상기 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하며, 상기 질병은 암, 자가면역 질환 및 과다반응성 염증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 질병인 것이 바람직하다.

[0033] 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 바람직하게는 대장암, 위암, 전립선암, 유방암, 신장암, 간암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암, 췌장암, 혈액암 등의 예방 또는 치료에 사용될 수 있으며 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0034] 본 발명의 조성물에 포함되는 화학식 1의 화합물은 또한 이의 염의 형태로도 사용될 수 있으며, 이러한 염은 약제학적으로나 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산과의 산 부가 염을 포함한다. 적합한 무기산으로는, 예를 들면 염산, 황산 등의 할로젠산 또는 인산이 있다. 적합한 유기산으로는, 예를 들면 카르복실산, 포스폰산, 술폰산, 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루탐산, 아스파르트산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산 등이 있다.

[0035] 본 발명의 조성물은 상기한 화학식 1의 화합물 또는 이들의 화합물 이외에 약리학적으로나 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제를 추가로 포함할 수 있다.

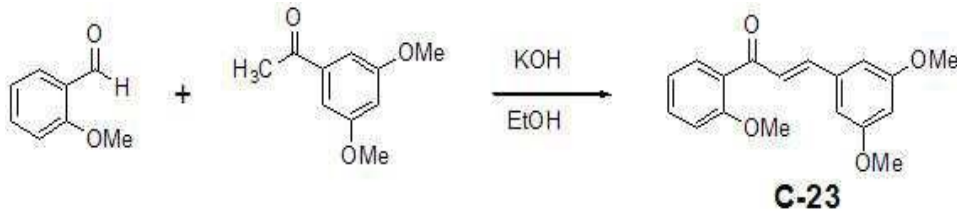
[0036] 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는 락토오스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 비정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 상기 조성물은 약제화하는 경우, 통상의 충전제, 증량제, 결합제, 봉해제, 계면활성제, 항응집제, 율활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0037] 본 발명의 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 형태 등 다양한 형태로 제형화 하여 사용할 수 있다.

며, 경구투여하거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다.

- [0038] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 윤활제들도 사용된다.
- [0039] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 회석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0040] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 주사제의 기재로는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 방부제와 같은 종래의 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0041] 본 발명에 있어서 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 일반적인 모든 경로를 통하여 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 조성물은 활성물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.
- [0042] 본 발명에서 "환자"는 본 발명의 조성물을 투여하여 증상이 호전될 수 있는 질환을 가진 인간과 원숭이, 개, 염소, 돼지, 또는 쥐 등의 동물을 의미한다. 본 발명에 따른 조성물은 인간(치료, 억제 또는 예방)용일 뿐만 아니라 상업적으로 유용한 다른 동물들에게도 적용될 수 있다.
- [0043] 다른 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 이들의 염을 포함하는 조성물을 환자에게 투여함으로써 암과 암 전이를 억제하고, 예방 및 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 조성물은 종래의 상기 질환 치료제와 병행하여 투여할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다.
- [0045] 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0046] 또한, 본 발명에 따른 화합물의 투여량은 체내 흡수도, 체중, 환자의 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물은 체중 1 kg당 1일 0.001 ~ 150 mg으로, 바람직하게는 0.01 ~ 100 mg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0047] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1의 합성방법 또는 당 분야에 널리 공지된 다양한 방법을 이용하여 합성할 수 있다.
- [0048] 또한, 본 발명은 2,3',5'-트리메톡시칼콘 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 건강기능 식품을 제공한다.
- [0049] 이하, 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다.
- [0050] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0051] **실시예 1 : 신규 칼콘 유도체, 2,3',5'-트리메톡시칼콘의 제조**
- [0052] 본 발명에서는 신규 칼콘 유도체, 2,3',5'-트리메톡시칼콘을 합성하기 위하여 아래 반응식 1의 방법을 사용하였다.

[0053] [반응식 1]



[0054]

[0055] 2-메톡시아세토페논(2-methoxyacetophenone, 765 mg, 5 mmol)과 3,5-디메톡시벤즈알데하이드(3,5-dimethoxybenzaldehyde, 840 mg, 5 mmol)를 35 ml의 에탄올에 녹인 후에 4℃에서 50% KOH수용액 10 ml을 약 10 분 간 천천히 가한다. 위 혼합용액을 상온에서 24시간 교반한 후에 온도를 약 4℃로 낮춘다. 위의 냉각된 용액에 3 N HCl용액 40 ml를 가하여 중화시킨 후, 이 수용액을 클로로포름 50 ml로 두 번 추출한다. 추출된 각각의 유기 용매를 합친 후 황산마그네슘을 가하여 물을 제거하고 감압여과 한다. 다음으로, 회전증발기를 이용하여 여액의 용매를 제거한 후 남은 혼합물을 관 크로마토그래피로 분리정제 함으로써 목적 화합물 1072 mg(72%)을 액체 상태로 얻었다.

[0056] 목적 화합물의 생성여부를 확인하기 위하여 도 1에 나타난 수소핵자기공명분광스펙트럼(Bruker 400 MHz)과 도 2에 나타는 탄소핵자기공명스펙트럼(Bruker 100 MHz)을 확인한 결과 이 화합물은 2,3',5'-트리메톡시칼콘(이하, 'C23'이라 함)이었다.

[0057] **실시예 2 : 신규 칼콘 유도체, 2,3',5'-트리메톡시칼콘(C23)에 의한 NF-κB의 활성 억제 효과 확인**

[0058] 본 발명에서는 신규 칼콘 유도체, C23에 의한 NF-κB 활성 억제 효과를 관찰하기 위하여 *Cis*-acting 루시페라제 리포터 실험법(*Cis*-acting luciferase reporter assay)을 이용하였다. 루시페라제 리포터 실험법은 전사인자 NF-κB가 활성화 되면 리포터 플라스미드(pNF-κB-Luc)에 존재하는 NF-κB 결합 DNA 서열에 결합하여 루시페라제(Luciferase) 유전자의 발현을 증가시킴으로써 루시페라제 효소 활성이 나타나는 원리를 이용한 것이다. 따라서 루시페라제 효소 활성 변화는 NF-κB 활성 변화를 의미하는 것이다.

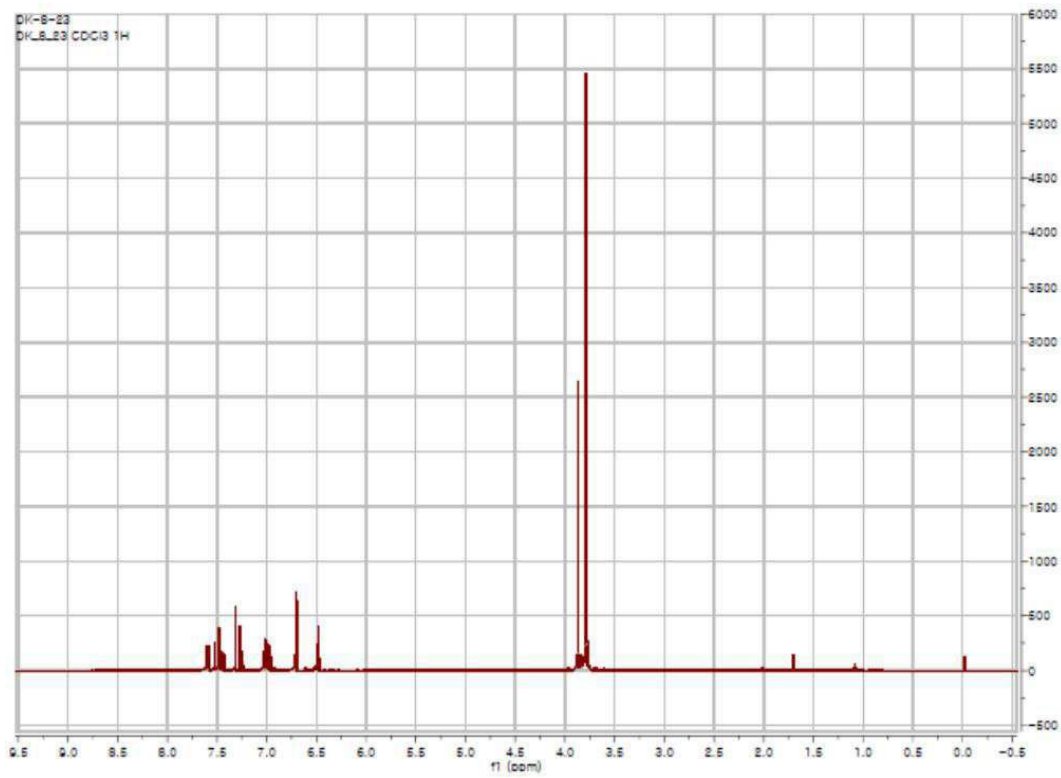
[0059] 본 실험에 사용하기 위하여 HCT116 사람 대장암 세포를 ATCC(American Type Culture Collection, USA)에서 구입하여 10% 우태아 혈청(bovine fetal serum)이 함유되어있는 DMEM 배양액을 첨가하고 37℃ 세포 배양기에서 배양하였다. 1×10^5 개의 세포를 24-well 세포배양접시에 분주하여 24시간 배양한 후 NF-κB 결합 서열을 함유하는 리포터 플라스미드(pNF-κB-Luc) 0.5 μg을 퓨진6 (fuGENE6) 형질주입 시약(transfection reagent)을 이용하여 세포에 주입(transfection)시켰다. 플라스미드 주입 48시간 후에 대조군으로서 10 ng/ml의 TNF-α를 단독 처리하고, 실험군으로서 10 ng/ml의 TNF-α와 20 μg/ml의 칼콘 유도체, C23을 병행 처리하였다.

[0060] 대조군과 실험군 세포를 12시간 더 배양한 후 수확하여 세포를 용해시켰다. 세포 용해액에 기질인 루시페린(luciferin)을 50 μl 첨가한 후 발광되는 형광을 측정하였다. 루시페린 형광 측정은 Promega 회사에서 구입한 Dual-Glo Luciferase Assay System을 이용하였다.

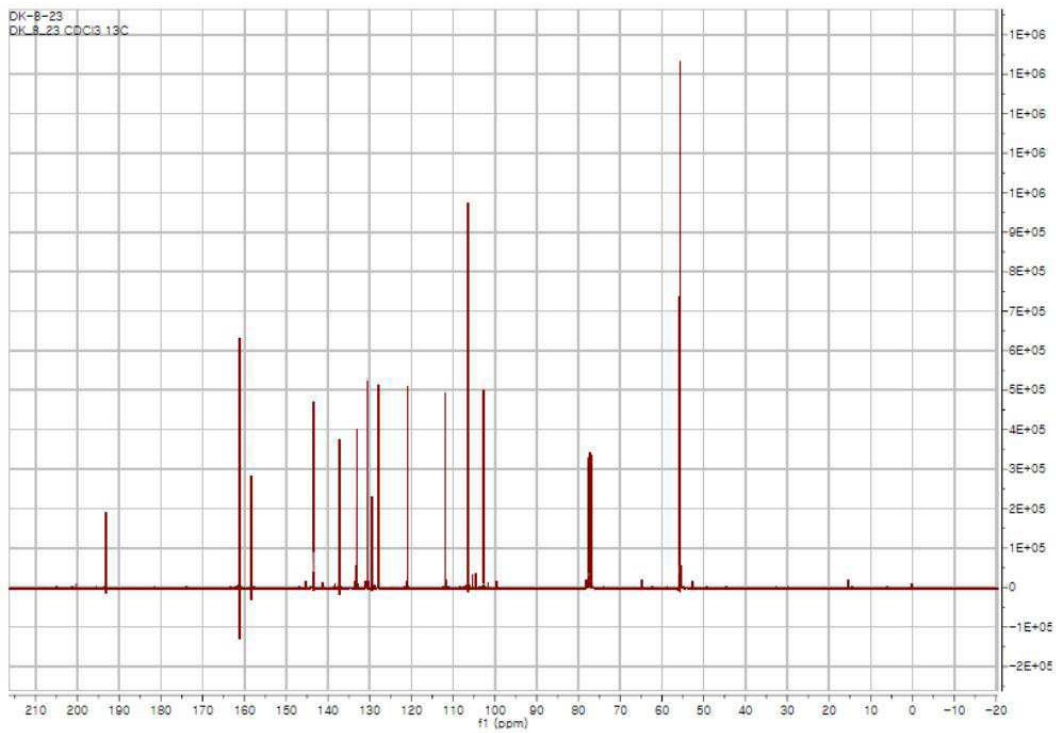
[0061] 본 실험 결과, 도 3에 나타난 바와 같이 TNF-α는 루시페라제 효소 활성을 약 10배 증가시켰다. 이와 같은 결과는 TNF-α에 의해 NF-κB의 활성이 증가 되었음을 의미한다. 이때, 본 발명의 신규 칼콘 유도체, C23을 TNF-α와 병행 처리해 준 실험군에서는 TNF-α에 의해 증가되는 루시페라제 활성이 50% 이상 억제되는 것이 관찰되었다. 이와 같은 결과로부터, 본 발명의 신규 칼콘 유도체, C23은 TNF-α에 의해 유도되는 NF-κB의 전사 활성을 억제시킨다는 사실을 확인하였다.

도면

도면1



도면2



도면3

