



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월25일
 (11) 등록번호 10-1771222
 (24) 등록일자 2017년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/18 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/428* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/18 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
 (21) 출원번호 10-2015-0121609
 (22) 출원일자 2015년08월28일
 심사청구일자 2016년10월06일
 (65) 공개번호 10-2017-0026798
 (43) 공개일자 2017년03월09일
 (56) 선행기술조사문헌
 US20080214638 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단
 대구광역시 동구 동내로 88 (동내동, 커뮤니케이션센터)
 (72) 발명자
김남두
 대구광역시 수성구 지범로22길 20 103동 201호
김현경
 대구광역시 동구 율하서로 85 108동 1304호
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **인테그린 억제제를 포함하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 인테그린(integrin) 억제제를 포함하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물의 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 저해제에 대한 억제활성을 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화합물 1 ~ 60은 $\alpha 5\beta 1$ 과 피브로넥틴(fibronectin)의 결합 이전에 $\alpha 5\beta 1$ 과 저해제와의 결합을 통해 $\alpha 5\beta 1$ 의 활성 형태로의 전환을 저해함으로써 인테그린 활성을 차단하는 효과가 우수한 것으로 나타남을 확인함으로써, 본 발명의 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 과 세포외 기질단백인 피브로넥틴의 결합을 저해하는 저분자 화합물 및 그 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 염증성 질환의 예방 및 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/428 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)

(72) 발명자

강영모

대구광역시 수성구 청수로 261 1407동 1501호 (황금동, 캐슬골드파크4단지)

사금희

대구광역시 달서구 학산로 30 106동 1201호 (월성동, 월성보성타운1단지)

성시진

대구광역시 중구 달구벌대로 1950 104동 2003호 (남산동, 남산그린타운)

이태호

대구광역시 북구 관음로 18 102동 1402호 (태전동, 대백2차아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HI13C1001
부처명	보건복지부
연구관리전문기관	보건복지부
연구사업명	첨단의료복합단지 연구개발지원사업
연구과제명	류마티스 관절염 치료용 인테그린-표적 저분자 억제제 개발
기 여 율	1/1
주관기관	경북대학교 산학협력단
연구기간	2013.09.23 ~ 2016.09.22

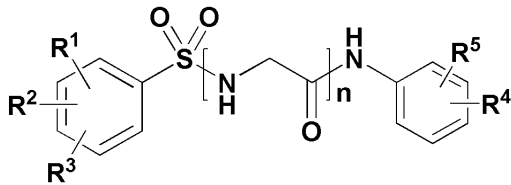
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R¹, R² 및 R³는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, 메틸, tert-부틸 또는 메톡시이고;

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -I, 메틸, 에틸, iso-프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸싸

이오, 아민설폰닐, 메틸카보닐, 에톡시카보닐, 또는

이거나,

상기 R⁴ 및 R⁵는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어 를 형성할 수 있고;

n은 1 또는 2의 정수이다).

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

- (1) N-(4-(벤조[d]티아조-2-일)페닐)-2-((3-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (2) 2-((4-tert-부틸)페닐)설폰아미도)-N-(4-플루오로페닐)아세트아마이드;
- (3) 4-(2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드)벤즈아마이드;

- (4) 2-((2,5-디클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)아세트아마이드;
- (5) 2-((4-메톡시페닐)설펜아미도)-*N*-(4-페녹시페닐)아세트아마이드;
- (6) 2-((2,5-디클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(3-메톡시페닐)아세트아마이드;
- (7) 2-((4-브로모페닐)설펜아미도)-*N*-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- (8) 2-((4-클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(4-아이오도페닐)아세트아마이드;
- (9) *N*-(4-에톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (10) *N*-(벤조[*d*][1,3]다이옥소-5-일)-2((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (11) 2-((4-플루오로페닐)설펜아미도)-*N*-(3-메틸티오)페닐)아세트아마이드;
- (12) *N*-(4-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (13) *N*-(2-에틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (14) *N*-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (15) 2-((4-플루오로메틸)설펜아미도)-*N*-페닐아세트아마이드;
- (16) 2-((4-클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(*o*-톨릴)아세트아마이드;
- (17) *N*-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (18) *N*-(3-클로로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (19) *N*-(4-이소프로필페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (20) *N*-(3-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (21) *N*-(3-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (22) *N*-(2-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (23) *N*-(2-플루오로페닐)-2-((2,4,6-트리메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (24) 2-((4-메틸페닐)설펜아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드
- (25) *N*-(2,4-디플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (26) 2-((4-플루오로페닐)설펜아미도)-*N*-(4-트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드;
- (27) 2-((4-클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드;
- (28) *N*-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (29) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (30) *N*-(2-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- (31) *N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (32) *N*-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (33) *N*-(2-에톡시페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (34) *N*-(4-에톡시페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (35) *N*-(4-이소프로필페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (36) *N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (37) *N*-(벤조[*d*][1,3]디옥신-5-일)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (38) *N*-(2-클로로페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- (39) 2-(페닐설펜아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드;

- (40) *N*-(3-플루오로페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (41) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (42) *N*-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (43) *N*-(4-아세틸페닐)-2-((3-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (44) *N*-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (45) *N*-(3-아세틸페닐)-2-((4-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (46) *N*-(4-아세트아미도페닐)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (47) *N*-(벤조[*d*][1,4]디옥솔-5-일)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (48) *N*-(2-벤조일-4-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (49) *N*-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)-2-((2,5-디메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (50) *N*-(나프탈렌-1-일)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (51) *N*-(2,4-디메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (52) *N*-(2-벤조일-4-클로로페닐)-2-((페닐설폰아미도)아세트아마이드);
- (53) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (54) *N*-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (55) *N*-(2,4-디메톡시페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- (56) 2-((4-플루오로페닐)설폰아미도)-*N*-(4-설파모일페닐)아세트아마이드;
- (57) *N*-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)-2-((4-메톡시페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (58) 에틸-4-(2-((2,4,6-트리메틸페닐)설폰아미도)아세트아미도)벤조에이트;
- (59) 2-((4-브로모페닐)설폰아미도)-*N*-(3-플루오로페닐)아세트아마이드; 및
- (60) *N*-(2-옥소-2-((3-(퀴녹살린-2-일)페닐)아미노)에틸)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 염증성 질환은 인테그린 α5β1 과활성으로 유발되는 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

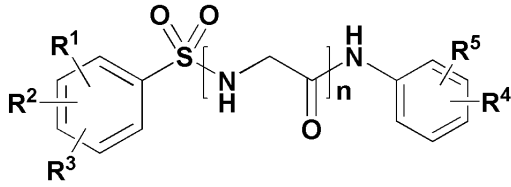
제 5항에 있어서,

상기 염증성 질환은 류마티스 관절염인 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품:

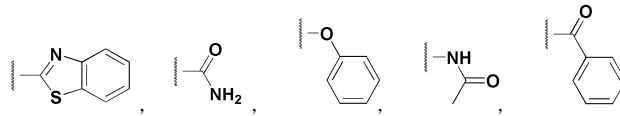
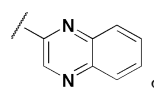
[화학식 1]

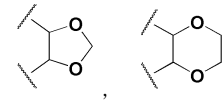
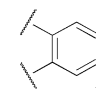


(상기 화학식 1에서,

R^1 , R^2 및 R^3 는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, 메틸, tert-부틸 또는 메톡시이고;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -I, 메틸, 에틸, iso-프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸싸

이오, 아민설폰닐, 메틸카보닐, 에톡시카보닐,  또는  이거나,

상기 R^4 및 R^5 는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어  또는  를 형성할 수 있고;

n은 1 또는 2의 정수이다).

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품:

- (1) N-(4-(벤조[d]티아조-2-일)페닐)-2-((3-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- (2) 2-((4-tert-부틸)페닐)설폰아미도)-N-(4-플루오로페닐)아세트아마이드;
- (3) 4-(2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드)벤즈아마이드;
- (4) 2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)-N-(2-메톡시-5-메틸페닐)아세트아마이드;
- (5) 2-((4-메톡시페닐)설폰아미도)-N-(4-페녹시페닐)아세트아마이드;
- (6) 2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드;
- (7) 2-((4-브로모페닐)설폰아미도)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- (8) 2-((4-클로로페닐)설폰아미도)-N-(4-아이오도페닐)아세트아마이드;

- (9) N-(4-에톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (10) N-(벤조[d][1,3]다이옥소-5-일)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (11) 2-((4-플루오로페닐)설포아미도)-N-(3-메틸티오)페닐)아세트아마이드;
- (12) N-(4-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (13) N-(2-에틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (14) N-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (15) 2-((4-플루오로메틸)설포아미도)-N-페닐)아세트아마이드;
- (16) 2-((4-클로로페닐)설포아미도)-N-(o-톨릴)아세트아마이드;
- (17) N-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (18) N-(3-클로로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (19) N-(4-이소프로필페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (20) N-(3-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (21) N-(3-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (22) N-(2-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (23) N-(2-플루오로페닐)-2-((2,4,6-트리메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (24) 2-((4-메틸페닐)설포아미도)-N-(m-톨릴)아세트아마이드
- (25) N-(2,4-디플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (26) 2-((4-플루오로페닐)설포아미도)-N-(4-트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드;
- (27) 2-((4-클로로페닐)설포아미도)-N-(m-톨릴)아세트아마이드;
- (28) N-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (29) N-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (30) N-(2-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (31) N-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (32) N-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (33) N-(2-에톡시페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (34) N-(4-에톡시페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (35) N-(4-이소로필페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (36) N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (37) N-(벤조[d][1,3]디옥신-5-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (38) N-(2-클로로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (39) 2-(페닐설포아미도)-N-(m-톨릴)아세트아마이드;
- (40) N-(3-플루오로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (41) N-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (42) N-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (43) N-(4-아세틸페닐)-2-((3-클로로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (44) N-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;

- (45) N-(3-아세틸페닐)-2-((4-클로로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (46) N-(4-아세트아미도페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (47) N-(벤조[d][1,4]디옥솔-5-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (48) N-(2-벤조일-4-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (49) N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-((2,5-디메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (50) N-(나프탈렌-1-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (51) N-(2,4-디메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (52) N-(2-벤조일-4-클로로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (53) N-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (54) N-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (55) N-(2,4-디메톡시페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- (56) 2-((4-플루오로페닐)설포아미도)-N-(4-설파모일페닐)아세트아마이드;
- (57) N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-((4-메톡시페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- (58) 에틸-4-(2-((2,4,6-트리메틸페닐)설포아미도)아세트아미도)벤조에이트;
- (59) 2-((4-브로모페닐)설포아미도)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드; 및
- (60) N-(2-옥소-2-((3-(퀴녹살린-2-일)페닐)아미노)에틸)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드.

청구항 11

제 7항에 있어서,

상기 염증성 질환은 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 과활성으로 유발되는 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 염증성 질환은 류마티스 관절염인 것을 특징으로 하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인테그린(integrin) $\alpha 5\beta 1$ 과 세포외 기질단백인 피브로넥틴(fibronectin)의 결합을 저해하는 저분자 화합물 및 그 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 본 발명의 타겟으로 하는 류마티스 관절염은 만성 염증성 질환으로서 염증 질환이란 조직 또는 세포가 손상되었을 때 또는 박테리아와 같은 외부 감염원에 의해 체내 감염되었을 때 발생하는 질환이다. 염증이 발생하면 체내 혈관과 체액 등에 존재하는 면역 관련 세포가 활성화되면서 효소 및 염증 매개물질 분비, 체액 침윤, 세포의 염증조직내로의 이동 및 조직 파괴 등의 복합적인 생리적 반응과 홍반, 부종, 발열, 통증 등의 외적 증상으로 나타난다. 또한 염증진행의 성격에 따라 급성 염증과 만성 염증으로 나타난다(J clin Immunol, 1989;9:295-

314)

- [0005] 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 관절 및 전신에 만성 염증을 일으키는 자가 면역성 질환으로서 발병 원인이 현재까지 명확하게 밝혀진 것이 없고 유전적 요인과 환경적 요인 등에 의해 유발되는 것으로 추측되며 류마티스 관절염의 발병원인을 밝히기 위해 많은 연구들이 진행되고 있다. 그 중 유전적 인자가 류마티스 관절염의 감수성 및 예후 진단에 중요한 역할을 담당하며 전반적인 면역 반응에 걸친 후생유전적(epigenetic) 제어의 불균형이 류마티스 관절염을 포함한 자가 면역 질환을 일으킨다는 내용이 보고되고 있다 (Clin Immuno, 2003;109:72-79).
- [0007] 류마티스 관절염에서 염증의 진행은 주로 관절내 활막(synovial membrane)에서 발생하며 특히 6주 이상 염증이 지속되는 경우 관절염으로 진단된다. 관절염 진행이 시작되면 활막 조직 내 혈관이 다량 생성되며 이를 통해 다양한 염증 세포들이 조직내로 이동하게 되고 이들이 판누스(pannus)라는 덩어리를 형성하게 된다. 판누스가 관절조직 내 정착하게 되면서 구성하고 있던 활성화된 염증세포들이 연골을 파괴하고 관절을 변형시키며 주위의 뼈조직까지도 약화시킨다. 이러한 관절 염증이 지속되면 관절의 부종이 가시화되고 통증이 느껴지며 관절의 운동범위가 좁아지게 되고 염증으로 인한 발열현상까지 느낄 수 있게 된다.
- [0009] 류마티스 관절염은 체내 면역 기능에 이상이 생기면서 발병하는 질환으로 정상상태에서는 체내에 박테리아와 같은 외부 감염원에 대한 방어기작으로 작용해야 하는 면역시스템이 알려지지 않은 이유로 자신의 몸을 공격함으로써 발생하는 질환이다. 이를 ‘자가 면역’ 상태라고 명명하고 자가 면역에 의해 관절을 파괴시켜 심한 경우 관절뿐만 아니라 폐, 심장, 눈, 혈관, 신경 등의 다양한 장기를 공격하기도 한다. 또한 류마티스 관절염은 인생의 활동기에 발병하는 것으로 알려져 있어 신체 기능 장애를 유발함으로써 삶의 질을 떨어뜨리고 정상 생활에 지장을 주게됨으로서 막대한 사회, 경제적 손실을 초래하게 된다.
- [0011] 많은 기초 및 임상 연구자들에 의해 류마티스 관절염에 대한 연구가 이루어졌으며 관절염의 진행 및 작용기전에 대한 많은 연구가 보고되고 있음에도 불구하고, 아직까지 관절염에 대한 확실한 발병원인을 밝혀내지 못하고 있다. 그러나 류마티스 관절염에 대한 임상적 치료방법은 여러 가지가 개발되어 있으며, 일반 보존적 요법, 약물 요법, 수술적 요법 등으로 나뉘어 설명할 수 있다. 류마티스 관절염의 치료목표는 관절염에 의한 관절 통증과 변형, 관절의 기능소실을 최소화하는 것으로 통증과 염증을 억제하고 관절의 기능소실 속도를 지연시킴으로써 일상 생활로 복귀하는 것이다. 이를 달성하기 위해 사용하는 대표적인 방법이 약물요법인데 증상의 경중이나 성격에 따라 구분하여 사용한다. 통증 및 염증을 억제하기 위해 아스피린 & 비스테로이드성 소염제, 저용량 경구 스테로이드제, 항 말라리아 제제(antimalarial drug), 설파살라진(sulfasalazine), 금제제(Gold compounds), 페니실라민(penicilamine) 등을 사용할 수 있고 항 류마티스제제(DMARDs) 로 알려져 있는 메소트렉세이트, (MTX), 이뮤란((Immuran) 등을 사용할 수 있다. 최근에는 염증 진행 기전이 알려지면서 생물학적 제제가 많이 개발되어 있는데 대표적으로 TNF- α 를 차단하는 목적으로 개발된 종양괴사인자 차단제(etanercept, infliximab, adalimumab)가 상용화되고 있고 그 외 염증매개인자인 IL-1 β 차단을 위한 인터류킨-1 수용체 길항제(anikinra), B 세포 활성화 차단을 위한 항-CD20항체(rituximab) 등이 사용되고 있다. 각 약제들을 염증 억제 및 류마티스 관절염 치료에 효과적이지만 동시에 위장장애, 간장애, 신장기능장애, 추가 감염등의 부작용이 발생하는 단점을 가지고 있어 이를 개선하기 위해 부작용이 적으며 염증, 부종, 비정상적인 신혈관 생성, 골 및 연골조직 침식 작용을 제어할 수 있는 치료제의 개발이 필요하다.
- [0013] 염증진행이 심화되는 과정에서의 핵심기전은 염증관련 세포들이 조직 내로 침습하는 것으로 염증매개인자에 의해 자극된 염증 관련 세포들이 혈관을 통해 조직내로 이동할 때 가이드라인 역할을 하는 것이 세포 외 기질단백이다. 세포외 기질단백은 조직의 골격을 구성하는데 있어 중요한 역할을 담당하는 구성성분으로써 많은 연구를 통해 조직의 형태뿐만 아니라 기능을 유지하고 조절하는데 있어서도 핵심적인 역할을 하는 것으로 규명되어 왔다. 관절염을 비롯한 염증진행상황에서 T 림프구와 같은 염증 관련 세포들이 염증조직 내로 이동할 때 세포외 기질 단백질과의 결합을 통해 부착 및 이주 또는 세포 활성화가 증가되는 기전을 가지고 있다.
- [0015] 또한 세포막 수용체에서 세포 외 기질단백과 결합하는 수용체로 대표적인 물질이 인테그린이다. 인테그린은 $\alpha\beta$ 형태의 heterodimer로 구성된 세포막 단백질로서 세포 외 기질단백 또는 다른 세포막 단백을 인식하는 수용체로 작용한다. 인테그린은 24 종류의 $\alpha\beta$ 서브유닛의 조합에 의해 $\alpha5\beta1$, $\alphaIIb\beta3$, $\alphaV\beta3$, $\alphaV\beta5$ 등 다양한 종류의 서브유닛이 존재하며 기질 외 단백질과의 결합 이후 세포내 신호전달 경로를 통해 세포 부착 및 이동, 증식 또는 분화를 유도한다. 이와 같은 기능은 염증 진행에 있어 염증조직내 T 세포를 비롯한 염증관련 세포의 유입을 증가시켜 류마티스 관절염과 같은 질병을 심화시키는데 영향을 미친다.
- [0017] 특히 인테그린 family 중 $\alpha5\beta1$ 의 경우, 세포 외 기질단백 중 피브로넥틴(fibronectin)의 대표적인 수용체로서

조직 내 염증 관련 세포의 침습 유도 및 세포 활성화를 증가시키는 역할을 수행한다. 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 은 질환 발병 전 또는 정상상태에서는 발현량이 많지 않으나 염증이 진행되면서 조직내 발현이 증가하고 다른 인테그린 서브유닛(subunit)보다 우세적으로 분포되어 있음이 알려져 있으며, 특히 침습과정에서 T 세포가 내피세포를 통해 염증조직으로 이동하는 과정에서 관여하는 T 세포 및 내피세포에 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 가 과발현 한다는 연구보고가 있으며 염증조직 및 파누스 형성 부분에서도 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 의 발현이 증가되어 있다는 결과가 보고되어 있다(Rheumatol Int, 1996;16:53-60).

[0019] 따라서 염증관련세포의 조직내 침습작용을 차단하는 것이 관절염 발병에 있어 핵심기전을 저해하는 것으로서 치료효과가 높을 것이므로 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 의 염증 특이적 발현 증가로 인해 염증치료의 선택성을 높일 수 있다. 또한 생리적으로 핵심역할을 담당하는 인테그린 서브유닛($\alpha 4\beta 1$, $\alpha L\beta 2$ 등)을 차단함으로써 발생하는 부작용을 줄일 수 있으며 치료효과를 증가시킬 수 있는 타겟으로서 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 이 적절하다고 할 수 있다.

[0021] 이에 본 발명자들은 부작용을 최소화하는 관절염 예방 및 치료용 약학적 조성물 개발하기 위해 노력하던 중, 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 을 억제하는 효과가 우수한 화합물 및 유도체를 확인함으로써, 본 발명의 인테그린 억제제를 포함하는 약학적 조성물이 염증성 질환의 예방 및 치료용으로 유용하게 이용될 수 있음을 밝힘으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

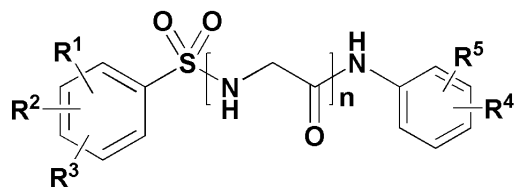
[0023] 본 발명의 목적은 인테그린(integrin) $\alpha 5\beta 1$ 과 세포의 기질단백인 피브로넥틴(fibronectin)의 결합을 저해하는 저분자 화합물 및 그 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0025] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0026] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다;

[0027] [화학식 1]



[0028] (상기 화학식 1에서,

[0030] R^1 , R^2 및 R^3 는 독립적으로 -H, 할로겐, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

[0032] R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, 할로겐, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬사이오, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, $-S(=O)_2NR^{6,7}$, $-C(=O)NR^{6,7}$, $-NHC(=O)R^6$, 비치환된 C_{6-10} 의 아릴옥시, 비치환된 C_{6-10} 의 아릴카보닐 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로겐 원자를 포함하는 5-10원자 고리의 헤테로아릴이거나,

[0033] 상기 R^4 및 R^5 는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어 비치환된 C_{6-10} 의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로겐 원자를 포함하는 비치환된 5-10원자 고리의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고,

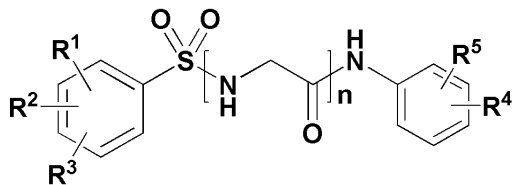
- [0034] 여기서, 상기 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,
- [0035] 여기서, 상기 5-10원자 고리의 헤테로아릴은 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴로 융합(fused)될 수 있고,
- [0037] n은 1 내지 4의 정수이다).
- [0039] 또한, 본 발명은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

- [0041] 본 발명은 인테그린(integrin) α5β1과 세포외 기질단백인 피브로넥틴(fibronectin)의 결합을 저해하는 저분자 화합물 및 그 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명에 따른 N-페닐-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 인테그린 α5β1 억제하는 효과가 우수하므로 이와 관련된 염증질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0043] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0045] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다;
- [0046] [화학식 1]



- [0047] (상기 화학식 1에서,
- [0048] R¹, R² 및 R³는 독립적으로 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;
- [0051] R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 -H, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬사이오, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, -S(=O)₂NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -NHC(=O)R⁶, 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴옥시, 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴카보닐 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 5-10원자 고리의 헤테로아릴이거나,
- [0052] 상기 R⁴ 및 R⁵는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 비치환된 5-10원자 고리의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고,
- [0053] 여기서, 상기 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,
- [0054] 여기서, 상기 5-10원자 고리의 헤테로아릴은 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴로 융합(fused)될 수 있고,
- [0056] n은 1 내지 4의 정수이다).
- [0058] 상기 화합물에 있어서, R¹, R² 및 R³는 독립적으로 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

[0060] R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬사이오, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, $-S(=O)_2NR^6R^7$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-NHC(=O)R^6$, 비치환된 C_{6-8} 의 아릴옥시, 비치환된 C_{6-8} 의 아릴카보닐 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 5-8원자 고리의 헤테로아릴이거나,

[0061] 상기 R^4 및 R^5 는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어 비치환된 C_{6-8} 의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 비치환된 5-8원자 고리의 헤테로사이클로알킬를 형성할 수 있고,

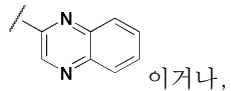
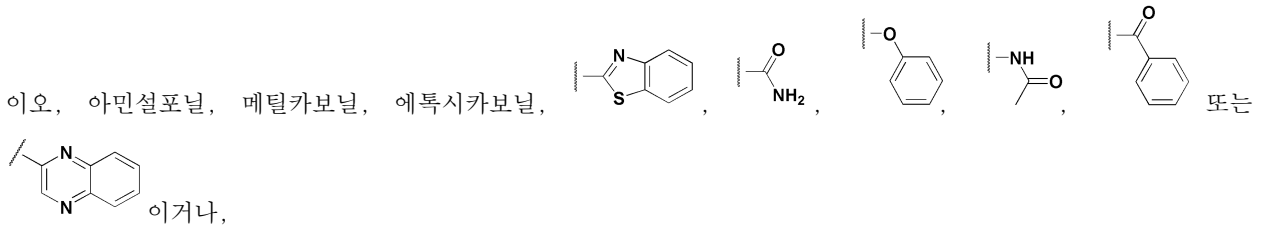
[0062] 여기서, 상기 R^6 및 R^7 은 독립적으로 -H, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

[0063] 여기서, 상기 5-8원자 고리의 헤테로아릴은 비치환된 C_{6-8} 의 아릴로 융합(fused)될 수 있고,

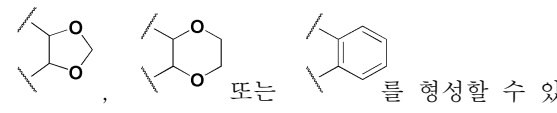
[0065] n은 1 내지 3의 정수인 것을 특징으로 한다.

[0067] 상기 화합물에 있어서, R^1 , R^2 및 R^3 는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, 메틸, tert-부틸 또는 메톡시이고;

[0069] R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -I, 메틸, 에틸, iso-프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸싸이오, 아민설폰닐, 메틸카보닐, 에톡시카보닐,



[0070] 상기 R^4 및 R^5 는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어



[0072] n은 1 또는 2의 정수인 것을 특징으로 한다.

[0074] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

- [0075] (1) N-(4-(벤조[d]티아조-2-일)페닐)-2-((3-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0076] (2) 2-((4-tert-부틸)페닐)설폰아미도)-N-(4-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0077] (3) 4-(2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드)벤즈아마이드;
- [0078] (4) 2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)-N-(2-메톡시-5-메틸페닐)아세트아마이드;
- [0079] (5) 2-((4-메톡시페닐)설폰아미도)-N-(4-페녹시페닐)아세트아마이드;
- [0080] (6) 2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)-N-(3-메톡시페닐)아세트아마이드;
- [0081] (7) 2-((4-브로모페닐)설폰아미도)-N-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0082] (8) 2-((4-클로로페닐)설폰아미도)-N-(4-아이오도페닐)아세트아마이드;
- [0083] (9) N-(4-에톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0084] (10) N-(벤조[d][1,3]다이옥소-5-일)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0085] (11) 2-((4-플루오로페닐)설폰아미도)-N-(3-메틸티오)페닐)아세트아마이드;
- [0086] (12) N-(4-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;

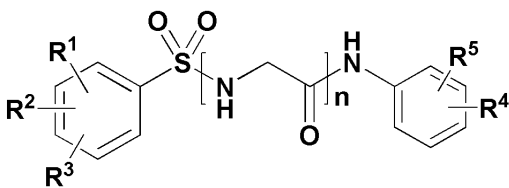
- [0087] (13) *N*-(2-에틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0088] (14) *N*-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0089] (15) 2-((4-플루오로메틸)설포아미도)-*N*-페닐아세트아마이드;
- [0090] (16) 2-((4-클로로페닐)설포아미도)-*N*-(*o*-톨릴)아세트아마이드;
- [0091] (17) *N*-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0092] (18) *N*-(3-클로로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0093] (19) *N*-(4-이소프로필페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0094] (20) *N*-(3-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0095] (21) *N*-(3-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0096] (22) *N*-(2-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0097] (23) *N*-(2-플루오로페닐)-2-((2,4,6-트리메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0098] (24) 2-((4-메틸페닐)설포아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드
- [0099] (25) *N*-(2,4-디플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0100] (26) 2-((4-플루오로페닐)설포아미도)-*N*-(4-트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드;
- [0101] (27) 2-((4-클로로페닐)설포아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드;
- [0102] (28) *N*-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0103] (29) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0104] (30) *N*-(2-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0105] (31) *N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0106] (32) *N*-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0107] (33) *N*-(2-에톡시페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0108] (34) *N*-(4-에톡시페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0109] (35) *N*-(4-이소로필페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0110] (36) *N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0111] (37) *N*-(벤조[*d*][1,3]디옥신-5-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0112] (38) *N*-(2-클로로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0113] (39) 2-(페닐설포아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드;
- [0114] (40) *N*-(3-플루오로페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0115] (41) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0116] (42) *N*-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0117] (43) *N*-(4-아세틸페닐)-2-((3-클로로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0118] (44) *N*-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0119] (45) *N*-(3-아세틸페닐)-2-((4-클로로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0120] (46) *N*-(4-아세트아미도페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0121] (47) *N*-(벤조[*d*][1,4]디옥솔-5-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0122] (48) *N*-(2-벤조일-4-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;

- [0123] (49) *N*-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-((2,5-디메틸페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0124] (50) *N*-(나프탈렌-1-일)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0125] (51) *N*-(2,4-디메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0126] (52) *N*-(2-벤조일-4-클로로페닐)-2-((페닐설포아미도)아세트아마이드);
- [0127] (53) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0128] (54) *N*-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0129] (55) *N*-(2,4-디메톡시페닐)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드;
- [0130] (56) 2-((4-플루오로페닐)설포아미도)-*N*-(4-설파모일페닐)아세트아마이드;
- [0131] (57) *N*-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-2-((4-메톡시페닐)설포아미도)아세트아마이드;
- [0132] (58) 에틸-4-(2-((2,4,6-트리메틸페닐)설포아미도)아세트아미도)벤조에이트;
- [0133] (59) 2-((4-브로모페닐)설포아미도)-*N*-(3-플루오로페닐)아세트아마이드; 및
- [0134] (60) *N*-(2-옥소-2-((3-(퀴녹살린-2-일)페닐)아미노)에틸)-2-(페닐설포아미도)아세트아마이드.
- [0135] 상기 염증성 질환은 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 과활성으로 유발되는 것을 특징으로 하며, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염인 것을 특징으로 한다.
- [0137] 일반적으로, 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 를 타겟으로 한 저해제를 개발하기 위해 $\alpha 5\beta 1$ 과 세포 외 기질단백인 피브로넥틴의 결합을 저해함으로써 염증관련세포의 부착 및 이주작용을 저해하는 작용기전을 이용하였다. 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 과 피브로넥틴(fibronectin)의 결합모델을 살펴보면 $\alpha 5\beta 1$ 은 피브로넥틴 내 Arg-Gly-Asp (RGD) motif와 결합하며, α 서브유닛과 β 서브유닛 사이에 ligand binding pocket이 존재하고 metal ion-dependent adhesion site(MIDAS), ligand-associated metal binding site(LIMBS), adjacent to MIDAS(ADMIDAS) 등의 binding site가 RGD와의 결합 affinity를 조절하는 역할을 수행한다. RGD motif와의 결합 후 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 내 MIDAS의 coordinating rearrangement가 일어나며, 이를 통해 인테그린은 비활성 상태에서 활성화 형태로 구조적 변형이 일어난다. 따라서 $\alpha 5\beta 1$ 과 피브로넥틴의 결합이전에 $\alpha 5\beta 1$ 과 저해제와의 결합을 통해 $\alpha 5\beta 1$ 의 활성화 형태의 전환을 저해함으로써 인테그린 활성을 차단하는 효과를 유도할 수 있다.
- [0139] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 저해제에 대한 억제활성을 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화합물 1 ~ 60은 $\alpha 5\beta 1$ 과 피브로넥틴(fibronectin)의 결합 이전에 $\alpha 5\beta 1$ 과 저해제와의 결합을 통해 $\alpha 5\beta 1$ 의 활성화 형태의 전환을 저해함으로써 인테그린 활성을 차단하는 효과가 우수한 것으로 나타남을 확인함으로써, 본 발명의 인테그린(integrin) $\alpha 5\beta 1$ 과 세포외 기질단백인 피브로넥틴의 결합을 저해하는 저분자 화합물 및 그 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물이 염증성 질환의 예방 및 치료에 유용하게 이용될 수 있다.
- [0141] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 라세미체, 또는 입체이성질체를 모두 포함한다.
- [0142] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로

판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

- [0143] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시켜서 건조하거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.
- [0144] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0146] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.
- [0147] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0148] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0149] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-1000 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-100 mg/kg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0151] 또한, 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다;

[0152] [화학식 1]



- [0153]
- [0154] (상기 화학식 1에서,
- [0155] R^1 , R^2 및 R^3 는 독립적으로 -H, 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;
- [0157] R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬싸이오, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, $-S(=O)_2NR^6R^7$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-NHC(=O)R^6$, 비치환된 C_{6-10} 의 아릴옥시, 비치환된 C_{6-10} 의 아릴카보닐 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 5-10원자 고리의 헤테로아릴이거나,
- [0158] 상기 R^4 및 R^5 는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어 비치환된 C_{6-10} 의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지

는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 비치환된 5-10원자 고리의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고,

[0159] 여기서, 상기 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

[0160] 여기서, 상기 5-10원자 고리의 헤테로아릴은 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴로 융합(fused)될 수 있고,

[0162] n은 1 내지 4의 정수이다).

[0164] 상기 화합물에 있어서, R¹, R² 및 R³는 독립적으로 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

[0166] R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 -H, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬사이오, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, -S(=O)₂NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -NHC(=O)R⁶, 비치환된 C₆₋₈의 아릴옥시, 비치환된 C₆₋₈의 아릴카보닐 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 5-8원자 고리의 헤테로아릴이거나,

[0167] 상기 R⁴ 및 R⁵는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₈의 아릴 또는 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 할로젠 원자를 포함하는 비치환된 5-8원자 고리의 헤테로사이클로알킬을 형성할 수 있고,

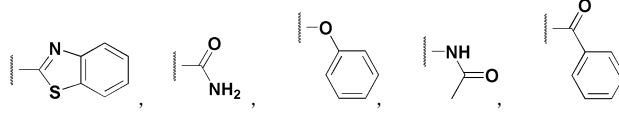
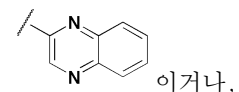
[0168] 여기서, 상기 R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 -H, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고,

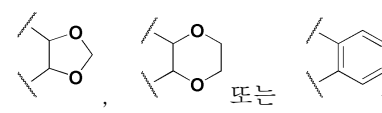
[0169] 여기서, 상기 5-8원자 고리의 헤테로아릴은 비치환된 C₆₋₈의 아릴로 융합(fused)될 수 있고,

[0171] n은 1 내지 3의 정수인 것을 특징으로 한다.

[0173] 상기 화합물에 있어서, R¹, R² 및 R³는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, 메틸, tert-부틸 또는 메톡시이고;

[0175] R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -I, 메틸, 에틸, iso-프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 메틸싸

이오, 아민실포닐, 메틸카보닐, 에톡시카보닐,  또는  이거나,

[0176] 상기 R⁴ 및 R⁵는 이들이 연결된 탄소 원자들과 함께 연결되어  를 형성할 수 있고;

[0178] n은 1 또는 2의 정수인 것을 특징으로 한다.

[0180] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[0181] (1) N-(4-(벤조[d]티아조-2-일)페닐)-2-((3-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;

[0182] (2) 2-((4-tert-부틸)페닐)설폰아미도)-N-(4-플루오로페닐)아세트아마이드;

[0183] (3) 4-(2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드)벤즈아마이드;

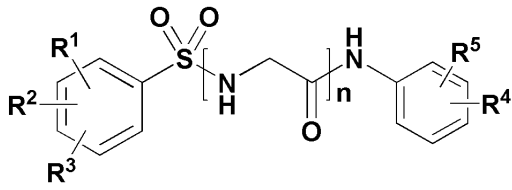
[0184] (4) 2-((2,5-디클로로페닐)설폰아미도)-N-(2-메톡시-5-메틸페닐)아세트아마이드;

[0185] (5) 2-((4-메톡시페닐)설폰아미도)-N-(4-페녹시페닐)아세트아마이드;

- [0186] (6) 2-((2,5-디클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(3-메톡시페닐)아세트아마이드;
- [0187] (7) 2-((4-브로모페닐)설펜아미도)-*N*-(3-플루오로페닐)아세트아마이드;
- [0188] (8) 2-((4-클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(4-아이오도페닐)아세트아마이드;
- [0189] (9) *N*-(4-에톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0190] (10) *N*-(벤조[*d*][1,3]다이옥소-5-일)-2((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0191] (11) 2-((4-플루오로페닐)설펜아미도)-*N*-(3-메틸티오)페닐)아세트아마이드;
- [0192] (12) *N*-(4-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0193] (13) *N*-(2-에틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0194] (14) *N*-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0195] (15) 2-((4-플루오로메틸)설펜아미도)-*N*-페닐아세트아마이드;
- [0196] (16) 2-((4-클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(*o*-톨릴)아세트아마이드;
- [0197] (17) *N*-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0198] (18) *N*-(3-클로로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0199] (19) *N*-(4-이소프로필페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0200] (20) *N*-(3-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0201] (21) *N*-(3-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0202] (22) *N*-(2-메톡시페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0203] (23) *N*-(2-플루오로페닐)-2-((2,4,6-트리메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0204] (24) 2-((4-메틸페닐)설펜아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드
- [0205] (25) *N*-(2,4-디플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0206] (26) 2-((4-플루오로페닐)설펜아미도)-*N*-(4-트리플루오로메틸)페닐)아세트아마이드;
- [0207] (27) 2-((4-클로로페닐)설펜아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드;
- [0208] (28) *N*-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0209] (29) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0210] (30) *N*-(2-플루오로페닐)-2-((4-메틸페닐)설펜아미도)아세트아마이드;
- [0211] (31) *N*-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0212] (32) *N*-(2-에틸-6-메틸페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0213] (33) *N*-(2-에톡시페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0214] (34) *N*-(4-에톡시페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0215] (35) *N*-(4-이소로필페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0216] (36) *N*-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0217] (37) *N*-(벤조[*d*][1,3]다이옥신-5-일)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0218] (38) *N*-(2-클로로페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0219] (39) 2-(페닐설펜아미도)-*N*-(*m*-톨릴)아세트아마이드;
- [0220] (40) *N*-(3-플루오로페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;
- [0221] (41) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설펜아미도)아세트아마이드;

- [0222] (42) *N*-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0223] (43) *N*-(4-아세틸페닐)-2-((3-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0224] (44) *N*-(2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]디옥신-6-일)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0225] (45) *N*-(3-아세틸페닐)-2-((4-클로로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0226] (46) *N*-(4-아세트아미도페닐)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0227] (47) *N*-(벤조[*d*][1,4]디옥솔-5-일)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0228] (48) *N*-(2-벤조일-4-메틸페닐)-2-((4-메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0229] (49) *N*-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)-2-((2,5-디메틸페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0230] (50) *N*-(나프탈렌-1-일)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0231] (51) *N*-(2,4-디메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0232] (52) *N*-(2-벤조일-4-클로로페닐)-2-((페닐설폰아미도)아세트아마이드);
- [0233] (53) *N*-(2-메톡시-5-메틸페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0234] (54) *N*-(3,4-디메틸페닐)-2-((4-플루오로페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0235] (55) *N*-(2,4-디메톡시페닐)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드;
- [0236] (56) 2-((4-플루오로페닐)설폰아미도)-*N*-(4-설파모일페닐)아세트아마이드;
- [0237] (57) *N*-(벤조[*d*][1,3]디옥솔-5-일)-2-((4-메톡시페닐)설폰아미도)아세트아마이드;
- [0238] (58) 에틸-4-(2-((2,4,6-트리메틸페닐)설폰아미도)아세트아미도)벤조에이트;
- [0239] (59) 2-((4-브로모페닐)설폰아미도)-*N*-(3-플루오로페닐)아세트아마이드; 및
- [0240] (60) *N*-(2-옥소-2-((3-(퀴녹살린-2-일)페닐)아미노)에틸)-2-(페닐설폰아미도)아세트아마이드.
- [0241] 상기 염증성 질환은 인테그린 $\alpha 5 \beta 1$ 과활성으로 유발되는 것을 특징으로 하며, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염인 것을 특징으로 한다.
- [0243] 본 발명의 건강기능식품은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [0244] 상기 건강식품의 제형에는 특별한 제한은 없으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [0245] 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.001 내지 10 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0247] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.
- [0248] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0250] **<실시예 1> 화학식 1의 유도체 제조**
- [0251] 본 발명에 사용된 하기 화학식 1의 유도체들은 미국 소재 ChemBridge Corporation(16981 Via Tazon, Suite G, San Diego, CA, 92127, USA)로 부터 화합물을 구입하여 사용하였다. 하기 표 1에 화학식 1의 유도체에 대한 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

화학식 1



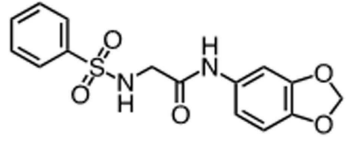
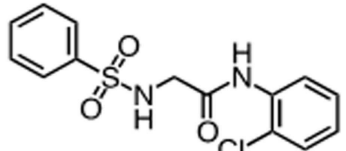
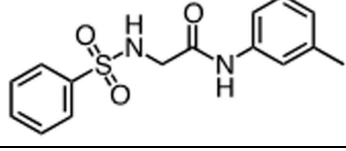
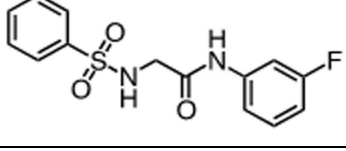
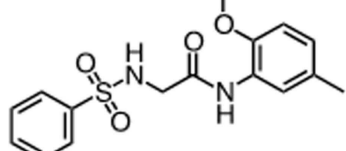
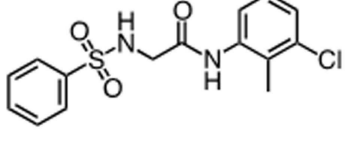
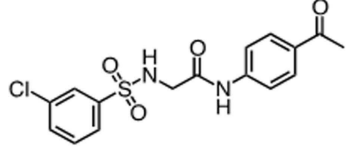
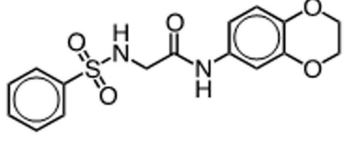
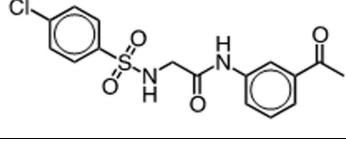
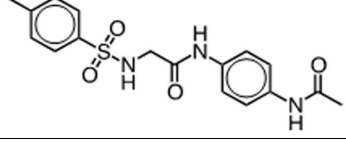
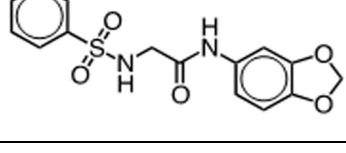
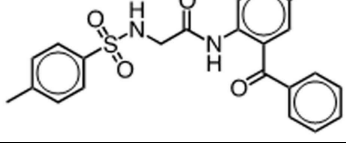
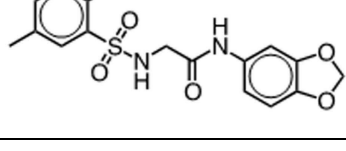
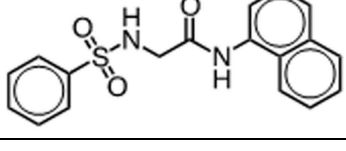
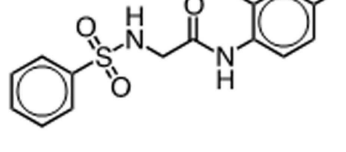
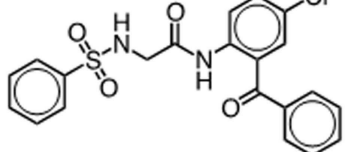
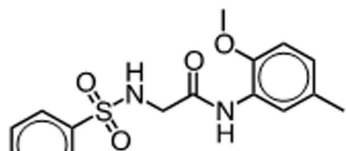
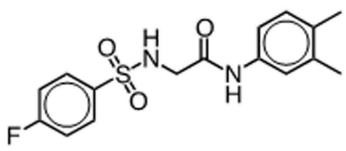
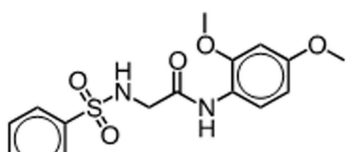
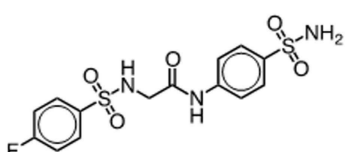
[0252]

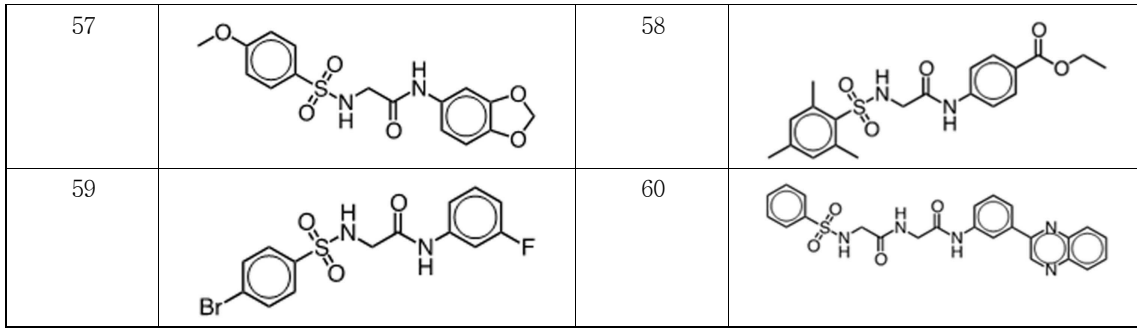
표 1

[0254]

번호	화학구조식	번호	화학구조식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	



[0257] <실험예 1> 염증관련세포의 부착 및 이주작용 저해효과 평가

[0258] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 유도체 1 ~ 60에 대한 인테그린 α5β1 억제활성을 하기와 같은 방법으로 평가를 하였다.

[0259] 구체적으로, 인간 피브로넥틴(fibronectin) 1 μg/ml를 96웰(well) 플레이트에 100 μl/well로 넣은 후 4℃에서 24시간동안 코팅하였다. 100 μl 용량의 RPMI+1% FBS (Fetal Bovine Serum)배지에 20만개의 Jurkat T 세포(인간 급성 림프아구성 백혈병환자 말초혈유래 T세포주)와 20 uM의 인테그린 표적 저분자 억제제를 섞고, 37℃에서 30분간 배양한 후 피브로넥틴이 코팅된 웰에 분주하였다. 이를 1시간 동안 배양하고 PBS(phosphate buffered saline)로 세척하여 부착되지 않은 세포를 제거한 후, 세포내 β-N-아세틸글루코사미니데이즈(β-N-acetyl glucosaminidase)에 의하여 활성화되는 기질(4-Nitrophenyl N-acetyl-β-D-glucosaminide, Sigma, 미국)을 60 μl/well로 첨가하여 37℃에서 3시간 동안 배양하였다. 그 후 글리신 EDTA 용액(0.5 M EDTA, 50 mM glycine, pH 10.4)을 90 μl/well 첨가하여 효소활성을 차단하고, 부착된 세포수에 따라 발색되는 정도를 흡광도(405nm)로 측정하였다.

[0260] 그 결과 하기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체 1 ~ 60은 염증관련 세포의 부착 및 이주작용을 우수하게 억제하는 것으로 나타났다.

표 2

[0261]

화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)
1	+	21	++	41	+
2	++	22	+	42	++
3	+	23	+	43	+
4	+	24	+	44	+
5	+	25	++	45	++
6	+	26	+	46	++
7	+	27	++	47	+
8	++	28	++	48	++
9	+	29	+	49	++
10	+	30	+	50	++
11	++	31	+++	51	++
12	+	32	+	52	+
13	+	33	+	53	+
14	+	34	++	54	+
15	+	35	++	55	+
16	+	36	+	56	+
17	+	37	+++	57	+
18	+	38	+	58	+
19	++	39	+	59	+++
20	+	40	++	60	++

[0262] +++ 는 1μM 이하이고, ++ 는 1μM 초과 내지 10μM 이하이고, + 는 10μM 초과 내지 100μM 이하이다.

[0264] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체(화합물 1 ~ 60), 이의 광학 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가

능한 엽은 인테그린 $\alpha 5\beta 1$ 활성을 억제하는 효과가 우수하므로 이와 관련된 염증질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.