

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2019/198976 A1

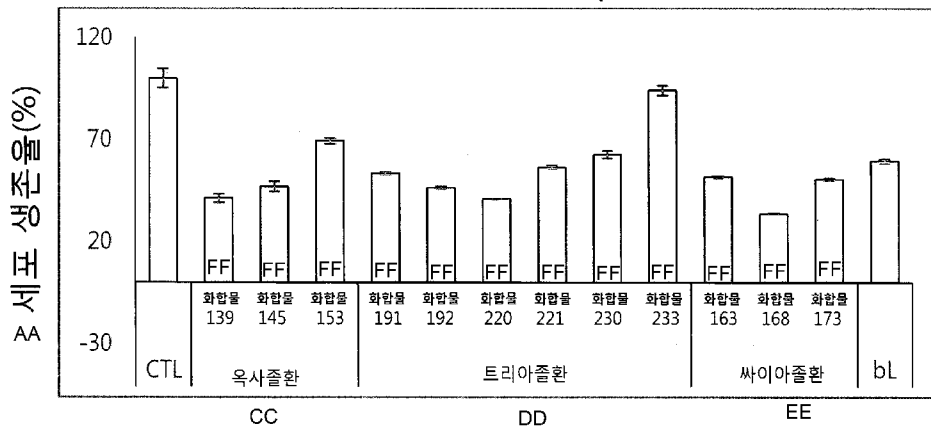
2019년 10월 17일 (17.10.2019) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류:  
*A61K 31/4184* (2006.01)     *A61K 31/4192* (2006.01)  
*A61K 31/4745* (2006.01)     *A61P 35/02* (2006.01)  
*A61K 31/423* (2006.01)     *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/428* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/004001
- (22) 국제출원일: 2019년 4월 4일 (04.04.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
 10-2018-0040913 2018년 4월 9일 (09.04.2018) KR  
 10-2018-0040884 2018년 4월 9일 (09.04.2018) KR  
 10-2018-0040895 2018년 4월 9일 (09.04.2018) KR
- (71) 출원인: 주식회사 휴엔 (HUEN CO., LTD.) [KR/KR]; 31035 충청남도 천안시 서북구 직산읍 직산로 136, 3301호, Chungcheongnam-do (KR).
- (72) 발명자: 권기량 (KWEON, Ki Ryang); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 503동 1001호, Daejeon (KR). 허준영 (HEO, Jun Young); 54970 전라북도 전주시 완산구 화산천변로 50, 105동 603호, Jeollabuk-do (KR). 송민호 (SHONG, Min Ho); 34963 대전시 중구 계백호 1716번길 87, 306동 1202호, Daejeon (KR). 한정수 (HAN, Jeong Su); 35041 대전시 중구 충무로 12번길 7, 208호, Daejeon (KR). 유민정 (RYU, Min Jeong); 35049 대전시 중구 대종로 285번길 13, 401호, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING DERIVATIVE COMPOUND OF 1,2-NAPHTHOQUINONE FOR PREVENTING OR TREATING SOLID CANCER OR BLOOD CANCER

(54) 발명의 명칭: 1, 2-나프토퀴논 유도체 화합물을 포함하는 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물

난치성 급성 골수성 백혈병 KG1 $\alpha$  - 5 $\mu$ M<sup>BB</sup>



AA ... Cell viability (%)  
 BB ... Refractory acute myeloid leukemia KG1 $\alpha$  - 5  $\mu$ M  
 CC ... Oxazole ring  
 DD ... Triazole ring  
 EE ... Thiazole ring  
 FF ... Compound

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for preventing or treating solid cancer and blood cancers such as acute leukemia and chronic leukemia, comprising a derivative compound of 1,2-naphthoquinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an effective component. The derivative compound of 1,2-naphthoquinone is highly effective in killing cancer cells of various solid cancers, acute leukemia, and chronic leukemia, and thus can be beneficially used as a pharmaceutical composition for preventing or treating cancers, especially solid cancers, acute leukemia, and chronic leukemia.



WO 2019/198976 A1

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

---

(57) 요약서: 본 발명은 1, 2-나프토퀴논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 고형암, 급성 백혈병 또는 만성 백혈병과 같은 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 1, 2-나프토퀴논 유도체 화합물은 다양한 고형암, 급성 백혈병 및 만성 백혈병의 암세포를 사멸하는 효과가 우수하여, 암, 특히 고형암, 급성 백혈병 또는 만성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

【발명의 설명】

【발명의 명칭】

1,2-나프토크논 유도체 화합물을 포함하는 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물

5 【기술분야】

관련 출원(들)과의 상호 인용

본 출원은 2018년 4월 9일자 한국특허출원 제10-2018-0040913호, 제10-2018-0040884호 및 제10-2018-0040895호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의  
10 일부로서 포함된다.

본 발명은 1,2-나프토크논 유도체 화합물을 포함하는 급성 백혈병, 만성 백혈병과 같은 혈액암, 및 고형암과 같은 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

15 신체를 구성하는 가장 작은 단위인 세포(cell)는 정상 조건의 경우, 세포 자체의 조절 기능에 의해 분열 및 성장하고, 수명이 다하거나 손상되면 스스로 사멸하여 전반적인 수의 균형을 유지한다. 그러나 여러 가지 원인에 의해 세포 자체의 조절 기능에 문제가 생기면 정상적으로 사멸해야 할 비정상 세포들이 과다 증식하게 되며, 경우에 따라 주위 조직  
20 및 장기에 침입하여 종괴(덩어리)를 형성하고 기존의 구조를 파괴하거나 변형시키는데, 이러한 상태를 암(cancer)으로 정의할 수 있다.

암은 인류가 해결해야 할 난치병 중의 하나로서, 전 세계적으로 암을 치유하기 위한 개발에 막대한 자본이 투자되고 있고, 의학 기술 또한 혁신적으로 발전하고 있지만, 그럼에도 불구하고 암에 의한 사망은  
25 지속적으로 증가하는 추세이다. 통계청 발표에 의하면, 우리나라 암환자의 경우에는 2012년 기준으로 약 22만여 명의 신규 암환자가 발생했다고 보고하였으며, 이러한 수치는 2002년도 발생한 신규 암환자 수에 비해 약 2배 더 증가한 것으로서 매년 빠르게 암환자 수가 증가하고 있음을 알 수 있다. 그러나, 22만여 명의 암환자 중 7만여 명이 암에 의해 사망하고 있어,  
30 암 치료에 대한 치료제 개발이 시급한 실정이다.

현재, 암환자의 치료법은 외과적 수술, 방사선 치료, 화학요법(40여종의 강한 세포독성을 보이는 항암물질 투여)에 의존하고 있는 상태이지만, 이들 치료법도 대부분 조기 암환자나 특정 암에만 국한되어 있어, 암으로 인한 사망은 여전히 증가하고 있는 추세이다.

5 한편, 백혈병은 세포의 분화 정도, 즉 악화 속도에 따라 급성과 만성으로 나뉘고, 세포의 기원에 따라 골수성과 림프구성으로 나뉘어, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia) 형태로 분류한다.

10 급성 백혈병(acute leukemia)은 비정상적인 백혈구 전구세포 또는 혈소판 전구세포를 과다하게 생산하는 질병으로, 골수계의 세포가 증식하면 급성 골수성 백혈병(AML, acute myeloid leukemia), 림프계의 세포가 증식하면 급성 림프성 백혈병(ALL, acute lymphocytic leukemia)이라고 한다. 이상 백혈구가 증가하여 조혈하는 장소를 점거하기 때문에, 정상  
15 백혈구, 적혈구, 혈소판 등이 형성되지 못하여 감염증이나 출혈 등이 쉽게 일어나며, 치료하지 않는 경우에는 수개월 이내에 사망하게 된다. 최근 화학요법의 발달로 유아의 급성 백혈병 생존율은 현저하게 향상되었지만, 성인의 경우에는 여전히 생존율이 낮다.

급성 골수성 백혈병은 비림프구성 또는 골수에서 만들어지는 골수성  
20 백혈구의 줄기세포에서 발생한 악성종양으로, 조혈모세포에 유전자 변이가 생겨 골수계 전구세포가 여러 가지 단계에서 분화를 정지해, 미성숙한 골수모구가 단세포군(monoclonal)으로 증식하는 조혈기종양이다. 빈혈, 발열, 감염성 증가, 출혈경향 등의 골수기능장애 증상을 나타내며, 지라비대, 림프절 종창 등 종양세포의 장기침윤 증상이 나타나는 경우도  
25 있다.

급성 림프성 백혈병은 혈액 및 골수 내 림프구 계통 세포에서 발생하는 혈액암으로, 림프구 계통 세포의 증식, 분화, 성숙 및 파괴 과정에 관여하는 여러 가지 유전자의 변이에 의해 발병하는 것으로 알려져 있다. 유전자 변이의 원인은 현재 뚜렷하게 밝혀져 있지는 않지만, 다른  
30 암에서와 같이 유전적 소인, 바이러스, 다수의 발암 물질, 전리 방사선

등이 관여할 것으로 추정하고 있다. 급성 림프구성 백혈병에서 관찰되는 증상은 다른 백혈병과 유사하게 비정상 백혈병 세포에 의해 정상 혈액 세포가 형성되는 과정이 장애를 받거나 비정상 백혈병 세포가 림프절, 비장, 간, 뇌, 척수 등의 장기에 침범하면서 증상이 발생한다. 한편, 만성 골수성 백혈병은 인간의 9번 염색체와 22번 염색체의 일정 부분이 절단된 후 두 조각이 서로 위치를 바꾸어 이동한 현상인 전위(transition)에 의해 생긴 필라델피아 염색체(philadelphia chromosome)에 의해서 발병하는 것으로, 필라델피아 염색체를 가진 조혈모세포의 클론이 비정상적으로 확장되면서 골수 내에 비정상적인 세포가 과도하게 증식하여 생기는 질환이다. 전체 성인 백혈병의 약 25%를 차지하며, 30~50세 및 노년층에서 자주 발생하기 때문에 성인형 백혈병이라고도 하나, 모든 연령층에서 발병 가능하며 소아나 청소년에서도 발생한다.

필라델피아 염색체는 염색체 전위로 인해 9번 염색체의 ABL 유전자와 22번 염색체의 BCR 유전자의 융합이 일어나게 되고, BCR-ABL 융합 유전자로 인해 비정상적인 타이로신 키나아제(tyrosine kinase)의 활성을 가지는 BCR-ABL 융합 단백질을 생산하게 된다. 비정상적인 타이로신 키나아제 효소의 활성화는 악성 세포의 비정상적인 증폭을 초래하게 되어 혈액암이 발생하게 된다.

글리벡(Gleevec®, imatinib)은 BCR-ABL 융합 단백질에 있는 아데노신 3인산 결합부위(ATP(adenosine triphosphate)-binding site)에 경쟁적으로 결합하여 단백질의 효소 활성을 저해하는 약제이다. 그러나, 일부 환자에서 BCR-ABL 유전자 변이로 인하여, 글리벡에 내성이 생기게 되고 병이 악화된다. 글리벡의 한계점과 저항성을 가진 환자 군이 발생하면서 제2세대(nilotinib), 제3세대(dasatinib) 타이로신 키나아제 억제제의 개발이 이루어지고 있으나, 이 약물들 역시 완전한 치료가 이루어지지 않으며 급성기 환자에서의 치료 성공률이 30% 정도 증가한 수준이라는 단점이 있다. 이에, 만성 골수성 백혈병 치료를 위한 연구가 지속적으로 필요한 실정이다.

만성 림프구성 백혈병은 백혈구의 일종인 림프구가 성장하면서  
 종양으로 변하고, 그에 따라 골수 내에 과도하게 증식되어 정상적인  
 혈액세포의 생산을 방해하는 질환이다. 정상 백혈구가 줄어들면 감염이  
 발생할 위험이 높아지고 적혈구가 감소하면서 빈혈이 생기며, 지혈 작용을  
 5 하는 혈소판이 줄어들기 때문에 지혈되는 시간도 길어진다. 만성 림프구성  
 백혈병은 우리나라에서는 매우 드물지만 미국에서 가장 흔하게 발생하며,  
 대개 50세 이후에 남성들에게서 많이 나타난다. 만성 림프구성 백혈병의  
 발병 원인은 아직 밝혀지지 않았으며, 환경, 직업뿐만 아니라 바이러스나  
 방사선 조사와도 관련성이 없다. 그러나 만성 림프구성 백혈병이 있는  
 10 직계가족의 경우 일반인에 비해 만성 림프구성 백혈병이나 다른  
 림프증식질환이 발생할 가능성이 3배 이상 증가하고, 가족력이 있는  
 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 약 10년 정도 젊은 연령에서 발생한다.

백혈병을 치료하는 표준방법으로서, 화학요법, 조혈모세포이식,  
 방사선요법 등이 포함되며, 화학요법의 경우, 통상적으로 둘 또는 그  
 15 이상의 항암제를 병용하는 방법이 포함된다. 이상적인 화학요법은  
 항백혈병제가 정상 조혈을 억제하지 않고, 또 다른 유해한 부작용을  
 일으키지도 않으면서 백혈병세포에서만 선택적인 효과를 보여야 한다는  
 것이다. 그러나 대부분의 항백혈병제는 이상적인 상태에 어느 정도  
 근접하여 백혈병세포를 죽일 수는 있으나, 정상 조혈도 억제하고 다른  
 20 유해한 부작용도 일으키므로, 백혈병 치료에 한계가 있다. 또한, 약제  
 내성이 있는 백혈병세포에서는 항종양 효과가 약하고, 부작용 문제가  
 발생할 수 있어 충분한 화학요법을 실시할 수 없는 경우도 있다.

조혈모세포이식(HSCT, hematopoietic stem cell  
 transplantation)이란 과거 골수를 활용하던 골수 이식(BMT, bone marrow  
 25 transplantation)의 영역을 넘어서, 현재는 말초혈액(PB, peripheral  
 blood)과 제대혈(CB, cord blood) 내에 존재하는 모든 형태의 조혈모세포를  
 이식원으로 활용하여 이식하는 것을 의미한다. 조혈모세포이식은 혈액종양  
 환자에서 항암 화학요법 및 방사선요법을 이용하여 암세포와 환자 자신의  
 조혈모세포를 제거한 다음, 새로운 조혈모세포를 이식해 주는 치료법으로서,  
 30 초기의 골수이식의 국한된 개념에서 벗어나 백혈병으로 대표되는 백혈병,

재생불량성빈혈, 악성림프종은 물론 불응성 자가면역질환, 고형암 등 다양한 영역에서 효과적이며 희망적인 치료 수단으로 자리 잡아가고 있다. 그러나, 현재까지는 고용량 화학 요법 치료와 동종 이식 후 발생하는 이식편대숙주병 등 때문에 합병증 발생이 높은 치료 방법이다.

5 따라서, 효과적인 암의 치료를 위해서는 방사선요법, 수술요법, 화학요법 등의 다양한 방법을 이용하여 각각의 암 환자에 적합한 치료 계획을 수립하여 적용하는 것이 중요하다. 또한, 다양한 형태의 암, 예를 들어 고형암 및 혈액암의 치료를 위한 새로운 요법의 약물을 개발하는 것은 당 업계에 주어진 중요한 과제이다.

10

한편, 1,2-나프토크논 유도체 화합물과 관련된 선행문헌으로서, 한국공개특허 제10-2015-0080423호, 제10-2015-0080425호 및 제10-2015-0080426호에는 1,2-나프토크논 유도체 및 이의 제조방법이 개시되었으나, 대사성 질환의 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 구조를 갖는 1,2-  
15 나프토크논 유도체 화합물이 고형암과 급성 백혈병 및 만성 백혈병과 같은 혈액암종에 치료 효과가 있음에 대해서는 개시된 바 없다.

**【선행기술문헌】**

**【특허문헌】**

(특허문헌 1) 한국공개특허 제10-2015-0080423호(1,2-나프토크논  
20 유도체 및 이의 제조방법, 2015년 07월 09일, 공개)

(특허문헌 2) 한국공개특허 제10-2015-0080425호(1,2-나프토크논 유도체 및 이의 제조방법, 2015년 07월 09일, 공개)

(특허문헌 3) 한국공개특허 제10-2015-0080426호(1,2-나프토크논 유도체 및 이의 제조방법, 2015년 07월 09일, 공개)

25 **【발명의 내용】**

**【해결하고자 하는 과제】**

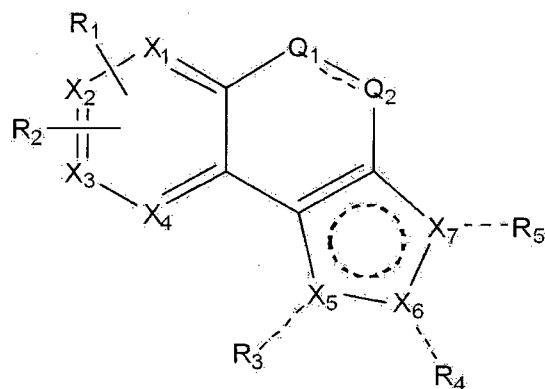
본 발명의 목적은 1,2-나프토크논 유도체 화합물을 포함하는 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 있다.

**【과제의 해결 수단】**

30 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 1,2-나프토크논 유도체 화합물

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직한 양태에서, 상기 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 약제내성 만성 백혈병 또는 난치성 급성 백혈병이다.

5 [화학식 1]






상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>(CO(O)R'<sub>2</sub>), -NR'<sub>1</sub>(C(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>), -CO(O)R'<sub>1</sub>, -C(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -CN, -SO(O)R'<sub>1</sub>, -SO(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>(SO(O)R'<sub>2</sub>), -CSNR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상호 결합에 의해 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴의 환형 구조, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며, 이때 상기 R'<sub>1</sub> 및 R'<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 또는 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR''<sub>1</sub>R''<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR''<sub>1</sub>R''<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴 또는 NR''<sub>1</sub>R''<sub>2</sub>이고, 상기 R''<sub>1</sub> 및 R''<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 또는 R''<sub>1</sub> 및 R''<sub>2</sub>는 상호 결합에 의해 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알켄, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-OR'<sub>3</sub>, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>(O)COR'<sub>3</sub>, -CO(O)R'<sub>3</sub>, -CONR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -



- $NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ ,  $-SO(O)R'_3$ ,  $-SO(O)NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(SO(O)R'_4)$ ,  $-CSNR'_3R'_4$ , 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고, 이때, 상기  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R''_3$ , 또는,  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해  $C_2-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는  $C_1-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고, 상기  $R'_5$  및  $R'_6$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이고, 상기  $R''_3$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며;
- $Q_1$ 과  $Q_2$ 는 각각 독립적으로  $CO$ ,  $COR_6$ ,  $COR_7$ 이며,  $Q_1$ 이  $CO$ 이고,  $Q_2$ 가  $CO$ 일 때,  $Q_1$ 과  $Q_2$ 는 단일결합을 이루고,  $Q_1$ 이  $COR_6$ 이고  $Q_2$ 이  $COR_7$ 일 때,  $Q_1$ 과  $Q_2$ 는 이중 결합을 이루며, 상기  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_{10}$  알콕시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $C_2-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R'_7$ ,  $C(O)NR'_7R'_8$ ,  $-SO(O)R'_7$ ,  $-SO(O)NR'_7R'_8$ ,  $-SO_3R'_7$ ,  $-PO_3R'_7$ ,  $-CSNR'_7R'_8$ , 또는  $R_6$  및  $R_7$ 은 상호 결합에 의해  $C_3-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는  $C_3-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며, 상기  $R'_7$  및  $R'_8$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR''_4R''_5)_{m'}$ - $C_4-C_{10}$  아릴이고, 상기  $R''_4$  및  $R''_5$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_3$  알킬이며;
- $Q_1$ 이 치환 또는 비치환의  $C_3-C_5$  헤테로시클로알킬의 환형 구조이고  $Q_2$ 가  $CO$ 이거나, 또는,  $Q_1$ 이  $CO$ 이고  $Q_2$ 가 치환 또는 비치환의  $C_3-C_5$  헤테로시클로알킬의 환형 구조일 때,  $Q_1$ 과  $Q_2$ 는 단일 결합을 이루며,  $m$  와  $m'$  은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;
- 헤테로 원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상이며;
- $X_1$  내지  $X_4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는  $N(R''_6)$ 이며, 이때,  $R''_6$ 은 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며;
- $X_5$ ,  $X_6$  및  $X_7$  은 각각 독립적으로 N,O 또는 S이고,
- 다만,  $X_5$  및  $X_6$ 가 동시에 N이거나,  $X_6$  및  $X_7$ 이 동시에 N이거나,  $X_5$  및  $X_7$ 이 동시에 N인 경우를 제외하고;

상기 화학식에서  는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고,  는 단일결합 또는 결합이 형성되지 않을 수 있음을 의미하며,  는 이를 포함하는 환형 구조가 방향족(aromatic)일 수도 있고, 방향족이 아닐 수도 있음을 의미한다.

- 5           상기 용어 “알킬”은 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소기를 말하며, 예를 들어 C1-10알킬, 구체적으로 C1-6알킬, 더욱 구체적으로 메틸, 에틸, 프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 1-메틸프로필 등을 들 수 있다.

- 10           상기 용어 “알콕시”는 단일결합의 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소가 결합된 산소기를 말하며, 예를 들어 C1-10알콕시, 구체적으로 C1-6알콕시, 더욱 구체적으로 메톡시, 에톡시, 프로톡시, n-부톡시, tert-부톡시, 1-메틸프로톡시 등을 들 수 있다.

- 15           상기 용어 “시클로알킬”은 고리모양의 단일결합의 포화탄화수소기를 말하며, 예를 들어 탄소수에 따라 C3-10 시클로알킬, 구체적으로 C3-C8 시클로알킬, 더욱 구체적으로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 있다.

- 20           상기 용어 “헤테로시클로알킬”은 고리 구성원자로서 탄소 원자 이외에 N, O, 또는 S와 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 고리모양의 단일결합의 포화탄화수소기를 말하며, 고리에 포함된 헤테로원자의 수 및 종류, 및 탄소수에 따라 예를 들어, 고리에 포함된 헤테로원자의 수 및 종류, 및 탄소수에 따라 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상, 구체적으로는 1종 내지 3종의 헤테로원자를 포함하는 C2-C8 헤테로시클로알킬, C2-C10 헤테로시클로알킬, 또는 C2-C5 헤테로시클로알킬, 더 더욱 구체적으로는 아지리딘, 피롤리딘, 피롤리디닐, 피페리디닐, 25 피페라지닐, 모폴리닐, 테트라히드로푸라닐 또는 테트라히드로피라닐 등이 있다.

상기 용어 “아릴(aryl)”은 공유 파이 전자계를 가지고 있는 적어도 하나의 링을 가지고 있는 방향족 치환체를 의미하며, 모노시클릭 또는 융합 링 폴리시클릭(즉, 탄소원자들의 인접한 쌍들을 나눠 가지는 링들)

그룹들을 포함한다. 예를 들어 이러한 아릴은 고리에 포함된 탄소수에 따라, 구체적으로 C4-C10아릴, 더욱 구체적으로는 C6-C10아릴, 더 더욱 구체적으로는 페닐, 나프틸 등이 있다.

상기 용어 “헤테로아릴”은 고리 구성원자로서 탄소 원자 이외에 N, O, 또는 S와 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 방향족 고리화합물을 말하며, 예를 들어, 고리에 포함된 헤테로원자의 수 및 종류, 및 탄소수에 따라 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상, 구체적으로는 1종 내지 3종의 헤테로원자를 포함하는 C1-C10 헤테로아릴, 더욱 구체적으로는 C1-C8 헤테로아릴, C2-C10 헤테로아릴, 또는 C2-C5 헤테로아릴일 수 있다.

상기 아릴 또는 헤테로아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 퓨라닐, 피라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미딜, 피리다지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 트리아질 등을 들 수 있지만, 이들 만으로 한정되는 것은 아니다.

상기 용어 "아릴옥시"는 방향족치환체를 이루는 어느 하나의 탄소와 산소와 결합된 그룹을 의미하며, 예를 들어, 페닐기에 산소가 결합되어 있는 경우  $-O-C_6H_5$ ,  $-C_6H_4-O-$ 로 표시할 수 있다.

본 명세서 중, “치환기”는 할로, 히드록시, 시아노기, 니트로기, 비치환 또는 치환된 알킬기, 비치환 또는 치환된 알케닐기, 비치환 또는 치환된 알킬기, 비치환 또는 치환된 알콕시기, 비치환 또는 치환된 알콕시카르보닐기, 비치환 또는 치환된 시클로알킬기, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬기, 비치환 또는 치환된 아릴기, 비치환 및 치환된 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상, 바람직하게는 1종 내지 3종일 수 있다. 구체적으로 상기 치환기는, 히드록시, 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알콕시카르보닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

또한, 본 발명의 1,2-나프토키논 유도체 화합물을 포함하는 프로드럭은, 상기 화학식 1에서 Q<sub>1</sub>이 CO이고, Q<sub>2</sub>가 CO인 경우를 제외한

화합물의 한 종류로 본다.

상기 화학식 1에 있어서, 바람직하게는,

$R_3$ 은 수소, 할로젠, 히드록시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  
 5 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고, 이때,  $R'_3$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R''_3$ 이고, 상기  $R'_5$  및  $R'_6$ 은 각각 독립적으로 수소  
 10 또는  $C_1-C_3$  알킬이고, 상기  $R''_3$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며;

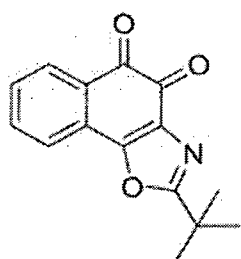
$R_4$ 는 수소, 할로젠, 히드록시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알켄,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_2-C_8$  헤테로시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$ ,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_3-C_8$  헤테로시클로알킬,  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ ,  $-(CR'_5R'_6)_m(O)COR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ , 화학식 (1)의  
 15 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고, 이때,  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R''_3$ ,  
 20 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해  $C_2-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는  $C_1-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고, 상기  $R'_5$  및  $R'_6$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이고, 상기  $R''_3$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며;

$R_5$ 는 수소, 할로젠, 히드록시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알켄,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_2-C_8$  헤테로시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $C_4-C_{10}$  아릴옥시,  
 25  $C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$ ,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_3-C_8$  헤테로시클로알킬,  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ ,  $-(CR'_5R'_6)_m(O)COR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ , 화학식 (1)의  
 30 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ 이고, 이때,  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴, -

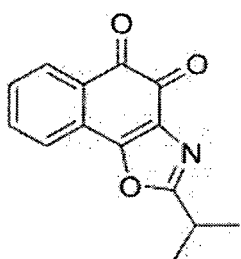
(CR' <sub>5</sub>R' <sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -(CR' <sub>5</sub>R' <sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴, -CO(O)R" <sub>3</sub>, 또는 R' <sub>3</sub> 및 R' <sub>4</sub>는 상호 결합에 의해 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고, 상기 R' <sub>5</sub> 및 R' <sub>6</sub>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, 상기 R" <sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인

5 화학식 1로 표시되는 1,2-나프토키논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 만성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물일 수 있다.

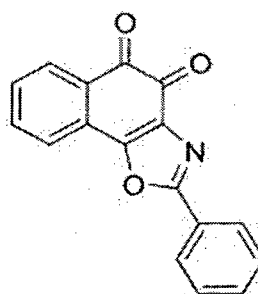
또한, 상기 화학식 1의 화합물을 보다 구체적으로 예시하면, 하기와 같다.



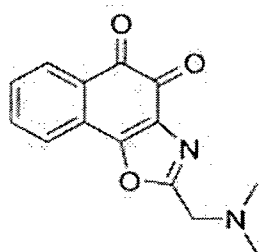
화합물 99



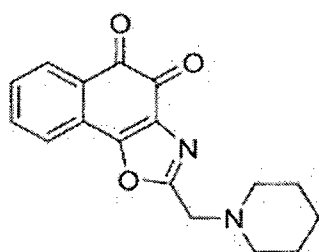
화합물 100



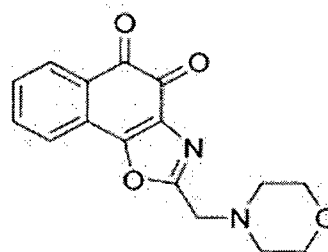
화합물 101



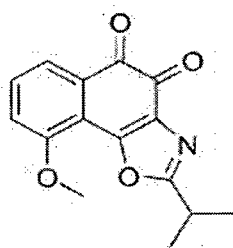
화합물 102



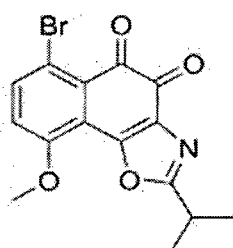
화합물 103



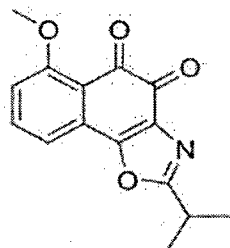
화합물 104



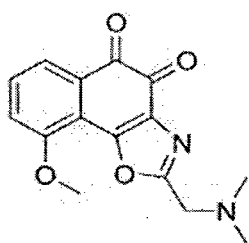
화합물 105



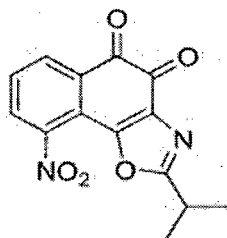
화합물 106



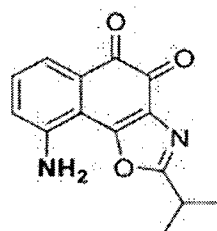
화합물 107



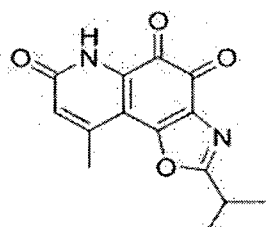
화합물 108



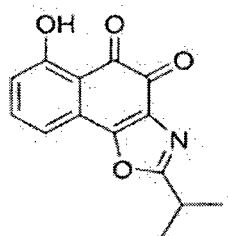
화합물 109



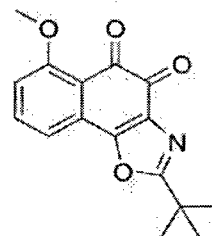
화합물 110



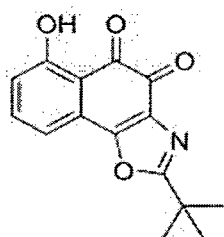
화합물 111



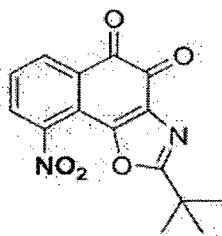
화합물 112



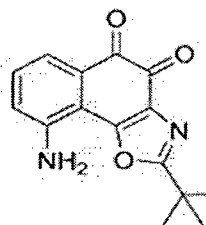
화합물 113



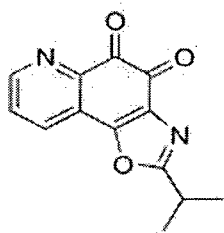
화합물 114



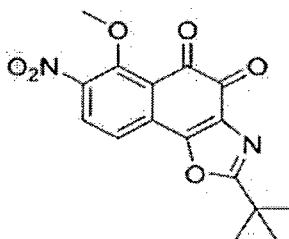
화합물 115



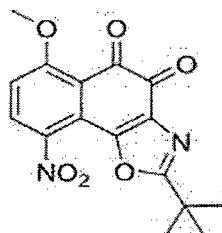
화합물 116



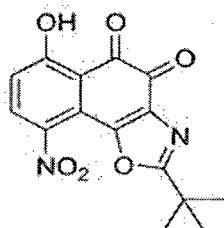
화합물 117



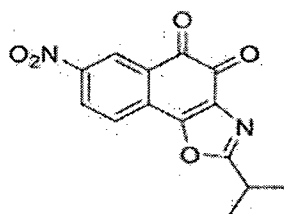
화합물 118



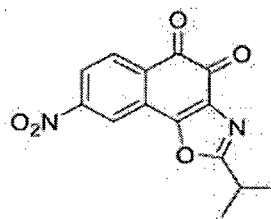
화합물 119



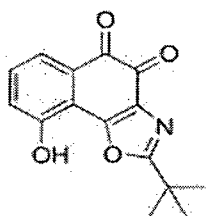
화합물 120



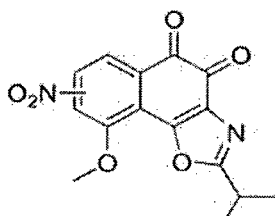
화합물 121



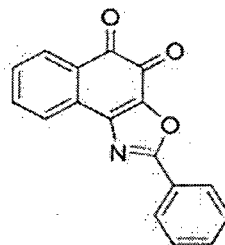
화합물 122



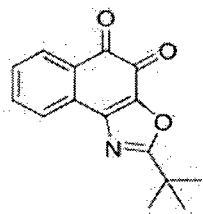
화합물 123



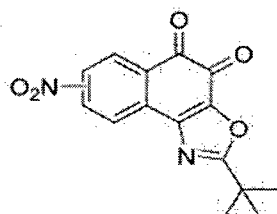
화합물 124



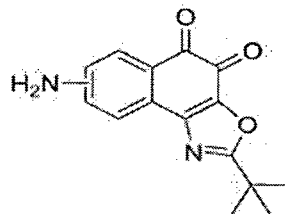
화합물 125



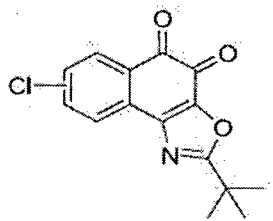
화합물 126



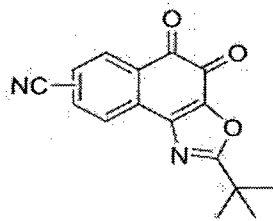
화합물 127



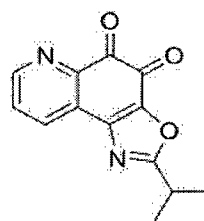
화합물 128



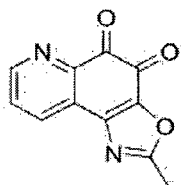
화합물 129



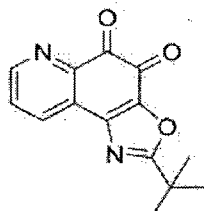
화합물 130



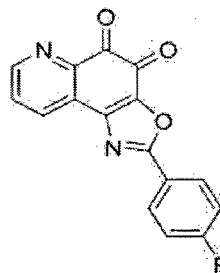
화합물 131



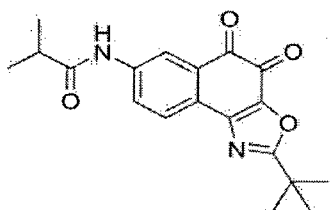
화합물 132



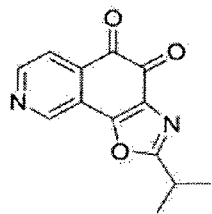
화합물 133



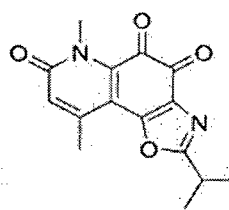
화합물 134



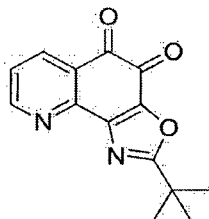
화합물 135



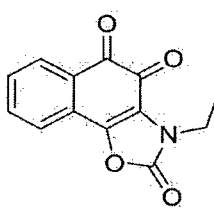
화합물 136



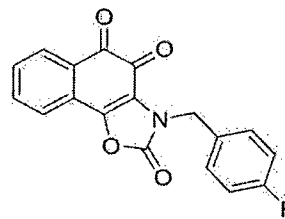
화합물 137



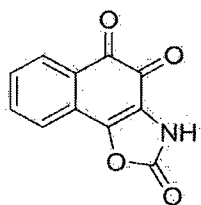
화합물 138



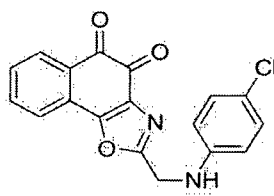
화합물 139



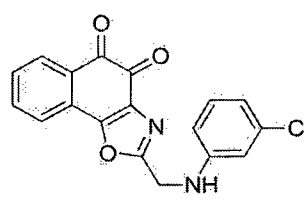
화합물 140



화합물 141

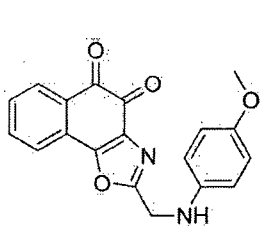


화합물 142

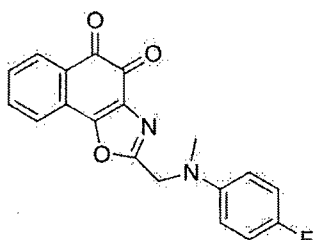


화합물 143

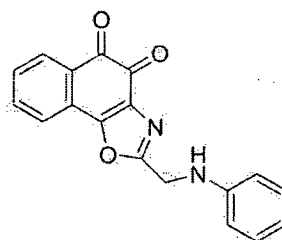




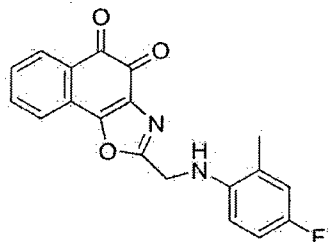
화합물 144



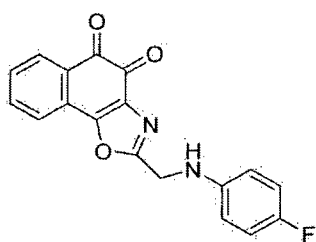
화합물 145



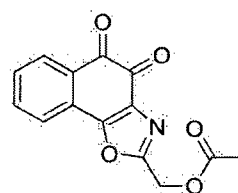
화합물 146



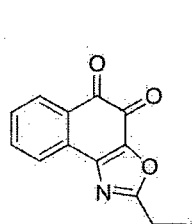
화합물 147



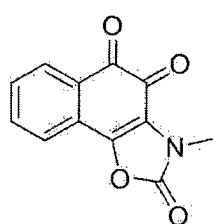
화합물 148



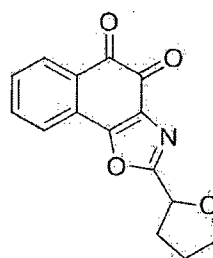
화합물 149



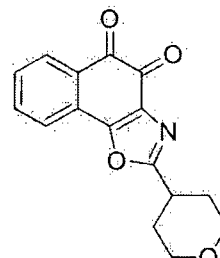
화합물 150



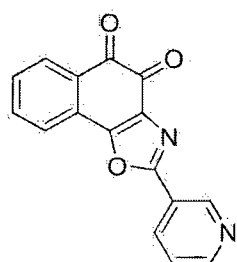
화합물 151



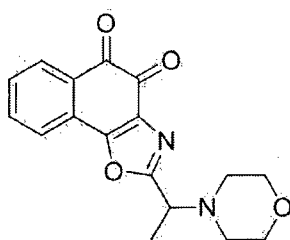
화합물 152



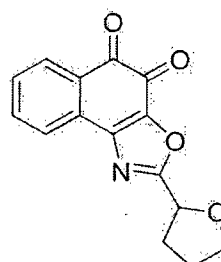
화합물 153



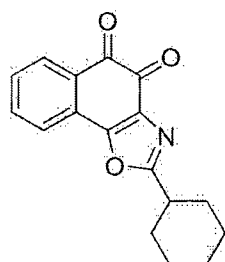
화합물 154



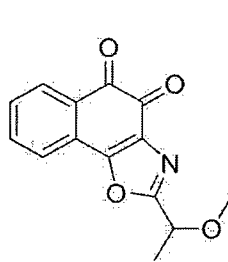
화합물 155



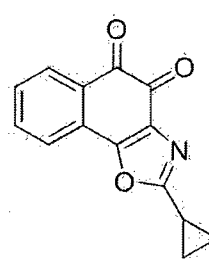
화합물 156



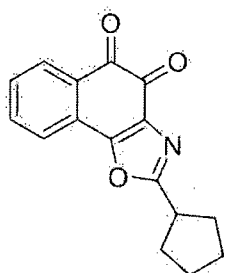
화합물 157



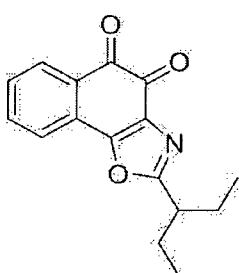
화합물 158



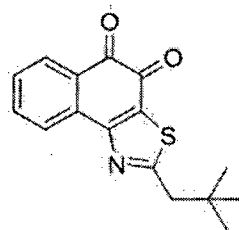
화합물 159



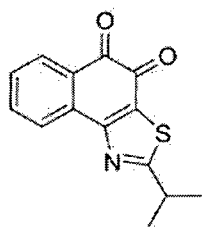
화합물 160



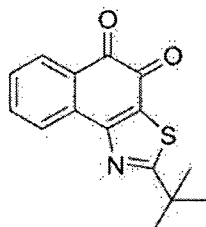
화합물 161



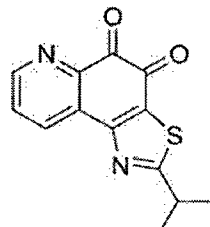
화합물 162



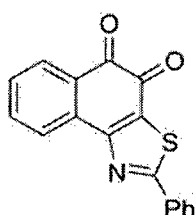
화합물 163



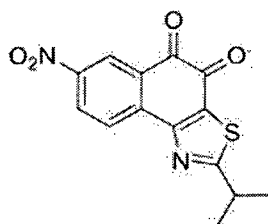
화합물 164



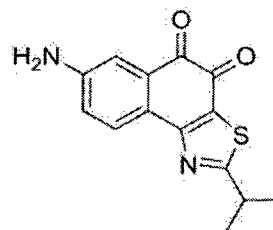
화합물 165



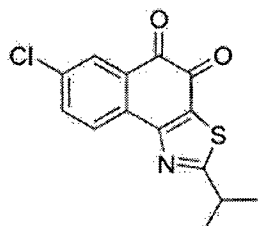
화합물 166



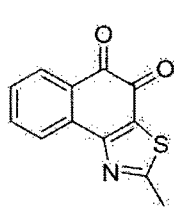
화합물 167



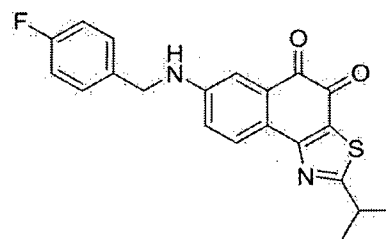
화합물 168



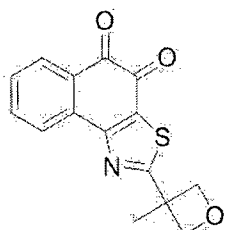
화합물 169



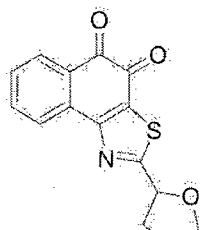
화합물 170



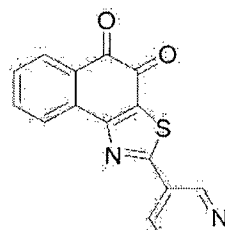
화합물 171



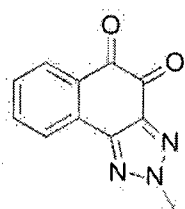
화합물 172



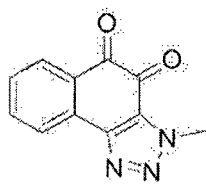
화합물 173



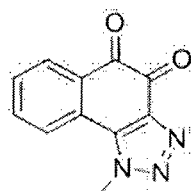
화합물 174



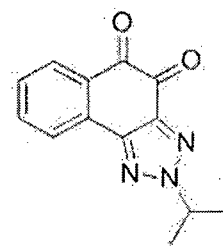
**화합물 191**



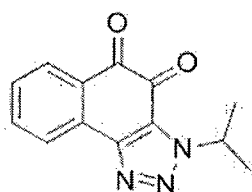
**화합물 192**



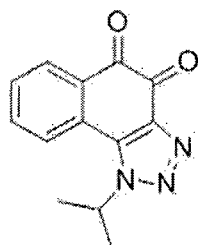
**화합물 193**



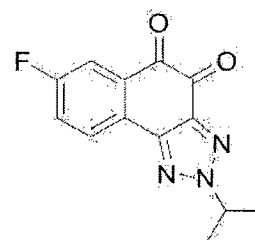
**화합물 194**



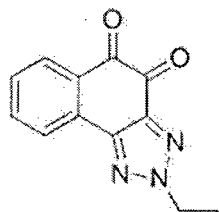
**화합물 195**



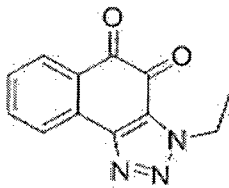
**화합물 196**



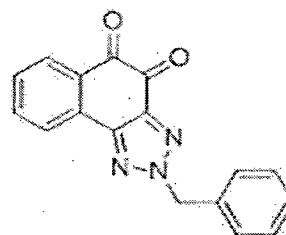
**화합물 197**



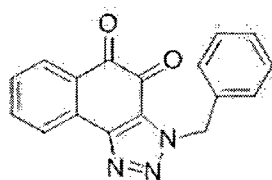
**화합물 198**



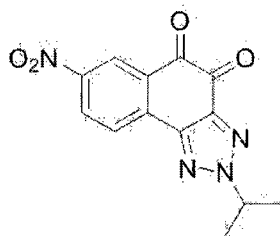
**화합물 199**



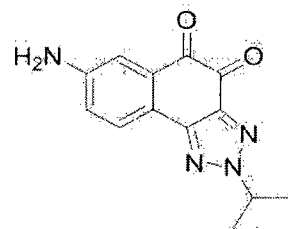
**화합물 200**



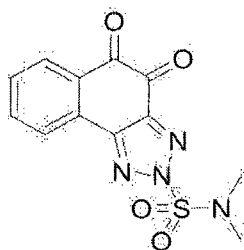
**화합물 201**



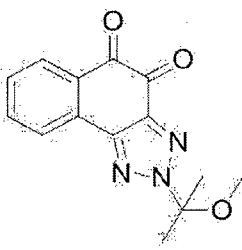
**화합물 202**



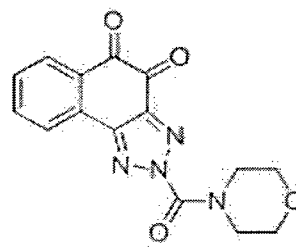
**화합물 203**



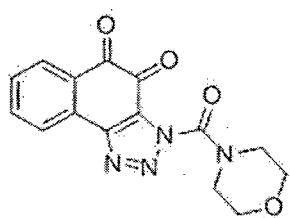
**화합물 204**



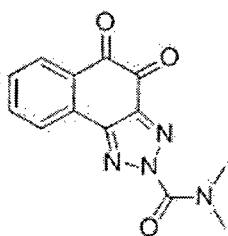
**화합물 205**



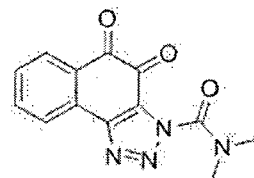
**화합물 206**



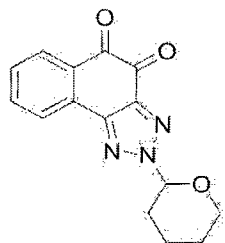
화합물 207



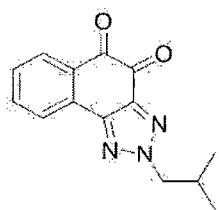
화합물 208



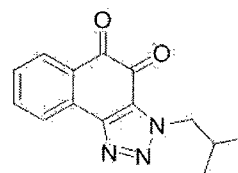
화합물 209



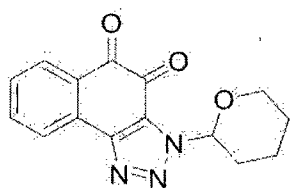
화합물 210



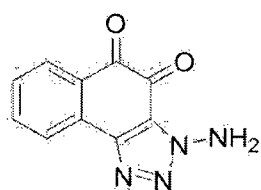
화합물 211



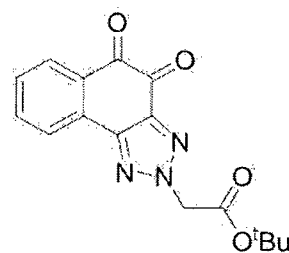
화합물 212



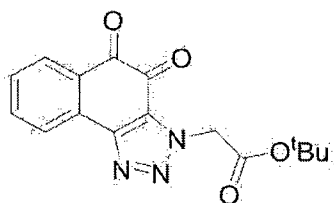
화합물 213



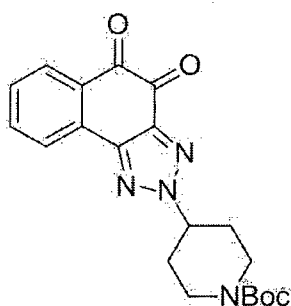
화합물 214



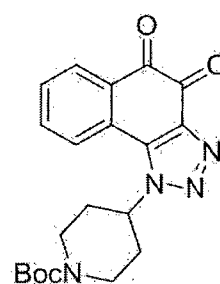
화합물 215



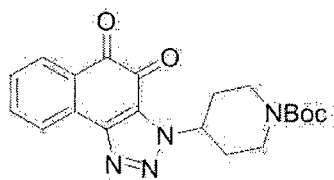
화합물 216



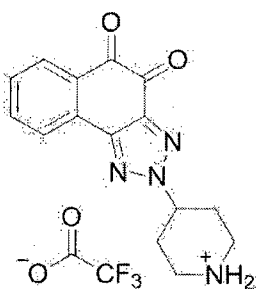
화합물 217



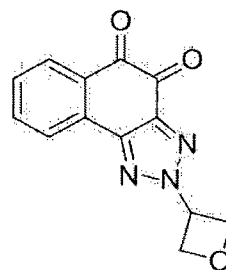
화합물 218



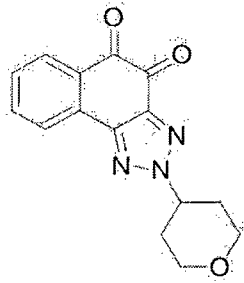
화합물 219



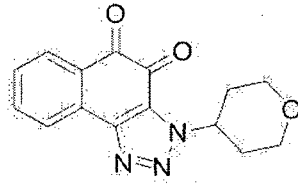
화합물 220



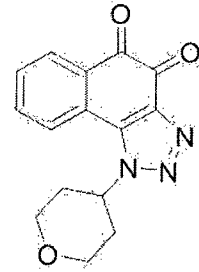
화합물 221



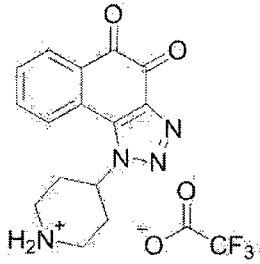
**화합물 222**



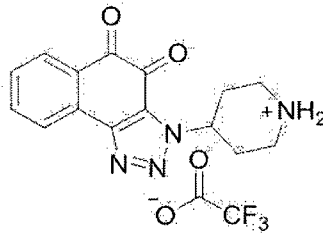
**화합물 223**



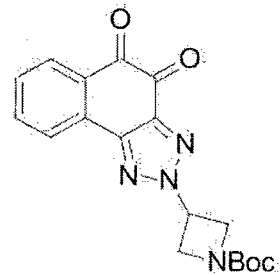
**화합물 224**



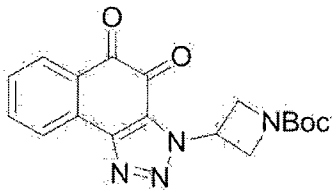
**화합물 225**



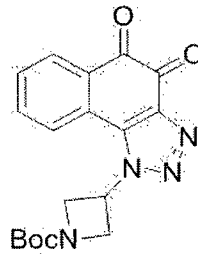
**화합물 226**



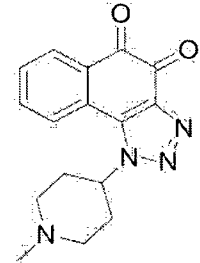
**화합물 227**



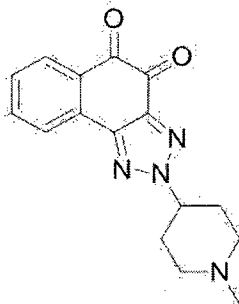
**화합물 228**



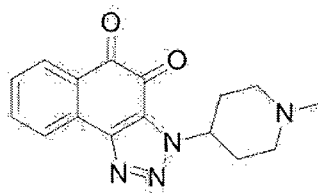
**화합물 229**



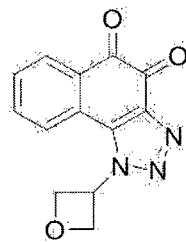
**화합물 230**



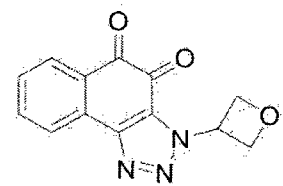
**화합물 231**



**화합물 232**



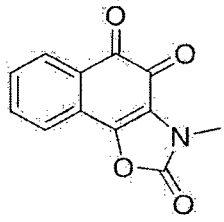
**화합물 233**



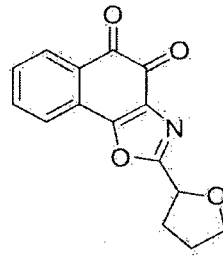
**화합물 234**

또한, 상기 화합물은 하기에서 표현된 화합물들 중 하나인 것을 특징으로 하는 1,2-나프토키논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 만성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학

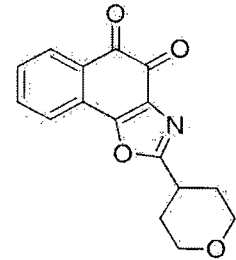
조성물에 관한 것이다.



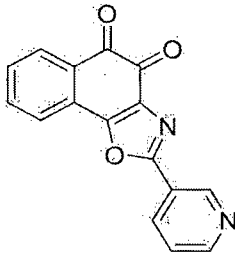
화합물 151



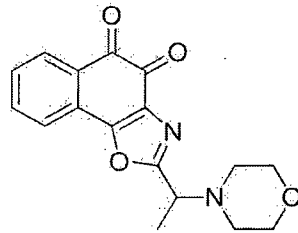
화합물 152



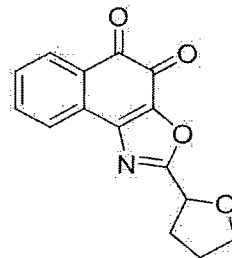
화합물 153



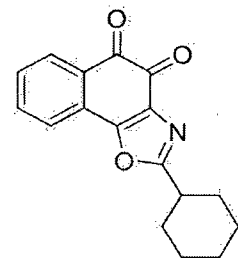
화합물 154



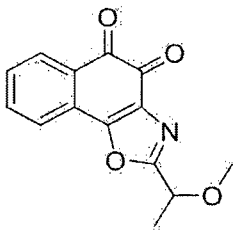
화합물 155



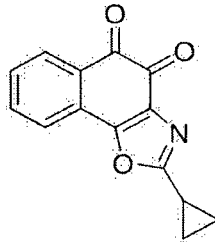
화합물 156



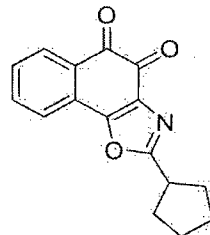
화합물 157



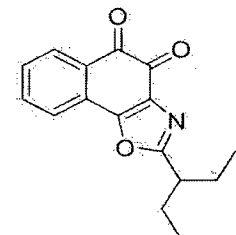
화합물 158



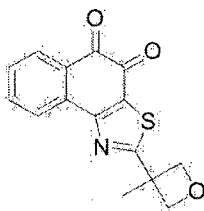
화합물 159



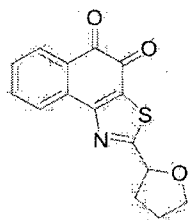
화합물 160



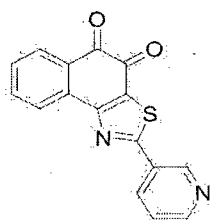
화합물 161



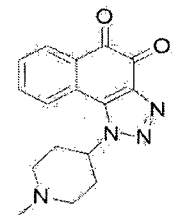
화합물 172



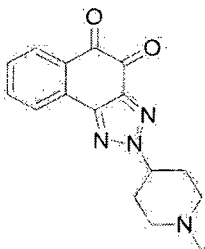
화합물 173



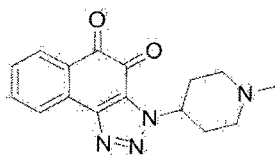
화합물 174



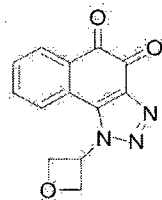
화합물 230



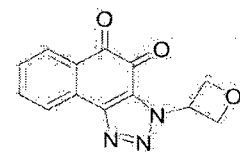
화합물 231



화합물 232



화합물 233



화합물 234

본 발명에서, 상기 고행암은 위암, 간암, 결장암, 유방암, 폐암, 비소세포성폐암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 대장암, 소장암, 직장암, 전립선암, 식도암, 임파선암, 방광암, 담낭암, 신장암 및  
5 뇌종양 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있으며, 바람직하게는, 상기 암은 폐암, 자궁암, 간암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 암일 수 있다.

상기 혈액암 중 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 암일 수 있다.

10 상기 혈액암 중 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 암일 수 있다.

또한 상기 혈액암은 기존의 항암제에 대한 저항성을 갖는 약제 내성 또는 난치성 백혈병일 수 있다. 구체적으로, 이러한 약제 내성 또는 난치성 백혈병은 급성 백혈병에 대한 치료제인 이다루비신 또는 시타라빈에  
15 저항성을 갖는 약제 내성 난치성 급성 백혈병이거나, 만성 백혈병에 대한 치료제인 이마티닙에 저항성을 갖는 약제 내성 만성 백혈병일 수 있다.

본 발명의 1,2-나프토키논 유도체 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로는, 염산염, 황산염, 인산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 피로황산염, 메타인산염 등의 무기산에 의해 형성된 부가염,  
20 시트르산염, 옥살산염, 벤조산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 프로피온산염, 숙신산염, 푸마르산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 글루타르산염, 설펜산염 등의 유기산에 의해 형성된 부가염 또는 리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 등의 금속염을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

25 본 발명에 따른 약학 조성물은 일반적으로 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 적합한 형태로 제형화될 수 있다. "약학적으로 허용 가능"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 또한, 상기 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제,

과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아라비아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광물유를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 안정화제, 결합제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 미결정셀룰로오스, 수크로스 또는 락토오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아르산마그네슘, 탈크 같은 활택제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 유동파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 1,2-나프토키논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질과 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

본 발명에 개시된 화학식 1의 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학



조성물은 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료를 위해 쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다. 투여량은 치료받을 대상의 연령, 성별, 체중, 치료할 특정 질환 또는 병리 상태, 질환 또는 병리 상태의 심각도, 투여시간, 투여경로, 약물의 흡수, 분포 및 배설률, 사용되는 다른 약물의 종류 및 처방자의 판단 등에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

#### 【발명의 효과】

본 발명은 1,2-나프토크논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 고형암, 또는 급성 백혈병 또는 만성 백혈병과 같은 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 1,2-나프토크논 유도체 화합물을 고형암, 급성 백혈병 및 만성 백혈병, 그리고 억제내성/난치성 백혈병 세포주에 처리하는 경우, 세포를 사멸하는 효과가 우수하여 상기 암종에 대한 예방 또는 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

#### 【도면의 간단한 설명】

도 1는 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 급성 골수성 백혈병 KG1 세포에 대한 세포 생존율을 나타내는 그래프이다.

도 2는 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 난치성 급성 골수성 백혈병 KG1a 세포에 대한 세포 생존율을 나타내는 그래프이다.

도 3은 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 만성 급성 골수성 백혈병 K562 세포에 대한 세포 생존율을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 만성 급성 골수성 백혈병 이마티닙 저항성 K562R 세포에 대한 세포 생존율을 나타내는 그래프이다.

도 5는 A549(폐암종) 및 HeLa(자궁암종)에 본 발명의 화합물 99, 163, 191 및 192를 처리하여, A549(폐암종) 및 HeLa(자궁암종) 세포에 대한 세포생존율을 나타내는 그래프이다.

도 6은 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 폐암종 A549 세포에 대한 세포 생존율을 나타내는 그래프이다.

도 7은 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 자궁암종 HeLa 세포에 대한 세포생존율을 나타내는 그래프이다.

도 8은 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 유방암종 MCF7 세포에 대한 세포생존율을 나타내는 그래프이다.

도 9는 본 발명의 화합물을 처리하는 경우, 간암종 HepG2 세포에 대한 세포생존율을 나타내는 그래프이다.

**【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】**

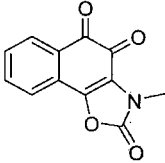
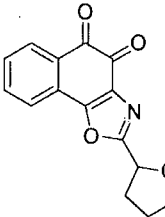
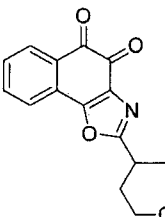
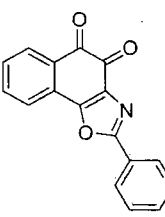
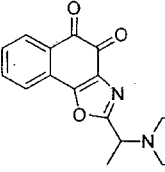
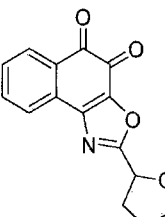
이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

**<실시예 1. 1,2-나프토크논 유도체 화합물의 합성>**

급성 백혈병, 만성 백혈병 및 고형암에 대한 치료 효과를 확인하기 위해 사용된 본 발명의 1,2-나프토크논 유도체 화합물은, 한국특허출원 제10-2014-0193184호, 제10-2014-0193306호, 제10-2014-0193370호, 제10-2015-0043050호 및 제10-2015-0043068호에 개시된 화합물의 합성 방법을 참고하여 화합물 99 내지 174 및 191 내지 234를 합성하였다. 또한, 상기 과정을 통해 제조한 화합물 중, 화합물 151~161, 172~174, 230~234에 대한 물리화학적 특성은 하기 표 1 내지 3과 같다.

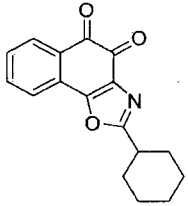
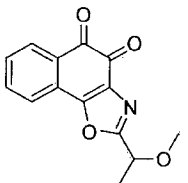
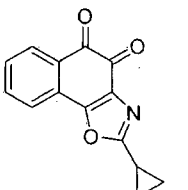
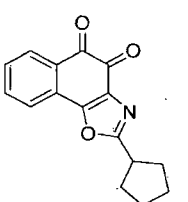
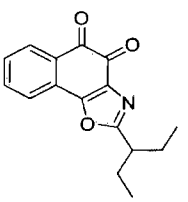
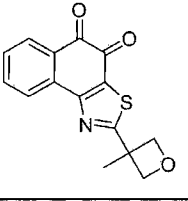
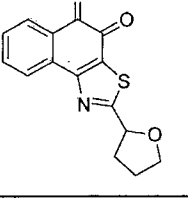
**【표 1】**

화합물 번호	<sup>1</sup> H NMR data
화합물 151	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17-8.09 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 2H), 3.68(s, 3H)

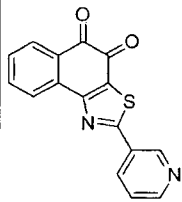
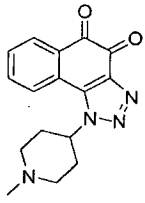
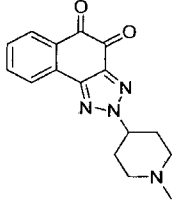
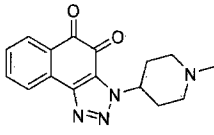
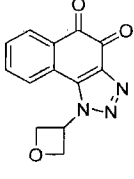
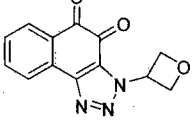
	
<p>화합물 152</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.13-3.97 (m, 2H), 2.58-2.34 (m, 2H), 2.27-2.01 (m, 2H)
<p>화합물 153</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 4H)
<p>화합물 154</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H)
<p>화합물 155</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 4H), 2.72-2.55 (m, 4H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
<p>화합물 156</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.53-2.05 (m, 4H)

【표 2】

화합물 번호	<sup>1</sup> H NMR data
화합물 157	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.91-

	1.85 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 3H), 1.49-1.24 (m, 3H)
<p>화합물 158</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.69 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
<p>화합물 159</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 4H)
<p>화합물 160</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.14-8.11 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.62-2.00 (m, 4H), 2.00-1.25 (m, 4H)
<p>화합물 161</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.24-8.13 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 6H)
<p>화합물 172</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H)
<p>화합물 173</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H)

【표 3】

화합물 번호	<sup>1</sup> H NMR data
화합물 174 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.37 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.41 -8.34 (m, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H)
화합물 230 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H)
화합물 231 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.63 -4.56 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 9H)
화합물 232 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.46-2.17 (m, 9H)
화합물 233 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 5.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.30 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H)
화합물 234 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 5.29-5.17 (m, 4H)

<실시예 2. 급성 백혈병 세포주 제조 및 이에서의 세포 생존율 측정>

실시예 2-1. 급성 백혈병 세포주의 제조

5 급성 백혈병은 원인인자가 매우 다양하게 밝혀져 있으며, 구축된

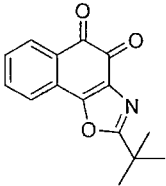
세포주도 다양하여, 특정 타입의 급성 백혈병의 치료제가 아닌 광범위한 치료제로의 사용가능성을 확인하기 위하여, 본 발명에서는 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia)의 59세 남성으로부터 얻은 세포주인 KG1세포에서 줄기세포의 표현형을 가진 세포만을 골라서 구축한 KG1 α 세포를 이용하였다.

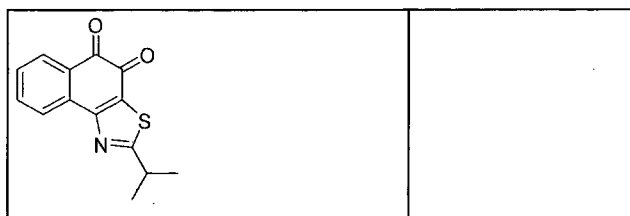
KG1 α 세포는 20% FBS(fetal bovine serum)가 포함된 IMDM 배지에서 배양되었다. 모든 세포는 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 배양하였으며, 2일 또는 3일에 한 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

10 **실시예 2-2. KG1 α 세포에서의 세포 생존율 측정 WST assay**

KG1 α 세포는 급성 골수성 백혈병 치료제인 이다루비신과 시타라빈에 저항성을 가진 세포로 난치성 급성 백혈병(refractory AML) 세포이다. 상기 실시예 2-1에서 배양한 KG1 α 세포를 96-웰 플레이트에 1×10<sup>5</sup> 세포/웰로 접종한 다음, 세포의 안정화를 위해 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 16시간 이상 배양하였다. 이후, 상기 실시예 1에서 합성한 화합물 중에서 하기 표 4와 같이 화합물 99 및 163을 각각 0.1~3 μM 농도로 15 처리한 다음 24시간 동안 배양하였으며, 이때, 대조군(Control, 이하 "CTL"로도 칭함; 도면 참조)으로는 DMSO를 사용하였다. 24시간 후, 각 세포에 WST용액을 10 μl씩 처리하고, 2시간 동안 반응한 다음, multi- 20 scan기계로 450nm에서 흡광도를 측정하여 하기 표 4와 같이 KG1 α 세포의 세포 생존율을 확인하였다.

**【표 4】**

조건	IC <sub>50</sub> ( μM)
화합물 99 	1.2
화합물 163	0.9



상기 표 4는, KG1 $\alpha$  세포에서, 대조군 대비 본 발명의 화합물 99 및 163을 처리하는 경우의 세포생존율을 나타낸 것으로서, IC<sub>50</sub>값이 0.5~1 $\mu$ M로 나타나 급성 골수성 세포의 사멸 효과가 우수하였음을 확인할 수 있었다.

5

### 실시예 2-3. KG1 $\alpha$ 세포에서의 세포 생존율 측정-CCK-8 assay

미토콘드리아 내에서 반응하여 세포의 수를 정량하는 방법인 CCK-8 assay에 의한 KG1 $\alpha$  세포에서의 생존율을 측정하기 위해, 급성 골수성 백혈병 세포인 KG1 세포와 그 세포에서 줄기세포의 표현형을 가진 세포만을  
10 골라서 구축한 KG1 $\alpha$  세포를 이용하였다.

KG1 $\alpha$  및 KG1 세포는 20% FBS(fetal bovine serum)가 포함된 IMDM 배지에서 배양되었다. 모든 세포는 37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 배양하였으며, 2일 또는 3일에 한 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

KG1 세포 및 KG1 $\alpha$  세포 각각을 96 well plate에 2x10<sup>5</sup>/웰로 배양 한  
15 뒤 DMSO에 녹인 본 발명의 화합물을 1/2000의 비율로 최종 농도가 5 $\mu$ M이 되게 12시간 동안 처리하였다. 이후 CCK-8 약물(Dojindo Molecular Technologies, Inc., MD, USA)을 웰당 10 $\mu$ l씩 넣어준 뒤 30 분 후 microreader기 MultiSkán Ascent microplate spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Inc.)로 450nm, 595nm 필터를 이용해 흡광도를  
20 측정하였다.

DMSO만 처리한 군을 대조군으로 하고, 이 대조군의 결과를 100%로 하였을 때를 기준으로, 본 발명의 화합물을 처리함에 따른 세포의 생존율을 확인하여, 그 결과를 도 1 및 2에 나타내었다.

도 1 및 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 기존에 알려진 베타-라과콘( $\beta$ -lapachone)에 대비하여 본 발명의 화합물들은 급성 골수성 백혈병 세포에서 탁월한 항암효과를 보이는 것을 확인하였으며, 특히  
25

난치성 급성 백혈병(refractory AML)인 KG1a 세포에서 더욱 탁월한 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

5 <실시예 3. 만성 백혈병 세포주의 제조 및 이에서의 세포 생존을 측정>

실시예 3-1. 만성 백혈병 세포주의 제조

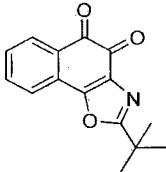
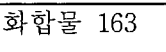
만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia)의 53세 여성으로부터 얻은 K562 세포는 10% FBS(fetal bovine serum)가 포함된 RPMI 배지를 사용하여, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 배양하였으며, 2일에 한  
10 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

실시예 3-2. 만성 백혈병 세포에서 세포 생존을 측정-WST assay

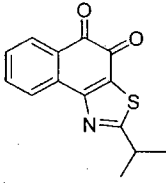
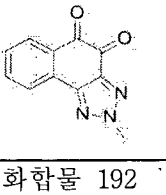
상기 실시예 3-1에서 배양한 K562 세포를 96-웰 플레이트에 1×10<sup>5</sup> 세포/웰로 접종한 다음, 세포의 안정화를 위해 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 16시간 이상 배양하였다. 이후, 상기 실시예 1-1에서  
15 합성한 화합물 중에서 화합물 99, 163, 191 및 192를 0.1~5µM 농도로 처리한 다음 4시간 동안 배양하였으며, 이때, 대조군으로는 DMSO를 사용하였다. 배양 4시간 후, 각 세포에 10µl의 WST용액을 더하고 2시간 동안 반응을 실시한 다음, multi-scan기계로 450nm에서 흡광도를 측정하여 K562 세포의 세포 생존율을 하기 표 5에 나타내었다.

20

**【표 5】**

조건	IC <sub>50</sub> (µM)
화합물 99 	1.7
화합물 163 	2.1



	
화합물 191	1.6
	
화합물 192	1.2

상기 표 5를 참고하면, K562 세포에서, 대조군 대비 본 발명의 화합물 99, 163, 191 및 192를 처리하는 경우, IC<sub>50</sub>값이 1~2 μM로 나타나 만성 골수성 백혈병 세포의 사멸 효과가 우수하였음을 확인하였다.

5

**실시예 3-3. K562 및 K562R 세포에서의 세포 생존율 측정-CCK-8**

**assay**

미토콘드리아 내에서 반응하여 세포의 수를 정량하는 방법인 CCK-8 assay에 의한 만성 골수성 백혈병 세포에서의 생존율을 측정하기 위해, 10 만성 골수성 백혈병 세포인 K562세포와, 이마티닙(imatinib) 1μM을 첨가한 배지에서 키워 이마티닙 저항성을 가지게 만든 세포주인 K562R세포를 이용하였다. K562 세포 및 K562R세포는 10% FBS(fetal bovine serum)가 포함된 RPMI 배지를 사용하여, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 배양하였으며, 2일에 한 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

15 각 세포를 96 웰 플레이트에 2x10<sup>5</sup>/웰로 배양 한 뒤 DMSO에 녹인 본 발명에 따른 화합물을 1/2000의 비율로 최종 농도가 5μM이 되게 12시간동안 처리하였다.

이후 CCK-8 약물을 웰당 10μl씩 넣어준 뒤 30 분 후 microreader기로 450nm, 595nm 필터를 이용해 흡광도를 측정하였다.

20 DMSO만 처리한 군을 대조군으로 하고, 이 대조군의 결과를 100%로

하였을 때를 기준으로, 본 발명의 화합물을 처리함에 따른 세포의 생존율을 확인하여, 그 결과를 도 3 및 4에 나타내었다.

도 3 및 4에서 나타난 바와 같이, 기존에 알려진  $\beta$ -lapachone에 대비하여 본 결과, 본 발명에 따른 화합물들은 만성 골수성 백혈병 세포인 K562 세포뿐 아니라, 1차 만성 백혈병 치료제인 이마티닙에 저항성을 가진 K562R 세포주에서도 탁월한 생존율 억제 효과를 나타내는바, 만성 백혈병에 대한 탁월한 항암효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

#### <실시예 4. 고형암 세포주 제조 및 이에서의 세포 생존율 측정>

##### 10 실시예 4-1. 고형암 세포주의 제조

고형암의 치료제로서의 사용가능성을 확인하기 위해, 폐암종(lung carcinoma)의 58세 남성으로부터 얻은 A549 세포주, 자궁암종(cervix adenocarcinoma)의 31세 여성으로부터 얻은 Hela 세포주, 간세포암종(hepatocellular carcinoma)의 15세 남아로부터 얻은 HepG2 세포주, 유방암종(breast adenocarcinoma)의 69세 여성으로부터 얻은 MCF7 세포주 그리고 고형암 세포주와 비교를 위해 정상상태의 폐에서 얻은 Beas-2B 세포주를 사용하였다.

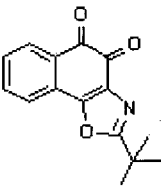
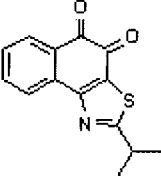
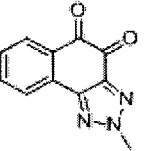
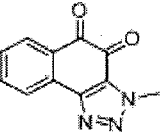
상기 A549(폐암종), Hela(자궁암종), HepG2(간세포암종), MCF7(유방암종), 및 Beas-2B(정상폐) 세포주는 10% FBS가 포함된 DMEM 배지를 사용하였으며, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 2일에 한 번씩 계대 배양하여 실험에 사용하였다.

##### 실시예 4-2. 고형암 세포에서 세포 생존율 측정-WST assay

상기 실시예 4-1에서 배양한 A549(폐암종), Hela(자궁암종), HepG2(간세포암종), MCF7(유방암종) 및 Beas-2B(정상폐) 세포를 96-웰 플레이트에  $1 \times 10^4$  세포/웰로 접종한 다음, 세포의 안정화를 위해 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건의 인큐베이터에서 16시간 이상 배양하였다. 이후, 상기 실시예 1-1에서 합성한 화합물 중에서 화합물 99, 163, 191 및 192를 1~30  $\mu$ M 농도로 처리한 다음 6시간 동안 배양하였으며, 이때, 대조군으로는 DMSO 및  $\beta$ -lapachone를 사용하였다. 배양 4시간 후, 각 세포에 10 $\mu$ l의 WST용액을

더하고 2시간 동안 반응을 실시한 다음, multi-scan기계로 450nm에서 흡광도를 측정하여 A549(폐암종), Hela(자궁암종), HepG2(간세포암종) 및 MCF7(유방암종) 세포의 세포 생존율을 하기 표 6 및 도 5에 나타내었다.

【표 6】

조건	IC <sub>50</sub> ( μM)			
	A549	Hela	HepG2	MCF7
양성 대조군(베타-라파론)	5.0	4.8	12.3	13.2
화합물 99 	9.2	4.5	15.4	12.9
화합물 163 	6.1	4.6	14.1	13.0
화합물 191 	8.4	6.6	13.8	14.8
화합물 192 	5.0	4.4	12.2	11.7

5

상기 표 6 및 도 5를 참고하면, A549(폐암종), Hela(자궁암종), HepG2(간세포암종), MCF7(유방암종) 및 Beas-2B(정상폐) 세포에서, 대조군 대비 본 발명의 화합물 99, 163, 191 및 192를 6시간 동안 처리하는 경우, β-lapachone과 유사한 사멸 효과를 나타내어, 본 발명의 화합물이 고형암에 치료 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

10

또한, 상기 표 6에는 나타내지 않았으나, 본 발명의 화합물을 정상폐

세포주인 Beas-2B에 처리하는 경우, 평균적으로 80% 이상의 세포 생존율을 나타내었으나, 폐암종인 A549에 처리하는 경우에는 50% 정도의 세포 생존율을 나타내었다. 이에, 본 발명의 1,2-나프토키논 유도체 화합물은, 정상세포에는 세포 독성을 나타내지 않으나, 암세포에 특이적으로 세포 사멸 효과를 나타내므로, 다양한 고형암의 치료용 조성물로 유용하게 사용할 수 있음을 확인할 수 있다.

#### 실시예 4-3. 고형암 세포에서의 세포 생존율 측정-CCK-8 assay

미토콘드리아 내에서 반응하여 세포의 수를 정량하는 방법인 CCK-8 assay에 의한 다양한 고형암 세포에서의 생존율을 측정하기 위해, 폐암세포주인 A549, 자궁 경부암 세포주인 HeLa, 유방암 세포주인 MCF7, 간암 세포주인 HepG2세포를 이용하였다.

각 세포를 96 웰 플레이트에  $2 \times 10^4$ /웰로 배양 한 뒤 DMSO에 녹인 본 발명에 따른 화합물을 1/2000의 비율로 최종 농도가  $5 \mu\text{M}$ 이 되게 12시간동안 처리하였다.

이후 CCK-8 약물을 웰당  $10 \mu\text{l}$ 씩 넣어준 뒤 30 분 후 microreader기로 450nm, 595nm 필터를 이용해 흡광도를 측정하였다.

DMSO만 처리한 군을 대조군으로 하고, 이 대조군의 결과를 100%로 하였을 때를 기준으로, 본 발명의 화합물을 처리함에 따른 세포의 생존율을 확인하여, 그 결과를 도 6 내지 9에 나타내었다.

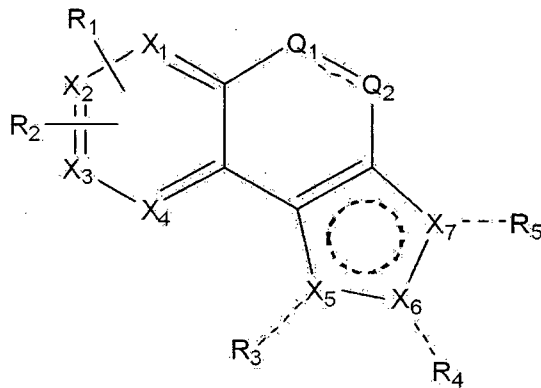
도 6 내지 9에서 나타난 바와 같이, 기존에 알려진  $\beta$ -lapachone에 대비하여 본 결과, 본 발명에 따른 화합물들은 폐암세포주인 A549, 자궁 경부암 세포주인 HeLa, 유방암 세포주인 MCF7, 간암 세포주인 HepG2세포에 대한 탁월한 생존율 억제 효과를 나타내는바, 다양한 고형암에 대한 탁월한 항암효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

【청구범위】

【청구항 1】

하기 하기 화학식 1로 표시되는 1,2-나프토크논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 고형암 또는 5 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴, -NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>(CO(O)R'<sub>2</sub>), -NR'<sub>1</sub>(C(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>), -CO(O)R'<sub>1</sub>, -C(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -CN, -SO(O)R'<sub>1</sub>, -SO(O)NR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, -NR'<sub>1</sub>(SO(O)R'<sub>2</sub>), -CSNR'<sub>1</sub>R'<sub>2</sub>, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상호 결합에 의해 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴의 환형 구조, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며, 이때 상기 R'<sub>1</sub> 및 15 R'<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 또는 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR''<sub>1</sub>R''<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR''<sub>1</sub>R''<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴 또는 NR''<sub>1</sub>R''<sub>2</sub>이고, 상기 R''<sub>1</sub> 및 R''<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 또는 R''<sub>1</sub> 및 R''<sub>2</sub>는 상호 결합에 의해 C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며;

20 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알켄, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, -

$(CR'_{5}R'_{6})_{m}-OR'_{3}$ ,  $-(CR'_{5}R'_{6})_{m}(O)COR'_{3}$ ,  $-CO(O)R'_{3}$ ,  $-CONR'_{3}R'_{4}$ ,  $-NR'_{3}R'_{4}$ ,  $-NR'_{3}(C(O)R'_{4})$ ,  $-SO(O)R'_{3}$ ,  $-SO(O)NR'_{3}R'_{4}$ ,  $-NR'_{3}(SO(O)R'_{4})$ ,  $-CSNR'_{3}R'_{4}$ , 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-CH_{2}A$ , 또는 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고, 이때, 상기  $R'_{3}$  및  $R'_{4}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1}-C_{6}$  알킬,  $C_{3}-C_{8}$  시클로알킬,  $C_{4}-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_{5}R'_{6})_{m}-C_{4}-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_{5}R'_{6})_{m}-C_{4}-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_{5}R'_{6})_{m}-C_{1}-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R'_{3}$ , 또는,  $R'_{3}$  및  $R'_{4}$ 는 상호 결합에 의해  $C_{2}-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는  $C_{1}-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고, 상기  $R'_{5}$  및  $R'_{6}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1}-C_{3}$  알킬이고, 상기  $R''_{3}$ 은  $C_{1}-C_{6}$  알킬이며;

$Q_{1}$ 과  $Q_{2}$ 는 각각 독립적으로  $CO$ ,  $COR_{6}$ ,  $COR_{7}$ 이며,  
 $Q_{1}$ 이  $CO$ 이고,  $Q_{2}$ 가  $CO$ 일 때,  $Q_{1}$ 과  $Q_{2}$ 는 단일결합을 이루고,  
 $Q_{1}$ 이  $COR_{6}$ 이고  $Q_{2}$ 이  $COR_{7}$ 일 때,  $Q_{1}$ 과  $Q_{2}$ 는 이중 결합을 이루며,  
 상기  $R_{6}$  및  $R_{7}$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1}-C_{10}$  알콕시,  $C_{1}-C_{6}$  알킬,  $C_{4}-C_{10}$  아릴,  $C_{4}-C_{10}$  아릴옥시,  $C_{2}-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R'_{7}$ ,  $-C(O)NR'_{7}R'_{8}$ ,  $-SO(O)R'_{7}$ ,  $-SO(O)NR'_{7}R'_{8}$ ,  $-SO_{3}R'_{7}$ ,  $-PO_{3}R'_{7}$ ,  $-CSNR'_{7}R'_{8}$ , 또는  $R_{6}$  및  $R_{7}$ 은 상호 결합에 의해  $C_{3}-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는  $C_{3}-C_{10}$  헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있으며, 상기  $R'_{7}$  및  $R'_{8}$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1}-C_{6}$  알킬,  $C_{3}-C_{8}$  시클로알킬,  $C_{4}-C_{10}$  아릴,  $C_{4}-C_{10}$  아릴옥시,  $C_{1}-C_{8}$  헤테로아릴,  $-(CR''_{4}R''_{5})_{m'}$   $-C_{4}-C_{10}$  아릴이고, 상기  $R''_{4}$  및  $R''_{5}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_{1}-C_{3}$  알킬이며;

$Q_{1}$ 이 치환 또는 비치환의  $C_{3}-C_{5}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조이고  $Q_{2}$ 가  $CO$ 이거나, 또는,  $Q_{1}$ 이  $CO$ 이고  $Q_{2}$ 가 치환 또는 비치환의  $C_{3}-C_{5}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조일 때,  $Q_{1}$ 과  $Q_{2}$ 는 단일 결합을 이루며, 여기서, 치환기는 히드록시, 할로젠 원소,  $C_{1}-C_{10}$  알킬,  $C_{2}-C_{10}$  알케닐,  $C_{2}-C_{10}$  알키닐,  $C_{1}-C_{10}$  알콕시,  $C_{1}-C_{10}$  알콕시카르보닐,  $C_{3}-C_{8}$  시클로알킬,  $C_{2}-C_{8}$  헤테로시클로알킬,  $C_{4}-C_{10}$  아릴, 및  $C_{2}-C_{10}$  헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이며;


$m$  와  $m'$  은 각각 독립적으로 1 내지 4의 정수이고;  
 헤테로 원자는 N, O 및 S에서 선택된 하나 이상이며;

$X_1$  내지  $X_4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는  $N(R''_6)$ 이며, 이때,  $R''_6$ 은 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이며;

$X_5$ ,  $X_6$  및  $X_7$ 은 각각 독립적으로 N, O 또는 S이고,

5 다만,  $X_5$  및  $X_6$ 가 동시에 N이거나,  $X_6$  및  $X_7$ 이 동시에 N이거나,  $X_5$  및  $X_7$ 이 동시에 N인 경우를 제외하고;

상기 화학식에서     는 단일결합 또는 이중결합을 의미하고,

-----는 단일결합 또는 결합이 형성되지 않을 수 있음을 의미하며, 는 이를 포함하는 환형 구조가 방향족(aromatic)일 수도 있고, 방향족이 아닐 수도 있음을 의미한다.

10 【청구항 2】

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

$R_3$ 은 수소, 할로젠, 히드록시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ ,  $-CO(O)R'_3$ ,  
 15 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-CH_2A$ , 또는 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고, 이때,  $R'_3$ 은 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R''_3$ 이고, 상기  $R'_5$  및  $R'_6$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_3$  알킬이고, 상기  $R''_3$ 은  $C_1-C_6$  알킬이며;

20  $R_4$ 는 수소, 할로젠, 히드록시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_{10}$  알켄,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_2-C_8$  헤테로시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_8$  헤테로아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$ ,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_3-C_8$  헤테로시클로알킬,  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3$ ,  $-(CR'_5R'_6)_m(O)COR'_3$ ,  
 25  $CO(O)R'_3$ ,  $-CONR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3R'_4$ ,  $-NR'_3(C(O)R'_4)$ , 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때  $-A$ 이고, 이때,  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 각각 독립적으로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_4-C_{10}$  아릴옥시,  $-(CR'_5R'_6)_m-C_1-C_{10}$  헤테로아릴,  $-CO(O)R''_3$ , 또는  $R'_3$  및  $R'_4$ 는 상호 결합에 의해  $C_2-C_{10}$  헤테로시클로알킬의 환형 구조,

또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고, 상기 R'<sub>5</sub> 및 R'<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, 상기 R''<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며;

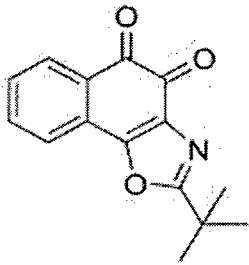
R<sub>5</sub>는 수소, 할로겐, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알켄, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로알킬, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-OR'<sub>3</sub>, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>(O)COR'<sub>3</sub>, -CO(O)R'<sub>3</sub>, -CONR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -NR'<sub>3</sub>(C(O)R'<sub>4</sub>), 화학식 (1)의 화합물이 "A"일 때 -CH<sub>2</sub>A이고, 이때, R'<sub>3</sub> 및 R'<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 아릴옥시, -(CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴, -CO(O)R''<sub>3</sub>, 또는 R'<sub>3</sub> 및 R'<sub>4</sub>는 상호 결합에 의해 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로시클로알킬의 환형 구조, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 헤테로아릴의 환형 구조를 이룰 수 있고, 상기 R'<sub>5</sub> 및 R'<sub>6</sub>은 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, 상기 R''<sub>3</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 화학식 1로 표시되는 1,2-나프토크논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

### 【청구항 3】

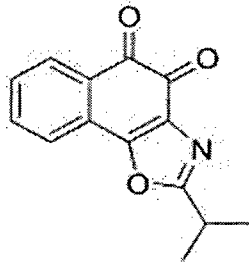
제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기에서 표현된 화합물들 중 하나인 것을 특징으로 하는 1,2-나프토크논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 고형암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

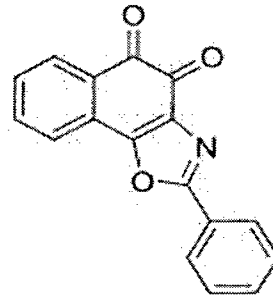




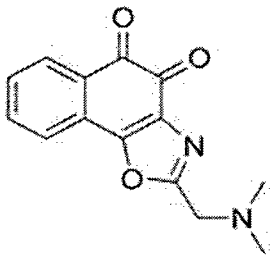
화합물 99



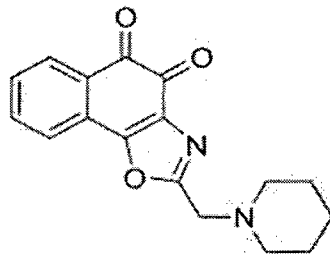
화합물 100



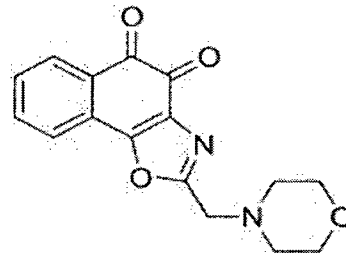
화합물 101



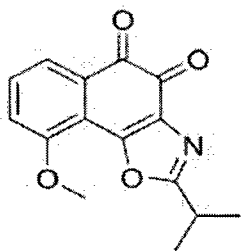
화합물 102



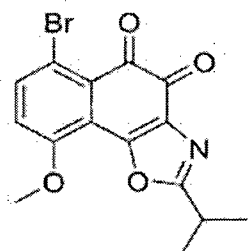
화합물 103



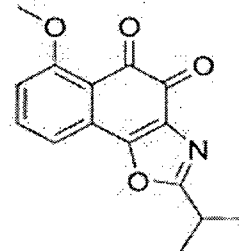
화합물 104



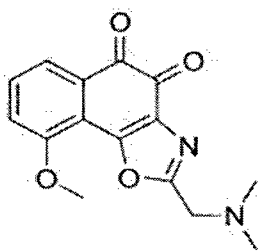
화합물 105



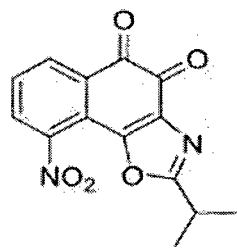
화합물 106



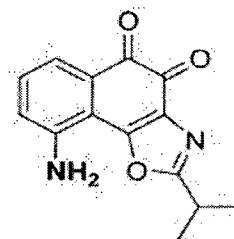
화합물 107



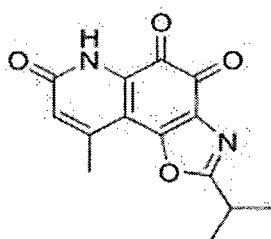
화합물 108



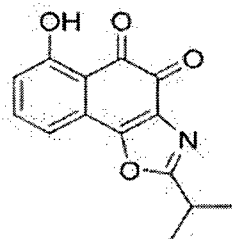
화합물 109



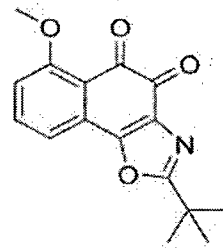
화합물 110



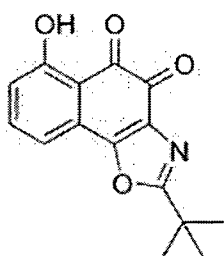
화합물 111



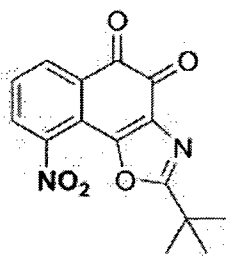
화합물 112



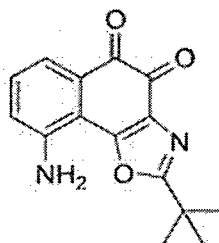
화합물 113



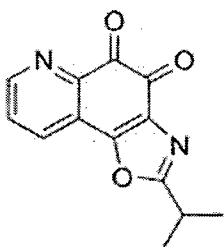
화합물 114



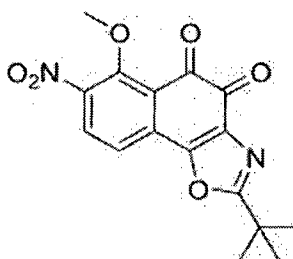
화합물 115



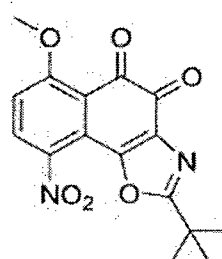
화합물 116



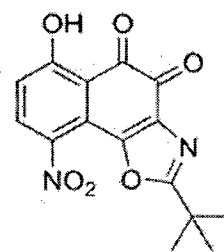
화합물 117



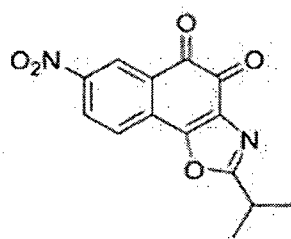
화합물 118



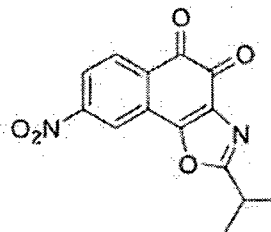
화합물 119



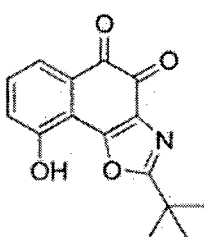
화합물 120



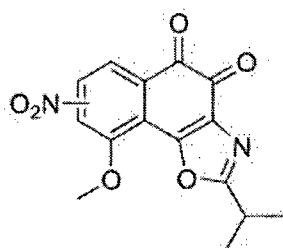
화합물 121



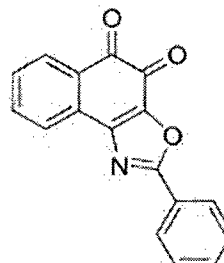
화합물 122



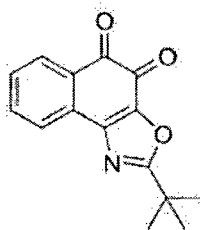
화합물 123



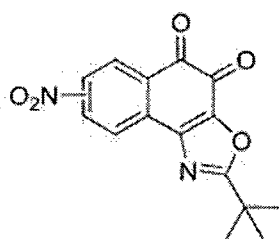
화합물 124



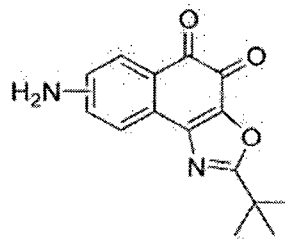
화합물 125



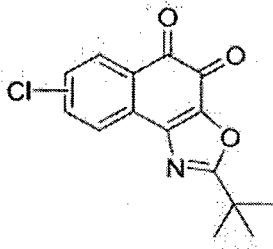
화합물 126



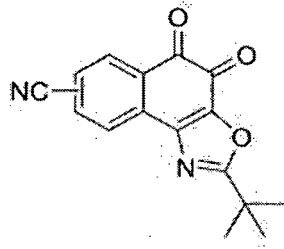
화합물 127



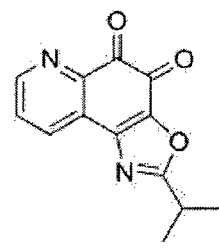
화합물 128



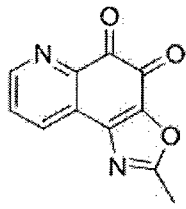
화합물 129



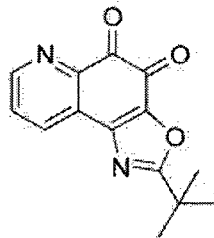
화합물 130



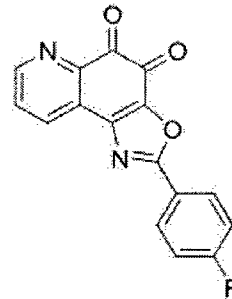
화합물 131



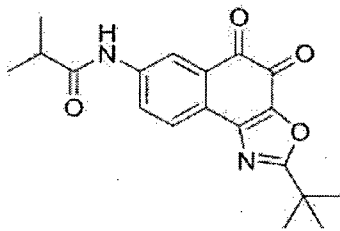
화합물 132



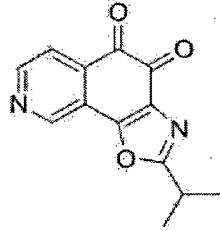
화합물 133



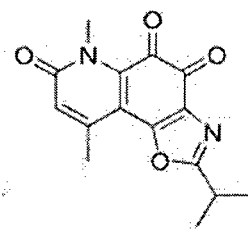
화합물 134



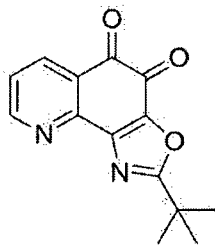
화합물 135



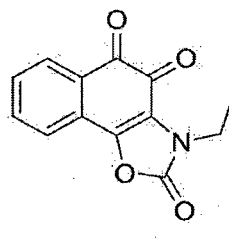
화합물 136



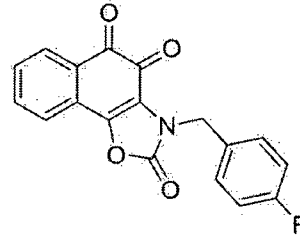
화합물 137



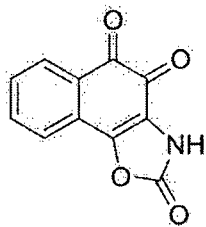
화합물 138



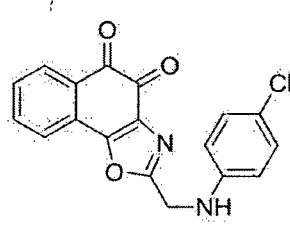
화합물 139



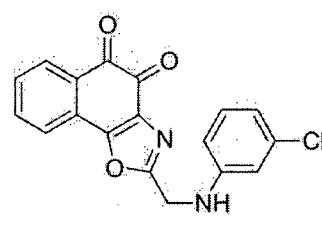
화합물 140



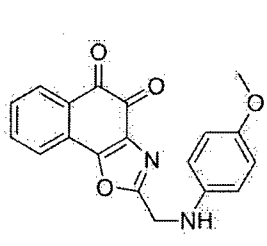
화합물 141



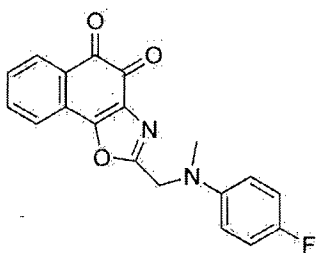
화합물 142



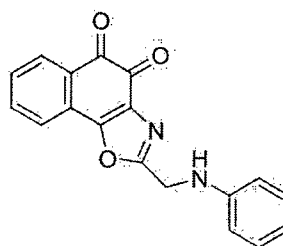
화합물 143



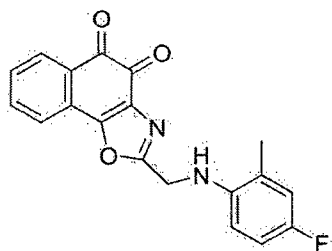
화합물 144



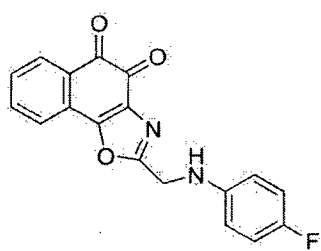
화합물 145



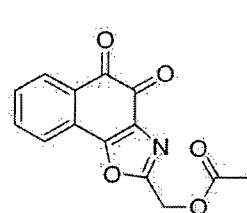
화합물 146



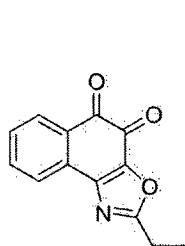
화합물 147



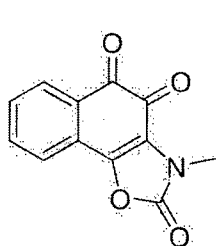
화합물 148



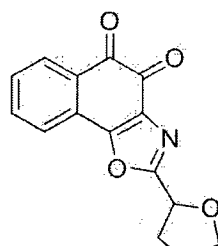
화합물 149



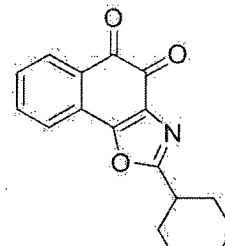
화합물 150



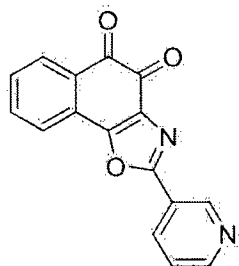
화합물 151



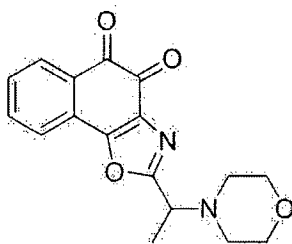
화합물 152



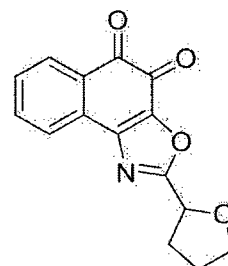
화합물 153



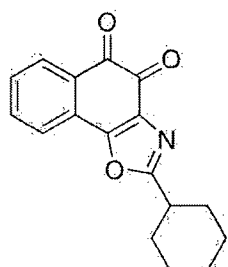
화합물 154



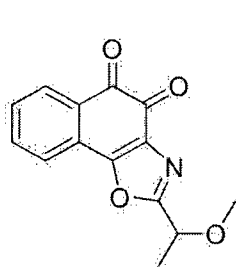
화합물 155



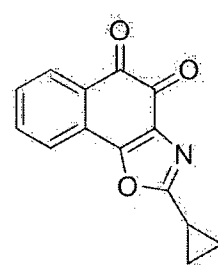
화합물 156



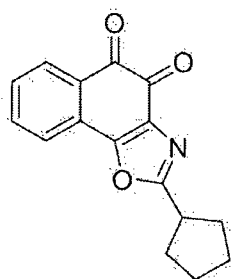
화합물 157



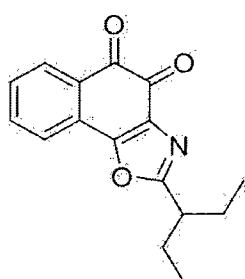
화합물 158



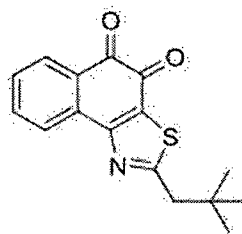
화합물 159



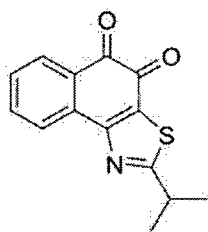
화합물 160



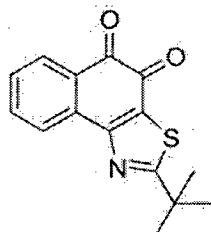
화합물 161



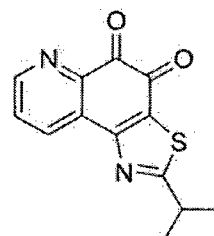
화합물 162



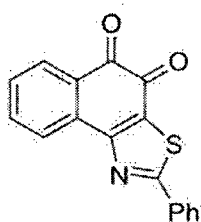
화합물 163



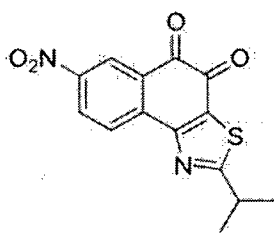
화합물 164



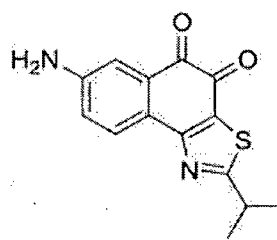
화합물 165



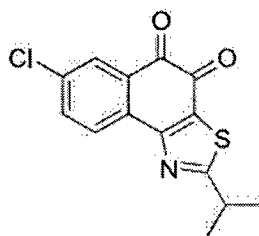
화합물 166



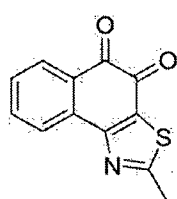
화합물 167



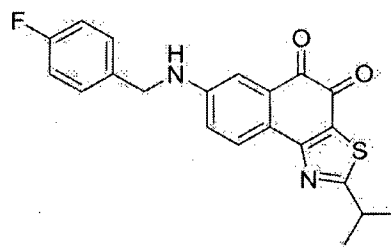
화합물 168



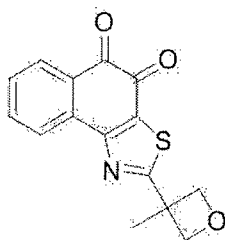
화합물 169



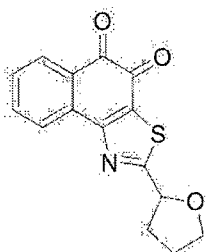
화합물 170



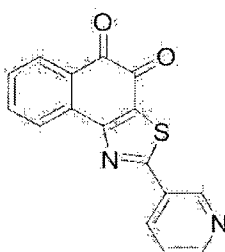
화합물 171



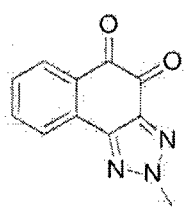
화합물 172



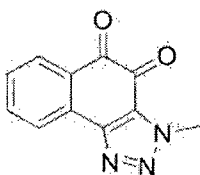
화합물 173



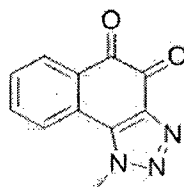
화합물 174



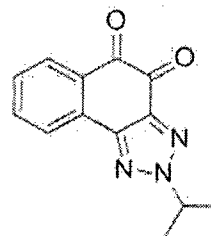
**화합물 191**



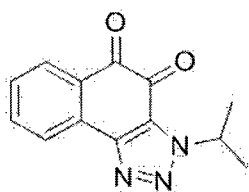
**화합물 192**



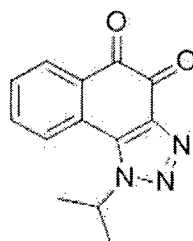
**화합물 193**



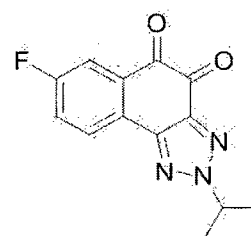
**화합물 194**



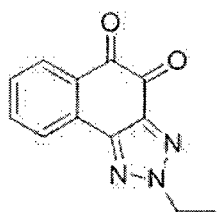
**화합물 195**



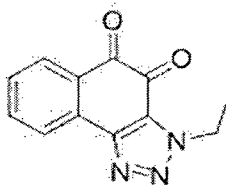
**화합물 196**



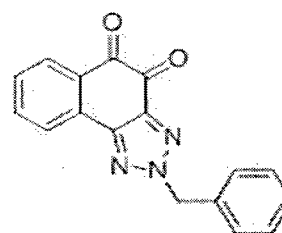
**화합물 197**



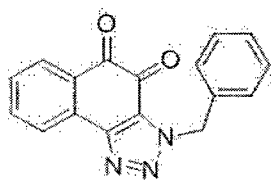
**화합물 198**



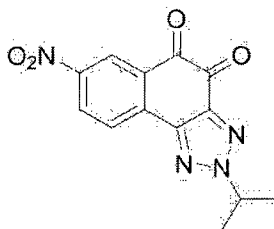
**화합물 199**



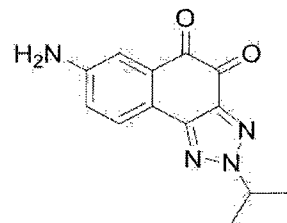
**화합물 200**



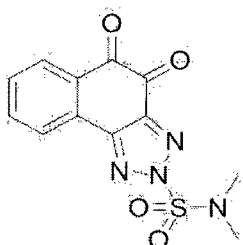
**화합물 201**



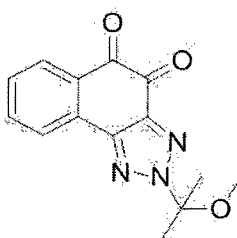
**화합물 202**



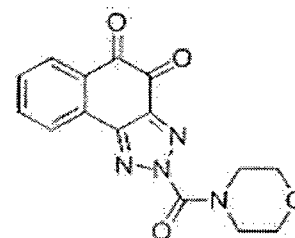
**화합물 203**



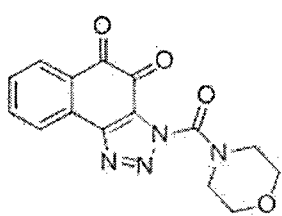
**화합물 204**



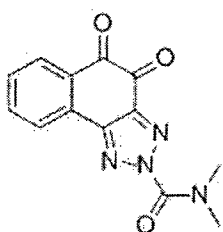
**화합물 205**



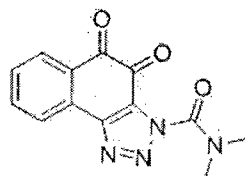
**화합물 206**



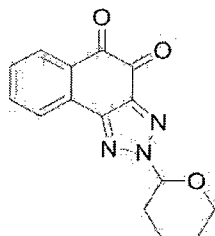
화합물 207



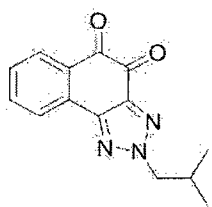
화합물 208



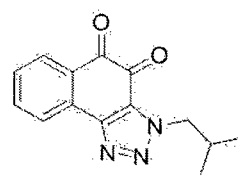
화합물 209



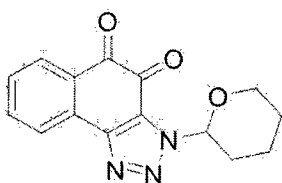
화합물 210



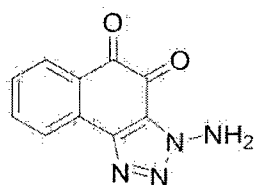
화합물 211



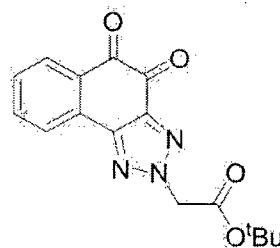
화합물 212



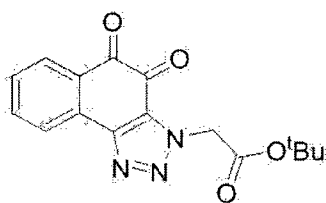
화합물 213



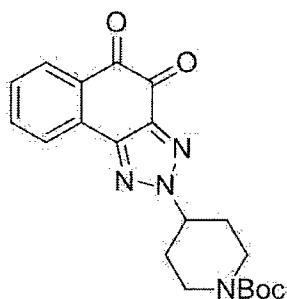
화합물 214



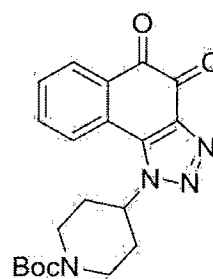
화합물 215



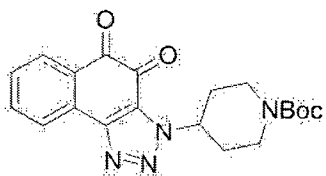
화합물 216



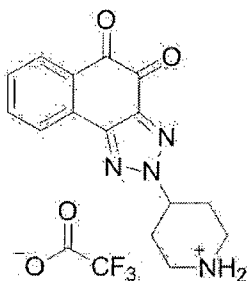
화합물 217



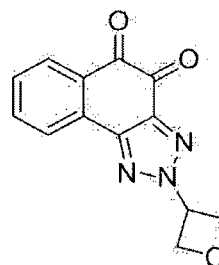
화합물 218



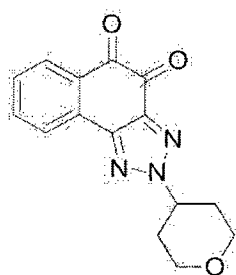
화합물 219



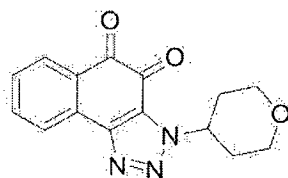
화합물 220



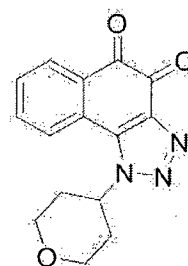
화합물 221



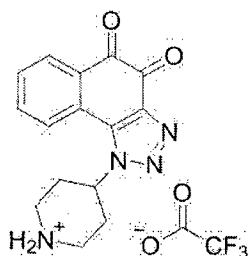
화합물 222



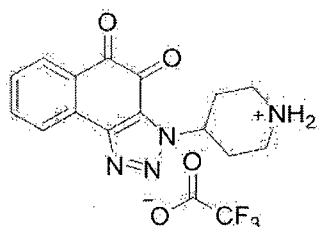
화합물 223



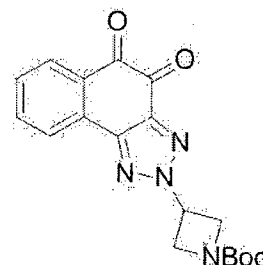
화합물 224



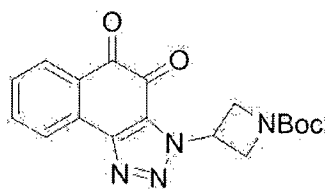
화합물 225



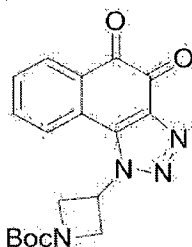
화합물 226



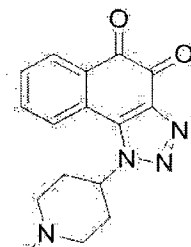
화합물 227



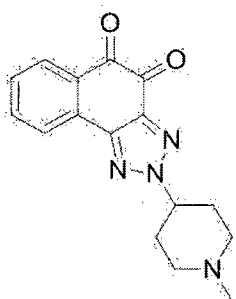
화합물 228



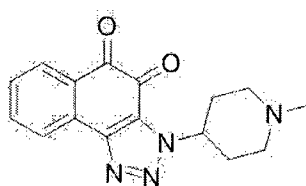
화합물 229



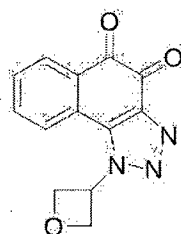
화합물 230



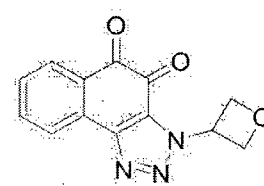
화합물 231



화합물 232



화합물 233



화합물 234

【청구항 4】

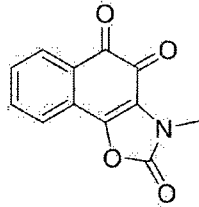
제3항에 있어서,

상기 화합물은 하기에서 표현된 화합물들 중 하나인 것을 특징으로

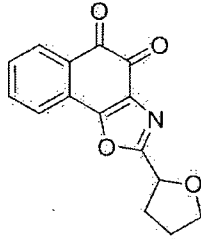
5 하는 1,2-나프토키논 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한



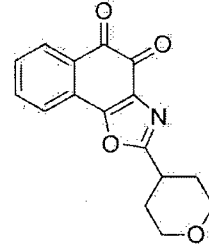
염을 유효성분으로 포함하는 고형암 또는 혈액암의 만성 백혈병의 예방 또는 치료용 약학 조성물:



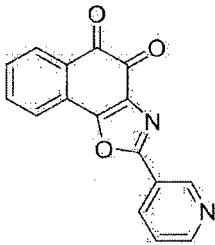
화합물 151



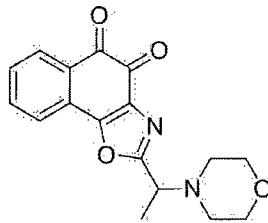
화합물 152



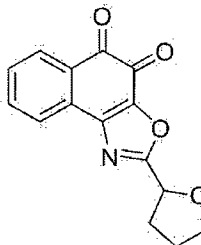
화합물 153



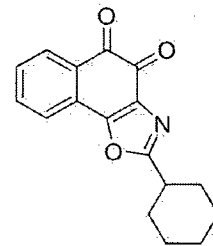
화합물 154



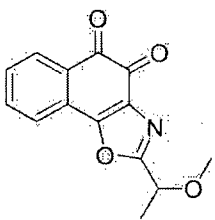
화합물 155



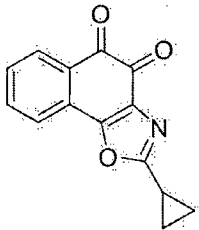
화합물 156



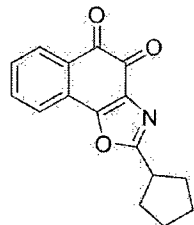
화합물 157



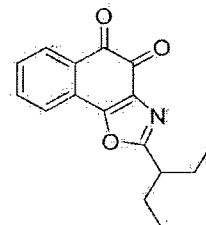
화합물 158



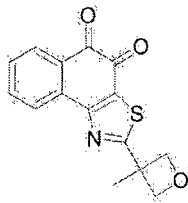
화합물 159



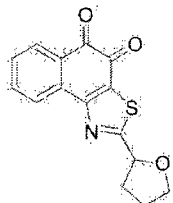
화합물 160



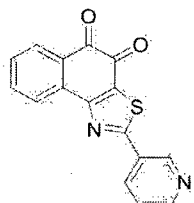
화합물 161



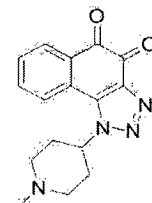
화합물 172



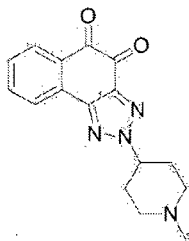
화합물 173



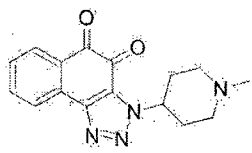
화합물 174



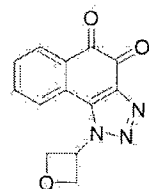
화합물 230



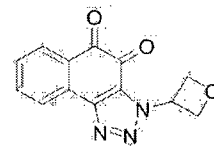
화합물 231



화합물 232



화합물 233



화합물 234

**【청구항 5】**

제1항에 있어서,

상기 혈액암은 급성 백혈병, 만성 백혈병, 약제내성 만성 백혈병 및 난치성 급성 백혈병으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 고행암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**【청구항 6】**

제5항에 있어서,

상기 만성 백혈병은 만성 골수성 백혈병 또는 만성 림프성 백혈병 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고행암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**【청구항 7】**

제5항에 있어서,

상기 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병 또는 급성 림프성 백혈병 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고행암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**【청구항 8】**

제1항에 있어서,

상기 고행암은 폐암, 자궁암, 간암 및 유방암으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 고행암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

**【청구항 9】**

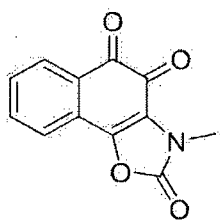
제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액으로 이루어진 군에서 선택되는 1종의 제형을 갖는 것을 특징으로 하는 고행암 또는 혈액암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

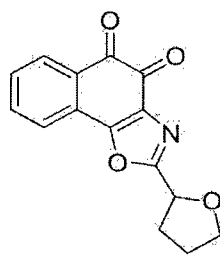
**【청구항 10】**

하기 화합물 151 내지 161, 172 내지 174, 및 230 내지 234로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식을 갖는 것을 특징으로 하는, 1,2-나프토퀴논 유도체 화합물, 이의 광학이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용

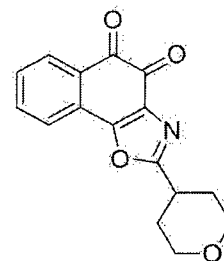
가능한 염:



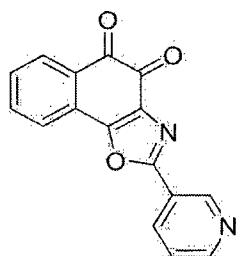
화합물 151



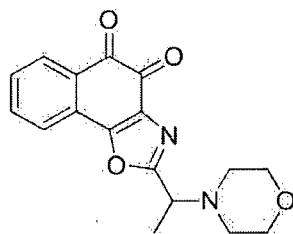
화합물 152



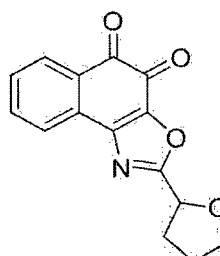
화합물 153



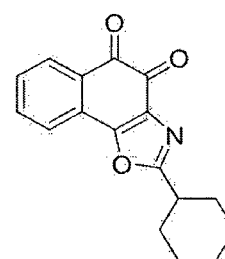
화합물 154



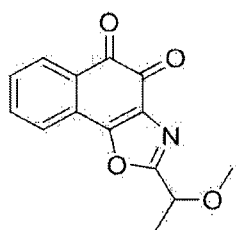
화합물 155



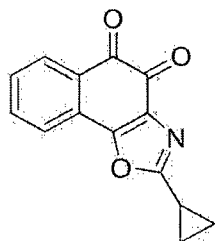
화합물 156



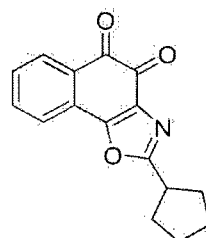
화합물 157



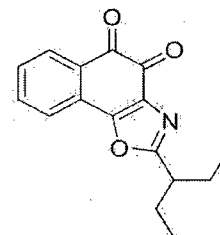
화합물 158



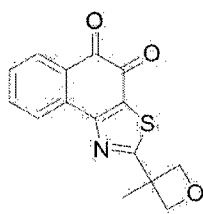
화합물 159



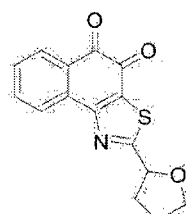
화합물 160



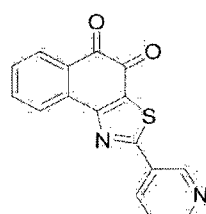
화합물 161



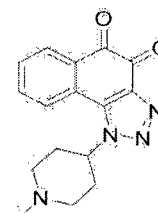
화합물 172



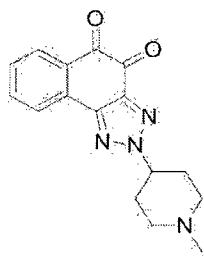
화합물 173



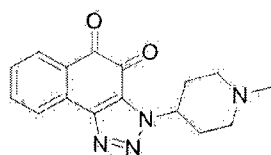
화합물 174



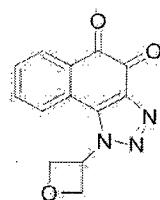
화합물 230



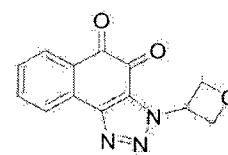
화합물 231



화합물 232



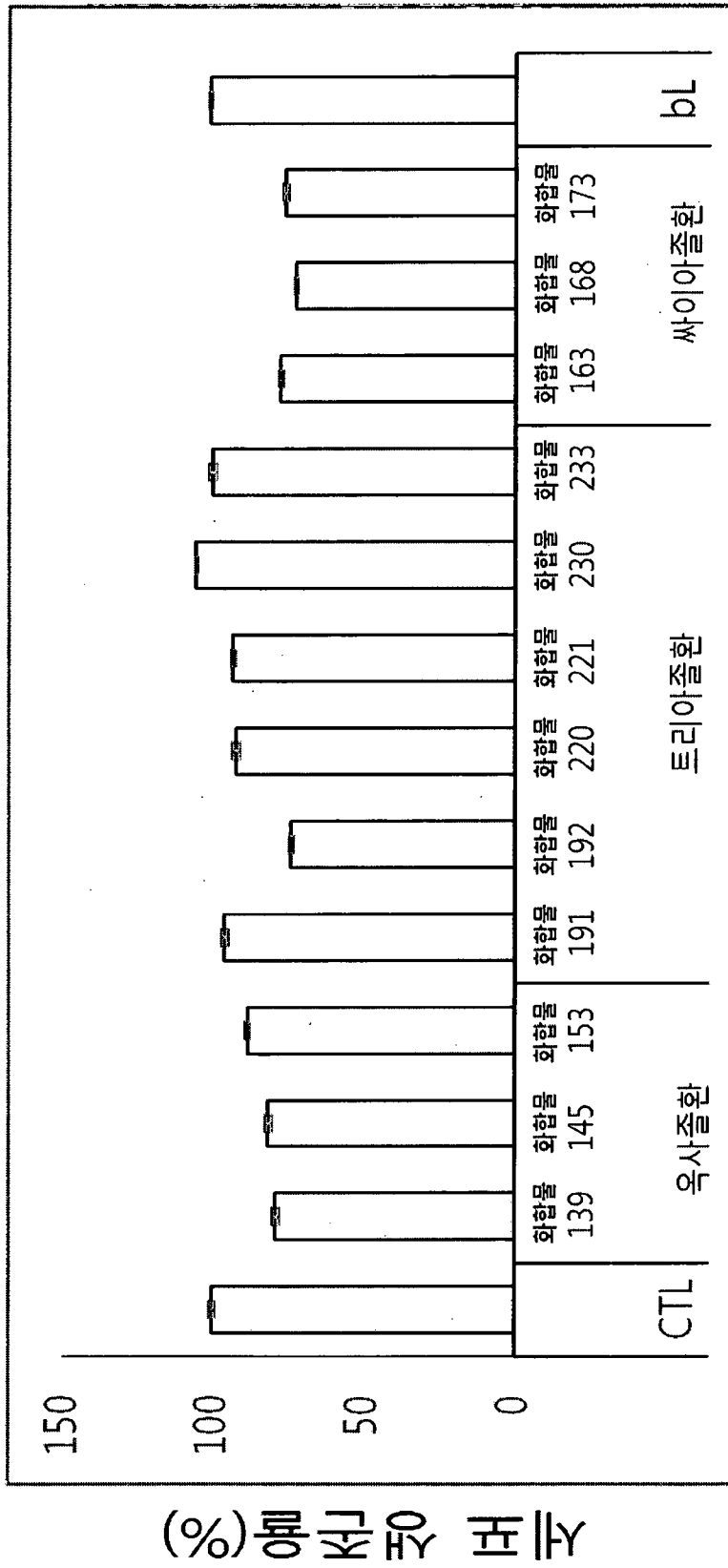
화합물 233



화합물 234

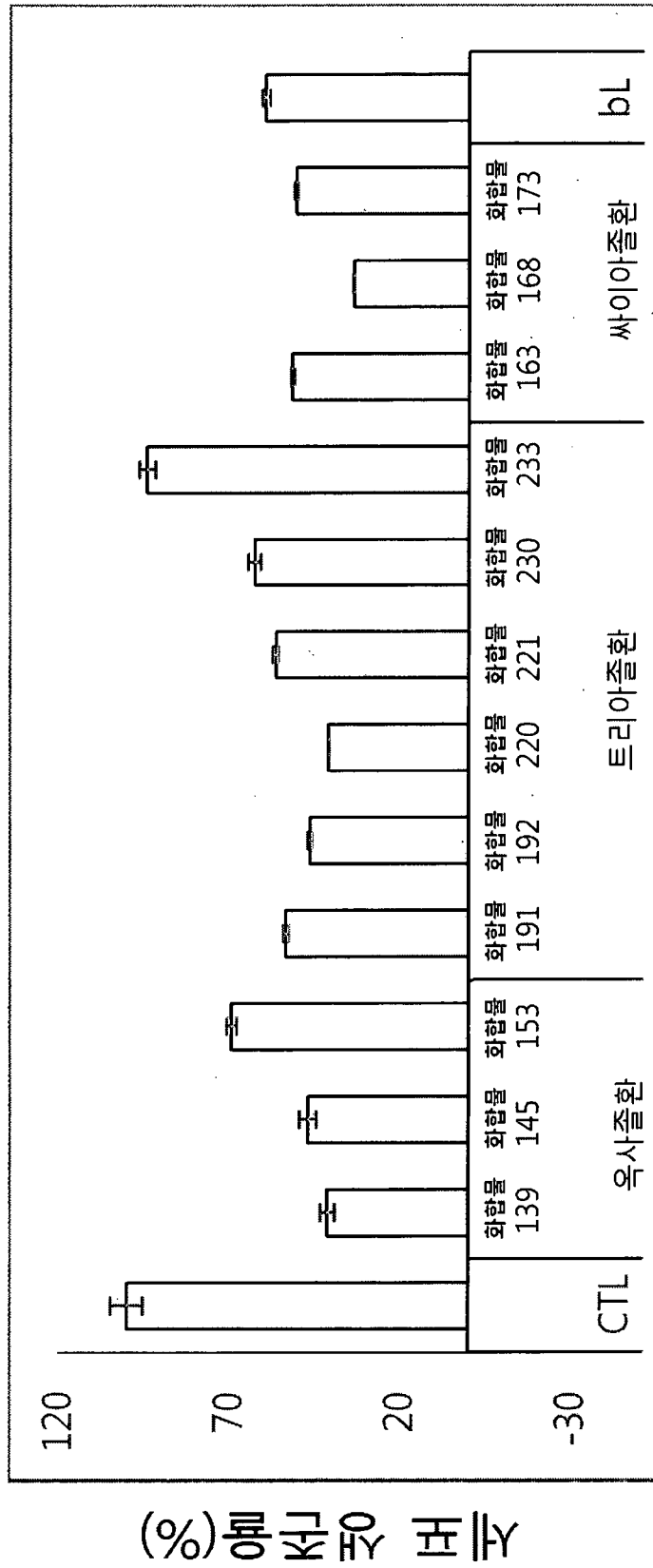
[Fig. 1]

금성 골수성 백혈병 KG1 - 5μM



[Fig. 2]

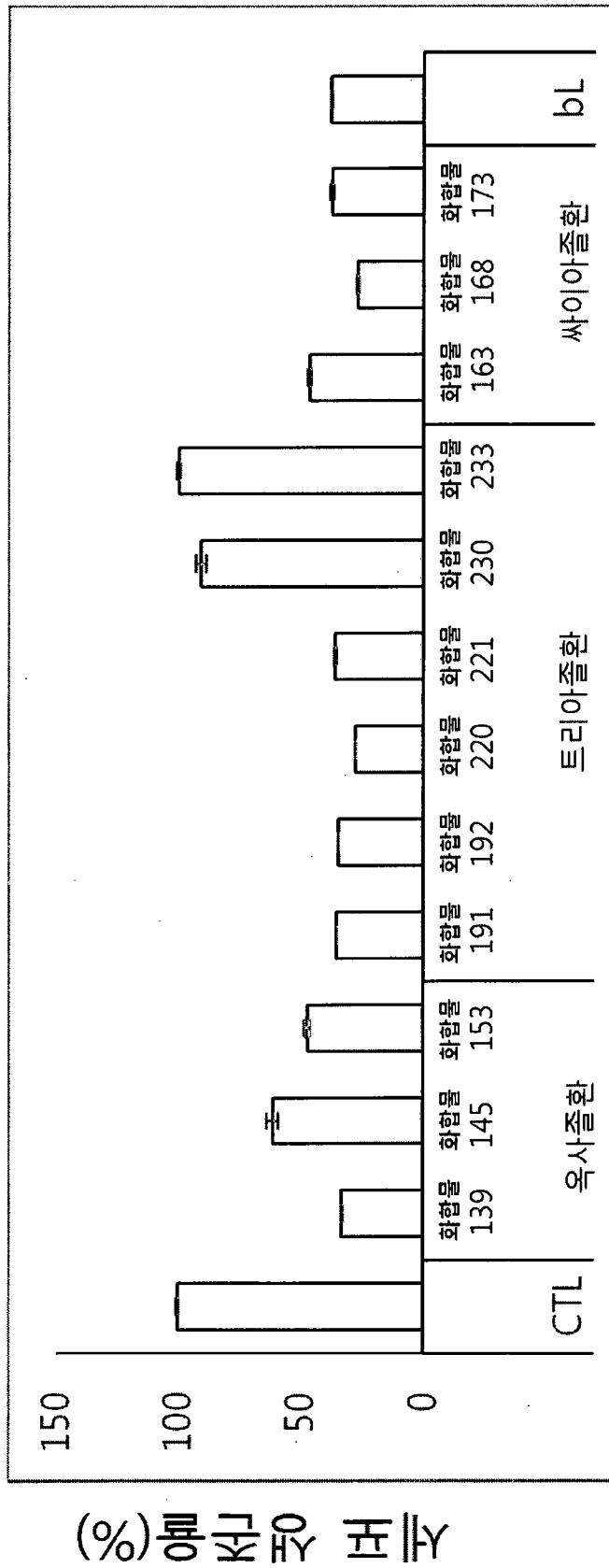
난치성 급성 골수성 백혈병 KG1 $\alpha$  - 5 $\mu$ M



(%) 세포 생존율

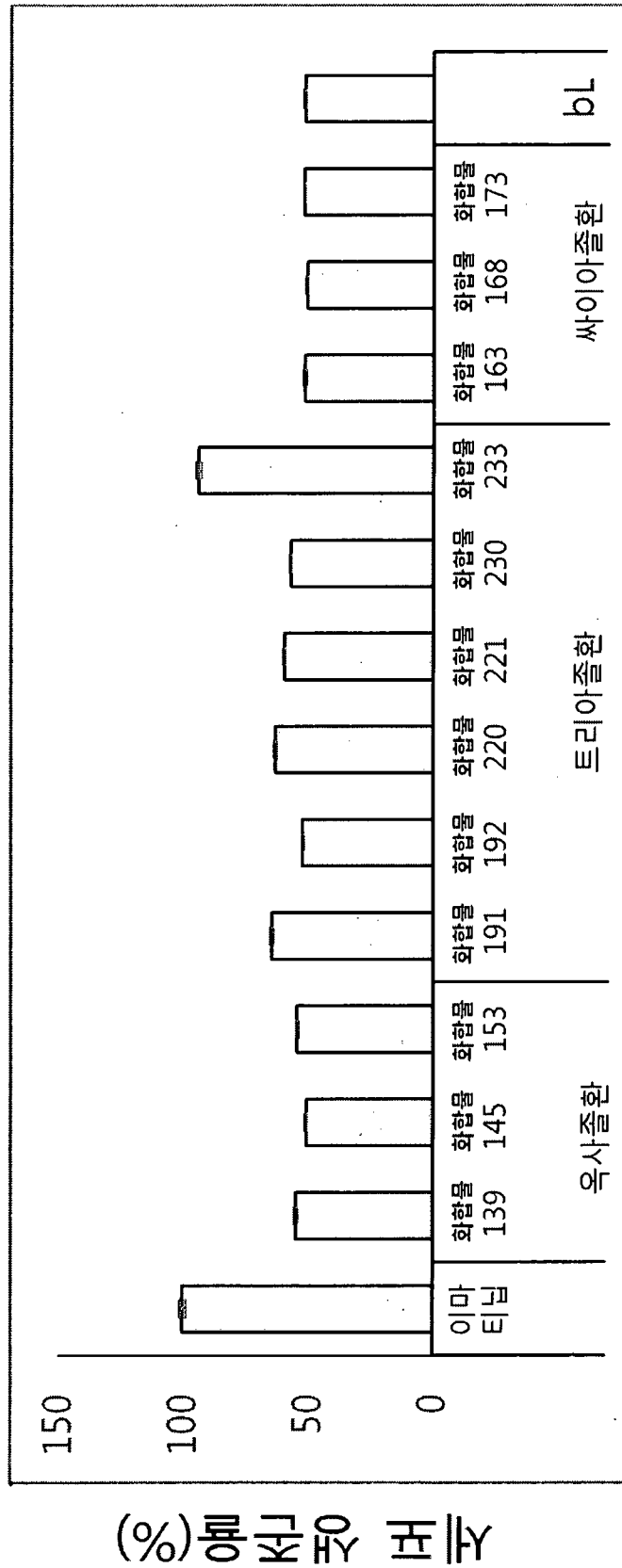
[Fig. 3]

만성 골수성 백혈병 - K562 5 $\mu$ M

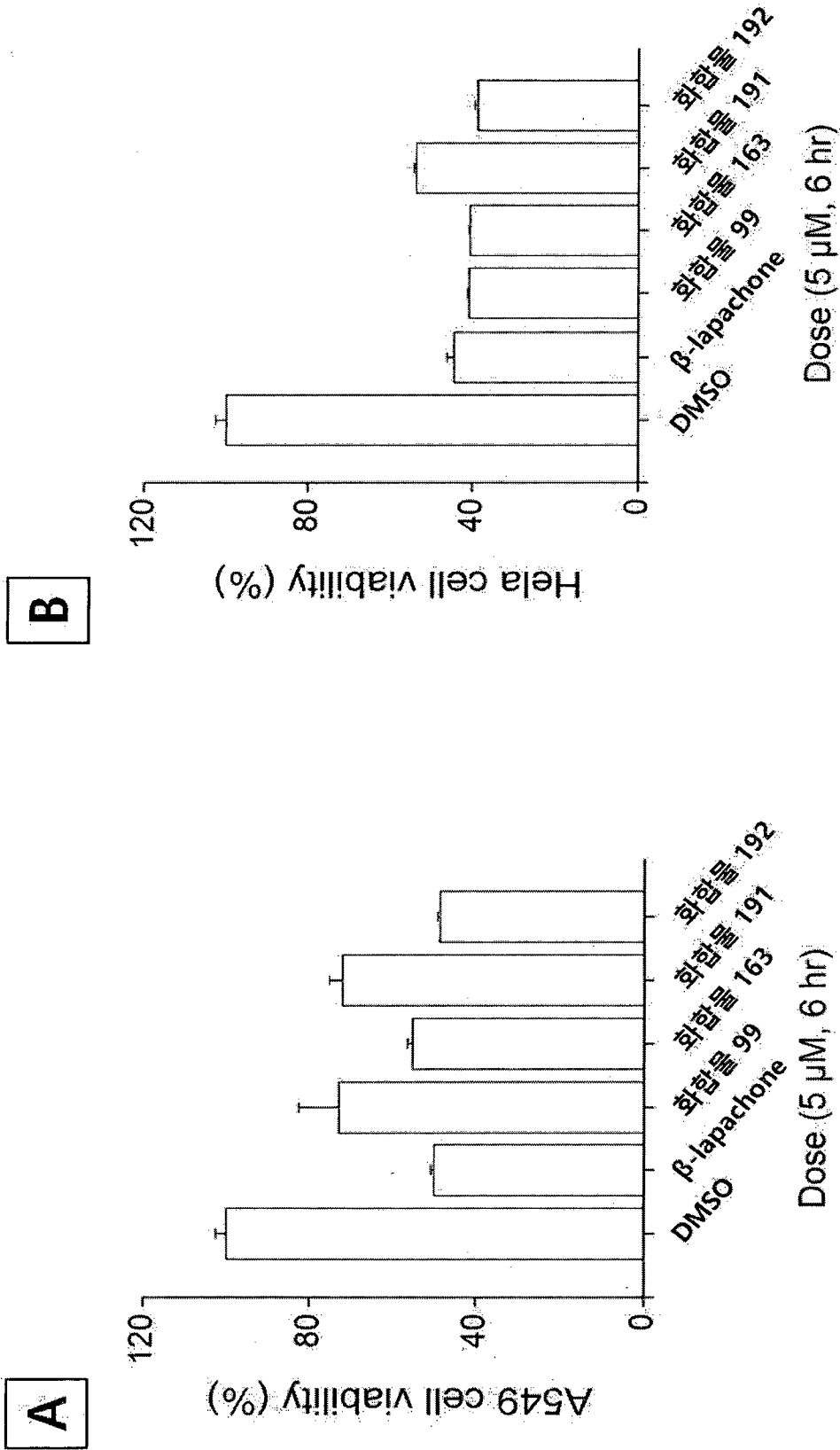


[Fig. 4]

만성 골수성 백혈병 - K562R (이마티닙 저항성) 5 $\mu$ M



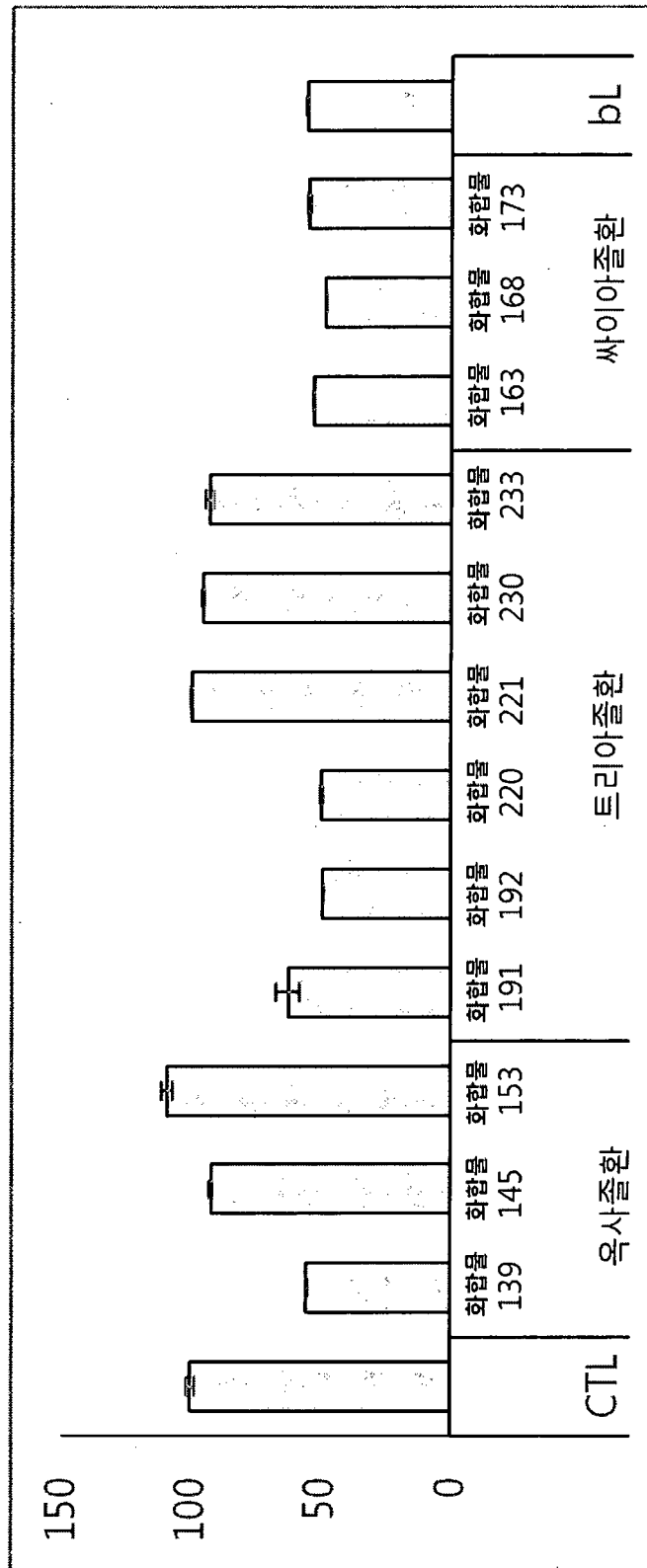
[Fig. 5]





[Fig. 6]

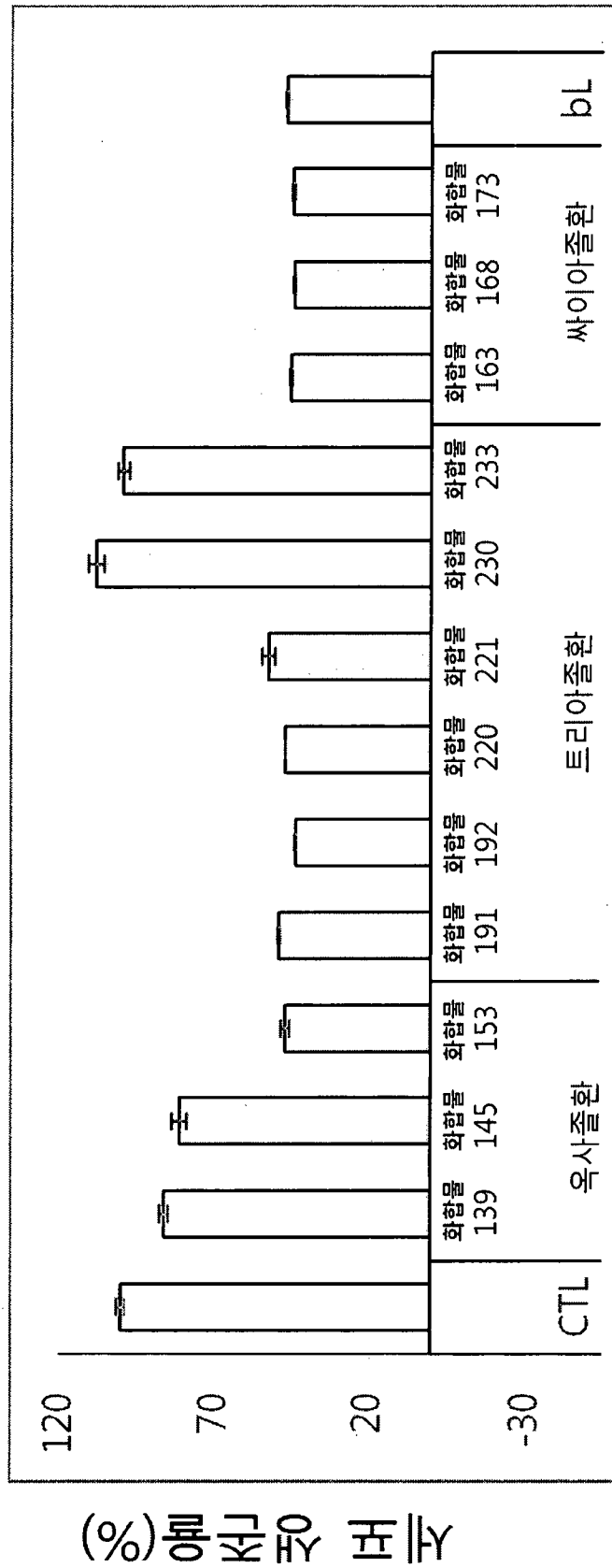
고형암 - A549 5 $\mu$ M



(%) 생존율

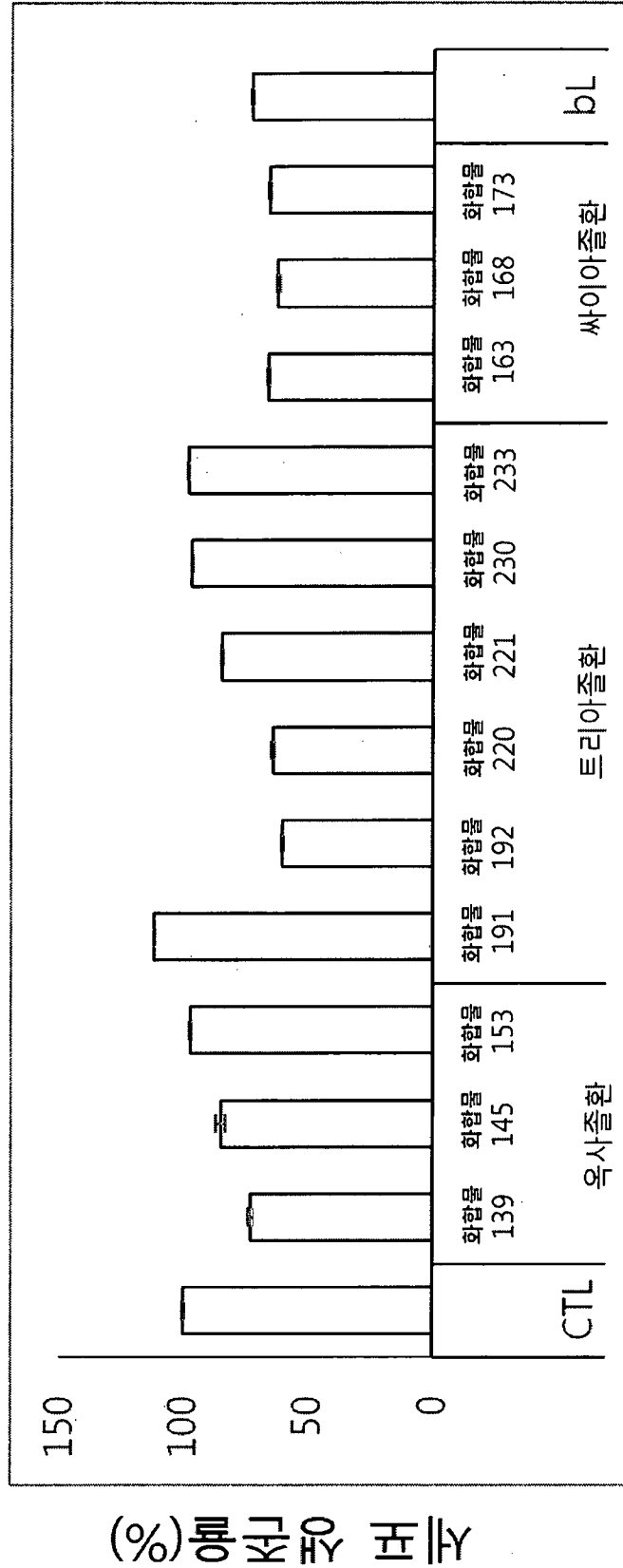
[Fig. 7]

고형암 - HeLa 5 $\mu$ M



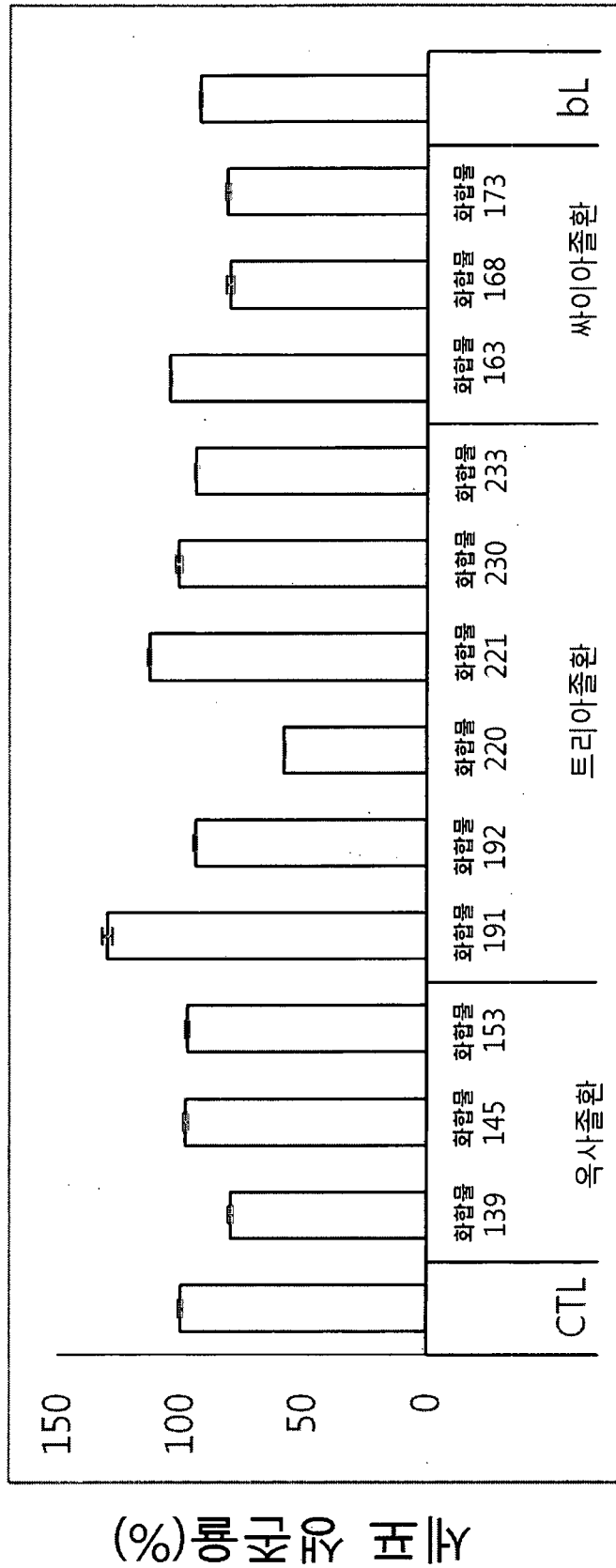
[Fig. 8]

고형암 - MCF7 5μM



[Fig. 9]

고형암 - HepG2 5 $\mu$ M



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/004001

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 31/4184(2006.01)i, A61K 31/4745(2006.01)i, A61K 31/423(2006.01)i, A61K 31/428(2006.01)i, A61K 31/4192(2006.01)i, A61P 35/02(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/4184; A61K 31/423; A61K 31/428; A61K 31/4365; A61K 31/515; C07D 235/06; C07D 263/60; C07D 277/84; C07D 307/92; A61K 31/4745; A61K 31/4192; A61P 35/02; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: 1,2-naphthoquinone, solid tumor, blood cancer, acute leukemia

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI, X. et al. Novel naphtho[2,1-d]oxazole-4,5-diones as NQO1 substrates with improved aqueous solubility: Design, synthesis, and in vivo antitumor evaluation. <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i> . 2016, vol. 24, no. 5, pages 1006-1013 See abstract; page 1010; figure 1; table 1.	1-10
X	WO 2017-035982 A1 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 09 March 2017 See abstract; claim 1; pages 3, 4.	1-10
X	WO 2018-005279 A1 (SYSTEMS ONCOLOGY, LLC.) 04 January 2018 See abstract; claims 1, 6, 30-33.	1-10
A	KR 10-2016-0116296 A (KT&G LIFE SCIENCES CORPORATION) 07 October 2016 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2015-0080425 A (KT&G LIFE SCIENCES CORPORATION) 09 July 2015 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2015-0080426 A (KT&G LIFE SCIENCES CORPORATION) 09 July 2015 See the entire document.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

16 JULY 2019 (16.07.2019)

Date of mailing of the international search report

16 JULY 2019 (16.07.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

 Korean Intellectual Property Office  
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,  
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/004001

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	HUANG, H. et al. Identification of ortho-naphthoquinones as anti-AML agents by highly efficient oxidation of phenols. <i>Bioorganic Chemistry</i> , 2019, [electronic publication] 18 January 2019, vol. 86, pages 97-102 See abstract, formula 1.	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2019/004001**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2017-035982 A1	09/03/2017	CN 105130936 A	09/12/2015
		CN 105130936 B	26/09/2017
WO 2018-005279 A1	04/01/2018	AU 2017-291411 A1	03/01/2019
		CA 3029228 A1	04/01/2018
		CN 109689060 A	26/04/2019
		KR 10-2019-0025646 A	11/03/2019
KR 10-2016-0116296 A	07/10/2016	KR 10-2018-0088627 A	06/08/2018
		WO 2016-159576 A2	06/10/2016
		WO 2016-159576 A3	23/03/2017
KR 10-2015-0080425 A	09/07/2015	AU 2014-374601 A1	30/06/2016
		AU 2014-374601 B2	23/05/2019
		CA 2935319 A1	09/07/2015
		CN 106103417 A	09/11/2016
		EP 3091005 A1	09/11/2016
		JP 2017-501204 A	12/01/2017
		KR 10-1739362 B1	09/06/2017
		US 2016-0376243 A1	29/12/2016
WO 2015-102369 A1	09/07/2015		
KR 10-2015-0080426 A	09/07/2015	KR 10-1644778 B1	16/08/2016
		WO 2015-102370 A1	09/07/2015

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
**A61K 31/4184(2006.01)i, A61K 31/4745(2006.01)i, A61K 31/423(2006.01)i, A61K 31/428(2006.01)i, A61K 31/4192(2006.01)i, A61P 35/02(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i**

**B. 조사된 분야**  
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
 A61K 31/4184; A61K 31/423; A61K 31/428; A61K 31/4365; A61K 31/515; C07D 235/06; C07D 263/60; C07D 277/84; C07D 307/92; A61K 31/4745; A61K 31/4192; A61P 35/02; A61P 35/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
 eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 1,2-나프토크논(1,2-naphthoquinone), 고형암(solid tumor), 혈액암(blood cancer), 만성 백혈병(acute leukemia)

**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	LI, X. 등, "Novel naphtho[2,1-d]oxazole-4,5-diones as NQO1 substrates with improved aqueous solubility: Design, synthesis, and in vivo antitumor evaluation", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016, 24권, 5호, 페이지 1006-1013 초록; 페이지 1010; 도면 1; 표 1 참조.	1-10
X	WO 2017-035982 A1 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 2017.03.09 요약; 청구항 1; 페이지 3, 4 참조.	1-10
X	WO 2018-005279 A1 (SYSTEMS ONCOLOGY, LLC) 2018.01.04 요약; 청구항 1, 6, 30-33 참조.	1-10
A	KR 10-2016-0116296 A (주식회사 케이티엔지생명과학) 2016.10.07 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2015-0080425 A (주식회사 케이티엔지생명과학) 2015.07.09 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2015-0080426 A (주식회사 케이티엔지생명과학) 2015.07.09 전체 문헌 참조.	1-10

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.  대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:  
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌  
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌  
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌  
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌  
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌  
 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌  
 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2019년 07월 16일 (16.07.2019)	국제조사보고서 발송일 2019년 07월 16일 (16.07.2019)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 이기철 전화번호 +82-42-481-3353
---	------------------------------------





C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	HUANG, H. 등, “Identification of ortho-naphthoquinones as anti-AML agents by highly efficient oxidation of phenols”, Bioorganic Chemistry, 2019, [전자공개] 2019.01.18, 86권, 페이지 97-102 초록; 도식 1 참조.	1-10

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2017-035982 A1	2017/03/09	CN 105130936 A CN 105130936 B	2015/12/09 2017/09/26
WO 2018-005279 A1	2018/01/04	AU 2017-291411 A1 CA 3029228 A1 CN 109689060 A KR 10-2019-0025646 A	2019/01/03 2018/01/04 2019/04/26 2019/03/11
KR 10-2016-0116296 A	2016/10/07	KR 10-2018-0088627 A WO 2016-159576 A2 WO 2016-159576 A3	2018/08/06 2016/10/06 2017/03/23
KR 10-2015-0080425 A	2015/07/09	AU 2014-374601 A1 AU 2014-374601 B2 CA 2935319 A1 CN 106103417 A EP 3091005 A1 JP 2017-501204 A KR 10-1739362 B1 US 2016-0376243 A1 WO 2015-102369 A1	2016/06/30 2019/05/23 2015/07/09 2016/11/09 2016/11/09 2017/01/12 2017/06/09 2016/12/29 2015/07/09
KR 10-2015-0080426 A	2015/07/09	KR 10-1644778 B1 WO 2015-102370 A1	2016/08/16 2015/07/09