

개인창의연구지원사업
기획보고서

BSPE98416-2179-4

해양천연물 유래 화합물 라이브러리 구축

Construction of Chemical Libraris
Based on Marine Natural Products

한국해양연구원

해양천연물 유래 화합물 라이브러리 구축

Construction of Chemical Libraries
Based on Marine Natural Products

한국해양연구원

개인창의연구지원사업

제 출 문

한 국 해 양 연 구 원 장 귀하

본 보고서를 개인창의연구지원사업, '알칼로이드 계열 해양천연물의 화학적 구조변환연구' 관련 기획 보고서로 제출합니다.

2010 년 2 월 28 일

연구기관명 : 한국해양연구원

연구책임자 : 이 연 주

연구원 : 김 지 혜, 한 유 리,
이 재 형

요 약 문

I. 제 목

해양천연물 유래 화합물 라이브러리 구축

II. 연구개발의 필요성

- 해양천연물은 특이한 구조와 활성을 가지고 있으며, 아직 육상 천연물에 비해 미지의 물질들이 많을 것으로 추정되고 있어 신약개발사업을 진행함에 있어 중요한 후보 물질의 원천으로 인식되고 있다.
- 후보물질로서의 해양 천연물의 큰 한계로 부적합한 물리적 특성으로 인한 bioavailability의 문제, 낮은 수득률로 인한 제한된 공급의 문제가 지적되고 있다.
- 상기의 이유로 해양천연물 유래의 유도체를 합성하거나, 목적 해양천연물의 전합성 방법을 개발하는 등의 문제 해결 방법이 유효하다고 인식된다.
- 특히 최근들어 질병의 발생 메커니즘이 경쟁적으로 밝혀지고 이에 따라 활성 측정의 방법과 범위가 매우 다양해지고 있어, 해양 천연물 및 이를 기반으로 한 다양한 유도체의 화합물 라이브러리를 구축하는 것이 중요하게 인식되고 있다.

III. 연구개발의 내용 및 범위

- 본원에서의 이전의 연구로 채집된 해양생물로부터 추출, 분리 및 구조 규명한 화합물들로부터 시작하여 각각에 대해 유도체들을 확보하고 이들에 대한 주요 활성 데이터를 확보한다.
- 얻어진 활성 데이터에 기반, 새로운 목적 물질을 선정하고 이를 통해 화합물 라이브러리 구축 방향을 설정함으로써 논리적인 화합물 라이브러리 구조를 설계-구축한다.
- 구축된 라이브러리의 화합물들은 적절한 활성 측정 방법이 구축될 때마다 다른 연구 기관 및 기업과의 공동 연구로 활성 검색을 실시한다.

- 장기적으로 이미 발표되어있는 다른 해양 천연물의 경우에도 활성 면에서 기대할 수 있는 물질을 선별하여, 유도체 합성을 통해 화합물 라이브러리를 확대한다.
- 라이브러리의 적절한 정리, 보관 및 지적 재산권 등록을 통해 분양을 통한 수익 창출 모델을 마련한다.

IV. 선행 연구 결과

- 본원에서의 연구 결과로 2009년도에 얻어진 항진균활성을 나타낸 hydroxyindole 함유의 β -carboline 형태의 물질을 모델로 하여 다양한 유도체를 합성함으로써 소규모 화합물 라이브러리를 구축하고자 하였다.
- serotonin, tryptamine 혹은 indole로부터 β -carboline 유도체 20여종을 포함한 총 34종의 5-hydroxyindole 형태 물질을 합성하였고, 이 물질들의 sortase A 및 isocitrate lyase 저해 활성 및 4종의 진균 균주와 6종의 박테리아 균주에 대한 항균 활성을 검색하였다.
- 이 중 13종의 물질이 sortase A 억제 활성에 있어서 기준 물질인 *p*-hydroxymercuribenzoic acid보다 높은 활성을 나타내었으며, 특히 1종의 물질은 매우 높은 억제 활성을 나타내었다.
- 가장 높은 활성을 나타낸 2종의 물질을 중심으로 다시 물질 구조를 설계하여 이를 기반으로 유도체 범위를 확장하여 나가는 연구가 진행 중이다.

V. 연구개발 결과의 활용계획

- 본 연구를 통해 확보한 물질들은 이후 다양한 질병에 대한 치료제 연구에 있어서 유효한 출발 물질로 활용될 수 있다.
- 화합물 라이브러리를 적절히 활용하여 분양을 통한 수익 구조를 확립할 수 있다.

목 차

표지	1
제출문	2
요약문	3
목차	5
제 1 장 연구개발과제의 개요	6
제 1 절 연구개발과제의 목적 및 필요성	6
제 2 절 연구개발의 내용과 범위	8
제 2 장 국내외 관련 연구 현황	10
제 3 장 선행연구(알칼로이드 계열 해양천연물의 화학적 구조변환 연구-PE98416)	12
제 1 절 Dihydro- β -carboline 형태 천연물 유도체 합성	12
제 2 절 Indole glyoxamide 형태 천연물 유도체 합성	14
제 3 절 합성된 천연물 유도체의 생리 활성 검색	14
제 4 장 연구 결과 활용 계획	16
제 5 장 참고문헌	17
제 6 장 참고자료	20

제 1 장 연구개발과제의 개요

제 1 절 연구개발과제의 목적 및 필요성

- 질병의 메커니즘이 유전자 단계에서 규명이 되고 이로 인해 약물의 작용점이 분자 수준에서 규명됨에 따라 신약개발에 있어서 생리 활성 측정의 방법이 폭발적으로 증가하였다. 이에 따라, 단시간에 다양한 활성 모델에 대하여 최대한 많은 수의 화합물을 검색하는 자동화된 시스템 High-Throughput Screening(이하 HTS)이 핵심적인 기술로 부각되었다. 적절한 활성 모델의 개발과 대상 화합물의 확보가 HTS의 가장 주요한 기반이므로, 독창적인 화합물 라이브러리를 구축-확보하는 것이 유효한 연구 방향으로 인식되고 있다. (그림 1)



그림 1. HTS 기반 신약후보물질 도출 모델

- 화합물 라이브러리 설계 방법으로서 천연물에 기반한 라이브러리 구축이 효과적인 접근법으로 인정되고 있다. 생합성에 의해 만들어지는 천연물은 그 형성이나 보존이 생체 내에서 일어나므로 효소와 긴밀한 상호작용을 하는 경우가 대부분이다. 효소는 대부분 펩타이드 형태로서 종을 막론하여 유사한 아미노산으로 형성이 되어 있으므로, 특정 효소와 긴밀한 작용을 하는 물질은 다른 효소에도 작용할 수 있고, 따라서 효소와 관련된 생리활성을 나타낼 가능성이 상당하다. 따라서 천연물 기반의 화합물 라이브러리의 경우 합성물 기반의 라이브러리보다 hit 혹은 lead 물질을 도출해낼 확률이 크다. 실제로 현재 사용되고 있는 항암제의 약 60%, 항감염제의 약 75%가 천연물로부터 얻어진 것이다.

- 고전적으로 천연물 근거한 신약 개발 연구는 육상 식물에 관한 연구가 대부분이었으나, 최근 남조류나 해양생물이 주요한 물질 공급원으로 주목받고 있다. (2007년 기준, 이들 생물로부터 추출되어 임상실험 중에 있는 신물질이 91종에 달함.) 해양천

연물의 경우 그 구조와 활성이 특이한 경우가 많고, 해양 생물에 대한 접근이 용이하지 않은 관계로 육상 생물에서 유래한 천연물과는 다르게 아직 많은 수가 미지로 존재하고 있을 것이라 판단이 된다.

- 위와 같은 이점에도 불구하고, 해양천연물이 그 자체로 후보물질이 되는 것은 불가능하다고 판단되는 경우가 많다. 신약후보물질의 일반적인 조건을 정리한 Lipinski의 법칙은 신약의 물리적 특성을 4개의 법칙으로 규정하고 있는데, 기존의 통계를 기반으로 최근에 추가된 5번째의 법칙이 바로 천연물은 위의 4개의 법칙을 만족시키지 않는다는 것으로서, 약이 되기에 적합하지 않은 천연물의 물리적 성질-용해도, 지용성, 분자량, 수소결합성-을 설명한다. (표 1 참조) 또한 해양천연물의 경우 앞서 지적하였듯 해양생물에 대한 접근이 용이하지 않고, 대량으로 얻기가 어려우므로 그 자체로서 의약품으로 발전하는 데에 한계가 있다.

Mean values for a selection of molecular properties among natural, drug and synthetic compounds.			
	Natural products ^a	Drugs ^a	Synthetics ^a
Molecular weight	360-414	340-356	393
LogP	2.4-2.9	2.1-2.2	4.3
Number of chiral centers	3.2-6.2	1.2-2.3	0.1-0.4
Number of N atoms	0.84	1.64	2.69
Number of O atoms	5.9	4.03	2.77
% of rings that are aromatic	31%	55%	80%

표 1. 천연물, 의약품, 합성물의 물리-화학적 성질
(*Current Opinions in Chemical Biology* 2004, 8, 271)

- 위에서 설명한 이유들로 인해 해양천연물로부터 유래하여 합성적 방법으로 구조를 변경하거나, 천연물의 구조를 기반으로 설계된 유도체들을 합성하여 향진된 활성 및 개선된 물리적 특성을 지니는 다양한 후보물질들을 도출할 필요가 있다. 또한 해양천연물의 경우 자연으로부터의 수득률이 낮은 경우가 많아, 그 합성법을 개발하거나 비슷한 활성을 가지는 간소화된 구조의 물질들을 확보할 필요가 있다. 그림 2에 나타나 있는 바와 같이 1981년에서 2006년 사이에 발굴된 신약의 47% 가량이 천연물에 기반하여 합성적인 방법이 가미되어 얻어진 것이다. 특히 이 시기에 개발된 항암제의 경우는 100종 중 54종이 천연물 연구와 합성 연구를 병행으로 개발된 것이다.

- 구축된 라이브러리는 다양한 연구 목적으로 분양이 되는 과정에서 그 자체로 경제적 가치를 창출할 수 있다. 신약 개발과 관련한 대규모 연구가 아니더라도, 새롭게 활성화된 활성 모델의 적합성을 판단하거나 HTS에 사용하기에 적합한 활성 시각화 측정방법의 개발하는 데, 혹은 질병의 메커니즘을 규명하는 데에 화합물 라이브러리가 사용이 되는 경우가 많아 이 과정에서 화합물 및 선점에 의한 관련 지적 재산권의 판매를 통한 수익 창출이 가능하다.

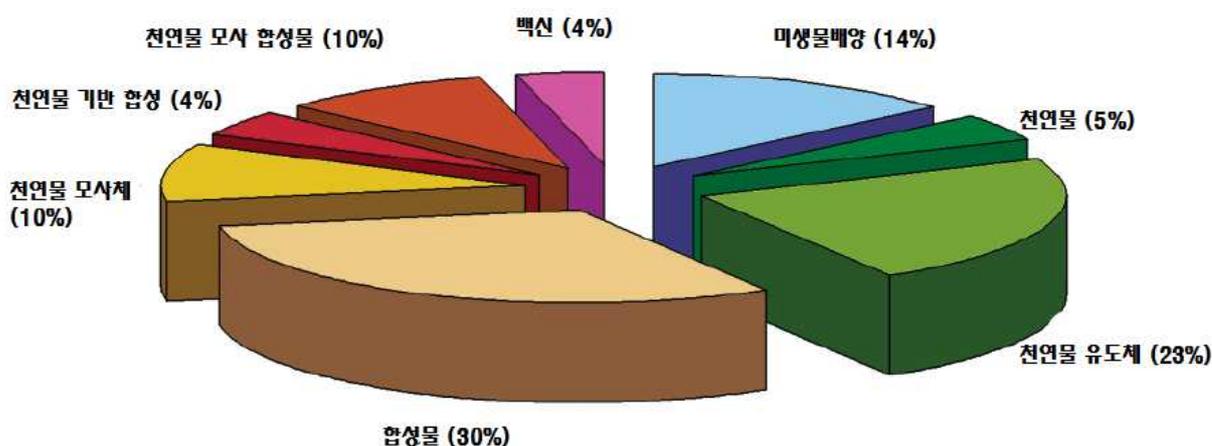


그림 2. 1981-2006 FDA 승인 신약 물질 분류
(*Journal of Natural Products* 2007, 70, 461)

제 2 절 연구개발의 내용과 범위

- 화합물 라이브러리 구축 대상 천연물 선정 : 본원에서의 연구로 채집된 생물에서 추출, 분리, 구조 규명된 물질들 중, 일차적인 활성 검색 (효소작용 저해 활성, 독성 등)에서 기대할만한 결과를 나타낸 물질들을 선별하여 유도체 설계 및 합성의 출발 물질로 이용한다.

- 해양 천연물의 구조 변환을 통한 유도체 합성 : 선정된 천연물 중 그램 스케일의 상당한 수득률을 결과한 물질에 대해서는, 천연물을 출발 물질로 하는 화학적 구조변환을 통해 유도체를 합성한다. 또한 미생물을 이용한 생화학적 변환 (combinatorial biosynthesis) 등 천연물 구조 변화의 새로운 방법론을 마련한다.

- 간단한 기지 물질을 출발 물질로 하는 해양 천연물 유도체의 합성 : 선정된 천

연물을 기본 구조로 하여 다양한 관련 구조를 설계하여 간단하고 구입이 가능하며 가격이 싼 물질로부터 다양한 천연물 유도체를 합성한다. Solid-phase synthesis 류의 다양한 기술을 이용한 combinatorial synthesis의 방법론을 개발한다.

- 화합물 생리 활성 검색 : 기본적인 생리 활성 (효소작용 저해 활성, 독성 등)을 검색한다. 다양한 연구자들과의 공동연구를 통해 활성 검색의 범위를 넓힌다.

- 활성 검색에 기반한 화합물 라이브러리 구조 설계 : 활성 검색 결과에 근거하여 새롭게 화합물 구조를 설계하고 이를 바탕으로 라이브러리 구축의 방향성을 도출한다. (그림 3 참조)

- 화합물 라이브러리 보관 시스템 구축 : 적절한 설비 및 레이블링 시스템을 구축하여 화합물의 장기적이고 체계적인 보관을 가능하게 한다.

- 화합물 라이브러리 관련 데이터베이스 구축 : 화합물 라이브러리 및 합성 방법, 지적 재산권과 생리활성 검색 결과를 포괄하는 데이터베이스를 구축한다.

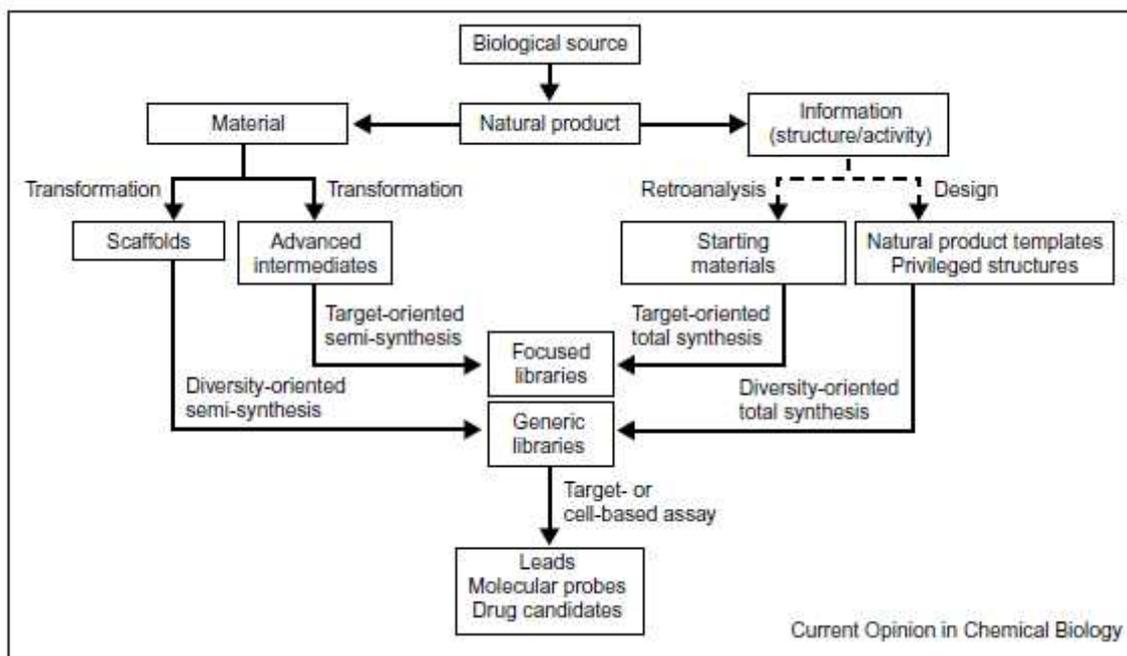


그림 3. 천연물 유래 화합물 라이브러리 구축 과정 모식
(*Current Opinion in Chemical Biology*, 2002, 6, 453)

제 2 장 국내외 관련 연구 현황

- 제 1장에서 전술하였듯이 생리활성물질 개발의 선도 물질로서 천연물의 가치가 여전히 높음에도 불구하고 제약회사 주도의 천연물 연구는 줄어들고 있다. 2009년 기준 약 100여종의 천연물 기반 물질에 대한 임상연구가 진행이 되고 있으나, 이 수치는 이미 2001년 이후에 약 30%의 감소치를 나타낸 것이다. 특히 다국적 대형 제약회사에 의해 주도되는 천연물 연구는 거의 사라진 상태인데, HTS 기술의 개발 및 상용이 이에 대한 가장 큰 원인으로 일컬어지고 있다. 다양한 물질을 자동화된 로봇 시스템으로 빠른 시간 안에 활성 검색-판단하는 HTS 기술이 상용화되면서 한정된 양과 종류의 천연물 연구에 투자하기보다는 이미 물리-화학적 성질 및 bioavailability가 약의 성질과 가까운 다양한 종류의 합성물을 빠르게 스크리닝 하는 것이 출혈적인 회사 간 개발 경쟁에서 성공할 수 있는 길로 인식이 되어온 것이다.

- 대형 제약회사를 중심으로하는 천연물 연구의 쇠퇴에도 불구하고, 제1장에서 열거된 의약품 개발 과정에 있어서의 천연물의 높은 가능성 때문에 오히려 천연물을 중심으로 하는 화합물 라이브러리의 구축은 연구 그룹이나 특화된 소규모 기업들에 의해 더욱 활성화 되고 있다. 연구의 영역에서도 효율적인 천연물 유래 라이브러리 구축의 방식들이 다양하게 연구되고 있는데, 이는 High-throughput natural product chemistry로 명명되며 학문의 한 분야를 구성하고 있다.

- 천연물 유래 화합물 라이브러리의 주요한 학문적 결과로서는 해양 천연물 psammoplin A의 구조를 기반으로 한 화합물 3828 종의 라이브러리의 구축 및 이로 부터의 항생물질 개발, 진균 추출물질 fumitremorgin C의 구조를 기반으로 한 화합물 42 종의 라이브러리 구축 및 이로 부터의 유방암 억제 물질 개발, 해양천연물 hapalysin 모사의 화합물 라이브러리 구축 등이 대표적이며, 이 외에도 erythromycin, vancomycin 등의 항생제가 내성 균주에 대한 억제제 개발을 위해 구조 변환 및 라이브러리 구축의 기본 물질로 사용되고 있다. 항진된 활성이나 개선된 물성을 획득하기 위한 천연물 라이브러리 구축 연구는 다양한 천연물을 대상으로 진행되고 있는데, illudin, dysidiolide, nakijiquinone, camalexin, demethyl-asterriquinone, circumadatin을 비롯한 많은 종류의 천연물에 대한 라이브러리가 구축되고 있다. (참고 문헌 6-13 참조)

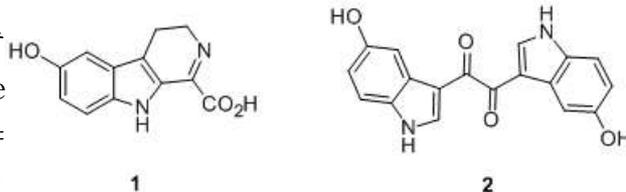
- 2006년 미국 기준 수많은 중소 규모 혹은 벤처 회사들이 화합물 라이브러리의 구축 및 분양-판매를 목적으로 만들어졌다. 이 중 AnalytiCon, Chem.Nat.,

MSDiscovery, Specs, Timtec, Toslab 등의 회사들이 천연물 유래의 화합물 라이브러리를 구축, 판매하고 있다. (참고 문헌 7-13 참조)

- 이러한 천연물 유래 화합물 라이브러리 구축의 국내 연구는 아직 체계적인 결과를 내지 못하고 있다. 대규모 사업을 진행할 수 있는 연구 주체의 부재와 관련 지원의 부족 등이 가장 큰 원인이라고 할 수 있다. 특히 해양천연물의 경우 대학과 기업을 포괄하더라도 생물에 대한 접근성을 가지는 연구 그룹이 해양연구원을 제외하고는 부재한 상황이다. 천연물 유래 화합물 라이브러리는 구축 시작 단계에서 그 설계 방향이 천연물의 물성 및 생리활성에 의해 정해지므로 해양천연물의 접근성은 관련 연구의 성패를 좌우할 수 있는 중요한 요소이다.

제 3 장 선행연구 결과 (알칼로이드 계열 해양천연물의 화학적 구조변환 연구 - PE98416)

본원에서의 연구로 해양생물로부터 추출되고 구조 규명된 5-hydroxyindole 형태의 천연물 1과 2로부터 출발, 다양한 형태의 유도체를 유기 화학적 방법으로 합성하고 합성된 유도체들의 생리



Natural products obtained from *Hyrtios* sp. collected in Chuuk State, Federated States of Micronesia

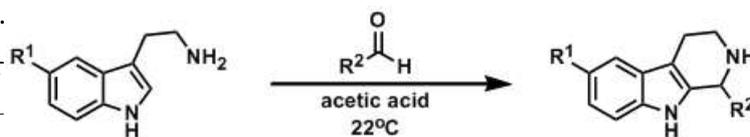
활성 검색하여 구조-활성의 정량적 상관 관계를 확립하는 것이 본 연구의 내용이다. 천연물 1, 2의 경우 이전의 연구에서 항진균 활성과 관련된 효소의 작용에 관여할 수 있음이 밝혀지면서, 이들 구조에 기반한 유도체 라이브러리의 구축을 통해 더 높은 활성을 지는 물질을 얻을 수 있으리라 판단하였다. 특히 화합물 1의 경우 구조적으로 hydroxy기, indole기, imino acid기 등을 함유하고 있어, 매우 다양한 종류의 화학적 변환이 가능하고, 2의 경우에도 glyoxamide의 두 carbonyl기에 다양한 치환기를 결합시킬 수 있으리라 생각하였다.

천연물 1의 경우 생물로부터의 수득률이 상당히 낮아 이를 출발물질로 하는 화학적 구조변환을 시도하였으나, 검색된 모든 조건에서 의도한 결과물을 얻는데 실패하였다. 천연물 1의 유기 용매에 대한 낮은 용해도와 imino acid기의 분자 내 수소결합 등을 그 원인으로 생각할 수 있었다. Serotonin이나 tryptamine, indole 등 낮은 가격으로 구입이 가능한 출발 물질로부터 1, 2와 유사한 형태를 가지는 다양한 유도체를 합성하였다.

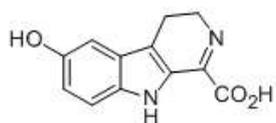
제 1 절 β-Carboline 형태 천연물 유도체 합성

β-Carboline 형태의 구조를 가지는 물질 1의 유도체는 serotonin, tryptamine, 5-methoxytryptamine으로부터 합성되었다. 상기 물질들의 Pictet-Spengler reaction을 통해 tetrahydro-β-caroline 14종을 합성하였으며, 얻어진 물질의 일부는 potassium permanganate를 사용하는 조건에서 산화시켜 dihydro-β-carboline 형태의 물질로 변환할 수 있었다.

methyl이나 pentyl기를 가지는 화합물의 경우, acylation-oxidation하여 dihydro 형태로 변환할 수 있었다. 얻어진 19종의 화합물은 그림 4와 같다.

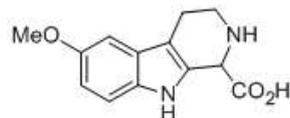
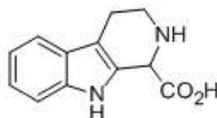
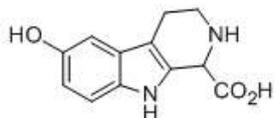


Pictet-Spengler Reaction

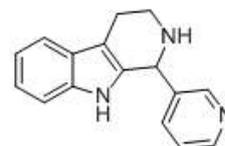
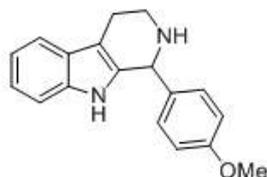
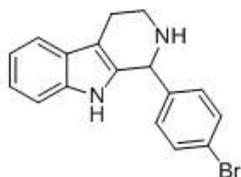
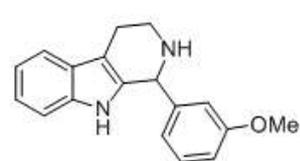
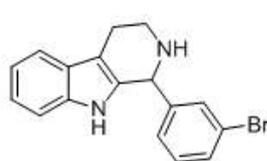
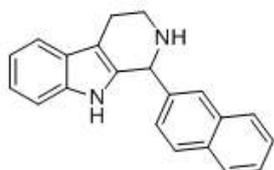
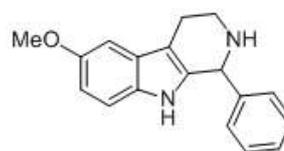
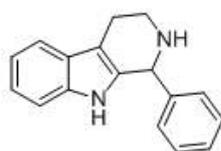
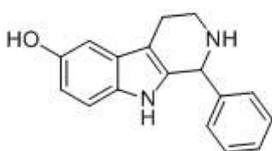


Natural Product Scaffold

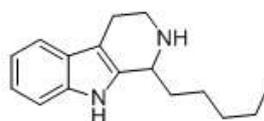
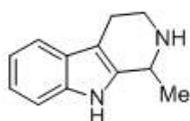
Tetrahydro- β -carbolines bearing amino acid moieties



Tetrahydro- β -carbolines bearing aromatic groups



Tetrahydro- β -carbolines bearing aliphatic groups



Dihydro- β -carbolines

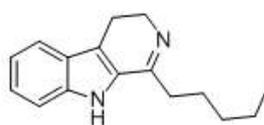
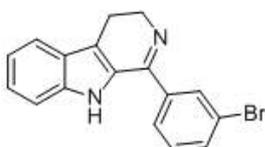
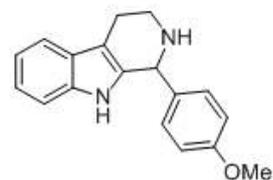
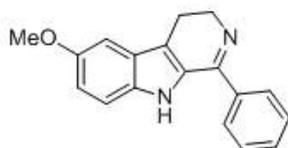
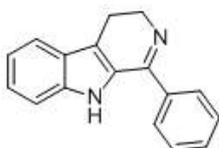


그림 4. 합성된 β -carboline 형태 해양천연물 유도체

제 2 절 Indole glyoxamide 형태 천연물 유도체 합성

Glyoxamide 형태의 indole 화합물은 oxalyl chloride를 사용한 indole, 5-hydroxy- 혹은 5-methoxyindole의 glyoxylation 후, 생성된 indole glyoxylyl chloride를 적절한 친핵체와 반응시켜 얻을 수 있었다. glyoxy group의 활성화에 대한 영향을 조사하기 위해 carbonyl 하나씩이 탈락된 구조의 화합물을 라이브러리에 추가하여 함께 활성을 검색하였다. (그림 5 참조)

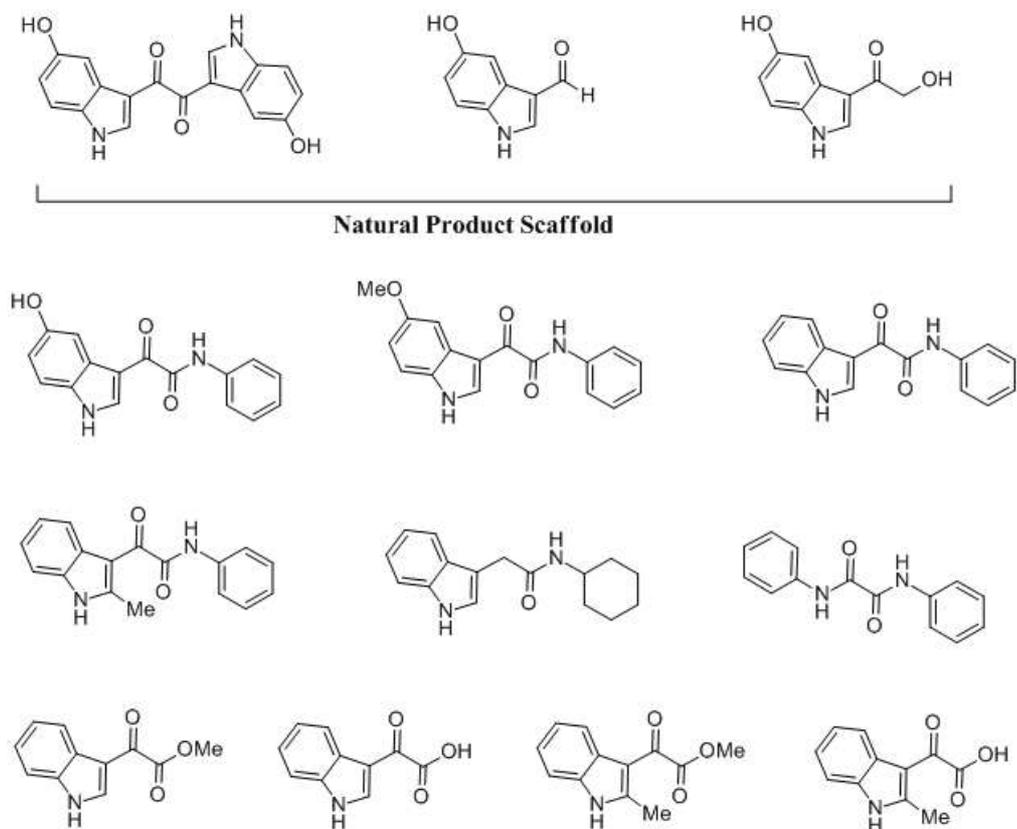


그림 5. Glyoxy기 및 이와 유사한 치환기를 가지는 해양천연물 유도체

제 3 절 합성된 천연물 유도체의 생리 활성 검색

구축된 라이브러리 화합물들을 대상으로 항균활성을 검색하였다. 진균 및 박테리아의 생존과 관련하여 필수적인 두 가지 효소-isocitrate lyase와 sortase A-의 저해 활성을 측정하였고, 6종의 박테리아 균주 (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*)

및 4종의 진균 균주 (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton metafrrophytes*)를 대상으로 직접 세포에 대한 활성을 조사하였다. (참고자료 표 2-5 참조) 이 중 13종의 물질이 sortase A 억제 활성에 있어서 기준 물질인 p-hydroxymercuribenzoic acid보다 높은 활성을 나타내었으며, 특히 1종의 물질은 매우 높은 억제 활성을 나타내었다. 가장 높은 활성을 나타낸 2종의 물질을 중심으로 다시 물질 구조를 설계하여 이를 기반으로 유도체 범위를 확장하여 나가는 연구가 현재 진행 중이다.

제 4 장 활용계획

- 다양한 질환에 대한 라이브러리 화합물의 활성을 측정, 그 결과에 근거하여 화합물 구조를 재설계하고 의약화학적인 연구를 진행하여 적합한 활성, 물성 및 bioavailability를 가지고 있는 치료 의약품 후보 물질을 도출할 수 있다.

- 점차적으로 다른 해양천연물로 라이브러리의 scaffold를 확장시켜 대규모 해양천연물 라이브러리를 구축, 다양한 분야의 연구 (신약후보물질 도출, 생리활성 측정 방법 개발, 생리 활성 측정 결과 시각화 시약 개발, 질병 발생 및 억제 메커니즘 규명 등) 그룹에 화합물 라이브러리를 분양, 판매 혹은 제공한다.

제 5 장 참고문헌

- Natural Products in Drug Discovery

1. K.-H. Lee, **Discovery and development of natural product-derived chemotherapeutic agents based on a medicinal chemistry approach** *Journal of Natural Product* **2010**, published on web.
2. J. C. Vederas et al., **Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier?** *Science*, **2009**, 325, 161.
3. A. L. Harvey, **Natural products in drug discovery**, *Drug Discovery Today*, **2008**, 13, 894.
4. D. J. Newman et al., **Natural products as sources of new drugs over the last 25 years** *Journal of Natural Product* **2007**, 70, 461.
5. K. S. Lam, **New aspects of natural products in drug discovery** *TRENDS in Microbiology* **2007**, 15, 279.
6. A. Zeeck et al., **Big effects from small changes: possible ways to explore nature's chemical diversity**, *Chembiochem*, **2002**, 3, 619.

- Chemical Libraries Based on Natural Products

7. D. D. Soejarto, **Biodiversity as a source of anticancer drugs**, *Current Drug Targets* **2006**, 7, 265.
8. S. Fergus et al., **Assessment of structural diversity in combinatorial synthesis** *Current Opinions in Chemical Biology* **2005**, 9, 304.
9. A. M. Boldi, **Libraries from natural product-like scaffolds** *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, 8, 281.
10. J.-E. Ortholand et al., **Natural products and combinatorial chemistry: back to the future** *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, 8, 271.
11. S. Brase et al., **Natural product-like and other biologically active heterocyclic libraries**

using solid-phase Techniques in the post-genomic era *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2003**, *6*, 673.

12. F. G. Hansske, **Modern methods to produce natural product libraries** *Current Opinion in Chemical Biology* **2002**, *6*, 453.

13. J. Nielsen, **Combinatorial synthesis of natural products**, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2002**, *6*, 297.

- 5-Hydroxyindole-type Natural Products from *Hyrtios* sp.

14. H.-S. Lee et al., **5-Hydroxyindole-type alkaloids, as *Candida albicans* isocitrate lyase inhibitors, from the tropical sponge *Hyrtios* sp.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2009**, *19*, 1051.

- Sortase A Inhibitors

15. O. Schneewind et al., **Anchor structure of staphylococcal surface proteins** *The journal of biological chemistry* **1999**, *274*, 24316.

16. D. G. McCafferty et al., **Inhibition of *Staphylococcus aureus* sortase transpeptidase SrtA by phosphinic peptidomimetics** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 3723.

17. D. G. McCafferty et al., **Probing of the cis-5-phenyl proline scaffold as a platform for the synthesis of mechanism-based inhibitors of the *Staphylococcus aureus* sortase SrtA isoform** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 2886.

18. M. E. Jung et al., **Discovery and structure-activity relationship analysis of *Staphylococcus aureus* sortase A inhibitors** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 7174.

19. K.-B. Oh et al., **Inhibition of sortase, a bacterial surface protein anchoring transpeptidase, by β -sitosterol-3-*O*-glucopyranoside from *Fritillaria verticillata*** *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry* **2003**, *67*, 2477.

20. K.-B. Oh et al., **Inhibition of bacterial surface protein anchoring transpeptidase sortase by isoquinoline alkaloids** *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry* **2004**, *68*, 421.

21. J.-H. Kim et al., ***Curcuma longa* L. constituents inhibit sortase A and *Staphylococcus aureus* cell adhesion to fibronectin** *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2005**, *53*, 9005.

- Isocitrate Lyase Inhibitors

22. K. B. Oh et al., **Inhibition of infection of the rice blast fungus by halisulfate 1, and isocitrate lyase inhibitors** *FEMS microbiological letters* **2007**, *272*, 43.

23. S. H. Kim et al., **Synthesis and evaluation of hydroquinone derivatives as inhibitors of isocitrate lyase** *Archives of pharmacal research* **2007**, *30*, 955.

24. J. D. McKinney et al., ***Mycobacterium tuberculosis* isocitrate lyase 1 and 2 are jointly required for in vivo growth and virulence** *Nature Medicine* **2005**, *11*, 638.

제 6 장 참고자료

표 2. 화합물의 박테리아 균주 억제 효과

Sample	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>M. luteus</i>	<i>E. coli</i>
1	50	25	50	25	25	>100
2	>100	>100	>100	>100	>100	>100
3	>100	100	>100	>100	>100	>100
4	>100	>100	>100	>100	>100	>100
5	>100	>100	>100	>100	>100	>100
6	50	25	50	25	25	50
7	50	25	50	25	25	100
8	100	100	100	100	100	>100
9	25	6.25	12.5	12.5	12.5	50
10	12.5	6.25	6.25	6.25	6.25	50
11	100	50	100	50	50	100
12	>100	>100	>100	>100	>100	>100
13	>100	>100	>100	>100	>100	>100
14	>100	>100	>100	>100	>100	>100
15	>100	>100	>100	>100	>100	>100
16	>100	>100	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18	>100	>100	>100	>100	>100	>100
19	>100	>100	>100	>100	50	>100
20	>100	>100	>100	>100	50	>100
21	>100	>100	>100	>100	>100	>100
22	>100	>100	>100	>100	>100	>100
23	>100	>100	>100	>100	>100	>100
24	100	50	100	100	100	>100
25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
26	>100	>100	>100	>100	>100	>100
27	>100	100	>100	100	100	>100
28	>100	>100	>100	>100	>100	>100
29	>100	>100	>100	>100	100	>100
30	50	100	100	100	100	>100
31	>100	>100	>100	>100	>100	>100
32	50	>100	100	>100	100	100
33	100	100	>100	>100	100	>100
34	>100	>100	>100	>100	>100	>100

표 3. 화합물의 진균 억제 효과

Sample	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
1	>100	>100	>100	>100
2	>100	>100	>100	>100
3	>100	>100	>100	>100
4	>100	>100	>100	>100
5	>100	>100	>100	>100
6	>100	>100	>100	>100
7	>100	>100	>100	100
8	>100	>100	>100	>100
9	>100	>100	>100	>100
10	>100	>100	>100	>100
11	>100	>100	>100	>100
12	>100	>100	>100	>100
13	>100	>100	>100	50
14	>100	>100	>100	>100
15	>100	>100	>100	>100
16	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	50
18	>100	>100	>100	100
19	>100	>100	>100	>100
20	>100	>100	>100	>100
21	>100	>100	>100	>100
22	>100	>100	>100	>100
23	>100	>100	>100	>100
24	>100	>100	>100	>100
25	>100	>100	>100	>100
26	>100	>100	>100	>100
27	>100	>100	>100	100
28	>100	>100	>100	>100
29	>100	>100	>100	50
30	>100	>100	>100	100
31	>100	>100	>100	>100
32	>100	>100	>100	>100
33	50	50	50	50
34	>100	>100	>100	>100

표 4. 화합물의 Isocitrate lyase 억제 효과

Sample	IC50($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)	Sample	IC50($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)
Kordi-1	>100	Kordi-18	>100
Kordi-2	>100	Kordi-19	초기 값높음
Kordi-3	31.92	Kordi-20	초기 값높음
Kordi-4	초기 값높음	Kordi-21	>100
Kordi-5	초기 값높음	Kordi-22	>100
Kordi-6	>100	Kordi-23	>100
Kordi-7	>100	Kordi-24	>100
Kordi-8	>100	Kordi-25	초기 값높음
Kordi-9	20.61	Kordi-26	초기 값높음
Kordi-10	50.379	Kordi-27	초기 값높음
Kordi-11	>100	Kordi-28	5.56
Kordi-12	>100	Kordi-29	>100
Kordi-13	>100	Kordi-30	14.398
Kordi-14	>100	Kordi-31	>100
Kordi-15	>100	Kordi-32	61.225
Kordi-16	>100	Kordi-33	초기 값높음
Kordi-17	>100	Kordi-34	>100
		3-NP	1.14

표 5. 화합물의 Sortase A 억제 효과

Sample	IC50($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Sample	IC50($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1	>100	18	>100
2	46.743	19	6.965
3	>100	20	26.471
4	43.119	21	>100
5	66.727	22	>100
6	>100	23	>100
7	21.667	24	>100
8	27.545	25	35.213
9	>100	26	12.967
10	>100	27	14.232
11	55.734	28	20.414
12	>100	29	>100
13	73.842	30	10.493
14	>100	31	75.936
15	>100	32	0.675
16	>100	33	9.043
17	>100	34	21.261
		pHMB (control)	38.592

주 의

1. 이 보고서는 한국해양연구원에서 수행한 개인창의연구지원사업 연구결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 한국해양연구원에서 수행한 개인창의연구지원사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안됩니다.