

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 10월 19일 (19.10.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/179878 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 31/52* (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/003892
- (22) 국제출원일: 2017년 4월 11일 (11.04.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2016-0045222 2016년 4월 13일 (13.04.2016) KR
- (71) 출원인: 한국과학기술원 (KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 34141 대전시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR). 울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) [KR/KR]; 44610 울산시 남구 대학로 93, Ulsan (KR). 재단법인 아산사회복지재단 (THE ASAN FOUNDATION) [KR/KR]; 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김세윤 (KIM, Seyun); 06592 서울시 서초구 서초중앙로 29길 28 301-1308, Seoul (KR). 김민선 (KIM, Min Seon); 05649 서울시 송파구 양재대로 1218 230-402, Seoul (KR). 강길명 (KANG, Gilmyoung); 13476 경기도 성남시 분당구 판교로 50 104-402, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, 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, 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, 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.

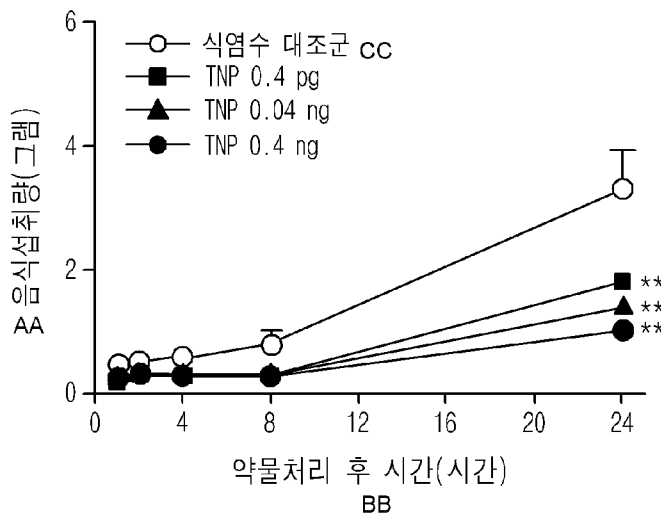
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, 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 제 21 조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR SUPPRESSING APPETITE, CONTAINING N2-(M-TRIFLUOROBENZYL), N6-(P-NITROBENZYL)PURINE (TNP) OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭 : TNP(N2-(M-트리플루오로벤질), N6-(P-니트로벤질)퓨린) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 함유하는 식욕억제용 약학적 조성물



AA ... Amount of food intake (gram)
BB ... Time after drug treatment (hour)
CC ... Saline solution control group

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for suppressing appetite, containing N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine (TNP) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. Particularly, TNP or the pharmaceutically acceptable salt thereof can be effectively used as an active ingredient of a pharmaceutical composition or a nutraceutical food, for suppressing appetite, since it is confirmed that feed intake is reduced and weight gain is inhibited in mice when the central nervous system of mice is treated with TNP.

(57) 요약서: 본 발명은 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 약학적 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 마우스의 중추신경계에 TNP를 처리한 결과, 마우스의 먹이섭취가 감소하고 체중증가가 억제되는 것을 확인함으로써, 상기 TNP 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 식욕억제용 약학적 조성물 또는 건강기능식품의 유효성분으로 유용하게 사용할 수 있다.

WO 2017/179878 A1

명세서

발명의 명칭: TNP(N2-(M-트리플루오로벤질), N6-(P-니트로벤질)퓨린) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 식욕억제용 약학적 조성물 또는 건강기능식품에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] TNP (N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine)는 상업적으로 판매가 가능한 화학물질로서 이노시톨 헥사키스포스페이트 키나아제 특이적 저해 약물이다(Padmanabhan et al., J. Biol. Chem. 2009). TNP는 5-이노시톨 파이로인산의 생합성을 억제함으로써 세포 내 5-이노시톨 다인산의 수준을 낮출 뿐 아니라 간세포의 인슐린 신호전달반응을 증가시킨다는 효과가 보고되어 있다(Chakraborty et al., Cell, 2010. 143(6):897-910). 또한 줄기세포에 처리할 경우, 세포의 노화진행반응을 억제시키는 효과가 있음이 밝혀졌다(Zhang et al., Stem Cell Res Ther. 2014).

[4]

- [5] 체내 지방조직이 과다한 상태로 정의되는 비만은 현재 효과적인 치료방법이 없으나, 전 세계적으로 비만 인구는 계속 증가하고 있다. 세계의 비만 발병률은 1980년부터 2008년 사이에 2배 가까이 증가했으며, 실제로 전 세계 인구의 약 11% [전체: 약 5억명(남 2억명, 여 3억명)]가 비만(BMI 30 kg/m² 이상)인 것으로 알려져 있고 이 추세는 매우 빠르게 늘어나고 있다. 또한, 미국에서는 비만질환 관리 및 치료 비용으로 전체 의료비의 약 20.6%인 1920억불(약 219조원)을 사용하고 있으며, 가파른 의료비 상승으로 인하여 앞으로 20년간 약 630조원(5550억불)의 추가적인 의료비용이 투입될 것으로 예측하고 있다. 또한, 우리나라의 경우, 전 인구의 3.5%인 150~200만 명이 비만 인구이며, 식생활의 서구화, 다원화 등의 이유로 비만 인구가 매우 빠른 속도로 증가하고 있다.

- [6] 이러한 심각한 문제로 인하여 세계 각국에서 획기적인 비만 치료제를 개발하고 있으며, 생명공학 기술의 발전으로 인한 효과적이고 안전한 치료제 개발이 향후 급속하게 확대될 것으로 예측하고 있다.

[7]

- [8] 비만 및 비만으로 유발되는 다양한 합병증 (예. 암, 심근경색, 뇌졸중, 고혈압)

들에 관한 위험성 문제는 전 세계적으로 관심의 대상이 되고 있지만, 효과적인 비만치료제 개발은 미비한 상태이다. 따라서 전 세계적으로 의약적 수요가 매우 큰 새로운 기전의 효과적이고 부작용이 적은 신규 비만 치료 약물의 개발 및 글로벌 시장 진출이 기대되는 바이다.

[9]

[10] 비만치료제는 크게 두 가지 종류로, 하나는 이미 섭취된 음식에 대하여 지방의 흡수를 억제하거나 에너지 소모를 증가시키는 약물이고 다른 하나는 중추신경에 작용해 식욕을 억제하는 '식욕억제제'이다. 전자의 경우 섭취하는 식품의 소화를 저해하거나 생성된 지방을 분해한다고 하더라도 지속적인 음식섭취에 의하여 에너지가 지속적으로 체내에 공급된다면 소화저해나 지방분해는 비만 치료에 있어 한계가 있을수 밖에 없다. 식욕억제제의 대표적인 것으로는 '펜티메트라진' 성분의 푸링과 펜티신이 있는데 식욕억제 효과가 빠르고 강하게 나타나며 약값이 싸다는 것이 장점이나, 식약청에서 마약으로 분류되어 있어 한 달 이상 연속 복용하는 것이 금지되어 있으며, 다른 제제와 섞어 처방하지 못한다. 또한, '시부트라민' 성분의 리덕틸, 리노반, 슬리머 등은 심혈관계 질환의 위험이 크다는 이유로, 미국, 유럽에 이어 국내에서도 2010년 자발적 회수권고조치가 내려졌다.

[11]

[12] 최근 비만에 관한 비약적인 약물개발연구로 인하여 중추신경에 작용하는 식욕억제제들이 새로운 비만치료 약물제제들로 개발되고 있다(International Journal of Obesity (2013) 37, 107117; Neuropharmacology (2012) 63, 132146). 대표적인 예로 미국 FDA는 2012년 벨빅 (Belviq;locarserin)과 큐시미아 (Qsymia; Phentermine + Toiramide) 라는 2개의 새로운 식욕 억제제를 허가하였다. 또한 GLP-1(Glucagon-Like peptide) 펩타이드인 Exenatide (Byetta) 와 Liraglutide (Victoza)는 현재 제2형 당뇨병 치료제로 허가, 판매되고 있으며 포만감을 증가시켜 식욕을 억제하는 효능이 있다. 국내 의료진의 평가에 따르면 벨빅의 전반적인 평가는 부작용 없이 편안하게 쓸 수 있는 약물이지만 현저한 체중감량 효과를 기대할수 없고 약값이 비싸다는 단점이 있다. 큐시미아는 벨빅에 비하여 체중감량 효과는 뛰어나지만 아직 국내 진입 전이고, 유럽에서는 심혈관계질환을 이유로 사용허가가 나지 않아 심혈관 질환이 있는 환자에게는 권고되지 않고 있다.

[13]

[14] 상기와 같이 비만치료를 위한 새로운 식욕억제제 개발이 시급한 상황으로, 본 발명자들은 식욕을 저해하고 체중증가를 억제하는 물질을 찾고자 노력하던 중, TNP를 마우스 동물 모델의 중추신경계에 처리하였을 때, 정상 식이 마우스에서 음식섭취행동이 감소하여, 체중 증가가 억제됨을 확인함으로써, 본 발명의 TNP 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 식욕억제용 약학적 조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 사용할 수 있음을 밝힘으로써, 본 발명을

완성하였다.

[15]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[16] 본 발명의 목적은 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 식욕억제용 약학적 조성물 및 건강기능 식품을 제공하는 것이다.

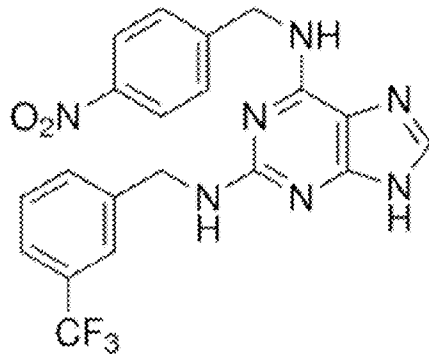
[17]

과제 해결 수단

[18] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 약학적 조성물을 제공한다:

[19] [화학식 1]

[20]



[21] 아울러, 본 발명은 상기 화학식 1로 기재되는 TNP 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 건강기능식품을 제공한다.

[22]

발명의 효과

[23] 본 발명에서 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine)를 마우스 동물 모델의 중추신경계에 처리하였을 때, 정상 식이 마우스에서 음식섭취행동이 감소하여, 체중 증가가 억제됨을 확인하였으므로, 따라서 TNP 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 중추신경계 기반 식욕억제 약물 발굴에 유용하게 사용할 수 있다.

[24]

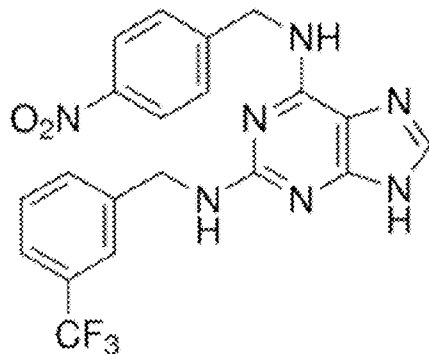
도면의 간단한 설명

[25] 도 1 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine)를 마우스 뇌실에 투여하였을 때 나타나는 식욕억제 효능을 나타낸 도이다:

- [26] 식염수 대조군: 식염수 투여군;
 [27] TNP 0.4 pg: 0.4 pg TNP 투여군;
 [28] TNP 0.04 ng: 0.04 ng TNP 투여군; 및
 [29] TNP 0.4 ng: 0.4 ng TNP 투여군.
 [30] 도 2는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine)를 마우스 뇌실에 투여 후 체중 증가 억제 효과를 나타낸 도이다:
 [31] 식염수 대조군: 식염수 투여군;
 [32] TNP 0.4 pg: 0.4 pg TNP 투여군;
 [33] TNP 0.04 ng: 0.04 ng TNP 투여군; 및
 [34] TNP 0.4 ng: 0.4 ng TNP 투여군.
 [35]

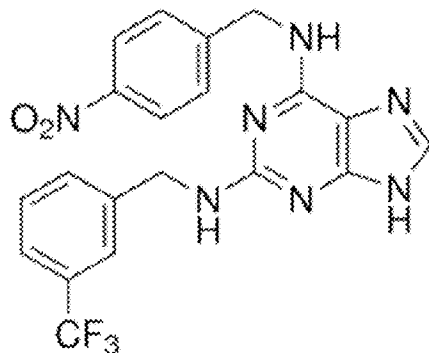
발명의 실시를 위한 형태

- [36] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
 [37]
 [38] 본 발명은, 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 약학적 조성물을 제공한다:
 [39] [화학식 1]
 [40]



- [41] 또한, 상기 TNP 화합물은 음식섭취량을 감소시키는 것을 특징으로 한다.
 [42]
 [43] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 수컷 마우스의 제3뇌실 내에 캐놀라를 삽입하고, 캐놀라를 통해 TNP 화합물을 투여하여 음식섭취량을 측정한 결과, 마우스의 음식섭취량이 억제됨을 확인하였다(도 1 및 도 2 참조).
 [44] 따라서, 본 발명의 TNP 화합물은 식욕억제용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
 [45]
 [46] 본 발명의 약학적 조성물은 통상적으로 부형제, 붕해제, 감미제, 활택제, 향미제 등을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 의해 정제, 캡셀제, 산제, 과립제, 현탁제, 유제, 시럽제, 기타 액제로 제형화될 수 있다.

- [47] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여용 제형, 예를 들면 정제, 트로치제(troches), 로젠지(lozenge), 수용성 또는 우성현탁액, 조제분말 또는 과립, 에멀전, 하드 또는 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제(elixirs)로 제제화된다. 정제 및 캡슐 등의 제형으로 제제하기 위해 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴과 같은 결합제, 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제, 옥수수 전분 또는 고구마 전분과 같은 붕해제, 스테아르산 마르네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌글리콜 왁스와 같은 윤활유가 함유된다. 캡슐제형의 경우는 상기에서 언급한 물질 이외에도 지방유와 같은 액체 담체를 함유한다.
- [48] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 본 발명의 TNP 화합물과 함께 물에서 혼합하여 현탁액으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제한다.
- [49] 본 발명에 따른 유효성분의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 불활성화율 및 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태, 치료할 질병의 중증 정도에 따라 적절히 선택되나, 경구 투여제의 경우 일반적으로 성인에게 1일에 체중 1 kg당 본 발명의 TNP 화합물을 0.0001 ~ 500 mg의 양으로 1회 내지 수회 나누어 투여할 수 있으며, 0.001 ~ 100 mg의 양으로 투여하는 것이 바람직하다.
- [50] 본 발명의 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [51]
- [52] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 기재되는 TNP 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 건강기능식품을 제공한다:
- [53] [화학식 1]
- [54]



- [55]
- [56] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 마우스의 제3뇌실에 삽입한 캐놀라를 통해 TNP 화합물을 투여한 뒤 음식섭취량을 측정한 결과, 마우스의 음식섭취량이 감소함을 통해(도 1 및 도 2 참조), TNP 화합물의 식욕억제 효과를

확인하였다.

- [57] 따라서 TNP 화합물을 경구투여하는 방법으로도 상기와 같은 효과를 나타낼 수 있으므로, 본 발명의 TNP 화합물은 식욕억제용 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.
- [58] 본 명세서의 "건강기능식품"이란 일상 식사에서 결핍되기 쉬운 영양소나 인체에 유용한 기능을 가진 원료나 성분 (기능성 원료)을 사용하여 제조한 것으로, 인체의 정상적인 기능을 유지하거나 생리기능 활성화를 통하여 건강을 유지하고 개선하는 식품으로 식품의약품안전처장이 정한 것을 의미하나, 이에 한정되지 않으며 통상적인 의미의 건강식품을 배제하는 의미로 사용된 것이 아니다.
- [59] 본 발명의 건강기능식품은 TNP 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [60] 또한, 본 발명의 건강기능식품은 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 더 포함한다. 본 발명에 이용될 수 있는 식품학적으로 허용가능한 식품 보조 첨가제는 포도당, 과당, 말토스, 슈크로스, 덱스트린, 시클로덱스트린과 같은 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올과 같은 천연 탄수화물, 타우마틴, 스테비아 추출물 등의 천연 향미제, 사카린, 아스파르탐 등의 합성 향미제, 착색제, 펙트산 또는 그의 염, 알긴산 또는 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산화제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [61] 상기 외에 본 발명의 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등) 등을 함유할 수 있다.
- [62]
- [63] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해서 상세히 설명한다.
- [64] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의해서 한정되는 것은 아니다.
- [65]
- [66] <실시예 1> 마우스의 제3뇌실 내 캐놀라 삽관
- [67] 성숙한 수컷 C57BL/6 마우스를 오리엔트 바이오(대한민국, 경기도)에서 구입하였고, 표준식이(아그리푸리나, 대한민국, 서울)를 자유롭게 섭취하도록 하였다. 마우스는 조절된 온도($22 \pm 1^\circ\text{C}$)와 12시간 명/암주기 (08:00 a.m 부터 8:00 p.m까지 빛 조건) 하에서 사육하였고, TNP 투여를 위하여 제 3뇌실 내 캐놀라를 삽관하였다. 캐놀라 삽입 수술을 위하여 마우스를 Zoletil 및 Rumpun 혼합물(2:1 v/v, 10 $\mu\text{l/g}$ 체중)로 마취시키고, 마우스의 제3뇌실로 26-게이지 캐놀라(permanent 26-gauge stainless steel cannulae)를 삽입하였다. 캐놀라의 삽입 위치는 브레그마(bregma)로부터 뒤로 1.8 mm, 정맥동(sagittal sinus)로부터

아래로 5.0 mm인 지점이었다. 그 후, 캐놀라의 정확한 삽관 위치는 안지오텐신(angiotensin) II (50 ng) 투여 후 음수반응(positive dipsogenic response)으로 확인하였고, 캐놀라가 정확히 위치한 마우스만을 데이터 분석에 사용하였다. 수술 후 7일 동안 회복 기간을 거친 후, 1주 일간 마우스를 매일 일정시간 만져주면서 실험에 대한 스트레스 반응을 최소화하였다.

[68]

[69] <실시에 2> TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine)의 투여

[70] 상기 <실시에 1>의 캐놀라가 삽입된 마우스를 18시간 금식시킨 뒤, 초기 명 단계(light phase)인 AM 9:00- AM 11:00에 각기 다른 농도의 TNP (0.4 pg, 0.04 ng, 0.4 ng; Calbiochem)를 투여하였다. TNP는 투여 직전에 0.9% 식염수에 녹여서 사용하였으며, 식염수에 녹여진 각기 다른 농도의 TNP 2 μ l (0.4 pg, 0.04 ng, 0.4 ng)를 캐놀라를 통하여 제3뇌실 내로 투여하였다. 대조군 마우스에는 같은 양의 생리식염수를 투여하였다. 투여 후 24시간 동안 음식 섭취 및 체중을 관찰하였다.

[71]

[72] <실험에 1> TNP의 제3뇌실 내 일회(single) 투여에 의한 음식섭취 조절 효과 확인

[73] 총 식염수 처리군 5마리, 0.4 pg TNP 처리군 5 마리, 0.04 ng TNP 처리군 5마리, 0.4 ng TNP 처리군 4마리를 사용하여, 상기 <실시에 2>와 같이 18시간 동안 금식을 시킨 후, TNP를 제3뇌실 내로 일회 투여한 후, 음식을 자유롭게 섭취하게 하고, 24시간 동안 음식섭취량을 측정하였다.

[74]

그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, TNP를 투여받은 마우스가 식염수를 투여받은 마우스에 비해 음식섭취량이 유의하게 감소함을 확인였다. 음식 섭취의 감소 효과는 투여 후 2시간째부터 유의하게 나타났으며, 24시간 후에도 유의한 수준으로 유지되었다. 0.4 pg 1시간, 0.4 pg, 0.04 ng 2시간, 0.4 pg 4시간, 0.04ng 4시간, 0.4 pg 24시간은 식염수 처리 대조군에 비하여 $p<0.1$ 의 유의성을 보였으며, 나머지 모든 실험군은 모두 $p<0.05$ 의 통계적 유의성을 나타내었다.

[75]

본 발명의 모든 실험값은 평균 $\pm$ 표준오차(mean $\pm$ SD)로 표시했으며, 통계분석은 Student's t-test로 처리했으며, 유의성 한계는 $p<0.05$ (**) 및 $p<0.1$ (*)로 정하였다.

[76]

[77] <실험에 2> TNP의 제3뇌실 내 일회(single) 투여에 의한 체중조절 효과 확인

[78] 상기 <실시에 2>와 같이 18시간 동안 금식 상태인 마우스에 0.4 pg, 0.04 ng, 0.4 ng의 TNP를 제3뇌실내로 일회 투여 후 음식을 자유롭게 섭취하게 하고, 24시간 동안 체중 변화를 조사하였다.

[79]

그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 식염수를 투여한 대조군에 비해, TNP를 투여한 마우스에서 24시간 동안의 체중 증가가 유의하게 억제되었다.

[80]

상기 결과는 TNP의 제 3뇌실 내 투여가 지속적인 먹이섭취 감소를 유도하여

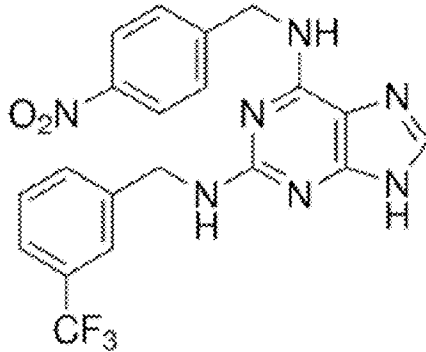
체중증가를 저해함을 나타낸다.

[81]

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 약학적 조성물:

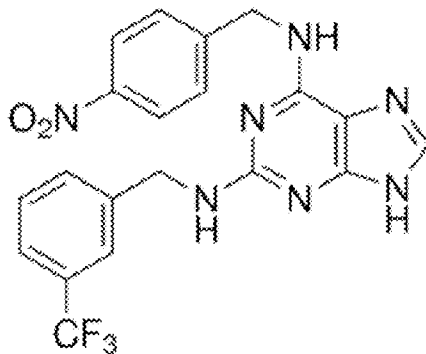
[화학식 1]



- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 TNP 화합물은 음식섭취량을 감소시키는 것을 특징으로 하는 식욕억제용 약학적 조성물.

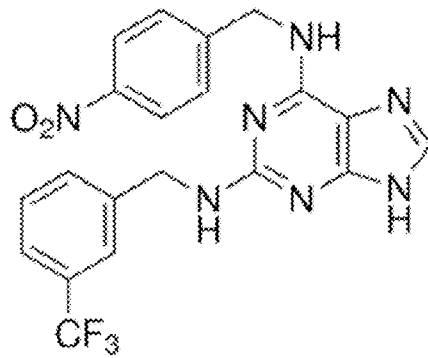
- [청구항 3] 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 식욕억제용 건강기능식품:

[화학식 1]



- [청구항 4] 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 식욕억제 방법:

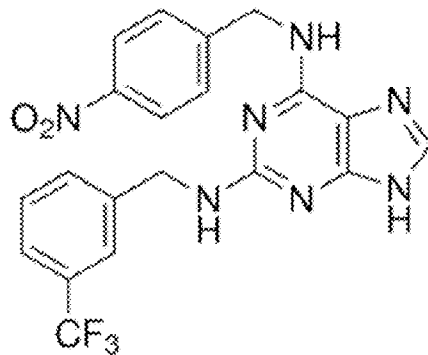
[화학식 1]



[청구항 5] 제 4항에 있어서, 상기 TNP 화합물은 음식섭취량을 감소시키는 것을 특징으로 하는 식욕억제 방법.

[청구항 6] 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 식욕억제용 약학적 조성물에 사용하기 위한 용도:

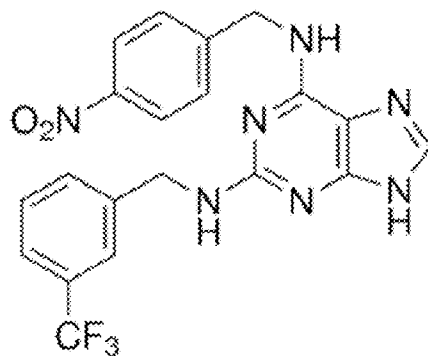
[화학식 1]



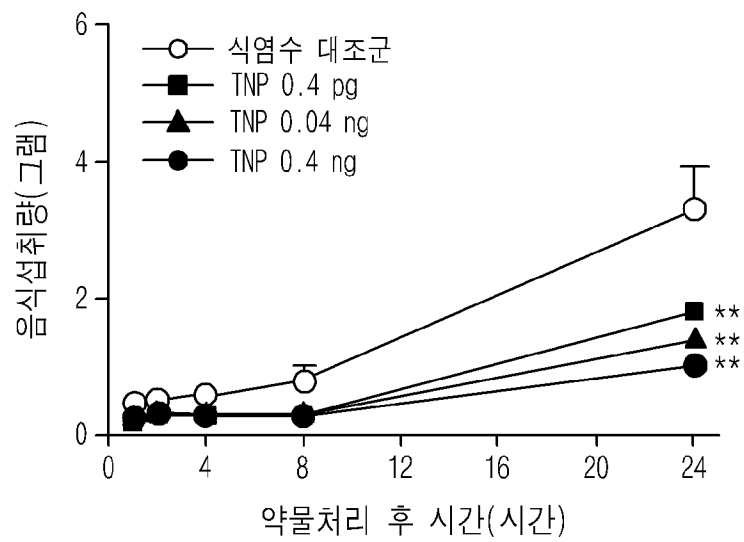
[청구항 7] 제 6항에 있어서, 상기 TNP 화합물은 음식섭취량을 감소시키는 것을 특징으로 하는 용도.

[청구항 8] 하기 화학식 1로 기재되는 TNP(N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine) 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 식욕억제용 건강기능식품에 사용하기 위한 용도:

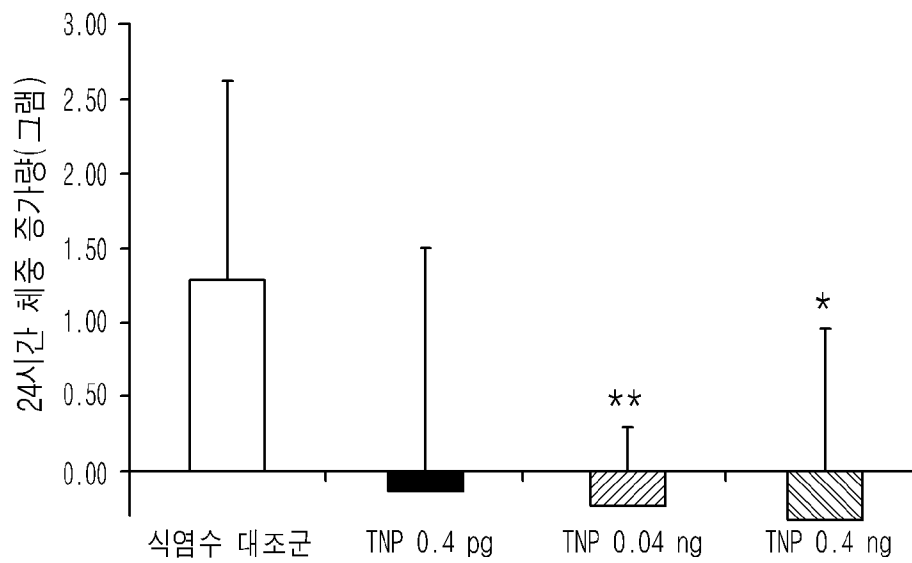
[화학식 1]



[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/003892**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 31/52(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)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 31/52; C07D 217/18; C07D 473/32; A23L 1/30; C07D 401/04; A23L 33/10

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) & Keywords: TNP, appetite inhibition, food intake, weight control, obesity

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHAKRABORTY, A. et al., Inositol Pyrophosphates Inhibit Akt Signaling, Thereby Regulating Insulin Sensitivity and Weight Gain, Cell, 2010, vol. 143, no. 6, pages 897-910 See abstract and pages 901, 903.	1-3,6-8
A	PADMANABHAN, U. et al., Characterization of a Selective Inhibitor of Inositol Hexakisphosphate Kinases, The Journal of Biological Chemistry, 2009, vol. 284, no. 16, pages 10571-10582 See the entire document.	1-3,6-8
A	MACKENZIE, R. et al., Akt/PKB Activation and Insulin Signaling: A Novel Insulin Signaling Pathway in the Treatment of Type 2 Diabetes, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2014, vol. 7, pages 55-64 See the entire document.	1-3,6-8
A	KR 10-0848747 B1 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 25 July 2008 See the entire document.	1-3,6-8
A	KR 10-2008-0107466 A (PHARMACOEPIA, INC.) 10 December 2008 See the entire document.	1-3,6-8



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

10 JULY 2017 (10.07.2017)

Date of mailing of the international search report

10 JULY 2017 (10.07.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/003892

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	KR 10-1671008 B1 (KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY et al.) 01 December 2016 See abstract; paragraphs [0060]-[0071]; claims 1-3; and figures 1, 2.	1-3,6-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/003892

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4, 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 and 5 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/003892

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0848747 B1	25/07/2008	AR 047823 A1	22/02/2006
		AU 2005-250077 A1	15/12/2005
		AU 2005-250077 B2	09/06/2011
		CA 2557163 A1	15/12/2005
		CA 2557163 C	16/08/2011
		CN 1926109 A	07/03/2007
		CN 1926109 B	13/04/2011
		EP 1751111 A1	14/02/2007
		EP 1751111 B1	31/12/2014
		JP 2007-525531 A	06/09/2007
		JP 4094050 B2	04/06/2008
		MY 144992 A	15/12/2011
		NZ 550216 A	28/08/2009
		US 2007-0191424 A1	16/08/2007
		US 2010-0256182 A1	07/10/2010
		US 7763638 B2	27/07/2010
		WO 2005-118548 A1	15/12/2005
KR 10-2008-0107466 A	10/12/2008	AU 2007-222982 A1	13/09/2007
		CA 2646429 A1	13/09/2007
		CN 101454325 A	10/06/2009
		EA 014907 B1	28/02/2011
		EA 200801897 A1	27/02/2009
		EP 1991547 A2	19/11/2008
		IL 193999 A	15/06/2009
		JP 2009-529541 A	20/08/2009
		KR 10-2006-0123785 A	04/12/2006
		MX 2008011525 A	18/09/2008
		US 2008-0032971 A1	07/02/2008
		US 2011-230480 A1	22/09/2011
		US 7951803 B2	31/05/2011
		WO 2007-104053 A2	13/09/2007
		WO 2007-104053 A3	01/11/2007
KR 10-1671008 B1	01/12/2016	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/52(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/52; C07D 217/18; C07D 473/32; A23L 1/30; C07D 401/04; A23L 33/10

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) & 키워드: TNP, 식욕 억제, 음식 섭취량, 체중조절, 비만

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	CHAKRABORTY, A. 등, Inositol pyrophosphates inhibit Akt signaling, thereby regulating insulin sensitivity and weight gain. Cell, 2010년, 143권, 6호, 페이지 897-910 요약 및 페이지 901, 903 참조.	1-3,6-8
A	PADMANABHAN, U. 등, Characterization of a selective inhibitor of inositol hexakisphosphate kinases. The Journal of Biological Chemistry, 2009년, 284권, 16호, 페이지 10571-10582 전체 문헌 참조.	1-3,6-8
A	MACKENZIE, R. 등, Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2014년, 7권, 페이지 55-64 전체 문헌 참조.	1-3,6-8
A	KR 10-0848747 B1 (액테리온 파마슈티칼 리미티드) 2008.07.25 전체 문헌 참조.	1-3,6-8
A	KR 10-2008-0107466 A (파마코페이아, 인코포레이티드) 2008.12.10 전체 문헌 참조.	1-3,6-8

☒ 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

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 07월 10일 (10.07.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 07월 10일 (10.07.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

조기윤

전화번호 +82-42-481-5655



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	KR 10-1671008 B1 (한국과학기술원 등) 2016.12.01 요약; 단락 [0060]-[0071]; 청구항 1-3; 및 도면 1, 2 참조.	1-3, 6-8

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 4,5
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제4항 및 제5항은 치료에 의한 인체의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-0848747 B1

2008/07/25

AR 047823 A1

2006/02/22

AU 2005-250077 A1

2005/12/15

AU 2005-250077 B2

2011/06/09

CA 2557163 A1

2005/12/15

CA 2557163 C

2011/08/16

CN 1926109 A

2007/03/07

CN 1926109 B

2011/04/13

EP 1751111 A1

2007/02/14

EP 1751111 B1

2014/12/31

JP 2007-525531 A

2007/09/06

JP 4094050 B2

2008/06/04

MY 144992 A

2011/12/15

NZ 550216 A

2009/08/28

US 2007-0191424 A1

2007/08/16

US 2010-0256182 A1

2010/10/07

US 7763638 B2

2010/07/27

WO 2005-118548 A1

2005/12/15

KR 10-2008-0107466 A

2008/12/10

AU 2007-222982 A1

2007/09/13

CA 2646429 A1

2007/09/13

CN 101454325 A

2009/06/10

EA 014907 B1

2011/02/28

EA 200801897 A1

2009/02/27

EP 1991547 A2

2008/11/19

IL 193999 A

2009/06/15

JP 2009-529541 A

2009/08/20

KR 10-2006-0123785 A

2006/12/04

MX 2008011525 A

2008/09/18

US 2008-0032971 A1

2008/02/07

US 2011-230480 A1

2011/09/22

US 7951803 B2

2011/05/31

WO 2007-104053 A2

2007/09/13

WO 2007-104053 A3

2007/11/01

KR 10-1671008 B1

2016/12/01

없음