

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 12월 18일 (18.12.2014)



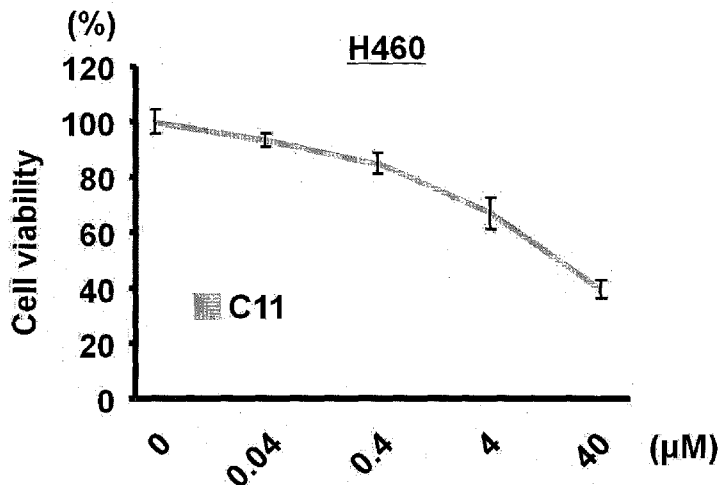
(10) 국제공개번호
WO 2014/200253 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 31/357* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/005105
- (22) 국제출원일: 2014년 6월 11일 (11.06.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2013-0068659 2013년 6월 14일 (14.06.2013) KR
- (71) 출원인: **재단법인 의약바이오컨버전스연구단 (MEDICINAL BIOCONVERGENCE RESEARCH CENTER)** [KR/KR]; 443-270 경기 수원시 영통구 광교로 145, 차세대융합기술연구원내 B동 8층 (이의동), Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: **김성훈 (KIM, Sunghoon)**; 135-859 서울특별시 강남구 남부순환로 365길 42, 4-1005 (도곡동, 도곡한신아파트), Seoul (KR). **권남훈 (KWON, Nam Hoon)**; 151-780 서울특별시 관악구 인현 12길 46-1, 206동 601호 (봉천동, 은천아파트), Seoul (KR). **김대규 (KIM, Dae Gyu)**; 135-859 서울특별시 강남구 남부순환로 363길 30, 102동 701호 (도곡동 도곡쌍용에가클래식), Seoul (KR).
- (74) 대리인: **이희숙 (LEE, Hee Sook)** 등; 135-915 서울특별시 강남구 테헤란로 33길 11, 9층 (역삼동, JS빌딩) 시원국제특허법률사무소, 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, 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, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER

(54) 발명의 명칭: 신규한 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a novel anticancer composition, and more specifically, to: an anticancer pharmaceutical composition containing a compound represented by chemical formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a method for preventing or treating cancer, comprising a step of administering an effective amount of a compound represented by chemical formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to an individual in need thereof; and a use of a compound represented by chemical formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing an agent for preventing or treating cancer. The compound of the present invention inhibits, dependent on the concentration, the protein level of AIMP2-DX2, which is overexpressed in lung cancer cells, and inhibits, dependent on the concentration, the survival of cancer cells without acting on normal cells, and thus a pharmaceutical composition containing the compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be used for preventing and treating cancer.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2014/200253 A1



공개:

— 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 신규한 항암용 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 항암용 약학적 조성물, 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법, 및 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 암 예방 또는 치료제 제조를 위한 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 폐암세포에서 과발현 되는 AIMP2-DX2의 단백질 수준을 농도 의존적으로 억제하며, 정상세포에는 작용하지 않고 암세포의 생존을 농도 의존적으로 억제하므로, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 암의 예방 및 치료를 목적으로 사용될 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

신규한 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물

【기술분야】

<1> 본 출원은 2013년 6월 14일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2013-0068659호(출원번호)를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

<2> 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물의 신규한 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

<3>

【배경기술】

<4> ARS (Aminoacyl-tRNA synthetase)는 tRNA에 고유 아미노산을 연결, 단백질 합성에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 고등동물에서 9종의 ARSs는 3종의 AIMP (ARS-interacting multi functional protein)와 결합하여 ARS 복합체 (multi-synthetases complex, MSC)를 형성하고 있다. AIMP2는 MSC의 구조유지 및 스트레스 신호에 반응하여 다양한 기능을 담당하는 다기능 단백질로서, TGF- β , TNF- α , DNA damage 신호 하에서 세포사멸을 주도하고, UV 등의 DNA damage 신호 하에서 p53의 안정성을 유지시킴으로써 tumor suppressor로 작용하고 있으며, AIMP2-DX2는 AIMP의 exon2가 결손된 splicing variant로서 AIMP2와 p53의 결합을 경쟁적으로 저해하여 AIMP2의 pro-apoptotic 활성을 저해한다. (Choi JW, et al., PLOS GENETICS, 7(3):e1001351, 2011). AIMP2-DX2는 AIMP2의 암 억제작용을 저해하여 암 발생의 원인이 될 수 있으며, AIMP2-DX2 mRNA가 폐암 환자 조직에서 80%의 높은 발현율을 보이고, AIMP2-DX2도 60%의 폐암에서 높게 발현됨이 연구결과로 확인되었다. 또한 AIMP2 대비 AIMP2-DX2의 발현율은 폐암진행과 밀접한 상관관계를 보이고 있다.

<5> AIMP2-DX2 단백질은 AIMP2 단백질 서열 중 엑손 2의 영역이 결실된 변이체로서, AIMP2 단백질의 서열(312aa version: AAC50391.1 또는 GI:1215669; 320aa version: AAH13630.1, GI:15489023, BC013630.1)은 문헌(312aa version: Nicolaides, N.C., et. al., Genomics 29 (2), 329-334 (1995)/ 320 aa version: Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26), 16899-16903

(2002))에 기술되어 있다.

<6> 항암이란 암의 예방 및 치료효과를 모두 포함한다. 일반적으로 인체 조직을 이루고 있는 세포의 주기에 이상이 생겨 세포가 정상적으로 분화하지 않고 성장을 조절할 수 없이 커진 것 중 악성인 것을 말한다. 그 종류로는 상기 암은 유방암, 대장암, 폐암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종 등이 있다.

<7> 본 발명관련 선행기술로는 본 발명자에 의해 출원된, 암 조직에서 특이적으로 발현되는 AIMP의 엑손2가 결손된 변이체 AIMP2DX2 를 제공하고 이를 암진단 마커로 사용하여 암을 진단하며, AIMP2DX2 를 저해하여 암을 치료 또는 예방하는 기술에 대한 특허 (한국공개특허 2006-0058014) 가 있다. 또한 AIMP2-DX2 억제제를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 및 치료용 조성물, AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 발현벡터를 포함하는 염증성 질환 예방 및 치료용 조성물 및 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 물질을 스크리닝하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약제의 스크리닝 방법에 대한 특허(한국공개특허 2009-0048382), AIMP2-DX2의 발현을 억제 및 암세포의 사멸을 효과적으로 유도하여, 암의 예방 및 치료에 효과적인 아닐린 유도체를 유효성분으로 포함하는 항암용 조성물에 대한 특허 (한국공개특허 2013-0016041) 등이 있다.

<8>

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

<9> 본 발명자들은 AIMP2-DX2의 발현을 억제함으로써 암세포의 성장을 억제시킬 수 있는 화합물을 연구하던 중, 본 명세서에서 화학식 1로 표시되는 화합물(C11)이 AIMP2-DX2의 세포내 수준을 억제하고 암세포의 증식을 저해하여 암의 예방 및 치료에 항암제로서 유용함을 밝혀내어 본 발명을 완성하였다.

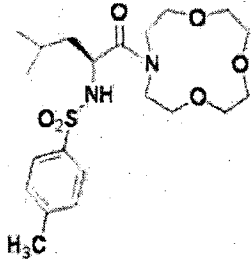
<10>

따라서, 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

<11>

<12> **【화학식 1】**

<13>



<14>

<15>

<16> 본 발명의 다른 목적은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

<17> 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 암 예방 또는 치료제 제조를 위한 용도를 제공하는 것이다.

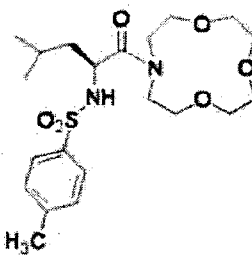
<18>

【기술적 해결방법】

<19> 상기의 목적을 달성하기 위해 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

<20>

<21> **【화학식 1】**



<22>

<23>

<24> 본 발명의 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 유효량으

로 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

<25> 본 발명의 또 다른 목적을 달성하기 위해, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 암 예방 또는 치료제 제조를 위한 용도를 제공한다.

<26>

<27> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<28>

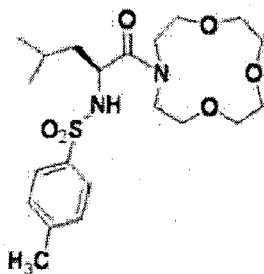
<29> 본 발명은 아래의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

<30> 또한, 본 발명에서는, 아래의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

<31> 또한, 본 발명에서는, 아래의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 암 예방 또는 치료제 제조를 위한 용도를 제공한다.

<32>

<33> 【화학식 1】



<34>

<35>

<36> 본 발명의 화합물은 상기 화학식 1로 표시되며, 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4- methyl -2-[[4- methylphenyl) sulfonyl] amino] -1-oxopentyl]으로 명명된다.

<37> 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로나 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 적합한 유기산으로는, 예를 들면 카르복실산, 포스폰산, 술폰산, 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루탐산, 아스파르트산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 벤젠술폰산, 2-나프

탈렌술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산 등을 사용할 수 있고, 적합한 무기산으로는, 예를 들면 염산, 황산 또는 인산 등을 사용할 수 있다.

<38> 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

<39> 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 암세포에서 과발현되는 것으로 알려진 AIMP2-DX2의 세포내 수준을 억제하며, 일반세포에는 영향이 없이, 암세포에서만 선택적으로 세포독성을 나타낸다.

<40> 이와 같은 본 발명의 효과는 본 발명의 실시예에 잘 나타나 있다.

<41> 이보다 앞서 본 발명의 효과는 본 발명의 실시예에 잘 나타나 있다.

<42>

<43> 본 발명의 일실시예에서는 본 발명의 화합물인 C11을 폐암 세포주에 처리하고 배양한 후 세포를 수거하여 단백질 및 mRNA의 수준을 측정하였다. 그 결과, 화합물 C11은 AIMP2-DX2 mRNA 수준에는 영향을 미치지 아니하나, 농도 의존적으로 AIMP2-DX2 단백질의 수준을 감소시키고, AIMP2 단백질의 발현에는 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 이로부터, 본 발명의 화합물 C11은 폐암 환자에서 과발현되는 것으로 알려진 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 것을 알 수 있다.

<44> 본 발명의 다른 일실시예에서는 본 발명의 화합물인 C11을 폐암 세포주에 농도별로 처리하여 세포 생존율을 측정하였다. 그 결과, 투여된 C11의 농도 의존적으로 폐암세포의 생존율이 감소하는 것을 확인하였다.

<45> 이로서 본 발명의 화합물 C11은 암 예방 및 치료 효과가 뛰어난 것을 확인하였다.

<46> 또한 본 발명의 다른 일실시예에서 정상세포주에 대한 세포독성 실험을 한 결과 본 발명의 화합물 C11은 정상세포에 대하여 세포독성이 나타내지 않는 것을 확인하였다.

<47> 이로서 본 발명의 화합물 C11은 AIMP2-DX2의 폐암세포에서의 발현을 억제하고, 농도 의존적으로 폐암세포의 증식을 억제하며, 정상세포에는 독성이 없고 폐암세포에만 선택적임이 확인되었다.

<48> 따라서, 본 발명의 조성물은 암 예방 및 치료 효과가 뛰어나다.

<49> 상기 암은 그 종류가 특별히 제한되지 아니하며, 예를 들어 유방암, 대장암, 폐암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암,

나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, CNS 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종 일 수 있으며, 바람직하게는 폐암 일 수 있다.

<50> 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조될 수 있다.

<51> 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 상기 화학식 1의 아릴 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

<52> 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로폴, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

<53> 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 Kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1 - 1000 mg/일이며, 바람직하게는 1 - 500 mg/일이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

<54> 본 발명의 약학적 조성물은 암 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

<55> 본 발명에서 용어 '개체(subject)'란 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히

인간을 포함하는 동물일 수 있으며, 동물에서 유래한 세포, 조직, 기관 등일 수도 있다. 상기 개체는 치료가 필요한 환자(patient)일 수 있다. 또한, 본 발명에서 상기 용어 ‘이를 필요로 하는 개체’란 암 예방 또는 치료가 필요한 개체일 수 있다.

<56> 또한, 본 발명에서 상기 용어 ‘유효량’은 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여 대상인 개체 내에서 유효한 효과, 즉 암 예방 또는 치료를 나타내는 양을 의미한다.

<57> 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 그 자체를 그대로 투여하거나 상술한 바와 같은 여러 제형으로 제조되어 투여될 수 있으며, 바람직하게는 원하는 효과 즉, 암 예방 또는 치료 효과가 도출될 때까지 투여될 수 있다. 본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 공지된 방법에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다. 즉, 경구 또는 비경구, 예컨대 구강, 근육내, 정맥내, 피내, 동맥내, 골수내, 경막내, 복강내, 비강내, 질내, 직장내, 설하 또는 피하 투여되거나, 위장관, 점막 또는 호흡기로 투여될 수 있다.

<58> 한편, 본 발명에 따른 조성물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

<59>

<60> <제제예 1> 약학적 제제의 제조

<61> 1. 산제의 제조

<62> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	2 g
<63> 유당	1 g

<64>

<65> 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

<66>

<67> 2. 정제의 제조

<68> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
<69> 옥수수전분	100 mg
<70> 유당	100 mg
<71> 스테아린산 마그네슘	2 mg

<72>

<73> 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제

를 제조하였다.

<74>

<75> 3. 캡슐제의 제조

<76>	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
<77>	옥수수전분	100 mg
<78>	유당	100 mg
<79>	스테아린산 마그네슘	2 mg

<80>

<81> 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

<82>

<83> 4. 환의 제조

<84>	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	1 g
<85>	유당	1.5 g
<86>	글리세린	1 g
<87>	자일리톨	0.5 g

<88>

<89> 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.

<90>

<91> 5. 과립의 제조

<92>	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	150 mg
<93>	대두추출물	50 mg
<94>	포도당	200 mg
<95>	전분	600 mg

<96>

<97> 상기의 성분을 혼합한 후, 30 % 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60 °C에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.

<98>

【유리한 효과】

<99>

따라서, 본 발명의 조성물은 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 작용이 우수하며, 암세포의 증식억제효과도 뛰어나므로 암의 예방 및 치료에 효과적이다. 또한 정상

세포에는 세포독성을 나타내지 않고 암세포에만 선택적이어서 안전성이 확인되었다. 따라서 본 발명의 조성물은 암 질환의 예방 및 치료 목적으로 사용될 수 있어 산업상 이용가능성이 높다.

<100>

【도면의 간단한 설명】

<101> 도 1은 본 발명의 화합물이 농도 의존적으로 AIMP2-DX2의 mRNA 수준을 억제하는지를 확인한 RT-PCR결과이다. Actin이 양성대조군으로 사용되었다 (AIMP2-DX2 : AIMP2-DX2의 mRNA 수준; AIMP2-F : 엑손 결실이 없는 전체 AIMP2의 mRNA수준).

<102> 도 2는 본 발명의 화합물이 농도 의존적으로 AIMP2-DX2의 단백질 수준을 억제하는지를 확인한 Western blotting 결과이다. Tubulin이 양성대조군으로 사용되었다 (AIMP2-DX2 : AIMP2-DX2의 단백질 수준; AIMP2-F : 엑손 결실이 없는 전체 AIMP2의 단백질 수준).

<103> 도 3은 본 발명의 화합물이 농도 의존적으로 폐암 세포주의 생존을 억제하는지를 확인한 MTT assay 결과 그래프이다 (Y축 : 폐암 세포주의 생존율 (%); X축 : 투여된 본 발명의 화합물의 농도).

<104> 도 4는 본 발명의 화합물이 정상세포(WI-26)에도 세포독성을 나타내는지 확인한 MTT assay 결과 그래프이다 (Y축 : 폐암 세포주의 생존율 (%); C11 : 본 발명의 화합물 투여군; non : 음성대조군).

<105>

【발명의 실시를 위한 형태】

<106> 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명한다.

<107> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<108> 구조식을 분석한 결과 본 발명의 화합물은 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4-methyl-2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]인 것으로 확인되었으며, 이하 C11이라 명명하였다.

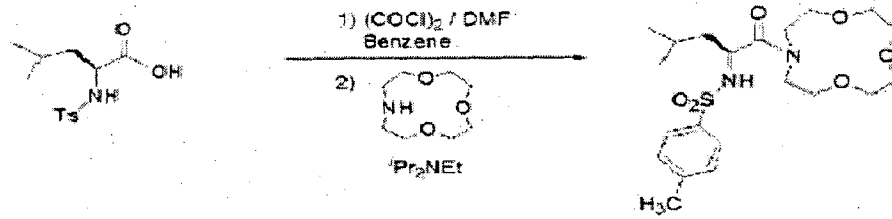
<109>

<110> <실시예 1>

<111> 본 발명의 화합물 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4-methyl-2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]- (9CI)의 제조

<112>

<113> 본 발명의 화합물은 하기와 같은 공정으로 합성하였다.



<114>

<115>

<116> 구조식을 분석한 결과, 본 발명의 화합물은 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane, 10-[4-methyl-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-1-oxopentyl]인 것으로 확인되었으며, 이하 C11이라 명명하였다.

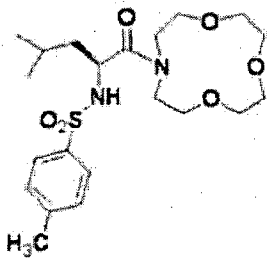
<117>

<118> <실시예 2>

<119> 본 발명 화합물이 AIMP2-DX2 활성화에 미치는 영향 조사

<120>

<121> 【화학식 1】



<122>

<123>

<124> 본 발명자들은 상기 화학식 1의 화합물이 AIMP2-DX2의 활성화에 미치는 영향을 조사하기 위하여, AIMP2 항체와 AIMP2-DX2 항체(네오믹스(한국)에서 구입)를 이용하여 웨스턴 블롯과 RT-PCR을 수행하였다.

<125>

<126> <2-1> AIMP2-DX2 mRNA level에 미치는 영향 조사

<127> C11을 농도별로 H460 세포에 처리 후 전체 RNA(total-RAN)를 제조사(Qiagen)의 프로토콜에 따라서 분리하였다. 세포를 수거하여 350ul 라이시스 완충액으로 혼합하여, 호모게나이저 또는 주사기로 균질화시켰다. 350ul의 70% 에탄올을 첨가한 뒤에, 라이세이트(lysate)를 여러번 아래위로 흔들어서, 컬럼에 로딩하고 13,000 RPM

으로 15초간 원심분리하였다. 컬럼을 세척 완충액으로 2번 세척한 후에, RNA를 40ul의 RNase-free DW로 용출하였다.

<128> 역전사를 위하여, 1ug의 분리된 RNA를 AIMP2 특이적 프라이머(서열번호 2와 서열번호 3)와 DX2 특이적 프라이머(서열번호4와 서열번호 5)의 주형으로 사용하였다. 역전사 후, DW 3배로 희석시킨 후, 1ul를 0.5ul dNTP(각 2.5mM), 0.5ul의 AIMP2 특이적 프라이머set(서열번호 2와 서열번호 3)와 DX2 특이적 프라이머(서열번호4와 서열번호 5) (각 10pM), 1.5ul DMSO 및 0.1ul Taq 폴리머라제(5U/ul)을 포함하는 30ul PCR 반응에 사용하였다.

<129> 실험결과, 도 1에서 보는 바와 같이, 본 발명의 화합물 C11은 AIMP2-DX2 mRNA 수준에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다.

<130>

<131> <2-2> AIMP2-DX2 단백질 level에 미치는 영향 조사

<132> C11이 AIMP2-DX2 단백질 수준에 미치는 영향을 조사하기 위하여 웨스턴 블롯 실험을 다음과 같이 진행하였다.

<133> H460 세포를 본 발명의 화합물 C11로 일정 시간 동안 처리하고 프로티아제(protease)를 포함하는 RIPA 완충액을 이용하여 세포에서 단백질을 추출하고, 10 내지 12% SDS-PAGE를 이용해서 분리한 뒤, 특이적 항체로 ECL 시스템을 이용하여 면역블랏팅 하였다.

<134> 그 결과, 본 발명 화합물 C11의 농도 의존적으로 AIMP2-DX2 단백질의 수준을 감소시키고, AIMP2 단백질의 발현에는 영향을 미치지 않음을 확인하였다(도 2 참조).

<135> 상기 결과로부터, 본 발명의 화합물은 항암제 target이 되는 AIMP2-DX2의 발현을 억제시켜 AIMP2-DX2 활성을 저해하는 것을 확인하였다.

<136>

<137> <실시예 3>

<138> C11의 폐암세포(H460)에 대한 세포독성(MTT) 평가

<139> 본 발명자들은 본 발명의 화합물 C11의 폐암 억제 효과를 확인하기 위하여 하기와 같이 실험하였다.

<140> 폐암 세포주 NCI-H460를 10% 태아 소 혈청, 1% 페니실린을 포함하는 스트렙토마이신의 RPMI (HyQ RPMI-1640, Hyclone) 배지에서 48시간 배양한 다음, 이를 96 웰 플레이트에 옮겨서 12 시간 이후 배지를 serum free RPMI 배지로 교체한 다음, 상기 화학식 1의 화합물을 0.04uM, 0.4uM, 4uM 및 40uM을 처리하고 48시간 뒤에 각

각 MTT 어세이를 하였다.

<141> 그 결과 도 3에 나타낸 바와 같이, 폐암 세포가 본 발명의 화합물 C11에 의하여 농도 의존적으로 사멸되는 것을 확인할 수 있었다.

<142> 따라서, 본 발명의 C11은 폐암 세포의 증식을 농도 의존적으로 억제함으로써 폐암 치료제로 사용될 수 있다.

<143>

<144> <실시예 4>

<145> 본 발명 화합물 C11의 정상 세포주에 대한 세포독성 평가

<146> C11의 정상세포주에 대한 세포독성을 평가하기 위하여 인간 배아 폐조직의 이배체 섬유아세포인 WI-26에 C11을 처리한 후 MTT 어세이 방법으로 세포생존율을 측정하여 대조군과 비교하였다.

<147> 그 결과 도 4에서 보는 바와 같이, 본 발명의 C11 화합물을 처리한 경우 정상세포인 WI-26에서는 세포독성이 관찰되지 않는 것을 확인하였다.

<148> 따라서, 본 발명에 따른 화합물 C11은 정상세포에는 독성이 없이 폐암 세포주에만 작용하므로, 폐암치료에 안전하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

<149>

【산업상 이용가능성】

<150> 이상 살펴본 바와 같이, 본 발명의 조성물은 AIMP2-DX2의 발현을 억제하는 작용이 우수하며, 암세포의 증식억제효과도 뛰어나므로 암의 예방 및 치료에 효과적이다. 또한, 정상세포에는 세포독성을 나타내지 않고 암세포에만 선택적이어서 안전성이 확인되었다. 따라서 본 발명의 조성물은 암 질환의 예방 및 치료 목적으로 사용될 수 있어 산업상 이용가능성이 높다.

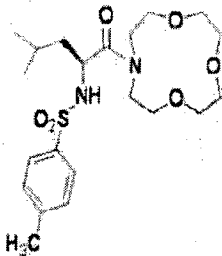
<151>

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【화학식 1】



【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 암은 유방암, 대장암, 폐암, 소세포폐암, 위암, 간암, 혈액암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문부근암, 결장암, 유방암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암, 질암, 음문암종, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신장세포 암종, 신장골반암종, CNS 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간신경교종 및 뇌하수체 선종으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 질병인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

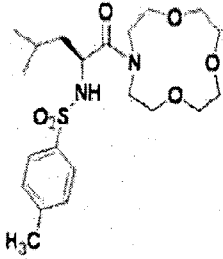
【청구항 3】

제2항에 있어서, 상기 암은 폐암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

【청구항 4】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 개체에 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료 방법.

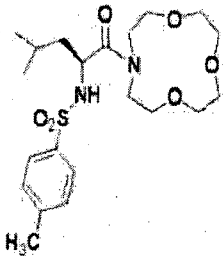
【화학식 1】



【청구항 5】

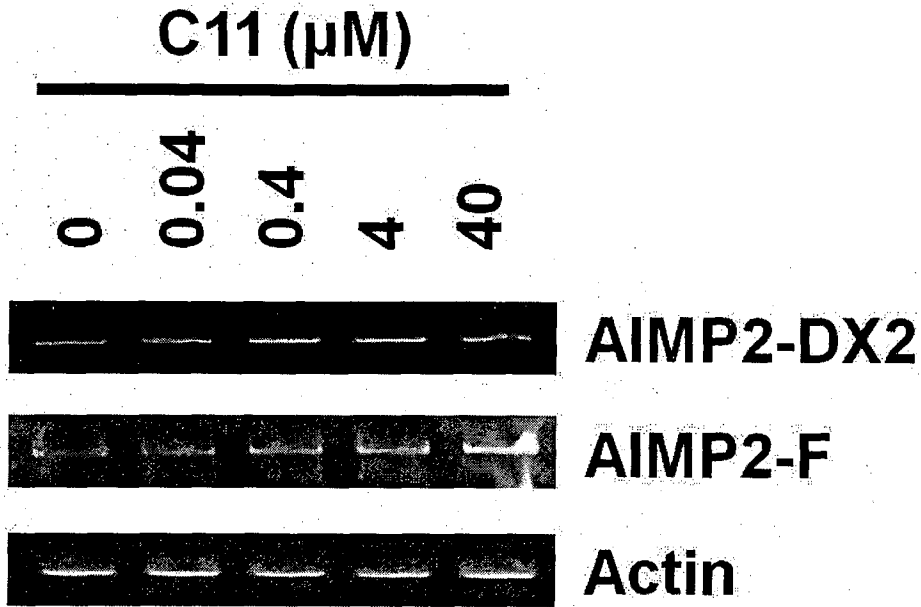
하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 암 예방 또는 치료제 제조를 위한 용도.

【화학식 1】

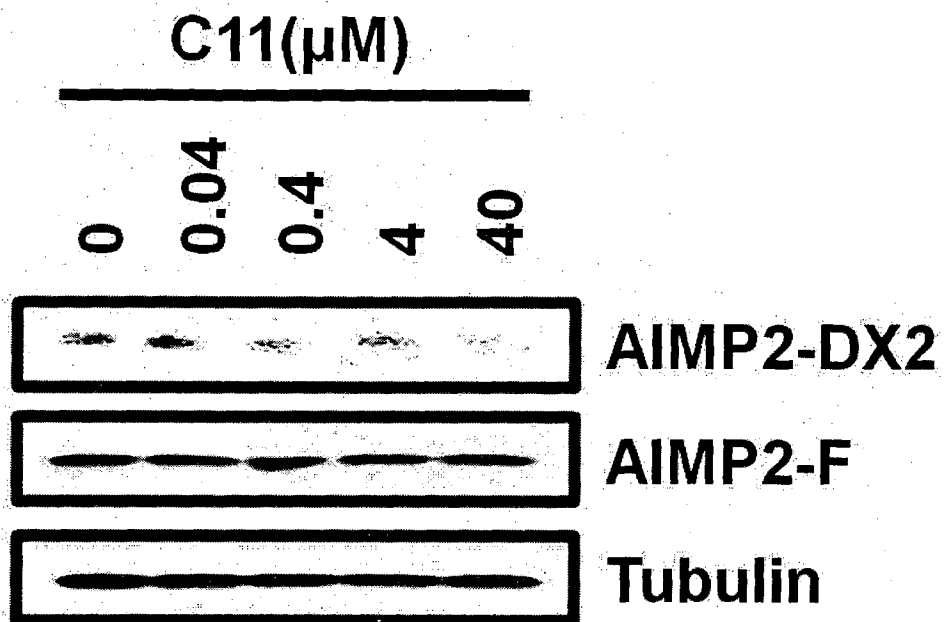


【도면】

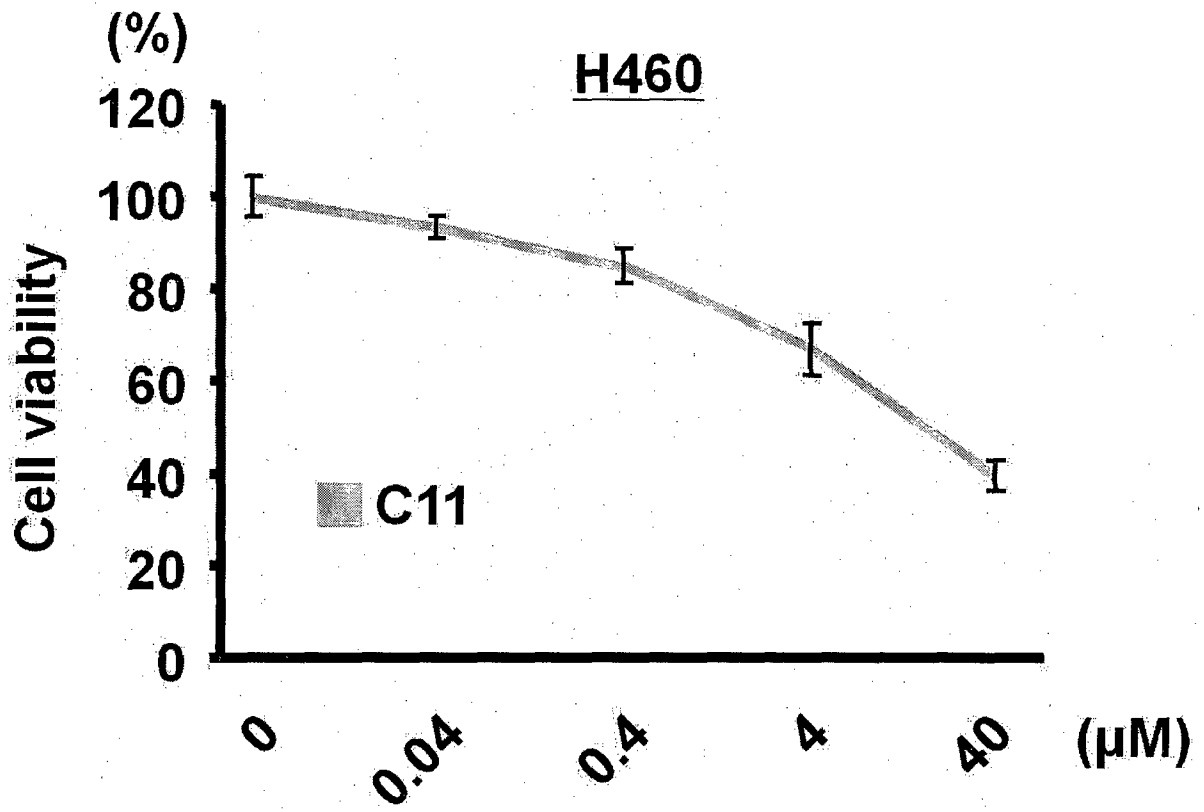
【도 1】



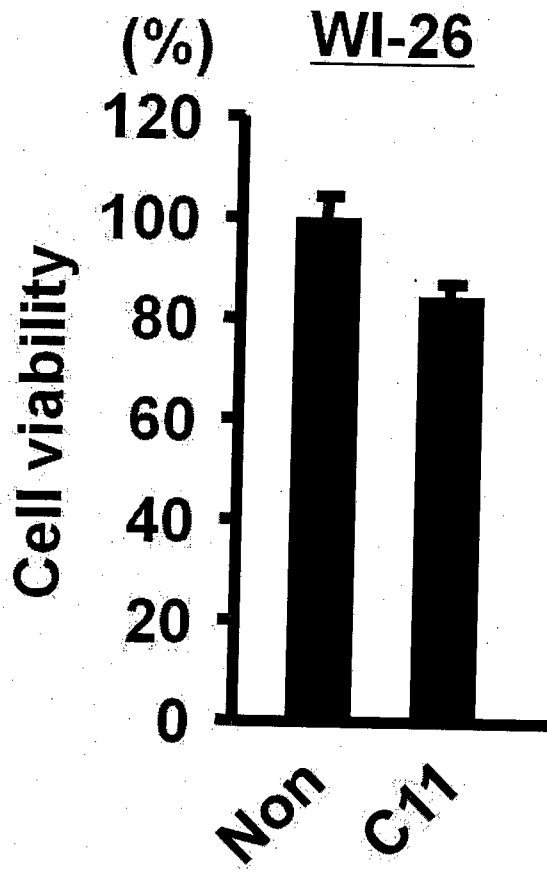
[도 2]



[도 3]



【도 4】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/005105

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/357(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 31/357; C07D 43/02; C07C 233/07; A61K 39/395; C07D 41/02; A61K 31/55; A61K 31/166; A61K 31/535; A61K 47/06; C07D 273/00; C07D 273/01; 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) & Keywords: 1,4,7-trioxa-10-azacyclododecane, (4-methylphenylsulfoamido)acetamide, AIMP2-DX2, lung cancer, anti-cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004-0116706 A1 (MAMMEN, Mathai et al.) 17 June 2004 See abstract, paragraph [0199] and claims 1, 46-49.	1-3,5
A	KR 10-2013-0016134 A (NEOMICS CO., LTD.) 14 February 2013 See abstract and claims 1, 3, 5-6.	1-3,5
A	US 2011-0200582 A1 (BARYZA, Jeremy et al.) 18 August 2011 See abstract, paragraph [0019], claims 1, 21-22 and table 1.	1-3,5
A	WO 82-04253 A1 (BORREGAARD INDUSTRIES LIMITED) 09 December 1982 See abstract and claims 1, 4.	1-3,5
A	US 5248673 A (BALASUBRAMANIAN, Neelakantan et al.) 28 September 1993 See abstract and claims 1, 14-15.	1-3,5

 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

"I" 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

22 SEPTEMBER 2014 (22.09.2014)

Date of mailing of the international search report

22 SEPTEMBER 2014 (22.09.2014)

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. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

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
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 4 pertains to a method for treatment of the human by surgery or therapy, or to a diagnostic method, and thus pertains 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/KR2014/005105

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2004-0116706 A1	17/06/2004	AT 271039 T	15/07/2004
		AT 439345 T	15/08/2009
		AU 1951801 A	18/06/2001
		AU 1999-43352 A1	30/12/1999
		AU 1999-43368 A1	30/12/1999
		AU 1999-43376 A1	30/12/1999
		AU 1999-44234 A1	30/12/1999
		AU 1999-44253 A1	30/12/1999
		AU 1999-44263 A1	30/12/1999
		AU 1999-44264 A1	30/12/1999
		AU 1999-44265 A1	30/12/1999
		AU 1999-44266 A1	30/12/1999
		AU 1999-44288 A1	30/12/1999
		AU 1999-44305 A1	30/12/1999
		AU 1999-45435 A1	30/12/1999
		AU 1999-45436 A1	30/12/1999
		AU 1999-45437 A1	30/12/1999
		AU 1999-45438 A1	30/12/1999
		AU 1999-45439 A1	30/12/1999
		AU 1999-45440 A1	30/12/1999
		AU 1999-45491 A1	30/12/1999
		AU 1999-45493 A1	30/12/1999
		AU 1999-45499 A1	30/12/1999
		AU 1999-45506 A1	30/12/1999
		AU 1999-45508 A1	30/12/1999
		AU 1999-45508 B2	31/07/2003
		AU 1999-45511 A1	30/12/1999
		AU 1999-45514 A1	30/12/1999
		AU 1999-45515 A1	30/12/1999
		AU 1999-45516 A1	30/12/1999
		AU 1999-45517 A1	30/12/1999
		AU 1999-45518 A1	30/12/1999
		AU 1999-45518 B2	21/08/2003
		AU 1999-45520 A1	30/12/1999
		AU 1999-45570 A1	30/12/1999
		AU 1999-46726 A1	30/12/1999
		AU 1999-46727 A1	30/12/1999
		AU 1999-46745 A1	30/12/1999
		AU 1999-46747 A1	30/12/1999
		AU 1999-46751 A1	30/12/1999
AU 1999-46752 A1	30/12/1999		
AU 1999-46753 A1	30/12/1999		
AU 1999-46754 A1	30/12/1999		
AU 1999-46771 A1	30/12/1999		
AU 1999-46773 A1	30/12/1999		
AU 1999-46776 A1	10/01/2000		
AU 1999-48180 A1	30/12/1999		
AU 1999-48181 A1	30/12/1999		
AU 1999-48181 B2	18/07/2002		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/005105

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		AU 1999-52039 A1	30/12/1999
		AU 2001-19518 A1	18/06/2001
		AU 2001-19518 B2	14/07/2005
		AU 2001-20674 A1	18/06/2001
		AU 2001-20674 B2	22/09/2005
		AU 782232 B2	14/07/2005
		BR 0015963 A	06/08/2002
		CA 2315883 A1	16/12/1999
		CA 2316999 A1	16/12/1999
		CA 2318055 A1	16/12/1999
		CA 2318192 A1	16/12/1999
		CA 2318192 C	05/01/2010
		CA 2318286 A1	16/12/1999
		CA 2318547 A1	16/12/1999
		CA 2318745 A1	16/12/1999
		CA 2318806 A1	16/12/1999
		CA 2318894 A1	16/12/1999
		CA 2318901 A1	16/12/1999
		CA 2319068 A1	16/12/1999
		CA 2319080 A1	16/12/1999
		CA 2319080 C	31/05/2011
		CA 2319085 A1	16/12/1999
		CA 2319120 A1	16/12/1999
		CA 2319142 A1	16/12/1999
		CA 2319153 A1	16/12/1999
		CA 2319159 A1	16/12/1999
		CA 2319174 A1	16/12/1999
		CA 2319175 A1	16/12/1999
		CA 2319474 A1	16/12/1999
		CA 2319477 A1	16/12/1999
		CA 2319495 A1	16/12/1999
		CA 2319496 A1	16/12/1999
		CA 2319497 A1	16/12/1999
		CA 2319643 A1	16/12/1999
		CA 2319650 A1	29/12/1999
		CA 2319651 A1	16/12/1999
		CA 2319730 A1	16/12/1999
		CA 2319751 A1	16/12/1999
		CA 2319756 A1	16/12/1999
		CA 2319761 A1	16/12/1999
		CA 2320241 A1	16/12/1999
		CA 2320290 A1	16/12/1999
		CA 2320926 A1	16/12/1999
		CA 2321120 A1	16/12/1999
		CA 2321152 A1	16/12/1999
		CA 2321162 A1	16/12/1999
		CA 2321166 A1	16/12/1999
		CA 2321170 A1	16/12/1999
		CA 2321190 A1	16/12/1999
		CA 2321191 A1	16/12/1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/005105

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		CA 2321273 A1	16/12/1999
		CA 2321274 A1	16/12/1999
		CA 2392028 A1	14/06/2001
		CA 2392028 C	18/08/2009
		CA 2392030 A1	14/06/2001
		CA 2392030 C	18/08/2009
		CN 1193788 C	23/03/2005
		CN 1271054 C	23/08/2006
		CN 1295479 A	16/05/2001
		CN 1407970 A	02/04/2003
		CZ 20021830 A3	16/10/2002
		DE 60012223 D1	19/08/2004
		DE 60012223 T2	25/08/2005
		DE 60042762 D1	24/09/2009
		EA 006437 B1	29/12/2005
		EP 0989857 A1	05/04/2000
		EP 1003540 A1	31/05/2000
		EP 1003541 A1	31/05/2000
		EP 1005356 A1	07/06/2000
		EP 1005356 B1	12/04/2006
		EP 1019075 A1	19/07/2000
		EP 1019075 B1	24/08/2005
		EP 1019075 B9	16/08/2006
		EP 1019360 A1	19/07/2000
		EP 1079845 A1	07/03/2001
		EP 1080080 A1	07/03/2001
		EP 1082289 A1	14/03/2001
		EP 1083888 A1	21/03/2001
		EP 1083893 A1	21/03/2001
		EP 1083894 A1	21/03/2001
		EP 1083917 A1	21/03/2001
		EP 1083918 A1	21/03/2001
		EP 1083919 A1	21/03/2001
		EP 1083920 A1	21/03/2001
		EP 1083921 A1	21/03/2001
		EP 1085845 A2	28/03/2001
		EP 1085846 A2	28/03/2001
		EP 1085847 A2	28/03/2001
		EP 1085861 A1	28/03/2001
		EP 1085863 A1	28/03/2001
		EP 1085868 A1	28/03/2001
		EP 1085870 A2	28/03/2001
		EP 1085879 A2	28/03/2001
		EP 1085887 A2	28/03/2001
		EP 1085888 A1	28/03/2001
		EP 1085889 A2	28/03/2001
		EP 1085890 A1	28/03/2001
		EP 1085891 A1	28/03/2001
		EP 1085893 A1	28/03/2001
		EP 1085894 A1	28/03/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/005105

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 1085895 A1	28/03/2001
		EP 1086063 A1	28/03/2001
		EP 1086065 A1	28/03/2001
		EP 1086066 A1	28/03/2001
		EP 1089749 A1	11/04/2001
		EP 1094826 A1	02/05/2001
		EP 1100519 A1	23/05/2001
		EP 1102597 A1	30/05/2001
		EP 1107753 A1	20/06/2001
		EP 1124528 A1	22/08/2001
		EP 1143991 A2	17/10/2001
		EP 1235802 A1	04/09/2002
		EP 1235802 B1	13/07/2005
		EP 1235803 A1	04/09/2002
		EP 1235803 B1	14/07/2004
		EP 1457488 A1	15/09/2004
		EP 1457488 B1	12/08/2009
		ES 2225275 T3	16/03/2005
		ES 2243333 T3	01/12/2005
		ES 2329785 T3	01/12/2009
		HK 1049483 A1	18/02/2005
		HR 20020574 A2	31/08/2005
		HR 20020574 B1	31/12/2007
		HR P20020574 A2	31/08/2005
		HR P20020574 B1	31/12/2007
		HU 0203677 A2	28/03/2003
		IL 149289 A	15/05/2007
		IL 149289 D0	10/11/2002
		IS 2191 B	15/01/2007
		IS 6362 A	26/04/2002
		JP 2002-517420 A	18/06/2002
		JP 2002-517421 A	18/06/2002
		JP 2002-517422 A	18/06/2002
		JP 2002-517423 A	18/06/2002
		JP 2002-517437 A	18/06/2002
		JP 2002-517440 A	18/06/2002
		JP 2002-517442 A	18/06/2002
		JP 2002-517457 A	18/06/2002
		JP 2002-517458 A	18/06/2002
		JP 2002-517459 A	18/06/2002
		JP 2002-517460 A	18/06/2002
		JP 2002-517461 A	18/06/2002
		JP 2002-517462 A	18/06/2002
		JP 2002-517463 A	18/06/2002
		JP 2002-517464 A	18/06/2002
		JP 2002-517465 A	18/06/2002
		JP 2002-517466 A	18/06/2002
		JP 2003-516390 A	13/05/2003
		JP 2003-516391 A	13/05/2003
		JP 2004-512255 A	22/04/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/005105

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		JP 2009-280590 A	03/12/2009
		KR 10-0593430 B1	28/06/2006
		KR 10-0748150 B1	09/08/2007
		MX PA02005596 A	10/09/2004
		MX PA02005602 A	10/09/2004
		NO 20022683 A	02/07/2002
		NO 20022683 D0	06/06/2002
		NO 323544 B1	11/06/2007
		NZ 518722 A	26/03/2004
		PL 364922 A1	27/12/2004
		SK 7982002 A3	03/12/2002
		UA 73543 C2	16/09/2002
KR 10-2013-0016134 A	14/02/2013	EP 2739279 A2	11/06/2014
		KR 10-2013-0016041 A	14/02/2013
		US 2014-0142333 A1	22/05/2014
		WO 2013-019093 A2	07/02/2013
		WO 2013-019093 A3	25/04/2013
US 2011-0200582 A1	18/08/2011	AR 079745 A1	15/02/2012
		AU 2010-334911 A1	12/07/2012
		CA 2785492 A1	30/06/2011
		CN 102905763 A	30/01/2013
		EA 201200939 A1	28/02/2013
		EP 2516010 A2	31/10/2012
		JP 2013-515693 A	09/05/2013
		KR 10-2012-0101719 A	14/09/2012
		MX 2012007450 A	17/07/2012
		SG 181904 A1	30/07/2012
		TW 201132365 A	01/10/2011
		WO 2011-076807 A2	30/06/2011
		WO 2011-076807 A3	17/11/2011
WO 82-04253 A1	09/12/1982	DE 3273780 D1	20/11/1986
		EP 0079920 A1	01/06/1983
		EP 0079920 B1	15/10/1986
		EP 0079920 B1	29/12/1999
		JP 58-500856 A	26/05/1983
		NO 150880 B	24/09/1984
		NO 150880 C	16/01/1985
		NO 811839 A	02/12/1982
		WO 82-04253 A1	09/12/1982
US 05248673 A	28/09/1993	US 05328932 A	12/07/1994

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 31/357(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 A61K 31/357; C07D 43/02; C07C 233/07; A61K 39/395; C07D 41/02; A61K 31/55; A61K 31/166; A61K 31/535; A61K 47/06; C07D 273/00; C07D 273/01; 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) & 키워드: 1,4,7-trioxa-10-azacyclododecane, (4-methylphenylsulfonamido)acetamide, AIMP2-DX2, 폐암, 항암

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	US 2004-0116706 A1 (MAMMEN, MATHAI 외 1명) 2004.06.17 요약, 단락 [0199] 및 청구항 1, 46-49 참조.	1-3,5
A	KR 10-2013-0016134 A (재단법인 의약바이오컨버전스연구단) 2013.02.14 요약 및 청구항 1, 3, 5-6 참조.	1-3,5
A	US 2011-0200582 A1 (BARYZA, JEREMY 외 7명) 2011.08.18. 요약, 단락 [0019], 청구항 1, 21-22 및 표 1 참조.	1-3,5
A	WO 82-04253 A1 (BORREGAARD INDUSTRIES LIMITED) 1982.12.09 요약 및 청구항 1, 4 참조.	1-3,5
A	US 5248673 A (BALASUBRAMANIAN, NEELAKANTAN 외 1명) 1993.09.28 요약 및 청구항 1, 14-15 참조.	1-3,5

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 2014년 09월 22일 (22.09.2014)	국제조사보고서 발송일 2014년 09월 22일 (22.09.2014)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (문산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 신영신 전화번호 +82-42-481-8270
---	------------------------------------



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
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제4항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법 및 진단방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(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
US 2004-0116706 A1	2004/06/17	AT 271039 T	2004/07/15
		AT 439345 T	2009/08/15
		AU 1951801 A	2001/06/18
		AU 1999-43352 A1	1999/12/30
		AU 1999-43368 A1	1999/12/30
		AU 1999-43376 A1	1999/12/30
		AU 1999-44234 A1	1999/12/30
		AU 1999-44253 A1	1999/12/30
		AU 1999-44263 A1	1999/12/30
		AU 1999-44264 A1	1999/12/30
		AU 1999-44265 A1	1999/12/30
		AU 1999-44266 A1	1999/12/30
		AU 1999-44288 A1	1999/12/30
		AU 1999-44305 A1	1999/12/30
		AU 1999-45435 A1	1999/12/30
		AU 1999-45436 A1	1999/12/30
		AU 1999-45437 A1	1999/12/30
		AU 1999-45438 A1	1999/12/30
		AU 1999-45439 A1	1999/12/30
		AU 1999-45440 A1	1999/12/30
		AU 1999-45491 A1	1999/12/30
		AU 1999-45493 A1	1999/12/30
		AU 1999-45499 A1	1999/12/30
		AU 1999-45506 A1	1999/12/30
		AU 1999-45508 A1	1999/12/30
		AU 1999-45508 B2	2003/07/31
		AU 1999-45511 A1	1999/12/30
		AU 1999-45514 A1	1999/12/30
		AU 1999-45515 A1	1999/12/30
		AU 1999-45516 A1	1999/12/30
		AU 1999-45517 A1	1999/12/30
		AU 1999-45518 A1	1999/12/30
		AU 1999-45518 B2	2003/08/21
		AU 1999-45520 A1	1999/12/30
		AU 1999-45570 A1	1999/12/30
		AU 1999-46726 A1	1999/12/30
		AU 1999-46727 A1	1999/12/30
		AU 1999-46745 A1	1999/12/30
		AU 1999-46747 A1	1999/12/30
		AU 1999-46751 A1	1999/12/30
		AU 1999-46752 A1	1999/12/30
		AU 1999-46753 A1	1999/12/30
		AU 1999-46754 A1	1999/12/30
		AU 1999-46771 A1	1999/12/30
		AU 1999-46773 A1	1999/12/30
		AU 1999-46776 A1	2000/01/10
		AU 1999-48180 A1	1999/12/30
AU 1999-48181 A1	1999/12/30		
AU 1999-48181 B2	2002/07/18		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		AU 1999-52039 A1	1999/12/30
		AU 2001-19518 A1	2001/06/18
		AU 2001-19518 B2	2005/07/14
		AU 2001-20674 A1	2001/06/18
		AU 2001-20674 B2	2005/09/22
		AU 782232 B2	2005/07/14
		BR 0015963 A	2002/08/06
		CA 2315883 A1	1999/12/16
		CA 2316999 A1	1999/12/16
		CA 2318055 A1	1999/12/16
		CA 2318192 A1	1999/12/16
		CA 2318192 C	2010/01/05
		CA 2318286 A1	1999/12/16
		CA 2318547 A1	1999/12/16
		CA 2318745 A1	1999/12/16
		CA 2318806 A1	1999/12/16
		CA 2318894 A1	1999/12/16
		CA 2318901 A1	1999/12/16
		CA 2319068 A1	1999/12/16
		CA 2319080 A1	1999/12/16
		CA 2319080 C	2011/05/31
		CA 2319085 A1	1999/12/16
		CA 2319120 A1	1999/12/16
		CA 2319142 A1	1999/12/16
		CA 2319153 A1	1999/12/16
		CA 2319159 A1	1999/12/16
		CA 2319174 A1	1999/12/16
		CA 2319175 A1	1999/12/16
		CA 2319474 A1	1999/12/16
		CA 2319477 A1	1999/12/16
		CA 2319495 A1	1999/12/16
		CA 2319496 A1	1999/12/16
		CA 2319497 A1	1999/12/16
		CA 2319643 A1	1999/12/16
		CA 2319650 A1	1999/12/29
		CA 2319651 A1	1999/12/16
		CA 2319730 A1	1999/12/16
		CA 2319751 A1	1999/12/16
		CA 2319756 A1	1999/12/16
		CA 2319761 A1	1999/12/16
		CA 2320241 A1	1999/12/16
		CA 2320290 A1	1999/12/16
		CA 2320926 A1	1999/12/16
		CA 2321120 A1	1999/12/16
		CA 2321152 A1	1999/12/16
		CA 2321162 A1	1999/12/16
		CA 2321166 A1	1999/12/16
		CA 2321170 A1	1999/12/16
		CA 2321190 A1	1999/12/16
		CA 2321191 A1	1999/12/16

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		CA 2321273 A1	1999/12/16
		CA 2321274 A1	1999/12/16
		CA 2392028 A1	2001/06/14
		CA 2392028 C	2009/08/18
		CA 2392030 A1	2001/06/14
		CA 2392030 C	2009/08/18
		CN 1193788 C	2005/03/23
		CN 1271054 C	2006/08/23
		CN 1295479 A	2001/05/16
		CN 1407970 A	2003/04/02
		CZ 20021830 A3	2002/10/16
		DE 60012223 D1	2004/08/19
		DE 60012223 T2	2005/08/25
		DE 60042762 D1	2009/09/24
		EA 006437 B1	2005/12/29
		EP 0989857 A1	2000/04/05
		EP 1003540 A1	2000/05/31
		EP 1003541 A1	2000/05/31
		EP 1005356 A1	2000/06/07
		EP 1005356 B1	2006/04/12
		EP 1019075 A1	2000/07/19
		EP 1019075 B1	2005/08/24
		EP 1019075 B9	2006/08/16
		EP 1019360 A1	2000/07/19
		EP 1079845 A1	2001/03/07
		EP 1080080 A1	2001/03/07
		EP 1082289 A1	2001/03/14
		EP 1083888 A1	2001/03/21
		EP 1083893 A1	2001/03/21
		EP 1083894 A1	2001/03/21
		EP 1083917 A1	2001/03/21
		EP 1083918 A1	2001/03/21
		EP 1083919 A1	2001/03/21
		EP 1083920 A1	2001/03/21
		EP 1083921 A1	2001/03/21
		EP 1085845 A2	2001/03/28
		EP 1085846 A2	2001/03/28
		EP 1085847 A2	2001/03/28
		EP 1085861 A1	2001/03/28
		EP 1085863 A1	2001/03/28
		EP 1085868 A1	2001/03/28
		EP 1085870 A2	2001/03/28
		EP 1085879 A2	2001/03/28
		EP 1085887 A2	2001/03/28
		EP 1085888 A1	2001/03/28
		EP 1085889 A2	2001/03/28
		EP 1085890 A1	2001/03/28
		EP 1085891 A1	2001/03/28
		EP 1085893 A1	2001/03/28
		EP 1085894 A1	2001/03/28

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 1085895 A1	2001/03/28
		EP 1086063 A1	2001/03/28
		EP 1086065 A1	2001/03/28
		EP 1086066 A1	2001/03/28
		EP 1089749 A1	2001/04/11
		EP 1094826 A1	2001/05/02
		EP 1100519 A1	2001/05/23
		EP 1102597 A1	2001/05/30
		EP 1107753 A1	2001/06/20
		EP 1124528 A1	2001/08/22
		EP 1143991 A2	2001/10/17
		EP 1235802 A1	2002/09/04
		EP 1235802 B1	2005/07/13
		EP 1235803 A1	2002/09/04
		EP 1235803 B1	2004/07/14
		EP 1457488 A1	2004/09/15
		EP 1457488 B1	2009/08/12
		ES 2225275 T3	2005/03/16
		ES 2243333 T3	2005/12/01
		ES 2329785 T3	2009/12/01
		HK 1049483 A1	2005/02/18
		HR 20020574 A2	2005/08/31
		HR 20020574 B1	2007/12/31
		HR P20020574 A2	2005/08/31
		HR P20020574 B1	2007/12/31
		HU 0203677 A2	2003/03/28
		IL 149289 A	2007/05/15
		IL 149289 D0	2002/11/10
		IS 2191 B	2007/01/15
		IS 6362 A	2002/04/26
		JP 2002-517420 A	2002/06/18
		JP 2002-517421 A	2002/06/18
		JP 2002-517422 A	2002/06/18
		JP 2002-517423 A	2002/06/18
		JP 2002-517437 A	2002/06/18
		JP 2002-517440 A	2002/06/18
		JP 2002-517442 A	2002/06/18
		JP 2002-517457 A	2002/06/18
		JP 2002-517458 A	2002/06/18
		JP 2002-517459 A	2002/06/18
		JP 2002-517460 A	2002/06/18
		JP 2002-517461 A	2002/06/18
		JP 2002-517462 A	2002/06/18
		JP 2002-517463 A	2002/06/18
		JP 2002-517464 A	2002/06/18
		JP 2002-517465 A	2002/06/18
		JP 2002-517466 A	2002/06/18
		JP 2003-516390 A	2003/05/13
		JP 2003-516391 A	2003/05/13
		JP 2004-512255 A	2004/04/22

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2009-280590 A	2009/12/03
		KR 10-0593430 B1	2006/06/28
		KR 10-0748150 B1	2007/08/09
		MX PA02005596 A	2004/09/10
		MX PA02005602 A	2004/09/10
		NO 20022683 A	2002/07/02
		NO 20022683 D0	2002/06/06
		NO 323544 B1	2007/06/11
		NZ 518722 A	2004/03/26
		PL 364922 A1	2004/12/27
		SK 7982002 A3	2002/12/03
		UA 73543 C2	2002/09/16
KR 10-2013-0016134 A	2013/02/14	EP 2739279 A2	2014/06/11
		KR 10-2013-0016041 A	2013/02/14
		US 2014-0142333 A1	2014/05/22
		WO 2013-019093 A2	2013/02/07
		WO 2013-019093 A3	2013/04/25
US 2011-0200582 A1	2011/08/18	AR 079745 A1	2012/02/15
		AU 2010-334911 A1	2012/07/12
		CA 2785492 A1	2011/06/30
		CN 102905763 A	2013/01/30
		EA 201200939 A1	2013/02/28
		EP 2516010 A2	2012/10/31
		JP 2013-515693 A	2013/05/09
		KR 10-2012-0101719 A	2012/09/14
		MX 2012007450 A	2012/07/17
		SG 181904 A1	2012/07/30
		TW 201132365 A	2011/10/01
		WO 2011-076807 A2	2011/06/30
		WO 2011-076807 A3	2011/11/17
WO 82-04253 A1	1982/12/09	DE 3273780 D1	1986/11/20
		EP 0079920 A1	1983/06/01
		EP 0079920 B1	1986/10/15
		EP 0079920 B1	1999/12/29
		JP 58-500856 A	1983/05/26
		NO 150880 B	1984/09/24
		NO 150880 C	1985/01/16
		NO 811839 A	1982/12/02
		WO 82-04253 A1	1982/12/09
US 05248673 A	1993/09/28	US 05328932 A	1994/07/12