



(51) 국제특허분류:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/003264

(22) 국제출원일:

2018 년 3 월 21 일 (21.03.2018)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0051748 2017 년 4 월 21 일 (21.04.2017) KR

(71) 출원인: 한국화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [KR/KR]; 34114 대전시 유성구 가정로 141, Daejeon (KR). 충남대학교 산학협력단 (THE INDUSTRY & ACADEMIC COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY (IAC)) [KR/KR]; 34134 대전시 유성구 대학로 99, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 고영관 (KO, Young Kwan); 34140 대전시 유성구 어은로 57 102-1702, Daejeon (KR). 김은애 (KIM, Eun Ae); 34071 대전시 유성구 지족로 343 209-2401, Daejeon (KR). 구동완 (KOO, Dong Wan); 34152 대전시 유성구 덕명로 26 103-401, Daejeon (KR). 김화중 (KIM, Hwa-Jung); 34962 대전시 중구 서문로 96 208-2104, Daejeon (KR). 황제익 (WHANG, Jake); 34087 대전시 유성구 은구비로 18 613, Daejeon (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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

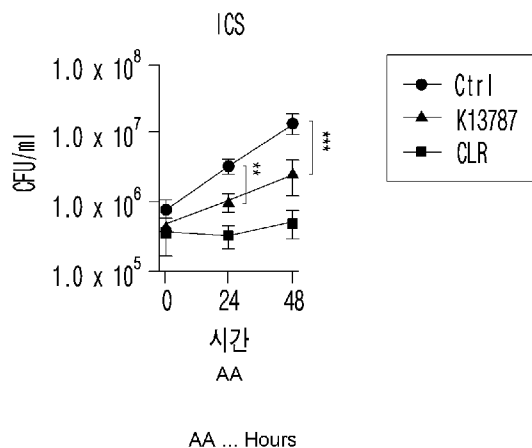
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA INFECTIONS

(54) 발명의 명칭: 비결핵항산균 감염 질환 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: A pharmaceutical composition for treating nontuberculous mycobacteria infections is disclosed. The pharmaceutical composition provided in one aspect of the present invention exhibits an excellent antibacterial effect on nontuberculous mycobacteria and, particularly, has a very excellent antimicrobial effect during oral administration or parenteral administration (intraperitoneal injection), thereby being usable as an agent for treating nontuberculous mycobacteria infections.

(57) 요약서: 비결핵항산균 감염 질환 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면에서 제공되는 약학 조성물은 비결핵항산균에 우수한 항균효과를 나타내며, 특히 경구투여 또는 비경구투여 (복강 주입)에서 항균 효과가 매우 우수하여 비결핵항산균 감염 질환 치료제로 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 비결핵항산균 감염 질환 치료용 약학 조성물 기술분야

[1] 비결핵항산균 감염 질환 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 비결핵항산균(Nontuberculous mycobacteria, NTM)이란 결핵균(*M. tuberculosis*)과 나병균(*M. leprae*)을 제외한 항산균을 말하며, 동물계 숙주 안에서만 발견되는 결핵균과는 달리 상기 비결핵항산균은 동물계뿐만 아니라 토양이나 수계 등 환경에 정상적으로 존재하며 현재 약 150종 이상이 알려져 있다.

비결핵항산균에 의한 질환은 임상에 의해 폐질환, 림프절염, 피부·연조직·골감염증, 파종성 질환으로 분류되며, 이 중 폐질환이 90% 이상을 차지하고 있다.

[4]

[5] 비결핵항산균에 의한 감염 질환은 국가별로 병원체별 발생율의 차이를 보이고 있다. 미국이나 일본에서는 *M. avium* complex (MAC)에 의한 감염이 가장 많고 두 번째로 *M. kansasii*이 보고되고 있고 *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. chelonae*, *M. gordonae* 등도 다수 보고되고 있다. 우리나라에서는 MAC에 의한 감염이 가장 많고, 그 다음이 *M. abscessus* 이며, 이외에 *M. fortuitum*, *M. chelonae* 등이 보고되고 있다.

[6]

[7] 특허문헌 1(대한민국 공개특허 10-2016-0130706)에서 개시하는 항결핵 작용제(anti-tuberculosis agents)의 개발에 따라 전 세계적으로 결핵균의 발병률과 사망률은 1990년대 이후로 지속적인 감소추세를 나타내는데 반하여, 비결핵항산균의 감염증은 가속적인 증가 추세를 보이고 있다. 1990년대 초반에 5% 내외였던 비결핵항산균 폐질환의 발병률은 현재 20%로 증가하였다. 결핵의 경우 90%이상의 치료율을 나타내는데 반하여 비결핵항산균의 경우 약제내성균의 분리비율이 매우 높고 2년 이상의 장기치료를 요하는 등의 어려움 때문에 50% 미만의 치료율을 보이고 있다.

[8]

[9] 비결핵항산균에 의한 감염의 경우, 일반적으로 사용되는 1차 항결핵약제에는 내성을 보이며 정주용 항생제인 아미카신, 세팍시틴, 이미페넴 및 마크로라이드 계열의 클래리스로마이신 등에 감수성을 보인다. 특히 국내 두 번째의 발병빈도를 나타내는 *M. abscessus*의 경우 모든 항결핵제에 내성을 나타낼 뿐만 아니라 정주용 항생제인 아미카신과 경구용항생제인 클래리스로마이신등의 치료에도 불구하고 완치율이 10퍼센트 미만의 매우 낮은 치료율을 보이고 있다.

[10]

[11] 이러한 원인은 *M. abscessus*의 높은 약제내성뿐만 아니라 유일한 경구용항생제인 클래리스로마이신에 대하여 유도내성을 나타내기 때문이다. 따라서 비결핵 항산균과 그중에서도 높은 약제내성을 보이는 *M. abscessus*에 감수성을 나타낼 수 있는 새로운 약제의 개발이 필요하다.

[12]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[13] 본 발명의 일 측면에서의 목적은, 설폰아미드(sulfonamide) 유도체를 포함하는 비결핵항산균 감염질환 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[14]

[15] 본 발명의 다른 측면에서의 목적은, 설폰아미드(sulfonamide) 유도체를 포함하는 비결핵항산균에 대한 항균 조성물을 제공하는 것이다.

[16]

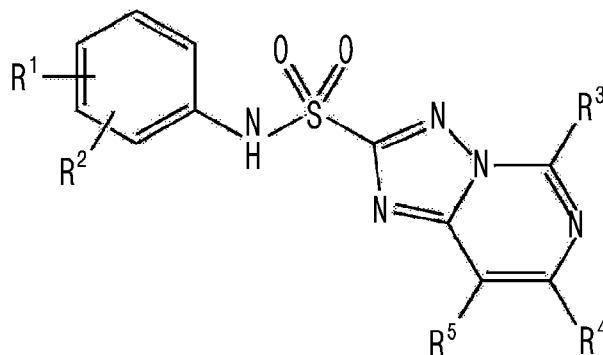
과제 해결 수단

[17] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[18] 본 발명의 일 측면에서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비결핵항산균 감염질환 치료용 약학 조성물이 제공된다.

[19] [화학식 1]

[20]



[21] 상기 화학식 1에서,

[22] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, $-CH(OH)-A^1$, $-CH(NH_2)-A^2$, 또는 $-CH(B^1)A^3$ 이고,

[23] 여기서, 상기 A^1 , A^2 및 A^3 는 독립적으로 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 B^1 은 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아민이고;

[24] R^3 는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고; 및

[25] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 할로젠이다.

[26]

[27] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비결핵항산균에 대한 항균 조성물이 제공된다.

[28]

[29] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 비결핵항산균 감염으로 인한 질환의 예방, 완화 또는 치료 방법을 제공한다.

[30]

[31] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 용도를 제공한다.

[32]

발명의 효과

[33] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 약학 조성물은 비결핵항산균에 우수한 항균효과를 나타내며, 특히 경구투여 또는 비경구투여 (복강 주입)에서 항균 효과가 매우 우수하여 비결핵항산균 감염 질환 치료제로 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

[34]

도면의 간단한 설명

[35] 도 1은 본 발명의 실시예 1 화합물 K13787의 대식세포내의 항균활성을 *M. abscessus*에 대해서 실험한 것으로, 감염된 대식세포내에서 우수한 항균 효과를 나타내었다.

[36] 도 2는 *M. abscessus*에 감염된 생쥐에 클래리스로마이신과 실시예 1 화합물 K13787을 복강내 투여하고 개체의 기관내 균수의 변화를 측정한 것으로, 측정된 폐와 비장에서 실시예 1 화합물 K13787의 우수한 항균효과를 확인하였다.

[37] 도 3과 도 4는 실시예 1 화합물 K13787의 동물 개체의 치료효과를 검정한 결과로서, 실시예 1 화합물 K13787에 대한 치료효과를 *M. abscessus* 감염 생쥐의 생존률 변화로 확인한 것이다. 복강 내 투여와 경구투여 두 가지 방법으로 확인하였으며, 두 방법 모두 통계적 유의성을 확인하였고 특히 복강 내에서 가장 우수한 치료효과를 확인하였다.

[38]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

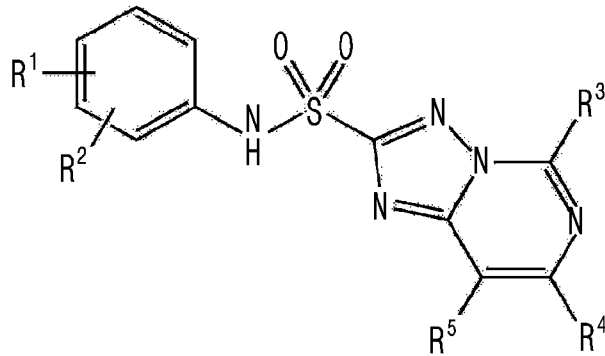
[39] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[40]

[41] 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비결핵항산균 감염질환 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[42] [화학식 1]

[43]



[44] 상기 화학식 1에서,

[45] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, $-CH(OH)-A^1$, $-CH(NH_2)-A^2$, 또는 $-CH(B^1)A^3$ 이고,

[46] 여기서, 상기 A^1 , A^2 및 A^3 는 독립적으로 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 B^1 은 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아민이고;

[47] R^3 는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고; 및

[48] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 할로젠이다.

[49]

[50] 다른 측면에서,

[51] 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-6} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-6} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고;

[52] 상기 R^3 는 C_{1-6} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고; 및

[53] 상기 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 플루오로이다.

[54]

[55] 또 다른 측면에서,

[56] 상기 R^1 및 R^2 는 독립적으로 메틸카보닐, 플루오로, 또는 트리플루오로메틸이고;

[57] 상기 R^3 는 메톡시이고; 및

[58] 상기 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 플루오로이다.

[59]

[60] 다른 측면에서,

[61] 상기 R^1 은 메틸카보닐이고;

[62] 상기 R²는 플루오로, 또는 트리플루오로메틸이고;

[63] 상기 R³는 메톡시이고;

[64] 상기 R⁴는 수소, 또는 플루오로이고; 및

[65] 상기 R⁵는 수소, 또는 플루오로이다.

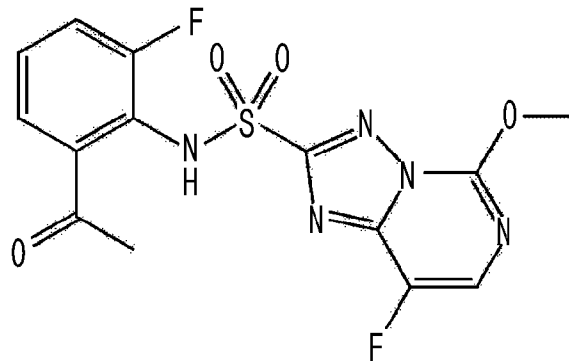
[66]

[67] 또 다른 측면에서,

[68] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물이다.

[69] [화학식 2]

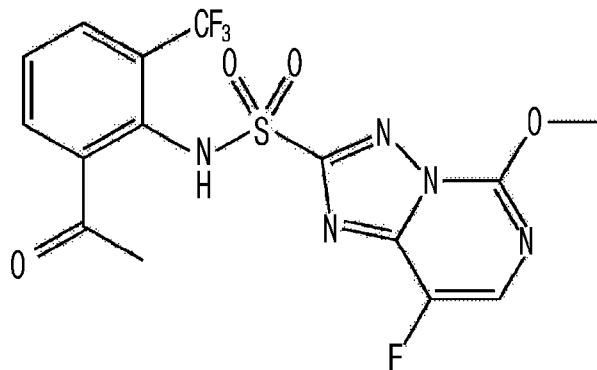
[70]



[71]

[72] [화학식 3]

[73]



[74]

[75] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 히드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성

유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[76] 상기 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[77] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[78] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[79] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 비경구 투여인 경우에는 정맥 내 주입, 피하주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여, 점막 투여 또는 점안 투여 등으로 투여할 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[80]

[81] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제

등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 있고, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[82]

[83] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[84]

[85] 또한, 상기 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001~100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01~35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07~7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7~2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[86]

[87] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합을 포함하는 약학 조성물의 제조에, 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 이산 칼슘, 규산 칼슘, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 스테아르산 마그네슘 및 광물유를 들 수 있다.

[88]

[89] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품 조성물을 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 비결핵항산균 감염으로 인한 질환의 예방, 완화 또는 치료 방법을 제공한다.

[90]

[91] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물 또는

건강기능식품 조성물의 용도를 제공한다.

[92]

[93] 상기 약학 조성물은 비결핵항산균에 우수한 항균효과를 나타내며, 특히 경구투여 또는 비경구투여 (복강 주입)에서 항균 효과가 매우 우수하여 비결핵항산균 감염 질환 치료제로 유용하게 사용될 수 있는 효과가 있다.

[94]

[95] 상기 효과를 입증하기 위하여 비결핵항산균에 대한 본 발명의 실시예 화합물이 나타내는 최저 저해농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)를 측정한 결과, 본 발명에 따른 설폰아미드계열의 실시예 1 및 실시예 2 화합물은 대조군으로 사용된 아이소니아지드 (Isoniazid, INH)와 리팜피신 (RIF)에 비하여 모든 비결핵항산균종에서 고루 감수성을 나타내는 것으로 나타났다(실험예 1의 표 1 참조).

[96] 또한, 실시예 화합물을 처리하여 세포 내 생존 균수(Intracellular survival, ICS)를 측정한 결과, 실험군인 실시예 1 화합물(K13787) 처리군은 24시간(** $p < 0.05$)과 48시간(** $p < 0.001$)에 유의성 있게 대식세포 내 균 증식을 억제하는 것으로 나타났다(실험예 2의 도 1 참조).

[97] 나아가, *M. abscessus*에 감염된 생쥐에 대한 *In vivo* 효과를 확인하기 위하여 실험을 수행한 결과, 실험군인 실시예 1 화합물은 10배 이상의 균수감소 효과가 있고, 마우스 생존률이 증가되는 것으로 나타났다(실험예 3의 도 2, 도 3 및 도 4 참조).

[98]

발명의 실시를 위한 형태

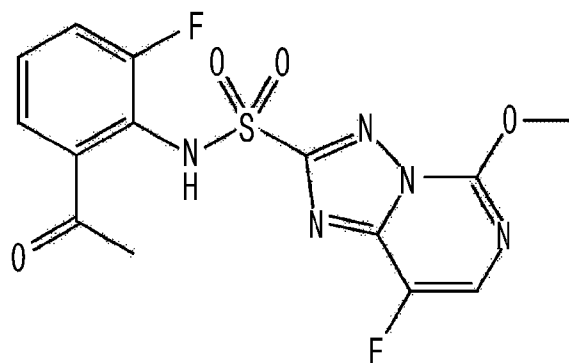
[99] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명한다.

[100] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

[101]

[102] <실시예 1> N-(2-아세틸-6-플루오로페닐)-8-플루오로-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[1,5-f]피리미딘-2-설폰아미드의 준비

[103]

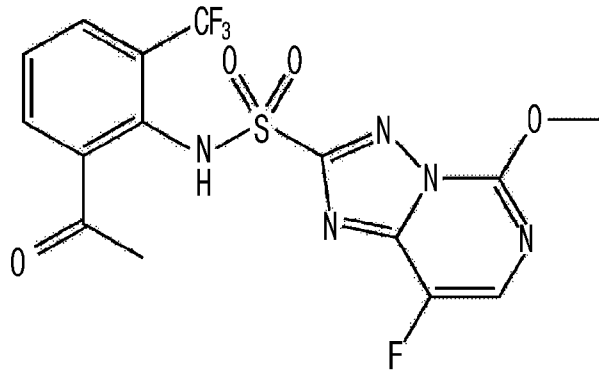


[104] 실시예 1 화합물을 준비하였다.

[105]

[106] <실시예 2> N-(2-아세틸-6-(트리플루오로메틸)페닐)-8-플루오로-5-메톡시
-[1,2,4]트리아졸로[1,5-f]피리미딘-2-설폰아미드의 준비

[107]



[108] 실시예 2 화합물을 한국 화합물 은행으로부터 입수하였다.

[109] (cas no. 1982346-86-0)

[110]

[111] <실험예 1> 비결핵항산균에 대한 *In vitro* 효과 확인

[112] 비결핵항산균에 대한 본 발명의 실시예 화합물이 나타내는 최저
저해농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)를 측정하기 위하여 하기과 같은
실험을 수행하였다.

[113]

[114] 비결핵항산균 (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*)을 37°C에서 10% OADC(oleic acid, albumin, dextrose, catalase; Becton Dickinson)가 보충된 Middlebrook 7H10 agar 배지(Difco)에서 배양한 후 각 균의
집락을 0.2% glycerol, 0.05% Tween 80 (Sigma-Aldrich), 10% OADC가 보충된
Middlebrook 7H9 액체 배지에 접종하여 후기 성장기(late log phase)까지 회전병
배양하였다. 배양액은 크라이오바이알(cryovial)에 1 mL씩 분주하고, -70°C에
저장하였다. 바이알을 녹인 후 Middlebrook 7H9 배지에 살아있는
집락형성단위(cfu)를 측정하여 살아있는 균수를 측정하였다. 항균효과는 시험관
희석(tube dilution)방법에 의하여 측정하였다. 약술하면 Middlebrook 7H9
액체배지를 시험관 당 1 ml씩 분주하고, 화합물을 2배 계단 희석하였다. 얼려져
있는 각각의 균을 녹인 후 시험관 당 10⁴ cfu가 되게 첨가하여 배양하면서 균이
자라는지를 관찰하여 균체의 성장을 저해하는 최소 농도를 하기 표 1에
나타내었다.

[115] [표 1]

[116]

Strains	MIC($\mu\text{g/ml}$) for compounds			
	INH	RIF	K13787	K13789
<i>M. avium</i>	>50	3.125	3.125	6.25
<i>M. intracellulare</i>	1.56	0.195	0.39	0.39
<i>M. kansasii</i>	12.5	0.195	0.39	0.195
<i>M. fortuitum</i>	>50	0.78	1.56	1.56
<i>M. abscessus</i>	>50	1.56	0.39	0.39

[117] 상기 표 1은 본 발명의 실시예 1 화합물(K13787)과 실시예 2 화합물(K13798)의 비결핵항산균에 대한 저해 효과 확인 결과를 나타낸다. 5종의 비결핵항산균(*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*)에 대해 모두 우수한 항균 효과를 확인하였다.

[118]

[119] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 설폰아미드계열의 실시예 1 및 실시예 2 화합물은 대조군으로 사용된 아이소니아지드 (Isoniazid, INH)와 리팜피신 (RIF)에 비하여 모든 비결핵항산균종에서 고루 감수성을 나타내는 것으로 나타났다.

[120]

[121] 특히, 국내 비결핵항산균 임상 분리 비율이 가장 높은 두 개의 균종인 *M. avium* 과 *M. abscessus* 의 경우 아소니아지드와 리팜피신에 대하여 높은 저해농도와 비감수성을 나타내는 것에 반하여, 본 발명에 따른 설폰아미드계열의 실시예 1 및 실시예 2 화합물은 매우 낮은 저해농도를 나타내는 것으로 나타났다.

[122]

[123] <실험예 2> 비결핵항산균에 대한 Ex vivo 효과 확인

[124] 본 발명에 따른 실시예 화합물을 처리하여 세포 내 생존 균수(Intracellular survival, ICS)를 아래와 같이 측정하였다.

[125]

[126] 결핵균과 같이 NTM 균종은 대식세포 내에서 생존 증식한다. 따라서 대식세포 내에서 증식하는 NTM 균의 증식을 억제해야 한다. 이를 측정하기 위해 마우스 골수유래 대식세포를 NTM 균종의 하나인 *M. abscessus*로 세포 1개당 감염된 균의 개체 평균수(multiplicity of infection, MOI)가 5가 되도록 첨가하여 2시간 동안 감염시켰다. 이후 세포 외부에 존재하는 균들을 제거하기 위해서 PBS로 3번 세척한 뒤에, 음성대조군으로서 항생제 비처리 군(Ctrl)과 양성대조군으로서 비결핵항산균용 경구투여 항생제인 클래리스로마이신(clarithromycin, CLR) 50

$\mu\text{g/ml}$ 농도 처리군, 실험군으로서 실시예 1 화합물(K13787) 50 $\mu\text{g/ml}$ 농도 처리군으로 나누어 실험하였다. 세포 감염 후 각각 0, 24, 48시간 후에 증류수로 세포를 터뜨리고 7H9배지로 10배 계단희석하고 7H10 고형 배지에 점적하여 세포내부의 균수(cfu)를 측정하여 도 1에 나타내었다.

[127]

[128] 도 1에 나타난 바와 같이,

[129] 골수유래대식세포내의 균수는 감염후 24시간, 48시간에서 항생제를 처리한 양성대조군과 실험군에서 모두 음성대조군에 비하여 감소하는 것으로 나타났다. 특히 양성대조군인 클라리스로마이신 처리군 (CLR)의 경우 가장 큰 균수 감소를 나타내었으며, 실험군인 실시예 1 화합물(K13787) 처리군 역시 24시간(** $p < 0.05$)과 48시간(** $p < 0.001$)에 유의성 있게 대식세포 내 균 증식을 억제하였다.

[130]

[131] <실험예 3> *M. abscessus*에 감염된 생쥐에 대한 *In vivo* 효과 확인[132] *M. abscessus* 감염 생쥐의 폐와 비장내의 균수 변화와 생존곡선 (Survival curve)측정하기 위하여 아래와 같은 실험을 수행하였다.

[133]

[134] 실시예 1 화합물(K13787)의 *M. abscessus*에 대한 항균효과를 동물 개체 내에서도 확인하기 위하여 6주령의 생쥐(C57BL/6) 9마리에 개체 당 1.4×10^7 균수를 감염시키고, 감염된 생쥐를 총 3개의 군으로 나누어 음성대조군은 용액으로 사용한 2% 폴리에틸렌글리콜 (polyethylene glycol, PEG)를, 양성대조군은 클라리스로마이신(CLR)을 200 mg/kg 정량으로, 실험군은 실시예 1 화합물(K13787)을 같은 200 mg/kg 정량으로 투여하였다. 약물 투여를 위하여 클라리스로마이신과 실시예 1 화합물(K13787)은 2% 폴리에틸렌글리콜에 녹여서 사용하였다. 감염 후 24시간, 48시간 2회 복강 내 투여하고, 4일째 생쥐를 희생하여 폐와 비장을 분리하고 조직 분쇄기를 통해 분쇄 하였다. PBS와 함께 분쇄된 조직의 용해액을 10의 배수로 계단희석하고 7H10 고형 배지에 점적하여 조직 내부의 균수(cfu)를 측정하여 도 2에 나타내었다.

[135]

[136] 또한, 위와 같은 방법으로 45마리의 생쥐에 *M. abscessus*를 동일 정량만큼 감염시키고 15마리당 한 개의 군으로 총 3개의 군으로 나누어 용액 투여군인 음성대조군, 클라리스로마이신 치료군인 양성대조군과 실험군인 실시예 1 화합물(K13787) 투여군으로 분리하였다. 투여의 정량은 위와 동일한 200 mg/kg 정량으로 하였다. 투여 경로로는 첫 번째 실험조에서는 복강내(intraperitoneal, IP) 투여방법을 사용하였으며 두 번째 실험조에서는 경구로(Oral) 투여하였다. 투여방법은 복강내와 경구투여 모두 동일하게 감염 24시간 후, 48시간 후 2번에 걸쳐서 투여하였다. 이후의 생쥐들의 생존을 기록하여 도 3 (복강내투여)과 도 4 (경구투여)로 도식화 하였다.

- [137]
- [138] 도 2에 나타난 바와 같이,
- [139] 용액을 투여한 음성대조군(Vehicle Control, VC)에 비하여 클래리스로마이신(CLR) 투여군과 실시예 1 화합물(K13787)을 투여한 실험군의 생쥐의 폐와 비장에서 모두 *M. abscessus*의 군수가 감소되어 있는 것을 확인하였다. 양성대조군인 클래리스로마이신 투여군의 효과가 음성대조군에 비하여 100배 이상의 군수감소효과가 있는 것으로 확인되었으나, 실험군인 실시예 1 화합물 역시 10배 이상의 군수감소 효과가 있음을 확인하였다. 두 약물 투여군으로 확인된 항균 효과의 통계적 유의성은 $***p < 0.001$ 로 확인되었다.
- [140]
- [141] 또한, 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이,
- [142] 복강 내와 경구투여 모두 생쥐 개체 생존률이 증가되는 것을 확인하였다. 두 가지 투여방법 모두 양성대조군인 클래리스로마이신 투여군이 가장 높은 생존률을 나타내었으나 실시예 1 화합물(K13787) 투여군 또한 마우스 생존률이 증가되는 것을 확인할 수 있었으며, 투여방법에 따른 차이는 양성 대조군 간의 차이는 없는 반면, 실험군 간에는 복강 내 투여가 더 높은 생존률을 나타냈다. 실험군인 실시예 1 화합물(K13787)의 생쥐 생존률 증가에 대한 통계적인 유의성은 $*p < 0.01$, $**p < 0.05$, $***p < 0.001$ 로 표기하였다.
- [143]
- [144] <제제예 1> 약학적 제제의 제조
- [145] <1-1> 산제의 제조
- [146] 화학식 1로 표시되는 화합물 2 g
- [147] 유당 1 g
- [148] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [149]
- [150] <1-2> 정제의 제조
- [151] 화학식 1로 표시되는 화합물 100 mg
- [152] 옥수수전분 100 mg
- [153] 유 당 100 mg
- [154] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [155] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [156]
- [157] <1-3> 캡슐제의 제조
- [158] 화학식 1로 표시되는 화합물 100 mg
- [159] 옥수수전분 100 mg
- [160] 유 당 100 mg
- [161] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[162] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[163]

[164] <1-4> 주사액제의 제조

[165] 화학식 1로 표시되는 화합물 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$

[166] 묽은 염산 BP pH 3.5로 될 때까지

[167] 주사용 염화나트륨 BP 최대 1 ml

[168] 적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 본 발명에 따른 화합물을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묽은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120°C에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.

[169]

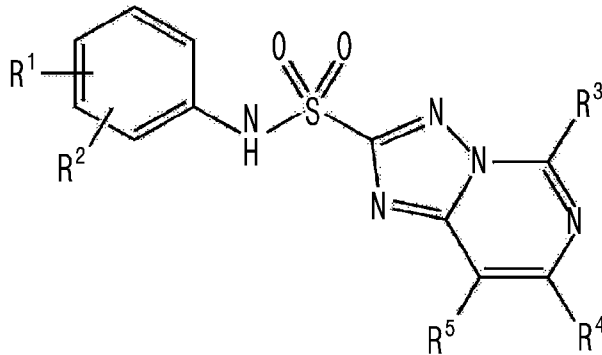
산업상 이용가능성

[170] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 약학 조성물은 비결핵항산균에 우수한 항균효과를 나타내며, 특히 경구투여 또는 비경구투여 (복강 주입)에서 항균 효과가 매우 우수하여 비결핵항산균 감염 질환 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비결핵항산균 감염질환 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, -CH(OH)-A¹, -CH(NH₂)-A², 또는 -CH(B¹)-A³이고,

여기서, 상기 A¹, A² 및 A³는 독립적으로 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 B¹은 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아민이고;

R³는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고; 및

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 또는 할로젠이다).

[청구항 2] 제1항에 있어서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C₁₋₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐이고;

R³는 C₁₋₆의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고; 및

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 또는 플루오로인 것을 특징으로 하는 비결핵균 감염질환 치료용 약학 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

R¹ 및 R²는 독립적으로 메틸카보닐, 플루오로, 또는 트리플루오로메틸이고;

R³는 메톡시이고; 및

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 또는 플루오로인 것을 특징으로 하는 비결핵균 감염질환 치료용 약학 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서,

R¹은 메틸카보닐이고;

R²는 플루오로, 또는 트리플루오로메틸이고;

R³는 메톡시이고;

R⁴는 수소, 또는 플루오로이고; 및

R⁵는 수소, 또는 플루오로인 것을 특징으로 하는 비결핵균 감염질환 치료용 약학 조성물.

[청구항 5]

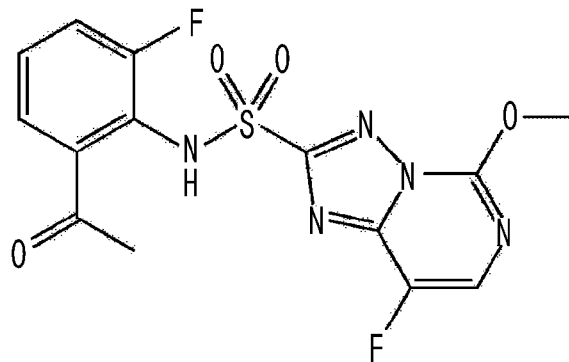
제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물,

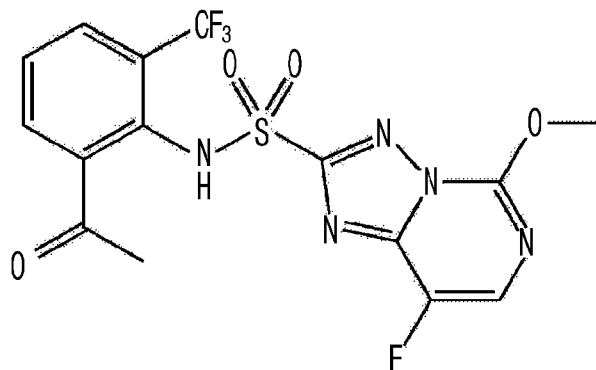
또는 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 비결핵균 감염질환 치료용 약학 조성물:

[화학식 2]

; 및



[화학식 3]



[청구항 6]

제1항에 있어서,

상기 비결핵항산균은 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*),

마이코박테리움 인트라셀룰레어(*Mycobacterium intracellulare*),

마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 마이코박테리움

포푸이툼(*Mycobacterium fortuitum*), 또는 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*)인 것을 특징으로 하는 비결핵항산균 감염질환

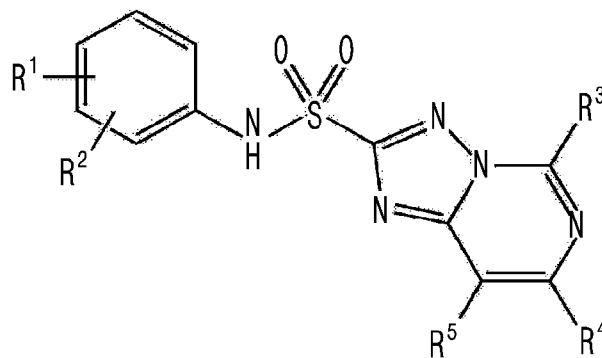
치료용 약학 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 비결핵항산균은 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*)인 것을 특징으로 하는 비결핵항산균 감염질환 치료용 약학 조성물.

[청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 비결핵항산균 감염질환은 폐질환, 림프절염, 피부·연조직·골감염증, 또는 파종성 질환(disseminated disease)인 것을 특징으로 하는 비결핵항산균 감염질환 치료용 약학 조성물.

[청구항 9] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 비결핵항산균에 대한 항균 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, $-CH(OH)-A^1$, $-CH(NH_2)-A^2$, 또는 $-CH(B^1)A^3$ 이고,

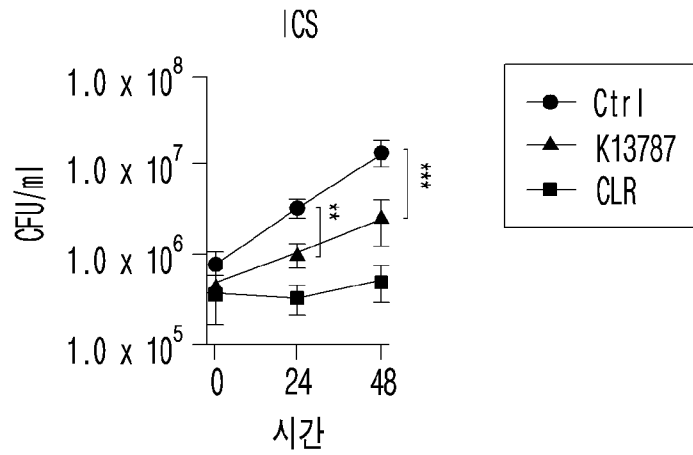
여기서, 상기 A^1 , A^2 및 A^3 는 독립적으로 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 상기 B^1 은 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아민이고;

R^3 는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고; 및

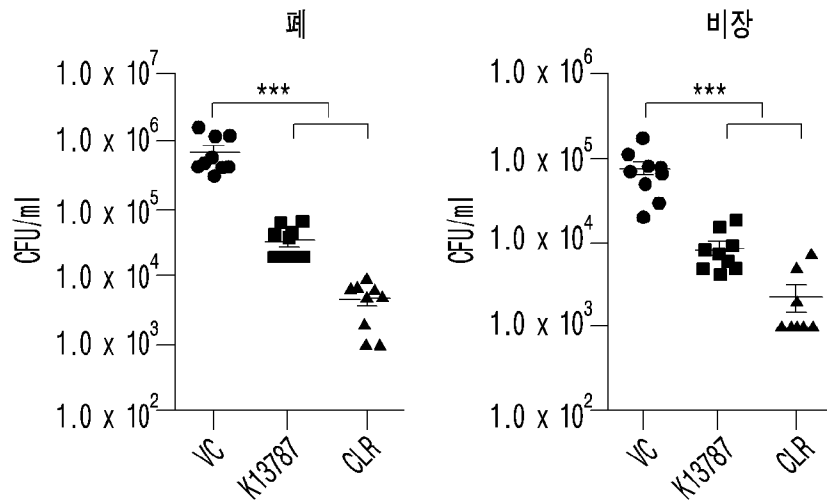
R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 할로젠이다).

[청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 비결핵항산균은 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 인트라셀룰레어(*Mycobacterium intracellulare*), 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 마이코박테리움 포푸이툼(*Mycobacterium fortuitum*), 또는 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*)인 것을 특징으로 하는 비결핵항산균에 대한 항균 조성물.

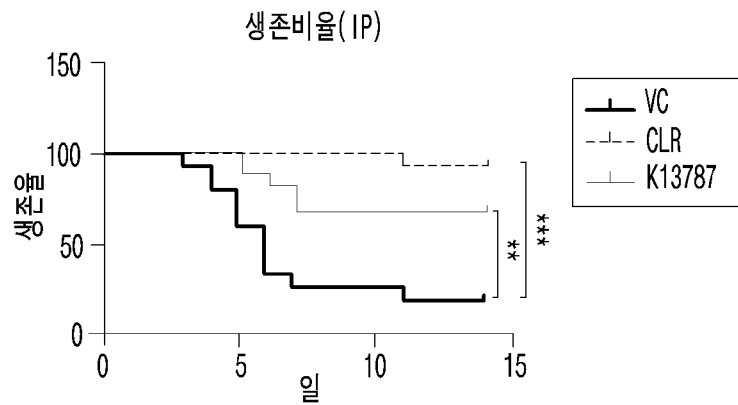
[도1]



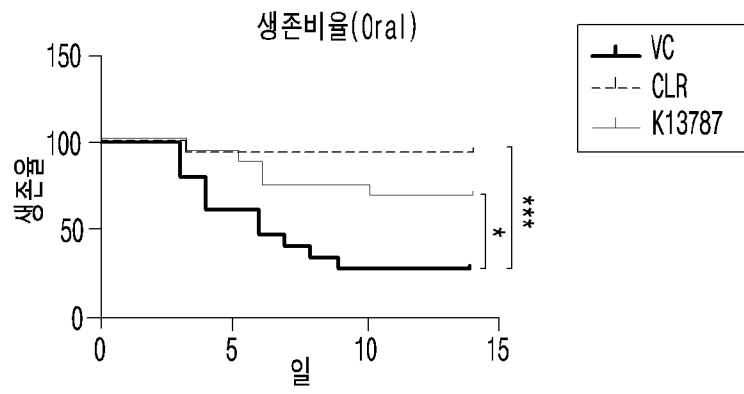
[도2]



[도3]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/003264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519(2006.01)i, A61K 31/4196(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 31/519; A61K 31/136; A61K 9/00; A61K 31/505; A61K 31/18; A61P 31/06; A61K 31/4196

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: nontuberculous mycobacteria, nontuberculous mycobacteria, NTM, sulfonamide, M. avium, M. intracellulare, M. kansasii, M. abscessus, M. fortuitum, lung disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JUNG, I.-P. et al., "Development of Potent Chemical Antituberculosis Agents Targeting Mycobacterium Tuberculosis Acetohydroxyacid Synthase", International Journal of Antimicrobial Agents, 2016, vol. 48, pages 247-258 See abstract; page 249, left column; pages 252-253, 3.6. antimycobacterial activity of potent chemicals; figures 2, 7; and table 3.	1-10
A	WO 97-37660 A1 (UNIVERSITY OF MEDICINE & DENTISTRY OF NEW JERSEY) 16 October 1997 See claims 1-5; and figure 6.	1-10
A	KR 10-2016-0107387 A (IUCF-HYU (INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION HANYANG UNIVERSITY) et al.) 19 September 2016 See the entire document.	1-10
A	CHO, J.-H. et al., "Biochemical Characterization and Evaluation of Potent Inhibitors of the Pseudomonas Aeruginosa PA01 Acetohydroxyacid Synthase", Biochimie, 2013, vol. 95, pages 1411-1421 See abstract; and figure 4.	1-10
A	WO 2016-172595 A1 (AQUARIUS BIOTECHNOLOGIES, INC.) 27 October 2016 See claims 1, 5.	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 JUNE 2018 (28.06.2018)

Date of mailing of the international search report

28 JUNE 2018 (28.06.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/003264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 97-37660 A1	16/10/1997	AU 2451397 A US 5998420 A	29/10/1997 07/12/1999
KR 10-2016-0107387 A	19/09/2016	KR 10-1696352 B1	17/01/2017
WO 2016-172595 A1	27/10/2016	AU 2016-252885 A1 CA 2982259 A1 EP 3285874 A1 KR 10-2018-0004168 A	26/10/2017 27/10/2016 28/02/2018 10/01/2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/519(2006.01)i, A61K 31/4196(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/519; A61K 31/136; A61K 9/00; A61K 31/505; A61K 31/18; A61P 31/06; A61K 31/4196

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 비결핵항산균, nontuberculous mycobacteria, NTM, 숄폰아미드, M. avium, M. intracellulare, M. kansasii, M. abscessus, M. fortuitum, 폐질환

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JUNG, I.-P. 등, "Development of potent chemical antituberculosis agents targeting Mycobacterium tuberculosis acetohydroxyacid synthase", International Journal of Antimicrobial Agents, 2016, 제48권, 페이지 247-258 초록; 페이지 249, 좌측컬럼; 페이지 252-253, 3.6. antimycobacterial activity of potent chemicals; 도면 2, 7; 및 표 3 참조.	1-10
A	WO 97-37660 A1 (UNIVERSITY OF MEDICINE & DENTISTRY OF NEW JERSEY) 1997.10.16 청구항 1-5; 및 도면 6 참조.	1-10
A	KR 10-2016-0107387 A (한양대학교 산학협력단 등) 2016.09.19 전체 문헌 참조.	1-10
A	CHO, J.-H. 등, "Biochemical characterization and evaluation of potent inhibitors of the Pseudomonas aeruginosa PA01 acetohydroxyacid synthase", Biochimie, 2013, 제95권, 페이지 1411-1421 초록; 및 도면 4 참조.	1-10
A	WO 2016-172595 A1 (AQUARIUS BIOTECHNOLOGIES, INC.) 2016.10.27 청구항 1, 5 참조.	1-10

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

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 06월 28일 (28.06.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 06월 28일 (28.06.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

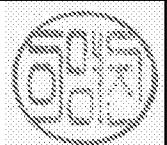
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이명진

전화번호 +82-42-481-8474



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 97-37660 A1	1997/10/16	AU 2451397 A US 5998420 A	1997/10/29 1999/12/07
KR 10-2016-0107387 A	2016/09/19	KR 10-1696352 B1	2017/01/17
WO 2016-172595 A1	2016/10/27	AU 2016-252885 A1 CA 2982259 A1 EP 3285874 A1 KR 10-2018-0004168 A	2017/10/26 2016/10/27 2018/02/28 2018/01/10