(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022 년 4 월 28 일 (28.04.2022)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2022/086085 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 31/4184 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/014475

(22) 국제출원일: 2021 년 10 월 18 일 (18.10.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0135128 2020 년 10 월 19 일 (19.10.2020) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (**KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION**) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 서재홍 (**SEO, Jae Hong**); 13803 경기도 과천시 관문로 166, 1018동 303호, Gyeonggi-do (KR). 남기달 (**NAM, Kee Dal**); 02467 서울시 동대문구 고산자로 534, 107동 803호, Seoul (KR). 김지영 (**KIM, Ji Young**); 08311 서울시 구로구 구로동로28길 42, 101동 701호, Seoul (KR). 김윤재 (**KIM, Yoon Jae**); 10907 경기도 파주시 한빛로 11, 308동 1502호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 무한 (**MUHANN PATENT & LAW FIRM**); 06144 서울시 강남구 언주로 560, 8층, Seoul (KR).

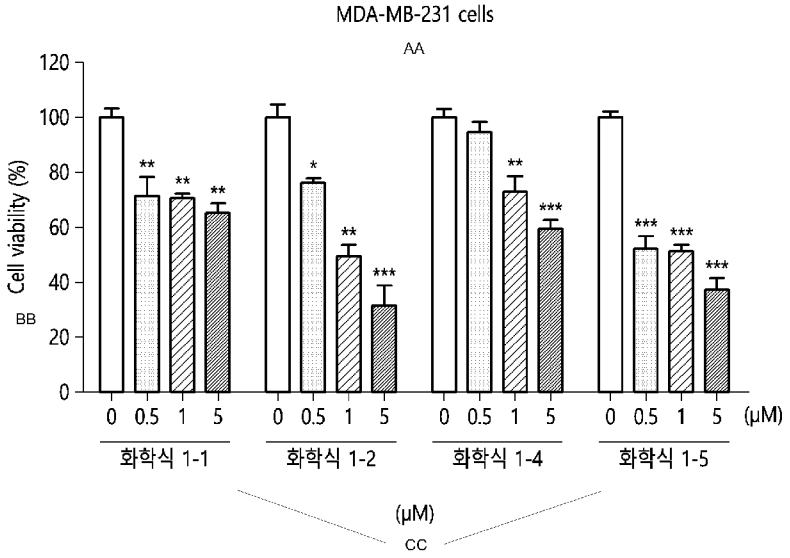
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

WO 2022/086085 A1

(54) **Title:** BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF, AND USE THEREOF

(54) **발명의 명칭:** 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도



AA ... MDA-MB-231 cells
BB ... Cell viability
CC ... Chemical formula

(57) **Abstract:** The present invention relates to a benzimidazole derivative or pharmaceutically acceptable salts thereof, and a composition, for preventing or treating cancer, comprising the derivative as an active ingredient. The benzimidazole derivative of the present invention is activated in a cancer cell and inhibits tubulin polymerization to, when administered to a subject, block the cell cycle of the cancer cell and induce cell death, thereby exhibiting cytotoxicity, and thus can be used for preventing or treating cancer and, preferably, for preventing or treating triple-negative breast cancer.

[다음 쪽 계속]

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜불린 중합(tubulin polymerization)을 저해하여, 개체에 투여 시 암 세포의 세포 주기를 차단하고 세포사멸을 유도함으로써 세포독성을 나타내는바, 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도

기술분야

[1] 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도 등에 관한 것이다.

배경기술

[2] 삼중음성유방암 (triple-negative breast cancer; ER-, PR-, HER2-) 환자는 전체 유방암 환자의 10~15%를 차지하고, 호르몬 수용체 (ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor)) 및 HER2 단백질이 결여되어 있어, 호르몬 치료법이나 HER2 표적치료제의 혜택을 받지 못한다. 현재 삼중음성유방암의 표준치료는 일반적인 세포독성항암제(Taxene계 또는 Anthracycline계)에 전적으로 의존하고 있는 실정이다. 확립된 표적 치료제가 없기 때문에 다른 아형은 유방암에 비해 치료 전략이 다양하지 못하다. 더욱 심각한 것은 수술이나 항암치료 후, 대부분의 환자에서 2~3년 이내에 재발이 나타나고, 폐, 간, 뇌 및 뼈 등의 타 기관으로 전이가 쉽게 유발되어 환자의 생존율 감소에 영향을 미친다.

[3] 3기(stage-III)로 진단받은 환자의 5년 이내 생존율(5-years overall survival)은 55% 이하이며, 이미 암전이가 진행된 환자(advanced-stage)는 5 년 이내 생존율이 30% 이하로 매우 낮다. 이들 환자의 대부분은 궁극적으로 수년 내에 모두 사망에 이르게 되는 매우 심각한 질병이다.

[4] 미세소관(microtubule)은 세포 골격의 주요 구성요소로서, α 소단위체와 β 소단위체로 이루어진 튜불린(tubulin) 이형중합체로 구성된다. 미세소관은 세포 내 수송, 극성 유지, 세포 내 신호 전달, 세포 이주 및 증식 등 다양한 세포의 작용을 수행한다. 세포의 유사분열 중에는 방추사를 형성하여 염색체가 세포 중심에 배열된 후 양극으로 분리되는 과정을 수행한다. 방추사가 제대로 기능하지 못하면 세포 분열이 억제되어 세포자살(apoptosis)이 일어나게 되므로, 항암제의 타겟으로 주목받고 있다.

[5] 미세소관을 타겟으로 하는 약물들은 크게 미세소관을 안정시키는 역할을 하는 약물과 미세소관을 불안정하게 만드는 약물의 두 가지 그룹으로 나뉜다. 첫째, 미세소관 안정제에는 taxane, paclitaxel(Taxol), decetaxel 등이 있으며, 미세소관이 탈중합되는 것을 막고 중합을 강화시키는 작용을 한다. 대부분의 미세소관 안정 물질들은 taxane- 결합 부위 또는 β 튜불린의 overlapping site에 결합한다. 둘째, 미세소관 탈안정제에는 콜키친(colchicine), vinca alkaloid 등이 있는데, 콜키친 결합 부위나 vinca 결합 부위에 결합한다. 미세소관 중합체에 영향을 주는 약물보다 이들 미세소관 자체를 타겟으로 하는 약물이 더 낮은 농도에서 효과를 보이며, 결과적으로 세포 유사분열을 저해한다는 점은 동일하다. 따라서,

항암제로서 잠재적인 튜불린 중합 저해제를 개발하는 것이 요구되는 실정이다.

[6] 한편, 플루벤다졸(flubendazole), 알벤다졸(Albendazole)은 tubulin polymerization inhibitor로서 구충제로 시판된 약품이나, cell cycle arrest에 의한 세포사멸 확인 가능하며, 느리게 자라는 암세포에도 사멸 효과가 확인되어 다양한 암의 치료제로서 주목받고 있다. 다만 물에 대한 낮은 용해도에 의해 체내 흡수가 어려운 한계를 보이고 있고, 다량 섭취시 간효소 수치 상승과 같은 부작용이 나타나, 새로운 구조의 유도체의 개발이 요구되고 있다.

[7] 이에, 본 발명자들은 신규한 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 튜불린 중합 저해제로서 암 세포의 세포주기를 중지시켜(cell cycle arrest) 세포 사멸(apoptosis)을 유도한다는 점을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[9] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

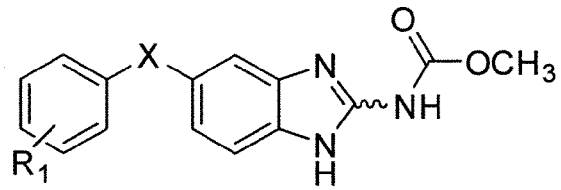
[10] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 암 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.

[11] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[12] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[13] [화학식 1]



[14] 상기 화학식 1에서,

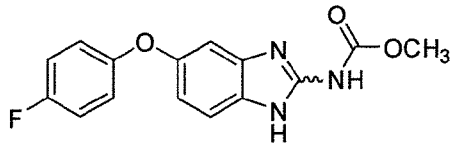
[15] X는 산소 또는 질소이고,

[16] R_1은 치환 또는 비치환된 아민기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 할로겐 또는 수소임.

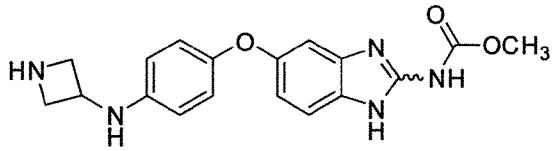
[17] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 [화학식 1]에서, 치환된 아민기 또는 치환된 알콕시기는 C_1 내지 C_{12}의 사슬형 또는 고리형 알킬기 또는 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_{12}의 헤테로고리기로 치환된 것일 수 있다.

[18] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1] 로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것일 수 있다:

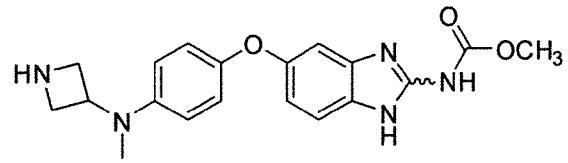
[19] [화학식 1-1]



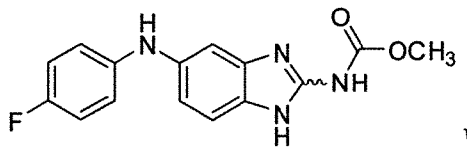
[20] [화학식 1-2]



[21] [화학식 1-3]

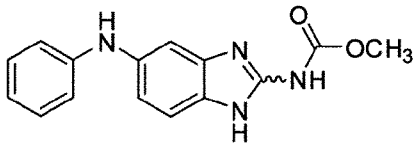


[22] [화학식 1-4]



및

[23] [화학식 1-5]



.

[24] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 벤즈이미다졸 유도체는 튜불린 중합(tubulin polymerization)을 저해하는 것일 수 있다.

[25] 또한, 본 발명은 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염을 유효성분으로 하는 암 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[26] 또한, 본 발명은 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[27] 또한, 본 발명은 암의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[28] 또한, 본 발명은 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 진단 방법을 제공한다.

[29] 또한, 본 발명은 암 진단용 약제의 제조를 위한 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[30] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 암 세포의 세포주기를 중지(cell cycle arrest)시켜 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것일 수 있다.

[31] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 암은 피부암, 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌종양, 결장암, 직장암, 대장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 외음부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병, 흉선암, 요도암, 및 기관지암으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것일 수 있으며, 바람직하게는 유방암, 더욱 바람직하게는 삼중음성유방암일 수 있다.

발명의 효과

[32] 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜불린 중합(tubulin polymerization)을 저해하며, 개체에 투여 시 암 세포 주기를 차단하고 세포사멸을 유도함으로써 세포 독성을 나타내는바, 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[33] 도 1은 삼중음성유방암(triple-negative breast cancer, TNBC) 세포주인 MDA-MB-231에서 화학식 1-1, 1-2, 1-4 및 1-5의 벤즈이미다졸 유도체를 처리한 후 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

[34] 도 2는 HER2 양성 유방암(HER2 positive breast cancer, HER2+ BC) 세포주인 JIMT-1에서 화학식 1-1, 1-2, 1-4 및 1-5의 벤즈이미다졸 유도체를 처리한 후 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

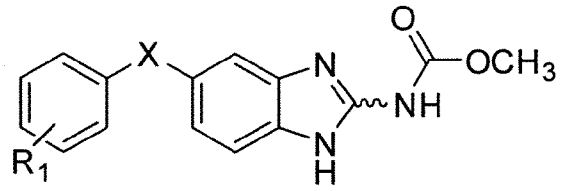
[35] 본 발명자들은 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대해 예의 연구한 결과, 상기 유도체의 항암 활성을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[36] 보다 구체적으로 상기 벤즈이미다졸 유도체가 암 세포에서 활성화되어 튜불린 중합을 저해하여 암 세포 주기를 차단하고 세포사멸을 유도함으로써 세포

독성을 나타낸다는 점을 확인하였다.

[37] 상기 결과로부터, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공할 수 있다.

[38] [화학식 1]



[39] 상기 화학식 1에서,

[40] X는 산소 또는 질소이고,

[41] R_1은 치환 또는 비치환된 아민기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 할로겐 또는 수소임.

[42] 본 발명에서, 용어 "치환"은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다. 상기 [화학식 1]에서, 치환된 아민기 또는 치환된 알콕시기는 하나 이상의 수소 원자가, C_1 내지 C_{12}의 사슬형 또는 고리형 알킬기 또는 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_{12}의 헤테로고리기로 치환된 것일 수 있다.

[43] 본 발명에서, 용어 "사슬형"이란, 사슬형 구조가 있는 분자를 일컬으며, 사슬형 구조는 탄소 원자가 사슬 모양으로 이어진 화학구조로, 곧은 사슬 모양의 것과 분지한 모양의 것이 있다.

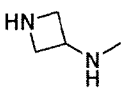
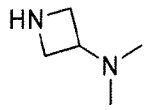
[44] 본 발명에서, 용어 "고리형"이란, 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다.

[45] 본 발명에서, 용어 "사슬형 또는 고리형 알킬기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 또는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[46] 본 발명에서 용어 "알콕시기"는 산소와 결합된 알킬기(-O-R)를 의미한다. 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

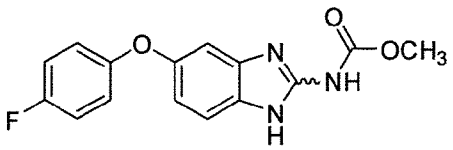
[47] 상기 할로겐은 플루오린(F), 클로라이드(Cl), 브로민(Br), 또는 아이오딘(I) 등일 수 있다.

[48] 본 발명에서, 용어 "헤테로고리기"는 탄소원자수 3 내지 12의 고리를 이루는 고리 화합물 중 고리를 이루는 원소가 2개 이상인 화합물이다. 이러한 헤테로고리기의 예로는 피페라진, 아제티딘 등일 수 있다. 상기 헤테로고리기는 치환된 형태일 수 있고, 예로서 메틸피페라진일 수 있다.

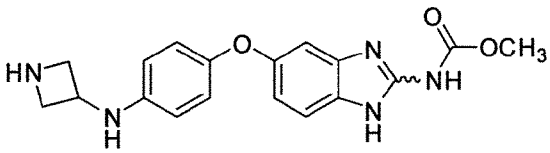
[49] 본 발명에 있어서, 상기 R_1은 보다 구체적으로, , , -F 또는 -H일 수 있다.

[50] 본 발명의 바람직한 구현예로서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것이 바람직하다:

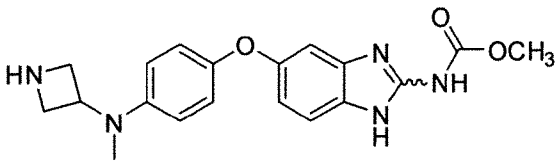
[51] [화학식 1-1]



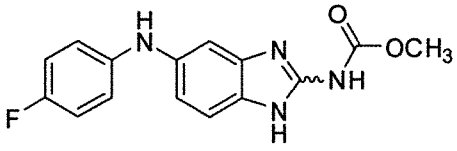
[52] [화학식 1-2]



[53] [화학식 1-3]

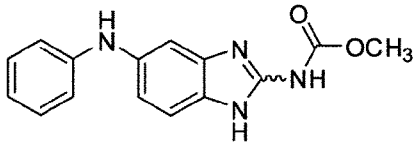


[54] [화학식 1-4]



및

[55] [화학식 1-5]



.

[56] 본 발명의 상기 벤즈이미다졸 유도체는 암 세포 특이적으로 활성화되어 튜불린 중합을 저해하고, 세포 사멸을 유도하는바, 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용

약학적 조성물로 이용될 수 있다.

[57] 또한, 본 발명은 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방, 치료, 및/또는 진단 방법을 제공할 수 있다.

[58] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 암의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[59] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[60] 본 발명에서, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.

[61] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은, 각각의 제형에 따라 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함할 수 있다.

[62] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 덱스트로오스 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 하나 이상의 혼합물일 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수도 있다. 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수도 있다. 더 나아가, 당분야의 적정한 방법으로, 또는 Remington's Pharmaceutical Science (Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수도 있다.

[63]

[64] 본 발명에서, 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산,

아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모니움 염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.

[65] 또한, 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[66] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 약학적으로 유효한 양으로 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키 지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[67] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여하여 암을 예방, 치료, 및/또는 진단할 수 있으며, 상기 암의 종류에는 제한이 없으나, 바람직하게는 산도가 정상세포보다 높고, 튜불린 중합 억제제에 의해 세포 독성이 저해되는 특성의 암일 수 있고, 그 비제한적인 예로서 유방암, 바람직하게는 삼중음성유방암 등이 있다.

[68] 본 발명에서 용어, "개체"는 암의 예방, 치료, 및/또는 진단이 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.

[69] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한 형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를들면 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제 (예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제,

흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

[70] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.

[71] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.

[72] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로로는 경구적으로 또는 정맥 내, 피하, 비강 내 또는 복강 내 등과 같은 비경구적으로 사람과 동물에게 투여될 수 있다. 경구 투여는 설하 적용도 포함한다. 비경구적 투여는 피하주사, 근육 내 주사 및 정맥 주사와 같은 주사법 및 점적법을 포함한다.

[73] 본 발명의 약학적 조성물에 있어서, 본 발명에 따른 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)이 장기간 투여되는 분할 치료 방법 (fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있으나, 통상적으로 성인을 기준으로 1회 투여시 100㎍ 내지 3,000㎎의 유효용량으로 하루에 수차례 반복 투여될 수 있다. 그러나 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 농도는 약의 투여 경로 및 치료 횟수뿐 만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설율 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정될 수 있다.

[74] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지는 않으며, 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분으로서 상기 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 공지된 항암제를 추가로 포함할 수 있고, 이들 질환의 치료를 위해 공지된 다른 치료와 병용될 수 있다.

[75]

[76] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[77] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서

사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[78]

[79] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[80]

[81] 실시예 1. 벤즈이미다졸 유도체의 제조

[82] 모든 화학 시약은 상업적으로 이용 가능한 것을 사용하였다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III 400 MHz 및 Bruker Fourier 300 MHz에서 기록되었으며 TMS는 내부 표준으로 사용되었다.

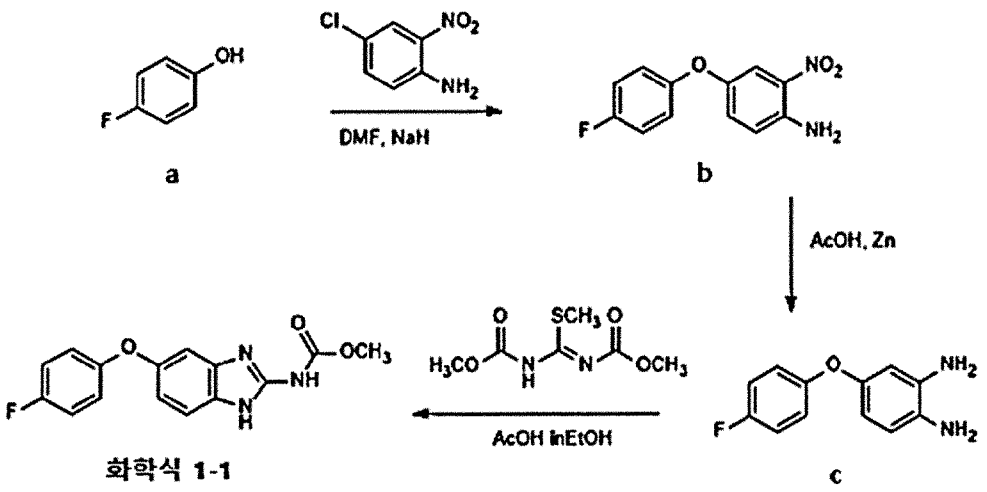
[83] LCMS는 ES (+) 또는 (-) 이온화 모드에서 작동하는 Agilent LC/MSD 1200 시리즈 (컬럼 : ODS 2000 (50 X 4.6 mm, 5 μm))의 quadrupole Mass Spectromete에서 촬영되었음; T = 30 ℃ 유속 = 1.5 mL / min; 검출된 파장 : 214 nm.

[84]

[85] **화학식 1-1의 합성**

[86] 화학식 1-1의 벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 1에 나타내었다.

[87] [반응식 1]



[88]

[89] 5-(4-fluorophenoxy)-2-nitrobenzeneamine의 합성

[90] 4-Fluorophenol(20 g, 0.178 mole)을 160 mL에 용해한 후 ice-bath하에서 60 %-NaH(7.86 g, 0.196 mole)를 천천히 투입한다. 1 시간 상온 교반 후 5-Chloro-2-nitroaniline (30.78 g, 0.178 mole)을 30 mL에 용해시킨 후 천천히 첨가한다. 이후 2 시간 동안 가열환류 한다. 이후 TLC로 반응 종결을 확인한 후 반응액은 ice-water 500 mL에 천천히 적가한다. 이후 침전물을 여과한 후 filter cake를 다시 Ethlyl acetate 600 mL에 녹인 후 무수 $MgSO_4$로 건조하여 여과 및 감압증류를 하여 노란색 고체인 5-(4-fluorophenoxy)-2-nitrobenzeneamine (42.49 g)를 수득하였다.

[91] yield 96%, R_f: 0.29 (EtOAc/n-Hexane, 1:4)

[92] ^{1}H NMR (400 MHz. $CDCl_3$, δ, ppm): 6.15(br s, 2H, -NH_2), 6.33~8.13(m, 7H, ArH)

[93]

[94] 4-(4-fluorophenoxy)benzene-1,2-diamine의 합성

[95] 5-(4-Fluorophenoxy)-2-nitrobenzeneamine (40.17 g, 0.1618 mole)을 Acetic acid 800 mL에 녹인 후 ice-bath하에서 Zn (74 g, 1.133 mole)을 천천히 첨가한다. 이후 10시간 상온에서 교반한 후 TLC로 반응 종결을 확인한 후 여과를 한다. 여액을 감압 증류하고, 5M-NaOH용액으로 pH를 8로 보정한 후 Ethyl acetate 600 mL로 추출한다. 이후 무수 $MgSO_4$로 건조한 후 여과 및 감압증류 하여 진한 갈색 액체를 얻은 후 이를 컬럼하여 갈색 액체인 4-(4-fluorophenoxy)benzene-1,2-diamine (17.34 g)을 수득하였다.

[96] yield 49%, Melting Point: liquid, R_f: 0.33 (EtOAc/n-Hexane, 1:1)

[97] ^{1}H NMR (400 MHz. $CDCl_3$, δ, ppm): 3.43(brs, 4H, -NH_2), 6.36~7.02(m, 7H, ArH)

[98]

[99] 1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea의 합성

[100] S-methylisothiourea sulfate (50 g, 0.1796 mole)를 정제수 300 mL에 넣고 0 ℃로 냉각한다. 이후 methyl chloroformate (78 g, 0.8262 mole)를 천천히 적가한 후 교반한다. 4 시간 동안 동일 온도에서 교반하며, 수시로 pH를 확인하여 25%-NaOH용액으로 pH를 8~9로 보정하여 준다. TLC로 반응이 종결되면 흰색의 고체들이 생성이 되며, 이들을 여과하여 50 ℃ 진공 건조 하에서 건조하여 흰색고체인 1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea (31.12 g)를 수득하였다.

[101] yield 84%, R_f: 0.24 (EtOAc/n-Hexane, 1:4)

[102] ^{1}H NMR (400 MHz. $CDCl_3$, δ, ppm): 2.43(s, 3H, S-CH_3), 3.80(s, 3H, -OCH_3), 3.83(s, 3H, -OCH_3), 11.85(brs, 1H, -NH)

[103]

[104] Methyl 5-(4-fluorophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-ylcarbamate의 합성

[105] 4-(4-fluorophenoxy)benzene-1,2-diamine (1.0 g, 4.58 mmole)과 1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea (2.45 g, 11.91 mmole)을 5%-AcOH in Ethanol 10 mL에 녹인 후 5 시간 가열 환류 하였다. TLC로 반응 종결한 후 상온으로 냉각하여 생성된 침전물을 여과하였다. 여과시 MeOH로 충분히

세척하여 50 ℃ 진공 건조하여 흰색 고체인 Methyl 5-(4-fluorophenoxy)-1H-benzo[d] -imidazol-2-ylcarbamate (화학식 1-1, 1.02 g)수득하였다.

[106] yield 77%, Melting Point: 266 ℃, R_f: 0.23 (EtOAc/n-Hexane, 1:1)

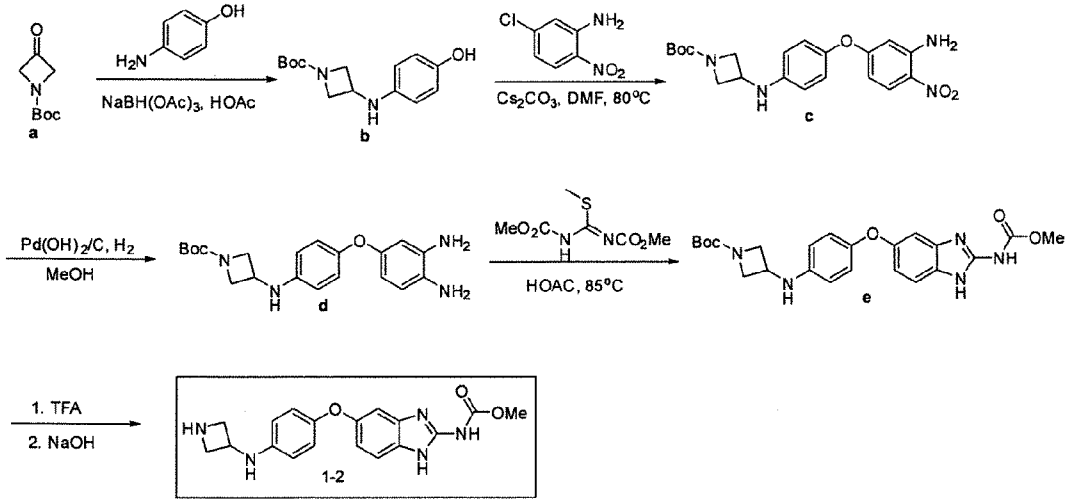
[107] ^{1}H NMR (400 MHz. $CDCl_3$, δ, ppm): 3.75(s, 3H, -OCH_3), 6.78~7.40(m, 7H, ArH), 11.61(brs, 2H, (-$NH)_2$)

[108]

[109] **화학식 1-2의 합성**

[110] 화학식 1-2의 벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 2에 나타내었다.

[111] [반응식 2]



[112]

[113] <u>tert-butyl 3-((4-Hydroxyphenyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성</u>

[114] THF(200 mL) 중의 tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate(5.00 g, 45.9 mmol)의 용액에 4-아미노페놀 (6.54 g, 38.2 mmol) 및 AcOH (2.75 g, 45.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.0 시간 동안 교반하였다. Sodium triacetoxyborohydride (16.2 g, 91.8 mmol)를 혼합물에 부분적으로 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액에 붓고 EA (100 mL * 3)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 (PE / EA = 5 : 1)으로 정제하여 미색오일인 8.90 g의 tert-butyl 3-((4-Hydroxyphenyl)amino)azetidine-1-carboxylate을 얻었다(수율 88 %).

[115] MS Calcd. : 264; MS Found : 265 [M+H] +. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 6.75-6.71 (m, 2H), 6.44-6.40 (m, 2H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[116]

[117] <u>tert-butyl 3-((4-(3-Amino-4-nitrophenoxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성</u>

[118] DMSO (100 mL)에 녹인 tert-butyl 3-((4-Hydroxyphenyl)amino)azetidine-1-carboxylate (8.25 g, 31.2 mmol) 용액에 5-chloro-2-nitroaniline (5.38 g, 31.2 mmol) 및 K_2CO_3 (12.9 g, 93.6 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 90 ℃에서 48 시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고 EA (200 mL * 3)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조하고 농축하고 실리카겔 컬럼 (PE/EA = 5:1)으로 정제하여 오렌지색 고체로서 4.00 g의 tert-butyl 3-((4-(3-Amino-4-nitrophenoxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate을 얻었다(32 %, 수율). MS Calcd.:400; MS Found: 401 [M+H]+.

[119]

[120] tert-butyl 3-((4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성

[121] THF/MeOH (10 mL/15 mL) 중의 tert-butyl 3-((4-(3-Amino-4-nitrophenoxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate (1.00 g, 2.50 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (1 atm)하에 45 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 925 mg의 갈색 오일의 tert-butyl 3-((4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate를 얻었다(90 % 수율).

[122] MS Calcd.:370; MS Found: 371 [M+H]+.

[123]

[124] tert-butyl 3-((4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d] imidazol-5-yl)oxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성

[125] AcOH(20 mL) 중의 화합물 tert-butyl 3-((4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate (925 mg, 2.50 mmol)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura(566 mg, 2.75 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 30 분 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 AcOH를 증발시키고 20 mL의 H_2O를 첨가하고 EA (50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 고체를 EA로 분쇄하여 550 mg의 밝은 회색 고체의 tert-butyl 3-((4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d] imidazol-5-yl)oxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate를 얻었다 (수율 49 %).

[126] MS Calcd.:453; MS Found: 454 [M+H]+.

[127]

[128] methyl (5-(4-(azetidin-3-ylamino)phenoxy)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)carbamate 의 합성

[129] DMF (6 mL) 중의 tert-butyl 3-((4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d] imidazol-5-yl)oxy)phenyl)amino)azetidine-1-carboxylate (450 mg, 1.00 mmol)의 용액에 TFA (16 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 TFA를 제거하고 10 % NaOH 수용액으로 중화시켰다.

혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 120 mg의 methyl (5-(4-(azetidin-3-ylamino)phenoxy)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)carbamate (화학식 1-2)를 회백색 고체 (34 % 수율)로 얻었다.

[130] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.98 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.72-3.69 (m, 5H), 3.42-3.34 (m, 2H).

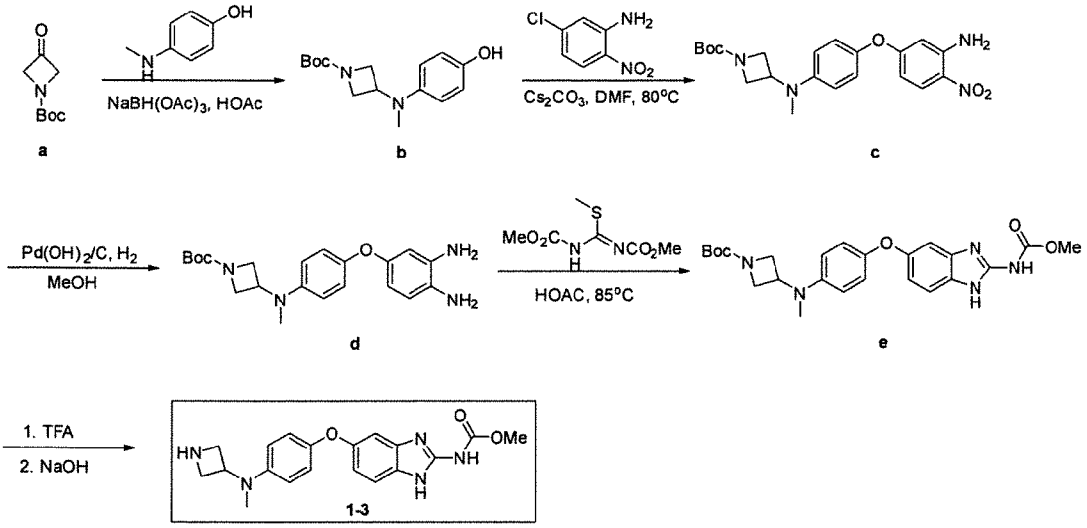
[131] LCMS [이동상 : 98 % 물 (0.1 % TFA) 및 5 % CH_3CN - 40 % 물 (0.1 % TFA) 및 60 % CH_3CN 6.0 분, 최종적으로 이들 조건 하에서 0.5 분], 순도는 95 %, Rt = 2.873 분; MS Calcd.:353; MS Found: 354 $[M+H]^+$.

[132]

[133] **화학식 1-3의 합성**

[134] 화학식 1-3의 벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 3에 나타내었다.

[135] [반응식 3]



[136]

[137] <u>*tert*-butyl 3-((4-hydroxyphenyl)(methyl)amino) azetidine-1-carboxylate의 합성</u>

[138] THF (100 mL) 중의 tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (10.0 g, 48.0 mmol)의 용액에 4-(methylamino)phenol (6.84 g, 40.0 mmol) 및 AcOH (4.20 g, 70.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. Sodium triacetoxyborohydride(17.0 g, 80.0 mmol)를 혼합물에 나누어 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 $NaHCO_3$ 수성에 붓고 EA (100 mL * 3)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조하고 농축하고 역 컬럼 (CH_3CN/H_2O)으로 정제하여 13.0 g의 tert-butyl 3-((4-hydroxyphenyl)(methyl)amino) azetidine-1-carboxylate를 황색 고체로 얻었다.

[139] MS Calcd.: 278; MS Found: 279 $[M+H]^+$.

[140]

[141] *tert*-butyl 3-((4-(3-amino-4-nitrophenoxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성

[142] DMSO (200 mL) 중의 tert-butyl 3-((4-hydroxyphenyl)(methyl)amino) azetidine-1-carboxylate (13.0 g, 47.0 mmol)의 용액에 5-chloro-2-nitroaniline (8.10 g, 47.0 mmol) 및 Cs_2CO_3 (22.8 g, 70.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 물 (800 mL)에 붓고 EA (400 mL * 3)로 추출하여, Na_2SO_4로 건조하고 농축한 후 역컬럼 (CH_3CN/H_2O)으로 정제하여 붉은 오일 형태로 11.0 g의 *tert*-butyl 3-((4-(3-amino-4-nitrophenoxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate을 얻었다.

[143] MS Calcd.:414; MS Found: 415 $[M+H]^+$.

[144]

[145] *tert*-butyl 3-((4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성

[146] MeOH(50 mL) 중의 *tert*-butyl 3-((4-(3-amino-4-nitrophenoxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate (2.50 g, 6.00 mmol)의 용액에 Pd $(OH)_2/C$ (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2(1 atm)하에 30 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 2.20 g의 tert-butyl 3-((4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate를 황색 오일 형태로 얻었다.

[147] MS Calcd.: 384; MS Found: 385 $[M+H]^+$.

[148]

[149] tert-butyl 3-((4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate의 합성

[150] AcOH (40 mL) 중의 tert-butyl 3-((4-(3,4-diaminophenoxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate (2.20 g, 5.70 mmol)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura (1.30 g, 5.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 AcOH를 제거하고 EA (50 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켰다. 고체를 prep-HPLC로 정제하여 회백색 고체로서 1.10 g의 tert-butyl 3-((4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate를 얻었다 (41 % 수율).

[151] MS Calcd.: 467; MS Found: 468 $[M+H]^+$.

[152]

[153] methyl (5-(4-(azetidin-3-yl(methyl)amino)phenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate의 합성

[154] DCM (10 mL) 중의 tert-butyl 3-((4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)(methyl)amino)azetidine-1-carboxylate (350 mg, 0.750 mmol)의 용액에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 35 분 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후, TFA를 제거하고 TEA를 첨가하였다. 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 90.0 mg의 methyl (5-(4-(azetidin-3-yl(methyl)amino)phenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-3)을 백색 고체로 얻었다(수율 32 %).

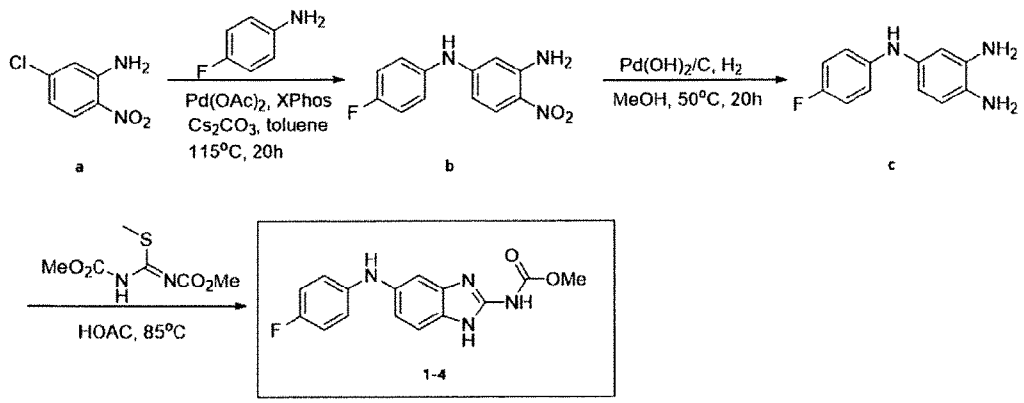
[155] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.35-7.33(m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 3H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 3H), 2.76 (s, 3H). LCMS [이동상 : 90 % 물 (0.1% TFA) 및 10% CH_3CN - 50% 물 (0.1 % TFA) 및 50% CH_3CN 6.0 분, 최종적으로 이들 조건 하에서 0.5 분.], 순도는 98 %, Rt = 2.876 분; MS Calcd.:367; MS Found: 368 $[M+H]^+$.

[156]

[157] **화학식 1-4의 합성**

[158] 화학식 1-4의 벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 4에 나타내었다.

[159] [반응식 4]



[160]

[161] N1-(4-fluorophenyl)-4-nitrobenzene-1,3-diamine의 합성

[162] 5-chloro-2-nitroaniline(3.00 g, 17.3 mmol), 4-fluoroaniline (2.30 g, 20.7 mmol), 톨루엔 (100 mL) 중의 Cs_2CO_3 (10.1 g, 31 mmol) 용액에 $Pd(OAc)_2$ (100 mg) 및 Xphos (600 mg)를 첨가하였고, 혼합물을 115 ℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 농축하고, 실리카겔 컬럼 (PE/EA=20:1~5:1~2:1)으로 정제하여 2.00 g의 N1-(4-fluorophenyl)-4-nitrobenzene-1,3-diamine 2.00 g을 노란색 고체 형태로

얻었다 (46 % 수율).

[163] MS Calcd.: 247; MS Found: 248 $[M+H]^+$.

[164]

[165] N4-(4-fluorophenyl)benzene-1,2,4-triamine의 합성

[166] THF/MeOH (20 mL/20 mL) 중의 N1-(4-fluorophenyl)-4-nitrobenzene-1,3-diamine (2.00 g, 8.1 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (0.40 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (1 atm)하에 20 시간 동안 50 ℃에서 교반 하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 1.80 g의 N4-(4-fluorophenyl)benzene-1,2,4-triamine을 흑색 오일 (90 % 수율)로 얻었다.

[167] MS Calcd.: 217; MS Found: 218 $[M+H]^+$.

[168]

[169] methyl (6-((4-fluorophenyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate의 합성

[170] AcOH (30 mL) 중의 N4-(4-fluorophenyl)benzene-1,2,4-triamine (1.80 g, 8.1 mmol)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura (3.30 g, 16.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃에서 1 시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 여과하고 케이크를 $DMSO/H_2O/Na_2CO_3$로 분쇄하여 300 mg의 methyl (6-((4-fluorophenyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate (화학식 1-4)를 밝은 회색 고체 (90 % 수율)로 얻었다.

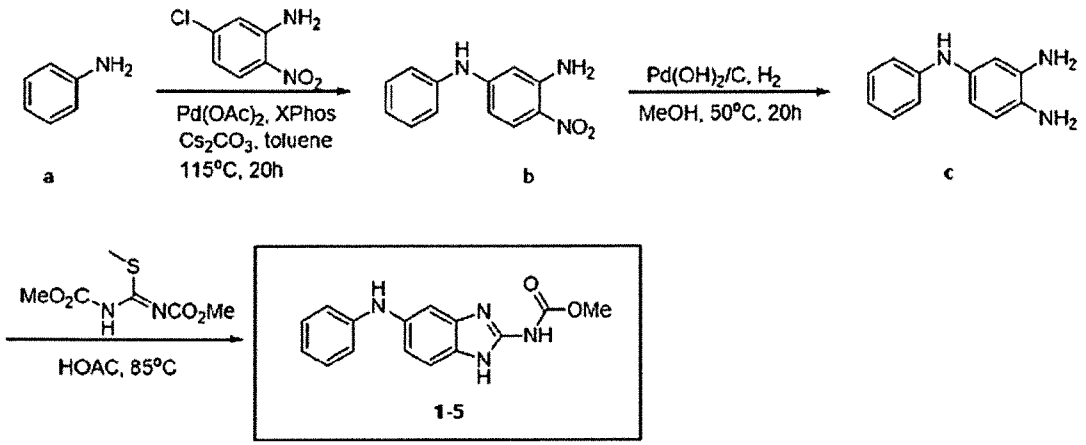
[171] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.98 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 3.72-3.69 (m, 5H), 3.42-3.34 (m, 2H). LCMS [이동상 : 70 % 물 (0.02 % NH_4HCO_3) 및 30 % CH_3CN - 40 % 물 (0.02 % NH_4HCO_3) 및 60 % CH_3CN 6.0 분에, 최종적으로 이들 조건 하에서 0.5 분], 순도는 94 %, Rt = 2.393 분; MS Calcd.:300; MS Found: 301 $[M+H]^+$.

[172]

[173] **화학식 1-5의 합성**

[174] 화학식 1-5의 벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 5에 나타내었다.

[175] [반응식 5]



[176]

[177] 4-nitro-N1-phenylbenzene-1,3-diamine의 합성

[178] 아닐린 (1.90 g, 20.8 mmol), 5-chloro-2-nitroaniline (3.00 g, 17.3 mmol), 톨루엔 (100 mL) 중의 Cs_2CO_3 (11.0 g, 34.6 mmol) 용액에 $Pd(OAc)_2$ (100 mg) 및 Xphos (600 mg)을 첨가하고, 혼합물을 115 ℃에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 농축하여 실리카겔 컬럼 (PE/EA = 20:1~5:1~2:1)으로 정제하여 2.00 g의 4-nitro-N1-phenylbenzene-1,3-diamine을 황색 고체 형태로 얻었다(수율 50 %).

[179] MS Calcd.: 229; MS Found: 230 $[M+H]^+$.

[180]

[181] N4-phenylbenzene-1,2,4-triamine의 합성

[182] THF/MeOH (20 mL/20 mL) 중의 4-nitro-N1-phenylbenzene-1,3-diamine (2.00 g, 8.7 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$ (0.40 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (1 atm)하에 20 시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 1.80 g의 N4-phenylbenzene-1,2,4-triamine을 흑색 오일로 얻었다 (90 % 수율).

[183] MS Calcd.: 199; MS Found: 200 $[M+H]^+$.

[184]

[185] methyl (6-(phenylamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate의 합성

[186] AcOH (30 mL) 중의 N4-phenylbenzene-1,2,4-triamine (1.80 g, 8.7 mmol)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura (2.15 g, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 $DMF/H_2O/Na_2CO_3$로 분쇄하여 methyl (6-(phenylamino)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate (화학식 1-5) 700 mg을 밝은 회색 고체로 얻었다(29 % 수율).

[187] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.74, (bs, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.96 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.70-6.67 (m,

1H), 3.69 (s, 3H). LCMS [이동상 : 80 % 물 (0.02 % NH_4HCO_3) 및 20 % CH_3CN - 30 % 물 (0.02 % NH_4HCO_3) 및 70 % CH_3CN에서 6.0 분, 최종적으로 이들 조건 하에서 0.5 분], 순도는 98 %, Rt = 3.179 분; MS Calcd.:282; MS Found: 283 $[M+H]^+$.

[188]

[189] 실시예 2. 유방암 세포주에서 벤즈이미다졸 유도체의 세포 생존율 측정

[190] 인간 삼중음성유방암(triple-negative breast cancer, TNBC) 세포주인 MDA-MB-231 (Cell seeding numbers: 1(M231) x 10^4 cells / wells (confluency ≧ 25%) 및 HER2 양성 유방암(HER2 positive breast cancer, HER2+ BC) 세포주인 JIMT-1(Cell seeding numbers: 1.2(JIMT) x 10^4 cells / wells (confluency ≧ 25%))를 실험에 사용하였다.

[191] 상기 세포주들은 각각 10% fetal bovine serum (FBS), streptomycin-penicillin (100 U/ml) 및 Fungizone (0.625 ㎍/ml)을 함유하는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)에서 5% CO_2, 37 ℃ 환경으로 배양하였다.

[192] 상기 MDA-MB-231 및 JIMT-1에서 화학식 1-1, 1-2, 1-4 및 1-5의 벤즈이미다졸 유도체를 각각 0, 0.5, 1, 5 μM의 다양한 농도로 72 시간 동안 처리한 후, MTS assay기법으로 세포생존율을 측정하였다. MTS assay는 96 well plate에 24시간 동안 세포를 부착시킨 후, 상기 벤즈이미다졸 유도체를 72시간 동안 처리하여, MTS(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H -tetrazolium)로 4시간 동안 발색한 뒤, Spectramax Plus384 microplate analyzer를 이용하여 490 nm에서 흡광도로 측정하였다.

[193] 측정한 결과를 도 1 및 2에 나타내었다. 도 1은 MDA-MB-231에 대한 세포생존율을 확인한 것이고, 도 2는 JIMT-1에 대한 세포생존율을 확인한 것이다.

[194] 그 결과 MDA-MB-231 및 JIMT-1에서 상기 벤즈이미다졸 유도체들은 농도 의존적으로 세포생존율을 저해하는 것이 확인되었다. 상기 결과로부터 본 발명의 벤즈이미다졸 유도체에 Trastuzumab resistant을 갖는 암세포의 생존 저해 효과가 있는 것이 확인되었다.

[195]

[196] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[197] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

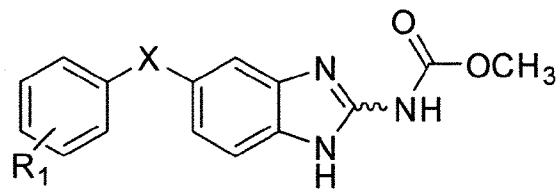
산업상 이용가능성

[198] 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 유도체를 유효성분으로 포함하는 암 예방 또는 치료용 조성물 등에 관한 것으로서, 본 발명의 벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜불린 중합(tubulin polymerization)을 저해하며, 개체에 투여 시 암 세포 주기를 차단하고 세포사멸을 유도함으로써 세포 독성을 나타내는바, 암의 예방 또는 치료, 바람직하게는 삼중음성유방암의 예방 또는 치료분야에서 유용하게 이용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 [화학식 1]로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]

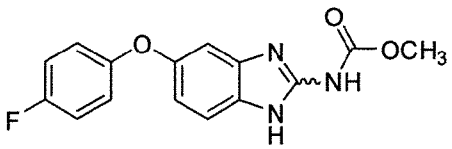


상기 화학식 1에서,
X는 산소 또는 질소이고,
R_1은 치환 또는 비치환된 아민기, 치환 또는 비치환된 알콕시기, 할로겐 또는 수소임.

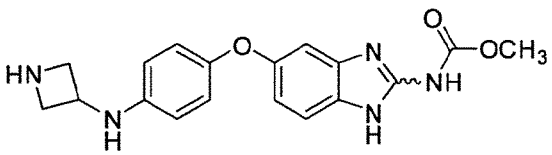
[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 1]에서, 치환된 아민기 또는 치환된 알콕시기는 C_1 내지 C_{12}의 사슬형 또는 고리형 알킬기 또는 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_{12}의 헤테로고리기로 치환된 것을 특징으로 하는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 1] 로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

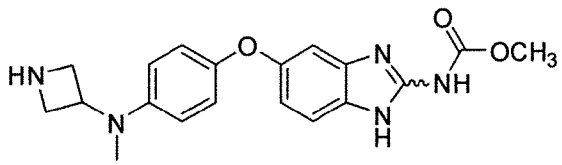
[화학식 1-1]



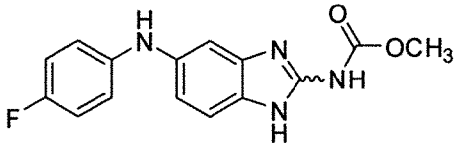
[화학식 1-2]



[화학식 1-3]

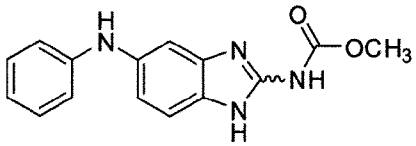


[화학식 1-4]



및

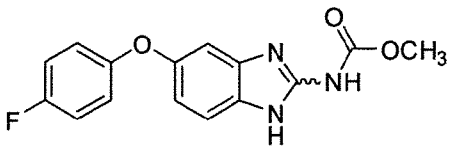
[화학식 1-5]



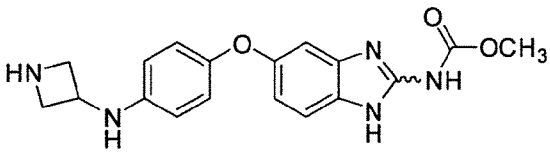
.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 [화학식 1]로 표시되는 벤즈이미다졸 유도체는 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는
벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

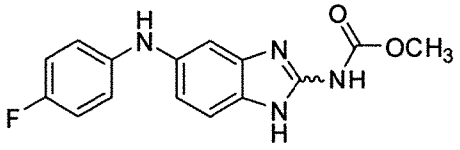
[화학식 1-1]



[화학식 1-2]

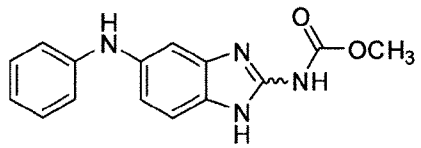


[화학식 1-4]



및

[화학식 1-5]



.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 벤즈이미다졸 유도체는 튜불린 중합(tubulin polymerization)을 저해하는 것을 특징으로 하는 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 벤즈이미다졸 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 포함하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 암 세포 주기를 중지(cell cycle arrest)시켜 세포사멸(apoptosis)을 유도하는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 암은 유방암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 9] 제6항에 있어서,
상기 암은 삼중음성유방암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

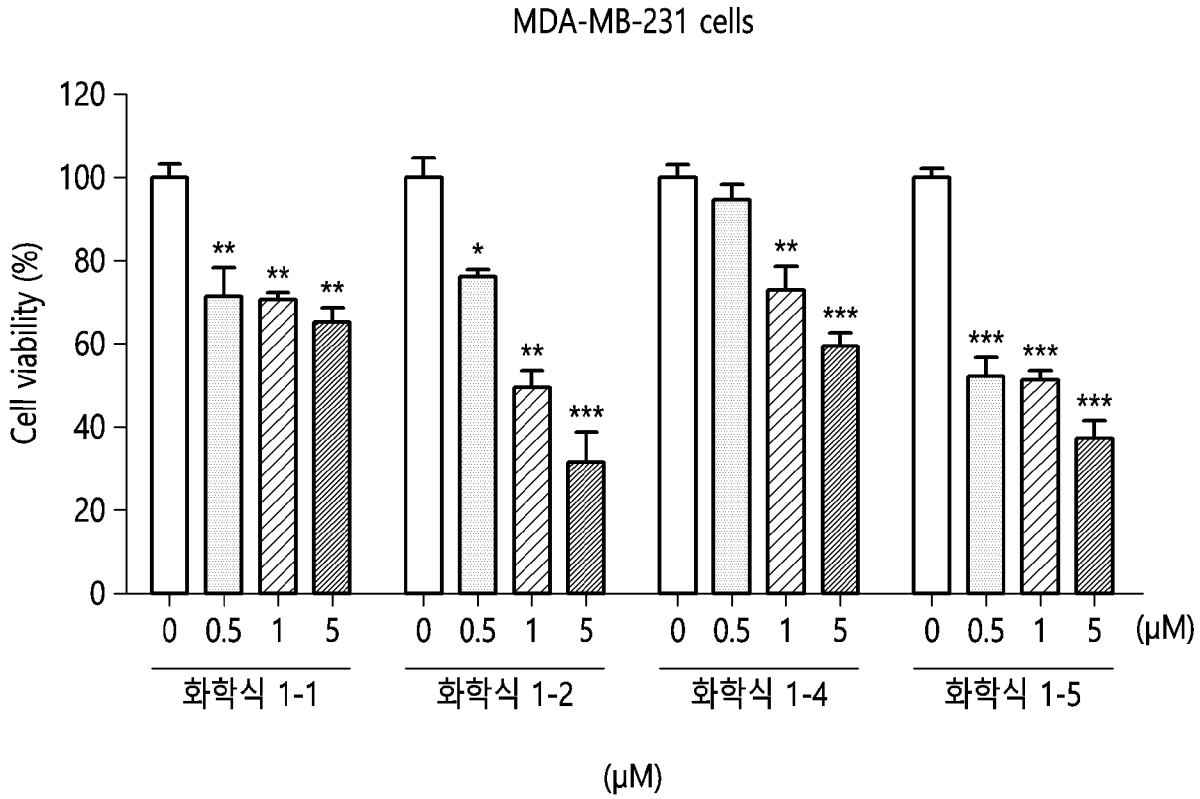
[청구항 10] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 벤즈이미다졸 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암 예방 또는 치료방법.

[청구항 11] 제10항에 있어서,
상기 벤즈이미다졸 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암 세포 주기를 중지시켜 세포사멸을 유도하는 것을 특징으로 하는, 암 예방 또는 치료방법.

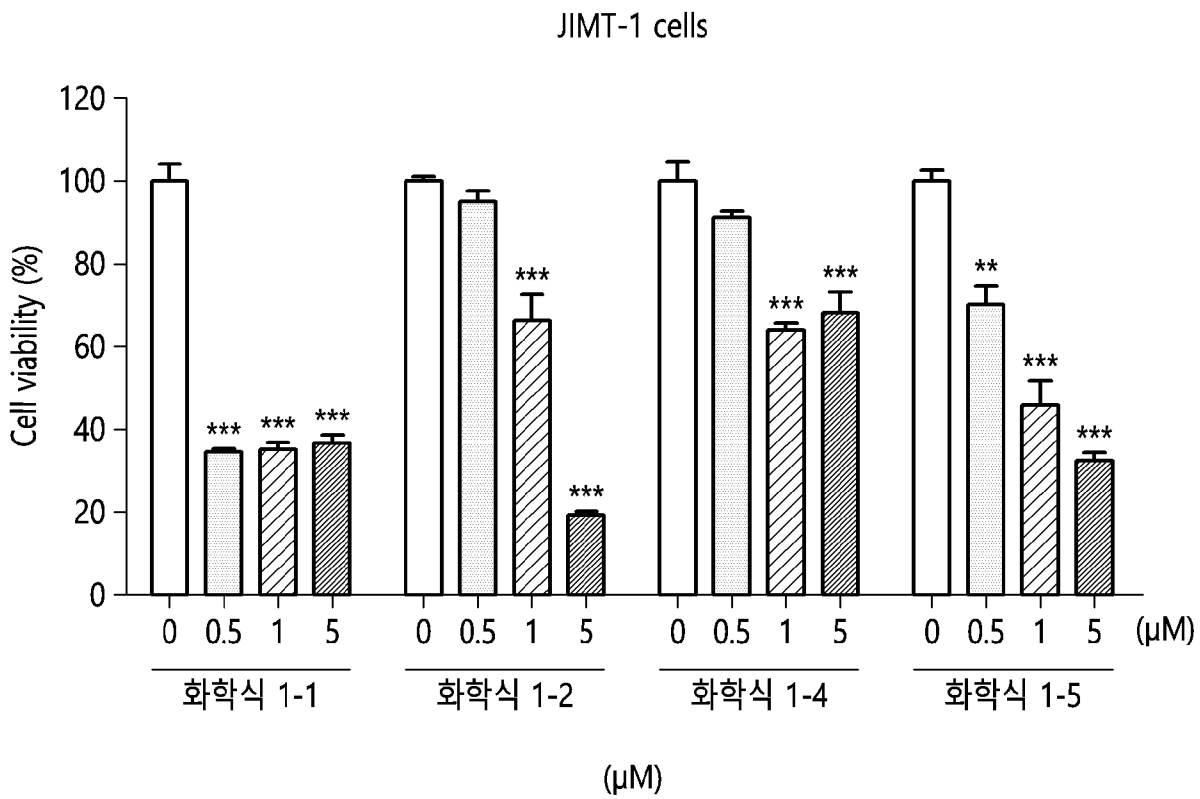
[청구항 12] 제10항에 있어서,
상기 암은 유방암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료방법.

[청구항 13] 제10항에 있어서,
상기 암은 삼중음성유방암인 것을 특징으로 하는 암 예방 또는 치료방법.

[도1]


MDA-MB-231 cells
Cell viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
0 0.5 1 5 0 0.5 1 5 0 0.5 1 5 0 0.5 1 5 (μM)
화학식 1-1
화학식 1-2
화학식 1-4
화학식 1-5
(μM)

[도2]


JIMT-1 cells
Cell viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
0 0.5 1 5 0 0.5 1 5 0 0.5 1 5 0 0.5 1 5 (μM)
화학식 1-1
화학식 1-2
화학식 1-4
화학식 1-5
(μM)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/014475

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4184(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/4184(2006.01); A61K 31/357(2006.01); A61K 31/517(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61P 35/00(2006.01)

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: 벤즈이미다졸(benzimidazole), 플루벤다졸(flubendazole), 메벤다졸(mebendazole), 유방암(breast cancer), 상중음성유방암(triple-negative breast cancer), 튜불린 중합(tubulin polymerization)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OH, E. et al. Flubendazole elicits anti-metastatic effects in triple-negative breast cancer via STAT3 inhibition. International Journal of Cancer. 2018, vol. 143, pp. 1978-1993. See abstract, pages 1982-1992 and Figures 1-7.	1-9
X	KIM, Yoon-Jae et al. An anthelmintic drug, flubendazole, exerts antitumor effects in triple-negative breast cancer via targeting cancer stem-like properties. AACR Annual Meeting 2019. Abstract 703. See entire document.	1-9
X	US 2019-0175560 A1 (SHEPHERD THERAPEUTICS, INC.) 13 June 2019 (2019-06-13) See paragraphs [0085], [0097] and [0356] and claims 1, 4, 5 and 20.	1-9
X	US 2018-0021310 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 25 January 2018 (2018-01-25) See claims 1 and 25.	1-9
A	CN 105142631 A (BIOCOPEA LTD.) 09 December 2015 (2015-12-09) See entire document.	1-9

☑ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
24 January 2022	**24 January 2022**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CHOI, H. S. et al. Anticancer Effect of Benzimidazole Derivatives, Especially Mebendazole, on Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) and Radiotherapy-Resistant TNBC In Vivo and In Vitro. Molecules. 2021, vol. 26, 5118, inner pp. 1-15 (published: 24 August 2021). See abstract, inner pages 3-15 and Figures 1-7.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/014475

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.: **10-13**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 10-13 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2021/014475

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2019-0175560 A1	13 June 2019	WO 2019-109074 A1	06 June 2019
US 2018-0021310 A1	25 January 2018	CN 107635547 A	26 January 2018
		CN 107635547 B	25 June 2021
		EP 3253384 A2	13 December 2017
		EP 3253384 B1	15 December 2021
		IL 253854 A	25 March 2021
		IL 253854 D0	28 September 2017
		JP 2018-504440 A	15 February 2018
		JP 6796586 B2	09 December 2020
		US 1110079 B2	07 September 2021
		US 2021-369679 A1	02 December 2021
		WO 2016-127168 A2	11 August 2016
		WO 2016-127168 A3	06 October 2016
CN 105142631 A	09 December 2015	AU 2014-204733 A1	20 August 2015
		AU 2014-204733 A1	17 July 2014
		AU 2014-204733 B2	08 September 2016
		AU 2016-219596 A1	08 September 2016
		AU 2016-219596 B2	01 March 2018
		CA 2898113 A1	17 July 2014
		EP 2943193 A2	18 November 2015
		JP 2016-504402 A	12 February 2016
		JP 6513576 B2	15 May 2019
		US 10188668 B2	29 January 2019
		US 1026956 B2	08 June 2021
		US 2014-0199296 A1	17 July 2014
		US 2017-189425 A1	06 July 2017
		US 2018-271883 A1	27 September 2018
		US 2021-252024 A1	19 August 2021
		US 9622982 B2	18 April 2017
		WO 2014-108571 A2	17 July 2014
		WO 2014-108571 A3	04 September 2014
		ZA 201505735 B	25 May 2016

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/014475

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/4184(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/4184(2006.01); A61K 31/357(2006.01); A61K 31/517(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61P 35/00(2006.01)

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: 벤즈이미다졸(benzimidazole), 플루벤다졸(flubendazole), 메벤다졸(mebendazole), 유방암(breast cancer), 상중음성유방암(triple-negative breast cancer), 튜불린 중합(tubulin polymerization)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	OH, E. 등, Flubendazole elicits anti-metastatic effects in triple-negative breast cancer via STAT3 inhibition, International Journal of Cancer, 2018년, 143권, 페이지 1978-1993 초록, 페이지 1982-1992 및 Fig. 1-7	1-9
X	KIM, YOON-JAE 등, An anthelmintic drug, flubendazole, exerts antitumor effects in triple-negative breast cancer via targeting cancer stem-like properties, AACR Annual Meeting 2019, Abstract 703 전문	1-9
X	US 2019-0175560 A1 (SHEPHERD THERAPEUTICS, INC.) 2019.06.13 단락 [0085], [0097], [0356] 및 청구항 1, 4, 5, 20	1-9
X	US 2018-0021310 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2018.01.25 청구항 1, 25	1-9
A	CN 105142631 A (BIOCOPEA LTD.) 2015.12.09 문헌 전체	1-9

☑ 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
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 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	국제조사보고서 발송일
2022년01월24일(24.01.2022)	**2022년01월24일(24.01.2022)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

허주형

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호

PCT/KR2021/014475

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	CHOI, H. S. 등, Anticancer Effect of Benzimidazole Derivatives, Especially Mebendazole, on Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) and Radiotherapy-Resistant TNBC In Vivo and In Vitro, Molecules, 2021년, 26권, 5118, 내부페이지 1-15 (공개: 2021.08.24) 초록, 내부페이지 3-15 및 Fig. 1-7	1-9

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/014475

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: **10-13**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 10-13은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).

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.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2021/014475

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2019-0175560 A1	2019/06/13	WO 2019-109074 A1	2019/06/06
US 2018-0021310 A1	2018/01/25	CN 107635547 A	2018/01/26
		CN 107635547 B	2021/06/25
		EP 3253384 A2	2017/12/13
		EP 3253384 B1	2021/12/15
		IL 253854 A	2021/03/25
		IL 253854 D0	2017/09/28
		JP 2018-504440 A	2018/02/15
		JP 6796586 B2	2020/12/09
		US 1110079 B2	2021/09/07
		US 2021-369679 A1	2021/12/02
		WO 2016-127168 A2	2016/08/11
		WO 2016-127168 A3	2016/10/06
CN 105142631 A	2015/12/09	AU 2014-204733 A1	2015/08/20
		AU 2014-204733 A1	2014/07/17
		AU 2014-204733 B2	2016/09/08
		AU 2016-219596 A1	2016/09/08
		AU 2016-219596 B2	2018/03/01
		CA 2898113 A1	2014/07/17
		EP 2943193 A2	2015/11/18
		JP 2016-504402 A	2016/02/12
		JP 6513576 B2	2019/05/15
		US 10188668 B2	2019/01/29
		US 1026956 B2	2021/06/08
		US 2014-0199296 A1	2014/07/17
		US 2017-189425 A1	2017/07/06
		US 2018-271883 A1	2018/09/27
		US 2021-252024 A1	2021/08/19
		US 9622982 B2	2017/04/18
		WO 2014-108571 A2	2014/07/17
		WO 2014-108571 A3	2014/09/04
		ZA 201505735 B	2016/05/25