(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2025 년 5 월 30 일 (30.05.2025)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2025/110557 A1

(51) 국제특허분류:
C07H 19/167 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07H 19/173 (2006.01) *A23L 33/13* (2016.01)
A61K 31/7076 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/017120

(22) 국제출원일: 2024 년 11 월 4 일 (04.11.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2023-0162538 2023 년 11 월 21 일 (21.11.2023) KR

(71) 출원인: 한국화학연구원 (**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY**) [KR/KR]; 34114 대전광역시 유성구 가정로 141 (KR). 울산대학교 산학협력단 (**UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION**) [KR/KR]; 44610 울산광역시 남구 대학로 93 (KR).

(72) 발명자: 박성준 (**PARK, Seong Jun**); 34114 대전광역시 유성구 가정로 141 (KR). 임환정 (**LIM, Hwan Jung**); 34114 대전광역시 유성구 가정로 141 (KR). 현지영 (**HYUN, Ji Young**); 34114 대전광역시 유성구 가정로 141 (KR). 이창환 (**LEE, Chang Whan**); 06636 서울특별시 서초구 서초대로64길 83 (서초동, 월드메르디앙)101동 502호 (KR).

(74) 대리인: 김영호 (**KIM, Young Ho**); 06142 서울특별시 강남구 테헤란로37길 7, 3층 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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.

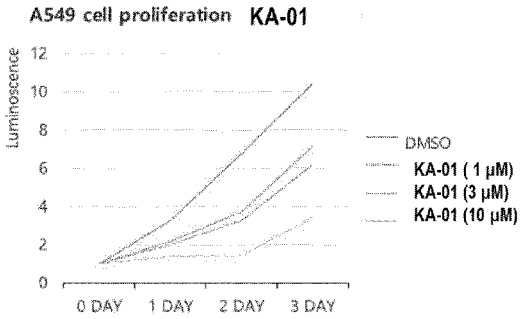
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL,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

WO 2025/110557 A1

(54) Title: COMPOUND DERIVATIVE FOR INHIBITING USE1 ACTIVITY, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CANCER, COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: USE1 활성을 억제하는 화합물 유도체, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a compound for inhibiting the activity of UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1 (USE1), and a pharmaceutical composition for preventing or treating cancer, comprising same. The compound according to the present invention, which has an aryl substituted basepair and oxycarbonylsulfamate as a basic structure, effectively inhibits the activity of USE1 so as to inhibit tumor growth, and thus can be used in the prevention and/or treatment of various cancers.

(57) 요약서: 본 발명은 USE1 (UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1) 활성을 억제하는 화합물, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 아릴기가 치환된 염기쌍 (aryl substituted basepair)과 옥시카보닐설파메이트(oxycarbonylsulfamate)를 기본 구조로 가져서, USE1 의 활성을 효과적으로 억제할 수 있는 효과를 가지고 있고, 이를 통해서 종양 성장을 억제할 수 있기 때문에 다양한 암 예방 및/또는 치료에 이용될 수 있다.

발명의 설명

발명의 명칭: USE1 활성을 억제하는 화합물 유도체, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 USE1 (UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1) 활성을 억제하는 화합물, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학 조성물에 대한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 USE1 의 활성 또는 발현을 억제해서, 종양 성장 억제 효과가 있기 때문에 다양한 암 예방 및/또는 치료에 이용될 수 있다.

배경기술

[2] 암(cancer)은 매년 전 세계적으로 1,000만 명의 새로운 환자가 발생하고 있는 주요 질병 중에 하나로, 우리나라의 경우 암으로 인한 사망률은 1위로 전체 사망자의 약 25.5 %를 차지하고 있다. 이러한 경향성은 계속 지속될 것으로 전망되고 있다. 특히, 폐암은 가장 흔한 악성 종양 중 하나이며 전 세계 암 사망률에서 중요한 역할을 한다.

[3] 암의 치료는 1960 년대 수술에 의한 치료를 시작으로 1970 년대 방사선 치료 기술을 거쳐 1980 년대부터 화학치료 요법이 중요한 치료법으로 사용되고 있다. 그러나 이러한 치료법들은 현재의 생존율과 삶의 질은 이러한 폐암 질환이 있는 환자에게는 여전히 불충분하다. 따라서, 신규한 치료 표적의 확인은 이들 종양 치료에 매우 필수적이다.

[4] 유비퀴틴-접합 효소 UBE2Z로도 알려진 USE1(UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1)은 E2 효소 패밀리의 구성원이다. USE1은 유비퀴틴과 티오에스테르 결합의 형성에 필요한 활성 부위 시스테인 잔기(active site cysteine residue)를 함유하는 E2 촉매 코어 도메인(E2 catalytic core domain)을 포함한다. 흥미롭게도 유비퀴틴 결합을 위해, USE1은 기존의 UBE1 E1 효소가 아니라 UBA6 유비퀴틴 활성화 효소와 특이적으로 반응한다. 최근 연구에서 폐암 환자의 단백질 수준을 분석한 결과, 주변 정상 조직보다 폐암 조직에서 USE1과 UBA6(Ubiquitin-like modifier activating enzyme 6)가 상승한 것으로 나타났다.

[5] 즉, USE1의 과발현(overexpression)은 세포와 동물 모두에서 암세포의 증식, 이동 및 침윤을 유의하게 증가시켰고, 폐암 세포에 USE1 수준의 감소는 이러한 영향을 역전시켰고, 이는 USE1이 암 치료를 위한 새로운 타겟임을 시사한다.

[6] 그러나, 아직까지 USE1의 치료 효능이 폐암-특이적 화합물로는 확인되지 않았다.

[7] [선행기술문헌]

[8] [특허문헌]

[9] 대한민국 등록특허 제10-1744397호

발명의 내용

기술적 과제

[10] 본 발명의 목적은 USE1(UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1)의 활성이나 발현을 효과적으로 억제할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.

[11] 또한, 본 발명은 E1 활성화 효소(E1 activating enzyme)인 UBA6의 활성도 효과적으로 억제할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.

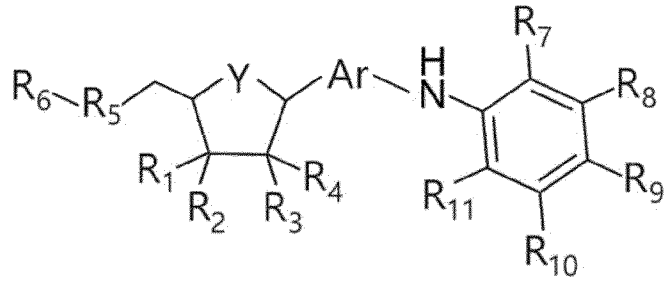
[12] 또한, 본 발명은 USE1 및/또는 UBA6의 활성을 효과적으로 억제함으로서, 종양 억제 효과가 우수하여 폐암을 비롯한 다양한 암의 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있는 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제 해결 수단

[13] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[14] [화학식 1]

[15]

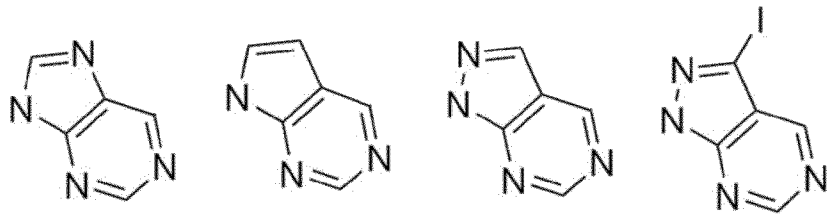


[16] 상기 화학식 1에서,

[17] Y는 C 또는 O이고,

[18] Ar은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[19]



[20] R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 수소, 히드록시기, 할로겐 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[21] R_5는 -O-SO_2NR 또는 -NR-SO_2NR이고,

[22] R_6은 수소, COOR" 또는 CN이고,

[23] R_7 내지 R_9, R_{11}은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[24] R_{10}은 수소, -C≡CR, COR 및 S-CR'으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[25] R은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[26] R'은 할로겐이고,

[27] R"은 수소, C-CR' 및 C_1-C_6 알킬이다.

[28] 또한, 본 발명의 다른 실시형태는 상기한 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[29] 상기 암은 간암, 대장암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 전립선암, 유방암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암, 혈액암 및 췌장암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나인 것일 수 있다.

[30] 상기 암은 자궁경부암 또는 폐암일 수 있다.

[31] 또한, 본 발명의 다른 실시형태는 상기한 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[32] 또한, 본 발명의 다른 실시 형태는 상기한 화합물을 샘플과 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 E1 효소 활성을 감소시키는 방법을 제공한다.

[33] 상기 E1 효소는 UBA6 (Ubiquitin-like modifier activating enzyme 6)일 수 있다.

[34] 상기 샘플은 암 세포를 포함할 수 있다.

[35] 또한, 본 발명의 다른 실시형태는 상기한 화합물을 세포에 처리하는 단계를 포함하는 종양세포의 억제방법을 제공한다.

[36] 또한, 본 발명의 다른 실시형태는 상기한 암 예방 또는 치료용 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 치료가 필요한 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[37] 기타 실시예들의 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

발명의 효과

[38] 본 발명에 따른 화합물은 아릴기가 치환된 염기쌍(aryl substituted basepair)과 옥시카보닐설파메이트(oxycarbonylsulfamate)를 기본 구조로 가져서, USE1의 활성을 효과적으로 억제할 수 있는 효과를 가진다.

[39] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 UBA6-USE1 효소 케스케이드(UBA6-USE1 enzyme cascade)에 기반하여, E1 활성화 효소(E1 activating enzyme)인 UBA6의 활성도 효과적으로 억제할 수 있는 효과를 가진다.

[40] 이러한 본 발명에 따른 화합물은 USE1 및/또는 UBA6의 활성을 효과적으로 억제할 수 있고, 종양 억제 효과가 우수하여 폐암을 비롯한 다양한 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[41] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01의 세포 증식력을 분석한 결과이다.

[42] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01의 세포 군체 형성 능력을 분석한 결과이다.

[43] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01의 상처 치유 능력을 분석한 결과이다.

[44] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01를 처리한 암 조직의 부피 변화 결과이다.

[45] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01를 처리한 암 조직의 크기 변화 결과이다.

[46] 도 6은 본 발명에 따른 화합물 KA-01의 웨스턴 블롯(Charging assay) 분석 결과이다.

[47] 도 7은 본 발명에 따른 화합물 KA-02의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[48] 도 8은 본 발명에 따른 화합물 KA-03의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[49] 도 9은 본 발명에 따른 화합물 KA-04의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[50] 도 10은 본 발명에 따른 화합물 KA-05의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[51] 도 11은 본 발명에 따른 화합물 KA-06의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[52] 도 12는 본 발명에 따른 화합물 KA-07의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[53] 도 13은 본 발명에 따른 화합물 KA-08의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[54] 도 14는 본 발명에 따른 화합물 KA-09의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[55] 도 15는 본 발명에 따른 화합물 KA-10 및 KA-11의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[56] 도 16은 본 발명에 따른 화합물 KA-12의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[57] 도 17은 본 발명에 따른 화합물 KA-13의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[58] 도 18은 본 발명에 따른 화합물 KA-14의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[59] 도 19는 본 발명에 따른 화합물 KA-15의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[60] 도 20은 본 발명에 따른 화합물 KA-16 및 KA-17의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[61] 도 21은 본 발명에 따른 화합물 KA-18의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[62] 도 22는 본 발명에 따른 화합물 KA-19의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[63] 도 23은 본 발명에 따른 화합물 KA-20의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

발명의 실시를 위한 형태

[64] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시 예를 가질 수 있는 바, 특정 실시 예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[65] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서상에 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.

[66] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다.

[67] 본 발명자들은 USE1의 과발현(overexpression)이 세포 증식, 이동 및 침윤을 유의하게 증가시키고 폐암 세포의 USE1 발현 억제가 폐암 세포의 감소에 영향을 준다는 사실을 바탕으로 USE1을 타겟으로 하는 항암제를 연구하던 중, USE1 발현을 억제하는 화합물을 제조하게 되었고, 이러한 화합물들은 아릴기가 치환된 염기쌍(aryl substituted basepair)과 옥시카보닐설파메이트(oxycarbonylsulfamate)를 기본 구조로 가져서, USE1의 활성을 효과적으로 억제할 수 있다는 것을 알게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

[68] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 UBA6-USE1 효소 캐스케이드(UBA6-USE1 enzyme cascade)에 기반하여, E1 활성화 효소(E1 activating enzyme)인 UBA6의 활성도 효과적으로 억제할 수 있어서, 종양 억제에 더욱 효과적이다.

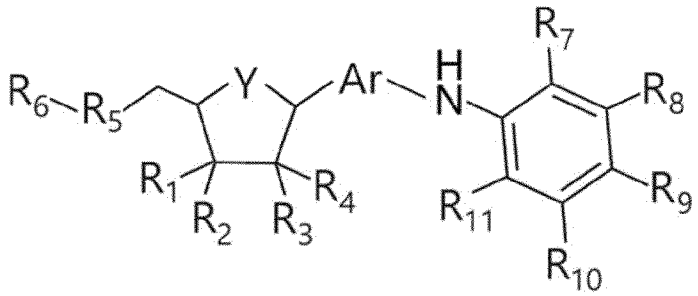
[69] 그래서, 본 발명은 E1 활성화 효소, 특히 UBA6를 효과적으로 억제할 수 있는 화합물일 수 있다. 본 발명의 화합물은 시험관내 및 생체 내에서 E1 활성을 억제하기 위해 유용하며, 세포 증식 장애, 특히 암, 및 E1 활성과 관련된 다른 장애를 치료하기 위해 유용하다.

[70] 본 발명에 따른 화합물은 USE1 및/또는 UBA6의 활성 수준을 억제하거나 축소시키는 것이 가능하다.

[71] 이러한 본 발명에 따른 화합물은 하기 화학식(I)로 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[72] [화학식 1]

[73]

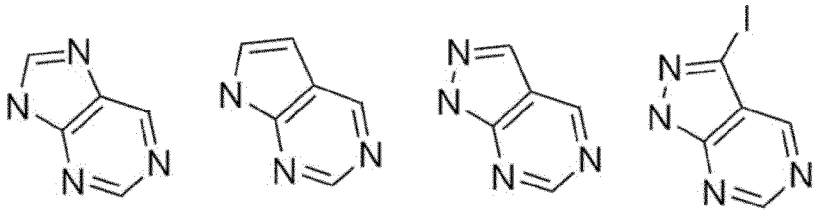


[74] 상기 화학식 1에서,

[75] Y는 C 또는 O이고,

[76] Ar은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[77]



[78] R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 수소, 히드록시기, 할로겐 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[79] R_5는 -O-SO_2NR 또는 -NR-SO_2NR이고,

[80] R_6은 수소, COOR" 또는 CN이고,

[81] R_7 내지 R_9, R_{11}은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

[82] R_{10}은 수소, -C≡CR, COR 및 S-CR'으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

[83] R은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

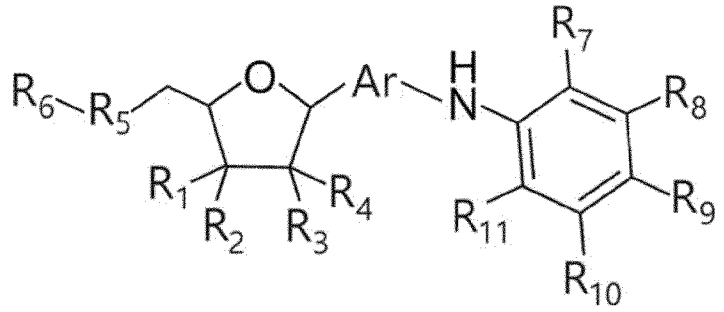
[84] R'은 할로겐이고,

[85] R"은 수소, C-CR' 및 C_1-C_6 알킬이다.

[86] 그리고, 상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물일 수 있다:

[87] [화학식 2]

[88]

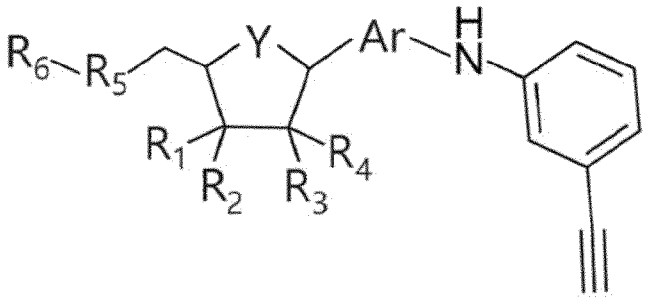


[89] 상기 화학식 2에서, R_1 내지 R_{11} 및 Ar은 상기에서 정의된 바와 동일하다.

[90] 또한, 상기 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 것일 수 있다.

[91] [화학식 3]

[92]

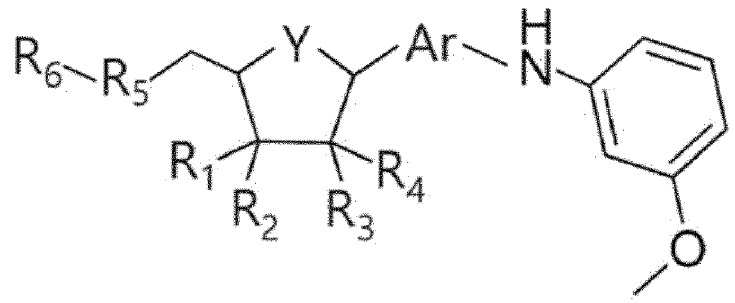


[93] 상기 화학식 3에서, R_1 내지 R_6 및 Ar은 상기에서 정의된 바와 동일하다.

[94] 또한, 상기 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 것일 수 있다.

[95] [화학식 4]

[96]

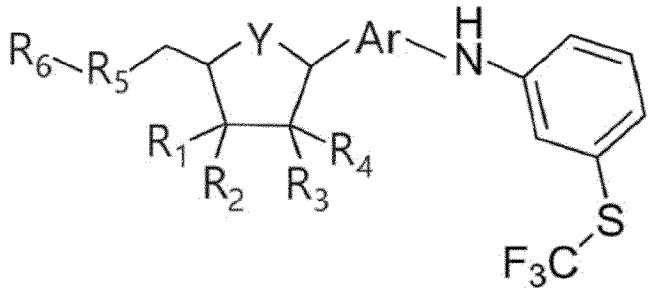


[97] 상기 화학식 4에서, R_1 내지 R_6 및 Ar은 상기에서 정의된 바와 동일하다.

[98] 또한, 상기 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 것일 수 있다.

[99] [화학식 5]

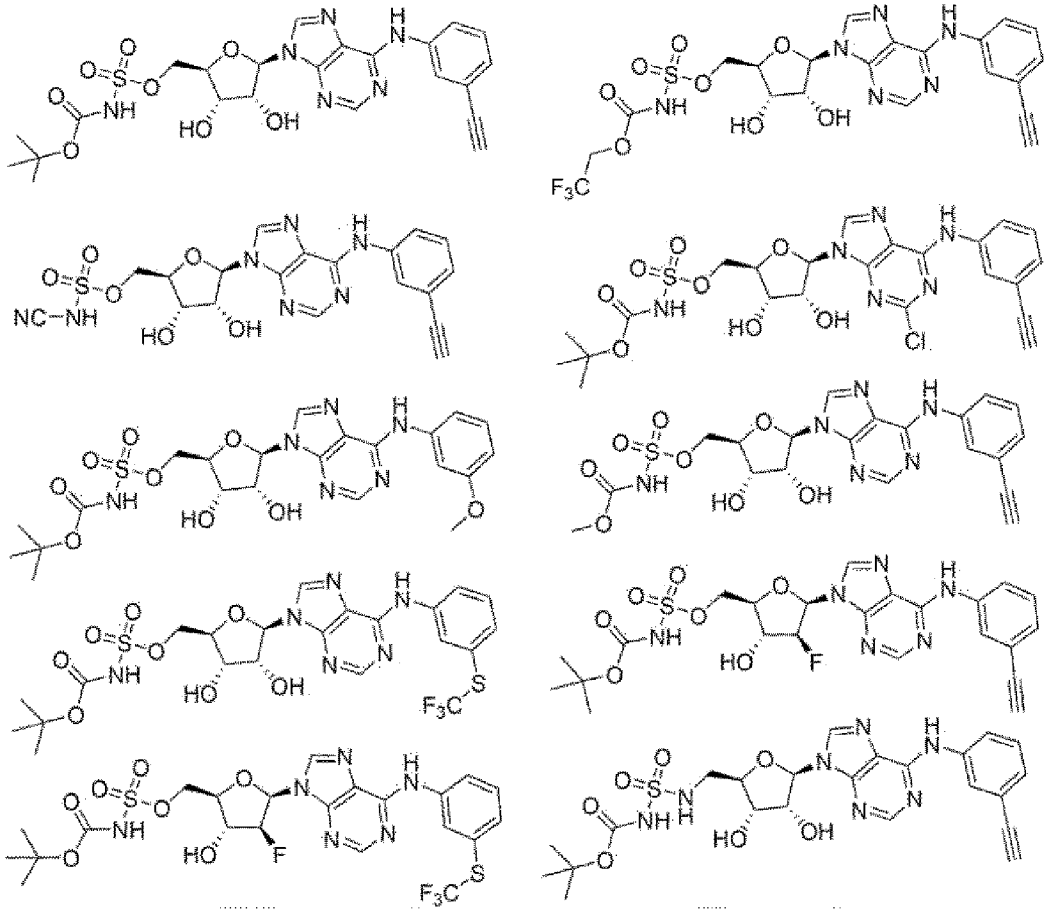
[100]



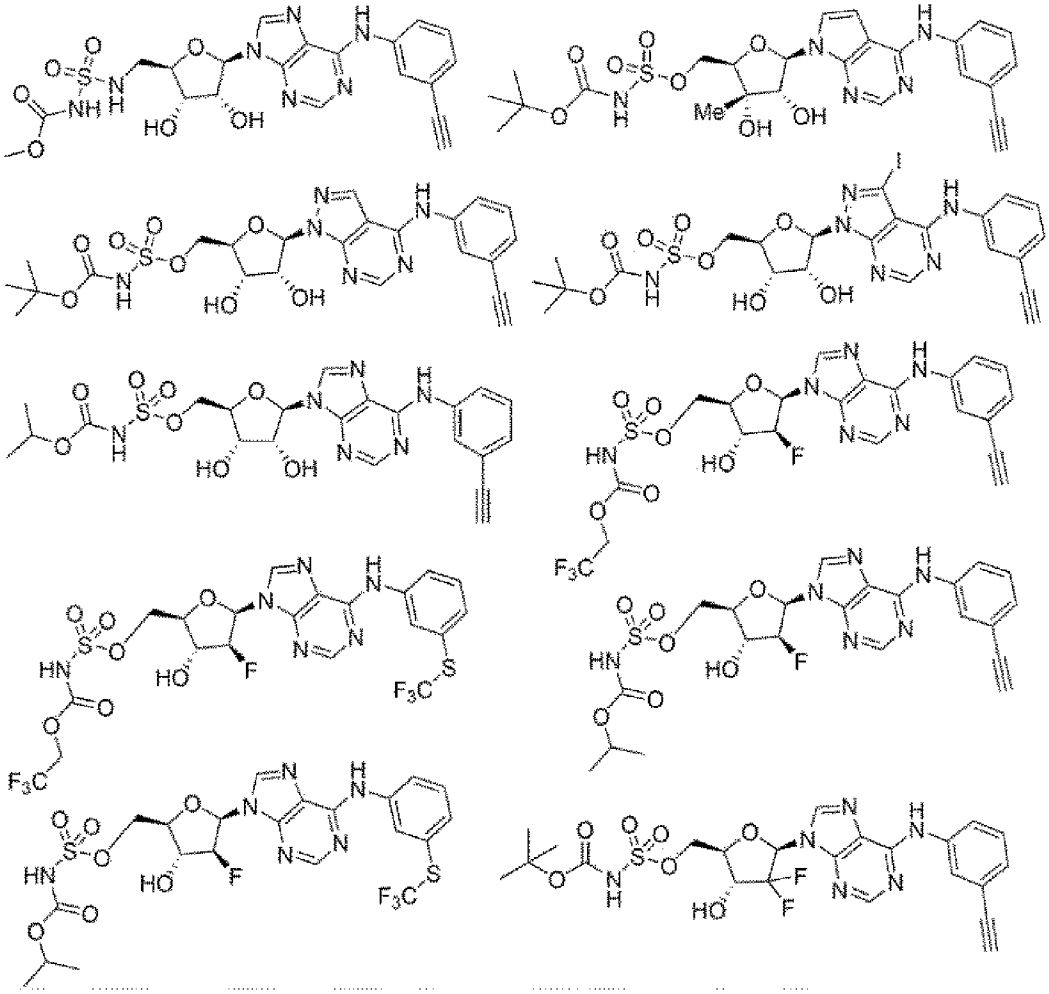
[101] 상기 화학식 5에서, R_1 내지 R_6 및 Ar은 상기에서 정의된 바와 동일하다.

[102] 또한, 상기 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된 것일 수 있다:

[103]



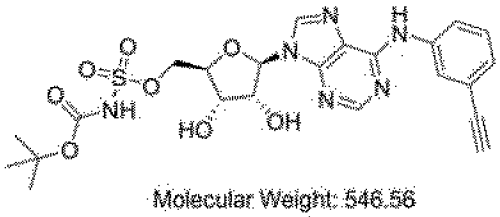
[104]



[105] 또한, 상기 화학식 I의 화합물은 예시적으로 다음과 같은 화합물을 포함할 수 있다.

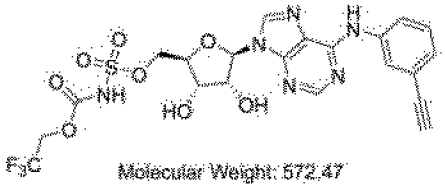
[106]

KA-01



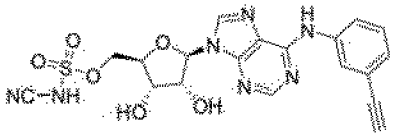
Molecular Weight: 546.56

KA-02



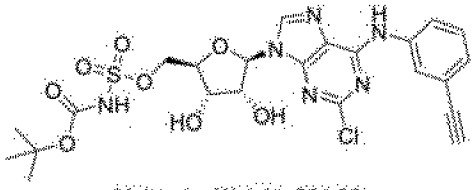
Molecular Weight: 572.47

KA-03



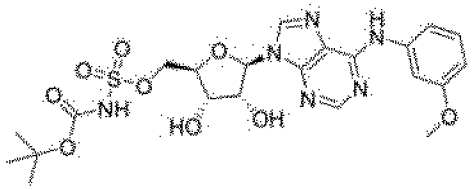
Molecular Weight: 471.45

KA-04



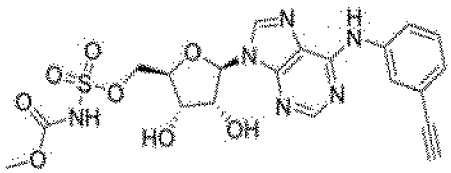
Molecular Weight: 551.00

KA-05



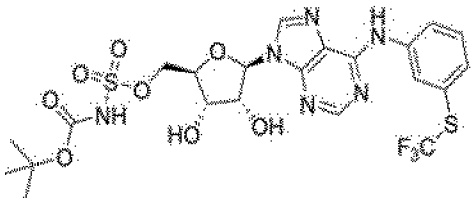
Molecular Weight: 552.56

KA-06



Molecular Weight: 504.47

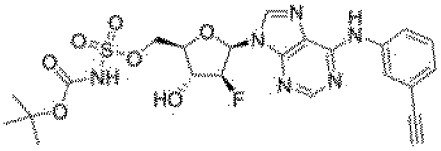
KA-07



Molecular Weight: 622.59

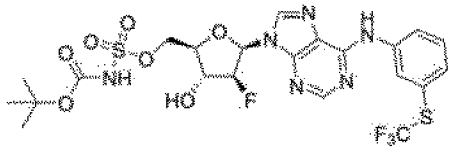
[107]

KA-08



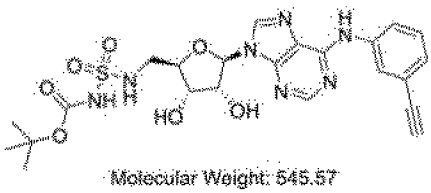
Molecular Weight: 548.55

KA-09



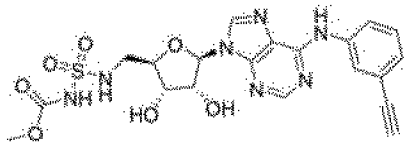
Molecular Weight: 624.58

KA-10



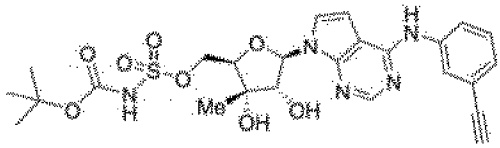
Molecular Weight: 545.57

KA-11



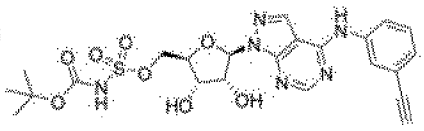
Molecular Weight: 503.49

KA-12



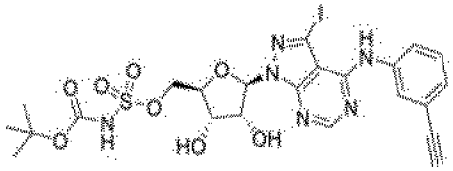
Molecular Weight: 559.59

KA-13



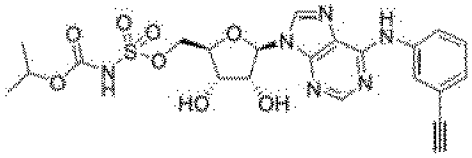
Molecular Weight: 546.56

KA-14



Molecular Weight: 672.45

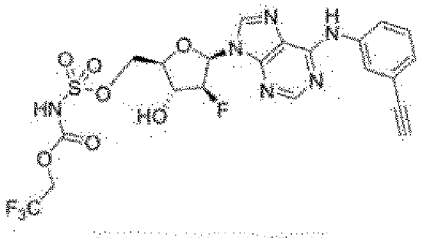
KA-15



Molecular Weight: 532.53

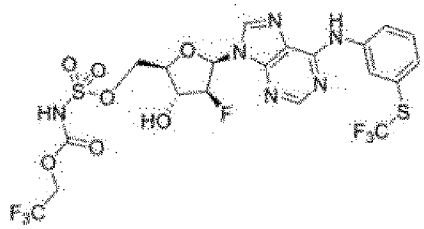
[108]

KA-16



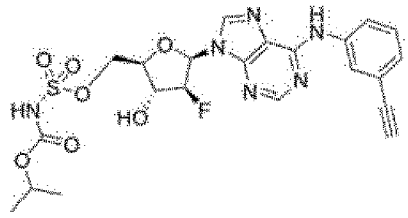
Molecular Weight: 574.46

KA-17



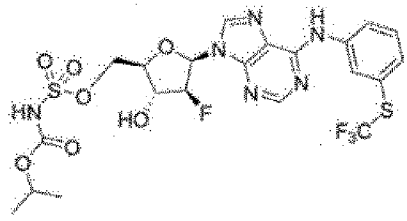
Molecular Weight: 650.50

KA-18



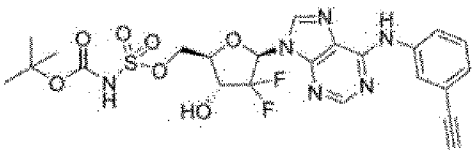
Molecular Weight: 534.52

KA-19



Molecular Weight: 610.56

KA-20



[109] 후술하는 실험예에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은 아릴기가 치환된 염기쌍(aryl substituted basepair)과 옥시카보닐설파메이트(oxycarbonylsulfamate)를 기본 구조로 가지고, 상기 아데노실의 아민기에서 일부가 치환된 다양한 유도체들이 암세포 증식을 억제하고(도 1 참조), 암세포 군집 형성을 억제하며(도 2 참조), 상처 치료 억제 효과가 우수할 뿐만 아니라(도 3 참조), 마우스를 대상으로 한 이종이식 실험에서도 암 조직의 부피(도 4 참조)와 크기(도 5 참조)를 줄일 수 있다는 것을 확인하였다.

[110] 이와 함께, 본 발명자들은 본 발명에 따른 다양한 화합물을 이용하여 Charging assay 방법으로 웨스턴 블롯 분석을 하였고, 그 결과 본 발명에 따른 화합물들은 UBA6-Ub (UBA6과 ubiquitin의 결합으로 thioester bond 형성)와 USE1-Ub (UBA6에 전달된 ubiquitin이 USE1에 전달되어 thioester bond 형성)의 생성을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하였다.

[111] 본 발명에 따른 화합물이 E1 활성화 효소를 표적화하는 것은 세포 분열 및 세포 신호전달의 완전성을 유지하기 위해서이며, 중요하고 다양한 생화학적 경로를 조절할 수 있는 유일한 기회를 제공한다. E1 활성화 효소는 UBL 컨쥬게이션 경로의 첫 번째 단계에서 기능하는데, 이에 따라 E1 활성화 효소를 억제하면 UBL 케스케이드의 다운스트림을 특이적으로 조절할 수 있다.

[112] 이와 같이, 이러한 활성화 효소의 억제 및 이에 따른 UBL-컨쥬게이션의 다운스트림을 억제하는 것은 세포 분열, 세포 신호전달, 및 질병 메커니즘을 위해서 중요하게 작용하는 다수의 세포 생리학 기능을 조절하는 방법이다. 따라서, 다양한 세포 기능의 조절물질로서의 UBA6와 같은 E1 효소는 다양한 질병 또는 장애를 치료하는 중요한 치료 타겟이다.

[113] 본원에 사용된 용어 ""El," "El 효소," 또는 "El 활성화 효소"는 표적 분자로의 유비퀴틴 또는 유비퀴틴 유사물질(ubiquitin-like) ("UBL") 컨쥬게이션을 활성화시키거나 촉진시키는 데에 관여하는 ATP 의존성 활성화 효소 패밀리 중 어느 하나를 의미한다. El 활성화 효소는 아데닐화/티오에스테르 중간체 형성을 통해 작용하여 트랜스티올레이션(transthiolation) 반응을 통해 적절한 UBL를 각각의 E2 컨쥬게이팅 효소에 전달한다. 이렇게 활성화된 UBL-E2는 표적 단백질에 대한 UBL의 궁극적인 컨쥬게이션을 촉진시킨다. 세포 신호전달, 세포 주기 및 단백질 턴오버에서 역할을 하는 다양한 세포 단백질이 E1 활성화 효소 (예를 들어, UBL)를 통해 조절되는 UBL 컨쥬게이션을 위한 기질이다. 달리 명시되지 않는 한, "E1 효소"라는 용어는 임의의 E1 활성화 효소 단백질을 의미하는 것으로 의도되며, 이의 예로는 비제한적으로 nedd8활성화 효소 (NAE (APPBP1/Uba3)), 유비퀴틴 활성화 효소 (UAE (Uba1)), sumo 활성화 효소 (SAE (Aos1/Uba2)), 또는 ISG15 활성화 효소 (Ube1L), Ub 활성화 효소 (UBA6 (Ubiquitin-like modifier activating enzyme 6))가 있고, 또한 인간 UBA6 가 있다

[114] "E1 효소 억제제" 또는 "E1 효소의 억제제"라는 용어는 E1 효소와 상호작용하여 이의 효소 활성을 억제할 수 있는 본원에 정의된 구조를 지닌 화합물을 의미하기 위해 사용된다. E1 효소 활성을 억제한다는 것은 기질 펩티드 또는 단백질로의 유비퀴틴 유사물질 (UBL) 컨쥬게이션 (예를 들어, 유비퀴틴화)을 활성화시키는 E1 효소의 능력을 감소시키는 것을 의미한다. 다양한 구체예에서, 이러한 E1 효소 활성의 감소는 약 50% 이상, 약 75% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상 또는 약 99% 이상이다.

[115] 다양한 구체예에서, E1 효소 활성을 감소시키는 데에 필요한 E1 효소 억제제의 농도는 약 1 μM 미만, 약 500nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 50 nM 미만, 또는 약 10 nM 미만이다.

[116] 일부 구체예에서, 이러한 억제는 선택적인데, 즉, E1 효소 억제제는 또 다른 관련 없는 생물학적 효과를 생성시키는 데에 필요한 억제제의 농도 보다 낮은 농도에서 기질 펩티드 또는 단백질로의 UBL 컨쥬게이션을 촉진시키는 하나 이상의 E1 효소 (예를 들어, UBA6)의 능력을 감소시킨다. 이러한 일부 구체예에서, E1 효소 억제제는 상이한 E1 효소의 효소 활성을 감소시키는 데에 필요한 억제제의 농도보다 하나의 E1 효소의 활성을 낮은 농도에서 감소시킨다. 다른 구체예에서, E1 효소 억제제는 또 다른 E1 효소의 효소 활성을 또한 감소시키는데, 이러한 효소는 바람직하게는 암에 관여하는 신호 전달 경로의 조절과 관련된 효소 (예를 들어, UBA6)이다.

[117] 본 발명의 다른 실시형태는 상기한 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물이다.

[118] 본 발명에서 포함하는 '암'은 위암, 결장암, 유방암, 폐암, 비소세포성폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 피부 또는 안구 내 흑색종, 자궁암, 난소암, 대장암, 직장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호킨슨병, 식도암, 소장암, 내분비선암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체선종으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 질환을 포함하며, 이에 제한되는 것은 아니나, 보다 바람직하게는 자궁경부암 또는 폐암일 수 있다.

[119] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.

[120] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.

[121] 본 발명에 따른 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[122] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다.

[123] 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[124] 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 1일 1회 내지 수회투여 시, 0.01 ng/kg ~ 10 g/kg의 용량으로 투여할 수 있다.

[125] 또한, 이러한 투여량은 투여 경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[126] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여 (예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[127] 또한, 본 발명의 다른 실시형태는 상기한 화합물을 유효성분으로 함유하는 암 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[128] 본 발명의 건강식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강식품 조성물은 유효성분 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합양은 그의 사용 목적 예를 들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[129] 상기 건강식품 조성물에 함유된 유효성분의 유효용량은 상기 약학조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 확실하다.

[130] 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.

[131] 본 발명은 하기의 실시예에 의하여 보다 더 잘 이해될 수 있으며, 하기의 실시예는 본 발명의 예시 목적을 위한 것이며, 첨부된 특허청구범위에 의하여 한정되는 보호범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

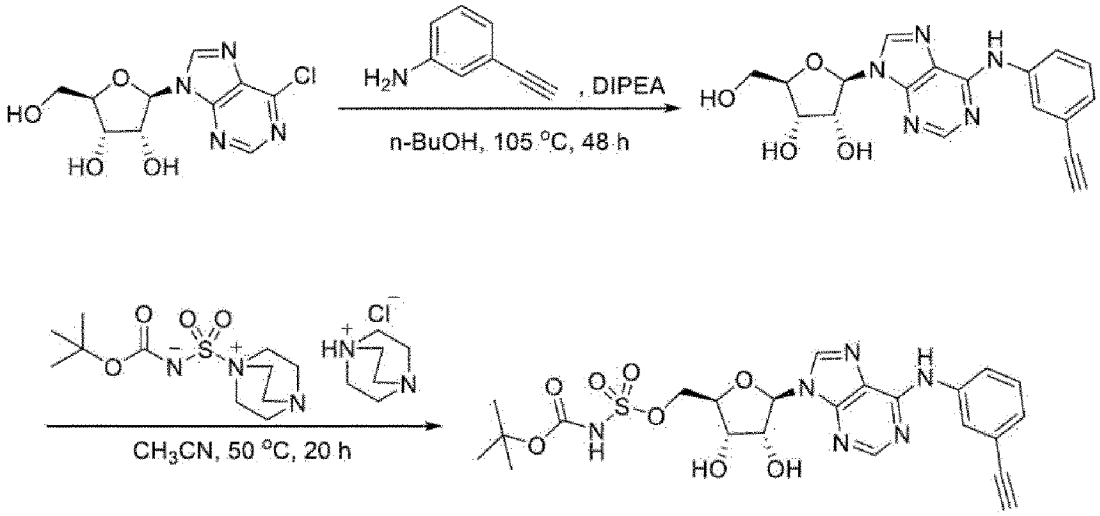
[132] [실시예]

[133] **[제조예 1]**

[134] **KA-01, KA-02, KA-03의 합성**

[135] **KA-01의 합성**

[136]



[137] **KA-01:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

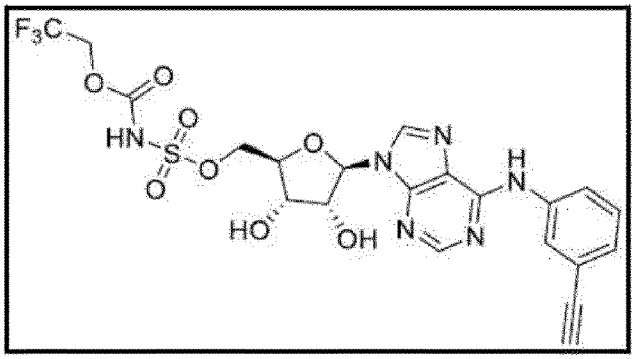
[138] 단계 1: 출발물질 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-chloro-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (0.4 g, 1.4 mmol) 을 n-BuOH (1 ml)에 녹이고, 3-ethynylaniline (0.16 ml, 1.5 mmol)과 DIPEA (0.48 ml, 2.8 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 반응혼합물을 105 ℃에서 48시간 반응시켰다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 종결한 후, Ethyl acetate로 추출하였다. 유기층에 무수 Na2SO4를 첨가하고, 필터한 후, 감압하에서 용매를 제거하였다. CH2Cl2/n-hex 조건에서 재결정하여, 목표화합물을 173 mg (68% 수득율) 얻었다.

[139] 단계 2: 출발물질 (2R,3R,4S,5R)-2-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (50 mg, 0.136 mmol)을 CH3CN (1.5 ml)에 녹이고, burgess-type reagent (*Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1299-1307) (44 mg, 0.15 mmol)을 첨가한 후, 50 ℃에서 20시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 반응을 종결한 후, Ethyl acetate로 추출하였다. 유기층에 무수 Na2SO4를 첨가하고, 필터한 후, 감압하에서 용매를 제거하였다. CH2Cl2/n-hex 조건에서 재결정하여, 목표화합물을 23 mg (31% 수득율) 얻었다.

[140] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.42 (s, 9H)

[141] **KA-02:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl ((2,2,2-trifluoroethoxy)carbonyl)sulfamate

[142]

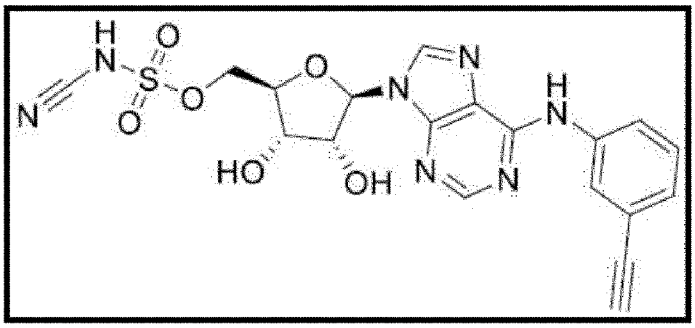


[143] (2R,3R,4S,5R)-2-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01** 합성 단계2에서 다른 burgess-type reagent (*Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3363-3368)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[144] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08-8.07 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 6.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 4.41-4.38(m, 1H), 4.33-4.30 (m, 3H), 3.50 (s, 1H)

[145] **KA-03:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl cyanosulfamate

[146]



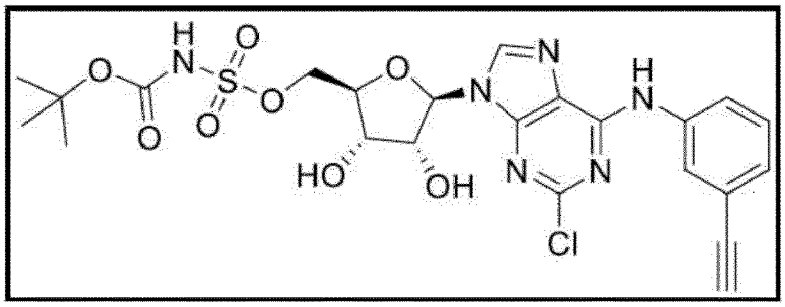
[147] (2R,3R,4S,5R)-2-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01** 합성 단계2에서 다른 burgess-type reagent (*Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3363-3368)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[148] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.49 (s, 1H)

[149] **KA-04**의 합성

[150] **KA-04:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-chloro-6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

[151]

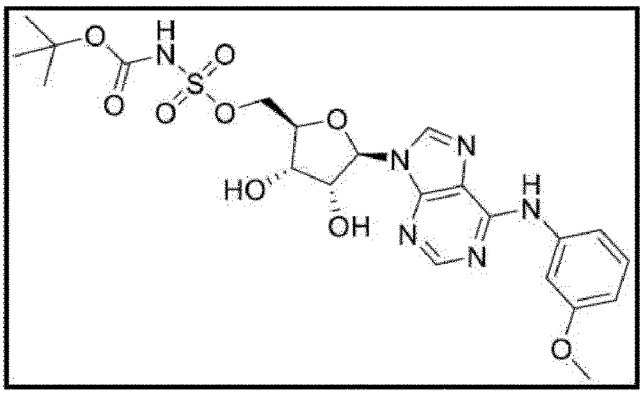


[152] (2R,3R,4S,5R)-2-(2-chloro-6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[153] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 4H), 3.53 (s, 1H)

[154] **KA-05**의 합성

[155] **KA-05**: ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-(6-((3-methoxyphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

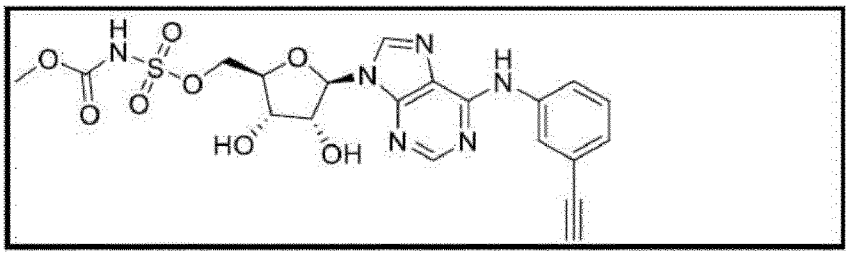
[156] 

[157] (2R,3S,4R,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-(6-((3-methoxyphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[158] LC/MS $[M+H]^+$ = 553

[159] **KA-06**의 합성

[160] **KA-06:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (methoxycarbonyl)sulfamate

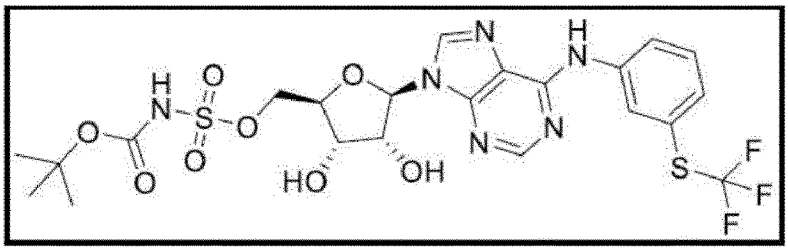
[161] 

[162] (2R,3R,4S,5R)-2-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01**합성의 단계2에서 다른 burgess-type reagent (CAS 29684-56-8)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[163] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.41 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (s, 1H)

[164] **KA-07**의 합성

[165] **KA-07:** ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihydroxy-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

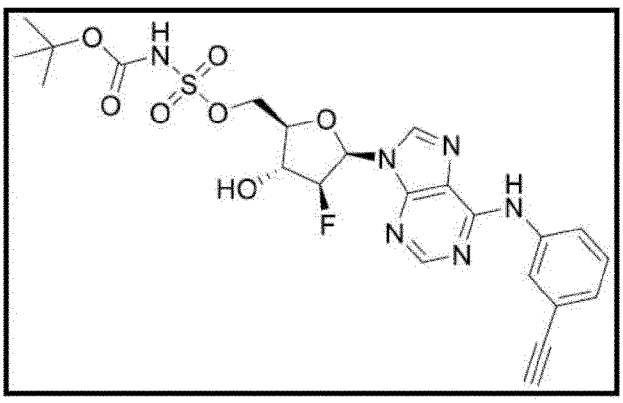
[166] 

[167] 2R,3S,4R,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[168] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 - 8.37 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 2H), 4.43 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)

[169] **KA-08**의 합성

[170] **KA-08:** ((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

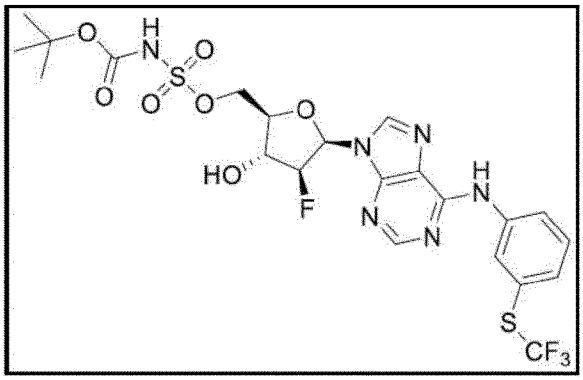
[171] 

[172] (2R,3R,4S,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[173] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 17.3, 3.9 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 51.9, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 4.3, 2.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.43 (s, 9H)

[174] **KA-09**의 합성

[175] **KA-09**: ((2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hydroxy-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

[176] 

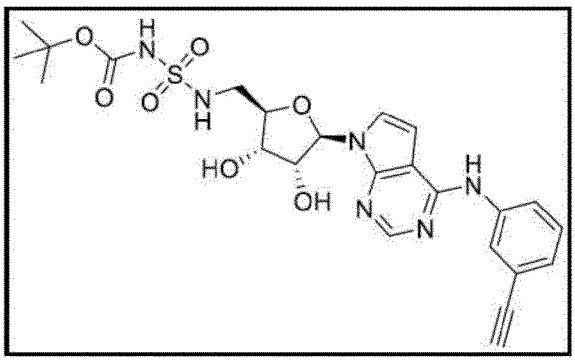
[177] (2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[178] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 17.1, 3.9 Hz, 1H), 5.29 - 5.08 (m, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H)

[179] **KA-10, KA-11 및 KA-12**의 합성

[180] **KA-10:** tert-butyl (N-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)sulfamoyl) carbamate

[181]

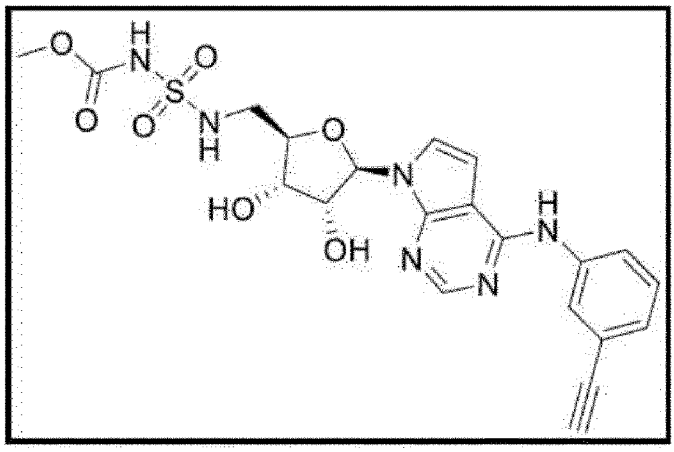


[182] (2R,3S,4R,5R)-2-(aminomethyl)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol를 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[183] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ10.92 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)

[184] **KA-11**: methyl (N-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl)sulfamoyl)carbamate

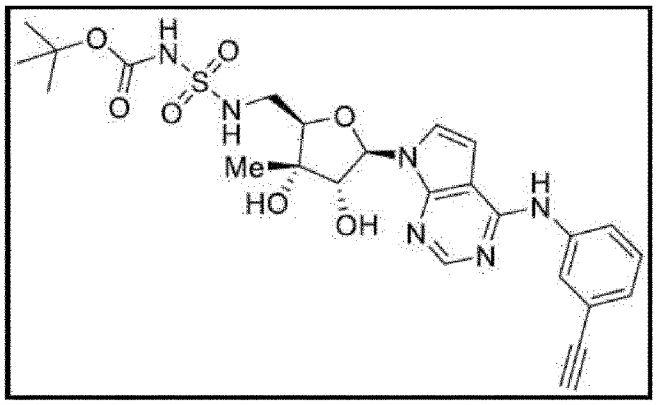
[185]



[186] (2R,3S,4R,5R)-2-(aminomethyl)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol를 출발물질로 하여, KA-01합성의 단계2에서 다른 burgess-type reagent (CAS 29684-56-8)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[187] 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ10.14 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.05 (q, J = 7.3 Hz, 2H)

[188] **KA-12:** tert-butyl (N-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3,4-dihydroxy-3-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)sulfamoyl)carbamate

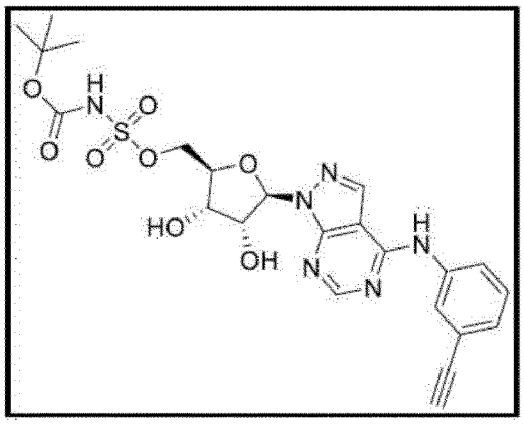
[189] 

[190] (2R,3S,4R,5R)-2-(aminomethyl)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-methyltetrahydrofuran-3,4-diol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[191] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 4.22 (t, J = 3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

[192] **KA-13 및 KA-14의 합성**

[193] **KA-13:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

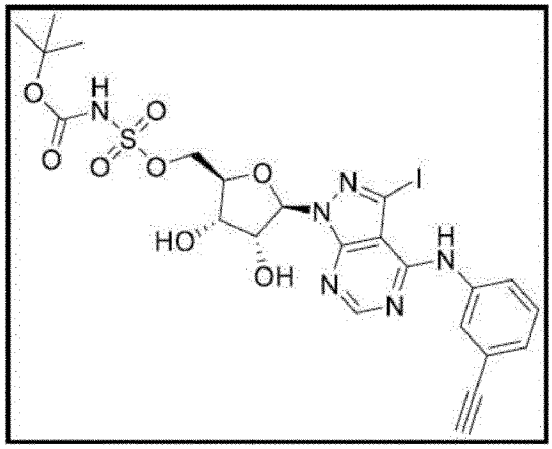
[194] 

[195] 출발물질 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 reference (J. Med. Chem. 1981, 24, 1165-1172)를 참고하여 합성한 후, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[196] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H),

4.76 - 4.70 (m, 1H), 4.66 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.21 (m, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.40 (s, 9H)

[197] **KA-14:** ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

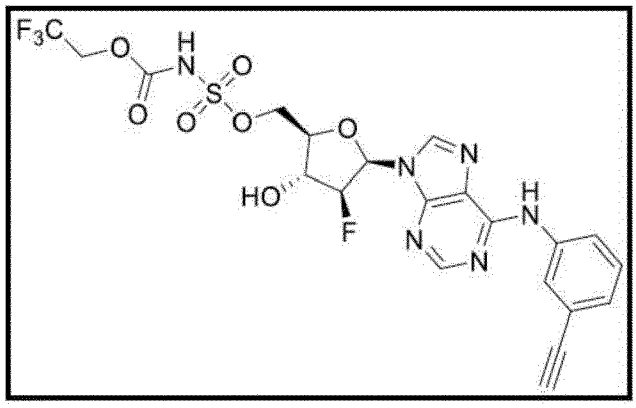
[198] 

[199] 출발물질 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-((3-ethynylphenyl)amino)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3,4-diol을 reference (J. Med. Chem. 1981, 24, 1165-1172)를 참고하여 합성한 후, KA-01의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[200] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.48 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 4.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 1.41 (s, 9H)

[201] **KA-16 및 KA-17의 합성법**

[202] **KA-16:** ((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl ((2,2,2-trifluoroethoxy)carbonyl)sulfamate

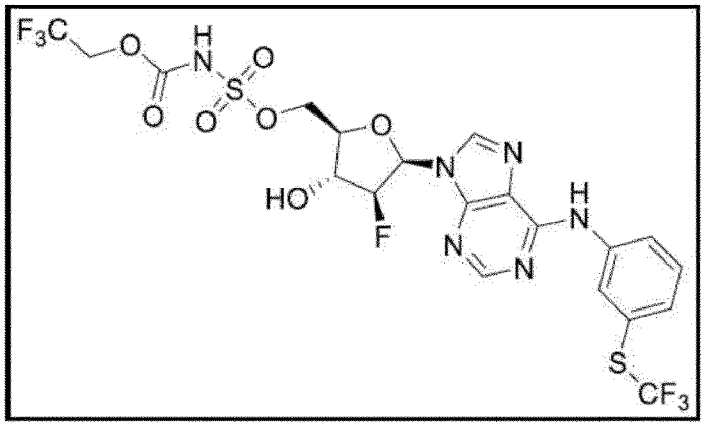
[203] 

[204] (2R,3R,4S,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, KA-01 단계2에서 다른

burgess-type reagent (*Adv. Synth. Catal.* 2013, *355*, 3363-3368)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[205] LC/MS $[M+H]^+$ = 575

[206] **KA-17:** ((2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hydroxy-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl ((2,2,2-trifluoroethoxy)carbonyl)sulfamate

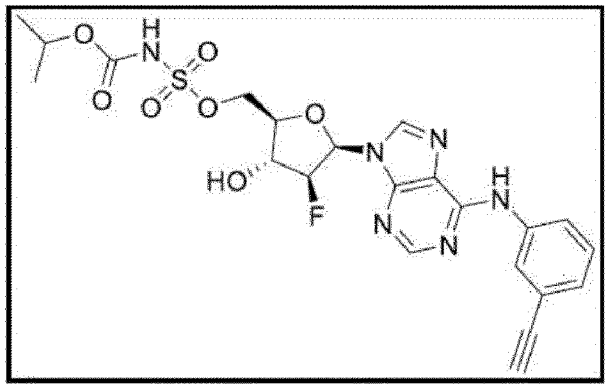
[207] 

[208] (2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, **KA-01** 단계2에서 다른 burgess-type reagent (*Adv. Synth. Catal.* 2013, *355*, 3363-3368)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[209] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 17.2, 3.9 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 51.9, 3.4 Hz, 2H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.52 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 4.8 Hz, 1H)

[210] **KA-18 및 KA-19의 합성법**

[211] **KA-18**: ((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (isopropoxycarbonyl)sulfamate

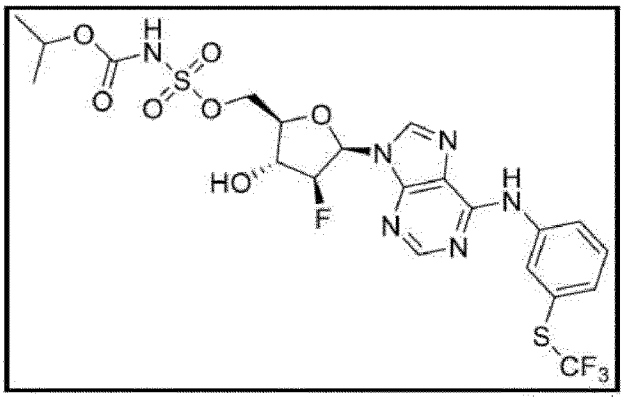
[212] 

[213] (2R,3R,4S,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, KA-01 단계2에서 다른

burgess-type reagent (*Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1299-1307)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[214] 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ8.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.2, 3.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 51.8, 3.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.27 - 4.23 (m, J = 4.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

[215] **KA-19**: ((2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hydroxy-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl (isopropoxycarbonyl)sulfamate

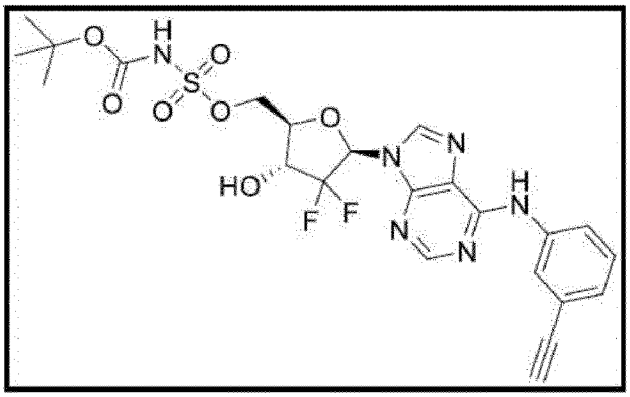
[216] 

[217] (2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-5-(6-((3-((trifluoromethyl)thio)phenyl)amino)-9H-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, **KA-01** 단계2에서 다른 burgess-type reagent (*Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1299-1307)사용하여, **KA-01**과 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

[218] LC/MS $[M+H]^+$ = 611

[219] **KA-20의 합성**

[220] **KA-20:** ((2R,3R,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4,4-difluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl (tert-butoxycarbonyl)sulfamate

[221] 

[222] (2R,3R,5R)-5-(6-((3-ethynylphenyl)amino)-9H-purin-9-yl)-4,4-difluoro-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-ol을 출발물질로 하여, **KA-01**의 단계2와 동일한 방법으로 목표화합물을 얻었다.

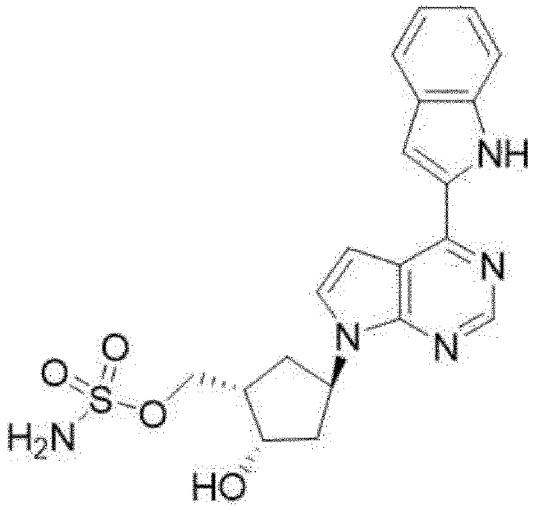
[223] LC/MS $[M+H]^+ = 567$

[224] **[비교예] : 기존에 공지된 화합물의 준비**

[225] 비교예로서 기존에 공지된 화합물을 상기한 실시예와 동일 또는 유사한 방법으로 준비하였다.

[226] UBA6i는 특허 WO2014/022744 A1에 공지된 화합물 (I-01)이고, 구조는 아래와 같다.

[227]



[228] **[실험예 1] : 세포 증식 분석**

[229] 세포 증식 정도를 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay Kit (G9241, Promega)로 분석하였다. 2 x 10^4 개의 A549 세포를 96-well 세포 배양 접시에 키우고 첫날부터 3일 뒤까지 분석을 진행하였다. 분석 전에 CellTiter-Glo 시약과 분석에 이용할 세포 배양 접시를 실온에 30분 노출시켜 온도를 실온으로 조정하였다.

[230] 시약을 PBS에 1/10으로 희석한 100 μl와 본 발명에 따른 KA-01을 1μM, 3μM, 10μM씩 각각 처리하고 실온에서 5분간 Orbital shaker에서 반응시켰다. 그 후 추가로 10분간 실온에서 반응시킨 후 GloMax®96 Microplate Luminometer (Promega) 기기에서 발광 세기를 측정하였다.

[231] 그 결과는 도 1에 나타난 바와 같다. 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01의 세포 증식력을 분석한 결과이다. 여기에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 KA-01을 처리하면 농도의존적으로 세포 증식을 억제할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[232] **[실험예 2] : 세포 군체 형성 분석**

[233] A549 세포를 PBS용액으로 한번 세척한 후, 1분동안 37℃, CO_2 배양기에서 트립신화하였다. 떼어낸 A549 세포는 1,200 rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 배양용액을 이용하여 세포를 섞어준 후, 혈구계수계(hemacytometer)를 이용하여 ml 당 1,000개의 세포를 준비하였다. 미리 2 ml의 배양을 첨가한 6 웰 플레이트에 준비된 A549 세포를 1 ml 첨가한 다음, 본 발명에 따른 KA-01을 1μM, 3μM, 10μM씩 각각 처리한 후 잘 섞어주었다. 37℃, CO_2 배양기에서 10일에서 20일 동안 세포를 배양시킨 후, 배양액을 제거하였으며, PBS로 한번 세척 후, 3.7% PFA (EMS,

15710-S) 용액으로 5분간 세포를 고정시켰다. 0.05% 크리스탈 바이올렛(Sigma-Aldrich, C3886) 용액으로 30분 동안 염색한 후 플레이트의 염색약을 수돗물을 이용하여 제거하였으며, 플레이트가 마를 때까지 기다린 후 스캔 또는 사진을 찍었다.

[234] 그 결과는 도 2에 나타난 바와 같다. 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01의 세포 군체 형성 능력을 분석한 결과이다. 여기에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 KA-01을 처리하면 농도의존적으로 세포 군체 형성을 억제할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[235] **[실험예 3] : 상처 치유 능력 분석**

[236] A549 세포의 이동(migration) 능력을 알아보기 위해서 상처 치유 분석(Wound healing assay)을 시행하였다. A549 세포를 PBS 용액으로 한번 세척한 후, 1분동안 37℃의 CO_2 배양기에서 트립신화하였다. 떼어낸 A549 세포는 1,200 rpm, 5분동안 원심분리하였으며, 배양용액을 이용하여 세포를 다시 섞어준 후, 혈구계수계(hemacytometer)를 이용하여 ml 당 500,000개의 세포를 준비하였다.

[237] 그 후 6웰 플레이트의 바닥면에 한 줄 또는 두 줄의 선을 그은 후, 먼저 1 ml의 배양용액을 각각의 웰에 넣었다. 준비된 A549 세포를 1 ml씩 첨가한 다음, 본 발명에 따른 KA-01을 1μM, 3μM, 10μM씩 각각 처리한 후 플레이트를 골고루 흔들었으며, 그 후 37℃, CO_2 배양기에서 세포를 배양하였다. 세포밀집도가 80 ~ 90 % 되었을 때, 200P tip을 이용하여 조심스레 선을 그었고, 배양액을 이용하여 조심스레 두 번 세척하였다. 그 후 현미경 (NiKon eclipse Ti-U) 을 이용하여 100배의 0시간의 사진을 얻었다. 다음 사진을 얻을 시, 세포를 데워진 배양액으로 한번 세척해준 후, 사진을 얻었으며, 사진의 분석은 Image J program을 이용하여 분석하였다.

[238] 그 결과는 도 3에 나타난 바와 같다. 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01의 상처 치유 능력을 분석한 결과이다. 여기에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 KA-01을 처리하면 농도의존적으로 상처 치유(wound healing) 능력이 탁월함을 알 수 있었다.

[239] **[실험예 4] : 암세포 이종 이식 분석**

[240] 4~6 주령의 수컷 BALB/c nude 쥐들을 임의의 실험군으로 분류하였다. 쥐들의 피하 부위에 마리당 1 x 10^7 의 A549 세포를 100 μl 부피로 주사하였다. 7일 뒤부터 성장한 암 조직의 부피를 모니터링 (장축 x 단축 x 단축 / 2)하고, 약 50 mm^3 정도가 됐을 때 치료실험을 시작하였다.

[241] Vehicle을 음성대조군, MLN4924 60 mg/kg 용량을 양성대조군으로 하고, 본 발명에 따른 KA-01 12.5 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg 용량을 복강내 투여하는 방식으로 2일~3일 간격으로 주사하였다. 약물 주사와 동시에 암 조직 부피와 크기, 그리고 쥐의 몸무게를 측정하여 모니터링하였다.

[242] 그 결과는 도 4 및 도 5에 나타난 바와 같다. 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01를 처리한 암 조직의 부피 변화 결과이다. 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 KA-01를 처리한 암 조직의 크기 변화 결과이다. 여기에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 KA-01을 처리하면 암 조직의 부피와 크기가 농도의존적으로 줄어드는 것을 확인할 수 있었다.

[243] **[실험예 5] : 웨스턴 블롯(Charging assay) 분석**

[244] A549 세포를 5 x 10^5 개로 6-well 세포 배양 접시에 키운 후 KA-01를 포함한 본 발명에 따른 다수의 화합물 각각을 다양한 농도로 처리하였다.

[245] 이후 상기 세포를 MES lysis buffer (50 mM MES pH 4.5, 150 mM NaCl, 0.5 mM, 0.5 mM β-mercaptoethanol, 0.2% NP-40, protease inhibitors)를 사용해서 용해시킨 후 원심분리를 통해 단백질을 추출하였다. 그리고, 추출된 단백질을 NuPAGE™LDS Sample Buffer와 혼합하여 분석용 샘플을 제작하였다. 이어서, 20 μg 단백질 샘플을 non-reducing Bolt™ Bis-Tris Plus Mini Protein Gels (4-12%)을 통해 전기영동을 진행하였다. 일부 샘플은 전기영동 전에 0.5 mM β--mercaptoethanol을 처리하여 환원된 상태로 실험에 사용하였다. 분리된 단백질은 1차 항체와 HRP (horseradish peroxidase)가 붙어있는 2차 항체를 반응시키고, ECL 용액 (Clarity Western ECL Substrate)을 사용하여 화학 발광을 확인하였다.

[246] 그 결과는 도 6 내지 도 23에 나타난 바와 같다. 도 6은 본 발명에 따른 화합물 KA-01의 웨스턴 블롯(Charging assay) 분석 결과이고, 도 7은 본 발명에 따른 화합물 KA-02의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 8은 본 발명에 따른 화합물 KA-03의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 9은 본 발명에 따른 화합물 KA-04의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 10은 본 발명에 따른 화합물 KA-05의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 11은 본 발명에 따른 화합물 KA-06의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 12는 본 발명에 따른 화합물 KA-07의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 13은 본 발명에 따른 화합물 KA-08의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 14는 본 발명에 따른 화합물 KA-09의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 15는 본 발명에 따른 화합물 KA-10 및 KA-11의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 16은 본 발명에 따른 화합물 KA-12의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 17은 본 발명에 따른 화합물 KA-13의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 18은 본 발명에 따른 화합물 KA-14의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 19는 본 발명에 따른 화합물 KA-15의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 20은 본 발명에 따른 화합물 KA-16 및 KA-17의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 21은 본 발명에 따른 화합물 KA-18의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 22는 본 발명에 따른 화합물 KA-19의 웨스턴 블롯 분석 결과이고, 도 23은 본 발명에 따른 화합물 KA-20의 웨스턴 블롯 분석 결과이다.

[247] 도 6에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-01은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-01을 3.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다. 도 6에서, Control은 DMSO를 이용한 결과이다.

[248] 도 7에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-02는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-02를 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[249] 도 8에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-03는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-03를 100μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub가 현저히 나타나지 않았다.

[250] 도 9에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-04는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-04를 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[251] 도 10에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-05는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-05를 100.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[252] 도 11에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-06은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-06을 50.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub 생성이 억제되었음을 확인하였다.

[253] 도 12에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-07은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-07을 3.0μM 내지 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[254] 도 13에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-08은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-08을 0.5μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[255] 도 14에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-09는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-09를 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[256] 도 15에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-10은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-10을 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[257] 도 15에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-11은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-11을 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[258] 도 16에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-12은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-12을 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[259] 도 17에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-13은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-13을 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[260] 도 18에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-14는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-14를 30.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[261] 도 19에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-15는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-15를 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[262] 도 20에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-16은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-16을 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[263] 도 20에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-17은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-17을 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 크게 줄어들었다.

[264] 도 21에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-18은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-18을 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[265] 도 22에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-19는 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-19를 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

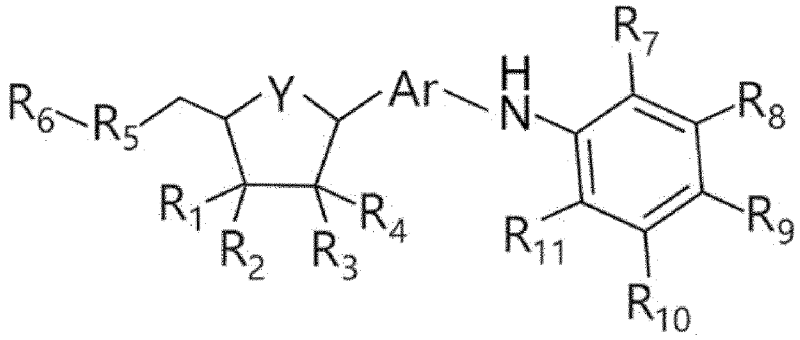
[266] 도 23에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 KA-20은 UBA6-Ub와 USE1-Ub의 생성을 효과적으로 억제할 수 있었고, 그 중에서도 KA-20을 10.0μM 농도 이상으로 사용하는 경우 USE1-Ub는 거의 나타나지 않았다.

[267] 상기에서는 본 발명을 특정의 바람직한 실시예에 관련하여 도시하고 설명하였지만, 이하의 특허청구범위에 의해 마련되는 본 발명의 기술적 특징이나 분야를 이탈하지 않는 한도 내에서 본 발명이 다양하게 개조 및 변화될 수 있다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백한 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

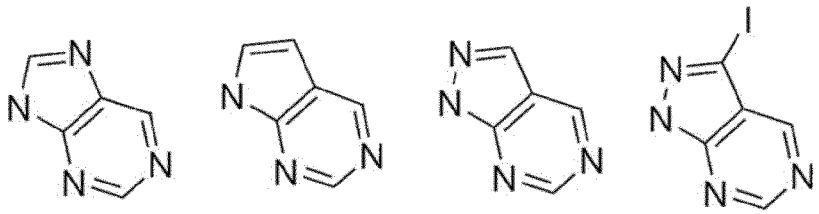
[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

Y는 C 또는 O이고,

Ar은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,



R_1 내지 R_4는 각각 독립적으로 수소, 히드록시기, 할로겐 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

R_5는 -O-SO_2NR 또는 -NR-SO_2NR_2이고,

R_6은 수소, COOR" 또는 CN이고,

R_7 내지 R_9, R_{11}은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

R_{10}은 수소, -C≡CR, COR 및 S-CR'으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고,

R은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고,

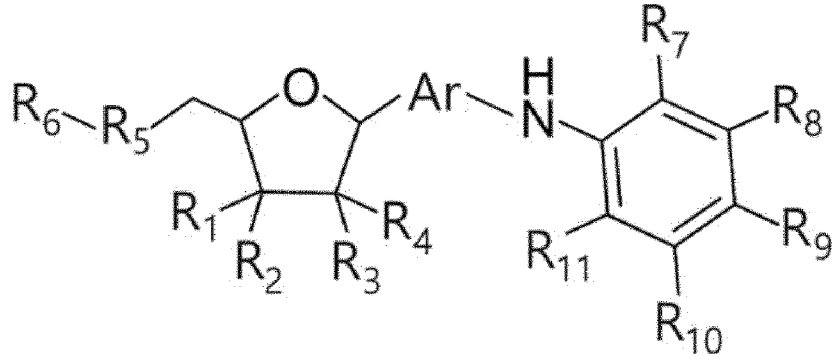
R'은 할로겐이고,

R"은 수소, C-CR' 및 C_1-C_6 알킬이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 2로 표시되는 것인, 화합물:

[화학식 2]



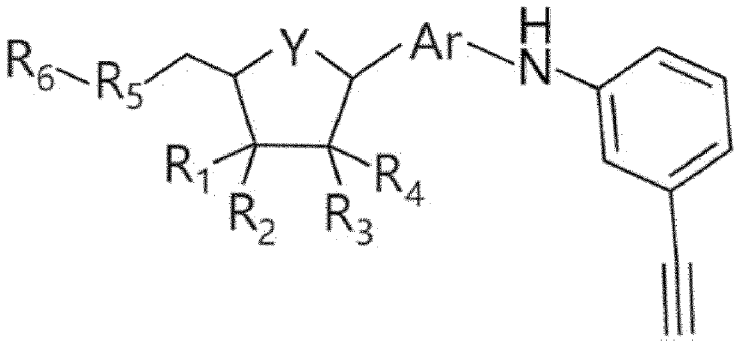
상기 화학식 2에서,

R_1 내지 R_{11} 및 Ar은 상기 제 1 항에서 정의된 바와 동일하다.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 것인, 화합물:

[화학식 3]



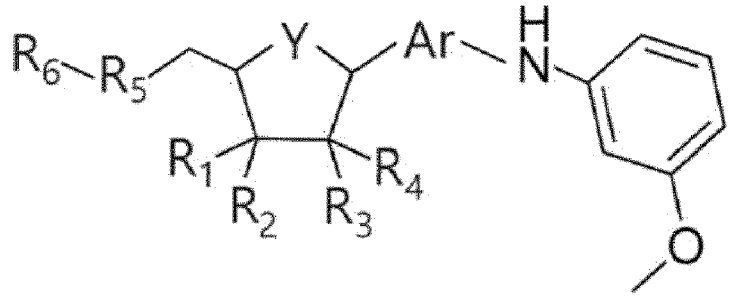
상기 화학식 3에서,

R_1 내지 R_6 및 Ar은 상기 제 1 항에서 정의된 바와 동일하다.

[청구항 4] 제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 것인, 화합물:

[화학식 4]



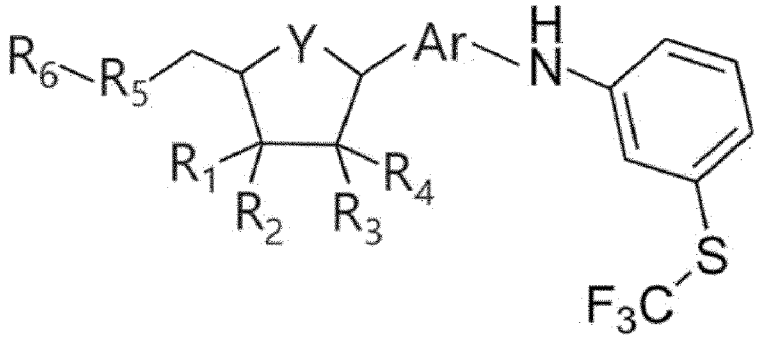
상기 화학식 4에서,

R_1 내지 R_6 및 Ar은 상기 제 1 항에서 정의된 바와 동일하다.

[청구항 5] 제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 것인, 화합물:

[화학식 5]

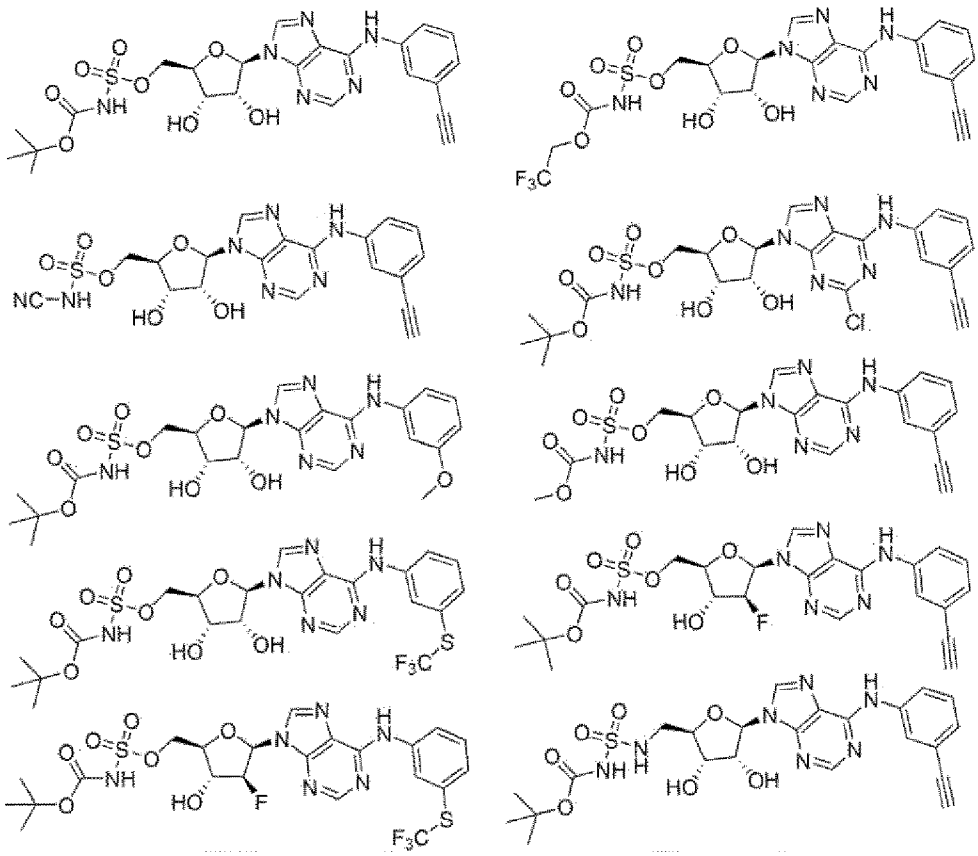


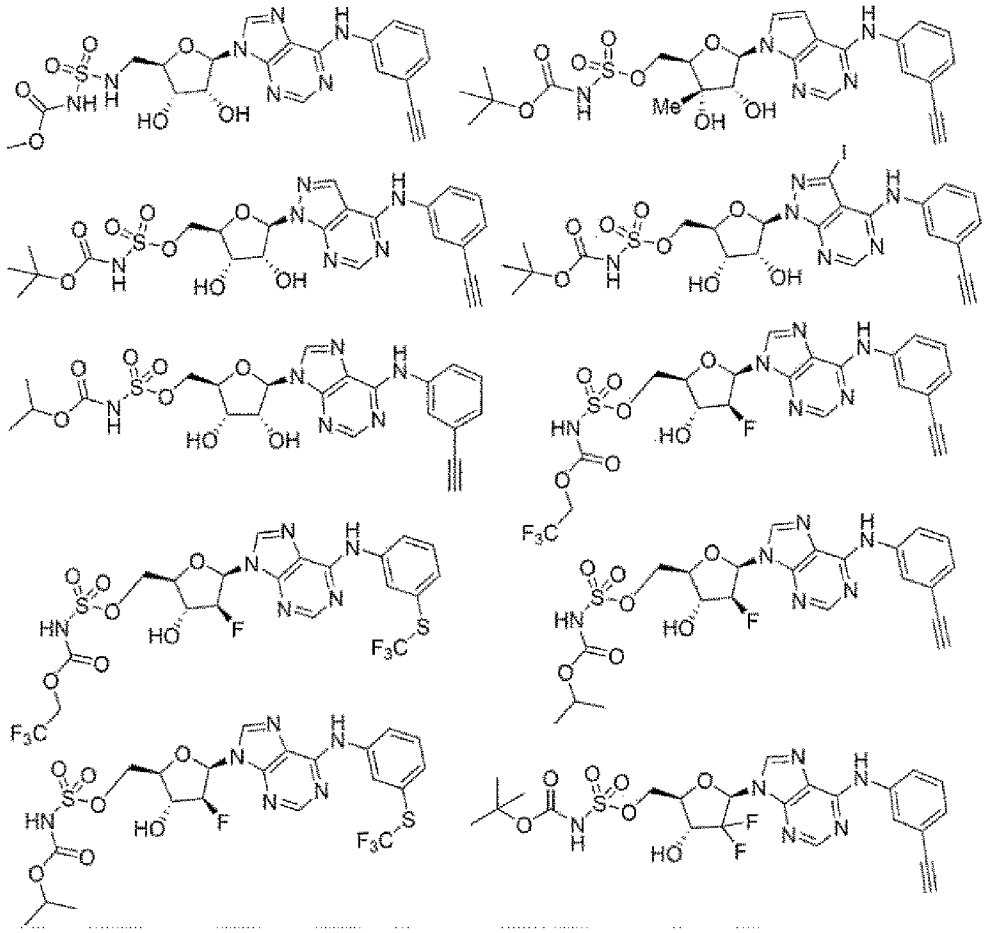
상기 화학식 5에서,

R_1 내지 R_6 및 Ar은 상기 제 1 항에서 정의된 바와 동일하다.

[청구항 6] 제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물들로부터 선택된 것인, 화합물:





[청구항 7] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 암은 간암, 대장암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 전립선암, 유방암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암, 혈액암 및 췌장암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 9] 제7항에 있어서,
상기 암은 자궁경부암 또는 폐암인, 암 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 10] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암 예방 또는 개선용 건강식품 조성물.

[청구항 11] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 샘플과 접촉시키는 것을 포함하는, 샘플에서 E1 효소 활성을 감소시키는 방법.

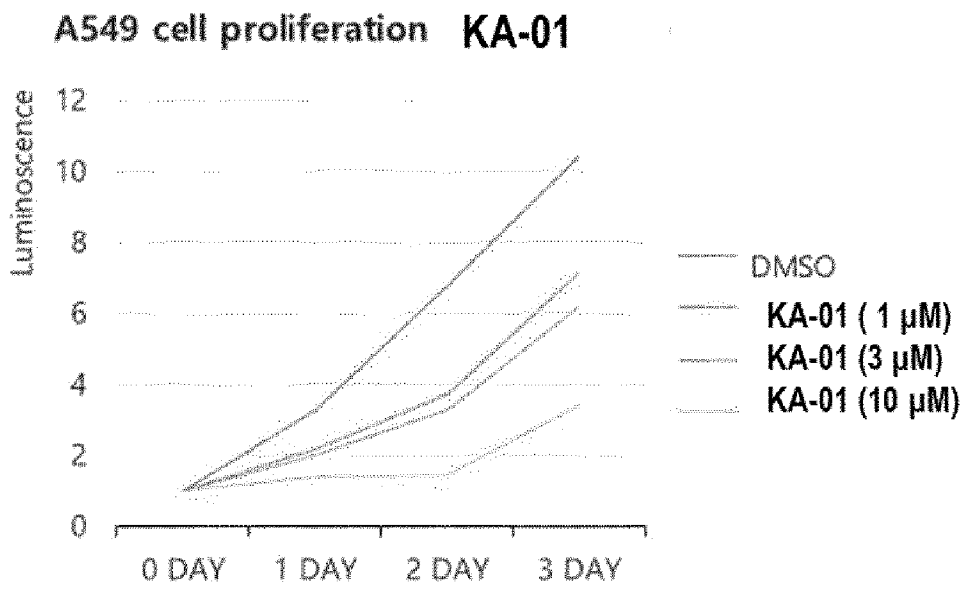
[청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 E1 효소는 UBA6 (Ubiquitin-like modifier activating enzyme 6)인, 샘플에서 E1 효소 활성을 감소시키는 방법.

[청구항 13] 제11항에 있어서,
상기 샘플은 암 세포를 포함하는 것인, 샘플에서 E1 효소 활성을 감소시키는 방법.

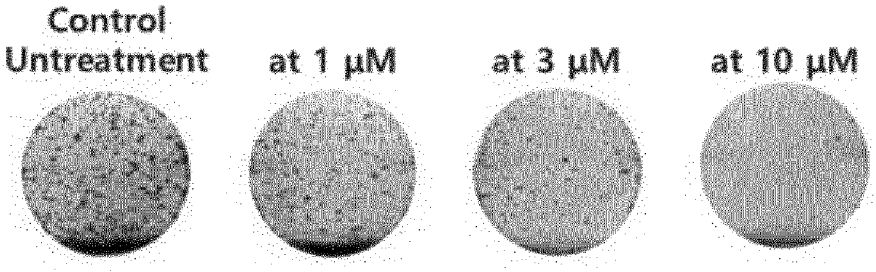
[청구항 14] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 세포에 처리하는 단계를 포함하는 종양세포의 억제방법.

[청구항 15] 제7항의 암 예방 또는 치료용 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 예방 또는 치료 방법.

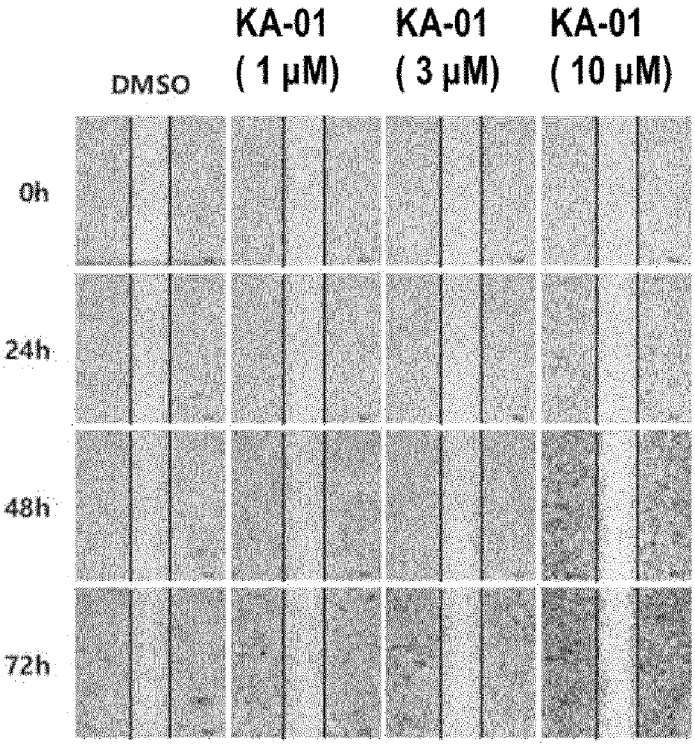
[도1]


A549 cell proliferation KA-01
Luminoscence
12
10
8
6
4
2
0
0 DAY
1 DAY
2 DAY
3 DAY
DMSO
KA-01 (1 μM)
KA-01 (3 μM)
KA-01 (10 μM)

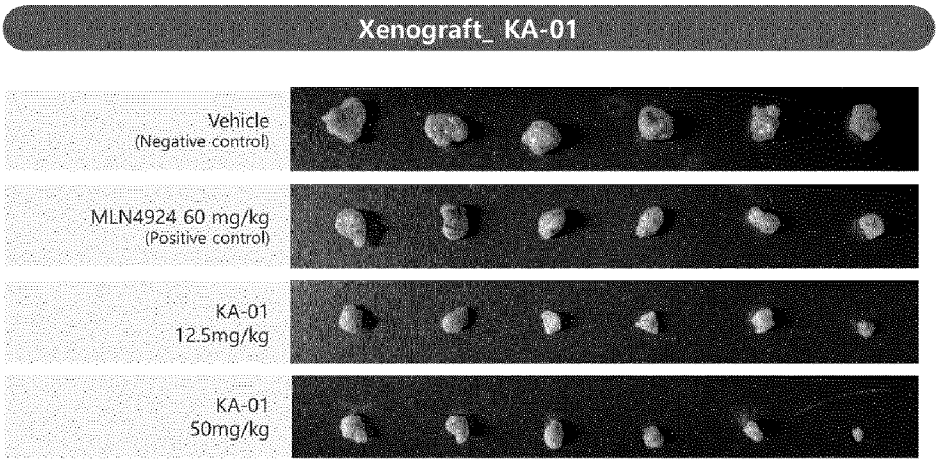
[도2]


Control
Untreatment
at 1 μM
at 3 μM
at 10 μM

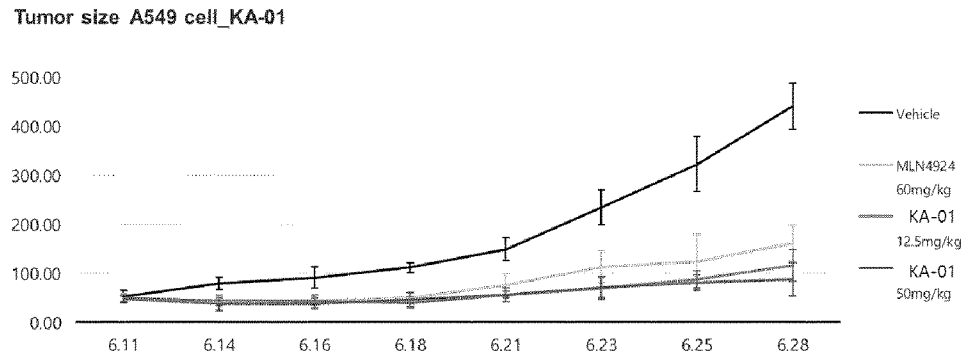
[도3]


DMSO
KA-01
(1 μM)
KA-01
(3 μM)
KA-01
(10 μM)
0h
24h
48h
72h

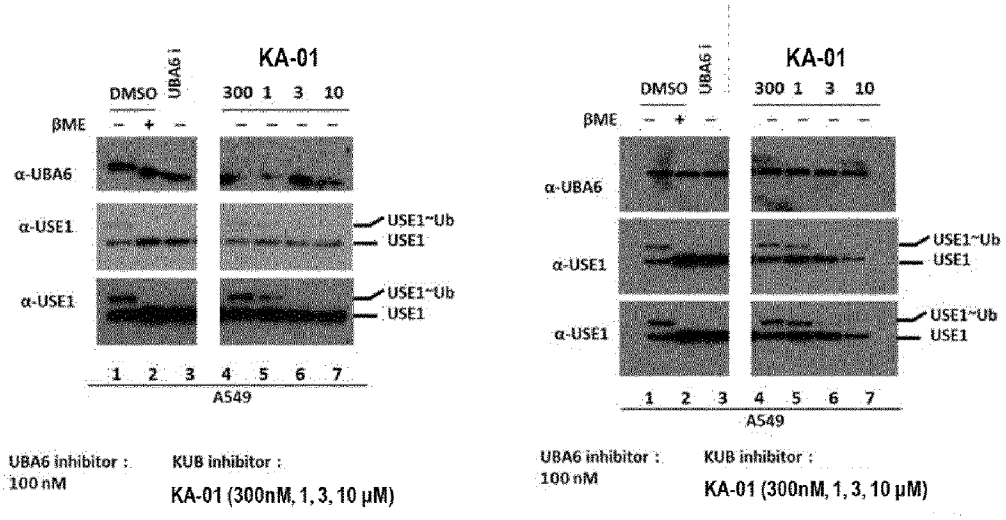
[도4]


Xenograft_ KA-01
Vehicle
(Negative control)
MLN4924 60 mg/kg
(Positive control)
KA-01
12.5mg/kg
KA-01
50mg/kg

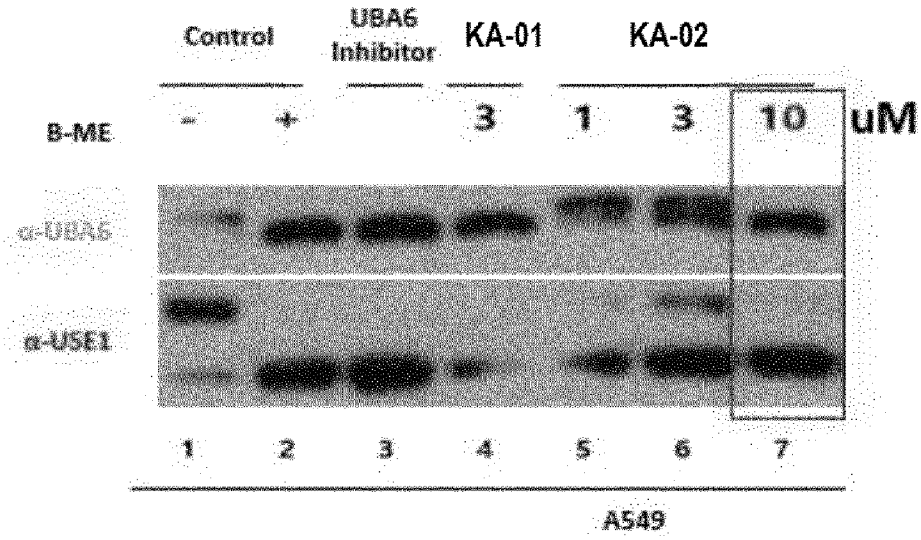
[도5]


Tumor size A549 cell_KA-01
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
6.11
6.14
6.16
6.18
6.21
6.23
6.25
6.28
Vehicle
MLN4924
60mg/kg
KA-01
12.5mg/kg
KA-01
50mg/kg

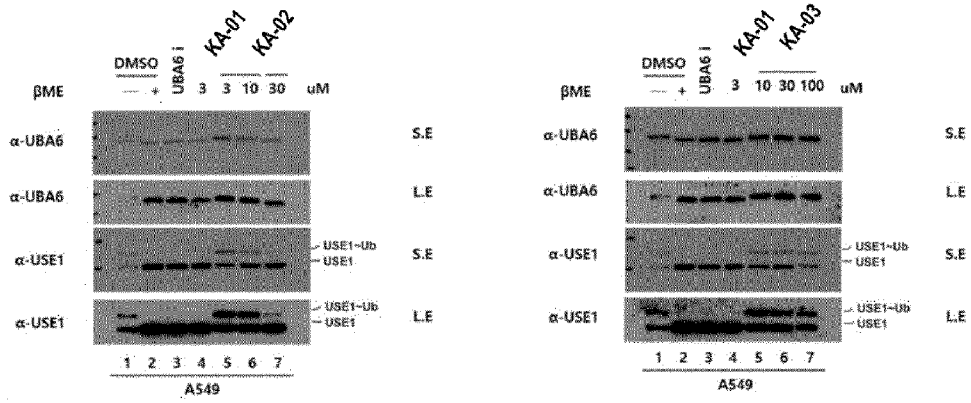
[도6]


KA-01
DMSO
UBA6 i
300 1 3 10
βME
α-UBA6
α-USE1
α-USE1
USE1~Ub
USE1
USE1~Ub
USE1
1 2 3 4 5 6 7
A549
UBA6 inhibitor :
100 nM
KUB inhibitor :
KA-01 (300nM, 1, 3, 10 μM)
KA-01
DMSO
UBA6 i
300 1 3 10
βME
α-UBA6
α-USE1
α-USE1
USE1~Ub
USE1
USE1~Ub
USE1
1 2 3 4 5 6 7
A549
UBA6 inhibitor :
100 nM
KUB inhibitor :
KA-01 (300nM, 1, 3, 10 μM)

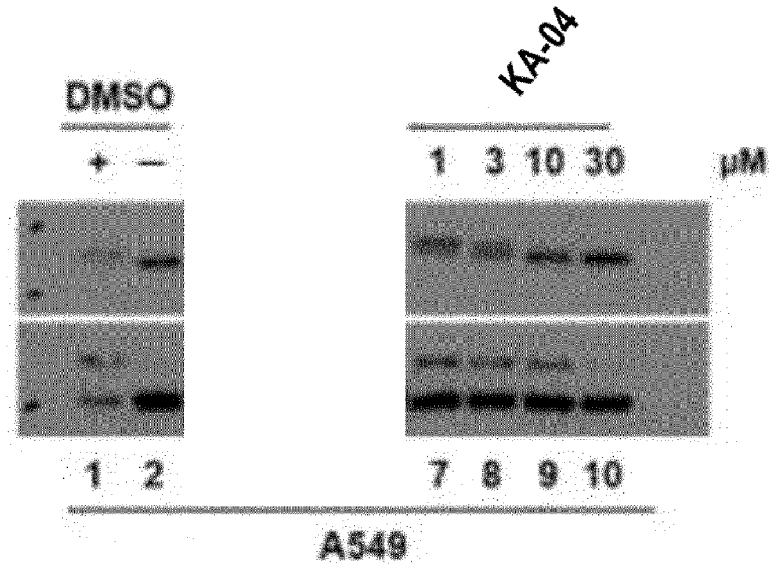
[도7]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-02
B-ME
-
+
3
1
3
10
uM
α-UBA6
α-USE1
1
2
3
4
5
6
7
A549

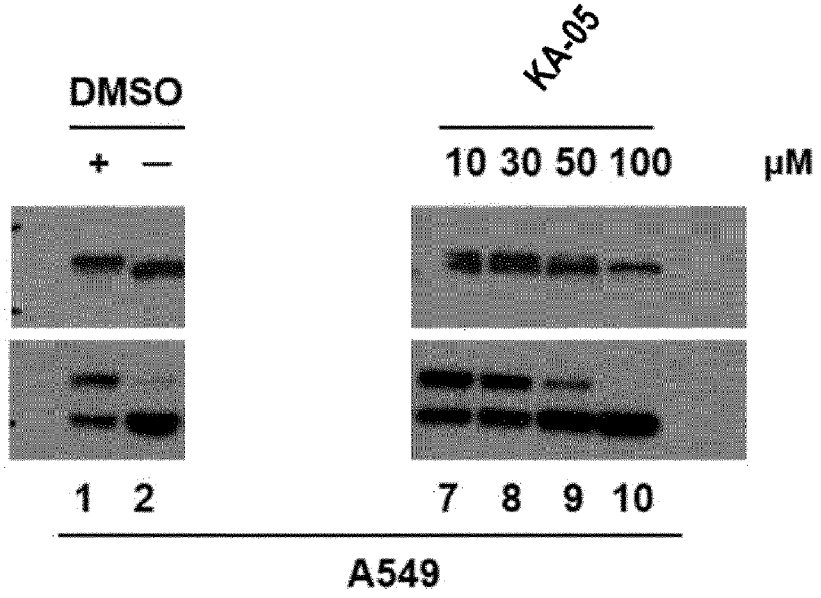
[도8]


DMSO
UBA6 i
KA-01
KA-02
βME
3
3
10
30
uM
α-UBA6
S.E
α-UBA6
L.E
α-USE1
USE1~Ub
USE1
S.E
α-USE1
USE1~Ub
USE1
L.E
1 2 3 4 5 6 7
A549
DMSO
UBA6 i
KA-01
KA-03
βME
3
10
30
100
uM
α-UBA6
S.E
α-UBA6
L.E
α-USE1
USE1~Ub
USE1
S.E
α-USE1
USE1~Ub
USE1
L.E
1 2 3 4 5 6 7
A549

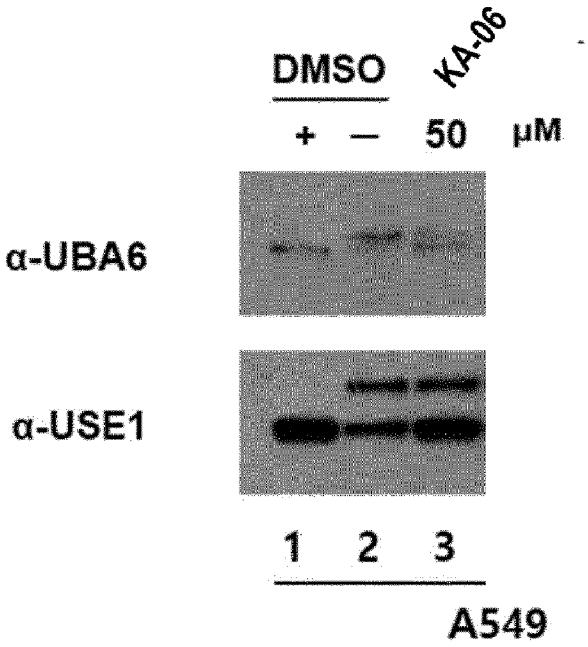
[도9]


DMSO
KA-04
+
-
1
3
10
30
μM
1
2
7
8
9
10
A549

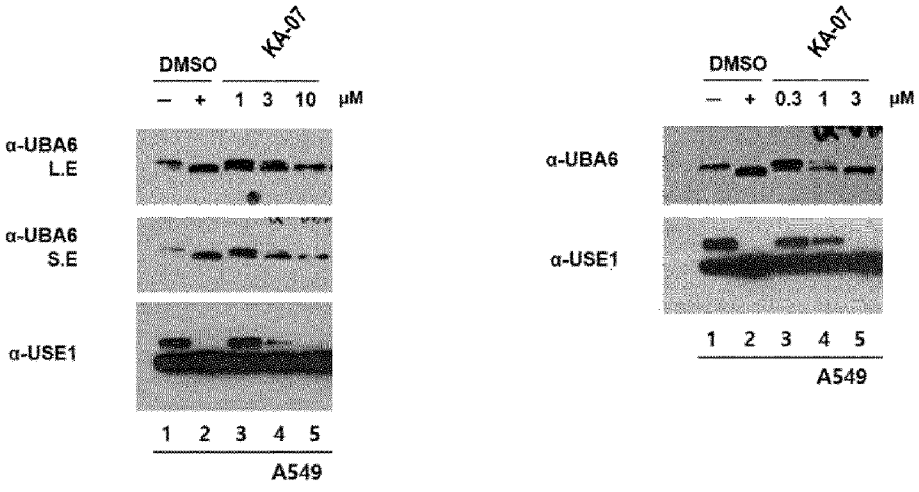
[도10]


DMSO
KA-05
+ —
10 30 50 100 μM
1 2 7 8 9 10
A549

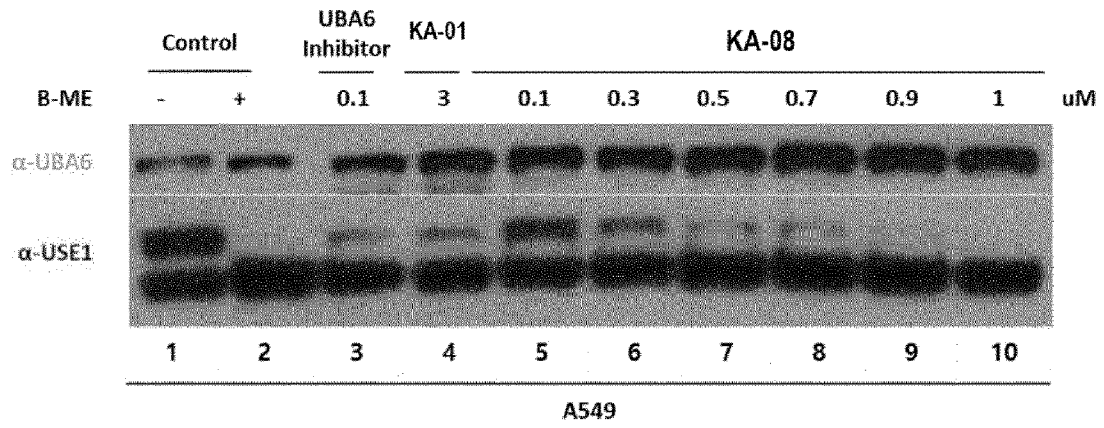
[도11]


DMSO
KA-06
+ — 50 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3
A549

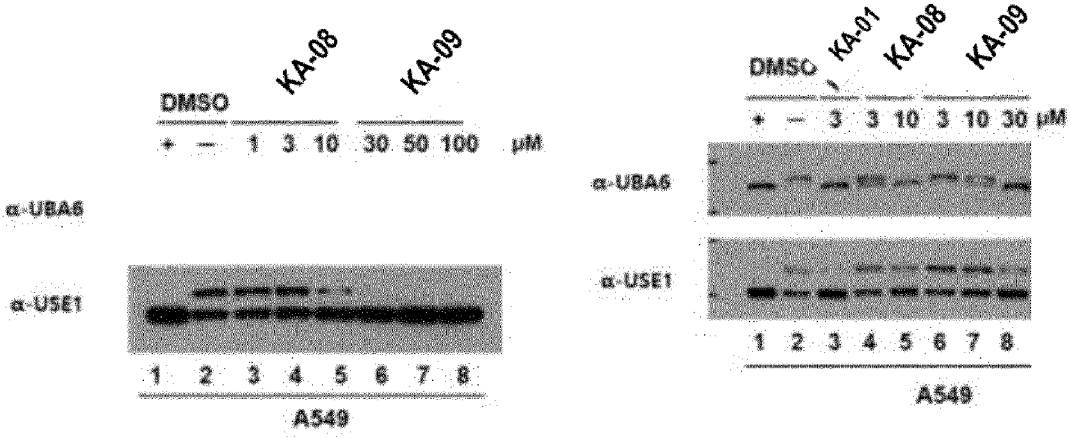
[도12]


DMSO
KA-07
— + 1 3 10 μM
α-UBA6 L.E
α-UBA6 S.E
α-USE1
1 2 3 4 5
A549
DMSO
KA-07
— + 0.3 1 3 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3 4 5
A549

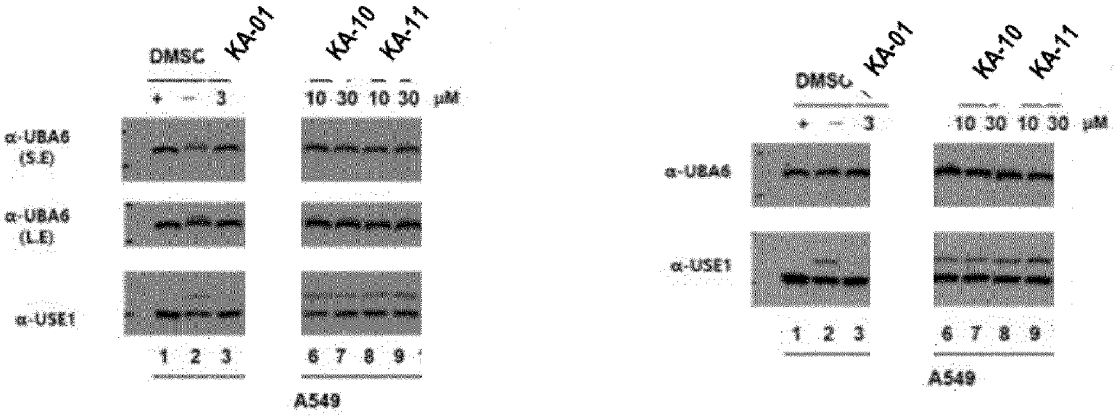
[도13]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-08
B-ME
- + 0.1 3 0.1 0.3 0.5 0.7 0.9 1 uM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
A549

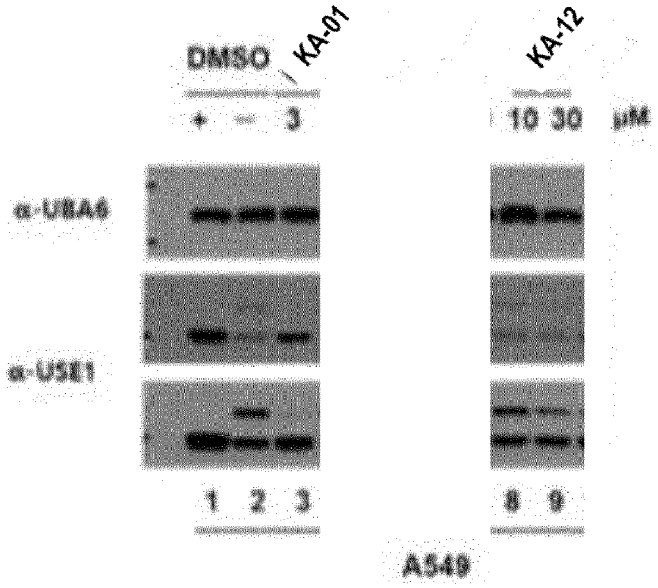
[도14]


DMSO
KA-08
KA-09
+ - 1 3 10 30 50 100 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3 4 5 6 7 8
A549
DMSO
KA-01
KA-08
KA-09
+ - 3 3 10 3 10 30 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3 4 5 6 7 8
A549

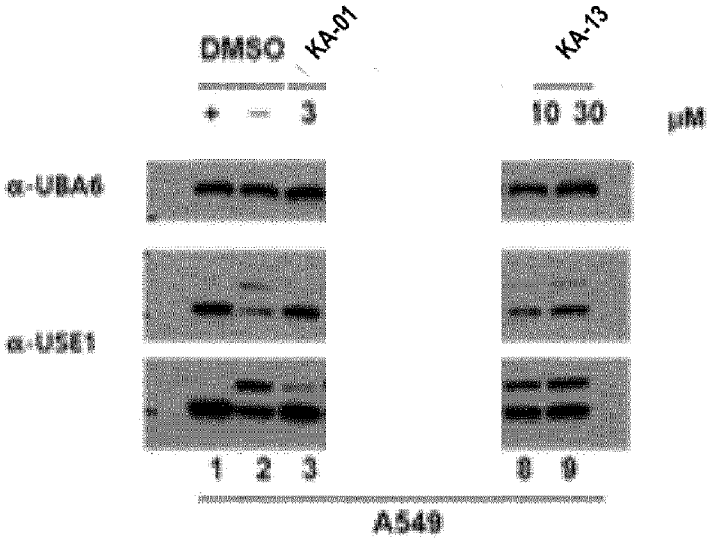
[도15]


DMSO
KA-01
KA-10
KA-11
+ - 3 10 30 10 30 μM
α-UBA6 (S.E)
α-UBA6 (L.E)
α-USE1
1 2 3 6 7 8 9
A549
DMSO
KA-01
KA-10
KA-11
+ - 3 10 30 10 30 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3 6 7 8 9
A549

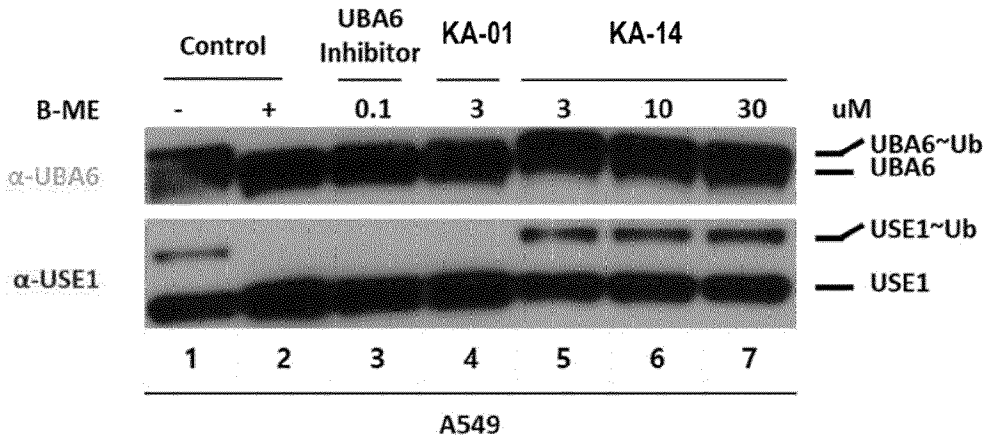
[도16]


DMSO
KA-01
KA-12
+ - 3
10 30 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3
8 9
A549

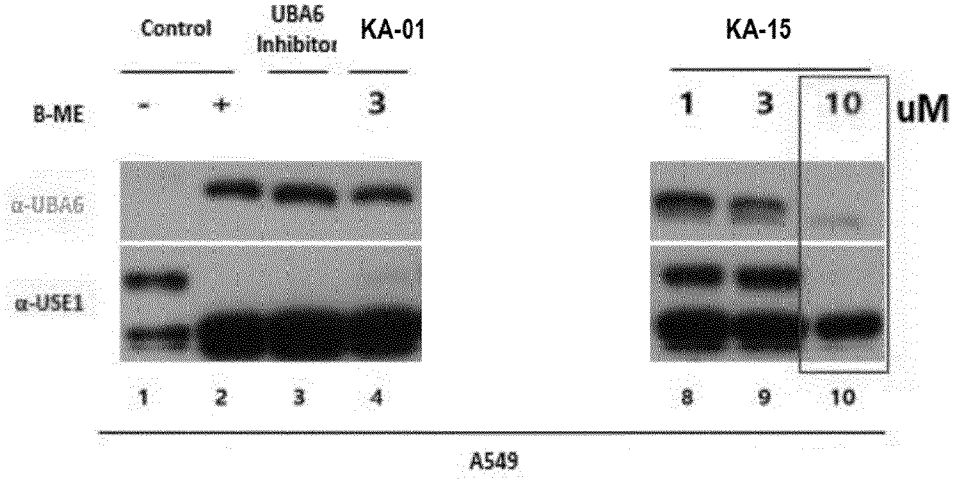
[도17]


DMSO
KA-01
KA-13
+ - 3
10 30 μM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3
8 9
A549

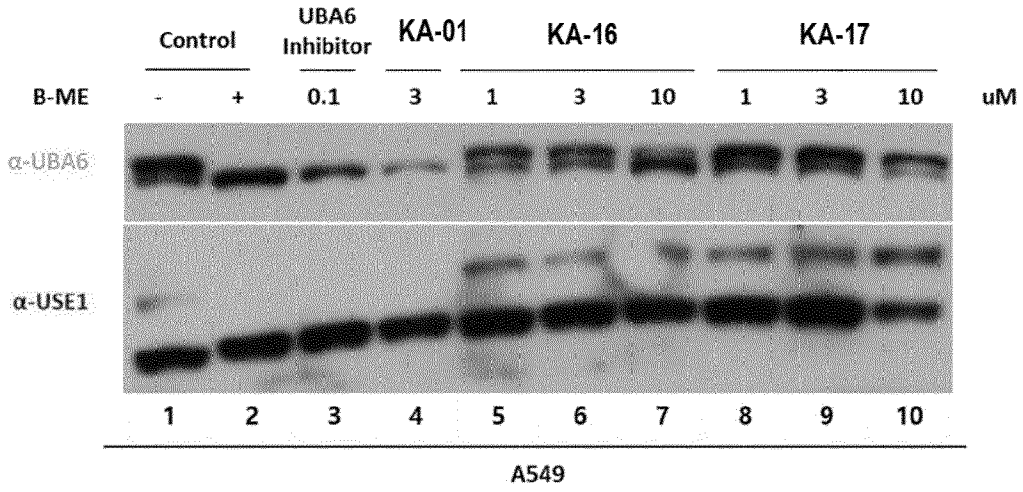
[도18]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-14
B-ME
- + 0.1 3 3 10 30 uM
α-UBA6
α-USE1
UBA6~Ub
UBA6
USE1~Ub
USE1
1 2 3 4 5 6 7
A549

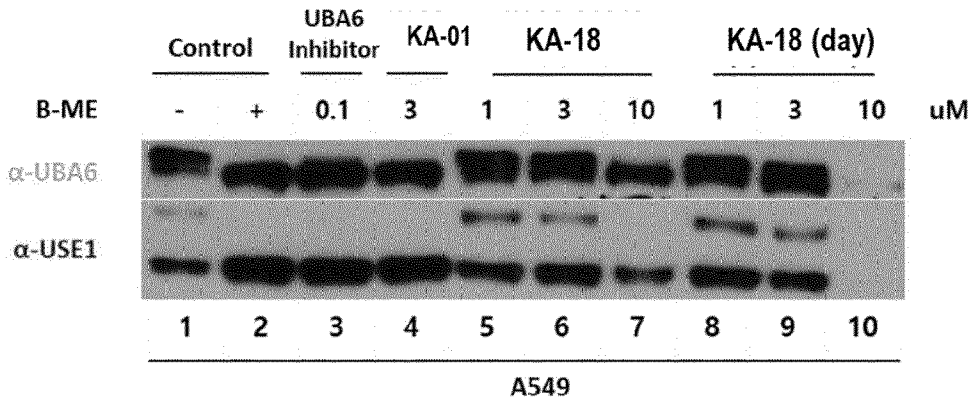
[도19]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-15
B-ME
-
+
3
1
3
10
uM
α-UBA6
α-USE1
1
2
3
4
8
9
10
A549

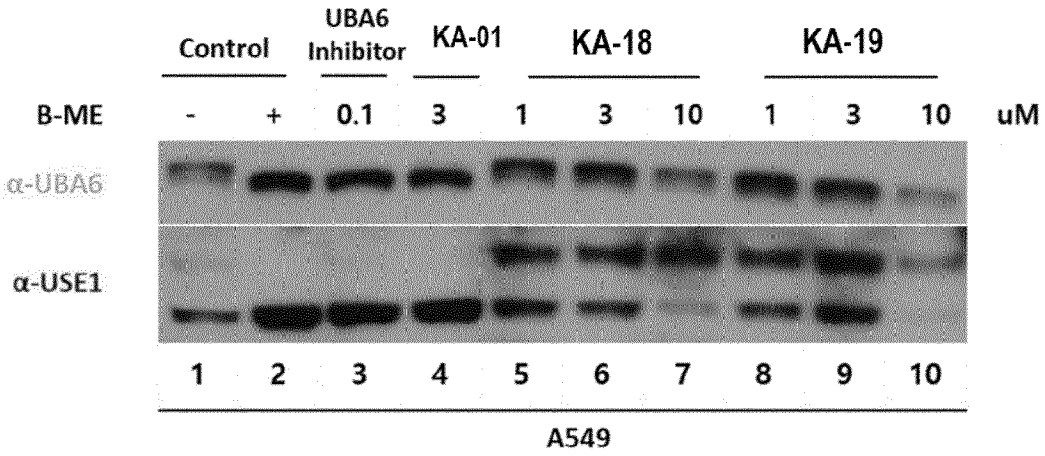
[도20]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-16
KA-17
B-ME
-
+
0.1
3
1
3
10
1
3
10
uM
α-UBA6
α-USE1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
A549

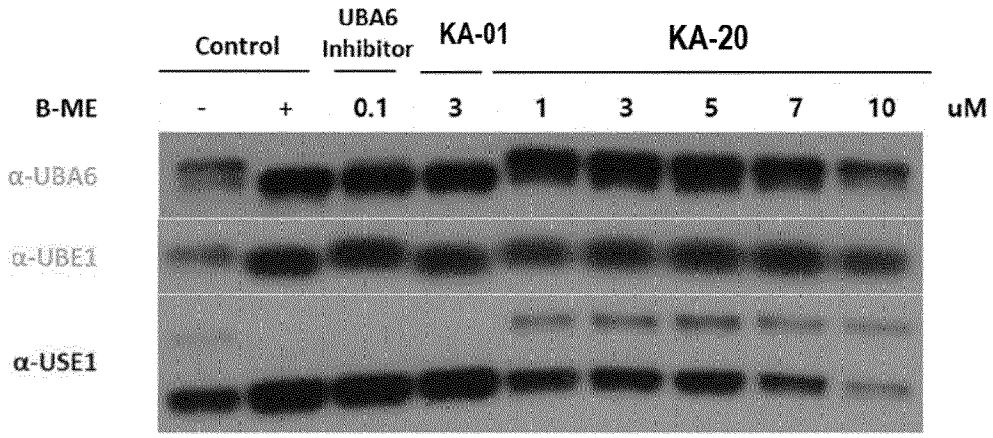
[도21]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-18
KA-18 (day)
B-ME
-
+
0.1
3
1
3
10
1
3
10
uM
α-UBA6
α-USE1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
A549

[도22]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-18
KA-19
B-ME
- + 0.1 3 1 3 10 1 3 10 uM
α-UBA6
α-USE1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
A549

[도23]


Control
UBA6 Inhibitor
KA-01
KA-20
B-ME
- + 0.1 3 1 3 5 7 10 uM
α-UBA6
α-UBE1
α-USE1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/017120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 19/167(2006.01)i; **C07H 19/173**(2006.01)i; **A61K 31/7076**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A23L 33/13**(2016.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H 19/167(2006.01); A61K 31/517(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 31/52(2006.01); C07D 471/04(2006.01); C07D 473/34(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: USE1(UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1), 활성(activity), 암(cancer), 옥시카보닐설파메이트(oxycarbonylsulfamate)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AN, H. et al. An inhibitor of ubiquitin conjugation and aggresome formation. Chemical science. 2015, vol. 6, pp. 5235-5245. See abstract; page 5243, left column, lines 1-4; and tables 1 and 2.	1-3,7-13
A		4-6
X	KR 10-2008-0091260 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 09 October 2008 (2008-10-09) See claims 1, 30, 34 and 35; paragraphs [0001], [0076], [0093] and [0097]-[0099]; page 45; and examples 70 and 71.	1-13
X	WO 2006-084281 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 10 August 2006 (2006-08-10) See claims 1, 23, 24 and 27-29; paragraphs [0013], [0035] and [0036]; page 37; and examples 140 and 141.	1-13
X	WO 2018-218119 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 29 November 2018 (2018-11-29) See claims 1, 8 (fifth compound) and 16; and paragraphs [0070] and [0085].	1-3,7-13

☑ 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
28 February 2025	**28 February 2025**

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.
X	LUKKARILA, J. L. et al. Identification of NAE inhibitors exhibiting potent activity in leukemia cells: exploring the structural determinants of NAE specificity. ACS medicinal chemistry letters. 2011, vol. 2, pp. 577-582. See abstract; and Scheme 1 (compound 41).	1,2,7-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2024/017120

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.: **14, 15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 14 and 15 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy (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/KR2024/017120

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2008-0091260 A	09 October 2008	AR 059308 A1	26 March 2008
		AU 2007-212648 A1	16 August 2007
		AU 2007-212648 B2	04 April 2013
		AU 2007-212648 C1	23 February 2017
		BR PI0707493 A2	03 May 2011
		BR PI0707493 B1	05 January 2021
		BR PI0707493 B8	25 May 2021
		CA 2639924 A1	16 August 2007
		CA 2639924 C	10 January 2017
		CN 101379061 A	04 March 2009
		CN 101379061 B	15 June 2016
		CN 103288835 A	11 September 2013
		CN 106008512 A	12 October 2016
		CN 106008512 B	12 March 2019
		CN 110003216 A	12 July 2019
		CY 1113114 T1	13 April 2016
		DK 1989206 T3	08 October 2012
		EA 024006 B1	31 August 2016
		EA 031335 B1	28 December 2018
		EA 200801784 A1	28 April 2009
		EA 201500769 A1	31 May 2016
		EP 1989206 A2	12 November 2008
		EP 1989206 B1	04 July 2012
		EP 2402334 A1	04 January 2012
		EP 2402334 B1	29 June 2016
		ES 2390921 T3	19 November 2012
		ES 2593433 T3	09 December 2016
		HK 1124609 A1	17 July 2009
		HK 1166308 A1	26 October 2012
		HR P20120786 T1	30 November 2012
		IL 193141 A	11 February 2009
		IL 232786 A	31 July 2014
		JP 2009-528986 A	13 August 2009
		JP 2013-103941 A	30 May 2013
		JP 2015-083573 A	30 April 2015
		JP 2016-147913 A	18 August 2016
		JP 2018-027986 A	22 February 2018
		JP 2020-055841 A	09 April 2020
		JP 5231251 B2	10 July 2013
		JP 6199851 B2	20 September 2017
		KR 10-1450533 B1	16 October 2014
		KR 10-1450535 B1	14 October 2014
		KR 10-2014-0058655 A	14 May 2014
		MY 158106 A	30 August 2016
		MY 171289 A	07 October 2019
		NO 20083581 L	19 August 2008
		NO 342745 B1	06 August 2018
		NZ 570084 A	29 July 2011
		PH 12013501772 A1	27 August 2014
		PL 1989206 T3	30 November 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/017120

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		PT	1989206	E	15 October 2012
		RS	52437	B	28 February 2013
		SG	169369	A1	30 March 2011
		SI	1989206	T1	30 November 2012
		TW	200800994	A	01 January 2008
		TW	201509938	A	16 March 2015
		TW	I510486	B	01 December 2015
		US	2007-0191293	A1	16 August 2007
		US	2012-0258927	A1	11 October 2012
		US	2012-0258977	A1	11 October 2012
		US	2013-0165457	A9	27 June 2013
		US	2013-0289037	A1	31 October 2013
		US	2017-0136024	A1	18 May 2017
		US	2019-0255052	A1	22 August 2019
		US	8207177	B2	26 June 2012
		WO	2007-092213	A2	16 August 2007
		WO	2007-092213	A3	11 October 2007
		ZA	200806402	B	30 December 2009
WO 2006-084281 A1	10 August 2006	AU	2006-210422	A1	10 August 2006
		AU	2006-210422	B2	13 September 2012
		CA	2596424	A1	10 August 2006
		CA	2596424	C	29 March 2016
		CY	1113166	T1	13 April 2016
		DK	1848718	T3	27 August 2012
		EP	1848718	A1	31 October 2007
		EP	1848718	B1	01 August 2012
		ES	2390803	T3	16 November 2012
		HK	1113363	A1	03 October 2008
		HR	P20120847	T1	30 November 2012
		JP	2008-530027	A	07 August 2008
		JP	5048520	B2	17 October 2012
		ME	02012	B	28 February 2013
		PL	1848718	T3	31 December 2012
		PT	1848718	E	11 October 2012
		RS	52458	B	28 February 2013
		SI	1848718	T1	31 December 2012
		US	2006-0189636	A1	24 August 2006
		US	2011-0136834	A1	09 June 2011
		US	2013-0338094	A1	19 December 2013
		US	2014-0256668	A9	11 September 2014
		US	2016-0194348	A1	07 July 2016
		US	2017-0073367	A9	16 March 2017
		US	2018-0086785	A1	29 March 2018
		US	2021-0070798	A1	11 March 2021
		US	7951810	B2	31 May 2011
WO 2018-218119 A1	29 November 2018	US	11701406	B2	18 July 2023
		US	2021-0379155	A1	09 December 2021

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/017120

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07H 19/167(2006.01)i; **C07H 19/173**(2006.01)i; **A61K 31/7076**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A23L 33/13**(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07H 19/167(2006.01); A61K 31/517(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 31/52(2006.01); C07D 471/04(2006.01); C07D 473/34(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: USE1(UBA6-specific E2 conjugating enzyme 1), 활성(activity), 암(cancer), 옥시카보닐설파메이트(oxycarbonylsulfamate)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	AN, H. 등, "An inhibitor of ubiquitin conjugation and aggresome formation", Chemical science, 2015, 제6권, 페이지 5235-5245 초록; 페이지 5243, 왼쪽 컬럼, 라인 1-4; 표 1, 2	1-3,7-13 4-6
X	KR 10-2008-0091260 A (밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드) 2008.10.09 청구항 1, 30, 34, 35; 단락 [0001], [0076], [0093], [0097]-[0099]; 페이지 45; 실시예 70, 71	1-13
X	WO 2006-084281 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. 등) 2006.08.10 청구항 1, 23, 24, 27-29; 단락 [0013], [0035], [0036]; 페이지 37; 실시예 140, 141	1-13
X	WO 2018-218119 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 2018.11.29 청구항 1, 8(다섯 번째 화합물), 16; 단락 [0070], [0085]	1-3,7-13

☑ 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 문헌과조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2025년02월28일(28.02.2025)	**2025년02월28일(28.02.2025)**

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/KR2024/017120

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	LUKKARILA, J. L. 등, "Identification of NAE inhibitors exhibiting potent activity in leukemia cells: exploring the structural determinants of NAE specificity", ACS medicinal chemistry letters, 2011, 제 2권, 페이지 577-582 초록; 도식 1(화합물 41)	1,2,7-13

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2024/017120

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: **14, 15**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 14 및 15는 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법에 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/KR2024/017120

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2008-0091260 A	2008/10/09	AR 059308 A1	2008/03/26
		AU 2007-212648 A1	2007/08/16
		AU 2007-212648 B2	2013/04/04
		AU 2007-212648 C1	2017/02/23
		BR PI0707493 A2	2011/05/03
		BR PI0707493 B1	2021/01/05
		BR PI0707493 B8	2021/05/25
		CA 2639924 A1	2007/08/16
		CA 2639924 C	2017/01/10
		CN 101379061 A	2009/03/04
		CN 101379061 B	2016/06/15
		CN 103288835 A	2013/09/11
		CN 106008512 A	2016/10/12
		CN 106008512 B	2019/03/12
		CN 110003216 A	2019/07/12
		CY 1113114 T1	2016/04/13
		DK 1989206 T3	2012/10/08
		EA 024006 B1	2016/08/31
		EA 031335 B1	2018/12/28
		EA 200801784 A1	2009/04/28
		EA 201500769 A1	2016/05/31
		EP 1989206 A2	2008/11/12
		EP 1989206 B1	2012/07/04
		EP 2402334 A1	2012/01/04
		EP 2402334 B1	2016/06/29
		ES 2390921 T3	2012/11/19
		ES 2593433 T3	2016/12/09
		HK 1124609 A1	2009/07/17
		HK 1166308 A1	2012/10/26
		HR P20120786 T1	2012/11/30
		IL 193141 A	2009/02/11
		IL 232786 A	2014/07/31
		JP 2009-528986 A	2009/08/13
		JP 2013-103941 A	2013/05/30
		JP 2015-083573 A	2015/04/30
		JP 2016-147913 A	2016/08/18
		JP 2018-027986 A	2018/02/22
		JP 2020-055841 A	2020/04/09
		JP 5231251 B2	2013/07/10
		JP 6199851 B2	2017/09/20
		KR 10-1450533 B1	2014/10/16
		KR 10-1450535 B1	2014/10/14
		KR 10-2014-0058655 A	2014/05/14
		MY 158106 A	2016/08/30
		MY 171289 A	2019/10/07
		NO 20083581 L	2008/08/19
		NO 342745 B1	2018/08/06
		NZ 570084 A	2011/07/29
		PH 12013501772 A1	2014/08/27
		PL 1989206 T3	2012/11/30

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2024/017120

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		PT 1989206 E	2012/10/15
		RS 52437 B	2013/02/28
		SG 169369 A1	2011/03/30
		SI 1989206 T1	2012/11/30
		TW 200800994 A	2008/01/01
		TW 201509938 A	2015/03/16
		TW I510486 B	2015/12/01
		US 2007-0191293 A1	2007/08/16
		US 2012-0258927 A1	2012/10/11
		US 2012-0258977 A1	2012/10/11
		US 2013-0165457 A9	2013/06/27
		US 2013-0289037 A1	2013/10/31
		US 2017-0136024 A1	2017/05/18
		US 2019-0255052 A1	2019/08/22
		US 8207177 B2	2012/06/26
		WO 2007-092213 A2	2007/08/16
		WO 2007-092213 A3	2007/10/11
		ZA 200806402 B	2009/12/30
WO 2006-084281 A1	2006/08/10	AU 2006-210422 A1	2006/08/10
		AU 2006-210422 B2	2012/09/13
		CA 2596424 A1	2006/08/10
		CA 2596424 C	2016/03/29
		CY 1113166 T1	2016/04/13
		DK 1848718 T3	2012/08/27
		EP 1848718 A1	2007/10/31
		EP 1848718 B1	2012/08/01
		ES 2390803 T3	2012/11/16
		HK 1113363 A1	2008/10/03
		HR P20120847 T1	2012/11/30
		JP 2008-530027 A	2008/08/07
		JP 5048520 B2	2012/10/17
		ME 02012 B	2013/02/28
		PL 1848718 T3	2012/12/31
		PT 1848718 E	2012/10/11
		RS 52458 B	2013/02/28
		SI 1848718 T1	2012/12/31
		US 2006-0189636 A1	2006/08/24
		US 2011-0136834 A1	2011/06/09
		US 2013-0338094 A1	2013/12/19
		US 2014-0256668 A9	2014/09/11
		US 2016-0194348 A1	2016/07/07
		US 2017-0073367 A9	2017/03/16
		US 2018-0086785 A1	2018/03/29
		US 2021-0070798 A1	2021/03/11
		US 7951810 B2	2011/05/31
WO 2018-218119 A1	2018/11/29	US 11701406 B2	2023/07/18
		US 2021-0379155 A1	2021/12/09