

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015 년 9 월 17 일 (17.09.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/137668 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/505 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/002228
- (22) 국제출원일: 2015 년 3 월 9 일 (09.03.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2014-0028397 2014 년 3 월 11 일 (11.03.2014) KR
- (71) 출원인: 경북대학교병원 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 700-721 대구시 중구 동덕로 130, Daegu (KR). 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 136-791 서울시 성북구 화랑로 14 길 5, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 이인규 (LEE, In-Kyu); 706-771 대구시 수성구 청호로 365, 305 동 301 호, Daegu (KR). 우다야쿠마르 카루나카란 (UDAYAKUMAR, Karunakaran); 702-893 대구시 북구 호국로 807, Daegu (KR). 오창주 (OH, Chang Joo); 700-721 대구시 중구 동덕로 130, Daegu (KR). 전도연 (JUN, Do Youn); 702-855 대구시 북구 침산남로 195, 101 동 406 호, Daegu (KR). 홍연선 (HONG, Yeon Sun); 435-707 경기도 군포시 산본천로 12, 611 동 302 호, Gyeonggi-do (KR). 심태보 (SIM, Tae Bo); 702-779 대구시 북구 침산남로 37 길 24, 103 동 207 호, Daegu (KR). 윤지혜 (YOON, Ji Hye); 472-709

경기도 남양주시 도농로 34, 104 동 1101 호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 서장찬 (SUH, Jang-Chan) 등; 137-802 서울시 서초구 고무래로 10 길 23, 유화빌딩 4 층, 최침특허법률사무소, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING DIABETES, CONTAINING N-(2-HYDROXYETHYL)-3-(6-(4-(TRIFLUOROMETHOXY)PHENYLAMINO)PYRIMIDIN-4-YL)BENZAMIDE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭 : N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition and a dietary supplement composition for preventing or treating diabetes, containing N-(2-hydroxyethyl)-3-(6-(4-(trifluoromethoxy)phenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient. According to the present invention, N-(2-hydroxyethyl)-3-(6-(4-(trifluoromethoxy)phenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be effectively used for treating diabetes including type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus, and the compound can also be used for a dietary supplement for preventing or alleviating diabetes.

(57) 요약서: 본 발명은 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다. 본 발명에 따른 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 제 1 형 당뇨병 및 제 2 형 당뇨병을 포함한 당뇨병의 치료에 효과적으로 사용될 수 있으며, 상기 화합물은 당뇨병의 예방 또는 개선용 건강기능식품의 용도로서도 사용될 수도 있다.



WO 2015/137668 A1

명세서

발명의 명칭:

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 약학적 조성물
기술분야

[1] 본 발명은

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다.

배경기술

[2] 생체 내 티로신 키나아제 신호 경로(tyrosine kinase signaling pathway)는 세포 증식, 분화, 신진 대사, 세포 이동 조절 기전에 중요하며, 이 경로의 이상은 암과 같은 질환의 발생과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다.

[3] 특히, Chronic myelogenous leukemia(CML) 치료에 있어 Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors(TKIs)인 imatinib(Gleevec 또는 Glivec)가 획기적인 치료제로 알려지면서 TKI 개발은 암 정복과 관련하여 다양하게 연구개발되었다.

[4] GNF-5로 알려진

N-(2-hydroxyethyl)-3-(6-(4-(trifluoromethoxy)phenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamide는 Abl kinase domain c-terminal 근처의 myristate-binding pocket을 타겟팅하는 non-ATP-competitive inhibitors인 Bcr-Abl inhibitor로 알려져 있다(Mian et al., 2012). TKI의 대표적인 약물로는 Imatinib, Nilotinib과 Dasatinib 등이 있으며, Imatinib을 중심으로 알려진 이들 TKI의 작용기전은 Bcr-Abl kinase와 결합하여 Bcr-Abl oncoprotein의 자가인산화와 기질인산화를 억제한다고 알려져 있다(Mokhtari and Welsh, 2010). 현재까지 알려진 TKI 타겟으로는 Arg(Abl-related gene), SCF(stem cell factor) receptor c-Kit, PDGFR(platelet-derived growth factor receptor), DDR1/2(discoidin domain receptor 1/2) 및 oxidoreductase NQO2(NADPH dehydrogenase quinone 2) 등이 보고되었다(Hantschel et al., 2008).

[5] Imatinib를 포함하는 대부분의 TKI 약물은 CML의 치료제로 탁월할 뿐 아니라 gastrointestinal stromal tumors(GISTs)를 비롯하여 다양한 암세포 증식을 억제하는 것으로 확인되었다. 특히, CML 환자 중 제 2형 당뇨병을 수반하는 chronic myeloid leukemia 환자에 Imatinib를 투여하였을 때 CML뿐 만 아니라 당뇨도 개선된다는 연구 보고(Breccia et al., 2004; Veneri et al., 2005) 이 후에 TKI의 항당뇨 활성에 주목하게 되었다. Imatinib의 항당뇨 활성에 대한 연구

보고에 따르면, 스트렙토조토신(STZ)으로 유도한 당뇨에 대한 보호활성, NOD(non-obese diabetic) mice 뿐만 아니라 db/db mice에서의 당뇨 개선 등이 확인되어 보고되었다(Han et al., 2009).

- [6] 이후, Nilotinib, Sunitinib, Dasatinib, Erlotinib 와 Fasudil와 같은 TKI에서도 제 1형 당뇨 또는 제 2형 당뇨의 개선이 beta-cell의 세포사멸 억제 및 insulin resistance 감소와 연관이 있다고 보고되어 TKI가 당뇨 치료에도 탁월하다고 인식하게 되었다. TKI의 항당뇨 효과에 대한 작용기전은 Imatinib 연구를 통하여 protein kinase C(PKC) delta 활성화 억제와, stress-activated protein kinase 경로 차단을 통해 pancreatic beta-cell의 세포사멸을 억제하는 것으로 알려져 있다(Hagerkvist et al., 2006).
- [7] 그러나, CML 치료에 사용되는 Bcr-Abl을 타겟하는 Imatinib, Nilotinib 및 Dasatinib 등은 Abl 키나아제 도메인의 ATP 결합부위에 점돌연변이가 있으면 작용하지 못하는 것으로 알려져 있다.
- [8] [선행기술문헌]
- [9] [비특허문헌]
- [10] (비특허문헌 1) Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. Zhang J. et al., Nature. 2010, 463(7280):501-6
- [11] (비특허문헌 2) A comprehensive target selectivity survey of the BCR-ABL kinase inhibitor INNO-406 by kinase profiling and chemical proteomics in chronic myeloid leukemia cells. Rix U., Leukemia. 2010, 24(1):44-50
- [12] (비특허문헌 3) Allosteric inhibition enhances the efficacy of ABL kinase inhibitors to target unmutated BCR-ABL and BCR-ABL T315I. Afsar Ali Mian et al., BMC Cancer 2012, 12:411
- [13] (비특허문헌 4) Potential utility of small tyrosine inhibitors in the treatment of diabetes. Mokhtari D. et al., Clin Sci(Lond). 2009, 118(4):241-7
- [14] (비특허문헌 5) The Ins and Outs of Bcr-Abl Inhibition. E. Premkumar Reddy et al., Genes & Cancer 3(5-6) 447-454
- [15] (비특허문헌 6) Response of prostate cancer during imatinib therapy in a patient with chronic myeloid leukemia. Breccia et al., Haematologica. 2004, 89(7):ECR20
- [16] (비특허문헌 7) Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. Nicole M Agostino et al., J Oncol Pharm Pract. 2011, 197-202
- [17] (비특허문헌 8) Imatinib mesylate improves insulin sensitivity and glucose disposal rates in rats fed a high-fat diet. Hagerkvist et al., Clin Sci(Lond). 2008, 114,65-71

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [18] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술을 근거로 하여 안출된 것으로서, 본 발명에서 해결하고자 하는 과제는 GNF-5로 알려진
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하고자 하는 것이다.
- [19] 본 발명에서 해결하고자 하는 또 다른 과제는
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 당뇨병의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하고자 하는 것이다.

과제 해결 수단

- [20] 상기와 같은 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [21] 상기 당뇨병은 제 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)인 것이 바람직하다.
- [22] 상기
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 췌장 β -세포의 세포사멸을 억제하는 것이 바람직하다.
- [23] 상기
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 ROS(reactive oxygen species)의 생성을 억제하는 것이 바람직하다.
- [24] 상기
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 JNK 인산화를 억제하는 것이 바람직하다.
- [25] 상기
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 PKC δ 의 활성화를 억제하는 것이 바람직하다.
- [26] 상기
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 caspase-3의 활성화를 억제하는 것이 바람직하다.
- [27] 또한, 본 발명은

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드를 포함하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

- [28] 상기 당뇨병은 제 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)인 것이 바람직하다.

발명의 효과

- [29] 본 발명에 따른

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 제 1형 당뇨병 및 제 2형 당뇨병을 포함한 당뇨병의 치료에 효과적으로 사용될 수 있으며, 상기 화합물은 당뇨병의 예방 또는 개선용 건강기능식품의 용도로서도 사용될 수도 있다.

도면의 간단한 설명

- [30] 도 1은 GNF-5의 세포 독성(A) 및 스트렙토조토신이 처리된 pancreatic beta cell line INS-1의 GNF-5에 의한 보호 효과(B)를 나타낸 것이다.
- [31] 도 2는 스트렙토조토신으로 유도된 세포 내 ROS의 축적에 대한 GNF-5의 저해 효과를 나타낸 것이다.
- [32] 도 3은 스트렙토조토신으로 유도된 JNK 활성화에 대한 GNF-5의 저해 효과를 나타낸 것이다.
- [33] 도 4는 스트렙토조토신으로 유도된 PKC δ 및 caspase-3 활성화에 대한 GNF-5의 저해 효과를 나타낸 것이다.
- [34] 도 5는 in vivo 실험을 통한 스트렙토조토신으로 유도된 hyperglycemia에 대한 GNF-5의 보호 효과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [35] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [36] 본 발명의 발명자들은 ATP-비경쟁적인 알로스테릭 Bcr-Abl 키나아제 저해제인 GNF-5로 알려진
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드의 해당노 활성을 in vitro와 in vivo에서 확인하고, GNF-5가 당뇨병의 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있음을 밝혔다.
- [37] 따라서, 본 발명은
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [38] 상기 당뇨병은 제 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)인 것이 바람직하다.
- [39] 상기
N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)

벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 췌장 β -세포의 세포사멸을 억제하는 것이 바람직하다.

[40] 상기

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일) 벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 ROS(reactive oxygen species)의 생성을 억제하는 것이 바람직하다.

[41] 상기

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일) 벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 JNK 인산화를 억제하는 것이 바람직하다.

[42] 상기

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일) 벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 PKC δ 의 활성화를 억제하는 것이 바람직하다.

[43] 상기

N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일) 벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 caspase-3의 활성화를 억제하는 것이 바람직하다.

[44] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염으로는 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동일한 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[45] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르빈산, 카본산, 바닐릭산 및 히드로 아이오딕산 등을 사용할 수 있다.

[46] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜

얻는다.

- [47] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 달리 지시되지 않는 한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성의 염을 포함한다. 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염이 포함되며, 아미노기의 기타 약학적으로 허용 가능한 염으로는 하이드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄설포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔설포네이트(토실레이트) 염이 있으며, 당업계에서 알려진 염의 제조방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.
- [48] 본 발명의 약학적 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있다.
- [49] 이러한 약학적 조성물에는 추가적으로 담체, 부형제 또는 희석제 등이 더 포함될 수 있으며, 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리쓰리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 비정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 더 포함할 수도 있다.
- [50] 바람직한 구체예로서, 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등과 같은 윤활제가 사용될 수도 있다.
- [51] 바람직한 구체예로서, 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [52] 바람직한 구체예로서, 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등을 예시할 수 있다. 비수성용제, 현탁제에는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 포함될 수 있다. 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.
- [53] 본 발명의 약학적 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인

수해/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

- [54] 바람직한 구체예로서, 본 발명의 약학적 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 1 내지 5,000mg, 바람직하게는 100 내지 3,000mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [55] 본 발명의 약학적 조성물은 다양한 경로를 통하여 대상에 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [56] 본 발명에서 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학적 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 일반적인 모든 경로를 통하여 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 유효성분을 표적 세포로 전달할 수 있는 임의의 장치를 이용해 투여될 수도 있다.
- [57] 본 발명에서 "대상"은, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어, 인간, 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함하고, 바람직하게는 포유류, 보다 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [58] 또한, 본 발명은 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드를 포함하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [59] 상기 당뇨병은 제 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)인 것이 바람직하다.
- [60] 본 발명의 화합물을 함유하는 건강기능식품은 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제 등이 있다. 또한, 당뇨성 질환의 예방 효과를 목적으로 식품류 또는 음료에 첨가될 수도 있다. 이때, 식품류 또는 음료 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품류 중량의 0.01 내지 15중량%로 가할 수 있으며, 음료는

100ml를 기준으로 0.02 내지 5g, 바람직하게는 0.3 내지 1g의 비율로 가할 수 있다.

[61] 본 발명의 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제, 액제 등의 형태를 포함한다.

[62] 본 발명의 건강기능식품은 지시된 바람직한 비율의 상기 화합물을 함유하는 외의 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 식품류 또는 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜일 수 있다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 및 합성 향미제를 유리하게 사용할 수도 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100ml당 일반적으로 약 1 내지 20g, 바람직하게는 약 5 내지 12g이다.

[63] 상기 외에 본 발명의 화합물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수도 있다. 그 밖에 본 발명의 화합물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 화합물 100중량부 당 0 내지 약 20중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

발명의 실시를 위한 형태

[64] 이하에서는, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[65] [실시예]

[66] 1. 재료 및 방법

[67] 1.1. 세포 배양

[68] 쥐의 인슐린종 세포주인 INS-1 세포는 RPMI 1640 (Gibco-BRL, Grand Island, NY) 배지에 10% 소태아혈청 (fetal bovine serum), 1 mM pyruvate, 10 mM HEPES, 50 mM 2-mercaptoethanol, 100 units/mL penicillin, 100 µg/mL streptomycin을 사용하여 배양하였다. 배양 조건은 5 % CO₂, 37 °C였으며, 본 실험에 사용한 INS-1 세포는 계대 회수가 20에서 30 번 사이의 것을 사용하였다.

[69] 1.2. INS-1 세포 증식에 대한 GNF-5의 세포독성 검정

[70] GNF-5의 INS-1 세포성장에 대한 영향은 WST-1 cell viability assay kit(Dojindo Laboratories, Kumamoto, Japan)를 이용하여 검정하였다.

[71] 1.3. 웨스턴 블롯 분석법 (Western blot analysis)

[72] 배양된 4 x 10⁶ 세포를 ice-cold PBS로 3 회 세척한 후, 세포 용해 완충용액 (lysis

buffer: 137 mM NaCl, 15 mM EGTA, 1 mM sodium orthovanadate, 15 mM MgCl₂, 0.1% Triton X-100, 25 mM PMSF, 2.5 µg/ml proteinase inhibitor E-64, pH 7.2)에 현탁하고 초음파 분쇄기로 파쇄한 다음, 4 °C에서 30 분간 반응시키고 14,000 rpm에서 20 분간 원심 분리하여 상층액을 회수하였다. 동일한 양의 단백질을 7.5 % sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)로 분리시킨 후, 단백질을 Immobilon-P 멤브레인에 전기전달 (electrotransfer)하였다. 이 멤브레인을 항체의 비특이적 결합을 차단하기 위하여 블로킹 용액 (3 % Nonfat milk와 0.1 % Tween 20을 함유한 TBS 용액)에서 1 시간 동안 반응시킨 후, 확인하고자 하는 단백질에 대한 항체를 가하여 1 내지 2 시간 동안 반응시켰다. 이어서 0.1 % Tween 20을 함유한 TBST 용액으로 10 분씩 3 회 세척한 다음, 2차 항체로 반응시켰다. 이어서 ECL system으로 반응 시킨 후에 X-ray film (Kodak, USA) 상에서 단백질을 확인하였다.

[73] 1.4. Mitochondrial membrane potential 측정법

[74] FACS 분석은 다음과 같이 실시하였다. 분석할 세포를 67 % ethanol, 4 °C 조건하에서 1 시간 방치하여 세포를 먼저 고정하였다. 고정한 세포 (1 x 10⁶)는 PBS 용액으로 2 회 세척한 후 12.5 mg 의 RNase (1.12% sodium citrate buffer (pH 8.45) 내에 함유됨) 용액 250 ml 에 현탁하여 37 °C에서 30 분간 반응하였다. RNase 처리한 세포에 250 ml의 propidium iodide (PI, 50 mg/ml)을 가해 20 분간 반응시켰다. 염색된 세포는 FACScan flow cytometer로 상대적인 DNA 양으로 분석하였다.

[75] 1.5. Mitochondrial cytochrome c release 검정

[76] INS-1 세포에서 스트렙토조토신 처리에 대한 GNF-5의 세포사멸보호 기능을 mitochondrial cytochrome c release 억제능으로 검정하였다. 대조구, 스트렙토조토신 처리구, 스트렙토조토신 + GNF-5, 스트렙토조토신 + Imatinib로 처리한 각 세포를 cold PBS로 2 회 세척한 다음 CE1 buffer (Qproteome cell compartment Kit (Qiagen)에 현탁하여 4 °C 에서 10 분간 방치하였다. 반응이 끝난 후 1,000 g (4 °C)에서 10 분간 원심분리하여 상등액을 세포질분획으로 회수하여 mitochondrial cytochrome c release 유무를 확인하였다.

[77] 1.6. In vivo 실험을 통한 췌장 베타세포 보호활성 검정

[78] 동물실험의 경우 마우스(C57BL/6)에 GNF-5(60 mg/kg)를 먹인 그룹과 먹이지 않은 그룹에 스트렙토조토신 150 mg/kg로 단 회 투여로 당뇨를 유발시킨 후 각각의 pancreatic section에 있어서의 beta cell islet의 보호활성을 면역염색화학법으로 측정하였다.

[79] 1.7. 췌장조직의 면역염색

[80] PBS, GNF-5와 Imatinib를 60 mg/kg/day로 첫날 gavage 한 후 2시간 때 스트렙토조토신을 150 mg/kg로 투여하였다. 이 후 13 일간 60 mg/kg/day 조건으로 gavage하였다. 면역염색 분석을 위하여 C57BL/6 mouse로부터 췌장을 분리하여 고정하고(10 % formalin solution in PBS) Paraffin으로 block를 만들었다.

Pancreatic section 파라핀 블록의 파라핀을 제거한 후 anti-insulin (H86)(Santa Cruz Biotechnology, USA) 항체로 4 °C에서 하룻밤 반응시켰다. Antibody complex의 검출은 Chromogen (ABC kit, Vector Labs, Burlingame, California, USA)의 streptavidin-peroxidase reaction kit 과 3,3'-diaminobenzidine을 사용하였다. H&E staining을 tissue quality control로 실시하였다.

[81] 1.8. 통계처리

[82] 본 실험의 데이터는 적어도 3회 반복하였으며 데이터 값은 평균±표준편차 값으로 표시하였다. 통계는 Student's t-test로 분석하였고, $p<0.05$ 를 통계적으로 유의한 값으로 하였다.

[83] 2. 결과 및 고찰

[84] 2.1. GNF-5의 rat pancreatic β -cell 보호작용

[85] GNF-5는 알로스테릭 Bcr-Abl 키나아제 저해제로서 Imatinib, Nilotinib 및 Dasatinib와 달리 ATP-비경쟁적이다. GNF-5의 항당뇨 활성을 rat pancreatic β -cell line(Ins-1) 세포를 이용하여 검정하였다. 먼저, GNF-5의 INS-1 세포에 대한 세포독성을 측정한 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, GNF-5 20 μ M 농도에서 48 시간 처리하여도 세포증식에는 전혀 영향을 주지 않았다(도 1의 A). 이에 반해 스트렙토조토신 1mM 처리에 의해 유도되는 세포사멸에 대해서는 GNF-5 10 μ M 농도에서 50 % 이상 보호됨을 확인하였다(도 1의 B).

[86] 2.2. GNF-5의 ROS(reactive oxygen species) 생성에 대한 영향

[87] 생체의 대사를 통해 활성산소가 생성되며 이 활성산소는 불안정하여 주변 세포의 DNA와 단백질에 작용하여 변이나 변성을 유발하여 세포손상을 일으켜 세포 사멸을 유도한다. 스트렙토조토신은 강력한 DNA alkylating agent로 체장에 free radical donor로 작용하는 것으로 알려져 있다(Larsen and Grude, 1978; Newsholme et al., 2007). 즉, 스트렙토조토신 처리에 의해 유발되는 당뇨 모델은 스트렙토조토신에 의해 ROS가 생성되고, 생성된 ROS가 pancreatic β -cell를 공격하여 β -cell 세포사멸을 유도하여 인슐린 결핍상태로 만들어 당뇨를 유발한다고 알려져 있다. 따라서, INS-1 세포를 스트렙토조토신으로부터 보호하는 GNF-5의 세포보호활성이 스트렙토조토신에 의해 유도되는 ROS 생성을 저해하는 것과 연관 있는지를 DHCF-DA의 fluorescent form인 DCF 생성에 대한 저해 활성으로 조사하였다. 도 2의 A와 같이, 스트렙토조토신 처리에 의하여 생성되는 ROS를 100 %로 하였을 때 GNF-5를 1시간 전처리하고 스트렙토조토신을 처리하였을 때 ROS 생성이 78.4 % 저해됨을 확인하였다. 이와 같은 GNF-5의 ROS 생성 저해는 DNA fragmentation 억제와 연관 있음을 PI와 DAPI 염색으로 확인할 수 있었으며(도 2의 B), 이때 세포의 mitochondrial membrane potential 변화도 억제됨을 DiO6 염색으로 확인할 수 있었다(도 2의 C).

[88] 2.3. GNF-5의 stress-activated protein kinase(SAPK)에 대한 영향

[89] Apoptosis는 세포가 외부로부터 스트레스에 노출되면 plasma membrane의 변형에 이어 세포 수축, mitochondria depolarization, 단백질 분해, 염색체 응축 및

DNA 단편화가 일어나면서 세포가 사멸하는 기구이다. 이와 같은 세포사멸 신호전달계로는 mitogen-activated protein kinase family(MAPK)와 protein kinase C(PKC)가 알려져 있다. Bcr-Abl의 인산화는 stress-activated protein kinase (JNK와 p38MAP-kinases)의 활성화를 유도하여 caspase-9을 활성화시켜 세포사멸을 유도한다고 알려져 있으며, nonreceptor protein kinase c-Abl의 인산화를 억제하는 것으로 알려진 Imatinib도 stress-activated protein kinase 중 JNK 인산화를 저해시켜 pancreatic β -cell의 세포사멸을 보호하여 항당뇨 활성을 가진다고 보고되었다 (Hagerkvist et al., 2006). ATP 비의존성 Bcr-Abl 키나아제 저해제 GNF-5의 JNK 경로에 대한 영향을 조사하였다. 도 3에서 보는 것과 같이, INS-1 세포를 스트렙토조토신 (STZ) 1 mM로 8 시간 처리하면 total JNK-1과 JNK-2의 변화는 거의 없으나 JNK-1과 -2의 인산화는 급격히 유도되었다. 그러나, 이와 같은 JNK의 활성화는 GNF-5와 JNK inhibitor인 SP600125을 각각 10 μ M로 1 시간 전처리하면 상당히 억제되었다. 이 결과는 GNF-5도 Imatinib처럼 JNK 인산화를 억제하여 췌장 베타세포의 세포사멸을 저해함을 알 수 있었다.

[90] 2.4. GNF-5의 protein kinase C delta 활성화에 대한 영향

[91] 세포가 genotoxic stress를 받으면 그 손상 정도에 따라 세포생존과 사멸을 결정하여 회복되든지 세포사를 통해 제거된다. 현재까지 아직 이에 대한 완전한 기전은 알려져 있지 않으나 apoptotic cell death에 protein kinase C δ isoform이 c-Abl의 인산화에 의해 활성화되고, 이어 활성화된 caspase-3에 의해 cleavage된 PKC δ 가 핵 내로 이동하여 apoptosis를 유도한다고 보고되었다(Ghayur et al., 1996). 따라서, INS-1 세포에 스트렙토조토신 처리에 따른 PKC δ cleavage와 caspase-3의 변화를 조사한 결과 도 4에서와 같이 스트렙토조토신 1 mM로 8 시간 처리하였을 때 cleaved PKC δ 와 caspase-3가 활성화되었으며, 이들의 활성화는 10 μ M의 GNF-5 처리에 의해 저해됨을 알았다.

[92] 이상의 연구 결과를 종합해 보면, GNF-5는 INS-1 세포에 있어 스트렙토조토신 처리에 의해 생성되는 oxidative stress에 의한 세포 사멸에 대하여 JNK의 인산화와 PKC δ 의 활성화를 억제하여 pancreatic β -cell의 세포사멸을 억제하는 것으로 확인되었다.

[93] 2.5. In vivo 실험을 통한 GNF-5에 의한 항당뇨 활성 검증

[94] In vitro 실험 결과, GNF-5는 스트렙토조토신에 의한 genotoxic stress에 대하여 JNK 활성화, PKC δ 와 caspase-3 활성화를 억제하여 INS-1 세포의 세포사멸을 저해하는 것으로 확인되었다. 따라서, 이와 같은 pancreatic β -세포의 산화적 스트레스 보호활성과 연관하여 항당뇨 활성을 C57BL/6J mice를 이용하여 in vivo 실험을 행하였다.

[95] 먼저, C57BL/6J mice에 PBS에 녹인 GNF-5(60 mg/kg)를 gavage하고, gavage 2시간 후에 스트렙토조토신을 150 mg/kg으로 투여하여 당뇨를 유발하였다. 같은 방법으로 GNF-5 대신 동일량의 PBS와 Imatinib를 gavage한 group를 각각 음성과 양성 대조군으로 하여 항당뇨 활성을 비교 조사하였다.

- [96] 첫 gavage 후 14 일간 매일 동일량의 PBS, GNF-5 및 Iamtinib를 1회 gavage하였다. 14 일째 각 마우스의 췌장 부분(pancreatic islet section)을 분리하여 hematoxylin-eosin (H&E)염색하였고(도 5의 A), 스트렙토조토신에 의한 pancreatic islets의 파괴와 GNF-5의 보호활성을 인슐린에 대한 면역화학염색법으로 확인하였다.
- [97] 도 5의 B에서 보는 바와 같이, Vehicle + 스트렙토조토신에 의해서는 pancreatic islets의 손상이 심한데 반해, GNF-5 처리군은 스트렙토조토신 처리에 따른 베타세포 파괴로부터 많이 보호됨을 확인하였다.

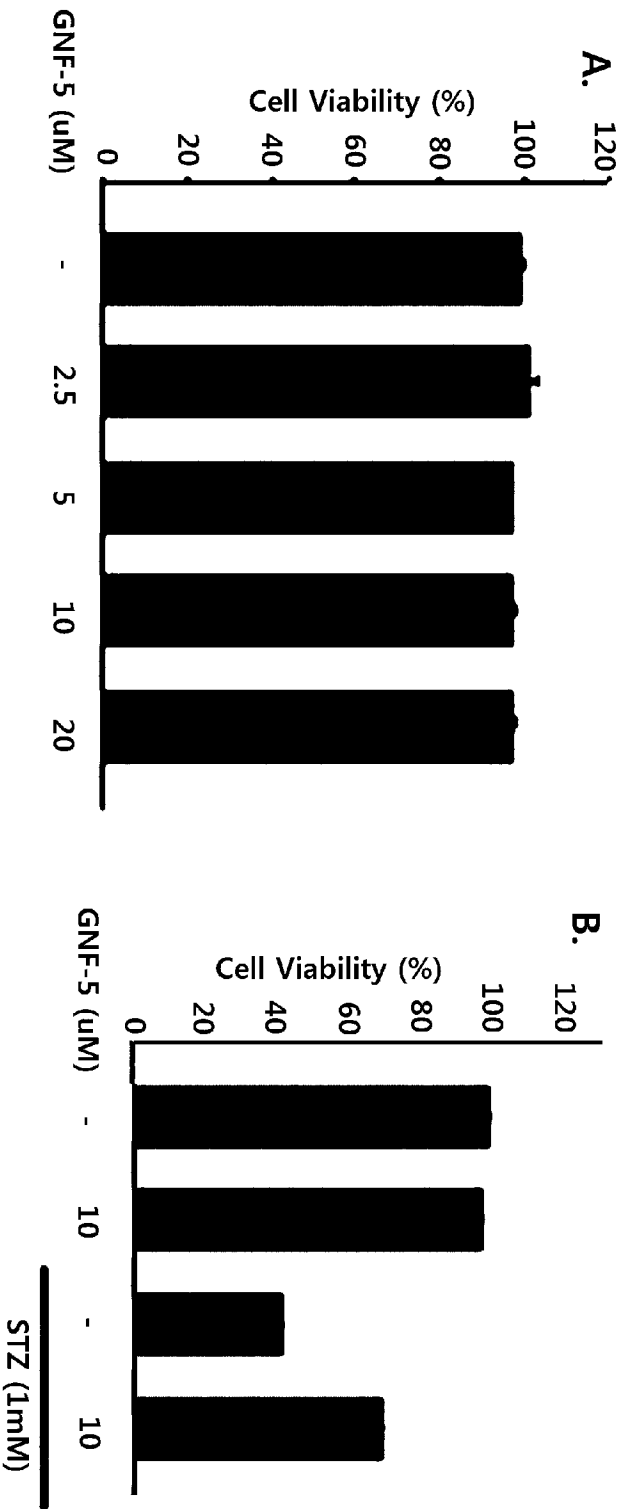
산업상 이용가능성

- [98] 이상의 연구 결과를 요약하면, ATP 비경쟁적인 Bcr-Abl 키나아제인 GNF-5는 oxidative stress에 의해 유도되는 JNK의 인산화와 PKC δ 활성화를 억제하여 pancreatic β -cell의 세포사멸을 억제하는 것으로 확인되었으며, 이와 같은 pancreatic β -cell의 세포사멸로부터의 보호 작용은 스트렙토조토신 처리로 유발되는 당뇨, 즉 제 1형 당뇨에 대해 탁월한 효과가 있음을 알 수 있다.
- [99] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]
- [100] [과제고유번호] A111345
- [101] [부처명] 보건복지부
- [102] [연구관리 전문기관] 한국보건산업진흥원
- [103] [연구사업명] 보건의료연구개발사업-선도형특성화사업단(비수도권)
- [104] [연구과제명] PDC 활성물질을 이용한 당뇨병-비만 치료제 개발
- [105] [기여율] 1/1
- [106] [주관기관] 경북대학교병원
- [107] [연구기간] 2012.10.01~2016.03.31

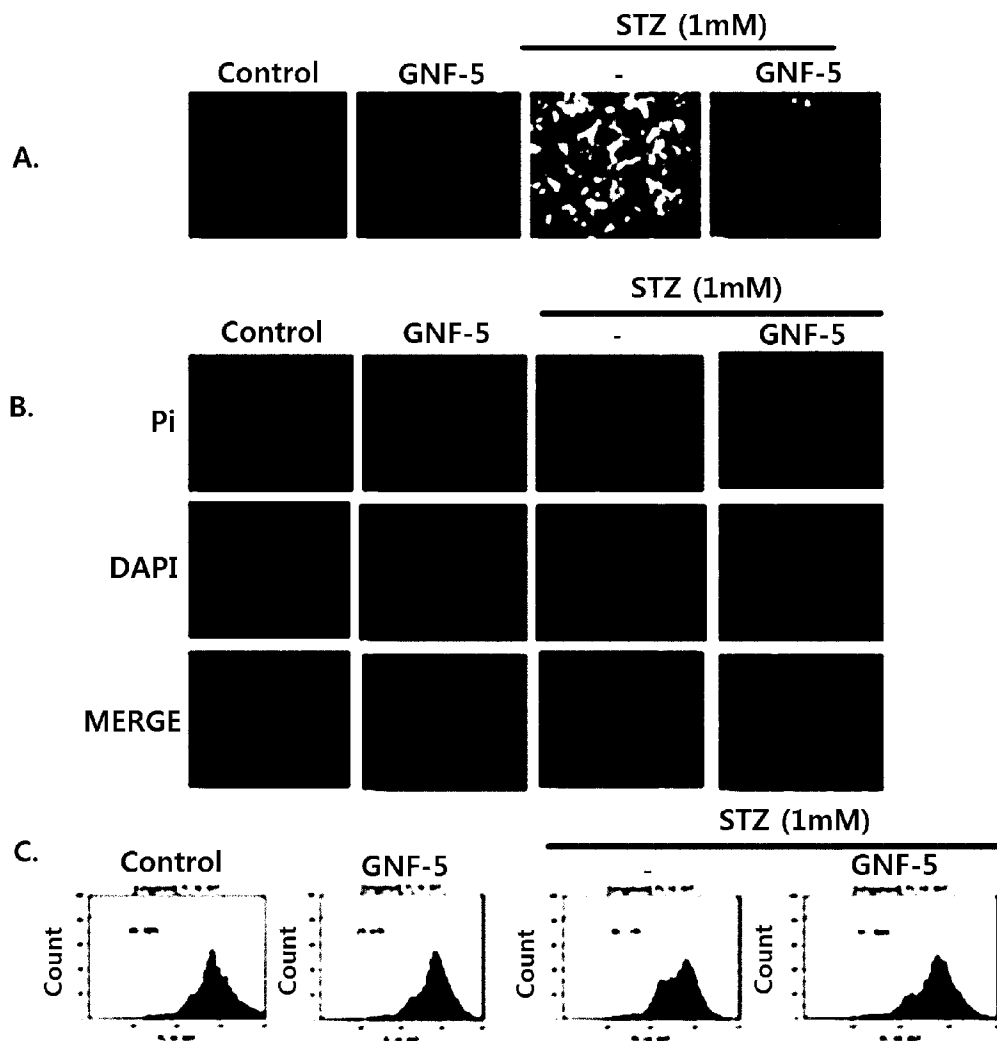
청구범위

- [청구항 1] N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 당뇨병은 제 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 췌장 β -세포의 세포사멸을 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 ROS(reactive oxygen species)의 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 상기 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 JNK 인산화를 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제 1항에 있어서, 상기 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 PKC δ 의 활성화를 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서, 상기 N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 caaspase-3의 활성화를 억제하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.
- [청구항 8] N-(2-하이드록시에틸)-3-(6-(4-(트리플루오로메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드를 포함하는 당뇨병(diabetes)의 예방 또는 개선용 건강기능식품.
- [청구항 9] 제 8항에 있어서, 상기 당뇨병은 제 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 또는 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)인 것을 특징으로 하는 건강기능식품.

[Fig. 1]



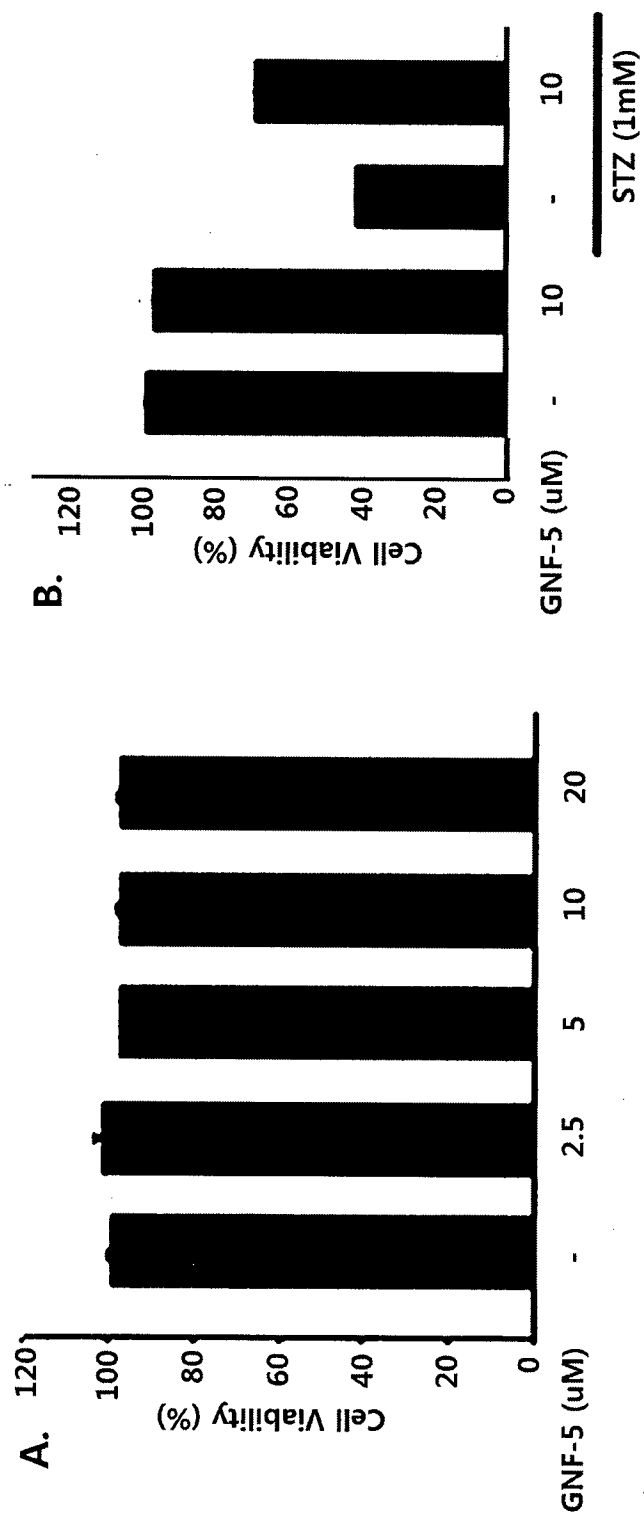
[Fig. 2]



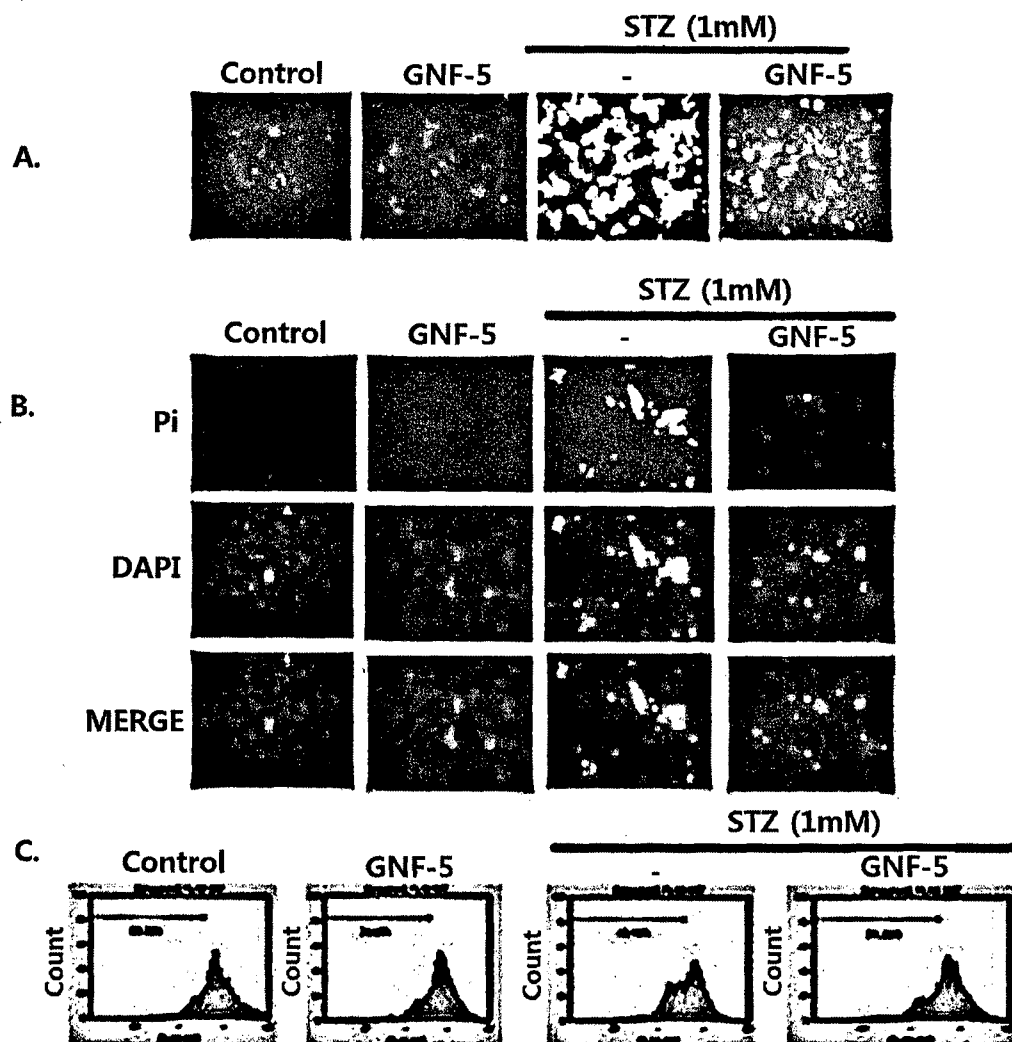
[Fig. 3]



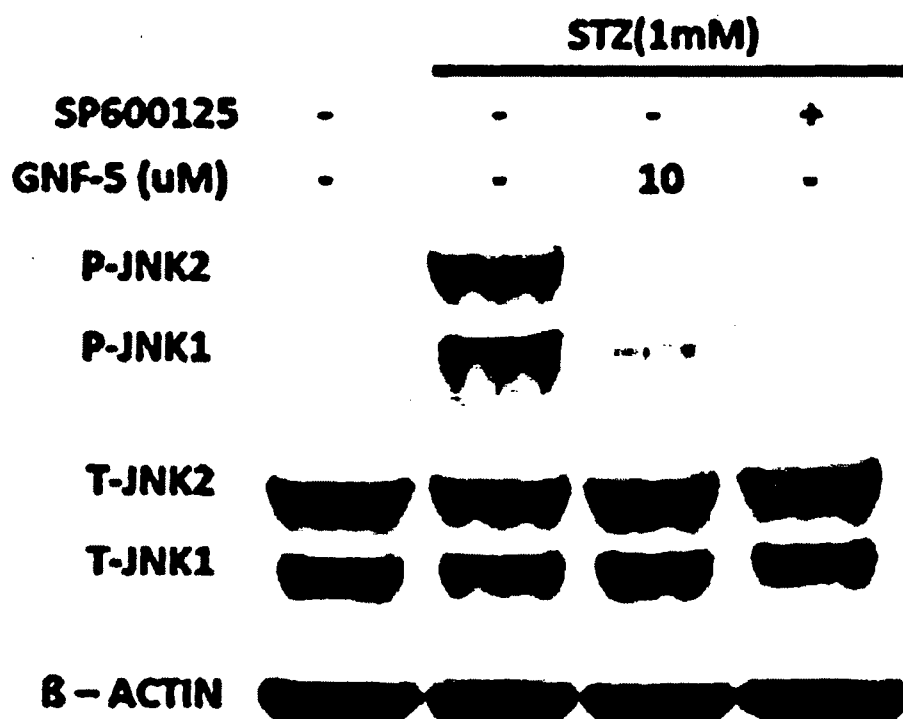
[Fig. 1]



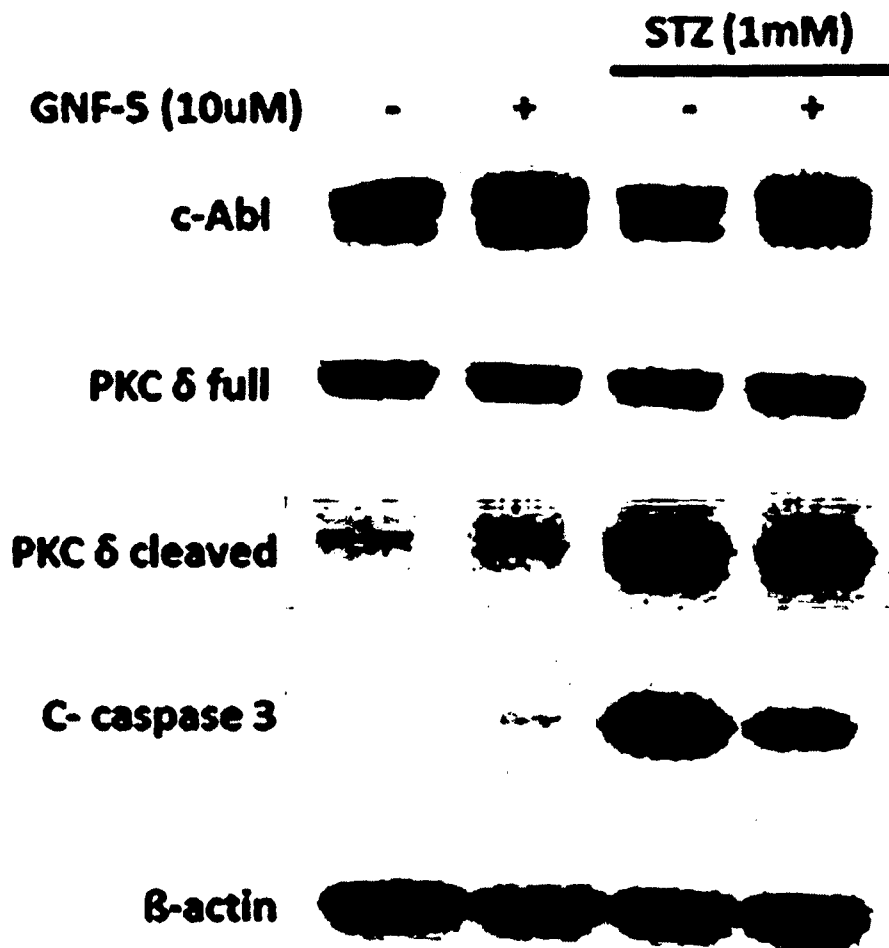
[Fig. 2]



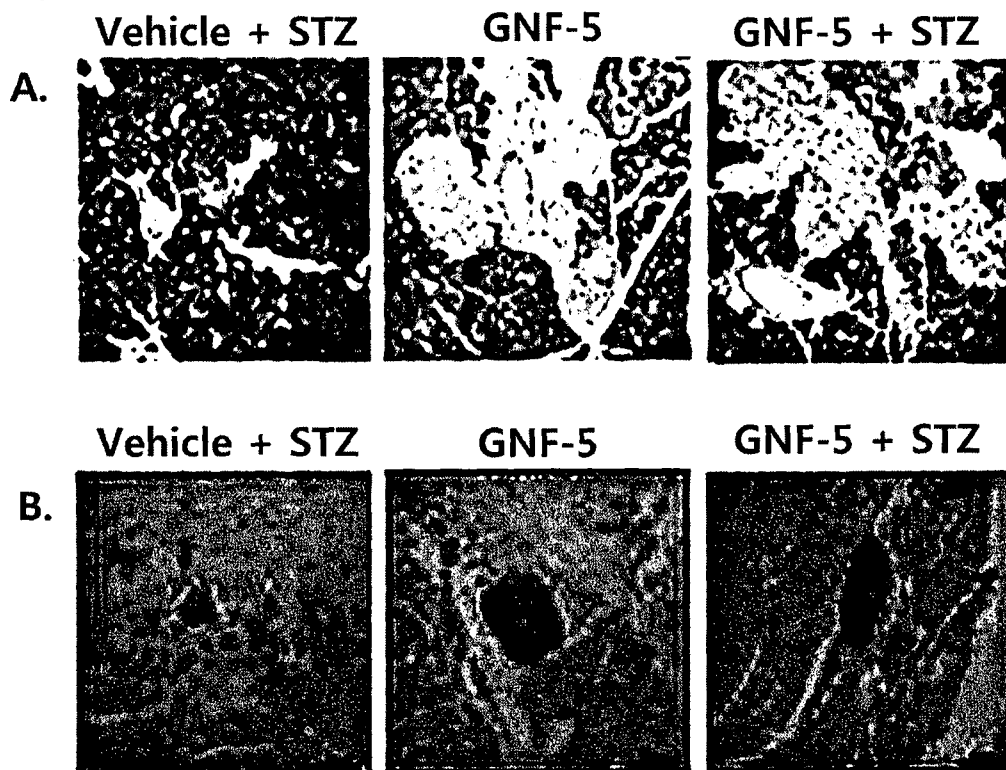
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/002228**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 31/505(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i, A61P 3/00(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 31/505; C07D 209/40; A61P 3/10; A61P 3/00

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: N-(2-hydroxyethyl)-3-(6-(4-(trifluoromethoxy)phenylamino)pyrimidin-4-yl)benzamide, diabetes

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Xianming Deng et al., "Expanding the Diversity of Allosteric Bcr-Abl Inhibitors", J. Med. Chem., Vol. 53, pages 6934-6946 (Published on 9 September 2010) See abstract, pages 6936, 6944, compound 2	1-9
A	M. Breccia et al., "Imatinib Mesylate May Improve Fasting Blood Glucose in Diabetic PhChronic Myelogenous Leukemia Patients Responsive to Treatment", Journal of Clinical Oncology, Vol. 22(22), pages 4653-4655 (Published on 15 November 2004) See page 4653	1-9
A	KR 10-2001-0023695 A (GLAXO GROUP LIMITED) 26 March 2001 See claims 1, 17, 19	1-9
A	Mateusz Koptyra et al., "BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance", Blood, Vol. 108(1), pages 319-327, (Published on 1 July 2006) See the 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

"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

09 JUNE 2015 (09.06.2015)

Date of mailing of the international search report

09 JUNE 2015 (09.06.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/002228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2001-0023695 A	26/03/2001	AU 1998-97407 A1	12/04/1999
		AU 1998-97407 B2	16/05/2002
		CA 2302572 A1	01/04/1999
		CN 1278794 A	03/01/2001
		EP 1009738 A1	21/06/2000
		EP 1009738 B1	19/05/2004
		JP 2001-517652 A	09/10/2001
		TW 520358 A	11/02/2003
		TW 520358 B	11/02/2003
		US 2003-0004351 A1	02/01/2003
		US 2003-0069430 A1	10/04/2003
		US 6369086 B1	09/04/2002
		US 6387919 B1	14/05/2002
		US 6541503 B2	01/04/2003
		US 7105529 B2	12/09/2006
		WO 99-15500 A1	01/04/1999

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/505(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i, A61P 3/00(2006.01)i																	
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/505; C07D 209/40; A61P 3/10; A61P 3/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: N-(2-하이드록시에틸-3-(6-(4-(트리플루오르메톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일)벤자미드, 당뇨병																	
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Xianming Deng 외 13명, "Expanding the Diversity of Allosteric Bcr-Abl Inhibitors", J. Med. Chem., Vol. 53, pages 6934-6946 (2010.9.9. 공개) 요약, p.6936, 6944, compound 2 참고</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>M. Breccia 외 4명, "Imatinib Mesylate May Improve Fasting Blood Glucose in Diabetic PhChronic Myelogenous Leukemia Patients Responsive to Treatment", Journal of Clinical Oncology, Vol. 22(22), pages 4653-4655 (2004.11.15. 공개) 4653면 참고</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2001-0023695 A (글락소 그룹 리미티드) 2001.03.26 청구항 1, 17, 19 참고</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Mateusz Koptyra 외 7명, "BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance", Blood, Vol. 108(1), pages 319-327, (2006.7.1. 공개) 전문참고</td> <td>1-9</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	A	Xianming Deng 외 13명, "Expanding the Diversity of Allosteric Bcr-Abl Inhibitors", J. Med. Chem., Vol. 53, pages 6934-6946 (2010.9.9. 공개) 요약, p.6936, 6944, compound 2 참고	1-9	A	M. Breccia 외 4명, "Imatinib Mesylate May Improve Fasting Blood Glucose in Diabetic PhChronic Myelogenous Leukemia Patients Responsive to Treatment", Journal of Clinical Oncology, Vol. 22(22), pages 4653-4655 (2004.11.15. 공개) 4653면 참고	1-9	A	KR 10-2001-0023695 A (글락소 그룹 리미티드) 2001.03.26 청구항 1, 17, 19 참고	1-9	A	Mateusz Koptyra 외 7명, "BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance", Blood, Vol. 108(1), pages 319-327, (2006.7.1. 공개) 전문참고	1-9
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항															
A	Xianming Deng 외 13명, "Expanding the Diversity of Allosteric Bcr-Abl Inhibitors", J. Med. Chem., Vol. 53, pages 6934-6946 (2010.9.9. 공개) 요약, p.6936, 6944, compound 2 참고	1-9															
A	M. Breccia 외 4명, "Imatinib Mesylate May Improve Fasting Blood Glucose in Diabetic PhChronic Myelogenous Leukemia Patients Responsive to Treatment", Journal of Clinical Oncology, Vol. 22(22), pages 4653-4655 (2004.11.15. 공개) 4653면 참고	1-9															
A	KR 10-2001-0023695 A (글락소 그룹 리미티드) 2001.03.26 청구항 1, 17, 19 참고	1-9															
A	Mateusz Koptyra 외 7명, "BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance", Blood, Vol. 108(1), pages 319-327, (2006.7.1. 공개) 전문참고	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 “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 2015년 06월 09일 (09.06.2015)		국제조사보고서 발송일 2015년 06월 09일 (09.06.2015)															
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140		심사관 정의준 전화번호 +82-42-481-8148 															

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2015/002228

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2001-0023695 A	2001/03/26	AU 1998-97407 A1	1999/04/12
		AU 1998-97407 B2	2002/05/16
		CA 2302572 A1	1999/04/01
		CN 1278794 A	2001/01/03
		EP 1009738 A1	2000/06/21
		EP 1009738 B1	2004/05/19
		JP 2001-517652 A	2001/10/09
		TW 520358 A	2003/02/11
		TW 520358 B	2003/02/11
		US 2003-0004351 A1	2003/01/02
		US 2003-0069430 A1	2003/04/10
		US 6369086 B1	2002/04/09
		US 6387919 B1	2002/05/14
		US 6541503 B2	2003/04/01
		US 7105529 B2	2006/09/12
		WO 99-15500 A1	1999/04/01