

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 9월 1일 (01.09.2022)



(10) 국제공개번호
WO 2022/182187 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 211/60 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/002764

(22) 국제출원일: 2022년 2월 25일 (25.02.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2021-0026320 2021년 2월 26일 (26.02.2021) KR
10-2022-0022750 2022년 2월 22일 (22.02.2022) KR

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

(72) 발명자: 신현석 (SHIN, Hyun Seock); 12155 경기도 남양주시 백봉로 32, 121동 1402호, Gyeonggi-do (KR). 남기달 (NAM, Kee Dal); 02467 서울특별시 동대문구 고산자로 534, 107동 803호, Seoul (KR).

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

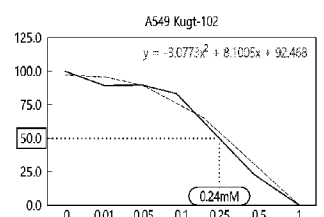
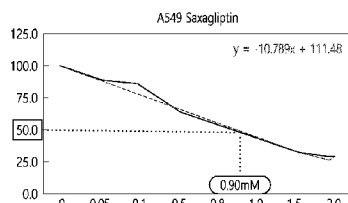
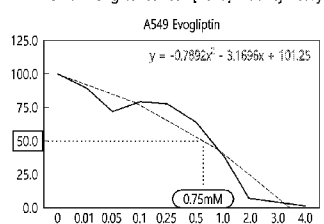
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC,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

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

(54) Title: NOVEL ADAMANTYL DERIVATIVE OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도

Human Lung cancer cell [A549] Viability Assay



(57) Abstract: The present invention relates to a novel adamantyl derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a use thereof. The adamantyl derivative may be a dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor and may be utilized in the prevention or treatment of cancer, rheumatoid arthritis, Parkinson's disease, autoimmune diseases, skin diseases, non-alcoholic steatohepatitis, aortic valve contraction, cerebrovascular diseases, or the like. In particular, the adamantyl derivative suppresses DPP4 in a tumor microenvironment (TME) and guides T cells to tumor tissues, thereby killing cancer cells, and thus can be effectively used for preventing or treating cancer or inhibiting cancer metastasis. The cancer may be prostate cancer, thyroid cancer, kidney cancer, carcinoma, endometrial cancer, lung cancer, urinary epithelial cancer, colorectal cancer, breast cancer, rectal cancer, cervical cancer, glioma, colon cancer, head and neck cancer, stomach cancer, liver cancer, pancreatic cancer, testicular cancer, ovarian cancer, blood cancer, skin cancer, brain tumor, etc.

(57) 요약서: 본 발명은 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도에 관한 것으로서, 상기 아다만틸 유도체는 DPP4(dipeptidyl peptidase-4) 억제제일 수 있고, 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관 질환 등의 예방 또는 치료에 활용될 수 있다. 특히, 상기 아다만틸 유도체는 종양미세환경(tumor environment, TME)에서 DPP4를 억제하여 T 세포를 종양 조직으로 유인함으로써 암세포를 사멸시키는 바, 암의 예방, 치료, 또는 전이 억제에 유용하게 사용될 수 있다. 상기 암은 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 폐암, 요로상피암, 대장암, 유방암, 직장암, 자궁경부암, 신경교종, 결장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 고환암, 난소암, 혈액암, 피부암, 또는 뇌 종양 등일 수 있다.

[다음 쪽 계속]

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도

기술분야

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

배경기술

- [2] DPP4(dipeptidyl peptidase-4)는 글루카곤 유사 펩티드(glucagon like peptide-1, GLP-1)와 포도당 의존성 인슐린 분비성 폴리펩티드(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 등 여러 중요한 인크레틴(cretin)을 분해함으로써, 인슐린이 충분히 분비되지 못하도록 한다. 따라서, DPP4 억제제는 단백질의 N-말단에서 프롤린 또는 알라닌 그룹의 디펩티드의 분리를 촉진시키는 세린 프로테아제로서, 장 내에서 분비되는 GLP-1, GIP 등의 분해를 억제하여 인슐린 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다.
- [3] 임상 시험에서 DPP4 억제제는 혈당 수준을 낮출 수 있고, 포도당 내량을 증가시키며, 체중의 증가와 저혈당 등 부작용이 없는 것으로 나타났다. 현재 임상에 응용되고 있는 DPP4 억제제는 시타글립틴(sitagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 알로글립틴(alogliptin), 리나글립틴(linagliptin), 및 에보글립틴(evogliptin) 등이 있다.
- [4]
- [5] 한편, 최근 DPP4 억제제가 종양미세환경(tumor environment, TME)에서 T 세포를 종양실질조직(tumor parenchyma)으로 유인함으로써 항암 효과를 나타낼 수 있음이 보고된 바 있다.
- [6] T 세포는 인체의 면역에 중요한 역할을 하는 세포로, 크게 살해 T 세포(cytotoxic T cell), 도움 T 세포(helper T cell), 조절 T 세포(regulatory T cell), 기억 T 세포(memory T cell)로 구분된다. 외부에서 병원체와 같은 항원이 들어오면, 도움 T 세포가 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine) 등을 분비하여 살해 T 세포와 B 세포를 활성화시킨다. 활성화된 살해 T 세포는 병원체에 감염된 세포들을 죽이고, B 세포는 항체를 분비하여 항원의 활성을 저해한다. 최근, 이와 같은 T 세포의 면역조절 능력을 활성화시켜 암을 치료하려는 시도가 이루어지고 있다.
- [7] CXCL10(chemokine interferon- γ inducible protein 10 kDa)는 TME에서 분비되어 단핵구, 및 NK 세포와 CXCR3+ T 세포를 종양실질조직 내로 화학적 유인하여 항종양 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 한편, DPP4는 CXCL10을 기질로 하여 TME에서 이를 변형시키는 것이 알려져 있으며, 이에, TME에서 CXCL10의 항종양 활성을 유지하기 위하여 DPP4 억제제를 이용한 연구가 활발하게

진행되고 있다.

- [8] 뿐만 아니라, DPP4 억제제 중 하나인 에보글립틴은 대동맥심장판막석회화증 치료제로서 임상이 진행중이며, 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 환자에서 DPP4 발현이 증가된다는 점이 보고된 바 있다.

[9]

- [10] 이에, 본 발명자들은 신규 아다만틸 유도체를 제작하고, 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 DPP4를 억제한다는 점, 아울러 암세포주에서 세포 사멸을 유도한다는 점을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

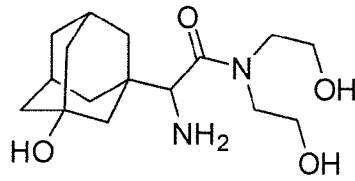
- [11] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 신규 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [12] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 DPP4(dipeptidyl peptidase-4) 억제용 조성물을 제공하는 것이다.
- [13] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [14] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 개선용 화장료 조성물을 제공하는 것이다.
- [16] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [17] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

-
- The structure shows a bicyclic system, specifically a norbornane derivative, with a hydroxyl group (HO) attached to one of the bridgehead carbons. The other bridgehead carbon is part of a side chain that includes a chiral center bonded to a nitrogen atom (N-R₁-R₂) and a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is further substituted with a nitrogen atom (N-R₃-R₄).

- N#CC1CCN(C1)C(=O)C2C(O)C3CC4C(C2)C5C(C3)CC6C(C4)C(C5)CC6

[25] [화학식 3]



[26] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 DPP4(dipeptidyl peptidase-4)를 억제하는 것일 수 있다.

[27]

[28] 또한, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 DPP4(dipeptidyl peptidase-4) 억제용 조성물을 제공한다.

[29] 또한, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관질환, 바람직하게는 암의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[30] 또한, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[31] 또한, 본 발명은 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[32] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 암은 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 폐암, 요로상피암, 대장암, 유방암, 직장암, 자궁경부암, 신경교종, 결장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 고환암, 난소암, 혈액암, 피부암, 또는 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[33]

[34] 또한, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관질환, 바람직하게는 암의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[35] 또한, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관질환, 바람직하게는 암의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[36]

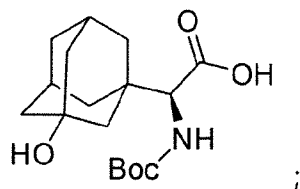
[37] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[38] (1) 하기 [화학식 2-1]로 표시되는 화합물 및 [화학식 2-2]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 1-3]로 표시되는 화합물을 합성하는 단계; 및

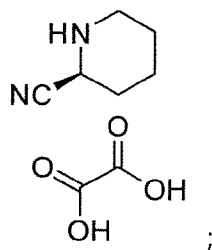
[39] (2) 상기 [화학식 2-3]로 표시되는 화합물을 아세토나이트릴(acetonitrile)에 녹인 후 톨루엔설폰산(toluenesulfonic acid, TsOH)과 교반하여 혼합물을 여과시킨 후 하기 [화학식 2-4]로 표시되는 아다만틸 유도체를 수득하는 단계;

[40] 를 포함하는 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

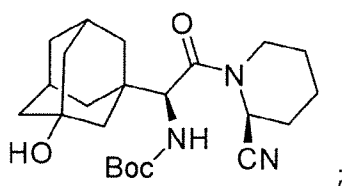
[41] [화학식 2-1]



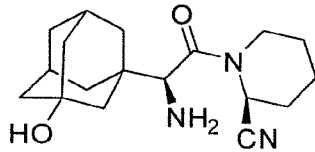
[42] [화학식 2-2]



[43] [화학식 2-3]

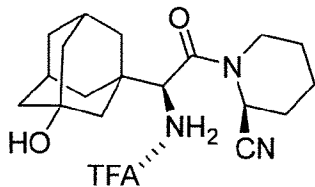


[44] [화학식 2-4]



[45] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 (2) 단계 이후, 상기 [화학식 2-4]로 표시되는 화합물을 trifluoroacetic acid salt(TFA)를 처리하여 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 염은 바람직하게는 [화학식 2-5]로 표시되는 것일 수 있다.

[46] [화학식 2-5]



발명의 효과

[47] 본 발명은 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도에 관한 것으로서, 상기 아다만틸 유도체는 DPP4(dipeptidyl peptidase-4) 억제제일 수 있고, 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관 질환 등의 예방 또는 치료에 활용될 수 있다. 특히, 상기 아다만틸 유도체는 종양미세환경(tumor environment, TME)에서 DPP4를 억제하여 T 세포를 종양 조직으로 유인함으로써 암세포를 사멸시키는 바, 암의 예방, 치료, 또는 전이 억제에 유용하게 사용될 수 있다. 상기 암은 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 폐암, 요로상피암, 대장암, 유방암, 직장암, 자궁경부암, 신경교종, 결장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 고환암, 난소암, 혈액암, 피부암, 또는 뇌 종양 등일 수 있다.

[48] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[49] 도 1은 본 발명의 아다만틸 유도체 KUgt102와 KUgt103와 DPP4 억제제 중 같은 계열로 알려진 빌다글립틴(vildagliptin) 및 삭사글립틴(saxagliptin)을 1 μ M, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM으로 각각 처리한 후 DPP4 억제 활성을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

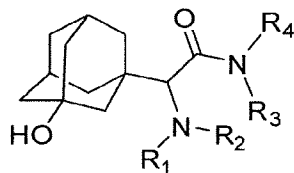
[50] 도 2는 마우스 폐암 세포주(mouse lung carcinoma cell line)인 LLC에서 본 발명의 아다만틸 유도체(KUgt-102)와 같은 계열의 DPP4 억제제로 알려진

에보글립틴(evogliptin) 및 삭사글립틴(saxagliptin)을 처리한 후 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

- [51] 도 3은 인간 폐암 세포주(human lung cancer cell line)인 A549에서 본 발명의 아다만틸 유도체(KUgt-102)와 같은 계열의 DPP4 억제제로 알려진 에보글립틴(evogliptin) 및 삭사글립틴(saxagliptin)을 처리한 후 세포 생존율을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [52] 본 발명자들은 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대해 예의 연구한 결과, 상기 유도체의 DPP4 억제 활성을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [53] 보다 구체적으로, 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 DPP4 억제제로서 종양미세환경에서 T 세포를 종양 조직으로 유인함으로써 항암 활성을 가진다는 점을 확인하였다.
- [54] 상기 결과로부터, 본 발명은 하기 [화학식 1]로 표시되는 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [55] [화학식 1]

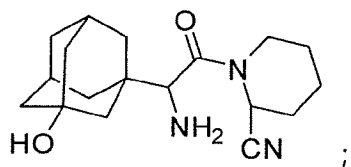


- [56] 상기 [화학식 1]에 있어서, R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 사슬형 또는 고리형 알킬기이고; R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 C_1-C_8 사슬형 또는 고리형 알킬기, C_1-C_8 알콕시기, 또는 하이드록시기이거나, 서로 결합하여 N을 포함하는 C_3-C_8 단일고리 헤테로시클로알킬기를 형성하는 것이고; 상기 C_1-C_8 사슬형 또는 고리형 알킬기, C_1-C_8 알콕시기, 또는 C_3-C_8 단일고리 헤테로시클로알킬기의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 트리플루오로메틸기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환되는 것일 수 있다.
- [57] 본 발명에서, “아다만틸 유도체”는 상기 [화학식 1]로 표시되는 아다만틸 유도체, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 아다만틸 유도체가 하나 이상의 입체중심을 나타내는 범위 내에서, 상기 아다만틸 유도체는 라세미체, 거울상이성질체적으로 순수하거나 부분입체이성질체적으로 순수한 화합물, 또는 거울상이성질체적으로 풍부하거나 부분입체이성질체적으로 풍부한 화합물일 수 있다. 상기 ‘거울상이성질체적으로 풍부한 화합물’은 거울상이성질체 과량(enantiomeric

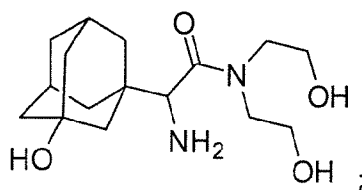
excess, ee)이 50% 이상인 화합물을 의미한다. 상기 '부분입체이성질체적으로 풍부한 화합물'은 부분입체이성질체 과량(diastereomeric excess, de)이 30% 이상인 화합물을 의미한다. 그러나, 본 발명에 따라 이는 부분입체이성질체의 임의적 혼합물일 수 있다. 본 발명에서, 상기 R_2 및 R_3 이 서로 결합하여 형성한 단일고리 헤테로사이클로알킬기는 시아노기 또는 트리플루오로메틸기로 치환된 것일 수 있으며, 바람직하게는 (S)배열로 치환된 것일 수 있다.

[58] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 아다만틸 유도체는 하기 [화학식 2], 또는 [화학식 3]일 수 있으며, 바람직하게는 [화학식 2-4] 또는 [화학식 3-5]일 수 있다.

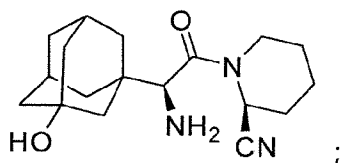
[59] [화학식 2]



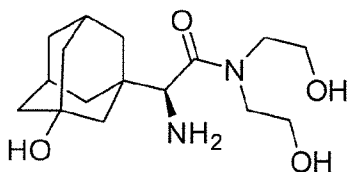
[60] [화학식 3]



[61] [화학식 2-4]



[62] [화학식 3-5]



[63] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[64] 본 발명에서, 용어 "사슬형"은 사슬형 구조가 있는 분자를 일컬으며, 사슬형 구조는 탄소 원자가 사슬 모양으로 이어진 화학구조로, 곧은 사슬 모양의 것과

분지한 모양의 것이 있다. "고리형"은 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다. "사슬형 또는 고리형 알킬기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 또는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다.

- [65] 본 발명에서, 용어 "헤테로시클로알킬기"는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소(Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.
- [66] 본 발명에서, 용어 "알콕시기"는 산소와 결합된 알킬기(-O-R)를 의미한다. 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [67] 본 발명에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모니움 염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.
- [68] 또한, 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [69]
- [70] 본 발명의 상기 아다만틸 유도체는 DPP4를 억제하는 바, 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 이용될 수 있다.
- [71] 본 발명에서 용어, "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 상술한 질환의 발생, 확산 또는 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [72] 본 발명에서 용어, "약학적 조성물"은 질병의 예방 또는 치료를 목적으로 제조된 것을 의미하며, 각각 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여

사용될 수 있다. 예컨대, 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽 등의 경구형 제형으로 제형화할 수 있고, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

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

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

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

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

[77] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에 투여하여 암, 류마티스성 관절염을 비롯한 자가면역질환, 파킨슨병을 비롯한 퇴행성 신경질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염을 비롯한 비알코올성 지방간 질환, 당뇨병을 비롯한 대사성 질환, 대동맥판막 수축증을 비롯한 뇌심혈관질환 등을 예방, 치료, 및/또는 진단할 수 있으며, 상기 질환들은 정상군에 비해 실험군에서 DPP4가 과발현되는 질환일 수 있다.

[78] 상기 암의 종류에는 제한이 없으나, 그 비제한적인 예로서 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 자궁경부암, 폐암, 신경교종, 결장암, 직장암, 대장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 요로상피암, 고환암, 유방암, 난소암,

혈액암, 피부암, 뇌 종양 등일 수 있다. 상기 자가면역질환은 류마티스 관절염, 크론병, 홍반병, 하시모토 갑상선염, 악성빈혈, 에디슨씨 병, 제1형 당뇨, 루프스, 만성피로증후군, 섬유근육통, 갑상선기능저하증과 항진증, 경피증, 베체트병, 중증 근무력증, 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 퇴행성 신경질환은 파킨슨병, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 알레르기성 척수염 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 피부질환은 아토피 피부염, 건선, 방사선, 화학물질, 화상 등에 의해 촉발되는 홍반성 질환, 산 화상, 여드름 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 비알코올성 지방간 질환은 단순 지방간(hepatic steatosis), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic hepatitis), 간 섬유증(liver fibrosis) 등일 수 있다. 상기 대사성 질환은 당뇨병전기, 글루코스 불내성, 병리학적 공복 글루코스, 당뇨발, 당뇨병-관련 케양, 당뇨병성 고지혈증, 당뇨병성 이상지혈증, 새롭게 진단된 1형 당뇨병, 임신당뇨병, 심부전증, 고혈당증, 식후 아드레날린증후군 등일 수 있으며, 바람직하게는 제2형 당뇨병일 수 있다. 상기 심혈관질환은 바람직하게는 대동맥판막 수축증일 수 있다.

- [79] 본 발명에서 용어, “개체”는 상기 질환의 예방, 치료, 및/또는 진단이 필요한 가축, 인간 등의 포유류라면 제한되지 아니하나, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [80] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에 투여를 위한 다양한 형태로 제형화 될 수 있으며, 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 주사용 제형은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면, 각 성분을 식염수 또는 완충액에 용해시켜 주사용으로 제형화 될 수 있다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를들면 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제 (예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신)와 활탁제 (예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 포함할 수 있다. 상기 정제는 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 포함할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제, 흡수제, 착색제, 향미제 및/또는 감미제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [81] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 방부제, 수화제, 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제와 같은 보조제와 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 포함할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화 될 수 있다.
- [82] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수

있다. 또한, 본 발명의 조성물은 목적하는 효과를 상승시킬 수 있는 공지의 화합물과도 병행하여 투여할 수 있다.

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

[84]

- [85] 한편, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물로 이용될 수 있다. 상기 아다만틸 유도체를 식품 조성물의 첨가물로 사용하는 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 조성물은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효 성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다. 즉, 유효 성분의 혼합량은 예방, 건강 또는 치료 등의 각 사용 목적에 따라 적합하게 결정할 수 있다.

- [86] 상기 식품 조성물의 제형은 산제, 과립제, 환, 정제, 캡슐제의 형태뿐만 아니라 일반 식품 또는 음료의 형태 어느 것이나 가능하다.

- [87] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

- [88] 본 발명의 식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 구체적으로, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제, 및 향미제를 포함할 수 있으며, 상기 탄수화물의 예는 포도당, 과당, 말토스, 수크로스, 올리고당, 덱스트린, 사이클로덱스트린, 자일리톨, 소르비톨, 에리트룰, 사카린, 또는 합성 향미제가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[89]

- [90] 또한, 본 발명은 상기 아다만틸 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 개선용 화장품

조성물로 이용될 수 있다.

[91] 본 발명에서, 용어 “화장료 조성물”은 일반적인 유화 제형 또는 가용화 제형의 형태로 제조할 수 있다. 상기 유화 제형으로는 영양화장수, 크림, 에센스 등이 있으며, 상기 가용화 제형으로는 유연화장수 등이 있다. 상기 화장료 조성물은 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면 활성제 함유 클렌징, 오일, 앰플, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 또는 스프레이 등으로 제조할 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다. 구체적으로, 기초 화장품 조성물(화장수, 크림, 에센스, 클렌징 폼 및 클렌징 워터와 같은 세안제, 팩, 바디오일), 색조 화장품 조성물(파운데이션, 립스틱, 마스크라, 메이크업 베이스), 두발 제품 조성물(샴푸, 린스, 헤어컨디셔너, 헤어젤) 및 비누 등의 형태로 제조될 수 있다.

[92] 또한, 상기 화장료 조성물은 일반 피부 화장료에 배합되는 화장품학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 추가로 포함할 수 있으며, 통상의 성분으로 예를 들면 유분, 물, 계면 활성제, 보습제, 저급 알콜, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 향료 등을 적절히 배합할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[93]

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

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

[96]

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

발명의 실시를 위한 형태

[98] 1. 본 발명의 아다만틸 유도체의 제조

[99] 모든 화학 시약은 상업적으로 이용 가능한 것을 사용하였다. 실리카겔 컬럼

크로마토 그래피는 실리카겔 230-400 메쉬, Merck에서 수행하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance III 400 MHz 및 Bruker Fourier 300 MHz에서 기록되었으며 TMS는 내부 표준으로 사용되었다.

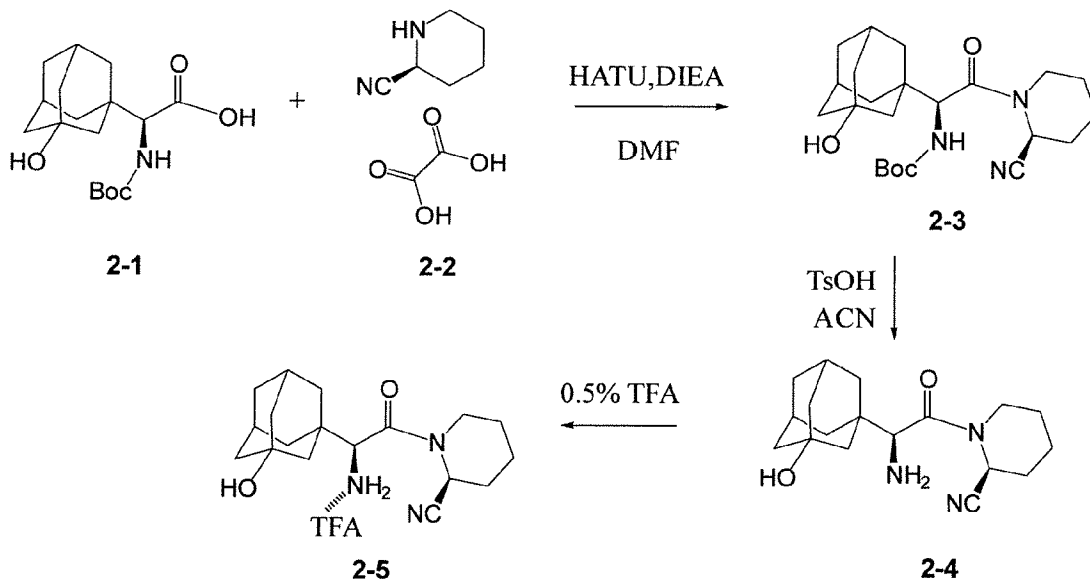
[100]

[101] **1.1. 아다만틸 유도체 KUgt 102의 제조**

[102] 본 발명의 아다만틸 유도체 KUgt 102(화학식 2-4)의 합성 과정을 하기 반응식 1에 나타내었다.

[103]

[반응식 1]

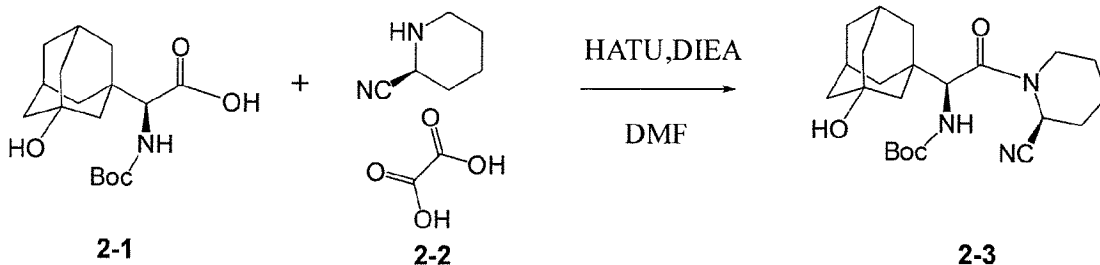


[104]

[105] **1.1.1. tert-butyl**

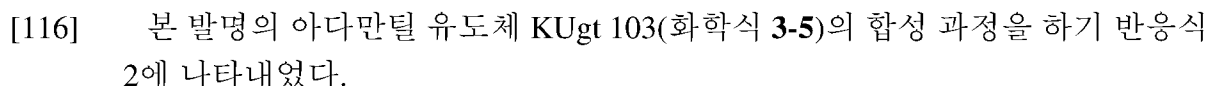
((S)-2-((S)-2-cyanopiperidin-1-yl)-1-((1r,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-oxoethylcarbamate (2-3)의 합성

[106]

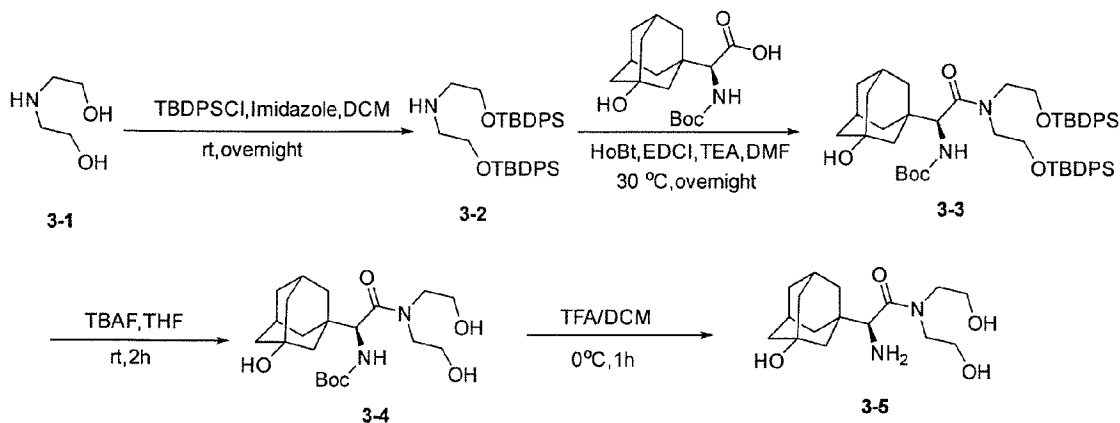


[107]

DMF (10 mL)에서 (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((1r,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)acetic acid (2-1) (488 mg, 1.50 mmol, 1 eq), (S)-piperidine-2-carbonitrile oxalate (2-2) (300 mg, 1.50 mmol, 1 eq), HATU (855 mg, 2.25 mmol, 1.5 eq) 및 DIEA (581 mg, 4.50 mmol, 3.0 eq)를 밤새도록 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고,

$[110]$ 

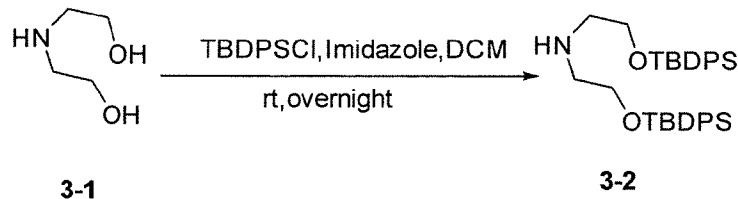
[117] [반응식 2]



[118]

[119] **1.2.1. bis(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amine (3-2)의 합성**

[120]



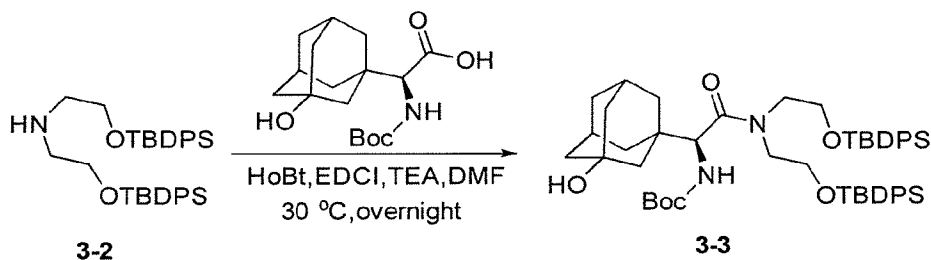
[121] DCM (20 mL)에서 2,2'-azanediyl-diethanol (**3-1**) (600 mg, 5.7 mmol, 1 eq), imidazole (1.16 g, 17.1 mmol, 3 eq) 용액에 TBDPSCI (3.45 g, 12.6 mmol, 2.2 eq)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새도록 상온에서 교반한 후, 물에 붓고 DCM으로 추출하였다. 결합된 유기층을 농축하고, 여과물을 실리카 겔에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (EA/PE = 1/3, v/v) 무색 오일인 bis(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amine (**3-2**) (2.6 g, 79%)를 수득하였다.

[122]

[123] **1.2.2. tert-butyl**

((S)-2-(bis(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)-1-((1R,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate (**3-3**)의 합성

[124]



[125] DMF (20 mL)에서

(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-((1R,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)acetic acid (**2-1**) (1.0 g, 3.1 mmol, 1 eq), bis(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amine (**3-2**)

((S)-2-(bis(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)ethyl)amino)-1-((1r,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate (**3-3**) (2.1 g, 78%)를 수득하였다.

((S)-2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-1-((1r,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate (3-4)의 합성

Reaction scheme showing the conversion of compound **3-3** to compound **3-4** using TBAF in THF at room temperature for 2 hours.

Compound **3-3** (left) is a bicyclic molecule with a hydroxyl group, a Boc-protected amine, and a di-OTBDPS-protected amine. The reaction conditions are TBAF, THF, rt, 2h.

Compound **3-4** (right) is the resulting bicyclic molecule with a hydroxyl group, a Boc-protected amine, and a dihydroxyethyl group.

((S)-2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-1-((1R,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate (**3-4**) (220 mg, 78%)를 수득하였다.

(S)-2-amino-2-((1R,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-N,N-bis(2-hydroxyethyl)acetamide (3-5)의 합성

Reaction scheme showing the conversion of compound **3-4** to compound **3-5** using TFA/DCM at 0°C for 1h.

Compound **3-4** (a bicyclic amine derivative with a Boc-protected amine and a hydroxyl group) reacts with TFA/DCM at 0°C for 1h to yield compound **3-5** (a bicyclic amine derivative with a free amine and a hydroxyl group).

((S)-2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-1-((1*r*,3*R*,5*R*,7*S*)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate (**3-4**) (220 mg, 0.53 mmol, 1 eq) 용액에 TFA (2 mL)을 첨가하였다.

상기 혼합물을 1 시간동안 0°C에서 교반한 후 농축하였다. 여과물을 prep-HPLC로 정제하여 흰색 고체로서 (S)-2-amino-2-((1r,3R,5R,7S)-3-hydroxyadamantan-1-yl)-N,N-bis(2-hydroxyethyl)acetamide (**3-5**) (70 mg, 42%)를 수득하였다.

[134] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 3H), 4.51-4.78 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.41-1.58 (m, 12H).

[135] MS Calcd.: 312.2, MS Found: 313.2 ([M+H]⁺).

[136]

[137] **2. 본 발명의 아다만틸 유도체의 처리에 따른 DPP4 억제 활성 측정**

[138] 본 발명의 아다만틸 유도체 KUgt-102, 및 KUgt-103의 DPP4 억제 활성을 확인하기 위해 DPP4 screening assay를 수행하였다. Assay kit로 abcam (Boston, USA) 133081을 사용하고, 형광 기질로 Gly-Pro-Aminomethylcoumarin을 사용하였다. 즉, DPP에 의해 펩티드 결합이 절단되어 free한 aminomethylcoumarin(AMC)로부터 350-360 nm의 여기 파장과 450-465 nm의 방출 파장에서 방출된 형광을 분석하여 DPP4 억제 활성을 측정하였다.

[139] 보다 구체적으로, DPP Assay Buffer (10x)를 이용하여, HPLC-grade의 순수한 물에 녹여서 1x의 용액을 제작하였다. 각 유리 바이알에 들어 있는 DPP4 (human recombinant) 120 µl를 1x assay buffer 480 µl과 혼합한다. DPP Substrate는 5 mM H-Gly-Pro가 AMC에 conjugate되어 있는 Gly-Pro-AMC 120 µl를 2.88 ml assay buffer에 용해하여 제작하였다. 양성 대조군으로서 DPP4 억제제로 알려진 본 발명의 유도체와 유사한 구조의 빌다글립틴(vildagliptin)과 삭사글립틴(saxagliptin)을 500 µl의 assay buffer에 녹여서 1 mM로 만들어서 반응에 사용하였다. 실험군으로서 아다만틸 유도체 KUgt-102, 및 KUgt-103은 각각 10 µl씩 반응에 사용하였다. 상기 대조군 또는 실험군을 하기 표 1에 도시한 바와 같이 첨가한 후, 37°C에서 30 분간 반응시켰다. 상기 반응을 3 회 반복 수행하였다.

[140] **[표 1]**

	Assay Buffer	DPP	Solvent	Sample	Substrate
100% Initial activity	30 µl	10 µl	10 µl	-	50 µl
Background	40 µl	-	10 µl	-	50 µl
Sitagliptin	30 µl	10 µl	-	10 µl	50 µl
Sample	30 µl	10 µl	-	10 µl	50 µl

[141]

[142] 반응 후 fluorescence microplate reader (SPECTRA MAX Gemini EM, USA)를 이용하여 350-360 nm의 여기 파장과 450-465 nm의 방출 파장에서 형광을

측정하였다. 이후, 억제 활성은 다음과 같이 계산하였다.

[143]

$$\% \text{ Inhibition} = \left[\frac{\text{Initial Activity} - \text{Inhibitor}}{\text{Initial Activity}} \right] \times 100$$

[144]

상기 억제 활성 분석 결과, 본 발명의 아다만틸 유도체 KUgt-102, 및 KUgt-103은 모두 우수한 DPP4 억제 활성을 나타냈으며, 특히 KUgt-102는 양성 대조군으로서 구조가 유사한 DPP4 억제제인 빌다글립틴 및 삭사글립틴보다도 억제 활성이 더 높게 나타났다(도 1).

[145]

[146] **3. 본 발명의 아다만틸 유도체의 처리에 따른 폐암 세포주의 생존율 측정**

[147]

마우스 폐암 세포주(mouse lung carcinoma cell line)인 LLC와 인간 폐암 세포주(human lung cancer cell line)인 A549에서 KUgt-102 유도체를 처리한 후, WST assay (Water soluble tetrazolium cell viability assay)를 통해 세포 생존율을 측정하였다.

[148]

96 well plate에 상기 폐암 세포주 LLC와 A549를 각각 5×10^3 , 1×10^4 cells / wells로 부착하였다. 다음 날, 배양용 배지를 제거하고, KUgt-102 유도체와 양성 대조군으로 DPP4 억제제로 알려진 본 발명의 유도체와 유사한 구조의 에보글립틴(evogliptin) 및 삭사글립틴을 각각 0.01 부터 20 mM까지 농도의존적으로 처리한 새로운 배지를 첨가하였다. 상기 유도체 및 대조군을 처리한 세포를 5% CO₂, 37°C에서 배양하였다. 2일 후, 상기 배양된 세포에 세포 생존율 분석을 위해 WST 시약[EZ-CYTOX, Dogen, Republic of Korea)을 최종 부피 1:10으로 처리하였다. 이후, 배양된 플레이트는 37°C에서 배양기에 보관하였다.

[149]

1 시간 배양 후, microplate reader (SpectraMAX190, molecular Devices, CA, USA)를 이용하여 450 nm에서 색 변화를 측정하고, 측정된 결과를 도 2 및 도 3에 나타내었다.

[150]

[151]

그 결과 상기 폐암 세포주 LLC와 A549에서 상기 아다만틸 유도체 KUgt-102가 농도 의존적으로 세포 생존율을 저해하는 것을 확인하였다. 특히, 인간 폐암 세포주에서 상기 KUgt-102 유도체는 DPP4 억제제로 알려진 본 발명의 유도체와 유사한 구조의 에보글립틴 및 삭사글립틴과 비교하여 약 30% 이하의 양으로 폐암 세포주에 대하여 효과적인 사멸 효과를 나타내었다(표 2). 즉, 같은 양을 기준으로 했을 때 본 발명의 KUgt-102 유도체가 약 3 배 정도 더 우수한 항암 활성을 나타내었다.

[152]

[표 2]

Cell growth inhibition IC50 (mM)				
Cell type	Cell line	Evogliptin	Saxagliptin	KUgt-102
Mouse Lung carcinoma	LLC	0.66±0.01	0.95±0.01	0.33±0.01
Human Lung cancer	A549	0.75±0.01	0.90±0.01	0.24±0.01

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

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

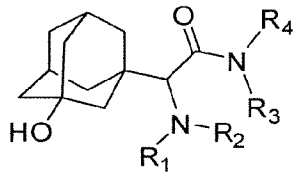
산업상 이용가능성

[155] 본 발명은 신규 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용도에 관한 것으로서, 상기 아다만틸 유도체는 DPP4(dipeptidyl peptidase-4) 억제제일 수 있고, 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 또는 뇌심혈관 질환 등의 예방, 개선 또는 치료분야에서 유용하게 활용될 수 있다. 특히, 상기 아다만틸 유도체는 종양미세환경(tumor environment, TME)에서 DPP4를 억제하여 T 세포를 종양 조직으로 유인함으로써 암세포를 사멸시키는 바, 암의 예방, 개선, 치료 분야에서 이용될 수 있다. 상기 암은 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 폐암, 요로상피암, 대장암, 유방암, 직장암, 자궁경부암, 신경교종, 결장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 고환암, 난소암, 혈액암, 피부암, 또는 뇌종양 등일 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 [화학식 1]로 표시되는 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 [화학식 1]에 있어서,

R_1 및 R_2 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_8 사슬형 또는 고리형 알킬기이고;

R_3 및 R_4 는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 C_1-C_8 사슬형 또는 고리형 알킬기, C_1-C_8 알콕시기, 또는 하이드록시기이거나, 서로 결합하여 N을 포함하는 C_3-C_8 단일고리 헤테로시클로알킬기를 형성하는 것이고;

상기 C_1-C_8 사슬형 또는 고리형 알킬기, C_1-C_8 알콕시기, 또는 C_3-C_8 단일고리 헤테로시클로알킬기의 1 이상의 수소는 각각 독립적으로 비치환되거나 할로젠기, 하이드록시기, 시아노기, 니트로기, 및 트리플루오로메틸기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환되는 것임.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 R_2 및 R_3 은 각각 하이드록시기로 치환된 C_1-C_8 사슬형 알킬기인 것을 특징으로 하는, 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

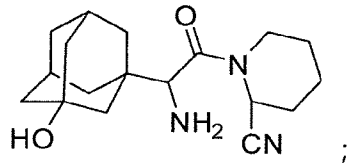
상기 R_2 및 R_3 이 서로 결합하여 형성한 단일고리 헤테로사이클로알킬기는 시아노기 또는 트리플루오로메틸기로 치환된 것을 특징으로 하는, 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서,

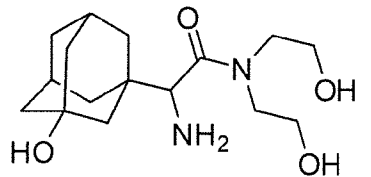
상기 [화학식 1]로 표시되는 아다만틸 유도체는 하기 화학식들로 표시되는 화합물들로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 2]

및



[화학식 3]

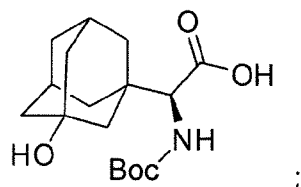


- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은
DPP4(dipeptidyl peptidase-4)를 억제하는 것을 특징으로 하는, 아다만틸
유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로
허용가능한 염.
- [청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 아다만틸 유도체, 이의 라세미체,
이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을
유효성분으로 하는 DPP4(dipeptidyl peptidase-4) 억제용 조성물.
- [청구항 7] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 아다만틸 유도체, 이의 라세미체,
이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을
유효성분으로 하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환,
피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관
질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방
또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 암은 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 폐암,
요로상피암, 대장암, 유방암, 직장암, 자궁경부암, 신경교종, 결장암,
두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 고환암, 난소암, 혈액암, 피부암, 또는 뇌
종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을
특징으로 하는, 약학적 조성물.
- [청구항 9] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 아다만틸 유도체, 이의 라세미체,
이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에
투여하는 단계를 포함하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병,
자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및
뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의

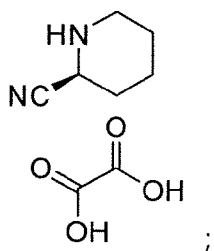
질환 예방 또는 치료방법.

- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 암은 전립선암, 갑상선암, 신장암, 유암종, 자궁내막암, 폐암, 요로상피암, 대장암, 유방암, 직장암, 자궁경부암, 신경교종, 결장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 고환암, 난소암, 혈액암, 피부암, 또는 뇌종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 예방 또는 치료방법.
- [청구항 11] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 12] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 화장품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 하는 암, 류마티스성 관절염, 파킨슨병, 자가면역질환, 피부질환, 비알코올성 지방간염, 대동맥판막 수축증, 및 뇌심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환 예방 또는 개선용 화장품 조성물.
- [청구항 13] (1) 하기 [화학식 2-1]로 표시되는 화합물 및 [화학식 2-2]로 표시되는 화합물로부터 [화학식 1-3]로 표시되는 화합물을 합성하는 단계; 및
(2) 상기 [화학식 2-3]로 표시되는 화합물을 아세토나이트릴(acetonitrile)에 녹인 후 톨루엔설폰산(toluenesulfonic acid, TsOH)과 교반하여 혼합물을 여과시킨 후 하기 [화학식 2-4]로 표시되는 아다만틸 유도체를 수득하는 단계;
를 포함하는 아다만틸 유도체, 이의 라세미체, 이성질체, 용매화물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

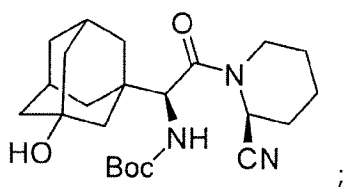
[화학식 2-1]



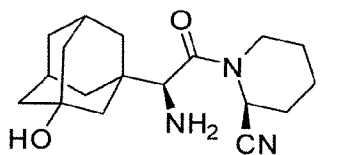
[화학식 2-2]



[화학식 2-3]



[화학식 2-4]

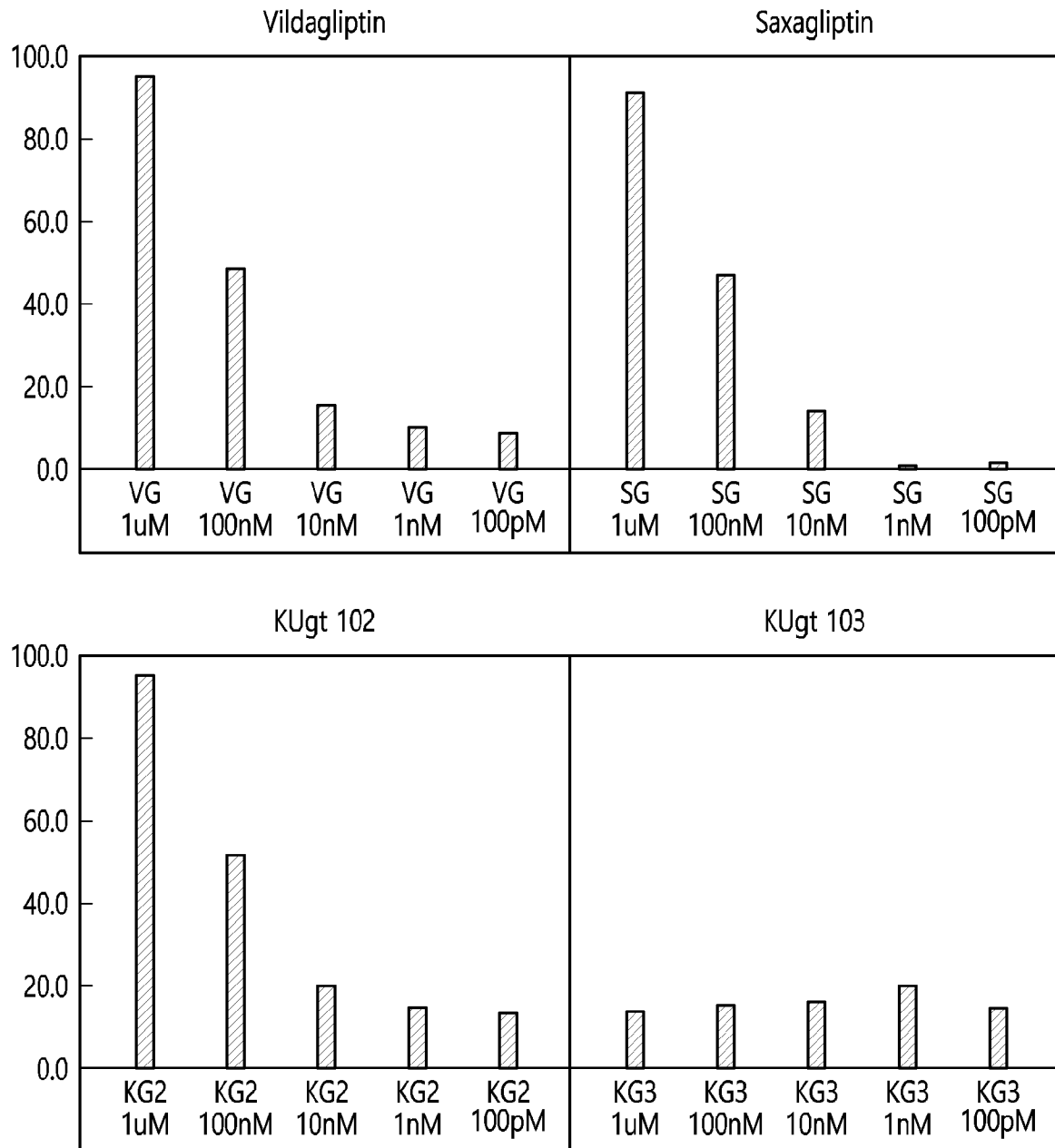


[청구항 14]

제13항에 있어서,
 상기 (2) 단계 이후, 상기 [화학식 2-4]로 표시되는 화합물을 trifluoroacetic acid salt(TFA)를 처리하여 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계를 포함하는, 아다만틸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

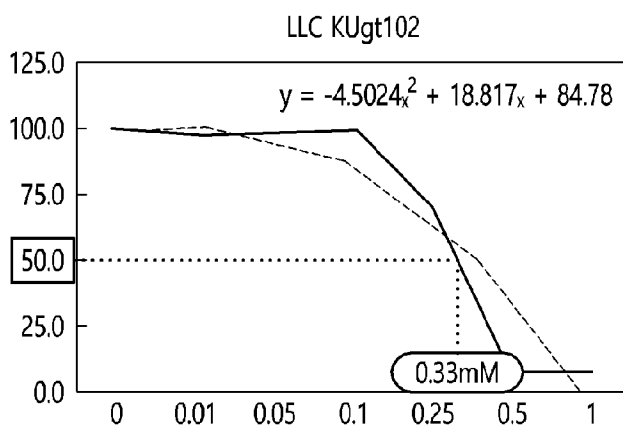
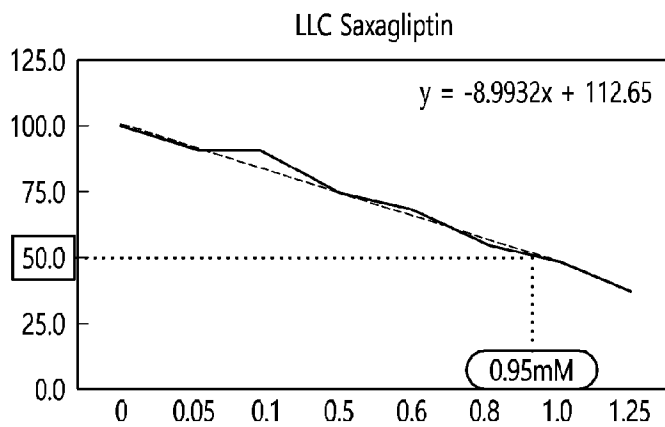
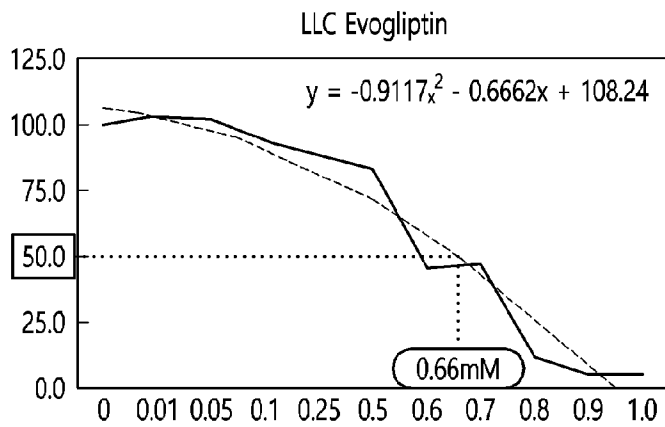
[도 1]

DPP4 inhibition assay



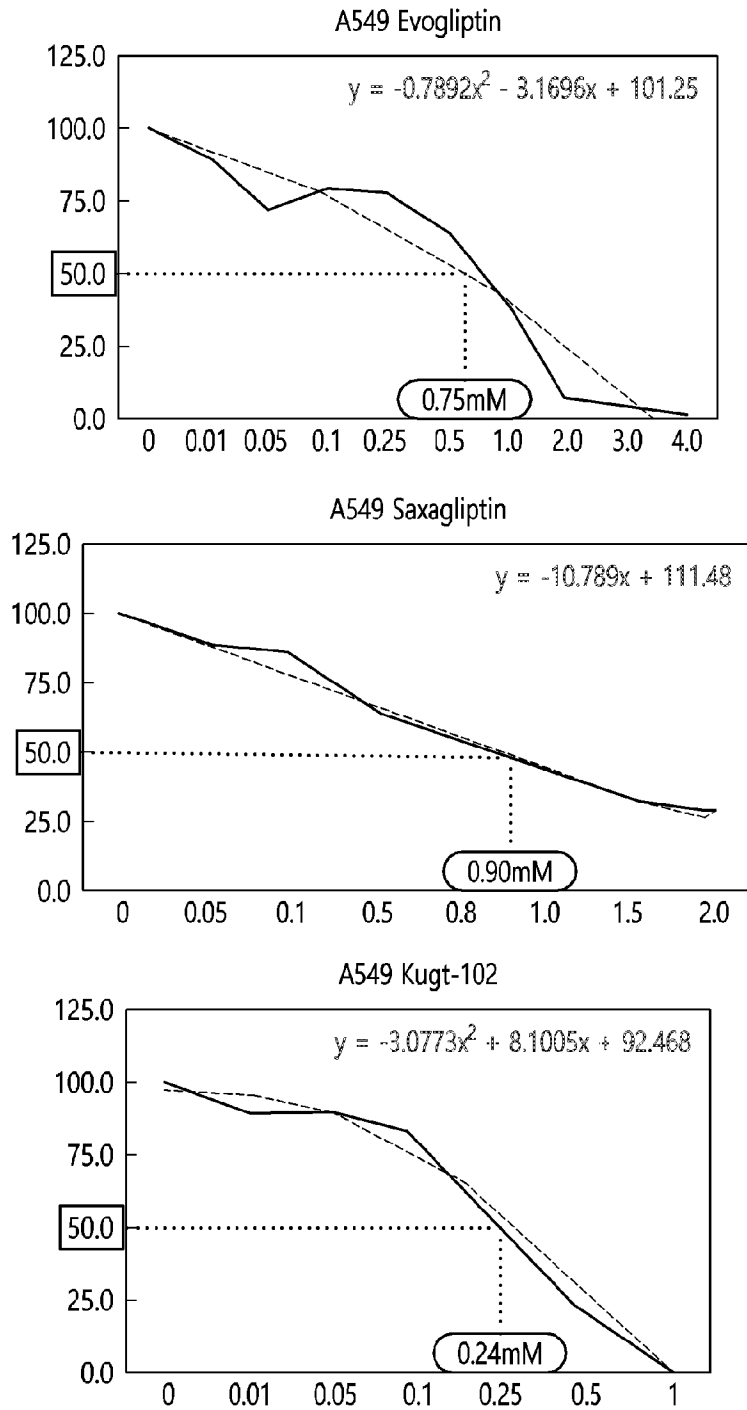
[도2]

mouse Lung cancer cell [LLC] Viability Assay



[도3]

Human Lung cancer cell [A549] Viability Assay



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/002764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 211/60(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 9/00(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) C07D 211/60(2006.01); A61K 31/69(2006.01); C07D 207/16(2006.01); C07D 209/52(2006.01); C07D 213/00(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus, Marpat) & keywords: 아다만틸 유도체 (adamantyl derivatives), 디펩티딜 펩티다제-4 (dipeptidyl peptidase-4), 당뇨병 (diabetes), 암 (cancer)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005-012249 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 10 February 2005 (2005-02-10) See abstract; claims 1 and 19; and pages 33, 36, 37 and 52.</td> <td>1,3-7,11-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018-049008 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 15 March 2018 (2018-03-15) See abstract; claims 1 and 33; paragraphs [0154] and [0155]; and figure 1.</td> <td>1,3-8,11,12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111205216 A (LIANYUNGANG HENGYUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 May 2020 (2020-05-29) See abstract; and claims 1-12.</td> <td>1,3-7,11-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111138341 A (TIANJIN MINXIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 12 May 2020 (2020-05-12) See entire document.</td> <td>1-8,11-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2005-012249 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 10 February 2005 (2005-02-10) See abstract; claims 1 and 19; and pages 33, 36, 37 and 52.	1,3-7,11-14	A		2,8	X	WO 2018-049008 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 15 March 2018 (2018-03-15) See abstract; claims 1 and 33; paragraphs [0154] and [0155]; and figure 1.	1,3-8,11,12	X	CN 111205216 A (LIANYUNGANG HENGYUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 May 2020 (2020-05-29) See abstract; and claims 1-12.	1,3-7,11-14	A	CN 111138341 A (TIANJIN MINXIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 12 May 2020 (2020-05-12) See entire document.	1-8,11-14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	WO 2005-012249 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 10 February 2005 (2005-02-10) See abstract; claims 1 and 19; and pages 33, 36, 37 and 52.	1,3-7,11-14																		
A		2,8																		
X	WO 2018-049008 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 15 March 2018 (2018-03-15) See abstract; claims 1 and 33; paragraphs [0154] and [0155]; and figure 1.	1,3-8,11,12																		
X	CN 111205216 A (LIANYUNGANG HENGYUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 May 2020 (2020-05-29) See abstract; and claims 1-12.	1,3-7,11-14																		
A	CN 111138341 A (TIANJIN MINXIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 12 May 2020 (2020-05-12) See entire document.	1-8,11-14																		
☒ 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 09 June 2022		Date of mailing of the international search report 09 June 2022																		
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/002764**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JANG, J. -H. et al. The CD26/DPP4-inhibitor vildagliptin suppresses lung cancer growth via macrophage-mediated NK cell activity. Carcinogenesis. 2019, vol. 40, no. 2, pp. 324-334. See entire document.	1-8,11-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/002764

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.: **9, 10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 and 10 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/KR2022/002764

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2005-012249	A2	10 February 2005	AR	045174	A1	19 October 2005
				AT	444064	T	15 October 2009
				EP	1658066	A2	24 May 2006
				EP	1658066	B1	30 September 2009
				EP	1658066	B9	24 February 2010
				EP	1997489	A1	03 December 2008
				ES	2332275	T3	01 February 2010
				IS	8274	A	31 January 2006
				JP	2007-501231	A	25 January 2007
				NO	20060479	L	20 February 2006
				PE	20050331	A1	27 April 2005
				TW	200507835	A	01 March 2005
				US	2005-0038020	A1	17 February 2005
				US	2005-0228021	A1	13 October 2005
				US	2005-0239839	A1	27 October 2005
				US	6995183	B2	07 February 2006
				WO	2005-012249	A3	06 May 2005
WO	2018-049008	A1	15 March 2018	CA	3036202	A1	15 March 2018
				CN	109906082	A	18 June 2019
				EP	3509604	A1	17 July 2019
				JP	2019-530671	A	24 October 2019
				KR	10-2019-0045311	A	02 May 2019
				US	1096924	B2	24 August 2021
				US	2019-0209525	A1	11 July 2019
				US	2020-0022956	A1	23 January 2020
				US	2020-0054655	A1	20 February 2020
				WO	2018-049014	A1	15 March 2018
				WO	2018-049015	A1	15 March 2018
				WO	2018-049027	A1	15 March 2018
				WO	2018-187698	A2	11 October 2018
				WO	2018-187698	A3	15 November 2018
CN	111205216	A	29 May 2020	CN	111205216	B	29 March 2022
CN	111138341	A	12 May 2020	None			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 211/60(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 211/60(2006.01); A61K 31/69(2006.01); C07D 207/16(2006.01); C07D 209/52(2006.01); C07D 213/00(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus, Marpat) & 키워드: 아다만틸 유도체 (adamantyl derivatives), 디펩티딜 펩티다제-4 (dipeptidyl peptidase-4), 당뇨 (diabetes), 암 (cancer)																				
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>X A</td> <td>WO 2005-012249 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2005.02.10 요약; 청구항 1, 19; 페이지 33, 36, 37, 52</td> <td>1,3-7,11-14 2,8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018-049008 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 2018.03.15 요약; 청구항 1, 33; 단락 [0154], [0155]; 도면 1</td> <td>1,3-8,11,12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 111205216 A (LIANYUNGANG HENGYUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2020.05.29 요약; 청구항 1-12</td> <td>1,3-7,11-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111138341 A (TIANJIN MINXIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 2020.05.12 전문</td> <td>1-8,11-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JANG, J. -H. 등, "The CD26/DPP4-inhibitor vildagliptin suppresses lung cancer growth via macrophage-mediated NK cell activity", Carcinogenesis, 2019, 40권, 2호, 페이지 324-334 전문</td> <td>1-8,11-14</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X A	WO 2005-012249 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2005.02.10 요약; 청구항 1, 19; 페이지 33, 36, 37, 52	1,3-7,11-14 2,8	X	WO 2018-049008 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 2018.03.15 요약; 청구항 1, 33; 단락 [0154], [0155]; 도면 1	1,3-8,11,12	X	CN 111205216 A (LIANYUNGANG HENGYUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2020.05.29 요약; 청구항 1-12	1,3-7,11-14	A	CN 111138341 A (TIANJIN MINXIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 2020.05.12 전문	1-8,11-14	A	JANG, J. -H. 등, "The CD26/DPP4-inhibitor vildagliptin suppresses lung cancer growth via macrophage-mediated NK cell activity", Carcinogenesis, 2019, 40권, 2호, 페이지 324-334 전문	1-8,11-14
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X A	WO 2005-012249 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2005.02.10 요약; 청구항 1, 19; 페이지 33, 36, 37, 52	1,3-7,11-14 2,8																		
X	WO 2018-049008 A1 (TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE) 2018.03.15 요약; 청구항 1, 33; 단락 [0154], [0155]; 도면 1	1,3-8,11,12																		
X	CN 111205216 A (LIANYUNGANG HENGYUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2020.05.29 요약; 청구항 1-12	1,3-7,11-14																		
A	CN 111138341 A (TIANJIN MINXIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 2020.05.12 전문	1-8,11-14																		
A	JANG, J. -H. 등, "The CD26/DPP4-inhibitor vildagliptin suppresses lung cancer growth via macrophage-mediated NK cell activity", Carcinogenesis, 2019, 40권, 2호, 페이지 324-334 전문	1-8,11-14																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2022년06월09일(09.06.2022)		국제조사보고서 발송일 2022년06월09일(09.06.2022)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373																		

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: **9, 10**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 9, 10은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법에 관한 것입니다 (PCT 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 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.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2005-012249 A2	2005/02/10	AR 045174 A1	2005/10/19
		AT 444064 T	2009/10/15
		EP 1658066 A2	2006/05/24
		EP 1658066 B1	2009/09/30
		EP 1658066 B9	2010/02/24
		EP 1997489 A1	2008/12/03
		ES 2332275 T3	2010/02/01
		IS 8274 A	2006/01/31
		JP 2007-501231 A	2007/01/25
		NO 20060479 L	2006/02/20
		PE 20050331 A1	2005/04/27
		TW 200507835 A	2005/03/01
		US 2005-0038020 A1	2005/02/17
		US 2005-0228021 A1	2005/10/13
		US 2005-0239839 A1	2005/10/27
		US 6995183 B2	2006/02/07
		WO 2005-012249 A3	2005/05/06
WO 2018-049008 A1	2018/03/15	CA 3036202 A1	2018/03/15
		CN 109906082 A	2019/06/18
		EP 3509604 A1	2019/07/17
		JP 2019-530671 A	2019/10/24
		KR 10-2019-0045311 A	2019/05/02
		US 1096924 B2	2021/08/24
		US 2019-0209525 A1	2019/07/11
		US 2020-0022956 A1	2020/01/23
		US 2020-0054655 A1	2020/02/20
		WO 2018-049014 A1	2018/03/15
		WO 2018-049015 A1	2018/03/15
		WO 2018-049027 A1	2018/03/15
		WO 2018-187698 A2	2018/10/11
		WO 2018-187698 A3	2018/11/15
CN 111205216 A	2020/05/29	CN 111205216 B	2022/03/29
CN 111138341 A	2020/05/12	없음	