

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일  
2018년 12월 20일 (20.12.2018) WIPO | PCT

WO 2018/230829 A1

- (51) 국제특허분류: C07C 271/02 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/004466
- (22) 국제출원일: 2018년 4월 18일 (18.04.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2017-0075872 2017년 6월 15일 (15.06.2017) KR
- (71) 출원인: 크리스탈지노믹스(주) (CRYSTALGENOMICS, INC.) [KR/KR]; 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 조재평 (CHO, Jae Pyoung); 15820 경기도 군포시 산본로431번길 24 202호, Gyeonggi-do (KR). 정용호 (JUNG, Yong Ho); 16826 경기도 용인시 수지구 동천로 53 604동 601호, Gyeonggi-do (KR). 조중명 (CHO, Joong Myung); 05553 서울시 송파구 올림픽로 212 B-4601호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 김애라 (KIM, Aera); 06211 서울시 강남구 테헤란로 322 동관 1301호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,

ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

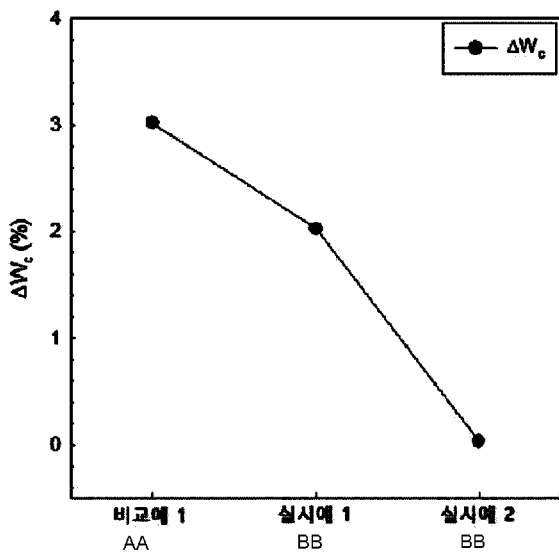
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, 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 제21조(3))

(54) Title: PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT OF ALKYL CARBAMOYL NAPHTHALENYLOXY OCTENOYLHYDROXYAMIDE OR OF DERIVATIVE THEREOF AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭: 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 및 그 제조방법



AA ... Comparative example  
BB ... Example

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutically acceptable salt of alkylcarbamoyl naphthalenyloxy octenoylhydroxyamide or of a derivative thereof and a method for preparing same, and can improve moisture stability while maintaining the characteristics, such as the efficacy and effective dose, of a pharmaceutically acceptable salt of alkylcarbamoyl naphthalenyloxy octenoylhydroxyamide or of a derivative thereof. In addition, the present invention can simplify the production and manufacturing process of a formulation by improving hygroscopicity.

(57) 요약서: 본 발명은 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약제학적 으로 허용 가능한 염의 약효 및 유효량 등의 특성을 유지하면서 수분에 대한 안정성을 향상시킬 수 있다. 또한, 흡습성을 개선시킴으로써 제제의 생산 및 제품화 공정을 단순화할 수 있다.

WO 2018/230829 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 및 그 제조방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 그 제조방법에 관한 것으로, 특히 물리화학적 안정성을 향상시킬 수 있는 염 형태의 화합물 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 히스톤은 진핵세포의 핵 내 DNA와 결합하고 있는 염기성 단백질로서 히스톤의 각 분자 중 특정 위치의 라이신 잔기의 아미노기에 가역적인 아세틸화가 일어난다. 이러한 히스톤의 아세틸화 반응은 염색질(chromatin)의 고차구조 형성이나 세포분열주기 등과 관계가 있어서 유전자 정보의 발현조절에 관여하며, 히스톤 아세틸전이효소(acetyltransferases, HATs) 및 히스톤 디아세틸라제(histone deacetylase, HDACs)에 의해 안정하게 조절된다. 상기 효소들은 히스톤의 아미노 말단에 존재하는 라이신 잔기(H4의 경우 4개)의 양전하를 아세틸화로 중화시켜 전사활성을 유도하거나, 탈아세틸화시켜 다시 전하를 부여하여 전사를 억제함으로써 히스톤의 아세틸화 수준의 평형을 유도하여 전사 수준에서 유전자 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다.
- [3] HDAC는 저산소증, 저포도당, 세포 암화 등 열악한 환경조건에서 고 발현되어 세포증식 억제인자의 발현을 저해함으로써 세포증식을 촉진시키는 역할을 하는 것이 최근 밝혀지면서 세포의 암화 및 분화를 조절하는데 있어 중요한 인자로 인식되고 있다. 즉, 염색질의 높은 아세틸화 상태가 세포의 증식을 억제하고 분화를 촉진한다면 HDAC는 히스톤의 탈아세틸화를 통해 세포증식을 유도하는데 결정적인 역할을 한다. 이와 같은 사실은 HDAC 억제인자(inhibitor)를 처리하면 세포의 증식이나 혈관신생이 억제되는 결과로써 뒷받침되고 있으며, 보다 선택적이고 약효가 우수한 HDAC 저해제의 개발이 요구되고 있다. 이에 따라 HDAC 저해제로서 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드의 가능성을 확인하였고, 이에 대한 연구가 진행 중이다.
- [4] 그러나, 이러한 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드는 대기 중의 수분을 흡수하는 성질을 가지고 있으므로 물리화학적 안정성에 취약한 문제점이 발생할 우려가 있다. 이를 해결하기 위하여 인습으로 인해 발생하는 유연물질을 제거하는 수 차례의 추가 정제 공정을 거치는 작업은 생산가를 상승시킬 수 있고, 유리염기의 경우에는

흡습성으로 인하여 고체 상태로의 유지가 어려워 대량생산이 곤란하므로 별도의 냉동 보관 장치 또는 포장 등의 수단이 더 필요하다는 단점이 있다.

- [5] 따라서 물리화학적으로 안정한 HDAC 저해제로서의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드에 대한 연구가 필요하다.

**발명의 상세한 설명**

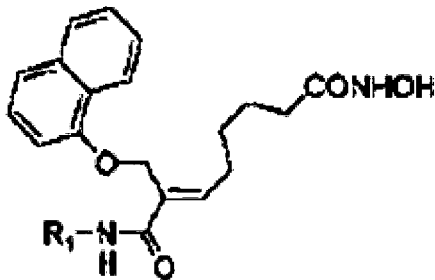
**기술적 과제**

- [6] 본 발명의 목적은 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 다른 목적은 상기 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 염을 유효 성분으로 포함하는 항암제용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

**과제 해결 수단**

- [9] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

- [10] [화학식1]



- [11] 상기 식에서,

- [12] R<sub>1</sub>은 할로페닐, C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>1-3</sub>알콕시C<sub>1-3</sub>알킬, 사이클로헥산일, 피라닐, 티오펜일, 이미다졸, 이미다졸리딜C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬아미노, 다이C<sub>1-3</sub>알킬아미노, 하이드록시페닐, 테트라하이드로피란일, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 옥소피롤리디닐, C<sub>1-3</sub>알콕시페닐, 다이C<sub>1-3</sub>알킬아미노페닐, C<sub>1-3</sub>알킬피롤리디닐 및 트리플루오로메톡시페닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-3</sub>알킬; C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬C<sub>1-3</sub>알킬, 벤질, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘; C<sub>1-3</sub>알킬 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬로 치환된 피페리딘; 피란; 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이며,

- [13] 단, 치환되지 않은 C<sub>1-2</sub> 알킬 및 C<sub>1-2</sub> 알킬피롤리디닐로 치환된 C<sub>1-2</sub> 알킬은 제외하되,

- [14] 상기 염이 인산(phosphoric acid) 염, 타르타르산(tartaric acid) 염, 스테아르산(stearic acid) 염, 글루콘산(gluconic acid) 염, 푸마르산(fumaric acid) 염,

나프토산(naphthoic acid) 염, 1-하이드록시-2(1-hydroxy-2) 염 및 이들의 혼합으로부터 선택될 수 있다.

- [15] 또한, 본 발명은 1) 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체에 유기용매를 첨가하여 유리염기를 추출하는 단계 및 2) 상기 유리염기 용액에 산성물질을 첨가하는 단계를 포함하며,
- [16] 상기 산성물질이 인산(phosphoric acid), 타르타르산(tartaric acid), 스테아르산(stearic acid), 글루콘산(gluconic acid), 푸마르산(fumaric acid), 나프토산(naphthoic acid), 1-하이드록시-2(1-hydroxy-2) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공한다.
- [17] 또한, 본 발명은 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 항암제용 약학 조성물을 제공할 수 있다.
- [18] 기타 본 발명에 따른 구현예들의 구체적인 사항은 이하의 상세한 설명에 포함되어 있다.

### 발명의 효과

- [19] 본 발명에 따르면, 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약효 및 유효량 등의 특성을 유지하면서 수분에 대한 안정성을 향상시킬 수 있다. 또한, 흡습성을 개선시킴으로써 제제의 생산 및 제품화 공정을 단순화할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [20] 도 1은 화합물에 대한 각각의 성상을 나타낸 사진이다.
- [21] 도 2는 실시예 및 비교예의 수분 함유량 변화를 나타내는 그래프이다.
- [22] 도 3은 실시예 및 비교예의 유연물질 생성량 변화를 나타내는 그래프이다.
- [23] 도 4는 실시예 1의 유연물질 생성량 변화를 나타내는 그래프이다.
- [24] 도 5는 실시예 2의 유연물질 생성량 변화를 나타내는 그래프이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [25] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예를 도면에 예시하고 상세한 설명에 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.
- [26] 본 명세서에 사용되는 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"은 "약학적 염"과 혼용하여 기재할 수 있고, 투여 대상에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을

할 수 있는 염으로서, 상기 염으로부터 기인하는 부작용이 약물의 효능을 저하시키지 않고, 화합물이 투여되는 대상에 심각한 자극을 유발하지 않고, 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 염의 유기 또는 무기 화합물 제형을 의미할 수 있다.

[27] 상기 약학적 염은, 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요드화수소산 등과 같은 무기산, 타르타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 말론산, 글리콘산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산, 숙신산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠 설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌-2-설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약학적으로 허용되는 카르복실산 염에는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 금속염 또는 알칼리 토금속 염, 라이신, 아르지닌, 구아니딘 등의 아미노산 염, 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등을 포함할 수 있다.

[28] 이하, 본 발명의 구현예에 따른 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염에 대하여 보다 상세하게 설명한다.

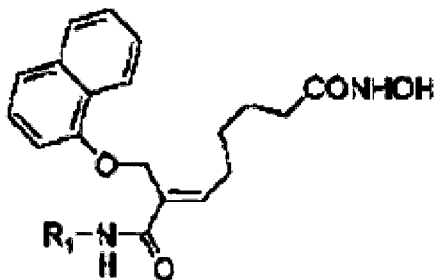
[29] 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체는 히스톤 디아세틸라제(histone deacetylase, HDACs) 억제제로서의 가능성이 확인된 바 있다(대한민국 등록특허 제0814092호).

[30] 본 발명에 따르면, 상기 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약효 및 유효량 등의 특성을 유지하면서 수분에 대한 안정성을 개선시킨 염 형태의 약학적 제제를 제공할 수 있다.

[31] 상기와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 하기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[32] [화학식 1]

[33]



[34] 상기 식에서,

[35] R<sub>1</sub>은 할로페닐, C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>1-3</sub>알콕시C<sub>1-3</sub>알킬, 사이클로헥산일, 퓨라닐,

티오페닐, 이미다졸, 이미다졸리딜 $C_{1-3}$ 알킬,  $C_{1-3}$ 알킬아미노, 다이 $C_{1-3}$ 알킬아미노, 하이드록시페닐, 테트라하이드로퓨란일, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 옥소피롤리디닐,  $C_{1-3}$ 알콕시페닐, 다이 $C_{1-3}$ 알킬아미노페닐,  $C_{1-3}$ 알킬피롤리디닐 및 트리플루오로메톡시페닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-3}$ 알킬;  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{3-8}$ 사이클로알킬 $C_{1-3}$ 알킬, 벤질,  $C_{1-3}$ 알킬 또는  $C_{3-8}$ 사이클로알킬카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘;  $C_{1-3}$ 알킬 또는  $C_{3-8}$ 사이클로알킬로 치환된 피페리딘; 퓨란; 또는  $C_{3-8}$ 사이클로알킬이며,

- [36] 단, 치환되지 않은  $C_{1-2}$  알킬 및  $C_{1-2}$  알킬피롤리디닐로 치환된  $C_{1-2}$  알킬은 제외하되,
- [37] 상기 염은 인산(phosphoric acid) 염, 타르타르산(tartaric acid) 염, 스테아르산(stearic acid) 염, 글루콘산(gluconic acid) 염, 푸마르산(fumaric acid) 염, 나프토산(naphthoic acid) 염, 1-하이드록시-2(1-hydroxy-2) 염 및 이들의 혼합으로부터 선택될 수 있다.
- [38] 일구현예에 따르면, 상기 염은 실온 보관시의 안정성 및 수용해도가 상대적으로 높은 인산염(phosphoric acid), 타르타르산염(tartaric acid) 및 이들의 혼합으로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어, 인산염을 포함할 수 있다.
- [39] 상기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유도체로서 바람직한 화합물로는 하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [40] 1)  
(E)-N1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드,
- [41] 2)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(4-하이드록시페네틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [42] 3)  
(E)-N1-(3-(다이메틸아미노)-2,2-다이메틸프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드,
- [43] 4)  
(E)-N1-(2-(다이아이소프로필아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드,
- [44] 5)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(1-메톡시프로판-2-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [45] 6)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(4-메톡시벤질)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,

- [46] 7)  
(E)-N1-(4-플루오로페네틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [47] 8)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [48] 9)  
(E)-N1-(2-사이클로헥세닐에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [49] 10)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)-2-옥텐다이아마이드,
- [50] 11)  
(E)-N1-(퓨란-2-일메틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [51] 12)  
(E)-N1-(4-(다이메틸아미노)벤질)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [52] 13)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(2-메톡시에틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [53] 14)  
(E)-N1-사이클로헥실-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [54] 15)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(티오펜-2-일메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [55] 16)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(4-메톡시페네틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [56] 17)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-옥텐다이아마이드,
- [57] 18)  
(E)-N1-(1-(사이클로헥실메틸)피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [58] 19)  
(E)-N1-(1-사이클로펜틸피페리딘-4-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)

- [59] 메틸)-2-옥텐다이아마이드,  
20)  
(E)-N1-(1-벤질피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [60] 21)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [61] 22)  
(E)-N1-(1-(사이클로헥산카보닐)피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [62] 23)  
(E)-3-(8-(하이드록시아미노)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-8-옥소-2-옥텐아미도)피롤리딘-1-카르복실산t-부틸에스터,
- [63] 24)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(피롤리딘-3-일)-2-옥텐다이아마이드,
- [64] 25)  
(E)-N1-(1-사이클로헥실피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-2-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [65] 26)  
(E)-N1-(1-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [66] 27)  
(E)-N1-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [67] 28)  
(E)-N1-(1-에틸피페리딘-4-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [68] 29)  
(E)-N1-(1-에틸피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- [69] 30)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드 및
- [70] 31)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드.
- [71] 또한, 본 발명은 1) 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일

하이드록시아마이드 또는 그 유도체에 유기용매를 첨가하여 유리염기를 추출하는 단계 및 2) 상기 유리염기 용액에 산성물질을 첨가하는 단계를 포함하며, 상기 산성물질이 인산(phosphoric acid), 타르타르산(tartaric acid), 스테아르산(stearic acid), 글루콘산(gluconic acid), 푸마르산(fumaric acid), 나프토산(naphthoic acid), 1-하이드록시-2(1-hydroxy-2) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 제공한다.

- [72] 일구현예에 따르면, 상기 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체는 고체, 겔 또는 용액 상태일 수 있으며, 상기 용액 상태는 유기용매에 완전히 용해되어 있는 상태 또는 현탁액 상태를 의미할 수 있다.
- [73] 일구현예에 따르면, 상기 유기용매는 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 클로로포름(chloroform), N,N-다이메틸포름아마이드(N,N-dimethylformamide, DMF), 다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 아세토나이트릴(acetonitrile), 에틸 아세테이트(ethyl acetate) 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있으며, 예를 들어, 비교적 용해도가 높은 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 클로로포름(chloroform), N,N-다이메틸포름아마이드(N,N-dimethylformamide, DMF), 다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [74] 일구현예에 따르면, 상기 산성물질은 예를 들어 수용해도가 비교적 높은 인산(phosphoric acid), 타르타르산(tartaric acid) 및 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 예를 들어 인산을 포함할 수 있다.
- [75] 일구현예에 따르면, 상기 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법은 상기 1)단계의 용매보다 용해도가 낮은 용매를 추가로 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 1) 단계의 용매보다 용해도가 낮은 용매는 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol)을 포함하는 알콜류, 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 아세토나이트릴(acetonitrile), 아세톤(acetone) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것일 수 있다. 예를 들어, 유기용매를 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 유리염에 첨가한 후 침전, 즉 염의 생성 여부를 관찰하며, 필요에 따라 상기 첨가한 유기용매보다 용해도가 낮은 용매를 추가로 첨가하여 침전 여부를 관찰할 수 있다. 상기 용해도가 낮은 용매의 첨가는 2 내지 5회 반복할 수 있으며, 예를 들어 2회 반복하여 염을 수득할 수 있다.
- [76] 본 발명에 따른 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드

또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 20 내지 25°C 및 습도 50% 이하에서 3일 동안 보관 시, 수분 함유량이 3% 미만, 예를 들어 2% 이하일 수 있다.

[77] 일구현예에 따르면, 본 발명의 화합물은 20 내지 25°C에서 3일 동안 보관 시, 유연물질의 생성량이 5% 미만일 수 있으며, 예를 들어 1% 미만, 예를 들어 0.5% 미만, 예를 들어 0.05% 이하일 수 있다. 상기 유연물질은 화합물의 제조 공정 시 목적으로 하는 화합물 외에 생성될 수 있는 불순물 또는 부산물을 의미할 수 있다.

[78] 본 발명에 따르면, 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체를 제공함으로써 제제의 안정성을 향상시켜 이를 유효 성분으로 포함하는 항암제용 약학 조성물의 대량생산을 용이하게 할 수 있다. 구체적으로, 제제의 합성 공정 중 발생할 수 있는 인습 현상으로 인한 유연물질의 생성을 방지하기 위하여 필요한 수 차례의 정제 공정을 단순화할 수 있으므로 공정을 경제적으로 진행할 수 있다. 또한, 상온에서 제제의 불안정한 고체화 상태를 유지시키고 습기와의 접촉을 최소화하기 위하여, 저온의 냉동 보관 및 포장 기술이 추가로 필요하다는 문제점을 보완할 수 있다.

[79]

[80] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[81] 제조예 1: 유기용매 선정

[82] 적절한 유기용매를 선정하기 위해 각 유기 용매에서 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 화합물에 대한 용해도를 측정하였다. 용해도 시험은 실온에서 각각의 유기용매를 약 10mL 취하여 과포화도가 될 수 있을 정도로 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드를 넣고 2시간 동안 교반하여 준 다음, 10,000 rpm 속도로 원심분리 후 상층액을 취하여 메탄올에 희석하여 HPLC 시험을 통해 각 유기용매에서의 용해도를 측정하였다. 그 결과 값은 하기 표 1에 나타내었다.

[83] [표 1]

용매	용해도 (20도; mg/mL)	용해도 (50도; mg/mL)
Methanol	> 68.4	-
Ethanol	> 77.4	-
2-propanol	73.8	77.3
Propanol	> 70.3	-
1-butanol	> 58.8	-
Ethyl acetate	4.6	20.3
Acetone	43.3	43.7
1,4-dioxane	72.3	72.3
Acetonitrile	6.1	16.5
Tetrahydrofuran	> 74.0	-
Chloroform	> 80.7	-
Tert-butylmethyl ether	0.8	0.8
Methylene Ketone	66.6	69.7
Heptane	0.0	0.0
Butan-2-ol	39.6	72.0
N,N-dimethylformamide	> 76.6	-
Dimethyl sulfoxide	> 70.6	-
Toluene	1.0	3.3

[84] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 화합물은 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 클로로포름(chloroform), N,N-다이메틸포름아마이드(N,N-dimethylformamide, DMF), 다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)를 유기용매로 하여 용해하는 경우 비교적 용해도가 높은 것을 확인할 수 있다. 또한, 아세토나이트릴(acetonitrile) 및 에틸 아세테이트(ethyl acetate)로 용해하는 경우 비교적 용해도가 낮고, t-부틸 메틸 에테르(tert-butyl methyl ether, TBME), 헵테인(heptane) 그리고 톨루엔(toluene)의 경우 화합물이 거의 녹지 않는 것을 확인할 수 있다.

[85]

[86] 제조예 2: 염의 생성

[87] 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 화합물에 대한 염 제조 가능성을 평가하기 위하여 스크리닝(salt screening)을 하였다.

[88] 하기 표 2와 같은 각각의 산성물질을 메탄올에 완전히 용해한 다음, 이를 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 화합물의 유리염에 천천히 첨가한 후 질소 충전하여 밀봉(sealing)하였다. 이를 실온에서 24시간 동안 보관하면서 침전 발생 유무를 관찰하고, 필요에 따라 용해도 시험에서 화학식 1 화합물에 대한 용해도가 현저히 낮은 용매들 선택하여 추가로 넣어 준 다음 침전 여부를 관찰하였다.

[89] 상기 용해도가 낮은 용매를 추가한 후 침전 유무를 관찰하는 것은 2회까지

반복하였으며, 최종적으로 감압진공건조를 실시하여 고형화시킨 후 안정성을 평가하여 하기 표 3에 나타내었다.

[90] [표2]

번호	화학명	번호	화학명
1	Naphthoic acid, 1-hydroxy-2	12	Benzoic acid
2	Benzensulfonic acid	13	Gluconic acid, (D-)
3	Phosphoric acid	14	Acetic acid
4	Malonic acid	15	Succinic acid
5	Maleic acid	16	Glutaric acid
6	Toluensulfonic acid, para	17	Stearic acid
7	Methanensulfonic acid	18	Hippuric acid
8	Naphthalene-2-sulfonic acid	19	Hydrochloric acid
9	Furmaric acid	20	Citric acid
10	Taratar acid, (+)-L	21	Sulfuric acid
11	Ethanesulfonic acid	22	Trifluoroacetic acid

[91] [표3]

번호	화학명	산 추가	저용해도 용매 1차 추가	저용해도 용매 2차 추가
1	Naphthoic acid, 1-hydroxy-2	X	X	○
2	Benzensulfonic acid	X	X	△
3	Phosphoric acid	○	-	-
4	Malonic acid	X	X	△
5	Maleic acid	X	X	△
6	Toluensulfonic acid, para	X	X	△
7	Methanensulfonic acid	X	X	△
8	Naphthalene-2-sulfonic acid	X	X	△
9	Furmaric acid	X	X	○
10	Taratar acid, (+)-L	X	○	-
11	Ethanesulfonic acid	X	X	△
12	Benzoic acid	X	X	△
13	Gluconic acid, (D-)	X	○	-
14	Acetic acid	X	X	△
15	Succinic acid	X	X	△
16	Glutaric acid	X	△	-
17	Stearic acid	X	X	△
18	Hippuric acid	X	X	△
19	Hydrochloric acid	X	-	-
20	Citric acid	X	X	△
21	Sulfuric acid	X	△	-
22	Trifluoroacetic acid	X	△	-

[92] ○: 맑은 용액에서의 침전 또는 즉시 침전

[93] △: 현탁액 또는 겔

[94] X: 침전 없음

[95] 상기 표 2 및 3에 나타난 바와 같이, 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드의 유리염에 인산을 첨가한 경우 실온에서 점진적으로 침전, 즉 염이 생성되고, 타르타르산 및 글루콘산의 경우 저용해도 용매(antisolvent)를 1차로 추가 첨가하였을 때 침전이 발생되고, 푸마르산, 나프토산 및 1-하이드록시-2의 경우 저용해도 용매(antisolvent)를 2차로 추가

첨가하였을 때 침전이 발생하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 그 외 산의 경우에는 뿌연 현탁액 또는 고점도의 겔이 생성되었다.

[96]

[97] 실험예 1: 실온에서의 정상변화

[98] 제조예 2에 따른 염의 정상 변화를 평가하기 위하여, 상기 각각의 침전물을 필터 회수하여 진공건조하였고, 현탁액 및 겔의 경우에는 1차 감압진공건조 후 2차로 24 내지 48시간 동안 진공건조 하였다.

[99] 이렇게 회수된 건조물을 실온에서 24시간 동안 방치한 후 화합물의 성상을 관찰하여 하기 표 4에 나타내었으며, 각 성상에 대한 사진을 하기 도 1에 나타내었다.

[100] [표4]

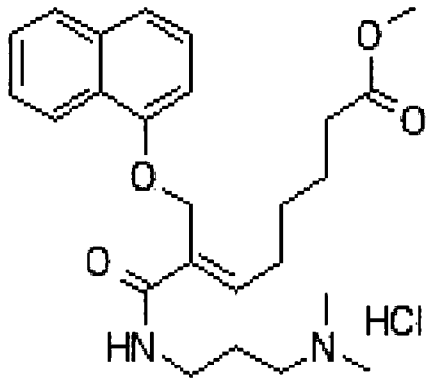
구분	염종류	초기성상	성상 (실온 24시간 보관)
	CG200745 free base	Foam	Gel-like
1	Naphthoic acid, 1-hydroxy-2	Powder	Gel-like
2	Benzensulfonic acid	Foam	Gel-like
3	Phosphoric acid	Powder	Powder
4	Malonic acid	Foam	Gel-like
5	Maleic acid	Foam	Gel-like
6	Toluensulfonic acid, para	Foam	Gel-like
7	Methanensulfonic acid	Foam	Gel-like
8	Naphthalene-2-sulfonic acid	Powder	Gel-like
9	Fumaric acid	Powder	Gel-like
10	Taratar acid, (+)-L	Powder	Powder
11	Ethanesulfonic acid	Foam	Gel-like
12	Benzoic acid	Foam	Gel-like
13	Gluconic acid, (D-)	Powder	Gel-like
14	Acetic acid	Foam	Gel-like
15	Succinic acid	Powder	Gel-like
16	Glutaric acid	Powder	Gel-like
17	Stearic acid	Powder	Powder (Low water solubility)
18	Hippuric acid	Foam	Gel-like
19	Hydrochloric acid	Gel-like	Gel-like
20	Citric acid	Foam	Gel-like
21	Sulfuric acid	Gel-like	Gel-like
22	Trifluoroacetic acid	Ge-like	Gel-like

[101] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 인산염, 타르타르산염 및 스테아르산염 등의 경우 성상의 변화가 관찰되지 않았다.

[102]

[103] 실시예: 염의 제조

[104] [화학식2]



[105] 실시예 1: 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드의 타르타르산염 제조

[106] 50ml 3-neck flask에 NH<sub>2</sub>OH HCl (0.75g)을 넣고, 10 ~ 20°C에서 anhydrous MeOH (7.5ml, 수분함량 0.01% 이하)를 투입, 교반 후, -25 ~ -30°C로 냉각한다. 30% NaOMe in MeOH (4.67g, 12당량)을 상기 혼합용액에 -25 ~ -30°C를 유지하면서 첨가한 뒤 40분간 같은 온도에서 교반을 시킨다. 중간체인 화학식 2 화합물 (1g)을 투입하고 같은 온도에서 2시간 교반한다. 반응이 종료되면 50% L-TTA (2.2g)수용액을 -20°C 이하에서 천천히 넣어주고, 이어서 -10°C를 유지하면서 정제수 (12ml)을 넣어준 후 0°C 이하에서 정제수 (12ml)를 추가로 넣어준다. 상온에서 DCM (7ml)을 넣고 5분간 교반 한 뒤 유기층은 분리하여 물 층을 취한다. 이러한 세척작업을 3회 반복 실시한 뒤 물층을 5°C로 냉각한 후 25% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4g) 수용액을 사용하여 pH 9.3으로 조절한 뒤, ethylacetate (15ml)을 넣고 5분간 교반하여 추출한다. 이러한 작업을 4회 반복하여 유기용매를 모은다. 50% L-TTA (2g)을 정제수 (18ml)를 희석한 용액을 분리한 유기층에 넣고 5분간 교반한 후 물층을 추출한다. (온도 5°C이하로 유지하며 물층 pH 3.5 ~ 4.0을 유지한다). 추출한 물층에 50% L-TTA (2.8g)을 넣고 pH 2.5 ~ 2.8로 조절한다. 세정된 HP20 (23g)을 추출한 물층에 넣고 0 ~ 5°C에서 1시간 교반하여 흡착시킨 후 여과한다. 여분의 세정된 HP20 (3g)을 컬럼 관 하부에 충전하고 물 층에 흡착된 HP20을 로딩한 후 아래 테이블의 조건으로 용매를 용리한다.

[107] [표5]

유속	25 ml/min	
용매온도	5 ~ 8°C	
용매 조건	100% 정제수	12분
	5% ACN + 95% 정제수	15분
	10% ACN + 90% 정제수	15분
	30% ACN + 70% 정제수	15분

[108] 30% ACN in 정제수 용출액만을 모아 30°C이하에서 감압 농축하여 CAN을 제거한다. 농축된 용액을 동결건조기를 이용하여 고체화시켜 CG0200745 TTA salt를 얻었다. (수득량: 520mg, Yield: 48%, Purity: 99.57%)

[109]

[110] 실시예 2: 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드의 인산염 제조

[111] 반응기에 HO-NH<sub>2</sub>HCl (13.66g, 196.58mmol, 5당량)을 넣고 MeOH (136.6ml)을 투입한 후 -25 ~ -30°C로 냉각 교반한다. NaOMe (30% 용액 in MeOH, 85.0g, 472.01mmol, 12당량)을 -10°C 이하를 유지하며 넣어 준 후 -25 ~ -30°C로 냉각하여 40분간 교반한다. 위 혼합액에 화학식 II의 중간체 화합물 (18.2g, 39.31mmol)을 투입 후 -20 ~ -25°C를 유지하며 2 ~ 3시간 반응한다. 반응 완결 후 미리 제조한 50% L-tartaric acid 수용액 (40.0g)을 -20°C 이하에서 투입하고 정제수 (436.8ml)를 0°C 이하에서 투입한다. 5°C 이하에서 용해한 후, 50% L-tartaric acid 수용액 (13.5g)을 투입하면서 용액의 pH를 6.5 ~ 7로 조절한다. (pH 조절 후 TTA 수용액이 남을 경우 폐기하고 모자랄 경우 추가 제조함). 온도가 15~20°C로 상승하면 반응액을 MC (273ml)로 세척하고 층 분리 후 수용액 층에 활성탄 SA-1500 (5.4g)을 투입하고 20분간 교반한다. 활성탄 SA-1500을 필터로 여과하고 정제수로 세척한다. 이렇게 얻어진 수용액에 25% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (72.8g)을 투입하면서 용액의 pH를 9.3~9.5로 조절한다. 온도를 15~20°C로 유지하면서 수용액에 MC (273ml)를 넣어 유기물을 추출한다. 분리한 유기층을 5~10°C로 냉각 후 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 수용액 (85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 정제수 72.8ml에 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 4.53g을 녹여 만든)으로 추출한다. 분리된 물 층에 아세톤 (491.4ml)를 투입하고 15 ~ 20°C에서 1시간 교반한다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 (36.4ml)로 세척한다. 습체를 30°C 이하에서 6시간 감압 건조하여 crude CG200745의 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> salt를 수득한다. (수득량: 11.77g, 수율: 57.0%). 얻어진 salt 화합물을 정제수 (58.8ml)에 완전히 용해한 뒤 아세톤 (353ml)를 투입하고 15 ~ 20°C에서 1시간 교반한다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 (36.4ml)로 세척한다. 습체를 30°C 이하에서 6시간 감압 건조하여 CG200745의 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 염을 수득한다. (수득량: 10.0g, 수율: 85.0%, HPLC 순도: 99.5%, 불순물 각각 0.1% 이하)

[112]

[113] 실시예 1-1: 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 타르타르산염 동결건조 주사제 제조

[114] 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 타르타르산염 120.0g을 15분간 질소 버블링(bubbling)한 주사용수 4.0L에 넣고 400rpm의 속도로 30분간 교반하며 용해하였다. 이를 필터 후 멸균 세척된 갈색 바이알에 1mL씩 소분하여 냉동 후 동결건조하여 주사제를 제조하였다(30mg/vial). 상기 타르타르산염 주사제는 흰색에서 연한 분홍빛이 도는 흰색 고체가 갈색의 투명한 유리 바이알에 보관된 상태로, 사용시 녹여 쓸 수 있다.

[115]

[116] 실시예 2-1: 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 인산염 동결건조 주사제 제조

[117] 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 인산염 125.0g 와 250.0g을 각각 15분간 질소 버블링(bubbling)을 실시한 주사용수를 각각 4L에 넣고 400rpm의 속도로 30분간 교반하여 용해하였다. 이를 필터 후 멸균 세척된 갈색 바이알에 약 4mL씩 소분하여 냉동 후 동결건조하여 주사제를 제조하였다 (125mg/vial 및 250mg/vial). 상기 인산염 주사제는 125mg/vial, 250m/vial 두 종류로, 흰색에서 연한 분홍빛이 도는 흰색 고체가 갈색의 투명한 유리 바이알에 보관된 상태이며, 사용 시 녹여 쓸 수 있다.

[118]

[119] 실험예: 안정성 평가

[120] 상기 실시예에 따른 화합물의 안정성을 평가하기 위하여, 비교예 1로서 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 유리염을 사용하여 각각의 정상, 수분 함유량 및 유연물질량을 측정하였다.

[121] 안정성 평가는 실온(20 내지 25°C, 50% 이하), 장기(25±2°C 및 60±5%RH), 가속(40±2°C 및 75±5%RH) 및 가혹(60±2°C) 조건에서 보관 시간에 따른 변화를 관찰하는 것으로 진행하였다.

[122]

[123] 실험예 1: 수분 함유량 변화 평가

[124] 수분 함유량의 변화를 평가하기 위하여 실시예 및 비교예에 따른 화합물을 실온(20 내지 25°C, 50% 이하)에서 오픈 상태로 보관하였고, 초기 수분함유량과 3일 후 수분함유량의 차이로 변화를 측정하여 그 결과를 하기 도 2에 나타내었다.

[125] 도 2에 나타난 바와 같이, 비교예 1의 경우 약 3% 수분함유량이 증가하였고, 실시예 1의 경우 2% 증가하였으며, 실시예 2는 약 0.01%로 그 변화량이 극히 미미하였다.

[126]

[127] 실험예 2: 정상 변화 평가

[128] 비교예 및 실시예에 따른 화합물의 정상 변화를 평가하기 위하여 하기 표 6과 같은 조건에 따라 각각의 화합물을 오픈하여 보관한 후 변화를 관찰하였다.

[129] [표6]

구분	보관기간	실온	장기	가속	가혹
비교예 1	초기값	Foam			
	1일	Gel-like	Gel-like	Gel-like	Gel-like
	7일	-	-	-	-
실시예 1	초기값	Powder			
	1일	Powder	Gel-like	Gel-like	Powder
	7일	Powder (흰색)	-	-	Powder 변색(연노랑) (입도 감소)
실시예 2	초기값	Powder			
	1일	Powder	Powder	Powder	Power
	7일	Powder	Powder	Powder	Power

[130] 상기 표 6에 나타난 바와 같이, 비교예 1의 경우 1일(24시간) 경과 후 수분을 흡수하여 초기 스폰지와 같은 고상(foam)에서 점성이 높은 액체 또는 겔구조로 성상이 변화되었고, 실시예 2는 조건에 관계없이 성상이 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있다.

[131]

[132] 실험예 3: 함량 변화 평가

[133] 실시예에 따른 화합물의 함량 변화를 평가하기 위하여, 각각의 화합물을 오픈 상태 또는 폴리에틸렌 병 포장(실리카겔 추가) 상태로 보관하여 함량의 변화를 측정하였다. 상기 오픈 상태에서 측정한 결과는 하기 표 7에 나타내었고, 상기 병 포장 상태에서 측정한 결과는 하기 표 8에 나타내었다.

[134] [표7]

염종류	보관기간	실온	장기	가속	가혹
실시예 1	초기값	98.9			
	1일	101.0	99.9	92.3	101.1
	3일	101.9	N.T.	N.T.	97.2
	7일	100.1	N.T.	N.T.	89.1
실시예 2	초기값	99.5			
	1일	103.4	104.3	104.6	103.3
	3일	102.6	102.6	102.3	99.6
	7일	100.0	99.4	100.7	102.2

[135] \* N.T: 성상 변화 관찰로 시험 수행되지 않음.

[136] [표8]

염종류	보관기간	실온	장기	가속	가혹
실시예 1	초기값	98.9			
	1일	99.3	99.1	89.1	101.2
	3일	99.5	84.0	84.0	N.T.
	7일	99.4	78.5	78.5	N.T.
실시예 2	초기값	99.5			
	1일	98.6	103.5	101.2	101.6
	3일	98.8	99.9	100.1	100.4
	7일	99.3	100.9	101.1	101.4

[137] \* N.T: 성상 변화 관찰로 시험 수행되지 않음.

[138] 상기 표 7 및 8에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 경우 포장상태에 관계없이 실온 조건에서 함량이 일정 수준 유지되었고, 실시예 2는 포장상태, 가온 및 습도에 영향이 없이 함량이 일정하게 유지되는 것을 확인할 수 있다.

[139]

[140] 실험예 4: 유연물질 변화량 평가

[141] 비교예 및 실시예에 따른 화합물의 유연물질 변화량을 평가하기 위하여 각각의 화합물을 오픈 상태로 실온에서 3일 동안 보관한 후 유연물질 생성량을 측정하여 도 3에 나타내었다. 도 3에 나타난 바와 같이, 비교예 1의 경우 유연물질이 10% 정도 증가한 반면, 실시예 1은 0.05%, 실시예 2는 0.02%로 그 증가량이 상대적으로 미미한 것을 확인할 수 있다.

[142] 또한, 실시예 1 및 2에 따른 화합물에 대하여 온도 및 보관 기간에 따른

유연물질 생성량 변화를 하기 도 4 및 5에 나타내었다. 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 1은 비교적 낮은 온도에서 유연물질의 생성량이 일정 범위에서 유지되었고, 도 5에 나타난 바와 같이, 실시예 2의 경우 유연물질 생성량이 보관 온도 및 시간에 영향을 받지 않고 약 0.22%의 일정 범위 내에서 균일하게 유지되는 것을 확인할 수 있다.

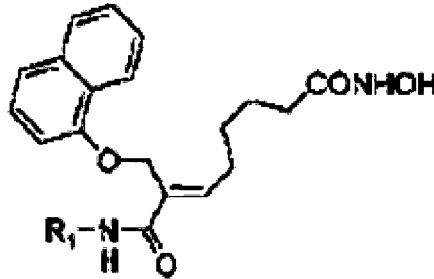
[143]

[144] 상기 실험예의 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드의 약학적 염은 보관 상태, 온도, 습도 등에 의한 영향을 최소화함에 따라 안정성을 크게 향상시키는 것을 확인할 수 있다.

[145] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술한 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

## 청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염:  
[화학식 1]



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 할로페닐, C<sub>1-3</sub>알콕시, C<sub>1-3</sub>알콕시C<sub>1-3</sub>알킬, 사이클로헥산일, 피라닐, 티오펜일, 이미다졸, 이미다졸리딜C<sub>1-3</sub>알킬, C<sub>1-3</sub>알킬아미노, 다이C<sub>1-3</sub>알킬아미노, 하이드록시페닐, 테트라하이드로푸란일, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 옥소피롤리디닐, C<sub>1-3</sub>알콕시페닐, 다이C<sub>1-3</sub>알킬아미노페닐, C<sub>1-3</sub>알킬피롤리디닐 및 트리플루오로메톡시페닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-3</sub>알킬; C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬C<sub>1-3</sub>알킬, 벤질, C<sub>1-3</sub>알킬 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘; C<sub>1-3</sub>알킬 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬로 치환된 피페리딘; 푸란; 또는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이며,

단, 치환되지 않은 C<sub>1-2</sub>알킬 및 C<sub>1-2</sub>알킬피롤리디닐로 치환된 C<sub>1-2</sub>알킬은 제외하되,

상기 염은 인산(phosphoric acid) 염, 타르타르산(tartaric acid) 염, 스테아르산(stearic acid) 염, 글루콘산(gluconic acid) 염, 푸마르산(fumaric acid) 염, 나프토산(naphthoic acid) 염, 1-하이드록시-2(1-hydroxy-2) 염 및 이들의 혼합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 2] 제1항에 있어서,  
상기 염이 인산염(phosphoric acid), 타르타르산염(Tartaric acid) 및 이들의 혼합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,  
하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염:

- 1)  
(E)-N1-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)옥텐다이아마이드,
- 2) (E)-N8-하이드록시-N1-(4-하이드록시페네틸)-2-((나프탈렌-1-일 옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 3)  
(E)-N1-(3-(다이메틸아미노)-2,2-다이메틸프로필)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드,
- 4)  
(E)-N1-(2-(다이아이소프로필아미노)에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)옥텐다이아마이드,
- 5)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(1-메톡시프로판-2-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 6)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(4-메톡시벤질)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 7)  
(E)-N1-(4-플루오로페네틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 8)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 9)  
(E)-N1-(2-사이클로헥세닐에틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 10)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)-2-옥텐다이아마이드,
- 11)  
(E)-N1-(퓨란-2-일메틸)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 12)  
(E)-N1-(4-(다이메틸아미노)벤질)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 13)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(2-메톡시에틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,

- 14)  
(E)-N1-사이클로헥실-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 15)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(티오펜-2-일메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 16)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(4-메톡시페네틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 17)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-옥텐다이아마이드,
- 18)  
(E)-N1-(1-(사이클로헥실메틸)피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 19)  
(E)-N1-(1-사이클로펜틸피페리딘-4-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 20)  
(E)-N1-(1-벤질피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 21)  
(E)-N8-하이드록시-N1-(1-아이소프로필피롤리딘-3-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 22)  
(E)-N1-(1-(사이클로헥산카보닐)피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 23)  
(E)-3-(8-(하이드록시아미노)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-8-옥소-2-옥텐아미도)피롤리딘-1-카르복실산t-부틸에스터,
- 24)  
(E)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-N1-(피롤리딘-3-일)-2-옥텐다이아마이드,
- 25)  
(E)-N1-(1-사이클로헥실피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-2-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,
- 26)  
(E)-N1-(1-사이클로프로필피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-

일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,  
27)

(E)-N1-(1-사이클로프로필피페리딘-4-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,  
28)

(E)-N1-(1-에틸피페리딘-4-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,  
29)

(E)-N1-(1-에틸피롤리딘-3-일)-N8-하이드록시-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드,  
30)

(E)-N8-하이드록시-N1-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드 및  
31)

(E)-N8-하이드록시-N1-(1-아이소프로필피페리딘-4-일)-2-((나프탈렌-1-일옥시)메틸)-2-옥텐다이아마이드.

[청구항 4]

1) 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체에 유기용매를 첨가하여 유리염기를 추출하는 단계 및  
2) 상기 유리염기 용액에 산성물질을 첨가하는 단계를 포함하며, 상기 산성물질이 인산(phosphoric acid), 타르타르산(tartaric acid), 스테아르산(stearic acid), 글루콘산(gluconic acid), 푸마르산(fumaric acid), 나프토산(naphthoic acid), 1-하이드록시-2(1-hydroxy-2) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.

[청구항 5]

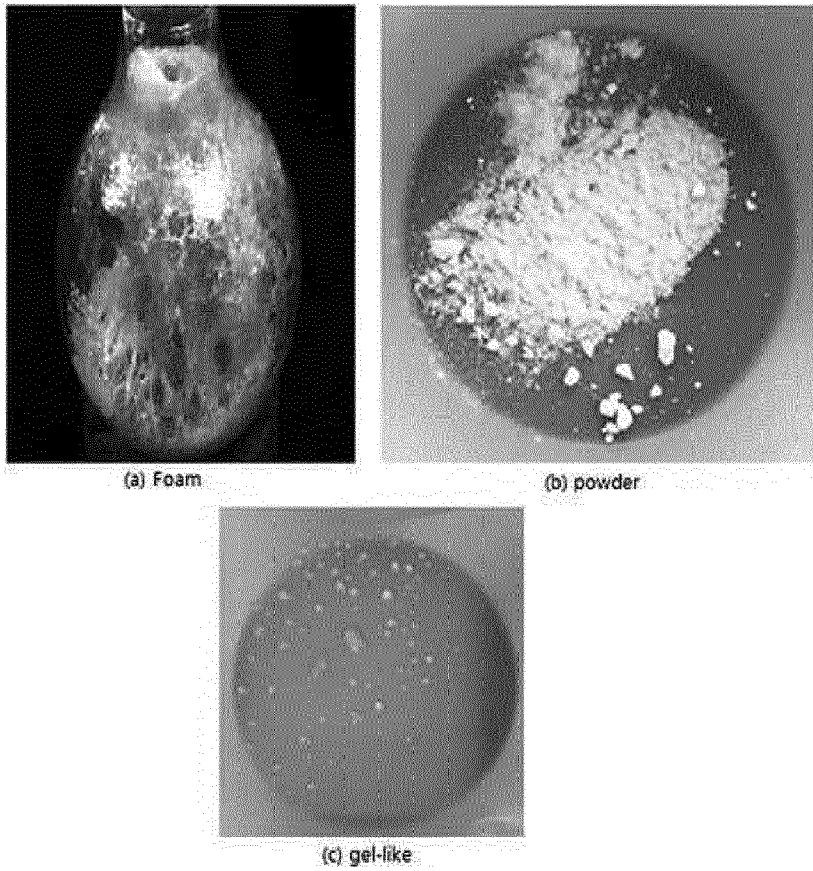
제4항에 있어서,  
3) 상기 1)단계의 용매보다 용해도가 낮은 용매를 추가로 첨가하는 단계를 더 포함하는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.

[청구항 6]

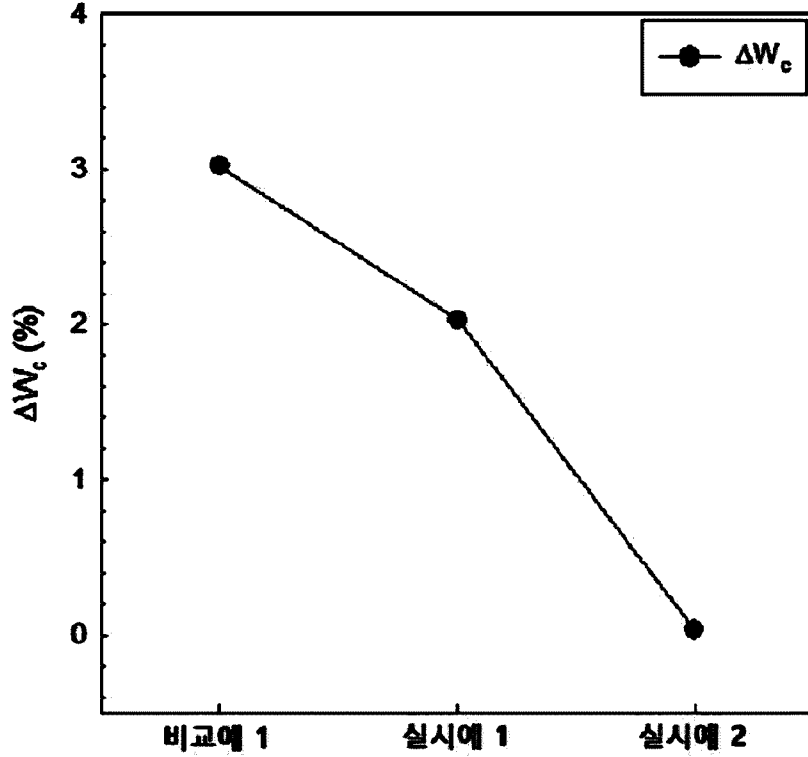
제5항에 있어서,  
상기 1) 단계의 용매보다 용해도가 낮은 용매가 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 프로판올(propanol)을 포함하는 알콜류, 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran), 아세토나이트릴(acetonitrile), 아세톤(acetone) 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.

- [청구항 7] 제4항에 있어서,  
상기 1) 단계의 유기용매가 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol),  
프로판올(propanol), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran),  
클로로포름(chloroform),  
N,N-다이메틸포름아마이드(N,N-dimethylformamide, DMF),  
다이메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO),  
아세토나이트릴(acetonitrile), 에틸 아세테이트(ethyl acetate) 및 이들의  
조합으로부터 선택되는 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일  
하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의  
제조방법.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,  
실온에서 3일 동안 보관시, 수분 함유량이 3% 미만인 것인 알킬카바모일  
나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드 또는 그 유도체의  
약학적으로 허용 가능한 염.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,  
실온에서 20 내지 30°C에서 3일 동안 보관시, 유연물질의 생성량이 5%  
미만인 것인 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일  
하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [청구항 10] 제1항의 화학식 1의 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일  
하이드록시아마이드 또는 그 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을  
유효 성분으로 포함하는 항암제용 약학 조성물.

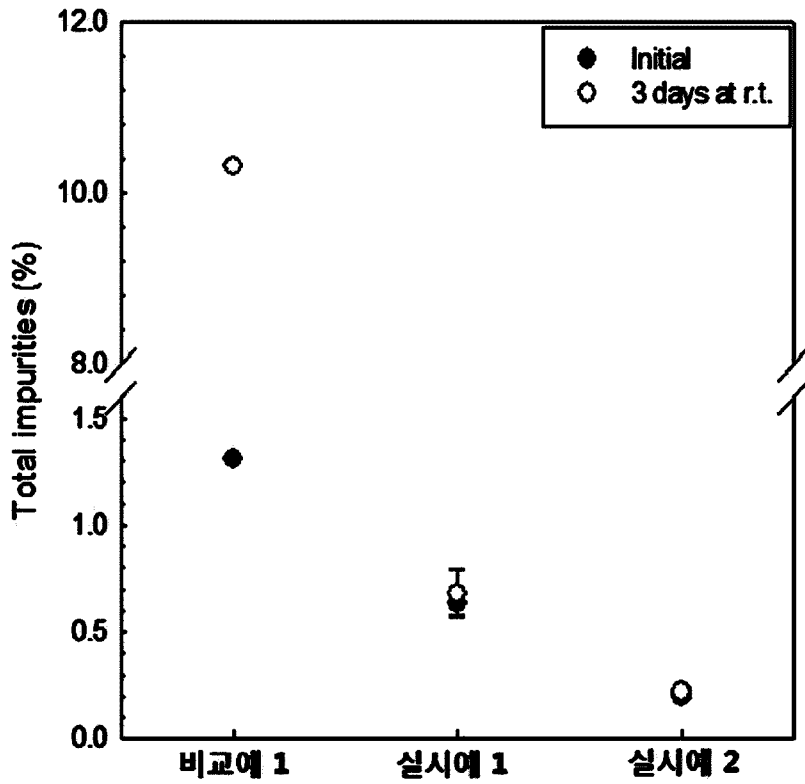
[도1]



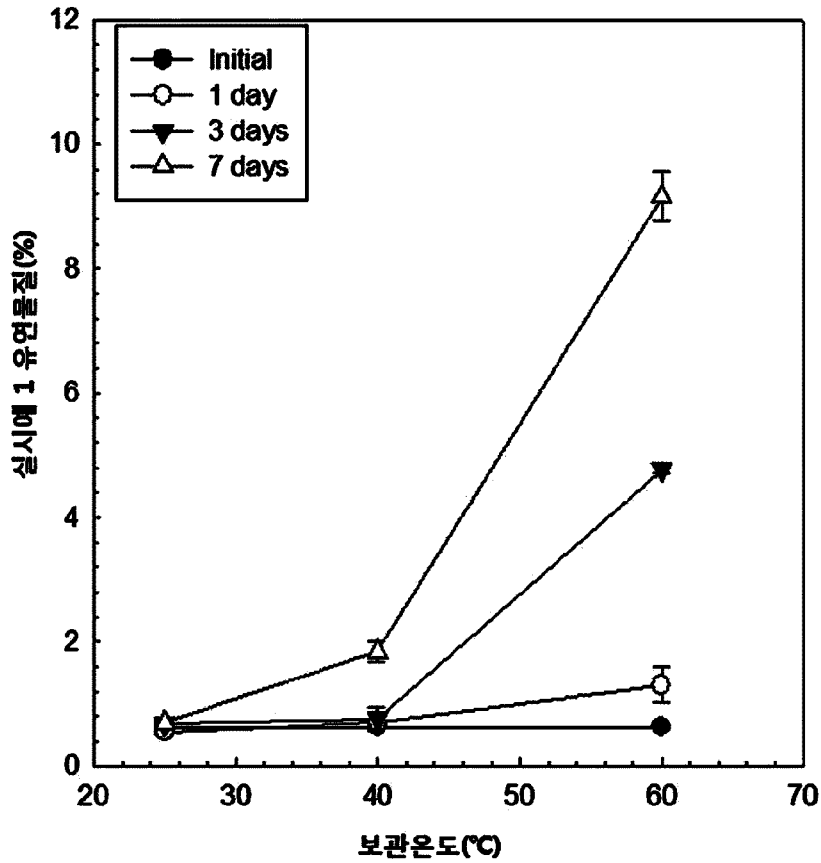
[도2]



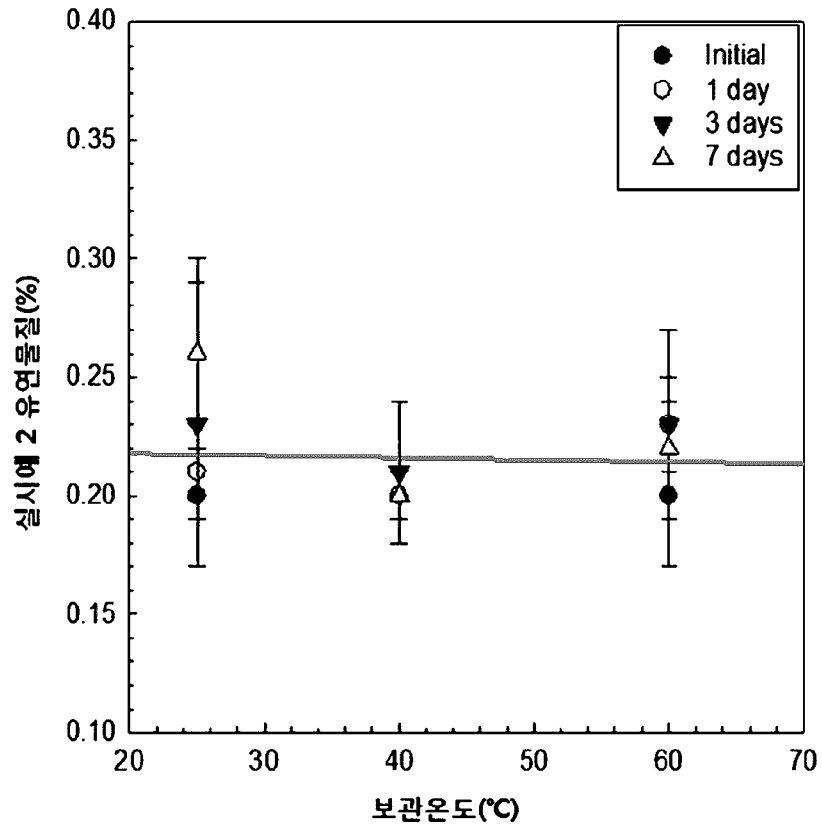
[도3]



[도4]



[도5]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/004466

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 271/02(2006.01)i, A61K 31/16(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)

C07C 271/02; A61K 31/138; C07C 235/10; C07C 327/24; C07C 237/32; C07C 323/52; C07C 235/18; A61K 31/16

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google &amp; Keywords: histone, HDAC, alkylcarbamoyl naphthalenyloxy octenoyl hydroxyamide, anticancer

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-0814092 B1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 14 March 2008 See claims 1, 2, 15; paragraph [0051].	1-3,8-10
Y		4-7
Y	KR 10-2007-0101284 A (NOVARTIS AG.) 16 October 2007 See claims 3, 5, 8, 12-14; paragraphs [0027]-[0033].	4-7
X	KR 10-0696139 B1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 20 March 2007 See claims 1, 2, 14; paragraphs [0039]-[0062].	1-3,8-10
X	HWANG, J. J. et al., "A Novel Histone Deacetylase Inhibitor, CG0006, Induces Cell Death through Both Extrinsic and Intrinsic Apoptotic Pathways", Anti-Cancer Drugs., 2009, vol. 20, no. 9, pages 815-821 See abstract; figure 1.	1-3,8-10
X	KR 10-1388596 B1 (KOREA CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION) 24 April 2014 See claims 1-4.	1-3,8-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 JULY 2018 (26.07.2018)

Date of mailing of the international search report

26 JULY 2018 (26.07.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,  
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2018/004466**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0814092 B1	14/03/2008	CN 101573327 A	04/11/2009
		EP 2089354 A1	19/08/2009
		EP 2913322 A2	02/09/2015
		EP 2913322 A3	11/11/2015
		JP 2010-509208 A	25/03/2010
		JP 5277171 B2	28/08/2013
		KR 10-0814098 B1	14/03/2008
		KR 10-0814100 B1	14/03/2008
		KR 10-0820039 B1	07/04/2008
		US 2010-0069630 A1	18/03/2010
		US 8053435 B2	08/11/2011
		WO 2008-054154 A1	08/05/2008
		KR 10-2007-0101284 A	16/10/2007
CN 101107224 B	28/12/2011		
EP 1686115 A1	02/08/2006		
EP 1844008 A1	17/10/2007		
EP 1844008 B1	04/08/2010		
JP 2008-528530 A	31/07/2008		
JP 4922948 B2	25/04/2012		
KR 10-1354738 B1	22/01/2014		
US 2009-0156674 A1	18/06/2009		
WO 2006-079535 A1	03/08/2006		
KR 10-0696139 B1	20/03/2007	CN 101300226 A	05/11/2008
		CN 101300226 B	30/05/2012
		EP 1945606 A1	23/07/2008
		JP 2009-513697 A	02/04/2009
		WO 2007-052938 A1	10/05/2007
KR 10-1388596 B1	24/04/2014	KR 10-2011-0096028 A	26/08/2011
		WO 2010-067980 A2	17/06/2010
		WO 2010-067980 A3	23/09/2010

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
C07C 271/02(2006.01)i, A61K 31/16(2006.01)i

**B. 조사된 분야**  
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
C07C 271/02; A61K 31/138; C07C 235/10; C07C 327/24; C07C 237/32; C07C 323/52; C07C 235/18; A61K 31/16

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus), 구글 & 키워드: 히스톤, HDAC, 알킬카바모일 나프탈렌일옥시 옥테노일 하이드록시아마이드, 항암

**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-0814092 B1 (한국화학연구원 등) 2008.03.14 청구항 1, 2, 15; 단락 [0051] 참조.	1-3,8-10
Y		4-7
Y	KR 10-2007-0101284 A (노파르티스 아게) 2007.10.16 청구항 3, 5, 8, 12-14; 단락 [0027]-[0033] 참조.	4-7
X	KR 10-0696139 B1 (한국화학연구원 등) 2007.03.20 청구항 1, 2, 14; 단락 [0039]-[0062] 참조.	1-3,8-10
X	HWANG, J. J. et al., "A novel histone deacetylase inhibitor, CG0006, induces cell death through both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways", Anti-Cancer Drugs. 2009, 20권, 9호, 페이지 815-821 초록; 도면 1 참조.	1-3,8-10
X	KR 10-1388596 B1 (대한민국) 2014.04.24 청구항 1-4 참조.	1-3,8-10

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

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:  
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌  
 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌  
 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일 2018년 07월 26일 (26.07.2018)	국제조사보고서 발송일 2018년 07월 26일 (26.07.2018)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 남의호 전화번호 +82-42-481-5580
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-0814092 B1	2008/03/14	CN 101573327 A	2009/11/04
		EP 2089354 A1	2009/08/19
		EP 2913322 A2	2015/09/02
		EP 2913322 A3	2015/11/11
		JP 2010-509208 A	2010/03/25
		JP 5277171 B2	2013/08/28
		KR 10-0814098 B1	2008/03/14
		KR 10-0814100 B1	2008/03/14
		KR 10-0820039 B1	2008/04/07
		US 2010-0069630 A1	2010/03/18
		US 8053435 B2	2011/11/08
		WO 2008-054154 A1	2008/05/08
		KR 10-2007-0101284 A	2007/10/16
CN 101107224 B	2011/12/28		
EP 1686115 A1	2006/08/02		
EP 1844008 A1	2007/10/17		
EP 1844008 B1	2010/08/04		
JP 2008-528530 A	2008/07/31		
JP 4922948 B2	2012/04/25		
KR 10-1354738 B1	2014/01/22		
US 2009-0156674 A1	2009/06/18		
WO 2006-079535 A1	2006/08/03		
KR 10-0696139 B1	2007/03/20	CN 101300226 A	2008/11/05
		CN 101300226 B	2012/05/30
		EP 1945606 A1	2008/07/23
		JP 2009-513697 A	2009/04/02
		WO 2007-052938 A1	2007/05/10
KR 10-1388596 B1	2014/04/24	KR 10-2011-0096028 A	2011/08/26
		WO 2010-067980 A2	2010/06/17
		WO 2010-067980 A3	2010/09/23