

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2024/167386 A1

2024 년 8 월 15 일 (15.08.2024) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A61K 31/56 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 31/569 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/095094

(22) 국제출원일: 2024 년 2 월 7 일 (07.02.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2023-0016500 2023 년 2 월 8 일 (08.02.2023) KR

(71) 출원인: 주식회사 에스씨엘테라퓨틱스 (SCL THERAPEUTICS CO., LTD.) [KR/KR]; 16954 경기도 용인시 기흥구 흥덕1로 13, 흥덕아이티밸리 타워동 1009호, Gyeonggi-do (KR). 아주대학교산학협력단

(AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC CO-OPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 16499 경기도 수원시 영통구 월드컵로 206, Gyeonggi-do (KR).

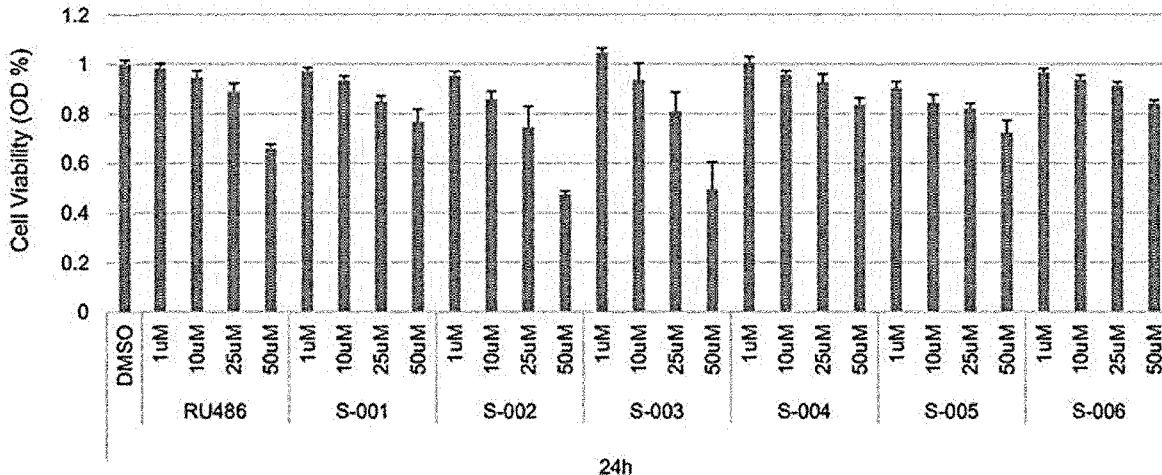
(72) 발명자: 이경률 (LEE, Kyoung-Ryul); 16954 경기도 용인시 기흥구 흥덕1로 13 흥덕IT밸리 타워동 36F, Gyeonggi-do (KR). 백세연 (BAIK, Saeyun); 16954 경기도 용인시 기흥구 흥덕1로 13 흥덕IT밸리 타워동 23F, Gyeonggi-do (KR). 안신병 (AHN, Shinbyoung); 15540 경기도 안산시 상록구 반석로 8 한양아파트 19-802, Gyeonggi-do (KR). 전상민 (JEON, Sang-Min); 16514 경기도 수원시 영통구 광교중앙로 170 광교효성해링턴타워 B동1703호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 파도특허법인유한회사 (PADO IP LAW PLLC); 06194 서울특별시 강남구 테헤란로78길 16, 노벨빌딩 9층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,

(54) Title: NOVEL COMPOUND AND ANTICANCER USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 신규 화합물 및 이의 항암 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a novel mifepristone derivative compound and various uses thereof. In order to develop an effective cancer treatment, a treatment that simultaneously suppresses the growth and metastasis of cancer cells must be developed. In general, cancer growth refers to the property of cancer cells to infinitely proliferate, and cancer metastasis refers to the property of cancer cells to separate from the primary site and move to other locations. Thus, cancer growth and cancer metastasis require different mechanistic approaches. The compound provided by the present invention can simultaneously suppress cancer proliferation and metastasis, and thus is expected to be actively used in the medical and health fields.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 미페프리스톤 유도체 화합물, 및 이의 다양한 용도에 관한 것이다. 효과적인 암 치료제의 개발을 위해서는 암세포의 성장과 전이를 동시에 억제할 수 있어야 한다. 일반적으로 암 성장은 암세포의 무한 증식하는 특성을 의미하고, 암 전이는 암세포가 원발 부위로부터 분리되어 다른 곳으로 이동하는 특성을 의미한다. 따라서 암 성장과 암 전이는 다른 기전에서의 접근이 필요하다. 본 발명에서 제공하는 화합물은 암의 증식 및 전이를 동시에 억제 가능하므로, 의료 및 보건 분야에서 활발하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

[다음 쪽 계속]

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

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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규 화합물 및 이의 항암 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 미페프리스톤 유도체 화합물, 및 이의 항암 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 암은 전세계적으로 가장 보편적인 사망 원인 중의 하나이다. 약 천만 건의 새로운 케이스가 매년 발생하며, 전체 사망원인의 약 12%를 차지하여 세 번째로 많은 사망의 원인이 되고 있다.
- [3] 효과적인 암 치료제의 개발을 위해서는 암세포의 성장과 전이를 동시에 억제할 수 있어야 한다. 일반적으로 암 성장은 암세포의 무한 증식하는 특성을 의미한다. 정상적인 세포는 미리 유전자에 프로그래밍된 만큼의 분열을 마치거나, 또는 새로운 세포가 차지할 공간이 부족한 경우 분열을 멈춘다. 그러나 암세포는 분열을 통제하는 기능 조절에 실패된 상태로서, 스스로를 확장할 공간이 부족해지면 세포의 기질을 분해하는 단백질가수분해효소(matrix metalloprotease)를 분비해 주변 공간을 제거하며 스스로를 위한 공간을 확장한다. 반면, 암 전이는 암세포가 원발 부위로부터 분리되어 다른 곳으로 이동하는 특성을 의미한다. 이를 위해서는 ① 암세포가 원발 부위(암 조직)로부터 탈락되어야 하고, ② 혈관 또는 림프관을 구성하는 조직벽을 침습하여 통과하여야 하며, ③ 새로운 곳에서 정착하기 위해 이동된 조직의 기질에 부착 및 융합되어야 하므로, 암 성장과는 다른 기전에서의 접근이 필요하다.
- [4] 따라서 본 발명은 상기와 같은 문제의 해결을 위해 안출된 것으로, 암의 증식 및 전이를 동시에 억제 가능한 신규 화합물, 및 이의 약학적 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명의 일 목적은 암을 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 신규 화합물을 제공하고자 한다.
- [6] 본 발명의 다른 목적은 상기한 화합물을 포함하여 암을 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 조성물을 제공하고자 한다.
- [7] 본 발명의 또 다른 목적은 상기한 화합물을 사용하여 암을 예방, 개선 또는 치료하는 방법을 제공하고자 한다.
- [8] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

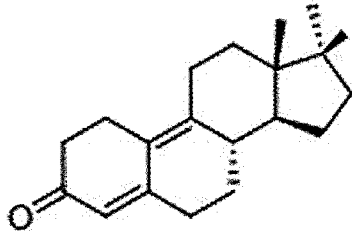
과제 해결 수단

- [9] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세 사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.
- [10] 명세서에서 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.
- [11] 본 발명에 있어서 “암”이란, 제어되지 않은 세포성장으로 특징지어지며, 이러한 비정상적인 세포성장에 의해 종양이라고 불리는 세포 덩어리가 형성되어 주위의 조직으로 침투하고 심한 경우에는 신체의 다른 기관으로 전이되기도 하는 것을 의미한다. 학문적으로는 신생물이라고 명명되기도 한다. 암은 수술, 방사선 및 화학요법으로 치료를 하더라도 많은 경우에 근본적인 치유가 되지 못하고 환자에게 고통을 주며 궁극적으로는 죽음에 이르게 하는 난치성 만성질환으로, 암의 발생요인으로는 여러 가지가 있으나, 내적 요인과 외적 요인으로 구분한다. 정상세포가 어떠한 기전을 거쳐 암세포로 형질전환이 되는지에 대해서는 정확하게 규명되지 않았으나, 상당수의 암이 환경요인 등 외적인자에 의해 영향을 받아 발생하는 것으로 알려져 있다. 내적 요인으로는 유전 인자, 면역학적 요인 등이 있으며, 외적 요인으로는 화학물질, 방사선, 바이러스 등이 있다. 암의 발생에 관련되는 유전자에는 종양형성유전자 (oncogenes)와 종양억제유전자 (tumor suppressor genes)가 있는데, 이들 사이의 균형이 위에서 설명한 내적 혹은 외적 요인들에 의해 무너질 때 암이 발생하게 된다. 상기 암은 바람직하게는 유방암, 자궁암, 식도암, 위암, 뇌암, 직장암, 대장암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁경부암, 신장암, 혈액암, 췌장암, 전립선암, 고환암, 후두암, 구강암, 두경부암, 갑상선암, 간암, 방광암, 골육종, 림프종, 백혈병 등 일 수 있으며, 종양의 분화 및/또는 증식 등 암의 진행이 본 발명에서 기술하는 암세포 및/또는 암 줄기세포에 의존적인 암의 종류라면 이에 제한되지 않는다. 이 때 상기의 암 줄기세포(cancer stem cell; CSC)란 줄기세포 특유의 능력인 자가재생능력이나 분화능력을 가지고 있는 포괄적인 의미의 암세포를 의미하며, 암 조직에서 암 줄기세포는 0.1 내지 5% 사이로 존재하는 것으로 추정된다. 상기 암 줄기세포는 정상적인 종양의 성장 조건(상기 "정상적인 종양의 성장 조건"이란 세포 성장에 필요한 영양분(포도당)이 충분하

고 종양미세환경의 성장 여건이 풍족하여 세포 스트레스가 없는 상태를 지칭한다.)에서 일반적인 암세포와 상이하게 천천히 증식하는 특징을 가진다. 또한 휴지기(dormant state) 상태를 유지하여 항암제에 대한 저항성을 가지고 있을 수 있으며, 정상적인 종양 세포와 달리 PGC-1 α 등의 전사조절인자의 발현이 통제되어 주요 대사조절물질의 기능이 일반 암세포와 비교하여 상이한 특징이 있다. 이러한 상이한 대사 조절 및 이와 연계된 세포신호전달계의 조절을 통해 영양 결핍 상태에서 세포 사멸(apoptosis)에 대한 저항성을 획득하여 침윤 및/또는 전이능이 있는 세포를 포괄적으로 지칭한다. 그러나 일반적인 암 세포로 분화할 수 있는 세포라면 이에 제한되지 않는다.

- [12] 본 발명에 있어서 “가상 스크리닝”이란, 신약 개발 과정 중에 거치게 되는 수많은 절차들 중의 하나로, 보다 구체적으로는 기초 연구로부터 선정된 화합물 스크리닝을 통해 유효 물질 및 선도 물질을 발굴하여 후보물질을 확정하는 절차를 말한다. 이는 신약 개발에 소요되는 시간과 비용을 줄여줄 수 있으며, 대상 질병이 선정된 후 이를 표적으로 하는 신약 유효 물질을 발굴할 수 있으며, 3차원으로 재구성한 유전자 단백질 정보를 이용하여 컴퓨터로 약효가 예상되는 물질을 선택적으로 찾는 것 또한 가능하다. 가상 스크리닝 기술은 라이브러리 제작뿐만 아니라 실제 존재하는 라이브러리와 특정 작용점에 대한 활성 스크리닝으로도 활용될 수 있다. 그러나 일반적이고 보편적인 스크리닝 기술이라면 이에 제한되지 않는다.
- [13] 이하 본 명세서에서 기술되는 화합물에 있어서, 본 명세서에 사용되는 용어 '할로젠'은 다른 언급이 없으면, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [14] 본 명세서에 사용되는 용어 'C1~C6의 알킬'은 다른 언급이 없으면, 탄소수 1 내지 6개의 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 이의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [15] 본 명세서에서 사용되는 용어 '아릴'은 다른 언급이 없으면, 융합 또는 비-융합된 하나 이상의 방향족 고리를 갖는, 탄소수 n개의 모노- 또는 폴리-시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인데닐 및 안드라세닐 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [16] 본 발명에서는 상기와 같은 가상스크리닝을 통해 항암용 후보 물질로서 하기 화학식 A의 화합물을 도출하고 이의 유도체를 합성하였다.
- [17] [화학식 A]

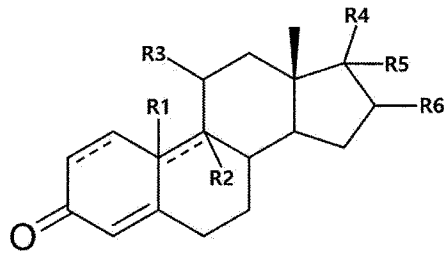
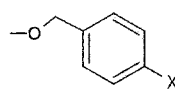
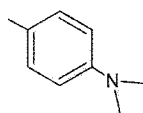
[18]



[19] 상기 화학식 A의 유도체는 하기 화학식 B로 표시되는 화합물인 것일 수 있다.

[20] [화학식 B]

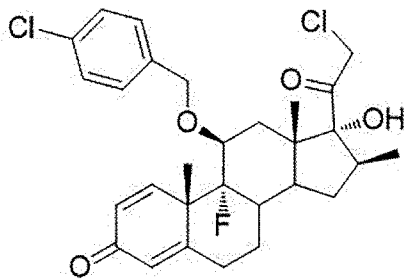
[21]

[22] 상기 식에서, ---는 선택적인 이중 결합이고, R¹, R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R²는 수소 또는 할로젠이고, R³는 수소,  (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 알킬임) 또는  이고, R⁴, R⁵는 서로 상이하며, 각각 독립적으로, 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬, 알킨, 또는 -OR₇이고, 여기서 R₇은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬일 수 있다.

[23] 그러나 바람직한 구현예로, 상기 화학식 A의 유도체는 본 발명에서 합성된 신규화합물로서 하기 화학식 1 내지 화학식 6으로 표현되는 것일 수 있다.

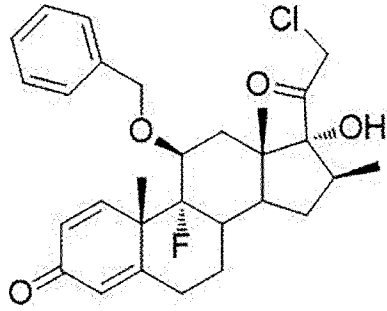
[24] [화학식 1]

[25]



[26] [화학식 2]

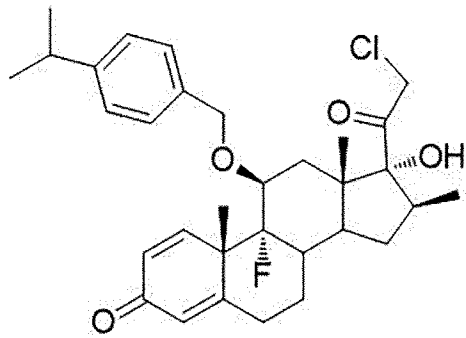
[27]



[28]

[화학식 3]

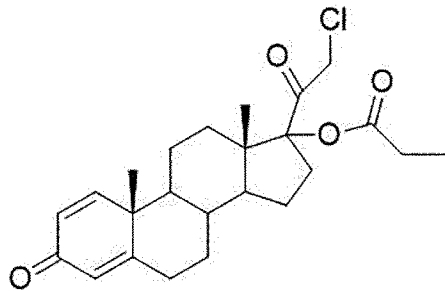
[29]



[30]

[화학식 4]

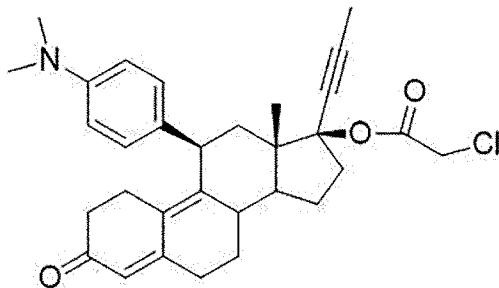
[31]



[32]

[화학식 5]

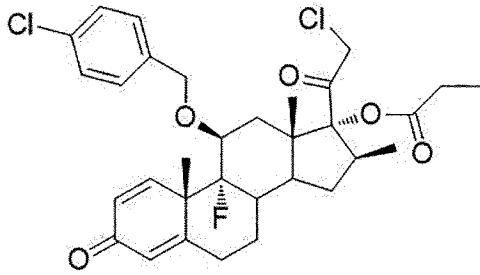
[33]



[34]

[화학식 6]

[35]



[36]

상기 화학식 1은 본 발명에 기재된 반응식 1에 따라 (a) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])를 합성하는 단계; (b) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-(4'-클로로)-벤족시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-(4'-chloro)-benzoxo-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])를 합성하는 단계; 및 (c) 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 9-플루오로-11-베타-(4'-클로로)-벤족시, 17-알파, 21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta-(4'-chloro)-benzoxo, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)를 합성하는 단계; 를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것으로, 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 21-클로로-9-플루오로-11-베타(4'-클로로)-벤족시-16-베타-메틸-17-히드록시(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro)-benzoxo-16-beta-methyl-17-hydroxy)로 명명될 수 있다.

[37]

상기 화학식 2는 본 발명에 기재된 반응식 2에 따라 (a) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])를 합성하는 단계; (b) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-벤족시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-benzoxo-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])를 합성하는 단계; 및 (c) 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 9-플루오로-11-베타 벤족시, 17-알파, 21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta benzoxo, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)를 합성하는 단계; 를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것으로, 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 21-클로로-9-플루오로-11-베타 벤족시, 17-히드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 21-chloro-9-fluoro-11-beta benzoxo, 17-hydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)로 명명될 수 있다.

[38]

상기 화학식 3은 본 발명에 기재된 반응식 3에 따라 (a) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])를 합성하는 단계; (b) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루

오로-11베타-(4'-이소프로필)-벤족시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-isopropyl)-benzoxo-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])를 합성하는 단계; 및 (c) 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 9-플루오로-11-베타-(4'-이소프로필)-벤족시, 17-알파, 21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta-(4'-isopropyl)-benzoxo, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)를 합성하는 단계;를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것으로, 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타-(4'-이소프로필)-벤족시,17-히드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta-(4'-isopropyl)-benzoxo,17-hydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)로 명명될 수 있다.

[39] 상기 화학식 4는 본 발명에 기재된 반응식 4에 따라 (a) 프레그-4-엔-3,20-디온,10,13-디메틸-17,21-[(1-메톡시프로필리덴)비스(옥시)](Pregn-4-ene-3,20-dione,10,13-dimethyl-17,21-[(1-methoxypropylidene)bis(oxy)])를 합성하는 단계; 및 (b) 프레그-4-엔-3,20-디온-10,13-디메틸-21-클로로-17-하이드록시-17-프로피오네이트(Pregn-4-ene-3,20-dione-10,13-dimethyl-21-chloro-17-hydroxy-17-propionate)를 합성하는 단계;를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것으로, 프레그-1,4-디엔-3,20-디오네-10,13-디메틸-21-클로로-17-히드록시-17-프로피오네이트(Pregn-1,4-diene-3,20-dione-10,13-dimethyl-21-chloro-17-hydroxy-17-propionate)로 명명될 수 있다.

[40] 상기 화학식 5는 본 발명에 기재된 반응식 5에 따라 미페프리스톤으로부터 합성되는 것으로, 11베타-[4'-(N,N'-디메틸아미노)페닐]-17알파-(프로프-1-이닐)-델타4,9-에스트라디엔-3-온-17베타-하이드록시-(2'-클로로)아세테이트(11beta-[4'-(N,N'-dimethylamino)phenyl]-17alpha-(prop-1-ynyl)-delta4,9-estradiene-3-one-17beta-hydroxy-(2'-chloro)acetate)로 명명될 수 있다.

[41] 상기 화학식 6은 본 발명에 기재된 반응식 6에 따라 (a) 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])를 합성하는 단계; (b) 프레그나-1,4-디엔-3-온,9-플루오로-11베타-(4'-클로로)-벤족시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-chloro)-benzoxo-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])를 합성하는 단계; (c) 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,9-플루오로-11-베타-(4'-클로로)-벤족시,17-알파,21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-beta-(4'-chloro)-benzoxo,17-alpha,21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)를 합성하는 단계; 및 (d) 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타(4'-클로로)-벤족시-16-베타-메틸-17-히드록시(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro)-benzoxo-16-beta-methyl-17-hydroxy)를 합성하는 단계;를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것으로, 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플

루오로-11-베타(4'-클로로-벤조시)-16-베타-메틸-17-하이드록시 프로피오네이트 (Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro-benzoxo)-16-beta-methyl-17-hydroxy propionate)로 명명될 수 있다.

[42] 본 발명은 상기 기재한 신규화합물, 및 이의 제조방법(합성방법)을 제공하고, 또한 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 상기 약학적으로 허용되는 염은, 의학적 적용에 적합한 것으로 당업자에 의해 일반적으로 간주되는 염(예를 들어 이러한 염이 상기 염으로 치료될 수 있는 대상체에게 유해하지 않기 때문임), 또는 각각의 치료 내에서 허용 가능한 부작용을 야기하는 염이다. 일반적으로, 상기 약학적으로 허용되는 염은 미국 식품 의약국(FDA), 유럽 의약청(EMA), 또는 일본 후생성의 의약품의료기기종합기구(PMDA)와 같은 규제 당국에 의해 허용되는 것으로 간주되는 염이다. 그러나, 본 발명은 원칙적으로, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 생리학적으로 작용성인 유도체의 제조에서의 중간체, 또는 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 그의 생리학적으로 작용성인 유도체의 제조에서의 중간체로서, 그 자체로는 약학적으로 허용되지 않는 본 발명에 따른 화합물의 염을 또한 포함한다. 상기 염은 수불용성 염을 포함하고, 특히, 수용성 염을 포함한다.

[43] 각각의 경우에, 당업자는 본 발명에 따른 특정 화합물 또는 그의 생리학적으로 작용성인 유도체가 염을 형성할 수 있는지 여부, 즉, 상기 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 생리학적으로 작용성인 유도체가, 예를 들어 아미노기, 카르복실산기 등과 같은 전하를 띌 수 있는 기를 가지는지 여부를 쉽게 결정할 수 있다.

[44] 본 발명의 화합물의 예시적인 염은 산 부가 염 또는 염기와의 염, 특히 약학적으로 허용되는 무기산 및 유기산 부가 염 및 약학에서 통상적으로 사용되는 염기와의 염이며, 이는 수불용성 또는 특히 수용성 산 부가 염이다. 본 발명의 화합물의 치환기에 따라 염기와의 염이 또한 적합할 수 있다. 산 부가 염은, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 용액을 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약학적으로 허용되는 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있다. 마찬가지로, 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 알칼리 금속염(예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염); 알칼리 토금속 염(예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염); 및 적합한 유기 리간드로 형성된 염(예를 들어, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 음이온을 사용하여 형성된 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온)을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 예시적인 예로는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 부티레이트, 칼슘 에데테이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디글루코네이트, 디하이드로클로라이드, 도데실설페이트, 에데테이트, 에디설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 갈락테이트, 갈락투로네이트

트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥실레소르시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 이소티오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만텔레이트, 메탄설포네이트(메실레이트), 메틸설페이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트/디포스페이트, 프탈레이트, 피크레이트, 피발레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 수베레이트, 석시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 운데카노에이트, 발레레이트 등이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

- [45] 약학적으로 허용되지 않으며, 예를 들어, 산업적 규모로 본 발명에 따른 화합물을 제조하는 동안 공정 생성물로서 수득될 수 있는 염이 또한 본 발명에 포함되고, 요망되는 경우, 이는 당업자에게 알려진 방법에 의해 약학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다.
- [46] 한편, 본 발명에 따른 화합물들은 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있으므로 R 또는 S 이성질체 또는 라세믹 화합물로서 존재할 수 있으며 이들 모든 광학이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [47] 그 외에도, 본 발명의 화합물뿐만 아니라 그의 염은, 예를 들어 결정질 형태로 분리될 때, 다양한 양의 용매를 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물의 용매화물, 특히 수화물뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 염의 용매화물, 특히 수화물이 본 발명의 범위에 포함될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명은, 화학량론에 대하여 1개, 2개 또는 1/2개의 물 분자를 포함하는, 본 발명에 따른 화합물, 염 및/또는 생리학적으로 작용성인 유도체의 수화물을 포함할 수 있다.
- [48] 이하 본 발명의 화합물이란 상기 기재된 화합물을 의미한다.
- [49] 본 발명의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물은 목적하는 질병의 예방, 개선 또는 치료를 위해 이용될 수 있다.
- [50] 이 때 상기 목적하는 질병은 골격 질환, 관절 질환, 혈관 질환, 혈액 질환, 피부 질환, 신장 질환, 심혈관 질환, 뇌신경 질환, 안과 질환, 소화기 질환, 비뇨기 질환, 부인과 질환, 호흡기 질환, 감염성 질환, 알레르기 질환, 류머티즘성 질환, 자기면역성 질환, 이식 또는 이식 부작용에 의한 질환, 또는 증식성 질환(종양)일 수 있다.
- [51] 본 발명은 본 발명의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

- [52] 본 발명에서 상기 약학적 조성물은 암을 예방, 개선 또는 치료할 수 있다. 여기서의 예방, 개선 또는 치료는 암의 생성 또는 성장을 억제하거나, 암의 침윤 및 전이, 재발의 증상을 개선시키는 활동을 포괄적으로 포함한다.
- [53] 본 발명에서 상기 본 발명의 화합물이 유효성분으로 포함되는 약학적 조성물로 개선 또는 치료를 목적으로 하는 대상으로서의 암은 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 폐암일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 비소세포성 폐암일 수 있다.
- [54] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 과립, 주사제, 연고제, 분말 또는 음료 형태임을 특징으로 할 수 있으며, 상기 약학적 조성물은 인간을 대상으로 하는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [55] 본 발명의 약학적 조성물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 약제적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [56] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [57] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 비강 내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다. 상기 비경구 투여는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내,

경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.

- [58] 본 발명의 약학적 조성물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 정식, 투여시간, 투여경로, 배출율, 약물 배합 및 예방 또는 치료될 특정 질환의 중증도를 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 약학적 조성물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 1일 0.0001 내지 50mg/kg 또는 0.001 내지 50mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 의약 조성물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [59] 본 발명의 약학적 조성물은 단독으로, 또는 수술, 방사선 치료, 호르몬 치료, 화학 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.
- [60] 또한 본 발명은 투여가 필요한 대상체 (예를 들어, 인간)에게 본 발명의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함하는 암의 예방, 개선 또는 치료 방법을 제공한다. 이 때, 상기 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 대상체에 소정의 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 의미한다.
- [61] 상기 암의 예방, 개선, 또는 치료 방법에서의 암, 약학적 조성물, 및 투여 경로에 관한 구체적 사항은 상기 "본 발명의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물"에서 기재한 바와 중복되어, 명세서의 과도한 복잡성을 방지하기 위하여 생략한다.
- [62] 본 발명에서 상기 투여가 필요한 "대상체"는 포유동물 및 비-포유동물을 모두 포함할 수 있다. 여기서, 상기 포유동물의 예로는 인간, 비-인간 영장류, 예컨대 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 축산 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 사육 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 실험 동물, 예를 들어 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니아 피그 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명에서 상기 비-포유동물의 예로는 조류 및 어류 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [63] 본 발명에서, 상기 "약학적으로 유효한 양"은 바람직한 생물학적 결과를 제공하기 위한 작용제의 충분한 양을 지칭한다. 상기 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물계의 임의의 다른 바람직한 변화일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 요구되는, 본 발명에 개시된 화합물의 양이다. 임의의 개별적인 경우에서 적절한 "효과적인" 양은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수

있다. 따라서, 표현 "유효량"은 일반적으로 활성 물질이 치료 효과를 갖는 양을 지칭한다.

- [64] 본 발명은 또한 본 발명의 본 발명의 화합물, 이의 식품적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 포함하는 암 예방 또는 개선용 식품조성물을 제공한다.
- [65] 여기서의 식품조성물은 본 발명에서 목적으로 하는 적응증, 즉 암의 예방 또는 개선을 위해 다양하게 이용되는 것으로서, 본 발명의 화합물을 포함하는 식품조성물은 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 과자, 떡, 빵 등의 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물이 식품조성물에 포함될 때 그 양은 전체 중량의 0.1 내지 100%의 비율로 첨가할 수 있다. 여기서, 상기 식품조성물이 음료 형태로 제조되는 경우 지시된 비율로 상기 식품조성물을 함유하는 것 외에 특별한 제한점은 없으며 통상의 음료와 같이 여러가지 향미제 또는 천연탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 즉, 천연탄수화물로서 포도당 등의 모노사카라이드, 과당 등의 디사카라이드, 슈크로스 등의 및 폴리사카라이드, 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜 등을 포함할 수 있다. 상기 향미제로서는 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등) 등을 들 수 있다. 그 외 본 발명의 식품조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성풍미제 및 천연풍미제 등의 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 통상적으로 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 100 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [66] 본 발명은 또한 암 치료를 필요로 하는 개체에게 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법으로서, 상기 화합물은 본 발명의 본 발명의 화합물, 이의 식품적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물인 것인, 치료방법을 제공한다.
- [67] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 이의 식품적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물의 암 치료 용도를 제공한다.
- [68] 이하 본 발명을 실시예에 입각하여 구체적으로 서술한다.
- 발명의 효과**
- [69] 본 발명에서 제공하는 화합물은 암의 증식 및 전이를 동시에 억제 가능하므로, 의료 및 보건 분야에서 활발하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[70] 도 1은 본 발명의 일 구체예에 따른, 본 발명에서 합성한 신규화합물의 암세포 생존 억제 효과를 나타낸 것이다.

[71] 도 2는 본 발명의 일 구체예에 따른, 본 발명에서 합성한 신규화합물의 암세포 종양 형성 억제 효과를 나타낸 것이다.

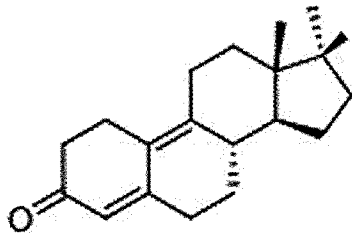
[72] 도 3은 본 발명의 일 구체예에 따른, 본 발명에서 합성한 신규화합물의 암세포 침윤 억제 효과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[73] 본 발명의 발명자들은 항암 작용을 하는 암세포 및/또는 암 줄기세포 치료 물질을 발굴하기 위해서 다양한 후보 물질을 가상 스크리닝한 결과, 항암용 후보 물질로서 하기 화학식 A의 화합물을 도출하고 이의 유도체를 합성하였다.

[74] [화학식 A]

[75]



[76] 본 발명의 신규화합물의 암 전이 억제 효과를 확인하기 위해 소프트 아가 분석 (soft agar assay)를 통해 암세포의 침윤 억제 효과를 확인하였다. 그 결과, 시험된 모든 화합물이 유의미한 암세포 침윤 억제 효과가 있었다.

발명의 실시를 위한 형태

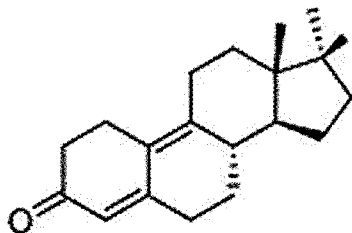
[77] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[78] 실시예 1: 신규한 항암용 화합물 제조

[79] 본 발명의 발명자들은 항암 작용을 하는 암세포 및/또는 암 줄기세포 치료 물질을 발굴하기 위해서 다양한 후보 물질을 가상 스크리닝한 결과, 항암용 후보 물질로서 하기 화학식 A의 화합물을 도출하고 이의 유도체를 합성하였다.

[80] [화학식 A]

[81]



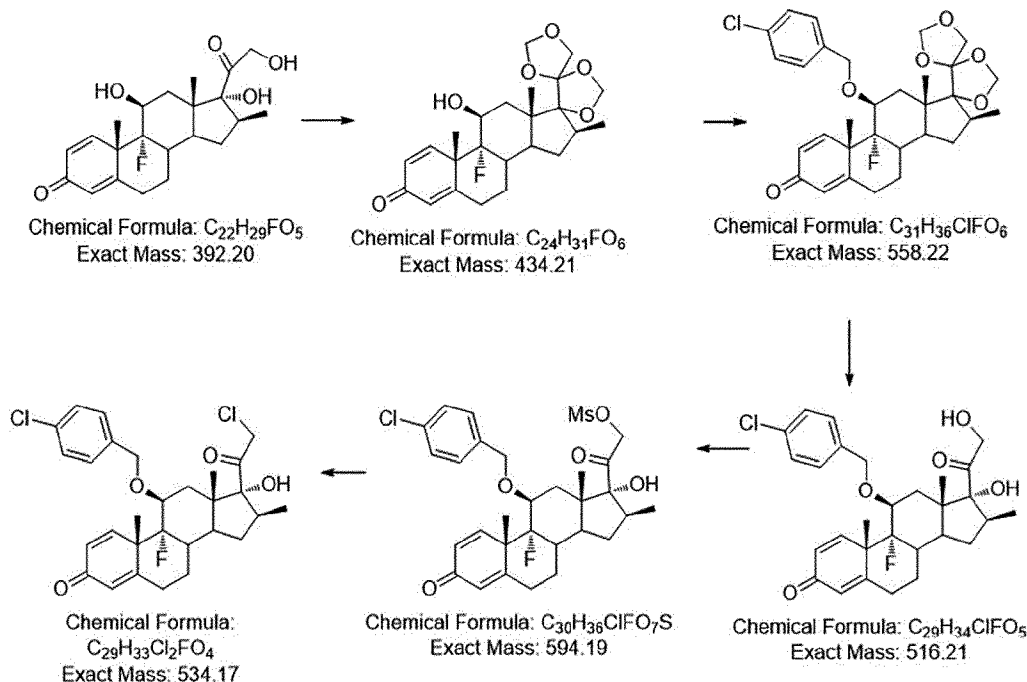
[82] 이하 제조예에서 TLC 플레이트는 중국 제조사의 TLC Silica Gel 60 GF254를 사용하였고, HPLC 시험방법은 4.6mm X 15cm 컬럼과 C18 패킹(기공크기 5um)을 이용한 클로베타솔 프로피오네이트의 USP 시험조건을 참고하였다.

[83] 제조예 1(S001)

[84] 하기의 반응식 1에 따라 합성을 진행하였다.

[85] [반응식 1]

[86]



[87] 1. 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])의 합성.

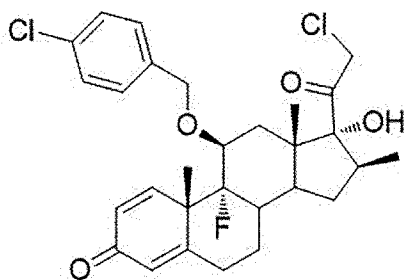
[88] 10g의 베타메타손(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11beta,17alpha,21-trihydroxy-16beta-methyl)을 디클로로메탄 100ml에 용해시켰다. 200 ml의 7 mol/L 염산과 20 g의 파라포름알데히드를 첨가하고, 24시간 동안 교반하고, TLC(용리액 n-Hex:EA = 1:1 Rf= 0.4)로 반응을 확인하였다. 반응이 완료되면 유기층을 증발시켰다. 그 후 메탄올로 재결정하여 6.7g의 생성물을 얻었다.

[89] 2. 프레그나-1,4-디엔-3-온,9-플루오로-11베타-(4'-클로로)-벤족시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-chloro)-benzoxo-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])의 합성.

[90] 1의 생성물(Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)]) 6.7g을 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 이를 0°C에서 냉각시키고, 수소나트륨(60%) 1.2g을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후 벤질 브로마이드 2g을 반응 용액에 떨어뜨리고 24시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 9:1에서 5:1로)로 정제하여 생성물 3.1g을 얻었다.

- [91] 3. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,9-플루오로-11-베타-(4'-클로로)-벤조кси,17-알파,21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-beta-(4'-chloro)-benzoxy,17-alpha,21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)의 합성.
- [92] 2의 생성물(Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-chloro)-benzoxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)]) 3.1g을 20ml 테트라히드로푸란에 용해시키고, 0°C에서 냉각시키고, 20ml 불화수소산을 첨가하여 14시간 동안 교반하였다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기용매를 증발시켜 생성물 2.6g을 얻었다.
- [93] 4. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타(4'-클로로)-벤조кси-16-베타-메틸-17-히드록시(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro)-benzoxy-16-beta-methyl-17-hydroxy)의 합성.
- [94] 3의 생성물(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta-(4'-chloro)-benzoxy, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl) 2.6g을 5ml 피디딘에 용해시키고, 0°C에서 냉각시킨 후, 메탄설폰닐 클로라이드 700mg을 가하고 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 n-Hex:EA = 2:1 Rf=0.35)로 확인하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 물로 세척한 후, 유기 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 부타논에 직접 용해시키고, 무수 염화리튬 2g을 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 유기층을 증발시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 5:1)로 정제하여 생성물 1.9g을 얻었다. 이를 이하 S001 화합물, 또는 화학식 1의 화합물로 명명한다.
- [95] [화학식 1]

[96]



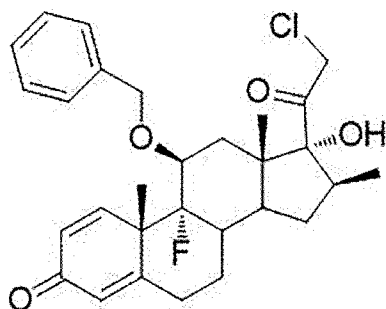
- [97] 상기 S001 화합물(화학식 1)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다:
- [98] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.343(d, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 7.265(d, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 6.82(d, 1H, $J=12.5\text{Hz}$), 6.297(dd, 1H, $J_1=12.5\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$), 6.094 (s, 1H), 4.717(d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 4.487 (AB, 2H, $J_1=54.0\text{Hz}$, $J_2=20.5\text{Hz}$), 4.274(d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 4.03 (dm, 1H, $J=11.0\text{Hz}$), 1.389(s, 3H), 1.171(s, 3H), 1.148 (d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$),
- [99] LC-MS (ESI) m/z : 535.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- [100] HPLC purity: 98.29%, Waters e2695, Xbridge C18, 210nm, acetonitrile:water=50:50
- [101] 제조예 2(S002)

[109] 3. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 9-플루오로-11-베타 벤조кси, 17-알파, 21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta benzoxy, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)의 합성.

- [110] 2의 생성물(Pregna-1, 4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-benzoxo-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl enebis(oxy)]) 1.1g을 20ml 테트라히드로푸란에 용해시키고, 0°C에서 냉각시키고, 20ml 불화수소산을 첨가하여 24시간 동안 교반하였다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기용매를 증발시켜 생성물 890mg을 얻었다.
- [111] 4. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타 벤조옥시,17-히드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta benzoxo,17-hydroxy-10,13, 16-beta-trimethyl)의 합성.
- [112] 3의 생성물(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta benzoxo, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl) 890mg을 5ml 피디딘에 용해시키고, 0°C에서 냉각시킨 후, 메탄설폰일 클로라이드 250mg을 가하고 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 *n*-Hex:EA = 2:1, R_f=0.31)로 확인하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 물로 세척한 후, 유기 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 부타논에 직접 용해시키고, 무수 염화리튬 2g을 첨가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 유기층을 증발시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 *n*-Hex:EA = 5:1)로 정제하여 생성물 120mg을 얻었다. 이를 이하 S002 화합물, 또는 화학식 2의 화합물로 명명한다.

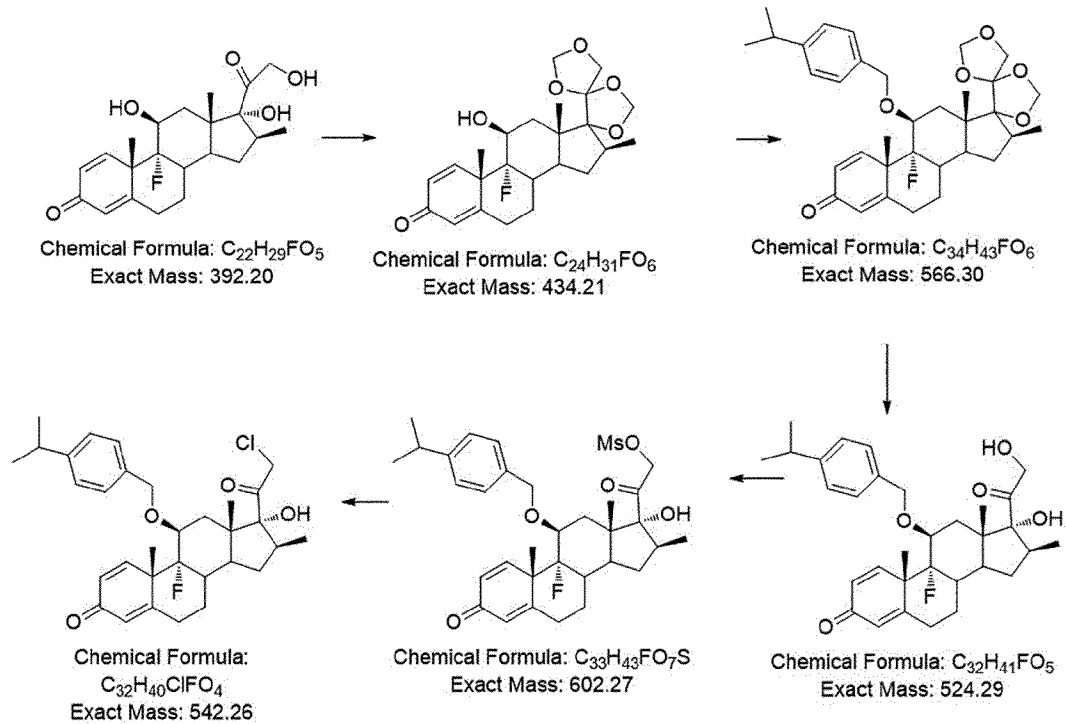
[113] [화학식 2]

[114]



- [115] 상기 S002 화합물(화학식 2)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다:
- [116] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.344 (m, 5H), 6.792(d, 1H,J=13Hz), 6.258 (dd, 1H, J1=12.5Hz, J2=2Hz,), 6.079 (s, 1H), 4.743 (d, 1H, J=13.5Hz,), 4.500 (AB, 2H, J1=57.5Hz, J2=20Hz),4.313 (d, 1H, J=13.5Hz), 4.03 (dm,1H, J=11.5Hz), 1.406 (s, 3H), 1.184 (s, 3H), 1.148 (d, 2H, J=9Hz),
- [117] LC-MS (ESI) m/z: 501.0 [M+H]⁺
- [118] HPLC purity: 98.09%, Waters e2695, Xbridge C18, 210nm, acetonitrile:water=50:50
- [119] 제조예 3(S003)
- [120] 하기의 반응식 3에 따라 합성을 진행하였다.
- [121] [반응식 3]

[122]

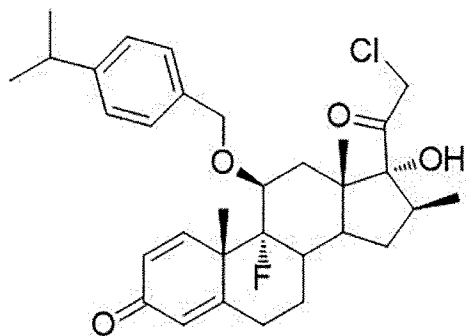


- [123] 1. 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])의 합성.
- [124] 10g의 베타메타손(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11beta,17alpha,21-trihydroxy-16beta-methyl)을 디클로로메탄 100ml에 용해시켰다. 200 ml의 7 mol/L 염산과 20 g의 파라포름알데히드를 첨가하고, 24시간 동안 교반하고, TLC(용리액 n-Hex:EA = 1:1 Rf = 0.4)로 반응을 확인하였다. 반응이 완료되면 유기층을 증발시켰다. 그 후 메탄올로 재결정하여 6.7g의 생성물을 얻었다.
- [125] 2. 프레그나-1,4-디엔-3-온, 9-플루오로-11베타-(4'-이소프로필)-벤조кси-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-(4'-isopropyl)-benzoxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])의 합성.
- [126] 1의 생성물(Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)]) 6.7g을 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 이를 0°C에서 냉각시키고, 수소나트륨(60%) 1.2g을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후 (4'-이소프로필)-벤질 브로마이드 2g을 반응 용액에 떨어뜨리고 밤새도록 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 9:1에서 5:1로)로 정제하여 생성물 0.95g을 얻었다.
- [127] 3. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 9-플루오로-11-베타-(4'-이소프로필)-벤조кси, 17-알파, 21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta-(4'-isopropyl)-benzoxy, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)의 합성.

- [128] 2의 생성물(Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-isopropyl)-benzoxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)]) 0.95g을 20ml 테트라히드로푸란에 용해시키고, 0°C에서 냉각시키고, 20ml 불화수소산을 첨가하여 24시간 동안 교반하였다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기용매를 증발시켜 생성물 560mg을 얻었다.
- [129] 4. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타-(4'-이소프로필)-벤조시,17-히드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta-(4'-isopropyl)-benzoxy,17-hydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)의 합성.
- [130] 3의 생성물(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta-(4'-isopropyl)-benzoxy, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl) 560mg을 5ml 피디딘에 용해시키고, 0°C에서 냉각시킨 후, 메탄설폰닐 클로라이드 250mg을 가하고 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 *n*-Hex:EA = 2:1, R_f=0.31)로 확인하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 물로 세척한 후, 유기 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 부타논에 직접 용해시키고, 무수 염화리튬 2g을 첨가하고, 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 유기층을 증발시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 *n*-Hex:EA = 5:1)로 정제하여 생성물 125mg을 얻었다. 이를 이하 S003 화합물, 또는 화학식 3의 화합물로 명명한다.

[131] [화학식 3]

[132]



[133] 상기 S003 화합물(화학식 3)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다:

[134] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, 1H, J=10Hz), 7.07(m, 4H), 6.38 (d, 1H, J=10.2Hz), 4.43 (AB, 2H, J1=68Hz, J2=16Hz), 4.38 (m, 1H), 3.82 (AB, 2H, J1=52Hz, J2=15Hz), 2.84 (m, 2H), 1.56(s,3H),1.21 (d,6H, J=17Hz), 1.165 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J=7.5Hz),

[135] LC-MS (ESI) m/z: 543.0 [M+H]⁺

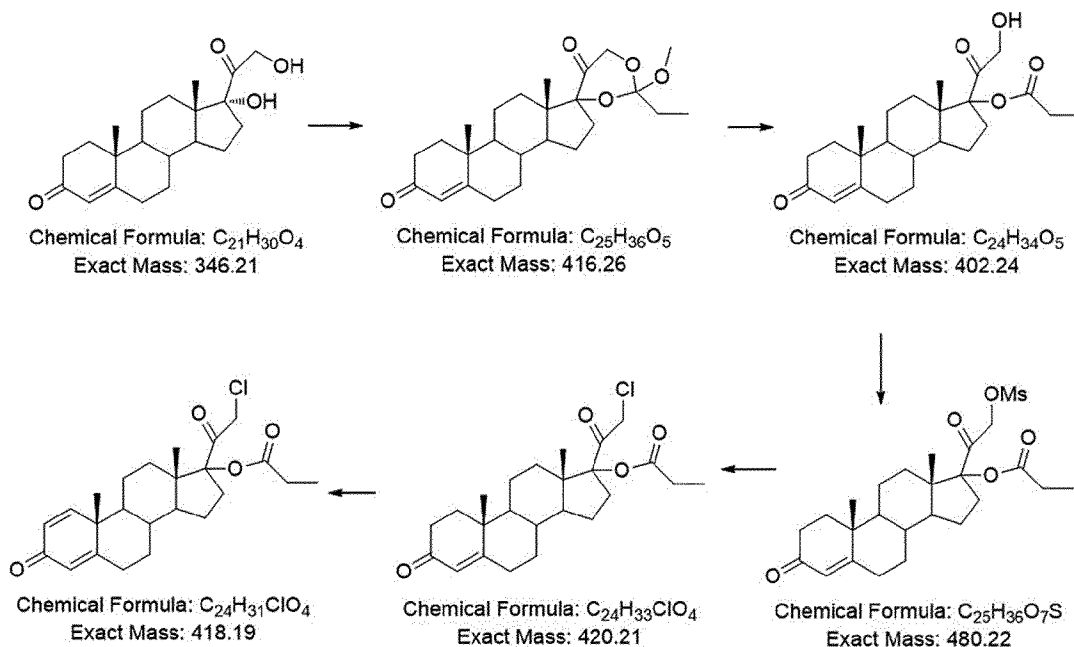
[136] HPLC purity: 97.13%, Waters e2695, Xbridge C18, 210nm, acetonitrile:water=50:50

[137] 제조예 4(S004)

[138] 하기의 반응식 4에 따라 합성을 진행하였다.

[139] [반응식 4]

[140]



[141] 1. 프로그-4-엔-3,20-디온,10,13-디메틸-17,21-[(1-메톡시프로필리덴)비스(옥시)]의 합성.

[142] 2g의 코르텍솔론(Pregna-4-ene-3-one-10,13-dimethyl-17 α ,21-dihydroxy)을 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 이를 0°C에서 냉각시키고, 20 ml의 2 mol/L 염산을 반응액에 첨가하였다. 이를 15시간 동안 교반하고, 반응을 물로 켄칭하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 0.4)로 정제하여 생성물 0.45mg을 얻었다.

[143] 2. 프로그-4-엔-3,20-디온-10,13-디메틸-21-클로로-17-하이드록시-17-프로피오네이트(Pregna-4-ene-3,20-dione-10,13-dimethyl-21-chloro-17-hydroxy-17-propionate)의 합성.

[144] 1의 생성물(Pregna-4-ene-3,20-dione-10,13-dimethyl-17, 21-dihydroxy-17-propionate) 450mg을 5ml의 피리딘에 용해시켰다. 이를 0°C에서 냉각시키고, 메탄술폰닐 클로라이드 250 mg을 첨가한 후, 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 n-Hex:EA = 2:1, Rf= 0.43)로 확인하였다.

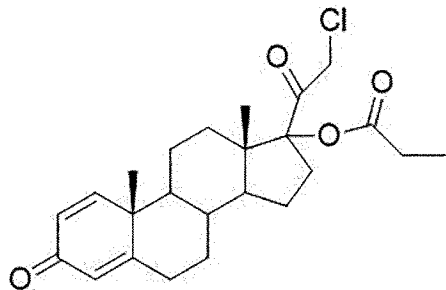
[145] 에틸 아세테이트를 첨가하고 물로 세척한 후, 유기 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 부타논에 직접 용해시키고, 무수 염화리튬 2g을 첨가하고, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 유기층을 증발시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 5:1)로 정제하여 생성물 189mg을 얻었다.

[146] 3. 프로그-1,4-디엔-3,20-디오네-10,13-디메틸-21-클로로-17-하이드록시-17-프로피오네이트(Pregna-1,4-diene-3,20-dione-10,13-dimethyl-21-chloro-17-hydroxy-17-propionate)의 합성.

[147] 2의 생성물(Pregn-4-ene-3,20-dione-10,13-dimethyl-21-chloro-17-hydroxy-17-propionate) 189mg을 5ml의 1,4-디옥산에 용해시키고, 120mg의 DDQ를 첨가한 후, 열을 가하고, 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 *n*-Hex:EA = 2:1, Rf=0.35)로 확인하였다. 유기용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 SFC(CO₂:MeOH=98:2)로 정제하여 생성물 68mg을 얻었다. 이를 이하 S004 화합물, 또는 화학식 4의 화합물로 명명한다.

[148] [화학식 4]

[149]



[150] 상기 S004 화합물(화학식 4)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다:

[151] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, 1H, J=10.0Hz), 6.25(dd, 1H, J1=10.0Hz, J2=1.5Hz), 6.093 (s, 1H), 4.132 (AB, 2H, J1=70.0Hz, J2=15Hz), 2.91 (m, 1H), 2.495 (td, 1H, J1=13.5Hz, J2=5.5Hz), 2.33-2.41(m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.143 (t, 3H), 0.757 (3, 3H),

[152] LC-MS (ESI) m/z: 419.0 [M+H]⁺

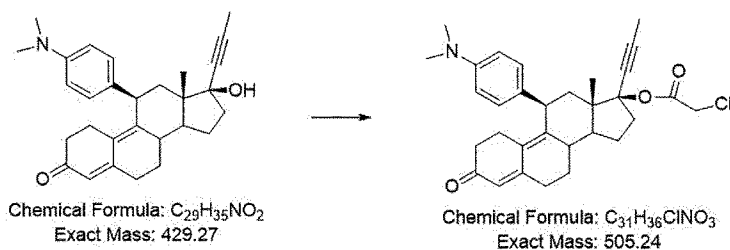
[153] HPLC purity: 99.68%, Waters e2695, Xbridge C18, 210nm, acetonitrile:water=60:40

[154] 제조예 5(S005)

[155] 하기의 반응식 5에 따라 합성을 진행하였다.

[156] [반응식 5]

[157]



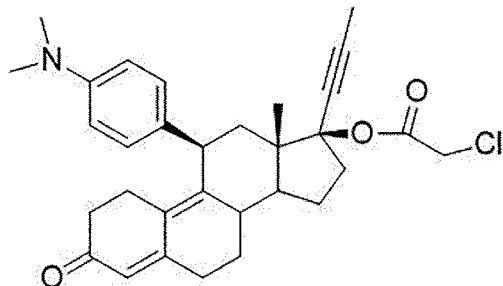
[158] 11베타-[4'-(N,N'-디메틸아미노)페닐]-17알파-(프로프-1-이닐)-델타4,9-에스트라디엔-3-온-17베타-하이드록시-(2'-클로로)아세테이트(11beta-[4'-(N,N'-dimethylamino)phenyl]-17alpha-(prop-1-ynyl)-delta4,9-estradiene-3-one-17beta-hydroxy-(2'-chloro)acetate)의 합성.

[159] 2g의 미페프리스톤(11beta-[4'-(N,N'-dimethylamino)phenyl]-17alpha-(prop-1-ynyl)-delta 4,9-estradiene-3-one-17beta-hydroxy)을 디클로로메탄 20ml에 용해시키고, 2g의 클로로아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 TLC(용

리액 n-Hex:EA = 1:1, Rf= 0.52)로 확인하였다. 유기용매를 증발시키고, 생성물을 고성능 액상(pre-HPLC 아세토니트릴:물=50:50)에서 정제하여 생성물 120 mg을 얻었다. 이를 이하 S005 화합물, 또는 화학식 5의 화합물로 명명한다.

[160] [화학식 5]

[161]



[162] 상기 S005 화합물(화학식 5)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다:

[163] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.03(d, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 6.68(dm, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 6.81(d, 1H), 5.76(s, 1H), 4.36(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 3.997 (s, 2H), 2.93 (s, 6H), 1.91(s, 3H), 0.566 (s, 3H),

[164] LC-MS (ESI) m/z : 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

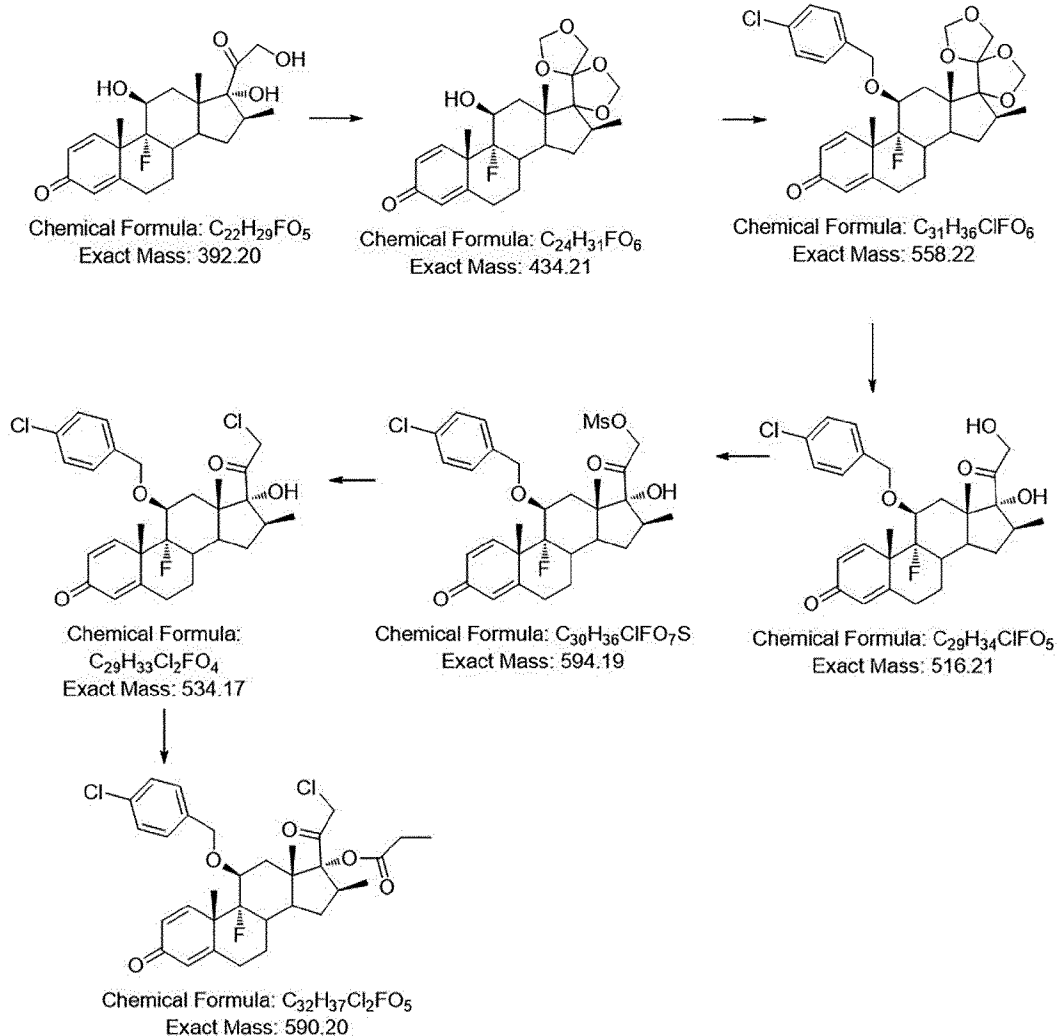
[165] HPLC purity: 98.19%, Waters e2695, Xbridge C18, 210nm, acetonitrile:water=50:50

[166] 제조예 6(S006)

[167] 하기의 반응식 6에 따라 합성을 진행하였다.

[168] [반응식 6]

[169]



[170] 1. 프레그나-1,4-디엔-3-원, 9-플루오로-11베타-히드록시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸-엔비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methyl-enebis(oxy)])의 합성.

[171] 10g의 베타메타손(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11beta,17alpha,21-trihydroxy-16beta-methyl)을 디클로로메탄 100ml에 용해시켰다. 200 ml의 7 mol/L 염산과 20 g의 파라포름알데히드를 첨가하고, 24시간 동안 교반하고, TLC(용리액 n-Hex:EA = 1:1 Rf= 0.4)로 반응을 확인하였다. 반응이 완료되면 유기층을 증발시켰다. 그 후 메탄올로 재결정하여 6.7g의 생성물을 얻었다.

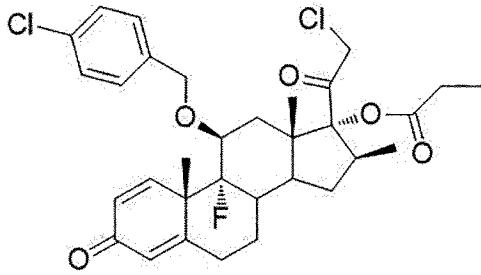
[172] 2. 프레그나-1,4-디엔-3-원, 9-플루오로-11베타-(4'-클로로)-벤조옥시-16베타-메틸-17,20:20,21-비스[메틸렌비스(옥시)](Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-chloro)-benzoxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)])의 합성.

[173] 1의 생성물(Pregna-1,4-dien-3-one, 9-fluoro-11beta-hydroxy-16beta-methyl-17,20:20, 21-bis[methylenebis(oxy)]) 6.7g을 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 이를 0°C에서 냉각시키고, 수소나트륨(60%) 1.2g을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후 벤질 브로마이드 2g을 반응 용액에 떨어뜨리고 24시간 동안 교반하였다.

반응을 물로 켄칭하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 9:1에서 5:1로)로 정제하여 생성물 3.1g을 얻었다.

- [174] 3. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,9-플루오로-11-베타-(4'-클로로)-벤조кси,17-알파,21-디하이드록시-10,13,16-베타-트리메틸(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,9-fluoro-11-beta-(4'-chloro)-benzoxy,17-alpha,21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl)의 합성.
- [175] 2의 생성물(Pregna-1,4-dien-3-one,9-fluoro-11beta-(4'-chloro)-benzoxy-16beta-methyl-17,20:20,21-bis[methylenebis(oxy)]) 3.1g을 20ml 테트라히드로푸란에 용해시키고, 0°C에서 냉각시키고, 20ml 불화수소산을 첨가하여 14시간 동안 교반하였다. 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기용매를 증발시켜 생성물 2.6g을 얻었다.
- [176] 4. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타(4'-클로로)-벤조кси-16-베타-메틸-17-히드록시(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro)-benzoxy-16-beta-methyl-17-hydroxy)의 합성.
- [177] 3의 생성물(Pregna-1,4-diene-3,20-dione, 9-fluoro-11-beta-(4'-chloro)-benzoxy, 17-alpha, 21-dihydroxy-10,13,16-beta-trimethyl) 2.6g을 5ml 피디딘에 용해시키고, 0°C에서 냉각시킨 후, 메탄설폰일 클로라이드 700mg을 가하고 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 n-Hex:EA = 2:1 Rf=0.35)로 확인하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고 물로 세척한 후, 유기 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 부타논에 직접 용해시키고, 무수 염화리튬 2g을 첨가하고, 24시간 동안 교반하였다. 유기층을 증발시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 5:1)로 정제하여 생성물 1.9g을 얻었다.
- [178] 5. 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온,21-클로로-9-플루오로-11-베타(4'-클로로-벤조кси)-16-베타-메틸-17-하이드록시 프로피오네이트(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro-benzoxy)-16-beta-methyl-17-hydroxy propionate)의 합성.
- [179] 4의 생성물(Pregna-1,4-diene-3,20-dione,21-chloro-9-fluoro-11-beta(4'-chloro)-benzoxy-16-beta-methyl-17-hydroxy) 1.9g에 5ml의 트리플루오로아세트산과 5ml의 무수프로피온산을 혼합하고, p-톨루엔술폰산 50mg을 가한 후, 50°C의 열을 가하면서 반응이 완료될 때까지 TLC(용리액 n-Hex:EA = 2:1 Rf=0.47)로 확인하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액 n-Hex:EA = 4:1)로 정제하여 생성물 130mg을 얻었다. 이를 이하 S006 화합물, 또는 화학식 6의 화합물로 명명한다.
- [180] [화학식 6]

[181]



[182] 상기 S006 화합물(화학식 6)의 NMR 분석 결과는 다음과 같다:

[183] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.81(d, 1H, $J=10.5\text{Hz}$), 6.32(dd, 1H, $J_1=10.5\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$), 6.12(s, 1H), 4.69(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 4.32(d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 4.09(m, 1H), 4.069(d, 1H, $J=13.5\text{Hz}$), 3.904(d, 1H, $J=14.0\text{Hz}$), 2.39(q, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 1.41(s, 3H), 1.38(d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.16(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.000(s, 3H),

[184] LC-MS (ESI) m/z : 591.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[185] HPLC purity: 99.39%, Waters e2695, Xbridge C18, 210nm, acetonitrile:water=50:50

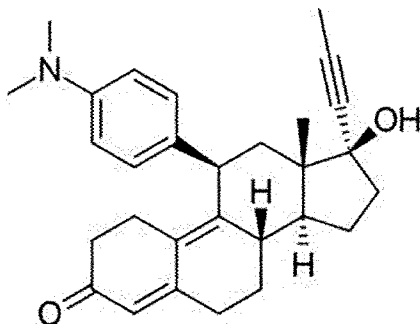
[186] 실시예 2: 신규 화합물의 항암 효과 확인

[187] 준비예

[188] 실험에 사용하기 위하여, 비소세포성 폐암 세포주(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)인 A549 세포를 한국세포주은행에서 구입하고, 10%의 소태아혈청(FBS, Invitrogen), 1% 페니실린-스트렙토마이신, 1% HEPES가 보충된 DMEM 배양액(HyClone Laboratories, USA)에서 5% CO_2 , 37°C 조건으로 배양하였다. 본 발명의 실시예 1에서 제조된 화합물 이외에 음성대조군으로서 DMSO(Dimethyl sulfoxide), 및 양성대조군으로서 미페프리스톤(RU486)은 Sigma-Aldrich(St.Louis, USA)에서 구입하여 이용하였다.

[189] [RU486]

[190]



[191] 실시예 2-1. 신규화합물의 암세포 생존 억제 효과 확인

[192] 신규화합물의 암세포 생존 억제 효과를 확인하기 위해 96웰 플레이트에 1×10^4 의 세포를 시딩한 후, 각 화합물 1 μM , 10 μM , 25 μM , 또는 50 μM 을 포함한 DMEM 배지로 24시간 배양하였다. 이후 상층액을 제거하고 PBS 세척 후 MTT(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 포함된 무혈청 DMEM 배지

로 4시간을 추가 배양하고, 배지를 제거하고, 100 μ l의 DMSO를 넣고 1분간 교반하여 보라빛 포말잔을 용해하였다. 이를 595nm에서 측정하였다. 그 결과를 도 1에 나타내었다.

- [193] 실험 결과, 신규화합물 S001 내지 S006은 농도에 비례하여 암세포의 생존 억제 효과가 있는 것으로 확인되었다. 특히 S005는 1 μ M 이하의 저농도에서 암세포 생존 억제 효과가 우수하였고, S001 내지 S003은 25 μ M 이상 농도에서 양성대조군인 RU486과 비교하여서도 암세포 생존 억제 효과가 우수한 것으로 나타났다. 50 μ M 이상 농도에서는 S002와 S003의 암세포 생존 억제 효과가 매우 현저하였다.

[194] 실시예 2-2. 신규화합물의 암세포 종양 형성 억제 효과 확인

- [195] 신규화합물의 암세포 종양 형성 억제 효과를 확인하기 위해 콜로니 형성 실험을 수행하였다. 종양은 비정상적으로 생성된 모든 종괴를 총칭하는 것으로, 암세포는 정상적인 분열 통제를 벗어나 무한히 분열 및 증식하여 덩어리(colony)를 형성하는 특징이 있다. 이를 위해 12웰 플레이트에 세포를 매우 낮은 농도(3×10^3)로 시딩한 후 2주간 각 화합물 1nM, 10nM, 100nM, 1 μ M, 10 μ M, 25 μ M, 또는 50 μ M을 포함한 DMEM 배지로 배양하였다. 이후 크리스탈 바이올렛 염색 방법으로 콜로니 형성 정도를 관찰하여 항암효과를 확인하였다. 구체적으로, 상층액을 제거하고 PBS 세척 후, 남은 세포를 크리스탈 바이올렛 용액(20% 메탄올 및 0.5% 크리스탈 바이올렛)으로 10분 간 상온에서 염색하였다. 이를 3번 세척하고 1% SDS 용액에서 가용화를 위해 배양된 후 570 nm 파장에서의 흡광도를 측정하였다. 그 결과를 도 2에 나타내었다.

- [196] 실험 결과, S001 내지 S005는 1 μ M 농도를 기점으로 우수한 암세포 종양 형성 억제 효과가 있었다. 특히 S005는 100nM 농도에서 이미 음성대조군인 DMSO 대비 50% 이상의 종양 형성 억제 효과가 나타나, 실시예 2-1의 암세포 생존 억제 효과와 마찬가지로 저농도에서 효과가 현저함을 알 수 있었다. 양성대조군인 RU486과 S006은 25 μ M 이상 농도에서 유의미한 종양 형성 억제 효과가 있는 것으로 나타났다.

[197] 실시예 2-3. 신규화합물의 암세포 침윤 억제 효과 확인

- [198] 신규화합물의 암 전이 억제 효과를 확인하기 위해 소프트 아가 분석(soft agar assay)를 통해 암세포의 침윤 억제 효과를 확인하였다. 구체적으로, 12 웰 플레이트에 0.7% 아가를 함유한 DMEM 배지 50 μ l를 넣고 굳힌 후(bottom agar), 3×10^3 세포와 0.35% 아가를 함유한 DMEM 배지 300 μ l를 굳힌 아가 배지 위에 넣고 굳혔다(top agar). 다 굳은 후에, 각 화합물 1 μ M, 또는 10 μ M을 포함한 DMEM 배지 250 μ l를 넣고 CO₂ 배양기에서 2주 정도 배양 후, 0.7% 아가 부분(bottom agar)에서 형성된 콜로니(colony)의 수를 파악하였다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

- [199] 실험 결과, S002, S004, 및 S006 화합물은 1nM 농도에서도 훌륭한 암세포 침윤 억제 효과가 있었다. S003은 10nM 농도에서 유의미한 침윤 억제 효과를 보였다.

며, S001과 S005는 양성대조군인 RU486과 비슷한 수준의 침윤 억제 효과를 나타내었다. 그러나 시험된 모든 화합물이 음성대조군인 DMSO에 비해서는 유의미한 암세포 침윤 억제 효과가 있었다.

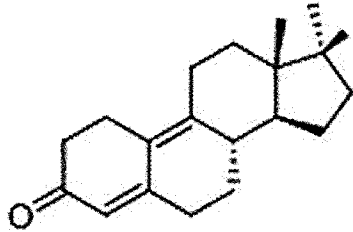
- [200] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

산업상 이용가능성

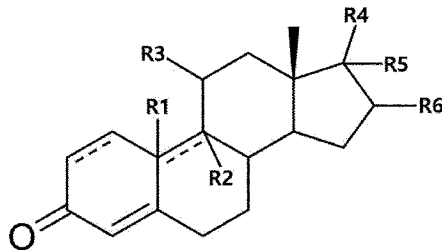
- [201] 본 발명에서 제공하는 화합물은 암의 증식 및 전이를 동시에 억제 가능하므로, 의료 및 보건 분야에서 활발하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

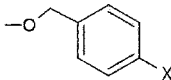
청구범위

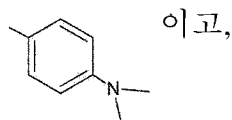
- [청구항 1] 하기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:
[화학식 A]



- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
상기 화합물은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물인 것인, 약학적 조성물:
[화학식 B]



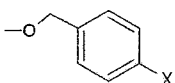
상기 식에서, ---는 선택적인 이중 결합이고,
R¹, R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,
R²는 수소 또는 할로젠이고,
R³는 수소,  (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 알킬임) 또는

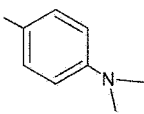


R⁴, R⁵는 서로 상이하며, 각각 독립적으로, 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬, 알킨, 또는 -OR₇이고, 여기서 R₇은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬이다.

- [청구항 3] 제 2항에 있어서,
상기 화합물은 R¹, R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고,

R^2 는 수소 또는 할로젠이고,

R^3 는 수소,  (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 C_1 - C_6 알킬임) 또

는  이고,

R^4 는 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬이고,

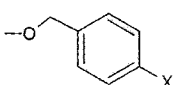
R^5 는 $-OR_7$ 이고, 여기서 R_7 은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬인 화합물인 것인, 약학적 조성물.

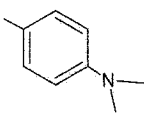
[청구항 4]

제 2항에 있어서,

상기 화합물은 R^1 , R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고,

R^2 는 수소 또는 플루오로이고,

R^3 는 수소,  (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 이소프로필임) 또

는  이고,

R^4 는 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-C(O)$ -메틸, 또는 프로핀이고,

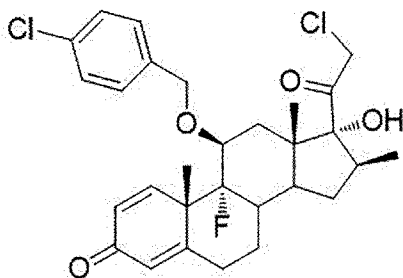
R^5 는 $-OR_7$ 이고, 여기서 R_7 은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-C(O)$ -메틸, 또는 $-C(O)$ -에틸인 화합물인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 5]

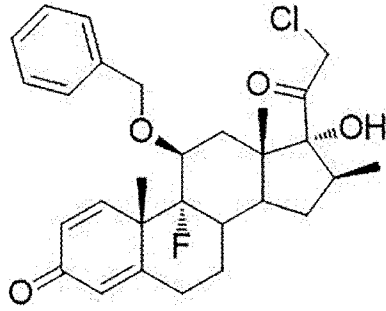
제 2항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 1 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물인 것인, 약학적 조성물:

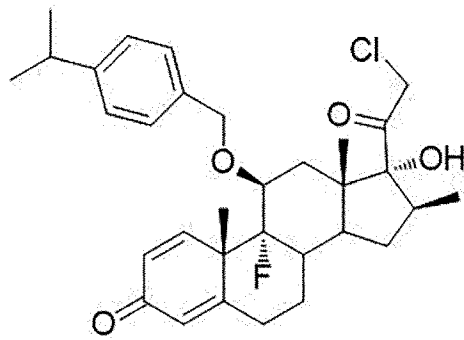
[화학식 1]



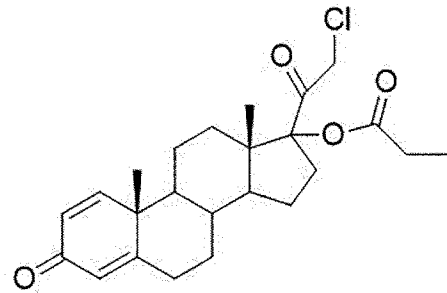
[화학식 2]



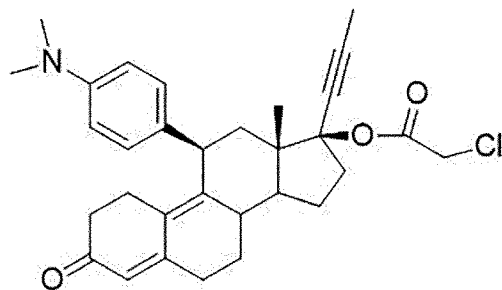
[화학식 3]



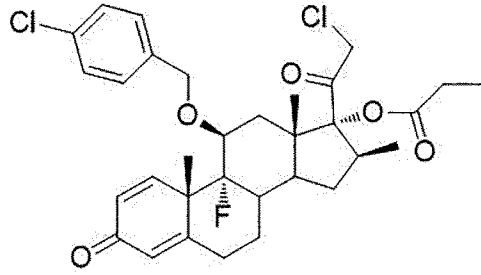
[화학식 4]



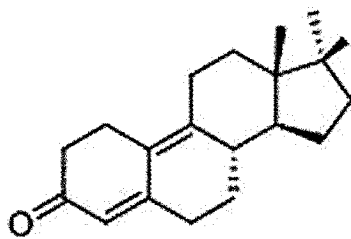
[화학식 5]



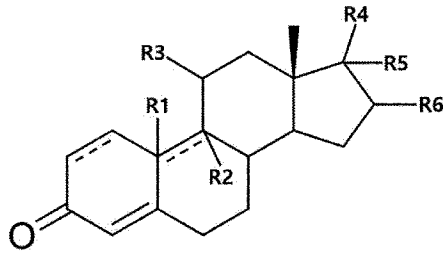
[화학식 6]



- [청구항 6] 제 1항에 있어서,
상기 암은 간암, 담도암, 담낭암, 식도암, 위암, 난소암, 유방암, 자궁암, 결장암, 직장암, 자궁경부암, 전립선암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 호지킨병, 폐암, 기관지암, 다발성 골수종, 백혈병, 림프종, 편평세포암, 신장암, 요도암, 방광암, 두경부암, 뇌암 및 중추신경계 암으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서,
상기 암 치료는 암의 증식을 억제하거나, 또는 암의 전이를 억제하는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제 1항에 있어서,
상기 약학적 조성물은 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 분말 또는 수성 현탁액의 경구형 제형; 외용제; 좌제; 또는 멸균 주사용액;의 형태로 제조되는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 9] 하기 화학식 A로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 유효성분으로 포함하는, 암의 예방 또는 개선용 식품조성물:
[화학식 A]



- [청구항 10] 제 9항에 있어서,
상기 화합물은 하기 화학식 B로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물인 것인, 식품조성물:
[화학식 B]

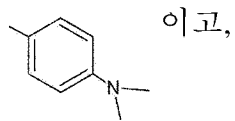
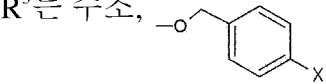


상기 식에서, ---는 선택적인 이중 결합이고,

R^1, R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

R^2 는 수소 또는 할로젠이고,

R^3 는 수소, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$ (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 알킬임) 또는



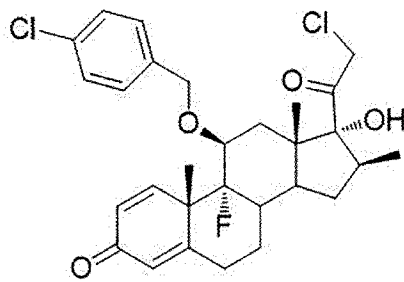
R^4, R^5 는 서로 상이하며, 각각 독립적으로, 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-\text{C}(\text{O})$ -알킬, 알킨, 또는 $-\text{OR}_7$ 이고, 여기서 R_7 은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 $-\text{C}(\text{O})$ -알킬이다.

[청구항 11]

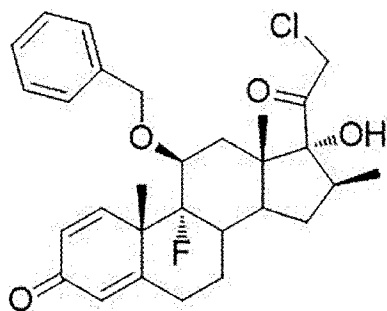
제 10항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 1 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물인 것인, 식품조성물:

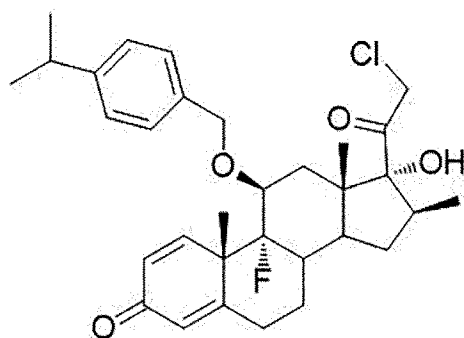
[화학식 1]



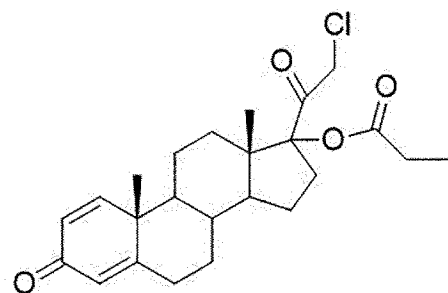
[화학식 2]



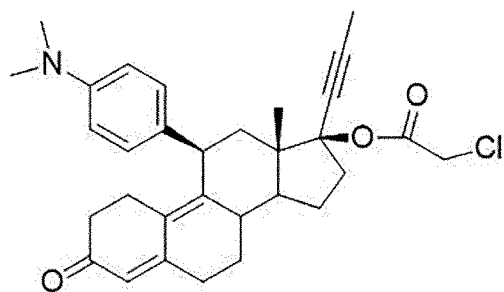
[화학식 3]



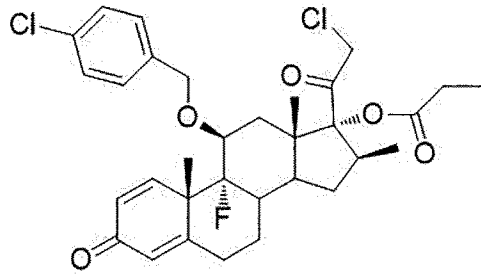
[화학식 4]



[화학식 5]

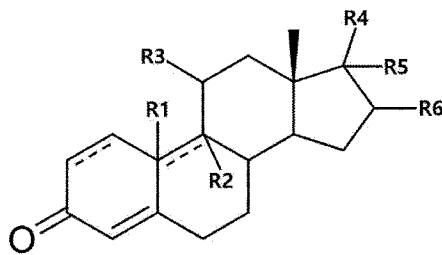


[화학식 6]



- [청구항 12] 암 치료를 필요로 하는 개체에게 유효량의 화학물을 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법으로서,
상기 화학물은 하기 화학식 B로 표시되는 화학물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화학물인 것인, 치료방법:

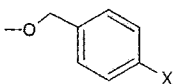
[화학식 B]

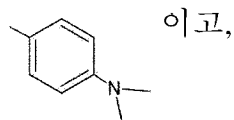


상기 식에서, ---는 선택적인 이중 결합이고,

R^1, R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

R^2 는 수소 또는 할로젠이고,

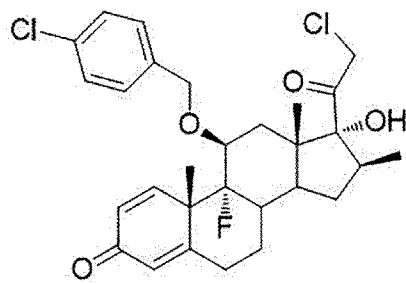
R^3 는 수소,  (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 알킬임) 또는



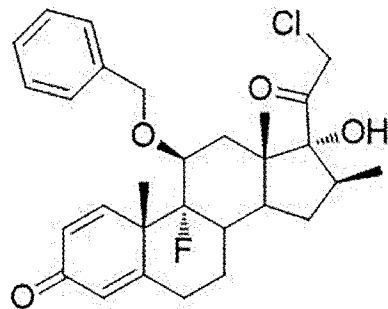
R^4, R^5 는 서로 상이하며, 각각 독립적으로, 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬, 알킨, 또는 -OR₇이고, 여기서 R₇은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬이다.

- [청구항 13] 제 12항에 있어서,
상기 화학물은 하기 화학식 1 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 화학물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화학물인 것인, 치료방법:

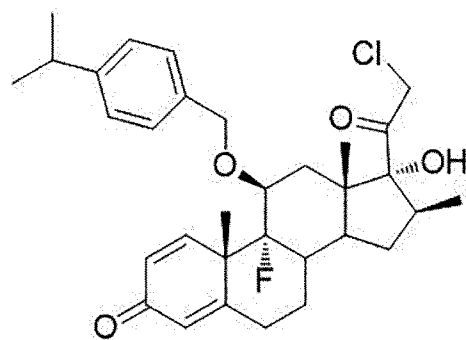
[화학식 1]



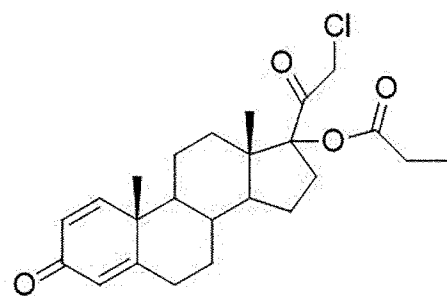
[화학식 2]



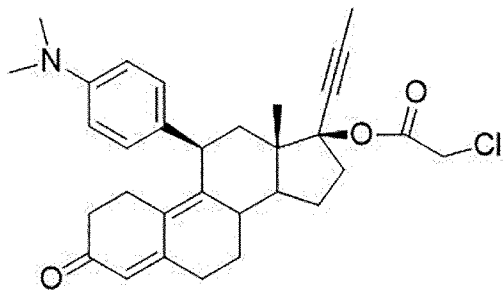
[화학식 3]



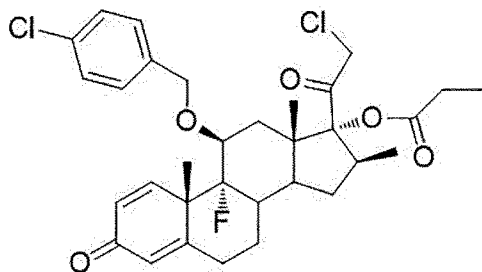
[화학식 4]



[화학식 5]

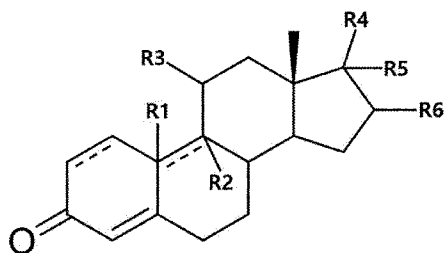


[화학식 6]



[청구항 14] 하기 화학식 B로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물의 암 치료 용도:

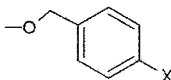
[화학식 B]

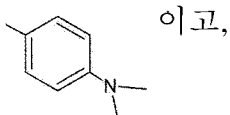


상기 식에서, ---는 선택적인 이중 결합이고,

R^1, R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

R^2 는 수소 또는 할로젠이고,

R^3 는 수소,  (여기서 X는 수소, 할로젠, 또는 알킬임) 또는

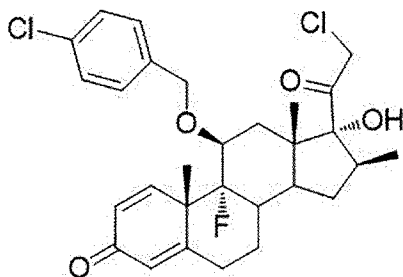


R^4, R^5 는 서로 상이하며, 각각 독립적으로, 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬, 알킬, 또는 -OR₇이고, 여기서 R₇은 수소, 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 -C(O)-알킬이다.

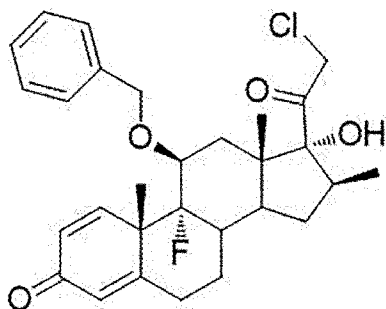
[청구항 15] 제 14항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 1 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정형, 공결정, 광학이성질체, 유도체, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물인 것인, 용도:

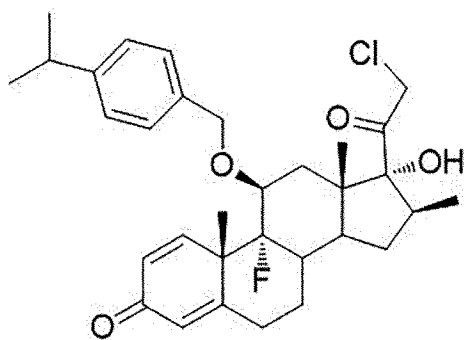
[화학식 1]



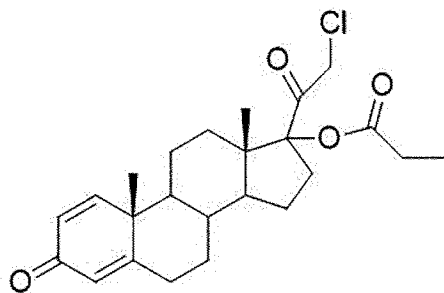
[화학식 2]



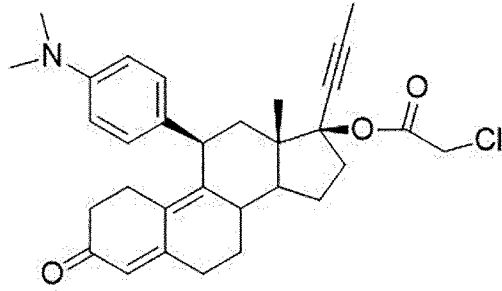
[화학식 3]



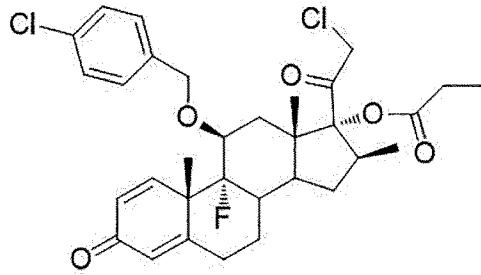
[화학식 4]



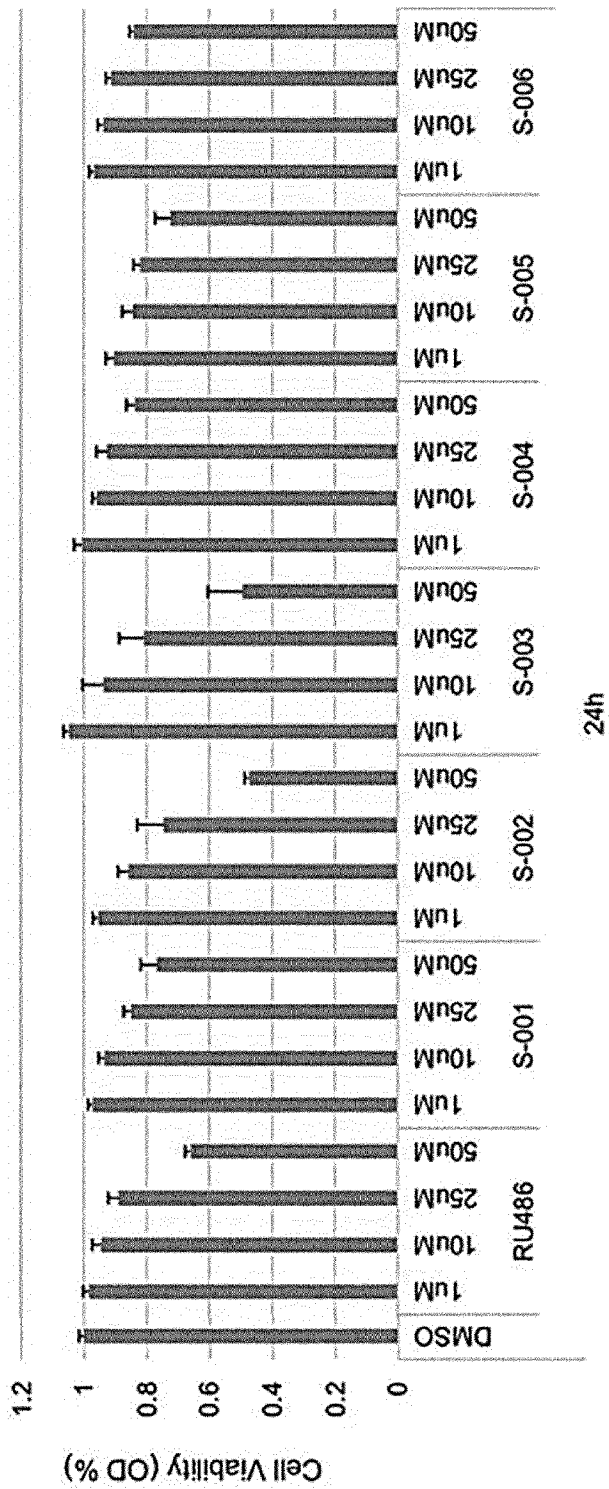
[화학식 5]



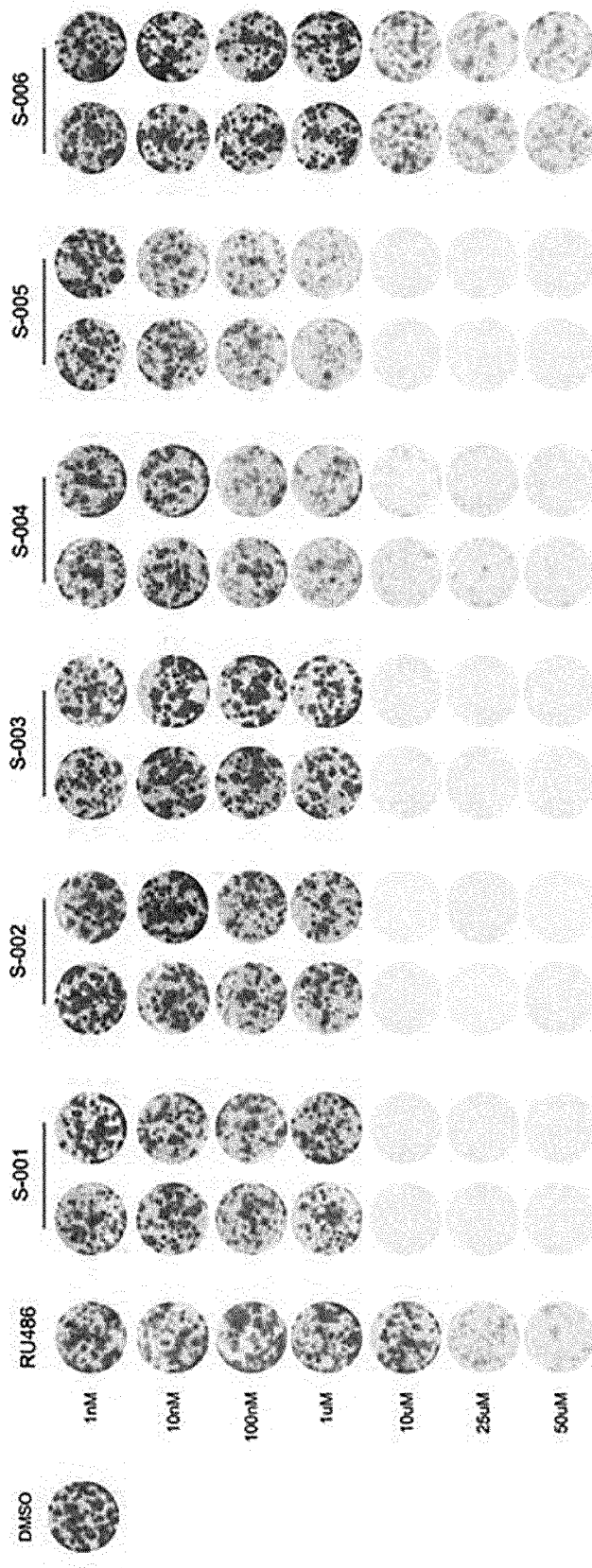
[화학식 6]



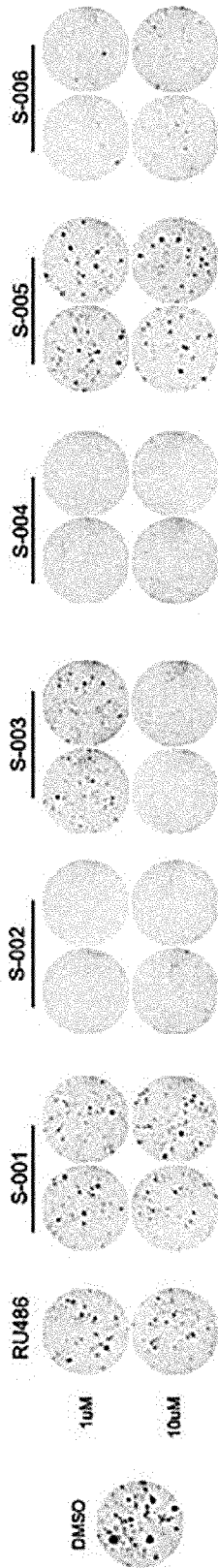
[도 1]



[도2]



[도3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/095094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/56(2006.01)i; **A61K 31/567**(2006.01)i; **A61K 31/573**(2006.01)i; **A61K 31/569**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i;
A61P 35/04(2006.01)i; **A23L 33/10**(2016.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/56(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/57(2006.01); A61K 31/575(2006.01); A61P 21/00(2006.01);
A61P 35/00(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C07J 5/00(2006.01)

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

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 미페프리스톤(Mifepristone), 항암(anticancer), 간암(liver cancer), 결장암(colon cancer), 직장암(rectal cancer), 유도체(derivative), 공결정(cocrystal)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-2019-0085456 A (UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY) 18 July 2019 (2019-07-18) See abstract; claims 1 and 2; and paragraphs [0045] and [0070].	1-4,6-10,14 5,11,15
X	KAPPERMAN, H. E. et al. Mifepristone inhibits non-small cell lung carcinoma cellular escape from DNA damaging cisplatin. Cancer cell international. 2018, vol. 18, pp. 1-12. See abstract; figures 2-4; and Conclusion.	1-2,4,6-10,14
X	ALVAREZ, P. B. et al. Anticancer effects of mifepristone on human uveal melanoma cells. Cancer Cell International. 2021, vol. 21, pp. 1-15. See abstract; and Conclusion.	1-2,4,6-10,14
X	US 2002-0115613 A1 (KUMAR, M. V.) 22 August 2002 (2002-08-22) See abstract; and claims 1-5.	1-2,4,6-10,14



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

10 May 2024

Date of mailing of the international search report

13 May 2024

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/KR2024/095094

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-516289 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 29 June 2006 (2006-06-29) See abstract; claims 1, 2 and 11-13; formula (1); chemical formula 16; and paragraphs [0018] and [0059].	1-2,4,6-10,14
A	JP 2020-500198 A (CYTOO) 09 January 2020 (2020-01-09) See abstract; claims 1-2 and 20-35; and table 1.	1-11,14-15
PX	KR 10-2604396 B1 (SCL THERAPEUTICS et al.) 23 November 2023 (2023-11-23) See entire document. *This document is a published earlier application that serves as a basis for claiming priority of the present international application.	1-11,14-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/095094

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.: **12-13**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12-13 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of 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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention of group 1: The invention of claims 1-4, 5 (chemical formula 1), 6-10, 11 (chemical formula 1), 14 and 15 (chemical formula 1)

The invention of group 2: The invention of claims 1-4, 5 (chemical formula 2), 6-10, 11 (chemical formula 2), 14 and 15 (chemical formula 2)

The invention of group 3: The invention of claims 1-4, 5 (chemical formula 3), 6-10, 11 (chemical formula 3), 14 and 15 (chemical formula 3)

The invention of group 4: The invention of claims 1-4, 5 (chemical formula 4), 6-10, 11 (chemical formula 4), 14 and 15 (chemical formula 4)

The invention of group 5: The invention of claims 1-4, 5 (chemical formula 5), 6-10, 11 (chemical formula 5), 14 and 15 (chemical formula 5)

The invention of group 6: The invention of claims 1-4, 5 (chemical formula 6), 6-10, 11 (chemical formula 6), 14 and 15 (chemical formula 6)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/095094

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/095094

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2019-0085456	A	18 July 2019	KR	10-2043349	B1	12 November 2019
US	2002-0115613	A1	22 August 2002	AU	2002-258399	A1	19 September 2002
				WO	02-069995	A2	12 September 2002
				WO	02-069995	A3	25 September 2003
JP	2006-516289	A	29 June 2006	AT	473747	T	15 July 2010
				AT	E473747	T1	15 July 2010
				CA	2513717	A1	12 August 2004
				CA	2513717	C	17 April 2012
				EP	1585526	A2	19 October 2005
				EP	1585526	B1	14 July 2010
				FR	2850022	A1	23 July 2004
				FR	2850022	B1	08 September 2006
				JP	4667363	B2	13 April 2011
				US	2007-0060546	A1	15 March 2007
				US	8703752	B2	22 April 2014
				WO	2004-067550	A2	12 August 2004
				WO	2004-067550	A3	14 October 2004
JP	2020-500198	A	09 January 2020	CN	110099688	A	06 August 2019
				EP	3541394	A1	25 September 2019
				US	2020-0054649	A1	20 February 2020
				WO	2018-091688	A1	24 May 2018
KR	10-2604396	B1	23 November 2023	KR	10-2652185	B1	29 March 2024
				KR	10-2652189	B1	29 March 2024

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/56(2006.01)i; A61K 31/567(2006.01)i; A61K 31/573(2006.01)i; A61K 31/569(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i;
A61P 35/04(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/56(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/57(2006.01); A61K 31/575(2006.01); A61P 21/00(2006.01);
A61P 35/00(2006.01); A61P 43/00(2006.01); C07J 5/00(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 미페프리스톤(Mifepristone), 항암(anticancer), 간암(liver cancer), 결장암
(colon cancer), 직장암(rectal cancer), 유도체(derivative), 공결정(cocrystal)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-2019-0085456 A (경희대학교 산학협력단) 2019.07.18 요약; 청구항 1, 2; 단락 [0045], [0070]	1-4,6-10,14 5,11,15
X	KAPPERMAN, H. E. 등, "Mifepristone inhibits non-small cell lung carcinoma cellular escape from DNA damaging cisplatin", Cancer cell international, 2018, 18권, 페이지 1-12 초록; 도면 2-4; 결론	1-2,4,6-10,14
X	ALVAREZ, P. B. 등, "Anticancer effects of mifepristone on human uveal melanoma cells". Cancer Cell International, 2021, 21권, 페이지 1-15 초록; 결론	1-2,4,6-10,14
X	US 2002-0115613 A1 (KUMAR, M. V.) 2002.08.22 요약; 청구항 1-5	1-2,4,6-10,14
X	JP 2006-516289 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 2006.06.29 요약; 청구항 1, 2, 11-13; 식(1); 화학식 16; 단락 [0018], [0059]	1-2,4,6-10,14

☒ 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

2024년05월10일(10.05.2024)

국제조사보고서 발송일

2024년05월13일(13.05.2024)

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

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	JP 2020-500198 A (CYTOO) 2020.01.09 요약; 청구항 1-2, 20-35; 표 1	1-11,14-15
PX	KR 10-2604396 B1 (주식회사 에스씨엔테라퓨틱스 등) 2023.11.23 전문 *위 문헌은 본 국제출원의 우선권주장의 기초가 되는 선출원의 공개된 공보임	1-11,14-15

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.

- ☒ 청구항: **12-13**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 12-13은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치치방법에 해당하는 것이므로 PCT 제 17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관의 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.
- ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

제1 발명군: 제1-4, 5(화학식 1), 6-10, 11(화학식 1), 14, 15(화학식 1)항 발명
제2 발명군: 제1-4, 5(화학식 2), 6-10, 11(화학식 2), 14, 15(화학식 2)항 발명
제3 발명군: 제1-4, 5(화학식 3), 6-10, 11(화학식 3), 14, 15(화학식 3)항 발명
제4 발명군: 제1-4, 5(화학식 4), 6-10, 11(화학식 4), 14, 15(화학식 4)항 발명
제5 발명군: 제1-4, 5(화학식 5), 6-10, 11(화학식 5), 14, 15(화학식 5)항 발명
제6 발명군: 제1-4, 5(화학식 6), 6-10, 11(화학식 6), 14, 15(화학식 6)항 발명

- ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- ☒ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재 ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0085456 A	2019/07/18	KR 10-2043349 B1	2019/11/12
US 2002-0115613 A1	2002/08/22	AU 2002-258399 A1	2002/09/19
		WO 02-069995 A2	2002/09/12
		WO 02-069995 A3	2003/09/25
JP 2006-516289 A	2006/06/29	AT 473747 T	2010/07/15
		AT E473747 T1	2010/07/15
		CA 2513717 A1	2004/08/12
		CA 2513717 C	2012/04/17
		EP 1585526 A2	2005/10/19
		EP 1585526 B1	2010/07/14
		FR 2850022 A1	2004/07/23
		FR 2850022 B1	2006/09/08
		JP 4667363 B2	2011/04/13
		US 2007-0060546 A1	2007/03/15
		US 8703752 B2	2014/04/22
		WO 2004-067550 A2	2004/08/12
		WO 2004-067550 A3	2004/10/14
JP 2020-500198 A	2020/01/09	CN 110099688 A	2019/08/06
		EP 3541394 A1	2019/09/25
		US 2020-0054649 A1	2020/02/20
		WO 2018-091688 A1	2018/05/24
KR 10-2604396 B1	2023/11/23	KR 10-2652185 B1	2024/03/29
		KR 10-2652189 B1	2024/03/29