

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-520941

(P2024-520941A)

(43)公表日 令和6年5月27日(2024.5.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全31頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-571112(P2023-571112)	(71)出願人	523429830
(86)(22)出願日	令和4年4月19日(2022.4.19)		ビード テック インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年1月12日(2024.1.12)		大韓民国 1 5 6 1 0 キョンギ - ド ア
(86)国際出願番号	PCT/KR2022/005569		ンサン - シ ダンウォン - グ、ウォンシ
(87)国際公開番号	WO2022/239987		- 口、4 9、1 0 トン 4 階
(87)国際公開日	令和4年11月17日(2022.11.17)	(71)出願人	523429461
(31)優先権主張番号	10-2021-0060990		ソガン ユニバーシティ アールアンドデ
(32)優先日	令和3年5月11日(2021.5.11)		イービー ファウンデーション
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		大韓民国 0 4 1 0 7 ソウル マポ - グ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	110001519
			弁理士法人太陽国際特許事務所
		(72)発明者	リ、ヨン シク
			大韓民国 1 3 9 3 2 キョンギ - ド ア
			ンヤン - シ トンアン - グ、クァンピョ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リンカーとしてピロリジン部分を含む化合物及びそれを含む医薬組成物

(57)【要約】

本発明は、リンカーとしてピロリジン部分 (pyrrolidine moiety) を含む化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。本発明はまた、この化合物を有効成分として含む、アトピー及び乾癬及び気管支疾患などの呼吸器疾患又は皮膚状態の予防及び治療用の組成物に関する。

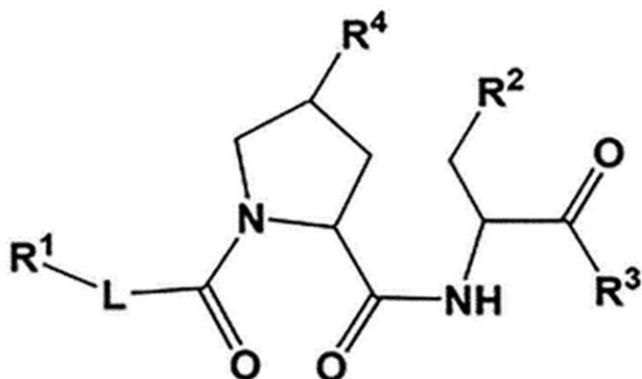
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 1】

[式 1]



10

(式中、Lは、直接結合及びC₁~C₅アルキレンからなる群から選択され、R¹は、C₆~C₁₈アリールであり、R²は、C₂~C₁₈ヘテロアリールであり、R³は、ヒドロキシル、ヒドロシアミノ、アミノ、C₁~C₁₀モノアルキル、及びC₁~C₁₀ジアルキルアミノからなる群から選択され、R⁴は、水素、ヒドロキシル、及びC₁~C₁₀アルキルからなる群から選択され、但し、R¹としてのアリール、R²としてのヘテロアリール、R³としてのモノアルキル又はジアルキルアミノ、及びR⁴としてのアルキルは、それぞれ独立して、非置換であるか、又はヒドロキシル、アミノ、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀アルキルオキシ、及びC₆~C₁₈アリールからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されている)

20

によって表される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

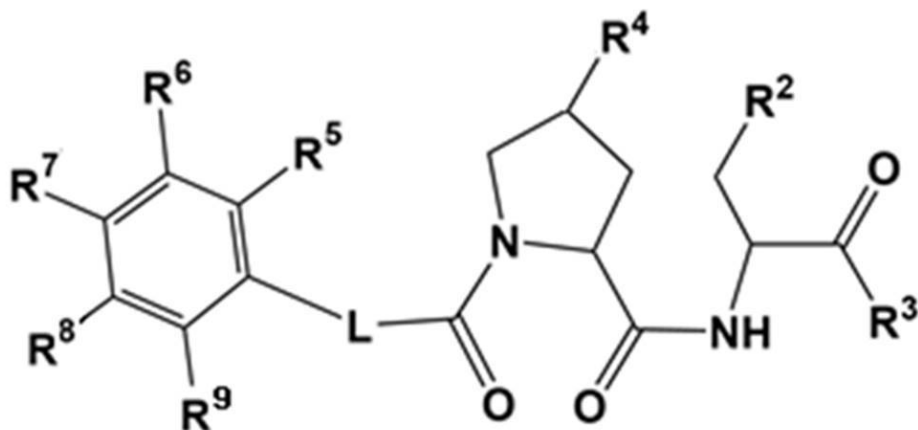
【請求項 2】

式 1 の前記化合物が、式 2 :

30

【化 2】

[式 2]



40

(式中、R²~R⁴及びLは請求項1で定義される通りであり、R⁵~R⁹は互いに同じであるか又は異なり、水素、ヒドロキシル、C₁~C₅アルキルオキシ、及びC₁~C₅アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、但し、R⁵~R⁹の少なくとも1

50

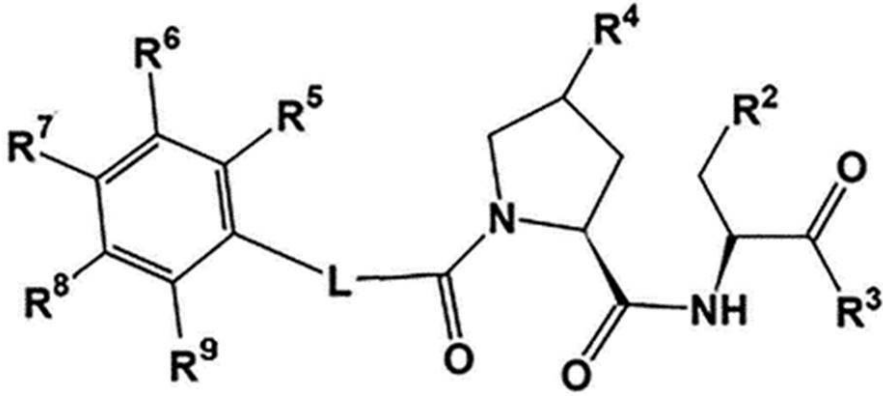
つは任意選択的に (optionally) ヒドロキシルである)
によって表される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 1 の前記化合物が式 3 ~ 式 6 :

【化 3】

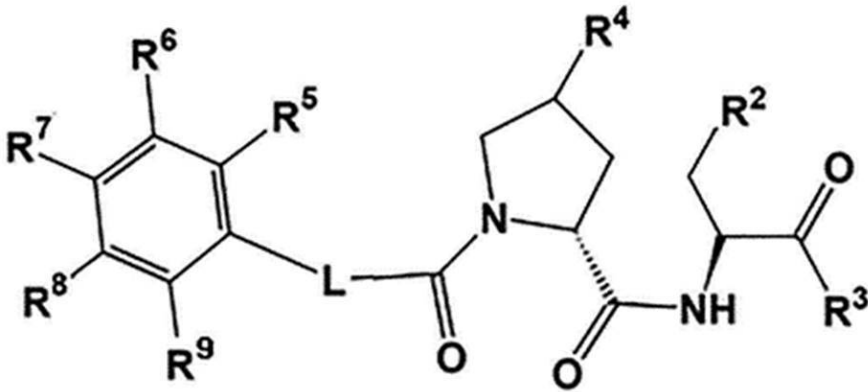
[式 3]



10

【化 4】

[式 4]

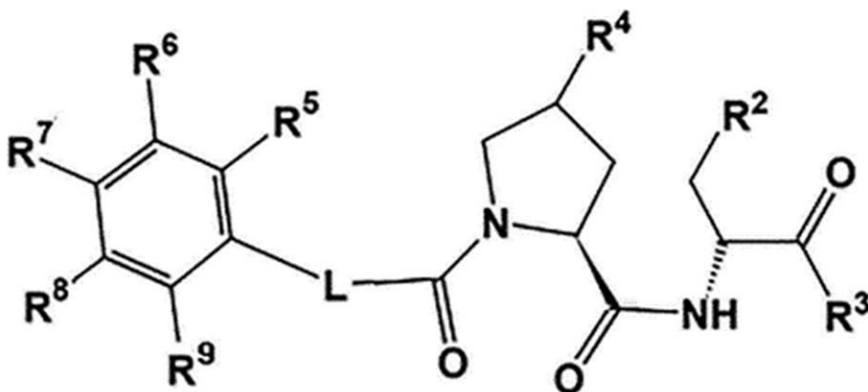


20

30

【化 5】

[式 5]

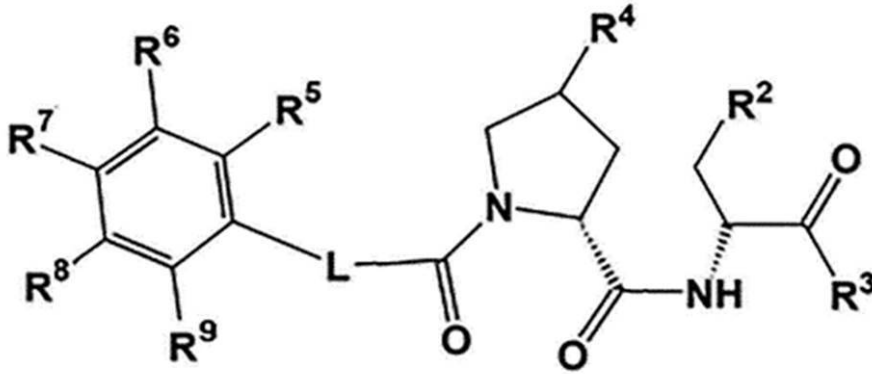


40

50

【化 6】

[式 6]



10

(式中、 $R^2 \sim R^9$ 及び L は、請求項 1 に定義される通りであり、 $R^5 \sim R^9$ は、互いに同じであるか又は異なり、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_5$ アルキルオキシ及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、但し、 $R^5 \sim R^9$ の少なくとも 1 つは任意選択的に (optionally) ヒドロキシルである) のいずれか 1 つによって表される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4】

R^2 がイミダゾリルである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^3 がアミノである、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

L が、直接結合、メチレン、及びエチレンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物。

30

【請求項 8】

前記化合物又はその薬学的に許容される塩が、胸腺間質リンホポエチン (TSLP)、インターロイキン (IL) 又は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の発現を阻害する、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、接触性皮膚炎、及び皮膚掻痒症からなる群から選択される呼吸器疾患又は皮膚状態の予防及び治療用である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、リンカーとしてピロリジン部分 (pyrrolidine moiety) を含む化合物の存在により、アトピー及び乾癬などの皮膚疾患又は喘息などの気管支疾患を予防又は治療することが可能な組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、アトピー性皮膚炎及び乾癬などの皮膚疾患が社会問題となっている。特に、アトピー性皮膚炎は、根本的に治療することが困難であり、多くの場合、その非常に多数の原因により喘息にまで及ぶ。これらの皮膚疾患に伴う耐えられない痒み (皮膚掻痒症) は、

50

搔破回数を増加させ、症状のさらなる悪化につながる。すなわち、これらの皮膚疾患の症状は、痒みを制御するだけで大いに緩和することができる。そのため、痒みの制御を目的とした多くの研究が現在進められている。

【 0 0 0 3 】

肥満細胞から分泌されるヒスタミンは、痒みの主な原因であることが分かっている。近年、ケラチノサイトから分泌されるサイトカインも痒みを引き起こすことが知られている。サイトカインは、ケラチノサイトから分泌される胸腺間質リンポエチン (T S L P) と関連し、皮下感覚神経を刺激して痒みを引き起こす。

【 0 0 0 4 】

皮膚疾患に伴う痒み及び炎症を治療するために、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤 (コルチゾール、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンの注射及び軟膏)、及び保湿剤などの様々な薬剤が開発されている。しかしながら、これらの治療剤はあまり効果的ではない。特に、ステロイドは毛細血管を拡張させ、皮膚層を薄くし (萎縮)、より重度の過敏反応をもたらす。さらに、ステロイドの使用を中止すると、ステロイドリバウンドと呼ばれるより重度のアトピー状態を引き起こす。

【 0 0 0 5 】

デュピルマブは、 I L - 4 / I L - 1 3 受容体である I L - 4 R に対する抗体からなり、近年、治療剤として開発及び使用されている。しかしながら、デュピルマブは高価であり、すべての患者において有効性を示すわけではなく、患者の 3 0 % において有害反応を引き起こすことが報告されている。

【 0 0 0 6 】

したがって、より経済的かつ安全な皮膚疾患用治療剤の開発が必要とされている。

【 0 0 0 7 】

(先行技術特許文献 1) 韓国特許第 1 0 - 1 3 0 2 2 2 2 号明細書

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、経済的かつ安全であり、皮膚疾患の予防又は治療に有効性を示す、リンカーとしてピロリジン部分 (pyrrolidine moiety) を含む化合物を提供することを意図する。

【 0 0 0 9 】

本発明はまた、この化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物を提供することを意図する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様は、式 1 :

10

20

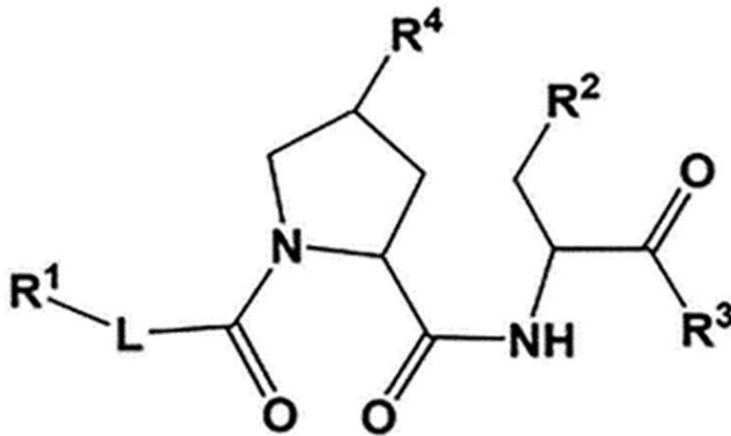
30

40

50

【化 1】

[式 1]



10

(式中、Lは、直接結合及びC₁~C₅アルキレンからなる群から選択され、R¹は、C₆~C₁₈アリールであり、R²は、C₂~C₁₈ヘテロアリールであり、R³は、ヒドロキシル、ヒドロキシアミノ、アミノ、C₁~C₁₀モノアルキル、及びC₁~C₁₀ジアルキルアミノからなる群から選択され、R⁴は、水素、ヒドロキシル、及びC₁~C₁₀アルキルからなる群から選択され、但し、R¹としてのアリール、R²としてのヘテロアリール、R³としてのモノアルキル又はジアルキルアミノ、及びR⁴としてのアルキルは、それぞれ独立して、非置換であるか、又はヒドロキシル、アミノ、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₁₀アルキルオキシ、及びC₆~C₁₈アリールからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基で置換されている)

20

によって表される化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

本発明はまた、この化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物を提供する。

30

【発明の効果】

【0012】

本発明の化合物は、リンカーとしてピロリジン部分(pyrrolidine moiety)を含み、アトピー性皮膚炎及び乾癬などの皮膚疾患を引き起こす主要な炎症性サイトカイン因子(例えば、胸腺間質リンホポエチン(TSLP)、インターロイキン(IL)、及び顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF))の発現を効率的に低下させることを可能とする。

【0013】

本発明の組成物は、経済的かつ安全であり、化合物又はその薬学的に許容される塩の存在に起因して、皮膚疾患を効果的に予防又は治療することを可能とする。

【図面の簡単な説明】

40

【0014】

【図1】図1は、実施例1で合成した化合物のHPLC分析結果を示す。

【図2】図2は、実施例10で合成した化合物のHPLC分析結果を示す。

【図3】図3は、実施例18で合成した化合物のHPLC分析結果を示す。

【図4】図4は、実施例19で合成した化合物のHPLC分析結果を示す。

【図5】図5は、実施例15で合成した化合物のHPLC分析結果を示す。

【図6】図6は、実験例1で得られた結果を説明する参照画像である。

【図7】図7は、実験例2で得られた結果を説明する参照グラフである。

【図8】図8は、実験例3で得られた結果を説明する参照グラフである。

【図9】図9は、実験例4で得られた結果を説明する参照グラフである。

50

【図 10】図 10 は、実験例 4 で得られた結果を説明する参照グラフである。

【図 11】図 11 は、実験例 4 で得られた結果を説明する参照グラフである。

【図 12】図 12 は、実験例 4 で得られた結果を説明する参照グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される用語及び単語は、一般的意味及び辞書的意味を有すると解釈されるべきではなく、本発明者が最良の方法で発明を説明するために用語及び単語の概念を適切に定義することができるという原理を考慮して、本発明の技術的趣旨に対応する意味及び概念を有すると解釈されることを理解されたい。

【0016】

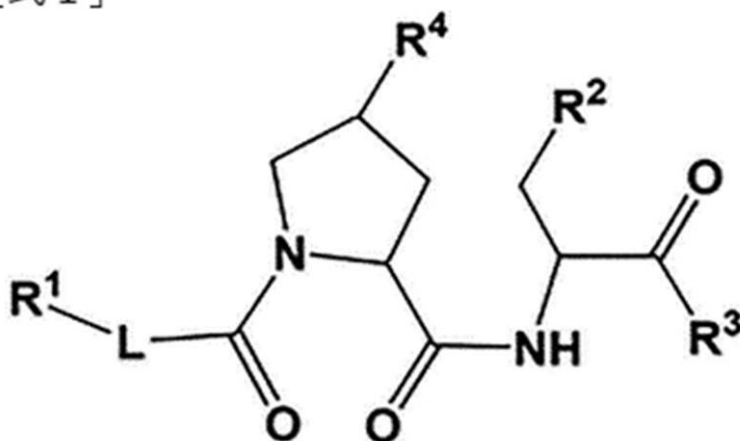
本発明者らは、呼吸器疾患又はアトピー性皮膚炎及び乾癬などの皮膚状態又は喘息などの気管支疾患を治療するための治療剤であって、ヒトに対して安全であり、経済的に提供することができる治療剤を開発するために、様々な化合物を合成し、多くの実験を行い、結果として、リンカーとしてピロリジン部分を含む化合物が、皮膚疾患を引き起こす炎症性サイトカイン因子の発現を阻害し得ることを見出した。本発明は、この知見に基づいて完成されたものである。本発明の詳細な説明は以下の通りである。

【0017】

本発明は、リンカーとしてピロリジン部分 (pyrrolidine moiety) を含む化合物であって、式 1 :

【化 2】

[式 1]



(式中、L は、直接結合及び C₁ ~ C₅ アルキレンからなる群から選択され、R¹ は、C₆ ~ C₁₈ アリールであり、R² は、C₂ ~ C₁₈ ヘテロアリールであり、R³ は、ヒドロキシル、ヒドロキシアミノ、アミノ、C₁ ~ C₁₀ モノアルキル、及び C₁ ~ C₁₀ ジアルキルアミノからなる群から選択され、R⁴ は、水素、ヒドロキシル、及び C₁ ~ C₁₀ アルキルからなる群から選択され、但し、R¹ としてのアリール、R² としてのヘテロアリール、R³ としてのモノアルキル又はジアルキルアミノ、及び R⁴ としてのアルキルの水素原子は、それぞれ独立して、非置換であるか、又はヒドロキシル、アミノ、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルキルオキシ、及び C₆ ~ C₁₈ アリールからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で置換されている)

によって表される化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0018】

詳細には、式 1 の化合物は、式 2 :

10

20

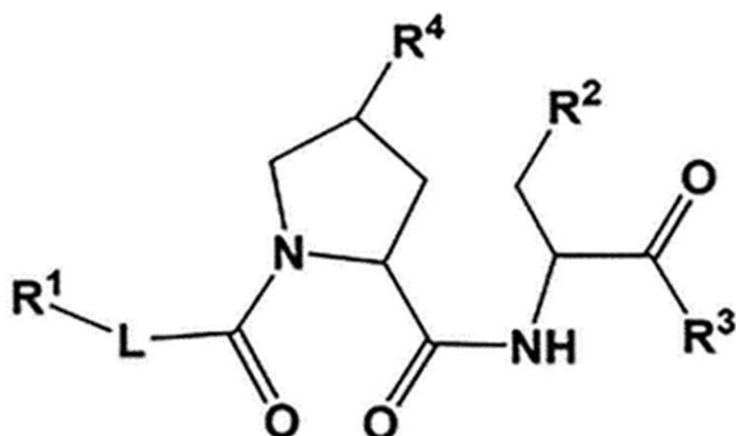
30

40

50

【化3】

[式2]



10

(式中、 $R^2 \sim R^4$ 及び L は式1で定義される通りであり、 $R^5 \sim R^9$ は互いに同じであるか又は異なり、水素、ヒドロキシル(-OH)、 $C_1 \sim C_5$ アルキルオキシ、及び $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、但し、 $R^5 \sim R^9$ の少なくとも1つは任意選択的に (optionally) ヒドロキシルである) によって表されてもよい。

20

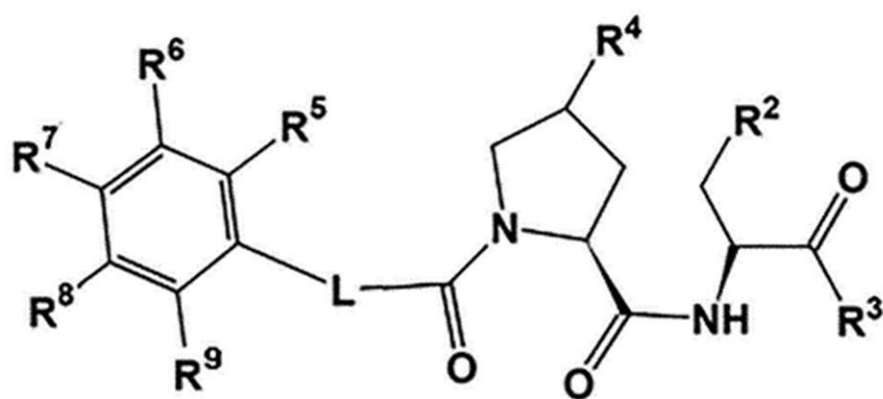
【0019】

詳細には、式2の化合物は、式3～式6：

【0020】

【化4】

[式3]



30

【0021】

(式中、 $R^2 \sim R^9$ 及び L は式2で定義される通りである)；

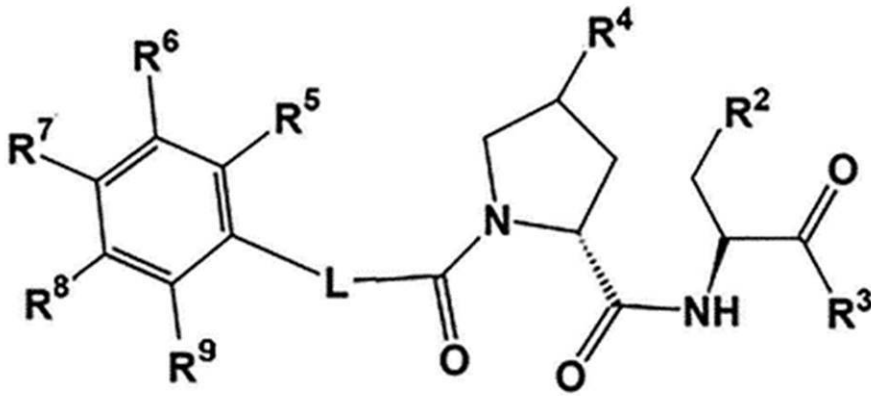
【0022】

40

50

【化5】

[式4]



10

【0023】

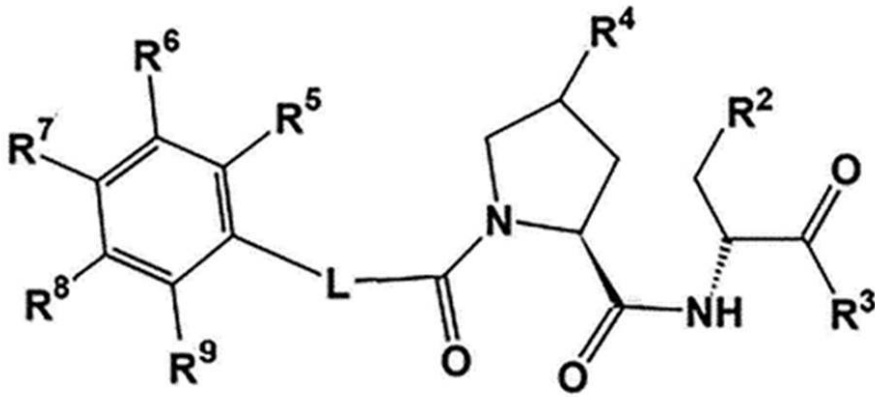
(式中、R² ~ R⁹ 及び L は式 2 で定義される通りである) ;

【0024】

【化6】

20

[式5]



30

【0025】

(式中、R² ~ R⁹ 及び L は式 2 で定義される通りである) ;

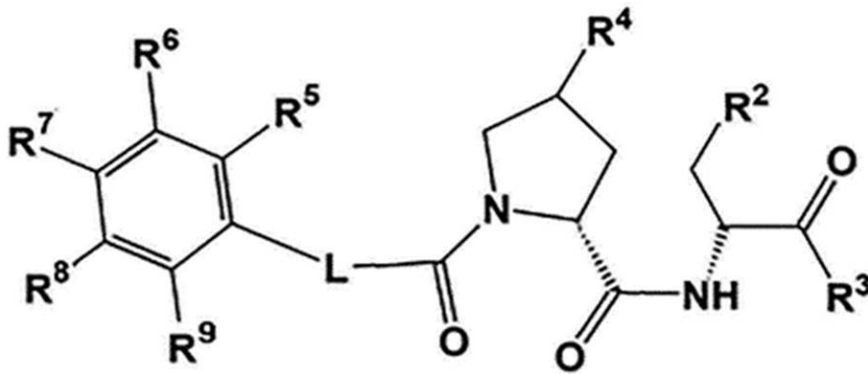
【0026】

40

50

【化7】

【式6】



10

【0027】

(式中、 $R^2 \sim R^9$ 及び L は式2で定義される通りである)
 のいずれか1つによって表されてもよい。

【0028】

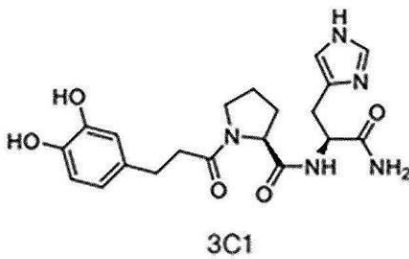
より詳細には、式1において、 R^2 はイミダゾリルであってもよく、 R^3 はヒドロキシル、ヒドロキシアミノ又はアミノであってもよい。 R^4 は水素又はヒドロキシルであってもよく、 $R^5 \sim R^9$ はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシル又はメトキシであってもよく、 L は直接結合、メチレン又はエチレンであってもよい。

20

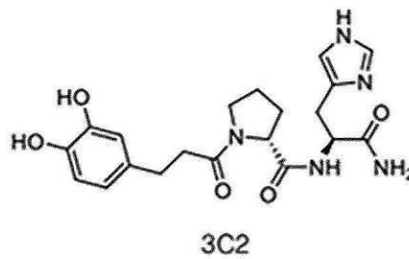
【0029】

式1の化合物は、以下の化合物からなる群から選択されてもよい。

【化8】

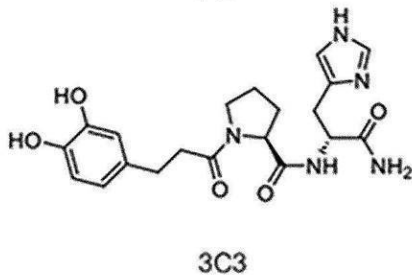


3C1

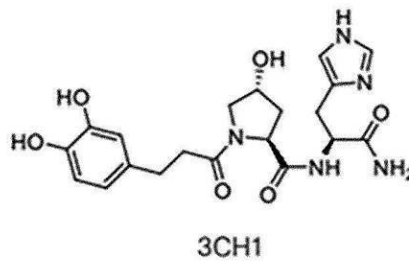


3C2

30

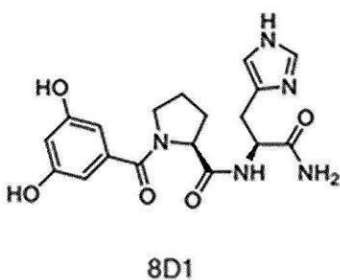


3C3

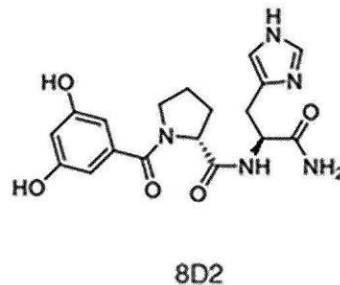


3CH1

40



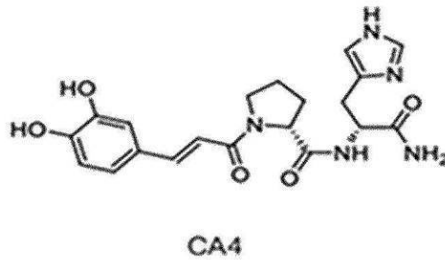
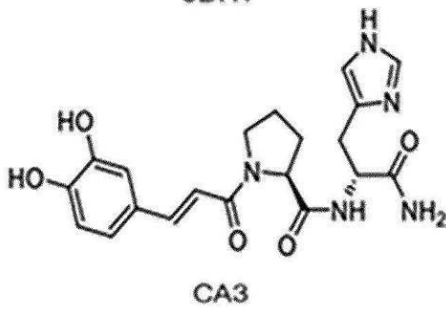
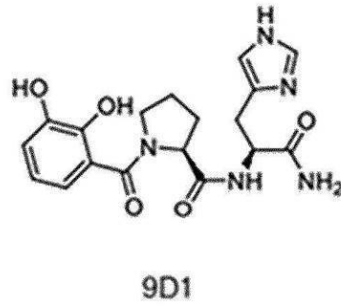
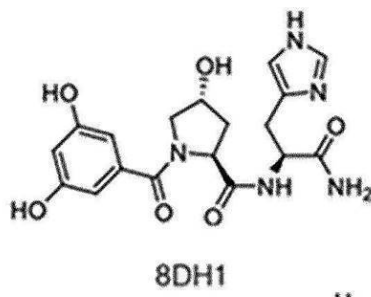
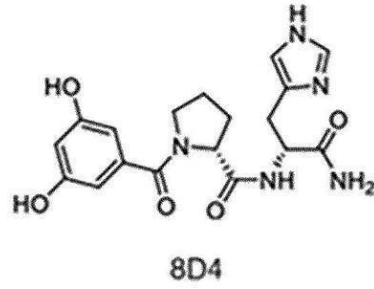
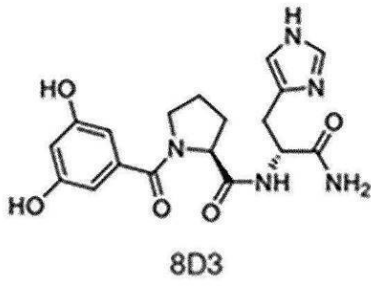
8D1



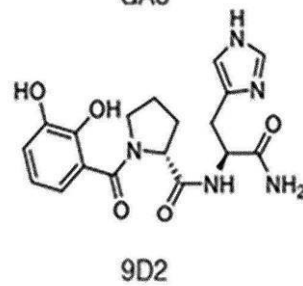
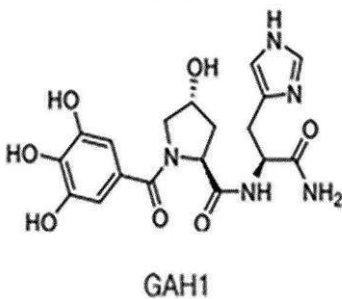
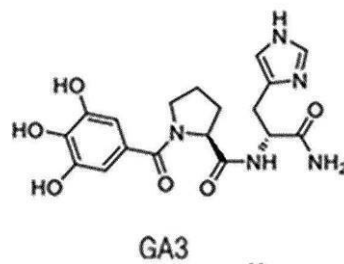
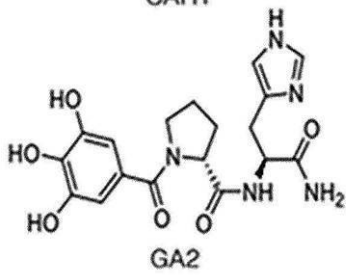
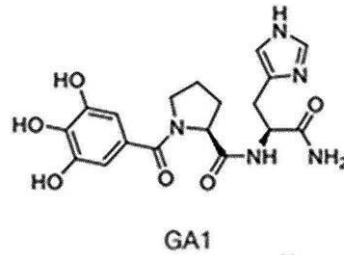
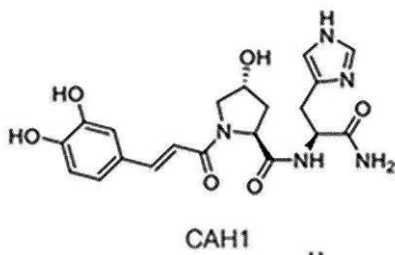
8D2

50

【化 9】



【化 10】



10

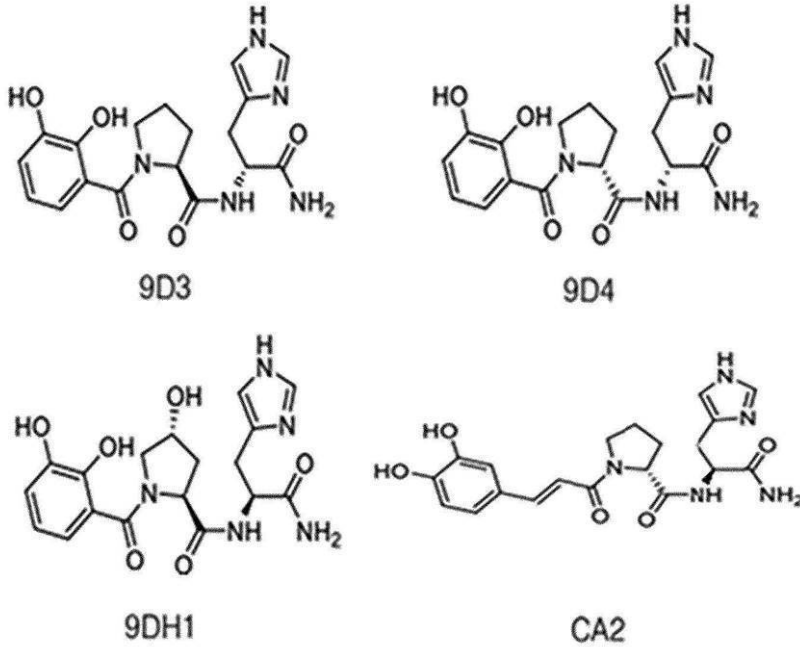
20

30

40

50

【化 1 1】



10

【0030】

上記化合物は、炎症性サイトカイン因子の発現に対するより効率的な制御を可能にする。

20

【0031】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、二価の官能基を指す。このようなアルキレン基の具体例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、及びペンチレンが挙げられる。

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖状、分岐状又は環状の官能基を指す。このようなアルキル基の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、及びデシルが挙げられる。

30

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルキルオキシ」という用語は、一価の官能基を指す。このようなアルキルオキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシが挙げられる。

【0034】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、一価の官能基を指す。このようなアリール基の具体例としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、トリフェニル、アントリル、フェナントリル、及びインデニルが挙げられる。

【0035】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びS原子などの1個又は複数のヘテロ原子を含有する一価の官能基を指す。このようなヘテロアリール基の具体例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリアジニルが挙げられる。

40

【0036】

上記の式において、

【化 1 2】



50

は、紙の平面から前方に突出する結合を意味しており、

【化 1 3】



は、紙の平面から後方に突出する結合を意味する。式中で別段の指定がない限り、「 - 」は、

【 0 0 3 7】

【化 1 4】



と

【化 1 5】



【 0 0 3 8】

の両方を含むことを意味する。

【 0 0 3 9】

本発明による式 1 の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で提供されてもよい。詳細には、式 1 の化合物は、薬学的に許容される遊離酸と酸付加塩を形成することができる。

【 0 0 4 0】

酸付加塩は、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって調製することができる。詳細には、酸付加塩は、式 1 の化合物を、メタノール、エタノール、アセトン、塩化メチレン又はアセトニトリルなどの有機溶媒に溶解させ、その溶液に有機酸又は無機酸を加え、沈殿物を濾取して、その沈殿物を乾燥させることによって調製することができる。有機溶媒及び過剰の酸を減圧下で留去した後、乾燥させて、有機溶媒から結晶化させてもよい。

【 0 0 4 1】

遊離酸は、有機酸であっても無機酸であってもよい。具体的には、無機酸は、塩酸、リン酸、硫酸、硝酸又は酒石酸であってもよく、有機酸は、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、プロピオン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、ガラクトロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸又はバニリン酸であってもよい。

【 0 0 4 2】

本発明による式 1 の化合物を調製するための方法に関して特に制限はない。化合物の生成効率及び純度を考慮すると、式 1 の化合物の調製には、C 末端アミノ基を有する樹脂を使用する固相ペプチド合成法を適用することができる。

【 0 0 4 3】

樹脂は、例えば、2-クロロトリチルクロリド樹脂、リンク (R i n k) アミドアミノメチル (A M) 樹脂、リンク (R i n k) アミド 4 - メチルベンズヒドリルアミン (M B H A) 樹脂又は 4 - メチルベンズヒドリルアミン (M B H A) 樹脂であってもよい。

【 0 0 4 4】

本発明による式 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、皮膚疾患を引き起こす炎症性サイトカイン因子の発現に対するその阻害効果により、皮膚疾患を予防又は治療するのに有効な組成物の有効成分として使用することができる。詳細には、式 1 におけるピロリジンリンカーの環状構造は、R¹としてR²に隣接する水酸基(具体的には、イミダゾリル基)を形成して、水酸基の安定性を高める。さらに、様々な三次元構造を有するD-及びL-立体異性体のライブラリー中の特定の構造は、炎症性サイトカイン因子の発現を

10

20

30

40

50

効率的に阻害し、それにより式 1 の化合物が抗酸化活性を示し、皮膚疾患を効果的に予防又は治療することを可能にする。皮膚疾患を予防又は治療するのに有効な組成物は、医薬組成物、化粧品組成物又は健康食品組成物であってもよい。

【 0 0 4 5 】

本発明は、式 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物における有効成分の含有量は、医薬組成物 1 0 0 重量部に対して、0 . 0 0 2 ~ 0 . 5 重量部、詳細には 0 . 0 1 ~ 0 . 4 重量部であってもよい。

【 0 0 4 6 】

本発明による医薬組成物の有効成分としての式 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩は、胸腺間質リンホポエチン (T S L P)、インターロイキン (I L) 又は顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F) の発現を阻害することができる。この能力は、本発明の医薬組成物を皮膚疾患の治療剤としての使用に適したものにする。皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、接触性皮膚炎、及び皮膚掻痒症からなる群から選択することができる。

10

【 0 0 4 7 】

本発明の医薬組成物は、皮膚疾患だけでなく、喘息などの気管支疾患に対しても予防有効性又は治療有効性を発揮することができる。

【 0 0 4 8 】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の少なくとも 1 つの担体又は賦形剤をさらに含んでもよい。

20

【 0 0 4 9 】

担体は、医薬組成物の剤型に応じて適宜選択されてもよい。具体的には、医薬組成物が経口投与を意図する場合、担体は、セルロース、ケイ酸カルシウム、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、デキストロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ゼラチン又はタルクであってもよい。あるいは、医薬組成物は、非経口投与を意図する場合がある。この場合、担体は、例えば、水、生理食塩水、グルコース水溶液、同様の糖水溶液、アルコール、グリコール、エーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステル又はグリセリドであってもよい。

【 0 0 5 0 】

賦形剤は、甘味料、結合剤、可溶化剤、溶解助剤、湿潤剤、乳化剤、等張剤、吸着剤、崩壊剤、酸化防止剤、防腐剤、滑沢剤、充填剤、香料 (flavoring agent)、及びそれらの混合物からなる群から選択され得る。適切な賦形剤の具体例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン、シリカ、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、水、エタノール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、塩化ナトリウム、及び塩化カルシウムが挙げられる。

30

【 0 0 5 1 】

本発明の医薬組成物は、丸剤、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、及びエアロゾル剤などの従来の経口調製物、又は外用剤、坐剤、及び滅菌注射用溶液などの非経口調製物に製剤化され得る。

40

【 0 0 5 2 】

ヒトに投与される本発明による医薬組成物の用量は、対象の一般的な健康状態、年齢、体重、及び性別又は組成物の剤形に応じて決定され得る。本発明の医薬組成物は、1 日 1 回投与されても、1 日数回に分けて投与されてもよい。

【 0 0 5 3 】

本発明の医薬組成物は、化粧品組成物であってもよい。この場合、化粧品組成物は、有効成分としての式 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩の存在により、皮膚疾患を予防するのに有効である。

50

【0054】

本発明の化粧品組成物における有効成分の含有量は、化粧品組成物100重量部に対して、0.001~0.5重量部、詳細には0.01~0.4重量部であってもよい。

【0055】

本発明の化粧品組成物は、当技術分野において通常使用される少なくとも1種の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤の例としては、精製水、酸化防止剤、安定剤、顔料、機能性添加剤、及びフレグランス (fragrance) が挙げられる。

【0056】

本発明の化粧品組成物は、従来調製物に製剤化されてもよい。調製物の具体例としては、溶液剤、懸濁剤、乳剤、ペースト剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、散剤、及びスプレー剤が挙げられる。

10

【0057】

本発明の医薬組成物は、健康食品組成物であってもよい。この場合、健康食品組成物は、有効成分としての式1の化合物又はその薬学的に許容される塩の存在により、皮膚疾患を予防するのに有効である。

【0058】

本発明の健康食品組成物は、当技術分野において通常使用される少なくとも1種の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤の例としては、香料、天然炭水化物、ミネラル (電解質)、香味剤 (flavorant)、着色剤、増粘剤、pH調整剤、安定剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、及び炭酸化剤が挙げられる。

20

【0059】

天然炭水化物は、例えば、グルコース、フルクトース、マルトース、スクロース、デキストリン、シクロデキストリン、キシリトール、ソルビトール、及びエリスリトールであってもよい。

【0060】

香料は、例えば、タウマチン、レバウジオシドA、グリチルリチン、サッカリン、及びアスパルテムであってもよい。

【0061】

本発明の健康食品組成物は、カプセル剤、錠剤、散剤、液剤、丸剤、ペースト剤、シロップ剤、ゲル剤、及びゼリー剤などの従来調製物に製剤化されてもよい。

30

【0062】

以下の例を参照して、本発明をより詳細に説明する。しかしながら、これらの例は例示を目的として提供されており、本発明の範囲を限定するためのものではない。本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、様々な修正及び変更が可能であることは、当業者には明らかであろう。

【0063】

[実施例1]

Fmoc-スベロールMBHA樹脂 (置換率: 0.48 mmol/g、0.2 mmol 規模) 417 mg が導入された反応容器に、ジメチルホルムアミド 5 ml を入れた。樹脂を5分間膨潤させた後、混合物を濾過し、そこに20%のピペリジン溶液 7 ml を加えた。反応を5分間進行させ、N末端保護基 (Fmoc-) を除去し、続いて濾過した。その後、ジメチルホルムアミド (3回、各洗浄につき1分間)、メタノール (1回、1分)、及びジメチルホルムアミド (3回、各洗浄につき1分間) を順次加え (各 7 ml)、樹脂を洗浄後、濾過した。次に、0.2 M の Fmoc-His (Trt) - OH 溶液 3 ml (0.6 mmol、3当量)、0.2 M の O-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HCTU) 溶液 3 ml (0.6 mmol、3当量)、及び 1.0 M ジイソプロピルエチルアミン溶液 3 ml (3.0 mmol、15当量) を樹脂に加えた。反応を、窒素ガスバブリング下、室温で1時間進行させた。得られた反応溶液を濾過して、反応が終了した樹脂1を得た。樹脂1をジメチルホルムアミド (3回、各洗浄につき1分間)、メタノール (1回、1

40

50

分)、及びジメチルホルムアミド(3回、各回1分間)で洗浄した。

【0064】

洗浄した樹脂1に20%のピペリジン溶液7mlを加えた。反応を5分間進行させてN末端保護基(Fmoc-)を除去し、続いて濾過及び洗浄した。次に、0.2MのFmoc-Pro-OH溶液3ml(0.6mmol、3当量)、0.2MのO-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HCTU)溶液3ml(0.6mmol、3当量)、及び1.0Mジイソプロピルエチルアミン溶液3ml(3.0mmol、15当量)を樹脂に加えた。反応を、窒素ガスバブリング下、室温で1時間進行させた。得られた反応溶液を濾過して、反応が終了した樹脂2を得た。樹脂2をジメチルホルムアミド(3回、各洗浄につき1分間)、メタノール(1回、1分)、及びジメチルホルムアミド(3回、各回1分間)で洗浄した。

10

【0065】

0.2Mの3,4-ジヒドロキシジヒドロ桂皮酸溶液3ml(0.6mmol、3当量)、0.2MのO-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HCTU)溶液3ml(0.6mmol、3当量)、及び1.0Mのジイソプロピルエチルアミン溶液3ml(3.0mmol、15当量)を洗浄した樹脂2に加えた。反応を、窒素ガスバブリング下、室温で1時間進行させた。得られた反応溶液を濾過して、反応が終了した樹脂3を得た。樹脂3をジメチルホルムアミド(3回、各洗浄につき1分間)、メタノール(1回、1分)、及びジメチルホルムアミド(3回、各回1分間)で洗浄した。

20

【0066】

洗浄した樹脂3を濾取し、再度ジクロロメタン(6回、各洗浄につき1分間)で洗浄し、窒素雰囲気下で3時間乾燥させて、式4で表される化合物が結合した樹脂4を得た。

【0067】

樹脂4を25mlのライブラチューブ(Libra Tube)に入れ、ジクロロメタン10mlを加えた。樹脂を3分間膨潤させた後、濾過した。次に、6mlの切断カクテル溶液(TFA:TIS:H₂O比(重量%)=95:2.5:2.5)を膨潤樹脂に加えた。反応を室温で3時間振盪させながら進行させた。得られた反応溶液を50mlのコニカルチューブに移し、チューブの50mlの印までジエチルエーテルを加えて沈殿物を得た。次に、コニカルチューブをボルテックスミキサーで30秒間振盪させた後、3000rpmで3分間遠心分離させた。次いで、上清を廃棄し、ジエチルエーテルを50mlの印まで加えた。得られた沈殿物を3回洗浄し、濾過し、真空デシケーター中で1時間乾燥させて、3C1で表される化合物31.7mgを粉末として得た(純度:98.6%、Mw:415.45g/mol、ESI-MS m/z:416.20[M+H])。

30

【0068】

3C1で表される化合物は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析した。結果を図1に示す。

【0069】

[実施例2~22]

反応物を表1に示すように変更したこと以外は、実施例1の手順を繰り返した。合成した化合物を動物試験に使用した。代表的な化合物のHPLC分析結果を図2~5に示す。

40

【0070】

【表 1】
表 1

番号	コード	反応物1	反応物2	反応物3	分子量 (g/mol)	純度 (%)
実施例1	3C1	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	3,4-ジヒドロキシジヒドロ桂皮酸溶液	415.45	98.6
実施例2	3C2	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	3,4-ジヒドロキシジヒドロ桂皮酸溶液	415.45	99.1
実施例3	3C3	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	3,4-ジヒドロキシジヒドロ桂皮酸溶液	415.45	98.6
実施例4	3CH1	Fmoc-His (Trt)-OH H	Fmoc-Hyp-OH 溶液	3,4-ジヒドロキシジヒドロ桂皮酸溶液	431.45	98.4
実施例5	8D1	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	98.4
実施例6	8D2	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	93.3
実施例7	8D3	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	96.6
実施例8	8D4	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	98.1
実施例9	8DH1	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-Hyp-OH 溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	403.4	98.7
実施例10	9D1	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	98.3
実施例11	CA3	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	カフェイン酸	413.43	96.9
実施例12	CA4	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	カフェイン酸	413.43	96.0
実施例13	CAH1	Fmoc-His (Trt)-OH H	Fmoc-Hyp-OH 溶液	カフェイン酸	429.43	95.1
実施例14	GA1	Fmoc-His (Trt)-OH H	Fmoc-Pro-OH 溶液	没食子酸溶液	403.4	97.9
実施例15	GA2	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	没食子酸溶液	403.4	95.5
実施例16	GA3	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	没食子酸溶液	403.4	96.4
実施例17	GAH1	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-Hyp-OH 溶液	没食子酸溶液	419.39	93.5
実施例18	9D2	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	99.5
実施例19	9D3	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-Pro-OH 溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	99.3
実施例20	9D4	Fmoc-D-His (Trt)-OH OH溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	387.4	99.4
実施例21	9DH1	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-Hyp-OH 溶液	2,3-ジヒドロキシ安息香酸溶液	403.4	96.2
実施例22	CA2	Fmoc-His (Trt)-OH H溶液	Fmoc-D-Pro-OH OH溶液	カフェイン酸	413.43	98.2

10

20

30

40

50

【0071】

[実験例1]

6週齢の雌BALB/Cマウスの腹壁を剃毛した後、剃毛した皮膚に0.15%の2,4-ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)100 μ Lを塗布して、アトピー性皮膚炎の症状を誘発させた。7日後、0.15%のDNFB100 μ Lを、16日が経過するまで3日ごとに背部の剃毛皮膚に塗布した。7日後、実施例1~22で合成した各化合物(100 μ M)を16日が経過するまで1日1回皮膚に塗布した。塗布終了後、雌マウスの皮膚の変化を観察した。結果を図6に示す。脱イオン水(DIW)、デキサメタゾン(DEX、0.1%)、及び対照としてのプロピオン酸フルチカゾン(FP、0.005%)を雌マウスの皮膚に塗布した。

【0072】

図6を参照して、実施例1~22で合成した本発明の化合物は、アトピー性皮膚炎において、陽性対照と同等以上に有効であることを確認した。

【0073】

[実験例2]

ヒトHaCaTケラチノサイトを、適切な湿度レベル及び5%のCO₂を維持しながら、10%のウシ胎仔血清(FBS)、100単位/mlのペニシリン、及び100µg/mlストレプトマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中37°Cで培養した。次に、細胞を12ウェルで継代培養し、培地を50ng/mlの腫瘍壊死因子(TNF)で処理して、TSLPの発現を誘導した。1時間後、実施例1~22で合成した各化合物(1µM)を培地に加え、続いてさらに1時間培養した。培養終了後、リアルタイムPCRを実施し、アトピー性皮膚炎を引き起こすTSLPの発現が増加しているか減少しているかを判定した。結果を図7に示す。脱イオン水(DIW)及びデキサメタゾン(DEX、200nM)を対照として使用した。

10

【0074】

リアルタイムPCRのために、RNAiso Plus(タカラバイオ株式会社、日本)を使用してRNAを抽出し、cDNA合成キット(タカラバイオ株式会社、日本)を使用してcDNAを合成した。合成したcDNA及びSybr greenキット(Enzygnomics、韓国)を使用して重合反応を行った。ここで、以下のプライマーを使用した: ヒトRPLP0フォワード, 5'-AGC CCA GAA CAC TGG TC T C-3'、リバーズ, 5'-ACT CAG GAT TTC AAT GGT GCC 20 -3'、ヒトTSLPフォワード, 5'-AAT CCA GAG CCT AAC CTT CAA TC-3'、リバーズ, 5'-GTA GCA TTT ATC TGA GTT TCC GAA TA-3'、マウスRPLP0フォワード, 5'-AGA TTC GGG ATA TGC TGT TGG C-3'、リバーズ, 5'-TCG GGT CCT A GA CCA GTG TTC-3'、マウスTSLPフォワード, 5'-AGC TTG TCT CCT GAA AAT CGA G-3'、リバーズ5'-AGG TTT GA T TCA GGC AGA TG TT-3'、マウスCSF2フォワード5'-AGG GTC TAC GGG GCA ATT TC-3'、リバーズ5'-TCA CAG T CC GTT TCC GGA GTT-3'、マウスIL-4フォワード, 5'-GGT CTC AAC CCC CAG CTA GT-3'、リバーズ, 5'-GCC GAT 30 GAT CTC TCT CAA GTG AT-3'、マウスIL-10フォワード, 5'-GCT CTT ACT GAC TGG CAT GAG-3'、リバーズ, 5'-C GC AGC TCT AGG AGC ATG TG-3'、マウスIL-13フォワード, 5'-CCT GGC TCT TGC TTG CCT T-3'、リバーズ, 5'-GGT CTT GTG TGA TGT TGC TCA-3'、マウスIL-17フォワード5'-GCT GAC CCC TAA GAA ACC CC-3'、リバーズ, 5'-GAA GCA GTT TGG GAC CCC TT-3'、マウスIL-22フォワード5'-ATG AGT TTT TCC CTT ATG GGG AC-3'、リバース5'-GAA GCA GTT TGG GAC CCC TT-3'、マウスIL-25フォワード, 5'-ACA GGG ACT TGA ATC GGG TC-3'、リバース5'-TGG TAA AGT GGG ACG GAG TTG-3'、マウスIL-31フォワード5'-TCA GCA GAC GAA TCA ATA CAG C-3'、リバーズ5'-TCG CTC AAC ACT TTG ACT TTC T-3'、マウスIL-33フォワード5'-GCT GCA GAA GGG AGA AAT CA C G-3'、リバーズ5'-GAG TTG GAA TAC TTC ATT CTA GGT CTC A-3'。

30

40

【0075】

図7を参照して、実施例1~22で合成した本発明の化合物の使用は、TSLP(TSLP mRNA)の発現を低下させることが確認され、本発明の化合物がアトピー性皮膚炎を引き起こすTSLPの発現を阻害することが裏付けられた。

50

【 0 0 7 6 】

[実験例 3]

実施例 3、15、及び18で合成した化合物の濃度を変更した以外は、実験例2の手順を繰り返して、この化合物が、アトピー性皮膚炎を引き起こすTSLPの発現を増加させるか減少させるかを判定した。結果を図8に示す。デキサメタゾン(DEX、10 μ M)を対照として使用した。

【 0 0 7 7 】

図8を参照して、本発明の化合物の使用は、濃度依存的にTSLP(TSLP mRNA)の発現を低下させることが確認された。

【 0 0 7 8 】

[実験例 4]

6週齢の雌BALB/Cマウスの腹壁を剃毛した後、剃毛した皮膚に0.15%の2,4-ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)100 μ Lを塗布して、アトピー性皮膚炎の症状を誘発させた。7日後、0.15%のDNFB 100 μ Lを、16日が経過するまで3日ごとに背部の剃毛皮膚に塗布した。7日後、実施例1~22で合成した各化合物(100 μ M)を16日が経過するまで1日1回皮膚に塗布した。塗布終了後、雌マウスの皮膚からRNAを抽出した。実験例2に記載のリアルタイムPCR法を使用して、アトピー性皮膚炎を引き起こす因子(遺伝子)の発現が増加しているか減少しているかを判定した。結果を図9~図12に示す。脱イオン水(DIW)、デキサメタゾン(DEX)、及び対照としてのプロピオン酸フルチカゾン(FP)を雌マウスの皮膚に塗布した。

【 0 0 7 9 】

図9~図12を参照して、実施例3、10、18、及び19で合成した本発明の化合物を使用すると、因子(遺伝子)の発現が低下することが確認され、本発明の化合物がアトピー性皮膚炎を引き起こす因子(遺伝子)の発現を阻害することが裏付けられた。

【 0 0 8 0 】

[実験例 3]

実施例 3、15、及び18で合成した化合物の濃度を変更した以外は、実験例2の手順を繰り返して、この化合物が、アトピー性皮膚炎を引き起こすTSLPの発現を増加させるか減少させるかを判定した。結果を図8に示す。デキサメタゾン(DEX、10 μ M)を対照として使用した。

【 0 0 8 1 】

図8を参照して、本発明の化合物の使用は、濃度依存的にTSLP(TSLP mRNA)の発現を低下させることが確認された。

【 0 0 8 2 】

[実験例 4]

6週齢の雌BALB/Cマウスの腹壁を剃毛した後、剃毛した皮膚に0.15%の2,4-ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)100 μ Lを塗布して、アトピー性皮膚炎の症状を誘発させた。7日後、0.15%のDNFB 100 μ Lを、16日が経過するまで3日ごとに背部の剃毛皮膚に塗布した。7日後、実施例1~22で合成した各化合物(100 μ M)を16日が経過するまで1日1回皮膚に塗布した。塗布終了後、雌マウスの皮膚からRNAを抽出した。実験例2に記載のリアルタイムPCR法を使用して、アトピー性皮膚炎を引き起こす因子(遺伝子)の発現が増加しているか減少しているかを判定した。結果を図9~図12に示す。脱イオン水(DIW)、デキサメタゾン(DEX)、及び対照としてのプロピオン酸フルチカゾン(FP)を雌マウスの皮膚に塗布した。

【 0 0 8 3 】

図9~図12を参照して、実施例3、10、18、及び19で合成した本発明の化合物を使用すると、因子(遺伝子)の発現が低下することが確認され、本発明の化合物がアトピー性皮膚炎を引き起こす因子(遺伝子)の発現を阻害することが裏付けられた。

10

20

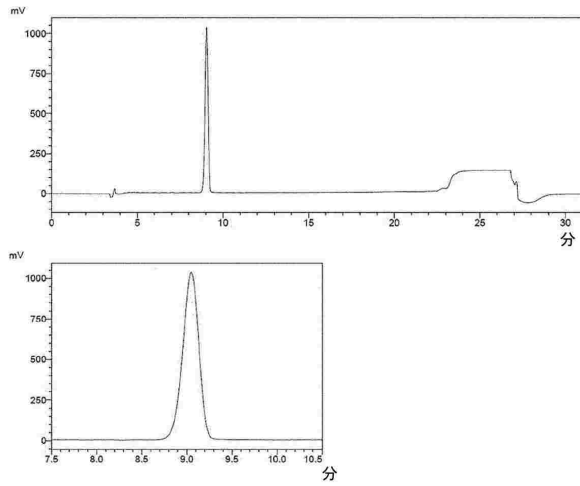
30

40

50

【 図 面 】

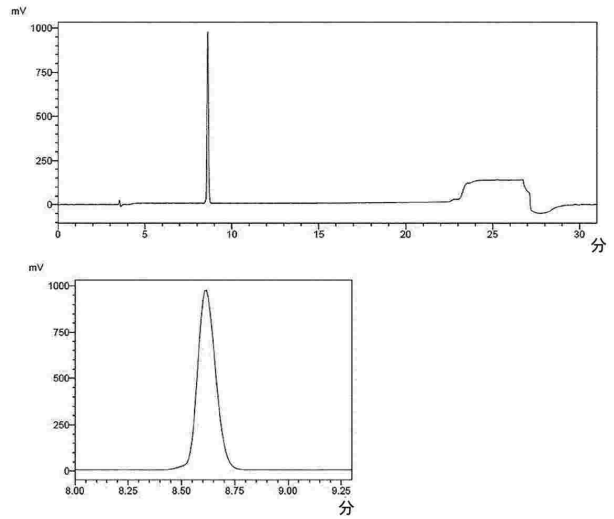
【 図 1 】



検出器Aチャンネル1 230nm

ピーク番号	保持時間	面積	面積%
1	7.728	26962	0.206
2	8.117	19102	0.146
3	8.441	14068	0.107
4	9.049	12926239	98.604
5	9.329	40261	0.307
6	9.610	19513	0.149
7	9.785	17301	0.132
8	10.241	13966	0.107
9	10.580	14040	0.107
10	10.986	17859	0.136
合計		13109309	100.000

【 図 2 】



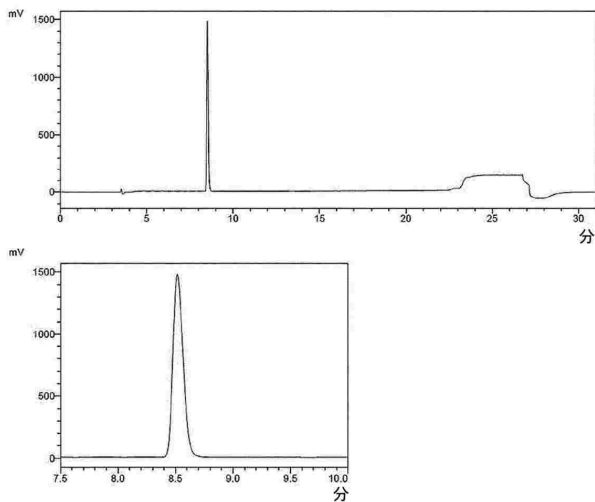
検出器Aチャンネル1 230nm

ピーク番号	保持時間	面積	面積%
1	8.129	7241	0.126
2	8.227	12650	0.219
3	8.513	67634	1.173
4	8.613	5672112	98.357
5	8.997	7228	0.125
合計		5766866	100.000

10

20

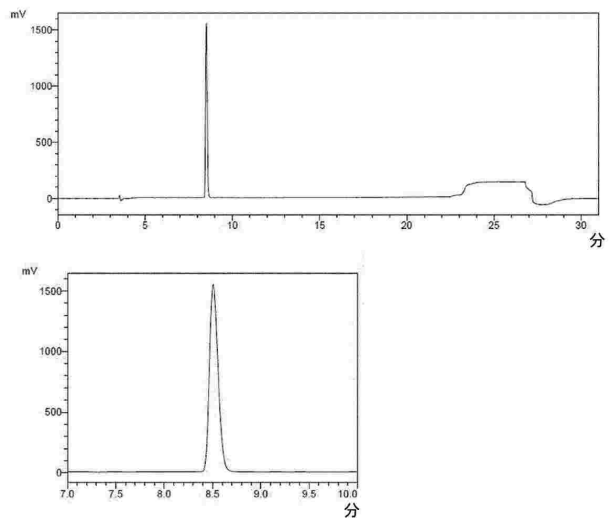
【 図 3 】



検出器Aチャンネル1 230nm

ピーク番号	保持時間	面積	面積%
1	8.229	22002	0.241
2	8.516	9087214	99.592
3	8.796	9896	0.108
4	9.120	5352	0.059
合計		9124463	100.000

【 図 4 】



検出器Aチャンネル1 230nm

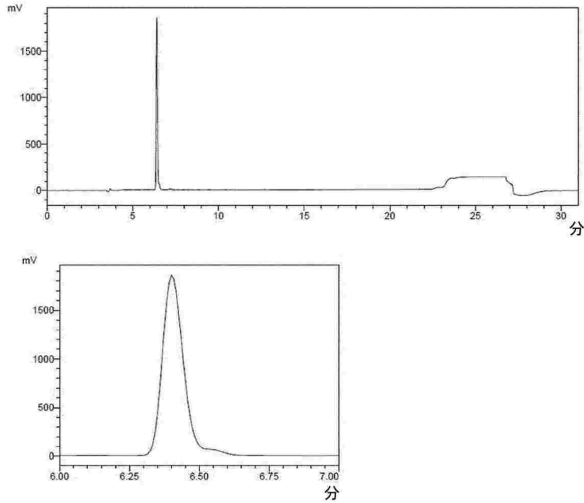
ピーク番号	保持時間	面積	面積%
1	7.796	13126	0.135
2	7.981	16193	0.167
3	8.371	21793	0.225
4	8.507	9634917	99.364
5	8.788	10557	0.109
合計		9696587	100.000

30

40

50

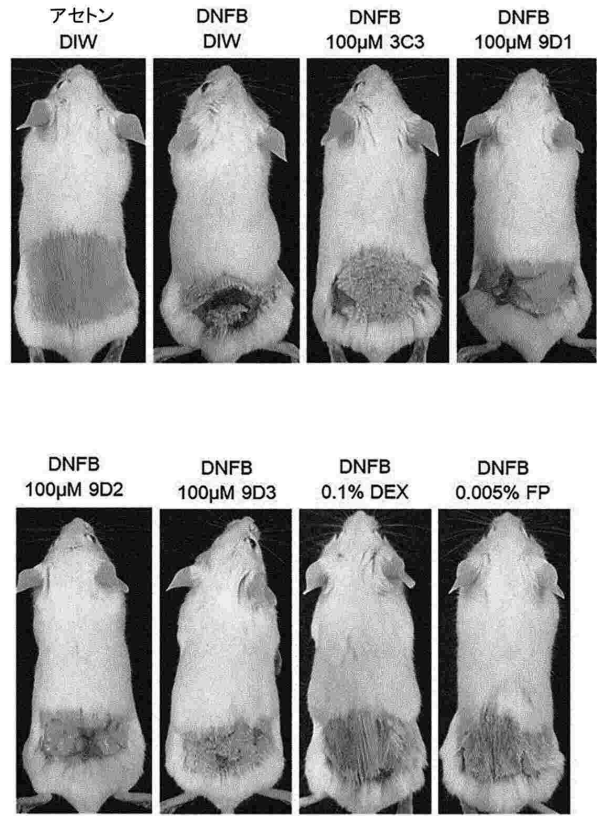
【 図 5 】



検出器Aチャンネル1 230nm

ピーク番号	保持時間	面積	面積%
1	6.021	5736	0.058
2	6.102	18679	0.189
3	6.279	5297	0.053
4	6.402	9744064	98.388
5	6.679	11958	0.121
6	6.779	5157	0.052
7	7.158	54270	0.548
8	7.228	52230	0.527
9	7.402	6368	0.064
合計		9903760	100.000

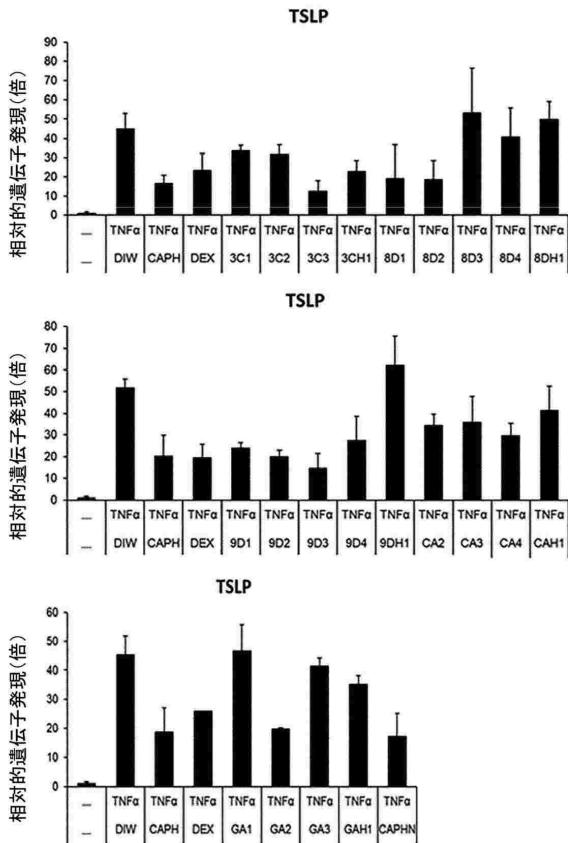
【 図 6 】



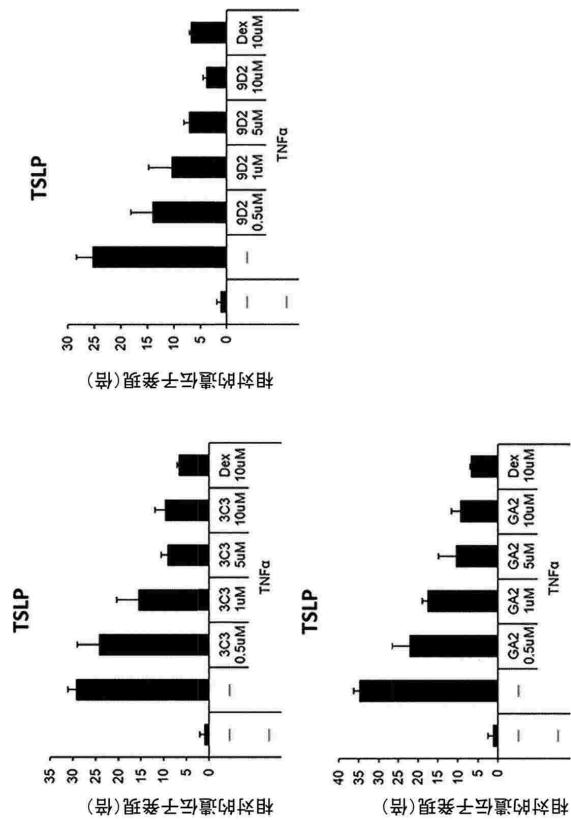
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】

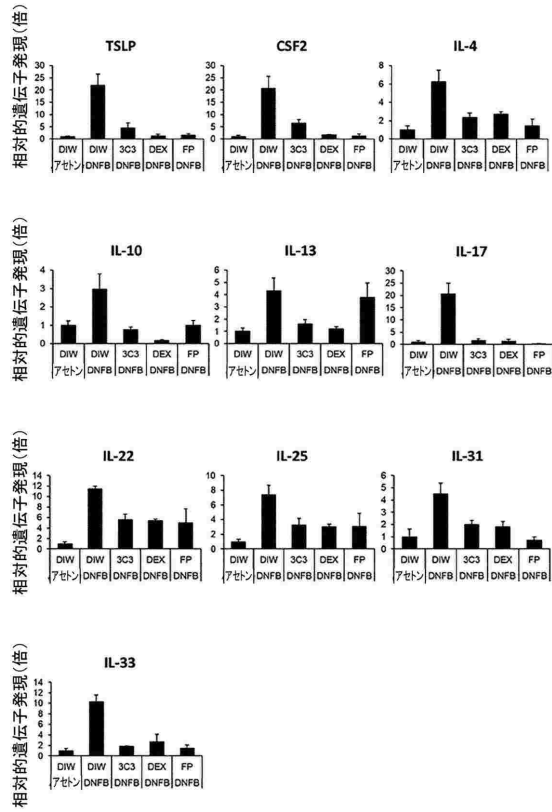


30

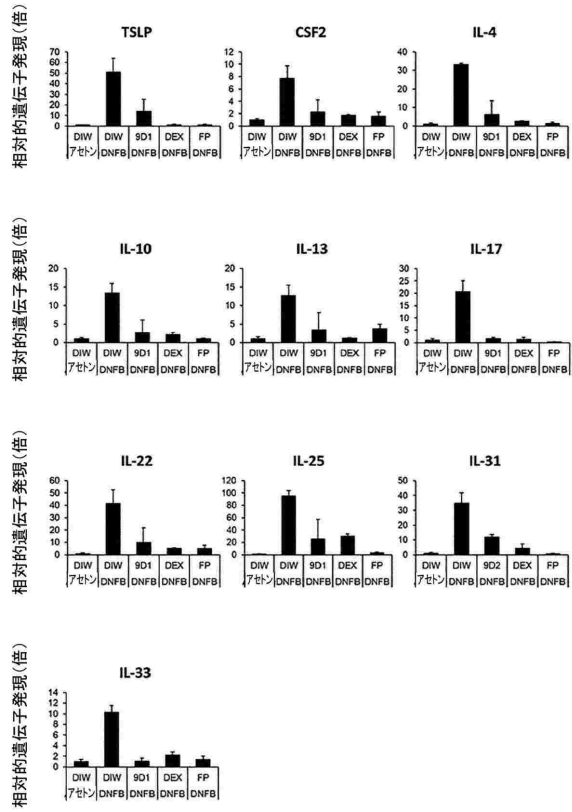
40

50

【 図 9 】



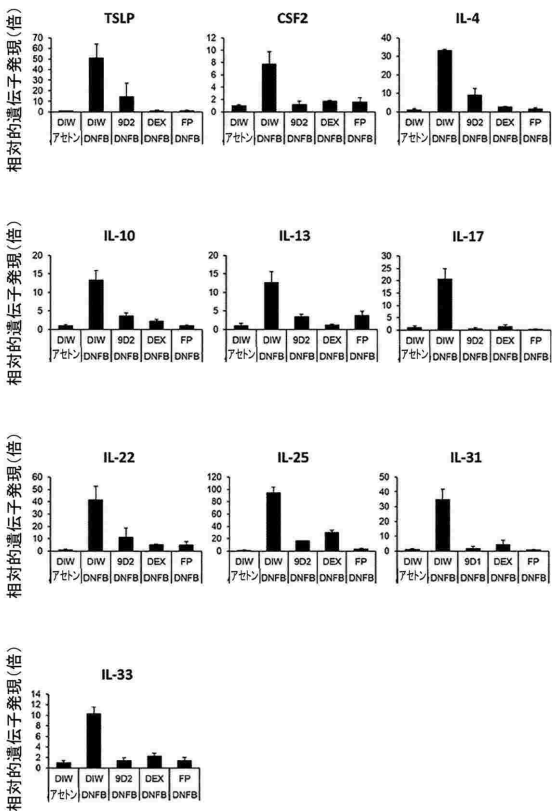
【 図 1 0 】



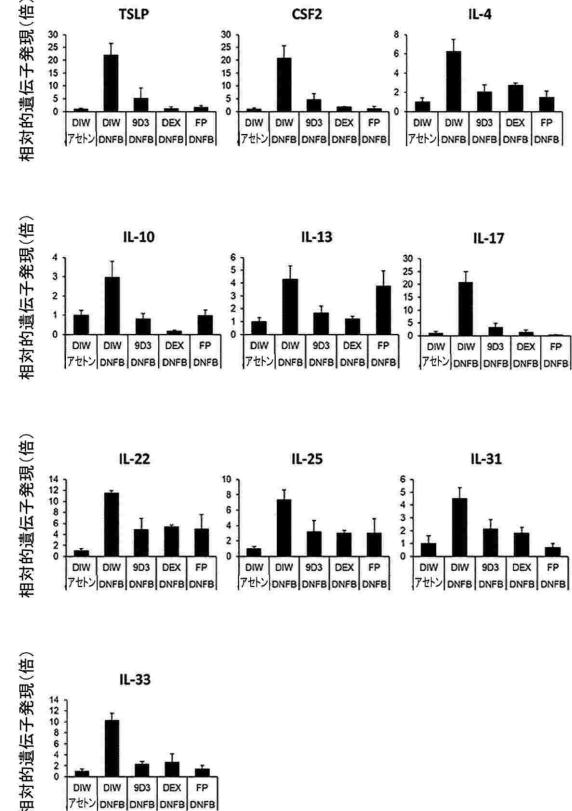
10

20

【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/005569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 207/16(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 17/04(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 207/16(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/40(2006.01); A61K 31/401(2006.01); A61K 31/402(2006.01); A61K 31/454(2006.01); A61K 38/06(2006.01); C07K 5/08(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), Google & keywords: 피롤리딘(pyrrolidine), 링커(linker), 피부질환(skin disease), 기관지 질환(bronchi disease)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2016-0052892 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 13 May 2016 (2016-05-13) See claims 1, 4 and 8; and paragraphs [0378] and [0379].	1-9
A	KR 10-1963559 B1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 28 March 2019 (2019-03-28) See entire document.	1-9
A	KR 10-2021-0040064 A (ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L.) 12 April 2021 (2021-04-12) See entire document.	1-9
A	KR 10-2017-0012413 A (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) 02 February 2017 (2017-02-02) See entire document.	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 15 July 2022		Date of mailing of the international search report 18 July 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2022/005569

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2016-0079907 A (EUROSCREEN S.A.) 06 July 2016 (2016-07-06) See entire document.	1-9
E	KR 10-2394875 B1 (BEAD TECH INC. et al.) 06 May 2022 (2022-05-06) See claims 1, 3, 7 and 8. *Published patent of a priority application of the present PCT application.	1-9

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/005569

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2016-0052892	A	13 May 2016	KR	10-1670317	B1	31 October 2016
KR	10-1963559	B1	28 March 2019	AU	2016-290963	A1	28 September 2017
				AU	2016-290963	B2	27 June 2019
				BR	112017022857	A2	17 July 2018
				CA	2980001	A1	12 January 2017
				CA	2980001	C	04 May 2021
				CL	2017002689	A1	20 April 2018
				CN	107531753	A	02 January 2018
				CO	2017010530	A2	05 January 2018
				DK	3265443	T3	09 March 2020
				EA	033342	B1	30 September 2019
				EA	201791945	A1	29 June 2018
				EP	3265443	A1	10 January 2018
				EP	3265443	A4	07 November 2018
				EP	3265443	B1	08 January 2020
				ES	2784703	T3	30 September 2020
				HK	1243078	A1	06 July 2018
				IL	254327	A	29 April 2021
				JP	2018-519244	A	19 July 2018
				JP	6692371	B2	13 May 2020
				KR	10-2017-0127000	A	20 November 2017
				MX	2017013335	A	06 June 2018
				NZ	735250	A	28 August 2020
				PH	12017501790	A1	02 April 2018
				PL	3265443	T3	29 June 2020
				PT	3265443	T	14 February 2020
				SA	517390034	B1	23 December 2021
				SG	11201707145	QA	30 October 2017
				UA	121890	C2	10 August 2020
				US	2017-0008924	A1	12 January 2017
				US	2018-0208625	A1	26 July 2018
				WO	2017-008033	A1	12 January 2017
				WO	2017-008033	A8	16 November 2017
KR	10-2021-0040064	A	12 April 2021	AU	2019-300449	A1	04 March 2021
				CA	3105786	A1	16 January 2020
				CN	112638871	A	09 April 2021
				EP	3820842	A1	19 May 2021
				JP	2021-524494	A	13 September 2021
				US	2021-0130290	A1	06 May 2021
				WO	2020-012305	A1	16 January 2020
KR	10-2017-0012413	A	02 February 2017	AU	2015-268505	A1	12 January 2017
				AU	2015-268505	B2	23 November 2017
				AU	2015-268505	C1	05 April 2018
				BR	112016027352	A2	15 August 2017
				BR	112016027352	A8	29 June 2021
				CA	2950072	A1	03 December 2015
				CA	2950072	C	26 March 2019
				CN	106458887	A	22 February 2017
				CN	106458887	B	30 October 2020
				CN	112194649	A	08 January 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/005569

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		DK 3150578 T3	18 January 2021
		EP 3150578 A1	05 April 2017
		EP 3150578 A4	06 December 2017
		EP 3150578 B1	14 October 2020
		ES 2841308 T3	08 July 2021
		HU E052714 T2	28 May 2021
		JP 6377736 B2	22 August 2018
		KR 10-1919680 B1	16 November 2018
		MX 2016015641 A	04 August 2017
		PH 12016502358 A1	13 February 2017
		PH 12016502358 B1	13 February 2017
		PL 3150578 T3	19 July 2021
		PT 3150578 T	18 January 2021
		RU 2016151381 A	26 June 2018
		RU 2016151381 A3	26 June 2018
		RU 2669938 C2	17 October 2018
		SG 11201609864 UA	29 December 2016
		TW 201625589 A	16 July 2016
		TW I669301 B	21 August 2019
		US 2017-0190697 A1	06 July 2017
		US 9981960 B2	29 May 2018
		WO 2015-182723 A1	03 December 2015
KR 10-2016-0079907 A	06 July 2016	AU 2014-356460 A1	19 May 2016
		AU 2014-356460 B2	16 January 2020
		CA 2929436 A1	04 June 2015
		CA 2929436 C	15 June 2021
		CN 105916500 A	31 August 2016
		DK 3074008 T3	21 October 2019
		EA 032271 B1	31 May 2019
		EA 032271 B9	30 August 2019
		EA 201690783 A1	31 August 2016
		EP 3074008 A1	05 October 2016
		EP 3074008 B1	04 September 2019
		EP 3610872 A1	19 February 2020
		ES 2755332 T3	22 April 2020
		HK 1224184 A1	18 August 2017
		JP 2017-503758 A	02 February 2017
		JP 2019-178152 A	17 October 2019
		JP 6854126 B2	07 April 2021
		KR 10-2259934 B1	03 June 2021
		MX 2016006975 A	12 October 2016
		US 2016-0303075 A1	20 October 2016
		US 9770435 B2	26 September 2017
		WO 2015-078949 A1	04 June 2015
KR 10-2394875 B1	06 May 2022	None	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2022/005569

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C07D 207/16(2006.01)i; A61K 31/40(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 17/04(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i

B. 조사된 분야
 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
 C07D 207/16(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 31/40(2006.01); A61K 31/401(2006.01); A61K 31/402(2006.01); A61K 31/454(2006.01); A61K 38/06(2006.01); C07K 5/08(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), 구글 & 키워드: 피롤리딘(pyrrolidine), 링커(linker), 피부질환(skin disease), 기관지 질환(bronchi disease)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2016-0052892 A (한국화학연구원 등) 2016.05.13 청구항 1, 4, 8; 단락 [0378], [0379]	1-9
A	KR 10-1963559 B1 (한국화학연구원 등) 2019.03.28 전체 문헌	1-9
A	KR 10-2021-0040064 A (로타팜 바이오테크 에스.알.엔) 2021.04.12 전체 문헌	1-9
A	KR 10-2017-0012413 A (미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션) 2017.02.02 전체 문헌	1-9
A	KR 10-2016-0079907 A (유로 스크린 에스.에이.) 2016.07.06 전체 문헌	1-9

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

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 "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: **2022년07월15일(15.07.2022)** 국제조사보고서 발송일: **2022년07월18일(18.07.2022)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소: **대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)**
 팩스 번호 +82-42-481-8578 심사관: **허주형**
 전화번호 +82-42-481-5373

서적 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2019년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2022/005569

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
E	KR 10-2394875 B1 (주식회사 비드테크 등) 2022.05.06 청구항 1, 3, 7, 8 *본 PCT 출원의 우선권 출원의 등록공보임	1-9

10

20

30

40

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/005569

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0052892 A	2016/05/13	KR 10-1670317 B1	2016/10/31
KR 10-1963559 B1	2019/03/28	AU 2016-290963 A1	2017/09/28
		AU 2016-290963 B2	2019/06/27
		BR 112017022857 A2	2018/07/17
		CA 2980001 A1	2017/01/12
		CA 2980001 C	2021/05/04
		CL 2017002689 A1	2018/04/20
		CN 107531753 A	2018/01/02
		CO 2017010530 A2	2018/01/05
		DK 3265443 T3	2020/03/09
		EA 033342 B1	2019/09/30
		EA 201791945 A1	2018/06/29
		EP 3265443 A1	2018/01/10
		EP 3265443 A4	2018/11/07
		EP 3265443 B1	2020/01/08
		ES 2784703 T3	2020/09/30
		HK 1243078 A1	2018/07/06
		IL 254327 A	2021/04/29
		JP 2018-519244 A	2018/07/19
		JP 6692371 B2	2020/05/13
		KR 10-2017-0127000 A	2017/11/20
		MX 2017013335 A	2018/06/06
		NZ 735250 A	2020/08/28
		PH 12017501790 A1	2018/04/02
		PL 3265443 T3	2020/06/29
		PT 3265443 T	2020/02/14
		SA 517390034 B1	2021/12/23
		SG 11201707145 QA	2017/10/30
		UA 121890 C2	2020/08/10
		US 2017-0008924 A1	2017/01/12
		US 2018-0208625 A1	2018/07/26
		WO 2017-008033 A1	2017/01/12
		WO 2017-008033 A8	2017/11/16
KR 10-2021-0040064 A	2021/04/12	AU 2019-300449 A1	2021/03/04
		CA 3105786 A1	2020/01/16
		CN 112638871 A	2021/04/09
		EP 3820842 A1	2021/05/19
		JP 2021-524494 A	2021/09/13
		US 2021-0130290 A1	2021/05/06
		WO 2020-012305 A1	2020/01/16
KR 10-2017-0012413 A	2017/02/02	AU 2015-268505 A1	2017/01/12
		AU 2015-268505 B2	2017/11/23
		AU 2015-268505 C1	2018/04/05
		BR 112016027352 A2	2017/08/15
		BR 112016027352 A8	2021/06/29
		CA 2950072 A1	2015/12/03
		CA 2950072 C	2019/03/26
		CN 106458887 A	2017/02/22
		CN 106458887 B	2020/10/30
		CN 112194649 A	2021/01/08

10

20

30

40

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2019년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2022/005569

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		DK 3150578 T3	2021/01/18
		EP 3150578 A1	2017/04/05
		EP 3150578 A4	2017/12/06
		EP 3150578 B1	2020/10/14
		ES 2841308 T3	2021/07/08
		HU E052714 T2	2021/05/28
		JP 6377736 B2	2018/08/22
		KR 10-1919680 B1	2018/11/16
		MX 2016015641 A	2017/08/04
		PH 12016502358 A1	2017/02/13
		PH 12016502358 B1	2017/02/13
		PL 3150578 T3	2021/07/19
		PT 3150578 T	2021/01/18
		RU 2016151381 A	2018/06/26
		RU 2016151381 A3	2018/06/26
		RU 2669938 C2	2018/10/17
		SG 11201609864 UA	2016/12/29
		TW 201625589 A	2016/07/16
		TW I669301 B	2019/08/21
		US 2017-0190697 A1	2017/07/06
		US 9981960 B2	2018/05/29
		WO 2015-182723 A1	2015/12/03
KR 10-2016-0079907 A	2016/07/06	AU 2014-356460 A1	2016/05/19
		AU 2014-356460 B2	2020/01/16
		CA 2929436 A1	2015/06/04
		CA 2929436 C	2021/06/15
		CN 105916500 A	2016/08/31
		DK 3074008 T3	2019/10/21
		EA 032271 B1	2019/05/31
		EA 032271 B9	2019/08/30
		EA 201690783 A1	2016/08/31
		EP 3074008 A1	2016/10/05
		EP 3074008 B1	2019/09/04
		EP 3610872 A1	2020/02/19
		ES 2755332 T3	2020/04/22
		HK 1224184 A1	2017/08/18
		JP 2017-503758 A	2017/02/02
		JP 2019-178152 A	2019/10/17
		JP 6854126 B2	2021/04/07
		KR 10-2259934 B1	2021/06/03
		MX 2016006975 A	2016/10/12
		US 2016-0303075 A1	2016/10/20
		US 9770435 B2	2017/09/26
		WO 2015-078949 A1	2015/06/04
KR 10-2394875 B1	2022/05/06	없음	

10

20

30

40

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2019년 7월)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 K 5/06 (2006.01)	C 0 7 K 5/06	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT, JM,JO, J
P,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,N
G,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

ン - ノ、 3 3 3、 1 0 トン 1 0 4 ホ

- (72)発明者 キム、ソク イン
大韓民国 1 6 9 5 1 キョンギ - ド ヨンイン - シ キフン - グ、フンドクチュンアン - ノ 1 0 5
ボン - ギル、 4 1、 1 1 0 4 トン 1 1 0 3 ホ
 - (72)発明者 チュ、ボン クン
大韓民国 0 2 7 8 6 ソウル ソンブク - クトルゴッイ - ロ 8 - ギル、 2 2、 1 0 4 トン 4 0 2 ホ
 - (72)発明者 チョン、ハ ヤン
大韓民国 0 4 7 2 6 ソウル ソンドン - グ クムホサン 8 - ギル、 5、 1 0 5 トン 1 2 0 2 ホ
 - (72)発明者 キム、ミョンコク
大韓民国 1 6 6 6 8 キョンギ - ド スウォン - シ クォンソン - グ、コクパンジョン - ロ、 1 5
8、 2 0 7 トン 7 0 2 ホ
- F ターム (参考) 4C084 AA02 AA03 BA01 BA14 CA59 NA14 ZA59 ZA89 ZB13
4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 EA20 FA10