(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-505229
(P2025-505229A)
(43)公表日　令和7年2月21日(2025.2.21)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*3/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	
Ｃ０７Ｄ	*207/16 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	207/16	

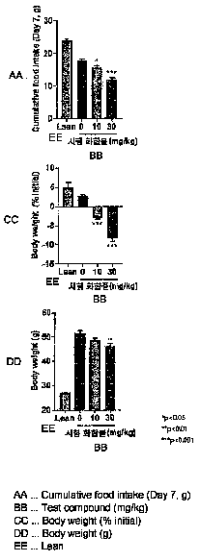
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全20頁）

(21)出願番号　特願2024-547302(P2024-547302)
(86)(22)出願日　令和5年2月7日(2023.2.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月7日(2024.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/KR2023/001712
(87)国際公開番号　WO2023/153762
(87)国際公開日　令和5年8月17日(2023.8.17)
(31)優先権主張番号　10-2022-0016377
(32)優先日　令和4年2月8日(2022.2.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

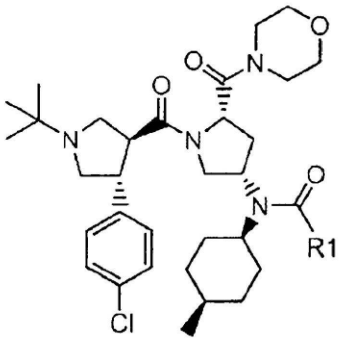
(71)出願人　500239823
エルジー・ケム・リミテッド
大韓民国　０７３３６　ソウル，ヨンドゥンポーグ，ヨイーデロ　１２８
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100122161
弁理士　渡部 崇
(72)発明者　ヒ・ドン・パク
大韓民国・ソウル・０７７９６・カンソーク・マゴクジュンアン・１０－ロ・３０・エルジー・サイエンス・パーク・イー８・ブロック
(72)発明者　ヒェ・キョン・ファン
大韓民国・ソウル・０７７９６・カンソ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　稀少遺伝性肥満症の予防または治療におけるメラノコルチン－４受容体アゴニストの使用

(57)【要約】
本発明は、メラノコルチン－４受容体（ＭＣ４Ｒ）経路に関連する稀少遺伝性肥満疾患、詳細には、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための化学式１の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

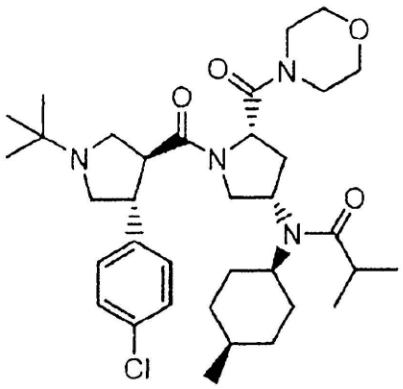


【特許請求の範囲】
【請求項１】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための薬剤であって、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記薬剤：
【化１】



［式１］

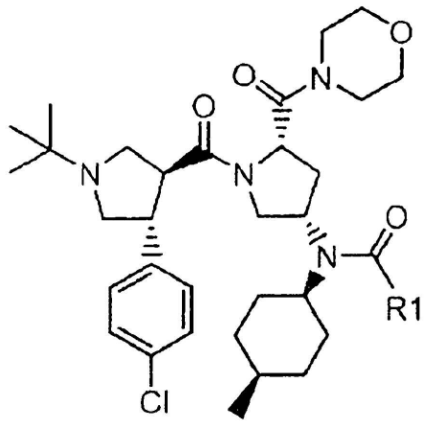
（式１中、Ｒ１はＣ～Ｃアルキルである）。
【請求項２】
前記式１の化合物が、下記の式２のＮ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミドであることを特徴とする、請求項１に記載の薬剤。
【化２】



［式２］

【請求項３】
前記薬学的に許容される塩が、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、及びヨウ化水素酸からなる群から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の薬剤。
【請求項４】
経口剤形であることを特徴とする、請求項１に記載の薬剤。
【請求項５】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための医薬組成物であって、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体とともに含む、前記医薬組成物。

【化３】



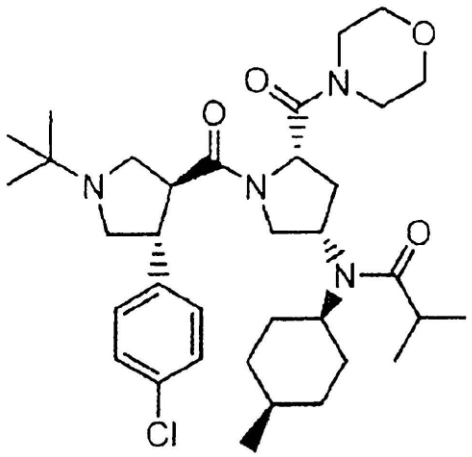
［式１］

（式１中、Ｒ１はＣ～Ｃアルキルである）。

【請求項６】

前記式１の化合物が、式２のＮ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミドであることを特徴とする、請求項５に記載の医薬組成物。

【化４】



［式２］

【請求項７】

前記薬学的に許容される塩が、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、及びヨウ化水素酸からなる群から選択されることを特徴とする、請求項５に記載の医薬組成物。

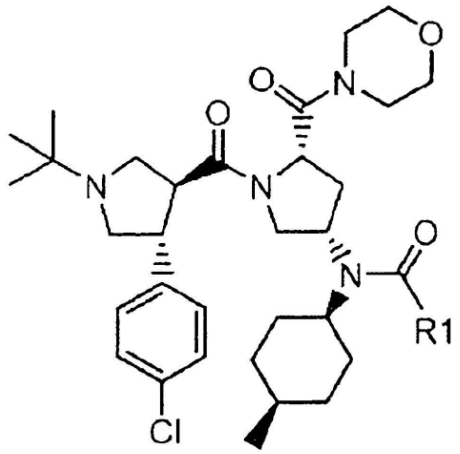
【請求項８】

経口剤形であることを特徴とする、請求項５に記載の薬剤。

【請求項９】

プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための薬剤の調製のための、式１の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用：

【化５】



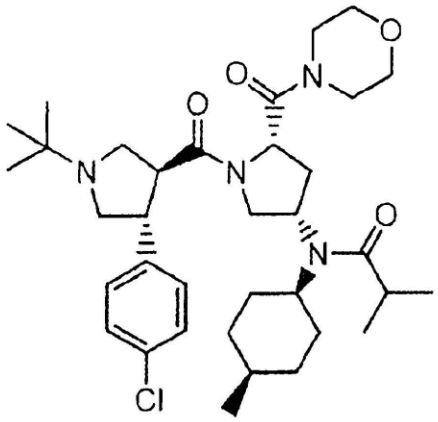
［式１］

（式１中、Ｒ１はＣ～Ｃアルキルである）。

【請求項１０】

前記式１の化合物が、式２のＮ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミドであることを特徴とする、請求項９に記載の使用。

【化６】



［式２］

【請求項１１】

前記薬学的に許容される塩が、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、及びヨウ化水素酸からなる群から選択されることを特徴とする、請求項９に記載の使用。

【請求項１２】

前記薬剤が経口製剤であることを特徴とする、請求項９に記載の使用。

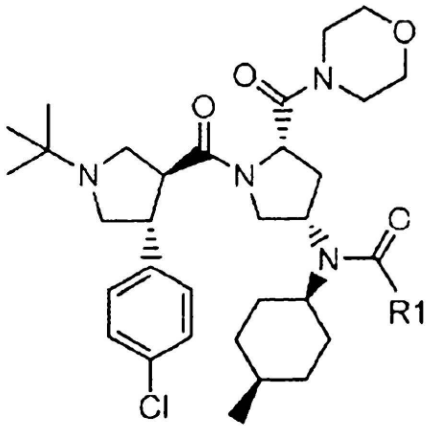
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、メラノコルチン－４受容体（ＭＣ４Ｒ）経路に関連する稀少遺伝性肥満疾患、詳細には、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療する目的での式１の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する：

【化１】
［式１］



（式１中、Ｒ１はＣ$_2$～Ｃ$_5$アルキルである）。

【背景技術】

【０００２】

メラノコルチン受容体（ＭＣＲ）は、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）の一種であり、Ｇタンパク質の主な役割は、セカンドメッセンジャーを活性化して、シグナル伝達を介した多くの生理的刺激に対する細胞応答を調節することである。現在までに５種類のメラノコルチン受容体が特定されている。ＭＣ１Ｒは、メラノサイト及びマクロファージに発現しており、メラノサイトでは、メラニン色素を調節することによって皮膚及び毛髪の色を決定する。ＭＣ２Ｒは、副腎及び脂肪組織に発現しており、副腎における副腎皮質刺激ホルモンによる副腎皮質ホルモン分泌の調節におけるその媒介機能は周知である。ＭＣ３Ｒ、ＭＣ４Ｒ、及びＭＣ５Ｒは、脳及び神経末端に発現し、メラノコルチンペプチドの中枢神経作用を媒介すると考えられ、行動、学習、記憶、食欲、ならびにニューロンの発達及び再生に対する影響として現れる。現在までに、ＭＣ３Ｒは勃起不全及び炎症反応に関与することが知られており、ＭＣ４Ｒは肥満及び糖尿病に関与することが知られており、それぞれの受容体の特異性に関する研究が活発に行われている（ＭａｃＮｅｉｌＤＪ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ． ２００２，４５０，９３）。その結果、活動性肥満のヒトでの遺伝子研究では、ＭＣ４Ｒが深く関与していることが示され、ＭＣ４Ｒを除去した遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス）は過食によって肥満を発症することが示されており、この受容体が食欲調節における重要な役割を果たしていることが示されている（（Ｌｕ Ｄ，Ｗｉｌｌａｒｄ Ｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ １９９４，３７１（６５００），７９９；Ｈｕｓｚａｒ Ｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ １９９７，８８（１），１３１；Ｈｉｎｎｅｙ Ａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ １９９０，８４（４），１４８３）。

【０００３】

これに対して、既存の肥満治療薬は、主に中枢神経系に作用する食欲抑制剤であり、それらのほとんどは、神経伝達物質の作用を調節する薬物（例えば、フェンテルミン、マジンドール、ロルカセリン、フルオキセチン、及びシブトラミン）である。しかしながら、これらの神経伝達物質モジュレーターは、多くのサブタイプ受容体を介して食欲抑制以外の様々な生理学的機能に広範な影響を及ぼす。したがって、上記の薬物の場合、各サブタイプに対する選択性を欠くという欠点があり、したがって、長期にわたって投与された場合、様々な副作用を生じる。これに対して、神経伝達物質ではなく神経ペプチドであるメラノコルチンアンタゴニストは、ＭＣ４Ｒ遺伝子ノックアウト（ＫＯ）マウスにおいてエ

ネルギー代謝以外の他の全ての機能が正常であるものとして、他の生理学的機能に影響を与えることなく、食欲抑制による体重減少を誘導することができるという利点を有する。

【発明の概要】

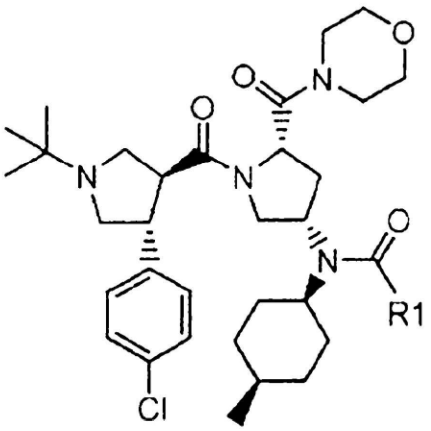
【０００４】

発明の課題

本発明は、メラノコルチン－４受容体（ＭＣ４Ｒ）経路に関連する稀少遺伝性肥満疾患、詳細には、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患の予防または治療に使用するための式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する：

【化２】

［式１］



（式１中、Ｒ１はＣ$_2$～Ｃ$_5$アルキルである）。

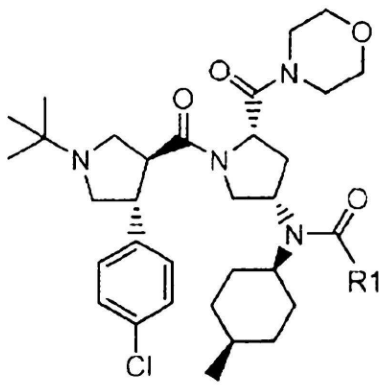
【０００５】

課題を解決するための手段

本発明は、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための薬剤であって、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、薬剤を提供する：

【化３】

［式１］



（式１中、Ｒ１はＣ$_2$～Ｃ$_5$アルキルである）。

【０００６】

本発明はまた、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための医薬組成物であって、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体とともに含む、医薬組成物も提供する。

【０００７】

さらに、本発明は、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療する方法であって、稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療を必要とする対象に、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【０００８】

本発明はまた、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を予防または治療するための式１の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【０００９】

以下、本発明をより詳細に説明する。

【００１０】

本発明の一態様によれば、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満を予防または治療するための薬剤であって、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、薬剤が提供される。

【００１１】

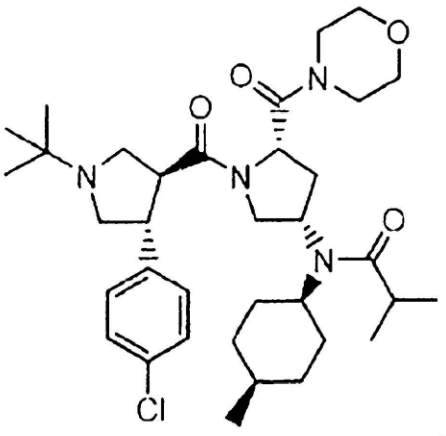
本発明の別の態様によれば、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満を予防または治療するための医薬組成物であって、治療有効量の式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体とともに含む、医薬組成物も提供される。

【００１２】

本発明による一実施形態では、式１の化合物は、下記の式２のＮ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミドである：

【化４】

［式２］



。

【００１３】

本発明による別の実施形態では、薬学的に許容される塩としては、これらに限定されるものではないが、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの無機酸；酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息

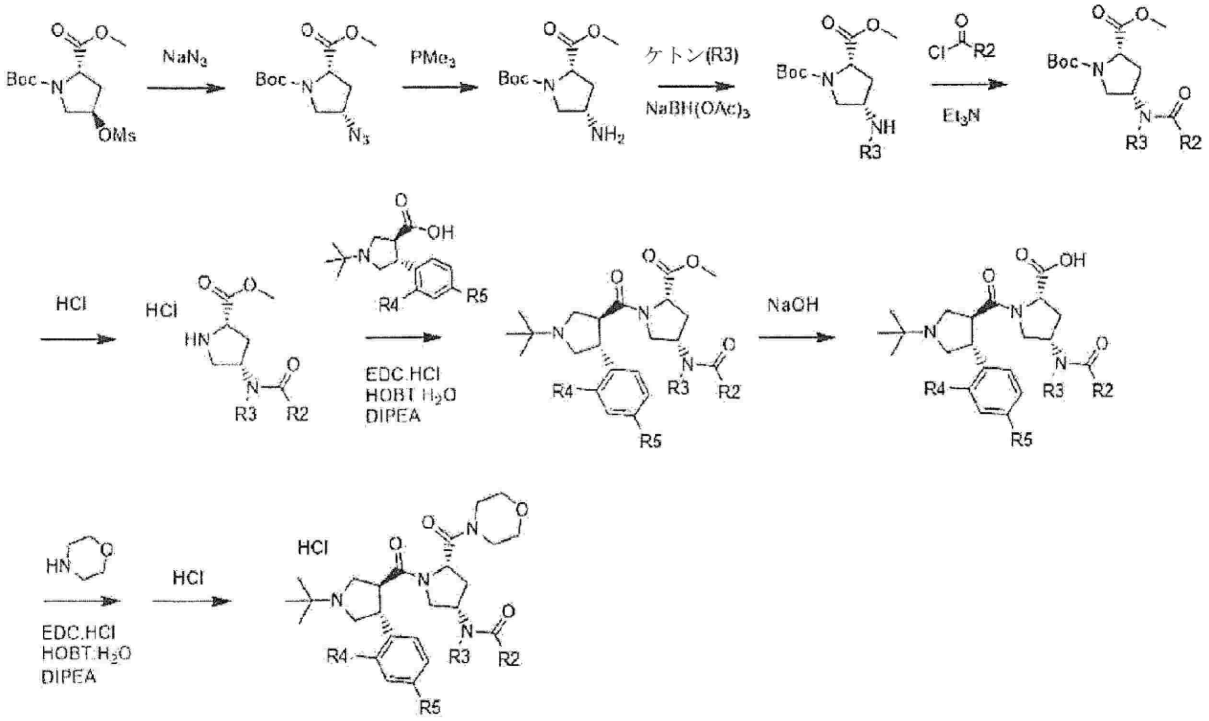
香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、またはナフタレンスルホン酸などのスルホン酸などのスルホン酸によって形成される酸付加塩が挙げられる。本発明による別の実施形態では、薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、及びヨウ化水素酸からなる群から選択することができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。

【００１４】

本発明による別の実施形態では、式１の化合物の塩酸塩は、以下のスキーム１に従って調製することができる。しかしながら、本発明に関連する当業者であれば、式１の構造に基づいて様々な方法によって式１の化合物を調製することができる。

［スキーム１］

【化５】



【００１５】

上記のスキーム１において、

Ｒ２は、Ｃ１～Ｃ５アルキルであり、

Ｒ３は、非置換、または１個または２個のＣ１～Ｃ５アルキルで置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキルであり、

Ｒ４及びＲ５は、それぞれ独立して、水素またはハロゲンである。

【００１６】

本発明によれば、式１の化合物は、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を効率的に予防または治療することができる。プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）は、２４１個のアミノ酸残基を有する前駆体ポリペプチドであり、下垂体前葉及び中葉で合成され、メラノサイト刺激ホルモン（ＭＳＨ）、エンドルフィン、及びコルチコトロフィンなどのいくつかのペプチドホルモンの前駆体として作用する。アルファ－ＭＳＨは、メラノコルチン－４受容体（ＭＣ４Ｒ）のリガンドとして、ＭＣ４Ｒの上流で作用し、それをコードするＰｏｍｃ遺伝子が欠損し、正常に発現しない場合、重度の早期発症型肥満を引き起こし得る。

【００１７】

本発明による別の実施形態では、個々の対象における「治療有効量」とは、上記に述べた薬理学的効果、すなわち、治療効果を得るうえで十分な量を意味し、化合物の量は、対

象の状態及びその重症度、投与方法、及び治療対象の年齢に依存するが、関連技術分野の当業者が自身の知識に基づいて決定することができる。

【００１８】

本発明による別の実施形態では、式１の化合物の治療有効投与量、例えば、成人を治療するのに必要な投与量は、一般的には、投与の頻度及び強度に応じて、約０．１～５００ｍｇ／日の範囲である。成人への筋肉内投与または静脈内投与の場合、単回用量に分割された約０．１～３００ｍｇ／日の総投与量で通常十分であるが、患者によってはより高い１日投与量が望ましい場合もある。

【００１９】

本発明における「医薬組成物」は、本発明による活性化合物以外に、担体、希釈剤、賦形剤などの他の化学成分を含み得る。したがって、医薬組成物は、必要に応じて、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの組み合わせを含み得る。医薬組成物は、化合物の生体への投与を容易にする。これらに限定されるものではないが、経口、注射、エアロゾル、非経口、及び局所投与を含む、化合物を投与するための様々な方法が存在する。

【００２０】

本明細書で使用する場合、「担体」とは、細胞または組織への化合物の導入を促進する化合物を意味する。例えば、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）は、生物の細胞または組織中への多くの有機化合物の導入を促進する一般的な担体である。

【００２１】

本明細書で使用する場合、「希釈剤」とは、対象化合物の生物学的に活性な形態を安定化するとともに、化合物を溶解する、水に希釈される化合物として定義される。緩衝液に溶解した塩は、当該技術分野で希釈剤として使用されている。一般的に使用される緩衝液はリン酸緩衝生理食塩水であり、ヒトの体液の塩形態を模倣したものである。緩衝塩は低濃度で溶液のｐＨを調節できることから、緩衝された希釈剤が化合物の生物活性を変化させることは稀である。

【００２２】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」とは、化合物の生物活性及び物理的特性を損なわない特性を意味する。

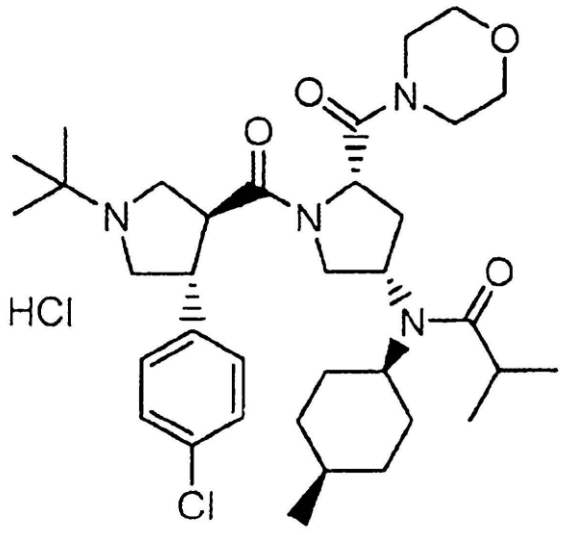
【００２３】

本発明において、化合物は、目的に応じて様々な医薬剤形に製剤化することができる。本発明に従って医薬組成物を調製する場合、活性成分、具体的には、式１の化合物またはその薬学的に許容される塩を、調製される製剤に応じて選択され得る様々な薬学的に許容される担体と混合する。例えば、本発明による医薬組成物は、目的に応じて注射用製剤、経口製剤などとして製剤化することができる。

【００２４】

本発明の化合物は、既知の医薬担体及び賦形剤を用いて既知の方法によって製剤化することができ、単位剤形または複数回用量容器で導入することができる。製剤の形態は、油性または水性媒体中の溶液、懸濁液、またはエマルションの形態であってよく、従来の分散剤、懸濁剤、または安定化剤を含有してもよい。製剤は、乾燥粉末の形態としてもよく、例えば、使用に先立って滅菌されたパイロジェンフリー水に溶かしてもよい。本発明の化合物はまた、カカオ脂または他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を使用して坐剤形態に製剤化することもできる。経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、及び錠剤であってよく、カプセル剤及び錠剤が特に有用である。錠剤及び丸剤は、好ましくは腸溶性コーティングを用いて調製される。固体剤形は、本発明の化合物を、例えば、スクロース、ラクトース、デンプンなどの１つ以上の不活性希釈剤、及び例えば、滑沢剤、崩壊剤、結合剤などの担体、例えばステアリン酸マグネシウムなどと混合することによって調製することができる。組成物はまた、例えば、ローション、軟膏、ゲル、クリーム、パッチ、またはスプレーなどの経皮剤形として製剤化することもできる。本発明による別の実施形態では、薬剤または医薬組成物は経口製剤とすることができる。

【００２５】
本明細書で使用する場合、「予防」とは、疾患に感染する可能性を低減またはなくすことを意味する。
【００２６】
本明細書で使用する場合、「治療」とは、疾患の症状を示す対象に使用される際に疾患の進行を停止、遅延、または緩和することを意味する。
【００２７】
発明の効果
本発明による薬剤または医薬組成物は、メラノコルチン－４受容体（ＭＣ４Ｒ）経路に関連する稀少遺伝性肥満疾患、詳細には、プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）欠損症に関連する稀少遺伝性肥満疾患を効率的に予防または治療することができる。
【図面の簡単な説明】
【００２８】
【図１】高脂肪食（ＨＦＤ）のＰＯＭＣヘテロ接合型欠損マウスモデルにおける抗肥満効果の結果を示すグラフである。
【図２】高脂肪食（ＨＦＤ）のＰＯＭＣホモ接合型欠損マウスモデルにおける抗肥満効果の結果を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
以下、本発明を実施例によってより詳細に説明する。しかしながら、これらの実施例は、あくまで例として１つ以上の実施形態を説明することを目的としたものであって、本発明の範囲はそれによって限定されない。
【００３０】
調製例：Ｎ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド塩酸塩の合成
【化６】



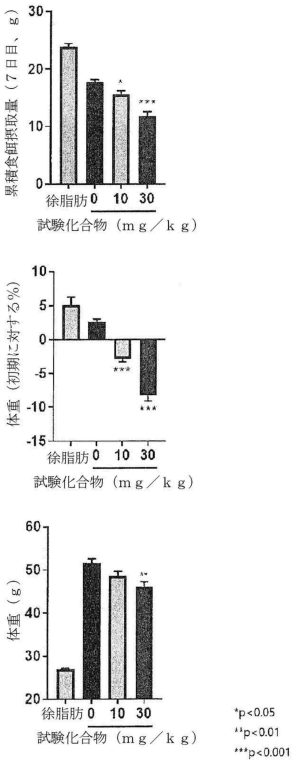
【００３１】
表題化合物を以下のステップＡ、Ｂ、Ｃ、及びＤにより得た。
【００３２】
ステップＡ：メチル （２Ｓ，４Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－４－（Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド）ピロリジン－２－カルボキシレートの調製

【００３３】
調製例１から得られたメチル （２Ｓ，４Ｓ）－４－（Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド）ピロリジン－２－カルボキシレート塩酸塩（２８．７ｇ、８２．７３ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボン酸（２４．５ｇ、８６．８７ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（２２．２ｇ、１１５．８３ｍｍｏｌ）、及び調製例２から得られた１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（１５．７ｇ、１１５．８３ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（４００ｍｌ）に溶かし、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン（７２．０ｍｌ、４１３．６６ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。室温で１６時間撹拌した後、反応溶媒を減圧下で濃縮して、０．５Ｎの水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を塩化ナトリウム水溶液及び水で２回洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾式濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物（４１．１９ｇ、８７％）を得た。
ＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ＝ ５７５ （Ｍ＋１）
【００３４】
ステップＢ：（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－４－（Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド）ピロリジン－２－カルボン酸の調製
【００３５】
上記ステップＡから得られたメチル（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－４－（Ｎ－（（１ｓ、４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド）ピロリジン－２－カルボキシレート（３９．４ｇ、６８．６２ｍｍｏｌ）をメタノール（４５０ｍｌ）に溶かした後、６Ｎの水酸化ナトリウム（５７．２ｍｌ、３４３．０９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１６時間撹拌し、６Ｎの塩酸でｐＨを約５に調整した後、反応溶液を減圧下で濃縮した。濃縮物をジクロロメタンに溶かし、不溶性固体を濾紙で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物（３８．４ｇ、９９％）を得、これを精製することなく次のステップで使用した。
ＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ＝ ５６１ （Ｍ＋１）
【００３６】
ステップＣ：Ｎ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミドの調製
【００３７】
上記ステップＢから得られた（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－４－（Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド）ピロリジン－２－カルボン酸（３８．４ｇ、６８．６０ｍｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（１８．４ｇ、９６．０４ｍｍｏｌ）、及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（１３．０ｇ、９６．０４ｍｍｏｌ）を、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）に溶かした後、モルホリン（５．９ｍｌ、６８．８０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ’－ジイソプロピルエチルアミン（５９．７ｍｌ、３４３．０２ｍｍｏｌ））をゆっくりと順次添加した。室温で１６時間撹拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、次いで０．５Ｎの水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を塩化ナトリウム水溶液及び水で２回洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して標題化合物（３７．０５ｇ、８６％）を得た。
ＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］ ＝ ６３０ （Ｍ＋１）

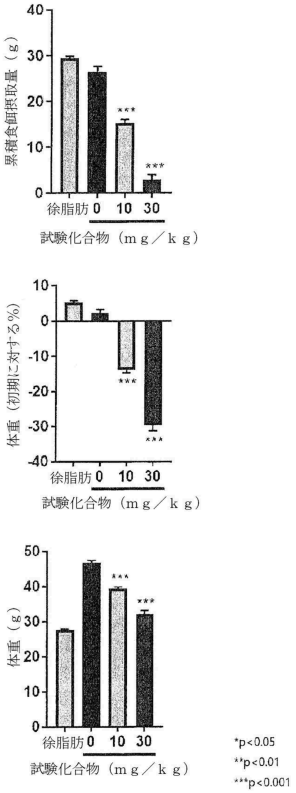
【００３８】
ステップＤ：Ｎ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド塩酸塩の調製
【００３９】
上記ステップＣから得られたＮ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド塩酸塩（５．０ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５０ｍｌ）に溶かした後、２Ｎの塩酸－酢酸エチル溶液（３．９７ｍｌ、１５．８９ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。室温で３０分間撹拌した後、反応溶媒を減圧下で濃縮した。得られた粗固体を、ヘキサン及びジエチルエーテルを使用したトリチュレーションにより精製して標題化合物を得た（５．２３ｇ、９９％）。
ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＝６３０（Ｍ＋１）
【００４０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ７．４９－７．４４（ｍ，４Ｈ），４．８３（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．４７（ｍ，１４Ｈ），３．０３－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６２（ｍ，５Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．２７（ｍ，３Ｈ），１．０６－１．０４（ｍ，９Ｈ）
【００４１】
実施例　Ｐｏｍｃノックアウトマウスモデル実験
【００４２】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）は、メラノコルチン－４受容体（ＭＣ４Ｒ）のリガンドであるアルファ－ＭＳＨの前駆体ポリペプチドであり、メラノコルチン－４受容体の上流で作用する。このプロオピオメラノコルチンタンパク質が適切に発現されていないＰＯＭＣノックアウトマウスは、遺伝性肥満疾患であるＰＯＭＣ欠損型肥満を反映するモデルであり、マウスは、食欲過剰及び重度肥満などの異常な代謝疾患関連表現型を示す。
【００４３】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）をコードするＰｏｍｃ遺伝子が正常に発現していないＰｏｍｃヘテロ接合型ノックアウトマウスに、６０ｋｃａｌ％の高脂肪食（６０ｋｃａｌ％の脂肪を含む食餌）を与えながら、調製例から得られたＮ－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（４－クロロフェニル）ピロリジン－３－カルボニル）－５－（モルホリン－４－カルボニル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（（１ｓ，４Ｒ）－４－メチルシクロヘキシル）イソブチルアミド塩酸塩（以下、「試験化合物」と称する）を１０ｍｇ／ｋｇまたは３０ｍｇ／ｋｇの用量で約３週間にわたり投与して抗肥満効果を調べ、その結果を図１に示す。
【００４４】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）をコードするＰｏｍｃ遺伝子が発現していないＰｏｍｃホモ接合型ノックアウトマウスに、４５ｋｃａｌ％の高脂肪食（４５ｋｃａｌ％の脂肪を含む食餌）を与えながら、試験化合物を１０ｍｇ／ｋｇまたは３０ｍｇ／ｋｇの用量で約１０日間投与して抗肥満効果を調べ、その結果を図２に示す。
【００４５】
図１及び２から分かるように、本発明の試験化合物が優れた抗肥満効果を示すことが確認できる。

【図面】

【図１】


累積食餌摂取量（７日目、ｇ）
徐脂肪 0 10 30
試験化合物（ｍｇ／ｋｇ）
体重（初期に対する％）
徐脂肪 0 10 30
試験化合物（ｍｇ／ｋｇ）
体重（ｇ）
徐脂肪 0 10 30
試験化合物（ｍｇ／ｋｇ）
*p<0.05
**p<0.01
***p<0.001

【図２】


累積食餌摂取量（ｇ）
徐脂肪 0 10 30
試験化合物（ｍｇ／ｋｇ）
体重（初期に対する％）
徐脂肪 0 10 30
試験化合物（ｍｇ／ｋｇ）
体重（ｇ）
徐脂肪 0 10 30
試験化合物（ｍｇ／ｋｇ）
*p<0.05
**p<0.01
***p<0.001

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/001712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/5377(2006.01)i; **A61P 3/04**(2006.01)i; **A61K 9/00**(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/5377(2006.01); A61K 9/00(2006.01); C07D 207/16(2006.01); C07D 403/06(2006.01)

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & keywords: 멜라노코르틴-4 수용체 (melanocortin-4-receptor), 프로오피오멜라노코르틴 (proopiomelanocortin), 비만 (obesity)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2021-0055624 A (LG CHEM, LTD.) 17 May 2021 (2021-05-17) See abstract; claims 1-8; and paragraphs [0006], [0030]-[0031] and [0282].	1-12
A	WO 2008-007930 A1 (LG LIFE SCIENCES LTD.) 17 January 2008 (2008-01-17) See entire document.	1-12
A	CLÉMENT, K. et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. The lancet diabetes & endocrinology. 2020, vol. 8, pp. 960-970. See entire document.	1-12
A	TOOKE, B. P. et al. Hypothalamic POMC or MC4R deficiency impairs counterregulatory responses to hypoglycemia in mice. Molecular metabolism. 2019, vol. 20, pp. 194-204. See entire document.	1-12
A	CHEN, C. et al. Identification and characterization of pyrrolidine diastereoisomers as potent functional agonists and antagonists of the human melanocortin-4 receptor. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2008, vol. 18, pp. 129-136. See entire document.	1-12

☑ 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	Date of mailing of the international search report
08 May 2023	**09 May 2023**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2023/001712

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022-158868 A1 (LG CHEM, LTD.) 28 July 2022 (2022-07-28) See abstract; and claims 1-12.	1-12

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2023/001712

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2021-0055624 A	17 May 2021	AU 2020-377805 A1	25 November 2021
		AU 2020-377805 B2	02 February 2023
		BR 112021022497 A2	17 May 2022
		CA 3135543 A1	14 May 2021
		CL 2021003409 A1	19 August 2022
		CN 113939500 A	14 January 2022
		CO 2021017401 A2	08 April 2022
		EP 3953327 A1	16 February 2022
		IL 288921 A	01 February 2022
		JP 2022-548452 A	21 November 2022
		PE 20220766 A1	16 May 2022
		SG 11202112163 A	30 December 2021
		TW 202128681 A	01 August 2021
		TW I754448 B	01 February 2022
		US 2022-0289731 A1	15 September 2022
		WO 2021-091283 A1	14 May 2021
WO 2008-007930 A1	17 January 2008	BR PI0713477 A2	09 October 2012
		CA 2657523 A1	17 January 2008
		CA 2657523 C	20 March 2012
		CN 101535297 A	16 September 2009
		EP 2041120 A1	01 April 2009
		JP 2009-543774 A	10 December 2009
		KR 10-2008-0007046 A	17 January 2008
		KR 10-2008-0007051 A	17 January 2008
		MX 2008016552 A	19 January 2009
		RU 2009105082 A	27 August 2010
		RU 2411240 C2	10 February 2011
		TW 200813032 A	16 March 2008
		TW I332501 A	01 November 2010
		TW I332501 B	01 November 2010
		US 2009-0298829 A1	03 December 2009
		US 7879852 B2	01 February 2011
		WO 2008-007930 A9	02 April 2009
WO 2022-158868 A1	28 July 2022	KR 10-2022-0106069 A	28 July 2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/001712

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/5377(2006.01)i; **A61P 3/04**(2006.01)i; **A61K 9/00**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/5377(2006.01); A61K 9/00(2006.01); C07D 207/16(2006.01); C07D 403/06(2006.01)

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

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

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

eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus), Google & 키워드: 멜라노코르틴-4 수용체 (melanocortin-4-recpetor), 프로오피오멜라노코르틴 (proopiomelanocortin), 비만 (obesity)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2021-0055624 A (주식회사 엔지화학) 2021.05.17 요약; 청구항 1-8; 단락 [0006], [0030]-[0031], [0282]	1-12
A	WO 2008-007930 A1 (LG LIFE SCIENCES LTD.) 2008.01.17 전문	1-12
A	CLÉMENT, K. 등, "Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials", The lancet diabetes & endocrinology, 2020, 8권, 페이지 960-970 전문	1-12
A	TOOKE, B. P. 등, "Hypothalamic POMC or MC4R deficiency impairs counterregulatory responses to hypoglycemia in mice", Molecular metabolism, 2019, 20권, 페이지 194-204 전문	1-12
A	CHEN, C. 등, "Identification and characterization of pyrrolidine diastereoisomers as potent functional agonists and antagonists of the human melanocortin-4 receptor", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18권, 페이지 129-136 전문	1-12

☑ 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	국제조사보고서 발송일
2023년05월08일(08.05.2023)	**2023년05월09일(09.05.2023)**

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

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2023/001712

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	WO 2022-158868 A1 (LG CHEM, LTD.) 2022.07.28 요약; 청구항 1-12	1-12

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2023/001712

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0055624 A	2021/05/17	AU 2020-377805 A1	2021/11/25
		AU 2020-377805 B2	2023/02/02
		BR 112021022497 A2	2022/05/17
		CA 3135543 A1	2021/05/14
		CL 2021003409 A1	2022/08/19
		CN 113939500 A	2022/01/14
		CO 2021017401 A2	2022/04/08
		EP 3953327 A1	2022/02/16
		IL 288921 A	2022/02/01
		JP 2022-548452 A	2022/11/21
		PE 20220766 A1	2022/05/16
		SG 11202112163 A	2021/12/30
		TW 202128681 A	2021/08/01
		TW I754448 B	2022/02/01
		US 2022-0289731 A1	2022/09/15
		WO 2021-091283 A1	2021/05/14
WO 2008-007930 A1	2008/01/17	BR PI0713477 A2	2012/10/09
		CA 2657523 A1	2008/01/17
		CA 2657523 C	2012/03/20
		CN 101535297 A	2009/09/16
		EP 2041120 A1	2009/04/01
		JP 2009-543774 A	2009/12/10
		KR 10-2008-0007046 A	2008/01/17
		KR 10-2008-0007051 A	2008/01/17
		MX 2008016552 A	2009/01/19
		RU 2009105082 A	2010/08/27
		RU 2411240 C2	2011/02/10
		TW 200813032 A	2008/03/16
		TW I332501 A	2010/11/01
		TW I332501 B	2010/11/01
		US 2009-0298829 A1	2009/12/03
		US 7879852 B2	2011/02/01
		WO 2008-007930 A9	2009/04/02
WO 2022-158868 A1	2022/07/28	KR 10-2022-0106069 A	2022/07/28

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

フロントページの続き

,MC,ME,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,NE,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,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,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

ーク・マゴクジュンアン・１０ーロ・３０・エルジー・サイエンス・パーク・イー８・ブロック

(72)発明者　ス・ジン・ヨ

大韓民国・ソウル・０７７９６・カンソーク・マゴクジュンアン・１０ーロ・３０・エルジー・サイエンス・パーク・イー８・ブロック

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC73 GA06 GA12 GA13 GA16 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA70