

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 4월 16일 (16.04.2020) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2020/076100 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 307/91 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/013305

(22) 국제출원일: 2019년 10월 10일 (10.10.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0120342 2018년 10월 10일 (10.10.2018) KR
10-2019-0124901 2019년 10월 8일 (08.10.2019) KR

(71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR).

(72) 발명자: 허찬영 (HEO, Chan Yeong); 16850 경기도 용인시 수지구 성북2로 86, 103-601, Gyeonggi-do (KR). 강소민 (KANG, So Min); 05718 서울시 송파구 송파대로 28길 27, 101동 1003호, Seoul (KR). 전다솜 (JEON, Dasom); 21986 인천시 연수구 송도문화로84번길 84, 113동 403호, Incheon (KR).

(74) 대리인: 특허법인(유한) 다래 (DARAE LAW & IP, LLC); 06235 서울시 강남구 테헤란로 132, 10층 (역삼동, 한독타워), Seoul (KR).

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

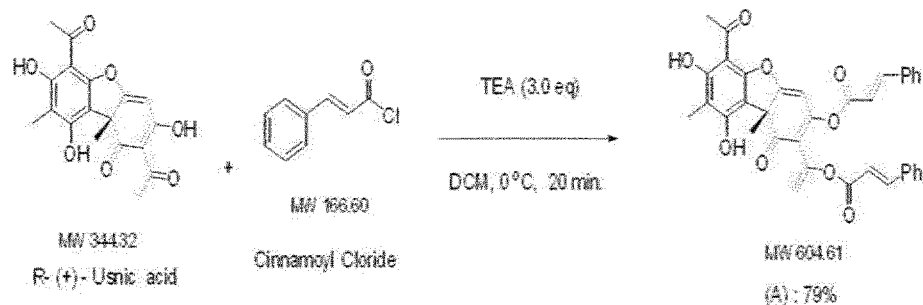
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,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

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: USNIC ACID DERIVATIVE HAVING ABILITY TO INHIBIT TSLP SECRETION, AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: TSLP 분비 억제능을 갖는 우스닉산 유도체 및 그의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a novel Usnic acid derivative exhibiting an inhibitory effect on TSLP secretion or pharmaceutically acceptable salts thereof, and a use thereof.

(57) 요약서: 본 발명은 TSLP 분비 억제 효과를 발휘하는 신규한 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 그의 용도에 관한 것이다.



WO 2020/076100 A1

명세서

발명의 명칭: TSLP 분비 억제능을 갖는 우스닉산 유도체 및 그의 용도

기술분야

- [1] 관련 출원(들)과의 상호 인용
- [2] 본 출원은 2018년 10월 10일자 한국특허출원 제10-2018-0120342호 및 2019년 10월 8일자 한국특허출원 제10-2019-0124901호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌들에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.
- [3]
- [4] 본 발명은 TSLP 분비 억제능을 갖는 우스닉산 유도체에 대한 것으로서, 더욱 상세하게는 우스닉산 유도체 및 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [5] 선진국형 난치병이라고도 불리는 아토피 피부염은 어느 연령대나 발생할 수 있는 세계적으로 흔한 질병으로 70% 내지 95%는 5세 이하의 유아시기에 발병한다. 국내에서도 이미 아토피 피부염의 발병 문제가 사회적 및 의료적으로 심각한 수준에 이르고 있다. 다양한 보고에 따르면 국내 전체 국민의 약 15%가 아토피 피부염 환자이며, 이중 0 내지 4세 유아 100명당 18 내지 22명이 아토피 환자이다. 이뿐만 아니라, 아토피 피부염 환자의 50% 이상에서 알러지성 비염과 천식까지 발병하는 '아토피 행진(atopic march)' 현상도 나타나고 있다.
- [6] 상기와 같은 아토피 피부염을 비롯한 알러지성 질환의 정확한 병태생리는 아직까지 완전히 이해되고 있지 않으나, 유전적 소인과 함께 면역학적, 환경적 요인이 관여하리라고 생각되고 있으며, 특히 천식, 알러지성 비염, 아토피 피부염과 같은 알러지성 질환 환자에게서 공통적으로 면역 불균형 현상이 나타나고 있어 면역학적 관점에서 많은 연구가 이루어지고 있다.
- [7] 한편, 알러지성 질환의 근본적인 원인은 면역 불균형으로 알려져 있는데, 이는 다양한 생물학적 신호 전달의 결과물이다. 이러한 비정상적 신호전달의 최상위 단백질이 바로 흉선 간질 림포 포이에틴(Thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 사이토카인이다. 알레르겐이 몸에 침투되면 TSLP 등의 물질이 수지상 세포를 자극하여 반응을 하는데, 이 과정에서 아토피 피부염, 천식과 같은 알러지성 질환의 증상이 나타나는 것이다.
- [8] 이러한 TSLP는 IL-7 유사 사이토카인으로 흉선 기질 세포의 배양액에서 처음 발견되었다. TSLP는 신체와 환경의 경계면(피부, 호흡기, 소화기, 안구 등)에서 면역 반응을 조절하는 중요 인자로서 피부 표피 세포, 피부 상피 세포에서 주로 분비된다. 최근 연구에 따르면, 상피 세포와 표피 각질 세포 외에도 비만세포(mast cells), 기도평활근(airway smooth muscle), 섬유아세포(fibroblasts),

수지상 세포(dendritic cells) 등에서도 TSLP가 분비되어 면역 반응을 조절하고 과발현될 경우 면역 불균형을 일으킨다고 알려졌다.

- [9] 공지된 문헌에 의하면, TSLP 단백질 및 mRNA가 아토피 피부염 환자의 병소에서 증가된 것이 발견되었으며, 피부에서 TSLP 발현을 증가시킨 인간과 동물모델(마우스)에서 심각한 알러지성 질환을 나타내었다(Steven F. Ziegler et al., J Allergy Clin Immunol, 2012; 130: 845-52). 또한 천식환자 기관지 세척액에서 TSLP가 검출되었으며, 질병의 감각성과 기도 표피세포에서 TSLP 발현 증가의 상관관계가 있음이 보고되었고, 피부세포에서 분비된 TSLP 때문에 항원 노출시 알러지성 염증반응이 심화되고 천식 발병이 촉진되는 것이 밝혀졌다(Juan et al., Journal of Investigative Dermatology, 2012).
- [10] TSLP 분비를 촉진하는 원인으로는 바이러스(virus), 박테리아 및 박테리아 부산물(bacteria and bacterial products), 단백질 분해 효소 활성 항원(protease allergen), 염증성 사이토카인, 화학물질, 물리적 자극(긁는 행위) 등이 있으며, 과발현될 경우 면역 불균형을 일으키게 된다. 면역 불균형을 일으키는 기전은 하기 서술하는 바와 같다.
- [11] TSLP 수용체(TSLPR)는 주로 조혈세포에 발현되어 있으며, 수지상 세포(dendritic cells, DC)에 가장 많이 발현되어 있다. 수지상 세포의 생존 시간은 TSLP 때문에 증가하게 되고, 이로 인해 제II급 주조직 적합 복합체 분자(major histocompatibility complex II), 공자극 분자인 CD86과 CD40의 발현이 증가하며, Th2 CD4+T 세포와 나이브(naive) CD4+T 세포 유입을 각각 증가시키는 CCL17과 CCL22 분비 또한 증가하게 된다. 더욱이 Th2 분화를 증가시키는 OX40L 발현이 증가하고, Th1 분화에 관여하는 IL-12 발현이 감소하게 되어, TSLP는 결과적으로 수지상 세포가 Th2 반응을 유도하는 기작을 촉진한다. 더불어 TSLP는 호산구, 비만세포, 자연살해 T 세포의 유입 및 IL-13과 같은 사이토카인 분비를 촉진시켜 면역 불균형을 심화시킨다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명자들은 상기 아토피피부염에 대한 효과적인 치료제를 개발하기 위해 기존에 널리 알려진 우스닉산(usnic acid)을 연구하였고, 그 결과로 본 발명의 우스닉산 유도체가 TSLP 및 각종 사이토카인을 발현 억제하는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [13] 본 발명의 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 TSLP 분비억제능을 갖는 알러지성 질환 또는 피부 흥터의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로

허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 TSLP 분비억제능을 갖는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선용 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

[16] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 TSLP 분비억제능을 갖는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[17] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방, 치료, 완화 또는 개선 방법을 제공하는 것이다.

[18] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방, 치료, 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도를 제공하는 것이다.

[19] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 용도를 제공하는 것이다.

[20] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 화장료 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도를 제공하는 것이다.

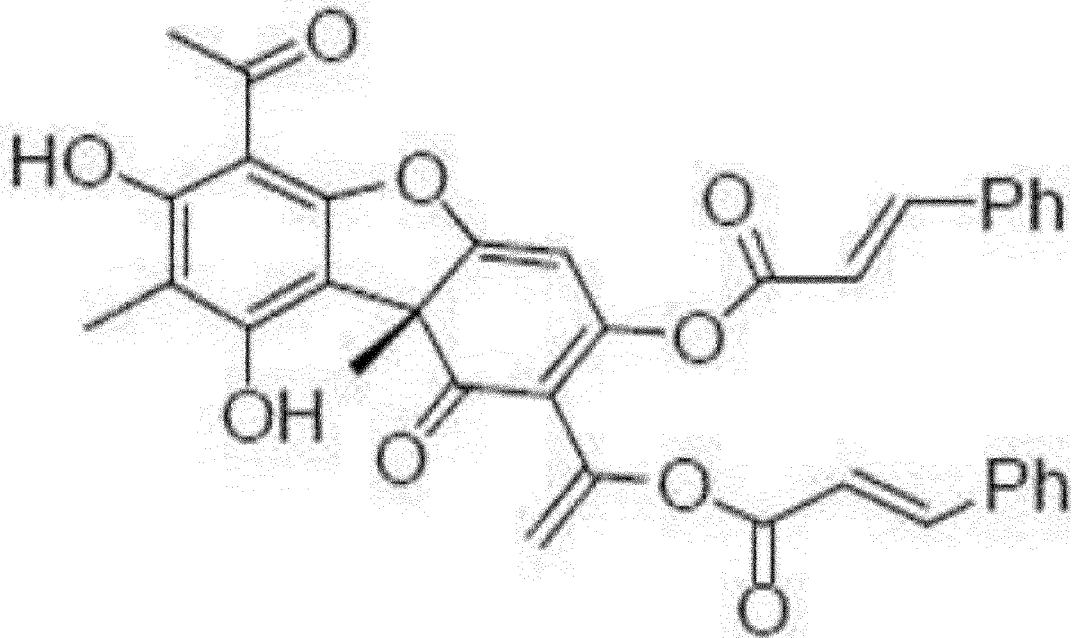
[21] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 건강기능식품 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[22] 상기 과제를 해결하기 위하여, 하기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[23] <화학식 1>

[24]

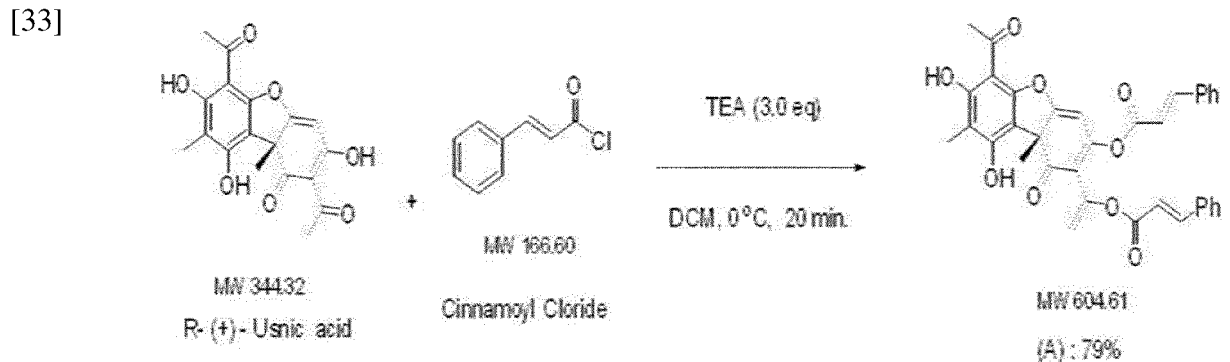


- [25] 또한, 상기 과제를 해결하기 위하여, 상기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하고 TSLP 분비억제능을 갖는 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [26] 본 발명의 "TSLP(thymic stromal lymphopoietin)"는, IL-7 유사 조혈성 사이토카인으로, 상피세포, 기질세포 및 비만세포에서 생성되며 인체의 면역 반응을 조절하는 중요한 인자이다. 따라서 TSLP가 피부 세포를 포함하여 인체 내에서 과발현(과분비)될 경우 면역 불균형을 초래하고, 이에 따라 알러지성 질환의 발병 개시 및 심화를 유발할 수 있다.
- [27] 본 발명의 "알러지성 질환(Allergic disease)"은, 알러지성 소인, 즉, 알러지 반응(면역과민반응)에 의해서 발증하는 질환을 의미한다. 아직까지 정확한 발병원인이 밝혀지진 않았으나, 대부분의 알러지성 질환 환자에게서 면역 불균형이 관찰되고 있어 면역 불균형 조절을 통한 치료제 또는 치료방법이 활발히 연구되고 있다.
- [28] 본 발명에서 이러한 알러지성 질환은 아토피 피부염(atopic dermatitis), 천식(asthma), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 담마진(두드러기, hives) 및 식품 알레르기(food allergy)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [29] 본 발명의 아토피 피부염은, 주로 유아기 혹은 소아기에 시작되는 만성적 재발성의 염증성 피부질환으로 소양증(가려움증)과 피부건조증, 특징적인 습진을 동반하는 질환이다.
- [30] 본 발명의 피부 흉터는, 피부 조직에서 상처 회복의 생물학적 과정으로부터

생기는 것으로, 상기 피부 흉터의 비제한적인 예로 찰과상, 찰과상에 의해 야기되는 흉터 등을 들 수 있다.

- [31] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체(MW 604.61)는 우스닉산과 cinnamoyl chloride을 서로 반응시켜 합성된 화합물이다. 보다 구체적으로 다음과 같은 반응식 1의 반응과정을 통해 제조된 것을 특징으로 한다.

[32] <반응식 1>



- [34]
- [35] 상기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 면역불균형에 의해 유발되는 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 예방 또는 치료능을 가질 수 있다.
- [36] 발명의 "예방"은, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물의 투여로 질환을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물의 투여로 질환의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 행위를 의미한다.
- [37] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 이러한 염으로는 약학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 있다.
- [38] 상기 유리산으로는 무기산과 유기산이 사용될 수 있으며, 무기산으로는 염산, 황산, 브롬산, 아황산 또는 인산 등이 사용될 수 있다. 상기 금속염으로는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염이 있으며, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염 등이 유용하다.
- [39] 본 발명의 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [40] 본 발명의 "약학적 조성물"은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제,

캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형 제제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 과제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로솔, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

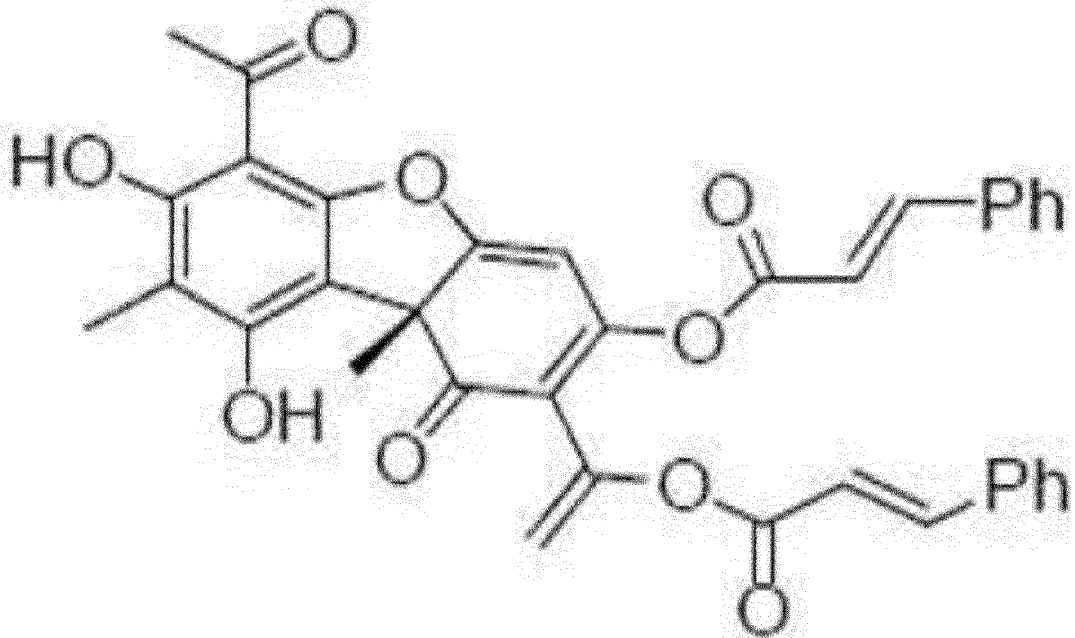
[41] 본 발명의 조성물의 적합한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 시간에 따라 다르지만 당 업자에 의해 적절하게 선택될 수 있는 바, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 일일 투여량은 바람직하게는 1 mg/kg 내지 500 mg/kg이며, 필요에 따라 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

[42]

[43] 본 발명은 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 하기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하고 TSLP 분비억제능을 갖는 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 완화 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[44] <화학식 1>

[45]



[46] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 화장품 조성물은, 피부에서의 TSLP의 과발현을 저해할 수 있는 바, 상기 알러지성 질환은 아토피 피부염, 천식, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 알러지성 피부염, 담마진 및 식품 알레르기인 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[47] 본 발명의 화장품 조성물은 상기 유효성분 이외에 통상적으로 허용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 예컨대 향산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함할 수 있다.

[48] 본 발명의 화장품 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 유연 화장수(스킨), 영양 화장수(밀크로션), 영양크림, 마사지크림, 에센스, 아이크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.

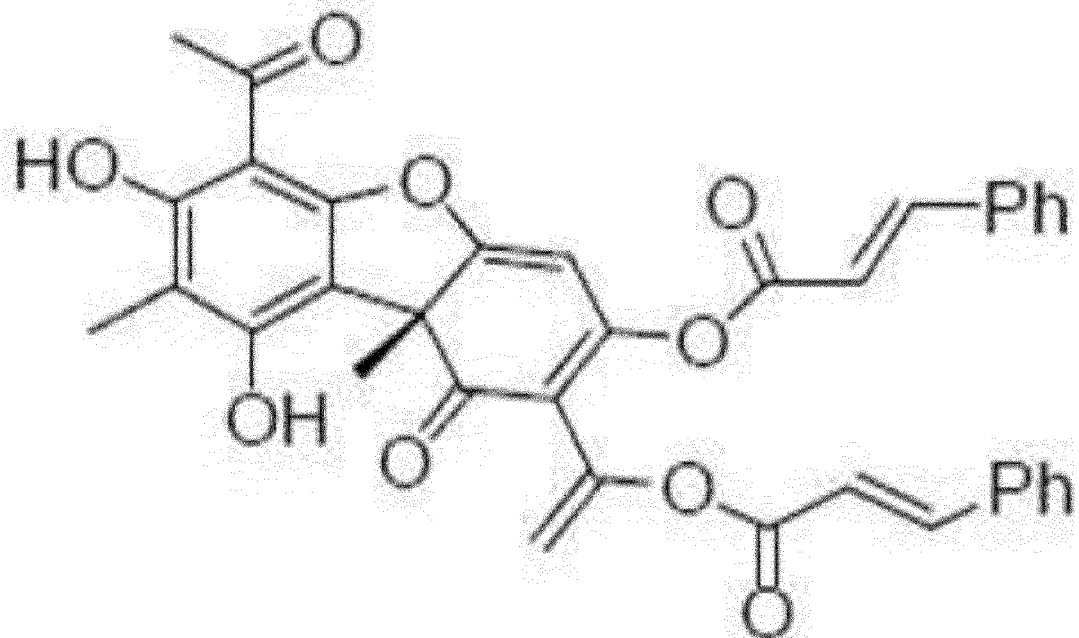
[49] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물성 오일, 식물성 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연등이 이용될 수 있다.

[50] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있으며, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로 플루오로 히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

- [51] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예로서 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤지방족에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르를 들 수 있다.
- [52] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌소르비톨에스테르 및 폴리옥시에틸렌소르비탄에스테르와 같은 현탁제, 미소 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [53] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시테이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 오일, 라놀린 유도체 또는 에톡실화글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [54]
- [55] 본 발명은 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 함유하고, TSLP 분비억제능을 갖는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[56] <화학식 1>

[57]



- [58] 상기 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일 주스, 합성 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 건강기능식품 조성물은 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 껌류, 아이스크림류, 스프, 음료수, 차, 기능수, 드링크제, 알코올 및 비타민 복합제 중 어느 하나의 형태일 수 있다.
- [59] 또한, 상기 건강기능식품 조성물은 식품첨가물을 추가로 포함할 수 있으며, "식품첨가물"로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한 식품의약품 안전처에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.
- [60] 상기 "식품첨가물공전"에 기재된 품목으로 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산 칼륨, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성품, 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고령색소, 구아검 등의 천연첨가물, L-글루타민산나트륨 제제, 면류 첨가 알칼리제, 보존료제제, 타르색소 제제 등의 혼합 제제류 등을 들 수 있다.
- [61] 이때, 건강기능식품 조성물을 제조하는 과정에서 식품에 첨가되는 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 필요에 따라 그 함량을 적절히 가감할 수 있으며, 바람직하게는 식품 100 중량부에 1 중량부 내지 15 중량부 포함되도록 첨가하는 것이 바람직하다.
- [62]
- [63] 본 발명은 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 예방, 치료, 완화 또는 개선 방법을 제공한다.
- [64] 본 발명은 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 예방, 치료, 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [65] 본 발명은 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 상기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약학적 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [66] 본 발명은 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 상기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 화장료 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도를 제공한다.

- [67] 본 발명은 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 상기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 건강기능성 식품을 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [68] 본 발명에 따르면, 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 면역 반응 인자인 TSLP 분비를 저해하는 효과가 우수하기 때문에, 본 발명에 따른 조성물은 아토피 피부염, 천식, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 알러지성 피부염을 포함하는 알러지성 질환 또는 피부 흉터의 예방, 치료, 완화 및 개선을 위해 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [69] 도 1a는 본 발명의 우스닉산 유도체를 제조하는 반응식이다.
[70] 도 1b는 본 발명의 우스닉산 유도체에 대한 NMR 분석결과이다.
[71] 도 2는 TSLP 유전자의 발현량 변화를 측정하기 위한 실시간 PCR 결과이다.
[72] 도 3은 IL-1 β 유전자의 발현량 변화를 측정하기 위한 실시간 PCR 결과이다.
[73] 도 4는 IL-13 유전자의 발현량 변화를 측정하기 위한 실시간 PCR 결과이다.
[74] 도 5는 IL-25 유전자의 발현량 변화를 측정하기 위한 실시간 PCR 결과이다.
[75] 도 6은 IL-31 유전자의 발현량 변화를 측정하기 위한 실시간 PCR 결과이다.
[76] 도 7a 내지 7e는 비후성 흉터 완화 효능을 확인하기 위한 생검 조직학적 검사 결과이다.
[77] 도 8a 내지 8e는 비후성 흉터 완화 효능을 확인하기 위한 피부 조직의 병리학적 검사 결과이다(K: keratin layer, EP: epidermis, PD: papillary dermis, RD: reticular dermis).

발명의 실시를 위한 형태

- [78] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이며, 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐이므로 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

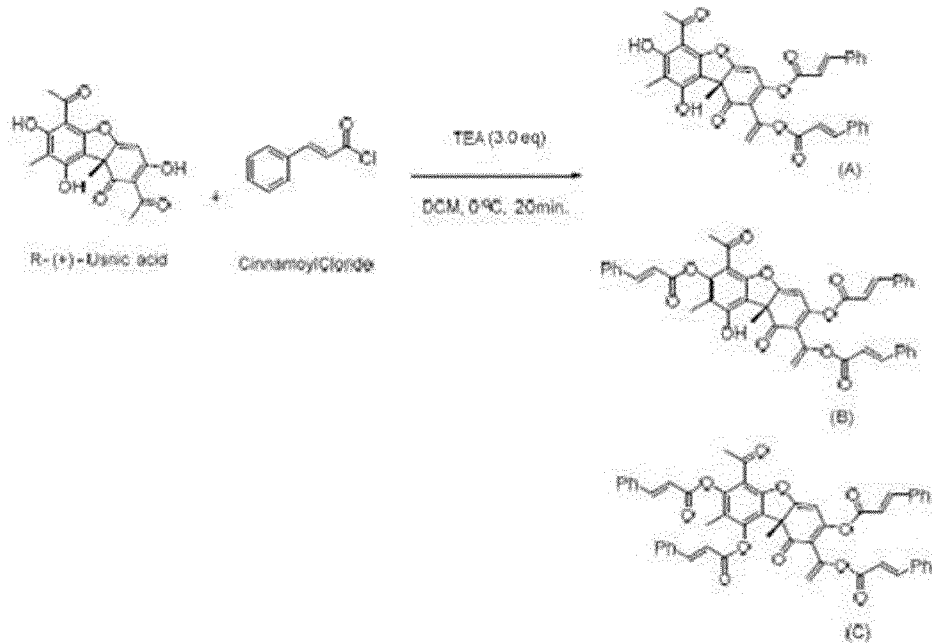
[79]

- [80] 실시예 1. 우스닉산 유도체(이하 UA-CA)의 합성 및 분리

- [81] R-(+)- Usnic acid 0.85g (2.47mmole) 을 DCM 50ml 에 녹이고 ice bath 로 냉각시킨 다음, TEA 1.0ml (7.4mmol, 3.0 eq) 과 Cinnamoyl chloride 0.9g (5.4mmol, 2.2eq)을 천천히 가해준 후 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 이에 다음과 같은 반응식을 통해 합성하였다.

- [82] <반응식 2>

[83]



[84] 반응이 완결됨을 TLC 로 확인한 후, 반응용액을 물 60ml 에 희석시키고, DCM 으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과한 후 용매는 감압하여 증발 제거하였다. 남은 잔유물질을 실리카겔 Column chromatography (전개용매 : n-Hex / EtOAc = 5/1) 로 정제하여서 오렌지색 고체상태의 목적화합물(A) 1.19g (79%)를 얻었다.

[85] 화합물 A에 대한 NMR 분석결과는 다음과 같다(도 1b 참조).

[86] (A) : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 13.33 (s, 1H, OH), 10.54 (s, 1H, OH), 7.84 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.29-7.51 (m, 10H), 6.58 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.60 (d, $J = 54.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)

[87]

[88] 실시예 2. 우스닉산 유도체의 사이토카인 유전자 발현량 실험

[89] <1> 인간 각질세포주 배양

[90] 불멸화된 인간 각질세포주인 HaCaT를 글루타민 2 mM, 페니실린 400 U/ml, 스트렙토마이신 50 mg/ml 및 10% FBS가 첨가된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's media) 배지에 5% CO_2 가 포함된 37°C의 습한 대기에서 배양하였다. UA-CA의 처리를 위하여, 상기 세포는 80% 컨플루언스로 배양하였고 그런 다음 FBS 첨가 없이 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 세포를 인산염완충식염수(PBS)로 세척한 후 준비한 UA-CA를 배지에 첨가하였다.

[91]

[92] <2> qRT-PCR을 통한 아토피 관련 염증성 사이토카인 유전자의 발현량 확인

[93] 아토피 피부염 관련 염증성 사이토카인(TSLP, IL-1 β , IL-13, IL-25, IL-31)의 mRNA 발현 확인을 위하여, HaCaT 세포에서 TNF- α 자극을 통하여 염증성 사이토카인을 유도한 뒤, UA-CA 처리에 의한 발현 조절을 확인하였다. RNAiso Plus (Takara Bio Inc., Shiga, Japan)를 사용하여 총 RNA를 분리하고 RevertAid

First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, MA, USA)를 사용하여 총 RNA 2 μ g을 cDNA로 전환시켰다. 사이토카인 및 내인성 표준의 정량화지표인 36B4 cDNA는 7500 실시간 PCR(polymerase chain reaction) 시스템 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)을 사용하여 수행 하였다. 이 실험법은 하류 공정 없이 바로 RT-PCR 산물을 검출할 수 있고, 내인적 대조군으로서 사용된 36B4 유전자에 특이적인 프로브와 함께, 각 인자에 대해 특이적인 염료 표지된 DNA 프로브의 형광에 증가를 모니터링함으로써 수행 가능하였다. 모든 샘플에서 TB Green Premix Ex Taq 제 (Takara Bio Inc., Shiga, Japan)를 사용하였으며 반응은 최종 반응 부피 10 μ l에서 수행되었다. 사이토카인 및 36B4에 대한 순방향 및 역방향 프라이머의 서열은 아래 [표 1]과 같이 디자인되었다. qRT-PCR 사이클링 조건은 50°C 2분, 95°C 10분, 95°C 15초, 64°C 40초였다. 데이터는 2-DDCT(delta delta C [T]) 방법을 사용하여 분석되었다. 36B4에 대해 표준화 된 후, 상대적인 mRNA 수준이 결정되었다. 각 실험은 적어도 세 번 반복되었고, 데이터는 평균 SEM으로 나타내었다.

[94] [표1]

h36B4-정방향 프라이머	5'-TCG ACA ATG GCA GCA TCT AC-3'
h36B4-역방향 프라이머	5'-TGA TGC AAC AGT TGG GTA GC-3'
hTSLP-정방향 프라이머	5'-TAT GAG TGG GAC CAA AAG TAC CG-3'
hTSLP-역방향 프라이머	5'-GGG ATT GAA GGT TAG GCT CTG G-3'
hIL-1 β 정방향 프라이머	5'-CTC CAG GGA CAG GAT ATG GA-3'
hIL-1 β 역방향 프라이머	5'-TCT TTC AAC ACG CAG GAC AC-3'
hIL-13-정방향 프라이머	5'-CCT CAT GGC GCT TTT GTT GAC-3'
hIL-13-역방향 프라이머	5'-TCT GGT TCT GGG TGA TGT TGA-3'
hIL-25-정방향 프라이머	5'-CTC CTG TCT CTT CCT CTT TTC C-3'
hIL-25-역방향 프라이머	5'-TGC ACC CAA AGT AGA TGC TC-3'
hIL-31-정방향 프라이머	5'-CAC GTT GCC CGT CCG TTT A-3'
hIL-31-역방향 프라이머	5'-TCT TCG AGA GGG ACT GTA ATT CC-3'

[95] 실험결과, TNF-a 처리군은 TNF-a 무처리군에 비해 사이토카인 유전자의 발현량이 현저히 증가하는 것으로 나타났고, 각각의 TNF-a 처리 및 UA-CA 처리 군에서는 UA-CA의 처리 농도에 의존적으로 사이토카인 유전자의 발현량이 감소하는 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 UA-CA는 (TNF-a 처리에 의한) 아토피 피부염 관련 사이토카인 발현을 감소시키는 작용을 하는 것을 알 수 있다(도2 내지 도6 참조)

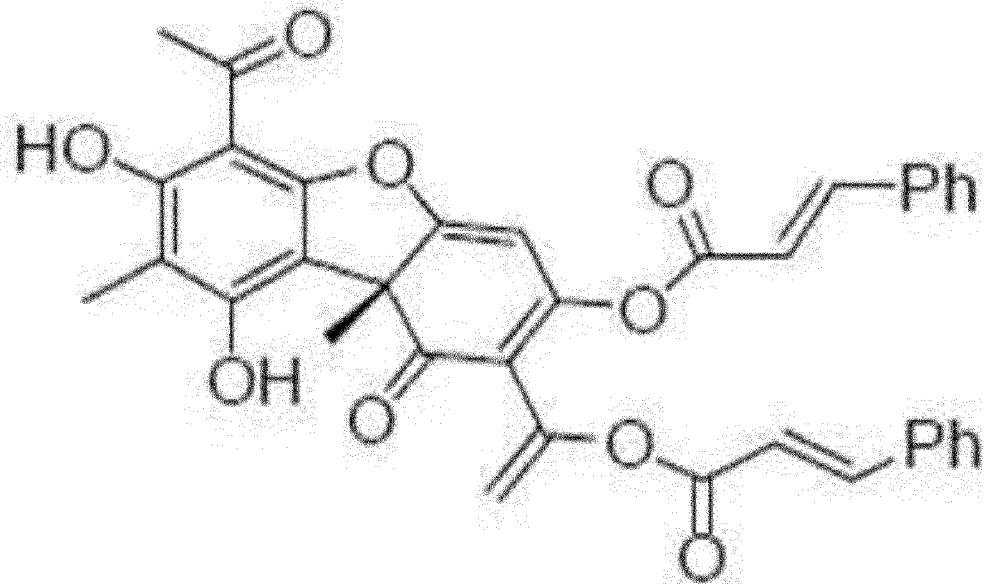
[96]

- [97] 실시예 3. 우스닉산 유도체의 비후성 흉터에 대한 흉터 완화 효능 확인 실험
- [98] 우스닉산 유도체의 비후성 흉터 완화 효능을 확인하기 위하여, 비후성 흉터 샘플에서 UA-CA 처리에 의한 흉터 완화 정도를 생검 후 조직학적 비교와 피부 조직의 병리학적 검사를 통해 확인하였다.
- [99] 3.5 kg인 토끼(N2W conventional, 암컷, 30주령) 총 4마리를 $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ 12-hour light/dark cycle인 환경에서 일주일 동안 사육 후 실험을 진행하였다. 케타민(60 mg/kg) + 자일라진(5 mg/kg)을 정맥투여하여 마취 후 토끼의 양쪽 귀를 베타딘으로 충분히 소독하여 생검 펀치로 각각 5개씩 지름 6 mm 의 창상을 내주고 넥카라를 씌워주었다. 창상 수술 후 2주 동안 비후성 흉터 모델이 되도록 관리 및 감독을 하였다. 비후성 흉터 모델 확인 후 2주 동안 일주일에 두 번 상처부위에 실험물질을 처리하였다 (치료되지 않은 비후성 흉터 샘플(Control), 1, 5, 및 10 mM 의 UA-CA를 처리한 비후성 흉터 샘플, 100 ug/ml 의 트라닐라스트를 처리한 비후성 흉터 샘플). 2주 뒤 육안평가 및 상처부위를 생검하여 H&E 염색을 후 현미경으로 200배 및 400배에서 표피 두께 변화를 비교하였다.
- [100]
- [101] 그 결과, 도 7a 내지 7e에 나타낸 바와 같이, 치료되지 않은 비후성 흉터에 비해 UA-CA를 처리한 샘플에서 흉터 완화가 더 많이 진행된 것을 확인할 수 있었고, 특히 양성 대조군인 트라닐라스트를 처리한 비후성 흉터와 비교했을 때 UA-CA 1 mM 을 처리한 샘플은 흉터 완화 정도가 비슷하였고, UA-CA 10 mM 을 처리한 샘플은 흉터 완화 효능이 더 우수한 것을 확인할 수 있었다.
- [102] 또한, 도 8a 내지 8e에 나타낸 바와 같이, 치료되지 않은 비후성 흉터에 비해 UA-CA를 처리한 샘플에서 흉터 완화가 더 많이 진행됨에 따라 표피 두께가 얇아진 것을 확인할 수 있었다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1>



[청구항 2] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 알러지성 질환은 아토피 피부염(atopic dermatitis), 천식(asthma), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 담마진(두드러기, hives) 및 식품 알레르기(food allergy)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

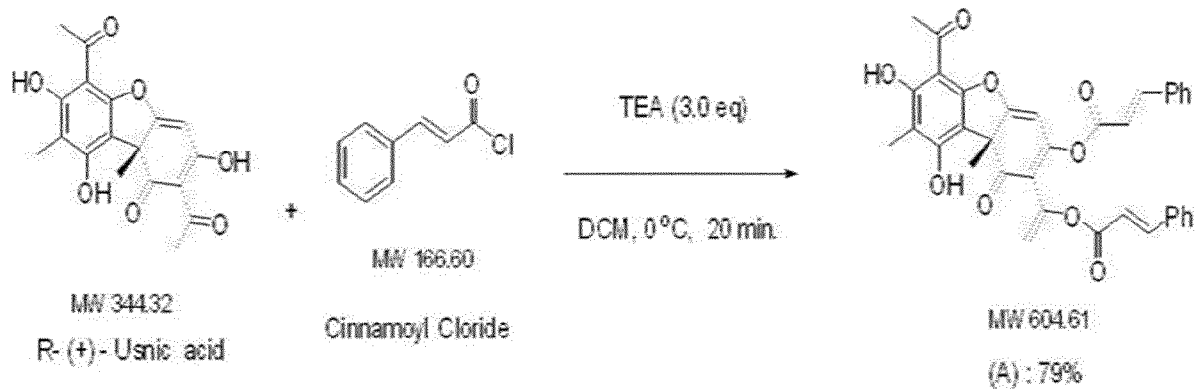
[청구항 4] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선용 화장품 조성물.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 알러지성 질환은 아토피 피부염(atopic dermatitis), 천식(asthma), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 담마진(두드러기, hives) 및 식품 알레르기(food allergy)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선용 화장품 조성물.

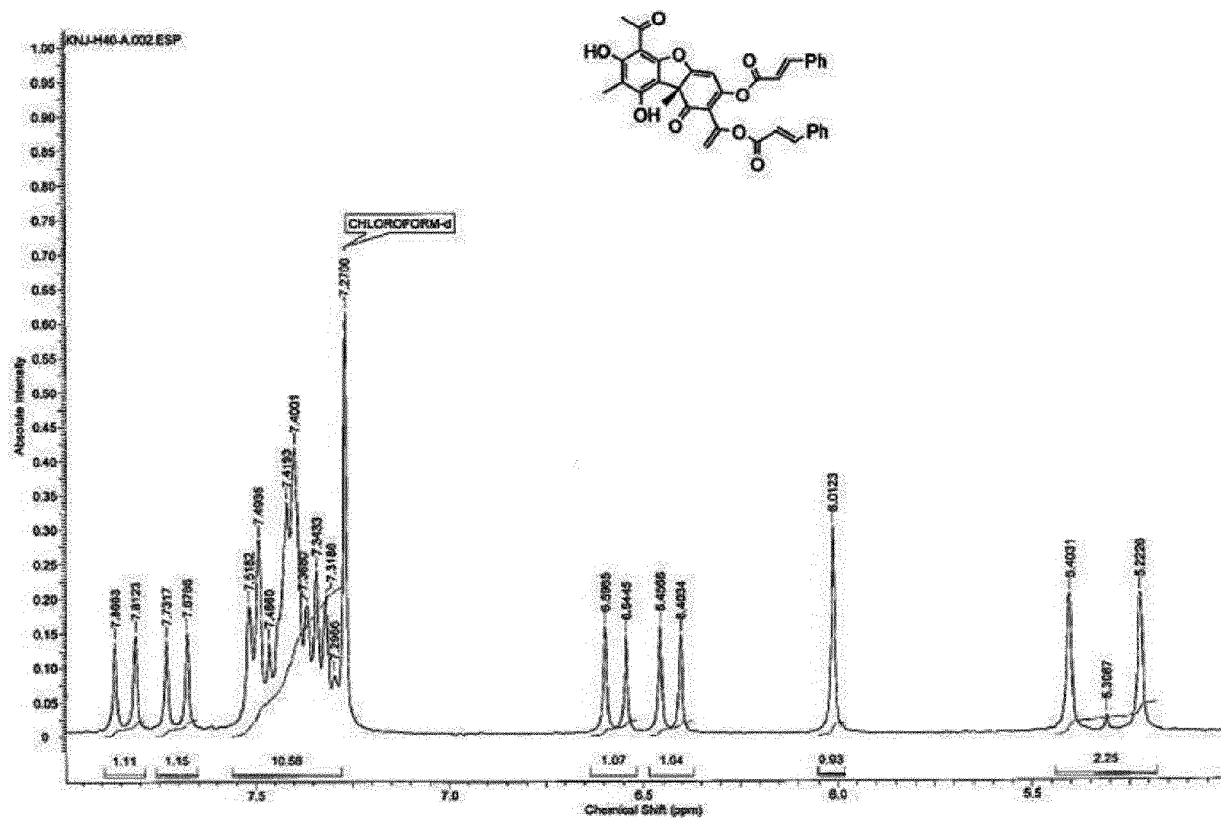
[청구항 6] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는

- 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 알러지성 질환은 아토피 피부염(atopic dermatitis), 천식(asthma), 알러지성 비염(allergic rhinitis), 알러지성 결막염(allergic conjunctivitis), 알러지성 피부염(allergic dermatitis), 담마진(두드러기, hives) 및 식품 알레르기(food allergy)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 8] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방, 치료, 완화 또는 개선 방법.
- [청구항 9] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방, 치료, 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도.
- [청구항 10] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학적 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 용도.
- [청구항 11] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 화장품 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도.
- [청구항 12] 제1항의 우스닉산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 건강기능식품 조성물을 알러지성 질환 또는 피부 홍터의 완화 또는 개선에 사용하기 위한 용도.

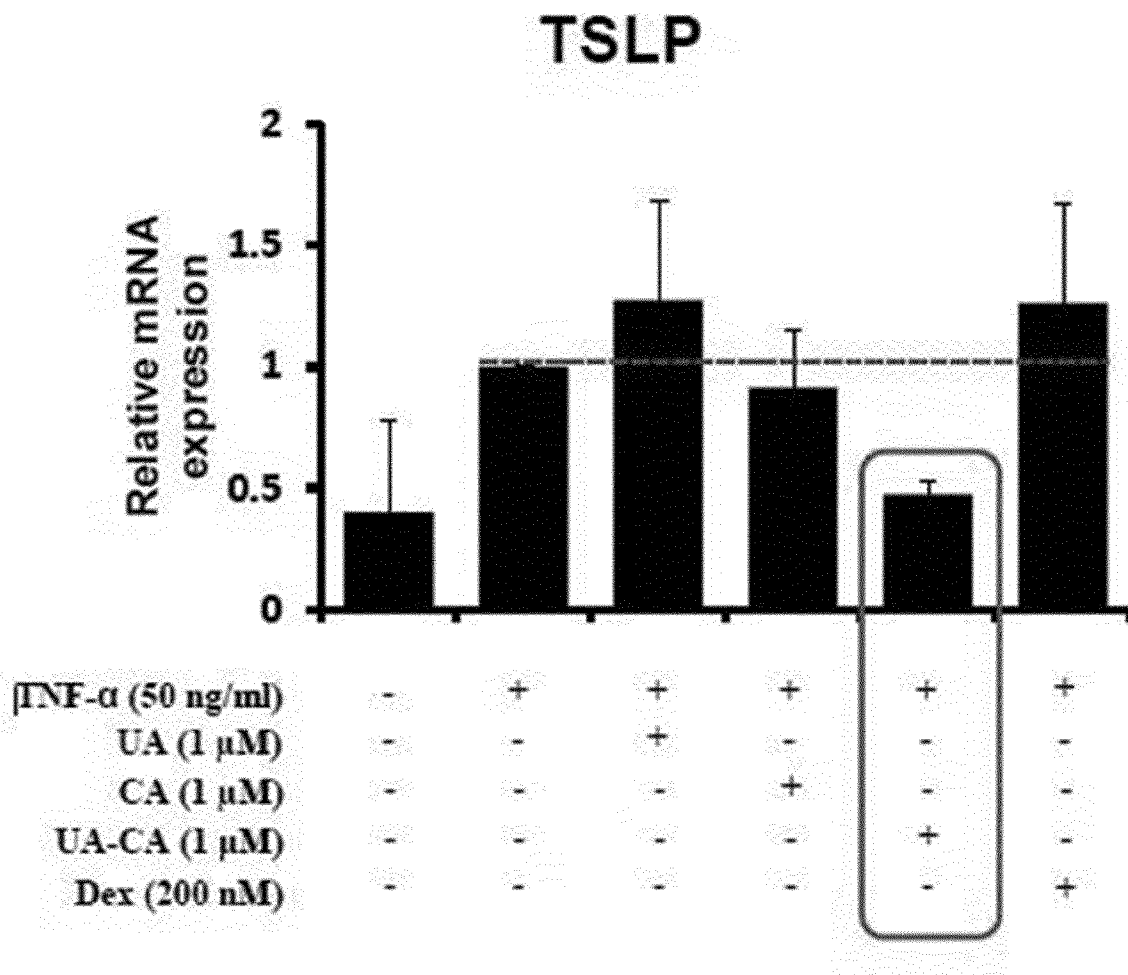
[도 1a]



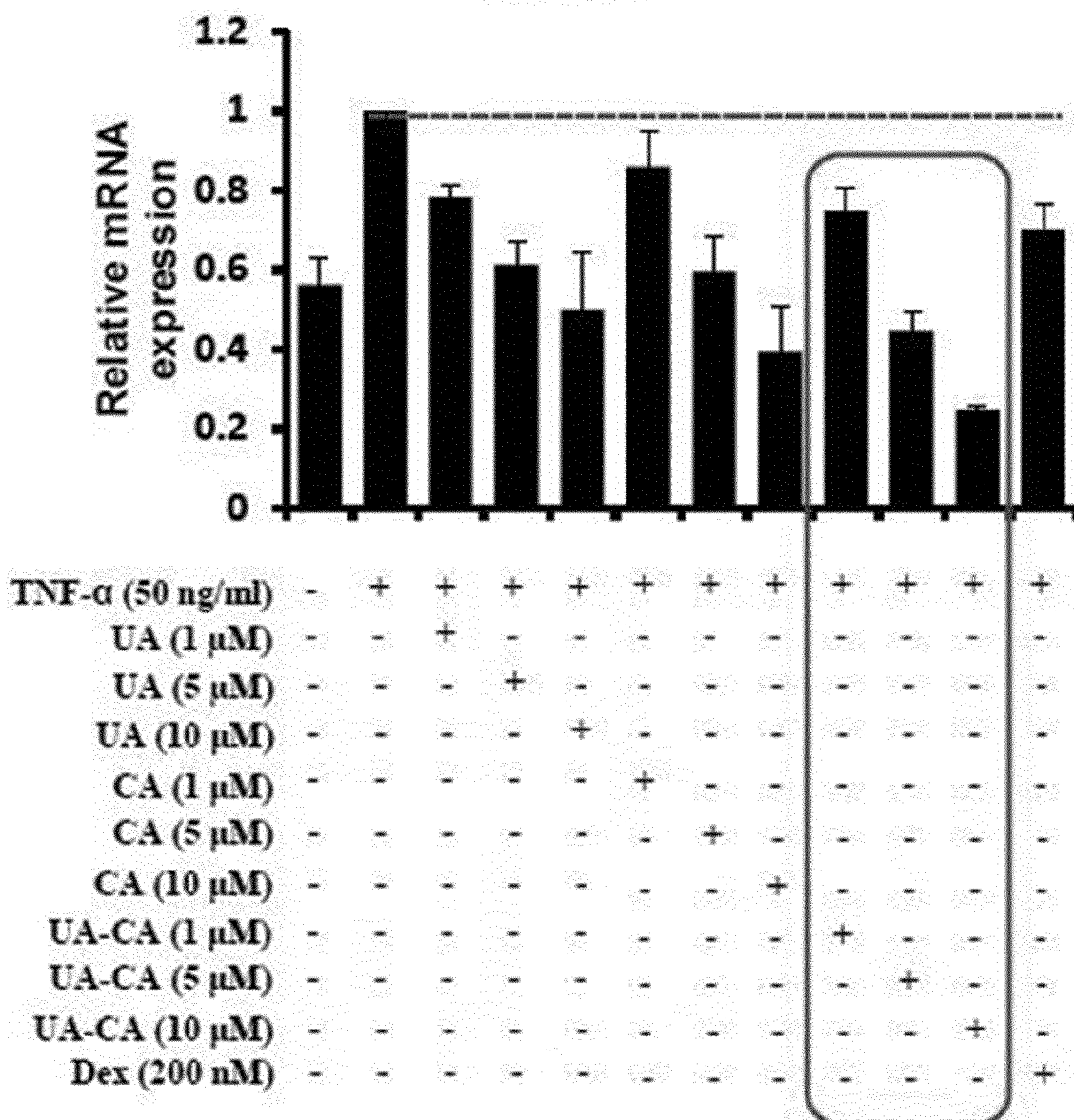
[도 1b]



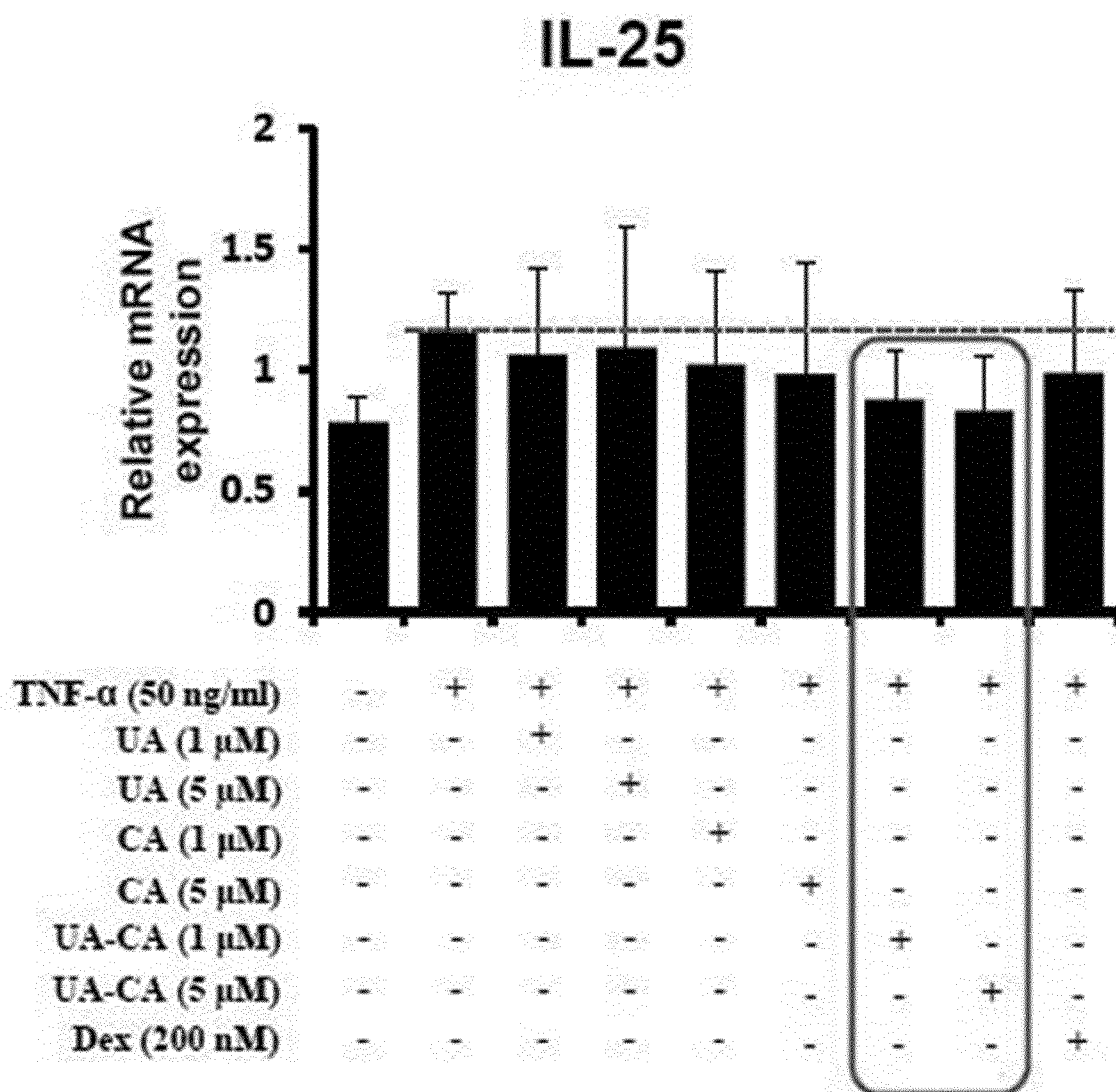
[도2]



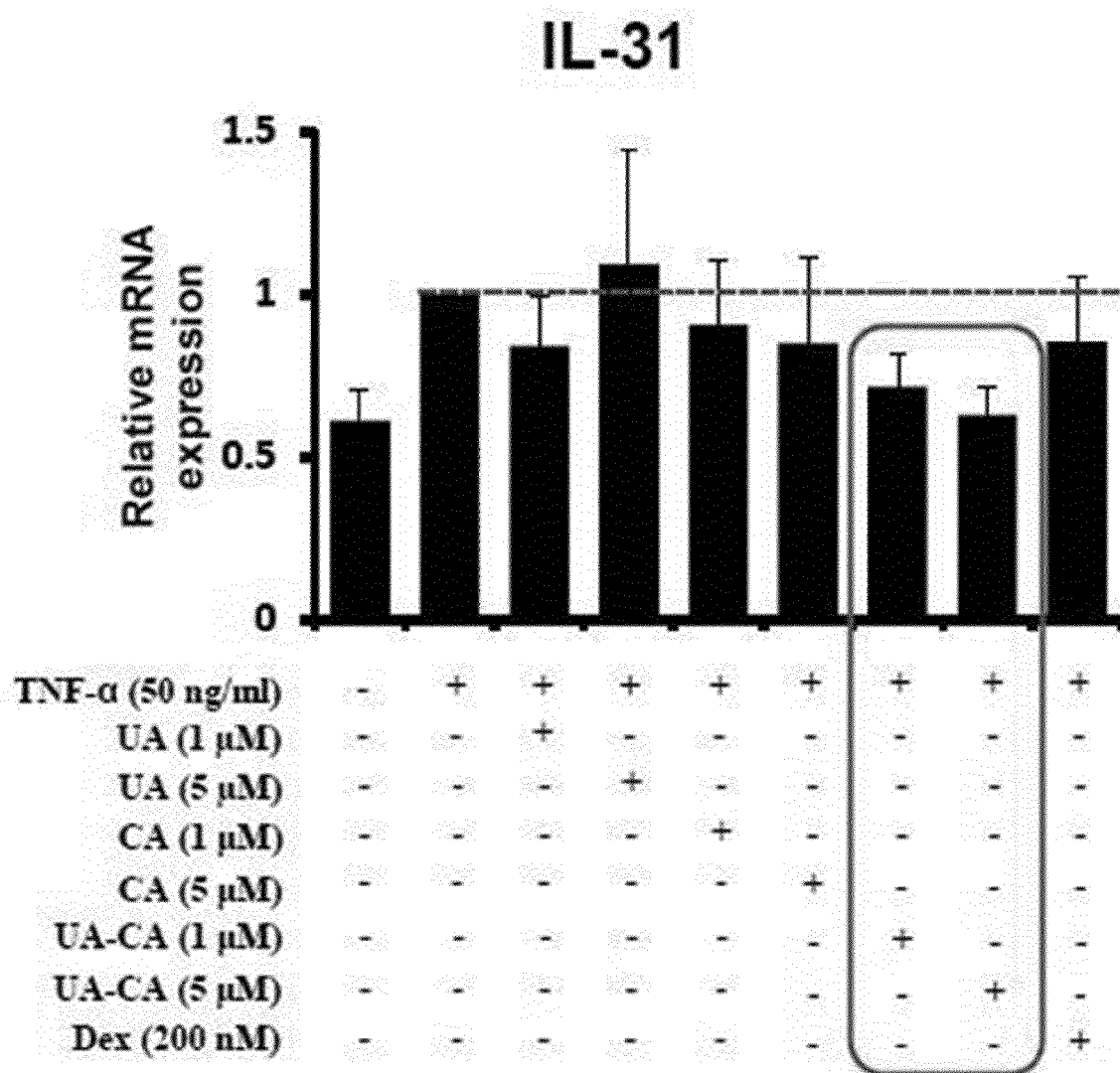
IL-1 β



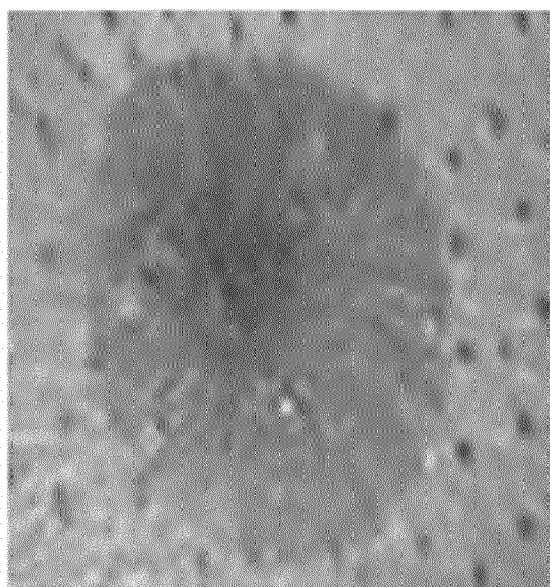
[5]



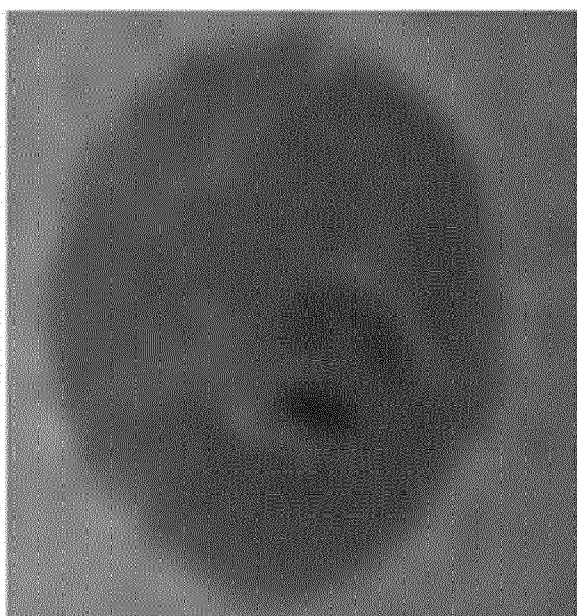
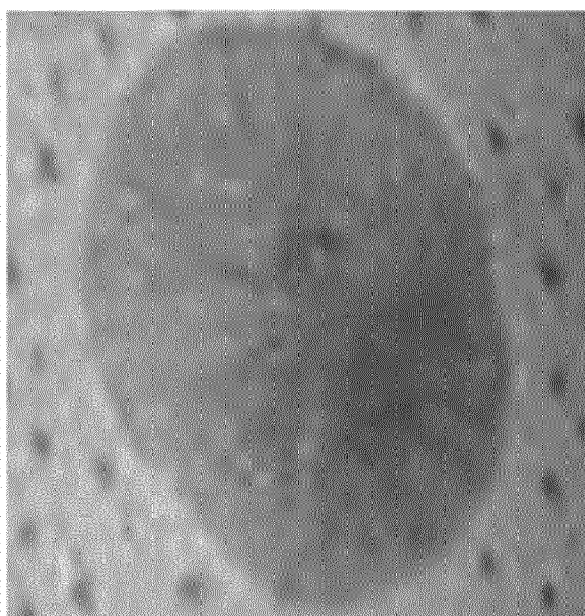
[56]



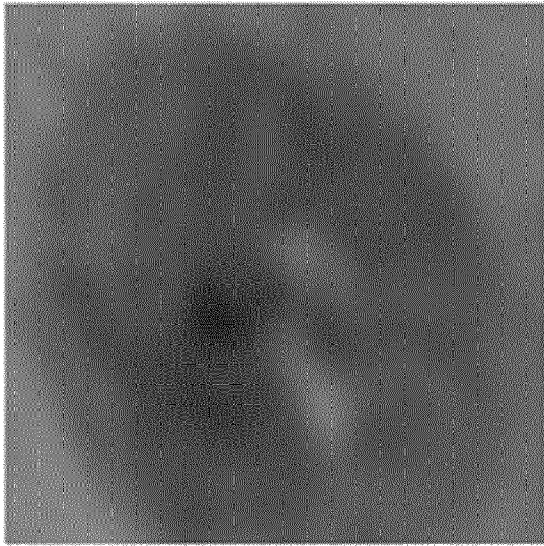
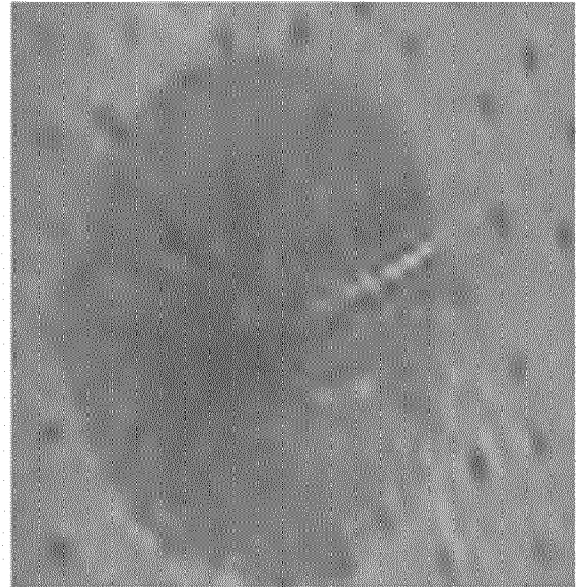
[도7a]

A. Control**Before****After**

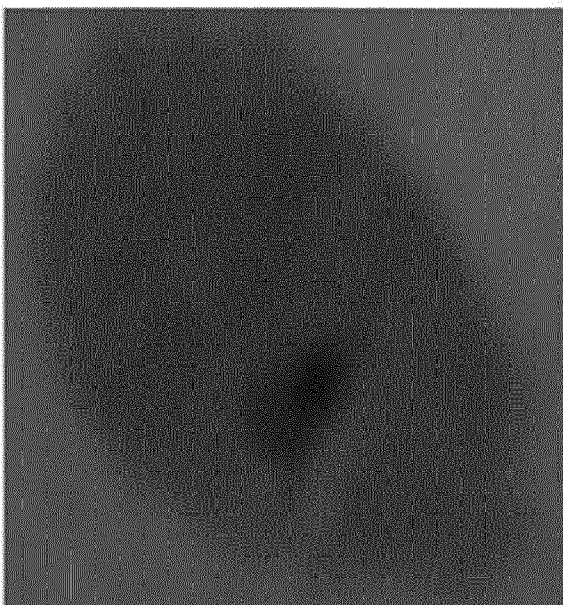
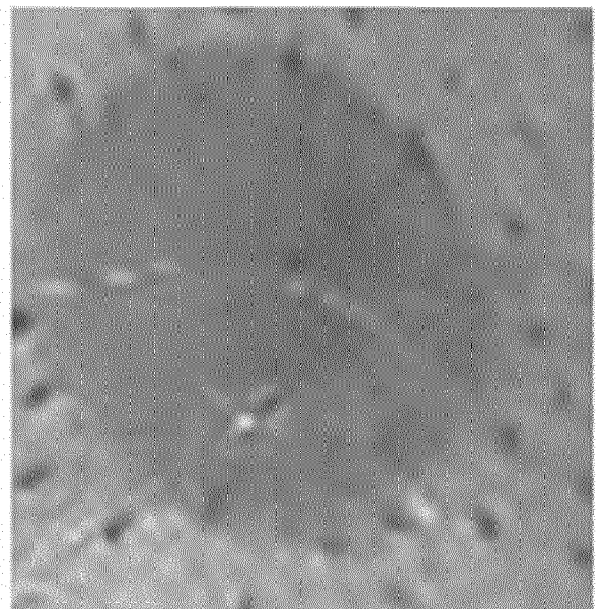
[도7b]

B. UA-CA 1 mM**Before****After**

[도7c]

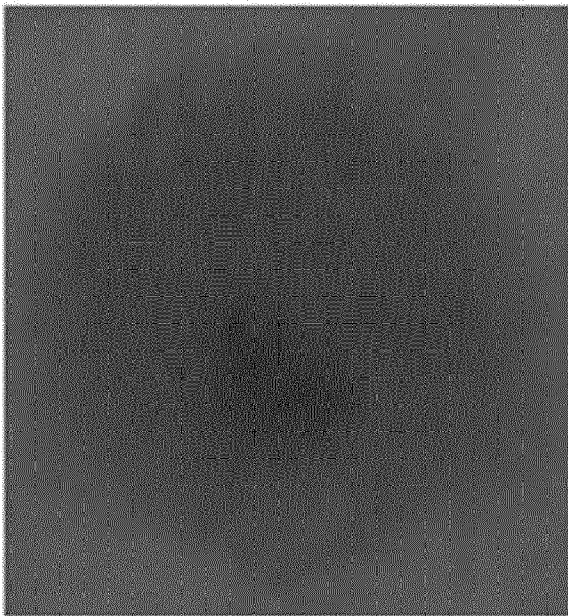
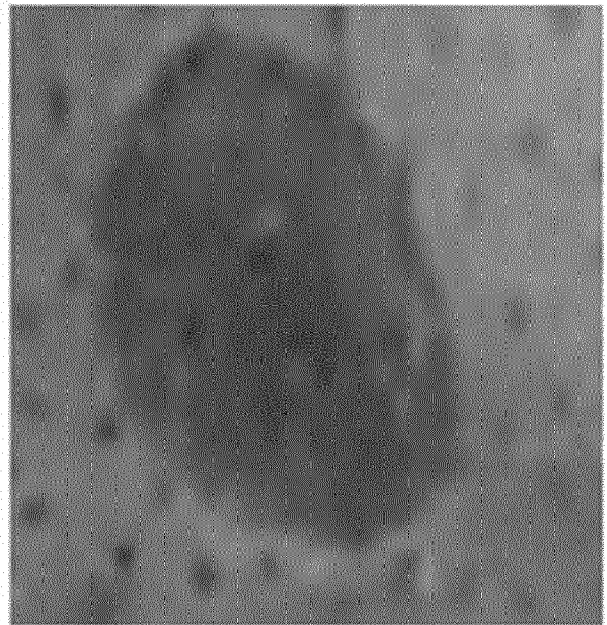
C. UA-CA 5 mM**Before****After**

[도7d]

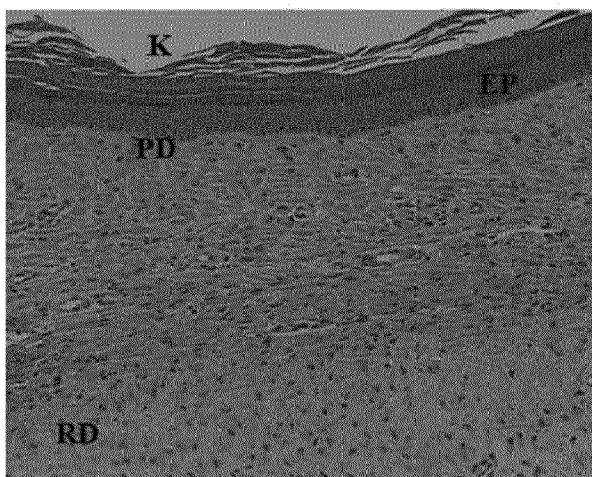
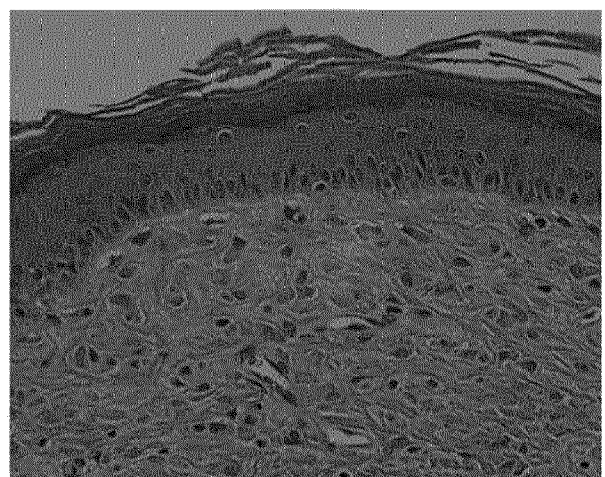
D. UA-CA 10 mM**Before****After**

[도7e]

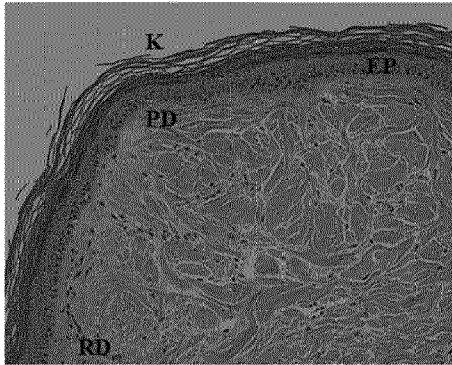
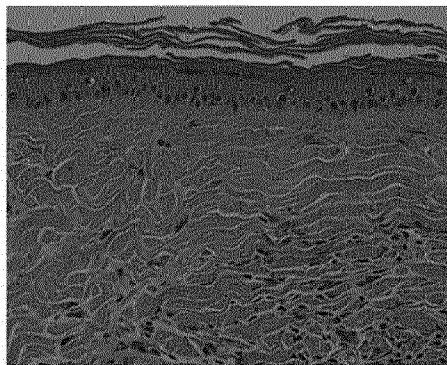
E. Tranilast 100 ug/ml

Before**After**

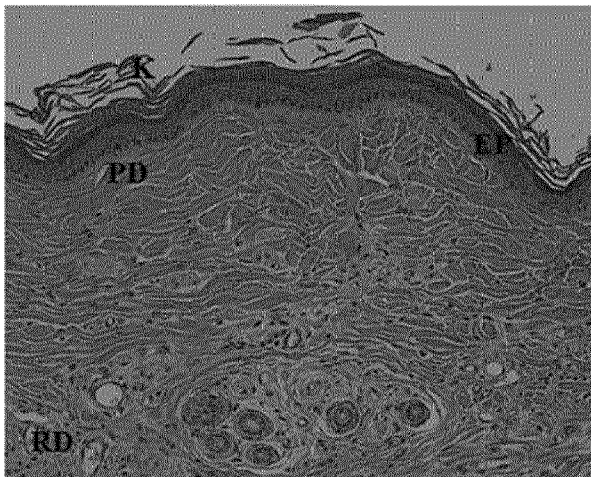
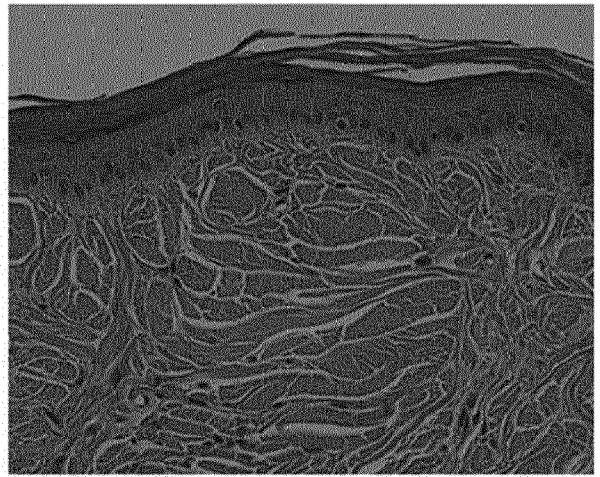
[도8a]

A. Control**x 200****x 400**

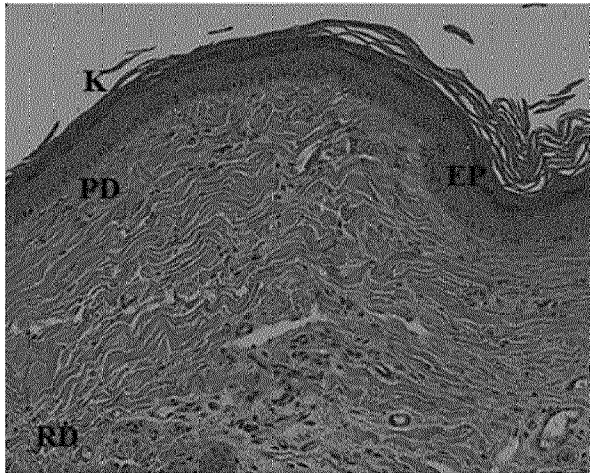
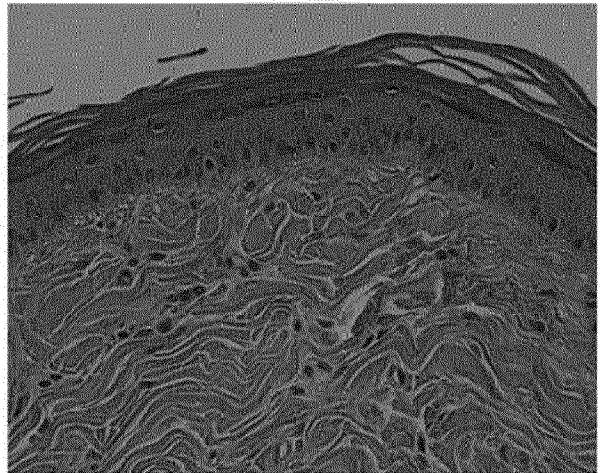
[도8b]

B. UA-CA 1 mM**x 200****x 400**

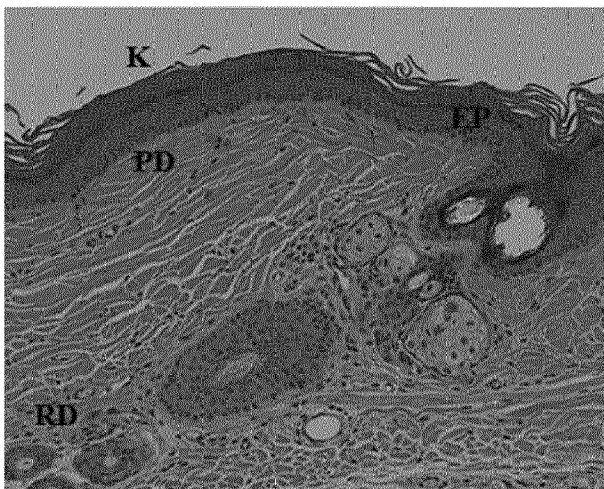
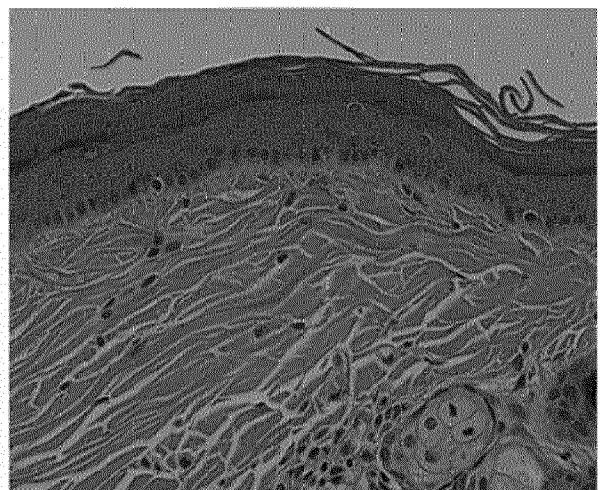
[도8c]

C. UA-CA 5 mM**x 200****x 400**

[도8d]

D. UA-CA 10 mM**x 200****x 400**

[도8e]

E. Tranilast 100 ug/ml**x 200****x 400**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/013305**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 307/91(2006.01)i, A61K 31/343(2006.01)i, A61P 37/08(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61Q 19/00(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 307/91; A61K 31/343; A61K 47/14; A61K 9/00; A61K 9/12; A61P 37/08; A61K 8/49; A61Q 19/00

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: usnic acid derivatives, dermatitis, allergic disease

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102526019 A (SHANGHAI LAIBO BIO-CHEMICAL CO., LTD.) 04 July 2012 See abstract; claims 1-14.	1-7,9-12
A	WO 2012-131347 A1 (EVOCUTIS PLC.) 04 October 2012 See claims 1-15.	1-7,9-12
A	WO 2017-134594 A1 (APHARM S.R.L.) 10 August 2017 See the entire document.	1-7,9-12
A	INDRA, A. K. Epidermal TSLP: a trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. Expert Review of Proteomics. 2013, vol. 10, no. 4, pp. 309-311 See the entire document.	1-7,9-12
A	SHTRO, A. A. et al. Novel derivatives of usnic acid effectively inhibiting reproduction of influenza A virus. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2014, vol. 22, pp. 6826-6836 See the entire document.	1-7,9-12
PA	KANG, S et al. 075 Effect of novel usnic acid derivative on atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. May 2019, vol. 139, no. 5, S13 See the entire document.	1-7,9-12



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

"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

29 JANUARY 2020 (29.01.2020)

Date of mailing of the international search report

29 JANUARY 2020 (29.01.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/013305

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.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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:

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/KR2019/013305

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
CN 102526019 A	04/07/2012	CN 102526019 B	09/07/2014
WO 2012-131347 A1	04/10/2012	EP 2691076 A1	05/02/2014
		EP 2691077 A1	05/02/2014
		EP 2691077 B1	09/05/2018
		US 2014-0057976 A1	27/02/2014
		US 2014-0107081 A1	17/04/2014
		WO 2012-131348 A1	04/10/2012
WO 2017-134594 A1	10/08/2017	EP 3411014 A1	12/12/2018
		IT UB20160024 A1	04/08/2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 307/91(2006.01)i, A61K 31/343(2006.01)i, A61P 37/08(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61Q 19/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 307/91; A61K 31/343; A61K 47/14; A61K 9/00; A61K 9/12; A61P 37/08; A61K 8/49; A61Q 19/00

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: 우스닉산 유도체 (usnic acid derivatives), 피부염 (dermatitis), 알러지성 질환 (allergic disease)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	CN 102526019 A (SHANGHAI LAIBO BIO-CHEMICAL CO., LTD.) 2012.07.04 요약; 청구항 1-14	1-7,9-12
A	WO 2012-131347 A1 (EVOCUTIS PLC) 2012.10.04 청구항 1-15	1-7,9-12
A	WO 2017-134594 A1 (APHARM S.R.L.) 2017.08.10 전문	1-7,9-12
A	INDRA, A. K., "Epidermal TSLP: a trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis", Expert Review of Proteomics, 2013, 10권, 4호, pp. 309-311 전문	1-7,9-12
A	SHTRO, A. A. 등, "Novel derivatives of usnic acid effectively inhibiting reproduction of influenza A virus", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, 22권, pp. 6826-6836 전문	1-7,9-12
PA	KANG, S 등, "075 Effect of novel usnic acid derivative on atopic dermatitis", Journal of Investigative Dermatology, 2019.05, 139권, 5호, S13 전문	1-7,9-12

☐ 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 이후 "X"에 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

2020년 01월 29일 (29.01.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 01월 29일 (29.01.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



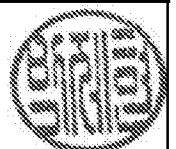
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 8은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법에 관한 것입니다 (PCT 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)).
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

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

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 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
CN 102526019 A	2012/07/04	CN 102526019 B	2014/07/09
WO 2012-131347 A1	2012/10/04	EP 2691076 A1	2014/02/05
		EP 2691077 A1	2014/02/05
		EP 2691077 B1	2018/05/09
		US 2014-0057976 A1	2014/02/27
		US 2014-0107081 A1	2014/04/17
		WO 2012-131348 A1	2012/10/04
WO 2017-134594 A1	2017/08/10	EP 3411014 A1	2018/12/12
		IT UB20160024 A1	2017/08/04