



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월18일

(11) 등록번호 10-2433728

(24) 등록일자 2022년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/454 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)

A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)

A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2020-0012639

(22) 출원일자 2020년02월03일

심사청구일자 2020년02월03일

(65) 공개번호 10-2021-0098732

(43) 공개일자 2021년08월11일

(56) 선행기술조사문헌

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters
23(2013) 6467-6473 (2013.9.21.) 1부.*Bioorganic & Medicinal chemistry 18(2010)
8315-8323 (2010.10.26.) 1부.*Bioorganic & Medicinal chemistry 20(2012)
4895-4900 (2012.7.10.) 1부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

권호정

서울특별시 서초구 나루터로4길 28, 309동 404호
(잠원동, 신반포8차아파트)

정유주

서울특별시 마포구 신촌로 150, 1214호(노고산동,
신촌포스빌)

(74) 대리인

특허법인충현

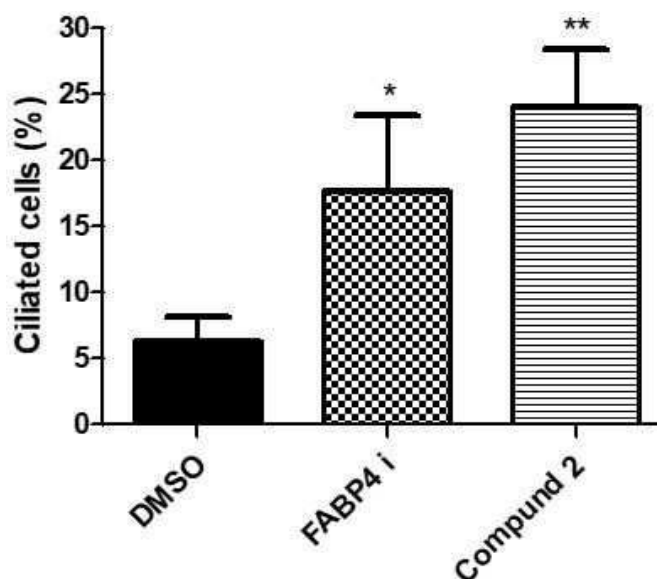
전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최연정

(54) 발명의 명칭 신규한 FABP4 억제제를 유효성분으로 포함하는 섬모형성 촉진용 조성물

(57) 요약

본 발명은 FABP4를 억제하는 신규한 피라졸 유도체를 유효성분으로 포함하는 섬모병증(ciliopathy) 및 대사질환(metabolic disorder)의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 섬모형성 관련 단백질의 발현 및 섬모 세포의 수를 현저하게 증가시킴으로써 섬모 형성 결핍, 비정상적 섬모 형성 및 섬모 기능 이상을 원인으로 하는 다양한 섬모병증(ciliopathy)에 대한 근원적이고 안전한 비-유전자 치료제로 유용하게 이용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 용량 의존적으로 FABP4의 발현 또는 활성을 유의하게 억제함으로써 지질대사 이상을 원인으로 하는 다양한 대사질환에 대한 효율적인 치료 조성물로도 이용될 수 있다.

대표도 - 도3c

(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/3262 (2013.01)
A23V 2200/328 (2013.01)
A23V 2250/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711105751
과제번호	2015M3A9B6027818
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명	생체신호 입출력세포소기관 관련 단백질이 세포물질대사에 미치는 영향 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	숙명여자대학교대학교 산학협력단
연구기간	2015.06.01 ~ 2020.05.31

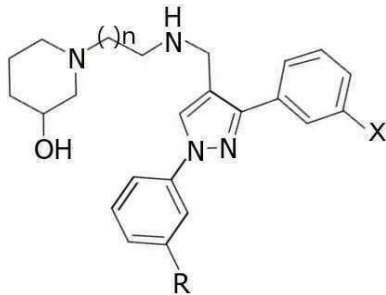
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 FABP4(Fatty acid-binding protein 4)의 활성 또는 발현량을 감소시키는 것을 특징으로 하는 섬모병증(ciliopathy)의 예방 또는 치료용 조성물:

화학식 1



상기 화학식에서, R은 C1 알킬이고, X는 플루오로이며, n은 0 - 2의 정수이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 n은 1인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 섬모병증은 원발성섬모운동이상증(primary ciliary dyskinesia), 주버트 증후군(Joubert syndrome), 바르데-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 엘리스-반 크레벨드 증후군(Ellis-van Creveld syndrome), 콩팥 황폐증(Nephronophthisis), 맥켈-그루버 증후군(Meckel-Gruber syndrome), 입얼굴손 발가락 증후군(Orofaciocigital Syndrome), 레버 선천성 흑내장(Leber congenital amaurosis), 알스트롬 증후군(Alstrom syndrome) 또는 암인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 암은 유방암, 전립선암, 난소암, 피부암, 췌장암, 신장암 또는 위암인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

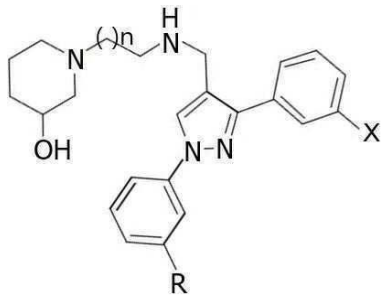
삭제

청구항 7

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 FABP4(Fatty acid-

binding protein 4)의 활성 또는 발현량을 감소시키는 것을 특징으로 하는 당뇨 및 인슐린 저항성 증후군 (insulin resistance syndrome)으로 구성된 군으로부터 선택되는 대사질환(metabolic disorder)의 예방 또는 치료용 조성물:

화학식 1



상기 화학식에서, R은 C1 알킬이고, X는 플루오로이며, n은 0 - 2의 정수이다.

청구항 8

삭제

청구항 9

제 7 항에 있어서, 상기 n은 1인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

삭제

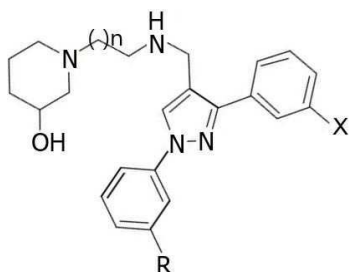
청구항 11

삭제

청구항 12

하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 비만, 당뇨, 이상지방혈 증(dyslipidemia), 지방간 및 인슐린 저항성 증후군(insulin resistance syndrome)으로 구성된 군으로부터 선택되는 대사질환(metabolic disorder)의 개선 또는 완화용 식품 조성물:

화학식 1



상기 화학식에서, R은 C₁-C₃ 알킬이고, X는 할로젠이며, n은 0 - 2의 정수이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 FABP4 저해제인 피라졸계 저분자 화합물을 유효성분으로 포함하는 섬모병증 및 대사질환 치료용 조성

물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 섬모는 세포의 발생, 운동성, 감각성 및 조직 항상성을 위한 신호 전달 기능에 관여하는 세포 기관으로, 원발 섬모(primary cilia)는 대부분의 진핵생물 세포에서 원형질막의 미세소관(microtubule)으로 이루어진 골격구조에 의해 세포 외부로 돌출되어 있다. 원발 섬모 결함은 섬모병증(ciliopathy)으로 알려진 질환 및 발달 장애를 유발할 수 있다. 대부분의 섬모이상증은 유전적 증후군으로 나타나며, 바르데-비들 증후군 및 알스트롬 증후군과 같은 일부 섬모이상증은 비만 및 당뇨병과 연관된다.
- [0004] 아울러, 원발 섬모 결함이 암의 발병에 역할을 수행한다는 것이 여러 연구를 통해 밝혀졌는데, 구체적으로는 유방암, 전립선암, 난소암, 피부암, 췌장암, 신장세포 암종 및 기저세포 암종을 포함한 다양한 암에서 원발 섬모가 감소되거나 상실된다(Seeley ES et al., *Cancer Res* 69(2): 422-430(2009); Wong SY et al., *Nat Med* 15(9): 1055-1061(2009)).
- [0005] 섬모병증은 희귀질환으로 분류되에도 0.1%에 달하는 높은 유병율을 보이며, 원발 섬모의 형성 이상을 개선할 경우 암을 포함한 다양한 질병의 치료가 가능하지만, 일부 대중적 치료방법을 제외하고는 섬모병증의 병인을 근본적으로 제거할 수 있는 치료물질은 아직까지 개발되지 못하고 있다.
- [0007] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 미국 특허공개공보 제2012/0190696호

발명의 내용

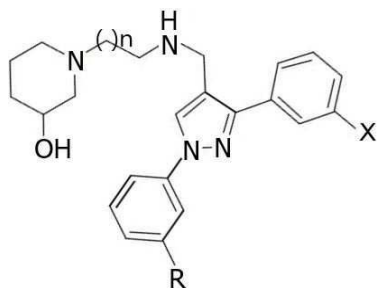
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명자들은 난치성 유전질환인 섬모병증에 대한 효과적이고 안전한 저분자 치료제를 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 다각적인 스크리닝 과정을 통해 도출된 하기 화학식 1의 피라졸 화합물이 섬모의 형성을 촉진하고 섬모형성 관련 단백질의 발현을 증가시킬 뿐 아니라 섬모 세포의 수를 증가시킴으로써 섬모 형성 결핍, 비정상적 섬모 형성 및 섬모 기능 이상을 원인으로 하는 다양한 섬모병증(ciliopathy)에 대한 근원적이고 효과적인 치료제로 사용될 수 있음을 발견하여, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0011] 따라서 본 발명의 목적은 섬모병증(ciliopathy)의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0012] 본 발명의 다른 목적은 대사질환(metabolic disorder)의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0014] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 섬모병증(ciliopathy)의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:

[0017] 화학식 1



[0018]

[0019] 상기 화학식에서, R은 C₁-C₃ 알킬이고, X는 할로젠이며, n은 0 - 2의 정수이다.

[0020]

본 발명자들은 난치성 유전질환인 섬모병증에 대한 효과적이고 안전한 저분자 치료제를 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 다각적인 스크리닝 과정을 통해 도출된 상기 화학식 1의 화합물이 섬모의 형성을 촉진하고 섬모형성 관련 단백질의 발현을 증가시킬 뿐 아니라 섬모 세포의 수를 증가시킴으로써 섬모 형성 결핍, 비정상적 섬모 형성 및 섬모 기능 이상을 원인으로 하는 다양한 섬모병증(ciliopathy)에 대한 근원적이고 효과적인 치료제로 사용될 수 있음을 발견하였다.

[0021]

본 명세서에서 용어 "섬모병증(ciliopathy)"은 운동성, 비운동성 섬모 또는 중심체(centrosome)에 위치한 단백질을 코딩하는 유전자의 기능이상 돌연변이로 인하여 섬모 형성의 결핍, 비정상적인 세포 섬모 형성, 섬모 고정(anchoring) 구조체인 기저 소체(basal body)의 이상을 유발하는 유전적 질환을 포괄하는 의미이다.

[0022]

본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료될 수 있는 섬모병증은 예를 들어 원발성섬모운동이상증(primary ciliary dyskinesia), 주버트 증후군(Joubert syndrome), 바르데-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 엘리스-반 크레벨드 증후군(Ellis-van Creveld syndrome), 콩팥 황폐증(Nephronophthisis), 맥켈-그루버 증후군(Meckel-Gruber syndrome), 입얼굴손발가락 증후군(Orofaciodigital Syndrome), 레버 선천성 흑내장(Leber congenital amaurosis), 알스트롬 증후군(Alstrom syndrome) 및 암을 포함하나, 이에 제한되지 않고 비정상적인 세포 섬모의 기능이나 구조로 인해 야기되는 모든 질환을 포함한다.

[0023]

보다 구체적으로는, 상기 암은 유방암, 전립선암, 난소암, 피부암, 췌장암, 신장암 또는 위암이며, 보다 더 구체적으로는 위암이다.

[0024]

[0025]

본 명세서에서 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분쇄의 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등을 포함한다. C₁-C₃ 알킬은 탄소수 1 내지 3의 알킬 유닛을 가지는 알킬기를 의미하며, C₁-C₃ 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.

[0026]

본 명세서에서 용어 "할로젠"은 할로젠족 원소를 나타내며, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

[0027]

본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 R은 C₁ 알킬이고 상기 X는 플루오로이다. 보다 구체적으로는, 상기 n은 1이다.

[0028]

R이 C₁ 알킬(메틸)이고 X가 플루오로이면서 n은 1인 화학식 1의 화합물은 "1-[2-({[3-(3-플루오로페닐)-1-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-4-yl]메틸}아미노)에틸]-3-피페리딘올"의 IUPAC 명칭을 가지는 피라졸계 화합물로서 본 명세서 전반에서 "FMPPP"라는 약어도 지칭된다. FMPPP는 암화가 진행됨에 따라 원발 섬모 형성기전이 약화된 위암 세포주에서 유의하게 섬모 형성을 촉진시키고, FABP4를 용량 의존적으로 억제할 뿐 아니라, 위암세포의 증식을 현저히 저해함으로써 섬모병증, 암, 대사질환 등의 다양한 질환에 대한 높은 치료활성을 보인다. FMPPP는 이들 질환에 대한 치료효과는 물론 다른 질환을 치료하기 위한 용도로도 전혀 제안되거나 보고된 바가 없는 화합물로서, 본 발명을 통해 의학 용도로서 최초로 제안되었다.

[0029]

[0030]

본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유

도된 염을 의미한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다. 구체적으로는, 본 발명에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 염은 나트륨염이다.

[0032] 본 명세서에서 용어 “예방”은 질환 또는 질병을 보유하고 있다고 진단된 적은 없으나, 이러한 질환 또는 질병에 걸릴 가능성이 있는 대상체에서 질환 또는 질병의 발생을 억제하는 것을 의미한다.

[0033] 본 명세서에서 용어 “치료”는 (a) 질환, 질병 또는 증상의 발전의 억제; (b) 질환, 질병 또는 증상의 경감; 또는 (c) 질환, 질병 또는 증상을 제거하는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물은 섬모의 형성을 촉진하고 섬모형성 관련 단백질의 발현을 증가시킬 뿐 아니라 섬모 세포의 수를 증가시킴으로써 비정상적인 섬모형성 및 섬모 기능 이상을 원인으로 하는 다양한 섬모병증(ciliopathy)의 증상의 발전을 억제하거나, 이를 제거하거나 또는 경감시키는 역할을 한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 그 자체로 이들 질환 치료의 조성물이 될 수도 있고, 혹은 섬모병증에 대한 치료효과를 가지는 다른 약리성분과 함께 투여되어 상기 질환에 대한 치료 보조제로 적용될 수도 있다. 이에, 본 명세서에서 용어 “치료” 또는 “치료제”는 “치료 보조” 또는 “치료 보조제”의 의미를 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 용어 “투여” 본 발명의 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 직접적으로 투여함으로써 대상체의 체내에서 동일한 양이 형성되도록 하는 것을 말하며, “이식” 또는 “주입”과 동일한 의미를 가진다.

[0035] 본 발명에서 용어 “치료적 유효량”은 본 발명의 조성물을 투여하고자 하는 개체에게 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기에 충분한 정도로 함유된 조성물의 함량을 의미하며, 이에 “예방적 유효량”을 포함하는 의미이다.

[0036] 본 명세서에서 용어 “대상체”는 제한 없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함한다. 구체적으로는, 본 발명의 대상체는 인간이다.

[0037] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 FABP4(Fatty acid-binding protein 4)의 활성 또는 발현량을 감소시킨다.

[0038] 본 명세서에서 용어 “활성 또는 발현량의 감소”는 FABP4의 활성 또는 발현량이 탐지 불가능해지거나 무의미한 수준으로 존재하게 되는 경우 뿐 아니라, FABP4에 의한 지방산 수송 및 이를 매개로 한 대사 질환의 진행이 유의하게 저하되거나 섬모 형성 억제가 유의하게 개선될 수 있을 정도로 FABP4의 활성 또는 발현을 저하시키는 것을 의미한다.

[0039] 본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

[0040] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 구체적으로는 경구, 정맥, 피하 또는 복강 투여될 수 있다.

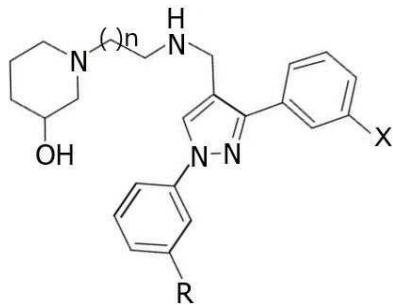
[0041] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 투여량은 성인 기준으로 0.001-100 mg/kg 범위 내이다.

[0042] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0043] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효

성분으로 포함하는 비만, 당뇨, 이상지방혈증(dyslipidemia), 지방간 및 인슐린 저항성 증후군(insulin resistance syndrome)으로 구성된 군으로부터 선택되는 대사질환(metabolic disorder)의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:

화학식 1



상기 화학식에서, R은 C₁-C₃ 알킬이고, X는 할로겐이며, n은 0 - 2의 정수이다.

본 발명에서 이용되는 화학식 1 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.

본 발명의 화학식 1 화합물은 용량 의존적으로 FABP4의 발현 또는 활성을 억제함은 상술한 바와 같다. FABP4는 지방세포와 대식세포에서 발현되는 지방산 수송 단백질로서 지방 합성, 지질축적, 지방세포의 분화 촉진에 관여한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 지질대사 이상을 원인으로 하는 다양한 대사질환에 대한 효율적인 치료 조성물로 이용될 수 있다.

본 명세서에서 용어 “대사질환”은 신진대사 이상을 원인으로 발생하는 각종 심혈관 질환과 제2형 당뇨병의 위험 요인들이 서로 군집을 이루는 현상을 한 가지 질환군으로 개념화시킨 것으로 인슐린 저항성 및 이와 관련된 복잡하고 다양한 여러 대사이상과 임상 양상을 모두 포괄하는 개념이다.

본 명세서에서 용어 “비만(obesity)”은 장기간에 걸쳐 에너지 섭취량이 에너지 소비량을 초과하여 잉여 에너지가 지방으로 저장됨으로써 체내에 지방조직이 과다해지는 상태를 의미한다. 통상 체질량지수(Body mass index: 체중(kg)/[신장(m)]²)가 25 이상이면 임상적으로 비만으로 정의된다.

본 명세서에서 용어 “당뇨”는 포도당-비관용(intolerance)을 초래하는 인슐린의 상대적 또는 절대적 부족으로 특징되는 만성질환을 의미한다. 본 발명의 조성물로 치료 또는 예방되는 당뇨는 모든 종류의 당뇨병을 포함하며, 예를 들어, 제1형 당뇨, 제2형 당뇨 및 유전성 당뇨를 포함한다. 제1형 당뇨는 인슐린 의존성 당뇨병으로서, β-세포의 파괴에 의해 주로 초래된다. 제2형 당뇨는 인슐린 비의존성 당뇨병으로서, 식사 후 불충분한 인슐린 분비에 의해 초래되거나 또는 인슐린 내성에 의해 초래된다.

본 명세서에서 용어 “이상지방혈증(dyslipidemia)”은 혈액 내의 지방농도 수치가 정상범위 밖에 있는 병적 상태(pathologic condition)를 의미하며, 예를 들어 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저-HDL-콜레스테롤혈증 및 고-LDL-콜레스테롤혈증 외에도 지단백의 대사 이상을 원인으로 하는 비정상적 지질상태를 모두 포함한다.

본 명세서에서 용어 “지방간”은 간의 지방대사 장애로 지방이 간세포에 과도한 양으로 축적된 상태를 말하며, 이는 협심증, 심근경색, 뇌졸중, 동맥경화, 지방간 및 췌장염 등과 같은 다양한 질병의 원인이 된다.

본 명세서에서 용어 “인슐린 저항성”은 혈당을 낮추는 인슐린의 기능이 떨어져 세포가 포도당을 효과적으로 연소하지 못하는 상태를 의미한다. 인슐린 저항성이 높을 경우, 인체는 너무 많은 인슐린을 만들어 내고 이로 인해 고혈압이나 이상지방혈증은 물론 심장병, 당뇨병 등까지 초래할 수 있다. 특히 제2형 당뇨병에서는 근육과 지방조직에서 인슐린의 증가를 알아채지 못하여, 인슐린의 작용이 일어나지 않는다. 용어 “인슐린 저항성 증후군”은 상기 인슐린 저항성에 의하여 유발된 질환을 총칭하는 개념으로 인슐린 작용에 대한 세포의 저항성, 고인슐린혈증 및 초저밀도지단백(very low density lipoprotein, VLDL)과 중성지방의 증가, 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL)의 감소 및 고혈압 등을 특징으로 하는 질환을 의미하며, 심혈관질환과 제2형 당뇨병의 위험인자로 인식되고 있는 개념이다(Reaven GM, Diabetes, 37: 1595-607, (1988)).

본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료되는 이상지방혈증은 고지혈증이다.

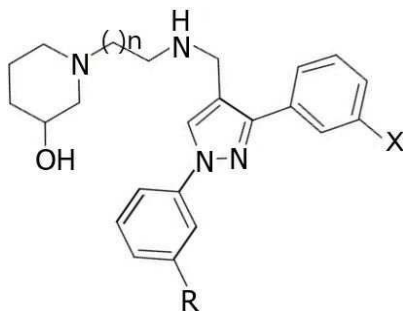
[0056] 본 명세서에서 사용되는 용어 “고지혈증”은 중성지방과 콜레스테롤 등의 지방대사가 제대로 이루어지지 않아 혈액 중에 높은 지질농도가 유지되어 유발되는 질환을 의미한다. 보다 구체적으로 고지혈증이란 혈액내의 중성 지방, LDL 콜레스테롤, 인지질 및 유리 지방산 등의 지질 성분이 증가된 상태로 발생빈도가 높은 고콜레스테롤혈 증 또는 고중성지방혈증을 포함한다.

[0057] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료되는 지방간은 비알콜성 지방간이다.

[0058] 본 명세서에서 용어 “비알콜성 지방간(Non-alcoholic fatty liver, NAFL)”은 알코올 흡수와 무관하게 간세포에 과도한 양의 지방이 축적되는 질환을 의미하고, 여기에는 단순지방간(steatosis)과 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)이 포함된다. 단순 지방간은 임상적으로 예후가 양호한 편이나, 염증 혹은 섬유화를 동반하는 NASH는 진행성 간질환으로 간경변 또는 간암을 유발하는 전구질환으로 인지되고 있다. 비만 과 인슐린저항성은 대표적인 비알콜성 지방간질환의 위험인자이다. 간섬유증 진행의 위험인자로는 가령, 비만 (BMI>30), 혈중 간기능지표 비율(AST/ALT >1) 및 당뇨를 들 수 있고, 특히 C형 간염 보균자가 비알콜지방간일 경우 간암까지 진행될 수 있다. 비알콜성 지방간 환자의 69-100%는 비만환자이고, 비만환자의 20-40%는 비알콜 성 지방간을 동반하며, 특히 유럽, 미국, 아시아의 비만아동의 10~77%가 비알콜성 지방간 병변을 보이는데, 이 는 비알콜성 간질환의 가장 중요한 위험인자가 비만이기 때문이다.

[0059] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 비만, 당뇨, 이상지방혈증(dyslipidemia), 지방간 및 인슐린 저항성 증후군(insulin resistance syndrome)으로 구성된 군으로부터 선택되는 대사질환(metabolic disorder)의 개선 또는 완화용 식 품 조성물을 제공한다:

[0060] 화학식 1



[0061] 상기 화학식에서, R은 C₁-C₃ 알킬이고, X는 할로젠이며, n은 0 - 2의 정수이다.

[0063] 본 발명에서 이용되는 화학식 1 화합물 및 대사 질환에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 그 기재를 생략한다.

[0064] 본 명세서에서 용어 “식품학적으로 허용되는 염”은, 양이온과 음이온이 정전기적 인력에 의해 결합하는 염 중에서도 식품 조성물에 사용될 수 있는 형태의 염을 의미하며, 그 구체적인 예는 상술한 “약제학적으로 허용되 는 염”의 예를 포함한다.

[0065] 본 발명의 조성물이 식품 조성물로 제조되는 경우, 유효성분으로서 본 발명의 화합물 뿐 만 아니라, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 탄수화물, 조미제 및 향미제를 포함할 수 있다. 탄수화물의 예는 포도당, 과당 등의 단당류; 말토스, 수크로스 등의 이당류 및 텍스트린, 사이클로텍스트 린 등과 같은 다당류 및 자일리톨, 소르비 톨, 에리트리톨 등의 당알콜을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 향미제로서 천연 향미제[타우마틴, 스테 비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)] 및 합성 향미제(사카린, 아스 파르탐 등)를 사용 할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제로 제조되는 경우에는 본 발명의 유효성분인 소나무 수 피 추출물 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액, 감초 추출 액 등을 추가로 포함시킬 수 있다.

발명의 효과

[0067] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0068] (a) 본 발명은 FABP4를 억제하는 신규한 피라졸 유도체를 유효성분으로 포함하는 섬모병증(ciliopathy) 및 대사

질환(metabolic disorder)의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0069] (b) 본 발명의 조성물은 섬모형성 관련 단백질의 발현 및 섬모 세포의 수를 현저하게 증가시킴으로써 섬모 형성 결핍, 비정상적 섬모 형성 및 섬모 기능 이상을 원인으로 하는 다양한 섬모병증(ciliopathy)에 대한 근원적이고 안전한 비-유전자 치료제로 유용하게 이용될 수 있다.

[0070] (c) 본 발명의 조성물은 또한 용량 의존적으로 FABP4의 발현 또는 활성을 유의하게 억제함으로써 지질대사 이상을 원인으로 하는 다양한 대사질환에 대한 효율적인 치료 조성물로도 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1은 원발 섬모가 결여된 위암 세포주에서 기존에 알려진 SAG, 클로피브레이트 및 HPI-4와 같은 섬모 형성 촉진제 또는 억제제에 의해 원발 섬모 형성이 조절됨을 보여주는 그림이다.

도 2는 약물 스크리닝을 통하여 도출한 히트 화합물 및 이의 활성 검증 결과를 보여주는 그림이다.

도 3은 종래의 FABP4 억제제 및 본 발명의 FMPPP 처리 시 원발 섬모의 재생이 촉진되며 위암 세포의 증식이 억제됨을 보여주는 그림이다.

도 4는 종래의 FABP4 억제제 및 본 발명의 FMPPP와 FABP4와의 인 실리코 도킹 분석 결과를 보여주는 그림이다.

도 5는 종래의 FABP4 억제제 및 본 발명의 FMPPP를 처리하자 위암 세포에서 초기 섬모형성이 촉진됨을 보여주는 그림이다.

도 6은 종래의 FABP4 억제제 및 본 발명의 FMPPP에 의한 항암 활성을 인 비보 실험을 통해 확인한 결과를 보여주는 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0075] 실시예

[0076] 실험방법

[0077] 화합물 및 시약

[0078] 하기의 항체 및 화합물을 사용하였다: BMS-309403(BM0015)와 디메틸설폭사이드(D2650)은 Sigma Aldrich에서 구입하였다. 1-[2-({[3-(3-플루오로페닐)-1-(3-메틸페닐)-1H-피라졸-4-yl]메틸}아미노)에틸]-3-피페리딘올(FMPPP)은 hit2lead에서 구입하였다. BODIPY 493/503(D3922) Hoechst33342(H3570), 리포펙타민 LTX (94756), Plus 시약(10964)은 Invitrogen에서, RPMI, FBS(우태아혈청) 및 항생제는 Thermo Fisher Scientific에서 각각 구입하였다. 인 비보 실험을 위해, BMS-309403(BM0015)를 Sigma Aldrich에서, FMPPP는 hit2lead에서 각각 구입하였다. Scramble RNA 및 FABP4를 타겟하는 siRNA는 Dharmacon에서 구입하였다.

[0080] 세포 배양 및 처리

[0081] 인간 위 정상 상피 세포주(GES-1) 및 인간 위암 세포주(MKN-1)를 FBS(10% v/v) 및 페니실린/스트렙토마이신(1% v/v)이 보충된 RPMI에서 배양하였다. 모든 세포 배양은 pH7.4의 가습 인큐베이터에서 5%(v/v) CO₂의 습윤 대기 하에 37℃에서 유지시켰다.

[0083] 약물 처리

[0084] MKN-1 세포에 SAG(평활화 아고니스트), 클로피브레이트(Clofibrate), HPI-4, BMS-309403 및 FMPPP를 48시간 동안 처리하였다. 이후 세포를 5분 동안 4% 파라포름알데하이드로 고정시키고, PBS로 세척한 뒤, 투과성(permeability)을 위해 실온에서 20분 동안 0.2% Triton X-100으로 처리했다. 이후 실온에서 30분 동안 3% 염소 혈청이 첨가된 3% BSA로 블록킹하였다. 뒤이어 커버슬립을 4℃에서 다음의 일차 항체와 밤새 배양하였다: 1:300 항-ARL13B(그린), 및 1:1000 항-γ-튜불린(레드). 이후 3% 염소 혈청이 첨가된 3% BSA로 희석시킨 염소 항-토끼 Alexafluor 488 또는 염소 항-마우스 Alexafluor 594 이차 항체를 사용하고, 핵을 Hoechst(블루)로 실온에서 1시간 동안 염색한 후 PBS로 3회 세척 하였다. 40 x 수침 대물 렌즈(water immersion objective lens)

및 ZEN 소프트웨어(Nikon)를 이용하여 LSM-880 공초점 레이저 주사 현미경(Carl Zeiss)으로 이미지를 획득하였다. 각 커버슬립에서 시야(field)를 일차검사가 가장 많이 발견되어 있는 부분으로 선택하여 관찰하였다.

[0085] *FABP4 siRNA* 형질주입

[0086] MKN-1 세포에 리포펙타민 LTX 형질주입 시약, Plus 시약(Invitrogen)을 이용하여 FABP4 siRNA를 48시간 동안 형질주입하였다. 이후 세포를 5분 동안 4% 파라포름알데하이드로 고정시키고, PBS로 세척한 뒤, 투과성(permeability)을 위해 실온에서 20분 동안 0.2% Triton X-100으로 처리했다. 이후 실온에서 30분 동안 3% 염소 혈청이 첨가된 3% BSA로 블록킹시켰다. 뒤이어 커버슬립을 4℃에서 밤새 다음의 일차 항체와 밤새 배양하였다: 1:300 항-ARL13B(그린), 및 1:1000 항- γ -튜불린(레드). 이후 3% 염소 혈청이 첨가된 3% BSA로 희석시킨 염소 항-토끼Alexafluor 488 또는 염소 항-마우스 Alexafluor 594 이차 항체를 사용하고, 핵을 Hoechst(블루)로 실온에서 1시간 동안 염색시킨 후 PBS로 3회 세척하였다. 40 x 수침 대물 렌즈 및 ZEN 소프트웨어(Nikon)를 이용하여, LSM-880 공초점 레이저 주사 현미경(Carl Zeiss)에서 이미지를 획득하였다. 각 커버슬립에서 시야를 원발 검사가 가장 많이 발견되어 있는 부분으로 선택하여 관찰하였다.

[0088] 웨스턴 블롯(WB) 분석

[0089] 웨스턴 블롯 분석을 위해 세포를 RIPA 완충액(Sigma Aldrich, R0278)에 프로테아제(protease) 및 포스파타아제(phosphatase) 억제제(Thermo Scienfiric)를 혼합하여 세포를 용해시키는 데 사용하였다. 세포 용해물을 13,000 rpm으로 4℃에서 원심분리하여 수득하고, 상층액의 농도를 Pierce BCA Protein Assay Kit(Thermo Sceintific, 23227)를 이용하여 정량하였다. 6 X SDS 시료 완충액을 이용하여 총 단백질을 용해물을 제조하고, 100℃에서 10분 동안 가열하였다. 10% 또는 12.5% SDS-PAGE를 이용하여 동일한 부피의 단백질을 분리하고 플루오로화 폴리비닐리덴 막(EMD Millipore, Billerica, MA, USA)으로 옮겼다. 이후 항-FABP4, Rab8a, 액틴(Abcam), 사이클린 E1, GM130, p-mTOR, m-TOR, p-AKT, AKT(Cell signaling), IFT20, ARL13B(Proteintech)의 1차 항체로 4℃에서 밤새 면역표지화하였다. 강화 화학발광 키트(Amersham Life Science, Inc., Amersham, U K)를 이용하여 제조사의 설명서에 따라 면역 표지를 시각화하였다. 이미지는 Image Lab(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)를 이용하여 정량화하였으며, 액틴을 내부 대조군으로 사용되었다. 모든 밴드 강도는 선형의 검출 범위를 가지는 막 위의 타겟 단백질 양에 비례한다.

[0091] 인 실리코 도킹 분석

[0092] 모든 분자 도킹 분석은 CHARMM 역장을 적용한 Discovery Studio 2018 소프트웨어(Accelrys, San Diego, CA, USA)를 이용하여 수행되었다. 인간 FABP4 도메인(PDB ID code 2NNQ)의 결정구조는 RCSB 단백질 데이터뱅크로부터 수득하였다. 인간 FABP4의 단백질 구조는 Powell 알고리즘을 이용하여 에너지 최소화하였다. 리간드는 Ligandfit을 이용하여 도킹하였다. Ligandfit 파라미터는 인간 FABP4의 결정 구조에서 도출된 리간드를 이용하여 확인하였다. 예측 결합 모드는 다양한 점수 함수(scoring function)에 기반하여 결정되었으며, 결합 에너지는 Ligandfit에서 계산하였다.

[0094] 인간 위암의 이종이식 마우스모델(xenograft mouse model)에서 약물효과 실험

[0095] 동물 실험은 연세대학교 동물실험윤리위원회(IACUC)의 승인 하(승인번호 201901-859-01)에 가이드라인을 준수하고, 미국 NIH(National Institutes of Health)의 실험동물 관리 및 사용에 대한 가이드(The National Academies Press, 8th Edition, 2011)를 준수하며 수행하였다. 4주령 암컷 BALB/c NU/NU 누드 마우스(Raon bio, Korea)를 12시간 광조건/12시간 암조건에 두고 일반 사료를 1주간 먹이며 안정 주기를 가졌다. 인 비보 실험을 위해 준비해 둔 MKN-1 세포를 수득하여 FBS(10% v/v) 및 페니실린/스트렙토마이신(1% v/v)이 보충된 RPMI와 Matrigel Growth Factor Reduced(Corning, 356231)가 1:1의 비율로 혼합된 용액에 서스펜션시켜주었다. 마우스의 한 쪽 옆구리 피하층에 위암 세포주를 주사하여 주입하고, 3주 간 이식 마우스 모델을 제작하였다. 이후 BMS-309403(10 mg/kg 또는 20 mg/kg), FMPPP(20 mg/kg) 및 비이클을 복강으로 3주간 2일에 한번 주사하였다. 관찰 기간 동안 마우스의 체중 및 종양 크기를 측정하고 희생시켰다. 이후 종양, 간, 콩팥 조직 및 혈액을 수득하고, 종양의 무게를 측정하였다.

[0097] 통계 분석

[0098] 모든 데이터는 GraphPad Prism(윈도우 ver. 5.00; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)를 이용하여 평균 \pm 표준오차로 나타냈다. 데이터는 최소 3번의 독립적인 실험을 통해 수득하였다. 통계 분석은 독립표본 양측분포 Student t-검정을 이용하여 수행하였다. 0.05 미만의 P-값은 통계적 유의성이 있는 것으로 간주하였

다(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

[0100] **실험결과**

[0101] *원발 섬모가 결여된 위암세포주에서 원발 섬모 조절 가능성 확인*

[0102] 17개의 위암 세포주를 관찰한 결과 GES-1 대비 대부분의 위암 세포주에서 원발 섬모(Primary cilia)가 결여되어 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 이는 암화가 진행됨에 따라 원발 섬모 형성기전이 약화되어 있음을 의미한다. GES-1의 경우 20.4 %의 섬모 세포(ciliated cells)를 보이는 데 반해 MKN-1에는 11.8 % 원발 섬모가 존재하고 있었다. 기존에 알려진 약물들로 원발 섬모 형성 조절이 가능한지 확인하기 위하여 SAG, 클로피브레이트와 같은 섬모 형성 촉진제를 처리한 결과 DMSO 처리군에 비해 섬모 세포(%)가 각각 1.8배 및 2.7배 증가함을 관찰하였다. 반면 섬모 결합(cilia assembly)을 억제하는 HPI-4를 처리한 결과 섬모 세포(%)가 DMSO 처리군 대비 0.7배 감소함을 확인하였다. 상기 결과를 통해 MKN-1에 있는 원발 섬모는 기존에 알려져 있는 섬모조절 화합물에 의하여 조절 가능하며, MKN-1이 섬모 재생 유도 화합물 탐색에 적합한 세포임을 검증하였다(도 1a 및 1b).

[0104] *약물 스크리닝을 통하여 도출한 히트 화합물 활성 검증*

[0105] 위암 세포주에서 FABP4 저해제와 구조적으로 유사한 893종의 화합물에 대한 활성 평가를 수행한 결과, 효과적으로 위암세포의 증식을 억제하는 화합물 16개를 도출하였다. 2차 스크리닝으로 이들 16개의 화합물 중 농도 의존적으로 위암세포주의 증식을 억제하는 화합물을 탐색한 결과, 11개 화합물이 농도 의존적 저해 활성을 보임을 확인하였다(도 2a 및 2b). 11개의 화합물을 위암 세포주 MKN-1에 처리한 뒤 섬모형성 관련 단백질인 ARL13B와 γ -튜불린을 염색한 결과 11개의 화합물 중 FMPPP(화합물 2), 화합물 3, 8 및 9가 DMSO 처리군 대비 섬모 세포(%)를 각각 2.2배, 1.9배, 1.6배, 1.2배씩 증가시키는 것으로 나타났다(도 2c).

[0106] 상기 4개의 화합물을 위암 세포주인 MKN-1에 처리한 후 ARL13B 및 γ -튜불린을 염색하여 정량한 다음 3회 반복 실험을 진행한 결과 FMPPP(화합물 2) 처리 시 기존의 FABP4 저해제에 대해서도 섬모세포(%)를 1.4배 증가시키는 우수한 활성을 보였다(도 2d 및 2e).

[0107] 최종적으로 MKN-1의 증식을 효과적으로 억제하고, MKN-1에서 결여된 원발 섬모를 가장 효과적으로 증가시키는 히트 화합물(hit compound)로 FMPPP(도 2f)를 선별하였다.

[0109] *FABP4 억제제 및 FMPPP 처리에 의한 위암세포의 증식 억제 및 원발섬모 재생*

[0110] FMPPP의 IC₅₀ 값(도 3a)을 바탕으로 FABP4 저해제와 FMPPP 모두 같은 농도를 처리했을 때 DMSO 처리군에 비해 위암세포에서 결여되어 있는 원발 섬모를 2배 이상 증가시킴을 관찰하였다. 또한 기존 FABP4 저해제 보다 FMPPP의 활성이 더 높은 것을 관찰할 수 있다(도 3b 및 3c).

[0111] 뿐만 아니라 두 화합물을 위암세포에 처리하였을 때 세포 주기 마커인 사이클린 E1이 DMSO 처리군 대비 FABP4i 처리시에는 56% (사이클린 E1/b-액틴), FMPPP 처리 시에는 55%가 저해되었으며, p-AKT의 경우 DMSO 처리군에 비해 FABP4i 처리 시 15%, FMPPP 처리 시 24.4%가 저해되었다(도 3d). 특히 FMPPP의 경우 위 정상 세포인 GES-1에 비해 위암세포인 MKN-1에서 2.1배(p-AKT), 1.2배(p-mTOR) 증가된 세포 생존 마커를 각각 15.2% (p-akt/b-액틴), 25.2 % (p-mTOR/b-액틴)까지 저해함을 알 수 있다(도 3e).

[0113] *인 실리코 도킹 분석*

[0114] FABP4 억제제는 지방산과 결합하는 주요한 부위인 FABP4 단백질의 TYR128에 결합 한다고 보고된 바 있다. 도킹 분석 결과 FABP4 저해제 뿐만 아니라 FMPPP도 FABP4 단백질의 TYR128가 주요한 결합 부위임을 확인할 수 있었다(도 4a 및 4b). 또한 FMPPP가 FABP4 저해제보다 2.7배 높은 -cDOCKER Energy 값을 보였다. 이를 통해 FMPPP가 FABP4 저해제보다 강한 친화력으로 FABP4 단백질과 결합하여 효과적으로 FABP4 단백질의 기능을 조절할 것이라는 가능성이 제시되었다(도 4c).

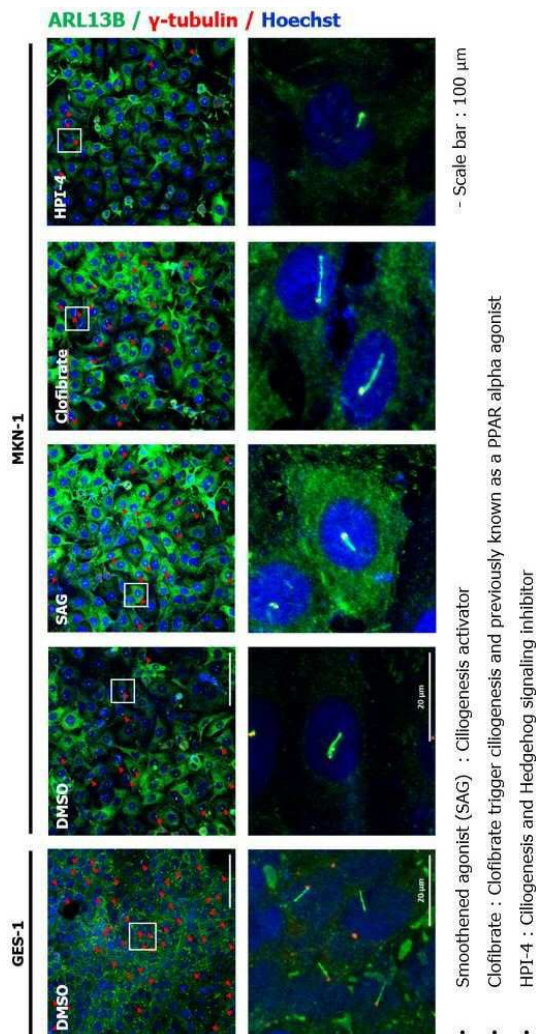
[0116] *FABP4 억제제 및 FMPPP 처리에 따른 위암세포에서의 초기 섬모형성*

[0117] FABP4 저해제 및 FMPPP를 MKN-1에 처리했을 때 초기 섬모형성에 미치는 영향을 관찰하기 위해 두 화합물을 2, 6, 12, 24시간 동안 처리 후 초기 섬모형성 마커인 IFT20를 염색하여 관찰하였다(도 5a). 그 결과 FMPPP를 처리했을 때 IFT20 이동속도가 FABP4 저해제 처리시 보다 더 빠르며, 두 화합물을 처리했을 때 시간이 지남에 따라 DMSO 처리군 대비 더 많은 세포에서 IFT20가 γ -튜불린으로 이동하는 것으로 보여졌다(도 5b). 상기 결과를 통하여 FABP4 저해제와 FMPPP 처리에 의해 효율적으로 위암세포에서 초기 섬모형성이 유도됨을 확인하였다.

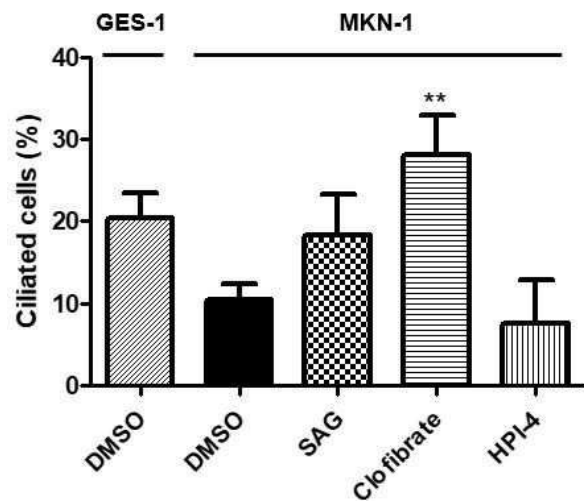
- [0118] 약물처리 후 처음 6시간, 12시간에서 초기 섬모형성 인자들에 대한 공면역침강(co-ip)을 수행하자 FABP4는 면역 침강되지 않았지만, IFT20 및 ARL13B가 함께 침강되었다. FABP4 저해제 처리시 보다 FMPPP를 처리 했을 때 6시간에서 IFT20, ARL13B가 더 많이 co-ip됨을 관찰하였다(도 5c 및 5d).
- [0120] FABP4 억제제 및 FMPPP의 인 비보 항암 활성
- [0121] 위암 세포주인 MKN-1을 주입하여 제작한 이식 동물모델에 비이클, FABP4 저해제 10 mg/kg, 20 mg/kg, FMPPP 20 mg/kg 씩 처리해 준 결과 비이클 처리군에 비해 FABP4 저해제 또는 FMPPP 처리군에서 종양의 크기가 유의하게 감소하였으며(도 6a), 종양의 무게도 감소하였다(도 6b). FABP4 저해제 또는 FMPPP을 처리한 동물 모델에서 비이클 대비 종양 증식 억제 효과를 관찰할 수 있었으며(도 6c), FABP4 저해제 또는 FMPPP가 독성이 없음을 확인하였다(도 6d). 이를 통해 FABP4 저해제 및 FMPPP는 인 비보에서도 위암 종양의 증식억제 활성을 가짐이 확인되었다.
- [0123] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

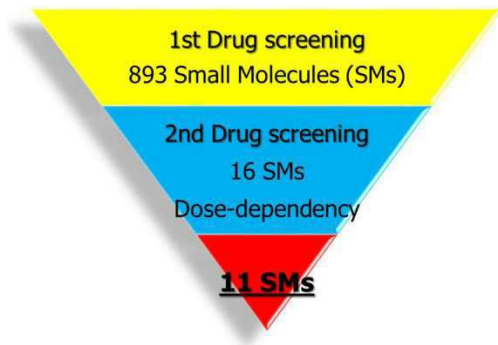
도면1a



도면1b



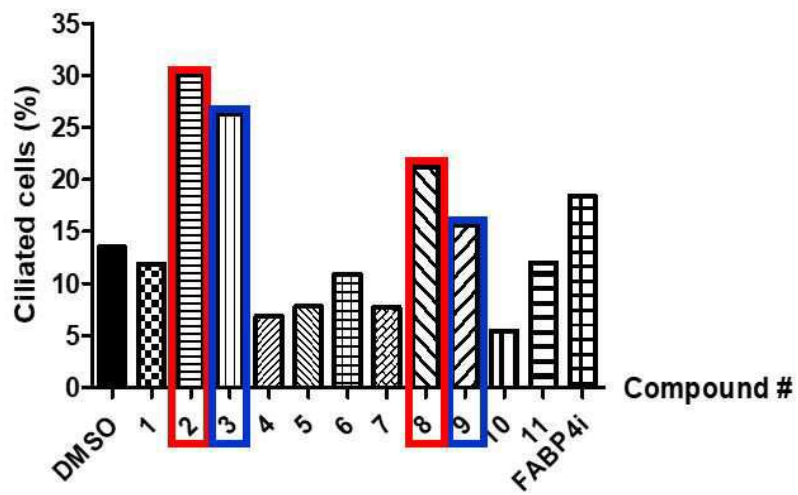
도면2a



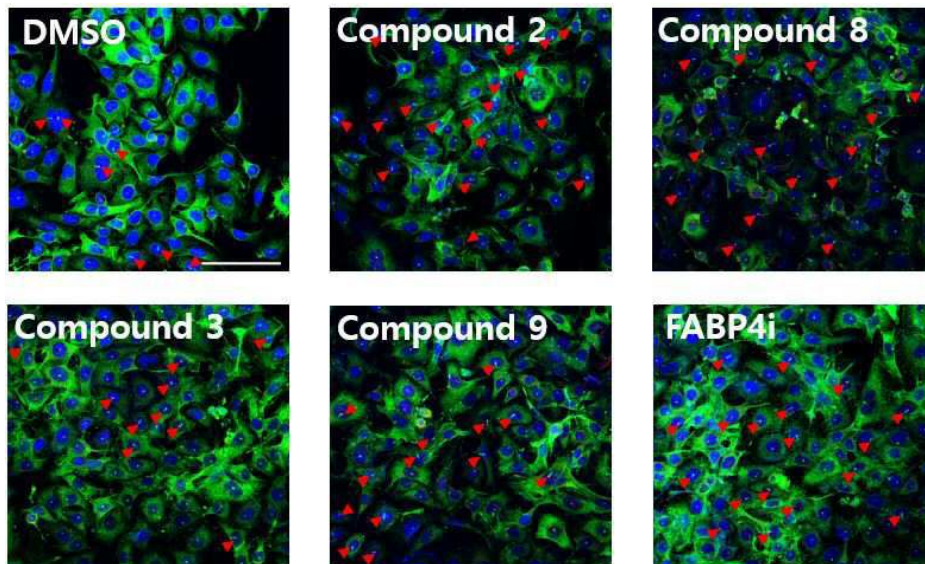
도면2b

Compound #	IC ₅₀ (μM)
FABP4i	30.4
Compound 2	16.8
Compound 3	5.5
Compound 8	13.1
Compound 9	5.0

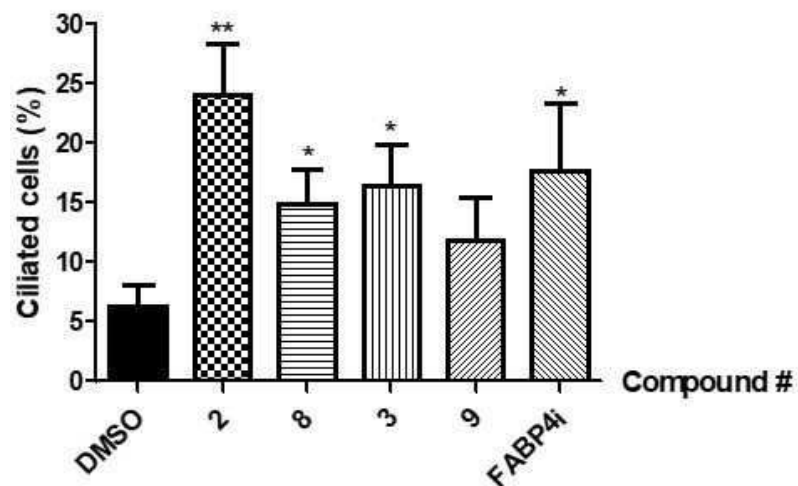
도면2c



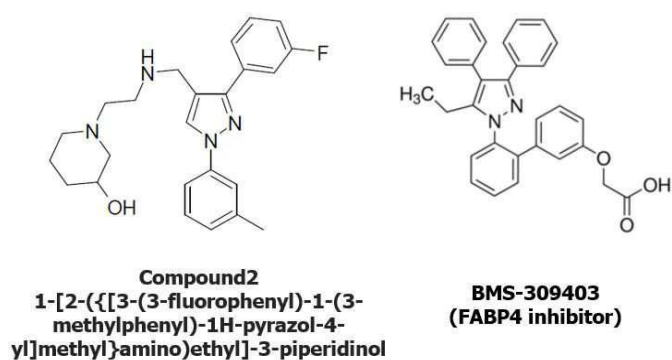
도면2d



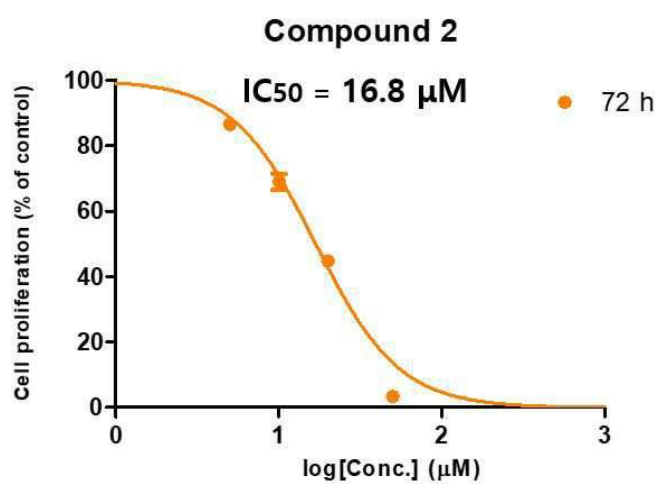
도면2e



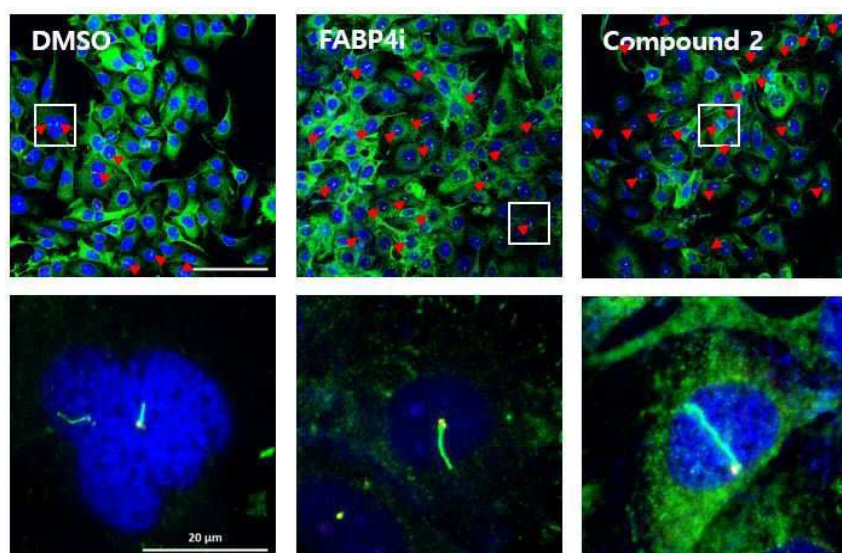
도면2f



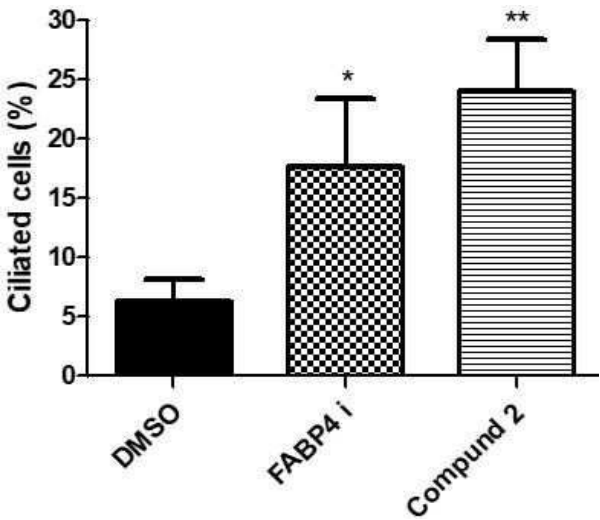
도면3a



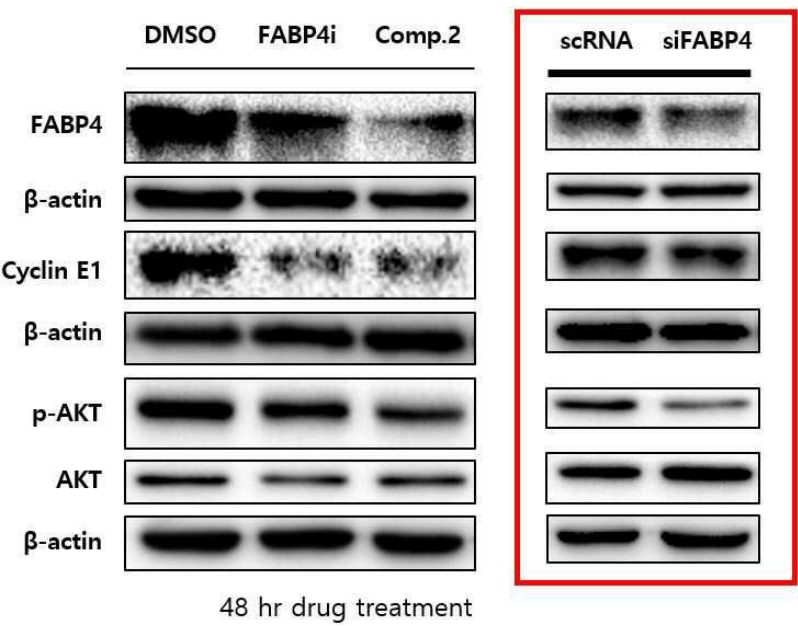
도면3b



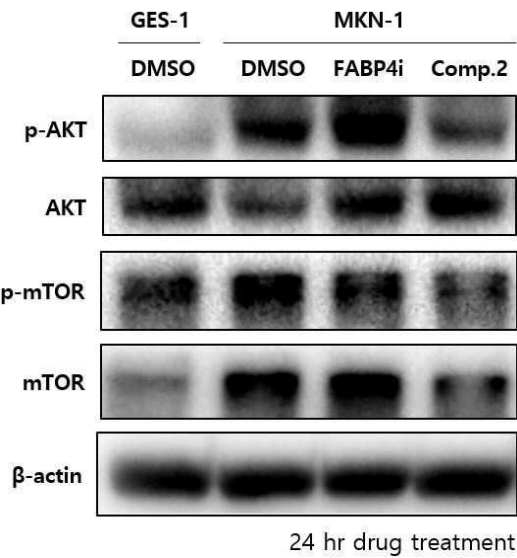
도면3c



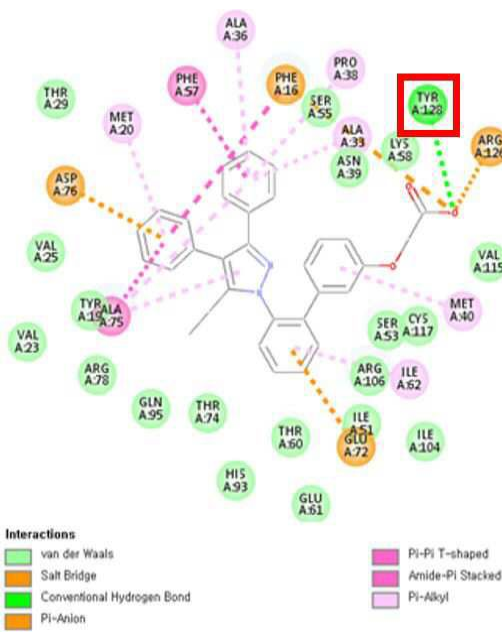
도면3d



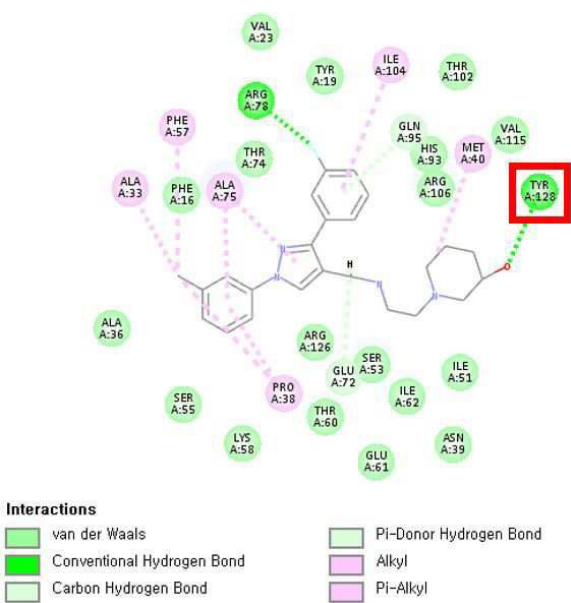
도면3e



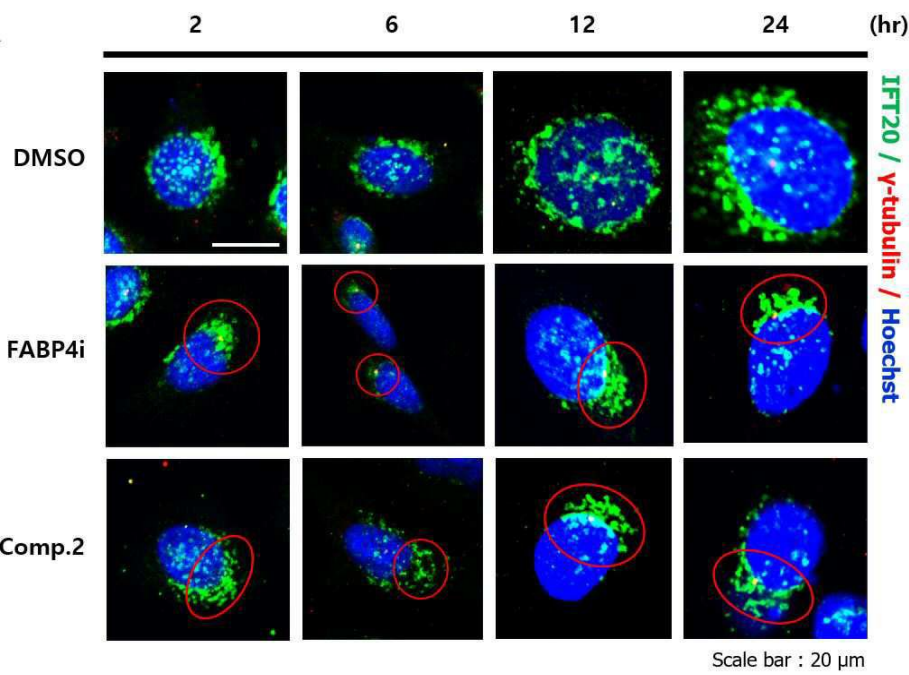
도면4a



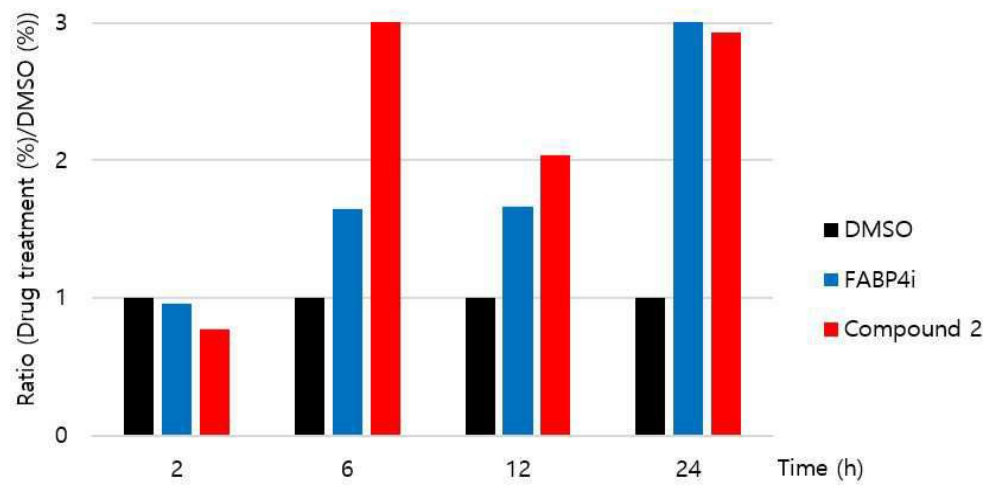
도면4b



도면5a

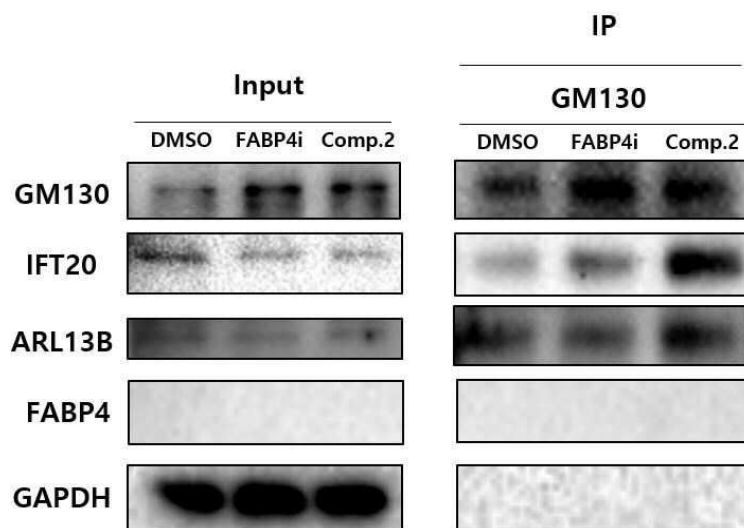


도면5b

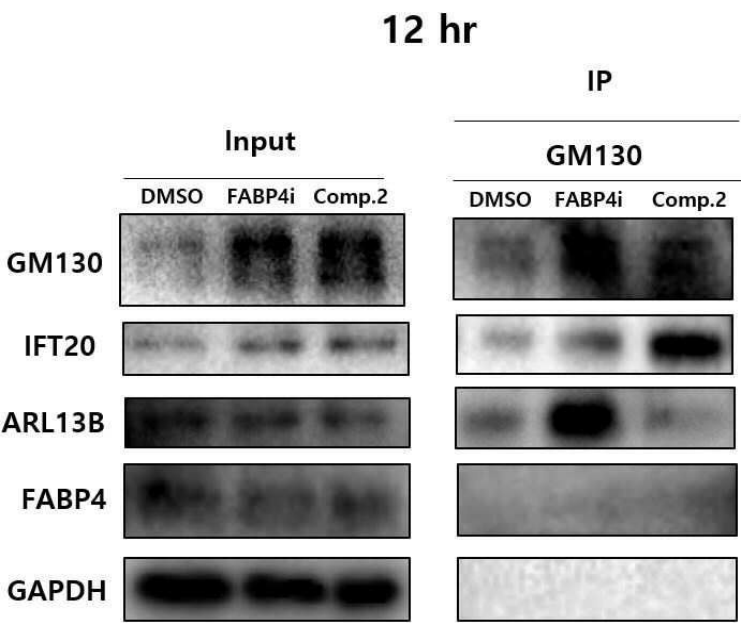


도면5c

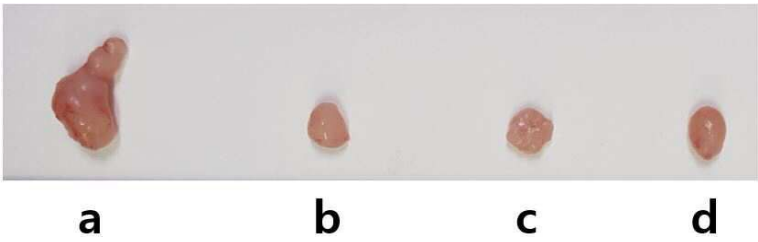
6 hr



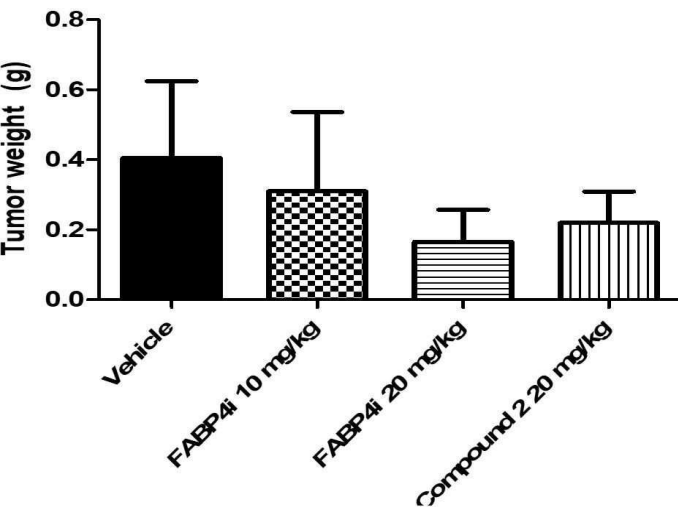
도면5d



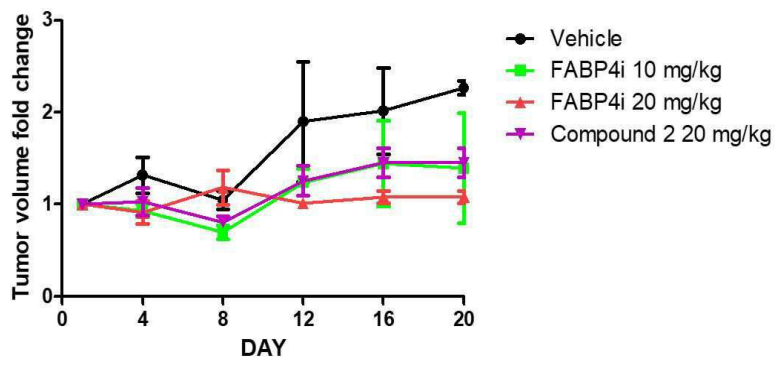
도면6a



도면6b



도면6c



도면6d

