



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0063253
(43) 공개일자 2021년06월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 15/26 (2006.01) C07H 1/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07H 15/26 (2013.01)
C07H 1/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0156643
(22) 출원일자 2020년11월20일
심사청구일자 2020년11월20일
(30) 우선권주장
1020190150985 2019년11월22일 대한민국(KR)

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
정진현
서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 국제
캠퍼스 진리관D 403호 (신촌동)
심유란
서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 국제
캠퍼스 진리관D 403호 (신촌동)
(74) 대리인
특허법인다나

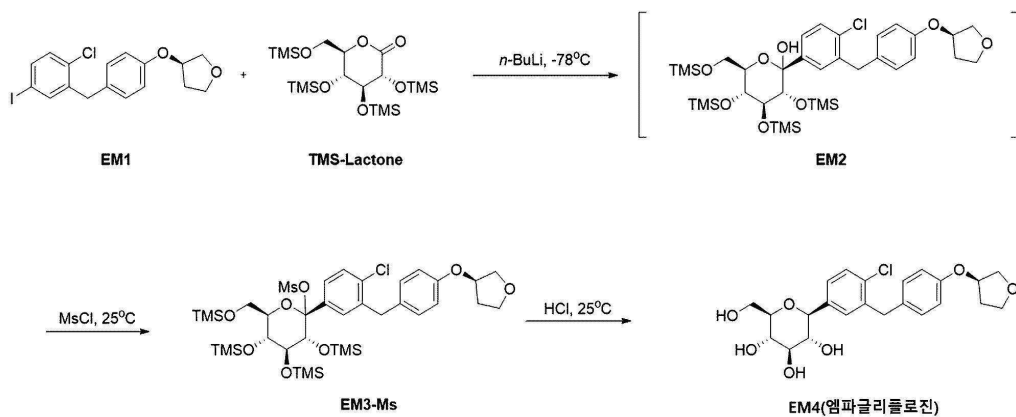
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 연속반응 공정에서의 메탄술폰닐화 중간체를 이용한 글리플로진 합성 방법

(57) 요약

본 발명은 글리플로진 합성 방법에 관한 것으로, 초기 반응물 및 락톤을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 합성 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

문한서

서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 국제
캠퍼스 진리관D 403호 (신촌동)

이인태

서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 국제
캠퍼스 진리관D 403호 (신촌동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1415166994

과제번호 10082393

부처명 산업통상자원부

과제관리(전문)기관명 한국산업기술평가관리원

연구사업명 산업기술혁신사업

연구과제명 [RCMS]연속흐름반응(Flow reaction)을 통한 SGLT -2억제제의친환경 공정개발(3/4)

기 여 율 1/1

과제수행기관명 제이더블유중외제약 주식회사

연구기간 2017.10.01 ~ 2020.06.30

명세서

청구범위

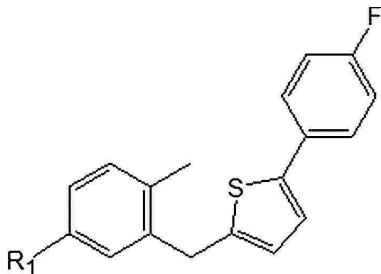
청구항 1

하기 화학식 1a 내지 1e의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3a 내지 3e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및

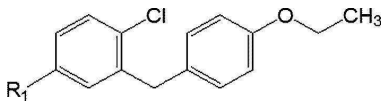
상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4a 내지 4e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및

상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5a 내지 5e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 글리플로진 합성 방법.

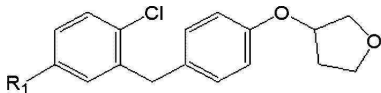
[화학식 1a]



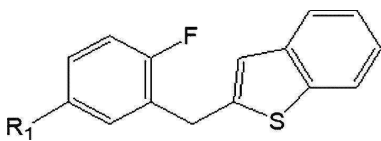
[화학식 1b]



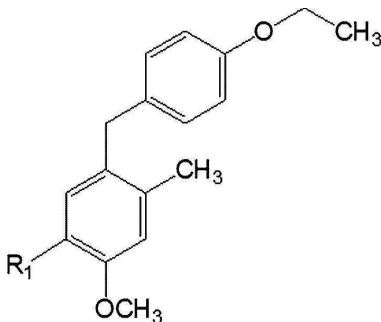
[화학식 1c]



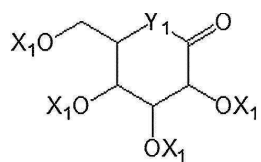
[화학식 1d]



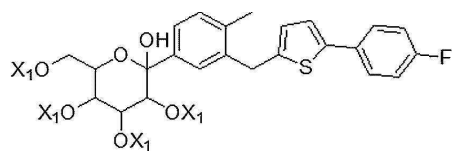
[화학식 1e]



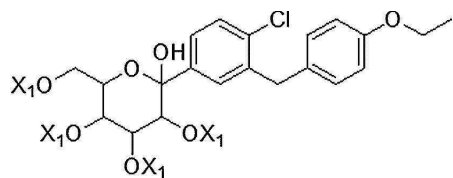
[화학식 2]



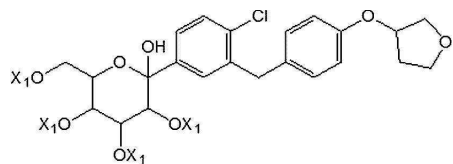
[화학식 3a]



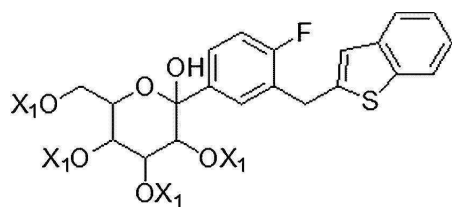
[화학식 3b]



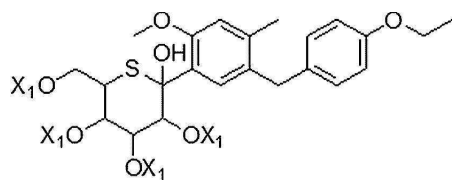
[화학식 3c]



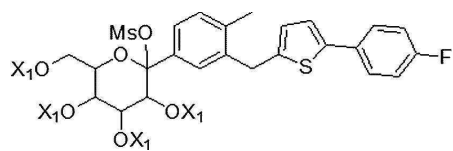
[화학식 3d]



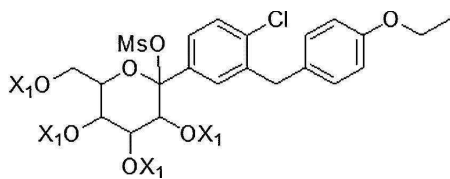
[화학식 3e]



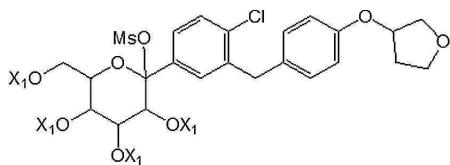
[화학식 4a]



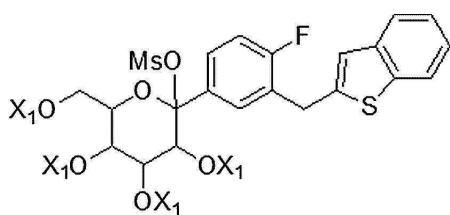
[화학식 4b]



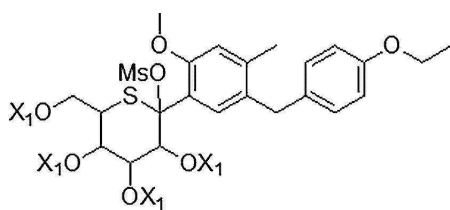
[화학식 4c]



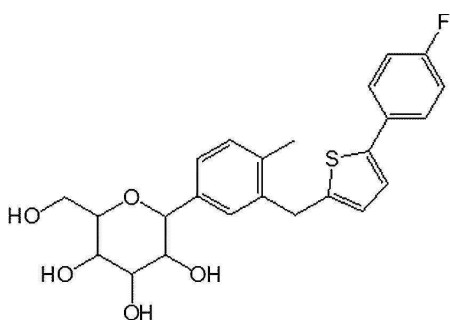
[화학식 4d]



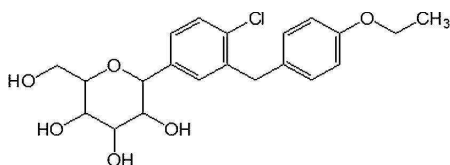
[화학식 4e]



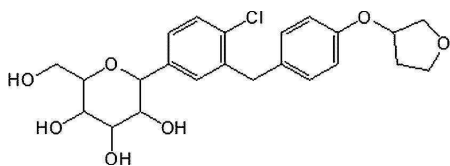
[화학식 5a]



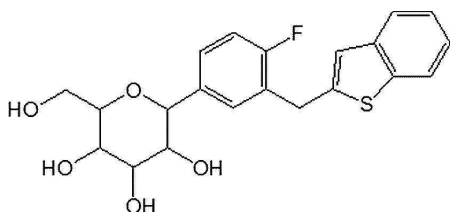
[화학식 5b]



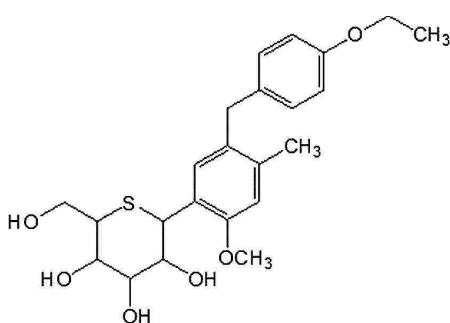
[화학식 5c]



[화학식 5d]



[화학식 5e]



상기 식에서,

R₁은 할로젠이고,

Y₁은 산소 또는 황 원자이며,

X₁은 보호기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행되는 글리플로진 합성 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin) 및 루세오글리플로진(luseogliflozin)으로 이루어진 군에서 하나 이상 선택된 글리플로진 합성 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제 1 단계는 -70℃ 이하의 온도에서 수행되는 글리플로진 합성 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제 1 단계에서 1a 내지 1e의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 및 화학식 2의 화

합물을 포함하는 스트림의 유속은 0.4 내지 10 mL/min이고,

상기 *n*-부틸리튬을 포함하는 스트림의 유속은 0.3 내지 12 mL/min인 글리플로진 합성 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 메실화 시약은 염화메탄술폰산(MeSO_3Cl), 브롬화메탄술폰산(MeSO_3Br) 또는 메탄술폰산 무수물($(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$)로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 글리플로진 합성 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제 2 단계는 15 내지 35℃의 온도에서 수행되는 글리플로진 합성 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 제 2 단계에서 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림의 유속은 0.5 내지 20 mL/min이고,

상기 메실화 시약을 포함하는 스트림의 유속은 0.2 내지 3.5 mL/min인 글리플로진 합성 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 제 3 단계에서 산은, 염산, 브롬화수소산, 질산, 초산, 탄산 및 황산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 글리플로진 합성 방법.

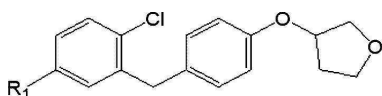
청구항 10

하기 화학식 1c의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3c의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및

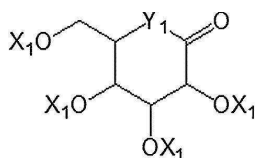
상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4c의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및

상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5c의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 엠파글리플로진 합성 방법

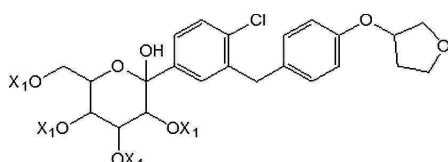
[화학식 1c]



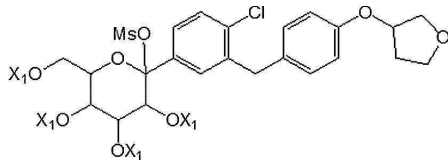
[화학식 2]



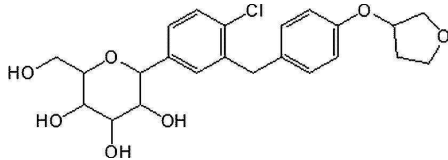
[화학식 3c]



[화학식 4c]



[화학식 5c]



상기 식에서,
R₁은 할로젠이고,
Y₁은 산소 원자이며,
X₁은 보호기이다.

청구항 11

제10항에 있어서,
플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행되는 엠파글리플로진 합성 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 연속반응 공정을 통해 경제성 및 친환경성이 개선된 글리플로진 합성 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병은 유전적, 환경적 원인에 의해 인슐린 분비 감소 및 저항성 등과 같이 인슐린 분비에 문제가 있거나 인슐린의 기능에 이상이 생겨 혈액 속의 포도당이 세포로 전달 및 저장되지 못하고 혈액 중에 지나치게 많아져 혈당의 수치가 정상인보다 매우 높아지는 대사성 질환이다.

[0003] 당뇨병은 크게 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병으로 분류된다.

[0004] 소아 당뇨병이라 불리는 제1형 당뇨병과 달리, 제2형 당뇨병은 운동부족, 비만 또는 스트레스 등에 의한 후천적 요인으로 인슐린의 분비 조절은 원활하나 인슐린이 제 기능을 하지 못하여 혈당 조절이 실패하는 경우에 발생한다(비특허문헌 0001).

[0005] 제1형은 선천적인 요인과 특정 감염에 의해 발병하며, 제2형은 대체적으로 생활 습관과 유전적인 영향에 의해 발병되는 것으로 보고된다.

[0006] 당뇨병 치료제 시장은 2010년 전세계 320억 달러, 국내 4,491억원에서 2015년 전세계 708억 달러, 국내 6,300억 원 규모로 빠르게 증가했으며, 향후에도 지속적으로 성장세가 이어질 것으로 전망되고 있다.

[0007] 한편, SGLT-2(sodium/glucose cotransporter 2)는 SGLT-1(sodium/glucose cotransporter 1)과 함께 신장에서 과도한 혈당 재흡수를 담당하고 있는 수송체이며, SGLT-2가 대부분의 역할을 담당하고 있다.

[0008] SGLT-2 억제제가 SGLT-2 수송체를 억제시키면 소변으로 배출되는 혈당이 증가하므로 혈당이 낮아지고 혈당이 보유하는 칼로리가 배출되어 체중 감소 효과가 발생한다.

[0009] 당뇨병 치료제 시장에서 DPP4 억제제가 가장 높은 비중을 차지하고 있으나, SGLT-2 억제제는 DPP4 억제제 대비 인슐린 비의존성이므로 저혈당의 우려가 없고, 체중감소 효과를 가지고 있으므로 성장성이 높다.

[0010] SGLT-2를 억제하는 약물로 분류되는 글리플로진(gliflozin)은 10여종이 제품화 및 임상을 진행 중에 있으며, 인보카나(canagliflozin), 포시가(dapagliflozin), 자디앙(empagliflozin), 슈글렛(ipragliflozin) 등이 국내에 발매되어 있다.

[0011] 글리플로진의 합성 공정은 공통된 반응 단계를 포함하고 있으며, 본 합성 공정은 다량의 폐산(BF_3 , Et_3SiH , MeSO_3H) 및 폐염기(DIPEA, pyridine)의 생성을 수반하며, 안전성 및 효율성이 낮은 문제가 있다.

[0012] 본 발명자들은 글리플로진의 합성 공정의 문제점을 해결하고자, 공정 효율이 우수할 뿐만 아니라 환경적인 측면에서 유리한 연속반응 공정 기반의 글리플로진 합성 방법을 도출하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0013] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 0001: Stumvoll M, et al., Lancet 365:1333-46(2005)

발명의 내용

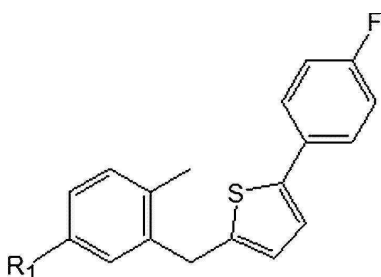
해결하려는 과제

[0014] 본 발명은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 친환경적이고 경제성이 우수한 글리플로진 합성 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

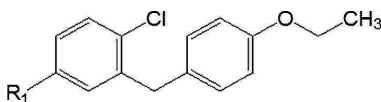
[0015] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1a 내지 1e의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3a 내지 3e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4a 내지 4e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5a 내지 5e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 3단계;를 포함하는 글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0016] [화학식 1a]



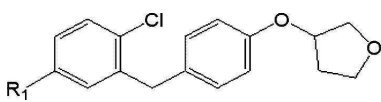
[0017]

[화학식 1b]



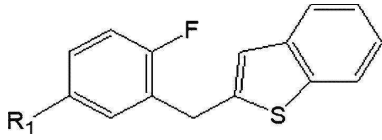
[0019]

[화학식 1c]



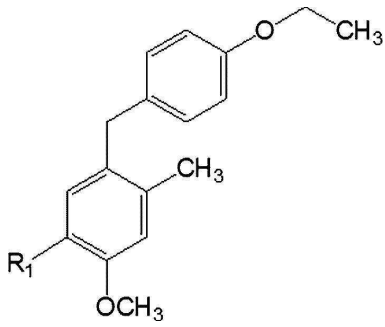
[0021]

[0022] [화학식 1d]



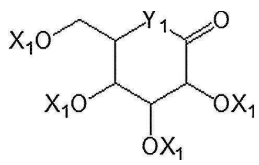
[0023]

[0024] [화학식 1e]



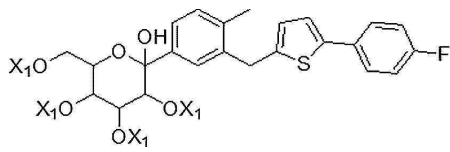
[0025]

[0026] [화학식 2]



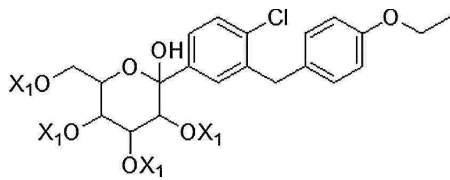
[0027]

[0028] [화학식 3a]



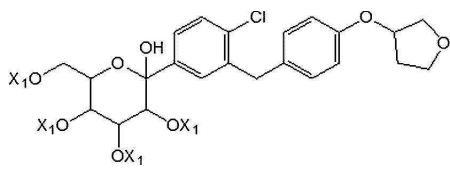
[0029]

[0030] [화학식 3b]



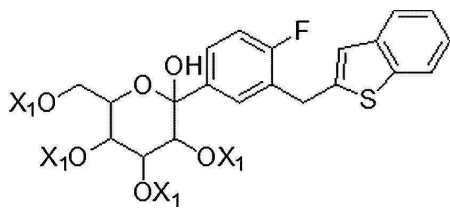
[0031]

[0032] [화학식 3c]



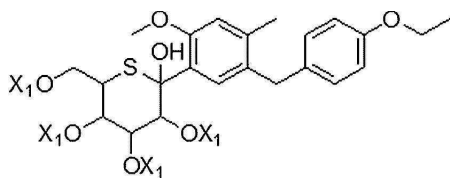
[0033]

[0034] [화학식 3d]



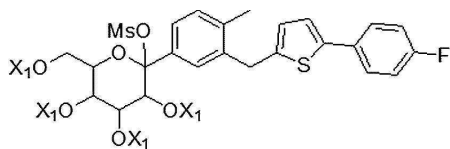
[0035]

[0036] [화학식 3e]



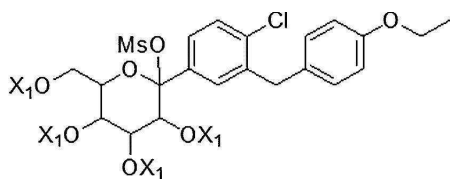
[0037]

[0038] [화학식 4a]



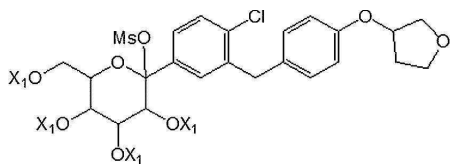
[0039]

[0040] [화학식 4b]



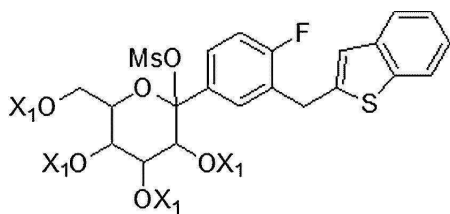
[0041]

[0042] [화학식 4c]



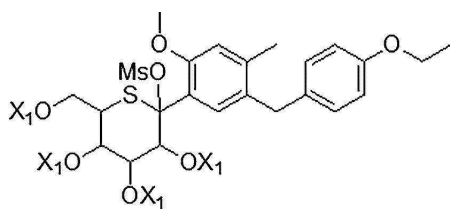
[0043]

[0044] [화학식 4d]



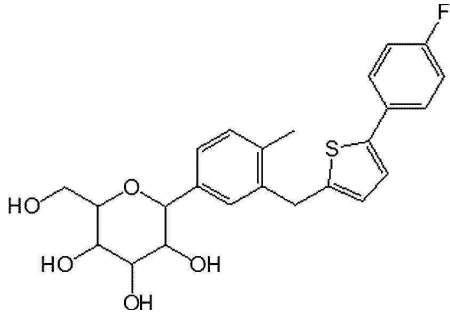
[0045]

[0046] [화학식 4e]



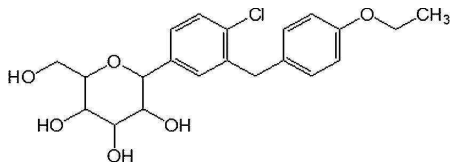
[0047]

[0048] [화학식 5a]



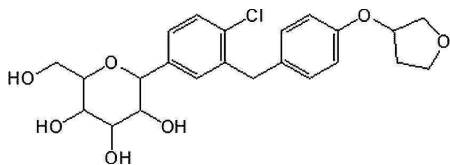
[0049]

[0050] [화학식 5b]



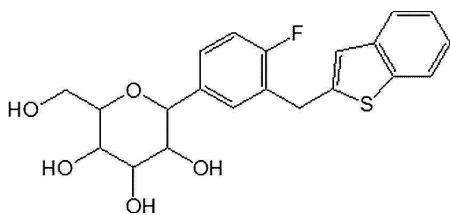
[0051]

[0052] [화학식 5c]



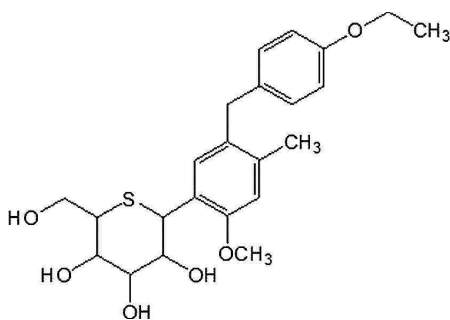
[0053]

[0054] [화학식 5d]



[0055]

[0056] [화학식 5e]



[0057]

[0058] 상기 식에서,

[0059] R₁은 할로젠이고,

[0060] Y₁은 산소 또는 황 원자이며,

[0061] X₁은 보호기이다.

[0062] 일 실시예에 있어서, 상기 글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0063] 일 실시예에 있어서, 상기 글리플로진은 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin) 및 루세오글리플로진(luseogliflozin)으로 이루

어진 군에서 하나 이상 선택될 수 있다.

[0064] 일 실시예에 있어서, 상기 제 1 단계는 -70°C 이하의 온도에서 수행될 수 있다.

[0065] 일 실시예에 있어서, 상기 제 1 단계에서 1a 내지 1e의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림의 유속은 0.4 내지 10 mL/min이고, 상기 *n*-부틸리튬을 포함하는 스트림의 유속은 0.3 내지 12 mL/min일 수 있다.

[0066] 일 실시예에 있어서, 상기 메실화 시약은 염화메탄술폰산(MeSO_2Cl), 브롬화메탄술폰산(MeSO_2Br) 또는 메탄술폰산 무수물($(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$)로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있다.

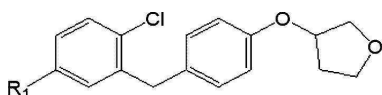
[0067] 일 실시예에 있어서, 상기 제 2 단계는 15 내지 35°C 의 온도에서 수행될 수 있다.

[0068] 일 실시예에 있어서, 상기 제 2 단계에서 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림의 유속은 0.5 내지 20 mL/min이고, 상기 메실화 시약을 포함하는 스트림의 유속은 0.2 내지 3.5 mL/min일 수 있다.

[0069] 일 실시예에 있어서, 상기 제 3 단계에서 산은, 염산, 브롬화수소산, 질산, 초산, 탄산 및 황산일 수 있다.

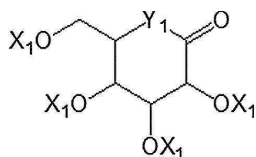
[0070] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 1c의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3c의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4c의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5c의 화합물을 제조하는 제 3단계;를 포함하는 엮과글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0071] [화학식 1c]



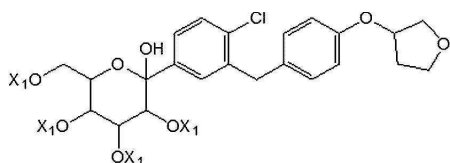
[0072]

[화학식 2]



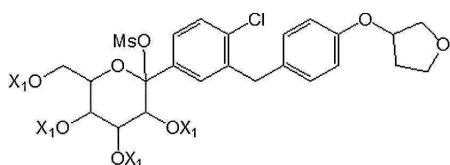
[0074]

[화학식 3c]



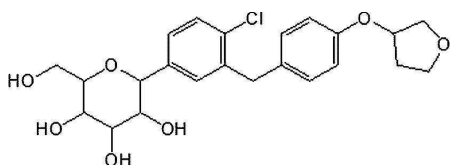
[0076]

[화학식 4c]



[0078]

[화학식 5c]



[0080]

- [0081] 상기 식에서,
- [0082] R_1 은 할로젠이고,
- [0083] Y_1 은 산소 원자이며,
- [0084] X_1 은 보호기이다.
- [0085] 일 실시예에 있어서, 상기 엡과글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

발명의 효과

- [0086] 본 발명에 따르면, 상기 합성 방법은 경제성이 우수할 뿐만 아니라 수율이 현저히 증대될 수 있다.
- [0087] 또한, 상기 합성 방법은 반응에 따른 유연물질의 생성이 최소화되며, 용매의 사용량이 감소하므로 친환경적이다.
- [0088] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정된 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

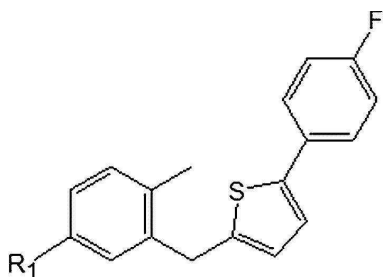
도면의 간단한 설명

- [0089] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 글리플로진의 연속식 합성 방법을 도식한 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 n -부틸리튬(n -BuLi) 반응 공정 및 메실화 반응을 도식한 것이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 탈보호화(deprotection) 반응 공정을 도식한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

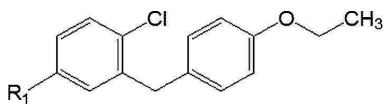
- [0090] 이하에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 따라서 여기에서 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다.
- [0091] 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 구비할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0092] 본 명세서에 달리 정의되어 있지 않으면, 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업계에 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 같은 의미를 가진다.
- [0093] 본 명세서에 포함되는 용어를 포함하는 다양한 과학적 사전이 잘 알려져 있고, 당업계에서 이용가능하다. 본 명세서에 설명된 것과 유사 또는 등가인 임의의 방법 및 물질이 본원의 실험 또는 시험에 사용되는 것으로 발견되나, 몇몇 방법 및 물질이 설명되어 있다. 당업자가 사용하는 맥락에 따라, 다양하게 사용될 수 있기 때문에, 특정 방법학, 프로토콜 및 시약으로 본 발명이 제한되는 것은 아니다.
- [0094] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 화학식 1a 내지 1e의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 n -부틸리튬(n -Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3a 내지 3e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4a 내지 4e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5a 내지 5e중 어느 하나의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0095] [화학식 1a]



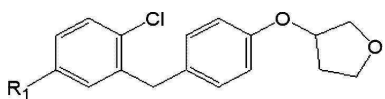
[0096]

[0097] [화학식 1b]



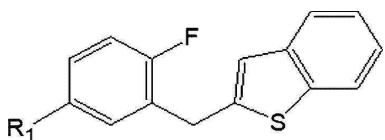
[0098]

[0099] [화학식 1c]



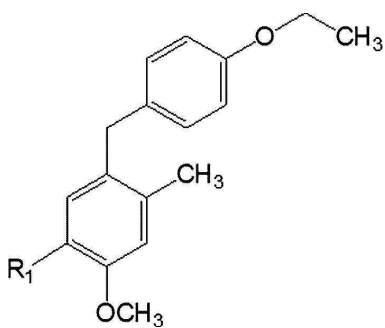
[0100]

[0101] [화학식 1d]



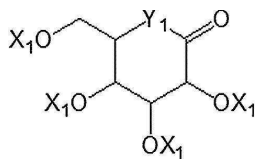
[0102]

[0103] [화학식 1e]



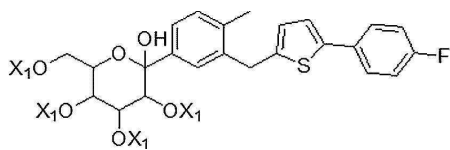
[0104]

[0105] [화학식 2]



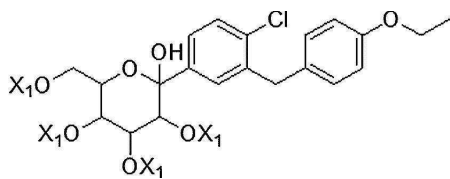
[0106]

[0107] [화학식 3a]



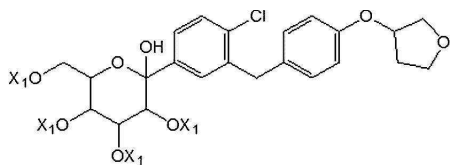
[0108]

[0109] [화학식 3b]



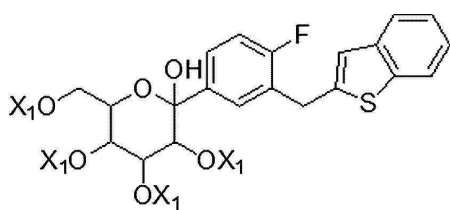
[0110]

[0111] [화학식 3c]



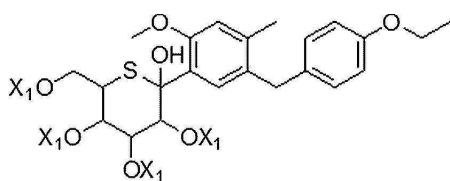
[0112]

[0113] [화학식 3d]



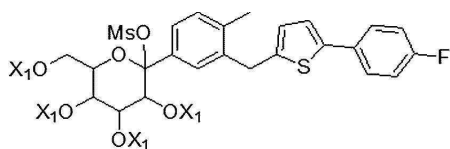
[0114]

[0115] [화학식 3e]



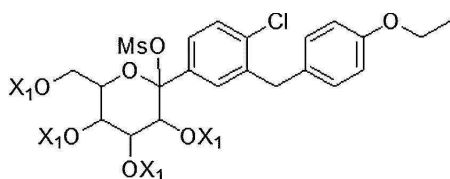
[0116]

[0117] [화학식 4a]



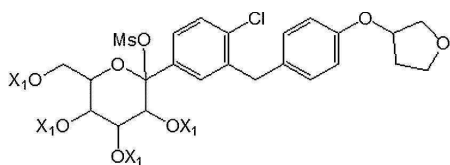
[0118]

[0119] [화학식 4b]



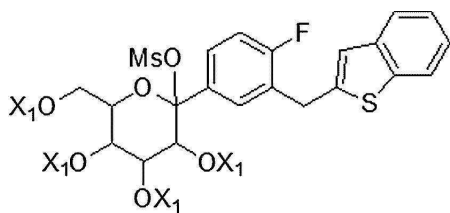
[0120]

[0121] [화학식 4c]



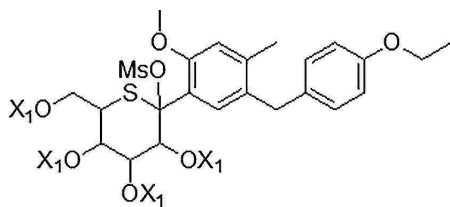
[0122]

[0123] [화학식 4d]



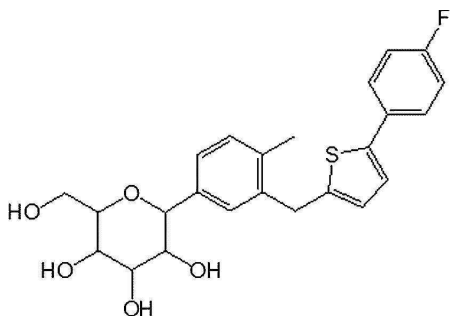
[0124]

[0125] [화학식 4e]



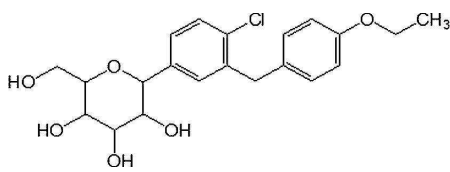
[0126]

[0127] [화학식 5a]



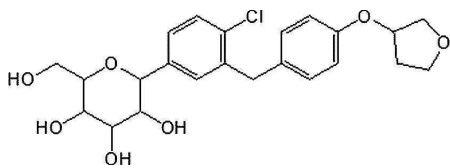
[0128]

[0129] [화학식 5b]



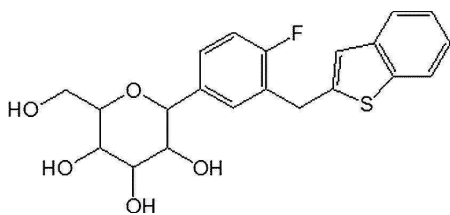
[0130]

[0131] [화학식 5c]



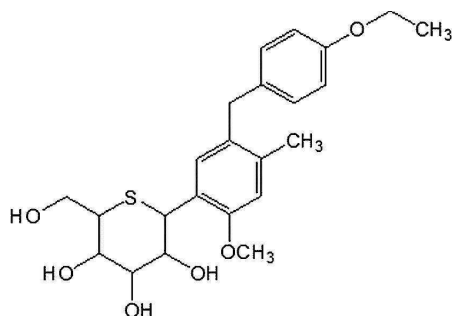
[0132]

[0133] [화학식 5d]



[0134]

[0135] [화학식 5e]



[0136]

상기 식에서,

[0137]

R₁은 할로겐이고,

[0138]

Y₁은 산소 또는 황 원자이며,

[0139]

X₁은 보호기이다.

[0140]

상기 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 아이오딘 등일 수 있다.

[0141]

상기 "보호기"는 화합물 상의 다른 관능기를 반응시키는 동안, 특정한 관능기를 블로킹하거나 또는 보호하기 위해 통상적으로 이용되는 치환기 또는 변형을 지칭한다. 보호기는 치환기를 유리시키거나 또는 재-변형시킴으로써, 목적하는 비보호된 기를 생성하도록 선택된다. 히드록실기를 보호하기 위한 히드록시-보호기는 이소프로필리덴 케탈 및 시클로헥산 디메틸 케탈 (2개의 인접한 히드록실 기와 1,3-디옥산을 형성함), 4-메톡시-1-메틸벤젠 (2개의 인접한 히드록실 기와 1,3-디옥산을 형성함), 아세틸, 클로로아세틸, 벤조일 및 실릴 (예를 들어, 트리메틸실릴; TMS)등이 있다.

[0142]

상기 글리플로진은 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin) 및 루세오글리플로진(luseogliflozin)으로 이루어진 군에서 하나 이상 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0143]

상기 글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다. 상기 플로우 리액터를 이용한 글리플로진 합성 방법은 종래 회분식 공정 대비 수율이 현저히 우수할 뿐만 아니라 안전성이 우수하며, 온도 및 유속을 정교하게 제어함으로써 최종 산물을 효율적으로 합성할 수 있다.

[0144]

상기 "플로우 리액터"는 저장부, 혼합부, 반응부를 각각 연결하는 유로를 포함할 수 있다.

[0145]

상기 저장부는 반응물이 반응에 도입되기 전에 저장할 수 있고, 사용자의 조작에 따라 반응물을 배출시킬 수 있다.

[0146]

상기 혼합부는 상기 저장부에서 유입된 반응물들을 균일하게 혼합할 수 있다. 상기 반응부에서 상기 혼합물에 포함된 반응물들이 서로 반응할 수 있다.

[0147]

상기 혼합부 및 반응부는 혼합되는 동시에 반응이 수행될 수 있고, 개별적으로 존재하거나 통합되어 존재할 수도 있다.

[0148]

상기 플로우 리액터의 온도, 압력 및 상기 반응물이 정치되는 시간, 유속 등을 조절하여 최종 형성되는 생성물의 수율 및 불순물 발생율을 조절할 수 있다.

[0149]

상기 유로는 상기 시스템의 저장부, 혼합부 또는 반응부를 연결하고, 반응물 또는 생성물을 이동시킬 수 있다.

[0150]

상기 제 1 단계는 -70℃ 이하, 바람직하게는 -75℃ 이하, 더욱 바람직하게는 -78℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0151]

상기 제 1 단계에서 1a 내지 1e의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림의 유속은 0.4 내지 10 mL/min, 바람직하게는 0.5 내지 9 mL/min, 더욱 바람직하게는 0.6 내지 8 mL/min 일 수 있고, 상기 n-부틸리튬을 포함하는 스트림의 유속은 0.3 내지 12 mL/min, 바람직하게는 0.4 내지 11 mL/min, 더욱 바람직하게는 0.469 내지 10.0 mL/min 일 수 있다.

[0152]

[0153] 상기 메실화 시약은 염화메탄술포산(MeSO_2Cl), 브롬화메탄술포산(MeSO_2Br) 또는 메탄술포산 무수물($(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$)로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0154] 상기 "메실화 시약"은 $\text{MeSO}_2-(\text{CH}_3\text{SO}_2-, \text{Ms}-)$ 를 화학식 3a 내지 3e에 삽입하는데 사용될 수 있는 어떠한 메실화 시약이라도 가능하다. 적합한 메실화 시약으로는 메탄술포산 무수물($(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$), 및 염화메탄술포산(MeSO_2Cl), 브롬화메탄술포산(MeSO_2Br)을 포함하는 메탄술포산 할로겐화물등이 있다. 가장 바람직하게는 염화메탄술포산(MeSO_2Cl)일 수 있다.

[0155] 상기 제 2 단계는 15 내지 35°C , 바람직하게는 20 내지 30°C , 더욱 바람직하게는 25°C 의 온도에서 수행될 수 있다.

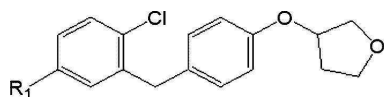
[0156] 상기 제 2 단계에서 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림의 유속은 0.5 내지 20 mL/min, 바람직하게는 1 내지 19 mL/min, 더욱 바람직하게는 1.069 내지 18 mL/min 일 수 있고, 상기 메실화 시약을 포함하는 스트림의 유속은 0.2 내지 3.5 mL/min, 바람직하게는 0.35 내지 3.25 mL/min, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 3.0 mL/min 일 수 있다.

[0157] 상기 제 3 단계에서 산은, 염산, 브롬화수소산, 질산, 초산, 탄산 및 황산일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0158] 상기 "산"은 강산, 약산 등 어떤 산을 사용하여도 무방하며, 예를 들어 염산(HCl), 황산(H_2SO_4), 질산(HNO_3), 초산(CH_3COOH), 탄산(H_2CO_3), 브롬화수소산(HBr)등이 있다.

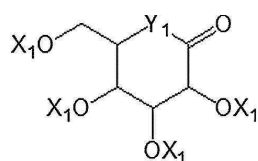
[0159] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 하기 화학식 1c의 화합물 및 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3c의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4c의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5c의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 엠파글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0160] [화학식 1c]



[0161]

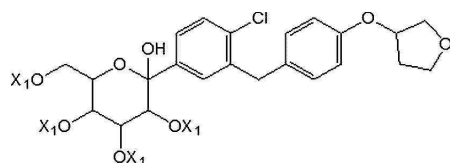
[0162] [화학식 2]



[0163]

[0164] 상기 화학식 1c와 화학식 2를 *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응으로 하기 화학식 3c로 표현되는 제 1 생성물을 형성할 수 있다.

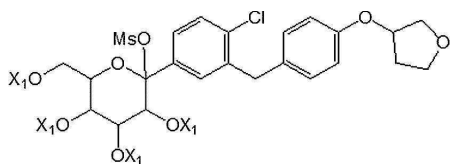
[0165] [화학식 3c]



[0166]

[0167] 상기 화학식 3c로 표현되는 제 1 생성물은 메실화(mesylation) 반응에 의해 하기 화학식 4c로 표현되는 제 2 생성물을 형성할 수 있다.

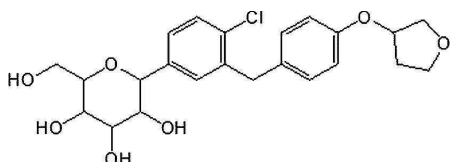
[0168] [화학식 4c]



[0169]

[0170] 상기 화학식 4c로 표현되는 제 2 생성물은 탈메실화(demesylation) 반응에 의해 하기 화학식 5c로 표현되는 최종산물인 엠파글리플로진(empagliflozin)을 형성할 수 있다.

[0171] [화학식 5c]



[0172]

[0173] 상기 식에서,

[0174] R₁은 할로젠이고,

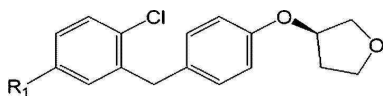
[0175] Y₁은 산소 원자이며,

[0176] X_1 은 보호기이다.

[0177] 상기 엠파글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0178] 상기 화학식 1c는, 바람직하게는 화학식 1c'일 수 있다.

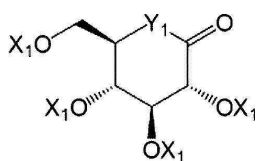
[0179] [화학식 1c']



[0180]

[0181] 상기 화학식 2는, 바람직하게는 화학식 2'일 수 있다.

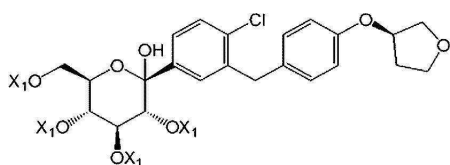
[0182] [화학식 2']



[0183]

[0184] 상기 화학식 3c는, 바람직하게는 화학식 3c'일 수 있다.

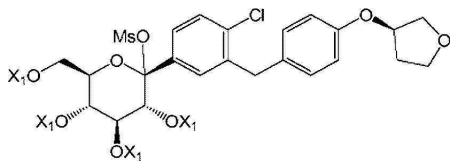
[0185] [화학식 3c']



[0186]

[0187] 상기 화학식 4c는, 바람직하게는 화학식 4c'일 수 있다.

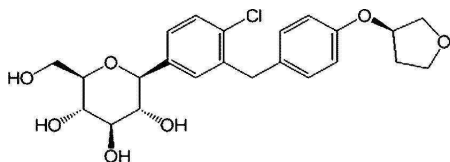
[0188] [화학식 4c']



[0189]

[0190] 상기 화학식 5c는, 바람직하게는 화학식 5c'일 수 있다.

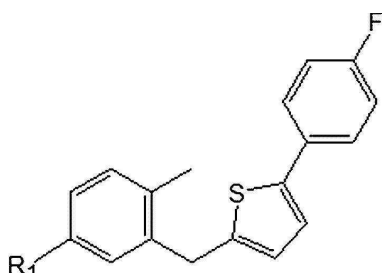
[0191] [화학식 5c']



[0192]

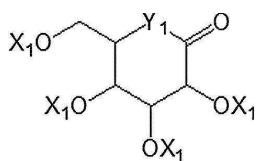
[0193] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 하기 화학식 1a의 화합물 및 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3a의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4a의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5a의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 카나글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0194] [화학식 1a]



[0195]

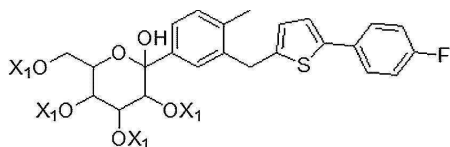
[0196] [화학식 2]



[0197]

[0198] 상기 화학식 1a와 화학식 2를 *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응으로 하기 화학식 3a로 표현되는 제 1 생성물을 형성할 수 있다.

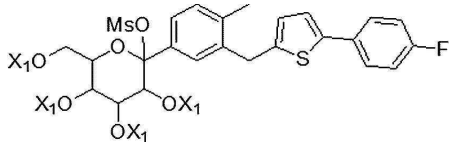
[0199] [화학식 3a]



[0200]

[0201] 상기 화학식 3a로 표현되는 제 1 생성물은 메실화(mesylation) 반응에 의해 하기 화학식 4a로 표현되는 제 2 생성물을 형성할 수 있다.

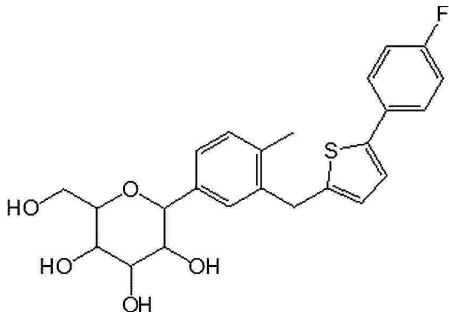
[0202] [화학식 4a]



[0203]

[0204] 상기 화학식 4a로 표현되는 제 2 생성물은 탈메실화(demesylation) 반응에 의해 하기 화학식 5a로 표현되는 최종산물인 카나글리플로진(canagliflozin)을 형성할 수 있다.

[0205] [화학식 5a]



[0206]

[0207] 상기 식에서,

[0208] R₁은 할로겐이고,

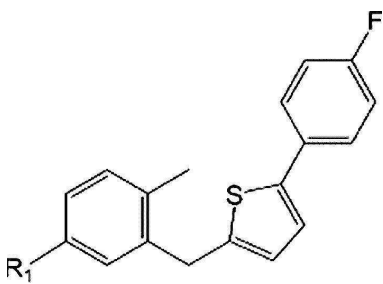
[0209] Y₁은 산소 원자이며,

[0210] X₁은 보호기이다.

[0211] 상기 카나글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0212] 상기 화학식 1a는, 바람직하게는 화학식 1a'일 수 있다.

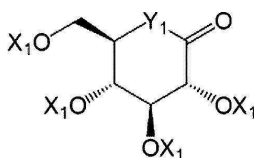
[0213] [화학식 1a']



[0214]

[0215] 상기 화학식 2는, 바람직하게는 화학식 2'일 수 있다.

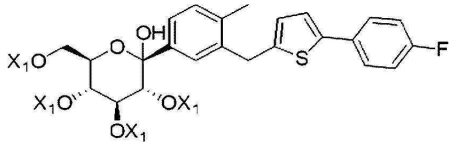
[0216] [화학식 2']



[0217]

[0218] 상기 화학식 3a는, 바람직하게는 화학식 3a'일 수 있다.

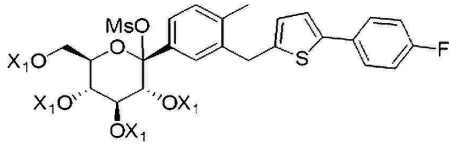
[0219] [화학식 3a']



[0220]

[0221] 상기 화학식 4a는, 바람직하게는 화학식 4a'일 수 있다.

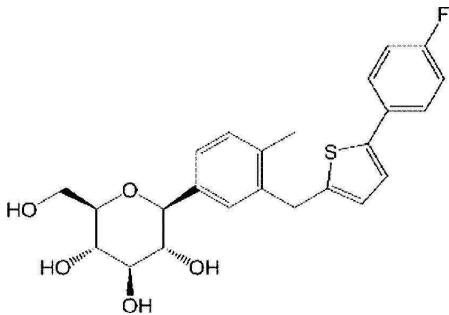
[0222] [화학식 4a']



[0223]

[0224] 상기 화학식 5a는, 바람직하게는 화학식 5a'일 수 있다.

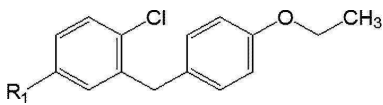
[0225] [화학식 5a']



[0226]

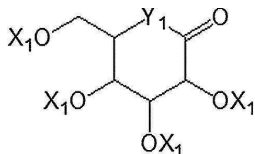
[0227] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 하기 화학식 1b의 화합물 및 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3b의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4b의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5b의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 다파글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0228] [화학식 1b]



[0229]

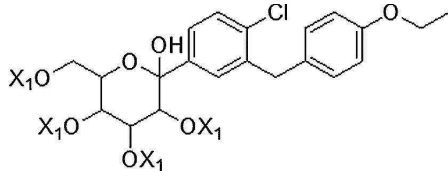
[0230] [화학식 2]



[0231]

[0232] 상기 화학식 1b와 화학식 2를 *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응으로 하기 화학식 3b로 표현되는 제 1 생성물을 형성할 수 있다.

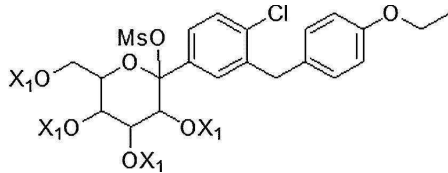
[0233] [화학식 3b]



[0234]

[0235] 상기 화학식 3b로 표현되는 제 1 생성물은 메실화(mesylation) 반응에 의해 하기 화학식 4b로 표현되는 제 2 생성물을 형성할 수 있다.

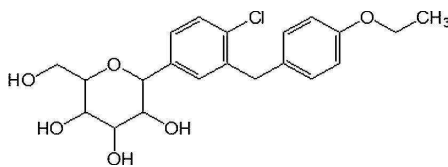
[0236] [화학식 4b]



[0237]

[0238] 상기 화학식 4b로 표현되는 제 2 생성물은 탈메실화(demesylation) 반응에 의해 하기 화학식 5b로 표현되는 최종산물인 다파글리플로진(dapagliflozin)을 형성할 수 있다.

[0239] [화학식 5b]



[0240]

[0241] 상기 식에서,

[0242] R₁은 할로젠이고,

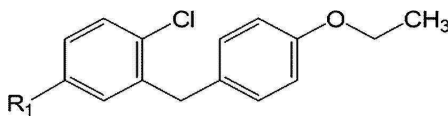
[0243] Y₁은 산소 원자이며,

[0244] X₁은 보호기이다.

[0245] 상기 다파글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0246] 상기 화학식 1b는, 바람직하게는 화학식 1b'일 수 있다.

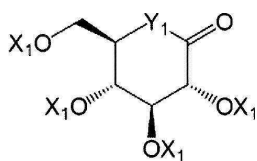
[0247] [화학식 1b']



[0248]

[0249] 상기 화학식 2는, 바람직하게는 화학식 2'일 수 있다.

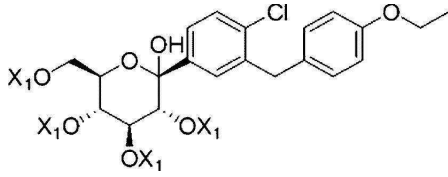
[0250] [화학식 2']



[0251]

[0252] 상기 화학식 3b는, 바람직하게는 화학식 3b'일 수 있다.

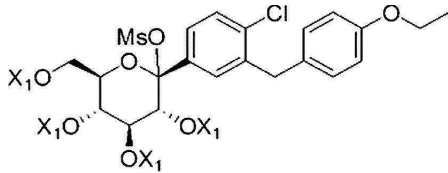
[0253] [화학식 3b']



[0254]

[0255] 상기 화학식 4b는, 바람직하게는 화학식 4b'일 수 있다.

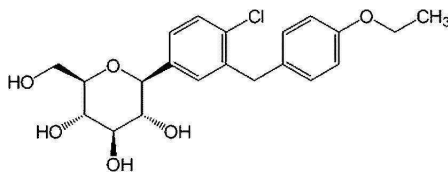
[0256] [화학식 4b']



[0257]

[0258] 상기 화학식 5b는, 바람직하게는 화학식 5b'일 수 있다.

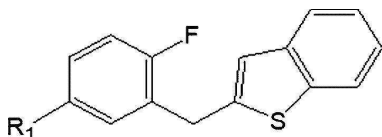
[0259] [화학식 5b']



[0260]

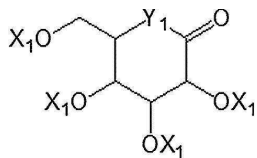
[0261] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 하기 화학식 1d의 화합물 및 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3d의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4d의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5d의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 이프라글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0262] [화학식 1d]



[0263]

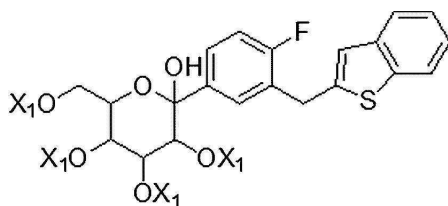
[0264] [화학식 2]



[0265]

[0266] 상기 화학식 1d와 화학식 2를 *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응으로 하기 화학식 3d로 표현되는 제 1 생성물을 형성할 수 있다.

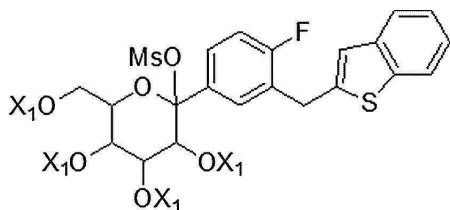
[0267] [화학식 3d]



[0268]

[0269] 상기 화학식 3d로 표현되는 제 1 생성물은 메실화(mesylation) 반응에 의해 하기 화학식 4d로 표현되는 제 2 생성물을 형성할 수 있다.

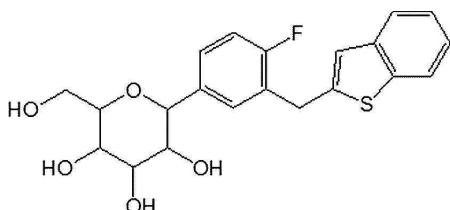
[0270] [화학식 4d]



[0271]

[0272] 상기 화학식 4d로 표현되는 제 2 생성물은 탈메실화(demesylation) 반응에 의해 하기 화학식 5d로 표현되는 최종산물인 이프라글리플로진(ipragliflozin)을 형성할 수 있다.

[0273] [화학식 5d]



[0274]

[0275] 상기 식에서,

[0276] R₁은 할로겐이고,

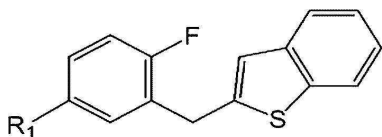
[0277] Y₁은 산소 원자이며,

[0278] X₁은 보호기이다.

[0279] 상기 이프라글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0280] 상기 화학식 1d는, 바람직하게는 화학식 1d'일 수 있다.

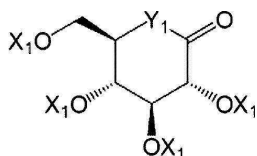
[0281] [화학식 1d']



[0282]

[0283] 상기 화학식 2는, 바람직하게는 화학식 2'일 수 있다.

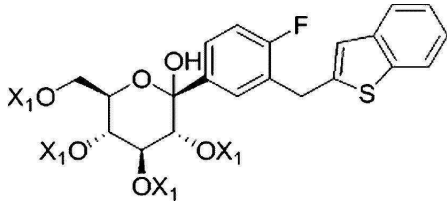
[0284] [화학식 2']



[0285]

[0286] 상기 화학식 3d는, 바람직하게는 화학식 3d'일 수 있다.

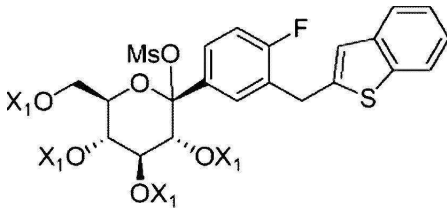
[0287] [화학식 3d']



[0288]

[0289] 상기 화학식 4d는, 바람직하게는 화학식 4d'일 수 있다.

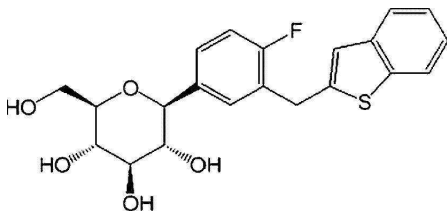
[0290] [화학식 4d']



[0291]

[0292] 상기 화학식 5d는, 바람직하게는 화학식 5d'일 수 있다.

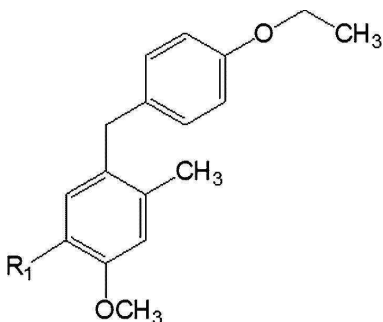
[0293] [화학식 5d']



[0294]

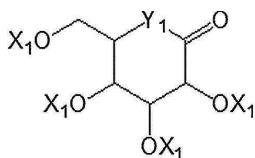
[0296] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 하기 화학식 1e의 화합물 및 하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 스트림, 및 *n*-부틸리튬(*n*-Butyllithium)을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 1 생성물인 하기 화학식 3e의 화합물을 제조하는 제 1 단계; 및 상기 제 1 생성물을 포함하는 스트림 및 메실화 시약을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 2 생성물인 하기 화학식 4e의 화합물을 제조하는 제 2 단계; 및 상기 제 2 생성물을 포함하는 스트림 및 산을 포함하는 스트림을 반응시켜 제 3 생성물인 하기 화학식 5e의 화합물을 제조하는 제 3 단계;를 포함하는 루세오글리플로진 합성 방법이 제공된다.

[0297] [화학식 1e]



[0298]

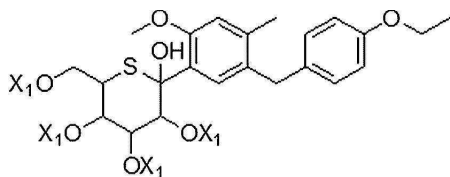
[0299] [화학식 2]



[0300]

[0301] 상기 화학식 1e와 화학식 2를 *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응으로 하기 화학식 3e로 표현되는 제 1 생성물을 형성할 수 있다.

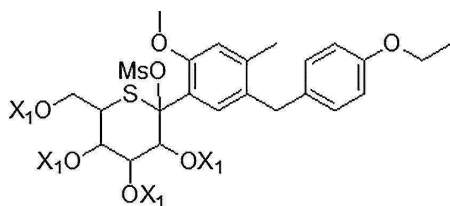
[0302] [화학식 3e]



[0303]

[0304] 상기 화학식 3e로 표현되는 제 1 생성물은 메실화(mesylation) 반응에 의해 하기 화학식 4e로 표현되는 제 2 생성물을 형성할 수 있다.

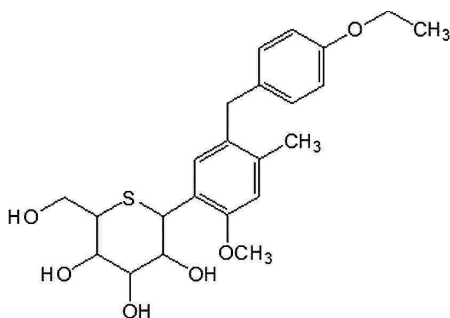
[0305] [화학식 4e]



[0306]

[0307] 상기 화학식 4e로 표현되는 제 2 생성물은 탈메실화(demesylation) 반응에 의해 하기 화학식 5e로 표현되는 최종산물인 루세오글리플로진(luseogliflozin)을 형성할 수 있다.

[0308] [화학식 5e]



[0309]

[0310] 상기 식에서,

[0311] R₁은 할로젠이고,

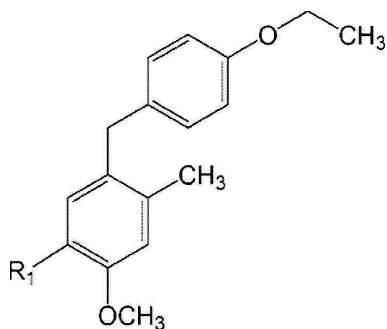
[0312] Y₁은 황 원자이며,

[0313] X₁은 보호기이다.

[0314] 상기 루세오글리플로진 합성 방법은 플로우 리액터(flow reactor)를 이용하여 수행될 수 있다.

[0315] 상기 화학식 1e는, 바람직하게는 화학식 1e'일 수 있다.

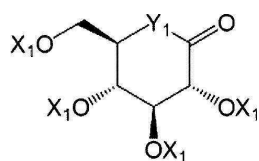
[0316] [화학식 1e']



[0317]

[0318] 상기 화학식 2는, 바람직하게는 화학식 2'일 수 있다.

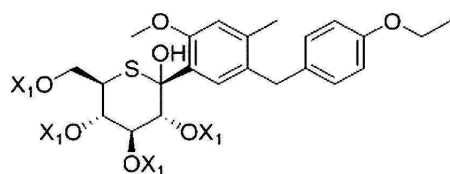
[0319] [화학식 2']



[0320]

[0321] 상기 화학식 3e는, 바람직하게는 화학식 3e'일 수 있다.

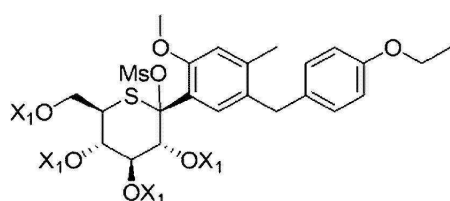
[0322] [화학식 3e']



[0323]

[0324] 상기 화학식 4e는, 바람직하게는 화학식 4e'일 수 있다.

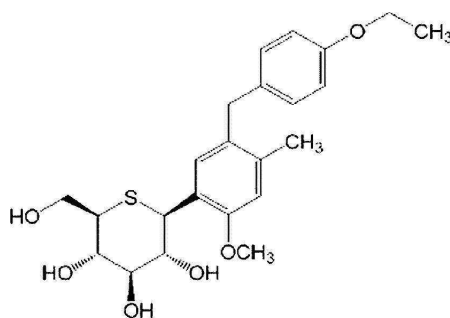
[0325] [화학식 4e']



[0326]

[0327] 상기 화학식 5e는, 바람직하게는 화학식 5e'일 수 있다.

[0328] [화학식 5e']



[0329]

[0330] 실험예 : 연속식 공정(flow reactor system)

[0331] *n*-부틸리튬(*n*-BuLi) 반응 및 메실화(Mesylation)반응

[0332] 도 2를 참조하면, 엠파글리플로진 합성 과정의 첫 단계로서 *n*-부틸리튬(*n*-BuLi)을 이용한 커플링(coupling) 반

응 및 메실화 시약을 이용한 메실화(mesylation) 반응을 진행하였다.

[0333] 연속식 공정 시스템(flow reactor system)에서 *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응을 -78℃에서 수행하였으며, 메실화 시약을 이용한 메실화(mesylation) 반응을 25℃에서 수행하였다.

표 1

| 실험예 | Concet. (M) | | | | Temp.(℃) | Flow (mL/min) | | | HPLC(area %) | RetentionTime(min) |
|-----|-------------|------------------|---------------------|---------------------------|-----------|---------------|-------|-------|--------------|--------------------|
| | EM1(A) | TMS-lactone(B) | <i>n</i> -BuLi(C) | MeSO ₂ Cl(D) | | P1(A+B) | P2(C) | P3(D) | EM3-Ms | |
| 1 | 0.5 | 0.6 | 1.6 | concent. | -78℃, 25℃ | 0.6 | 0.469 | 0.5 | 86% | 18 |
| 2 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | concent. | -78℃, 25℃ | 8.0 | 10.0 | 3.0 | 86% | 1 |

[0335] 탈 보호화(Deprotection) 반응

[0336] 엠파글리플로진 합성 과정에서 원료 물질로 사용한 TMS-락톤(TMS-lactone)의 보호기(protecting group)인 TMS(tetramethylsilane) 및 하이드록시(Hydroxy) 잔기를 보호하고자 도입한 메실(mesyl)을 제거하고자 산(acid)을 이용한 탈 보호화(deprotection) 반응이 요구된다.

[0337] 도 3을 참조하면, *n*-부틸리튬을 이용한 커플링 반응 및 염화메탄술폰산(MeSO₂Cl)을 이용한 하이드록시(hydroxy)기 보호(protection) 반응에 의해 수득한 제 3 생성물(EM3-Ms)에 산(acid)을 이용한 탈 보호화 반응을 수행하였다.

[0338] 실험예 1

[0339] 초기 반응물(EM1) 18.385g 및 TMS-락톤 23.3435g을 취하여 100mL의 THF(Tetrahydrofuran)에 용해시키고 펌프 1과 연결하였다. 1.6M *n*-부틸리튬(in hexane)은 펌프 2와 연결하였다. 염화메탄술폰산은 펌프 3과 연결하였다.

[0340] 반응기는 1/8의 Sus 재질이고, 내부 용량은 18ml, 3ml 이며, -78℃의 저온 반응기에 잠기게 하여 온도를 유지하였다.

[0341] 펌프 1의 유속은 0.6 mL/min, 펌프 2의 유속은 0.469 mL/min, 펌프 3의 유속은 0.5 mL/min로 동시에 시작하였다.

[0342] 약 18분 경과 후 생성물이 형성되었으며, 약 20분 경과한 시점부터 생성물을 수집하여 에틸 아세테이트(Ethyl Acetate)와 증류수(Distilled Water)로 work-up하고 고성능액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)로 분석하였다.

[0343] 고성능액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)로 분석 결과 화학식 4(EM3-Ms)의 순도는 약 86%, 화학식 2의 순도는 약 8%로 확인되었다.

[0344] 실험예 2

[0345] 초기 반응물(EM1) 3.677g 및 TMS-락톤 4.6687g을 취하여 100mL의 THF(Tetrahydrofuran)에 용해시키고 펌프 1과 연결하였다. 1.6M *n*-부틸리튬(in hexane)은 펌프 2와 연결하였다. 염화메탄술폰산은 펌프 3과 연결하였다.

[0346] 반응기는 1/8의 Sus 재질이고, 내부 용량은 3ml, 1.8ml 이며, -78℃의 저온 반응기에 잠기게 하여 온도를 유지하였다.

[0347] 펌프 1의 유속은 8.0 mL/min, 펌프 2의 유속은 10.0 mL/min, 펌프 3의 유속은 3.0 mL/min로 동시에 시작하였다.

[0348] 약 1분 경과 후 생성물이 형성되었으며, 약 3분 경과한 시점부터 생성물을 수집하여 에틸 아세테이트(Ethyl Acetate)와 증류수(Distilled Water)로 work-up하고 고성능액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)로 분석하였다.

[0349] 고성능액체크로마토그래피(High Performance Liquid Chromatography)로 분석 결과 화학식 4(EM3-Ms)의 순도는

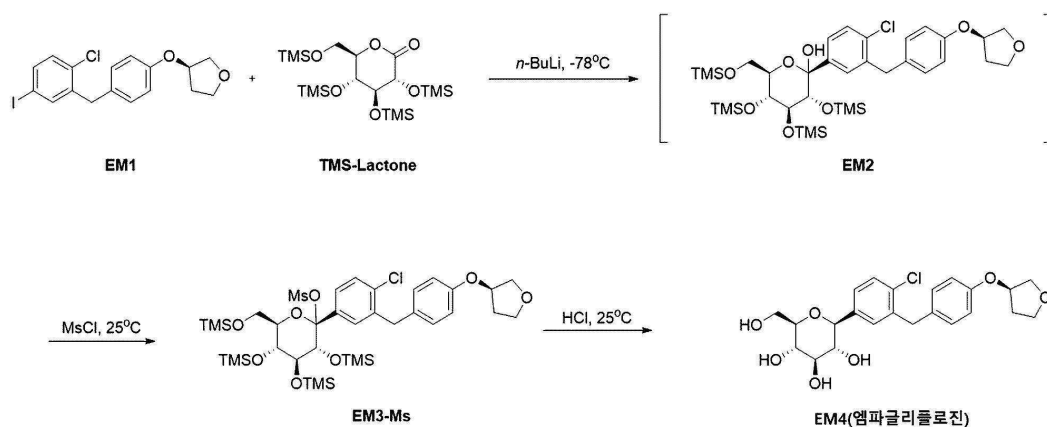
약 86%, 화학식 2의 순도는 약 4%로 확인되었다.

[0351] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

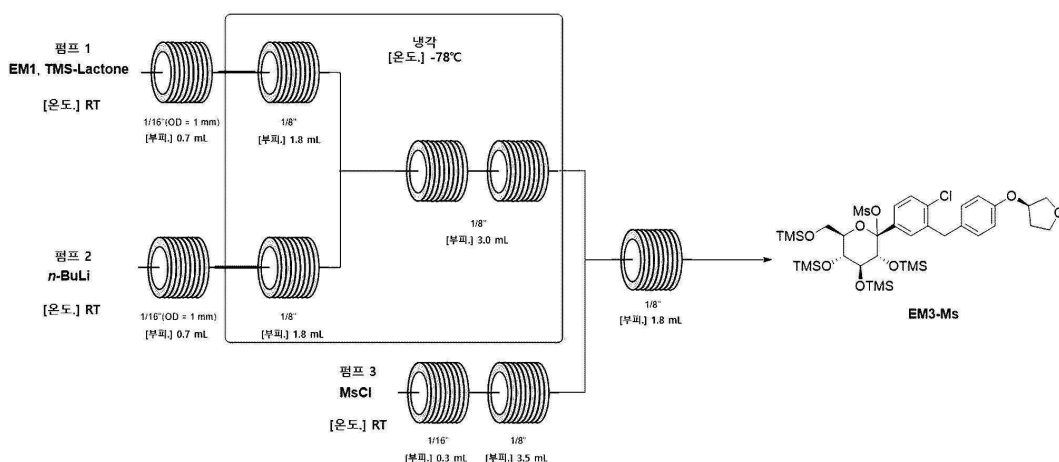
[0352] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

