



등록특허 10-2241716



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년04월19일

(11) 등록번호 10-2241716

(24) 등록일자 2021년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 213/78 (2006.01) *A23L 29/00* (2016.01)

A23L 33/10 (2016.01) *A61K 31/4402* (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 213/78 (2013.01)

A23L 29/03 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-0140647

(22) 출원일자 2018년11월15일

심사청구일자 2019년08월16일

(65) 공개번호 10-2020-0056685

(43) 공개일자 2020년05월25일

(56) 선행기술조사문헌

Cas.No.1-10*

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

가천대학교 산학협력단

경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)

(72) 발명자

정진현

경기도 고양시 일산동구 정발산로 95, 803동 104호(마두동, 정발마을8단지청구빌라)

이한주

인천광역시 미추홀구 경원대로833번길 17-1, 401호(주안동, 주안빌라)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 하나

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 신규 피코리니미다마이드 화합물 및 이를 포함하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규 피코리니미다마이드 화합물 및 이를 포함하는 당뇨병의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A23L 33/10 (2016.08)
A61K 31/4402 (2013.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/328 (2013.01)

(72) 발명자

김진희

경기도 용인시 수지구 수지로113번길 15, 208동
 1006호(성복동, 성동마을엘지빌리지2차아파트)

천혜경

서울특별시 양천구 목동동로 100, 1331동 1503호(
 신정동, 목동신시가지아파트13단지)

최혜은

경기도 고양시 덕양구 능곡로13번길 16, 208동
 1505호(토당동, 능곡2차현대홈타운)

(56) 선행기술조사문헌

논문 BMC Bioinformatics (Vol. 14, Article No.
 329, 2013)*

논문 Chem. Biol. (Vol. 19, No. 8, pp.
 1060-1072, 2012)*

논문 J. Chem. Inf. Model (Vol. 55, No.8, pp.
 1686-1697, 2015)*

논문 Med.Chem.Commun.(Vol.6, pp. 719-726,
 2015)*

논문 Mol. Cancer Ther. (Vol.10, pp. 2043-2051,
 2011)*

논문 Tetrahedron Letters (Vol. 57, pp.
 2898-2900, 2016)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HI17C1296
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	질환극복기술개발사업
연구과제명	FoxO-1 저해제의 최적화 통한 합성과 IP전략 및 안전성 확보
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2018.01.01 ~ 2018.12.31

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

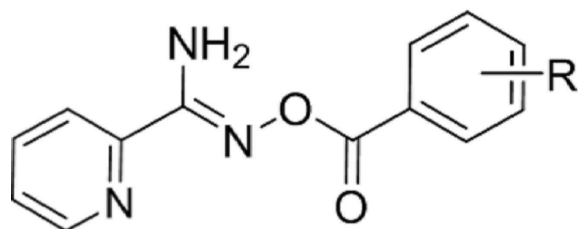
청구항 3

삭제

청구항 4

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서, R은 피코리니מיד아이드 골격에 결합된 페닐기의 5개 탄소 중 어느 하나 이상의 위치에 결합되는 치환기로서,

수소, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 3 내지 20의 알릴기, 탄소수 6 내지 30의 아릴알킬기 또는 탄소수 1 내지 20의 아실기, 할로젠기, 니트로기, 아미노기, 아미노알킬기, 아미노아릴기, 할로겐알킬기, 에폭시기, 아크릴기 및 페닐디아제닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이고,

상기 알킬기 및 아릴기는 비닐기, 페닐기, 할로젠기, 니트로기, 아미노기, 아크릴기, 할로겐화알킬기, 에폭시기, 아미드기, C₁₋₁₀알콕시, C₁₋₁₀할로알콕시 중에서 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된다.

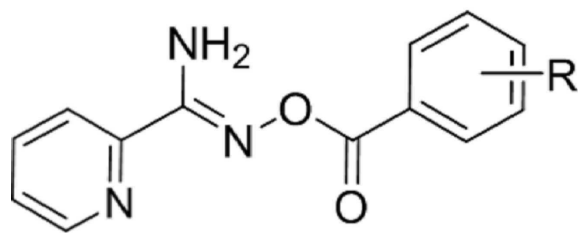
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화합물은 폭소-1(FoxO-1)의 활성을 억제하는 것인, 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 당뇨병 개선을 위한 식품 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서, R은 피코리니미다마이드 골격에 결합된 페닐기의 5개 탄소 중 어느 하나 이상의 위치에 결합되는 치환기로서,

수소, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 3 내지 20의 알릴기, 탄소수 6 내지 30의 아릴알킬기 또는 탄소수 1 내지 20의 아실기, 할로젠기, 니트로기, 아미노기, 아미노알킬기, 아미노아릴기, 할로겐알킬기, 에폭시기, 아크릴기 및 페닐디아제닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이고,

상기 알킬기 및 아릴기는 비닐기, 페닐기, 할로젠기, 니트로기, 아미노기, 아크릴기, 할로겐화알킬기, 에폭시기, 아미드기, C₁₋₁₀알콕시, C₁₋₁₀할로알콕시 중에서 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된다.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 화합물은 폭소-1(FoxO-1)의 활성을 억제하는 것인, 당뇨병 개선을 위한 식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 피코리니미다마이드 화합물 및 이를 포함하는 당뇨의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병(diabetes)은 인슐린의 분비 결함 또는 인슐린 작용의 결함에서 기인한 만성 고혈당증(hyperglycemia)의 특징을 나타내는 다중적 병인의 대사장애를 말하며, 혈중의 포도당이 비정상적으로 높은 상태가 장기간 지속될 경우 만성적인 대사장애와 이에 따른 만성적 혈관손상으로 다양한 합병증이 발생한다.

[0003] 당뇨병은 대표적인 성인성 대사질환으로 세계인구의 약 5%가 앓고 있으며, 그로 인한 인명적, 경제적 손실은 실로 막대하다. 당뇨병 환자의 대부분은 경구용 치료제를 복용하고 있으나, 현재까지 안전한 치료제가 개발되어 있지 않은 실정이다. 인슐린 저항성(insulin resistance)이 가장 중요한 기전적 원인으로 알려져 있지만, 정확한 기전은 아직 확실하지 않으며, 다만 유전적인 소인과 환경의 복합적인 원인이 작용하는 것으로 밝혀져 있다.

[0004] 기존 당뇨 치료제는 크게 인슐린 제제, 설폰우레아 계열약물, 티아졸리딘디온(TZD)계열 약물, 비구아니드계열 약물, α-Glucosidase 저해제, 미글리타이드계, 인크레틴 유사체(Incretin mimetics), DPP-IV 저해제 등으로 구분할 수 있다. 현재 임상에서 사용되는 경구용 당뇨병 치료제의 경우 장기 복용 시 저혈당 유발, 설사, 복부 팽만감, 체중증가, 젖산혈증, 심장독성, 간독성과 같은 다양한 부작용을 일으킬 뿐만 아니라 결국 인슐린 분비 기능을 하는 췌장의 베타세포가 비가역적으로 손상 및 파괴되고 인슐린 저항성이 생기기 때문에 약효가 떨어져 인슐린을 주사해야 하는 악순환이 발생하는 문제가 있다. 특히, 인슐린 제제의 경우 주사에 대한 불편함과 거부감이 크며 저혈당 유발 가능성이 매우 큰 문제점을 지니고 있다.

[0005] 이에, 기존 당뇨병 치료제에 대한 문제점을 근본적으로 개선하기 위한 신규 타겟의 치료제 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Nature Communications volume 6, Article number: 7079 (2015), 「FoxO1 integrates direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production and glucose utilization」

(비특허문헌 0002) Korean Diabetes J 33:375-381, 2009 「스트렙토조토신으로 유발된 당뇨병 모델에서 과식

증에 대한 시사하부 Fox01의 역할」

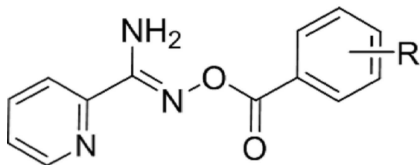
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 신규 피코리니미다마이드 화합물을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 피코리니미다마이드 화합물을 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 피코리니미다마이드 화합물을 포함하는 당뇨병 개선을 위한 식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기와 같은 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0011] [화학식 1]

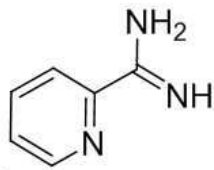


- [0012]
- [0013] 상기 식에서, R은 피코리니미다마이드 골격에 결합된 페닐기의 5개 탄소 중 어느 하나 이상의 위치에 결합되는 치환기로서,
- [0014] 수소, 탄소수 1 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴기, 탄소수 3 내지 20의 알킬기, 탄소수 6 내지 30의 아릴알킬기 또는 탄소수 1 내지 20의 아실기, 할로젠기, 니트로기, 아미노기, 아미노알킬기, 아미노아릴기, 할로젠알킬기, 에폭시기, 아크릴기 및 페닐디아제닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이고,
- [0015] 상기 알킬기 및 아릴기는 비닐기, 페닐기, 할로젠기, 니트로기, 아미노기, 아크릴기, 할로젠화알킬기, 에폭시기, 아미드기, C₁₋₁₀알콕시, C₁₋₁₀ 할로알콕시 중에서 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된다.
- [0016] 구체적으로, 상기 화학식 1의 화합물은 N'-(4-메톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-(4-에톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((클로로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((트리플루오로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-시아노벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3,4-디메톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((1,1'-바이페닐)4-카보닐)옥시)피코리니미다마이드, N'-((페플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-클로로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-에톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-에톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2,4,6-트리메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-페닐디아제닐)벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-브로모벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-브로모벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-브로모벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-부톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-부틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N-(4-((((아미노(피리딘-2-일)메틸렌)아미노)옥시)카보닐)페닐)아세트아마이드, N'-((4-(tert-부틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-브로모-3,4,5,6-테트라플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-브로모-2,4,5,6-테트라플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-클로로-3,6-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((6-클로로-2,3-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-클로로-6-플루오로-3-메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-클로로-2-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-클로로-4-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-클로로-5-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2,4-비스(트리플루오로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-클로로-3-에톡시-2-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)옥

시)피코리니미다마이드, (Z)-N'-((4-부톡시-2,6-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-클로로-2,6-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-클로로-2-플루오로-3-메톡시벤조일)옥시) 피코리니미다마이드, N'-((2-클로로-5-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((2-클로로-4-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((6-클로로-2-플루오로-3-메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((5-클로로-2-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((3-클로로-2,4-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드, N'-((4-클로로-3-메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드 및 N'-((3-(클로로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0017] 본 발명의 신규 화합물은 피코리니미다마이드(picolinimidamide) 골격을 포함하는 것으로서, 상기 '피코리니미다마이드(picolinimidamide) 골격'은 $C_6H_7N_3$ 포물라(formula)를 가지며 'pyridine-2-carboximidamide'를 포함한다. 또한, 피리딘-2-카복사미딘(pyridine-2-carboxamidine), 2-피리딘카복시미다마이드(2-Pyridinecarboximidamide), 피코리나미딘(Picolinamidine), 2-피리딘카복사마이드(2-Pyridinecarboxamidine)등으로 불리기도 한다.

[0018] $C_6H_7N_3$ 포물라(formula)는 하기의 구조를 가진다.



[0019]

[0020] 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 당뇨병 예방 또는 치료용도인 것일 수 있다.

[0021] 본 발명 일 실시예에서는 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물이 폭소-1(FoxO-1)의 활성을 억제함을 확인하였는 바, 당뇨병의 예방 및 치료, 개선에 새로운 타겟으로 활용될 수 있음을 확인하였다.

[0022] 상기 '폭소-1(FoxO-1)'은 인슐린 반응성 장기인 간, 근육, 지방, 췌장 등에서 다양한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

[0023] 간에서는 포도당신생과정(gluconeogenesis)과 관련된 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제(Phosphoenolpyruvate Carboxykinase, PEPCK), 글루코즈-6-포스파타제(Glucose-6-Phosphatase, G6Pase) 등의 효소의 발현이 증가하여 포도당신생작용을 유도하여, 골격근과 지방세포의 분화를 억제하고 췌장 베타세포의 분화를 감소시키는 작용이 나타나는 것으로 보고되어 있다. 포도당신생의 핵심전사인자(transcription factor)인 FoxO-1은 인슐린 반응조직에 작용하여 인슐린 저항성을 나타내며, FoxO-1을 저해하여 인슐린 저항성이 개선되는 것이 보고된 바 있다(Nature Communications volume 6, Article number: 7079 (2015), 「FoxO1 integrates direct and indirect effects of insulin on hepatic glucose production and glucose utilization」). 본 발명의 신규 화합물들은 FoxO-1의 활성을 억제하는 바, 새로운 당뇨병의 예방 및 치료, 당뇨병의 개선을 위한 용도로 활용될 수 있다.

[0024] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0025] 구체적으로, 상기 화합물은 FoxO-1의 활성을 억제하는 것일 수 있다.

[0026] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 약학적 제형으로 제조될 수 있다. 제형의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명 화합물의 활성을 저해하지 않는 범위 내에서 추가적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0027] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 통상적으로 사용되는 것들, 예컨대 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제, 기타 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

- [0028] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여는 약제학적으로 유효한 양을 투여할 수 있다. "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수해/위험 비율로 질환을 예방 또는 치료하기에 충분한 양을 의미한다. 유효 용량 수준은 제제화 방법, 환자의 상태 및 체중, 환자의 성별, 연령, 질환의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간, 배설 속도, 반응 감응성 등과 같은 요인들에 따라 당업자에 의해 다양하게 선택될 수 있다. 유효량은 당업자에게 인식되어 있듯이 처리의 경로, 부형제의 사용 및 다른 약제와 함께 사용할 수 있는 가능성에 따라 변할 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 경구 투여제의 경우 일반적으로 성인에게 1일에 체중 1 kg당 본 발명의 조성물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg으로 투여할 수 있으나, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0029] 본 발명의 약학적 조성물은 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여(예를 들어, 도포 또는 정맥 내, 피하, 복강 내 주사)할 수 있으나 경구 투여가 바람직하다. 질병의 예방 및 치료를 위해서는 질 내로 투여할 수 있다. 경구 투여를 위한 고형제제에는 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 연질캡슐제, 환제 등이 포함될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 에어로졸 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순화석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제로는 각각 통상의 방법에 따라 멸균된 수용액, 액제, 비수성용제, 현탁제, 에멀전, 점안제, 안연고제, 시럽, 좌제, 에어로졸 등의 외용제 및 멸균 주사제제의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 바람직하게는 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 안연고제, 점안제, 파스타제 또는 카타플 라스마제의 약제학적 조성물을 제조하여 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 국소 투여를 위한 제제는 임상적 처방에 따라 무수형 또는 수성형일 수 있다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0030] 상기 대상체는 동물을 말하며, 전형적으로 본 발명의 화합물을 이용한 치료로 유익한 효과를 나타낼 수 있는 포유동물일 수 있다. 이러한 대상체의 바람직한 예로 인간과 같은 영장류가 포함될 수 있다. 또한 이와 같은 대상체들에는 당뇨 질환의 증상을 갖거나 이와 같은 증상을 가질 위험이 있는 대상체들이 모두 포함될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 당뇨병 개선을 위한 식품 조성물을 제공한다.
- [0032] 구체적으로, 상기 화합물은 FoxO-1의 활성을 억제하는 것일 수 있다.
- [0033] 또한 구체적으로, 상기 식품 조성물은 건강기능식품일 수 있다.
- [0034] 본 발명에서, 건강기능식품이란, 건강기능식품에 관한 법률 제6727호에 따른 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 제조 및 가공한 식품을 말하며, 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건 용도에 유용한 효과를 얻을 목적으로 섭취하는 것을 말한다. 본 발명의 건강기능식품은 통상의 식품 첨가물을 포함할 수 있으며, 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 승인된 식품 첨가물 공전의 총칙 및 일반 시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정한다.
- [0035] 상기 건강기능 식품은 식품의 생체 조절 기능을 강조한 식품으로 물리적, 생화학적, 생물공학적인 방법을 이용하여 특정 목적에 작용 및 발현하도록 부가가치를 부여한 식품이다. 이러한 건강기능 식품의 성분은 생체 방어와 신체 리듬의 조절, 질환의 방지 및 회복에 관계하는 신체 조절 기능을 생체에 대하여 충분히 발휘하도록 설계하여 가공하게 되며, 식품으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제, 감미료 또는 기능성 원료를 함유할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 건강기능식품 또는 건강기능 음료에 포함하여 사용할 경우, 상기 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용하고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 또한, 혼합량은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 개선, 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0037] 본 발명이 적용될 수 있는 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체를 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함하는 낙농제품, 각종 스프, 음료, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 포함될 수 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함할 수 있다.

[0038] 상기 외에 본 발명의 식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 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. 그밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 상기 식품은 공지의 제조방법에 따라 정제, 과립, 분말, 캡셀, 액상의 용액 및 환 등의 제형으로도 제조될 수 있다. 또한, 통상의 여러가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가성분으로서 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0039] 본 발명의 피코리니미다마이드 골격의 신규 화합물은 FoxO-1의 활성을 억제함으로써 인슐린 저항성을 감소시켜 당뇨병의 예방 및 치료에 대한 새로운 타겟으로서 활용될 수 있다.

[0040] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

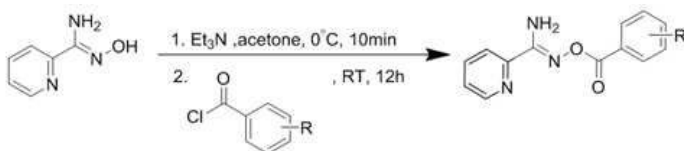
[0041] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0042] 제조예 1. 피코리니미다마이드(picolinimidamide)골격의 화합물 합성

[0043] 섭씨 0도로 냉각시킨 50 ml 둥근바닥 플라스크에 (Z)-N'-hydroxypicolinimidamide 5 mmol을 넣고 아세톤 (20 mL)에 녹였다. 여기에 트리에틸아민(Et₃N) 5.5 mmol을 가하고 10분간 교반하였다. 이후 상온에서 벤조일클로라이드 유도체 5.5 mmol을 넣어 주고 12시간 동안 교반하였으며, 반응이 종결됨을 확인한 후 감압 증발건조를 통해 플라스크 상에 아세톤을 제거 하였다. 아세톤이 증발된 플라스크에 증류수를 넣고 초음파 처리하여 내벽에 붙어 있는 물질들을 부유물9 상태로 만들어 주고, 이를 감압 여과장치로 여과함과 동시에 다량의 증류수로 씻어 준 후 여과지 위에 남은 잔여물을 건조시켰다.

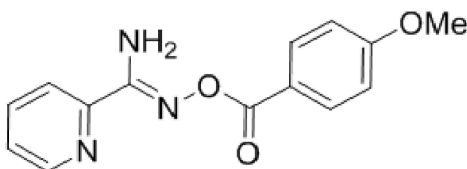
[0044] 상기 과정의 반응식은 아래와 같다.

[0045] [반응식]



[0046] 이하, 벤조일클로라이드 유도체를 변경 적용하면서 피코리니미다마이드 골격의 각 화합물들을 합성하였으며, 합성된 화합물은 ¹H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0048] 1-1. (Z)-N'-((4-메톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-methoxy benzoyl)oxy)picolinimidamide)의 합성



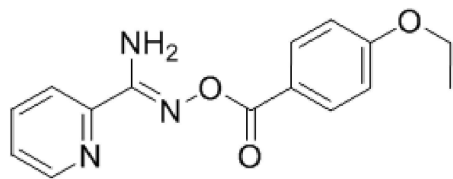
[0050]

[0052] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-메톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ¹H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0053] ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.60 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0054] 1-2. (Z)-N'-((4-에톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-ethoxy benzoyl)oxy)picolinimidamide)의

합성



[0055]

[0056]

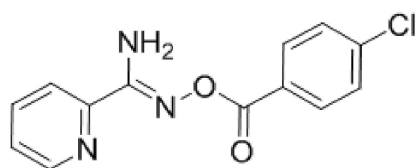
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-에톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0057]

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.58 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8Hz, 2H), 7.77 (t, J = 8/Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 8 Hz, 3H).

[0058]

1-3. (Z)-N'-((클로로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-chloro benzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0060]

[0062]

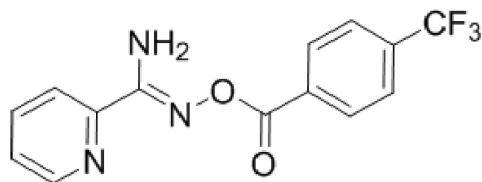
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-클로로벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0063]

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.78 (td, J = 8, 4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 16, 8 Hz, 3H), 7.42 - 7.37 (m, 1H).

[0064]

1-4. (Z)-N'-((트리플루오로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0066]

[0068]

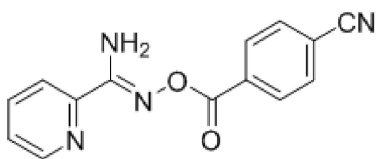
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-트리플루오로메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0069]

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 16, 8 Hz, 3H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 1H).

[0070]

1-5. (Z)-N'-((4-시아노벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-cyanobenzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0072]

[0074]

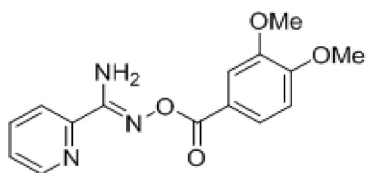
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-시아노벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0075]

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.64 (dd, J = 4, 1.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 2H), 8.18 - 8.12 (m,

2H), 8.10 (dd, $J = 4, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (ddd, $J = 8, 4.4$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8, 4$, Hz, 1H), 1.50 (s, 2H).

[0076] 1-6. (Z)-N'-((3,4-디메톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3,4-dimethoxybenzoyl)oxy)picolinimide)

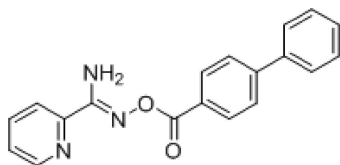


[0078]

[0080] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3,4-디메톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0081] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 6H).

[0082] 1-7. (Z)-N'-((1,1'-바이페닐]4-카보닐)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((1,1'-biphenyl)-4-carbonyl)oxy)picolinimide)

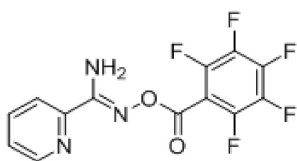


[0084]

[0086] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-페닐벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0087] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.61 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1.67 (s, 2H).

[0088] 1-8. (Z)-N'-((퍼플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((perfluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

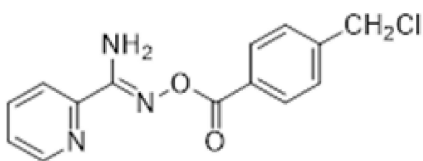


[0090]

[0092] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 펜타플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0093] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 1.66 (s, 2).

[0094] 1-9. (Z)-N'-((4-클로로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-(chloromethyl)benzoyl)oxy)picolinimide)

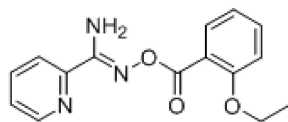


[0096]

[0098] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-클로로메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0099] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.93 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.53 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.80 (s, 2H).

[0100] 1-10. (Z)-N'-((2-에톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-ethoxybenzoyl)oxy)picolinimidamide)

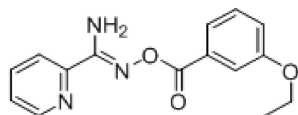


[0102]

[0104] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-에톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0105] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 6.98 (dt, J = 8.0, 4.0 Hz, 3H), 4.08 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H) 1.33 (t, J = 8.0 Hz, 3H).

[0106] 1-11. (Z)-N'-((3-에톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-ethoxybenzoyl)oxy)picolinimidamide)

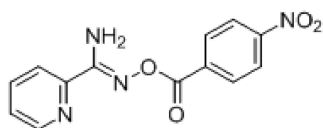


[0108]

[0110] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-에톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0111] ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0112] 1-12. (Z)-N'-((4-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-nitrobenzoyl)oxy)picolinimidamide)

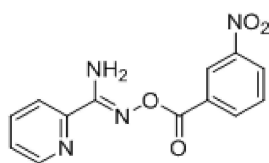


[0114]

[0116] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-니트로벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0117] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8 Hz, 5H), 8.37 (d, J = 8Hz, 6H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8Hz, 5H), 7.95 (td, J = 8, 2 Hz, 6H), 7.55 (ddd, J = 8, 4, 2 Hz, 6H).

[0118] 1-13. (Z)-N'-((3-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-nitrobenzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0120]

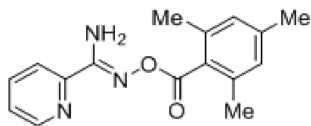
[0122] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-니트로벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를

이용하여 확인하였다.

[0123] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.90(t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 - 8.65 (m, 1H), 8.61 (ddd, J = 7.7, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 8.51 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H).

[0124] 1-14. (Z)-N'-((2,4,6-트리메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2,4,6-trimethylbenzoyl)oxy)picolinimidamide)

[0126]

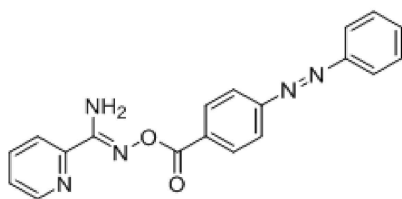


[0128] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2,4,6-트리메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0129] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.63(dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.90 (m, 2H), 2.29 (s, 9H).

[0130] 1-15. (2Z)-N'-((4-페닐디아제닐)벤조일)옥시)피코리니미다마이드((2Z)-N'-((4-phenyldiazenyl)benzoyl)oxy)picolinimidamide)

[0132]

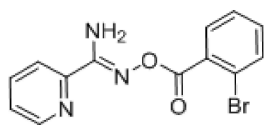


[0134] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-페닐아조벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0135] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.66(d, J =4Hz, 1H), 8.4(d, J =8Hz, 2H), 8.19(d, J =8Hz, 1H), 8.03(d, J =8Hz, 2H), 7.99(dd, J =8, 4Hz, 2H), 7.94(d, J =8Hz, 1H), 7.62(d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 3H).

[0136] 1-16. (Z)-N'-((2-브로모벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-bromobenzoyl)oxy)picolinimidamide)

[0138]

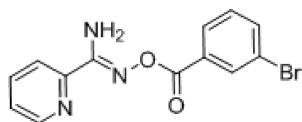


[0139]

[0140] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-브로모벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0141] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 6.63 (s, 2H).

[0142] 1-17. (Z)-N'-((3-브로모벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-bromobenzoyl)oxy)picolinimide)

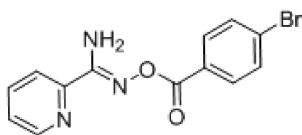


[0144]

[0146] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-브로모벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0147] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 6.83 (s, 2H).

[0148] 1-18. (Z)-N'-((4-브로모벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-bromobenzoyl)oxy)picolinimide)

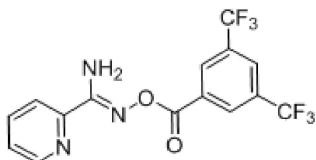


[0150]

[0152] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-브로모벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0153] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 15.1, 8.2 Hz, 3H), 7.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.77 (s, 2H).

[0154] 1-19. (Z)-N'-((3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)picolinimide)

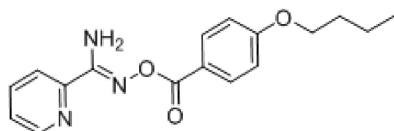


[0156]

[0158] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0159] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.73(s, 2H), 8.65(d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 6.95 (s, 2H).

[0160] 1-20. (Z)-N'-((4-부톡시벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-butoxybenzoyl)oxy)picolinimide)

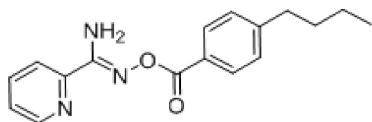


[0162]

[0164] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-부톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0165] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.63(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.77 (dq, J = 10.9, 5.5, 4.4 Hz, 2H), 1.50 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0166] 1-21. (Z)-N'-((4-부틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-butylbenzoyl)oxy)picolinimide)

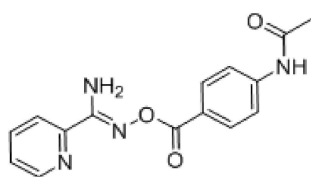


[0168]

[0170] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-부틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0171] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (t, J = 6, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 2.70 (t, J =8, 4H), 2H), 1.63 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 1.36 (m, J = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0172] 1-22. (Z)-N-(4-(((아미노(피리딘-2-일)메틸렌)아미노)옥시)카보닐)페닐)아세트아마이드((Z)-N-(4-(((amino(pyridin-2-yl)methylene)amino)oxy)carbonyl) phenyl)acetamide)

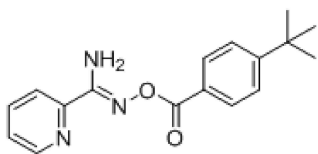


[0174]

[0176] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-아세트아미도벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0177] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 19.2, 8.3 Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).

[0178] 1-23. (Z)-N'-((4-(tert-부틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-(tert-butyl)benzoyl)oxy)picolinimide)

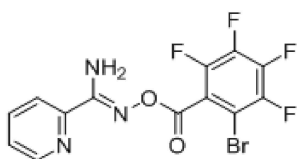


[0180]

[0182] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-tert부틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0183] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 6.72 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).

[0184] 1-24. (Z)-N'-((2-브로모-3,4,5,6-테트라플루오로벤조일)옥시) 피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-bromo-3,4,5,6-tetrafluorobenzoyl)oxy) picolinimide)

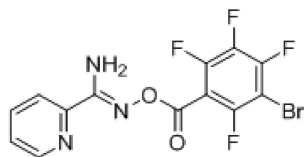


[0186]

[0188] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-브로모-3,4,5,6-테트라플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0189] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 101.9 Hz, 2H).

[0190] 1-25. (Z)-N'-((3-브로모-2,4,5,6-테트라플루오로벤조일)옥시) 피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-bromo-2,4,5,6-tetrafluorobenzoyl)oxy) picolinimide)

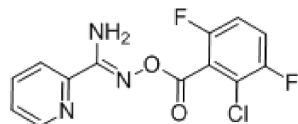


[0192]

[0194] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-브로모-2,4,5,6-테트라플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0195] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 119.4 Hz, 2H).

[0196] 1-26. (Z)-N'-((2-클로로-3,6-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-chloro-3,6-difluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

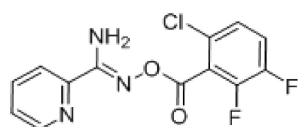


[0198]

[0200] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-클로로-3,6-디플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0201] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 5H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 6.85 (s, 2H).

[0202] 1-27. (Z)-N'-((6-클로로-2,3-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((6-chloro-2,3-difluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

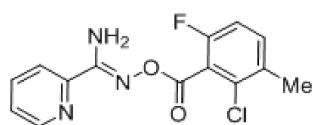


[0204]

[0206] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 6-클로로-2,3-디플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0207] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (dq, J = 9.1, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 59.0 Hz, 2H).

[0208] 1-28. (Z)-N'-((2-클로로-6-플루오로-3-메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((2-chloro-6-fluoro-3-methylbenzoyl)oxy)picolinimide)

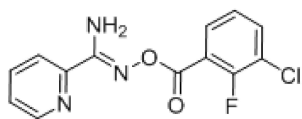


[0210]

[0212] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-클로로-6-플루오르-3-메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0213] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 76.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0214] 1-29. (Z)-N'-((3-클로로-2-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((3-chloro-2-fluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

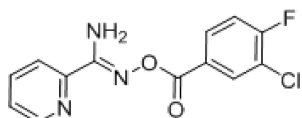


[0216]

[0218] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-클로로-2-플루오르벤조일클로라이드 를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이 후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0219] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.94(td, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 139.2 Hz, 2H).

[0220] 1-30. (Z)-N'-((3-클로로-4-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((3-chloro-4-fluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

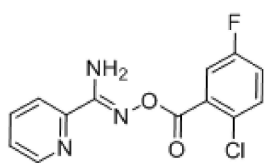


[0222]

[0224] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-클로로-4-플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이 후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0225] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H).

[0226] 1-31. (Z)-N'-((2-클로로-5-플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-chloro-5-fluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

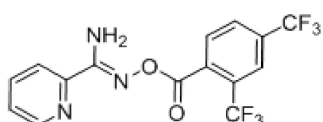


[0228]

[0230] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-클로로-5-플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이 후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0231] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 10.2, 9.0 Hz, 2H).

[0232] 1-32. (Z)-N'-((2,4-비스(트리플루오로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((2,4-bis(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)picolinimide)

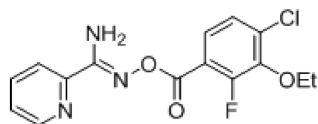


[0234]

[0236] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-비스트리플루오로메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0237] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H). 6.76 (d, J = 103.2 Hz, 2H).

[0238] 1-33. (Z)-N'-((4-클로로-3-에톡시-2-플루오로벤조일)옥시) 피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-chloro-3-ethoxy-2-fluorobenzoyl)oxy) picolinimide)

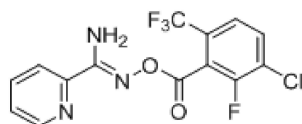


[0240]

[0242] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-클로로-3-에톡시-2-플루오로벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0243] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4. Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 163.8 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0244] 1-34. (Z)-N'-((3-클로로-2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤조일)옥시) 피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-chloro-2-fluoro-6-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)picolinimide)

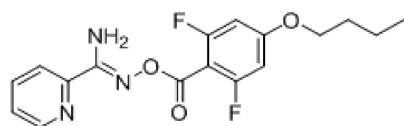


[0246]

[0248] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-클로로-2-플루오로-6-트리플루오로메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0249] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4Hz, 1H) 7.93 (dt, J = 16.5, 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 6.81 (d, J = 69.8 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0250] 1-35. (Z)-N'-((4-부톡시-2,6-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-butoxy-2,6-difluorobenzoyl)oxy)picolinimide)

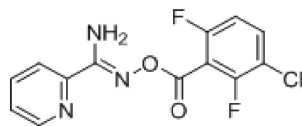


[0252]

[0254] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-부톡시-2,6-디플루오로벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0255] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.2, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.49 (dq, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 8Hz, 3H).

[0256] 1-36. (Z)-N'-((3-클로로-2,6-디플루오로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-chloro-2,6-difluorobenzoyl)oxy)picolinimide)



[0258]

[0260]

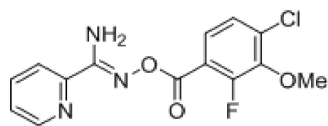
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, -클로로-2,6-디플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0261]

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.79 (td, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 72 Hz, 2H).

[0262]

1-37. (Z)-N'-((4-클로로-2-플루오로-3-메톡시벤조일)옥시) 피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-chloro-2-fluoro-3-methoxybenzoyl)oxy) picolinimidamide)



[0264]

[0266]

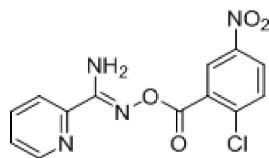
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-클로로-2-플루오르-3-메톡시벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0267]

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (td, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8, 4, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 156 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

[0268]

1-38. (Z)-N'-((2-클로로-5-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-chloro-5-nitrobenzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0270]

[0272]

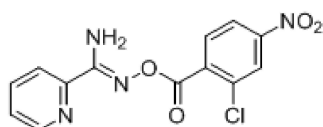
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-클로로-5-니트로벤조일클로라이드 를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0273]

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.72(d, J = 4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 8, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H).

[0274]

1-39. (Z)-N'-((2-클로로-4-니트로벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((2-chloro-4-nitrobenzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0276]

[0278]

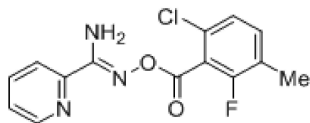
상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 2-클로로-4-니트로벤조일클로라이드 를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0279]

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dd, J =

8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 66.4$ Hz, 2H).

[0280] 1-40. (Z)-N'-((6-클로로-2-플루오로-3-메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드 ((Z)-N'-((6-chloro-2-fluoro-3-methylbenzoyl)oxy)picolinimidamide)

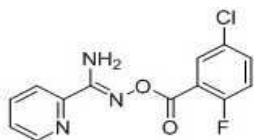


[0282]

[0284] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 6-클로로-2-플루오르-3-메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0285] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.08 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.92 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 3H).

[0286] 1-41. (Z)-N'-((5-클로로-2-플루오르벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((5-chloro-2-fluorobenzoyl)oxy)picolinimidamide)

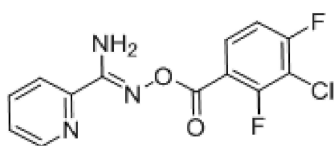


[0288]

[0289] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 5-클로로-2-플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0290] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.94 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H).

[0291] 1-42. (Z)-N'-((3-클로로-2,4-디플루오르벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-chloro-2,4-difluorobenzoyl)oxy)picolinimidamide)

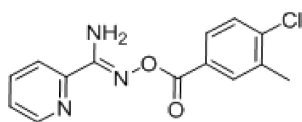


[0293]

[0295] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 벤조일클로라이드 유도체로 3-클로로-2,4-디플루오르벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0296] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 2H), 7.94 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 148$ Hz, 2H).

[0297] 1-43. (Z)-N'-((4-클로로-3-메틸벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((4-chloro-3-methylbenzoyl)oxy)picolinimidamide)



[0299]

[0301] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 4-클로로-3-메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H

NMR를 이용하여 확인하였다.

[0302] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.65(d, J = 4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).

[0303] 1-44. (Z)-N'-((3-(클로로메틸)벤조일)옥시)피코리니미다마이드((Z)-N'-((3-(chloromethyl)benzoyl)oxy)picolinimide)



[0307] 상기 기재된 제조방법을 이용하였으며, 3-클로로메틸벤조일클로라이드를 넣고 반응시켜 합성하였다. 이후 ^1H NMR를 이용하여 확인하였다.

[0308] ^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 8.64(d, J = 4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.93 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.55 (q, J = 8 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.81 (s, 2H).

[0309] **실험예 1. 피코리니미다마이드 골격을 가지는 유도체의 FoxO-1 활성 억제에 대한 IC₅₀ 값 측정**

[0310] 상기 제조예 1에서 합성된 피코리니미다마이드 골격을 가지는 유도체의 FoxO-1 활성 억제 효과를 확인하였다. HepG2 세포(인간 유래 간암세포주)에 FoxO-1 단백질을 발현하는 벡터인 pcDNA3-Flag-FoxO-1과 insulin response element(IRE) 및 루시페라아제(luciferase)를 발현하는 벡터인 Pgl3-IRE-Luc를 형질감염(transfection)하고 합성된 각 유도체를 처리하여 의해 FoxO-1과 IRE 결합에 의해 나타나는 루시페라아제 활성의 변화를 측정하였다.

[0311] 구체적으로, HepG2 세포주를 1×10^4 cell/100 μl 로 96 웰(well) 플레이트에 분주하여 24시간 배양 후 무혈청, 무항생제 배지로 교환하였다. 이후 X-tream, FOXO-1 벡터 및 IRE 벡터를 각 웰 당 50 ng/ μl 이 되도록 혼합하고 상온에서 15 분간 방치한 후 각 웰에 100 μl 씩 분주하여 형질감염을 진행하였다. 24 시간 배양 후, Dual Luciferase Reporter Assay Kit (Promega)을 이용하여 프로모터의 활성 분석을 통해 루시페라아제 프로모터 활성을 측정하였다.

[0312] 상기 제조예에서 합성된 각 유도체를 50 μM 씩 가하여 FoxO-1에 대한 억제 활성을 평가한 후 FoxO-1 억제 활성을 50 % 이상 나타내는 유도체에 대하여 농도별로 다시 처리하여 억제 활성을 측정하고, 억제 정도를 IC₅₀으로 정량화하였다. 본 결과에서 IC₅₀ 값이 낮을수록 더 낮은 농도에서 억제 활성을 나타내는 것을 말하는 바, IC₅₀ 값이 낮을수록 억제 활성이 더욱 우수함을 나타낸다.

[0313] 각 유도체의 FoxO-1에 대한 억제 활성은 하기 표 1에 나타난 바와 같다.

표 1

[0314]

제조예	Inhibition % @50 μM	IC ₅₀ (μM)
1-1	NA	-
1-2	55	41.5
1-3	NA	-
1-4	NA	-
1-5	42	-
1-6	62	29
1-7	70	33
1-8	36	-
1-9	67	20
1-10	30	-
1-11	40	-
1-12	NA	-
1-13	30	-

1-14	NA	-
1-15	NA	-
1-16	50	
1-17	62	38
1-18	55	36
1-19	63	16
1-20	40	-
1-21	60	24
1-22	80	18
1-23	60	35
1-24	45	-
1-25	55	41
1-26	NA	
1-27	60	39
1-28	NA	-
1-29	45	-
1-30	44	-
1-31	70	18
1-32	33	-
1-33	NA	-
1-34	45	-
1-35	NA	-
1-36	35	-
1-37	NA	-
1-38	NA	-
1-39	NA	-
1-40	NA	-
1-41	NA	-
1-42	30	-
1-43	44	-
1-44	NA	-

- [0315] 상기와 같이 본 발명의 피코리니미다마이드 골격을 포함하는 신규 화합물이 인슐린 반응조직에 작용하여 인슐린에 대해 저항성을 나타내도록 하는 FoxO-1에 대한 억제 활성을 나타냄을 확인하였는 바, 당뇨병에 대한 새로운 치료 및 개선용도로 활용될 수 있음을 확인하였다.
- [0316] 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.
- [0317] 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.