



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0150624
(43) 공개일자 2022년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/426 (2006.01) A23L 33/10 (2022.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/426 (2013.01)
A23L 33/10 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2021-0057835

(22) 출원일자 2021년05월04일

심사청구일자 2021년05월04일

(71) 출원인

계명대학교 산학협력단

대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교
산학협력관 201호(신당동)

(72) 발명자

이진호

대구광역시 달성군 다사읍 달구벌대로 812, 102동
2308호(강창하이츠)

홍빅터석봉

대구광역시 달서구 성지로 11, 102동 1402호(용산
동, 성서영남우방타운)

(74) 대리인

특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 13 항

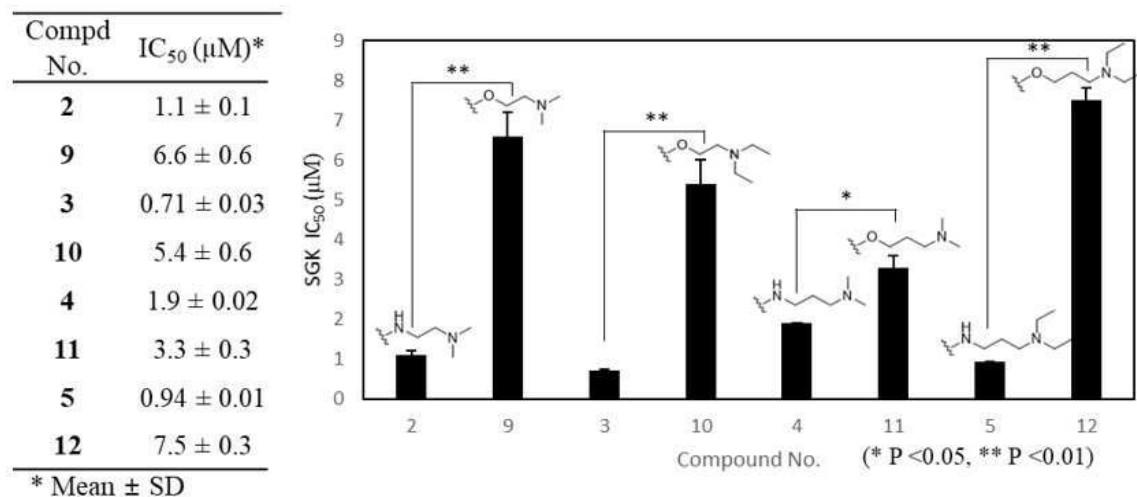
(54) 발명의 명칭 SGK 억제제를 포함하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 SGK 억제제를 포함하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 티아졸리딘-2,4-디온(thiazolidine-2,4-dione, TZD) 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 건강기능식품 조성물을 제공한다.

상기 화합물 또는 이의 염은 우수한 SGK 활성 억제 효과를 가져, 종래의 항암제로 치료가 어려운 SGK와 관련된, SGK 과발현 질환 치료에 활용될 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/308 (2013.01)

A23V 2250/30 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

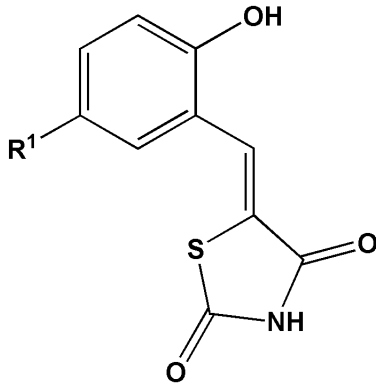
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 SGK(serum and glucocorticoid-regulated kinase) 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물:

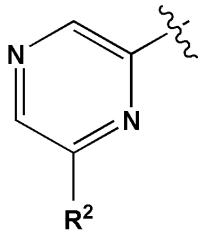
<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

R¹은 수소, 하이드록시, 할로젠, 또는 하기 화학식 2에서 선택되고,

<화학식 2>



상기 화학식 2에서,

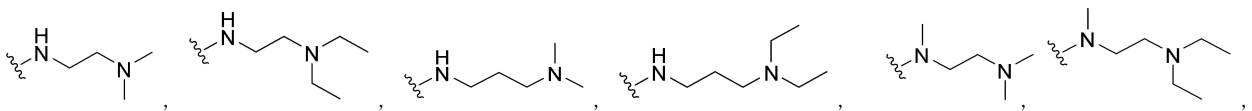
R²는 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)아미노, 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)((C1-C2)알킬)아미노, ((C1-C2)알킬)피페라지노, 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알콕시, (C5-C6)사이클로알콕시, (((C1-C2)알킬)피페리딘-4-일)옥시 또는 몰포리노(C1-C2)알콕시에서 선택됨.

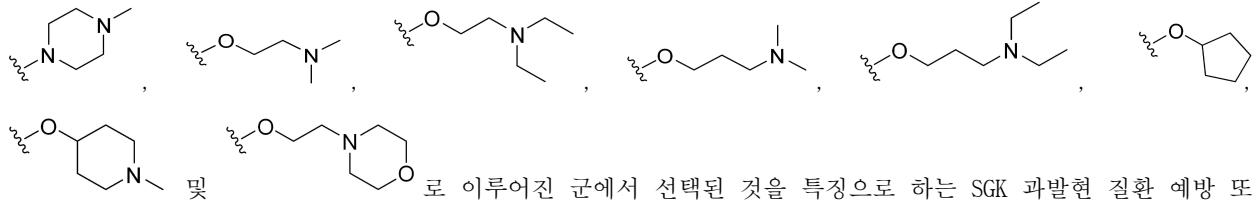
청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R¹은 할로젠, 또는 상기 화학식 2에서 선택되고,

상기 R²는,





는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 또는 염은,

5-(5-브로모-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디메틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-dimethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디에틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-diethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-하이드록시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디에틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(diethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디메틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-dimethylamino)propoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디에틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-diethylaminopropoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(사이클로펜틸옥시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(cyclopentyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-((1-메틸-피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-((1-methyl-piperidin-4-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 및 5-(2-하이드록시-5-(6-(2-몰포리노에톡시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(2-morpholinoethoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 또는 염은,

SGK 억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 또는 염은,

SGK 1(serum and glucocorticoid-regulated kinase 1) 또는 SGK 3(serum and glucocorticoid-regulated kinase 3)에 대해 억제 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 SGK 과발현 질환은,

유방암, 직장암, 전립선암, 자궁내막암, 교모세포종 및 간암으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물 및 항암제를 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 항암제는,

PI3K-Akt 신호전달 경로를 표적하는 것을 특징으로 하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

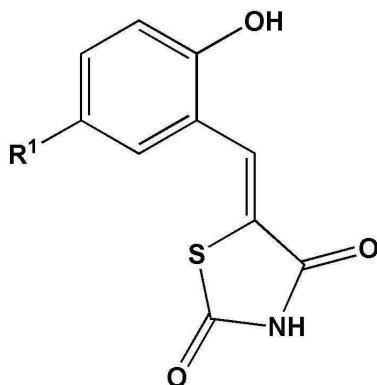
상기 항암제는,

이파타설립(Ipatasertib) 또는 알펠리십(Alpelisib) 인 것을 특징으로 하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 10

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 SGK(serum and glucocorticoid-regulated kinase) 과발현 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

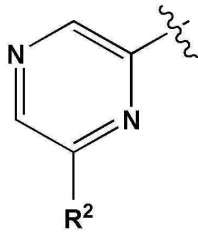
<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

R¹은 수소, 하이드록시, 할로젠, 또는 하기 화학식 2에서 선택되고,

<화학식 2>



상기 화학식 2에서,

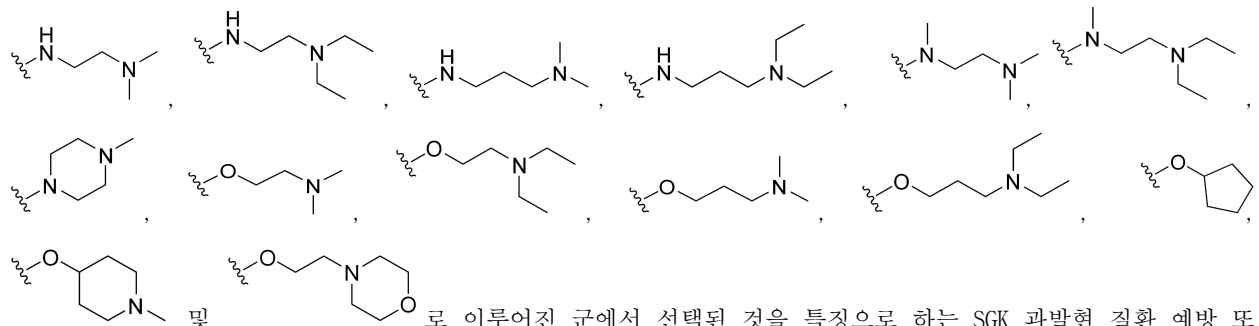
R^2 는 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)아미노, 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)((C1-C2)알킬)아미노, ((C1-C2)알킬)피페라지노, 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알콕시, (C5-C6)사이클로알콕시, (((C1-C2)알킬)피페리딘-4-일)옥시 또는 몰포리노(C1-C2)알콕시에서 선택됨.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 R^1 은 할로젠, 또는 상기 화학식 2에서 선택되고,

상기 R^2 는,



로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 화합물 또는 염은,

5-(5-브로모-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디메틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-dimethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디에틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-diethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-(디에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(diethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione],

5-(5-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디에틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(diethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디메틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디에틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-(diethylaminopropoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(사이클로펜틸옥시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(cyclopentylloxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-((1-메틸-피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-((1-methyl-piperidin-4-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 및 5-(2-하이드록시-5-(6-(2-몰포리노에톡시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(2-morpholinoethoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

상기 SGK 과발현 질환은,

유방암, 직장암, 전립선암, 자궁내막암, 교모세포종 및 간암으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SGK 억제제를 포함하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세린/트레오닌(serine/threonine, Ser/Thr) 키나아제의 AGC 키나아제 패밀리의 구성원인 혈청 및 글루코코르티코이드-조절 키나아제(serum- and glucocorticoid-regulated kinases, SGKs)는 영양분 및 Na^+/K^+ , Ca^{2+} 와 같은 이온의 수송 뿐만 아니라 세포 증식, 생존, 스트레스와 관련된 세포 신호 전달 경로의 조절에 중요한 역할을 한다. SGKs는 암 진행에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 특히, SGK 1의 유의한 과발현은 전립선암, 결장 직장암, 유방암, 교모세포종 및 자궁 내막암을 포함한 인간 고형암에서 관찰된다. 또한, SGK 3 수준은 인간 간세포 암종, 에스트로겐 의존성 유방암 및 안드로겐 매개 전립선암에서 크게 증가하므로, 강력하고 선택적인 SGK 억제제는 종양 성장 및 진행을 감소시키는 데 유익한 치료 효과를 가질 것이다.

[0003] SGKs는 키나아제 도메인에서 80%의 서열 동일성을 공유하는 세 개의 매우 상동성의 동형체(isoform), SGK 1, SGK 2, 및 SGK 3로 구성된다. 각 동형체는 N-말단 가변(variable) 도메인, 키나아제 도메인 및 C-말단 조절 도메인을 포함하는 반면, SGK 3는 N-말단 영역에 포스포이노시티드 결합(phosphoinositide-binding) 도메인인 Phox homology 도메인만을 포함한다. 몇몇 SGK 억제제는 힌지(hinge) 영역에서 잔기의 수소 결합을 통해 키나아제 도메인의 ATP 결합 포켓을 표적화함으로써 발견되었다. 그러나, 세 SGK 동형체 사이의 높은 시퀀스 및 구조 유사성으로 인해 억제제 선택성의 부족이 가장 어려운 문제 중 하나이다.

[0004] 이에, 개별 SGK 동형체에 대한 선택적인 새로운 억제제 및 SGK 발현과 유의적으로 관련된 질환에 대한 효과적인 치료제 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2007-0116620호 (2007.12.10. 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

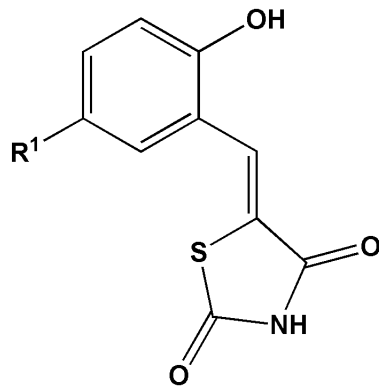
[0006] 본 발명의 목적은 SGK 활성 억제 효과가 우수한 화합물을 선정하고, 이를 포함하는 SGK 과발현 질환의 치료 조성물을 제공하는 데에 있다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 조성물과 종래의 항암제를 병용하여 다양한 난치성 암 질환 치료를 위한 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 SGK(serum and glucocorticoid-regulated kinase) 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 건강기능식품 조성물을 제공한다.

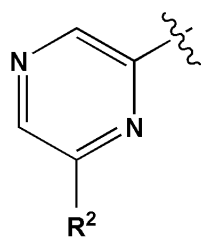
[0009] <화학식 1>



[0010]

[0011] 상기 화학식 1에서 R¹은 수소, 하이드록시, 할로젠, 또는 하기 화학식 2에서 선택되고,

[0012] <화학식 2>



[0013]

[0014] 상기 화학식 2에서 R²는 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)아미노, 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)((C1-C2)알킬)아미노, ((C1-C2)알킬)피페라지노, 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알콕시, (C5-C6)사이클로알콕시, (((C1-C2)알킬)피페리딘-4-일)옥시 또는 몰포리노(C1-C2)알콕시에서 선택됨.

[0015] 또한, 본 발명은 상기의 약학 조성물 및 항암제를 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0016] 본 발명에 따른 티아졸리딘-2,4-디온(thiazolidine-2,4-dione, TZD) 유도체 화합물들은 우수한 SGK 활성 억제 효과를 가지는 바, 종래의 항암제로 치료가 어려운 SGK와 관련된, SGK 과발현 질환의 치료에 활용할 수 있다.

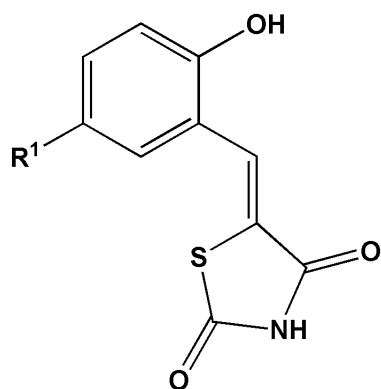
[0017] 더불어, 본 발명에 따른 SGK 과발현 질환 치료 조성물과 종래의 항암제를 병용함으로써 보다 효과적으로 난치성 암 질환을 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 본 발명의 일 실험예에 따른 SGK 1에 대한 티아졸리딘-2,4-디온(thiazolidine-2,4-dione, TZD) 유도체 화합물들의 억제율을 나타낸 것이다.
- 도 2는 상기 TZD 유도체 화합물의 SGK 1에 대한 억제율 및 PIM-1, PIM-2, PIM-3에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸 것이다.
- 도 3은 상기 TZD 유도체 화합물 2 및 2(H)의 분자 도킹 분석 결과로, (A)는 PIM-1 키나아제를, (B)는 SGK 1을 나타내며, H-결합은 점선으로 나타내었다.
- 도 4는 상기 TZD 유도체 화합물의 치환기에 따른 SGK 1에 대한 억제 활성을 나타낸 것이다.
- 도 5는 상기 화합물 2 및 9의 분자 도킹 분석 결과로, (A)는 화합물 2 (노란색) 및 9 (분홍색)의 겹침을 나타내고, (B)는 화합물 2의 결합 모드로, 수소 결합은 점선으로 나타내었다.

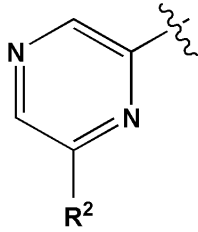
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.
- [0021] 본 발명자는 SGK 억제제의 새로운 스캐폴드를 찾기 위해 384-웰 플레이트 형식에서 형광 편광(fluorescence polarization, FP) 분석 방법을 사용하여 in-house 키나아제-중심 라이브러리를 SGK 1에 대해 스크리닝하고 수많은 히트(hit) 화합물을 확인하였다. 39개의 주요 히트 화합물 중, 12개의 화합물이 다양하게 치환된 티아졸리딘-2,4-디온(thiazolidine-2,4-dione, TZD) 유도체인 것으로 나타났으며, 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR) 및 구조-기반 모델링 구조 연구를 통해 TZD, 하이드록실기(hydroxyl group), 및 아미노기(amino group)와 같은 구조적 특징이 SGK 1에 대한 결합에 중요함을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.
- [0023] 본 발명은 신규의 SGK 억제제를 유효성분으로 함유하는 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0024] 상기의 SGK 억제제는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.
- [0025] <화학식 1>



- [0026]
- [0027] 상기 화학식 1에서 R¹은 수소, 하이드록시, 할로젠, 또는 하기 화학식 2에서 선택될 수 있고,

[0028] <화학식 2>



[0029]

[0030] 상기 화학식 2에서 R^2 는 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)아미노 [di((C1-C2)alkyl)amino((C1-C4)alkyl)amino], 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)((C1-C2)알킬)아미노 [di((C1-C2)alkyl)amino((C1-C4)alkyl)((C1-C2)alkyl)amino], ((C1-C2)알킬)피페라지노 [(C1-C2)alkyl)piperazino], 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알콕시 [di((C1-C2)alkyl)amino((C1-C4)alkoxy], (C5-C6)사이클로알콕시 [(C5-C6)cycloalkoxy], (((C1-C2)알킬)피페리딘-4-일)옥시 [(((C1-C2)alkyl)piperidin-4-yl)oxy] 또는 몰포리노(C1-C2)알콕시 [morpholino(C1-C2)alkoxy]에서 선택될 수 있다.

[0031]

바람직하게는, 상기 R^1 은 할로젠, 또는 상기 화학식 2에서 선택될 수 있고, 상기 R^2 는

로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0032]

보다 바람직하게는, 상기 화합물 또는 염은 5-(5-브로모-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디메틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-dimethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디에틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-diethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-(디에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(diethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디에틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(diethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디메틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-dimethylaminopropoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디에틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-diethylaminopropoxy)pyrazin-2-yl)-2-

hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione],

5-(5-(6-(사이클로펜틸옥시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(cyclopentyloxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-((1-메틸-피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-((1-methyl-piperidin-4-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 및 5-(2-하이드록시-5-(6-(2-몰포리노에톡시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(2-morpholinoethoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0034] 상기 화합물은 이와 동일한 효능을 갖는 범위 내에서 약학적 또는 식품학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다.
- [0035] 본 명세서에서, "약학적 또는 식품학적으로 허용가능한"이란, 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없어, 인간에게 투여하기에 적합한 안전성 및 효능 프로파일을 갖는 염을 의미한다.
- [0036] 상기 염은 약학적 또는 식품학적으로 허용가능한 염기성 염 또는 산성염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있다. 염기성염은 유기 염기염, 무기 염기염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있으며, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 세슘염, 아미늄염, 암모늄염, 트리에틸아미늄염 및 피리디늄염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0037] 산성염은 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산, 이중 인산, 질산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 말산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 캄페설폰산, 옥살산, 말론산, 글루타릭산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산, 스테아르산 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당업계에서 통상적으로 사용되는 다양한 무기산 및 유기산을 이용하여 형성되는 염이 모두 포함될 수 있다.
- [0038] 또한, 상기 화합물은 상기 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물, 용매화물, 유도체 등을 모두 포함할 수 있다. 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있고, 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹여 과량의 유기염기를 가하거나 무기염기의 염기 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 또는 이 혼합물에서 용매나 과량의 염기를 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.
- [0040] 본 발명에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 SGK 억제 활성을 가질 수 있다. 상기 SGK는 동형체(isoform)로 SGK 1(serum and glucocorticoid-regulated kinase 1), SGK 2(serum and glucocorticoid-regulated kinase 2) 및 SGK 3(serum and glucocorticoid-regulated kinase 3)를 포함할 수 있고, 바람직하게는 상기 화합물 또는 염은 SGK 1 또는 SGK 3에 대해 선택적인 억제 활성을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본 발명에 있어서, 상기 SGK 과발현 질환이란 SGK 1, SGK 2 및 SGK 3로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 SGK 발현 또는 활성이 상향 조절된 암 질환으로, 보다 상세하게는 유방암, 직장암, 전립선암, 자궁내막암, 교모세포종 및 간암으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본 발명은 상기의 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 항암제를 포함하는 암 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0044] 상기의 SGK 과발현 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물은 암 질환 예방 또는 치료를 위해 종래의 항암제와 병용될 수 있으며, 이를 통해 종래의 항암제로 치료가 어려웠던 SGK 관련 암 질환 치료에 효과적일 수 있다.
- [0045] 상기 항암제는 PI3K-Akt 신호전달 경로를 표적하는 것으로, 상세하게는 이파타설팁(Ipatasertib), 알펠리십(Alpelisib) 등의 Akt 억제제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약학적 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 약학 조성물은 제형

에 따라 약학적으로 허용가능한 적절한 담체와 배합될 수 있고, 필요에 따라, 부형제, 희석제, 분산제, 유화제, 완충제, 안정제, 결합제, 봉해제, 용제 등을 더 포함하여 제조될 수 있다. 상기 적절한 담체 등은 본 발명에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 활성 및 특성을 저해하지 않는 것으로, 투여 형태 및 제형에 따라 달리 선택될 수 있다.

[0048] 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제, 희석제 등으로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

[0050] 본 발명에 따른 약학 조성물은 어떠한 제형으로도 적용될 수 있고, 상세하게는 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여에 적합한 단위투여형의 제제로 제형화시켜 사용될 수 있다.

[0051] 보다 상세하게는, 상기 경구형 제형 중 고형 제형은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 형태로, 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스, 락토오스, 솔비톨, 만니톨, 셀룰로오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있고, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 포함될 수 있다. 또한, 캡슐제형의 경우 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체를 더 포함할 수 있다.

[0052] 상기 경구형 제형 중 액상 제형은 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0053] 상기 비경구 제형은 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 주사제, 동결건조 제제, 좌제 등이 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 이에 제한되지 않고, 당업계에 널리 공지된 적합한 제제를 모두 사용 가능하다.

[0055] 또한, 본 발명에 따른 약학 조성물은 치료 효능의 증진을 위해 항산화제를 더 첨가할 수 있다. 상기 항산화제로는 티아민(thiamin, 비타민 B1), 리보플라빈(riboflavin, 비타민 B2), 나이아신(niacin, 비타민 B3), 판토텐산(pantothenic acid, 비타민 B5), 피리독신(pyridoxine, 비타민 B6) 및 코발라민(cobalamin, 비타민 B12) 등의 비타민 B군의 화합물과 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 당업계에 널리 공지된 적합한 제제를 모두 사용 가능하다.

[0057] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다.

[0058] 본 명세서에서, "약학적으로 유효한 양"이란, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미한다.

[0059] 상기 약학 조성물의 유효 용량 수준은 사용 목적, 환자의 연령, 성별, 체중 및 건강 상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 달리 결정될 수 있다. 예를 들어, 일정하지는 않지만 일반적으로 0.001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여될 수 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

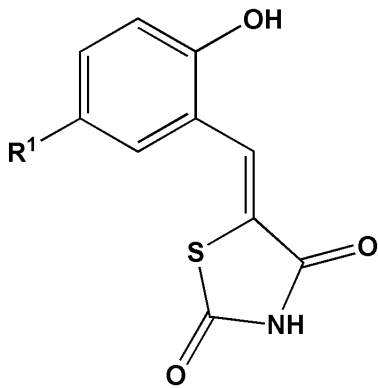
[0061] 본 발명에 따른 약학 조성물은 SGK 과발현 질환 또는 암 질환이 발생할 수 있는 임의의 동물에 투여될 수 있고, 상기 동물은 예를 들어, 인간 및 영장류뿐만 아니라 소, 돼지, 말, 개 등의 가축 등을 포함할 수 있다.

[0062] 상기 약학 조성물은 제제 형태에 따른 적당한 투여 경로로 투여될 수 있고, 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다. 투여 방법은 특히 한정할 필요 없이, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피부 도포, 호흡기내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사 등의 통상적인 방법으로 투여될 수 있다.

[0063] 본 발명에 따른 약학 조성물은 SGK 과발현 질환 또는 암 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로 사용될 수 있고, 수술 또는 다른 약물치료 등과 병용하여 사용될 수 있다.

[0065] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 식품학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 SGK(serum and glucocorticoid-regulated kinase) 과발현 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

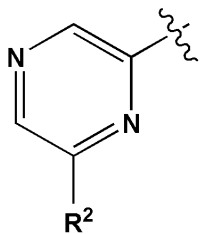
[0066] <화학식 1>



[0067]

[0068] 상기 화학식 1에서 R¹은 수소, 하이드록시, 할로젠, 또는 하기 화학식 2에서 선택될 수 있고,

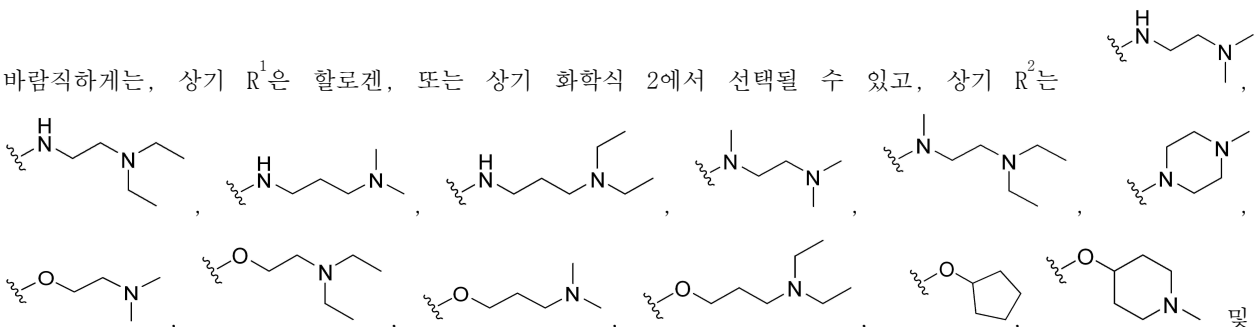
[0069] <화학식 2>

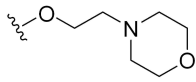


[0070]

[0071] 상기 화학식 2에서 R²는 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)아미노 [di((C1-C2)alkyl)amino((C1-C4)alkyl)amino], 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알킬)((C1-C2)알킬)아미노 [di((C1-C2)alkyl)amino((C1-C4)alkyl)((C1-C2)alkyl)amino], ((C1-C2)알킬)피페라지노 [(C1-C2)alkyl)piperazino], 디((C1-C2)알킬)아미노((C1-C4)알콕시 [di((C1-C2)alkyl)amino((C1-C4)alkoxy], (C5-C6)사이클로알콕시 [(C5-C6)cycloalkoxy], (((C1-C2)알킬)피페리딘-4-일)옥시 [(((C1-C2)alkyl)piperidin-4-yl)oxy] 또는 몰포리노(C1-C2)알콕시 [morpholino(C1-C2)alkoxy]에서 선택될 수 있다.

[0072] 바람직하게는, 상기 R¹은 할로젠, 또는 상기 화학식 2에서 선택될 수 있고, 상기 R²는





로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0073] 보다 바람직하게는, 상기 화합물 또는 염은 5-(5-브로모-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디메틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-dimethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((3-디에틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-diethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(diethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(2-(디에틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(diethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디메틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-dimethylamino)propoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(3-디에틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-diethylaminopropoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(5-(6-(사이클로펜틸옥시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(cyclopentyl)oxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione], 5-(2-하이드록시-5-(6-((1-메틸-피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione] 및 5-(2-하이드록시-5-(6-(2-몰포리노에톡시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(2-morpholinoethoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0075] 본 발명에 있어서, 상기 화합물 또는 염은 SGK 억제 활성을 가질 수 있고, 바람직하게는 상기 화합물 또는 염은 SGK 1 또는 SGK 3에 대해 선택적인 억제 활성을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] 본 발명에 있어서, 상기 SGK 과발현 질환이란 SGK 1, SGK 2 및 SGK 3로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 SGK 발현 또는 활성이 상향 조절된 암 질환으로, 보다 상세하게는 유방암, 직장암, 전립선암, 자궁내막암, 교모세포종 및 간암으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0078] 이에 상응하는 특징들은 상술된 부분에서 대신할 수 있다.

[0080] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에 있어서, 상기 건강기능식품은 SGK 과발현 질환의 예방 또는 개선 목적으로, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료 등으로 제조될 수 있다. 상기 건강기능식품이 취할 수 있는 형태에는 제한이 없으며, 상기 약학 조성물과 동일한 방식으로 제제화되어 기능성 식품으로 이용하거나, 각종 식품에 첨가될 수 있다.

[0081] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에 있어서, 상기 건강기능식품은 통상적인 의미의 식품을 모두 포함할 수

있다. 예를 들어, 음료 및 각종 드링크, 과일 및 그의 가공식품(과일통조림, 잼 등), 어류, 육류 및 그 가공식품(햄, 베이컨 등), 빵류 및 면류, 쿠키 및 스낵류, 유제품(버터, 치즈 등) 등이 가능하며, 통상적인 의미에서의 기능성 식품을 모두 포함할 수 있다. 또한, 동물을 위한 사료로 이용되는 식품도 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 당업계에서 통상적으로 사용되는 식품학적으로 허용가능한 식품 첨가제(식품 첨가물) 및 적절한 기타 보조 성분을 더 포함하여 제조될 수 있다. 식품 첨가물로서의 적합 여부는 다른 규정이 없는 한, 식품의약품안전처에 승인된 식품첨가물공전의 총칙 및 일반시험법 등에 따라 해당 품목에 관한 규격 및 기준에 의하여 판정할 수 있다. 상기 '식품첨가물공전'에 기재된 품목으로는 예를 들어, 케톤류, 글리신, 구연산칼슘, 니코틴산, 계피산 등의 화학적 합성물; 감색소, 감초추출물, 결정셀룰로오스, 고량색소, 구아검 등의 천연첨가물; L-글루타민산나트륨 제제, 면류첨가알칼리제, 보존료 제제, 타르색소제제 등의 혼합 제제 등을 들 수 있다.

[0084] 상기 기타 보조 성분은 예를 들어, 향미제, 천연 탄수화물, 감미제, 비타민, 전해질, 착색제, 펙트산, 알긴산, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산화제 등을 추가로 함유할 수 있다. 특히, 상기 천연 탄수화물로는 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 수크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜을 사용할 수 있으며, 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다.

[0086] 본 발명에 따른 건강기능식품에 함유된 상기 화합물 또는 이의 염의 유효용량은 SGK 과발현 질환 예방 또는 개선 등 그 사용 목적에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[0087] 상기 건강기능식품 조성물은 식품을 원료로 하여 일반 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, SGK 과발현 질환 예방 또는 개선을 위한 보조제로 섭취될 수 있다.

[0089] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0091] <실험예 1> SGK 1 억제 화합물 분석

[0092] <실험방법>

[0093] 1. 실험 재료

[0094] 키나아제 분석을 위해, 재조합 인간 SGK 1을 SignalChem (Richmond, BC, Canada)로부터 구입하였다. 5-FAM-labeled-Crosstide [5-FAM-GRPRTSSFAEG]는 AnaSpec (Fremont, CA, USA)로부터 구입하였다. IMAP™ Assay Kit는 Molecular Devices (San Jose, CA, USA)로부터 획득하였고. Black flat-bottom microplates (384-well)는 PerkinElmer (Waltham, MA, USA)로부터 구입하였다. 모든 다른 시약은 Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO, USA)로부터 공급받았다.

[0096] 2. 형광 편광 분석 방법(Fluorescence Polarization Assay Method)

[0097] SGK 1 키나아제 분석은 384-well 블랙 마이크로플레이트(black microplates)에서 10.0 μ L/well의 최종 부피(volume)로 수행되었다. 반응 혼합물은 25 mM Tris (pH 7.5), 5 mM $MgCl_2$, 0.5 mM 에틸렌글리콜 테트라아세트산(ethylene glycol tetraacetic acid, EGTA), 0.5 mM Na_3VO_4 , 5 mM β -글리세로포스페이트(β -glycerophosphate), 2.5 mM DL-디티오테이트(DL-dithiothreitol, DTT), 0.01% Triton® X-100을 포함하는 완충액에서 제조되었다.

[0098] 5 μ L의 SGK 1 효소 혼합물 (2.0 nM) 및 ATP (67 μ M) 용액을 포함하는 각 웰에 5.0 μ L의 5-FAM-labeled-

Crosstide 펩타이드 (100 nM)를 첨가하여 키나아제 반응을 시작하였다. 1시간(h) 배양 후, IMAF-binding reagents (30 µL)을 각 웰에 첨가하여 반응을 중지시킨 다음, 2시간 동안 더 배양하였다. The 형광 편광(FP)은 Infinity F200 plate reader (Tecan)로 495 nm의 여기 파장(excitation wavelength) 및 530 nm의 방출 파장(emission wavelength)에서 측정되었다. 용량-반응 데이터는 GraphPad Prism 6 software (San Diego, CA, US A)를 사용한 4-파라미터 로지스틱 모델에 적합했다.

3. 키나아제-중심 라이브러리 스크리닝(Kinase-Focused Library Screening)

SGK 1 키나아제에 대해 1% 디메틸 설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)에서 10 µM 화합물 농도로 160개의 소분자의 키나아제-중심 라이브러리로부터 화합물을 스크리닝하였다. SGK 1 키나아제를 화합물과 함께 30분 동안 전-배양(pre-incubation)한 후, ATP/Crosstide peptide의 혼합물을 첨가하여 키나아제 반응을 시작하였다. 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 30 µL of IMAF™ binding reagents를 첨가하여 키나아제 반응을 중지시킨 후, 2시간 동안 더 배양하였다. FP를 측정하고 억제율을 계산하였다. 스크리닝으로부터 39개 화합물 (50% inhibition cutoff)이 긍정적인 히트로 확인되었고, 그들의 스캐폴드에 따라 그룹화되었다. 그리고나서, 하기와 같은 4-로지스틱 파라미터 회귀 모델(four-logistic parameter regression model)을 통해 IC₅₀ 값을 계산하였다:

$$Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top}-\text{Bottom})}{1+10^{(\log IC_{50}-x) \cdot \text{Hillslope}}}$$

4. 분자 도킹 연구(Molecular docking study)

분자 도킹은 AutoDock vina를 사용하여 수행되었다. 분자 도킹 분석을 위해 PIM-1 (PDB ID: 4DTK) 및 GK1 (PDB ID: 3HDM)의 결정 구조를 RCSB PDB Protein Data Bank로부터 획득하였다 (<http://www.rcsb.org>).

5. 통계분석(Statistical Analysis)

통계분석은 GraphPad Prism version 7.05 for windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA를 사용하여 수행하였다. Student's t-test는 두 그룹 사이의 평균을 비교하기 위해 사용된다.

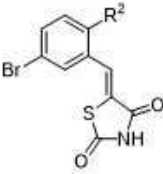
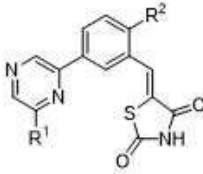
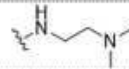
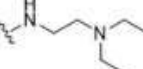
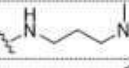
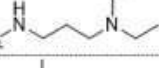
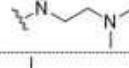
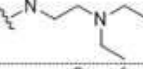
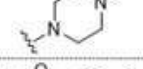
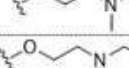
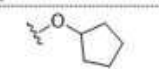
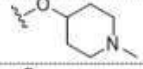
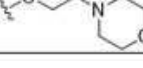
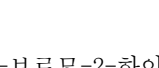
<실험결과>

1. SGK 1 스크리닝을 통한 SGK 1 억제 화합물 확인

내부(in house)에서 합성된 160개의 소분자로 구성된 키나아제 중심 라이브러리로부터 10 µM 화합물 농도로 SGK 1에 대해 스크리닝하였다. 스크리닝한 160개의 화합물 중, 36개의 화합물은 이전에 PIM 키나아제(PIM kinase) 억제제로 평가된 티아졸리딘-2,4-디온(thiazolidine-2,4-dione, TZD) 스캐폴드를 포함하고 (도 1), 이들 중 일부는 나노몰 이하의 IC₅₀ 값을 가지는 범-PIM 키나아제(pan-PIM kinase) 억제제로 확인되었다.

하기 표 1은 SGK 1에 대한 TZD 유사체의 억제율을 나타낸 것이다.

표 1

			
Compound 1		Compound 2-15	
Compd No.	R ¹	R ²	% inhibition
1		OH	79
1 (H)		H	13
2		OH	94
2 (H)		H	51
3		OH	96
4		OH	94
4 (H)		H	17
5		OH	95
6		OH	90
7		OH	74
8		OH	58
8 (H)		H	28
9		OH	74
9 (H)		H	13
10		OH	75
11		OH	81
11 (H)		H	32
12		OH	77
13		OH	73
14		OH	78
15		OH	18

[0115]

[0116] - 화합물 1 (화합물 ID : 363): 5-(5-브로모-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-bromo-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

[0117] - 화합물 1(H): 5-(5-브로모벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-bromobenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

[0118] - 화합물 2 (화합물 ID : 386): 5-(5-(6-((2-디메틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

[0119] - 화합물 2(H): 5-(3-(6-((2-디메틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(3-(6-((2-dimethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

[0120] - 화합물 3 (화합물 ID : 402): 5-(5-(6-((2-디에틸아미노)에틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-diethylamino)ethyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

- [0121] - 화합물 4 (화합물 ID : 387): 5-(5-(6-((3-디메틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-dimethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0122] - 화합물 4(H): 5-(3-(6-((3-(디메틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(3-(6-((3-(dimethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0123] - 화합물 5 (화합물 ID : 388): 5-(5-(6-((3-디에틸아미노)프로필)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((3-diethylamino)propyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0124] - 화합물 6 (화합물 ID : 403): 5-(5-(6-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0125] - 화합물 7 (화합물 ID : 404): 5-(5-(6-((2-(디에틸아미노)에틸)(메틸)아미노)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-((2-(diethylamino)ethyl)(methyl)amino)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0126] - 화합물 8 (화합물 ID : 401): 5-(2-하이드록시-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0127] - 화합물 8(H): 5-(3-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(3-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0128] - 화합물 9 (화합물 ID : 384): 5-(5-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0129] - 화합물 9(H): 5-(3-(6-(2-(디메틸아미노)에톡시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(3-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0130] - 화합물 10 (화합물 ID : 381): 5-(5-(6-(2-(디에틸아미노)에톡시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(2-(diethylamino)ethoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0131] - 화합물 11 (화합물 ID : 383): 5-(5-(6-(3-디메틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-dimethylamino)propoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0132] - 화합물 11(H): 5-(3-(6-(3-디메틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(3-(6-(3-dimethylamino)propoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0133] - 화합물 12 (화합물 ID : 385): 5-(5-(6-(3-디에틸아미노)프로폭시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(3-diethylaminopropoxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0134] - 화합물 13 (화합물 ID : 389): 5-(5-(6-(사이클로펜틸옥시)피라진-2-일)-2-하이드록시벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(5-(6-(cyclopentylloxy)pyrazin-2-yl)-2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0135] - 화합물 14 (화합물 ID : 405): 5-(2-하이드록시-5-(6-((1-메틸-피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-((1-methyl-piperidin-4-yl)oxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]
- [0136] - 화합물 15 (화합물 ID : 406): 5-(2-하이드록시-5-(6-(2-몰포리노에톡시)피라진-2-일)벤질리덴)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(2-hydroxy-5-(6-(2-morpholinoethoxy)pyrazin-2-yl)benzylidene)thiazolidine-2,4-dione]

[0138] 상기 표 1을 참조하면, 스크리닝 결과 TZD 유사체의 SGK 1 억제 활성이 화합물의 구조적 특징에 영향을 받는 것으로 나타났다. 억제 활성은 벤젠 고리에서 하이드록시기(hydroxy group)의 존재에 따라 달라졌다 (표 1의 R²). 화합물 1에서 브롬을 2-치환된 피라진으로 대체하여도, 피라진 고리의 6 위치의 치환체에 관계없이 [2 vs. 2 (H), 4 vs. 4 (H), 8 vs. 8 (H), 9 vs. 9 (H), 11 vs. 11 (H)] SGK 1 억제 활성이 개선되지 않았다.

[0140] Pim 키나아제의 ATP-결합 포켓이 SGK 1과는 현저히 다르기 때문에, Pim 키나아제에 결합된 TZD 유도체들은 SGK 1과 비교하여 상호작용의 결합 모드에서 상당히 구별된다. 예상대로, SGK 1에 대한 억제율 값과 PIM 키나아제에 대한 IC₅₀ 값 사이에는 명백한 관계가 없었다 (도 2). 단지, 화합물 9 및 9 (H)가 모든 SGK 1, PIM-1, PIM-2, 및 PIM-3에 대하여 동일한 억제 패턴을 나타냈다.

[0142] 2. 분자 도킹을 통한 TZD 유사체 결합 모드 예측

[0143] TZD-유사체의 결합 모드를 예측하기 위하여, PIM-1 키나아제 및 SGK 1 모두에 대해 화합물 2 및 2 (H)의 분자 도킹을 AutoDock vina program을 사용하여 수행하였다.

[0144] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 화합물 2 및 2 (H)는 PIM-1 키나아제 및 SGK 1 모두의 ATP 결합 포켓에 결합되었지만, 도 3(A) 및 3(B)에서 화합물 2 및 2 (H)는 PIM-1 키나아제 및 SGK 1에 대해 각각 다른 결합 모드를 보여준다. 화합물 2 및 2 (H)의 중첩(superposition)은 PIM-1 키나아제 또는 SGK 1 둘 중 하나에 결합될 때 두 화합물이 전체적으로 유사한 결합 방식으로 결합됨을 보여준다. 그러나, 두 화합물의 PIM-1 키나아제의 결합 모드는 SGK 1과는 다르다.

[0145] PIM-1 키나아제 (PDB code: 4DTK)의 경우, 화합물 2의 결합은 Glu121와 하이드록실기; Lys67와 TZD; 및 Glu171를 갖는 디메틸아미노기와 효소의 Asn172;의 3개의 수소 결합을 포함한다. TZD와 Lys67의 상호작용은 PIM 키나아제에 대해 주요 결합 원동력으로 보고되었기 때문에, 다른 두 수소결합은 향상된 친화성에 기여할 것으로 예상된다. 이러한 결과는 이 하이드록실기가 수소 결합을 형성하는 능력이 중요하지 않음을 보여준다.

[0146] 한편, 화합물 2는 하이드록실기와 Asp177; TZD와 Glu183; 및 디메틸아미노기와 SGK 1 (PDB code: 3HDM)의 Asp240;의 3개의 수소 결합을 통해 SGK 1과 결합한다. TZD와 Glu183의 수소 결합 상호작용은 용매 노출 지역에 위치했기 때문에 주요 상호작용으로 예상되지 않아, 나머지 두 수소 결합 상호작용이 결합 친화성에 중요한 역할을 한다. 도킹 연구에 따르면, 벤젠 고리의 하이드록실기가 PIM-1 키나아제 보다 SGK 1 억제제의 결합에 더 큰 영향을 미치는 것으로 확인되었다.

[0148] 3. 치환기에 따른 SGK 1 억제 활성 확인

[0149] SGK 1에 대해 선택된 화합물의 IC₅₀ 값을 비교하여, 피라진(pyrazine) 고리에 부착된 치환기의 영향을 확인하였다.

[0150] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 링커 특성이 치환기의 특성보다 화합물의 억제 활성에 우세하게 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 치환기의 구조에 관계없이 화합물이 피라진 고리 및 치환기 사이의 링커에 질소 원자를 포함할 때, 상당히 높은 억제 활성이 나타났다.

[0151]

[0152] 억제 활성의 차이를 이해하기 위해 SGK 1에 대한 화합물 2 및 9의 분자 도킹 연구를 수행하였다.

[0153] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, 화합물 2의 결합 모드는 화합물 9와 정확하게 일치함을 확인할 수 있다. 도 5(A)에서, 이들의 약동(pharmacophores) 및 작용기가 정확하게 서로 겹쳤으며, 도 5(B)에서 화합물 2 또는 9의 디메틸아미노기는 백분 카르보닐기 및 SGK 1의 Thr239의 하이드록시 잔기와 상호 작용함을 확인할 수 있다. 그러나 화합물 2의 아릴 아미노기만이 Thr239의 하이드록시 잔기와 상호작용할 것으로 예상된다. 억제 활성 차이는 이 수소 결합 능력에 의해 설명될 수 있다.

[0155] 하기에 본 발명에 따른 화합물 2를 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0157] <처방예 1> 약학 조성물의 처방예

[0158] <처방예 1-1> 산제의 제조

[0159] 화합물 2 20 mg, 유당 100 mg 및 탈크 10 mg을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0160] <처방예 1-2> 정제의 제조

[0161] 화합물 2 20 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0162] <처방예 1-3> 캡슐제의 제조

[0163] 화합물 2 10 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0164] <처방예 1-4> 주사제의 제조

[0165] 화합물 2 10 mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

[0166] <처방예 1-5> 연고제의 제조

[0167] 화합물 2 10mg, PEG-4000 250mg, PEG-400 650mg, 백색바셀린 10mg, 파라옥시안식향산메칠 1.44mg, 파라옥시안식향산프로필 0.18mg 및 잔량의 정제수를 혼합한 후 통상의 연고제의 제조방법에 따라서 연고제를 제조하였다.

[0169] <처방예 2> 건강기능식품

[0170] <처방예 2-1> 건강식품의 제조

[0171] 화합물 2 1 mg, 비타민 혼합물 적량(비타민 A 아세테이트 70 μ g, 비타민 E 1.0 mg, 비타민 B 1 0.13 mg, 비타민 B 2 0.15 mg, 비타민 B 6 0.5 mg, 비타민 B 12 0.2 μ g, 비타민 C 10 mg, 비오틴 10 μ g, 니코틴산아미드 1.7mg, 엽산 50 μ g, 판토텐산 칼슘 0.5 mg) 및 무기질 혼합물 적량(황산제1철 1.75 mg, 산화아연 0.82 mg, 탄산마그네슘 25.3 mg, 제1인산칼륨 15 mg, 제2인산칼슘 55 mg, 구연산칼륨 90 mg, 탄산칼슘 100 mg, 염화마그네슘 24.8 mg)을 혼합한 다음 과립을 제조하고 통상의 방법에 따라 건강식품을 제조하였다.

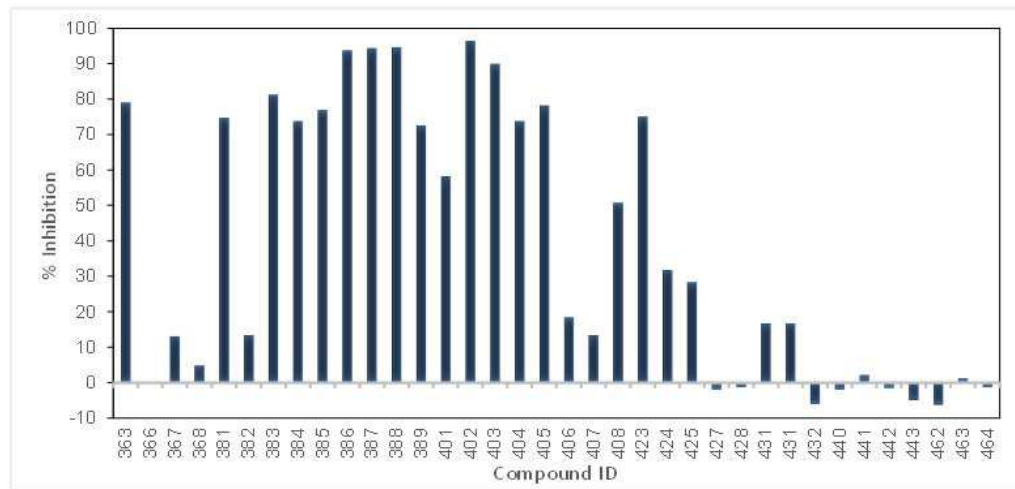
[0172] <처방예 2-2> 건강음료의 제조

[0173] 화합물 2 1 mg, 구연산 1000 mg, 올리고당 100 g, 매실농축액 2 g, 타우린 1 g 및 정제수를 가하여 전체 900 ml가 되도록 하며, 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하였다.

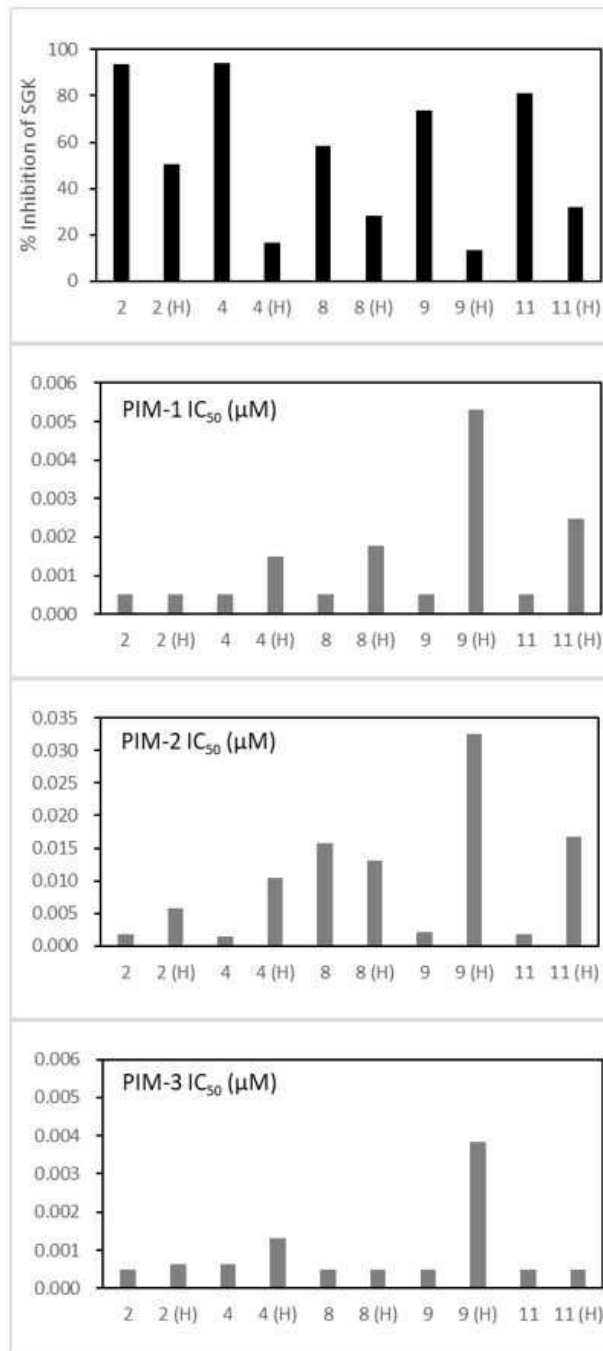
[0175] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

도면

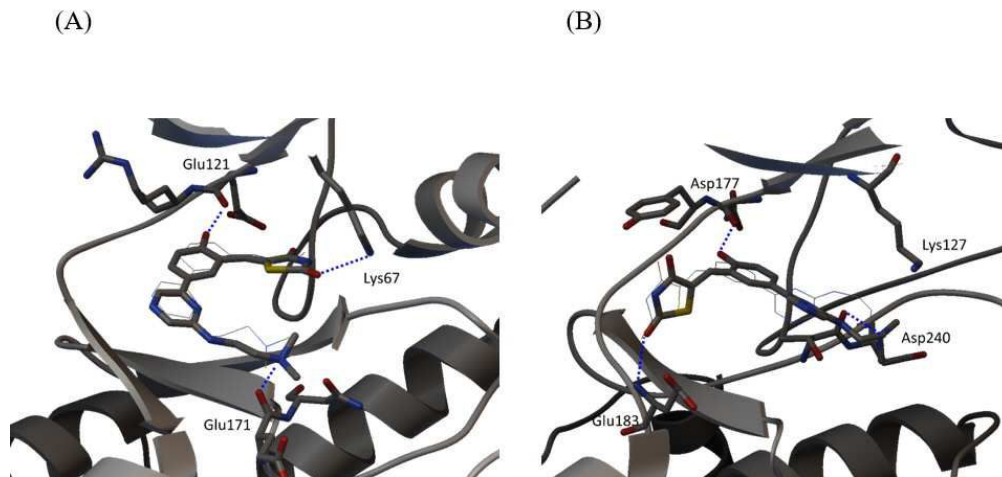
도면1



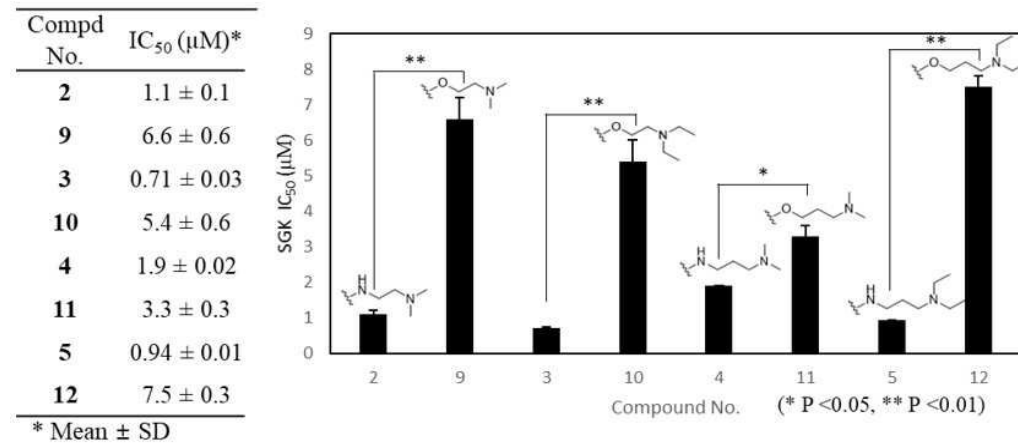
도면2



도면3



도면4



도면5

