(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0041811
(43) 공개일자 2024년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 59/42 (2006.01) *A23K 20/158* (2016.01)
A23L 33/12 (2016.01) *A61K 31/201* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 59/42 (2013.01)
A23K 20/158 (2016.05)
(21) 출원번호 10-2023-0104529
(22) 출원일자 2023년08월10일
심사청구일자 2023년08월10일
(30) 우선권주장
1020220120888 2022년09월23일 대한민국(KR)

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
주식회사 닥스메디오랄바이옴
경기도 고양시 일산서구 강성로 143(주엽동)
(72) 발명자
박진병
서울특별시 영등포구
우지민
서울특별시 서대문구 이화여대길 52, 신공학관 b163호(대현동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인정진

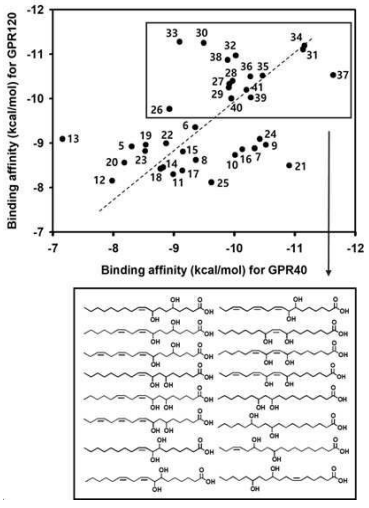
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **지방산 수용체를 강하게 활성화시키는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 GPR40 및 GPR120 등의 지방산 수용체 작용제로서 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체는 식물유에 풍부히 들어있는 불포화 지방산으로부터 생물전환을 통해 생산할 수 있고, 그에 상응하는 탄소 및 이중결합 개수를 가진 천연계 불포화 지방산 보다 지방산 수용체 활성화 작용이 현저히 우수하다는 것을 확인하였으며, 이에 따라 상기 두 지방산 수용체 매개 생리활성 증진 및 질환의 예방 또는 치료를 위한 소재 개발에 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A23L 33/12 (2016.08)
A61K 31/201 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C07K 14/705 (2013.01)

(72) 발명자
박예은
서울특별시 서대문구 이화여대길 52, 신공학관 b163호(대현동)
김혜성
경기도 고양시 일산서구 중앙로 1450(주엽동)
황인성
경기도 고양시 일산서구 강성로 143, 4층(주엽동)
이정후
경기도 고양시 일산서구 강성로 143, 4층(주엽동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711194574
과제번호	00209023
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)
연구과제명	지방산과 지방산 감응 수용체 및 조절인자의 상호작용규명을 통한 지방산 유래 고부가 식품/바이오신소재 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2023.03.01 ~ 2026.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

지방산 수용체에 높은 결합 친화도를 가지는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체로, 상기 장쇄 지방산 또는 유도체는 카르복실기, 하이드록실기 또는 옥소기 및 하이드로카본으로 이루어진 그룹에서 1 이상 선택되는 작용기를 가진 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 지방산 수용체는 GPR40 또는 GPR120인 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 장쇄 지방산은 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 또는 리시놀레산인 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체 .

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 유도체는 장쇄 하이드록시 또는 옥소 지방산 또는 이들의 유도체인 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체 .

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 하이드록시 지방산은 하이드록실기를 1개 이상 가지는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 하이드록시 지방산은 하이드록실기를 2개를 가지는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 장쇄 지방산 또는 이의 유도체는 GPR40 및 GPR120 수용체에 강력하게 작용하는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 지방산 유도체는 키토기를 1개 이상 가지는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 지방산 유도체는 8-하이드록시-9-옥타데세노익산, 8-하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 8-하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 9-하이드록시-10,12-옥타데카디에노익산, 9-하이드록시-10,12,15-옥타데카트리에노익산, 9-하이드록시-6,10,12-옥타데카트리에노익산, 10-하이드록시-옥타데카노익산, 10-옥소-옥타데카노익

산, 10-하이드록시-12-옥타데세노익산, 10-옥소-12-옥타데세노익산, 10-하이드록시-12,15-옥타데카디에노익산, 10-하이드록시-6,12-옥타데카디에노익산, 12-하이드록시-옥타데카노익산, 12-옥소-9-옥타데세노익산, 12-하이드록시-9-옥타데세노익산, 13-하이드록시-9-옥타데세노익산, 13-하이드록시-9,15-옥타데카디에노익산, 13-하이드록시-6,9-옥타데카디에노익산, 13-하이드록시-9,11-옥타데카디에노익산, 13-하이드록시-9,11,15-옥타데카트리에노익산, 13-하이드록시-6,9,11-옥타데카트리에노익산, 5,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 5,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 5,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 6,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 6,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 6,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 7,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 7,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 8,11-디하이드록시-9 옥타데세노익산, 8,11-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 8,11-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 10,12-디하이드록시-옥타데카노익산, 10,13-디하이드록시-옥타데카노익산, 10,13-디하이드록시-15-옥타데카데세노익산 또는 10,13-디하이드록시-6-옥타데카데세노익산인 것을 특징으로 하는 신규 유도체.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 장쇄 지방산 유도체가 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산인 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 11

제 10항에 있어서,

상기 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산은 GPR40 또는 GPR120 수용체에 강력하게 작용하는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체.

청구항 12

제1항 내지 제11항의 어느 한 항에 따른 장쇄 지방산 또는 이의 유도체를 유효성분으로 포함하는, 지방산 수용체 매개 생리활성 증진용 건강 기능 식품 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항의 어느 한 항에 따른 장쇄 지방산 또는 이의 유도체를 포함하는, 지방산 수용체 매개 생리활성 증진용 사료 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제11항의 어느 한 항에 따른 장쇄 지방산 또는 이의 유도체를 을 포함하는, 지방산 수용체 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 지방산 수용체 매개 질환은 비만, 2형 당뇨병, 대사 증후군과 같은 비만 및 대사증후군, 당뇨, 염증성 질환, 또는 대사성 뇌 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 질환인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제11항의 어느 한 항에 따른 장쇄 지방산 또는 이의 유도체를 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 지방산 수용체 매개 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 지방산 수용체 매개 질환은 비만, 2형 당뇨병, 대사 증후군과 같은 비만 및 대사증후군, 당뇨, 염증성 질환, 또는 대사성 뇌 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 지방산 수용체를 강하게 활성화 시킬 수 있는 지방산 유래 신규 작용제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] G 단백질 결합형 수용체(G-protein coupled receptor (GPCR 또는 GPR))는 세포 외 분자를 감지하여 세포 내 신호 전달 경로와 궁극적으로 세포 반응을 활성화하는 7개의 막관통 수용체(transmembtrane receptor)이다. GPR40 (Free fatty acid receptor 1, FFAR1, 유리 지방산 수용체 1) 및 GPR120 (Free fatty acid receptor 4, FFAR4, 유리 지방산 수용체 4) 등은 장쇄 지방산에 의해 활성화되는 대표적인 GPR 계열의 지방산 수용체들이다 (Physiol Rev (2020) 100:171, PNAS (2012) 109: 9179).

[0003] 유리 지방산들은 상기 지방산 수용체들에 결합하여 수용체에 결합한 G 단백질을 활성화시키고 일련의 신호전달을 거쳐 소포체에서 칼슘 이온 방출을 유도한다. 따라서 각 수용체를 발현시킨 세포주에 리간드를 처리하여 세포 내 칼슘 이온 농도 변화를 측정하는 것을 통해 리간드의 수용체 활성화 정도를 평가할 수 있다. 수용체 활성화 정도는 최대 반응 값의 50%에 해당되는 작용제의 농도를 의미하는 EC50 (half maximal effective concentration) 값을 통해 나타낼 수 있으며, 그 값이 낮을수록 효율적인 작용제이다.

[0004] 세포 내 칼슘 이온 수준 측정 실험을 통해 연구된 GPR40 및 GPR120에 대한 식물유래 장쇄 지방산의 EC50 값은 표 1과 같다. 지방산의 탄소 개수 및 이중결합 개수가 많을수록 EC50 값이 낮은 경향이 있다. 예를 들어, 탄소 수가 18개이고 이중결합이 2개인 리놀레산의 EC50 값은 탄소 수가 16개이고 이중결합이 없는 팔미트산, 탄소 수가 18개이고 이중결합이 없는 스테아르산, 탄소 수가 18개이고 이중결합이 하나인 올레산 보다 낮다. 따라서 지방산 수용체의 활성화에 지방산의 탄소 개수 및 이중결합 개수가 중요한 영향을 끼치는 것을 알 수 있다.

표 1

[0005]

지방산 이름	Ca^{2+} GPR40 EC50 (μM)	Ca^{2+} GPR120 EC50 (μM)	비고
미리스트산 (C14)	8-30	4-30	*Annu Rev Nutr* (2015) 239:263. *Physiol Rev* (2020) 100:171.
팔미트산 (C16)	5-52	5-52	
스테아르산 (C18)	17	18	
올레산 (C18:1)	2-40	12-31	
리놀레산 (C18:2)	2-10	1-5	
알파-리놀렌산 (C18:3)	2-13	0.4-2	
감마-리놀렌산 (C18:3)	5-9	1-2	

[0006] GPR40 및 GPR120은 인슐린 및 인크레틴 호르몬 분비 유도, 항염증 작용, 지방세포 분화, 지방맛 감지 등과 같은 생리학적 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. 구체적 예시로, GPR40은 췌장의 베타 세포에서 고도로 발현되어 있고, 이 수용체의 활성화는 세포 내 칼슘 이온 수준을 증가시키고 이에 따른 인슐린 분비를 유도할 수 있다. GPR120은 지방 조직 및 전염증성 대식세포에서 고도로 발현되어 항염 및 인슐린 감수성(insulin sensitivity) 개선 역할을 할 수 있다(Physiol Rev (2020) 100:171-210).

[0007] 이에 따라, 제 2형 당뇨병 치료제와 같은 목적으로 상기 두 수용체를 강하게 활성화시킬 수 있는 작용제에 대한 연구가 진행되어 왔다. 대표적인 예로, GPR40의 합성 작용제인 TAK-875 (ACS Med Chem Lett (2010) 1:290-294), GPR120의 합성 작용제인 TUG-891 (Mol Pharmacol (2013) 84:710-725) 및 두 가지 수용체를 모두 활성화시키는 합성 작용제인 DFL23916 (Biomed Pharmacother (2021) 139:111613)이 있다. 이러한 화학 합성 작용제는 천연 자원에서 추출 또는 생합성이 어렵고, 임상 시험 단계에서 잠재적인 간독성과 같은 부작용들이 문제 될 수 있다. 이에 따라, 천연물 유래의 안전하고 효과적인 GPR40 및 GPR120의 작용제 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 자연계에 널리 존재하는 천연물로부터 생물전환을 통해 생합성 가능하며, GPR40 및 GPR120 등 지방산 수용체의 활성화 효과가 높은 장쇄 지방산 유래 신규 작용제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0011] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0013] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0015] 본 발명은 지방산 수용체에 대해 효율적으로 작용하는 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체를 제공한다.

[0016] 바람직하게는, 상기 지방산 수용체는 GPR40 또는 GPR120인 것을 특징으로 하는 신규 유도체이다.

[0017] 바람직하게는, 상기 유도체는 카르복실기, 하이드록실기 또는 옥소기 및 하이드로카본으로 이루어진 그룹에서 1개 이상 선택되는 작용기를 가진 것을 특징으로 하는 신규 유도체이다. 즉, 상기 유도체는 카르복실기를 1개 이상 포함할 수 있고, 하이드록실기 또는 옥소기를 1개 이상 포함할 수 있고, 하이드로카본을 1개 이상 포함할 수 있다. 또한 본 발명의 신규 유도체는 카르복실기 및 하이드록실기를 1개 이상, 또는 카르복실기 및 옥소기를 1개 이상 포함할 수 있다. 또한 본 발명의 신규 유도체는 하이드록실기 및 하이드로카본을 1개 이상 포함할 수 있으며, 옥소기 및 하이드록카본을 1개 이상 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 유도체는 카르복실기 및 하이드록카본을 1개 이상 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 유도체는 카르복실기, 하이드록실기 및 하이드로카본을 1개 이상 포함할 수 있으며, 카르복실기, 옥소기 및 하이드로카본을 1개 이상 포함할 수 있다.

[0018] 보다 바람직하게는, 상기 유도체는 장쇄 하이드록시 또는 옥소 지방산 또는 이들의 유도체인 것을 특징으로 하는 신규 유도체일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0019] 바람직하게는, 상기 장쇄 지방산은 올레산, 리놀레산 또는 리시놀레산인 것을 특징으로 하는 신규 유도체일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0020] 보다 바람직하게는, 상기 하이드록시 지방산은 하이드록실기를 1개 이상 가지는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0021] 보다 바람직하게는, 상기 하이드록시 지방산은 하이드록실기를 2개 이상 가지는 것을 특징으로 하는 신규 유도체일 수 있으나, 이제 한정되는 것은 아니다.

[0022] 상기 지방산 유도체는 키토기를 1개 이상 가지는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 또는 이의 유도체이다.

[0023] 바람직하게는, 상기 하이드록실기를 2개 이상 가지는 것을 특징으로 하는 신규 유도체는 GPR40 및 GPR120 수용체에 강력하게 작용하는 것을 특징으로 한다.

[0024] 바람직하게는, 상기 지방산 유도체는 8-하이드록시-9-옥타데세노익산, 8-하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 8-하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 9-하이드록시-10,12-옥타데카디에노익산, 9-하이드록시-10,12,15-옥타데카트리에노익산, 9-하이드록시-6,10,12-옥타데카트리에노익산, 10-하이드록시-옥타데카노익산, 10-옥소-옥타데카노익산, 10-하이드록시-12-옥타데세노익산, 10-옥소-12-옥타데세노익산, 10-하이드록시-12,15-옥타데카

디에노익산, 10-하이드록시-6,12-옥타데카디에노익산, 12-하이드록시-옥타데카노익산, 12-옥소-9-옥타데세노익산, 12-하이드록시-9-옥타데세노익산, 13-하이드록시-9-옥타데세노익산, 13-하이드록시-9,15-옥타데카디에노익산, 13-하이드록시-6,9-옥타데카디에노익산, 13-하이드록시-9,11-옥타데카디에노익산, 13-하이드록시-9,11,15-옥타데카트리에노익산, 13-하이드록시-6,9,11-옥타데카트리에노익산, 5,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 5,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 5,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 6,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 6,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 6,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 7,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 7,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산, 8,11-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산, 8,11-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산, 10,12-디하이드록시-옥타데카노익산, 10,13-디하이드록시-옥타데카노익산, 10,13-디하이드록시-15-옥타데카데세노익산 또는 10,13-디하이드록시-6-옥타데카데세노익산으로 이루어진 군 중 1개 이상 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0025] 보다 바람직하게는, 상기 장쇄 지방산 유도체가 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산인 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체이다.

[0026] 상기 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산은 GPR40 및 GPR120 수용체에 강력하게 작용하는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체이다.

[0027] 본 발명은 지방산 수용체에 대해 효율적으로 작용하는 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체를 유효성분으로 포함하는, 지방산 수용체 매개 생리활성 증진용 조성물을 제공한다.

[0028] 본 발명은 지방산 수용체에 대해 효율적으로 작용하는 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체를 유효성분으로 포함하는, 지방산 수용체 매개 생리활성 증진용 지방산 수용체 매개 질환의 예방 또는 개선용 건강 기능 식품 조성물을 제공한다.

[0029] 본 발명에 있어서, "식품"이란 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 건강기능식품, 음료, 식품 첨가제 및 음료 첨가제 등을 모두 포함하는 의미이다.

[0030] 본 발명에 있어서, 상기 "건강기능식품(functional food)"이란, 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)과 동일한 용어로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하며, 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 분말, 액제, 편상(flake), 페이스트, 시럽제, 겔, 젤리, 바(bar), 또는 필름 제형으로 제조될 수 있다.

[0031] 여기서 "기능"이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다.

[0032] 본 발명의 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체를 식품 첨가물로 사용할 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시 본 발명의 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체는 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0033] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 쵸코렛, 캔디류, 스넥류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0034] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 덱스트린 및 시클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g이다.

[0035] 상기 외에 본 발명의 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, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일쥬스, 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0036] 본 발명은 지방산 수용체에 대해 효율적으로 작용하는 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체를 유효성분으로 포함하는 지방산 수용체 매개 생리활성 증진용 지방산 수용체 매개 질환의 예방 개선용 사료 조성물을 제공한다.

[0037] 본 발명의 용어, "사료"는 동물이 먹고, 섭취하며, 소화시키기 위한 또는 이에 적당한 임의의 천연 또는 인공규정식, 한끼식 등 또는 상기 한끼식의 성분을 의미한다. 상기 사료의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 사료를 사용할 수 있다. 상기 사료의 비제한적인 예로는, 곡물류, 근과류, 식품 가공 부산물류, 조류, 섬유질류, 제약 부산물류, 유지류, 전분류, 박류 또는 곡물 부산물류 등과 같은 식물성 사료; 단백질류, 무기물류, 유지류, 광물성류, 유지류, 단세포 단백질류, 동물성 플랑크톤류 또는 음식물 등과 같은 동물성 사료를 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[0038] 본 발명은 지방산 수용체에 대해 효율적으로 작용하는 효과를 나타내는 것을 특징으로 하는 장쇄 지방산 유래의 신규 유도체를 유효성분으로 포함하는, 지방산 수용체 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0039] 바람직하게는, 상기 지방산 수용체 매개 질환은 비만, 2형 당뇨병, 대사 증후군과 같은 비만 및 대사증후군, 당뇨, 염증성 질환, 또는 대사성 뇌일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0040] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어 방출 첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[0041] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캅셀제, 연질캅셀제, 서방캅셀제, 장용캅셀제, 환제, 틴크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화 하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.

[0042] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

[0043] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산프탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제쉘락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 덱스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피

롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 붕해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에칠렌글리콜 4000, 폴리에칠렌글리콜 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에칠렌글리콜지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제가 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔), 폴리옥시에칠렌모노알킬에텔류, 라놀린에텔류, 라놀린에스텔류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0045] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0046] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0047] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9% 염화나트륨주사액, 링겔주사액, 덱스트로스주사액, 덱스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이티드 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모니움), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨($NaHSO_3$), 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($Na_2S_2O_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드 설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이트와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0049] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위텝솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스판, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아뎁스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G (Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테(Hydrokote) SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입(AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈(N, Es), 웨코비(W, R, S, M, Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제(TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0050] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0051] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수

성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0052] 본 발명의 장쇄 지방산 유래 신규 작용제는 식물유에 풍부히 들어있는 불포화 지방산으로부터 효소반응을 통해 생산할 수 있으므로, 친환경적이고 안전성이 높으며, 천연계 지방산 보다 GPR40 및 GPR120 등의 지방산 수용체 활성화 작용이 우수하여 지방산 수용체 매개 질환의 예방 또는 치료용 및 생리활성 관련 조성물 개발에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 하이드록시 지방산의 GPR40에 대해 예측한 결합 친화도(binding affinity) 값과 실제 세포주 실험을 통해 구한 EC50 간의 관계를 나타낸 것이다.

도 2는 하이드록시 지방산의 GPR120에 대해 예측한 결합 친화도 값과 실제 구한 EC50 간의 관계를 나타낸 도이다.

도 3은 세포주 실험을 통해 실험적으로 얻어진 리간드의 GPR40 및 GPR120에 대한 EC50 값을 분석한 결과를 나타낸 도이다.

도 4는 모노-, 디-하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 GPR40, GPR120에 대한 결합 친화도 값을 분석하고, GPR40에 대한 결합 친화도 값과 GPR120에 대한 결합 친화도 값의 상관관계를 분석한 결과를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 달리 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖고 있다.

[0055] 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 갖는 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0056] 또한 본 발명에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0058] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0060] 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명은 GPR40, GPR120 등의 지방산 수용체를 활성화시키는 장쇄 지방산 유래 신규 작용제를 제공한다.

[0061] 본 발명의 구체 예에서, GPR40 및 GPR120 수용체의 리간드 결합 부위를 분석한 결과, 리간드 결합부위(ligand-binding cavity) 상단에 아르기닌(arginine), 티로신(tyrosine)과 같은 극성을 띄는 아미노산 잔기가 위치하고, 중앙에 친수성 아미노산 잔기가 위치하고, 하단에 소수성 아미노산 잔기들이 위치한다. 따라서, 상단의 극성 아미노산 잔기와 염다리/수소결합을 형성할 수 있는 카르복실기를 갖고, 중앙의 친수성 아미노산 잔기와 수소결합을 형성할 수 있는 하이드록실기나 옥소기를 갖고, 하단의 소수성 아미노산 잔기들과 소수성 상호작용을 형성할 수 있는 하이드로카본을 갖는 물질 (예로 장쇄 하이드록시 지방산 및 장쇄 옥소 지방산)이 고성능 작용제로서 적합할 것으로 평가되었다.

[0062] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0064] **[실험준비]**

[0065] **유도체의 제조**

[0066] 본 발명의 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 이의 유도체는 천연계 불포화 지방산(올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 또는 리시놀레산) 으로부터 수화효소(hydratase), 알코올 탈수소화 효소(alcohol dehydrogenase), 리폭시게나아제(lipoxygenase), 또는 다이올 합성효소(diol synthase)를 이용한 생물전환을 통해 생산하였다.

[0067] 구체적으로, 8-하이드록시(표 2의 연번 5-7) 및 8,11-디하이드록시 지방산(표 2의 연번 36-37)은 문헌(Biotechnol Prog (2017) 33,390-396)에 보고된 방법에 따라 페니실리움 크리소제눔(Penicillium chrysogenum) 유래 8,11-linoleate diol synthase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0068] 9-하이드록시 지방산(표 2의 연번 8-10)은 문헌(국내석사학위논문 이화여자대학교 대학원 (2022) Discovery and Characterization of a Novel 9S-lipoxygenase from Enhygromyxa salina for fatty acid biotransformations)에 보고된 방법에 따라 엔하이그로미사 살리나(Enhygromyxa salina) 유래 9-lipoxygenase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0069] 10-하이드록시, 12-하이드록시, 10,12-디하이드록시 지방산(표 2의 연번 11, 13, 15, 16, 38)은 문헌(Process Biochem (2012) 47.6, 941-947, Adv Synth Catal (2015) 357, 408-416)에 보고된 방법에 따라 스테노트로포모나스 말토필리아(Stenotrophomonas maltophilia) 유래 oleate hydratase 또는 락토바실러스 에시도필러스(Lactobacillus acidophilus) NBRC13951 유래 linoleate 10-hydratase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0070] 10-옥소 및 12-옥소 지방산(표 2의 연번 12, 14, 18)은 문헌(Process Biochem (2012) 47.6, 941-947)에 보고된 방법에 따라 마이크로코커스 루테우스(*Micrococcus luteus*) NCTC2665 유래 secondary alcohol dehydrogenase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0071] 13-하이드록시 지방산(표2의 연번 20-22)은 문헌(Adv Synth Catal (2015) 357, 408-416)에 보고된 방법에 따라 락토바실러스 에시도필러스 (Lactobacillus acidophilus) NBRC13951 유래 linoleate 13-hydratase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0072] 13-하이드록시 지방산(표 2의 연번 23-25)은 문헌(ACS Sustain Chem Eng (2021) 9:10837-10845)에 보고된 방법에 따라 슈도모나스 아에루지노사 (Pseudomonas aeruginosa) 유래 13-lipoxygenase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0073] 5,8-디하이드록시 지방산(표 2의 연번 26-28)은 문헌(J Am Oil Chem Soc (2015) 92, 193-202)에 보고된 방법에 따라 아스퍼질러스 니둘란스(Aspergillus nidulans) 유래 5,8-linoleate diol synthase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0074] 6,8-디하이드록시 지방산(표 2의 연번 29-31)은 문헌(J Am Oil Chem Soc (2019) 96, 663-669), Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids BBA-MOL CELL BIOL L (2019) 1864.4, 577-586)에 보고된 방법에 따라 페니실리움 옥살리쿰(Penicillium oxalicum) 유래 6,8-linoleate diol synthase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0075] 7,8-디하이드록시 지방산(표 2의 연번 32-34)은 문헌(J Agric Food Chem (2016) 64, 8555-8562)에 보고된 방법에 따라 글로메렐라 신굴레이트(Glomerella cingulate) 유래 7,8- linoleate diol synthase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0076] 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산(표 2의 연번 35)은 문헌 (Biotechnol Prog (2022) e3267)에 보고된 방법에 따라 페니실리움 옥살리쿰(Penicillium oxalicum) 유래 6,8-linoleate diol synthase mutant(Q889L)를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다.

[0077] 10,13-디하이드록시 지방산(표 2의 연 39-41)은 문헌(Adv Synth Catal (2015) 357, 408-416)에 보고된 방법에 따라 락토바실러스 에시도필러스 (Lactobacillus acidophilus) NBRC13951 유래 linoleate 10-hydratase와 13-hydratase를 코딩하는 유전자를 도입한 재조합 대장균 기반 생물전환 반응을 통해 생산하였다

[0079] [실시예]

[0080] **실시예 1. GPR40에 대한 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 인실리코 시뮬레이션 기반 결합 친화도 예측 및 세포주 실험 기반 실제 수용체 활성화 정도 측정**

[0081] **실시예 1-1. GPR40에 대한 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 인실리코 시뮬레이션 기반 결합 친화도 예측**

[0082] GPR40에 대해 리간드가 결합할 수 있는 부위로 intrahelical site와 extrahelical site가 밝혀졌다. Intrahelical site에 TAK-875가 결합한 구조(PDB ID: 4PHU) 규명을 시작으로(Nature (2014) 124:127), 최근에는 이 결합 부위에 내인성 지방산 리간드인 도코사헥사엔산(DHA)이 결합하고 수용체 하단에 G 단백질이 결합하여 활성화된 형태의 수용체 구조가 밝혀졌다(PDB ID: 8EIT) (PNAS (2023) e2219569120). 따라서 지방산이 결합한 구조(PDB ID: 8EIT)를 사용하여 Schrφdinger Maestro 소프트웨어 기반 리간드 도킹을 진행하였다.

[0083] GPR40 구조에 결합되어 있는 리간드를 중심으로 그리드를 설정하여, 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산들의 도킹 분석을 수행하였다. 이에 앞서, 상기 GPR40 구조에서 결합되어 있는 도코사헥사엔산(DHA)을 제거한 후 재도킹 하여 도킹 포즈를 통해 본 발명에서 사용한 도킹 프로토콜의 적합성을 검증하였다.

[0084] GPR40의 intrahelical site에 결합한 리간드의 카복실기는 Tyr91, Tyr104, Arg183, Arg258과 수소결합을 이루고 있으며, 해당 잔기들은 mutation 실험을 통해 GPR40 활성화에 중요한 잔기로 알려져 있다. 이에 따라, 리간드 도킹 후 50가지의 도킹 포즈 중에서 리간드의 카복실기와 상기 네 잔기들과의 수소결합 유무 및 그 거리, 리간드의 하이드록실 기와 추가적으로 수소결합을 이루는 잔기 유무 및 그 거리, ð-H 상호작용, 소수성 상호작용 등을 고려하여 최적의 도킹 포즈를 선정하여 도킹 점수를 기반으로 상대적인 결합 친화도를 예측했다. 그 결과, 도킹 분석을 진행한 대부분 지방산들의 카복실기가 상기 중요한 잔기들과 수소 결합을 이루었으며, 각 리간드에 대해 해당 도킹 포즈에서의 도킹 점수 기반 결합 친화도를 표 2에 나타내었다.

[0085] 도킹 분석을 통해 얻은 결과를 살펴보면, 하이드록시/옥소 지방산의 결합 친화도(표 2의 연번 5-41)가 그에 상응하는 탄소 및 이중결합 개수를 가진 천연계 장쇄 지방산의 결합 친화도(표 2의 연번 1-4)와 유사하거나 더 높아 GPR40을 효과적으로 활성화시킬 수 있는 것으로 예상되었다.

[0086] 이와 같이 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체는 알려진 GPR40의 중요 잔기인 Tyr91, Tyr104, Arg183, Arg258와 수소결합을 이루면서 안정적으로 수용체에 결합하여 효과적으로 수용체를 활성화시킬 수 있는 것으로 사료된다.

표 2

[0087]

연번	리간드 이름	결합친화도(kcal/mol)
1	올레산	-9.637
2	리놀레산	-9.684
3	감마-리놀렌산	-10.007
4	알파-리놀렌산	-9.466
5	8-하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.304
6	8-하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-9.354
7	8-하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-10.336
8	9-하이드록시-10,12-옥타데카디에노익산	-9.364
9	9-하이드록시-10,12,15-옥타데카트리에노익산	-10.521
10	9-하이드록시-6,10,12-옥타데카트리에노익산	-10.013
11	10-하이드록시-옥타데카노익산	-8.297
12	10-옥소-옥타데카노익산	-7.980
13	10-하이드록시-12-옥타데세노익산	-7.159
14	10-옥소-12-옥타데세노익산	-8.824
15	10-하이드록시-12,15-옥타데카디에노익산	-9.149
16	10-하이드록시-6,12-옥타데카디에노익산	-10.133
17	12-하이드록시-옥타데카노익산	-9.140
18	12-옥소-9-옥타데세노익산	-8.781
19	12-하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.535
20	13-하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.181
21	13-하이드록시-9,15-옥타데카디에노익산	-10.907
22	13-하이드록시-6,9-옥타데카디에노익산	-8.872

23	13-하이드록시-9,11-옥타데카디에노익산	-8.526
24	13-하이드록시-9,11,15-옥타데카트리에노익산	-10.420
25	13-하이드록시-6,9,11-옥타데카트리에노익산	-9.621
26	5,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.927
27	5,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-9.919
28	5,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-9.972
29	6,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-9.909
30	6,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-9.494
31	6,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-11.138
32	7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-10.023
33	7,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-9.095
34	7,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-11.159
35	8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-10.467
36	8,11-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-10.266
37	8,11-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-11.634
38	10,12-디하이드록시-옥타데카노익산	-9.888
39	10,13-디하이드록시-옥타데카노익산	-10.271
40	10,13-디하이드록시-15-옥타데카데세노익산	-9.950
41	10,13-디하이드록시-6-옥타데카데세노익산	-10.201

[0089] **실시예 1-2. GPR40에 대한 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 세포주 실험 기반 실제 수용체 활성화 정도 측정**

[0090] 리간드에 의한 GPR40 활성화는 칼슘 이온을 표지하는 형광 염료인 Fluo-4 Direct쩨 Calcium Assay Kit (Invitrogen, 캘리포니아, 미국)를 사용하여 세포 내 칼슘 이온 농도의 변화 측정을 통해 결정하였다.

[0091] 인간 배아 신장으로부터 분리된 세포주인 HEK-293T 세포에 인간 GPR40을 발현시킨 세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 100 μL의 배양액 중 3 × 10^4 세포가 되도록 분주한 후, 37℃및 5% 이산화탄소 조건에서 18시간 배양하였다. 세포 배양 배지를 제거하고 칼슘 이온 표지 형광 염료를 각 웰에 100 μL씩 분주한 다음, 37℃및 5% 이산화탄소 조건에서 30분 및 상온에서 30분간 배양하였다.

[0092] 장쇄 지방산 및 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 중 일부에 대해 실험을 진행하였으며, 0.05~100 μM 농도로 지방산 작용제를 처리하여 excitation 480 nm 및 emission 530 nm 조건에서 형광값을 측정하였다. EC50 값은 리간드에 의해 생성될 수 있는 최대 발광도 양의 50%를 보이는 리간드의 농도로 표시하였다.

[0093] 그 결과, EC50 값 및 E_{max} 값을 표 3에 나타내었다. 모노하이드록시 지방산(표 3의 연번 8-13)은 하이드록실 기가 없는 올레산 또는 리놀레산(표 5의 연번 1, 2)보다 EC50 값이 낮았다. 특히 디하이드록시 지방산(표 3의 연번 15-17)은 올레산 및 리놀레산(표 3의 연번 1, 2)보다 EC50 값이 현저히 낮았고, 완전 작용제(full agonist)인 리놀렌산 및 도코사헥사엔산(표 3의 연번 3, 4, 7)보다도 EC50 값이 낮았다. 이를 통해 하이드록시 지방산이 GPR40을 효과적으로 활성화시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

표 3

[0094]

연번	지방산 이름	EC50	E_{max} (% of 100 μM올레산)
1	올레산	27.5	100
2	리놀레산	12.1	115
3	감마 리놀렌산	3.18	155
4	알파 리놀렌산	2.27	152
42	아라키돈산	9.54	119
43	에이코사펜타엔산	5.44	154
44	도코사헥사엔산	2.42	155
5	8-하이드록시-9-옥타데세노익산	12.7	131
8	9-하이드록시-10,12-옥타데카디에노익산	6.45	152
13	10-하이드록시-12-옥타데세노익산	2.18	145
14	10-옥소-12-옥타데세노익산	3.60	140

19	12-하이드록시-9-옥타데세노익산	11.7	116
20	13-하이드록시-9-옥타데세노익산	9.83	137
23	13-하이드록시-9,11-옥타데카디에노익산	6.90	112
26	5,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	9.77	139
29	6,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	1.50	152
32	7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	1.28	152
35	8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산	0.30	150

[0095] 실시예 1-1 및 1-2에서 하이드록시 지방산의 GPR40에 대해 예측한 결합 친화도(binding affinity) 값과 실제 세포주 실험을 통해 구한 EC50 간의 관계를 도 1에 나타내었다. 연번 13번인 10-하이드록시-12-옥타데세노익산을 제외하고 대부분의 리간드 결합 친화도 값과 EC50 간에 높은 상관관계가 있음을 확인하였다. 특히, 연번 35번인 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산은 결합 친화도 분석과 EC50 측정을 통한 활성화도에서 가장 높은 값을 보여 GPR40에 대해 강력한 작용제가 될 것으로 판단되었다.

[0096] 이에 따라, 실시예 1-2에서 세포 내 칼슘 이온 농도의 변화 측정 실험을 진행하지 않은 표 2의 여러 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체들에 대하여 실시예 1-1에서 도킹 시뮬레이션을 통해 예측한 결합 친화도만으로도 실제 수용체 활성화 정도를 예측하는 것이 합리적이라고 사료되었다.

[0097] 이를 통해, 여러 모노-, 디-하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체가 그에 상응하는 탄소 및 이중결합 개수를 가진 천연계 장쇄 지방산 보다 결합친화도가 높아 GPR40을 강하게 활성화시킬 수 있다고 판단되었다.

[0099] **실시예 2. GPR120에 대한 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 인실리코 시뮬레이션 기반 결합 친화도 예측 및 세포주 실험 기반 실제 수용체 활성화 정도 측정**

[0100] **실시예 2-1. GPR120에 대한 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 인실리코 시뮬레이션 기반 결합 친화도 예측**

[0101] 최근 GPR120의 리간드 결합 부위에 내인성 지방산 리간드인 올레산, 리놀레산, 또는 9-하이드록시-옥타데카노익산 등이 결합하고 수용체 하단에 G 단백질이 결합하여 활성화된 형태의 수용체 구조가 밝혀졌다(PDB ID: 8ID6, 8ID4, 8ID3) (Science (2023): eadd6220). 여러 지방산 결합 구조들 중 본 발명에서 제공하는 하이드록시 지방산과 동일하게 하이드록실 기가 존재하는 9-하이드록시-옥타데카노익산이 결합한 수용체 구조(PDB ID: 8EIT)를 사용하여 Schrϕdinger Maestro 소프트웨어 기반 리간드 도킹을 진행하였다.

[0102] GPR120 구조에 결합되어 있는 리간드를 중심으로 그리드를 설정하여, 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산들 및 하이드록시 지방산 유도체들의 도킹 분석을 수행하였다. 이에 앞서, 상기 GPR120 구조에서 결합되어 있는 9-하이드록시-옥타데카노익산을 제거한 후 재도킹하여 도킹 포즈를 통해 본 발명에서 사용한 도킹 프로토콜의 적합성을 검증하였다.

[0103] 9-하이드록시-옥타데카노익산은 올레산, 리놀레산 등 하이드록실기가 없는 장쇄 지방산과 다르게 탄소 사슬 9번에 위치한 추가 하이드록실기가 GPR120 리간드 결합 부위에 위치한 Thr119와 추가 수소결합을 이루고 있으며, 올레산 및 리놀레산 보다 GPR120을 더 강하게 활성화시킬 수 있다(Science (2023): eadd6220). 따라서 리간드와 GPR120간의 추가 수소결합이 수용체 활성화에 중요하므로, 리간드 도킹 후 50가지의 도킹 포즈 중에서 리간드의 하이드록실기와 추가적으로 수소결합을 이루는 잔기 유무 및 그 거리, δ-H 상호작용, 소수성 상호작용 등을 고려하여 최적의 도킹 포즈를 선정하여 도킹 점수를 기반으로 상대적인 결합 친화도를 예측했다. 그 결과, 도킹 분석을 진행한 대부분 지방산의 하이드록실 기가 상기 중요한 잔기와 수소 결합을 이루었으며, 각 리간드에 대해 해당 도킹 포즈에서의 도킹 점수 기반 결합 친화도를 표 4에 나타내었다.

[0104] 도킹 분석을 통해 얻은 결과를 살펴보면, 하이드록시/옥소 지방산의 결합 친화도(표 4의 연번 5-41)가 그에 상응하는 탄소 및 이중결합 개수를 가진 천연계 장쇄 지방산의 결합 친화도(표 4의 연번 1-4)보다 높아 GPR120을 효과적으로 활성화시킬 수 있는 것으로 예상되었다.

[0105] 이와 같이 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체는 GPR120의 리간드 결합 부위에 위치한 Thr119과 같은 아미노산과 추가 수소결합을 이루면서 안정적으로 수용체에 결합하여 효과적으로 수용체를 활성화시킬 수 있는 것으로 사료된다.

표 4

[0106]

연번	리간드 이름	결합 친화도(kcal/mol)
1	올레산	-7.898
2	리놀레산	-7.835
3	감마-리놀렌산	-8.009
4	알파-리놀렌산	-8.232
5	8-하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.920
6	8-하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-9.356
7	8-하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-8.880
8	9-하이드록시-10,12-옥타데카디에노익산	-8.619
9	9-하이드록시-10,12,15-옥타데카트리에노익산	-8.959
10	9-하이드록시-6,10,12-옥타데카트리에노익산	-8.730
11	10-하이드록시-옥타데카노익산	-8.297
12	10-옥소-옥타데카노익산	-8.151
13	10-하이드록시-12-옥타데세노익산	-9.090
14	10-옥소-12-옥타데세노익산	-8.453
15	10-하이드록시-12,15-옥타데카디에노익산	-8.806
16	10-하이드록시-6,12-옥타데카디에노익산	-8.857
17	12-하이드록시-옥타데카노익산	-8.378
18	12-옥소-9-옥타데세노익산	-8.420
19	12-하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.959
20	13-하이드록시-9-옥타데세노익산	-8.559
21	13-하이드록시-9,15-옥타데카디에노익산	-8.492
22	13-하이드록시-6,9-옥타데카디에노익산	-8.991
23	13-하이드록시-9,11-옥타데카디에노익산	-8.819
24	13-하이드록시-9,11,15-옥타데카트리에노익산	-9.089
25	13-하이드록시-6,9,11-옥타데카트리에노익산	-8.115
26	5,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-9.767
27	5,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-10.330
28	5,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-10.397
29	6,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-10.245
30	6,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-11.250
31	6,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-11.103
32	7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-10.966
33	7,8-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-11.276
34	7,8-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-11.190
35	8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산	-10.514
36	8,11-디하이드록시-9,12-옥타데카디에노익산	-10.494
37	8,11-디하이드록시-9,12,15-옥타데카트리에노익산	-10.528
38	10,12-디하이드록시-옥타데카노익산	-10.869
39	10,13-디하이드록시-옥타데카노익산	-10.022
40	10,13-디하이드록시-15-옥타데카데세노익산	-10.003
41	10,13-디하이드록시-6-옥타데카데세노익산	-10.196

[0107] **실시예 2-2. GPR120에 대한 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 세포주 실험 기반 실제 수용체 활성화 정도 측정**

[0108] 리간드에 의한 GPR120 활성화 측정은 HEK-293T 세포에 인간 GPR120을 발현시켜 실시예 1-2와 동일한 방법으로 진행하였다.

[0109] 그 결과, EC50 값 및 Emax 값을 표 5에 나타내었다. 모노하이드록시/옥소 지방산(표 5의 연번 8-14)은 하이드록실 기가 없는 올레산 또는 리놀레산(표 5의 연번 1, 2)보다 EC50 값이 낮았다. 특히 디하이드록시 지방산(표 5의 연번 15-18)은 올레산 및 리놀레산(표 5의 연번 1, 2)보다 EC50 값이 현저히 낮았고, 완전 작용제(full agonist)인 리놀렌산 및 도코사헥사엔산(표 5의 연번 3, 4, 7)에 준하거나 더 낮은 EC50 값을 가졌다. 이를 통해 하이드록시 지방산이 GPR120을 효과적으로 활성화시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

표 5

[0110]

연번	지방산 이름	EC50)	E_{max} (% of 100 μM 올레산)
1	올레산	17	100
2	리놀레산	7.02	126
3	감마 리놀렌산	2.01	156
4	알파 리놀렌산	2.04	172
42	아라키돈산	8.20	107
43	에이코사펜타엔산	2.73	161
44	도코사헥사엔산	0.91	161
5	8-하이드록시-9-옥타데세노익산	7.66	128
8	9-하이드록시-10,12옥타데카디에노익산	3.04	134
13	10-하이드록시-12-옥타데세노익산	2.30	144
14	10-옥소-12-옥타데세노익산	3.60	140
19	12-하이드록시-9-옥타데세노익산	3.58	144
20	13-하이드록시-9-옥타데세노익산	2.04	131
23	13-하이드록시-9,11-옥타데카디에노익산	1.07	165
26	5,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	2.10	125
29	6,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	2.51	125
32	7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산	2.69	134
35	8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산	0.64	166

[0111] 실시예 2-1 및 2-2에서 하이드록시 지방산의 GPR120에 대해 예측한 결합 친화도 값과 실제 구한 EC50 간의 관계를 도 2에 나타내었다. 연번 32번인 7,8-디하이드록시-9-옥타데세노익산을 제외하고 대체로 리간드의 결합 친화도 값과 EC50 간에 상당한 상관관계가 있음을 확인하였다. 특히, 연번 35번인 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산은 결합 친화도 분석과 EC50 측정을 통한 활성화도에서 가장 높은 값을 보여 GPR120에 대해 강력한 작용제가 될 것으로 판단하였다.

[0112] 이에 따라, 실시예 2-2에서 세포 내 칼슘 이온 농도의 변화 측정 실험을 진행하지 않은 표 4의 여러 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체들에 대하여 실시예 2-1에서 도킹 시뮬레이션을 통해 예측한 결합 친화도만으로도 실제 수용체 활성화 정도를 예측하는 것이 합리적이라고 사료되었다.

[0113] 이를 통해, 여러 모노-, 디-하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체가 그에 상응하는 탄소 및 이중결합 개수를 가진 천연계 장쇄 지방산 보다 결합친화도가 높아 GPR120을 강하게 활성화시킬 수 있을 것으로 평가되었다.

[0114] 상기 실시예 1 및 실시예 2에 제시된 세포주 실험을 통해 실험적으로 얻어진 리간드의 GPR40 및 GPR120에 대한 EC50 값을 분석한 결과, 높은 상관성이 있음을 확인하였다(도 3). 특히, 연번 1번인 올레산으로부터 만들어진 연번 35번의 8,11-디하이드록시-9-옥타데세노익산은 GPR40과 GPR120에 대해 현저히 낮은 EC50 값을 보여 GPR40과 GPR120에 대해 강력한 듀얼작용제(dual agonists)가 될 것으로 판단되었다.

[0115] 전체적으로, 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체가 GPR40, GPR120의 듀얼 작용제로서 높은 활성을 보일 것으로 판단되었다.

[0116] 상기 실시예 1 및 실시예 2에 제시된 인실리코 시뮬레이션을 통해 계산한 리간드의 결합 친화도 값과 세포주 실험을 통해 얻은 리간드의 EC50 값 간에 높은 상관관계가 있는 것을 확인했으며(도 1, 2), 이에 따라 실제 수용체 활성화 정도를 예측하는 것에 있어서 인실리코 시뮬레이션 기반 결합 친화도 값을 사용하는 것이 합리적이라고 사료되었다.

[0117] 모노-, 디-하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체의 GPR40, GPR120에 대한 결합 친화도 값을 분석하고, GPR40에 대한 결합 친화도 값과 GPR120에 대한 결합 친화도 값의 상관관계를 분석하였다(도 4). 모노-, 디-하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체는 GPR40, GPR120의 지방산 수용체들에서 그에 상응하는 탄소 및 이중결합 개수를 가진 천연계 장쇄 지방산 보다 결합 친화도가 높은 경향이 있었다. 이에 따라 장쇄 지방산 유래 하이드록시 지방산 및 하이드록시 지방산 유도체가 GPR40, GPR120 등의 지방산 수용체 작용제로서 높은 활성을 보일 것으로 판단되었다.

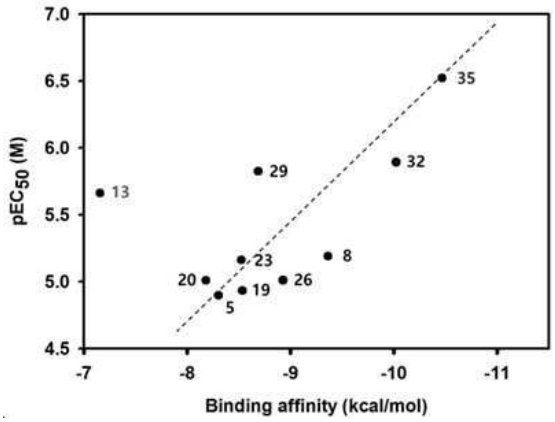
[0118] 특히, 실시예 1 및 실시예 2에서 도출된 장쇄 지방산 유도체 중 하이드록실 기를 2개 이상 가지고 있는 지방산

의 경우 GPR40 및 GPR120 모두 강하게 활성화시키는 것으로 평가되었다(도3, 4). 따라서, 하이드록실 기를 2개 이상 가지고 있는 지방산(도 4에서 박스로 표시)은 GPR40 및 GPR120을 동시에 활성화 시킬 수 있는 듀얼 작용제로 활용될 수 있을 것으로 판단된다. 더불어, 하이드록실 기를 2개 이상 가지고 있는 지방산들은 GPR40 및 GPR120 등의 지방산 수용체들을 강하게 활성화 시킬 수 있다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

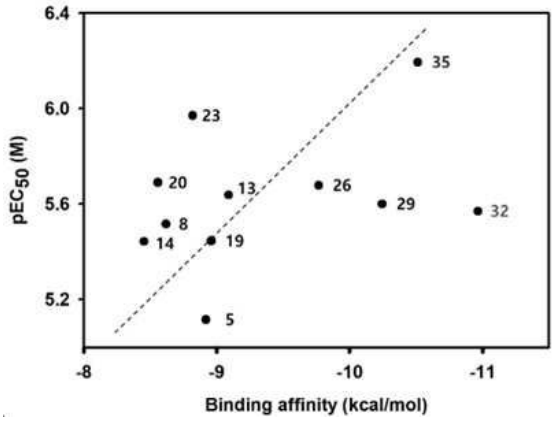
[0119] 이상, 본 발명내용의 특정한 부분을 상세히 기술한바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의해 정의된다고 할 것이다.

도면

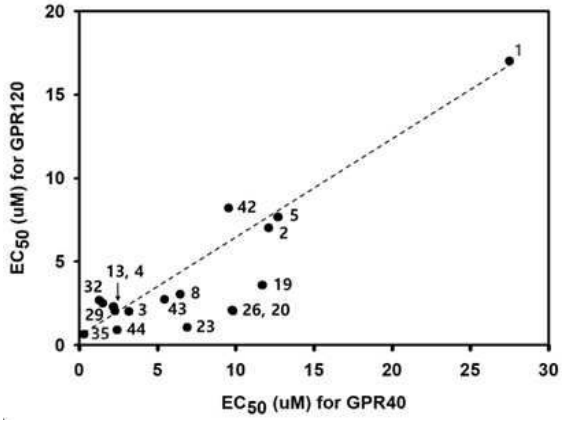
도면1



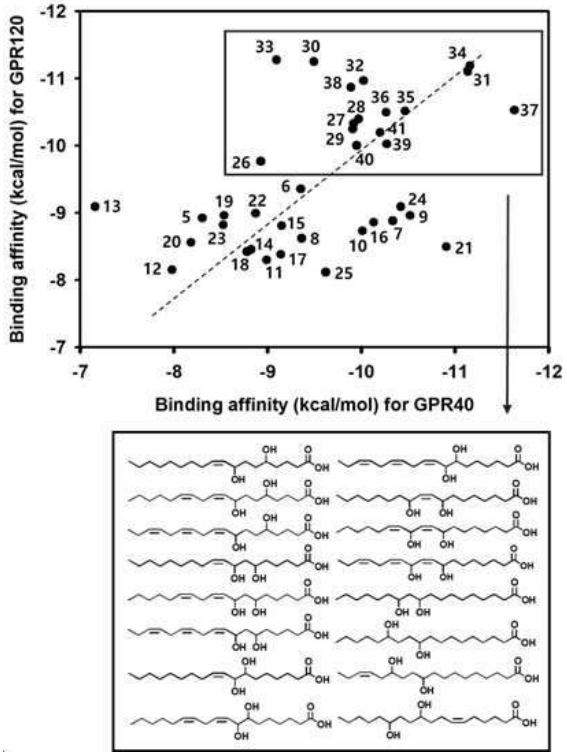
도면2



도면3


EC50 (uM) for GPR120
EC50 (uM) for GPR40
0
5
10
15
20
25
30
1
42
5
2
13, 4
32
8
19
29
3
43
26, 20
35
44
23

도면4


Binding affinity (kcal/mol) for GPR120
Binding affinity (kcal/mol) for GPR40
-7
-8
-9
-10
-11
-12
33
30
34
32
31
38
36
35
37
28
27
41
29
39
40
26
6
13
19
22
24
5
15
9
20
23
8
10
16
7
21
14
12
18
17
11
25