(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년09월29일
(11) 등록번호 10-1660815
(24) 등록일자 2016년09월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/65 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0063452
(22) 출원일자 2014년05월27일
심사청구일자 2014년05월27일
(65) 공개번호 10-2014-0145980
(43) 공개일자 2014년12월24일
(30) 우선권주장
1020130067800 2013년06월13일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
EP2327409 A

(73) 특허권자
한국생명공학연구원
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
(72) 발명자
권두한
대전광역시 유성구 과학로 125
송재형
충청남도 공주시 한적1길 8-31 102동 504호 (신관동,신라아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

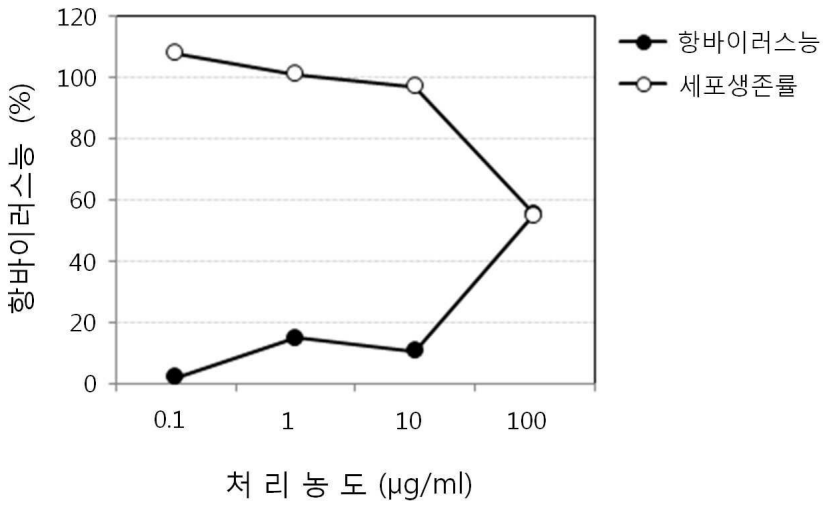
전체 청구항 수 : 총 8 항 심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라, 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제와는 달리 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 배리셀라 조스터 바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스에 대하여 선택적인 항바이러스 활성이 뛰어나므로 이들 바이러스에 의해서 발병되는 바이러스성 A형 간염, 단순포진, 대상포진, 구내염, 크롭, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

장미진

대전광역시 유성구 과학로 125

간수호 행흐테왕

대전광역시 유성구 과학로 125

오세량

대전광역시 유성구 과학로 125

이형규

대전광역시 유성구 과학로 125

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KGM1221211

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 기초기술연구회

연구사업명 주요사업(연구개발과제)

연구과제명 천연물 유래 의약활성 전임상 소재 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한국생명공학연구원

연구기간 2012.01.01 ~ 2012.12.31

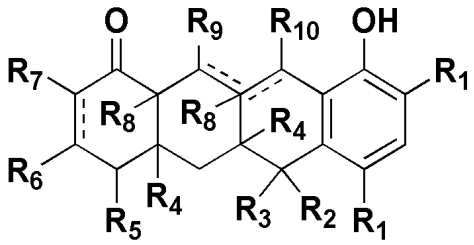
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 및 호흡기 세포 융합 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 바이러스로부터 유발되는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서,

상기 R_1은 수소; 클로로; 또는 디메틸아민;이고, R_1은 서로 동일 또는 상이할 수 있고;

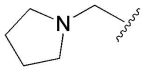
R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소; 메틸; 하이드록시; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 비치환된 메틸렌을 형성할 수 있고;

R_4는 수소이고;

R_5는 디메틸아민이고;

R_6은 하이드록시; 또는 R_6이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고;

R_7은 비치환된 아미노카보닐; $=C(OH)CH_3$; $=C(OH)NR_{11}R_{12}$이고,

여기서, 상기 R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 수소; 또는 

이고;

R_8은 하이드록시이고;

R_9 및 R_{10}은 하이드록시; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고; 및

----은 단일 또는 이중결합이고, 상기 ----가 이웃하는 경우 적어도 하나는 단일결합이다).

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

하기 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 및 호흡기 세포 융합 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 바이러스로부터 유발되는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

1) (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

2) (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

3) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

4) (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

5) (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

6) (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

7) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

8) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

9) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

10) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

11) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

12) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

13) 9-아미노-4-(다이메틸아미노)-3,5,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12-데카하이드로테트라센-2-카르복스아마이드;

14) (4S,12aS)-9-tert-부틸-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드로-7-나이트로-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

15) (4S,12aS)-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

29) [4S-(4α,4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-1,4,4a,5,5a,6, 11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프탈센카르복사마이드;

30) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-다이메틸아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

31) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-메틸아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

32) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-에틸아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온; 및

33) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-이소프로필아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 테트라싸이클린 유도체 화합물은:

1) (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

2) (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

3) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

4) (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

5) (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

6) (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

7) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

8) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

9) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

10) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

11) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

12) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

13) 9-아미노-4-(다이메틸아미노)-3,5,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12-데카하이드로테트라센-2-카르복스아마이드;

14) (4S,12aS)-9-tert-부틸-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드로-7-나이트로-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드; 및

15) (4S,12aS)-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 테트라싸이클린 유도체 화합물은:

1) (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

2) (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

3) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

4) (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

5) (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

6) (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온; 및

7) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 A형 간염 바이러스에 의해 유발되는 바이러스성 질환은 A형 간염인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 헤르페스 바이러스 3형로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 바이러스에 의해 유발되는 바이러스성 질환은 단순포진, 대상포진, 구내염 및 수두로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 호흡기 세포 융합 바이러스에 의해 유발되는 바이러스성 질환은 크룹, 모세기관지염, 기관지염 및 폐렴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

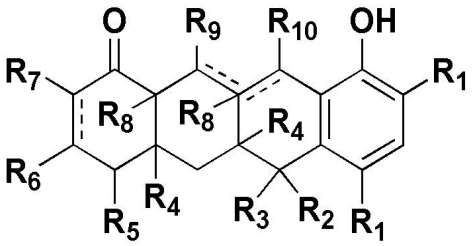
청구항 14

삭제

청구항 15

하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체; 또는 제4항의 화합물들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종의 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체;를 유효성분으로 함유하는 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 헤르페스 바이러스 3형로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 바이러스에 의해 발병되는 단순포진, 대상포진, 구내염 또는 수두의 예방 또는 치료용 외용제:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서, R_1,R_2,R_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9 및 R_{10}은 제1항에서 정의한 바와 같다).

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 현대사회에 이르러 우리나라는 물론 전 세계적으로 HIV나 간질환 등이 끊임없이 증가하고 있다. 또한 인플루엔자와 같은 바이러스는 각종 변이 생성으로 새로운 질병 발생으로 팬데믹(pandemic) 현상까지 초래하고 있어 전 세계적인 문제가 되고 있으며, 이와 관련하여 바이러스성 질환 관련 연구 및 이를 활용한 치료제 개발, 의료기술에 대한 요구가 증대되고 있다.

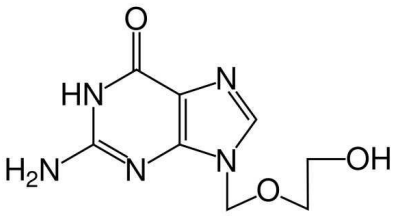
[0003] 바이러스란 세균보다 작아서 세균여과기(0.22 ㎛)로도 걸러질 수 없는 작은 입자(평균 0.1 ㎛ 이하)로, 생존에 필요한 물질로 핵산(DNA 또는 RNA)과 소수의 단백질만을 가지고 있어 숙주에 의존하여 살아가는 생명체를 말한다. 이러한 바이러스로 인해 야기되는 질환에 대한 치료제 즉, 체내에 침입한 바이러스의 작용을 약하게 하거나 소멸하게 하는 약을 항바이러스 치료제라 말하는데, 최근 바이러스에 의한 질환들이 급속도로 발달하면서, 이로 인하여 발병되는 간염, HIV, 인플루엔자, 호흡기질환, 헤르페스 등에 대한 치료를 위한 연구가 활발히 이

루어지고 있다.

[0004] 바이러스성 질환에 중 하나인 간염은 A, B, C, D 및 E형의 다섯 종류가 주로 알려져 있다. 이 다섯 종류의 간염 중 B, C 및 D형 간염은 주로 바이러스에 감염된 환자의 혈액에 의하여 전파되는 반면, A형과 E형은 오염된 물이나 음식물을 통하여 경구 감염된다. A형 간염은 상기 다섯 가지 타입의 바이러스성 간염 중에서도 가장 빈번하게 발생하는 간염으로써, 아시아에 위치한 홍콩의 경우에는 이 수치가 더욱 높아서 67%내지 83%의 간염이 A형에 의한 것으로 진단된다. A형 간염 바이러스는 피코나 바이러스 그룹에 속하는 크기가 27 nm 정도의 작은 바이러스로써 단일 나선 구조의 RNA를 유전자로 가지고 있으며, 경구 감염이 주요 감염 경로이므로 산성에서 내성을 가지며 용이하게 위장 내의 산성을 통과하여 인체에 침입할 수 있다. 소아마비, 감기, 결막염, 뇌막염 또는 동물에서의 구제역 바이러스가 이 바이러스 군에 속한다. 수많은 혈청형을 갖는 로타바이러스 등과 달리, A형 간염 바이러스는 전 세계적으로 한 개의 혈청형만 존재하는 것으로 알려져 있다.

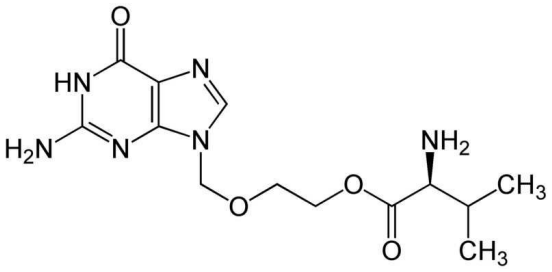
[0005] A형 간염환자는 전세계에서 매년 수천만 명이 발생한다. A형 간염은 백신으로 예방효과를 거둘 수도 있으나 백신 접종에 의한 예방효과는 적어도 4주가 지나야 효능을 발휘하기 시작한다. A형 간염 바이러스에 감염되어도 임상증상을 거의 느끼지 못한다. 이 중 10%-15%만이 급성간염으로 발전되고 6개월 이내에 대부분 회복된다. 그러나 0.5%는 간 기능이 파괴되어 사망으로 이르게 된다. 이러한 A형 간염은 상당히 치명적인 질환임에도 불구하고, 현재 A형 간염에 대한 효과적인 치료제는 아직 개발되고 있지 않다.

[0006] 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV; herpes simplex virus)는 입, 입술, 생식기 등의 점막세포에 감염하여 수종을 유발하며 대상포진을 일으킨다. 헤르페스 심플렉스 바이러스는 1형과 2형이 있는데 모두 피부 접촉에 의해 전염된다. 헤르페스 심플렉스 바이러스에 대한 백신의 효능은 알려진 바가 없으며 아시클로비르와 발라아시클로비르가 헤르페스 심플렉스 바이러스의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 아시클로비르와 발라아시클로비르는 경구로 이용할 경우 효율이 매우 떨어지고 3 시간 이내에 체외로 배출되기 때문에 복용 시간의 간격이 매우 짧아 치료제로서의 활용성이 낮아 외용제 형태로만 활용이 가능하다는 문제가 있다.



[0007]

[0008] [아시클로비르]



[발라아시클로비르]

[0009] 한편, 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV; respiratory syncytial virus)는 기관지염을 유발하는 바이러스로서, 특히 유아와 어린이에게 주로 발생하며, 거의 모든 유아들이 3세 이내에 한번 이상의 호흡기 세포 융합 바이러스 감염질환을 앓게 된다. 호흡기 세포 융합 바이러스 감염질환을 반복적으로 앓게 되면 점점 증상이 심해질 수 있어 성인이 되어서도 호흡기 세포 융합 바이러스 감염질환을 앓게 되는 경우가 증가하고 있다. 호흡기 세포 융합 바이러스는 인플루엔자바이러스(orthomyxoviridae)와 다른 바이러스이며 뉴라미니데이즈 유전자를 갖고 있지 않다. 반면에 숙주세포들을 세포융합시키는 F 단백질을 갖고 있다. 그러나, 호흡기 세포 융합 바이러스 역시 현재까지 항바이러스제나 백신을 비롯한 치료제는 개발되지 않은 실정이다(비특허문헌 1).

[0010] 한편, 테트라싸이클린은 스트렙토마이세스속(genus Streptomyces)의 악티노박테리아(Actinobacteria)에서 생산되는 폴리케타이드 계열의 항생제로서, 그람양성 세균과 그람음성 세균 감염질환에 폭넓게 사용되는 경구투여 항생제이다. 테트라싸이클린의 항균 작용은 세균의 리보솜의 30S 서브유닛과 결합하여 이온화된 아미노아실-tRNA의 접합을 방해하면서 펩타이드 체인에서 새로운 아미노산이 연결되는 것을 방해하여 단백질 합성을 저해한

다. 이때, 고등동물의 세포는 리보솜의 30S서브유닛을 갖고 있지 않아 테트라싸이클린에 의해 단백질 합성이 저해되지 않으므로 안전하다.

[0011] 종래 테트라싸이클린의 항바이러스 활성의 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 먼저, 테트라싸이클린 또는 이의 유사체를 이용하여 병리학적인 반응을 포함하는 염증질환 예를 들면, 바이러스성 출형설 질환, 패혈증, 류마티스 관절염 및 자가면역질환, 급성 심혈관 질환 등의 질환의 예방 또는 치료방법에 대한 연구가 발표된 바 있다(특허문헌 1). 또한, 트레포일(trafoil) 단백질을 유효성분으로 함유하고, 테트라싸이클린 유도체는 보조항균제로 포함된 헤르페스 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 갖는 약학적 조성물에 관한 발명이 발표된 바 있다(특허문헌 2).

[0012] 그러나, 아직까지 테트라싸이클린 유도체의 A형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 항바이러스 활성에 대한 연구는 아직 진행된 바 없다.

[0013] 이에, 본 발명자들은 A형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 바이러스 활성을 갖는 항바이러스 물질을 연구하던 중, 테트라싸이클린 또는 이의 유도체가 A형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 항바이러스 활성을 나타내는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0014] (특허문헌 0001) 국제 공개특허 제2000-64478호;

(특허문헌 0002) 미국 공개특허 제2003/0105016호.

비특허문헌

[0015] (비특허문헌 0001) Bourke TW et. al., 2011. BMJ Clinical Evidence 04:08.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 본 발명의 목적은 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.

[0017] 본 발명의 다른 목적은 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 외용제를 제공하는데 있다.

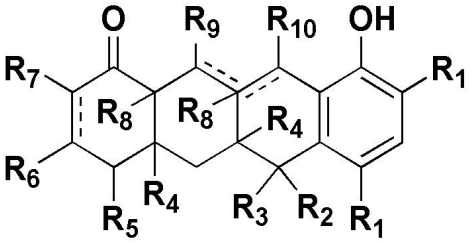
[0018] 본 발명의 또 다른 목적은 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0019] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0020] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0021] [화학식 1]

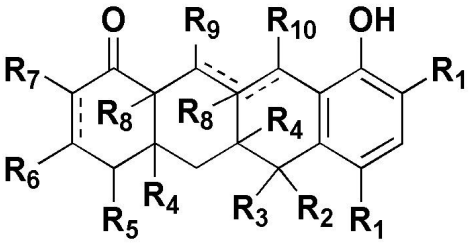


[0022]

[0023] (상기 화학식 1에 있어서, R_1,R_2,R_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9 및 R_{10}은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0024] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 외용제를 제공한다:

[0025] [화학식 1]

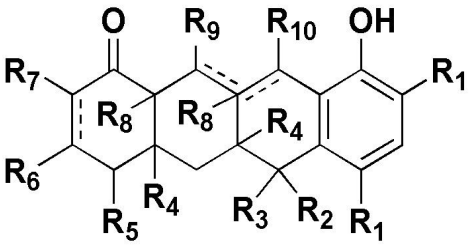


[0026]

[0027] (상기 화학식 1에 있어서, R_1,R_2,R_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9 및 R_{10}은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0028] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다:

[0029] [화학식 1]



[0030]

[0031] (상기 화학식 1에 있어서, R_1,R_2,R_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9 및 R_{10}은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

발명의 효과

[0032] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라, 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제와는 달리 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 선택적인 항바이러스 활성이 뛰어나므로 이들 바이러스에 의해서 발병되는 바이러스성 A형 간염, 단순포진, 대상포진, 구내염, 수두, 크롭, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체 및 비교예 1 내지 비교예 3의 화합물의 A형 간염 바이러스에 대한 농도별 항바이러스능 및 세포생존률을 도시한 그래프이다.

도 2는 제조예 1 내지 제조예 5의 테트라싸이클린 유도체의 헤르페스 심플렉스 1형에 대한 농도별 항바이러스능을 도시한 그래프이다.

도 3은 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체의 헤르페스 심플렉스 1형에 대한 농도별 항바이러스능 및 세포생존률을 도시한 그래프이다.

도 4는 제조예 2, 제조예 3, 제조예 7의 테트라싸이클린 유도체 및 비교예 7 내지 비교예 9의 배리셀라 조스터 바이러스에 대한 항바이러스능을 도시한 그래프이다.

도 5는 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체 및 비교예 7을 헤르페스 감염동물에 투여하였을 때 체중변화를 나타내는 그래프이다.

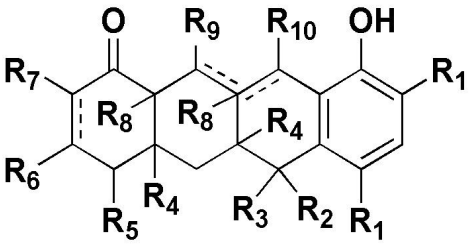
도 6은 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체, 비교예 1 내지 비교예 3의 화합물의 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 농도별 항바이러스능 및 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체의 농도별 세포생존률을 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0035] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

화학식 1

[0036] 

[0037] 상기 화학식 1에 있어서,

[0038] R_1은 수소; 할로겐; C_1-C_6의 알킬; C_1-C_6의 할로알킬; C_1-C_6의 알콕시; C_1-C_6의 할로알콕시; 나이트로; 비치환, C_1-C_6의 알킬, 또는 C_1-C_6의 아미노알킬로 치환된 알케닐; 비치환, C_1-C_6의 알킬 또는 C_1-C_6의 아미노알킬로 치환된 알키닐; C_1-C_6의 알킬티오; C_1-C_6의 알킬설피닐; C_1-C_6의 알킬설포닐; 비치환 또는 1 이상의 C_1-C_6의 알킬로 치환된 아미노; C_6-C_{14}의 아릴; C_6-C_{14}의 아릴알킬; C_1-C_6의 알콕시카보닐; C_1-C_6의 알콕시카보닐아미노; 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 C_5-C_7의 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고, 이때 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 비치환, 할로겐; C_1-C_6의 알킬; C_1-C_6의 알콕시; 비치환 또는 1 이상의 C_1-C_6의 알킬로 치환된 아미노; 또는 C_6-C_{14}의 아릴로 치환될 수 있으며, R_1은 서로 동일 또는 상이할 수 있고;

[0039] R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소; 하이드록시; C_1-C_6의 알킬; 비치환 또는 1 이상의 C_1-C_6의 알킬로 치환된 아미노; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 비치환된 알케닐을 형성할 수 있고;

[0040] R_4는 수소 또는 C_1-C_6의 알킬이고;

[0041] R_5는 수소; 1 이상의 C_1-C_6의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 아미노; 나이트로; 시아노; 또는 비치환 또는 C_1-

C_6의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 아미노카보닐이고;

[0042] R_6은 수소; 하이드록시; 또는 R_6이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고;

[0043] R_7은 수소; 비치환 또는 1 이상의 C_1-C_6의 알킬로 치환된 아미노알킬렌으로 치환된 아미노카보닐; 또는 R_7이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1 이상의 하이드록시 또는 C_1-C_6의 알킬아미노로 치환된 알케닐을 형성할 수 있고;

[0044] R_8은 수소, 하이드록시, 또는 할로겐이고;

[0045] R_9 및 R_{10}은 수소; 하이드록시; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고; 및

[0046] ----은 단일 또는 이중결합이고, 상기 ----가 이웃하는 경우 적어도 하나는 단일결합이다.

[0047] 바람직하게는,

[0048] 상기 R_1은 수소; 할로겐; C_1-C_6의 알킬; C_1-C_6의 할로알킬; C_1-C_6의 알콕시; 비치환, C_1-C_6의 알킬, 또는 C_1-C_6의 아미노알킬로 치환된 알케닐; 비치환 또는 1 이상의 C_1-C_6의 알킬로 치환된 아미노; 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 C_5-C_7의 헤테로사이클 또는 헤테로아릴이고, 이때 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 비치환, 할로겐; C_1-C_6의 알킬; C_1-C_6의 알콕시; 또는 C_6-C_{14}의 아릴로 치환될 수 있으며, R_1은 서로 동일 또는 상이할 수 있고;

[0049] R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소; 하이드록시; C_1-C_6의 알킬; 비치환 또는 1 이상의 C_1-C_6의 알킬로 치환된 아미노; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 비치환 알케닐을 형성할 수 있고;

[0050] R_4는 수소 또는 C_1-C_6의 알킬이고;

[0051] R_5는 수소; 1 이상의 C_1-C_6의 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된 아미노 또는 나이트로이고;

[0052] R_6은 수소; 하이드록시; 또는 R_6이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고;

[0053] R_7은 수소; 비치환 아미노카보닐; 또는 R_7이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1 이상의 하이드록시 또는 C_1-C_6의 알킬아미노로 치환된 알케닐을 형성할 수 있고;

[0054] R_8은 수소 또는 하이드록시이고;

[0055] R_9 및 R_{10}은 수소; 하이드록시; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고; 및

[0056] ----은 단일 또는 이중결합이고, 상기 ----가 이웃하는 경우 적어도 하나는 단일결합이다.

[0057] 더욱 바람직하게는,

[0058] 상기 R_1은 수소; 클로로; 또는 디메틸아민이고;

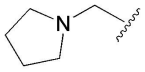
[0059] R_2 및 R_3은 서로 독립적으로 수소; 메틸; 하이드록시; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 비치환된 메틸렌을 형성할 수 있고;

[0060] R_4는 수소이고;

[0061] R_5는 디메틸아민이고;

[0062] R_6은 하이드록시; 또는 R_6이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고;

[0063] R_7은 비치환된 아미노카보닐; $=C(OH)CH_3$; $=C(OH)NR_{11}R_{12}$이고,

[0064] 여기서, 상기 R_{11} 및 R_{12}는 독립적으로 수소; 또는  이고;

[0065] R_8은 하이드록시이고;

[0066] R_9 및 R_{10}은 하이드록시; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소와 함께 카보닐을 형성할 수 있고; 및

[0067] ---- 은 단일 또는 이중결합이고, 상기 ---- 가 이웃하는 경우 적어도 하나는 단일결합이다.

[0068] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[0069] 1) (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0070] 2) (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0071] 3) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0072] 4) (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0073] 5) (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0074] 6) (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0075] 7) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0076] 8) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0077] 9) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0078] 10) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0079] 11) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0080] 12) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0081] 13) 9-아미노-4-(다이메틸아미노)-3,5,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12-데카하이드로테트라센-2-카르복스아마이드;

[0082] 14) (4S,12aS)-9-tert-부틸-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드로-7-나이트로-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0083] 15) (4S,12aS)-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0084] 16) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0085] 17) (7S)-7-(다이메틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0086] 18) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6-에틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0087] 19) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-6-n-프로필-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0088] 20) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6-부틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0089] 21) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6,6-다이메틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0090] 22) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6-메틸-6-에틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0091] 23) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6,6-다이에틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0092] 24) (7S)-7-(다이에틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0093] 25) (7S)-7-(다이-n-프로필아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0094] 26) (7S)-7-(다이-n-부틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0095] 27) (7S)-7-(다이-이소프로필아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0096] 28) (7S)-7-(다이-이소부틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0097] 29) [4S-(4α,4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-1,4,4a,5,5a,6, 11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프탈센카르복사마이드;

[0098] 30) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-다이메틸아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0099] 31) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-메틸아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0100] 32) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-에틸아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0101] 33) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-이소프로필아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0102] 34) (4S,12aR,E)-11a-클로로-4-(다이메틸아미노)-3,10,12a-트라이하이드록시-7-((4-나이트로페닐)다이아제닐)-1,11,12-트라이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,11a,12,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0103] 35) (4S,12aR,E)-11a-클로로-4-(다이메틸아미노)-7-((4-하이드로설포닐페닐)다이아제닐)-3,10,12a-트라이하이드록시-1,11,12-트라이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,11a,12,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0104] 36) (4S,12aR,E)-11a-클로로-4-(다이메틸아미노)-3,10,12a-트라이하이드옥시-7-((4-(메틸설포닐)페닐)다이아제닐)-1,11,12-트라이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,11a,12,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0105] 37) (4S,12aS)-9-(2-(tert-부틸아미노)아세트아미도)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0106] 38) [4(R,S)-(4aα-5aα, 12aα)]-4-(다이메틸아미노)-7-(1H-테트라졸-1-일)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프타센카복스아마이드;

[0107] 39) [4S-(4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-7-[(4-에톡시카보닐)-1H-트라이아졸-1-일]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프타센카복스아마이드;

[0108] 40) [4S-(4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-7-[(5-에톡시카보닐)-1H-트라이아졸-1-일]-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프타센카복스아마이드;

[0109] 41) [4S-(4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-7-[1H-피롤-1-일-3-카복스알데하이드)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-타프타센카르복스아마이드;

[0110] 42) [4S-(4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-7-(3-((하이드록시아미노)메틸)-1H-피롤-1-일)-1,4,4a,5,5a,6.11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프타센카복스아마이드;

[0111] 43) [4S-(4aα,5aα,12aα)]-7-(3-(시아노피롤-1-일)-4-(다이메틸아미노)-1,4,4a,5,5a,6.11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프타센카복스아마이드;

[0112] 44) [4S-(4aα,5aα,12aα)]-4-(다이메틸아미노)-7-(3-((메톡시아미노)메틸)-1H-피롤-1-일)-1,4,4a,5,5a,6.11,12a-옥타하이드로-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-2-나프타센카복스아마이드;

[0113] 45) 2-((4aS,5aR,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-9-포르밀-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-일)아세트아마이드;

[0114] 46) 2-((4S,4aS,5aR,12aS)-9-아세틸-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드로-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-일)아세트아마이드;

[0115] 47) 2-((4S,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-(모폴린-4-카보닐)-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-일)아세트아마이드;

[0116] 48) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7,9-다이페닐-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0117] 49) 2,2'-((6aS,10S,10aS,11aR)-8-아세틸-10-(다이메틸아미노)-4,6,6a,9-테트라하이드록시-5,7-다이옥소-5,6a,7,10,10a,11,11a,12-옥타하이드로테트라센-1,3-다이일)비스(메틸렌)다이이소인돌린-1,3-다이온;

[0118] 50) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7,9-비스((4-메톡시페닐)에티닐)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0119] 51) N-(((6aS,10S,10aS,11aR)-8-아세틸-3-tert-부틸-10-(다이메틸아미노)-4,6,6a,9-테트라하이드록시-5,7-다이옥소-5,6a,7,10,10a,11,11a,12-옥타하이드로테트라센-1-일)메틸)니코틴아마이드;

[0120] 52) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-페닐-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0121] 53) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-4-에틸-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)니코틴아마이드;

[0122] 54) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노에틸)-4-(다이메틸아미노)-7-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0123] 55) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-4-(2-사이클로헥실에틸)-7-(다이메틸아미노)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)니코틴아마이드;

[0124] 56) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-(3-나이트로페닐)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0125] 57) 2-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-4-(3-나이트로페닐)-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-다이온;

[0126] 58) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-프로필-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0127] 59) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-7-(4-플루오로페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0128] 60) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-4-페닐-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)-2-클로로아세트아마이드;

[0129] 61) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(사이클로헥실에티닐)-4-(다이메틸아미노)-7-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0130] 62) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-(3-나이트로페닐)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0131] 63) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-7-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0132] 64) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-4-(4-플루오로페닐)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)-테트라하이드로퓨란-2-카복스아마이드;

[0133] 65) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-7-헥실-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0134] 66) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-4-(4-플루오로페닐)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)아세트아마이드;

[0135] 67) 2-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-4-펜틸-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-다이온;

[0136] 68) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-7,9-다이에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0137] 69) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-7-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-((4-메톡시페닐)에티닐)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0138] 70) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-4-페닐-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)아세트아마이드;

[0139] 71) (4S,4aS,5aR,12aS)-2,7,9-트라이아세틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0140] 72) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-7,9-다이(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0141] 73) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7,9-다이(프로피-1-닐)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0142] 74) 2-((6aS,10S,10aS,11aR)-8-아세틸-3-tert-부틸-10-(다이메틸아미노)-4,6,6a,9-테트라하이드록시-5,7-다이옥소-5,6a,7,10,10a,11,11a,12-옥타하이드로테트라센-1-일)-2-아미노아세트산;

[0143] 75) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-7-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0144] 76) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-7-(5-((다이메틸아미노)메틸)-2-메톡시페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0145] 77) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0146] 78) 3-((6aS,10S,10aS,11aR)-8-아세틸-10-(다이메틸아미노)-4,6,6a,9-테트라하이드록시-3-아이오도-5,7-다이옥소-5,6a,7,10,10a,11,11a,12-옥타하이드로테트라센-1-일)-4-메톡시벤즈알데하이드;

[0147] 79) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-7-(3-(다이메틸아미노)프로파노일)-

3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0148] 80) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-(퀴놀린-3-일)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0149] 81) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0150] 82) (4S,4aS,5aR,12aS,Z)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-(프로펜-1-닐)-7-프로필-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0151] 83) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-9-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0152] 84) (4S,4aS,5aR,6R,12aS)-2-아세틸-9-(벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-7-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0153] 85) (4S,4aS,5aR,12aS)-2,7-다이아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0154] 86) (4S,4aS,5aR,6R,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-6-메틸-7,9-다이페닐-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0155] 87) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-7-(1-chlorovin일)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0156] 88) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-7-(4-tert-부틸페닐)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0157] 89) 네오펜틸 (5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-4-(아미노메틸)-7-(다이메틸아미노)-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일carbamate;

[0158] 90) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0159] 91) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-(사이클로헥실에티닐)-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0160] 92) (4S,4aS,5aR,12aS,Z)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-(1-(메톡시이미노)에틸)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0161] 93) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-아미노-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0162] 94) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-7-(아미노메틸)-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0163] 95) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-7-(4-(다이메틸아미노)페닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-(나이트로메틸)-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0164] 96) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-아미노-4-(다이메틸아미노)-7-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0165] 97) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-4-(다이메틸아미노)-7-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-아이오도-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0166] 98) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-7-에틸-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0167] 99) N-(((5aR,6aS,7S,10aS)-9-아세틸-7-(다이메틸아미노)-4-에틸-1,8,10a,11-테트라하이드록시-10,12-다이옥소-5,5a,6,6a,7,10,10a,12-옥타하이드로테트라센-2-일)메틸)아세트아마이드;

[0168] 100) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-7-(아미노메틸)-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-9-메틸-

4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;

[0169] 101) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-7-아이오도-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온; 및

[0170] 102) (4S,4aS,5aR,12aS)-2-아세틸-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-7-(3-(다이메틸아미노)프로피-1-닐)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,11(4H,12aH)-다이온;으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종이다.

[0171] 이때, 상기 1-102의 테트라싸이클린 유도체는 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하거나, 미국 특허 "US 8,106,225" 및 "US 4,849,136"에서 공지된 합성법을 참조하여 제조할 수 있다.

[0172] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체의 더욱 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[0173] 1) (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0174] 2) (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0175] 3) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0176] 4) (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0177] 5) (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0178] 6) (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0179] 7) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0180] 8) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0181] 9) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0182] 10) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-7-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0183] 11) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0184] 12) (2Z,4S,4aS,5aR,12aS)-2-[아미노(하이드록시)메틸렌]-4-(다이메틸아미노)-10,11,12a-트라이하이드록시-9-아미노-7-나이트로-4a,5,5a,6-테트라하이드로-4H-테트라센-1,3,12-트라이온;

[0185] 13) 9-아미노-4-(다이메틸아미노)-3,5,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12-데카하이드로테트라센-2-카르복스아마이드;

[0186] 14) (4S,12aS)-9-tert-부틸-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드로-7-나이트로-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0187] 15) (4S,12aS)-9-tert-부틸-4-(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0188] 16) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤

조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0189] 17) (7S)-7-(다이메틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0190] 18) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6-에틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0191] 19) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-6-n-프로필-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0192] 20) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6-부틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0193] 21) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6,6-다이메틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0194] 22) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6-메틸-6-에틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0195] 23) (7S)-7-아미노-1,8,11-트라이하이드록시-6,6-다이에틸-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카복스아마이드;

[0196] 24) (7S)-7-(다이에틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0197] 25) (7S)-7-(다이-n-프로필아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0198] 26) (7S)-7-(다이-n-부틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;

[0199] 27) (7S)-7-(다이-이소프로필아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드; 및

[0200] 28) (7S)-7-(다이-이소부틸아미노)-1,8,11-트라이하이드록시-4-메톡시-10,12-다이옥소-6,6a,7,10,10a,12-헥사하이드로-5aH-벤조[b]티옥산텐-9-카르복사아미이드;로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종이다.

[0201] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체의 더욱 더 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다.

[0202] 1) (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0203] 2) (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0204] 3) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0205] 4) (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온;

[0206] 5) (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드;

[0207] 6) (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온; 또는

[0208] 7) (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온.

[0209] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-다이온산, 벤조산, 클로로벤조산, 메틸벤조산, 다이나이트로 벤조산, β-하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조산, 프탈산, 테레프탈레이트, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 클로로벤젠설폰산, 크실렌설폰산, 페닐아세트산, 페닐프로피온산, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 또는 트라이플루오로아세트산을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 중에서 바람직하게는 염산, 옥살산 또는 트라이플루오로아세트산을 사용할 수 있다.

[0210] 이때, 본 발명에 따른 상기 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0211] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은 염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0212] 본 발명에 따른 상기 바이러스성 질환을 유발하는 바이러스는 피코르나비리데(picornaviridae)의 헤파바이러스(hepavirus)속 바이러스, 헤르페스비리데(Herpesviridae)의 바이러스 또는 파라믹소비리데(paramyxoviridae)의 뉴모바이러스(pneumovirus)속 바이러스인 것이 바람직하다.

[0213] 이때, 상기 피코르나비리데(picornaviridae)의 헤파바이러스(hepavirus)속 바이러스로는 A형 간염 바이러스 등을 들 수 있고, 상기 헤르페스비리데(Herpesviridae)의 바이러스로는 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 등을 들 수 있으며, 상기 파라믹소비리데(paramyxoviridae)의 뉴모바이러스(pneumovirus)속 바이러스로는 호흡기 세포 융합 바이러스 등을 들 수 있다.

[0214] 또한, 본 발명에 따른 상기 바이러스성 질환은 호흡기 세포 융합 바이러스, A형 간염바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 등에 의해 유발되는 질환을 말한다. 상기 바이러스성 질환의 예로는 상기 A형 간염 바이러스에 의해 발병되는 A형 간염; 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 또는 헤르페스 바이러스 3형에 의해 발병되는 단순포진, 대상포진, 구내염 등의 질환; 또는 호흡기 세포 융합 바이러스에 의해 발병되는 크룹, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 질환을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0215] 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 아미노글리코시드(aminoglycoside), 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 포비돈 아이오딘(povidone iodine), 아젤라익산(azelaic acid), 레티노이드(retinoid), 클린다마이신(clindamycin) 및 에리트로마이신(erythromycin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 보조 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0216] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체의 항바이러스 활성을 평가한 결과, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 질환을 유발하는 다양한 바이러스 중 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 선택적으로 항바이러스 활성을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 1의 표 2 참조). 또한, 각각의 상기 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 측정한 결과, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스에 대하여 종래 항균제로서 사용되어 오고 있는 하이그로마이신 B, 노모바이오신 및 제네티신과 대비하여 최소 2.6배에서 최대 34배의 우수한 항바이러스 활성을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 2의 도 1 및 표 3 참조). 또한, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 각각 100 μg/ml에서 81.49±15.19%, 81.49±1.83% 및 84.2±29.4%의 우수한 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 3의 도 2, 도 3, 표 4 및 실험예 6의 도 6, 표 7 참조). 나아가, 배리셀라 조스터 바이러스(헤르페스 바이러스 3형으로 불리기도 함)에 대하여 각각 100 μg/ml에서 본 발명에 따른 제조예 2, 제조예 3, 제조예 7은 각각 111.73 ± 1.01%, 105.21 ± 0.90%, 93.75 ±0.29%의 우수한 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 4의 도 4, 표 5 참조). 또한, 헤르페스 감염동물에서의 항바이러스 활성을 평가한 결과, 본 발명에 따른 제조예 1 및 비교예 7의 경우 헤르페스 바이러스에 항바이러스 활성이 우수한 것으로 나타났다(실험예 5의 도 5, 표 6 참조). 이로부터, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체는 일반적으로 사용되고 있는 항균제들과는 달리 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 선택적으로 우수한 항바이러스 활성을 갖는 것을 알 수 있다.

[0217] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 바이러스성 A형 간염, 단순포진, 대상포진, 구내염, 수두, 크롭, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0218] 본 발명의 테트라싸이클린 유도체는 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

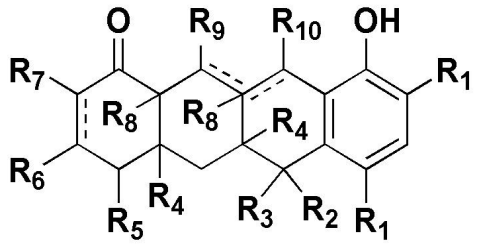
[0219] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면, 정제, 환제, 경/연질 캅셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0220] 상기 화학식 1의 테트라싸이클린 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 테트라싸이클린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0221] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0222] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 외용제를 제공한다:

[0223] [화학식 1]



[0224]

[0225] (상기 화학식 1에 있어서, R_1,R_2,R_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9 및 R_{10}은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0226] 이때, 본 발명에 따른 상기 바이러스성 질환은 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 등에 의해 유발되는 질환을 말한다. 상기 바이러스성 질환의 예로는 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 또는 헤르페스 바이러스 3형에 의해 발병되는 단순포진, 대상포진, 구내염 등의 질환을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0227] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체의 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형에 대한 항바이러스 활성을 측정한 결과, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 호흡기 세포융합 바이러스에 대하여 각각 100 μg/ml에서 81.49±15.19%, 81.49±1.83% 및 84.2±29.4%의 우수한 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 3의 도 2, 도 3 및 표 4).

[0228] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라 헤르페스 심플렉스 바이러스에 대한 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 단순포진, 대상포진, 구내염 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 치료용 외용제로 유용하게 사용될 수 있다.

[0229] 본 발명에 따른 외용제는 유효성분인 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체 이외에 용제 및 기제를 포함할 수 있다. 상기 용제는 외용제의 용제로서 일반적으로 이용되고 있는 것을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 분자량 200-600의 폴리에틸렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 벤질알코올, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 디에틸렌글리콜모노에틸에테르, 프로필렌글리콜, 폴리옥시에틸렌올레일에테르, 폴리옥시에틸렌옥틸페닐에테르, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르, 폴리옥시에틸렌피마자유, 올레산 등을 들 수 있다. 상기 기제는 외용제의 기제로서 일반적으로 이용되고 있는 것, 특히 유지성 기제를 사용할 수 있고, 구체적으로는, 바셀린, 스쿠알란, 파라핀, 유동파라핀, 마이크로 크리스탈린 왁스, 카나우바납, 표백 밀랍 등을 들 수 있다.

[0230] 또한, 본 발명에 따른 외용제는 흡수촉진제, 분리방지제, 물, 착색제, 교미 교취제, 방부제, 항산화제, 안정화제 및/또는 사용감 개선제를 더 포함할 수 있다. 상기 흡수촉진제는 피부에의 유효 성분의 흡수성을 한층 더 개선하는 역할을 수행하며, 분리방지제는 본 발명에 따른 외용제의 배합 성분(특히 용제 및 흡수촉진제)을 분리하는 것을 방지하여 안정성을 유지하는 역할을 수행한다. 본 발명에 따른 상기 흡수촉진제로는 외용제의 흡수촉진제로서 일반적으로 이용되고 있는 것을 사용할 수 있으며, 구체적으로는, 미리 스트산이소프로필, 미리스트산에틸, 미리스트산옥틸도데실, 팔미트산이소프로필, 팔미트산이소스테아릴, 이소스테아르산이소프로필, 스테아르산부틸, 올레산에틸, 올레산데실, 세바신산디이소프로필, 세바신산디에틸, 아디프산디이소프로필, 아디프산디에틸, 프탈산디에틸 등을 들 수 있다. 상기 분리방지제로는 외용제의 분리방지제로서 일반적으로 이용되고 있는 것을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 분자량 1000-50000의 폴리에틸렌글리콜, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 스테아르산, 올레산, 소르비탄모노스테아레이트, 소르비탄모노올레에이트, 소르비탄세스퀴올레에이트, 소르비탄트리올레에이트 및 글리세린지방산에스테르를 들 수 있다. 글리세린지방산에스테르에는, 모노스테아르산글리세린, 이소스테아르산디글리세릴, 폴리리시놀레산헥사글리세릴 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 외용제에 있어서 물은 유효 성분의 분해를 억제하는 역할을 수행하므로 더 포함될 수 있다. 나아가, 상기 착색제로는 예를 들면, 삼이산화철, 황색삼이산화철, 카르민, 카라멜, β-카로틴, 산화티탄, 탈크, 인산리보플라빈나트륨, 황색 알루미늄레이크 등을 들 수 있으며, 상기 교미교취제로는 예를 들면, 코코아말, 박하유, 멘톨, 레몬유, 용뇌, 계피말, 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 말산, 아스파탐, 아

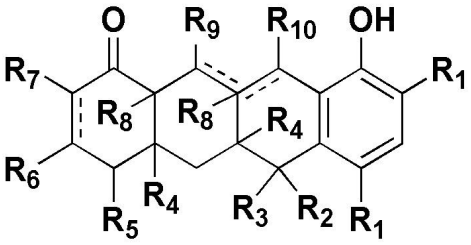
세술팜칼륨 등을 들 수 있다. 또한, 상기 방부제로는 예를 들면, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 벤질알코올, 2-페네틸알코올, 데히드로아세트산, 소르브산 등을 들 수 있고, 상기 항산화제로는 예를 들면, 아황산염, 아스코르브산, 토코페롤 등을 들 수 있으며, 상기 안정화제로는 아스코르브산, 에데트산염, 에리소르브산, 토코페롤 등을 들 수 있고, 사용감 개선제로는 폴리옥시에틸렌경화피마자유 40, 폴리옥시에틸렌경화피마자유 60 등을 들 수 있다.

[0231] 본 발명에 따른 외용제의 배합 성분 배합량은 본 발명의 효과를 손상하지 않는 범위에서 적절하게 설정할 수 있지만, 이하의 범위인 것이 바람직하다(전 제제량에 대한 중량%로 나타냄): 본 발명의 테트라싸이클린 유도체: 0.001-0.5 중량%, 용제: 10-30 중량%, 기제: 40-70 중량%, 흡수촉진제: 5-20 중량%, 분리방지제: 10-25 중량% 및 물: 0.1-5%. 여기서 용제와 흡수촉진제의 합계량은 20-40 중량%인 것이 바람직하다. 또한, 물의 배합량은 0.3-3%인 것이 바람직하고, 0.5-2%인 것이 보다 바람직하다.

[0232] 본 발명에 따른 외용제는 일반적인 외용제의 제조 방법에 따라 제조될 수 있다. 즉, 연고제를 다음과 같이 제조할 수 있다. 먼저, 유효 성분인 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 입체이성질체를 용제에 70℃-80℃의 온도 조건 하에서 가열 용해하여 혼합용액을 제조한다. 한편, 기제에 필요에 따라 흡수촉진제, 분리방지제, 그 밖의 배합 성분을 첨가하여 미리 70℃-80℃로 가열 용해하고, 상기에서 제조된 혼합용액 및 필요에 따라 물을 첨가하여 70℃-80℃로 약 3분간 교반하며, 약 32℃(인간 피부 표면 온도 부근)가 될 때까지 교반하면서 냉각시켜 연고제를 조제한다. 또한, 필요에 따라 미리 용제에 항산화제를 첨가해 두어도 좋다.

[0233] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체, 이의 염 또는 이의 입체이성질체를 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다:

[0234] [화학식 1]

[0235] 

[0236] (상기 화학식 1에 있어서, R_1,R_2,R_3,R_4,R_5,R_6,R_7,R_8,R_9 및 R_{10}은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0237] 본 발명에 따른 상기 바이러스성 질환을 유발하는 바이러스는 피코르나비리데(picornaviridae)의 헤파바이러스(hepavirus)속 바이러스, 헤르페스비리데(Herpesviridae)의 바이러스 또는 파라믹소비리데(paramyxoviridae)의 뉴모바이러스(pneumovirus)속 바이러스인 것이 바람직하다.

[0238] 이때, 상기 피코르나비리데(picornaviridae)의 헤파바이러스(hepavirus)속 바이러스로는 A형 간염 바이러스 등을 들 수 있고, 상기 헤르페스비리데(Herpesviridae)의 바이러스로는 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 등을 들 수 있으며, 상기 파라믹소비리데(paramyxoviridae)의 뉴모바이러스(pneumovirus)속 바이러스로는 호흡기 세포 융합 바이러스 등을 들 수 있다.

[0239] 또한, 본 발명에 따른 상기 바이러스성 질환은 호흡기 세포 융합 바이러스, A형 간염바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형, 헤르페스 바이러스 3형 등에 의해 유발되는 질환을 말한다. 상기 바이러스성 질환의 예로는 상기 A형 간염 바이러스에 의해 발병되는 A형 간염; 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 또는 헤르페스 바이러스 3형에 의해 발병되는 단순포진, 대상포진, 구내염 등의 질환; 또는 호흡기 세포 융합 바이러스에 의해 발병되는 크룹, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 질환을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0240] 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 페니실린(penicillin), 세팔로스포린(cephalosporin), 아미노글리코시

드(aminoglycoside), 벤조일퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 포비돈 아이오딘(povidone iodine), 아젤라익산(azelaic acid), 레티노이드(retinoid), 클린다마이신(clindamycin) 및 에리트로마이신(erythromycin)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 보조 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0241] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체의 항바이러스 활성을 평가한 결과, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 질환을 유발하는 다양한 바이러스 중 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 선택적으로 항바이러스 활성을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 1의 표 2 참조). 또한, 각각의 상기 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 측정한 결과, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스에 대하여 종래 항균제로서 사용되어 오고 있는 하이그로마이신 B, 노모바이오신 및 제네티신과 대비하여 최소 2.6배에서 최대 34배의 우수한 항바이러스 활성을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 2의 도 1 및 표 3 참조). 또한, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 각각 100 μg/ml에서 81.49±15.19%, 81.49±1.83% 및 84.2±29.4%의 우수한 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 3의 도 2, 도 3, 표 4 및 실험예 6의 도 6, 표 7 참조). 나아가, 배리셀라 조스터 바이러스(헤르페스 바이러스 3형으로 불리기도 함)에 대하여 각각 100 μg/ml에서 본 발명에 따른 제조예 2, 제조예 3, 제조예 7은 각각 111.73 ± 1.01%, 105.21 ± 0.90%, 93.75 ±0.29%의 우수한 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다(실험예 4의 도 4, 표 5 참조). 또한, 헤르페스 감염동물에서의 항바이러스 활성을 평가한 결과, 본 발명에 따른 제조예 1 및 비교예 7의 경우 헤르페스 바이러스에 항바이러스 활성이 우수한 것으로 나타났다(실험예 5의 도 5, 표 6 참조). 이로부터, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 테트라싸이클린 유도체는 일반적으로 사용되고 있는 항균제들과는 달리 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대하여 선택적으로 우수한 항바이러스 활성을 갖는 것을 알 수 있다.

[0242] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 우수한 항균활성을 가질 뿐만 아니라 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 및 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 바이러스성 A형 간염, 단순포진, 대상포진, 구내염, 수두, 크롭, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 건강기능성 식품 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0243] 본 발명에 따른 건강기능성 식품 조성물은 바이러스성 A형 간염, 단순포진, 대상포진, 구내염, 수두, 크롭, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 바이러스성 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 상기 테트라싸이클린 유도체를 식품, 음료 등의 건강보조 식품에 첨가할 수 있다.

[0244] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품, 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.

[0245] 본 발명의 테트라싸이클린 유도체는 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0246] 본 발명의 건강 기능성 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 상기 화합물을 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어, 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 g당 일반적으로 약 1 g 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 g 내지 12 g이다.

[0247] 상기 외에 본 발명의 테트라싸이클린 유도체는 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 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. 그 밖에 본 발명의 테트라싸이클린 유도체는 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[0248] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 테트라싸이클린 유도체를 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0249] 이하, 본 발명을 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[0250] 단, 하기 실험예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0251] **<제조예 1> 테트라싸이클린 유도체의 준비 1**

[0252] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,12,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,11-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드를 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0253] **<제조예 2> 테트라싸이클린 유도체의 준비 2**

[0254] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,4aS,5aS,12aS)-4,7-비스(다이메틸아미노)-3,10,12,12a-테트라하이드록시-1,11-다이옥소-1,2,3,4,4a,5,5a,6,11,12a-데카하이드로테트라센-2-카복스아마이드를 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0255] **<제조예 3> 테트라싸이클린 유도체의 준비 3**

[0256] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0257] **<제조예 4> 테트라싸이클린 유도체의 준비 4**

[0258] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,4aR,5S,5aR,12aS,Z)-2-(아미노(하이드록시)메틸렌)-7-클로로-4-(다이메틸아미노)-5,10,11,12a-테트라하이드록시-6-메틸렌-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0259] **<제조예 5> 테트라싸이클린 유도체의 준비 5**

[0260] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(다이메틸아미노)-3,6,10,11,12a-펜타하이드록시-6-메틸-1,12-다이옥소-1,4,4a,5,5a,6,12,12a-옥타하이드로테트라센-2-카복스아마이드를 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0261] **<제조예 6> 테트라싸이클린 유도체의 준비 6**

[0262] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-5,10-11-12a-테트라하이드록시-2-(1-하이드록시에틸리덴)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0263] **<제조예 7> 테트라싸이클린 유도체의 준비 7**

[0264] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체인 (4S,4aS,5aS,6S,12aS,Z)-4-(다이메틸아미노)-6,10,11,12a-테트라하이드록시-2-(하이드록시(피롤리딘-1-일메틸아미노)메틸렌)-6-메틸-4a,5,5a,6-테트라하이드로테트라센-1,3,12(2H,4H,12aH)-트라이온을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0265] **<제조예 8-102> 테트라싸이클린 유도체의 준비 8-102**

[0266] 본 발명에 따른 화합물 8-102는 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하거나, 미국 특허 "US 8,106,225" 및 "US 4,849,136"에서 공지된 합성법을 참조하여 제조할 수 있다.

[0267] **<비교예 1> 대조 항균제의 준비 1**

[0268] 종래에 항균제로 잘 알려진 하이그로마이신 B(hygromycin B)를 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0269] **<비교예 2> 대조 항균제의 준비 2**

[0270] 종래에 항균제로 잘 알려진 노보바이오신(novobiocin)을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0271] **<비교예 3> 대조 항균제의 준비 3**

[0272] 종래에 항균제로 잘 알려진 제네티신(geneticin)을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0273] **<비교예 4> 대조 항균제의 준비 4**

[0274] 종래에 항균제로 잘 알려진 에리스로마이신(erythromycin)을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0275] **<비교예 5> 대조 항균제의 준비 5**

[0276] 종래에 항균제로 잘 알려진 앰피실린(amphicilin)을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0277] **<비교예 6> 대조 항균제의 준비 6**

[0278] 종래에 항균제로 잘 알려진 스트렙토마이신(streptomycin)을 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0279] **<비교예 7> 대조 바이러스의 준비 1**

[0280] 종래에 헤르페스바이러스 감염치료제로 잘 알려진 아시클로비르(Aciclovir)를 시그마(Sigma)사로부터 구입하여 준비하였다.

[0281] **<비교예 8> 대조 바이러스의 준비 2**

[0282] 종래에 헤르페스바이러스 감염치료제로 잘 알려진 팜시크로비르(Famciclovir)를 시그마(Sigma)사 로부터 구입하여 준비하였다.

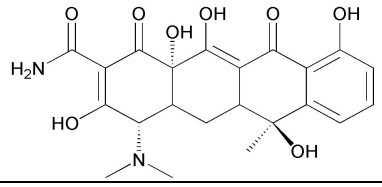
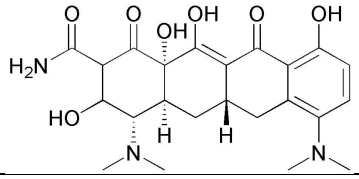
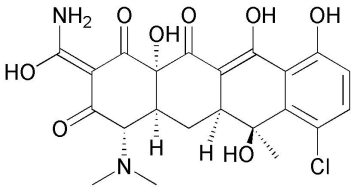
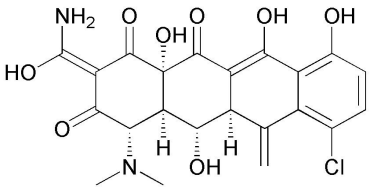
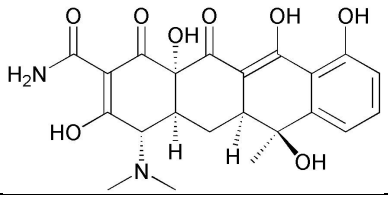
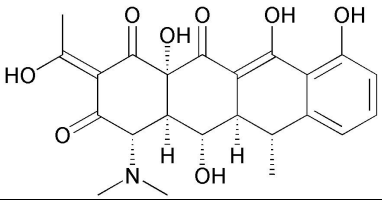
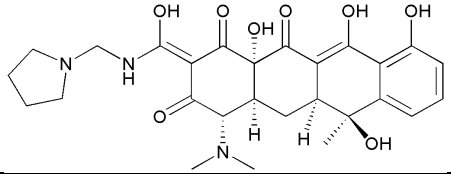
[0283] **<비교예 9> 대조 바이러스의 준비 3**

[0284] 종래에 헤르페스바이러스 감염치료제로 잘 알려진 펜시크로비르(Penncic lovir)를 시그마(Sigma)사 로부터 구입하여 준비하였다.

[0285] 하기 표 1에 제조예 1-7에서 제조한 화합물의 화학구조식을 정리하여 나타내었다.

표 1

[0286]

제조예	화학구조식
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

[0287] **<실험예 1> 테트라싸이클린 유도체의 바이러스 종에 따른 항바이러스 활성 평가**

[0288] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 바이러스 종에 따른 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0289] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 바이러스 종에 따른 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 상기 제조예 1, 비교예 3 및 비교예 7의 화합물의 감기를 유발하는 라이노바이러스 2형 및 3형(RhinoV-2 및 -3), 수족구병 바이러스의 일종인 엔테로바이러스 71형(EV71), 돼지 유행성 설사병 바이러스(porcine epidemic diarrhea virus), A형 간염 바이러스(HAV), 인플루엔자 바이러스(Inf A(A/PR)) 헤르페스 심플렉스 1형(HSV) 및 호흡기 세포융합 바이러스(RSA A2)에 대한 항바이러스 활성을 측정하였다.

[0290] 먼저, 본 실험을 위하여 라이노바이러스 2형 및 3형(RhinoV-2 및 -3), 장 바이러스의 일종인 엔테로바이러스 71형, 돼지 유행성 설사병 바이러스, A형 간염 바이러스, 인플루엔자 바이러스(Inf A(A/PR)) 헤르페스 심플렉스 1형 바이러스(HSV-1),헤르페스 심플렉스 2형 바이러스(HSV-2), 배리셀라 조스터 바이러스 (VZV) 및 호흡기 세포융합 바이러스(RSV A2)는 미국세포주은행(ATCC)으로부터 각각 구입하여, 바이러스 활성을 배양 측정한 후, -70℃에 보관하여 사용하였다.

[0291] 다음으로, HeLa, Vero, Frh4k, MDCK 및 Hep2 세포를 각각의 96-웰 플레이트에 배양하고, HeLa 세포에는 라이노바이러스 2형 및 3형(RhinoV-2 및 -3); Vero 세포에는 엔테로바이러스 71형, 돼지 유행성 설사병 바이러스 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형; Frhk4 세포에는 A형 간염 바이러스; MDCK 세포에는 인플루엔자 바이러스; 및 Hep2 세포에는 호흡기 세포융합 바이러스를 100TCID50의 투여량으로 감염시킨 후에 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체, 종래 세균, 곰팡이, 효모 등의 미생물에 대한 항균제로 사용되고 있는 비교예 1 및 비교예 3의 개별 화합물을 최종농도가 0.1-100 μg/ml가 되도록 각 바이러스당 3개의 웰에 투여하였다. 투여하고 2일 후에 각 바이러스 감염으로 인한 각 웰의 세포병리 효과(cytopathic effect)를 측정하여 아래와 같이 바이러스 증식 억제능을 산출하였다. 각 웰은 바이러스 무처리군(A), 각 약제 처리군(B), 바이러스 처리군(C), 바이러스 및 약제 처리군(D)으로 표기하였으며, 각 약제 투여군의 세포생존율(%)을 하기 수학식 1을 이용하여 도출하였다. 또한, 각 약제 투여군의 바이러스 증식 억제능(%)은 하기 수학식 2로 계산하였다. 상기 실험을 동일한 조건으로 3회 반복 수행하여 평균값 및 표준편차를 얻었으며, 테트라싸이클린의 100 μg/ml 농도에서 수학식 2의 공식에 의거하여 각 바이러스에 대한 항바이러스능 값을 산출하고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

수학식 1

[0292] $$\text{세포 생존율 (\%)} = A / B \times 100$$

수학식 2

[0293] $$\text{바이러스 증식 억제능 (\%)} = (D - C) / (B - C) \times 100$$

표 2

[0294]

바이러스 증식 억제능(%)	제조예 1	비교예 3	비교예 7
라이노바이러스 2형	27.36	12.76	36.241
라이노바이러스 3형	14.49	41.49	0.75
엔테로바이러스 71형	-19.18	20.03	13.49
A형 간염 바이러스	55.77	29.79	-5.83
돼지 유행성 설사병 바이러스	-2.38	-8.77	-7.07
인플루엔자 바이러스	4.33	-1.70	-5.97
헤르페스 심플렉스 1형	84.23	0.14	12.71
호흡기 세포융합 바이러스	70.74	-8.27	94.91

[0295] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 1형 및 호흡기 세포융합 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 제조 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스에 대하여 55.77%, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형에 대하여 84.23% 및 호흡기 세포융합 바이러스에 대하여 70.74%의 바이러스 억제률을 갖는 것으로 나타났다. 반면, 비교

예 3 화합물의 경우, 전반적으로 현저히 낮은 항바이러스 효과를 나타내었으며, 호흡기 세포융합 바이러스에 대한 치료제로서 종래에 사용되고 있는 비교예 7 화합물의 경우, 호흡기 세포융합 바이러스에 대해서만 94.91%의 바이러스 억제률을 나타낼 뿐 나머지 바이러스에 대한 바이러스 억제률은 현저히 낮은 것으로 확인되었다.

[0296] 이로부터, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스, 헤르페스 심플렉스 1형 및 호흡기 세포융합 바이러스에 대하여 선택적으로 항바이러스 효과가 우수하다는 것을 알 수 있다.

[0297] **<실험예 2> 테트라싸이클린 유도체의 A형 간염 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가**

[0298] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 A형 간염 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0299] 먼저, 본 실험을 위하여 A형 간염 바이러스는 미국세포주은행(ATCC)으로부터 구입하여, 바이러스 활성을 배양 측정한 후, -70℃에 보관하여 사용하였다. 또한, A형 간염 바이러스의 활성 측정에 사용한 Hep-2 및 Frhk 4 세포를 미국세포주은행(ATCC)으로부터 각각 구입하였다.

[0300] 테트라싸이클린의 A형 간염 바이러스에 대한 증식 저해 효과를 측정하기 위하여, Frhk4 세포를 96-웰 플레이트에 배양하고 A형 간염 바이러스를 TCID50의 투여량으로 감염시킨 후에 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체 및 종래, 세균, 곰팡이, 효모 등의 미생물에 대한 항균제로 사용되고 있는 비교예 1 내지 비교예 3의 개별 화합물을 최종농도가 0.1-100 ㎍/ml가 되도록 각각 3개의 웰에 투여하였다. 투여하고 7일 후에 A형 간염 바이러스 감염으로 인한 각 웰의 세포병리효과(cytopathic effect)를 측정하여 아래와 같이 측정하였다. 이때, 상기 측정은 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 그 결과를 도 1 및 표 3에 나타내었다.

표 3

[0301]

	IC_{50}(㎍/ml)	CC_{50}(㎍/ml)	SI(CC_{50}/IC_{50})
제조예 1	88.2±1.51	111	1.26
비교예 1	-	>500	-
비교예 2	-	117.2	-
비교예 3	-	530.0	-

[0302] 상기 표 3 및 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 종래에 테트라싸이클린 유도체와 동일한 항균용도로 사용되어 오던 비교예 1 내지 비교예 3의 하이그로마이신 B, 노보바이오신 및 제네티신을 처리한 경우, 이들의 IC_{50}값은 0.1 내지 100 ㎍/ml의 시험농도 범위에서 바이러스 증식 억제능이 50%에 미치지 않아 측정이 불가할 뿐만 아니라, 항바이러스능에 있어서 상기 항균제들은 0.1 내지 100 ㎍/ml의 시험농도 범위에서 각각 4.18±1.55%, 31.5±1.33% 및 9.32±2.05%의 현저히 낮은 최대 바이러스 증식억제 효율을 갖는 것을 알 수 있다. 반면, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스에 대한 50% 증식 억제농도(IC_{50})가 88.2±1.51 ㎍/ml으로 우수한 항바이러스 활성을 나타내는 것을 알 수 있다. 또한, 항바이러스능에 있어서 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 A형 간염 바이러스에 대하여 100 ㎍/ml의 농도에서 55.8±0.91%로 상기 항균제들과 대비하여 항바이러스 활성이 최소 2.6배에서 최대 34배로 우수한 것을 알 수 있다. 나아가, 세포독성에 있어서 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 항바이러스 유효량보다 높은 농도에서 세포독성이 있는 것으로 확인되었다.

[0303] 이로부터, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제들과는 달리 A형 간염 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있으며, 항바이러스 유효량 범위에서 세포독성이 현저히 낮아 인체에 안전한 것을 알 수 있다.

[0304] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 입체이성질체는 A형 간염 바이러스에 항바이러스 활성이 우수하고, 인체에 안전하므로 바이러스성 A형 간염의 예방 또는 치료용 약

학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0305] **<실험예 3> 테트라싸이클린 유도체의 헤르페스 심플렉스 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가**

[0306] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 헤르페스 심플렉스 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0307] 먼저, 본 실험을 위하여 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 각각을 미국세포주은행(ATCC)으로부터 구입하여 바이러스 활성을 배양 측정한 후, -70℃에 보관하여 사용하였다. 이때, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형의 활성 측정에 사용한 Vero 세포도 역시 미국세포주은행(ATCC)으로부터 각각 구입하여 사용하였다.

[0308] 헤르페스 심플렉스 바이러스에 대한 테트라싸이클린 유도체들의 증식 저해 효과를 측정하기 위하여, 본 발명자들은 Vero세포를 96-웰 플레이트에 배양한 후에 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 또는 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형이 포함된 용액을 TCID50의 투여량으로 각각 감염시킨 후에 제조예 1 내지 제조예 7에서 제조된 테트라싸이클린 유도체, 비교예 1, 비교예 2 및 비교예 4 내지 비교예 6의 개별 화합물을 최종농도가 0.1-100 μg/ml가 되도록 제조하고, 이를 각각 3개의 웰에 투여하였다. 투여하고 2일이 경과되면, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 또는 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 감염으로 인한 각 웰의 세포병리효과 (cytopathic effect) 수를 측정하였다. 이때, 상기 측정은 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 100 μg/ml 농도에서의 결과를 도 2, 도 3 및 표 4에 나타내었다.

표 4

[0309]

100 μg/ml 농도	헤르페스 심플렉스 바이러스 1형	헤르페스 심플렉스 바이러스 2형
제조예 1	70.74±1.83%	43.57±1.83%
제조예 2	81.49±15.19%	66.48±5.48%
제조예 3	54.94±21.28%	47.65±3.96%
제조예 4	55.19±12.71%	34.21±2.83%
제조예 5	41.27±19.08%	27.04±5.15%
제조예 6	26.10±18.17%	-16.05±19.44%
제조예 7	49.97±48.89%	14.22±9.36%
비교예 1	39.80±4.76%	62.14±33.18%
비교예 2	21.95±24.71%	84.71±0.00%
비교예 4	-8.83±8.03%	-0.22±0.04%
비교예 5	0.36±14.79%	0.29±0.76%
비교예 6	16.08±10.07%	-0.10±0.13%

[0310] 도 2, 도 3 및 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 농도가 100 μg/ml인 경우 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형 각각에 대하여 약 50% 이상의 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다. 특히, 제조예 1 및 제조예 2에서 제조된 테트라싸이클린 유도체의 경우 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형에 대하여 70% 이상, 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형에 대하여 약 50% 이상의 우수한 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 나타났다. 반면, 종래 항균제로서 테트라싸이클린 유도체와 동일하게 사용되고 있는 비교예 1, 비교예 2 및 비교예 4 내지 비교예 6의 화합물의 경우, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1형 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 2형에 대한 바이러스 증식 억제능은 0.1 내지 100 μg/ml에서 50% 미만으로 바이러스 증식 억제능이 현저히 떨어지는 것을 알 수 있다. 이로부터, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제들과는 달리 헤르페스 심플렉스 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다.

[0311] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 입체이성질체는 헤르페스 바이러스에 항바이러스 활성이 우수하므로 단순포진, 대상포진, 구내염 등의 헤르페스 바이러스 관련 질환

의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0312] **<실험예 4> 테트라싸이클린 유도체의 배리셀라 조스터 바이러스(varicella zoster virus)에 대한 항바이러스 활성 평가**

[0313] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 배리셀라 조스터 바이러스(헤르페스 바이러스 3형으로 불리기도 함)에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0314] 헤르페스 바이러스의 또 다른 종인 배리셀라 조스터 바이러스(varicella zoster virus)에 대한 테트라싸이틀린과 이의 유도체, 그리고 헤르페스바이러스 감염증에 현재 치료제로 사용하는 의약의 바이러스 증식저해 효과를 비교하기 위하여, Vero세포를 96-웰 플레이트에 배양하고 배리셀라 조스터 바이러스를 100TCID50의 투여량으로 감염시킨 후에 제조예 2, 3, 7의 테트라싸이클린 유도체 및 종래, 세균, 곰팡이, 효모 등의 미생물에 대한 항균제로 사용되고 있는 비교예 7 내지 비교예 9의 화합물을 최종농도가 0.1-100 μg/ml가 되도록 각각 6개의 웰에 투여하였다. 투여하고 6일 후에 배리셀라 조스터 바이러스 감염으로 인한 각 웰의 세포병리효과(cytopathic effect)를 측정하여 아래와 같이 측정하였다. 각 웰은 바이러스 무처리군(A), 각 약제 처리군(B), 바이러스 처리군(C), 바이러스 및 약제 처리군(D)으로 표기하였으며, 각 약제 투여군의 세포생존율(%)을 상기 수학식 1을 이용하여 도출하였다. 또한, 각 약제 투여군의 바이러스 증식 억제능(%)은 상기 수학식 2로 계산하였다. 상기 실험을 동일한 조건으로 3회 반복수행하여 평균값 및 표준편차를 얻었으며, 테트라싸이클린의 100 μg/ml 농도에서 수학식 2의 공식에 의거하여 헤르페스바이러스에 대한 항바이러스능 값을 산출하였다.

[0315] 배리셀라 조스터 바이러스에 대한 테트라싸이틀린과 이의 유도체, 그리고 헤르페스바이러스 감염증에 현재 치료제로 사용하는 의약의 항바이러스능 결과를 표 5 및 도 4에 나타내었다.

표 5

[0316]

100 μg/ml 농도	배리셀라 조스터 바이러스
제조예 2	111.73 ± 1.01%
제조예 3	105.21 ± 0.90%
제조예 7	93.75 ±0.29%
비교예 7	-75.93 ±16.54%
비교예 8	-44.97 ± 7.40%
비교예 9	-86.31 ± 34.44%

[0317] 도 4 및 상기 표 5에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 배리셀라 조스터 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 농도가 100 μg/ml인 경우 배리셀라 조스터 바이러스에 대하여 약 90% 이상의 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되었다. 특히, 제조예 2 및 제조예 3에서 제조된 테트라싸이클린 유도체의 경우 배리셀라 조스터 바이러스에 대하여 약 100% 이상의 바이러스 증식 억제능을 갖는 것으로 확인되며, 종래 항균제로서 테트라싸이클린 유도체와 동일하게 사용되고 있는 비교예 7 내지 비교예 9의 경우, 배리셀라 조스터 바이러스 증식 억제능이 0.1 내지 100 μg/ml에서 없는 것으로 나타났다.

[0318] 이로부터, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제들과는 달리 배리셀라 조스터 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다.

[0319] **<실험예 5> 테트라싸이클린 유도체의 헤르페스 감염동물에서의 항바이러스 활성 평가**

[0320] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 동물에서의 헤르페스 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0321] 먼저, 본 실험을 위하여 생후 3주령의 알비노 근교계 마우스의 일종인 BALB(Bagg's Albino)/C 생쥐 뒷다리의 한쪽 발바닥에 헤르페스 심플렉스 1 형 바이러스를 10000TCID50의 투여량으로 감염시킨 다음, 제조예 1과 비교예 7의 화합물 100㎍을 매일 구강 투여하고 생쥐의 체중과 뒷다리의 움직임을 비교측정하였다. 비감염군은 바이러스를 감염시키지 않은 군이며 감염군은 헤르페스 심플렉스 1형 바이러스를 감염시킨 군이고 제조예 1은 헤르페스 심플렉스 1형 바이러스를 감염시키고 제조예 1을 투여한 군이며, 비교예 7은 헤르페스 심플렉스 1형 바이러스를 감염시키고 제조예 1을 투여한 군이다. 각 군은 생쥐 5마리씩 실험한 결과이다. 이 결과를 하기 표 6 및 도 5에 나타내었다.

표 6

[0322]

시험군 (5마리)	뒷다리 움직임 분석
비감염군	0
감염군	10
제조예 1 투여군	8
비교예 7 투여군	4

[0323] 상기 표 6에서 뒷다리 움직임 분석의 결과는,

[0324] 뒷다리를 모두 움직이면 0;

[0325] 한쪽 다리만 움직이면 1;

[0326] 양다리를 모두 움직이지 못하면 2;로 평가하여 각 군 5마리의 수치를 합한 결과를 나타낸다.

[0327] 도 5에 나타난 바와 같이, 헤르페스 심플렉스 1형 바이러스를 감염시킨 감염군에 비해 제조예 1 투여군과 비교예 7 투여군의 체중저하(g)가 감소하여 나타나는 것으로 확인되었다.

[0328] 또한, 상기 표 6에 나타난 바와 같이, 헤르페스 심플렉스 1형 바이러스를 감염시킨 감염군에 해당하는 5마리의 생쥐는 모두 뒷다리를 움직이지 못하는 것으로 나타난 반면, 본 발명에 따른 제조예 1 및 비교예 7 투여군에 해당하는 생쥐는 어느 정도 뒷다리를 움직이는 것으로 나타났다.

[0329] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 광학이성질체는 헤르페스 바이러스에 항바이러스 활성이 우수하므로 단순포진, 대상포진, 구내염, 수두 등의 헤르페스 바이러스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0330] **<실험예 6> 테트라싸이클린 유도체의 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 항바이러스 활성 평가**

[0331] 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체의 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0332] 먼저, 본 실험을 위하여 호흡기 세포 융합 바이러스는 미국세포주은행(ATCC)으로부터 구입하여, 바이러스 활성을 배양 측정한 후, -70℃에 보관하여 사용하였다. 또한, 호흡기 세포 융합 바이러스의 활성 측정에 사용한 Hep-2, Frhk 4 및 Vero 세포도 역시 미국세포주은행(ATCC)으로부터 각각 구입하였다.

[0333] 다음으로, Hep-2 세포에 호흡기 세포 융합 바이러스를 감염시킨 다음, 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체 및 비교예 1 내지 비교예 3의 개별 화합물을 농도별로 투여하여 호흡기 세포 융합 바이러스의 세포병리 억제 효과를 비교 측정하였다. 96-웰 플레이트에 Hep-2 세포를 배양한 후에 호흡기 세포 융합 바이러스를 TCID50의 조건으로 각 웰에 바이러스를 접종하고 테트라싸이클린, 하이그로마이신 B, 노보바이오신 및 제네티신을 최종농도가 0.1-100 ㎍/ml가 되도록 각각 3개의 웰에 투여하였다. 투여하고 2일이 경과되면, 호흡기 세포 융합 바이러스 감염으로 인한 각 웰의 바이러스증식효과(cytopathic effect)를 측정하였다. 이때, 상기 측정은 상기 실험예 1과 동

일한 방법으로 수행하였으며, 그 결과를 도 6 및 표 7에 나타내었다.

표 7

[0334]

	IC_{50}(μg/ml)	CC_{50}(μg/ml)	SI(CC_{50}/IC_{50})
제조예 1	64.6±30.10	>500	7.74
비교예 1	-	>500	-
비교예 2	-	>500	-
비교예 3	-	>500	-

[0335] 상기 표 7 및 도 6에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 제조예 1의 테트라싸이클린 유도체는 100 μg/ml에서 84.2±29.4%의 바이러스 증식 억제능을 나타내는 것으로 확인되었으며, IC_{50}값은 64.6±3.01로서 적은 양으로도 항바이러스 활성이 유효한 것을 알 수 있다. 또한, Hep-2 세포수에 변화가 없는 것을 통하여 세포독성이 매우 낮음을 알 수 있다. 반면, 종래에 항균제로서 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체와 함께 사용되어 오고 있는 비교예 1 내지 비교예 3의 하이그로마이신 B, 노보바이오신 및 제네티신의 경우, 0.1 내지 100 μg/ml에서 각각 4.18±1.55%, 31.5±1.33% 및 9.32±2.05%의 바이러스 증식 억제능을 보이는 것으로 나타났으며, 0.1 내지 100 μg/ml의 농도범위에서 이들의 IC_{50}값은 바이러스 증식 억제능이 50%에 미치지 못하여 측정이 불가하였다. 이로부터, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체는 종래 일반적으로 사용되고 있는 항균제들과는 달리 호흡기 세포 융합 바이러스에 대한 항바이러스 활성이 우수하다는 것을 알 수 있다.

[0336] 따라서, 본 발명에 따른 테트라싸이클린 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 입체이성질체는 헤르페스 심플렉스 바이러스에 항바이러스 활성이 우수하므로 크롭, 모세기관지염, 기관지염, 폐렴 등의 호흡기 세포 융합 바이러스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0337] 한편, 본 발명에 따른 상기 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[0338] **<제제예 1> 약학적 제제의 제조**

[0339] 1. 산제의 제조

[0340] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 2 g

[0341] 유당 1 g

[0342] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0343] 2. 정제의 제조

[0344] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0345] 옥수수전분 100 mg

[0346] 유당 100 mg

[0347] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0348] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0349] 3. 캡슐제의 제조

[0350] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0351] 옥수수전분 100 mg

[0352] 유당 100 mg

[0353] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0354] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0355] 4. 환의 제조

[0356] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 1 g

[0357] 유당 1.5 g

[0358] 글리세린 1 g

[0359] 자일리톨 0.5 g

[0360] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.

[0361] 5. 과립의 제조

[0362] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 150 mg

[0363] 대두추출물 50 mg

[0364] 포도당 200 mg

[0365] 전분 600 mg

[0366] 상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 μl을 첨가하여 섭씨 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충진하였다.

[0367] 6. 외용 연고제의 제조

[0368] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 0.1 g

[0369] 조성 (a):

[0370] 아데노실 코발라민 0.07 g;

[0371] 조성 (b):

[0372] 스테아르산 1 g

[0373] 모노스테아르산 10 g

[0374] 모노스테아르산폴리옥시에틸렌글리콜 4 g

[0375] 폴리옥시에틸렌세토스테아릴 에테르(20 ethylene oxide) 1.5 g

[0376] 폴리옥시에틸렌세토스테아릴에테르(12 ethylene oxide) 1.2 g

[0377] 세타놀 3 g

[0378] 유동파라핀 10 g;

[0379] 조성 (c):

[0380] 1,3-부틸렌글리콜 10 g

[0381] 글리세린 6 g

[0382] 정제수 (100 g 기준 잔량).

[0383] 먼저, 유상(Oil Phase) 원료(조성 (b))를 정확히 칭량하여 유상보조 탱크에 넣고 75℃로 가열 용해하였다. 수상(Water Phase)의 원료(조성 (c))를 칭량하여 유화탱크에 주입한 후 75℃로 가열 용해한 후, 이어서 조성 (a)를 첨가하였다. 유화탱크에 유상원료를 진공감압 하에 주입한 후 유화기(Homogenizer) 3500 rpm, 페달믹서(Pedal Mixer) 100 rpm으로 교반하면서 약 25℃의 온도로 냉각하여 작업종료하고 숙성시켜 외용 연고를 제조하였다.

[0384] 한편, 본 발명의 화합물들은 목적에 따라 여러 형태로 건강기능성 식품의 제조가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 건강기능성 식품의 제조예를 예시한다.

[0385] **<제제예 2> 유제품(dairy products)의 제조**

[0386] 본 발명의 건강기능성 식품 조성물 0.01-1 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0387] **<제제예 3> 선식의 제조**

[0388] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 쪄서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 본 발명의 건강기능성 식품 조성물을 진공 농축기에서 감압농축하고 건조분말을 얻었다.

[0389] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 건조분말을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.

[0390] 곡물류(현미 34 중량부, 율무 19 중량부, 보리 20 중량부),

[0391] 종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),

[0392] 테트라싸이클린 유도체 (2 중량부),

[0393] 영지(1.5 중량부), 및

[0394] 지황(1.5 중량부).

[0395] **<제제예 4> 건강기능성 식품의 제조**

[0396]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0397]	비타민 혼합물	적량
[0398]	비타민 A 아세테이트	70 μg
[0399]	비타민 E	1.0 mg
[0400]	비타민 B1	0.13 mg
[0401]	비타민 B2	0.15 mg
[0402]	비타민 B6	0.5 mg
[0403]	비타민 B12	0.2 μg
[0404]	비타민 C	10 mg
[0405]	비오틴	10 μg
[0406]	니코틴산아미드	1.7 mg

[0407]	엽산	50 μg
[0408]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0409]	무기질 혼합물	적량
[0410]	황산제1철	1.75 mg
[0411]	산화아연	0.82 mg
[0412]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0413]	제1인산칼륨	15 mg
[0414]	제2인산칼슘	55 mg
[0415]	구연산칼륨	90 mg
[0416]	탄산칼슘	100 mg
[0417]	염화마그네슘	24.8 mg

[0418] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능성 식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능성 식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능성 식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0419] **<제제예 5> 건강기능 음료의 제조**

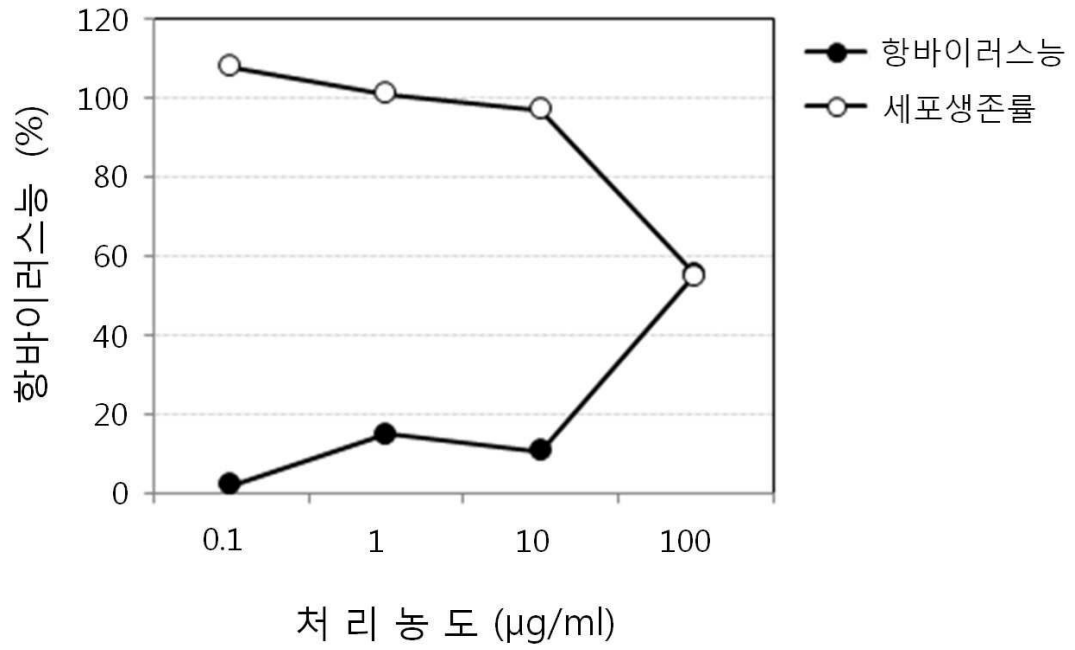
[0420]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0421]	구연산	100 mg
[0422]	올리고당	100 mg
[0423]	매실농축액	2 mg
[0424]	타우린	100 mg
[0425]	정제수를 가하여 전체	500 mL

[0426] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

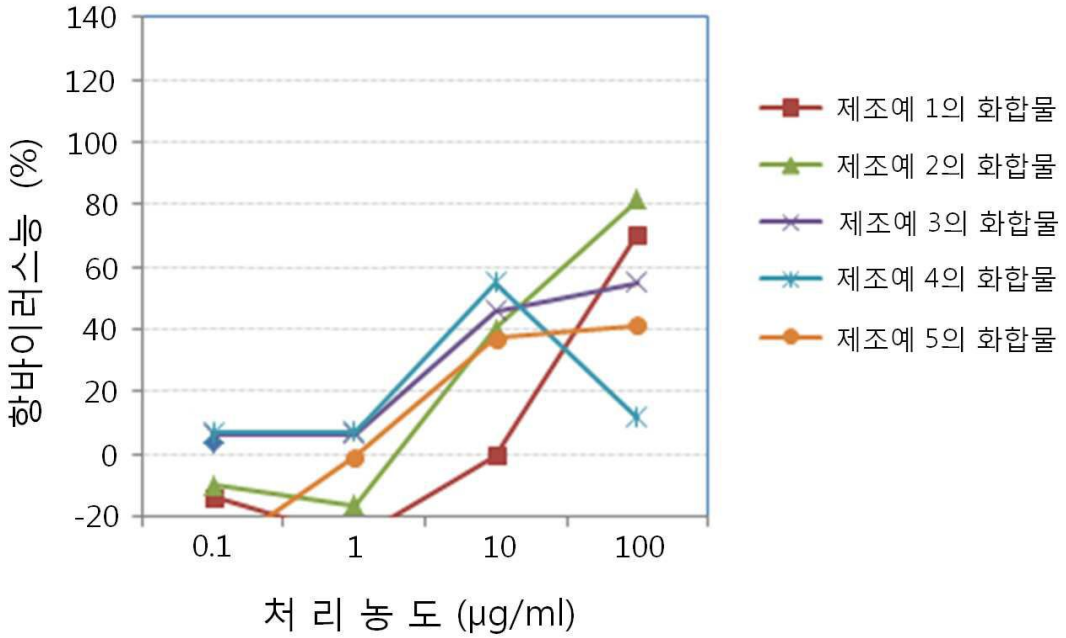
[0427] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

도면

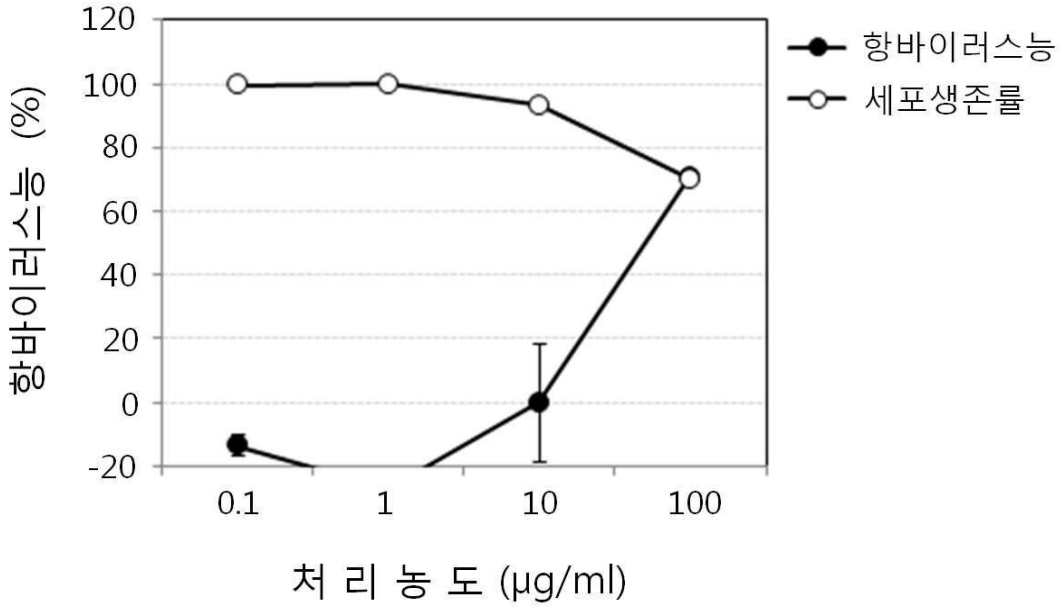
도면1


120
100
80
60
40
20
0
항바이러스능 (%)
0.1
1
10
100
처 리 농 도 (μg/ml)
항바이러스능
세포생존률

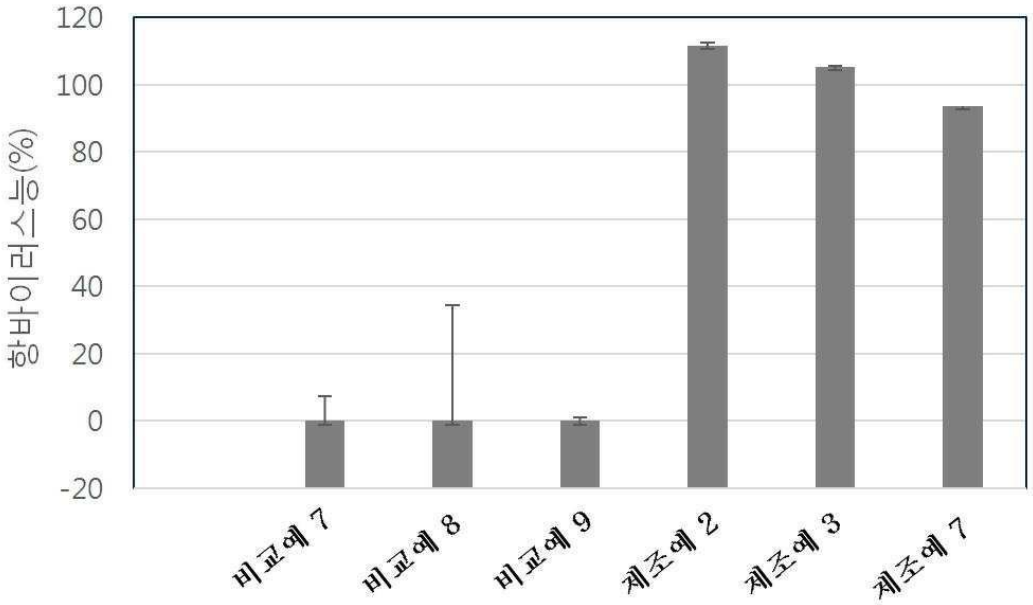
도면2


140
120
100
80
60
40
20
0
-20
항바이러스능 (%)
0.1
1
10
100
처 리 농 도 (μg/ml)
제조예 1의 화합물
제조예 2의 화합물
제조예 3의 화합물
제조예 4의 화합물
제조예 5의 화합물

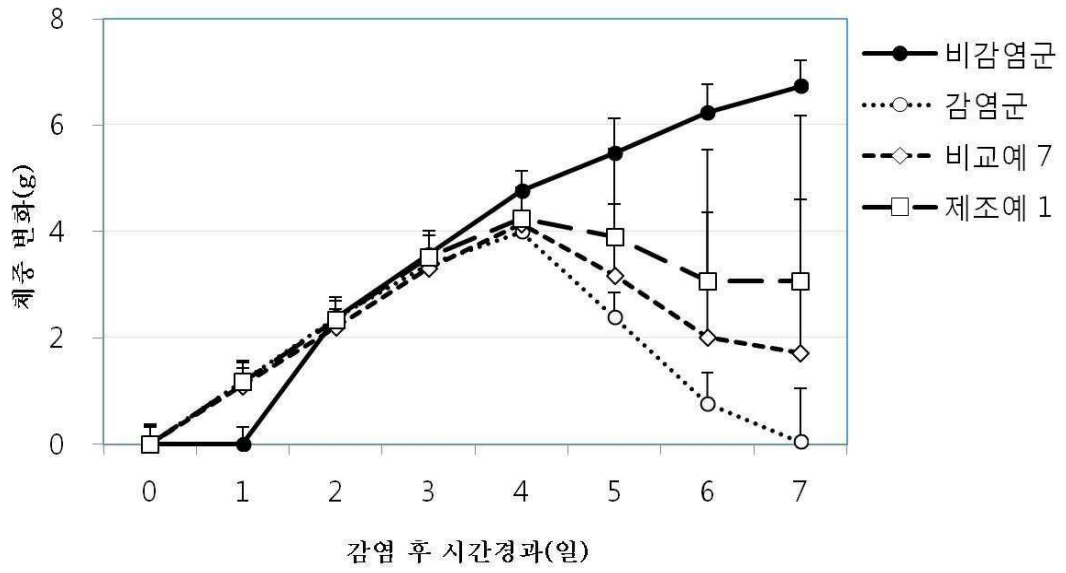
도면3


120
100
80
60
40
20
0
-20
항바이러스능 (%)
0.1
1
10
100
처 리 농 도 (μg/ml)
항바이러스능
세포생존률

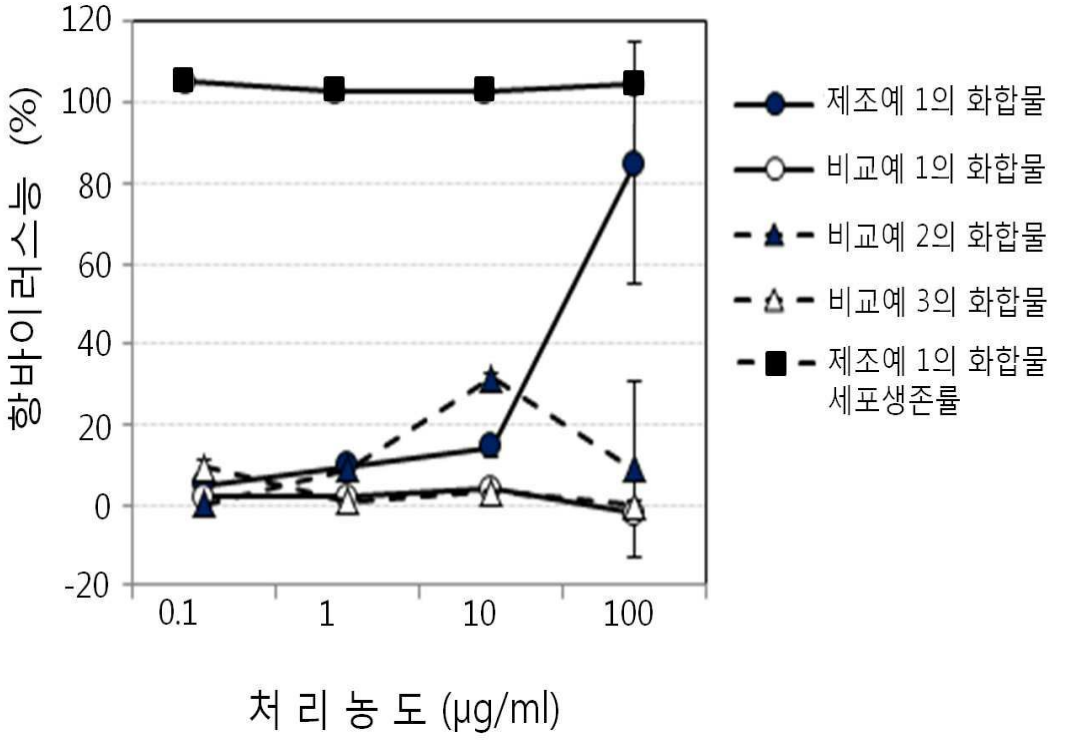
도면4


120
100
80
60
40
20
0
-20
항바이러스능(%)
비교예 7
비교예 8
비교예 9
제조예 2
제조예 3
제조예 7

도면5


8
6
4
2
0
체중 변화(g)
0
1
2
3
4
5
6
7
감염 후 시간경과(일)
비감염군
감염군
비교예 7
제조예 1

도면6


120
100
80
60
40
20
0
-20
항바이러스능 (%)
0.1
1
10
100
처 리 농 도 (μg/ml)
제조예 1의 화합물
비교예 1의 화합물
비교예 2의 화합물
비교예 3의 화합물
제조예 1의 화합물
세포생존률