



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월31일
 (11) 등록번호 10-1913789
 (24) 등록일자 2018년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/136 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61K 31/09 (2006.01) *C07C 213/08* (2006.01)
C07C 217/80 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/136 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
 (21) 출원번호 10-2017-0035178
 (22) 출원일자 2017년03월21일
 심사청구일자 2017년03월21일
 (65) 공개번호 10-2018-0106599
 (43) 공개일자 2018년10월01일
 (56) 선행기술조사문헌
 CN103435562 A
 JP05163223 A
 JP2004339103 A*
 KR1020120079616 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
고윤영
 대전광역시 유성구 가정로 43 108동 405호(한올아파트)
김미현
 대전광역시 서구 남로 127 목련아파트 205동 303호
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 11 항

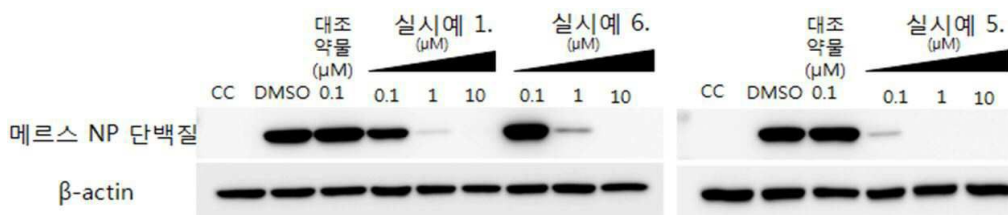
심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **코로나 바이러스 감염으로 인한 질환 치료용 화합물**

(57) 요약

본 발명은 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환 치료용 화합물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 코로나 바이러스에 대해 우수한 억제 활성을 나타내므로 코로나 바이러스로 인해 유발되는 메르스, 사스 등 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/09 (2013.01)
C07C 213/08 (2013.01)
C07C 217/80 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)

(72) 발명자

신진수

세종특별자치시 노을3로 14 첫마을아파트 109동
 802호

구근본

대전광역시 유성구 신성로 84번길 43-6

이계형

대전광역시 유성구 어은로 57 (119-1104)

임희중

대전광역시 유성구 가정로 65 대림두레아파트 106
 동 307호

이상호

대전광역시 서구 둔산남로 127 목련@ 104-206

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	SK01603C00
부처명	국가과학기술연구회
연구관리전문기관	한국화학연구원
연구사업명	기관고유사업(수탁)
연구과제명	(성과출연금) 사회문제 해결을 위한 바이러스 치료제 개발
기 여 율	1/1
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2016.01.01 ~ 2016.12.31

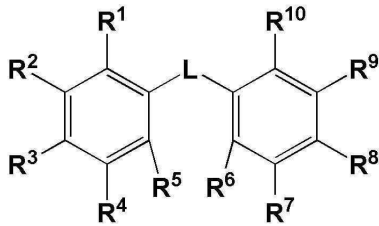
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항코로나바이러스용 약학적 조성물:

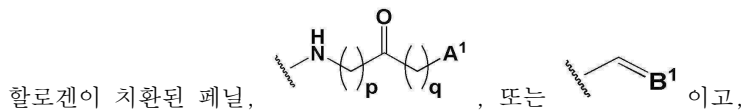
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

-L-은 단일결합, 또는 -O-(CH₂)-이고;

R¹은 -H, 아민, 나이트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 하나 이상의

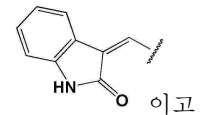


여기서, 상기 p는 0 또는 1의 정수이고, 상기 q는 0 또는 2의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이 때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 6 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

여기서, 상기 B¹은 N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

R²는 -H, 또는 할로겐이고;

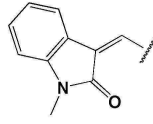
R³은 -H, 할로겐, 나이트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는



여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 나이트로, -COOH, 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R⁴는 -H, 또는 할로겐이고;



R⁵는 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는

이고,

R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설파닐이고;

R⁷은 -H, 또는 할로젠이고;

R⁸은 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 페닐카보닐이고;

R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 또는 아민이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성한다).

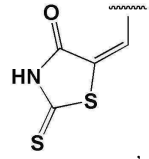
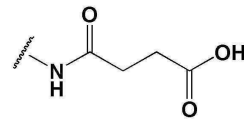
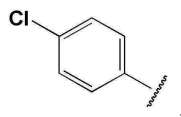
청구항 2

삭제

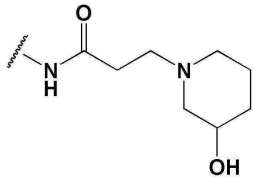
청구항 3

제1항에 있어서,

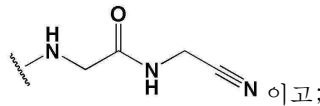
-L-은 단일결합, 또는 -O-(CH₂)-이고;



R¹은 -H, 메틸, 메톡시, 아민, 나이트로,

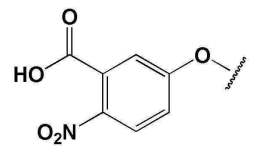
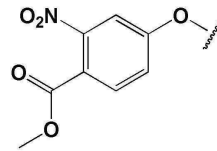
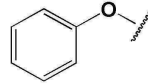


, 또는

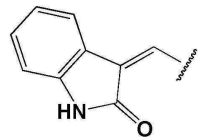
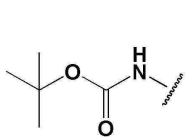


이고;

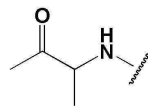
R²는 -H, 또는 -F이고;



R³은 -H, -Cl, 아민, 나이트로, 페닐,



, 또는



이고;

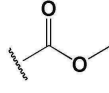
R⁴는 -H, -F, -Cl, 또는 -Br이고;



R⁵는 -H, 메틸, -Br 또는 이고;

R⁶은 -H, -F, -Cl, 메톡시, 또는 메틸설파닐이고;

R⁷은 -H, 또는 -Cl이고;



R⁸는 -H, -F, -Cl, 메톡시, 페닐카보닐, 또는 이고;

R⁹는 -H, 또는 -Cl이고;

R¹⁰은 -H, -Cl, -CN, 또는 아민이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항코로나바이러스용 약학적 조성물:

- (1) 2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠아민;
- (2) 메틸 4-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조에이트;
- (3) 5-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- (4) 5-(4-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- (5) 2-((바이페닐-4-일옥시)메틸)벤젠아민;
- (6) 2-((4-클로로페녹시)메틸)벤젠아민;
- (7) 4-(벤질옥시)-3-메틸벤젠아민;
- (8) 1-(벤질옥시)-2-메틸-4-니트로벤젠;
- (9) tert-부틸 4-(벤질옥시)-3-메틸페닐카바메이트;
- (10) (E)-메틸 4-((2-((1-메틸-2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)페녹시)메틸)벤조에이트;
- (11) (E)-2-((5-브로모-2-메톡시-4-((2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴;
- (12) 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민;
- (13) 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠;
- (14) 3-(4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸페닐아미노)부탄-2-온;
- (15) 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민;
- (16) 2-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐;
- (17) 3-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-일아미노)부탄-2-온;
- (19) 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠아민;
- (20) 1-(4-(2-아미노페녹시)-3-메톡시페닐)-6-(3,4-디메틸페닐)헥산-2-온;
- (21) 2-(3-클로로페녹시)벤젠아미늄;

- (24) (E)-5-(2-(2-플루오로벤질옥시)-5-니트로벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온;
- (25) (E)-5-(2-(4-플루오로벤질옥시)-5-니트로벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온;
- (26) 5-플루오로바이페닐-2-아민;
- (27) 4-(바이페닐-2-일아미노)-4-옥소부타노익 엑시드;
- (28) 3',5'-디클로로-5-플루오로바이페닐-2-아민;
- (29) 2,4-디메톡시-2'-니트로바이페닐;
- (30) N-(바이페닐-2-일)-3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로판아미드;
- (31) 4-클로로-2-(나프탈렌-1-일)벤젠아민;
- (32) 메틸(2'-니트로바이페닐-2-일)설펜;
- (33) N-(시아노메틸)-2-(3,5-디플루오로바이페닐-2-일아미노)아세트아미드; 및
- (34) (2'-아미노-5'-플루오로바이페닐-4-일)(페닐)메탄논.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 항코로나바이러스용 약학적 조성물은 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

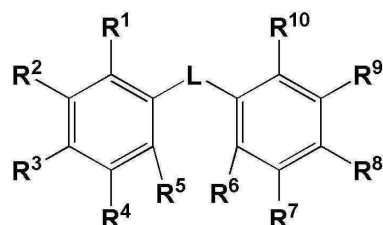
제6항에 있어서,

상기 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환은 메르스 또는 사스인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

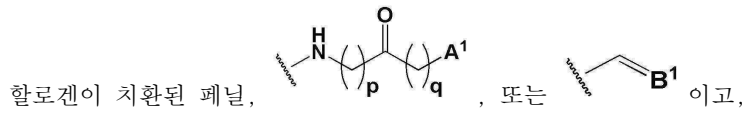
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

-L-은 단일결합, 또는 -O-(CH₂)-이고;

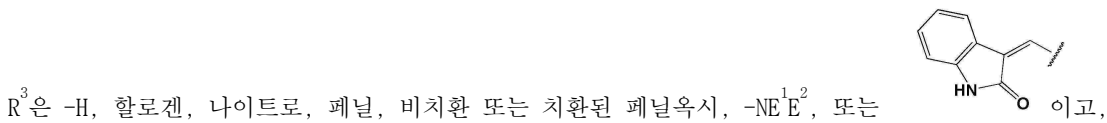
R¹은 -H, 아민, 나이트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 하나 이상의



여기서, 상기 p는 0 또는 1의 정수이고, 상기 q는 0 또는 2의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이 때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 6 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

여기서, 상기 B¹은 N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

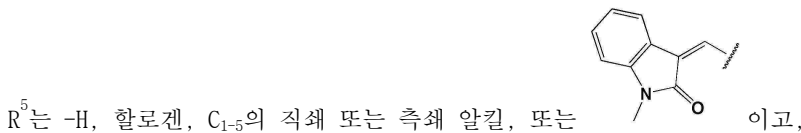
R²는 -H, 또는 할로겐이고;



여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 나이트로, -COOH, 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R⁴는 -H, 또는 할로겐이고;



R⁶은 -H, 할로겐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설파닐이고;

R⁷은 -H, 또는 할로겐이고;

R⁸은 -H, 할로겐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 페닐카보닐이고;

R⁹는 -H, 또는 할로겐이고; 및

R¹⁰은 -H, -CN, 할로겐, 또는 아민이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성한다).

청구항 9

삭제

청구항 10

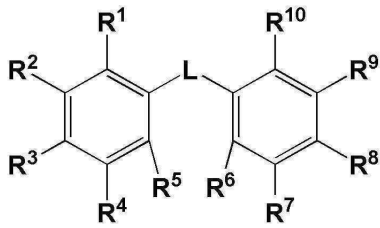
제8항에 있어서,

상기 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환은 메르스 또는 사스인 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.

청구항 11

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

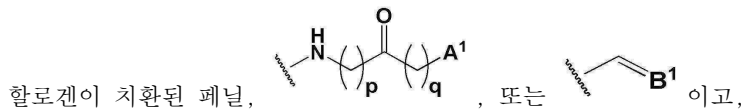
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

-L-은 -O-(CH₂)-이고;

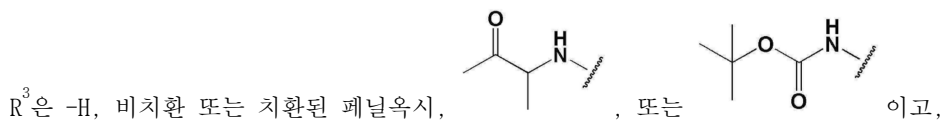
R¹은 -H, 아민, 나이트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 하나 이상의



여기서, 상기 p는 0 또는 1의 정수이고, 상기 q는 0 또는 2의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이 때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 6 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

여기서, 상기 B¹은 N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

R²는 -H, 또는 할로겐이고;



여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 나이트로, -COOH, 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고;

R⁴는 -H, 또는 할로겐이고;

R⁵는 -H, 할로겐, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

R⁶은 -H, 할로겐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설파닐이고;

R⁷은 -H, 또는 할로겐이고;

R⁸은 -H, 할로겐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 페닐카보닐이고;

R⁹는 -H, 또는 할로겐이고; 및

R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 또는 아민이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성한다).

청구항 12

하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

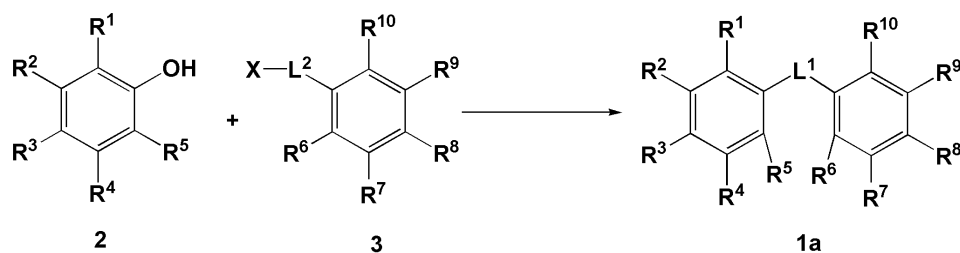
- (1) 2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠아민;
- (2) 메틸 4-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조에이트;
- (3) 5-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- (4) 5-(4-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- (9) tert-부틸 4-(벤질옥시)-3-메틸페닐카바메이트;
- (12) 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민;
- (13) 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠;
- (14) 3-(4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸페닐아미노)부탄-2-온;
- (15) 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민;
- (16) 2-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐;
- (17) 3-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-일아미노)부탄-2-온;
- (20) 1-(4-(2-아미노페녹시)-3-메톡시페닐)-6-(3,4-디메틸페닐)헥산-2-온; 및
- (21) 2-(3-클로로페녹시)벤젠아미늄.

청구항 13

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화합물의 제조방법:

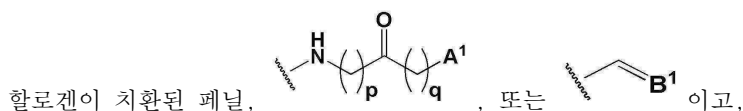
[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

X는 할로젠이고; L¹은 -O-(CH₂)-이고; L²는 메틸렌이고;

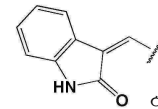
R¹은 -H, 아민, 나이트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 하나 이상의



여기서, 상기 p는 0 또는 1의 정수이고, 상기 q는 0 또는 2의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 6 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

여기서, 상기 B¹은 N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

R²는 -H, 또는 할로젠이고;

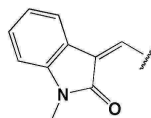


R³은 -H, 할로젠, 나이트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는

여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 나이트로, -COOH, 및 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R⁴는 -H, 또는 할로젠이고;



R⁵는 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는

R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설파닐이고;

R⁷은 -H, 또는 할로젠이고;

R⁸은 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 페닐카보닐이고;

R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

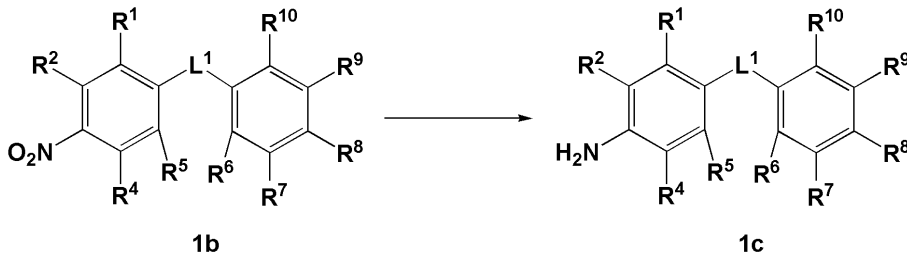
R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 또는 아민이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성한다).

청구항 14

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 1b로 표시되는 화합물에 염산을 처리하여 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화합물의 제조방법:

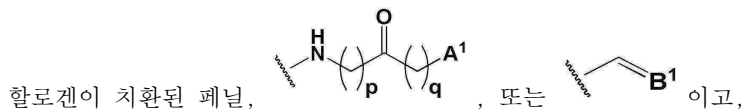
[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

L¹은 -O-(CH₂)-이고;

R¹은 -H, 아민, 나이트로, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 하나 이상의

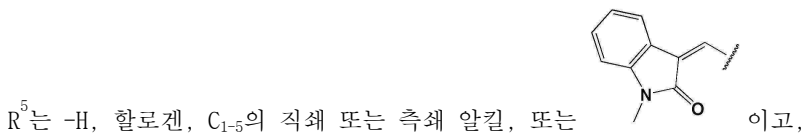


여기서, 상기 p는 0 또는 1의 정수이고, 상기 q는 0 또는 2의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이 때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 6 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

여기서, 상기 B¹은 N 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

R²는 -H, 또는 할로젠이고;

R⁴는 -H, 또는 할로젠이고;



R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬설파닐이고;

R⁷은 -H, 또는 할로젠이고;

R⁸은 -H, 할로젠, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, 또는 페닐카보닐이고;

R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 또는 아민이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성한다).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환 치료용 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 코로나바이러스는 외피가 있는 단일가닥의 양성 RNA 바이러스이며 게놈 크기는 25-32kb로 지금까지 알려진 RNA 바이러스 중에서는 비교적 큰 바이러스에 속한다. 외피에 곤봉모양의 돌기인 스파이크(spike) 단백질이 박혀 있어 화염 또는 왕관 모양의 특이적 구조를 가지고 있고, 라틴어 Corona로부터 바이러스 이름이 유래되었다고 한다.
- [0005] 1937년 닭에서 처음으로 발견된 후 박쥐, 새, 고양이, 개, 소, 돼지, 쥐 등 다양한 조류와 동물에서 발견된 코로나바이러스는 4개의 그룹(Alpha-, Beta-, Gamma-, Deltacoronavirus)으로 나누어진다. 알파와 베타코로나바이러스 그룹은 포유류에 주로 감염되고 감마와 델타코로나바이러스 그룹은 조류에서 찾을 수 있다. 코로나바이러스는 동물들에서 위장병 및 호흡기질환과 같은 다양한 질환을 일으킬 수 있다고 알려져 있다.
- [0007] 사람에게 감염되는 사람 코로나바이러스는 1960대 발견된 HCoV-229E와 HCoV-OC43, 사스 대유행 이후 발견된 HCoV-NL63(2004년)과 HCoV-HKU1(2005년)로 이들은 일반적으로 상기도감염증과 관계가 있다고 알려져 있으나 면역결핍환자들에게는 심각한 폐질환을 유도하기도 한다. 주로 겨울이나 이른 봄에 코로나바이러스에 대한 감염률이 증가된다고 보고되고 있고, 성인 감기환자 중 코로나바이러스가 원인 병원체인 비율이 상당히 높다고 알려져 있다. 2003년 중증급성호흡기증후군(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)을 일으키는 사스 코로나바이러스(SARS-CoV)가 처음 발견되었으며 세계보건기구(WHO)보고에 따르면 2002년에서 2003년 동안 전 세계적으로 8,273명의 환자와 775명의 사망자(치사율 약 10%)가 발생하였고, 2004년까지 추가적인 환자 발생과 사망자가 보고되었다.
- [0009] 2012년 9월 사스와 유사한 고열, 기침, 호흡곤란 등의 호흡기 증상을 나타내는 중증 호흡기질환 환자가 발생하였고, 이 원인 병원체는 기존의 알려진 바이러스와는 다른 신종 코로나바이러스(HCoV-EMC)로 밝혀졌다.
- [0011] 신종 코로나바이러스는 2013년 5월 국제바이러스 분류위원회(International Committee on Taxonomy of Viruses)의 코로나바이러스 스타디그룹에서 Middle East respiratory syndrome-coronavirus (MERS-CoV)이라는 이름으로 분류하였다. 이 바이러스는 유전자 염기서열(genetic sequencing)이 박쥐에서 발견되는 Pipistrellus Bat CoV-HKU5, HKU4와 유사하다 하여 박쥐가 가장 유력한 감염원일 것으로 추정하였다. 그러나 최근 란셋전염병(The Lancet Infectious Diseases) 학술지를 통해 발표된 논문에서는, 오만의 단봉 낙타 50마리의 혈액샘플을 분석한 결과 모두 MERS-CoV 항체 흔적이 발견됐다고 밝혔다. 그러나 카나리아제도에서는 105마리 가운데 15마리에서 항체 양성 반응을 보였다.
- [0013] 바이러스 자체가 발견되지는 못했지만 연구 결과는 이 낙타들이 어느 시점에 메르스 또는 유사 바이러스에 감염되었음을 의미하며, 바이러스 숙주가 낙타일 가능성이 매우 높음을 보여주었다.
- [0015] 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV) 감염은 2012년 9월 사우디아라비아에서 첫 감염사례가 확인된 후 2014년 6월까지 WHO에 공식적으로 보고된 환자는 전 세계적으로 808명이며, 313명이 사망하였다(34.5%).
- [0017] 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV) 초기 확진환자 발생 당시 환자의 임상증세가 사스와 상당히 유사했기에 사스 코로나바이러스와 상당한 연관성을 가지고 있지 않을까 하는 우려가 있었으나, 전장 유전자가 분석된 이후 분자 유전학적으로 사스 바이러스와는 상당한 차이를 보이는 새로운 바이러스라는 것이 밝혀졌다.
- [0019] 우선 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 사스 코로나바이러스와는 55% 정도의 낮은 뉴클레오타이드 상동성을 보였으며, 계통학적 분석에 있어서도 두 바이러스는 서로 다른 진화적 차이를 보였는데, 사스 코로나바이러스는 베타코로나바이러스의 B 그룹에 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 베타코로나바이러스의 C 그룹에 속해 있었다. 베타코로나바이러스 그룹에 속하는 것으로는 사스 코로나바이러스 그리고 사람 코로나바이러스인 HCoV-HKU1과 HCoV-OC43이 알려져 있다.
- [0021] 또한 사스와 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 세포내로 들어가는 경로도 차이를 보이는데 사스 바이러스는 사람 기도의 섬모세포에 분포되어 있는 ACE2 수용체를, 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 비섬모세포내 DDP4(CD26이라고도 불림)를 이용한다. 두 수용체 모두 사람의 상기도 보다는 하기도에 많이 분포하고 있고, 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)와 사스 바이러스가 높은 치사율을 나타내기는 하나 폐렴으로 진행된 후 큰 비말을 통해서 전파가 이루어져야 하기에 인플루엔자나 홍역 경우처럼 에어로졸에 전파되는 질환에 비교하여 전염성은 그만큼 떨어질 수 있다는 것을 제시한다. 그러나 사스환자 발생의 경우를 보면 사스환례에 밀접하게 노출되는 경우나 호흡기비말의 에어로졸화를 유발하는 환경에서는 그 전파력은 상당히 높아질 수 있기에 감염성 위험은 여전히 높다고 할 수 있다.
- [0023] 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)의 최초 감염원이 무엇인지 어떤 방법으로 사람에게 전파되어 병을

일으키게 되었는지에 대해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. 다만 발생한 신종 코로나바이러스 확진 환자 중 2명의 사례는 농장방문과 동물접촉 사실이 밝혀졌다. 이것은 신종 코로나바이러스의 인수공통감염 가능성을 보여주고 있다.

[0025] 주요 임상증상은 발열(87%), 기침(89%), 호흡곤란 등으로 폐렴 증상을 보이며, 일부 환자는 구토와 설사(35%)도 나타난다. 면역기능이 저하된 환자에서 신부전(renal failure)도 일으키는데 사망률은 34.5%로 매우 높다. 중동 지역(사우디아라비아, 카타르 등)에서 많이 발생하여 이들 지역을 감염지역으로 추정되고 있으나 정확한 감염경로는 정확하게 밝히지 못하고 있다. 그러나 그동안 사람끼리 광범위하게 감염이 나타난다는 증거는 없었으나 가족이나 의료진과 밀접하게 접촉하는 경우(close contact) 전파된다는 사실이 확인되었다. 잠복기는 9일~12일로 추정하는데 사람마다 잠복기의 차이가 많다.

[0027] 아직까지 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)의 치료 효과가 확인된 약물 및 예방 백신이 개발되어 있지 않은 상황이다. 따라서 현재까지는 바이러스 감염이 의심되는 환자와의 접촉을 피하고, 개인위생을 철저히 하는 것 이외에는 특별한 치료 및 예방방법이 없는 실정이다. 현재, 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERSCoV)의 감염 치료를 위하여 항생제, 리바비린, 인터페론 그리고 환자의 혈청 등이 사용되기도 하였으나 이들 치료제는 특이적인 효과를 발휘하지 못하고 있다. 다만, 최근에는 라도티닙이 호흡기 바이러스성 질환의 치료에 가능성이 있음이 공지된 바 있다(특허문헌 1).

[0029] 따라서 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)에 대한 질병 치료 및 예방을 위한 대체 약물의 개발이 매우 시급한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0031] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 10-2017-0009276

발명의 내용

해결하려는 과제

[0032] 본 발명의 목적은 항바이러스용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0034] 본 발명의 다른 목적은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[0036] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 바이러스에 대하여 항바이러스 활성을 나타내는 신규한 구조의 화합물을 제공하는 것이다.

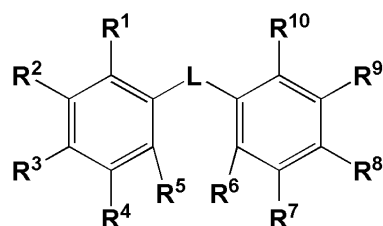
[0038] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 구조의 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0040] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0041] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.

[0042] [화학식 1]

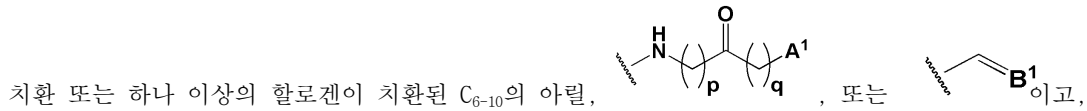


[0043]

[0044] (상기 화학식 1에서,

[0045] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

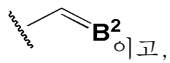
[0047] R¹은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 니트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비



[0048] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0049] 여기서, 상기 B¹은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0051] R²은 -H, 또는 할로젠이고;

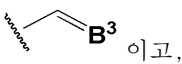
[0053] R³은 -H, 할로젠, 아민, 니트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는  이고,

[0054] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 니트로, -COOH, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0055] 여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0056] 여기서, 상기 B²는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0058] R⁴은 -H, 또는 할로젠이고;

[0060] R⁵은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는  이고,

[0061] 여기서, 상기 B³은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0063] R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설파닐이고;

[0065] R⁷은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

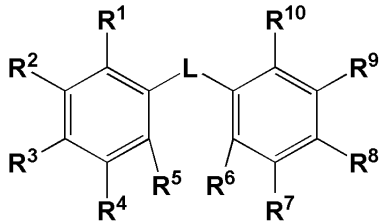
[0067] R⁸은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₆₋₁₀의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 직쇄 알킬카보닐 C₁₋₃의 직쇄 알킬이거나 상기 R⁷과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성하고;

[0069] R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

[0071] R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성한다).

[0073] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0074] [화학식 1]

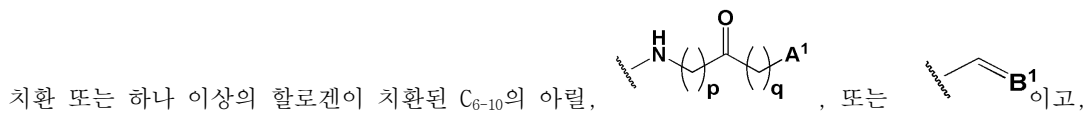


[0075]

[0076] (상기 화학식 1에서,

[0077] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

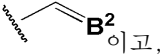
[0079] R¹은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 나이트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비



[0080] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0081] 여기서, 상기 B¹은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0083] R²는 -H, 또는 할로젠이고;

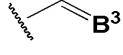
[0085] R³은 -H, 할로젠, 아민, 나이트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는 이고,

[0086] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 나이트로, -COOH, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0087] 여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0088] 여기서, 상기 B²는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0090] R⁴는 -H, 또는 할로젠이고;

[0092] R⁵는 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는  이고,

[0093] 여기서, 상기 B³은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0095] R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설파닐이고;

[0097] R⁷은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

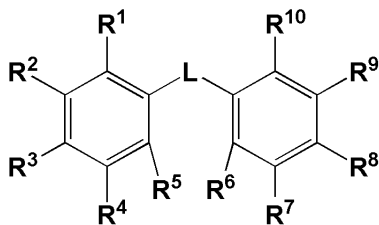
[0099] R⁸는 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₆₋₁₀의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 직쇄 알킬카보닐 C₁₋₃의 직쇄 알킬이거나 상기 R⁷과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성하고;

[0101] R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

[0103] R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성한다).

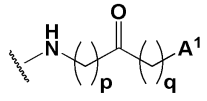
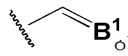
[0105] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0106] [화학식 1]



[0107] [0108] (상기 화학식 1에서,

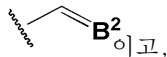
[0109] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

[0111] R¹은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 나이트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, , 또는  이고,

[0112] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0113] 여기서, 상기 B¹은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0115] R^2 는 -H, 또는 할로젠이고;

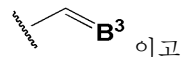
[0117] R^3 은 -H, 할로젠, 아민, 나이트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, $-NE^1E^2$, 또는 이고,

[0118] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 나이트로, $-COOH$, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0119] 여기서, 상기 E^1 및 E^2 는 독립적으로 -H, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0120] 여기서, 상기 B^2 는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0122] R^4 는 -H, 또는 할로젠이고;

[0124] R^5 는 -H, 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 이고,

[0125] 여기서, 상기 B^3 은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0127] R^6 은 -H, 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설파닐이고;

[0129] R^7 은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0131] R^8 는 -H, 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C_{6-10} 의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C_{6-10} 의 아릴 C_{1-5} 의 직쇄 알킬카보닐 C_{1-3} 의 직쇄 알킬이거나 상기 R^7 과 함께 연결되어 비치환된 C_{6-10} 의 아릴을 형성하고;

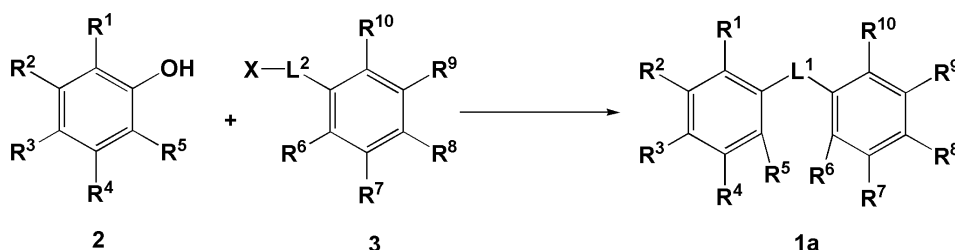
[0133] R^9 는 -H, 또는 할로젠이고; 및

[0135] R^{10} 은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R^9 와 함께 연결되어 비치환된 C_{6-10} 의 아릴을 형성한다).

[0137] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0138] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0139] [반응식 1]



[0140]

[0141] (상기 반응식 1에서,

[0142] X는 할로겐이고; L¹은 -O-(CH₂)-이고; L²는 메틸렌이고;

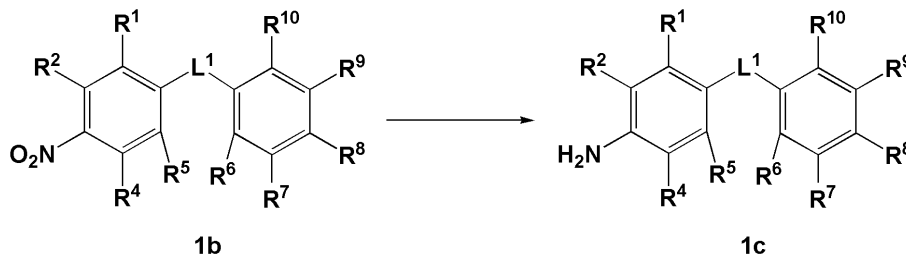
[0143] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및

[0144] 화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되는 화합물이다).

[0146] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0147] 화학식 1b로 표시되는 화합물에 염산을 처리하여 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0148] [반응식 2]



[0149]

[0150] (상기 반응식 2에서,

[0151] L¹은 -O-(CH₂)-이고;

[0152] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및

[0153] 화학식 1b 및 화학식 1c로 표시되는 화합물은 독립적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되는 화합물이다).

발명의 효과

[0155] 본 발명에 따른 화합물은 코로나 바이러스에 대해 우수한 억제 활성을 나타내므로 코로나 바이러스로 인해 유발되는 메르스, 사스 등 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하다.

도면의 간단한 설명

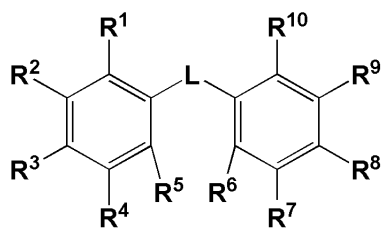
[0157] 도 1은 메르스 코로나바이러스 감염된 Huh-7세포에서 실시예 화합물의 항바이러스 활성효과의 면역블롯 분석을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0158] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0160] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.

[0161] [화학식 1]

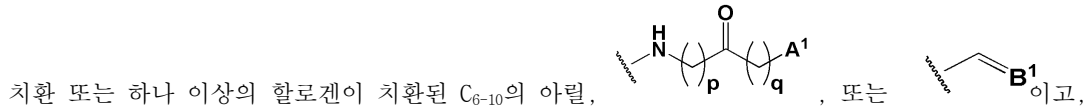


[0162]

[0163] (상기 화학식 1에서,

[0164] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

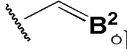
[0166] R¹은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 니트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비



[0167] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0168] 여기서, 상기 B¹은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0170] R²은 -H, 또는 할로젠이고;

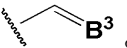
[0172] R³은 -H, 할로젠, 아민, 니트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는 이고,

[0173] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 니트로, -COOH, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0174] 여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0175] 여기서, 상기 B²는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0177] R⁴은 -H, 또는 할로젠이고;

[0179] R⁵은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 이고,

[0180] 여기서, 상기 B³은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0182] R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설퍼닐이고;

[0184] R⁷은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0186] R⁸은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₆₋₁₀의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, C₁₋₅의 직쇄 알킬카보닐, C₁₋₃의 직쇄 알킬이거나 상기 R⁷과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성하고;

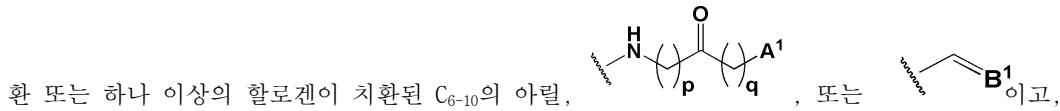
[0188] R⁹은 -H, 또는 할로젠이고; 및

[0190] R^{10} 은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R^9 와 함께 연결되어 비치환된 C_{6-10} 의 아틸을 형성한다).

[0192] 바람직하게는,

[0193] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

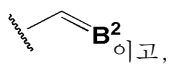
[0195] R^1 은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 나이트로, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비치



[0196] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A^1 은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A^2 및 A^3 는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A^2 및 A^3 는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 6 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0197] 여기서, 상기 B^1 은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0199] R^2 는 -H, 또는 할로젠이고;

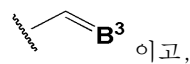
[0201] R^3 은 -H, 할로젠, 아민, 나이트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는  이고,

[0202] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 나이트로, -COOH, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0203] 여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0204] 여기서, 상기 B^2 는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아틸이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아틸은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아틸이고;

[0206] R^4 는 -H, 또는 할로젠이고;

[0208] R^5 는 -H, 할로젠, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는  이고,

[0209] 여기서, 상기 B^3 은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아틸이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아틸은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C_{1-3} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아틸이고;

[0211] R^6 은 -H, 할로젠, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설펜이이고;

[0213] R^7 은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0215] R^8 는 -H, 할로젠, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C_{1-5} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보

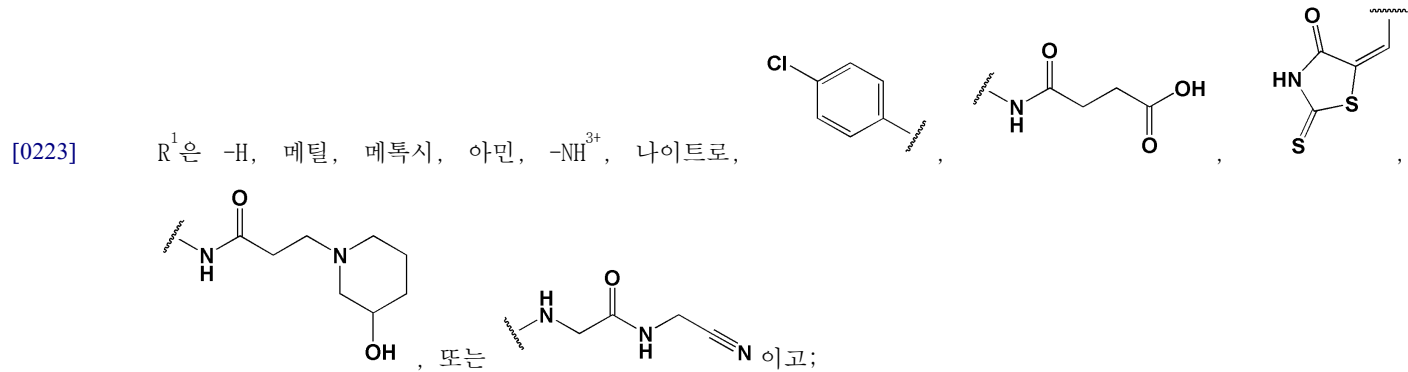
닐, C₆₋₁₀의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 직쇄 알킬카보닐 C₁₋₂의 직쇄 알킬이거나 상기 R⁷과 함께 연결되어 비치환된 C₆의 아릴을 형성하고;

[0217] R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

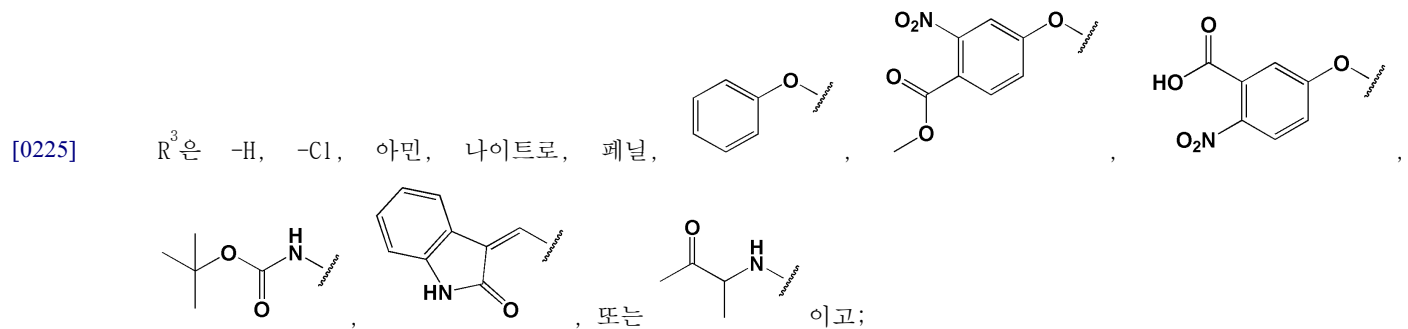
[0219] R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 C₆의 아릴을 형성한다.

[0221] 더욱 바람직하게는,

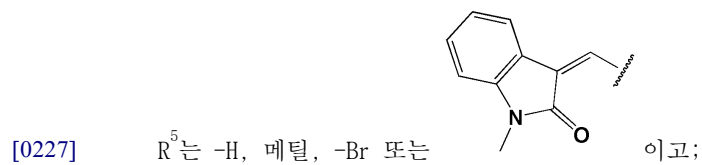
[0222] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;



[0224] R²는 -H, 또는 -F이고;

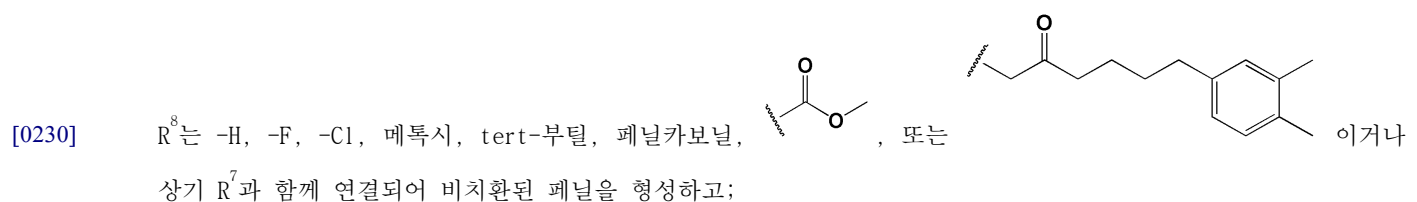


[0226] R⁴는 -H, -F, -Cl, 또는 -Br이고;

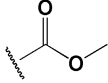


[0228] R⁶은 -H, -F, -Cl, 메톡시, 또는 메틸설파닐이고;

[0229] R⁷은 -H, -Cl, 또는 -CF₃이고;



[0231] R⁹는 -H, 또는 -Cl이고;

[0232] R¹⁰은 -H, -Cl, -CN, 아민, 또는  이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 페닐을 형성한다.

[0234] 가장 바람직하게는,

[0235] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물이다.

- [0236] (1) 2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠아민;
- [0237] (2) 메틸 4-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조에이트;
- [0238] (3) 5-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- [0239] (4) 5-(4-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- [0240] (5) 2-((바이페닐-4-일옥시)메틸)벤젠아민;
- [0241] (6) 2-((4-클로로페녹시)메틸)벤젠아민;
- [0242] (7) 4-(벤질옥시)-3-메틸벤젠아민;
- [0243] (8) 1-(벤질옥시)-2-메틸-4-니트로벤젠;
- [0244] (9) tert-부틸 4-(벤질옥시)-3-메틸페닐카바메이트;
- [0245] (10) (E)-메틸 4-((2-((1-메틸-2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)페녹시)메틸)벤조에이트;
- [0246] (11) (E)-2-((5-브로모-2-메톡시-4-((2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴;
- [0247] (12) 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민;
- [0248] (13) 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠;
- [0249] (14) 3-(4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸페닐아미노)부탄-2-온;
- [0250] (15) 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민;
- [0251] (16) 2-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐;
- [0252] (17) 3-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-일아미노)부탄-2-온;
- [0253] (18) 2-(4-tert-부틸페녹시)벤젠아민;
- [0254] (19) 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠아민;
- [0255] (20) 1-(4-(2-아미노페녹시)-3-메톡시페닐)-6-(3,4-디메틸페닐)헥산-2-온;
- [0256] (21) 2-(3-클로로페녹시)벤젠아민;
- [0257] (22) 5-클로로-2-(1-클로로나프탈렌-2-일옥시)벤젠아민;
- [0258] (23) 메틸 2-(2,4-디아미노페녹시)벤조에이트;
- [0259] (24) (E)-5-(2-(2-플루오로벤질옥시)-5-니트로벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온;
- [0260] (25) (E)-5-(2-(4-플루오로벤질옥시)-5-니트로벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온;
- [0261] (26) 5-플루오로바이페닐-2-아민;
- [0262] (27) 4-(바이페닐-2-일아미노)-4-옥소부타노익 엑시드;
- [0263] (28) 3',5'-디클로로-5-플루오로바이페닐-2-아민;
- [0264] (29) 2,4-디메톡시-2'-니트로바이페닐;
- [0265] (30) N-(바이페닐-2-일)-3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로판아미드;

- [0266] (31) 4-클로로-2-(나프탈렌-1-일)벤젠아민;
- [0267] (32) 메틸(2'-니트로바이페닐-2-일)설펜;
- [0268] (33) N-(시아노메틸)-2-(3,5-디플루오로바이페닐-2-일아미노)아세트아미드; 및
- [0269] (34) (2'-아미노-5'-플루오로바이페닐-4-일)(페닐)메탄은.

[0271] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조될 수 있다.

[0273] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 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 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘 등과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 등과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0274] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[0275] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 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.

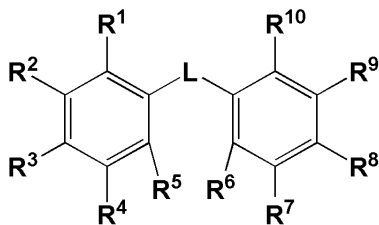
[0276] 나아가, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg 인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1-1000 mg/일이며, 바람직하게는 1-500 mg/일이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0278] 상기 항바이러스용 약학적 조성물은 코로나 바이러스에 대한 항바이러스 활성을 갖는 것이 바람직하며, 이에 상기 항바이러스용 약학적 조성물은 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

[0279] 이때, 상기 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환은 메르스 또는 사스 등의 중동호흡기증후군이다.

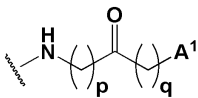
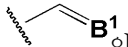
[0281] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0282] [화학식 1]



- [0283] (상기 화학식 1에서,
- [0284] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

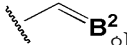
[0287] R¹은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 나이트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비

치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, , 또는 이고,

[0288] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0289] 여기서, 상기 B¹은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0291] R²는 -H, 또는 할로젠이고;

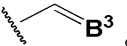
[0293] R³은 -H, 할로젠, 아민, 니트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는 이고,

[0294] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 니트로, -COOH, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0295] 여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0296] 여기서, 상기 B²는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0298] R⁴는 -H, 또는 할로젠이고;

[0300] R⁵는 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 이고,

[0301] 여기서, 상기 B³은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0303] R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설파닐이고;

[0305] R⁷은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0307] R⁸는 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₆₋₁₀의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C₆₋₁₀의 아릴, C₁₋₅의 직쇄 알킬카보닐, C₁₋₃의 직쇄 알킬이거나 상기 R⁷과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성하고;

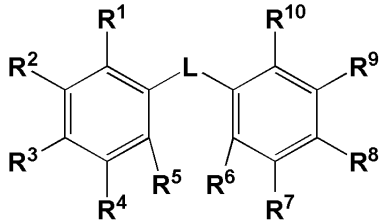
[0309] R⁹는 -H, 또는 할로젠이고; 및

[0311] R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성한다).

[0313] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 각 치환기의 바람직한 범위는, 상기 약학적 조성물에서 설명한 바와 동일하므로 생략한다. 상기 바이러스는 마찬가지로 코로나 바이러스인 것이 바람직하며, 이에 상기 바이러스 감염으로 인한 질환은 메르스 또는 사스 등의 중동호흡기증후군이다.

[0315] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0316] [화학식 1]

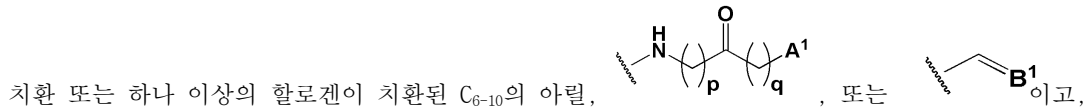


[0317]

[0318] (상기 화학식 1에서,

[0319] -L-은 단일결합, -O-, 또는 -O-(CH₂)-이고;

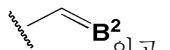
[0321] R¹은 -H, -OH, -NH³⁺, 할로젠, 아민, 나이트로, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 비



[0322] 여기서, 상기 p 및 q는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, 상기 A¹은 -COOH, 또는 -NA²A³이고, 이때 상기 A² 및 A³는 독립적으로 -H, 비치환 또는 하나의 -CN이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이거나 A² 및 A³는 함께 연결되어 N을 하나 이상 포함하며 비치환 또는 하나의 -OH가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고,

[0323] 여기서, 상기 B¹은 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬은 =O 및 =S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로사이클로알킬이고;

[0325] R²는 -H, 또는 할로젠이고;

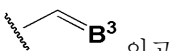
[0327] R³은 -H, 할로젠, 아민, 나이트로, 페닐, 비치환 또는 치환된 페닐옥시, -NE¹E², 또는 이고,

[0328] 여기서, 상기 치환된 페닐옥시는 할로젠, 나이트로, -COOH, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 및 C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기가 치환된 페닐옥시이고,

[0329] 여기서, 상기 E¹ 및 E²는 독립적으로 -H, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁₋₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고,

[0330] 여기서, 상기 B²는 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O가 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;

[0332] R⁴는 -H, 또는 할로젠이고;

[0334] R⁵는 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 이고,

- [0335] 여기서, 상기 B³은 하나 이상의 N을 포함하는 비치환 또는 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고, 상기 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴은 하나 이상의 =O 및 하나 이상의 C₁₋₃의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 치환된 5 내지 10 각환의 헤테로아릴이고;
- [0337] R⁶은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, 또는 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬 설파닐이고;
- [0339] R⁷은 -H, 할로젠, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;
- [0341] R⁸은 -H, 할로젠, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐, C₆₋₁₀의 아릴카보닐, 하나 이상의 메틸기로 치환된 C₆₋₁₀의 아릴 C₁₋₅의 직쇄 알킬카보닐 C₁₋₃의 직쇄 알킬이거나 상기 R⁷과 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성하고;
- [0343] R⁹은 -H, 또는 할로젠이고; 및
- [0345] R¹⁰은 -H, -CN, 할로젠, 아민, C₁₋₁₀의 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐이거나 상기 R⁹와 함께 연결되어 비치환된 C₆₋₁₀의 아릴을 형성한다).
- [0347] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 가장 바람직한 개별화합물은 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물이다.
- [0348] (1) 2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠아민;
- [0349] (2) 메틸 4-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조에이트;
- [0350] (3) 5-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- [0351] (4) 5-(4-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드;
- [0352] (9) tert-부틸 4-(벤질옥시)-3-메틸페닐카바메이트;
- [0353] (12) 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민;
- [0354] (13) 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠;
- [0355] (14) 3-(4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸페닐아미노)부탄-2-온;
- [0356] (15) 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민;
- [0357] (16) 2-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐;
- [0358] (17) 3-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-일아미노)부탄-2-온;
- [0359] (20) 1-(4-(2-아미노페녹시)-3-메톡시페닐)-6-(3,4-디메틸페닐)헥산-2-온; 및
- [0360] (21) 2-(3-클로로페녹시)벤젠아민.
- [0362] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-플루오렌설포산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마

레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만텔레이트 등을 포함한다.

[0363] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

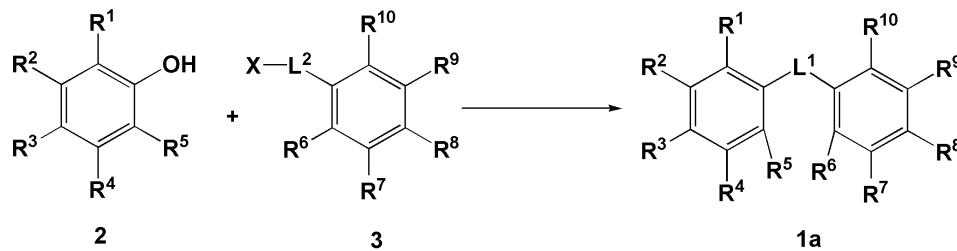
[0364] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산염)과 반응시켜 얻는다.

[0366] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 입체 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0368] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0369] 화학식 2로 표시되는 화합물과 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 1a로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0370] [반응식 1]



[0371]

[0372] (상기 반응식 1에서,

[0373] X는 할로젠이고; L¹은 -O-(CH₂)-이고; L²는 메틸렌이고;

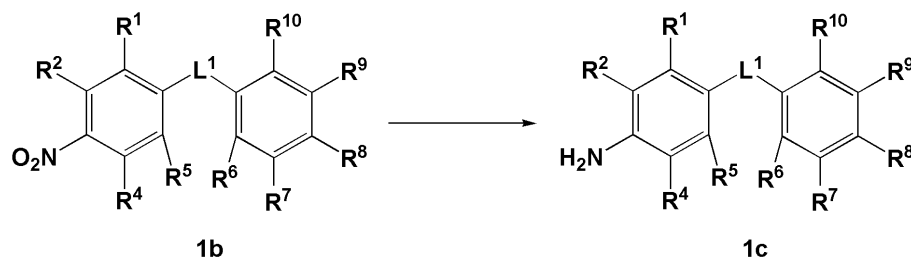
[0374] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및

[0375] 화학식 1a로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되는 화합물이다).

[0377] 또한, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0378] 화학식 1b로 표시되는 화합물에 염산을 처리하여 화학식 1c로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

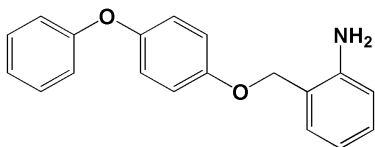
[0379] [반응식 2]



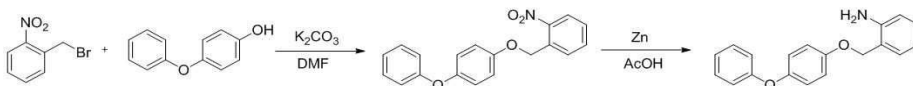
[0380]

- [0381] (상기 반응식 2에서,
- [0382] L¹은 -O-(CH₂)-이고;
- [0383] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; 및
- [0384] 화학식 1b 및 화학식 1c로 표시되는 화합물은 독립적으로 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함되는 화합물이다).
- [0386] 상기 반응식 1 또는 반응식 2에 따른 제조방법에 사용되는 시료들은 상업적으로 구매 가능하거나 통상적으로 알려진 제조방법을 통해 준비할 수 있고, 반응온도와 반응시간은 목적 화합물을 높은 수율과 순도로 제조하기 위한 목적으로 적절히 조절할 수 있다.
- [0387] 일례로, 반응온도는 -30℃ 내지 90℃에서 수행할 수 있고, 바람직하게는 -10℃ 내지 80℃, 더욱 바람직하게는 0℃ 내지 70℃, 더욱더 바람직하게는 10℃ 내지 50℃, 가장 바람직하게는 25℃ 내지 40℃, 즉 상온으로 조절할 수 있다.
- [0388] 일례로, 반응시간은 0 내지 12시간 동안 수행할 수 있고, 바람직하게는 20분 내지 6시간 동안 수행할 수 있고, 더욱 바람직하게는 30분 내지 5시간 동안 수행할 수 있고, 더욱더 바람직하게는 1시간 내지 4시간 동안 수행할 수 있고, 가장 바람직하게는 2시간 동안 수행할 수 있다.
- [0390] 본 발명에 따른 화합물은 코로나 바이러스에 대해 우수한 억제 활성을 나타내므로 코로나 바이러스로 인해 유발되는 메르스, 사스 등 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하다.
- [0392] 보다 구체적으로,
- [0393] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 항코로나바이러스 활성을 평가하기 위하여 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 실시예 화합물들은 우수한 항코로나바이러스 활성을 나타냄을 확인하였고, 그중에서도 특히 실시예 1, 5, 6, 12, 17, 21 및 34 화합물은 다른 실시예 화합물과 비교하여 현저히 우수한 항코로나바이러스 활성을 나타내는 것을 확인하였다(실험예 1의 표 2 참조).
- [0395] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명한다.
- [0396] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0398] <실시예 1> 2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠아민



- [0399]
- [0400] 하기 반응식에 따라 실시예 1 화합물을 제조하였으며, 구체적인 합성 방법을 단계별로 상세히 설명한다.



- [0401]
- [0403] 단계 1: 1-니트로-2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠의 합성

[0404] 2-니트로벤질 브로마이드 (2.5g, 11.57mmol), 4-페녹시페놀 (2.17g, 11.68mmol), 포타슘 카보네이트 (3.19g, 23.08mmol)를 디메틸 포름아미드 (30 mL)에 혼합하고 실온에서 14시간 교반하였다. 반응물에 얼음물을 가하고 에틸 아세테이트 (60 mL)로 추출 후 증류수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 수분을 제거 후 (Na₂SO₄) 감압농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트: 헥산=1:10)로 분리하여 1-니트로-2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠 (3.05g, 수율 83%)을 제조하였다.

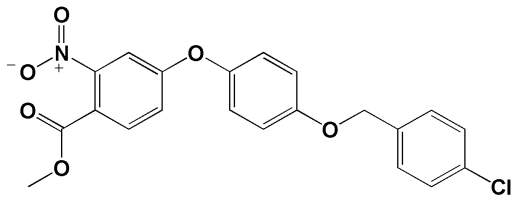
[0405] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 5.444 (s, 2H), 6.918-7.102 (m, 7H), 7.325-7.378 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.606-7.663 (m, 1H), 7.809-7.818 (m, 2H), 8.117-8.144 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[0407] 단계 2: 2-((4-페녹시페녹시)메틸)아닐린의 합성

[0408] 상기 단계 1에서 제조한 1-니트로-2-((4-페녹시페녹시)메틸)벤젠 (3.05g, 9.49 mmol)을 아세트익 엑시드 (50 mL)에 녹인 후 실온에서 아연, zinc (9.12g, 139.5 mmol)를 천천히 가하고 14시간 교반하였다. 반응물을 셀라이트 패드로 여과 후 에틸 아세테이트 (50 mL)로 씻고 여액을 감압농축 후 증류수 (100 mL)를 가하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 소듐 바이카보네이트 수용액 (100 mL)으로 세척하고 수분을 제거 후 (Na₂SO₄) 감압농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2-((4-페녹시페녹시)메틸)아닐린 (670 mg, 수율 24%) 얻었다.

[0409] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.953 (s, 2H), 5.041 (s, 2H), 6.534-6.583 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.672-6.698 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.906-6.932 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.979-7.090 (m, 6H), 7.166-7.191 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.317-7.370 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

[0411] <실시예 2> 메틸 4-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조에이트

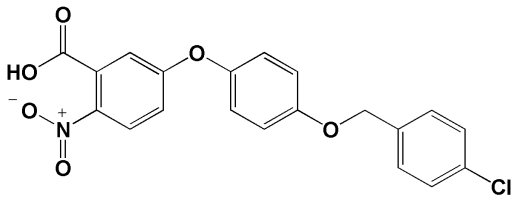


[0412]

[0413] 상기 실시예 1의 단계 1에서,

[0414] 2-니트로벤질 브로마이드를 사용하는 대신에 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠을 사용하고; 4-페녹시페놀을 사용하는 대신에 메틸 4-(4-히드록시페녹시)-2-니트로벤조에이트를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0416] <실시예 3> 5-(4-(4-클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드

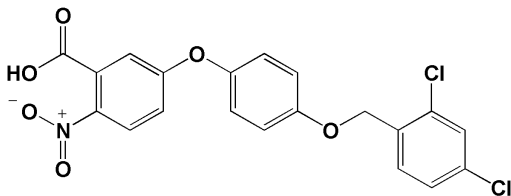


[0417]

[0418] 상기 실시예 1의 단계 1에서,

[0419] 2-니트로벤질 브로마이드를 사용하는 대신에 1-(브로모메틸)-4-클로로벤젠을 사용하고; 4-페녹시페놀을 사용하는 대신에 5-(4-히드록시페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

[0421] <실시예 4> 5-(4-(2,4-디클로로벤질옥시)페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드

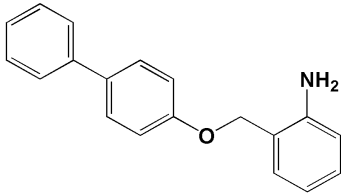


[0422]

[0423] 상기 실시예 1의 단계 1에서,

[0424] 2-니트로벤질 브로마이드를 사용하는 대신에 1-(브로모메틸)-2,4-디클로로벤젠을 사용하고; 4-페녹시페놀을 사용하는 대신에 5-(4-히드록시페녹시)-2-니트로벤조익 엑시드를 사용하여 목적 화합물을 제조하였다.

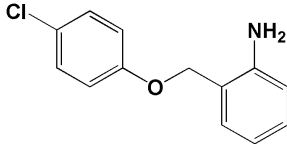
[0426] <실시예 5> 2-((바이페닐-4-일옥시)메틸)벤젠아민



[0427]

[0428] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 223796)

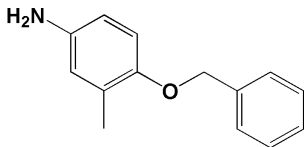
[0430] <실시예 6> 2-((4-클로로페녹시)메틸)벤젠아민



[0431]

[0432] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 27219)

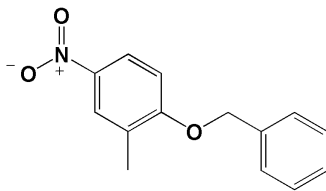
[0434] <실시예 7> 4-(벤질옥시)-3-메틸벤젠아민



[0435]

[0436] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 227394)

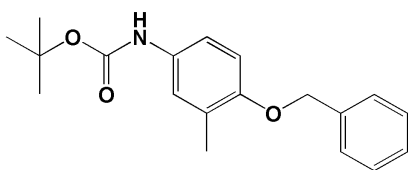
[0438] <실시예 8> 1-(벤질옥시)-2-메틸-4-니트로벤젠



[0439]

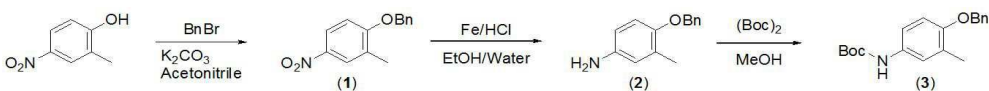
[0440] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 227371)

[0442] <실시예 9> tert-부틸 4-(벤질옥시)-3-메틸페닐카바메이트



[0443]

[0444] 하기 반응식에 따라 실시예 9 화합물을 제조하였으며, 구체적인 합성 방법을 단계별로 상세히 설명한다.



[0445]

[0447] 단계 1: 1-(벤질옥시)-2-메틸-4-니트로벤젠의 합성 (1)

[0448] 2-디메틸-4-니트로페놀 (1.5 g, 1 mmol)에 아세토니트릴 (100 mL)을 가하고 포타슘 카보네이트 (1.79 g, 1.3 mmol)과 벤질 브로마이드 (1.42 mL, 1.2 mmol)을 차례로 가하고 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결되면 실온으로 식히고 여과하고 감압농축하여 남은 잔류물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/20)로 정제하여 목적화합물을 무색액체로 얻었다. (1.9 g, 수율 : 78.1%)

[0449] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.20 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

[0451] 단계 2: 4-(벤질옥시)-3-메틸벤젠아민의 합성 (2)

[0452] 1-(벤질옥시)-2-메틸-4-니트로벤젠 (25.7 g, 0.105 mol)에 에탄올 (500 mL), 물 (125 mL)과 철 (59 g, 1.056 mol)을 가하고 진한 염산을 10방울 첨가하고 125°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 실온으로 식힌 다음 셀라이트를 통과시키면서 여과하고 감압농축한다. 남은 잔류물을 판크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/9 \rightarrow 1/1)로 정제하여 목적화합물을 갈색액상으로 얻었다. (19.3 g, 수율 : 75.7%)

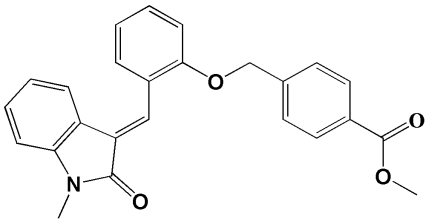
[0453] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 5H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H).

[0455] 단계 3: tert-부틸 4-(벤질옥시)-3-메틸페닐카바메이트의 합성 (3)

[0456] 4-(벤질옥시)-3-메틸벤젠아민 (2 g, 9.3 mmol)에 메탄올 (30 mL)을 가하고 di-tert-부틸-디-카보네이트 (2.25 g, 10.3 mmol)을 가하고 실온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 반응이 완결되면 감압농축한다. 남은 잔류물을 판크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/9 \rightarrow 1/1)로 정제하여 목적화합물을 백색고체로 얻었다. (3.02 g, 수율 : 100%)

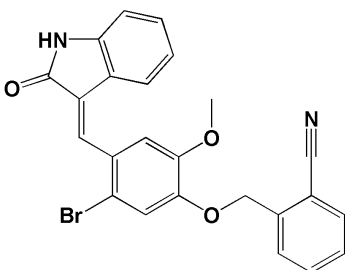
[0457] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

[0459] <실시예 10> (E)-메틸 4-((2-((1-메틸-2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)페녹시)메틸)벤조에이트



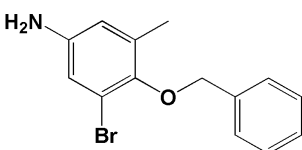
[0460] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 394668)

[0463] <실시예 11> (E)-2-((5-브로모-2-메톡시-4-((2-옥소인돌린-3-일리덴)메틸)페녹시)메틸)벤조니트릴



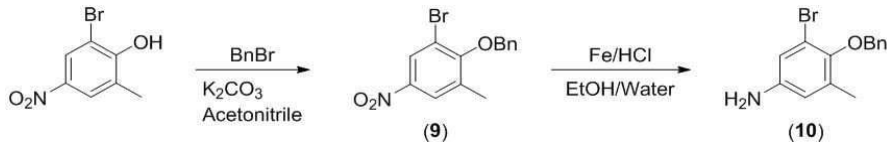
[0464] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 368038)

[0467] <실시예 12> 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민



[0468]

[0469] 하기 반응식에 따라 실시예 12 화합물을 제조하였으며, 구체적인 합성 방법을 단계별로 상세히 설명한다.



[0470]

[0472] 단계 1: 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠의 합성 (9)

[0473] 2-브로모-6-메틸-4-니트로페놀 (11.24 g, 0.0484 mol)에 아세토니트릴 (249 mL)을 가하고 벤질 브로마이드 (6.9 mL, 0.581 mol)과 포타슘 카보네이트 (8.7 g, 0.0629 mol)을 가한 다음 105℃에서 2시간 동안 반응시킨 다음 반응이 완결되면 실온으로 식히고 여과한 다음 감압농축 한다. 남은 잔류물은 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/9 →1/4)로 정제하여 목적화합물을 미색고체로 얻었다. (16.7 g, 수율 : 정량적)

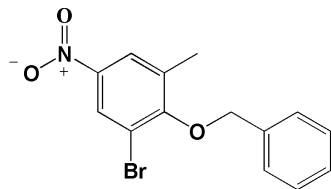
[0474] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0476] 단계 2: 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민의 합성 (10)

[0477] 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠 (14.7 g, 0.0456 mol)에 에탄올 (240 mL), 물 (60 mL)과 철 (25.5 g, 0.456 mol)을 가하고 진한 염산을 5방울 첨가하고 110℃에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 실온으로 식힌 다음 셀라이트를 통과시키면서 여과하고 감압농축한다. 남은 잔류물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/9 →1/1)로 정제하여 목적화합물을 밝은 노란색의 액상으로 얻었다. (11.3 g, 수율 : 80.0%)

[0478] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.51 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H).

[0480] <실시예 13> 2-(벤질옥시)-1-브로모-3-메틸-5-니트로벤젠

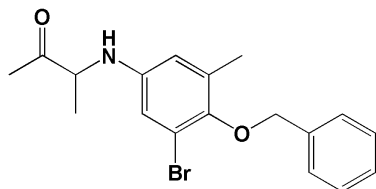


[0481]

[0482] 실시예 13 화합물은 상기 실시예 12 화합물의 제조방법에서 단계 1에 해당하는 화합물이다.

[0483] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

[0485] <실시예 14> 3-(4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸페닐아미노)부탄-2-온



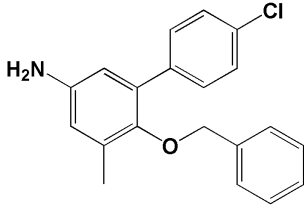
[0486]

[0487] 상기 실시예 12에서 제조한 4-(벤질옥시)-3-브로모-5-메틸벤젠아민 (9.33 g, 0.0319 mol)에 에탄올 (100 mL), 소듐 바이카보네이트 (4.2 g, 0.0510 mol), 리튬 브로마이드 (4.16 g, 0.0479 mol)과 3-클로로부탄-2-온 (4.8 mL, 0.0479 mol)을 가하고 100℃에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완결되면 실온으로 식히고 여과한 다음 감압농축 한다. 남은 잔류물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/9 →1/2)로 정제하여 목적화합물을 갈색의 액상으로 얻었다. (11.5 g, 수율 : 99.5%)

[0488] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 15.8, 8.1 Hz, 3H), 6.61 (d, J = 2.5

Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.32 (brs, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

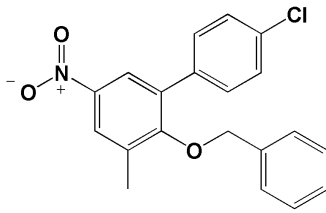
[0490] <실시예 15> 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민



[0491]

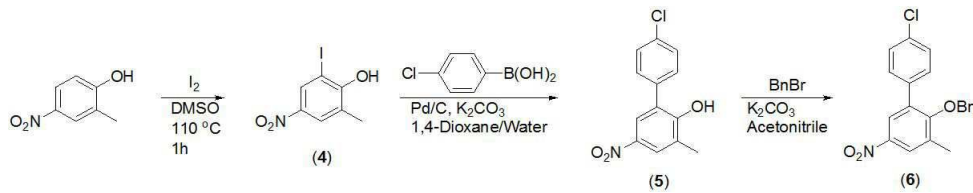
[0492] 상기 실시예 9의 단계 2 반응(NO₂ → NH₂)을 참조하여, 하기 실시예 16 화합물로부터 목적 화합물을 제조하였다.

[0494] <실시예 16> 2-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐



[0495]

[0496] 하기 반응식에 따라 실시예 16 화합물을 제조하였으며, 구체적인 합성 방법을 단계별로 상세히 설명한다.



[0497]

[0499] 단계 1: 2-아이오도-6-메틸-4-니트로페놀의 합성 (4)

[0500] 2-메틸-4-니트로페놀 (10 g, 0.065 mol)을 디메틸 설폭사이드 (326 mL)에 녹이고 아이오딘 (16.5 g, 0.13 mol)을 가한 다음 110°C에서 2시간 동안 반응시킨 다음 반응이 완결되면 실온으로 식히고 반응혼합물에 에틸 아세테이트 (500 mL)를 가하여 희석하고 유기 용매층을 Na₂S₂O₃ 수용액으로 3회, 소금물로 1회 씻어준 다음 무수 마그네슘 설페이트로 건조, 여과, 감압농축한 다음 남은 잔류물을 관크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/7 → 1/2)로 정제하여 목적화합물을 밝은 노란색고체로 얻었다. (15.04 g, 수율 : 82.5%)

[0501] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0503] 단계 2: 4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐-2-올의 합성 (5)

[0504] 2-아이오도-6-메틸-4-니트로페놀 (15 g, 0.0537mol)에 1,4-디옥산 (215 mL)과 물 (258 mL)을 가하고 4-클로로 페닐 보로닉 에시드 (16.8 g, 0.107 mol), 10% 팔라듐 카본 (2.86g, 0.00268 mol)과 포타슘 카보네이트 (22.2 g, 0.161 mol)을 가한 다음 95°C에서 2시간 동안 반응시킨 다음 반응이 완결되면 실온으로 식히고 셀라이트를 통과하면서 여과하고 농축한 다음 남은 물층에 소금물을 가하여 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기용매층을 무수 마그네슘 설페이트로 건조, 여과, 감압농축한 다음 남은 잔류물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/7 → 1/4)로 정제하여 목적화합물을 미색고체로 얻었다. (9.1 g, 수율 : 64.3%)

[0505] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 2.38 (s, 3H).

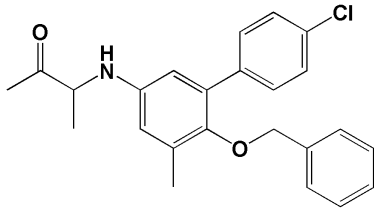
[0507] 단계 3: 2-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐의 합성 (6)

[0508] 4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐-2-올 (8 g, 0.0303 mol)에 아세토니트릴 (101 mL)을 가하고 벤질 브로마이드 (4.32 g, 0.0364 mol)과 포타슘 카보네이트 (5.45 g, 0.0394 mol)를 가하고 110°C에서 1.5시간 동안 반응시

킨 다음 반응이 완결되면 여과하고 감압농축한다. 남은 잔류물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/7 → 1/4)로 정제하여 목적화합물을 밝은 노란색고체로 얻었다. (11.3 g, 수율 : 정량적)

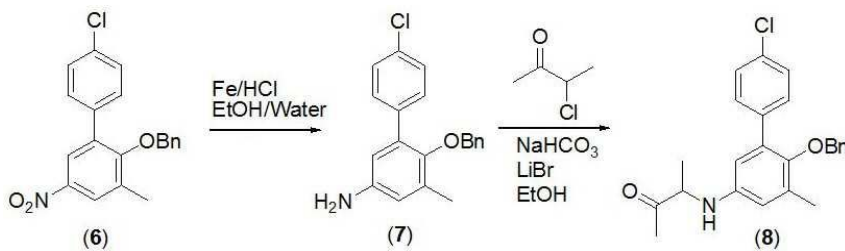
[0509] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0511] <실시예 17> 3-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-일아미노)부탄-2-온



[0512]

[0513] 하기 반응식에 따라 실시예 17 화합물을 제조하였으며, 구체적인 합성 방법을 단계별로 상세히 설명한다.



[0514]

[0516] 단계 1: 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민의 합성 (7)

[0517] 상기 실시예 16에서 제조한 2-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-3-메틸-5-니트로바이페닐 (11.3 g, 0.0303 mol)에 에탄올 (120 mL), 물 (30 mL)과 철 (16.9 g, 0.303 mol)을 가하고 진한 염산을 5방울 첨가하고 110 °C에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 실온으로 식힌 다음 셀라이트를 통과시키면서 여과하고 감압농축한다. 남은 잔류물을 관크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/9 → 1/2)로 정제하여 목적화합물을 노란색의 액상으로 얻었다. (8.08 g, 수율 : 82.3%)

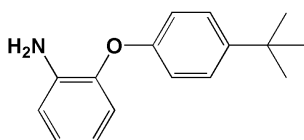
[0518] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (td, J = 4.6, 0.9 Hz, 3H), 7.10 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 2H), 6.52 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H).

[0520] 단계 2: 3-(6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-일아미노)부탄-2-온의 합성 (8)

[0521] 6-(벤질옥시)-4'-클로로-5-메틸바이페닐-3-아민 (7.5 g, 0.0232 mol)에 에탄올 (80 mL), 소듐 바이카보네이트 (3.11 g, 0.0370 mol), 리튬 브로마이드 (3.01 g, 0.0347 mol)과 3-클로로부탄-2-온 (3.5 mL, 0.0347 mol)을 가하고 100 °C에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완결되면 실온으로 식히고 여과한 다음 감압농축한다. 남은 잔류물을 관크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산 = 1/7 → 1/2)로 정제하여 목적화합물을 노란색의 액상으로 얻었다. (8.8 g, 수율 : 96.4%)

[0522] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 3H), 7.16 - 7.00 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 14.9, 2.7 Hz, 2H), 4.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

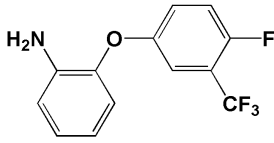
[0524] <실시예 18> 2-(4-tert-부틸페녹시)벤젠아민



[0525]

[0526] 한국 화합물은 행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 111862)

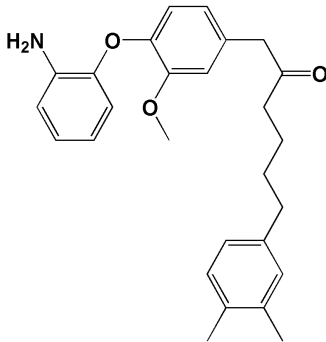
[0528] <실시예 19> 2-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)벤젠아민



[0529]

[0530] 한국 화합물은 행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 223640)

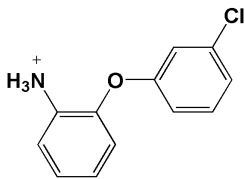
[0532] <실시예 20> 1-(4-(2-아미노페녹시)-3-메톡시페닐)-6-(3,4-디메틸페닐)헥산-2-온



[0533]

[0534] 한국 화합물은 행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 207453)

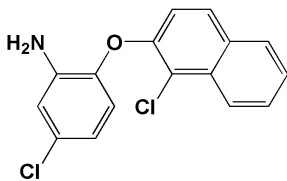
[0536] <실시예 21> 2-(3-클로로페녹시)벤젠아미늄



[0537]

[0538] 한국 화합물은 행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 111609)

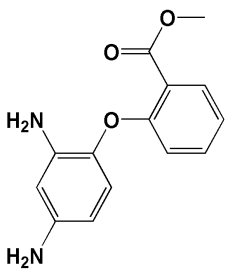
[0540] <실시예 22> 5-클로로-2-(1-클로로나프탈렌-2-일옥시)벤젠아민



[0541]

[0542] 한국 화합물은 행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 345769)

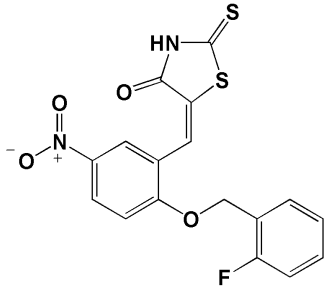
[0544] <실시예 23> 메틸 2-(2,4-디아미노페녹시)벤조에이트



[0545]

[0546] 한국 화합물은 행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 362990)

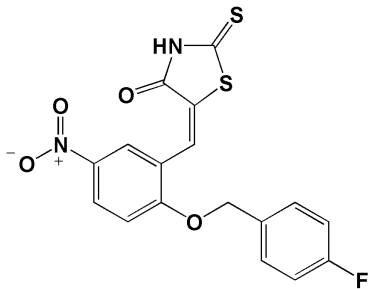
[0548] <실시예 24> (E)-5-(2-(2-플루오로벤질옥시)-5-니트로벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온



[0549]

[0550] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 52267)

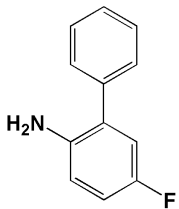
[0552] <실시예 25> (E)-5-(2-(4-플루오로벤질옥시)-5-니트로벤질리덴)-2-티옥소티아졸리딘-4-온



[0553]

[0554] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 52267)

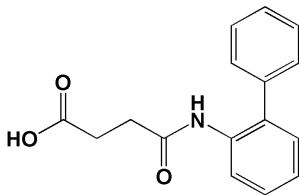
[0556] <실시예 26> 5-플루오로바이페닐-2-아민



[0557]

[0558] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 229168)

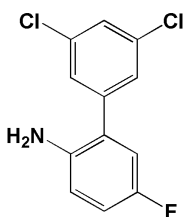
[0560] <실시예 27> 4-(바이페닐-2-일아미노)-4-옥소부타노익 엑시드



[0561]

[0562] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 310182)

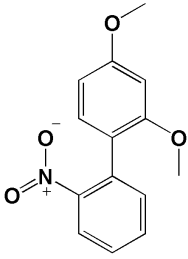
[0564] <실시예 28> 3',5'-디클로로-5-플루오로바이페닐-2-아민



[0565]

[0566] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 229167)

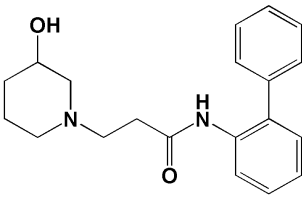
[0568] <실시예 29> 2,4-디메톡시-2'-니트로바이페닐



[0569]

[0570] 한국 화합물은헝으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 65406)

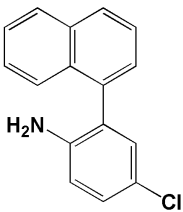
[0572] <실시예 30> N-(바이페닐-2-일)-3-(3-히드록시피페리딘-1-일)프로판아미드



[0573]

[0574] 한국 화합물은헝으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 397534)

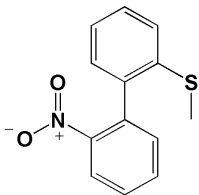
[0576] <실시예 31> 4-클로로-2-(나프탈렌-1-일)벤젠아민



[0577]

[0578] 한국 화합물은헝으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 399045)

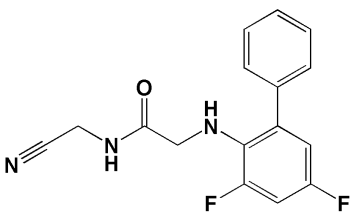
[0580] <실시예 32> 메틸(2'-니트로바이페닐-2-일)설판



[0581]

[0582] 한국 화합물은헝으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 67828)

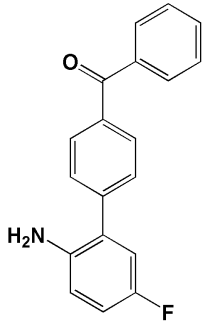
[0584] <실시예 33> N-(시아노메틸)-2-(3,5-디플루오로바이페닐-2-일아미노)아세트아미드



[0585]

[0586] 한국 화합물은헝으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 398436)

[0588] <실시예 34> (2'-아미노-5'-플루오로바이페닐-4-일)(페닐)메타논



[0589]

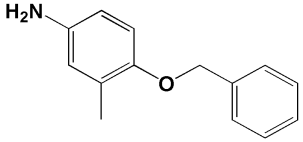
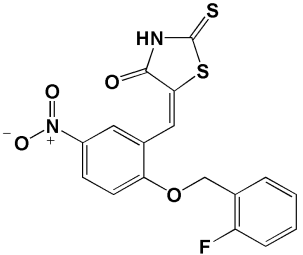
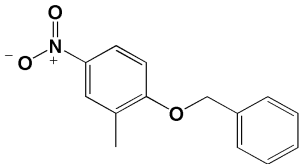
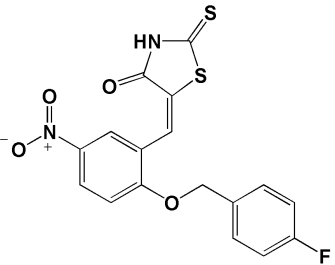
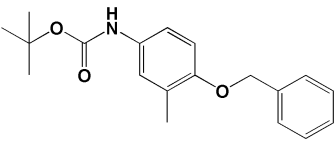
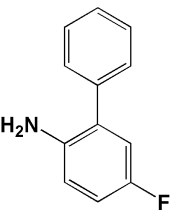
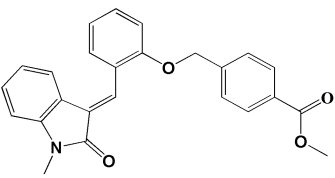
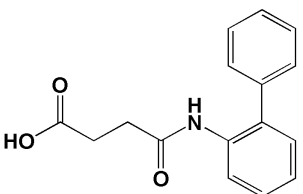
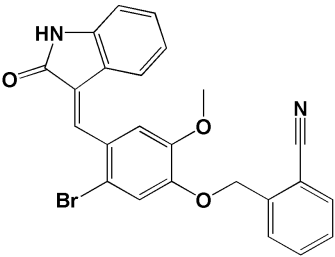
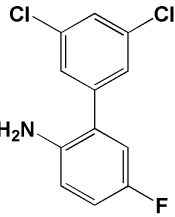
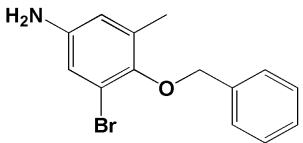
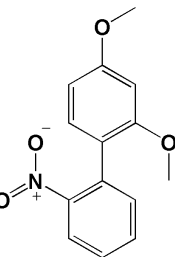
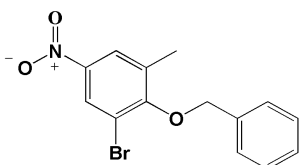
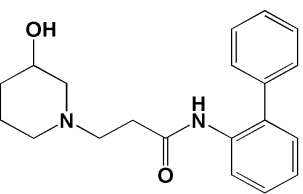
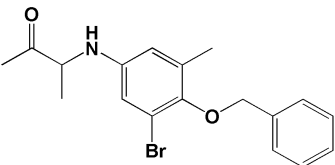
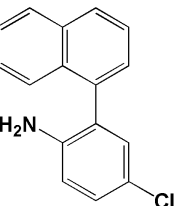
[0590] 한국 화합물은행으로부터 입수하였다. (ChemBack ID: 229169)

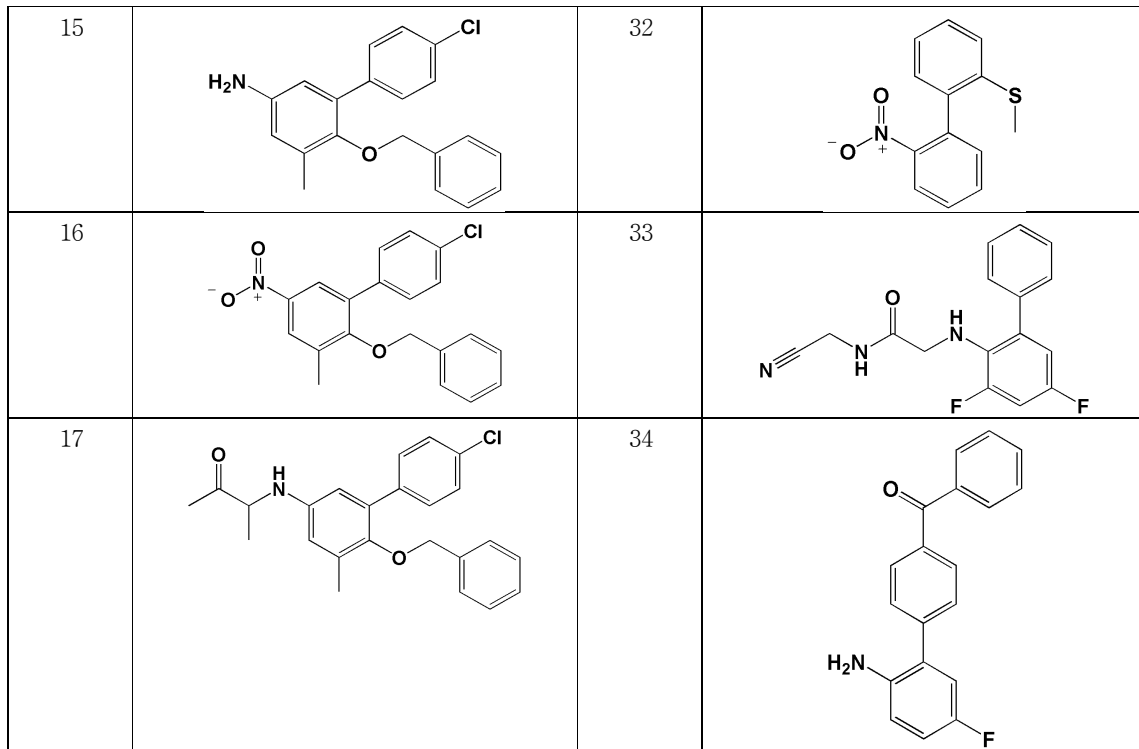
[0592] 상기 실시예 1 내지 34에서 준비하거나 제조한 화합물의 구체적인 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0593]

실시예	화학구조	실시예	화학구조
1		18	
2		19	
3		20	
4		21	
5		22	
6		23	

7		24	
8		25	
9		26	
10		27	
11		28	
12		29	
13		30	
14		31	



[0595] <실험예 1> 항코로나바이러스 활성 평가

[0596] 본 발명에 따른 실시예 화합물의 항코로나바이러스 활성을 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0598] <1-1> 세포주의 배양

[0599] Vero (CCL-81)세포는 ATCC에서 구입하였고, Huh7 (human hepatocellular carcinoma)는 Japanese Collection of Research Biosources Cell Bank (JCRB 세포주은행)에서 구입하여 10% 우태아혈청이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 배지에서 37°C의 5% CO2 배양기를 이용하여 배양하였다.

[0601] <1-2> 코로나바이러스 역가 측정

[0602] 메르스코로나바이러스는 국내환자에서 분리된 것으로 질병관리본부로부터 제공받았다. 바이러스는 Vero (CCL-81)에서 증식되었고, plaque assay를 이용하여 바이러스 역가를 측정하였다.

[0604] <1-3> 세포기반 항코로나바이러스 활성 평가

[0605] 항바이러스 활성 시험을 위해서 Huh-7 세포를 96-well plate에 배양하고 다음날 준비된 세포에 메르스 코로나바이러스(MOI 0.1)로 1시간 감염시켰다.

[0607] 감염 후 바이러스를 제거하고 3배수로 희석한 실시예 1 내지 34 화합물, 또는 대조 화합물인 gemcitabine으로 처리한다. 감염 48시간 후에 CellTiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, USA)를 이용하여 약물의 세포 독성 (50% cytotoxicity concentration, CC₅₀)과 항바이러스 효과에 의한 cell viability (50% effective concentration, EC₅₀)를 측정하였다. CC₅₀와 EC₅₀의 통계분석은 GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, USA) 프로그램을 사용하였다. 그 결과를 하기 표 2에 정리하여 나타내었다.

표 2

[0608]

처리 화합물	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	Selectivity Index (S.I)
실시예 1	0.59	>100	>169
실시예 2	>50	>50	n.d.
실시예 3	>50	>50	n.d.
실시예 4	>50	>50	n.d.
실시예 5	0.81	>100	>123

실시예 6	0.96	>100	>104
실시예 7	>50	>50	n.d.
실시예 8	>50	>50	n.d.
실시예 9	>50	>50	n.d.
실시예 10	>50	>50	n.d.
실시예 11	>50	>50	n.d.
실시예 12	<0.62	44.6	>71
실시예 13	>50	>50	n.d.
실시예 14	2.7	25.8	9.5
실시예 15	3	29.6	9.8
실시예 16	>50	>50	n.d.
실시예 17	<0.62	11.1	>17.9
실시예 18	24	>50	>2
실시예 19	3.3	>15.2	4.6
실시예 20	2.7	8.8	3.2
실시예 21	0.82	9.7	11.8
실시예 22	>50	>50	n.d.
실시예 23	>50	>50	n.d.
실시예 24	>50	>50	n.d.
실시예 25	>50	>50	n.d.
실시예 26	1.7	>50	>29
실시예 27	>50	>50	n.d.
실시예 28	2.5	28.9	11.5
실시예 29	>50	>50	n.d.
실시예 30	>50	>50	n.d.
실시예 31	8.5	>50	>6
실시예 32	>50	>50	n.d.
실시예 33	>50	>50	n.d.
실시예 34	<0.62	1.9	>3

- [0610] 상기 표 2에서,
- [0611] EC₅₀는 항바이러스 효과에 의한 cell viability로서 값이 낮을수록 해당 화합물의 항바이러스 효과가 우수한 것이고;
- [0612] CC₅₀은 해당 농도에서 세포독성을 보이는 지표로 값이 높을수록 해당 화합물의 독성이 낮은 것이고;
- [0613] S.I 값은 EC₅₀/CC₅₀ 값을 바탕으로 SI 값을 계산한 것이며 값이 높을수록 해당 화합물의 효과는 우수하며 독성은 낮음을 의미하고; 및
- [0614] n.d.는 약효가 없음을 의미한다.
- [0616] 상기 표 2에 나타난 바와 같이,
- [0617] 본 발명에 따른 실시예 화합물들은 우수한 항코로나바이러스 활성을 나타냄을 알 수 있다. 그중에서도 특히 실시예 1, 5, 6, 12, 17, 21 및 34 화합물은 다른 실시예 화합물과 비교하여 현저히 우수한 항코로나바이러스 활성을 나타내는 것으로 나타났다.
- [0619] <1-4> 면역 블롯 분석
- [0620] Huh-7 세포를 6-well plate에 배양한 후 메르스 코로나바이러스 (MOI 0.02)로 1시간 감염시켰다. 감염 후 0.1 μM, 1 μM, 10 μM 후보화합물(실시예 1, 5, 6)로 처리하거나, 대조 약물 gemcitabine을 처리하였다. 음성대조군은 0.02% DMSO로 처리하였다. 감염 24시간 후, 30 μg의 세포용해액을 사용하여 12% SDS-PAGE (sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis)에서 전기영동 후 PVDF (polyvinylidene difluoride membrane, Millipore, USA)로 전이하였다. 메르스 코로나바이러스 NP 단백질은 항메르스 NP 단백질 항체(Cat. 100211-RP02, Sino Biological Inc., China)와 horseradish peroxidase(HRP)가 결합된 2차 항체를 이용하여 검출한다. 동일한 농도의 단백질 loading 확인을 위하여 항 β-actin 항체를 이용하였다. SuperSignal West Pico Chemiluminescence Substrate (Pierce, USA)를 이용하여 단백질을 발색하고, 이미지는 LAS-4000 Luminescent

Image Analyzer (Fujifilm, Japan)로 현상하였다. 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0622] 도 1은 메르스 코로나바이러스 감염된 Huh-7세포에서 실시예 화합물의 항바이러스 활성효과의 면역블롯 분석을 보여준다.

[0624] 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1, 5, 6 화합물은 1 μ M 이하의 농도에서 메르스 NP 단백질 발현 감소로 항메르스 활성을 나타내는 것으로 확인하였다.

도면

도면1

