



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0117303
(43) 공개일자 2020년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 36/54 (2006.01) A23L 33/105 (2016.01)
A61K 31/085 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01) C07C 69/712 (2006.01)
C07H 15/207 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 36/54 (2013.01)
A23L 33/105 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2019-0039238

(22) 출원일자 2019년04월03일

심사청구일자 2019년04월03일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

김승현

서울특별시 서초구 고무래로 94, 101동 203호(서초동, 서초4차현대아파트)

성종혁

경기도 성남시 분당구 서판교로 73, 1005동 102호(판교동, 판교원마을10단지아파트)

(74) 대리인

특허법인이룸리온

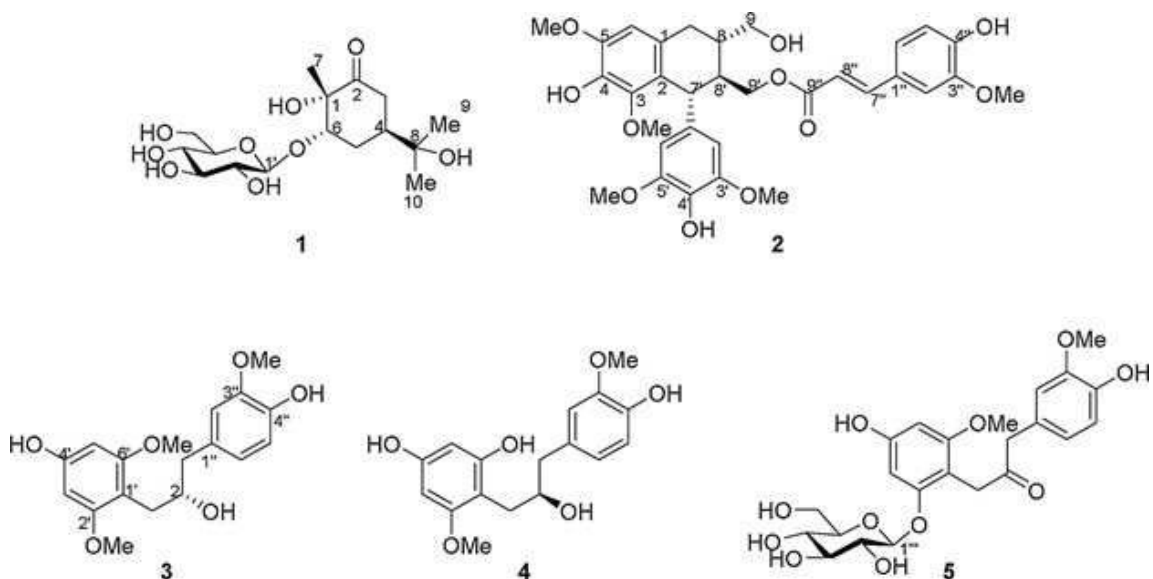
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 감태나무 유래 화합물을 유효성분으로 하는 항바이러스용 조성물

(57) 요약

본 발명은 감태나무 유래 화합물을 유효성분으로 하는 항바이러스용 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 호흡기 질병을 유발하는 바이러스로서, 피코르나바이러스과(Picornaviridae)(예컨대, HRV1B, CVB3 등) 또는 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)(예컨대, PR8 등)에 효과적으로 대항할 수 있어, 약학 조성물, 건강기능식품, 피부 외용제 및 의약외품으로 유용하게 활용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/085 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)
A61K 31/7034 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 31/16 (2018.01)
C07C 69/712 (2013.01)
C07H 15/207 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/324 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016R1A2B4006742
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	Chemical dereplication과 가상탐색을 이용한 천연물 유래 neuraminidase 활성 억제
소재 개발(3/4)	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.04.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학 조성물:

i) 9'-O-트랜스-페룰로일-5,5'-디메톡시라리시레지놀 (9'-O-trans-feruloyl-5,5'-dimethoxylariciresinol), 9'-O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9'-O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdi-hydroxy-syringenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5'-디메톡시라리시레지놀(5,5'-dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;

ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymen-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)을 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및

iii) 4',4"-디하이드록시-2',3',6'-트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4"-dihydroxy-2',3',6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4",6"-트리하이드록시-2',3"-디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4",6"-trihydroxy-2',3"-dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4"-디하이드록시-3",6'-디메톡시-2'-O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4',4"-dihydroxy-3",6'-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3'-디-O-메틸-에피카테킨(5,3'-di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4'-펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4'-pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은 감태나무 추출물로부터 분리된 것을 특징으로 하는, 항바이러스용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 호흡기 질병을 유발하는 바이러스에 대항하기 위한 것을 특징으로 하는, 항바이러스용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 바이러스는 피코르나바이러스과(Picornaviridae) 또는 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)인 것을 특징으로 하는, 항바이러스용 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 피코르나바이러스과(Picornaviridae)는 인간 라이노바이러스 1B(HRV1B) 또는 콕사키바이러스 B3(CVB3)를 포함하고,

상기 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)는 인플루엔자바이러스(PR8)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 항바이러스용 약학 조성물.

청구항 6

하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강기능식품:

i) 9'-O-트랜스-페룰로일-5,5'-디메톡시라리시레지놀 (9'-O-trans-feruloyl-5,5'-dimethoxylariciresinol), 9'-O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9'-O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydrosyringenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5'-디메톡시라리시레지놀(5,5'-dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;

ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)을 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및

iii) 4',4"-디하이드록시-2',3",6'-트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4"-dihydroxy-2',3",6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4",6"-트리하이드록시-2',3"-디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4",6"-trihydroxy-2',3"-dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4"-디하이드록시-3",6'-디메톡시-2'-O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4',4"-dihydroxy-3",6'-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3'-디-O-메틸-에피카테킨(5,3'-di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4'-펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4'-pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.

청구항 7

하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 피부 외용제:

i) 9'-O-트랜스-페룰로일-5,5'-디메톡시라리시레지놀 (9'-O-trans-feruloyl-5,5'-dimethoxylariciresinol), 9'-O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9'-O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydrosyringenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5'-디메톡시라리시레지놀(5,5'-dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;

ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)을 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및

iii) 4',4"-디하이드록시-2',3",6'-트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4"-dihydroxy-2',3",6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol),

4', 4'', 6'' -트리하이드록시-2', 3'' -디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4', 4'', 6'' -trihydroxy-2', 3'' -dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4', 4'' -디하이드록시-3'', 6'' -디메톡시-2' -O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4', 4'' -dihydroxy-3'', 6'' -dimethoxy-2' -O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3' -디-O-메틸-에피카테킨(5,3' -di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4' -펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4' -pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.

청구항 8

하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 의약품:

i) 9' -O-트랜스-페룰로일-5,5' -디메톡시라리시레지놀(9' -O-trans-feruloyl-5,5' -dimethoxylariciresinol), 9' -O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9' -O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydrosyringenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5' -디메톡시라리시레지놀(5,5' -dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;

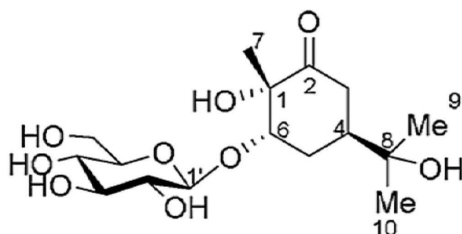
ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)을 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및

iii) 4', 4'' -디하이드록시-2', 3'', 6'' -트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4', 4'', 6'' -trihydroxy-2', 3'', 6'' -trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4', 4'', 6'' -트리하이드록시-2', 3'' -디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4', 4'', 6'' -trihydroxy-2', 3'' -dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4', 4'' -디하이드록시-3'', 6'' -디메톡시-2' -O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4', 4'' -dihydroxy-3'', 6'' -dimethoxy-2' -O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3' -디-O-메틸-에피카테킨(5,3' -di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4' -펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4' -pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.

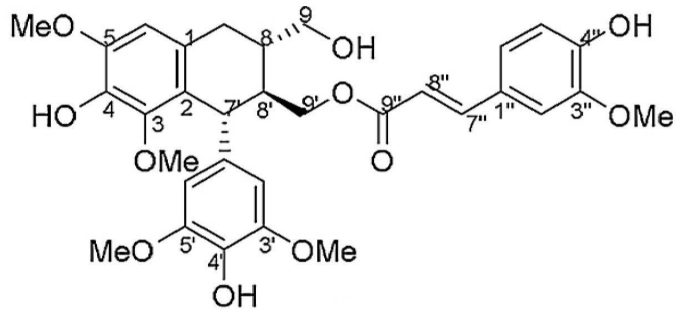
청구항 9

하기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3 또는 화학식 4로 표시되는 신규 화합물:

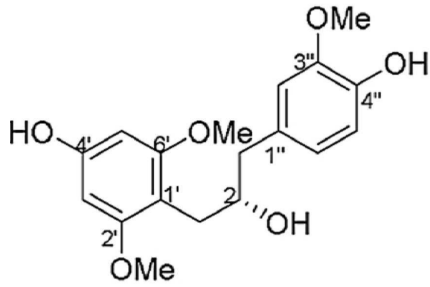
[화학식 1]



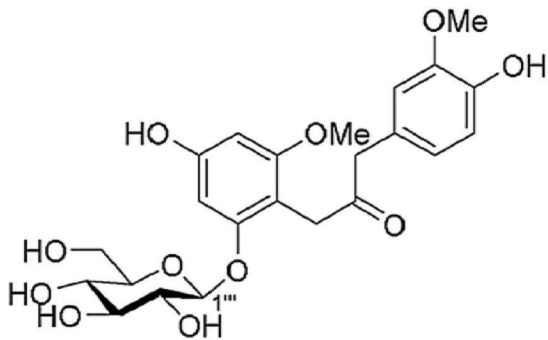
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물은 감태나무 추출물로부터 분리된 것을 특징으로 하는, 신규 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 감태나무 유래 화합물을 유효성분으로 하는 항바이러스용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 바이러스 감염은 가장 일반적인 질병 중 하나이고, 급성 호흡기 질병의 60% 이상이 바이러스에 의한 것이다. 약 200 여종의 바이러스성 호흡기 질환 중에서, 사람에게 있어서 가장 일반적이고 중요한 감염성 바이러스는 인플루엔자바이러스, 라이노바이러스 및 콕사키바이러스이다. 인간 라이노바이러스 1B(HRV1B)는 피코르나바이러스과

의 엔테로바이러스속에 속한다. HRV는 감기의 주요 원인이며 이 바이러스에 의한 감기는 폐렴 및 모세기관지염으로 진행될 수도 있다. 피코르나바이러스과의 콕사키바이러스 B3(CVB3)는 심근염을 일으킬 수 있는 바이러스로 확장성 심근병증을 유발할 수 있다. 이 바이러스에 의한 심근염은 영유아 또는 청소년의 경우 사망에 까지 이르게 할 수 있으며 성인에서는 말기 울혈성 심부전을 유발할 수도 있다. 또한, 인플루엔자바이러스는 오르토믹소 바이러스과의 RNA 바이러스로서 전염성 호흡기 질병을 유발하며, 매년 전세계적으로 독감 유행을 일으켜 높은 비율로 감염 환자를 발생시키며 특히 노인과 영유아, 각종 호흡기 또는 내과 질환이 있는 환자의 사망률을 높인다. 따라서, 이러한 각종 바이러스 감염에 의한 질병의 예방 및 치료를 위해 많은 노력이 기울여지고 있으나 아직은 뚜렷한 해결책이라고 부를 수 있는 방법은 부족한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

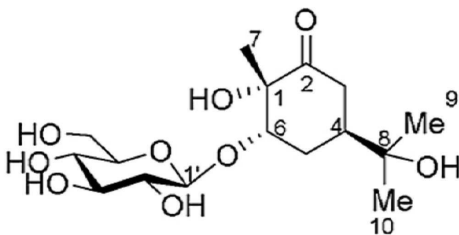
- [0005] 본 발명은 하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학 조성물을 제공하고자 한다:
- [0006] i) 9'-O-트랜스-페룰로일-5,5'-디메톡시라리시레지놀 (9'-O-trans-feruloyl-5,5'-dimethoxylariciresinol), 9'-O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9'-O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydrosyringenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5'-디메톡시라리시레지놀(5,5'-dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;
- [0007] ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)을 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및
- [0008] iii) 4',4"-디하이드록시-2',3',6'-트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4"-dihydroxy-2',3',6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4",6"-트리하이드록시-2',3"-디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4",6"-trihydroxy-2',3"-dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4"-디하이드록시-3",6'-디메톡시-2'-O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4',4"-dihydroxy-3",6'-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3'-디-O-메틸-에피카테킨(5,3'-di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4'-펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4'-pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.
- [0009] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학 조성물을 제공한다:
- [0012] i) 9'-O-트랜스-페룰로일-5,5'-디메톡시라리시레지놀 (9'-O-trans-feruloyl-5,5'-dimethoxylariciresinol), 9'-O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9'-O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydrosyringenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5'-디메톡시라리시레지놀(5,5'-dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;

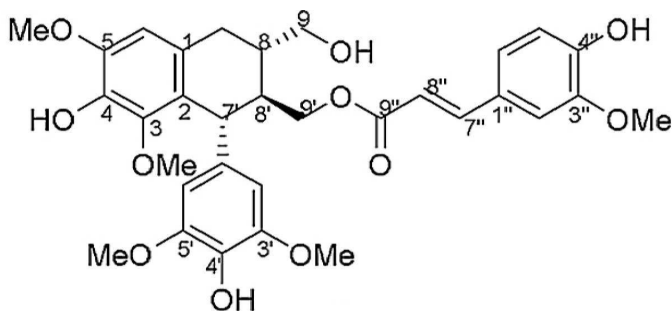
- [0013] ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenanthan-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)을 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및
- [0014] iii) 4',4''-디하이드록시-2',3'',6'-트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4''-dihydroxy-2',3'',6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4'',6''-트리하이드록시-2',3''-디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4'',6''-trihydroxy-2',3''-dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4',4''-디하이드록시-3'',6'-디메톡시-2'-O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4',4''-dihydroxy-3'',6'-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3'-디-O-메틸-에피카테킨(5,3'-di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4'-펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4'-pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.
- [0015] 상기 화합물은 감태나무 추출물로부터 분리될 수 있다.
- [0016] 상기 조성물은 호흡기 질병을 유발하는 바이러스에 대항하기 위한 것일 수 있다.
- [0017] 상기 바이러스는 피코르나바이러스과(Picornaviridae) 또는 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)일 수 있다.
- [0018] 상기 피코르나바이러스과(Picornaviridae)는 인간 라이노바이러스 1B(HRV1B) 또는 콕사키바이러스 B3(CVB3)를 포함하고, 상기 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)는 인플루엔자바이러스(PR8)를 포함할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일 구현예로, 상기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강기능식품을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 피부 외용제를 제공한다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 의약품품을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 구현예로, 하기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3 또는 화학식 4로 표시되는 신규 화합물을 제공한다:

[0023] [화학식 1]



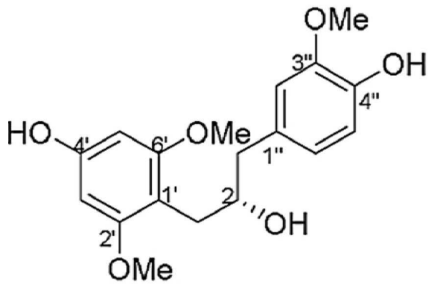
[0024]

[0025] [화학식 2]

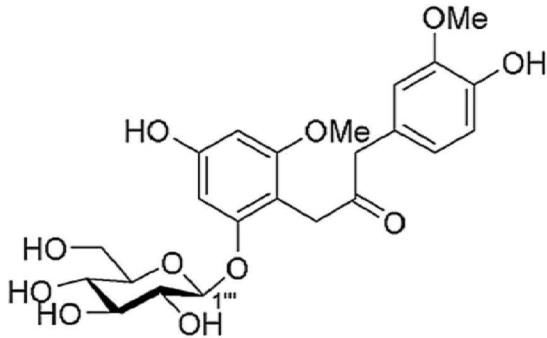


[0026]

[0027] [화학식 3]



[화학식 4]



상기 화합물은 감태나무 추출물로부터 분리될 수 있다.

발명의 효과

본 발명은 감태나무 유래 화합물을 유효성분으로 하는 항바이러스용 조성물 에 관한 것으로, 상기 조성물은 호흡기 질병을 유발하는 바이러스로서, 피코르나바이러스과(Picornaviridae)(예컨대, HRV1B, CVB3 등) 또는 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)(예컨대, PR8 등)에 효과적으로 대항할 수 있어, 약학 조성물, 건강기능식품, 피부 외용제 및 의약외품으로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 (1)-(5)의 화학적 구조를 나타낸 것이다.

도 2(a)는 화합물 (1)-(2)에 대한 NMR 분광 데이터를 나타낸 것이고, 도 2(b)는 화합물 (3)-(5)에 대한 NMR 분광 데이터를 나타낸 것이다.

도 3은 화합물 (1)-(3) 및 (5)의 주요 HMBC 및 COSY 상관관계를 나타낸 것이다.

도 4는 화합물 (1)의 주요 NOESY 상관관계를 나타낸 것이다.

도 5는 화합물 (1)의 실험적인 CD 스펙트럼을 나타낸 것이고, 어글리콘 거울상 이성질체, 화합물 (1a)((1S, 4S, 6S)-1,6,8-trihydroxymenthane-2-one) 및 화합물 (1b)((1R, 4R, 6R)-1,6,8-trihydroxymenthane-2-one)의 계산된 ECD 스펙트럼(계산된 스펙트럼은 8nm에 의해 이동됨)을 나타낸 것이다.

도 6은 화합물 (2)의 CD 스펙트럼을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명자들은 항바이러스 효과를 나타내는 천연물을 찾기 위해 문헌 검색을 수행하였고 감태나무(*Lindera glauca*) 유래 정유성분이 바이러스 및 14종의 곰팡이 중에 대항하는 항미생물 활성을 보여준 것을 확인하였다. 감태나무(*L. glauca* (Siebold & Zucc.))는 grayblue spice-bush로서 일반적으로 알려져 있고, 녹나무과의 작은 낙엽 관목이다. 이는 일본, 중국 및 대만과 같은 동북아시아 지역에서 광범위하게 자생하고 있다. 감태나무(*L.*

glauca)에서 지금까지 보고된 화합물들로는 세스퀴테르페노이드(sesquiterpenoid), 디아릴프로파노이드, 플라보노이드 및 페놀성 화합물 등이 있다. 본 발명에서는 기존에 문헌에 보고된 17개의 화합물, (+)-lyoniresinol(화합물 (6)), lyoniside 및 nudiposide(화합물(7) 및 (8)), (-)-lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside(화합물 (9)), (+)-lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside(화합물 (10)), (+)-(8S,8' S)-bisdihydroxyrinenin(화합물 (11)), ssioriside(화합물 (12)), (+)-5,5' -dimethoxylariciresinol(화합물 (13)), (+)-9' -O-transferuloyl-5,5' -dimethoxylariciresinol 및 (+)-syringaresinol(화합물 (14) 및 (15)), (+)-catechin, (-)-epicatechin 및 epigallocatechin(화합물 (16)-(18)), 5,3' -di-O-methyl(-)-epicatechin(화합물 (19)), 2R,3R-3,5,6,7,4' -pentahydroxyflavanonol(화합물 (20)) 및 taxifolin(화합물 (21)) 뿐만 아니라, 1개 신규한 모노테르펜 글리코사이드(화합물 (1)), 1개 신규한 리그난(화합물 (2)) 및 2개 신규한 디아릴프로파노이드(화합물 (3) 및 (5))를 분리하고 그 구조를 규명하였다. 화합물 (4)는 기존에 동일 입체구조 규명 없이 보고된 바 있으나 본 발명에서 처음으로 그 입체구조를 규명하였다. 이들 분리된 화합물을 HRV1B, CVB3 및 PR8-감염된 배로 세포에 처리하여 항바이러스 활성을 평가하였다.

[0038] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0040] 본 발명은 하기 i) 내지 iii)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 조성물을 제공한다:

[0041] i) 9' -O-트랜스-페룰로일-5,5' -디메톡시라리시레지놀(9' -O-trans-feruloyl-5,5' -dimethoxylariciresinol), 9' -O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9' -O-trans-feruloyl-lyoniresinol), 리오니레지놀(lyoniresinol), 리오니사이드(lyoniside), 누디포사이드(nudiposide), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydroxyrinenin), 씨오리사이드(ssioriside), 5,5' -디메톡시라리시레지놀(5,5' -dimethoxylariciresinol) 및 시린가레지놀(syringaresinol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 리그난계 화합물;

[0042] ii) 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenanthan-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)를 포함하는 모노테르펜 글리코사이드계 화합물; 및

[0043] iii) 4' ,4" -디하이드록시-2' ,3" ,6' -트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4' ,4" -dihydroxy-2' ,3" ,6' -trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4' ,4" ,6" -트리하이드록시-2' ,3" -디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4' ,4" ,6" -trihydroxy-2' ,3" -dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol), 4' ,4" -디하이드록시-3" ,6' -디메톡시-2' -O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4' ,4" -dihydroxy-3" ,6' -dimethoxy-2' -O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one), 카테킨(catechin), 에피카테킨(epicatechin), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin), 5,3' -디-O-메틸-에피카테킨(5,3' -di-O-methyl-epicatechin), 3,5,6,7,4' -펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4' -pentahydroxyflavanonol) 및 택시폴린(taxifolin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 플라보노이드계 화합물.

[0045] 즉, 본 발명에 따른 항바이러스용 조성물은 i) 리그난계 화합물, ii) 모노테르펜 글리코사이드계 화합물 및 iii) 플라보노이드계 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

[0046] 상기 화합물은 감태나무 추출물로부터 분리된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 화합물은 감태나무 추출물의 분획물로부터 분리된 것일 수 있는데, 먼저, 상기 감태나무 추출물은 감태나무 잔가지 건조물을 물, C1 내지 C4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물로 추출한 것일 수 있고, 메탄올로 추출한 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 상기 감태나무 추출물의 분획물은 상기 감태나무 추출물을 증류수로 현탁한 후 비극성 용매로부터 클로로포름 및 에틸 아세테이트를 사용하여 분획함으로써 획득될 수 있다.

[0048] 먼저, i) 리그난계 화합물은 9' -O-트랜스-페룰로일-5,5' -디메톡시라리시레지놀 (9' -O-trans-feruloyl-5,5'

-dimethoxylyariciresinol)(화합물 (14)), 9'-O-트랜스-페룰로일-리오니레지놀(9'-O-trans-feruloyl-lyoniresinol)(화합물 (2)), 리오니레지놀(lyoniresinol)(화합물 (6)), 리오니사이드(lyoniside)(화합물 (7)), 누디포사이드(nudiposide)(화합물 (8)), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside)(화합물 (9)), 리오니레지놀 4-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 4-O-β-D-glucopyranoside)(화합물 (10)), 비스디하이드로시린제닌(bisdihydrosyringenin)(화합물 (11)), 씨오리사이드(ssioriside)(화합물 (12)), 5,5'-디메톡시라리시레지놀(5,5'-dimethoxylyariciresinol)(화합물 (13)) 및 시린가레지놀(syringaresinol)(화합물 (15))로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있는데, 그 중에서, 9'-O-트랜스-페룰로일-5,5'-디메톡시라리시레지놀(9'-O-trans-feruloyl-5,5'-dimethoxylyariciresinol)(화합물 (14)), 리오니레지놀(lyoniresinol)(화합물 (6)), 리오니사이드(lyoniside)(화합물 (7)), 누디포사이드(nudiposide)(화합물 (8)), 리오니레지놀 9-O-β-D-글루코피라노사이드(lyoniresinol 9-O-β-D-glucopyranoside)(화합물 (9)) 및 시린가레지놀(syringaresinol)(화합물 (15))로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것이, 광범위한 바이러스에 효과적으로 대항할 수 있다는 점에서 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0049] 또한, ii) 모노테르펜 글리코사이드계 화합물은 1,6,8-트리하이드록시멘탄-2-온 6-O-β-D-글루코피라노사이드(1,6,8-trihydroxymenanthan-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside)(화합물 (1))을 포함할 수 있다.

[0050] 또한, iii) 플라보노이드계 화합물은 디아릴프로판노이드계 화합물로서, 4',4"-디하이드록시-2',3',6'-트리메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4"-dihydroxy-2',3',6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol)(화합물 (3)), 4',4",6"-트리하이드록시-2',3"-디메톡시-1,3-디아릴프로판-2-올(4',4",6"-trihydroxy-2',3"-dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol)(화합물 (4)) 및 4',4"-디하이드록시-3",6"-디메톡시-2'-O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4',4"-dihydroxy-3",6"-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one)(화합물 (5))로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을,

[0051] 카테킨계 화합물로서, 카테킨(catechin)(화합물 (16)), 에피카테킨(epicatechin)(화합물 (17)), 에피갈로-카테킨(epigallo-catechin)(화합물 (18)), 5,3'-디-O-메틸-에피카테킨(5,3'-di-O-methyl-epicatechin)(화합물 (19)) 및 3,5,6,7,4'-펜타하이드록시플라바논올(3,5,6,7,4'-pentahydroxyflavanonol)(화합물 (20))로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을,

[0052] 디하이드로플로보놀계 화합물로서, 택시폴린(taxifolin)(화합물 (21))으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 4',4"-디하이드록시-3",6"-디메톡시-2'-O-β-D-글루코피라노실-1,3-디아릴프로판-2-온(4',4"-dihydroxy-3",6"-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one)(화합물 (5)), 카테킨계 화합물(화합물 (16)-(20)) 및 디하이드로플로보놀계 화합물(화합물 (21))로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것이, 광범위한 바이러스에 효과적으로 대항할 수 있다는 점에서 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] 상기 조성물은 호흡기 질병을 유발하는 바이러스에 대항하기 위한 것일 수 있어, 따라서, 궁극적으로 바이러스로 인한 호흡기 질병 및 이에 수반되는 감염증 등을 예방, 개선 또는 치료할 수 있다. 이때, 호흡기 질병이라 함은 폐기종, 만성기관지염, 기관지선종, 고립성폐결절, 폐결핵, 농흉, 폐농양, 감기, 독감 및 폐의 조직구 증식증을 포함하는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[0055] 상기 바이러스는 피코르나바이러스과(Picornaviridae) 또는 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)일 수 있고, 구체적으로, 상기 피코르나바이러스과(Picornaviridae)는 인간 라이노바이러스 1B(HRV1B) 또는 콕사키바이러스 B3(CVB3)를 포함하고, 상기 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)는 인플루엔자바이러스(PR8)를 포함할 수 있다.

[0057] 상기 조성물이 약학 조성물인 경우, 상기 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구제 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화되어 사용할 수 있고, 제형화를 위하여 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다.

[0058] 상기 담체 또는 부형제 또는 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸

셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한 다양한 화합물 혹은 혼합물을 들 수 있다.

- [0059] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0060] 경구 투여를 위한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 제조할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다.
- [0061] 경구를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용하는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [0062] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용성제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등을 사용할 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤젤라틴 등을 사용할 수 있다.
- [0063] 상기 약학 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서는 1일 0.0001 내지 2,000 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 2,000 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어서 투여할 수도 있다. 다만, 상기 투여량에 의해서 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0064] 상기 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유 동물에 다양한 경로로 투여할 수 있다. 투여의 모든 방식은 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁 내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해서 투여할 수 있다.
- [0066] 한편, 상기 조성물이 건강기능식품인 경우, 상기 건강기능식품에 있어서, 상기 화합물을 건강기능식품의 첨가물로 사용하는 경우 이를 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 예방, 건강 또는 치료 등의 각 사용 목적에 따라 적절하게 결정할 수 있다.
- [0067] 상기 건강기능식품의 제형은 산제, 과립제, 환, 정제, 캡슐제의 형태뿐만 아니라 일반 식품 또는 음료의 형태 어느 것이나 가능하다.
- [0068] 상기 식품의 종류에는 특별히 제한은 없고, 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함할 수 있다.
- [0069] 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에 상기 화합물은 원료 100 중량부에 대하여 15 중량부 이하, 바람직하게는 10 중량부 이하의 양으로 첨가할 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 또한 본 발명은 천연물질을 이용하는 점에서 안전성 면에서 문제가 없으므로 상기 범위 이상의 양으로도 사용할 수 있다.
- [0070] 상기 건강기능식품 중 음료는 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스, 같은 디사카라이드 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올일 수 있다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 상기 음료 100 mL당 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g일 수 있다.
- [0071] 상기 외에 상기 건강기능식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제를 함유할 수 있다. 그 밖에 상기 건강기능식품은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨

가제의 비율은 제한되지 않으나 본 발명의 건강기능식품 100 중량부 대비 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0073] 한편, 상기 조성물이 피부외용제인 경우, 상기 피부외용제로 사용되는 적합한 제형으로는 예를 들면, 용액, 겔, 고체 또는 반죽 무수 생성물, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 마이크로에멀전, 마이크로캡슐, 미세과립구 또는 이온형(리포솜), 비이온형의 소낭 분산제의 형태, 크림, 스킨, 로션, 파우더, 연고 또는 스프레이의 형태로 제공될 수 있다. 또한, 포말(foam)의 형태 또는 압축된 추진제를 더 함유한 에어로졸 조성물의 형태로도 제조될 수 있다.

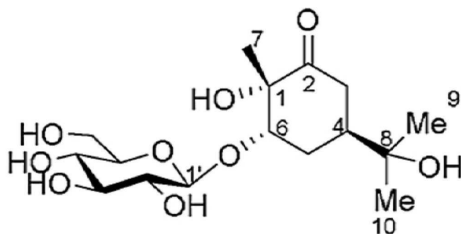
[0074] 상기 피부외용제는 화합물에 추가로 지방 물질, 유기 용매, 용해제, 농축제 및 겔화제, 연화제, 향산화제, 현탁화제, 안정화제, 발포제(foaming agent), 방향제, 계면활성제, 물, 이온형 또는 비이온형 유화제, 충전제, 금속 이온붕쇄제 및 킬레이트화제, 보존제, 비타민, 차단제, 습윤화제, 필수 오일, 염료, 안료, 친수성 또는 친유성 활성제, 지질 소낭 또는 피부용 외용제에 통상적으로 사용되는 임의의 다른 성분과 같은 피부 과학 분야에서 통상적으로 사용되는 보조제를 함유할 수 있다. 또한, 상기 성분들은 피부 과학 분야에서 일반적으로 사용되는 양으로 도입될 수 있다.

[0076] 한편, 상기 조성물이 의약외품인 경우, 상기 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 의약외품 또는 의약외품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적절하게 결정될 수 있다.

[0077] 상기 의약외품은 이에 제한되지는 않으나, 바람직하게는 소독청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제비누, 핸드워시, 가습기 충전제, 마스크, 연고제, 패치, 또는 필터 충전제일 수 있다.

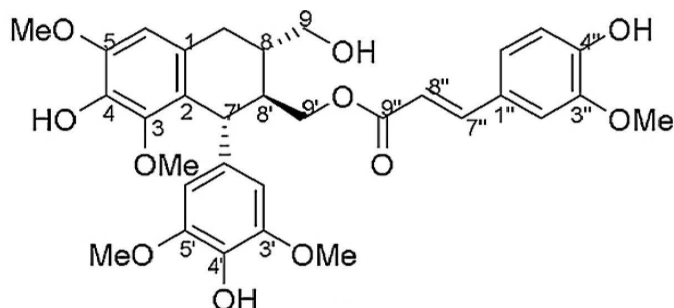
[0079] 또한, 하기 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3 또는 화학식 4로 표시되는 신규 화합물을 제공한다:

[0080] [화학식 1]



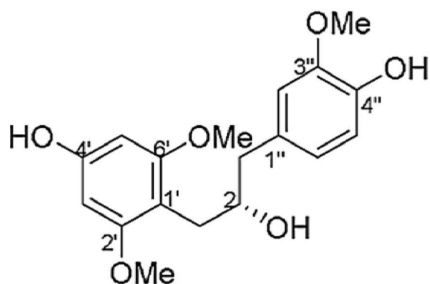
[0081]

[0082] [화학식 2]



[0083]

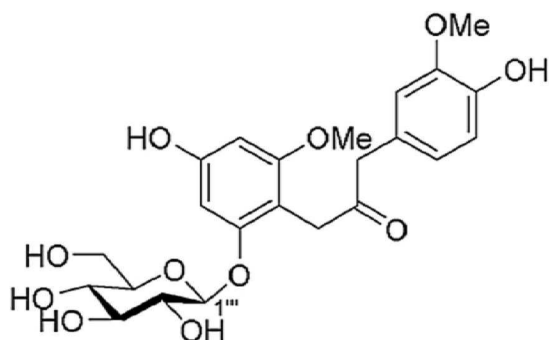
[0084] [화학식 3]



[0085]

[0086]

[화학식 4]



[0087]

[0088]

상기 화합물은 감태나무 유래 화합물 중 신규 화합물을 특정한 것으로서, 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 후술하는 실시예에서 “화합물 (1): (1S,4S,6S)-1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside” 을 의미하고, 상기 화학식 2로 표시되는 신규 화합물은 후술하는 실시예에서 “화합물 (2): (-)-9'-O-E-Feruloyl-lyoniresinol” 을 의미한다. 또한, 상기 화학식 3으로 표시되는 신규 화합물은 후술하는 실시예에서 “화합물 (3): (2S)-4',4''-dihydroxy-2',3',6'-trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol” 을 의미하고, 상기 화학식 4로 표시되는 신규 화합물은 후술하는 실시예에서 “화합물 (5): 4',4''-Dihydroxy-3'',6'-dimethoxy-2'-O-β-D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one” 을 의미한다.

[0090]

상기 화합물은 감태나무 추출물로부터 분리된 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 화합물은 감태나무 추출물의 분획물로부터 분리된 것일 수 있는데, 먼저, 상기 감태나무 추출물은 감태나무 잔가지 건조물을 물, C1 내지 C4의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물로 추출한 것일 수 있고, 메탄올로 추출한 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 상기 감태나무 추출물의 분획물은 상기 감태나무 추출물을 증류수로 현탁한 후 비극성 용매로부터 클로로포름 및 에틸 아세테이트를 사용하여 분획함으로써 수득될 수 있다.

[0092]

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0094]

[실시예]

[0095]

일반 실험 절차

[0096]

Chemical shift는 TMS의 신호를 0으로 하여 ppm 단위로 표시된다. 수소 및 탄소에 대해 각각 400 및 100 MHz에서 작동하는 Agilent 400-MR-NMR 분광계에서 모든 NMR 스펙트럼을 기록하였다. MestReNova ver.6.0.2 프로그램을 사용하여 데이터 처리를 수행하였다. AGILENT 6550 iFunnel QTOF LC / MS 시스템을 사용하여 HR-ESI-MS 스펙트럼을 획득하였다. Jasco DIP-370 자동 편광계에서 광학 회전을 결정하였다. Chirascan™ CD 분광계를 사용하여 원이색법 스펙트럼을 수행하였다. AGILENT 1200 HPLC 시스템을 사용하여 화합물을 분리, 정제하였다. 실리카 겔(Kieselgel 60, 70-230 메쉬 및 230-400 메쉬, Merck) 또는 YMC RP-18 수지(30-50 μm, Fujisilisa Chemical Ltd.)상에서 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 박층 크로마토 그래피(TLC)의 경우, 사전-코팅된 실

리카겔 60 F254(0.25 mm, Merck) 및 RP-18 F254S 플레이트(0.25 mm, Merck)를 사용하였다.

[0098] **화합물 (1)-(21)의 분리**

[0099] 2016년 한국, 서울에 위치한 경동 한방 시장에서 감태나무(*L. glauca*) 잔가지를 구입하였고, 전남 바이오산업 재단의 천연 자원 연구센터 성락선 소장이 감별하였다. 증거 표본(LG201602)은 한국, 인천에 위치한 연세대학교 약학대학의 식물 표본실에 보관하였다.

[0100] 30℃에서 4시간 동안 초음파 처리 하에 MeOH(5.0 L×3회)로 감태나무(*L. glauca*) 잔가지 건조물(6.0 kg)을 추출하고 진공 상태에서 추출용매를 제거하여 추출물 192.4 g을 얻었다. 이를 물에 현탁시키고 클로로포름 및 에틸 아세테이트로 극성에 따라 순차적으로 분획하여 CHCl₃(LG1, 32.6g), EtOAc(LG2, 11.1g) 및 H₂O(LG3, 105.0g)층을 획득하였다.

[0101] 실리카겔 CC에 EtOAc 분획(LG2, 7.7g)을 처리하고, CHCl₃:MeOH(10:1→1:1, v/v)의 구배로 용출시켜, LG2A(2.1g), LG2B(1.4g) 및 LG2C(1.5g)의 3개 하위-분획을 획득하였다. CHCl₃:EtOAc(1:1, v/v)로 용출시킨 실리카겔 CC 상에 LG2A 분획을 크로마토그래피하여 LG2A1 및 LG2A2의 2개 보다 작은 분획을 획득하였다. 또한, J'sphere ODS H-80, 250mm × 20mm 칼럼, 30% aq. MeCN 및 3 mL/분의 유속을 사용하여 HPLC로 LG2A1 분획을 분리하여 화합물 (2)(3.7 mg), 화합물 (19)(7.4 mg) 및 화합물 (20)(4.4 mg)을 획득하였다. LG2A1분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC상에 LG2A2 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (1)(9.6 mg)을 획득하였다. MeOH:H₂O(1:1, v/v)로 용출시킨 YMC RP-18 칼럼 상에 LG2B 분획을 크로마토그래피하여 LG2B1 및 LG2B2의 2개 보다 작은 분획을 획득하였다. 25 % aq. MeCN의 용출 용매를 사용한 것을 제외하고는 LG2A1 분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC 상에 LG2B1 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (6)(6.6 mg) 및 화합물 (10)(2.4 mg)을 획득하였다. 22% aq. MeCN의 용출 용매를 사용한 것을 제외하고는 LG2A1 분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC 상에 LG2B2 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (4)(6.3 mg), 화합물 (12)(7.9 mg), 화합물 (13)(15.7 mg) 및 화합물 (14)(10.4 mg)를 획득하였다. MeOH: H₂O(1:2, v/v)로 용출시킨 YMC RP-18 칼럼 상에 LG2C 분획을 크로마토그래피하여 LG2C1 및 LG2C2의 2개 보다 작은 분획을 획득하였다. 20% aq. MeCN의 용출 용매를 사용한 것을 제외하고는 LG2A1 분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC 상에 LG2C1 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (3)(6.5 mg) 및 화합물 (11)(18.8 mg)를 획득하였다. LG2A1 분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC 상에 LG2C2 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (15)(10.7 mg) 및 화합물 (21)(4.9 mg)를 획득하였다.

[0102] MeOH의 증가하는 농도(25, 50 및 100%)를 함유하는 H₂O로 용출시킨 Diaion HP-20 칼럼 상에 H₂O분획을 크로마토그래피하여 LG3A, LG3B 및 LG3C의 3개 하위-분획을 획득하였다. MeOH(6:1, v/v)로 용출시킨 실리카 겔 CC상에 LG3B분획을 크로마토그래피하여 LG3B1, LG3B2 및 LG3B3 의 3개 하위-분획을 획득하였다. J'sphere ODS H-80, 250mm × 20mm 칼럼, 30% aq. MeCN 및 3 mL/분의 유속을 사용하여 HPLC 상에 LG3B1 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (18)(18.9 mg)을 획득하였다. 28% aq. MeCN의 용출 용매를 사용한 것을 제외하고는 LG3B1 분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC 상에 LG3B2 분획을 크로마토그래피하여 화합물(16)(3.2 mg) 및 화합물 (17)(20.2 mg)를 획득하였다. 25% aq. MeCN의 용출 용매를 사용한 것을 제외하고는 LG3B1 분획과 동일한 조건을 사용하여, HPLC 상에 LG3C3 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (5)(44.7 mg), 화합물 (7)(23.2 mg) 및 화합물 (8)(14.4 mg)를 획득하였다. MeOH:H₂O(1:2.5, v/v)로 용출시킨 YMC RP-18 칼럼 상에 LG3C 분획을 크로마토그래피하여 LG3C1 및 LG3C2의 2개 하위-분획을 획득하였다. J'sphere ODS H-80, 250mm × 20mm 칼럼, 20% aq. MeCN 및 3 mL/분의 유속을 사용하여 HPLC 상에 LG3C1 분획을 크로마토그래피하여 화합물 (9)(11.0 mg)를 획득하였다.

[0104] - 화합물 (1): (1S,4S,6S)-1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O-β-D-glucopyranoside

[0105] 흰색 무정형 가루; $[\alpha]_D^{20}$: -3.4(c 0.02, MeOH); CD(c=2×10⁻⁴, MeOH) Δε(nm)-22.74(239); C₁₆H₂₈O₉, HR-ESI-MSm/z: 381.1317 [M-H₂O+Cl]⁻(C₁₆H₂₆O₈Cl의 계산치, 381.1316); ¹H(CD₃OD, 800 MHz) 및 ¹³C NMR(CD₃OD, 100 MHz) 데이터, 도 2(a) 참고.

- [0107] - 화합물 (2): (-)-9' -O-E-Feruloyl-lyoniresinol
- [0108] 흰색 무정형 가루; $[\alpha]_D^{20}$: -30.0(c 0.02, MeOH); $CD(c=2 \times 10^{-4}, \text{MeOH}) \Delta \epsilon (\text{nm})$ -5.70(244); $C_{32}H_{36}O_{11}$, HR-ESI-MSm/z: 595.2204 $[M-H]^-$ ($C_{32}H_{35}O_{11}$ 의 계산치, 595.2179); 1H (CD_3OD , 400 MHz) 및 ^{13}C NMR(CD_3OD , 100 MHz) 데이터, 도 2(a) 참고.
- [0110] - 화합물 (3): (2S)-4' ,4" -dihydroxy-2' ,3" ,6' -trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol
- [0111] 무색 침상결정; $[\alpha]_D^{20}$: +20.0(c 0.08, MeOH); $C_{18}H_{22}O_6$, HR-ESIMS/z: 357.1311 $[M+Na]^+$ ($C_{18}H_{22}O_6Na$ 의 계산치, 357.1314); 1H (CD_3OD , 400 MHz) 및 ^{13}C NMR(CD_3OD , 100 MHz) 데이터, 도 2(b) 참고.
- [0113] - 화합물 (4): (2R)-4' ,4" ,6" -Trihydroxy-2' ,3" -dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol
- [0114] 무색 침상결정; $[\alpha]_D^{20}$: -24.0(c 0.08, MeOH); $C_{17}H_{20}O_6$, HR-ESIMS/z: 321.1327 $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{21}O_6$ 의 계산치, 321.1338); 1H (CD_3OD , 400 MHz) 및 ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) 데이터, 도 2(b) 참고.
- [0116] - 화합물 (5): 4' ,4" -Dihydroxy-3" ,6' -dimethoxy-2' -O- β -D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one
- [0117] 무색 침상결정; $[\alpha]_D^{20}$: -45.0(c 0.02, MeOH); $C_{23}H_{28}O_{11}$, HR-ESIMS/z: 503.1521 $[M+Na]^+$ ($C_{23}H_{28}O_{11}Na$ 의 계산치, 503.1529); 1H (CD_3OD , 400 MHz) 및 ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) 데이터, 도 2(b) 참고.

[0119] **세포 배양 및 항바이러스 활성**

- [0120] 한국 중앙 질병 통제 예방의 백신 연구 부서로부터 HRV1B, CVB3 및 PR8을 획득하였고, 37°C에서 배로 세포(ATCC, Manassas, VA, USA)에 감염시켰다. 10% 태아소혈청(FBS) 및 0.01% 항생제-항진균제 용액으로 보충된 최소 필수 배지(MEM)에서 배로 세포를 유지시켰다. Gibco BRL(Invitrogen Life Technologies, Karlsruhe, 독일)에서 항생제-항진균제 용액, 트립신-EDTA, FBS 및 MEM을 구입하였다. 조직 배양 플레이트는 Falcon(BD Biosciences, San Jose, CA, 미국)에서 구입하였다. SRB는 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, 미국)에서 구입하였다. 37°C에서 5% CO_2 의 가습 환경에서 10% FBS 및 0.01% 항생제-항진균제 용액으로 보충된 MEM에서 세포를 배양하였다. 트립신-EDTA를 사용하여 세포를 탈착시켰다. 세포가 분리된 화합물로 배양되기 전에 5 회 계대 배양을 수행하였다.
- [0121] 기존에 잘 알려진 항바이러스 효능 평가 방법인 SRB 방법을 이용하여 감태나무 화합물들의 항바이러스 활성을 분석하였다. 간략하게, 96-웰 배양 플레이트 상에 10% FBS 및 0.01% 항생제-항진균제 용액으로 보충된 MEM을 사용하여 배로 세포를 2×10^4 세포/웰로 도포하였고, 24시간 동안 배양하였다. 다음날, 배지를 제거하였고, PBS(Invitrogen Life Technologies) 100 μ l로 세포를 세척하였다. 그 다음, 바이러스의 50% 세포 배양 감염 선량(CCID50)을 함유하는 희석된 바이러스 현탁액(0.09 mL)을 배로 세포에 첨가하여 감염 후 48 시간 이내에 50% CPE를 생성시켰다. 다음, 화합물 10 μ M을 함유하는 MEM(0.1 mL)를 첨가하였다. 50% CPE가 달성될 때까지 2일 동안 5% CO_2 및 37°C에서 배양 플레이트를 배양하였다. 그 다음, PBS 200 μ l로 96-웰 플레이트를 1회 세척하였다. 차가운 70% 아세톤(100 μ l)을 각 웰에 첨가하였고, -20°C에서 30분 동안 방치하였다. 70% 아세톤을 제거한 후, 30분 동안 55°C 건조 오븐에서 플레이트를 건조하였다. 1% 아세트산 용액(100 μ l) 내 0.4 % (w/v) SRB를 각 웰에 첨가하였고, 상온에서 30분 동안 방치하였다. 이어서, SRB 용액을 제거하고 55°C에서 오븐 건조하기 전에 물 내 1% 아세트산으로 플레이트를 5회 세척하였다. 10 mM 비버퍼 트리스-염기 (Sigma) 용액(100 μ l)으로 경계 SRB를 용해시켰다. 30분 후, 620 nm에서 기준 흡광도를 가지는 VERSAmax 마이크로 플레이트 판독기(Molecular Devices, Palo Alto, CA, USA)를 사용하여 540 nm에서 흡광도를 판독하였다. 다음 식을 사용하여

HRV1B-, CVB3- 및 PR8- 감염된 세포에서 시험 화합물에 의해 개선된 상대적인 세포생존율을 계산하였다:

[0122] 항바이러스 활성 지수 = $[\text{OD}_t - \text{OD}_c] / [(\text{OD}_t)_{\text{mock}} - \text{OD}_c] \times 100\%$.

[0124] TCID₅₀ 바이러스로 감염된 배로 세포로부터 획득된 흡광도를 대조군으로서 사용하였다. OD_t는 바이러스-감염된 세포에서 주어진 시험 화합물로 측정된 광학 밀도이고; OD_c는 대조군 미처리된 바이러스-감염된 세포에 대해 측정된 광학 밀도이며, (OD_c)_{mock}는 대조군 미처리된 비감염된 세포에 대해 측정된 광학 밀도이다.

[0126] 결과 및 토의

[0127] 화합물 (1)은 무색 오일의 형태로 분리되었다. HR-ESI-MS 측정을 통해 m/z 381.1317 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{Cl}]^-$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Cl}$ 의 계산치, 381.1316)의 신호를 확인하여 그 분자식을 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_9$ 로 결정하였다. 화합물 (1)의 ^1H NMR 스펙트럼은 δ_{H} 1.17, 1.18 및 1.29 (각 3H, s)에서 3개 3차 메틸기 및 δ_{H} 4.30(d, J=7.8Hz)에서 1개 아노머성 양성자의 신호를 보였다. 화합물 (1)의 ^{13}C NMR 및 DEPT 스펙트럼은 1개 카르보닐, 2개 비-양성자화된 탄소, 7개 메틴(methines), 3개 메틸렌 및 3개 메틸 탄소를 포함하는 16개 탄소의 존재를 보였다(도 2(a)). ^1H 및 ^{13}C NMR을 통해 화합물 (1)의 구조가 p-멘탄 유도체 잔기를 가지며 당이 한 개 붙어있는 배당체임을 알 수 있었다. H-7(δ_{H} 1.17, s) 및 C-1(δ_{C} 77.8)/C-2(δ_{C} 211.2)/C-6(δ_{C} 75.9) 사이 HMBC 상관 관계를 통해 C-1에 하이드록시기, C-2에 카르보닐기 및 C-6에 산소와 결합되어 있음을 확인하였다. p-멘탄의 C-8에서 하이드록시의 위치는 H-9(δ_{H} 1.18, s)/H-10(δ_{H} 1.29, s) 및 C-4(δ_{C} 37.7)/C-8(δ_{C} 75.6) 사이 HMBC 상관 관계를 통해 결정하였다(도 2). 이는 H-6(δ_{H} 4.21)/H-5(δ_{H} 1.71 및 2.64)/H-4(δ_{H} 2.13)/H-3(δ_{H} 2.38 및 2.72) 사이 COSY 상관 관계에 의해서도 확인되었다. 당 잔기는 화합물을 산으로 가수분해하여 GC로 분석함으로써 D-글루코스인 것을 확인하였다. 7.8 Hz의 커플링 상수는 β -D-글루코피라노실로서 당 잔기를 제안하였고, HMBC를 통해 glc H-1' (δ_{H} 4.30)과 C-6(δ_{C} 75.9)이 상관관계를 가지는 것을 통해 당의 결합위치를 결정할 수 있었다. H-5 및 H-6의 커플링 상수, J = 3.3, 8.9 Hz는 H-6의 축 방향, H-6(δ_{H} 4.21) 및 H-7(δ_{H} 1.17)/H-5(δ_{H} 2.64) 사이; H-5(δ_{H} 2.64) 및 H-10(δ_{H} 1.29) 사이; H-5(δ_{H} 1.71) 및 H-3(δ_{H} 2.38)/H-4(δ_{H} 2.13) 사이 NOE 상관 관계를 나타내었다(도 4). 이들 결과를 바탕으로 C-1에서 메틸기는 β 결합하였고, H-4 및 H-6이 각각 α 및 β 인 것으로 나타났다. 2개 가능한 어글리콘 거울상 이성질체, 화합물 (1a) 및 화합물 (1b)의 ECD 스펙트럼과 화합물 (1)의 CD 스펙트럼을 비교함으로써 화합물 (1)은 C-1, C-4 및 C-6에서 절대 배열이 화합물 (1a)와 유사한 것으로 확인하여 각각의 구조를 1S, 4S, 6S로 결정하였다(도 5). 따라서, 화합물 (1)의 구조는 (1S, 4S, 6S)-1,6,8-trihydroxymenthane-2-one 6-O- β -D-glucopyranoside로 밝혀졌다.

[0129] 화합물 (2)는 흰색 무정형 분말로 분리되었고, HR-ESI-MS 분석을 통해 m/z 595.2204 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_{11}$ 의 계산치, 595.2179)의 신호를 확인하였고 그 분자식을 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_{11}$ 로 결정하였다. 광학회전은 MeOH에서 $[\alpha]_{\text{D}}^{27}:-30.0$ (c=0.08, MeOH)로 측정되었다. 화합물 (2)의 ^{13}C NMR 스펙트럼은 리그난의 기본 골격을 보여준다: 2개 방향족 고리 및 6개 지방족 탄소를 포함하는 18개 탄소 신호를 통해 리그난임을 알 수 있었다. 6개 지방족은 3개 메틴(methines)(δ_{C} 40.7, 43.3 및 45.8), 2개 옥시메틸렌 신호(δ_{C} 66.1 및 66.4) 및 1개 메틸렌(δ_{C} 33.6)을 포함하였고, 이는 이 화합물이 리오니레지놀 또는 린구레지놀 유도체인 것을 나타내었다. 18개 탄소 중에서, 트랜스-페룰로일 잔기의 추가적인 9개 탄소 신호는 4개 메톡시 탄소를 가진 기준에 보고된 화합물의 분광학적 데이터와 비교함으로써 확인하였다(도 2(a)). 5개 메톡시의 양성자 신호는 δ_{H} 3.33, 3.70, 3.70, 3.84 및 3.86 (각 3H, s)이었고, 이들은 각각 C-3(δ_{C} 147.5), C-3'(δ_{C} 149.1), C-5'(δ_{C} 149.1), C-5(δ_{C} 148.8) 및 C-3''(δ_{C} 149.4)과 HMBC 상관관계를 나타내었다(도 3). 추가적으로, 트랜스-페룰로일 잔기의 위치는 H-9'(δ_{H}

4.08 및 4.26) 및 C-9" (δ_c 169.4) 사이 HMBC 상관관계를 통해 C-9'에 위치함을 확인하였다. 이러한 NMR 데이터는 C-3"에 메톡시가 하나 더 존재하는 것을 제외하고는 rhusemialin A의 것과 유사하였다. H-7' (δ_H 4.28) 및 H-8 (δ_H 1.74)과 H-8' (δ_H 2.22) 및 H-2' / H-6' (δ_H 6.34) 사이에서는 NOE 현상이 관찰되었다. 추가적으로, 화합물 (2)의 CD 스펙트럼은 244 nm에서 음의 코튼 효과를 보여주었고($\Delta\epsilon$ -5.70), 이는 C-7', C-8' 및 C-8에서 절대 배치가 7' R, 8' S, 8S임을 나타낸다. 상기 증거에 근거하여, 화합물 (2)는 (-)-9'-O-E-feruloyl-lyoniresinol로 규명하였다.

[0131] 화합물 (3)은 무색 침상결정으로 분리되었으며, HR-ESI-MS 분석을 통해 m/z 357.1311 $[M-Na]^+$ ($C_{18}H_{22}O_6Na$ 의 계산치, 357.1314)의 신호를 확인하여 그 분자식을 $C_{18}H_{22}O_6$ 으로 결정하였다. 화합물 (3)의 1H NMR 스펙트럼은 δ_H 6.54(dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 6.64(d, $J = 8.0$ Hz) 및 6.69(d, $J = 2.0$ Hz)에서 1개 ABX-타입 신호가 관찰되고, δ_H 6.06 (s)에서 두개의 산소에 해당하는 단일 신호를 나타냄으로써 디아릴프로파노이드의 유도체임을 나타내었다. 추가적으로, δ_H 2.52(d, $J = 8.2$ Hz), 2.56(d, $J = 4.0$ Hz), 2.73(d, $J = 4.0$ Hz) 및 3.87 (m)에서 2-하이드록시프로프로필렌기 및 δ_H 3.71(s) 및 3.78 (s)에서 2개 메톡시기가 나타났다. 화합물 (3)의 ^{13}C NMR 및 DEPT 스펙트럼은 7개 4급 탄소, 5개 메틴(methine), 1개 옥시메틴(oxymethine), 2개 메틸렌 및 3개 메톡시 탄소를 포함하는 18개 탄소 신호를 나타내었다(도 2(b)).

[0132] 화합물 (3)의 NMR 데이터는 2개 메톡시기가 하이드록시기로 치환된 것을 제외하고는 하이포파올(hypophaeol)과 매우 유사하였다. 메톡시기의 위치는 메톡시기의 수소(δ_H 3.71, 3.71 및 3.78)와 C-2', C-6' 및 C-3" (δ_c 160.5, 160.5 및 148.7) 사이 HMBC 상관관계에 의해 결정되었다(도 3). C-2의 입체구조는 (2S)-1-(3', 4' -디메톡시페닐)-3-(2", 4", 6" -트리메톡시페닐)프로판 -2-올의 합성 물질과 비교함으로써, S로 결정되었고, 이는 또한 양의 광학 회전을 가진다. 상기 데이터에 근거하여, 화합물 (3)은 (2S)-4', 4" -dihydroxy-2', 3", 6' -trimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol로 그 구조를 결정하였다.

[0134] 화합물 (4)는 무색 침상결정으로 분리되었고, HR-ESI-MS 분석에서 m/z 321.1327 $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{21}O_6$ 의 계산치, 321.1338) 신호를 확인하여 그 분자식을 $C_{17}H_{20}O_6$ 로 결정하였다. 화합물 (4)의 1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼 역시 화합물 (3)과 마찬가지로 디아릴프로파노이드 유도체의 특징을 보여주었다(도 2(b)). 화합물 (3)에서 대칭 방향족 고리 대신, 화합물 (4)는 1개 메톡시화된 탄소 및 2개 하이드록시화된 탄소를 가진 방향족 고리로 구성된다. 메톡시기의 위치는 메톡시기의 양성자(δ_H 3.74 및 3.85)와 C-2' 및 C-3" (δ_c 160.7 및 148.6) 사이 HMBC 상관관계에 의해 결정되었다. 화합물 (4)는 $[\alpha]_D^{20}$: -24.0(c 0.08, MeOH)의 광학 회전을 보여주었고, 이를 통해 2개 메톡시기가 C-2' 및 C-3"에 위치함을 알 수 있었다. 화합물 (4)는 (2R)-4', 4", 6" -trihydroxy-2', 3" -dimethoxy-1,3-diarylpropan-2-ol로 그 구조를 결정하였다. 이 화합물은 이전에 *L. umbellata* var. *membranacea*로부터 라세미 형태로 분리되었다. 따라서, 본 발명에서는 이를 광학 활성 화합물로 최초로 규명하였다.

[0136] 화합물 (5)는 무색 침상결정으로 HR-ESI-MS 분석을 통해 m/z 503.1521 $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{28}O_{11}$ 의 계산치) 신호를 확인하여 분자식을 $C_{23}H_{28}O_{11}$ 으로 결정하였다. 화합물 (5)의 1H NMR 스펙트럼은 δ_H 3.68(s) 및 3.83(s)에서 2개 메톡시 신호 및 δ_H 6.59(d, $J=2.1, 8.1$ Hz), 6.65(dd, $J=2.1$ Hz) 및 6.72(d, $J = 8.1$ Hz)에서 하나의 ABX-타입 신호를 가지는 2개 방향족 고리 및 δ_H 6.16 (d, $J = 2.3$ Hz) 및 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz)에서 신호를 가지는 1,2,3,5-테트라치환된 벤젠을 나타내었다. 추가적으로, 7.0 Hz의 결합 상수를 통해 글루코실 잔기가 β -결합하는 것을 알 수 있었다. δ_H 3.65 및 3.77에서는 2개 메틸렌 수소를 확인할 수 있었다. 화합물 (5)의 당은 이 화합물을 산으로 가수분해한 후 GC로 분석하여 D-글루코스인 것을 확인하였다. ^{13}C NMR은 δ_c 211.7에서 1개 케톤 탄소 신호의

존재를 제외하고는 화합물 (3)의 것과 유사하였다. 메톡시기 및 케톤기의 위치는 HMBC 실험에 의해 결정되었다 (도 3). 두개의 메톡시기의 수소 신호인 δ_H 3.68 및 3.83 과 C-6' 및 C-3" (δ_C 160.3 및 148.9)의 HMBC 상관관계를 통해 이들 메톡시기가 각각 C-6' 및 C-3"에 결합되어 있음을 확인하였다. β -글루코피라노실 당의 아노머릭 수소인 H-1" (δ_H 4.81)과 C-2' (δ_C 158.4) 및 메틸렌기의 두 수소인 H-1 (δ_H 3.75)/H-3 (δ_H 3.65)과 케톤 탄소 (δ_C 211.7)의 HMBC 상관관계를 통해 이들의 위치를 결정할 수 있었다. 상기 증거에 근거하여, 화합물 (5)는 4',4"-dihydroxy-3",6'-dimethoxy-2'-O- β -D-glucopyranosyl-1,3-diarylpropan-2-one로 그 구조를 결정하였다.

표 1

화합물		항바이러스 활성 지수(%)		
		HRV1B	CVB3	PR8
리그난계 화합물	화합물 (14)	74.63	89.60	18.14
	화합물 (2) : 신규 화합물	21.24	-19.4	12.24
	화합물 (6)	30.23	21.55	30.10
	화합물 (7)	21.19	27.39	45.30
	화합물 (8)	24.64	26.95	23.26
	화합물 (9)	19.15	10.91	29.27
	화합물 (10)	20.83	-4.79	24.93
	화합물 (11)	16.42	-0.11	18.77
	화합물 (12)	15.78	-19.30	6.81
	화합물 (13)	16.46	-9.70	19.76
	화합물 (15)	31.51	18.90	23.52
모노테르펜 글리코사이드계 화합물	화합물 (1) : 신규 화합물	10.92	1.49	1.17
디아릴프로파노이드계 화합물	화합물 (3) : 신규 화합물	25.28	-4.46	29.00
	화합물 (4)	45.09	-36.80	27.59
	화합물 (5) : 신규 화합물	17.06	21.55	30.78
카테킨계 화합물	화합물 (16)	17.46	20.44	16.57
	화합물 (17)	15.60	9.75	7.07
	화합물 (18)	18.60	14.49	25.14
	화합물 (19)	18.10	2.98	9.31
	화합물 (20)	30.78	92.63	18.56
디하이드로플로보놀계 화합물	화합물 (21)	13.60	34.50	21.07

최근 보고된 바와 같은 세포변성 효과(CPE) 감소를 사용한 설포로다민 B(SRB) 방법을 적용하여 HRV1B, CVB3 및 PR8 감염에 대한 분리된 화합물들의 항바이러스 효과를 평가하였다. 화합물 (4) 및 (14)를 10 μ M 농도로 처리했을 때 RV1B-감염된 배로 세포의 생존률이 각각 45.09 및 73.64%로 유지되었다. 이들 화합물은 트랜스-페룰로일 잔기를 가지는 리그난이다. CVB3 감염에 대해서는, 화합물 (14) 및 (20)이 유의한 항바이러스 활성 지수를 보였다(표 1). 또한, 화합물 (1), (5)-(7) 및 (9)는 PR8 감염에 대해 강한 항바이러스 활성을 나타냈다. 시험된 화합물 중에서, 화합물 (14)는 HRV1B 및 CVB3 감염 모두에서 가장 일관되고 효과적인 항바이러스 성분인 반면, 화합물 (20)은 CVB-감염에 대해 가장 효과적인 항바이러스 활성을 보였다.

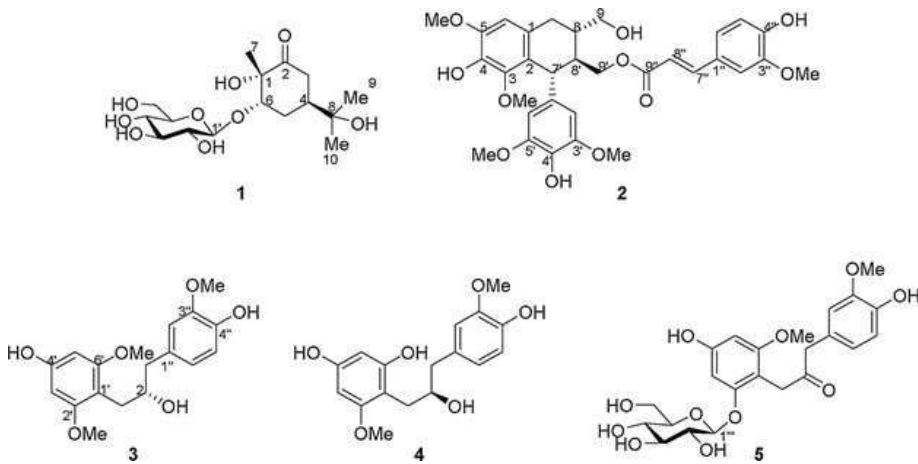
감태나무(*L. glauca*)의 잔가지로부터 기준에 이 식물로부터 이미 보고된 바 있는 17개의 화합물(화합물 (4) 및 (6)-(21))과 4개의 신규한 화합물(화합물 (1)-(3) 및 (5))을 분리하였다. 이전에 보고된 화합물 중에서, 화합물 (4)를 본 발명에서 처음으로 광학적인 활성 화합물로서 분리하였다. HRV1B-, CVB3- 및 PR8-감염된 배로 세포에서 분리된 화합물들의 항바이러스 효능을 평가하였다. 그 결과 본 발명에서 얻어진 감태나무 유래 화합물들은 HRV1B, CVB3 및 PR8에 의해 유발된 바이러스 감염을 치료하기 위한 효과적인 항바이러스제일 수 있음을 입증하

였다.

[0143] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

도면1



도면2a

1			2		
Pos.	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,d}$ (J in Hz)	Pos.	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J in Hz)
1	77.8	–	1	130.0	–
2	211.2	–	2	125.9	–
3	41.2	2.38 (dd, 2.4, 19.2, ax) 2.72 (dt, 3.4, 19.2, eq)	3	147.5	–
4	37.7	2.15 (p, 3.1)	4	139.0	–
5	31.4	1.71 (dt, 3.1, 14.3, ax) 2.64 (ddt, 3.3, 8.9, 14.3, eq)	5	148.8	–
6	75.9	4.21 (dd, 3.3, 8.9)	6	107.7	6.59 (s)
7	17.1	1.17 (s)	7	33.6	2.63 (dd, 11.2, 15.1) 2.75 (dd, 4.4, 15.1)
8	75.6	–	8	40.7	1.74 (m)
9	27.6	1.18 (s)	9	66.1	3.51 (dd, 6.6, 11.0) 3.62 (dd, 6.6, 11.0)
10	28.3	1.29 (s)	1'	138.8	–
6-O-Glc			2', 6'	106.6	6.34 (s)
1'	101.4	4.30 (d, 7.8)	3', 5'	149.1	–
2'	74.8	3.06 (dd, 7.8, 9.3)	4'	134.7	–
3'	78.1	3.23 ^c	7'	43.3	4.28 (d, 6.5)
4'	71.7	3.22 ^c	8'	45.8	2.22 (m)
5'	78.1	3.30 ^c	9'	66.4	4.08 (dd, 5.2, 11.2) 4.26 (dd, 6.6, 11.0)
6'	62.9	3.64 (m) 3.86 (dd, 1.6, 11.9)	1''	127.7	–
			2''	111.6	7.16 (d, 2.2)
			3''	149.4	–
			4''	150.7	–
			5''	116.5	6.78 (d, 8.3)
			6''	124.3	7.04 (dd, 2.2, 8.3)
			7''	147.0	7.55 (d, 15.7)
			8''	115.4	6.38 (d, 15.7)
			9''	169.4	–
			3-OMe	60.1	3.33 (s)
			5-OMe	56.6	3.84 (s)
			3', 5'-OMe	56.7	3.70 (s)
			3''-OMe	56.5	3.86 (s)

^a Measured in methanol-*d*₄.

^b 100 MHz.

^c 400 MHz.

^d 800 MHz.

^e Overlapped signal, Assignments were done by HSQC, HMBC, COSY and ROESY experiments.

도면2b

Pos.	3		4		5	
	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J in Hz)	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J in Hz)	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J in Hz)
1	31.8	2.73 (d, 4.0)	31.5	2.74 (m) 2.86 (dd, 5.2, 14.0)	38.2	3.77 (s)
2	74.3	3.87 (m)	75.0	3.99 (m)	211.7	—
3	43.8	2.52 (d, 8.2)	43.9	2.59 (dd, 8.2, 14.0) 2.68 (m)	48.8	3.65 (s)
1'	107.3	—	106.5	—	105.5	—
2'	160.5	—	160.7	—	158.4	—
3'	92.8	6.06 (s)	92.1	6.00 (d, 2.7)	97.0	6.37 (d, 2.3)
4'	158.5	—	158.1	—	159.4	—
5'	92.8	6.06 (s)	96.8	6.00 (d, 2.7)	94.5	6.16 (d, 2.3)
6'	160.5	—	158.2	—	160.3	—
1''	133.0	—	132.7	—	127.5	—
2''	114.1	6.69 (d, 2.0)	114.1	6.79 (d, 2.3)	114.2	6.65 (d, 2.1)
3''	148.7	—	148.6	—	148.8	—
4''	145.5	—	145.6	—	146.3	—
5''	115.8	6.64 (d, 8.0)	115.9	6.64 (d, 8.0)	116.0	6.72 (d, 8.1)
6''	122.7	6.54 (dd, 2.0, 8.0)	122.9	6.72 (dd, 2.3, 8.0)	123.2	6.59 (dd, 2.1, 8.1)
1'''	—	—	—	—	103.1	4.81 (d, 7.0)
2'''	—	—	—	—	74.9	3.42 ^c
3'''	—	—	—	—	78.2	3.42 ^c
4'''	—	—	—	—	71.3	3.42 ^c
5'''	—	—	—	—	78.0	3.42 ^c
6'''	—	—	—	—	62.5	3.75 ^c 3.92 (d, 12.1)
2'-OMe	55.9	3.71 (s)	55.9	3.74 (s)	—	—
6'-OMe	55.9	3.71 (s)	—	—	56.0	3.68 (s)
3'-OMe	56.3	3.78 (s)	56.3	3.85 (s)	56.3	3.83 (s)

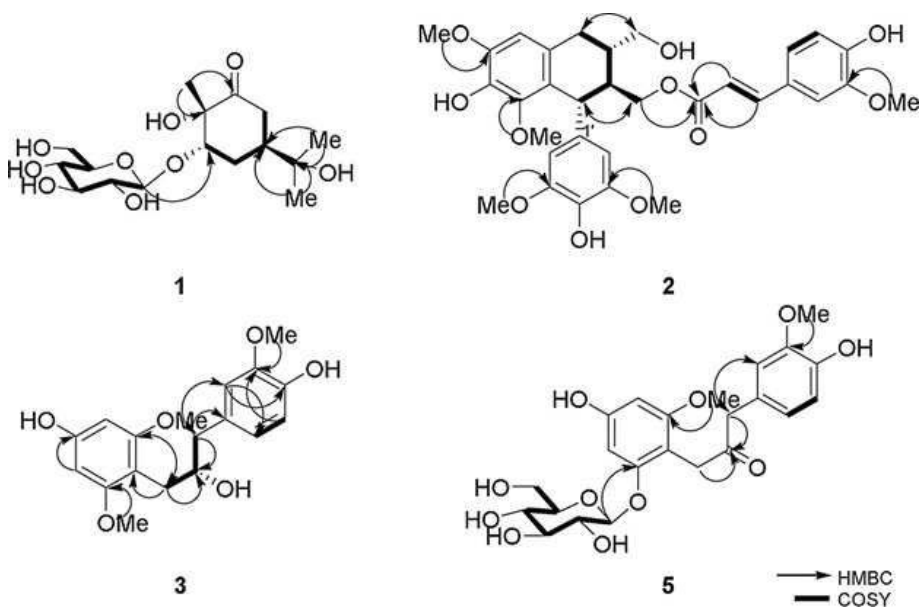
^a Measured in methanol-*d*₄.

^b 100 MHz.

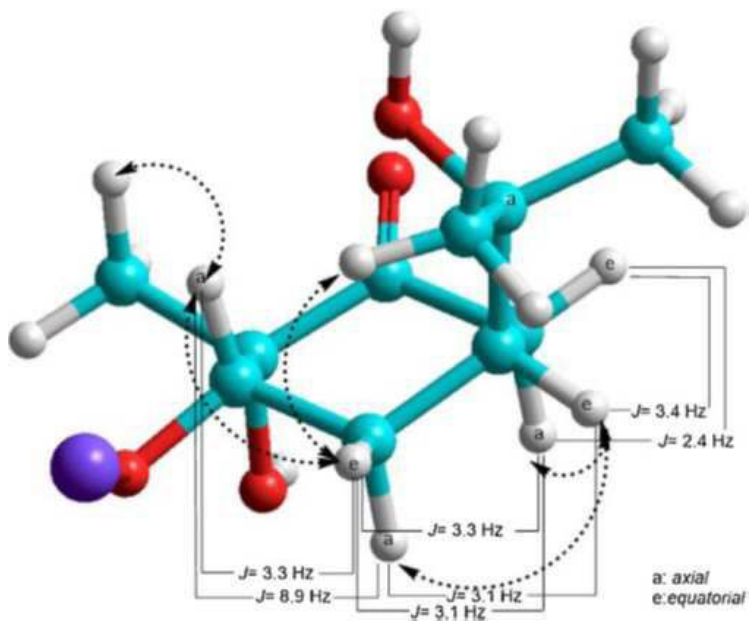
^c 400 MHz.

^e Overlapped signal, Assignments were done by HSQC, HMBC, COSY and ROESY experiments.

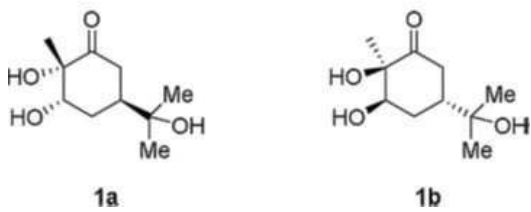
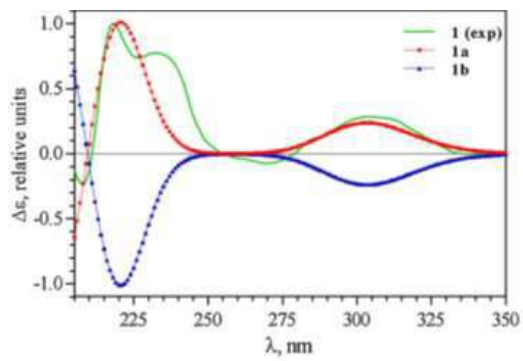
도면3



도면4



도면5



도면6

