



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월07일

(11) 등록번호 10-1459530

(24) 등록일자 2014년11월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)

C07D 307/48 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7007710

(22) 출원일자(국제) 2010년09월01일

심사청구일자 2014년02월07일

(85) 번역문제출일자 2012년03월26일

(65) 공개번호 10-2012-0048697

(43) 공개일자 2012년05월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/047498

(87) 국제공개번호 WO 2011/028781

국제공개일자 2011년03월10일

(30) 우선권주장

61/272,252 2009년09월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2006077427 A2*

ChemBioChem. Vol. 10, Issue. 6, pp.1101-1105*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

유나이티드 세라퓨틱스 코오포레이션

미국 메릴랜드 20910 실버 스프링 스프링 스트리트 1040

더 챔슬러 마스터즈 앤드 스칼라스 오브 더 유니버시티 오브 옥스퍼드

영국 옥스퍼드 오엑스1 2제이디 웨링تون 스퀘어 유니버시티 오피스

(72) 발명자

람스테트, 어반

미국 20910 메릴랜드주 실버 스프링 스프링 스트리트 1040 씨/오 유나이티드 세라퓨틱스 코오포레이션

클로제, 브레넌

미국 20910 메릴랜드주 실버 스프링 스프링 스트리트 1040 씨/오 유나이티드 세라퓨틱스 코오포레이션

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

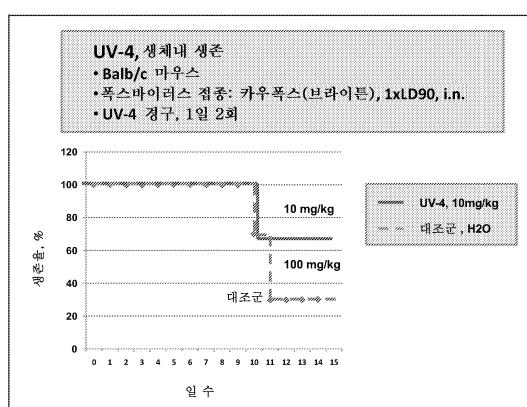
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 폭스바이러스 감염의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 이미노당 (예컨대 DNJ 유도체)을 사용하여 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 의해 유발된 또는 그 와 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도5

(72) 발명자

지츠만, 니콜레

영국 오엑스1 4티엘 옥스포드 오스웨스트리 로드
12

드웩, 레이몬드, 에이.

영국 오엑스2 9에이유 옥스포드 버넌 애비뉴 앰블
사이드

버터스, 테리, 디.

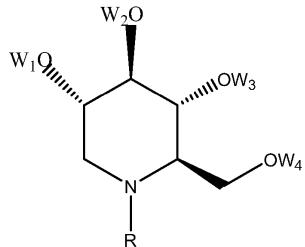
영국 오엑스44 9비에스 옥스포드 가상턴 파인 클로
즈 1

특허청구의 범위

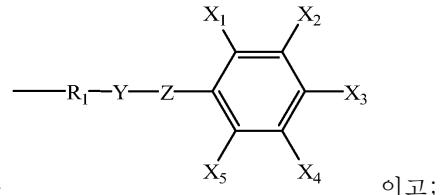
청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 대상체에서 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 의해 유발된 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

<화학식>



(여기서,



R은 C₁-C₁₆ 알킬 기 또는 C₁-C₁₆ 옥사알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R은

o]고;

R₁-Y는 C₂-C₂₀ 알킬 기이고;

X₁₋₅는 H, NO₂, N₃ 또는 NH₂로부터 독립적으로 선택되고;

Z는 NH이고;

각각의 W₁, W₂, W₃ 및 W₄는 수소임)

청구항 2

제1항에 있어서, R은 C₁-C₁₆ 알킬 기 또는 C₁-C₁₆ 옥사알킬 기인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R은 C₆-C₁₂ 알킬 또는 옥사알킬 기인 제약 조성물.

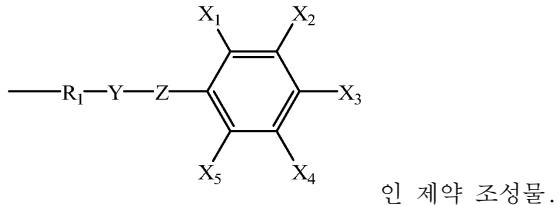
청구항 4

제1항에 있어서, R은 C₈-C₁₀ 알킬 또는 옥사알킬 기인 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이 a) N-부틸 데옥시노지리마이신 또는 그의 제약상 허용되는 염; b) N-노닐 데옥시노지리마이신 또는 그의 제약상 허용되는 염; c) N-(7-옥사데실)데옥시노지리마이신 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 d) N-(9-메톡시노닐) 데옥시노지리마이신 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

청구항 6

**청구항 7**

제6항에 있어서, $X_1 \circlearrowleft NO_2$ 이고, X_3 이 N_3 인 제약 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 각각의 X_2 , X_4 및 X_5 가 수소인 제약 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 $N-(N-\{4'-아지도-2'-니트로페닐\}-6-아미노헥실)데옥시노지리마이신$ 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 포유동물인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 대상체가 인간인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스가 오르토폭스바이러스 과에 속하는 것인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스가 백시니아 바이러스인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스가 카우폭스 바이러스인 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스가 바리올라(Variola) 바이러스인 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 상태가 스몰폭스인 제약 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

명세서

기술 분야

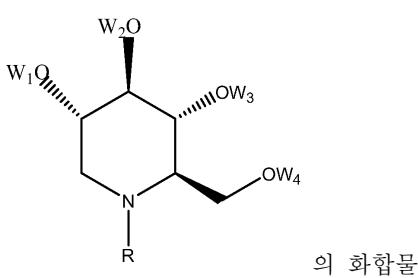
- [0001] 관련 출원
- [0002] 본원은 2009년 9월 4일 출원된 U.S. 가출원 번호 61/272,252 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)를 우선권 주장 한다.
- [0003] 분야
- [0004] 본원은 이미노당, 및 이미노당으로 바이러스 감염을 치료하는 방법, 특히 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 의해 유발된 또는 그와 관련된 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 이미노당의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

- [0005] 한 실시양태는 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 의해 유발된 또는 그와 관련된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식
- 의 화합물

- [0006] (여기서,
- [0007] R은 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 옥사알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R은
- 이고;

- [0008] R₁은 치환 또는 비치환된 알킬 기이고;
- [0009] X₁₋₅는 H, NO₂, N₃ 또는 NH₂로부터 독립적으로 선택되고;
- [0010] Y는 부재하거나 또는 카르보닐 이외의 치환 또는 비치환된 C₁-알킬 기이고;
- [0011] Z는 결합 또는 NH로부터 선택되고; 단, Z가 결합인 경우에, Y는 부재하고, Z가 NH인 경우에, Y는 카르보닐 이외의 치환 또는 비치환된 C₁-알킬 기이고;
- [0012] W₁₋₄는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 할로알킬 기, 치환 또는 비치환된 알카노일 기, 치환 또는 비치환된 아로일 기, 또는 치환 또는 비치환된 할로알카노일 기로부터 독립적으로 선택됨)
- [0013] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법이다.
- [0014] 또 다른 실시양태는 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 감염된 세포를 유효량의 화학식

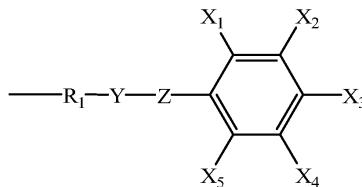


[0015]

(여기서,

[0016]

R은 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환



또는 비치환된 옥사알킬 기로부터 선택되거나; 또는 R은

이고;

[0017]

R₁은 치환 또는 비치환된 알킬 기이고;

[0018]

X₁₋₅는 H, NO₂, N₃ 또는 NH₂로부터 독립적으로 선택되고;

[0019]

Y는 부재하거나 또는 카르보닐 이외의 치환 또는 비치환된 C₁-알킬 기이고;

[0020]

Z는 결합 또는 NH로부터 선택되고; 단, Z가 결합인 경우에, Y는 부재하고, Z가 NH인 경우에, Y는 카르보닐 이외의 치환 또는 비치환된 C₁-알킬 기이고;

[0021]

W₁₋₄는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 할로알킬 기, 치환 또는 비치환된 알카노일 기, 치환 또는 비치환된 아로일 기, 또는 치환 또는 비치환된 할로알카노일 기로부터 독립적으로 선택됨)

[0022]

또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 감염된 세포의 감염성을 억제시키는 방법이다.

도면의 간단한 설명

[0023]

도 1A 내지 E는 하기 이미노당: A) N-부틸 데옥시노지리마이신 (NB-DNJ, UV-1); B) N-노닐 데옥시노지리마이신 (NN-DNJ, UV-2); C) N-(7-옥사데실)데옥시노지리마이신 (N7-O-DNJ, UV-3); D) N-(9-메톡시노닐) 데옥시노지리마이신 (UV-4); E) N-(N-{4'-아지도-2'-나트로페닐}-6-아미노헥실)데옥시노지리마이신 (UV-5)의 화학 구조를 나타낸다.

도 2는 NN-DNJ를 위한 합성 반응식이다.

도 3A 내지 D는 N7-O-DNJ의 합성을 예시한다. 특히, 도 3A는 N7-O-DNJ에 이르는 반응 순서를 보여주며; 도 3B는 6-프로필옥시-1-헥산올의 제조를 예시하고; 도 3C는 6-프로필옥시-1-헥산알의 제조를 예시하고; 도 3D는 N7-O-DNJ의 합성을 예시한다.

도 4A 내지 C는 N-(9-메톡시노닐) 데옥시노지리마이신의 합성에 관한 것이다. 특히, 도 4A는 9-메톡시-1-노난올의 제조를 예시하고; 도 4B는 9-메톡시-1-노난알의 제조를 예시하고; 도 4C는 N-(9-메톡시노닐) 데옥시노지리마이신의 합성을 예시한다.

도 5는 카우폭스 바이러스에 감염된 마우스에 대한 생체내 생존 데이터를 나타낸다.

도 6은 UV-4 및 UV-5에 대한 생체내 안전성 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024]

관련된 출원

[0025]

하기 특허 문헌 (모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)은 본 개시내용을 이해하는 데 유용할 수 있다.

[0026]

1) US 특허 번호 6,545,021;

[0027]

2) US 특허 번호 6,809,803;

[0028]

3) US 특허 번호 6,689,759;

[0029]

4) US 특허 번호 6,465,487;

[0030]

5) US 특허 번호 5,622,972;

- [0031] 6) 2010년 2월 22일에 출원된 US 특허 출원 번호 12/656,992;
- [0032] 7) 2010년 2월 22일에 출원된 US 특허 출원 번호 12/656,993;
- [0033] 8) 2010년 6월 11일에 출원된 US 특허 출원 번호 12/813,882;
- [0034] 9) 2010년 2월 22일에 출원된 US 특허 출원 가출원 번호 61/282,507;
- [0035] 10) 2009년 9월 4일에 출원된 US 특허 출원 가출원 번호 61/272,252;
- [0036] 11) 2009년 9월 4일에 출원된 US 특허 가출원 번호 61/272,253;
- [0037] 12) 2009년 9월 4일에 출원된 US 특허 가출원 번호 61/272,254;
- [0038] 13) 2010년 2월 22일에 출원된 US 특허 가출원 번호 61/282,508;
- [0039] 14) 2010년 6월 11일에 출원된 US 특허 가출원 번호 61/353,935.

[0040] 용어의 정의

[0041] 달리 명시되지 않는 한, 단수 형태는 "하나 이상"을 의미한다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "바이러스 감염"은 바이러스가 건강한 세포에 침투하여 세포의 번식 기구를 사용하여 증식 또는 복제하고 궁극적으로 세포를 용해시켜 세포 사멸, 바이러스 입자의 방출 및 새로 생성된 자손 바이러스에 의한 다른 세포의 감염을 유발하는 질환 상태를 말한다. 특정 바이러스에 의한 잠복 감염 또한 바이러스 감염의 가능한 결과이다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "바이러스 감염의 치료 또는 예방"은 특정 바이러스의 복제를 억제하는 것, 바이러스 전달을 억제하는 것, 또는 바이러스가 숙주 내에 자리잡는 것을 예방하는 것, 및 바이러스 감염으로 유발된 질환의 증상을 완화 또는 경감시키는 것을 의미한다. 치료는 바이러스 로드의 감소, 사망률 및/또는 이환율의 감소가 있다면 치료적인 것으로 간주된다.

[0044] IC50 또는 IC90 (억제 농도 50 또는 90)은 각각 바이러스 감염의 50% 또는 90% 감소를 달성하는데 사용된 치료제, 예컨대 이미노당의 농도이다.

[0045] 개시내용

[0046] 본 발명자들은 특정 이미노당, 예컨대 데옥시노지리마이신 유도체가 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 대하여 효과적일 수 있음을 발견하였다.

[0047] 특히, 이러한 이미노당은 폭스바이러스 과에 속하는 바이러스에 의해 유발된 또는 그와 관련된 질환 또는 상태를 치료 예방하는 데 유용할 수 있다.

[0048] 폭스바이러스 과는 코르도폭스바이러스 아과 및 엔토모폭스바이러스 아과를 포함한다. 코르도폭스바이러스 아과는 오르토폭스 속, 파라폭스 속; 아비로폭스 속; 카프리폭스바이러스 속; 레포리폭스바이러스 속; 수이폭스바이러스 속; 몰루시폭스바이러스 속 및 야타폭스 속을 포함한다. 엔토모폭스바이러스 아과는 엔토모폭스바이러스 A, B 및 C를 포함한다. 오르토폭스, 파라폭스, 야타폭스 및 몰루시폭스 속의 바이러스는 인간을 감염시킬 수 있다.

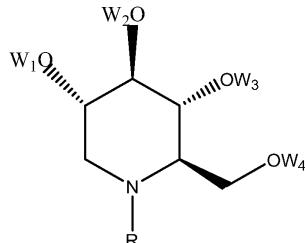
[0049] 폭스바이러스 과의 오르토폭스바이러스 속에 속하는 바이러스, 즉 오르토폭스바이러스는 베팔로폭스 바이러스; 카멜폭스 바이러스; 카우폭스 바이러스; 엑트로멜리아 바이러스; 몽키폭스 바이러스; 래빗폭스 바이러스; 라쿤폭스 바이러스; 실폭스(Sealpox) 바이러스; 스컹크폭스 바이러스; 타테라폭스 바이러스; 우아신 기슈 질환 바이러스; 백시니아 바이러스; 바리올라(Variola) 바이러스; 및 보울폭스(Volepox) 바이러스를 포함한다.

[0050] 오르토폭스바이러스에 의해 유발된 또는 그와 관련된 질환은 베팔로폭스; 카멜폭스; 카우폭스; 마우스폭스 (엑트로멜리아 바이러스에 의해 유발됨); 몽키폭스; 래빗폭스 (그린 래빗 증후군으로도 공지되어 있음); 라쿤폭스; 실폭스; 스컹크폭스; 타테라폭스; 우아신 기슈 질환; 스몰폭스; 및 보울폭스를 포함한다.

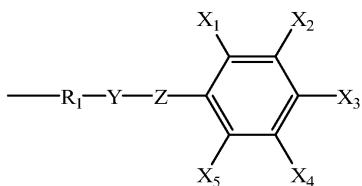
[0051] 폭스바이러스 과의 파라폭스 속에 속하는 바이러스, 즉 파라폭스바이러스는 오르프 바이러스, 슈도카우폭스 및 소 구진성 구내염 바이러스를 포함한다.

[0052] 파라폭스바이러스에 의해 유발된 또는 그와 관련된 질환은 오르프, 슈도카우폭스 및 소 구진성 구내염을 포함한다.

- [0053] 폭스바이러스 과의 야타폭스 속에 속하는 바이러스, 즉 야타폭스바이러스는 타나폭스 바이러스 및 야바 몽키 종 양 바이러스를 포함한다.
- [0054] 전염성 연속종 바이러스는 몰루시폭스 바이러스, 즉 폭스바이러스 과의 몰루시폭스 속에 속하는 바이러스의 한 예이다.
- [0055] 다수 실시양태에서, 이미노당은 N-치환된 데옥시노지리마이신일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 N-치환 데옥시노지리마이신은 하기 화학식의 화합물일 수 있다.



- [0056]
- [0057] 상기 식에서, W_{1-4} 는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 할로알킬 기, 치환 또는 비치환된 알카노일 기, 치환 또는 비치환된 아로일 기, 또는 치환 또는 비치환된 할로알카노일 기로부터 독립적으로 선택된다.
- [0058] 일부 실시양태에서, R은 치환 또는 비치환된 알킬 기, 치환 또는 비치환된 시클로알킬 기, 치환 또는 비치환된 아릴 기, 또는 치환 또는 비치환된 옥사알킬 기로부터 선택될 수 있다.
- [0059] 일부 실시양태에서, R은 1 내지 16개의 탄소 원자, 4 내지 12개의 탄소 원자 또는 8 내지 10개의 탄소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 알킬 기 및/또는 치환 또는 비치환된 옥사알킬 기일 수 있다. 용어 "옥사알킬"은 1 내지 5개 또는 1 내지 3개 또는 1 내지 2개의 산소 원자를 함유할 수 있는 알킬 유도체를 지칭한다. 용어 "옥사알킬"은 히드록시 말단 알킬 유도체 및 메톡시 말단 알킬 유도체를 포함한다.
- [0060] 일부 실시양태에서, R은 $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$; $-(CH_2)_9-OH$; $-(CH_2)_9OCH_3$ 으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0061] 일부 실시양태에서, R은 분자 또는 비분자, 치환 또는 비치환된 알킬 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, 알킬기는 C6-C20 알킬 기; C8-C16 알킬 기; 또는 C8-C10 알킬 기일 수 있는 장쇄 알킬 기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R은 장쇄 옥사알킬 기, 즉 1 내지 5개 또는 1 내지 3개 또는 1 내지 2개의 산소 원자를 함유할 수 있는 장쇄 알킬 기일 수 있다.
- [0062] 일부 실시양태에서, R은 하기 화학식을 가질 수 있다.



- [0063]
- [0064] 상기 식에서,
- [0065] R_1 은 치환 또는 비치환된 알킬 기이고;
- [0066] X_{1-5} 는 H, NO_2 , N_3 또는 NH_2 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0067] Y는 부재하거나 또는 카르보닐 이외의 치환 또는 비치환된 C_1 -알킬 기이고;
- [0068] Z는 결합 또는 NH로부터 선택되고; 단, Z가 결합인 경우에, Y는 부재하고, Z가 NH인 경우에, Y는 카르보닐 이외의 치환 또는 비치환된 C_1 -알킬 기이다.

- [0069] 일부 실시양태에서, Z는 NH이고, R₁-Y는 치환 또는 비치환된 알킬 기, 예컨대 C2-C20 알킬 기 또는 C4-C10 알킬 기이다.
- [0070] 일부 실시양태에서, X₁은 NO₂이고, X₃은 N₃이다. 일부 실시양태에서, 각각의 X₂, X₄ 및 X₅는 수소이다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 이미노당은 U.S. 특허 출원 공보 번호 2007/0275998 (본원에 참조로 포함됨)에 개시된 DNJ 유도체일 수 있다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 이미노당은 도 1에 나타낸 화합물 중 하나일 수 있다.
- [0073] 데옥시노지리마이신 유도체의 합성 방법은, 예를 들어 U.S. 특허 번호 5,622,972, 5,200,523, 5,043,273, 4,994,572, 4,246,345, 4,266,025, 4,405,714 및 4,806,650, 및 U.S. 특허 출원 공보 번호 2007/0275998 (모두 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 이미노당은 무기 또는 유기산으로부터 유도된 염의 형태일 수 있다. 염 형태를 제조하기 위한 제약상 허용되는 염 및 방법은, 예를 들어 문헌 [Berge et al. (*J. Pharm. Sci.* 66:1-18, 1977)]에 개시되어 있다. 적절한 염의 예는 하기 염: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비슬페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 디글루코네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙터네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 메실레이트 및 운데카노에이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 이미노당은 또한 전구약물의 형태로 사용될 수 있다. DNJ 유도체의 전구약물, 예컨대 6-인산화된 DNJ 유도체는 U.S. 특허 번호 5,043,273 및 5,103,008에 개시되어 있다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 이미노당은 조성물의 일부로 사용될 수 있으며, 상기 조성물은 제약상 허용되는 담체 및/또는 동물에게 조성물을 전달하는데 유용한 성분을 추가로 포함한다. 인간에게 조성물을 전달하는데 유용한 수많은 제약상 허용되는 담체, 및 다른 동물 예컨대 소에게 조성물을 전달하는데 유용한 성분은 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 조성물에 이러한 담체 및 성분을 첨가하는 것은 당업계의 통상의 기술 수준 내에 있다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 N-치환된 데옥시노지리마이신으로 본질적으로 구성될 수 있으며, 이는 N-치환된 데옥시노지리마이신이 조성물 내 유일한 유효 성분이라는 것을 의미할 수 있다.
- [0078] 또 다른 실시양태에서, N-치환된 데옥시노지리마이신은 하나 이상의 추가 항바이러스 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 이미노당은 리포솜 조성물, 예컨대 US 공보 번호 2008/0138351 및 2009/0252785, 뿐만 아니라 US 출원 번호 12/732630 (2010년 3월 26일 출원)에 개시되어 있는 것에 사용될 수 있다.
- [0080] 이미노당, 예컨대 DNJ 유도체는 바이러스에 감염된 세포 또는 동물에게 투여될 수 있다. 이미노당은 바이러스의 형태발생을 억제할 수 있거나, 또는 개체를 치료할 수 있다. 치료는 동물에서 바이러스 감염을 감소, 악화 또는 저하시킬 수 있다.
- [0081] 폭스바이러스에 감염될 수 있는 동물은 포유동물, 예를 들어 소과, 예컨대 벼팔로, 양, 염소 및 소 (암소); 낙타; 설치류, 예컨대 마우스, 들쥐 및 저빌; 토끼과, 예컨대 집토끼 및 산토끼; 라쿤; 바다표범; 스컹크; 말과, 예컨대 말; 영장류, 예컨대 원숭이 및 인간을 포함한다.
- [0082] 본 발명의 방법으로 동물 또는 동물 세포에 투여되는 이미노당의 양은 폭스바이러스의 세포에서의 형태발생을 억제하는데 효과적인 양일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "억제"는 이미노당의 부재 하에 나타나는 생물학적 활성의 검출가능한 감소 및/또는 제거를 지칭할 수 있다. 용어 "유효량"은 지정된 효과를 달성하는데 필요한 이미노당의 양을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "치료"는 대상체에서 증상을 감소 또는 완화시키는 것, 악화 또는 진행 증상을 예방하는 것, 원인물질을 억제 또는 제거하는 것, 또는 폭스바이러스가 없는 대상체에서 그와 관련된 감염 또는 장애를 예방하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0083] 따라서, 예를 들어 바이러스에 의해 유발된 또는 그와 관련된 질환의 치료는 감염원의 파괴, 그의 성장 또는 성

숙의 억제 또는 방해, 및 그의 병리학적 영향의 중화를 포함할 수 있다. 세포 또는 동물에게 투여될 수 있는 이미노당의 양은 바람직하게는 그의 투여에 동반되는 장점을 능가하는 임의의 독성 효과를 유도하지 않는 양이다.

[0084] 제약 조성물의 활성 성분의 실제 투여 수준은 특정 환자에 있어서 목적 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성화합물(들)의 양을 투여하기 위하여 달라질 수 있다.

[0085] 선택된 용량 수준은 이미노당의 활성, 투여 경로, 치료하는 상태의 중증도, 및 치료하는 환자의 상태 및 이전 병력에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 화합물(들)의 용량을 목적 치료 효과를 달성하는데 요구되는 것보다 더 낮은 수준으로 시작하여 목적 효과가 달성될 때까지 점차 투여량을 증가시키는 것이 당업계의 기술에 포함된다. 바람직한 경우, 효과적인 1일 용량은 투여 목적으로 다수의 용량으로, 예를 들어 1일 2 내지 4회 용량으로 분할될 수 있다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 용량 수준은 체중, 전반적 건강, 식이, 투여 시간 및 경로, 및 다른 치료제와의 조합, 및 치료하는 상태 또는 질환의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시양태에서, 성인 인간 1일 투여량은 체중 10 킬로그램 당 이미노당 약 1 마이크로그램 내지 약 1 그램, 또는 약 10 mg 내지 100 mg 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 총 1일 용량은 0.1 mg/kg 체중 내지 100 mg/kg 체중, 또는 1 mg/kg 체중 내지 60 mg/kg 체중, 또는 2 mg/kg 체중 내지 50 mg/kg 체중, 또는 3 mg/kg 체중 내지 30 mg/kg 체중일 수 있다. 1일 용량은 하루에 걸친 1회 이상의 투여 사건을 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 1일 용량은 1일 2회 (BID)의 투여 사건, 1일 3회 (TID)의 투여 사건, 또는 1일 4회 (QID)의 투여 사건에 걸쳐 분할될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중 범위의 단일 투여 사건 용량을 인간에게 BID 또는 TID 투여하여 2 mg/kg 체중 내지 20 mg/kg 체중, 또는 3 mg/kg 체중 내지 30 mg/kg 체중의 총 1일 용량이 되도록 할 수 있다. 물론, 세포 또는 동물에 투여되어야 하는 이미노당의 양은 당업자가 잘 이해하고 있는 수많은 요인, 예컨대 이미노당의 분자량 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0086] 본 발명의 방법에서 유용한 제약 조성물은 경구 고체 제제, 안파용 제제, 좌제, 에어로졸, 국소제 또는 다른 유사한 제제로 전신성으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 분말, 정제, 캡슐, 로젠지, 젤, 용액, 혼탁액, 시럽 등의 물리적 형태일 수 있다. 이미노당 이외에도, 상기 제약 조성물은 약물 투여를 용이하게 하고 증진시키는 것으로 공지된 제약상 허용되는 담체 및 다른 성분을 함유할 수 있다. 다른 가능한 제제, 예컨대 나노입자, 리포솜, 재봉합 적혈구, 및 면역학 기반 시스템이 또한 이미노당을 투여하는데 사용될 수 있다. 이러한 제약 조성물은 수많은 경로로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 비제한적으로 피하, 정맥내, 동맥내, 경막내, 및 주사 및 주입 기술을 포함한다. 예로서, 제약 조성물은 경구, 국소, 비경구, 전신 또는 폐 경로로 투여될 수 있다.

[0087] 이들 조성물은 단일 용량으로, 또는 상이한 시간에 투여되는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 폭스바이러스에 대한 조성물의 억제 효과가 지속될 수 있기 때문에, 숙주 세포는 최소한으로 영향받게 하는 반면 바이러스 증식은 자연시킬 수 있도록 투여 요법을 조정할 수 있다. 예로서, 동물에게 본 발명의 조성물의 용량을 주 1회 투여할 수 있으며, 이로써 숙주 세포 기능은 주 1회 짧은 기간 동안만 억제되는 반면, 바이러스 증식은 일주일 내내 지연된다.

[0088] 본원에 기재된 실시양태는 하기 작업 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 결코 이에 제한되지는 않는다.

[0089] 작업 실시예

[0090] 1. N-노닐 DNJ의 합성

표 1

NN-DNJ 합성을 위한 물질

명칭	양
DNJ	500 mg
노난알	530 mg
에탄올	100 mL
AcOH	0.5 mL
Pd/C	500 mg

[0091]

[0092] 절차: 자기 교반기를 갖춘 50-mL 1구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 DNJ (500 mg), 에탄올 (100 mL), 노난알 (530 mg) 및 아세트산 (0.5 mL)을 채웠다. 반응 혼합물을 40 내지 45°C로 가열하고, 질소 하에 30 내지 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, Pd/C를 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 풍선 내 수소 가스로 대체하였다. 이 과정을 3회 반복하였다. 최종적으로, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (230-400 메시 실리카 젤)로 정제하였다. 디클로로메탄 중 메탄올의 용매 구배 (10→25%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜, 순수한 생성물 (420 mg)을 수득하였다. 반응의 완료를 박층 실리카 젤 플레이트 (용리액: 메탄올:디클로로메탄 = 1:2)를 사용하는 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링하였다.

[0093] 2. N-7-옥사데실 DNJ의 합성

[0094] 2a. 6-프로필옥시-1-헥산올의 합성

표 2

6-프로필옥시-1-헥산올의 합성을 위한 물질

명칭	양
1,6-헥산디올	6.00 g
1-아이오도프로판	8.63 g
칼륨 tert-부톡시드	5.413 mg
THF	140 mL

[0095]

[0096] 절차: 자기 교반기를 갖춘 500-mL 1구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 1,6-헥산디올 (6.00 g), 칼륨 tert-부톡시드 (5.413 g)를 채웠다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 1-아이오도프로판 (8.63 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 내지 80°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 물에 이어서 염수로 세척하고, 횡산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 230-400 메시 실리카 젤을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산 중 에틸 아세테이트의 용매 구배 (10→45%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜, 순수한 6-프로필옥시-1-헥산올 (로트 D-1029-048, 1.9 g, 25%)을 수득하였다. 반응의 완료를 박층 크로마토그래피 (TLC) (용리액: 헥산 중 60% 에틸 아세테이트)로 모니터링하였다.

[0097] 2b. 6-프로필옥시-1-헥산올의 제조

표 3

6-프로필옥시-1-헥산올의 제조를 위한 물질

명칭	양
6-프로필옥시-1-헥산올	1.00 g
PDC	4.70 g
셀라이트	1.00 g
NaOAc	100 mg
CH ₂ Cl ₂	10 mL

[0098]

[0099] 절차: 자기 교반기를 갖춘 50-mL 1구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 6-프로필옥시-1-헥산올 (1.0 g), PDC (4.7

g), 디클로로메탄 (10 mL), 셀라이트 (1.0 g), 및 아세트산나트륨 (100 mg)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 5분 동안 교반하였다. PDC (4.70 g)를 반응 혼합물에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 칼럼 (230~400 메시 실리카 겔) 상에 직접 로딩하였다. 에틸 아세테이트 중 디클로로메탄의 용매 구배 (10→20%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜, 순수한 6-프로필옥시-1-헥산알 (로트 D-1029-050, 710 mg, 71%)을 수득하였다. 반응의 완료를 박층 크로마토그래피 (TLC) (용리액: 헥산 중 60% 에틸 아세테이트)로 모니터링하였다.

[0100] 2c. N-7-옥사데실-DNJ의 합성

표 4

N-7-옥타데실-DNJ의 합성을 위한 물질

명칭	양
DNJ	500 mg
6-프로필옥시-1-헥산알	585 mg
Pd/C	125 mg
에탄올	15 mL
아세트산	mL

[0101]

[0102] 절차: 자기 교반기를 갖춘 50-mL 1구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 DNJ (500 mg), 에탄올 (15 mL), 6-프로필 옥시-1-헥산알 (585 mg) 및 아세트산 (0.1 mL)을 채웠다. 반응 혼합물을 40 내지 45°C로 가열하고, 질소 하에 30 내지 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, Pd/C를 첨가하였다. 반응 플라스크를 배기시키고, 풍선 내 수소 가스로 대체하였다. 이 과정을 3회 반복하였다. 최종적으로, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (230~400 메시 실리카 겔)로 정제하였다. 디클로로메탄 중 메탄올의 용매 구배 (10→40%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜, 순수한 생성물 (로트: D-1029-052 (840 mg))을 수득하였다. 반응의 완료를 박층 크로마토그래피 (TLC) (용리액: 디클로로메탄 중 50% 메탄올)로 모니터링하였다.

[0103] 3. N-(9-메톡시)-노닐 DNJ의 합성

[0104] 3a. 9-메톡시-1-노난올의 제조

표 5

9-메톡시-1-노난올의 제조를 위한 물질

명칭	양
1,9-노난디올	10.0 g
디메틸 술페이트	41.39 g
수산화나트륨	5.0g
DMSO	100 mL

[0105]

[0106] 절차: 자기 교반기 및 교반 막대를 갖춘 500-mL 1구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 디메틸 술폴시드 (100 mL) 및 H₂O (100 mL) 중 1,9-노난디올 (10.00 g, 62.3 mmol)을 채웠다. 여기에 H₂O (10 mL) 중 수산화나트륨 (5.0 g, 125.0 mmol)의 용액을 실온에서 천천히 첨가하였다. 수산화나트륨의 첨가 중에 반응 혼합물이 열을 발생시켜 온도가 약 40°C로 상승하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 반응 혼합물의 온도를 약 40°C에서 유지하면서 디메틸 술페이트 (16.52 g, 131 mmol)를 4번으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새

교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)로 모니터링하였다. TLC 모니터링에서 반응이 25% 전환율인 것으로 나타났다. 이 단계에서 추가의 디메틸 술페이트 (24.78 g, 196.44 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 24 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 수산화나트륨 (물 중 10% 용액)을 반응 혼합물에 첨가하여 용액의 pH를 11 내지 13으로 조정하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 총을 H₂O (200 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 (20 g)으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조 생성물 (14 g)을 수득하였다. 조 생성물을 250-400 메시 실리카겔을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산 중 에틸 아세테이트의 용매 구배 (10→50%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜, 순수한 9-메톡시-1-노난올 (로트 D-1027-155, 2.38 g, 21.9%)을 수득하였다. 반응의 완료를 박층 실리카겔 플레이트 (용리액: 헥산 중 60% 에틸 아세테이트)를 사용하는 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링하였다.

[0107] 3b. 9-메톡시-1-노난알의 제조

표 6

9-메톡시-1-노난알의 제조를 위한 물질

명칭	양
9-메톡시-1-노난올	1.0 g
PDC	4.7 g
분자체, 3A	1.0 g
NaOAc	0.1g
CH ₂ Cl ₂	10 mL

[0108]

절차: 자기 교반기 및 교반 막대를 갖춘 50-mL 1구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 9-메톡시-노난올 (1.0 g, 5.9 mmol), 디클로로메탄 (10 mL), 분자체 (1.0 g, 3A), 아세트산나트륨 (0.1 g)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 피리디늄 디클로메이트 (4.7 g, 12.5 mmol)로 충전하고, 밤새 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실리카겔 층 (약 15 g)을 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 증발시켜, 조 화합물을 수득하였다. 이를 실리카겔 칼럼 (250-400 메시, 40 g)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산 중 에틸 아세테이트의 용매 구배 (10→50%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 9-메톡시-노난알 (로트: D-1027-156, 553 mg, 54.4%)을 수득하였다. 반응의 완료를 박층 실리카겔 플레이트 (용리액: 헥산 중 60% 에틸 아세테이트)를 사용하는 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링하였다.

[0110] 3c. N-(9-메톡시)-노닐 DNJ의 합성

표 7

N-(9-메톡시)-노닐 DNJ의 합성을 위한 물질

명칭	양
DNJ	300 mg
9-메톡시-1-노난알	476 mg
Pd/C	200 mg
에탄올	20 mL

[0111]

절차: 자기 교반기 및 교반 막대를 갖춘 50-mL 2구 등근 바닥 플라스크에 실온에서 DNJ (300 mg, 1.84 mmol), 에탄올 (20 mL), 9-메톡시-1-노난알 (476 mg, 2.76 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 질소 하에 5 내지 10분 동안 교반하고, 실온에서 Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 배기시키고, 풍선 내 수소 가스로 대체하였다. 이 과정을 3회 반복하고, 이어서 반응 혼합물을 실온에서 대기 수소 하에 교반하였다. 반응의 진행을 TLC (주 1)

로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에탄올 (20 mL)로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켜, 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 250-400 메시 실리카 겔 (20 g)을 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 에틸 아세테이트 중 메탄올의 용매 구배 (5→25%)를 사용하여 생성물을 칼럼으로부터 용리하였다. 순수한 목적 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. 이 고체를 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에서 연화처리하고, 여과하고, 고진공하에 건조시켜 백색 고체 (로트: D-1027-158 (165.3 mg, 28.1%))를 수득하였다. 반응의 완료를 박층 실리카 겔 플레이트 (용액: 디클로로메탄 중 50% 메탄올)를 사용하는 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링하였다.

[0113] 4. 백시니아 바이러스에 대한 이미노당의 효과

[0114] 하기 표 7에 NB-DNJ (UV-1), NN-DNJ (UV-2), N7-O-DNJ (UV-3), N9-DNJ (UV-4) 및 NAP-DNJ (UV-5)의 백시니아 바이러스의 감염성의 억제에 대한 데이터를 제공하였다.

[0115] <표 7>

화합물	IC50, μM
UV-1	90
UV-2	21
UV-3	7
UV-4	59
UV-5	3

[0116]

[0117] 절차. 감염성 바이러스의 생성 억제에 대한 화합물 스크리닝을 $4 \mu\text{M}$ 에서 $250 \mu\text{M}$ 까지의 농도의 UV 화합물에 대하여 수행하였다. 오르토폭스바이러스 백시니아 NYCBOH 바이러스주를 바이러스 억제에 대해 평가하였다. BSC-40 세포 (버넷 몽키 신장 상피 세포주)는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC, 버지니아주 매너시스)으로부터 입수하였다. 세포를 5% CO_2 인큐베이터 내의 세포 배양 처리된 24-웰 편평 바닥 플레이트에서 37°C 에서, 검정 전에 80% 전면배양률까지 또는 24 시간 동안 5% 태아 소 혈청, 2 mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신으로 보충된 1x 변형 이글 배지 (MEM, 갑코(Gibco)) 중에서 배양하였다. 세포를 최종 농도 0.5% DMSO의 화합물로 1 시간 동안 전처리한 후, 5% FBS를 함유하는 EMEM 중 바이러스 접종물을 첨가하였다. 3 일 후, 바이러스를 함유하는 상청액을 수집하고, 바이러스 플라크 검정에서 바이러스를 함유하는 상청액의 10배 희석을 수행하였다. 역가에 대해, 성장 배지 중 80% 전면배양률의 BSC-40 세포가 들어 있는 12-웰 플레이트를 이용하였다. 바이러스 상청액을 10^{-3} 에서 10^{-8} 까지 희석하고, 세포에 첨가하고, 37°C 에서 1시간 동안 (5 내지 10분마다 진탕시키면서) 인큐베이션하였다. 바이러스 감염 배지를 흡출하고, 2X MEM (5% 소 태아 혈청 최종 농도)과 1:1로 혼합된 예비-가온된 2% 저용접 아가로스 1 mL로 교체하고, 37°C , 5% CO_2 에서 2 일 동안 인큐베이션 한 후, 뉴트럴 레드 염색에 의해 플라크를 가시화하였다.

[0118] 실시예 5

[0119] 연구는 카우폭스 브라이튼이 접종된 마우스의 생존 증진에 있어서 이미노당 화합물, UV-4의 효능을 평가하였다. 이 화합물은 앞서 시험판내 (CC50: 125에서 $>2,000\mu\text{M}$) 및 생체내 (다중 마우스 연구에서 관찰된 체중 감소 또는 역효과 없음) 둘 모두에서 시험하였고, 낮은 독성을 보유하는 것으로 나타났다. 이 연구에서, 화합물은 물에 용해된 유리 약물로서 투여하였다. UV-4 화합물을 화합물 투여 시작 후 10 일의 총 횟수에 대해 경구 경로 (1 일 2회, 경구 위관영양을 통해 위내로 - IG)로 투여하였다. 연구 동물을 첫번째 UV-4 투여 1 시간 전에 카우폭스 브라이튼으로 감염시켰다 (약 1의 LD90 ($1.00\text{e}6 \text{ pfu}/\text{마우스}$)으로 비강내로).

[0120] 방법:

[0121] 감염: 4 내지 6 주령 암컷 BALB/C 마우스를 이소플루오렌으로 마취한 후, 1xLD90의 농도로 카우폭스 브라이튼 100 μL 을 비내 접종하였다 (이 바이러스주를 어디에서 입수하였는가? 이것이 공식적으로 입수 가능한가?).

[0122] 투여: 1일 2회 마우스 ($n=10$)에게 화합물 희석액 (H_2O 중에서 제조) 100 μl 을 경구 위관 투여하였다. 처리를 10 일 동안 지속하였다.

[0123] 결과:

표 8

감염 후 일수	대조군 + H ₂ O, %	UV-4 0.2mg, %
0	100	100
10	70	100
11	30	70

[0124]

[0125] 도 5는 카우폭스 브라이튼의 1xLD90 용량으로 감염시킨 후 물 (대조군) 또는 UV-4 (처리군)를 10 일 동안 1일 3회 투여한 마우스에 대한 생존 데이터를 보여준다. 표 8은 좌측 열에 표시한 일 수에서 a) 물로 처리한 대조군 및 b) UV-4로 처리한 군에서의 마우스 생존 백분율을 보여준다. 각각의 대조군 및 처리군은 10마리의 마우스를 포함하였다.

[0126]

대조군 및 UV-4 처리군의 카플란-마이어 분석. 군 사이의 p 값을 보여주는 로그-순위 (맨틀 콕스(Mantel Cox)) 분석. <0.05의 p 값은 유의함을 나타낸다. UV-4 0.2 mg에 대한 마우스 P-값은 0.046이었다.

[0127]

실시예 6

[0128]

이미노당 안전성 연구

[0129]

방법 및 논의: BALB/c 및 C57/B1/6 마우스에게 UV-1, UV-4, UV-5의 경구 혼탁액을 투여한 후 [7 일 동안 1일 2회, 마우스 당 100 ul, 7 일 동안 8시간의 간격을 두고 100 및 10 mg/kg (각각 2 mg 및 0.2 mg/마우스)], 체중 감소 및 전반적 건강에 대하여 모니터링하였다. 처리 7 일 후, 마우스는 "비히를 단독" 대조군과 비교하여 체중 감소의 어떠한 유의한 신호도 나타내지 않았다. 이들 실험의 결과가 도 6에 있다.

[0130]

BALB/c 마우스를 최고 농도의 UV-5로 처리한 경우, 이들은 체중 감소의 신호는 나타내지 않았지만 설사, 적색뇨 및 형클어진 외양의 신호를 나타냈다. C57/B1/6 마우스는 형클어진 외양을 제외하고는 이와 동일한 증상을 나타냈다. 이러한 증상은 처리 수행시 신속하게 중지되었고, 11 일째 (화합물 처리 4 일 후)까지 이들 군의 BALB/c 마우스는 매우 건강하게 보였다.

[0131]

결론: 이들 화합물은 상기 마우스 모델에서 상대적으로 비-독성인 것으로 나타났고, 이들 농도의 화합물은 안전한 것으로 여겨졌다.

[0132]

* * *

[0133]

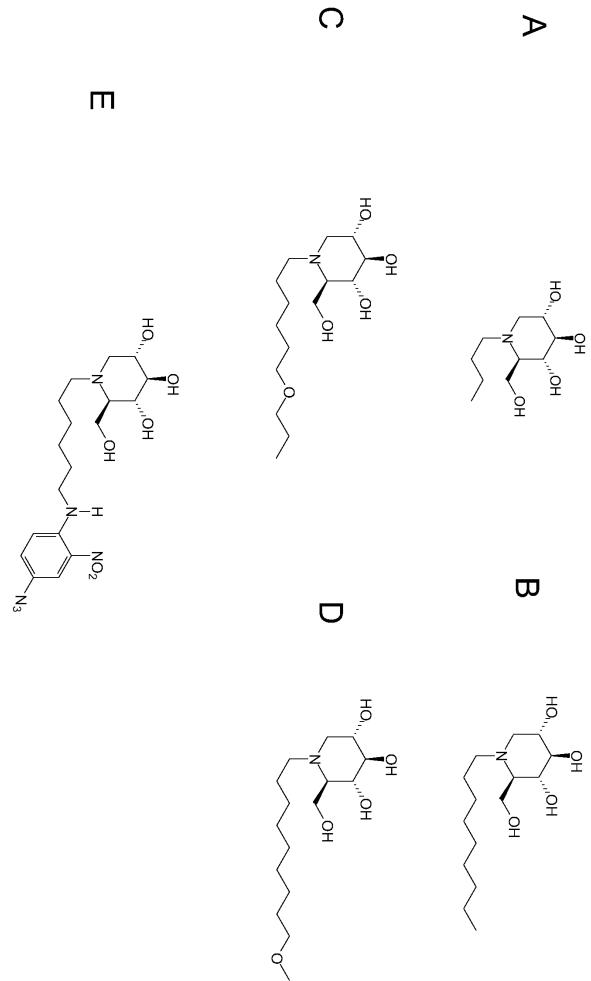
상기 내용이 특정 바람직한 실시양태에 관한 것이지만, 본 발명이 이로써 제한되지는 않는다는 것을 이해할 것이다. 다양한 변형이 개시된 실시양태에 대해 이루어질 수 있으며, 이러한 변형은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다는 것을 당업자는 인지할 것이다.

[0134]

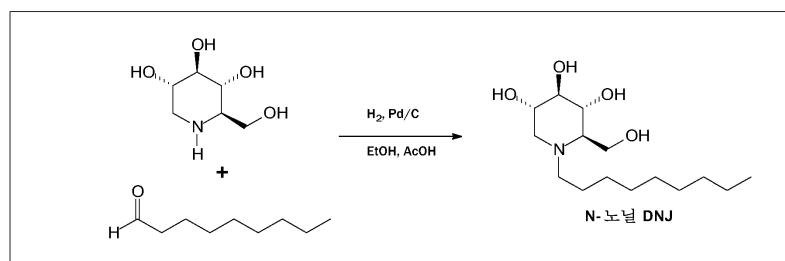
본 명세서에 인용된 모든 공보, 특히 출원 및 특허는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

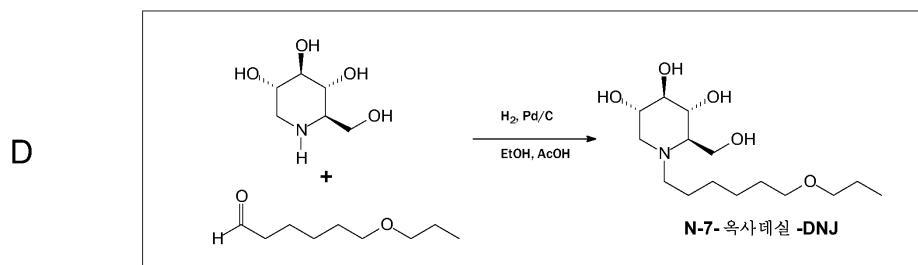
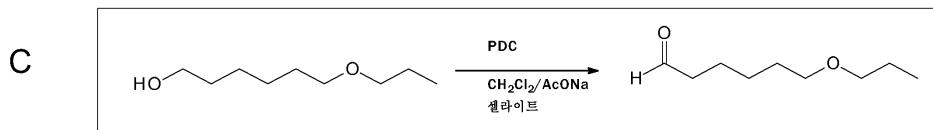
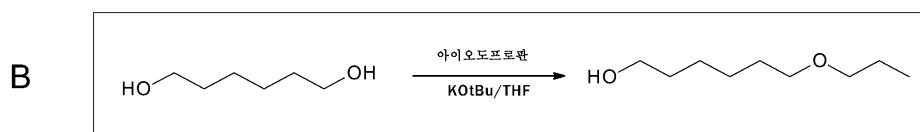
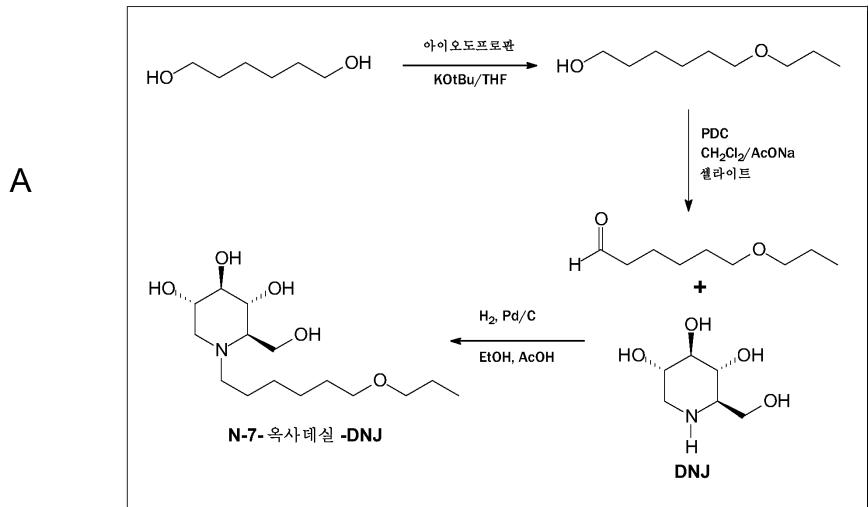
도면1



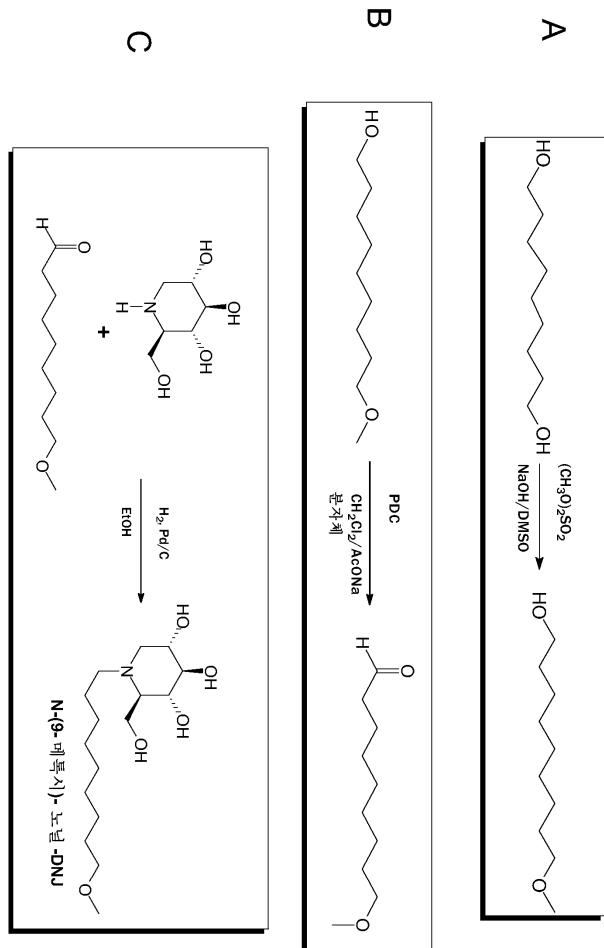
도면2



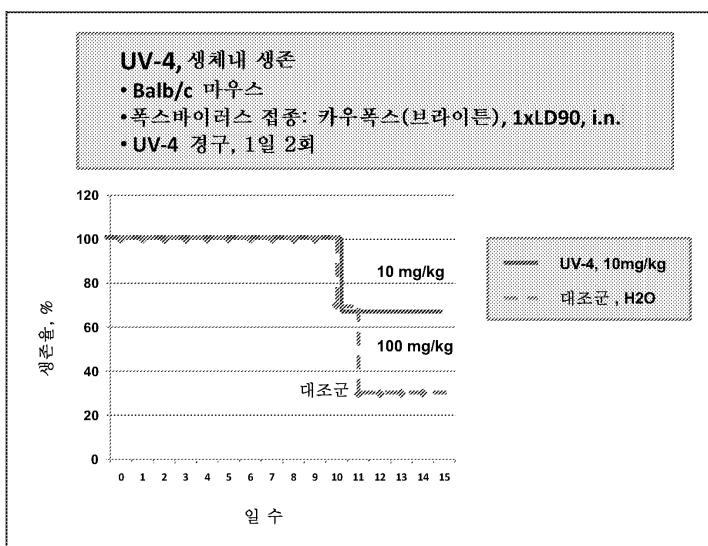
도면3



도면4



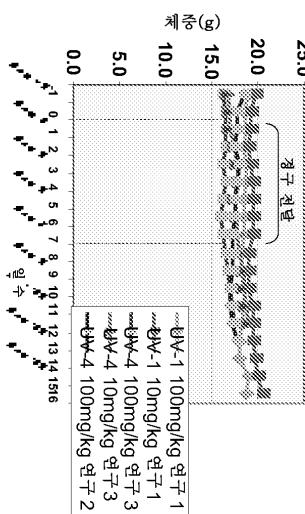
도면5



도면6

UV-4

연천 8·7일 동안 UV-1 및 UV-4 1회 2회 경구 투여



방법 7일 동안 화합물 경구 투여
결과 유의한 체중 손실 없음
유해 사례 없음

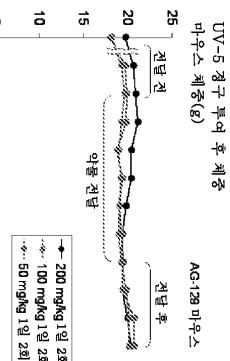
UV-5

UV-5 경구 투여 후 체중

마우스 체중(g)

AG-128 마우스

천달 후



UV 화합물은 생체 내에서 안전함