

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0105813

(43) 공개일자 2025년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 31/4745* (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4745* (2013.01)*A61P 31/22* (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-0197114

(22) 출원일자 2023년12월29일

심사청구일자 2024년08월07일

(71) 출원인

주식회사 알트메디칼

서울특별시 성북구 화랑로14길 5, 키스트 브이원  
403호, 405호(하월곡동)

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암  
동5가)

동아대학교 산학협력단

부산광역시 사하구 낙동대로550번길 37, 동아대학  
교 내 (하단동)

(72) 발명자

윤진호

부산광역시 동래구 사직로 80, 123동 2004호

조중현

경상남도 김해시 변화1로19번길 10, 2층  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이명진

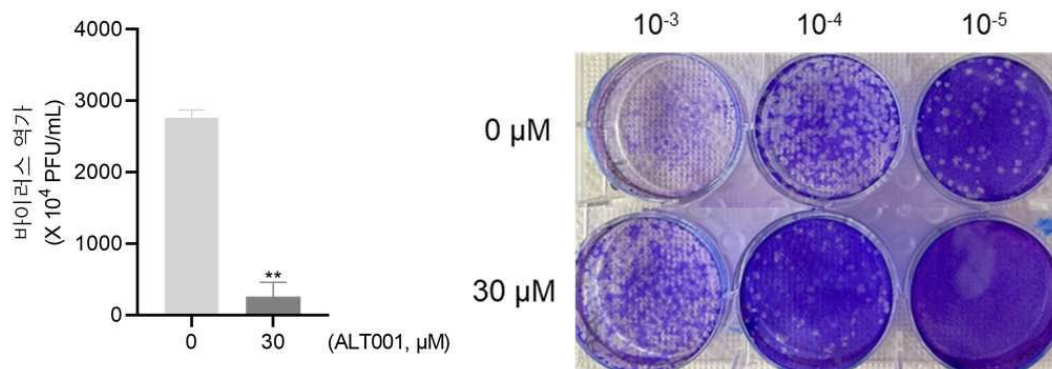
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 이소퀴놀린 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는  
치료용 조성물

## (57) 요약

본 발명은 이소퀴놀린 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물은 헤르페스 바이러스 1형에 대하여 바이러스 역가 감소, ICP27 또는 UL30 유전자 발현 억제, ICP0, 글리코프로테인 B(gB), 또는 글리코프로테인 D(gD) 단백질 발현 억제, 바이러스 감염률 감소 등 항바이러스 효과를 가진다. 이에, 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물은 헤르페스 바이러스 1형의 예방 또는 치료용 조성물 등의 제조에 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

## 대표도 - 도2



(72) 발명자

**최세명**

부산광역시 연제구 대리로22번길 2

**신욱**

서울특별시 마포구 토정로31길 23

**오수진**

충청북도 청주시 상당구 충고개로 104, 204동 1104호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                             |
|-------------|---------------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1465038598                                  |
| 과제번호        | HU21C0107010023                             |
| 부처명         | 보건복지부                                       |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국보건산업진흥원                                   |
| 연구사업명       | 치매극복연구개발사업(복지부)                             |
| 연구과제명       | 미토파지 특이적 조절물질 기반 알츠하이머성 치매치료제 최적화 및 분자경로 규명 |
| 기 여 율       | 1/2                                         |
| 과제수행기관명     | 동아대학교 산학협력단                                 |
| 연구기간        | 2021.04.01 ~ 2023.12.31                     |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                        |
|-------------|----------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711186660                             |
| 과제번호        | 2022R1A2C1005336                       |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                              |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                                 |
| 연구사업명       | 개인기초연구(과기정통부)                          |
| 연구과제명       | 대체 미토파지 경로 특이적 축진을 통한 신경미토콘드리아 기능이상 개선 |
| 기 여 율       | 1/2                                    |
| 과제수행기관명     | 동아대학교 산학협력단                            |
| 연구기간        | 2022.03.01 ~ 2025.02.28                |

---

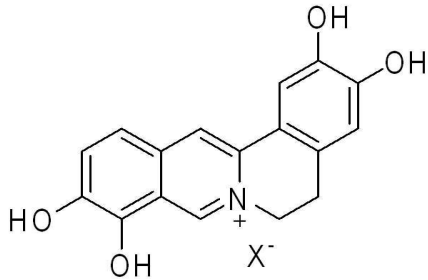
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서, X는 Br, Cl, 또는 OH임.)

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 이소퀴놀린 유도체 화합물은 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이움 브로마이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide);

2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이움 클로라이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride); 또는

2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이움 하이드록사이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium hydroxide)인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 ICP27 또는 UL30 유전자의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물은 ICP0, 글리코프로테인 B(gB), 또는 글리코프로테인 D(gD) 단백질의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 이소퀴놀린 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용

조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

- [0003] 헤르페스 바이러스(Herpesviruses, Herpesviridae)는 사람을 포함한 동물에서 감염 및 특정 질병을 유발하는 DNA 바이러스 집단으로, 헤르페스 바이러스는 감염 시 피부에 포진과 홍반을 유발하며 세계보건기구의 통계에 의하면 세계 인구의 3분의 2 이상이 헤르페스 바이러스 보균자로 추정된다. 헤르페스는 크기가 100~200 nm로 비교적 큰편에 속하며, DNA를 포함하는 바이러스이다. 이 바이러스는 유전적, 생물학적 유형에 따라 8종으로 구분되며, 대표적인 것은 단순 헤르페스(herpes simplex virus, HSV) 1형과 2형이다. 두 가지를 합하여 단순포진 바이러스라고도 한다.
- [0004] 이 중 헤르페스 바이러스 1형은 단순포진을 유발하는 바이러스로 직, 간접적 접촉 혹은 성접촉으로 전파된다. 헤르페스 바이러스 1형의 1차 감염 시 수포와 함께 두통, 열, 근육통을 동반할 수 있으며, 이후 신경절에 잠복 감염을 형성하여 면역력이 감소하면 감염이 재활성화된다. 더불어, 헤르페스 바이러스 1형은 뇌 감염 바이러스로 뇌염 또는 수막염 등 중증 질환 또한 유발할 수 있다.
- [0005] 헤르페스 바이러스 치료제로는 아시클로버(Acyclovir), 판시클로비르(Famciclovir), 발라시클로비르(Valacyclovir) 등의 항바이러스제가 사용되는데, 이들 치료제는 헤르페스 바이러스 감염을 효과적으로 억제하여 높은 임상 효용과 안정성을 보이나, 신경절에 잠복감염을 형성한 바이러스까지 완전히 제거하지 못하는 문제가 있어, 새로운 항바이러스 약물의 개발이 필요한 실정이다.
- [0006] 이에, 본 발명자들은 이소퀴놀린 유도체 화합물을 이용하여 헤르페스 바이러스 1형에 대한 항바이러스 효과를 확인함으로써 이를 헤르페스 바이러스 1형의 예방 또는 치료를 위한 조성물의 제조 등에 활용하고자 하였다.

## 선행기술문헌

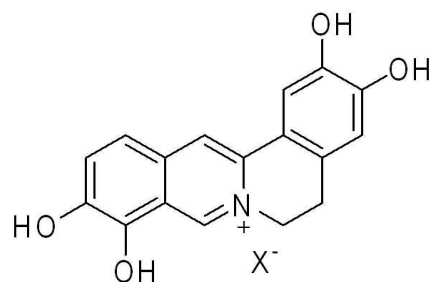
### 특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-2172871호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0009] 본 발명자들은 헤르페스 바이러스 1형에 대한 항바이러스 효과를 가지는 새로운 약물을 개발하기 위해 연구한 결과, 이소퀴놀린 유도체 화합물이 이러한 효과를 나타내는 것을 확인하였는바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [0010] 이에, 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] [화학식 1]



[0012]

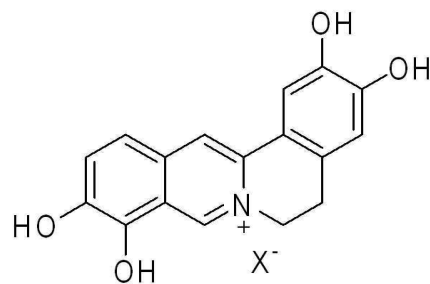
[0013] (상기 화학식 1에서, X는 Br, Cl, 또는 OH임.)

[0015] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0017] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0018] [화학식 1]



[0019]

[0020] (상기 화학식 1에서, X는 Br, Cl, 또는 OH임.)

[0021] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물은 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이온 브로마이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide);

[0022] 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이온 클로라이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride); 또는

[0023] 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이온 하이드록사이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium hydroxide)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 조성물은 ICP27 또는 UL30 유전자의 발현을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0025] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 조성물은 ICP0, 글리코프로테인 B(gB), 또는 글리코프로테인 D(gD) 단백질의 발현을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0026] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0027] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0028] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

### 발명의 효과

[0030] 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물은 헤르페스 바이러스 1형에 대하여 바이러스 역가 감소, ICP27 또는

UL30 유전자 발현 억제, ICP0, 글리코프로테인 B(gB), 또는 글리코프로테인 D(gD) 단백질 발현 억제, 바이러스 감염률 감소 등 항바이러스 효과를 가진다. 이에, 본 발명에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물은 헤르페스 바이러스 1형의 예방 또는 치료용 조성물 등의 제조에 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

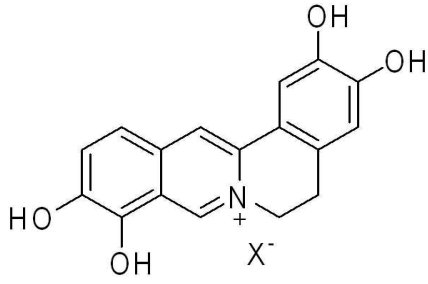
### 도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001의 세포 독성을 Vero 세포에서 CCK8 assay로 측정한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 2는 본 발명의 일 구현예에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 역가 감소 효과를 Plaque assay로 정량한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 3a 및 3b는 본 발명의 일 구현예에 따른 Vero 세포(도 3a) 및 신경 전구 줄기 세포(도 3b)에서 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 유전자 발현 억제 효과를 PCR을 통해 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 4는 본 발명의 일 구현예에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 단백질 발현 억제 효과를 웨스턴 블롯을 통해 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 5는 본 발명의 일 구현예에 따른 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 감염률 감소 효과를 면역 형광 염색법을 통해 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 6은 본 발명의 일 구현예에 따른 ALT001의 헤르페스 바이러스 1형에 대한 항바이러스 활성을 IC50 농도로 정량하여 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 본 발명의 일 실시예에서는 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의한 세포 독성을 확인한 결과, Vero 세포에서 ALT001이 세포 독성을 보이지 않음을 확인하였다(실시예 2 참조).
- [0034] 본 발명의 다른 실시예에서는 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의해 헤르페스 바이러스 1형의 역가가 감소된 것을 확인하였다(실시예 3 참조).
- [0035] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의해 Vero 세포 및 신경 전구 줄기 세포에서 헤르페스 바이러스 1형 유전자 발현이 억제된 것을 확인하였다(실시예 4 참조).
- [0036] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의해 헤르페스 바이러스 1형 단백질 발현이 억제된 것을 확인하였다(실시예 5 참조).
- [0037] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001 처리에 의해 헤르페스 바이러스 1형 감염률이 감소된 것을 확인하였다(실시예 6 참조).
- [0038] 본 발명이 또 다른 실시예에서는 이소퀴놀린 유도체 화합물 ALT001의 헤르페스 바이러스 1형에 대한 항바이러스 활성을 IC50 농도로 정량한 결과, 1.33  $\mu$ M로 현저한 항바이러스 활성을 가지는 것을 확인하였다(실시예 7 참조).
- [0040] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0042] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0043] [화학식 1]



[0044]

[0045] (상기 화학식 1에서, X는 Br, Cl, 또는 OH임.)

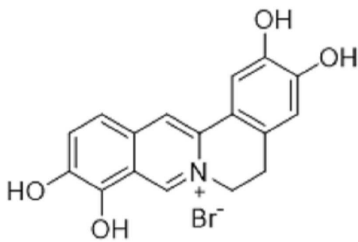
[0046] 본 발명에 있어서, 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물은 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이온 브로마이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide)(화학식 2);

[0047] 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이온 클로라이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride)(화학식 3); 또는

[0048] 2,3,9,10-테트라하이드록시-5,6-디하이드로이소퀴놀리노[3,2-a]이소퀴놀린-7-이온 하이드록사이드(2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium hydroxide)(화학식 4)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

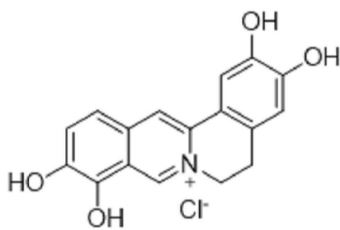
[0049] 예컨대, 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물은 하기 화학식 2 내지 4로 표시될 수 있다.

[0050] [화학식 2]



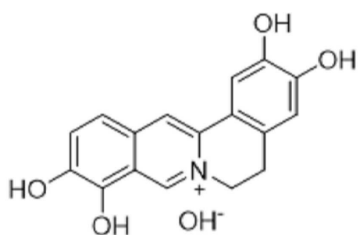
[0051]

[0052] [화학식 3]



[0053]

[0054] [화학식 4]



[0055]

[0056] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 ICP27 또는 UL30 유전자의 발현을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0057] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 ICP0, 글리코프로테인 B(gB), 또는 글리코프로테인 D(gD) 단백질의 발현을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0058] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 헤르페스 바이러스 1형에 대하여 바이러스 감염률을 감소시킬 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0059] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.
- [0060] 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 글루콘산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.
- [0061] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.
- [0062] 본 발명의 조성물 내의 상기 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 함량은 질환의 증상, 증상의 진행 정도, 환자의 상태 등에 따라서 적절히 조절 가능하며, 예컨대, 전체 조성물 중량을 기준으로 0.0001 내지 99.9중량%, 또는 0.001 내지 50중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 함량비는 용매를 제거한 건조량을 기준으로 한 값이다.
- [0063] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0064] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나아데제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캡셀제, 연질캡셀제, 서방캡셀제, 장용캡셀제, 환제, 틱크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [0065] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0066] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0067] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제셀락, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스

스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 텍스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 봉해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에틸렌글리콜 지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0068] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에칠렌소르비톨지방산에스테르류(트윈에스테르), 폴리옥시에칠렌모노알킬에테르류, 라놀린에테르류, 라놀린에스테르류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0070] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9%염화나트륨주사액, 링겔주사액, 텍스트로스주사액, 텍스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이트 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스틴산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정틴산아미드, 헥사민, 디메칠아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모늄), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨( $\text{NaHSO}_3$ ) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ), 아황산나트륨( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ), 질소가스( $\text{N}_2$ ), 에칠렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소디움비설파이드 0.1%, 소디움포름알데히드 설폭실레이트, 치오우레아, 에칠렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소디움비설파이드와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위템솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스펀, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아덱스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 태고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기체 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M, Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기체 (TG-95, MA, 57)와 같은 기체가 사용될 수 있다.

[0074] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 슈크로스(sucrose)

또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0075] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순회석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[0076] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[0077] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0078] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.

[0079] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[0081] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0082] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[0083] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 이소퀴놀린 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 헤르페스 바이러스 1형 감염증 예방 또는 치료용 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0084] 본 발명에서 “개체”란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0085] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다.

[0086] 본 발명에서 “예방”이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, “치료”란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0088] 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.

## [실시예]

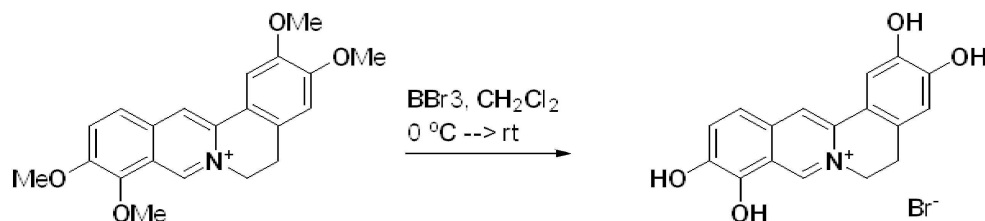
### [실시예 1. 이소퀴놀린 유도체의 합성]

#### 1-1. 2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide 합성

[0093] 건조된 250 mL 둥근 플라스크에 palmatine(1 g, 2.92 mmol)을 40 mL 의 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 녹여준 후,  $\text{BBr}_3$  용액

(12.8 mL, 12.80 mmol)을 0 °C에서 질소기류 하에 첨가하였다. 반응 용액을 상온에서 12시간 동안 교반시켜준 후 TLC를 이용하여 반응 종결을 확인하였다. 반응 혼합물에 10 mL의 MeOH를 첨가하여 30분간 교반하고, 진공농축기를 통해 농축시켰다. 생성된 고체는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 mL x 5)을 이용하여 세척하였다. 세척한 고체를 감압 하에서 건조하여 2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide(2,3,9,10-Tetrahydroxyberberine bromide, 이하 ALT001)을 99 % (1.09 g, 2.98 mmol)의 수득물로 얻었다.

[반응식 1]

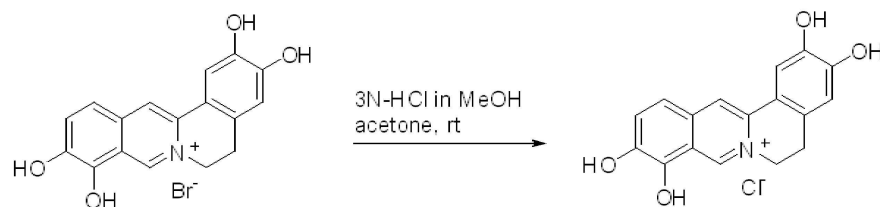


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.71 (s, 1H), 10.62 (s, 1H) 9.98 (br, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.23 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz 1H), 7.46 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)

### 1-2. 2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride 합성

2,3,9,10-tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium chloride(0.12 g, 0.32 mmol)는 2,3,9,10-tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide를 아세톤 용액에 녹인 후 과량의 3N-HCl 메탄올 용액(0.12 mL)을 가하고 상온에서 10분 교반 후 가압 하에서 용매와 휘발성 화합물을 제거하여 98 % 수득물(0.10 g, 0.31 mmol)로 얻었다.

[반응식 2]



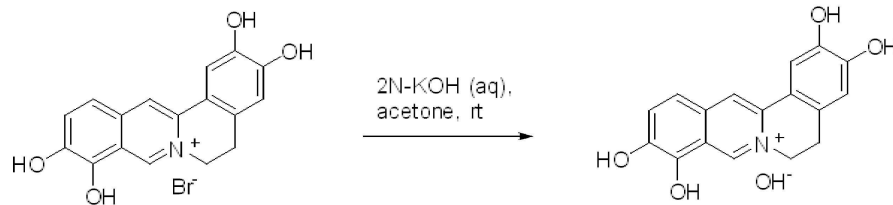
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.73 (br, 1H), 10.64 (br, 1H), 9.99 (br, 1H) 9.75 (s, 1H), 9.24 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz 1H), 7.48 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)

### 1-3. 2,3,9,10-Tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium hydroxide 합성

2,3,9,10-tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium hydroxide(0.11 g, 0.29 mmol)는 2,3,9,10-tetrahydroxy-5,6-dihydroisoquinolino[3,2-a]isoquinolin-7-ium bromide를 과량의 아세톤 용매에 녹인 후 1.25당량 2N-KOH 수용액 (~0.05 mL)을 가하여 상온에서 10 분 동안 교반한 후 생성된 고체를 제거하고 여과액을 농축하여 고체 생성물을 90 % 수득물(0.08 g, 0.26 mmol)로 얻었다.

[0107] [반응식 3]

[0108]



[0110]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.68 (br, 2H), 9.99 (br, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.24 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.85 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H)

## [0112] 실시예 2. ALT001의 세포 독성 확인

[0113] 항바이러스능 시험을 진행하고자 하는 Vero 세포에서 ALT001 약물의 세포 독성을 확인하기 위하여, 아프리카 초록원숭이의 신장세포로부터 유래된 Vero 세포에 ALT001을 다양한 농도(0.058594  $\mu\text{M}$  ~ 30  $\mu\text{M}$ )로 배지에 희석하여 처리하였다. 48시간 후, 기존 배지를 제거하고 세포 생존율을 측정하는 CCK8 시약을 포함하는 배지를 넣어주었다. 이를 2시간 반응시킨 후, 450 nm 파장의 흡광도를 측정하였으며 DMSO를 처리한 대조군 대비 세포 생존율을 계산하였다.

[0114] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이 ALT001 처리에 의한 유의미한 세포 생존율 변화는 확인할 수 없었으며, 이는 Vero 세포 모델에서 ALT001 약물이 세포 독성을 보이지 않음을 의미한다.

## [0116] 실시예 3. ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 정량 및 분석

[0117] Vero 세포에 헤르페스 바이러스 1형(HSV1)을 MOI(multiplicity of infection) 1로 접종시킨 후 1시간 반응시켜 바이러스를 부착시켰다. 바이러스를 제거한 후 DMSO, 30  $\mu\text{M}$ 의 ALT001을 포함하는 배지에 48시간 배양하였다. 그런 다음 Plaque assay를 통해 감염능이 있는 바이러스의 수를 정량하기 위하여 배양액을 수집하였다. 수집한 세포 배양액을 10배씩 배지에 희석하여 준비한 후, 각각 Vero 세포에 접종시켜 바이러스를 부착시켰다. 1시간 후, 2 % carboxymethylcellulose(CMC)와 2 % FBS를 포함하는 배지로 바꾸어준 후 72시간 배양하였다. 세포변성 효과(Cytopathic effect; CPE)가 확인되면, 기존 배지를 제거한 후 0.5 % crystal violet과 20 % 메탄올을 포함하는 염색 용액을 이용하여 세포 염색을 진행하였다. 세포 염색 후, 바이러스 감염에 의한 Plaque의 수를 계수하여 바이러스 역가(PFU/mL)를 계산하였다.

[0118] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이 ALT001 처리에 의하여 바이러스 역가가 유의미하게 감소함을 확인하였다. 보다 자세하게는, DMSO를 처리한 대조군에서는 27,600,000 PFU/mL이 확인된 반면, ALT001을 처리한 실험군에서는 2,600,000 PFU/mL이 확인되어 약 10배 이상의 바이러스 역가 감소가 확인되었다(\*\* $p < 0.01$ ).

## [0120] 실시예 4. ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 유전자 발현 정량화 분석

[0121] Vero 세포에 HSV1을 MOI 1로 접종시킨 후 1시간 반응시켜 바이러스를 부착시켰다. 바이러스를 제거한 후 DMSO, 또는 다양한 농도(1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 30  $\mu\text{M}$ )의 ALT001을 포함하는 배지에 48시간 배양하였다. 이후, 세포로부터 RNA를 추출하여 cDNA를 합성한 후 실시간 중합효소 연쇄 반응을 통해 바이러스의 유전자 중 Immediate-early gene으로 알려진 ICP27 및 바이러스 DNA 중합효소를 코딩하는 UL30의 발현량을 측정하였다.

[0122] ICP27 및 UL30 유전자의 발현량을 측정하기 위해 사용한 프라이머 서열을 다음과 같다: TTTCTCCAGTGCTACCTGAAGG(ICP27\_F, 서열번호 1), TCAACTCGCAGACACGACTCG(ICP27\_R, 서열번호 2), AGAGGGACATCCAGGACTTTGT(UL30\_F, 서열번호 3), CAGGCGCTTGTGGTGTAC(UL30\_R, 서열번호 4)

[0123] 그 결과, 도 3a에 나타난 바와 같이 ALT001 처리에 의하여 바이러스의 유전자 발현 수준이 유의미하게 감소하였

으며 ALT001의 처리 농도에 따라 바이러스 유전자 발현 억제가 정비례함을 확인하였다. 보다 자세하게는, DMSO를 처리한 대조군에 비해 30  $\mu$ M의 ALT001를 처리한 실험군에서 ICP27의 유전자 발현은 약 2,000배 이상, UL30의 유전자 발현은 약 30배 이상 감소하였다(\*p<0.05, \*\*p<0.01).

[0124] 또한, 신경세포 감염이 알려진 헤르페스 바이러스 1형에 대한 ALT001의 항바이러스능 확인을 위하여, 신경 전구 줄기 세포 모델인 인간 배아 줄기세포(human embryonic stem cell, ESC) 유래 신경 전구세포(neural progenitor cells, hNPC)에서 HSV1을 MOI 10으로 접종시킨 후 1시간 반응시켜 바이러스를 부착시켰다. 바이러스를 제거한 후 DMSO, 또는 25  $\mu$ M의 ALT001을 포함하는 배지에 48시간 배양하였다. 이후, Vero 세포와 동일한 방법으로 헤르페스 바이러스 1형의 유전자 발현량을 측정하였다.

[0125] 그 결과, 도 3b에 나타난 바와 같이 ALT001 처리에 의하여 바이러스의 유전자 발현 수준이 유의미하게 감소하였으며, 이는 ALT001처리가 헤르페스 바이러스 1형 증식을 현저하게 감소시킴을 의미한다. 보다 자세하게는, DMSO를 처리한 대조군에 비해 25  $\mu$ M의 ALT001를 처리한 실험군에서 ICP27의 유전자 발현이 약 50배 이상 감소하였다(\*\*p<0.001).

#### [0127] 실시예 5. ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 단백질 발현 정량화 분석

[0128] Vero 세포에 HSV1을 MOI 1로 접종시킨 후 1시간 반응시켜 바이러스를 부착시켰다. 바이러스를 제거한 후 DMSO, 또는 다양한 농도(10  $\mu$ M, 30  $\mu$ M)의 ALT001을 포함하는 배지에 24시간 배양하였다. 이후, 세포로부터 단백질을 추출하여 웨스턴 블롯을 통해 바이러스의 단백질 중  $\alpha$ -protein 그룹에 속하는 ICP0와  $\gamma$ -protein 그룹에 속하는 당단백질 glycoprotein B(gB) 및 glycoprotein D(gD)의 단백질 발현량을 측정하였다.

[0129] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이 ALT001 처리에 의하여 바이러스의 단백질 발현 수준이 유의미하게 감소하였으며 ALT001의 처리 농도에 따라 바이러스 단백질 발현 억제가 정비례함을 확인하였다. 보다 자세하게는, DMSO를 처리한 대조군에 비해 30  $\mu$ M의 ALT001를 처리한 실험군에서 ICP0의 발현은 1.3배 이상, gB의 발현은 1.3배 이상, gD의 발현은 26배 이상 감소하였다.

#### [0131] 실시예 6. ALT001 처리에 의한 헤르페스 바이러스 1형 감염률 분석

[0132] Vero 세포에 HSV1을 MOI 1로 접종시킨 후 1시간 반응시켜 바이러스를 부착시켰다. 바이러스를 제거한 후 DMSO, 또는 다양한 농도(10  $\mu$ M, 30  $\mu$ M)의 ALT001을 포함하는 배지에 24시간 배양하였다. 이후, 바이러스 단백질 ICP0에 대한 항체를 이용한 면역 형광 염색법을 통해 바이러스에 감염된 세포를 염색하였다.

[0133] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 ALT001 처리에 의하여 헤르페스 바이러스 1형에 감염된 세포가 유의미하게 감소하였으며 ALT001의 처리 농도에 따라 총 세포수 대비 헤르페스 바이러스 1형 감염 세포수가 감소함을 확인하였다.

#### [0135] 실시예 7. ALT001의 헤르페스 바이러스 1형에 대한 항바이러스 활성 검정

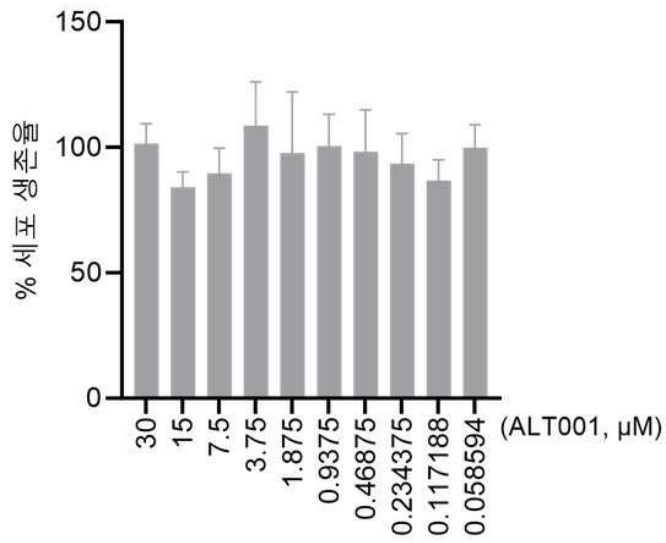
[0136] Vero 세포에 HSV1을 MOI 1로 접종시킨 후 1시간 반응시켜 바이러스를 부착시켰다. 바이러스를 제거한 후 DMSO, 또는 다양한 농도의 ALT001을 포함하는 배지에 24시간 배양하였다. 48시간 후, 기존 배지를 제거하고 세포 생존율을 측정하는 CCK8 시약을 포함하는 배지를 넣어주었다. 2시간 반응시킨 후, 450 nm 파장의 흡광도를 측정하였으며 헤르페스 바이러스 1형을 감염시키지 않은 대조군 대비 세포 생존율을 계산하였다.

[0137] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이 ALT001의 반 최대 억제 농도 IC50(50 % inhibition concentration)는 1.33  $\mu$ M로 ALT001은 HSV1에 대한 현저한 항바이러스 활성을 갖는 것을 확인하였다.

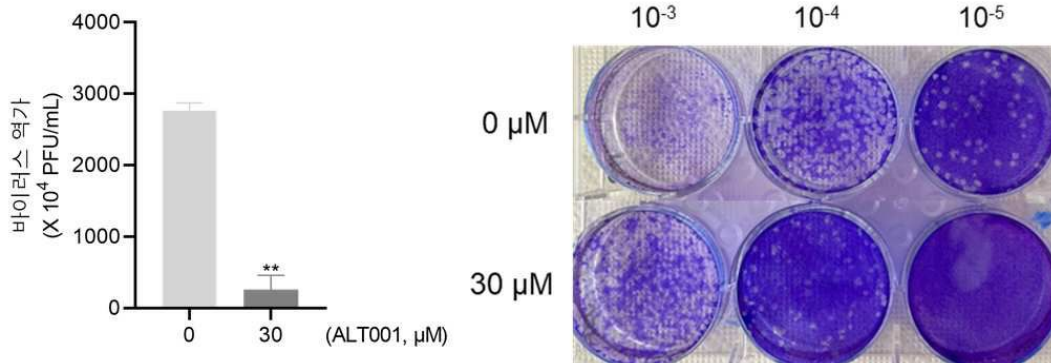
[0139] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

## 도면

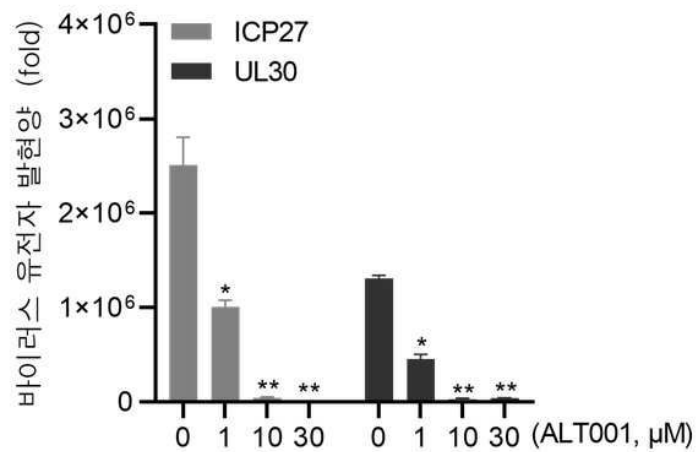
### 도면1



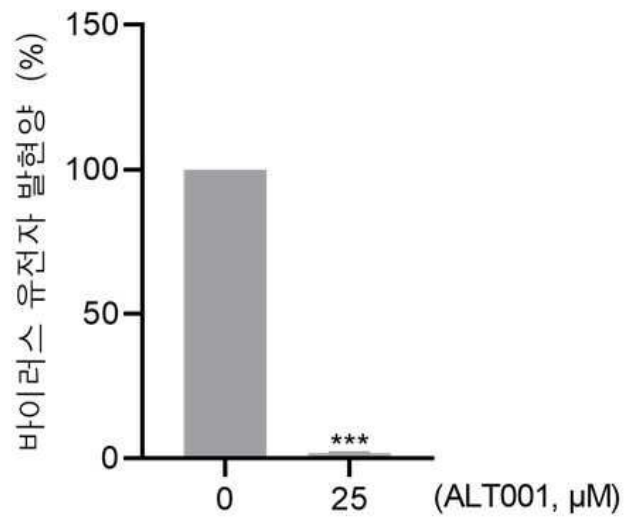
### 도면2



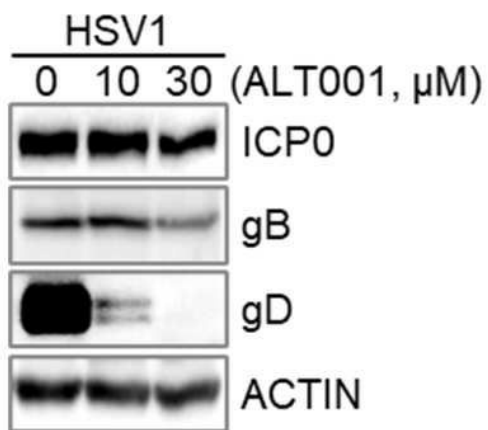
### 도면3a



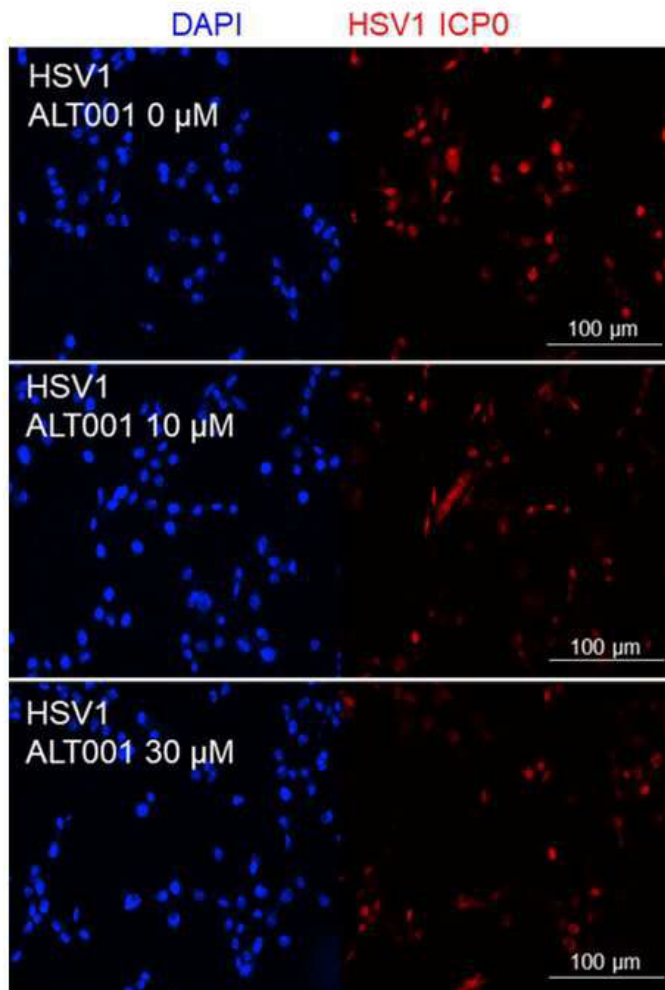
도면3b



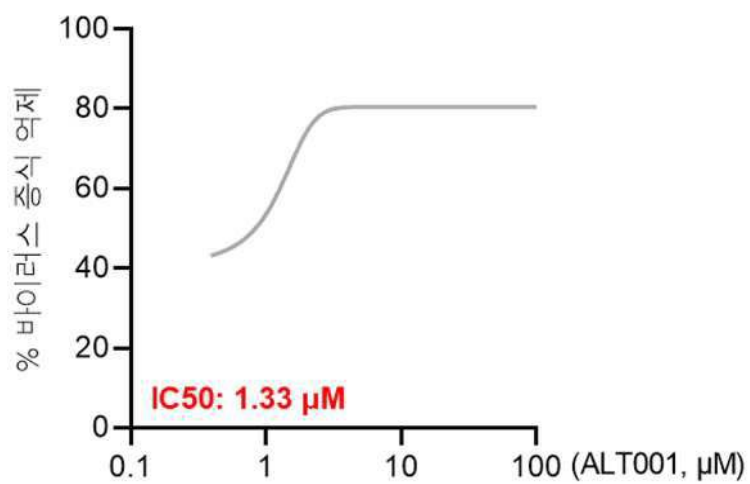
도면4



도면5



도면6



## 서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.