

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2020년 4월 23일 (23.04.2020) **WIPO | PCT**

WO 2020/080682 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 215/233 (2006.01) *A23L 29/00* (2016.01)
A61K 31/47 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/011856

(22) 국제출원일: 2019년 9월 11일 (11.09.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0122833 2018년 10월 15일 (15.10.2018)KR

(71) 출원인: 한국화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [KR/KR]; 34114 대전시 유성구 가경로 141, Daejeon (KR). 재단법인 한국파스퇴르연구소 (INSTITUT PASTEUR KOREA) [KR/KR]; 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16, Gyeonggi-do (KR). 한국 한의학 연구원 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) [KR/KR]; 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).

(72) 발명자: 김형래 (KIM, Hyoung Rae); 34114 대전시 유성구 가경로 141, Daejeon (KR). 박철민 (PARK, Chul Min); 34114 대전시 유성구 가경로 141, Daejeon (KR). 송중환 (SONG, Jong Hwan); 34114 대전시 유성구 가경로 141, Daejeon (KR). 김승택 (KIM, Seungtaek); 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16, Gyeonggi-do (KR). 이지혜 (LEE, Jihye); 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16, Gyeonggi-do (KR). 장소영 (CHANG, So Young); 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16, Gyeonggi-do (KR). 민지영 (MIN, Ji-Young); 13488 경기도 성남시 분당구 대왕판교로712번길 16, Gyeonggi-do (KR). 권선오 (KWON, Sun Oh); 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR). 진영희 (JIN, Young-Hee); 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR). 김건우 (KIM, Geon-Woo); 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR). 김동연 (KIM, Dong Eon); 34054 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR). 장민성 (JANG, Min Seong); 34114 대전시 유성구 가경로 141, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: NOVEL QUINOLINONE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND ANTIVIRAL COMPOSITION CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel quinolinone derivative, a preparation method therefor, and an antiviral composition containing same as an active ingredient. A novel quinolinone derivative provided in one aspect of the present invention exhibits an excellent inhibitory activity against a coronavirus infection, and thus can be effectively used as a pharmaceutical composition for preventing or treating a disease caused by a coronavirus infection, that is, MERS.

(57) 요약서: 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면에서 제공되는 신규 퀴놀리논 유도체는 코로나 바이러스 감염에 대하여 우수한 억제활성을 나타내므로, 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환, 즉 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.



WO 2020/080682 A1

명세서

발명의 명칭: 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 조성물

기술분야

- [1] 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 코로나바이러스는 외피가 있는 단일가닥의 양성 RNA 바이러스이며 게놈 크기는 25-32kb로 지금까지 알려진 RNA바이러스 중에서는 비교적 큰 바이러스에 속한다. 외피에 곤봉모양의 돌기인 스파이크(spike) 단백질이 박혀 있어 화염 또는 왕관 모양의 특이적 구조를 가지고 있고, 라틴어 Corona로부터 바이러스 이름이 유래되었다고 한다.

[4]

- [5] 1937년 닭에서 처음으로 발견된 후 박쥐, 새, 고양이, 개, 소, 돼지, 쥐 등 다양한 조류와 동물에서 발견된 코로나바이러스는 4개의 그룹(Alpha-, Beta-, Gamma-, Deltacoronavirus)으로 나뉘어진다. 알파와 베타코로나바이러스 그룹은 포유류에 주로 감염되고 감마와 델타코로나바이러스 그룹은 조류에서 찾을 수 있다. 코로나바이러스는 동물들에서 위장병 및 호흡기질환과 같은 다양한 질환을 일으킬 수 있다고 알려져 있다.

[6]

- [7] 사람에게 감염되는 사람 코로나바이러스는 1960대 발견된 HCoV-229E와 HCoV-OC43, 사스 대유행 이후 발견된 HCoV-NL63(2004년)과 HCoV-HKU1(2005년)로 이들은 일반적으로 상기도감염증과 관계가 있다고 알려져 있으나 면역결핍환자들에게는 심각한 폐질환을 유도하기도 한다. 주로 겨울이나 이른 봄에 코로나바이러스에 대한 감염률이 증가된다고 보고되고 있고, 성인 감기환자 중 코로나바이러스가 원인 병원체인 비율이 상당히 높다고 알려져있다. 2003년 중증급성호흡기증후군(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)을 일으키는 사스 코로나바이러스(SARS-CoV)가 처음 발견되었으며 세계보건기구(WHO)보고에 따르면 2002년에서 2003년 동안 전 세계적으로 8,273명의 환자와 775명의 사망자(치사율 약 10%)가 발생하였고, 2004년까지 추가적인 환자 발생과 사망자가 보고되었다.

[8]

- [9] 2012년 9월 사스와 유사한 고열, 기침, 호흡곤란 등의 호흡기 증상을 나타내는 중증 호흡기질환 환자가 발생하였고, 이 원인 병원체는 기존의 알려진 바이러스와는 다른 신종 코로나바이러스(HCoV-EMC)로 밝혀졌다.

[10]

[11] 신종 코로나바이러스는 2013년 5월 국제바이러스 분류위원회(International Committee on Taxonomy of Viruses)의 코로나바이러스 스타디그룹에서 Middle East respiratory syndrome-coronavirus (MERS-CoV)이라는 이름으로 분류하였다. 이 바이러스는 유전자 염기서열(genetic sequencing)이 박쥐에서 발견되는 Pipistrellus Bat CoV-HKU5, HKU4와 유사하다 하여 박쥐가 가장 유력한 감염원일 것으로 추정하였다. 그러나 최근 란셋전염병(The Lancet Infectious Diseases) 학술지를 통해 발표된 논문에서는, 오만의 단봉 낙타 50마리의 혈액샘플을 분석한 결과 모두 MERS-CoV 항체 흔적이 발견됐다고 밝혔다. 그러나 카나리아제도에서는 105마리 가운데 15마리에서 항체 양성 반응을 보였다.

[12]

[13] 바이러스 자체가 발견되지는 못했지만 연구 결과는 이 낙타들이 어느 시점에 메르스 또는 유사 바이러스에 감염되었음을 의미하며, 바이러스 숙주가 낙타일 가능성이 매우 높음을 보여주었다.

[14]

[15] 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV) 감염은 2012년 9월 사우디아라비아에서 첫 감염사례가 확인된 후 2014년 6월까지 WHO에 공식적으로 보고된 환자는 전 세계적으로 808명이며, 313명이 사망하였다(34.5%).

[16]

[17] 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV) 초기 확진환자 발생 당시 환자의 임상증세가 사스와 상당히 유사했기에 사스 코로나바이러스와 상당한 연관성을 가지고 있지 않을까 하는 우려가 있었으나, 전장 유전자가 분석된 이후 분자 유전학적으로 사스 바이러스와는 상당한 차이를 보이는 새로운 바이러스라는 것이 밝혀졌다.

[18]

[19] 우선 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 사스 코로나바이러스와는 55% 정도의 낮은 뉴클레오타이드상동성을 보였으며, 계통학적 분석에 있어서도 두 바이러스는 서로 다른 진화적 차이를 보였는데, 사스 코로나바이러스는 베타코로나바이러스의 B 그룹에 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 베타코로나바이러스의 C 그룹에 속해 있었다. 베타코로나바이러스 그룹에 속하는 것으로는 사스 코로나바이러스 그리고 사람 코로나바이러스인 HCoV-HKU1과 HCoV-OC43이 알려져 있다.

[20]

[21] 또한, 사스와 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 세포 내로 들어가는 경로도 차이를 보이는데 사스 바이러스는 사람 기도의 섬모세포에 분포되어 있는 ACE2 수용체를, 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)는 비섬모세포내 DDP4(CD26이라고도 불림)를

이용한다. 두 수용체 모두 사람의 상기도 보다는 하기도에 많이 분포하고 있고, 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)와 사스 바이러스가 높은 치사율을 나타내기는 하나 폐렴으로 진행된 후 큰 비말을 통해서 전파가 이루어져야 하기에 인플루엔자나 홍역 경우처럼 에어로졸에 전파되는 질환에 비교하여 전염성은 그만큼 떨어질 수 있다는 것을 제시한다. 그러나 사스환자 발생의 경우를 보면 사스환례에 밀접하게 노출되는 경우나 호흡기비말의 에어로졸화를 유발하는 환경에서는 그 전파력은 상당히 높아질 수 있기에 감염성 위험은 여전히 높다고 할 수 있다.

[22]

[23] 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)의 최초 감염원이 무엇인지 어떤 방법으로 사람에게 전파되어 병을 일으키게 되었는지에 대해서는 아직까지 밝혀져 있지 않다. 다만 발생한 신종 코로나바이러스 확진 환자 중 2명의 사례는 농장방문과 동물접촉 사실이 밝혀졌다. 이것은 신종 코로나바이러스의 인수공통감염 가능성을 보여주고 있다.

[24]

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

[26]

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

[28]

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

[30]

[31] [선행기술문헌]

[32] [특허문헌]

[33] (특허문헌 1) 대한민국 공개특허 10-2017-0009276

[34]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[35] 본 발명의 일 측면에서의 목적은 중동호흡기증후군 코로나바이러스 감염증 치료제로 사용 가능한 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[36]

[37] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 신규 퀴놀리논 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[38]

[39] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 상기 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[40] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[41] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 상기 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[42]

[43] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 상기 신규 퀴놀리논 유도체, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 치료방법을 제공하는 것이다.

[44] 본 발명의 또 다른 일 측면에서의 목적은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상기 신규 퀴놀리논 유도체, 약학적 조성물, 및/또는 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

[45] 본 발명의 다른 일 측면에서의 목적은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제(medicament)를 제조하기 위한, 상기 신규 퀴놀리논 유도체의 용도(use)를 제공하는 것이다.

[46]

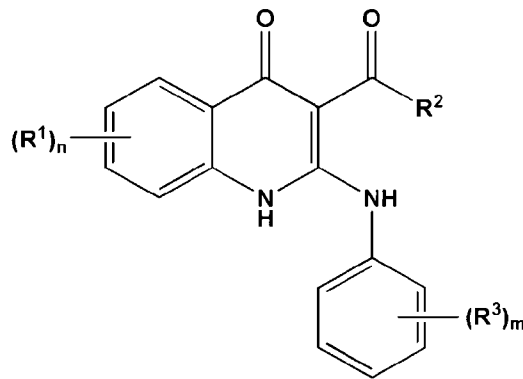
과제 해결 수단

[47] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[48] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[49] [화학식 1]

[50]



[51] (상기 화학식 1에서,

[52] R^1 은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

[53]

[54] R^2 는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₃₋₁₀의 사이클로알킬이고;

[55]

[56] R^3 은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

[57]

[58] n 은 0 내지 4의 정수이고; 및

[59] m 은 0 내지 5의 정수이다).

[60]

[61] 또한, 본 발명의 일 측면은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[62] 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[63] 상기 단계에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

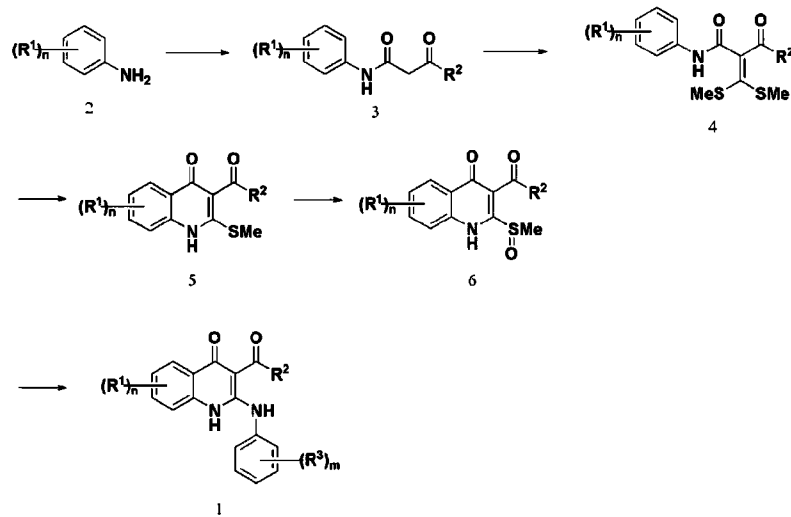
[64] 상기 단계에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[65] 상기 단계에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[66] 상기 단계에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[67] [반응식 1]

[68]



[69] (상기 반응식 1에서,

[70] R¹, R², R³, n 및 m은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[71]

[72] 나아가, 본 발명의 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.

[73] 또한, 본 발명의 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[74] 나아가, 본 발명의 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[75]

[76] 또한, 본 발명의 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 치료방법을 제공한다.

[77] 나아가, 본 발명의 일 측면은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 약학적 조성물, 및/또는 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[78] 또한, 본 발명의 일 측면은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제(medicament)를 제조하기 위한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용도(use)를 제공한다.

[79]

발명의 효과

[80] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 신규 퀴놀린 유도체는 코로나 바이러스 감염에 대하여 우수한 억제활성을 나타내므로,

[81] 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환, 즉 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다

[82]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

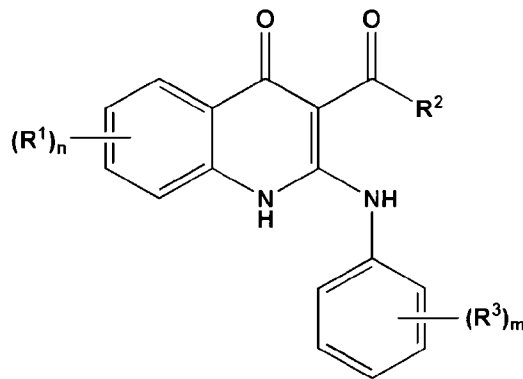
[83] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[84]

[85] 본 발명의 일 측면은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[86] [화학식 1]

[87]



[88] (상기 화학식 1에서,

[89] R¹은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

[90] R²는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₃-₁₀의 사이클로알킬이고;

[91] R³은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

[92] n은 0 내지 4의 정수이고; 및

[93] m은 0 내지 5의 정수이다).

[94]

[95] 다른 측면에서,

[96] R¹은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로젠이 치환된 C₁-₅의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

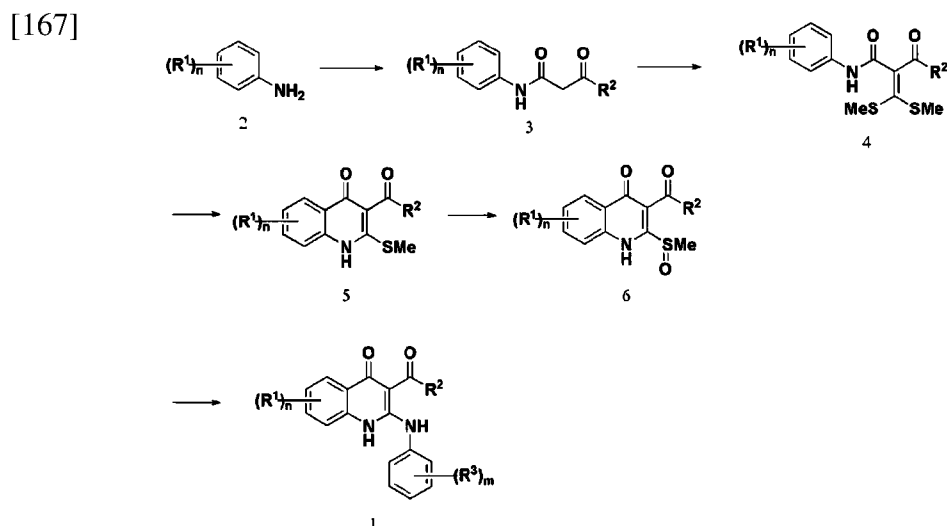
- [97] R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, tert-부틸, 또는 사이클로프로필이고;
- [98] R^3 는 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;
- [99] n은 0 내지 4의 정수이고; 및
- [100] m은 0 내지 4의 정수일 수 있다.
- [101]
- [102] 또 다른 측면에서,
- [103] R^1 는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CF₃, 메틸 또는 에틸이고;
- [104] R^2 는 메틸, 에틸, 또는 iso-프로필이고;
- [105] R^3 는 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, 메틸, 또는 메톡시이고;
- [106] n은 0 내지 3의 정수이고; 및
- [107] m은 0 내지 3의 정수일 수 있다.
- [108]
- [109] 다른 측면에서,
- [110] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물일 수 있다.
- [111] (1)
3-아세틸-8-클로로-5-메틸-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- [112] (2)
3-아세틸-6,8-디플루오로-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- [113] (3)
3-아세틸-6-클로로-2-(3,5-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [114] (4) 3-아세틸-5,6,8-트리클로로-2-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- [115] (5)
6,8-디플루오로-3-이소부티릴-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
;
- [116] (6) 5,8-디클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
- [117] (7)
5,8-디클로로-3-이소부티릴-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- [118] (8) 5,8-디클로로-3-이소부티릴-2-(4-메톡시페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- [119] (9) 3-아세틸-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
- [120] (10) 3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
- [121] (11)
3-아세틸-6-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [122] (12) 3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- [123] (13)

- 5,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
 [124] (14)
 2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-6,8-디플루오로-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
 [125] (15)
 5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
 [126] (16) 3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
 [127] (17) 3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
 [128] (18)
 3-아세틸-8-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴
 놀린-4(1H)-온;
 [129] (19)
 3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4(1
 H)-온;
 [130] (20) 3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [131] (21) 3-아세틸-2-(4-클로로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [132] (22) 3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-에틸퀴놀린-4(1H)-온;
 [133] (23) 3-아세틸-2-(2,5-디플루오로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [134] (24) 3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
 [135] (25)
 3-아세틸-5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
 [136] (26)
 3-아세틸-5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐아미노)퀴놀린-4(1
 H)-온;
 [137] (27)
 5,8-디클로로-2-(2,5-디플루오로페닐아미노)-3-프로피오닐퀴놀린-4(1H)-온;
 [138] (28) 3-아세틸-6-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
 [139] (29)
 3-아세틸-6-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)
 -온;
 [140] (30)
 3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-디플루오로페닐아미노)-5-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
 [141] (31) 3-아세틸-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-7,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [142] (32) 3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-8-클로로-5-플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [143] (33)
 3-아세틸-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [144] (34) 3-아세틸-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-7,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [145] (35) 3-아세틸-2-(2-클로로-4-메틸페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
 [146] (36) 3-아세틸-7,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

- [147] (37)
3-아세틸-8-클로로-5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메틸페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
온;
- [148] (38)
5,8-디클로로-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-3-프로피오닐퀴놀린-4(1H)-온;
- [149] (39) 3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
- [150] (40)
3-아세틸-6-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
- [151] (41)
5,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
- [152] (42) 3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-7,8-디클로로퀴놀린-4(1H)-온;
- [153] (43) 3-아세틸-5,8-디브로모-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온; 및
- [154] (44)
3-아세틸-5,8-디플루오로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온.
- [155]
- [156] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 트리플루오로아세트산, 아세테이트, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만텔레이트 등을 포함한다.

- [157] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [158] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [159] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.
- [160] 본 발명의 다른 일 측면은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
- [161] 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [162] 상기 단계에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [163] 상기 단계에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [164] 상기 단계에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- [165] 상기 단계에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[166] [반응식 1]



[168] (상기 반응식 1에서,

[169] R^1, R^2, R^3, n 및 m 은 독립적으로 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[170]

[171] 이하, 본 발명의 일 측면에서 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

[172]

[173] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 1단계는 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 보다 구체적으로, 화학식 2로 표시되는 아닐린 유도체에 디케텐(diketene) 유도체를 반응시켜, 화학식 3으로 표시되는 아마이드 유도체를 제조한다. 반응 용매로는 벤젠 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 80 내지 140°C 범위, 반응시간은 70 내지 140분 동안 수행할 수 있으나 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[174]

[175] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 2단계는 상기 단계에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 보다 구체적으로 화학식 3으로 표시되는 아마이드 유도체에 디메틸설폰이트, CS_2 를 반응시켜, 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조한다. 반응 용매로는 DMF 등을 사용할 수 있으며, 반응 온도는 상온(약 20 내지 25°C) 범위, 반응시간은 30분 내지 200분 동안 수행할 수 있으나 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[176]

[177] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 3단계는 상기 단계에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 보다 구체적으로 화학식 4로 표시되는 비스(메틸티오) 화합물을 α -디클로로벤젠에 녹이고 교반하여 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조한다. 이때 교반 온도는 160 내지 200°C, 교반 시간은 120분 내지 360분 동안 수행할 수 있으나 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[178]

[179] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 4단계는 상기 단계에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 보다 구체적으로 화학식 5로 표시되는 퀴놀린-4-온 화합물을 아세트산에 녹이고 과산화수소수를 첨가하여 교반함으로써 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조한다. 이때 교반 온도는 30 내지 70°C, 교반 시간은 120분 내지 240분 동안 수행할 수 있으나 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[180]

- [181] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 5단계는 상기 단계에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 보다 구체적으로 화학식 6으로 표시되는 설폭사이드 화합물을 디페닐에테르에 녹이고, 아닐린 유도체를 첨가하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조한다. 이때 반응 온도는 160 내지 200°C, 반응 시간은 60분 내지 180분 동안 수행할 수 있으나 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [182]
- [183] 본 발명의 다른 측면은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.
- [184]
- [185] 상기 항바이러스용 약학적 조성물은 코로나 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 알푸이 바이러스, 반지 바이러스, 소 설사 바이러스, 치쿤군야 바이러스, 뎅기 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인간 시토메갈로바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 일헤우스 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 코코베라 바이러스, 쿤진 바이러스, 키아사누르 삼림병 바이러스, 도약병 바이러스, 홍역 바이러스, 메타뉴모바이러스, 모자이크 바이러스, 머레이 벨리 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 폴리오바이러스, 포와산 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 로시오 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 및 황열 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상에 대한 항바이러스 활성을 나타낼 수 있다.
- [186] 한편, 상기 코로나 바이러스는 감염성 기관지염 바이러스, 소과 코로나바이러스, 개과 코로나바이러스, 고양이과 코로나바이러스, 돼지 적혈구 응집 뇌척수염 바이러스, 마우스 간염바이러스, 칠면조 코로나바이러스, 전염성 위장병 바이러스, 랫트 코로나바이러스, 인간 코로나바이러스 229E(HCoV-229E), 인간 코로나바이러스 NL63(HCoV-NL63), 인간 코로나바이러스 OC43(HCoV-OC43), 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 및 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-Cov)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다. 상기 항바이러스용 약학적 조성물은 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-Cov) 감염으로 인한 질환, 일 예로 메르스의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [187] 본 발명의 다른 측면은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [188]
- [189] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할

경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테로 등이 사용될 수 있다.

[190]

[191] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.

[192] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[193]

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

[195]

[196] 본 발명의 다른 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을

제공한다. 이때, 상기 바이러스 감염으로 인한 질환은 메르스일 수 있다.

[197]

[198] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강식품 중의 상기 화합물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[199]

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

[201]

[202] 나아가, 상기 외에 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

[203]

[204] 본 발명의 다른 일 측면은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 치료방법을 제공한다.

[205]

또한, 본 발명의 다른 일 측면은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 약학적 조성물, 및/또는 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[206] 나아가, 본 발명의 다른 일 측면은 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약제(medicament)를 제조하기 위한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용도(use)를 제공한다.

[207]

[208] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 신규 퀴놀리논 유도체는 코로나 바이러스 감염에 대하여 우수한 억제활성을 나타내므로,

[209] 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환, 즉 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있으며, 이는 후술하는 실시예 및 실험예에 의해 뒷받침된다.

[210]

발명의 실시를 위한 형태

[211] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예를 통해 상세히 설명한다.

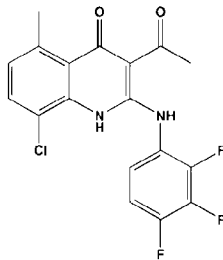
[212] 단, 후술하는 실시예 및 실험예는 본 발명을 일 측면에서 구체적으로 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 이에 제한되는 것은 아니다.

[213]

[214] <실시예 1>

3-아세틸-8-클로로-5-메틸-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[215]



[216] 한국 화합물은행으로부터 실시예 1 화합물을 입수하였다.

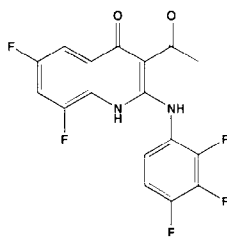
[217] (ChemBank#: 229924)

[218]

[219] <실시예 2>

3-아세틸-6,8-디플루오로-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[220]



[221] 한국 화합물은행으로부터 실시예 2 화합물을 입수하였다.

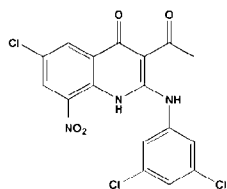
[222] (ChemBank#: 3892)

[223]

[224] <실시예 3>

3-아세틸-6-클로로-2-(3,5-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[225]



[226] 한국 화합물은행으로부터 실시예 3 화합물을 입수하였다.

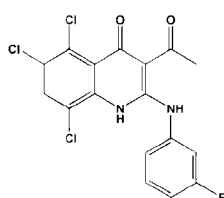
[227] (ChemBank#: 230122)

[228]

[229] <실시예 4>

3-아세틸-5,6,8-트리클로로-2-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[230]



[231] 한국 화합물은행으로부터 실시예 4 화합물을 입수하였다.

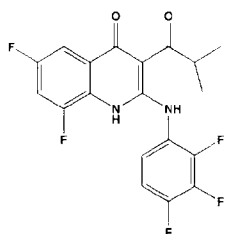
[232] (ChemBank#: 230020)

[233]

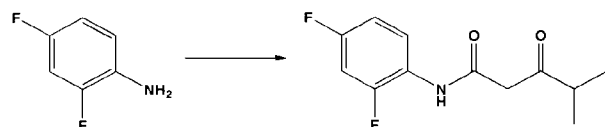
[234] <실시예 5>

6,8-디플루오로-3-이소부틸릴-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[235]

[236] 단계 1: N-(2,4-디플루오로페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아마이드

[237]



[238] 방법 1: 아닐린 (11.0 mmol)을 벤젠 (20 mL)에 녹이고, 디케텐 (10.0 mmol)과 트리에틸아민 (1.0 mmol)을 첨가하고, 110°C에서 90~120분 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 용액을 감압 제거하고, 잔여물을 실리카젤 크로마토그래피 (전개액 에틸아세테이트 : 헥산 = 1 : 2)하였다.

[239] 방법 2: 자일렌 (20 mL)에 치환된 아세틸 아세테이트 (10 mmol)와 아닐린 (10 mmol)을 첨가하고 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후, 용액을 감압 제거하고, 잔여물을 실리카젤 크로마토그래피 (전개액 에틸아세테이트 :

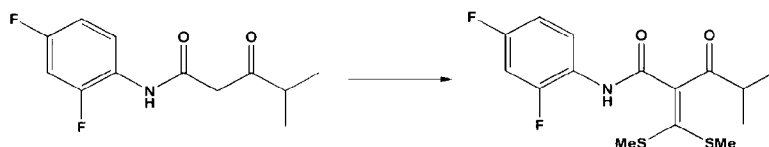
헥산 = 1 : 2)하였다.

[240]

[241] 단계 2:

2-(비스(메틸티오)메틸렌)-N-(2,4-디플루오로페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아마이드]

[242]

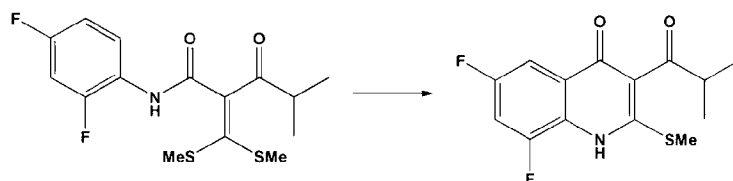


[243] DMF (50 mL)에 상기 단계 1에서 제조한 아마이드 (17.5 mmol)를 녹이고, K_2CO_3 (5.25 mmol)과 테트라부틸암모늄 브로마이드 (1.8 mmol)을 첨가한 후, 상온(약 20~23°C)에서 30분간 교반하였다. CS_2 (21 mmol)을 넣고 2시간 동안 교반하였다. 디메틸설페이트 (38.5 mmol)을 넣고 2시간 교반하고, 반응물을 얼음물에 넣고 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 헥산으로 씻어서 건조하였다.

[244]

[245] 단계 3: 6,8-디플루오로-3-이소부티릴-2-(메틸티오)퀴놀린-4(1H)-온

[246]

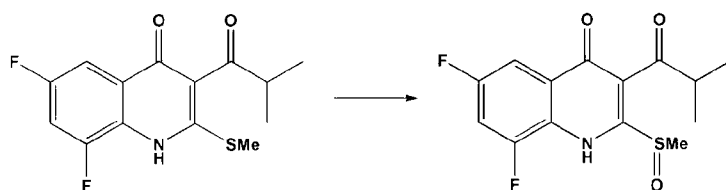


[247] 상기 단계 2에서 제조한 비스(메틸티오)화합물 (5 mmol)을 o-디클로로벤젠 (10 mL)에 녹이고, 180°C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 헥산으로 씻어서 건조하였다.

[248]

[249] 단계 4: 6,8-디플루오로-3-이소부티릴-2-(메틸설피닐)퀴놀린-4(1H)-온

[250]



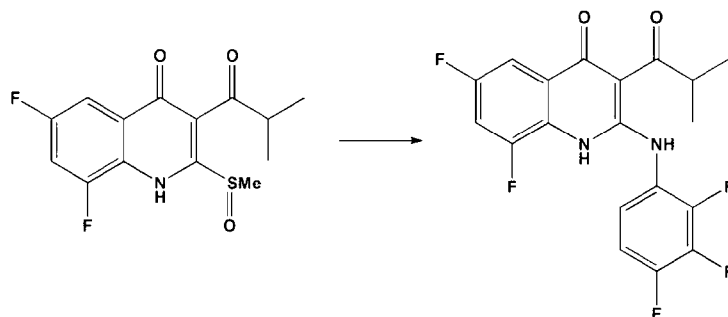
[251] 상기 단계 3에서 제조한 퀴놀린-4-온 (2.6 mmol)을 아세트산 15 mL에 녹이고 과산화수소수 (30%, 1.5 mL)를 가한 후에 50°C에서 3시간 교반하였다. 반응액을 얼음물에 붓고 30분 교반하였다. 생성된 고체를 여과 후, 헥산으로 세척하여 건조하였다.

[252]

[253] 단계 5:

6,8-디플루오로-3-이소부티릴-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[254]



[255] 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (0.57 mmol)을 디페닐에테르 4 mL에 녹이고, 아닐린 (0.62 mmol)을 첨가하였다. 180°C에서 2시간 반응을 시킨 후, 칼럼크로마토그래피를 하였다.

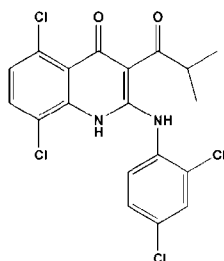
[256] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.45 (s, 1H), 7.80 (dt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (ddd, $J = 10.3, 7.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.34 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[257]

[258] <실시예 6>

5,8-디클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-3-이소부틸퀴놀린-4(1H)-온

[259]



[260] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

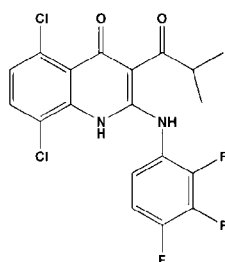
[261] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.21 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[262]

[263] <실시예 7>

5,8-디클로로-3-이소부틸-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[264]



[265] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[266] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),

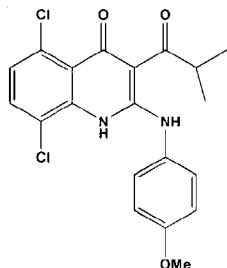
7.22 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 3H), 4.22 (tt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[267]

[268] <실시예 8>

5,8-디클로로-3-이소부티릴-2-(4-메톡시페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[269]



[270] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

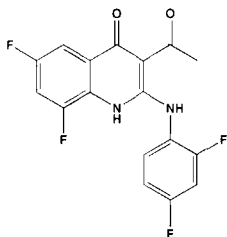
[271] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.83 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 4.21 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[272]

[273] <실시예 9>

3-아세틸-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[274]



[275] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 9 화합물을 입수하였다.

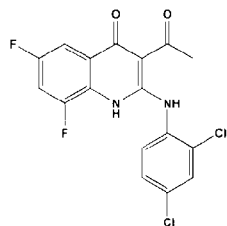
[276] (ChemBank#: 203744)

[277]

[278] <실시예 10>

3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[279]



[280] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

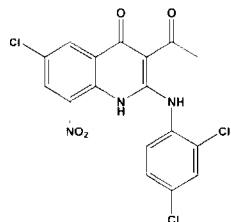
[281] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.38 (s, 1H), 7.79 (dt, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 2.85 (s, 1H).

[282]

[283] <실시예 11>

3-아세틸-6-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[284]



[285] 한국 화합물은행으로부터 실시예 11 화합물을 입수하였다.

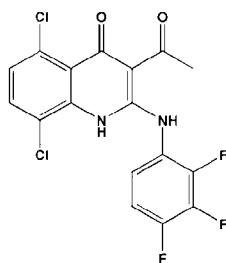
[286] (ChemBank#: 3630)

[287]

[288] <실시예 12>

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[289]



[290] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

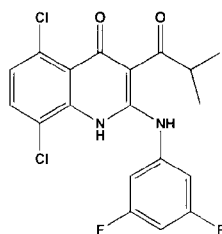
[291] ¹NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (q, J = 9.0, 18.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

[292]

[293] <실시예 13>

5,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-3-이소부틸퀴놀린-4(1H)-온

[294]



[295] 한국 화합물은행으로부터 실시예 13 화합물을 입수하였다.

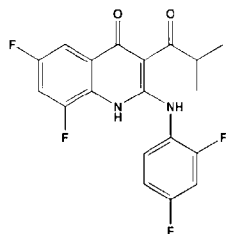
[296] (ChemBank#: 3916)

[297]

[298] <실시예 14>

2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-6,8-디플루오로-3-이소부틸퀴놀린-4(1H)-온

[299]



[300] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

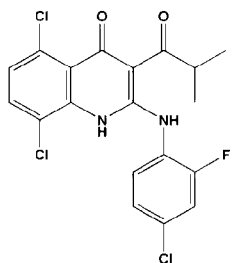
[301] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13.24 (s, 1H), 7.79 (dt, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.59 (brs, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 4.39-4.29 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H).

[302]

[303] <실시예 15>

5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-3-이소부틸퀴놀린-4(1H)-온

[304]



[305] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

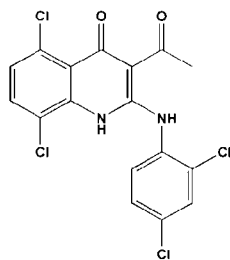
[306] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.20 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[307]

[308] <실시예 16>

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[309]



[310] 한국 화합물은행으로부터 실시예 16 화합물을 입수하였다.

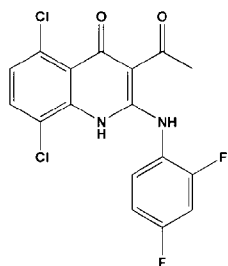
[311] (ChemBank#: 2307)

[312]

[313] <실시예 17>

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[314]



[315] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 17 화합물을 입수하였다.

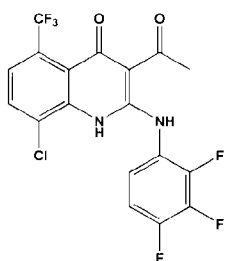
[316] (ChemBank#: 229646)

[317]

[318] <실시예 18>

3-아세틸-8-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[319]



[320] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

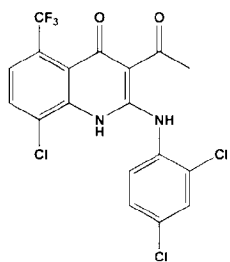
[321] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 2.82 (s, 3H).

[322]

[323] <실시예 19>

3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4(1H)-온

[324]



[325] 상기 실시예 5와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[326] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 13.14 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 2.79 (s, 3H).

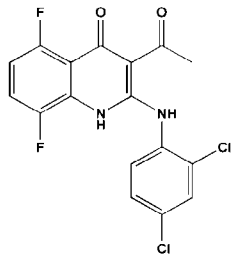
[327]

[328]

[329] <실시예 20>

3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[330]



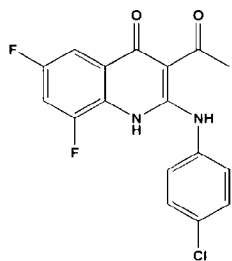
[331] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 20 화합물을 입수하였다.

[332] (ChemBank#: 3580)

[333]

[334] <실시예 21> 3-아세틸-2-(4-클로로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[335]



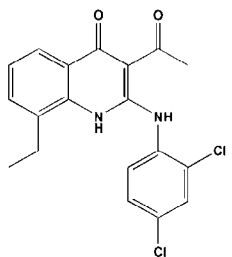
[336] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 21 화합물을 입수하였다.

[337] (ChemBank#: 3893)

[338]

[339] <실시예 22> 3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-에틸퀴놀린-4(1H)-온

[340]



[341] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 22 화합물을 입수하였다.

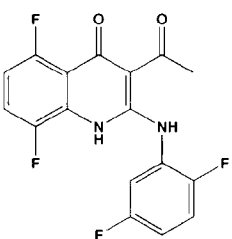
[342] (ChemBank#: 4636)

[343]

[344] <실시예 23>

3-아세틸-2-(2,5-디플루오로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[345]



[346] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 23 화합물을 입수하였다.

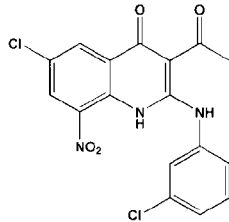
[347] (ChemBank#: 3595)

[348]

[349] <실시예 24>

3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[350]



[351] 한국 화합물은행으로부터 실시예 24 화합물을 입수하였다.

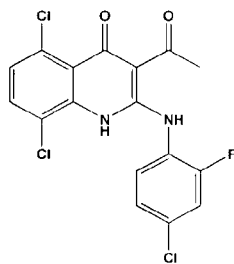
[352] (ChemBank#: 3542)

[353]

[354] <실시예 25>

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[355]



[356] 한국 화합물은행으로부터 실시예 25 화합물을 입수하였다.

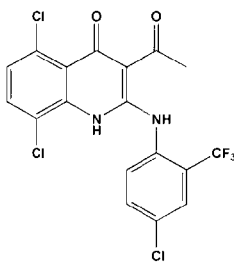
[357] (ChemBank#: 3547)

[358]

[359] <실시예 26>

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[360]



[361] 한국 화합물은행으로부터 실시예 26 화합물을 입수하였다.

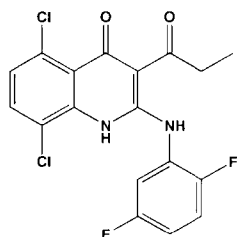
[362] (ChemBank#: 3569)

[363]

[364] <실시예 27>

5,8-디클로로-2-(2,5-디플루오로페닐아미노)-3-프로피오닐퀴놀린-4(1H)-온

[365]



[366] 한국 화합물은행으로부터 실시예 27 화합물을 입수하였다.

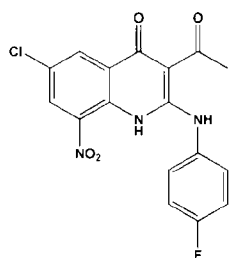
[367] (ChemBank#: 3591)

[368]

[369] <실시예 28>

3-아세틸-6-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[370]



[371] 한국 화합물은행으로부터 실시예 28 화합물을 입수하였다.

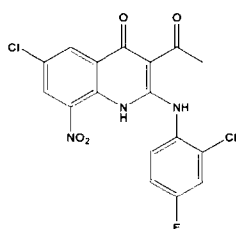
[372] (ChemBank#: 3624)

[373]

[374] <실시예 29>

3-아세틸-6-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[375]



[376] 한국 화합물은행으로부터 실시예 29 화합물을 입수하였다.

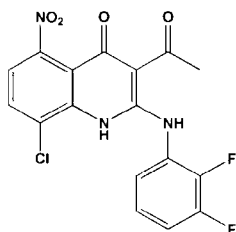
[377] (ChemBank#: 3633)

[378]

[379] <실시예 30>

3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-디플루오로페닐아미노)-5-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[380]



[381] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 30 화합물을 입수하였다.

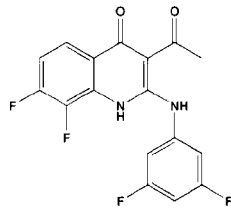
[382] (ChemBank#: 4195)

[383]

[384] <실시예 31>

3-아세틸-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-7,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[385]



[386] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 31 화합물을 입수하였다.

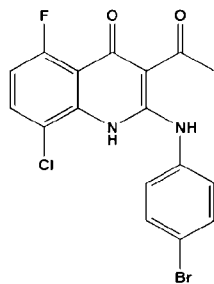
[387] (ChemBank#: 4171)

[388]

[389] <실시예 32>

3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-8-클로로-5-플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[390]



[391] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 32 화합물을 입수하였다.

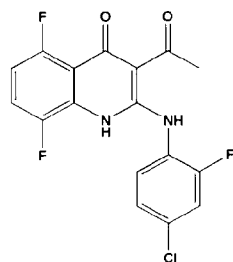
[392] (ChemBank#: 3828)

[393]

[394] <실시예 33>

3-아세틸-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[395]



[396] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 33 화합물을 입수하였다.

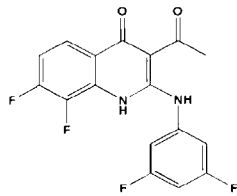
[397] (ChemBank#: 229588)

[398]

[399] <실시예 34>

3-아세틸-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-7,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[400]



[401] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 34 화합물을 입수하였다.

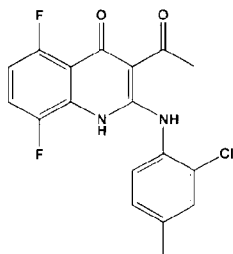
[402] (ChemBank#: 230226)

[403]

[404] <실시예 35>

3-아세틸-2-(2-클로로-4-메틸페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온

[405]



[406] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 35 화합물을 입수하였다.

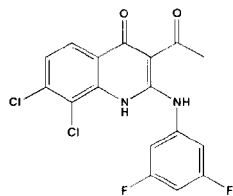
[407] (ChemBank#: 229587)

[408]

[409] <실시예 36>

3-아세틸-7,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[410]



[411] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 36 화합물을 입수하였다.

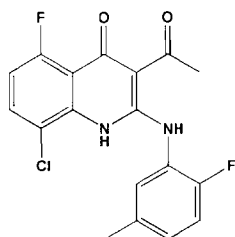
[412] (ChemBank#: 229692)

[413]

[414] <실시예 37>

3-아세틸-8-클로로-5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메틸페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[415]



[416] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 37 화합물을 입수하였다.

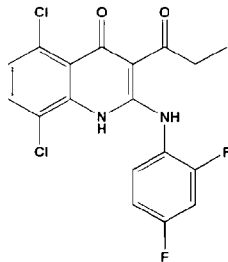
[417] (ChemBank#: 229661)

[418]

[419] <실시예 38>

5,8-디클로로-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-3-프로피오닐퀴놀린-4(1H)-온

[420]



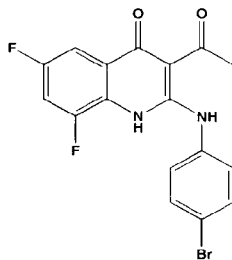
[421] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 38 화합물을 입수하였다.

[422] (ChemBank#: 230113)

[423]

<실시예 39> **3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온**

[425]



[426] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 39 화합물을 입수하였다.

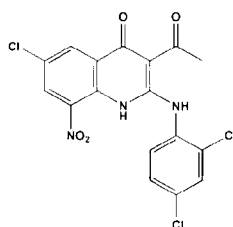
[427] (ChemBank#: 230184)

[428]

[429] <실시예 40>

3-아세틸-6-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온

[430]



[431] 한국 화합물은 행으로부터 실시예 40 화합물을 입수하였다.

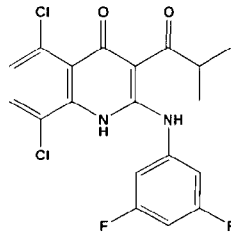
[432] (ChemBank#: 3630)

[433]

[434] <실시예 41>

5,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-3-이소부틸릴퀴놀린-4(1H)-온

[435]



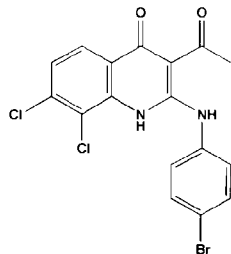
[436] 한국 화합물은행으로부터 실시예 41 화합물을 입수하였다.

[437] (ChemBank#: 3916)

[438]

[439] <실시예 42> 3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-7,8-디클로로퀴놀린-4(1H)-온

[440]



[441] 한국 화합물은행으로부터 실시예 42 화합물을 입수하였다.

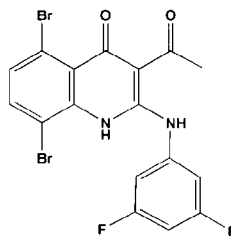
[442] (ChemBank#: 2418)

[443]

[444] <실시예 43>

3-아세틸-5,8-디브로모-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

[445]



[446] 한국 화합물은행으로부터 실시예 43 화합물을 입수하였다.

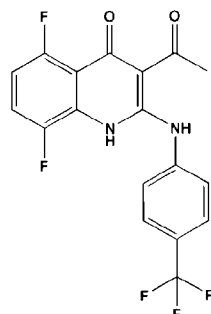
[447] (ChemBank#: 3852)

[448]

[449] <실시예 44>

3-아세틸-5,8-디플루오로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온

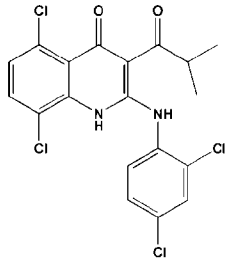
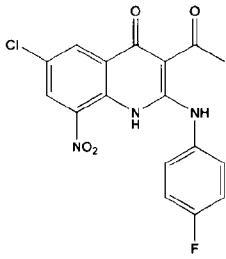
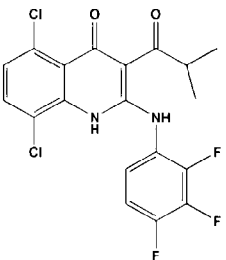
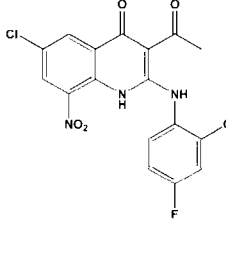
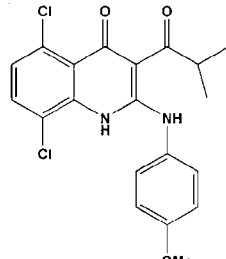
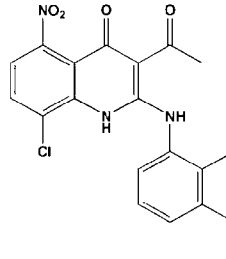
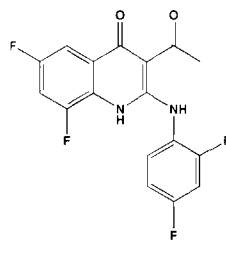
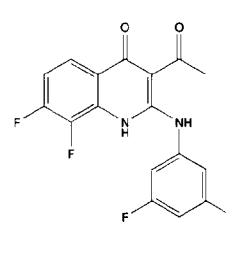
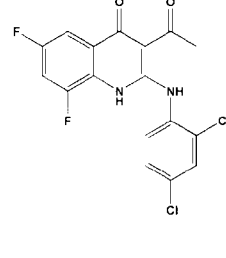
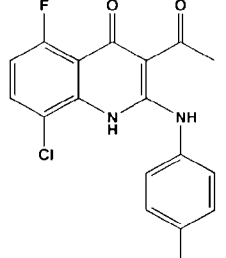
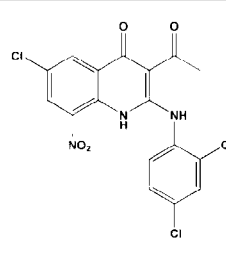
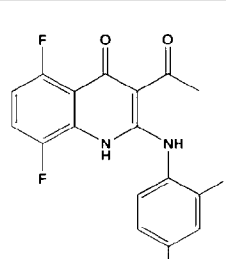
[450]

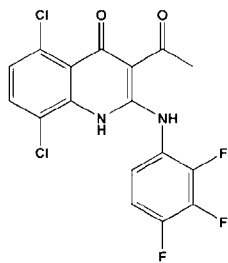
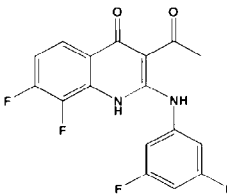
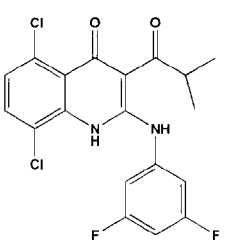
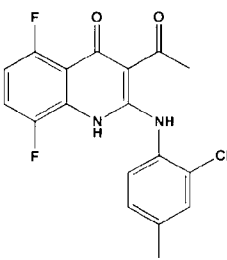
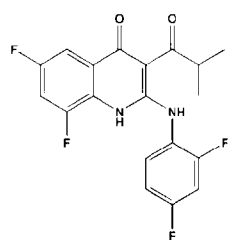
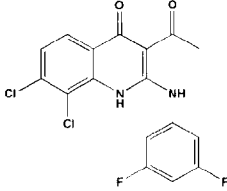
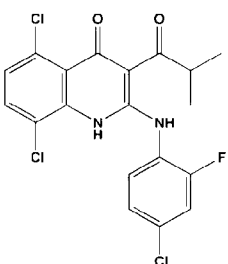
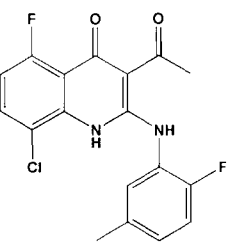
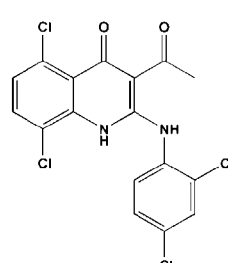
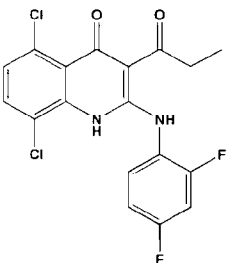
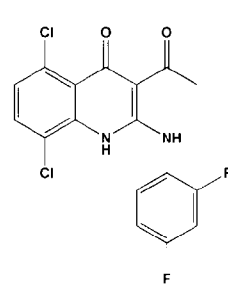
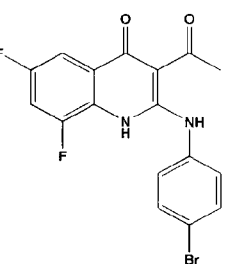


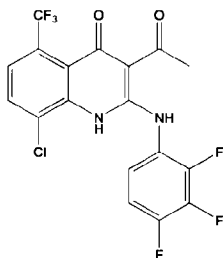
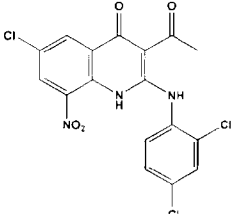
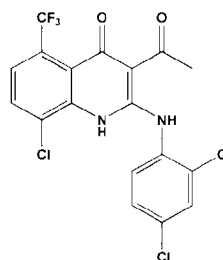
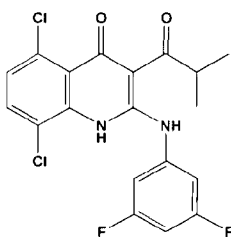
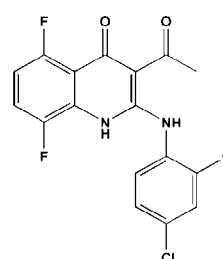
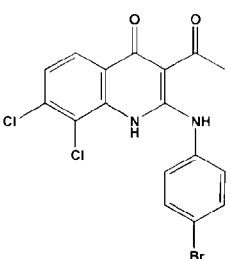
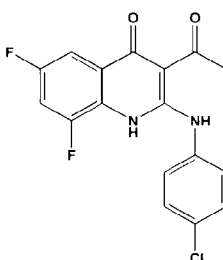
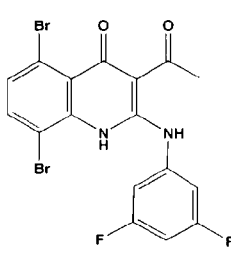
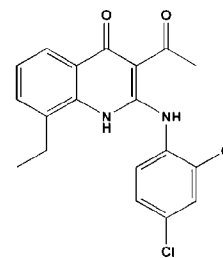
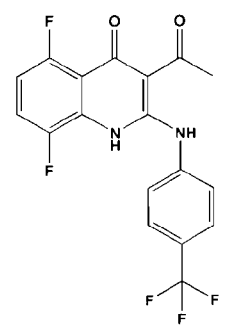
- [451] 한국 화합물은행으로부터 실시예 44 화합물을 입수하였다.
[452] (ChemBank#: 229992)
[453]
[454] 상기 실시예 1 내지 44 화합물의 구조를 정리하여 하기 표 1에 나타내었다.
[455]

[456] [표1]

실시 예	구조	실시 예	구조
1		23	
2		24	
3		25	
4		26	
5		27	

6		28	
7		29	
8		30	
9		31	
10		32	
11		33	

12		34	
13		35	
14		36	
15		37	
16		38	
17		39	

18		40	
19		41	
20		42	
21		43	
22		44	

[457]

[458] <실험예 1> 항바이러스 활성평가

[459] <1-1> 세포주 및 바이러스 준비

[460] 본 발명에 사용한 베로 세포(vero cell)는 American Type Culture Collection (ATCC, CCL-81; Manassas, VA)로부터 구매하여 사용하였으며, 10% 열 불활성화 소 태아 혈청 및 1x 항생제-항진균제(Antibiotic-Antimycotic, Gibco/Thermo Fisher

Scientific, Waltham, MA)가 포함된 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Welgene, Gyeongsan, Korea)에 담아 37°C에서 5% 이산화탄소 하에서 배양하였다.

- [461] MERS-CoV 한국 분리주 (MERS-CoV/KOR/KNIH/002_05_2015, Genbank accession no. KT029139.1 [Kim et al., 2015 doi:10.1128/genomeA.00787-15])를 한국 질병관리본부 국립보건원으로부터 제공받아, Kim et al., 2016 doi:10.1093/cid/ciw239에 제시된 방법에 따라 배로 세포에서 증식하였다. MERS-CoV를 사용한 모든 실험은 한국질병관리본부에서 승인받은 국립보건원의 강화된 생물 안전 등급 3단계 (Biosafety Level 3, BL-3) 봉쇄 절차를 준수한 한국 파스티르 연구소에서 수행하였다.

[462]

[463] <1-2> 시약 준비

- [464] 클로로퀸 이인산염(Chloroquine diphosphate (CQ; C6628))과 로피나비르(lopinavir (LPV; GP6351))를 각각 SelleckChem (Houston, TX)과 Glentham Life Science (UK)에서 구매하였다. 일차 항체로 사용된 항-MERS-CoV spike 항체는 Sino Biological Inc. (Beijing, China)로부터 구매하였다. 이차항체인 Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG 및 세포핵 염색체인 Hoechst 33342는 MolecularProbes/ Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA)에서 구매하였다. 32% Paraformaldehyde (PFA) 수용액과 정상염소 혈청은 각각 Electron Microscopy Sciences (Hatfield, PA) 및 Vector Laboratories, Inc. (Burlingame, CA)에서 구매하였다.

[465]

[466] <1-3> 면역형광어세이를 이용한 이미지 기반 어세이

- [467] MERS-CoV에 감염된 세포는 바이러스 단백질을 발현하기 때문에 바이러스 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 사용하여 측정할 수 있다. 본 발명에서는 MERS-CoV의 스파이크(spike) 단백질에 결합하는 항체를 이용하여 세포를 염색하였고 현미경을 통해 감염된 세포를 이미지화하였다. 감염률 (MERS-CoV spike 단백질을 발현하는 세포의 수/총 세포수)은 내부에서 개발된 Image Mining 3.0 (IM 3.0) 플러그인으로 측정되었다. 저분자 화합물의 항바이러스 효과를 비교하기 위해 음성대조군으로 디메틸설폭사이드(DMSO)가 처리된 감염세포를 사용하였고, MERS-CoV에 대한 항바이러스 활성이 알려진 2개의 화합물(CQ 및 LPV)을 양성대조군으로 사용하여 이미지 기반 어세이를 최적화하였다.

[468]

[469] <1-4> 저분자 화합물 라이브러리

- [470] 약 20만 개의 저분자 화합물들은 DMSO에 녹였으며 분석 전까지 -80°C에서 보관하였다.

[471]

[472] <1-5> 이미지기반 저분자 화합물 스크리닝

- [473] 배로 세포를 각 웰당 1.2×10^4 세포로 4 mM L-Glutamine 및 1x

Antibiotic-Antimycotic 가 포함된 Opti-PRO™ SFM 에 담아 블랙, 384-웰, 마이크로클리어 플레이트(Clear plates, Greiner bio-one, Kremsmunster, Austria)에 분주하였다. 24시간 후, 저분자 화합물을 바이러스 감염 전에 자동화 액체 처리 시스템(automated liquid handling system (Apricot Designs, Covina, CA))을 사용하여 각 웰에 첨가하였다. 실험 화합물의 최종 농도는 2.5 내지 28.2 μM 이었고, DMSO의 농도는 0.5 %로 유지하였다. 화합물이 처리된 군은 BL-3 봉쇄실로 옮긴 후, 0.0625 MOI의 MERS-CoV에 감염되었다.

[474]

[475] 감염 후 24시간에 PFA를 사용 (최종 PAF 농도= 4%) 하여 감염을 고정하였다. 항-MERS-CoV spike 항체를 고정된 세포에 처리한 후 Alexa Fluor 488 goat anti-rabbit IgG 및 Hoechst 33342를 사용하여 염색하였다. 감염된 세포의 고정 및 염색 후 20x 배율의 형광 이미징 시스템 (Perkin Elmer Operetta, 20x, Waltham, MA) 상에서 이미지화하였다. 저분자 화합물이 처리된 세포의 MERS-CoV에 대한 감염률은 각 플레이트 상에 있는 음성대조군 (0% 감염억제율) 및 양성대조군 (100% 감염억제율)로 하여 환산되었고, 90% 이상의 억제효과를 야기하는 저분자 화합물이 동정되었다.

[476]

[477] <1-6> 유효 화합물의 농도-반응곡선 실험

[478]

[479] *화합물의 농도에 따른 바이러스 감염의 억제효과를 농도-반응곡선 실험을 통해 알 수 있다. 실험화합물의 최고농도를 5 mM로 하여 DMSO를 사용하여 2배 희석하여 10단계까지 연속적으로 희석한다. 이를 <1-5> 와 같은 방법으로 준비된 세포에 처리한다. 실험화합물의 최종농도의 최고농도는 25 μM 가 되었고, DMSO의 농도는 0.5%로 유지하였다. 화합물 처리군은 BL-3 봉쇄실로 옮긴 후, 0.0625 MOI의 MERS-CoV에 감염되었다. 감염 24시간 후 <1-5> 와 동일한 방법으로 감염률을 이미지화하고 환산하였다. 농도반응곡선 실험으로 화합물의 50% 바이러스 억제농도 (Inhibitory concentration 50 ;IC₅₀)와 50% 세포독성농도 (Cytotoxicity concentration; CC₅₀)를 산출하였다.

[480] 바이러스의 감염률을 50%로 억제하는 화합물의 농도인 IC₅₀ 값을 하기 표 2에 나타내었다.

[481]

[482] [표2]

실시예	IC ₅₀ (μM)	실시예	IC ₅₀ (μM)
1	1.23	23	4.18
2	0.015	24	1.64
3	0.266	25	1.14
4	0.066	26	1.52
5	0.157	27	0.496
6	0.354	28	1.83
7	0.156	29	1.98
8	2.93	30	0.847
9	1.06	31	0.136
10	0.243	32	0.842
11	0.591	33	0.627
12	0.219	34	0.588
13	0.189	35	2.83
14	0.788	36	0.781
15	0.556	37	4.39
16	0.443	38	1.1
17	0.484	39	1.13
18	0.231	40	0.756
19	0.774	41	0.119
20	0.489	42	0.455
21	1.44	43	0.311
22	6.36	44	2.62

[483] 상기 표 2에 나타난 바와 같이,

[484] 본 발명의 일 측면에 따른 화합물은 MERS-CoV에 대한 항바이러스 억제활성이 우수하므로, 메르스 치료제로 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[485]

[486] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[487] 1-1. 산제의 제조

[488] 화학식 1의 화합물 500 mg

[489] 유당 100 mg

[490] 탈크 10 mg

[491]

[492] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[493]

[494] **1-2. 정제의 제조**

[495] 화학식 1의 화합물 500 mg

[496] 옥수수전분 100 mg

[497] 유당 100 mg

[498] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[499]

[500] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[501]

[502] **1-3. 캡슐제의 제조**

[503] 화학식 1의 화합물 500 mg

[504] 옥수수전분 100 mg

[505] 유당 100 mg

[506] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[507]

[508] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[509]

[510] **1-4. 주사제의 제조**

[511] 화학식 1의 화합물 500 mg

[512] 주사용 멸균 증류수 적량

[513] pH 조절제 적량

[514]

[515] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 mL) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[516]

[517] **1-5. 액제의 제조**

[518] 화학식 1의 화합물 100 mg

[519] 이성화당 10 g

[520] 만니톨 5 g

[521] 정제수 적량

[522]

[523] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬 향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를

정제수를 가하여 전체 100 ml로 조절한 후 갈색 병에 충전하여 멸균시켜 액체를 제조한다.

[524]

산업상 이용가능성

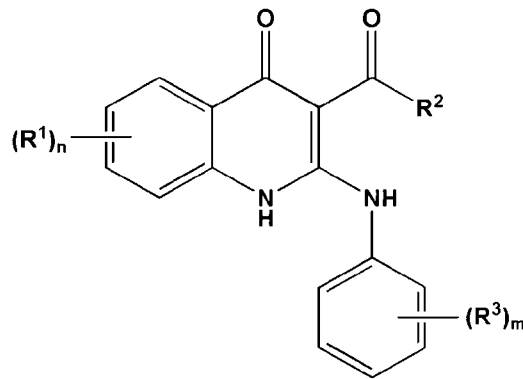
[525] 본 발명의 일 측면에서 제공되는 신규 퀴놀리논 유도체는 코로나 바이러스 감염에 대하여 우수한 억제활성을 나타내므로,

[526] 코로나 바이러스 감염으로 인한 질환, 즉 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

R^2 는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₃₋₁₀의 사이클로알킬이고;

R^3 은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₁₀의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

n 은 0 내지 4의 정수이고; 및

m 은 0 내지 5의 정수이다).

[청구항 2] 제1항에 있어서,

R^1 은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

R^2 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, tert-부틸, 또는 사이클로프로필이고;

R^3 은 독립적으로 -H, -OH, 할로, -NO₂, -NH₂, -CN, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 비치환 또는 하나 이상의 할로겐이 치환된 C₁₋₅의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고;

n 은 0 내지 4의 정수이고; 및

m 은 0 내지 4의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
 R^1 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CF₃, 메틸 또는 에틸이고;
 R^2 는 메틸, 에틸, 또는 iso-프로필이고;
 R^3 은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, 메틸, 또는 메톡시이고;
 n 은 0 내지 3의 정수이고; 및
 m 은 0 내지 3의 정수인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

- (1) 3-아세틸-8-클로로-5-메틸-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- (2) 3-아세틸-6,8-디플루오로-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- (3) 3-아세틸-6-클로로-2-(3,5-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
- (4) 3-아세틸-5,6,8-트리클로로-2-(3-플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- (5) 6,8-디플루오로-3-이소부티릴-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- (6) 5,8-디클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
- (7) 5,8-디클로로-3-이소부티릴-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- (8) 5,8-디클로로-3-이소부티릴-2-(4-메톡시페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
- (9) 3-아세틸-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
- (10) 3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
- (11) 3-아세틸-6-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
- (12)

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

(13)

5,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;

(14)

2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-6,8-디플루오로-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;

(15)

5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;

(16) 3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

(17)

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

(18)

3-아세틸-8-클로로-5-(트리플루오로메틸)-2-(2,3,4-트리플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

(19)

3-아세틸-8-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-5-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4(1H)-온;

(20)

3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;

(21) 3-아세틸-2-(4-클로로페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;

(22) 3-아세틸-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-에틸퀴놀린-4(1H)-온;

(23)

3-아세틸-2-(2,5-디플루오로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;

(24)

3-아세틸-6-클로로-2-(3-클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;

(25)

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

(26)

3-아세틸-5,8-디클로로-2-(4-클로로-2-(트리플루오로메틸)페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;

(27)

5,8-디클로로-2-(2,5-디플루오로페닐아미노)-3-프로피오닐퀴놀린-4(1H)-온;

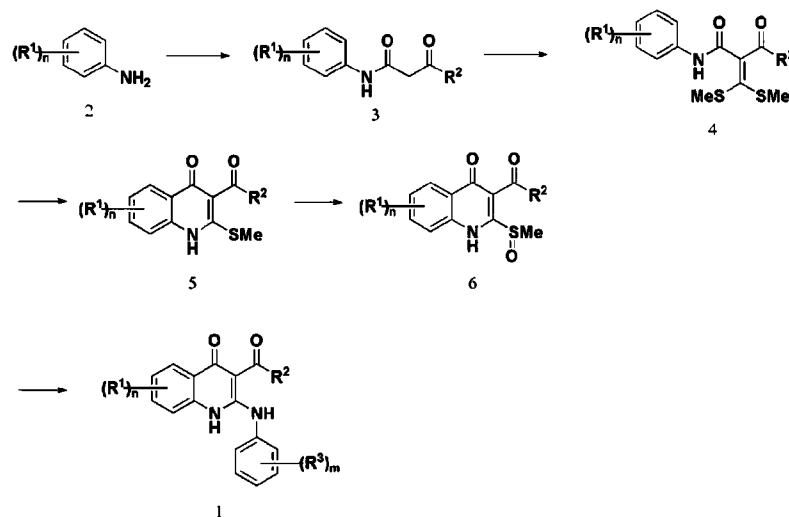
(28)

- 3-아세틸-6-클로로-2-(4-플루오로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
(29)
3-아세틸-6-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
(30)
3-아세틸-8-클로로-2-(2,3-디플루오로페닐아미노)-5-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
(31)
3-아세틸-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-7,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
(32)
3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-8-클로로-5-플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
(33)
3-아세틸-2-(4-클로로-2-플루오로페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
(34)
3-아세틸-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-7,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
(35)
3-아세틸-2-(2-클로로-4-메틸페닐아미노)-5,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
(36)
3-아세틸-7,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
(37)
3-아세틸-8-클로로-5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메틸페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온;
(38)
5,8-디클로로-2-(2,4-디플루오로페닐아미노)-3-프로피오닐퀴놀린-4(1H)-온;
(39)
3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-6,8-디플루오로퀴놀린-4(1H)-온;
(40)
3-아세틸-6-클로로-2-(2,4-디클로로페닐아미노)-8-나이트로퀴놀린-4(1H)-온;
(41)
5,8-디클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)-3-이소부티릴퀴놀린-4(1H)-온;
(42)
3-아세틸-2-(4-브로모페닐아미노)-7,8-디클로로퀴놀린-4(1H)-온;
(43)
3-아세틸-5,8-디브로모-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온; 및
(44)

3-아세틸-5,8-디플루오로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)퀴놀린-4(1H)-온.

- [청구항 5] 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,
 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
 상기 단계에서 제조한 화학식 3으로 표시되는 화합물로부터 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
 상기 단계에서 제조한 화학식 4로 표시되는 화합물로부터 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
 상기 단계에서 제조한 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
 상기 단계에서 제조한 화학식 6으로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 를 포함하는, 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R^1 , R^2 , R^3 , n 및 m 은 독립적으로 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

- [청구항 6] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물.

- [청구항 7] 제6항에 있어서,
 상기 항바이러스용 약학적 조성물은 코로나 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 알푸이 바이러스, 반지 바이러스, 소 설사 바이러스, 치쿤균야 바이러스, 뎅기 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인간 시토메갈로바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 일헤우스 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 코코베라 바이러스, 쿤진 바이러스, 키아사누르 삼림병

바이러스, 도약병 바이러스, 홍역 바이러스, 메타뉴모바이러스, 모자이크 바이러스, 머레이 벨리 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스, 폴리오바이러스, 포와산 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 로시오 바이러스, 세인트 루이스 뇌염 바이러스, 진드기-매개 뇌염 바이러스, 웨스트 나일 바이러스 및 황열 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상에 대한 항바이러스 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적 조성물.

- [청구항 8] 제7항에 있어서,
 상기 코로나 바이러스는 감염성 기관지염 바이러스, 소과 코로나바이러스, 개과 코로나바이러스, 고양이과 코로나바이러스, 돼지 적혈구 응집 뇌척수염 바이러스, 마우스 간염바이러스, 칠면조 코로나바이러스, 전염성 위장병 바이러스, 랫트 코로나바이러스, 인간 코로나바이러스 229E(HCoV-229E), 인간 코로나바이러스 NL63(HCoV-NL63), 인간 코로나바이러스 OC43(HCoV-OC43), 사스 코로나바이러스(SARS-CoV) 및 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적 조성물.
- [청구항 9] 제6항에 있어서,
 상기 항바이러스용 약학적 조성물은 중동호흡기증후군 코로나바이러스(MERS-CoV) 감염으로 인한 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적 조성물.
- [청구항 10] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 메르스의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 11] 제1항의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 용매화물, 이의 수화물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스 감염으로 인한 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
 상기 바이러스 감염으로 인한 질환은 메르스인 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/011856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/233(2006.01)i, A61K 31/47(2006.01)i, A61P 31/14(2006.01)i, A23L 29/00(2016.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 215/233; A23L 33/10; A61K 31/47; A61K 31/4704; A61P 35/00; A61P 31/14; A23L 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal, STN (Registry, Caplus) & Keywords: quinolinone, anti-virus, coronavirus, MERS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-1882790 B1 (IUCF-HYU (INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION HANYANG UNIVERSITY) et al.) 24 August 2018 See claims 1, 5.	1-5
A		6-12
X	KR 10-2018-0044185 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 02 May 2018 See claim 1; table 1; manufacturing example 23.	1-5
X	KR 10-2015-0083353 A (NATIONAL CANCER CENTER) 17 July 2015 See claims 1, 3.	1-5
X	KR 10-2008-0077889 A (BIOBUD CO., LTD. et al.) 26 August 2008 See claims 1, 7; table 1, third compound.	1-5
X	SHARMA, M. C. et al. Molecular modeling studies of 3-acyl-2-phenylamino-1,4-dihydroquinolin-4-one derivatives as phosphatase SerB653 inhibitors. Med. Chem. Res. 2016, vol. 25, pages 2119-2126 See abstract; table 1; compound 41.	1-5
X	KANG, D. -H. et al. Identification of 3-Acetyl-2-aminoquinolin-4-one as a Novel, Nonpeptidic Scaffold for Specific Calpain Inhibitory Activity. J. Med. Chem. 2009, vol. 52, pages 3093-3097 See table 1; compound 20.	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 DECEMBER 2019 (20.12.2019)

Date of mailing of the international search report

23 DECEMBER 2019 (23.12.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/011856

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	XU, K. et al. Free radical rearrangement synthesis and microbiological evaluation of novel 2-sulfoether-4-quinolone scaffolds as potential antibacterial agents. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> . 2018, [Electronic publication] 19 May 2018, vol. 154, pages 144-154 See formulas 1-3.	1-12

Information on patent family members

PCT/KR2019/011856

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1882790 B1	24/08/2018	WO 2018-190511 A1	18/10/2018
KR 10-2018-0044185 A	02/05/2018	KR 10-1915550 B1	07/11/2018
KR 10-2015-0083353 A	17/07/2015	None	
KR 10-2008-0077889 A	26/08/2008	KR 10-0916160 B1	08/09/2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 215/233(2006.01)i, A61K 31/47(2006.01)i, A61P 31/14(2006.01)i, A23L 29/00(2016.01)i, A23L 33/10(2016.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 215/233; A23L 33/10; A61K 31/47; A61K 31/4704; A61P 35/00; A61P 31/14; A23L 29/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 퀴놀리논 유도체(quinolinone), 항바이러스(anti-virus), 코로나 바이러스(coronavirus), 메르스(MERS)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-1882790 B1 (한양대학교 산학협력단 등) 2018.08.24 청구항 1, 5	1-5
A		6-12
X	KR 10-2018-0044185 A (한국화학연구원) 2018.05.02 청구항 1; 표 1; 제조예 23	1-5
X	KR 10-2015-0083353 A (국립암센터) 2015.07.17 청구항 1, 3	1-5
X	KR 10-2008-0077889 A ((주)바이오버드 등) 2008.08.26 청구항 1, 7; 표 1, 세번째 화합물	1-5
X	SHARMA, M. C. 등, "Molecular modeling studies of 3-acyl-2-phenylamino-1,4-dihydroquinolin-4-one derivatives as phosphatase SerB653 inhibitors", Med. Chem. Res., 2016, 25권, 페이지 2119-2126 초록; 표 1; 화합물 41	1-5
X	KANG, D. -H. 등, "Identification of 3-Acetyl-2-aminoquinolin-4-one as a Novel, Nonpeptidic Scaffold for Specific Calpain Inhibitory Activity", J. Med. Chem. 2009, 52권, 페이지 3093-3097 표 1; 화합물 20	1-5

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 12월 20일 (20.12.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 12월 23일 (23.12.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박제현

전화번호 +82-42-481-3349



C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	XU, K. 등, “Free radical rearrangement synthesis and microbiological evaluation of novel 2-sulfoether-4-quinolone scaffolds as potential antibacterial agents” , European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, [전자공개] 2018.05.19, 154권, 페이지 144-154. 도식 1-3	1-12

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1882790 B1	2018/08/24	WO 2018-190511 A1	2018/10/18
KR 10-2018-0044185 A	2018/05/02	KR 10-1915550 B1	2018/11/07
KR 10-2015-0083353 A	2015/07/17	없음	
KR 10-2008-0077889 A	2008/08/26	KR 10-0916160 B1	2009/09/08