



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0124024
(43) 공개일자 2014년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 493/04 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0038259
(22) 출원일자 2013년04월08일
심사청구일자 2013년04월08일

(71) 출원인
경상대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(72) 발명자
박기훈
경상남도 진주시 초장로 14번길 29 푸르지오 2차
206동 1303호
육홍주
경남 사천시 문선3길 51, B동 201호 (벌리동, 삼
우아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

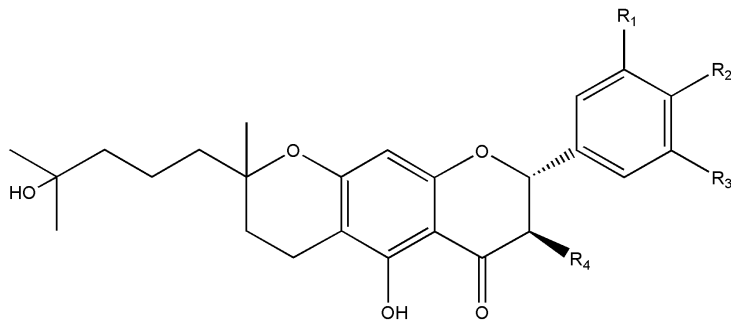
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 참오동나무 유래 신규한 토멘틴 유도체 및 이의 용도

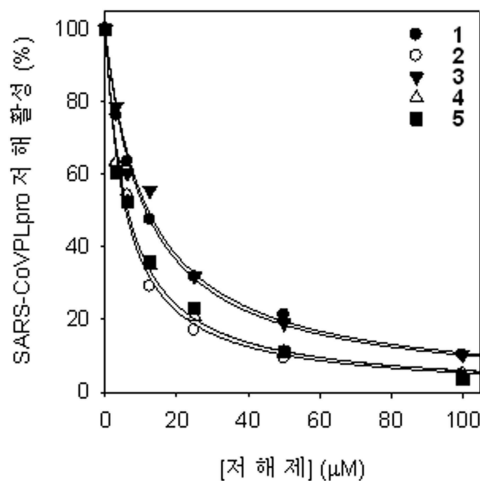
(57) 요약

본 발명은 신규한 토멘틴 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 항 바이러스용 조성물에 관한 것으로, 구체적으로 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체를 참오동나무(*Paulownia tomentosa*)로부터 분리한 후, 화학구조식을 규명하였으며 상기 화합물들이 파파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro)의 활성을 현저히 억제하는 것을 확인함으로써, 항바이러스용 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[화학식 1]



대표도 - 도6



(72) 발명자

김대욱

경남 고성군 영오면 옥천로 1493-2,

조정근

경상남도 진주시 이현동 진주 그린빌라 101-405

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013-0040

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 생체활용바이오소재개발사업

연구과제명 바이러스 감염타겟 효소-저해제의 상호 작용기작 연구

기 여 율 50/100

주관기관 경상대학교 산학협력단

연구기간 2013.03.01 ~ 2014.03.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 PJ009571

부처명 농촌진흥청

연구관리전문기관 농촌진흥청

연구사업명 차세대바이오그린21사업-시스템합성농생명공학사업단

연구과제명 작물의 Metabolite Flow 규명 및 BNIT 융합기술기반 유용 대사체 최적화 연구

기 여 율 50/100

주관기관 경상대학교 산학협력단

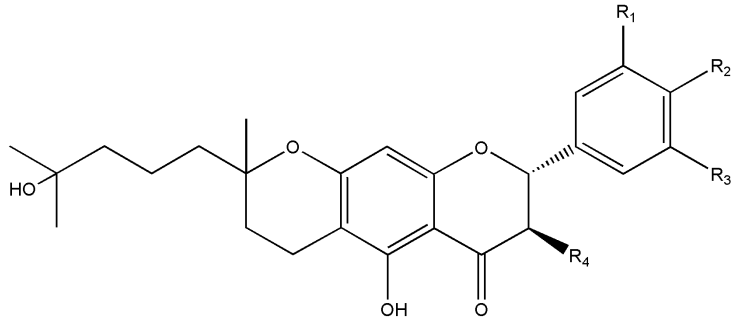
연구기간 2013.02.01 ~ 2014.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 토멘틴(tomentin) 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]

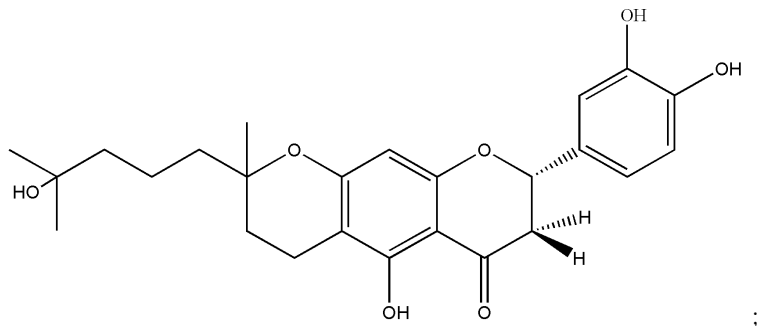


(상기 화학식 1에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, OH 또는 OCH_3 이다).

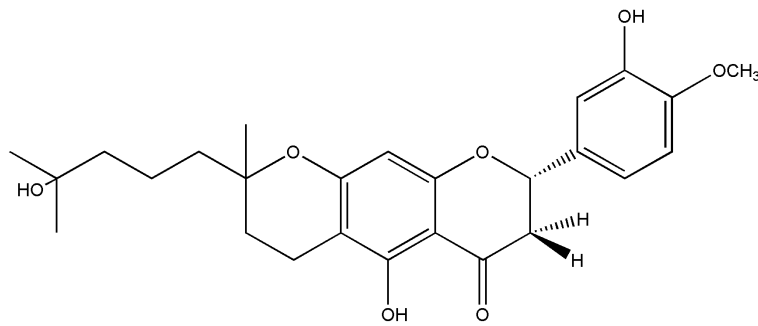
청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 토멘틴 유도체는 하기 화학식 2 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

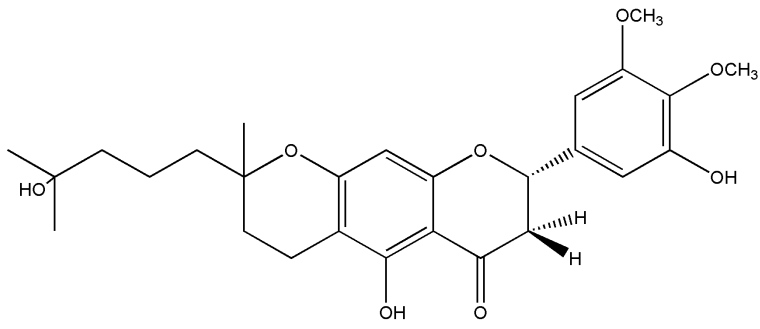
[화학식 2]



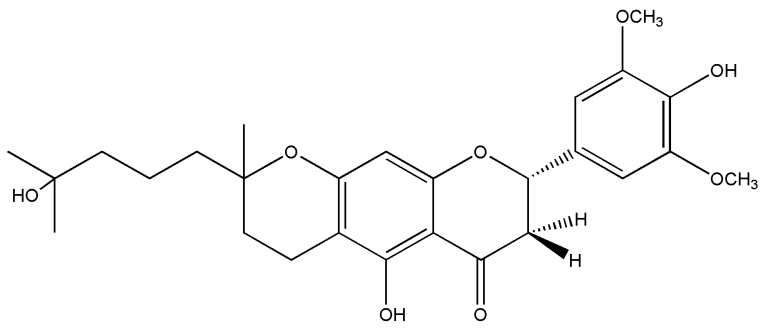
[화학식 3]



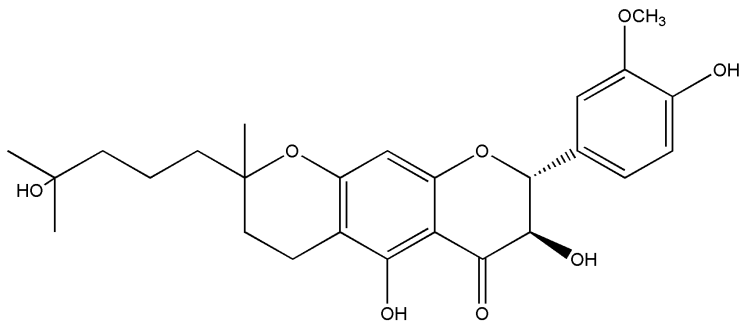
[화학식 4]



[화학식 5]



[화학식 6]



청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 토멘틴 유도체는 파파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro)를 억제하는 것을 특징으로 하는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1항의 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 약학적 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 바이러스는 사스코로나바이러스인 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항의 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 약학적 조성물.

능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 건강식품 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 바이러스는 사스코로나바이러스인 것을 특징으로 하는 항바이러스용 건강식품 조성물.

청구항 8

제 1항의 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 피부 외용제 조성물.

청구항 9

제 1항의 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 의약품 조성물.

청구항 10

제 1항의 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 파파인-성 단백질 가수분해효소 억제제.

청구항 11

제 1항의 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 파파인-성 단백질 가수분해효소에 처리하는 단계를 포함하는 파파인-성 단백질 가수분해효소 억제방법.

청구항 12

참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 추출물은 참오동나무의 열매를 이용하는 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적 조성물.

청구항 14

제 12항에 있어서, 상기 추출물은 물, C₁ 내지 C₂ 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출하는 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적 조성물.

청구항 15

제 12항에 있어서, 상기 분획물은 참오동나무 추출물을 n-헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트 및 부탄올로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 용매로 추출하거나 계통 분획한 것을 특징으로 하는 항바이러스용 약학적

조성물.

청구항 16

참오동나무 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강식품 조성물.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 추출물, 분획물 및 이로부터 분리한 신규한 토멘틴 유도체 및 이의 용도에 관한 것으로, 구체적으로 화학식 1로 나타내는 신규한 토멘틴 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 바이러스 질환은 인류가 해결해야 할 어려운 치료기술 중의 하나로 전 세계적으로 이를 치료하기 위한 개발에 막대한 자본이 투자되고 있는 실정이다. 특히, 중증 급성 호흡기 증후군인 시스(Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS)는 SARS-CoV라는 변종 코로나 바이러스에 의해 유발되는 바이러스성 호흡기 질환이다[Berger A., Drosten C., Doerr H.W., Sturmer M., and Preiser W. (2004) Severe acute respiratory syndrome(SARS)-paradigm of an emerging viral infection, J. Clin. Virol., 29, 13-22]. 사스는 2003년 2월 아시아에서 처음으로 보고되었으며, 빠른 속도로 북미, 남미, 유럽 및 아시아의 26개국 이상으로 퍼져나갔다. 세계 보건기구에 따르면 2003년 8,098명이 사스에 감염되었으며, 이들 중 744명(9%)이 사망한 무서운 바이러스 질환이다. 특별히 알려진 약물이 없는 관계로 사스 발병 당시에는 광범위 항바이러스 물질, 스테로이드 1형 인터페론과 같은 물질들을 환자들의 치료를 위해 사용되었다. 하지만 이후 역학 조사결과에 따르면 이들 중 어느 것도 사스 환자 치료에 효과가 없는 것으로 나타났다(Stochman L.J., Bellamy R. and Garner P. (2006) SARS: systematic review of treatment effects, PLoS Med., 3, e343). 사스는 코로나바이러스로 29,751개의 염기를 유전자로 갖는 단일 가닥의 RNA 바이러스이다(Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R., Brooks-Wilson A., Butterfield Y.S., Kjattra J., Asano J.K., Barber S.A., Chan S.Y. et al. (2003) The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus, Science, 300, 1399-1404).
- [0003] 사스코로나 바이러스는 감염된 세포의 세포질에서 복제되고 증식된다. 복제는 복제효소 단백질(replicase polypotein)이 가수분해되어 만들어진 기능성 단백질 조각들에 의해 진행된다. 기능성 단백질 조각들은 2개의 핵심 효소인 파파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro)와 키모트립신-성 가수분해효소(chymotrypsin-like protease; 3CLPpro)에 의해서 만들어진다. 상기 2개 효소는 시스테인(cystein) 가수분해 효소이며, 바이러스의 게놈(genome)이 내재되어 있는 단백질로, 사스코로나 바이러스 복제가 억제와 증식에 결정적인 역할을 한다.
- [0004] 특히 SARS-CoV PLpro는 복제효소 단백질 가수분해에 관여할 뿐만 아니라, 유비퀴틴 사슬(ubiquitin chain) 절단과 deISGylation에 관여하고, 바이러스가 다른 세포로 침투하는데도 관여하고 있는 것으로 보고되고 있다(Devaraj S.G., Wang N., Che Z., Tseng M., Barretto N., Lin R., Peters C.J., Tseng C., Chien-T.K., Baker S.C., Li K. (2007) Regulation of IFR-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. J. Biol. Chem. 282, 32208-32221; Ratia K., Saikatend K.S., Santarsiero B.D., Barretto N., Baker S.C., Stevens R.C., Mesecar A.D., Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease: structure of a viral deubiquitinating enzyme. Proc. Natl. Acad., U.S.A., 103, 5717-5722). 따라서 사스코로나 PL 가수분해효소(SARS-CoV PLpro)는 사스코로나바이러스 복제에 필수적인 단백질이며 항바이러스 약물개발에 중요한 목표점이 될 수 있다(Ghosh A.K., Takayama J., Aubin Y., Ratia K., Chaudhuri R., Baez Y., Sleeman K., Coughlin M., Nichols D.B., Mulhearn D.C., Parbhakar B.S., Baker S.C., Johnson M.E. and Mesecat A.D. (2009) Structure-base design,

synthesis, and biological evaluation of series of novel and reversible inhibitions for severe acute respiratory syndrome-coronavirus papain-like protease, J.Med.Chem., 52, 5228-5240).

[0005] 참오동나무(*Paulownia tomentosa*)는 울릉도가 원산지이며 전국에 걸쳐 널리 자생하고 있는 오동과(Paulowniaceae)에 속하는 낙엽활엽 교목으로, 잎은 넓은 난형이며 대형이고, 끝이 날카롭고 백색의 솜털이 있다. 꽃은 원주화로서 화관은 종형이며 꽃잎에 자주색의 줄이 있는 것이 특징이다. 이 나무는 지리적으로 한국, 중국, 일본에 널리 분포한다. 한방에서는 나무의 껍질을 동피라 하여 임질, 타박상 등의 치료에 사용하여 모발을 윤택하게 해주고, 모발의 생장을 촉진시켜준다고 보고되어 있고, 또한 방취제로도 사용된다고 보고되어 있다.

[0006] 지금까지 참오동나무로부터 알려진 성분으로는 카타폴(catapol), 시린진(syringin), 오쿠빈(aucubin), 코니페린(coniferin), 악테오사이드(acteoside), 리그난(lignan)인 파울로닌(paulownin), 세사민(sesamin), (+)-피페리톨[(+)-piperitol], 및 트리테르페노이드(triterpenoid)인 우르솔릭 애시드(ursolic acid) 등이 있다.

[0007] 이에 본 발명자들은 항바이러스 활성을 갖는 천연물질을 개발하기 위하여 노력하던 중, 참오동나무 추출물로부터 5개의 신규한 토멘틴 유도체를 분리하여 그 구조를 확립하였으며, 상기 신규한 토멘틴 유도체가 사스코로나바이러스의 과파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro) 활성을 현저히 억제하는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

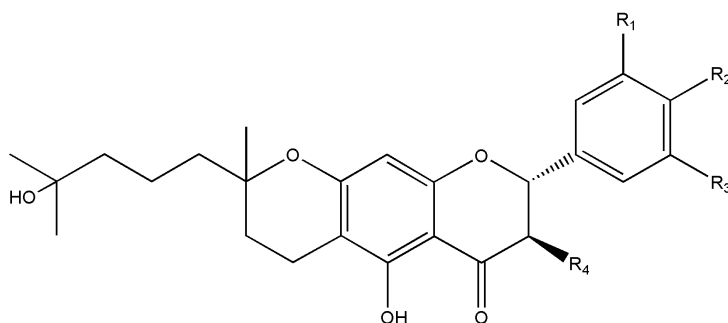
[0008] 본 발명의 목적은 신규한 토멘틴(tomentin) 유도체 및 이의 항바이러스 용도를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 토멘틴 유도체를 포함하는 참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 추출물 또는 이의 분획물의 항바이러스 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 토멘틴(tomentin) 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] (상기 화학식 1에서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H, OH 또는 OCH₃이다).

[0014] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.

[0015] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 건강식품 조성물을 제공한다.

- [0016] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 피부 외용제 조성물을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 의약품 조성물을 제공한다.
- [0018] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 파파인-성 단백질 가수분해효소 억제제를 제공한다.
- [0019] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 또는 제 2항의 화학식 중 어느 하나로 표시되는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 파파인-성 단백질 가수분해효소에 처리하는 단계를 포함하는 파파인-성 단백질 가수분해효소 억제방법을 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0021] 아울러, 본 발명은 참오동나무 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강식품 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [0022] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체는 파파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro)의 활성을 현저히 억제함으로써, 상기 신규한 토멘틴 유도체뿐만 아니라 이를 함유하는 참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 추출물 및 분획물은 항바이러스용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

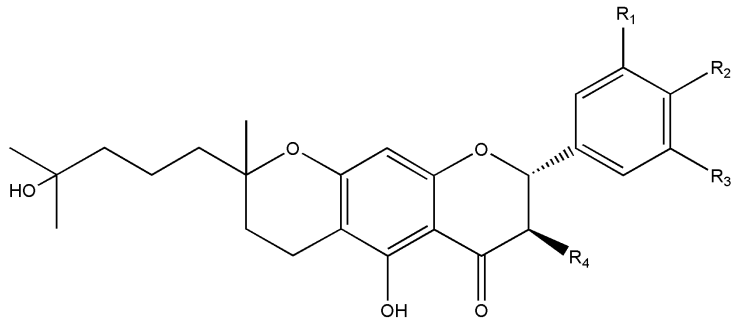
도면의 간단한 설명

- [0023] 도 1은 토멘틴 A(tomentin A)의 ^1H 및 ^{13}C -NMR을 측정한 결과를 나타내는 도이다.
- 도 2는 토멘틴 B(tomentin B)의 ^1H 및 ^{13}C -NMR을 측정한 결과를 나타내는 도이다.
- 도 3은 토멘틴 C(tomentin C)의 ^1H 및 ^{13}C -NMR을 측정한 결과를 나타내는 도이다.
- 도 4는 토멘틴 D(tomentin D)의 ^1H 및 ^{13}C -NMR을 측정한 결과를 나타내는 도이다.
- 도 5는 토멘틴 E(tomentin E)의 ^1H 및 ^{13}C -NMR을 측정한 결과를 나타내는 도이다.
- 도 6은 본 발명의 5개 토멘틴 유도체가 SARS-CoV PLpro의 활성을 저해하는 것을 나타내는 도이다(1: 토멘틴 A, 2: 토멘틴 B, 3: 토멘틴 C, 4: 토멘틴 D, 및 5: 토멘틴 E).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0025] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 토멘틴(tomentin) 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

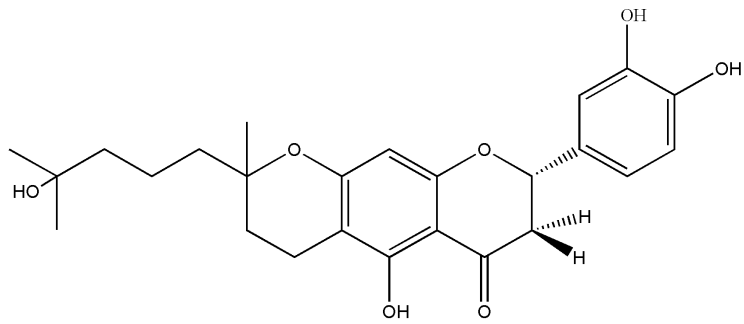
[0026] [화학식 1]



[0027]
[0028] (상기 화학식 1에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, OH 또는 OCH_3 이다).

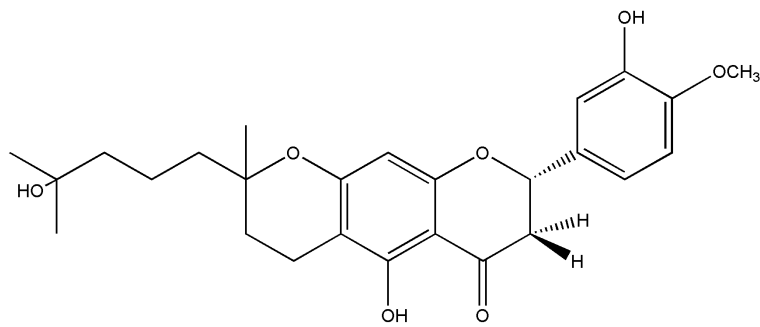
[0029] 더욱 바람직하게 상기 토멘틴 유도체는 하기 화학식 2 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다:

[0030] [화학식 2]



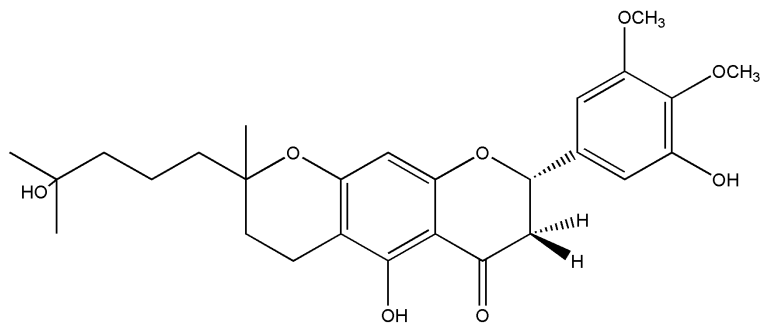
[0031] ;

[0032] [화학식 3]



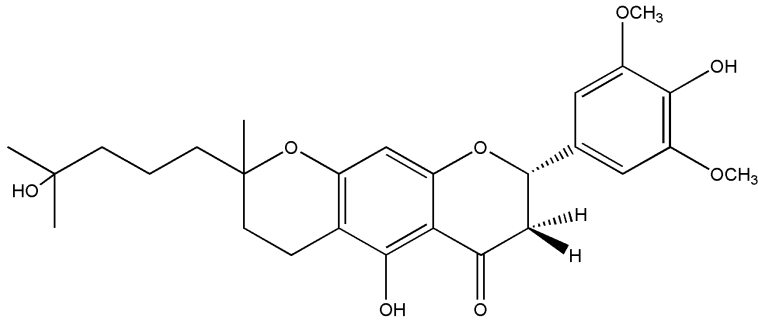
[0033] ;

[0034] [화학식 4]



[0035] ;

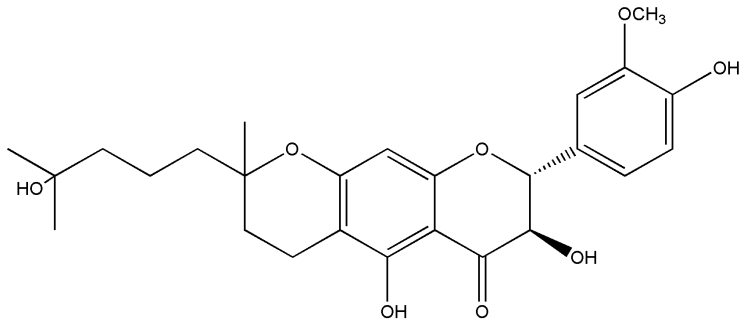
[0036] [화학식 5]



[0037]

[0038]

[화학식 6]



[0039]

[0040]

또한, 상기 토멘틴 유도체는 파파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro)를 억제하는 것을 특징으로 하는 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[0041]

또한, 본 발명의 화학식 1로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체는 참오동나무 추출물로부터 제조할 수 있거나, 또는 화학적으로 합성가능하다.

[0042]

본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명자들은 참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 메탄올 추출물을 감압농축하여 흑갈색 조추출물을 수득하였으며, 상기 흑갈색 조추출물을 클로로포름을 이용하여 분획하였다. 또한, 상기 분획물로부터 신규한 토멘틴 유도체, 즉, 토멘틴 A, 토멘틴 B, 토멘틴 C, 토멘틴 D 및 토멘틴 E를 분리하여, 이들 유도체의 구조를 분석하였다(도 1 내지 5 참조).

[0043]

본 발명의 화학식 1로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 술폰산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 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 또는 만델레이트를 포함한다.

[0044]

본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 신규한 토멘틴 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침

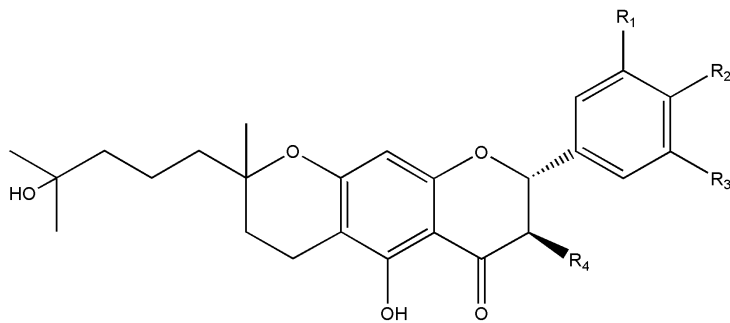
전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0045] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 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 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은 염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0046] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 신규한 토멘틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 이성질체 등을 모두 포함한다.

[0047] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 바이러스성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0048] [화학식 1]

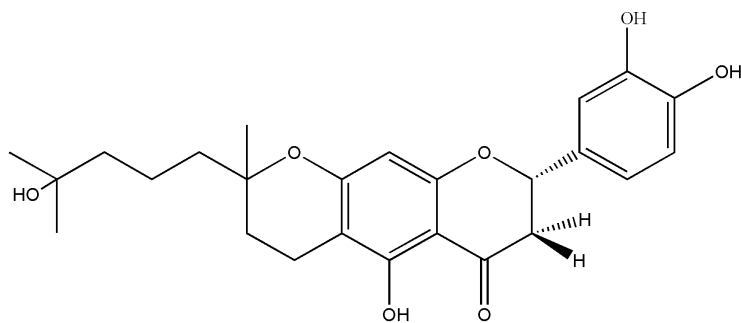


[0049]

[0050] (상기 화학식 1에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H, OH 또는 OCH_3 이다).

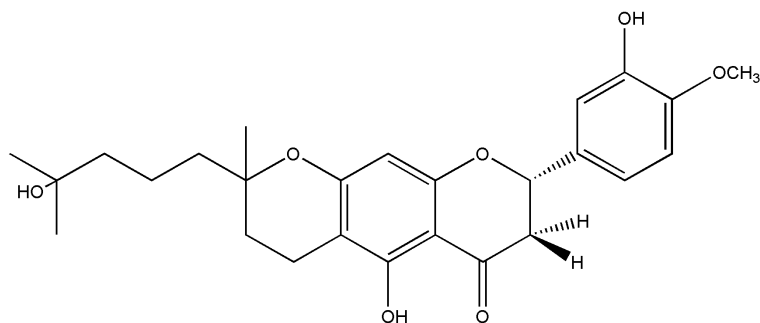
[0051] 상기 신규한 토멘틴 유도체는 하기 화학식 2 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다:

[0052] [화학식 2]



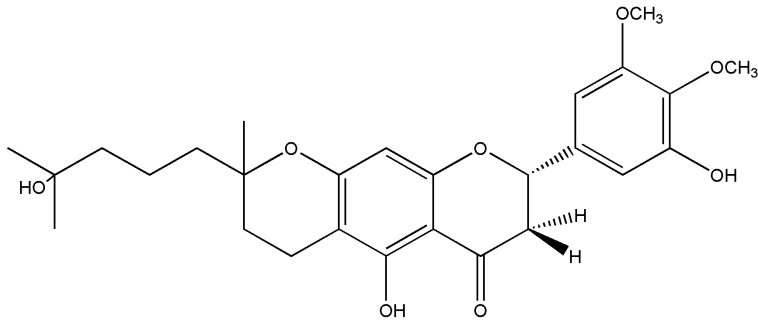
[0053]

[0054] [화학식 3]



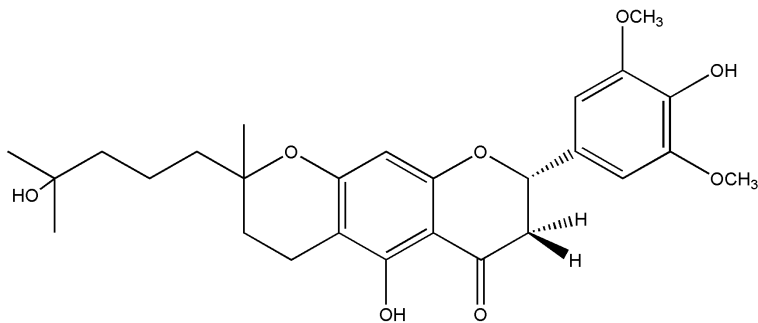
[0055]

[0056] [화학식 4]



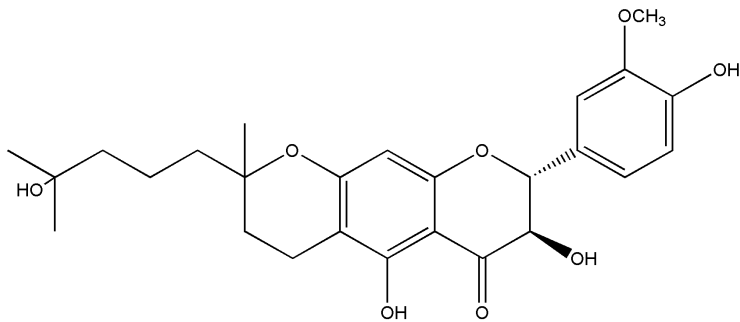
[0057]

[0058] [화학식 5]



[0059]

[0060] [화학식 6]



[0061]

[0062] 또한, 상기 바이러스는 인플루엔자바이러스(influenza virus), 신종 인플루엔자 A형 바이러스(Influenza A virus subtype H1N1), 조류인플루엔자바이러스(avian influenza virus), 리노바이러스(rhinovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus), 포진 바이러스(Herpessvirus, HSV), 후천성 면역결핍 증후군 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 및 간염바이러스인 것이 바람직하고, 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면 사스코로나바이러스인 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 아울러, 상기 신규한 토멘틴 유도체는 파파인-성 단백질 가수분해효소(papain-like protease; PLpro)를 억제하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[0063] 본 발명의 실시예에 의하면, 본 발명자들은 본 발명의 방법으로 제조된 신규한 토멘틴 유도체가 표 1 및 도 6에 나타난 바와 같이, 사스코로나바이러스의 파파인-성 단백질 가수분해효소를 유의적으로 억제하는 것을 확인하였다(표 1 및 도 6 참조). 따라서, 본 발명의 신규한 토멘틴 유도체는 유의적인 항바이러스능을 가지고 있으므로, 바이러스성 질환의 예방, 개선 및 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

[0064] 본 발명의 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 조성물은 상기 성분에 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

- [0065] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이드알실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0066] 즉, 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 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 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0067] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강내주사, 직강내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.
- [0068] 투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배를 함유하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 구체적으로 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다. 본 발명의 조성물의 유효용량은 0.0001 ~ 100 mg/kg일 수 있고, 구체적으로 0.001 ~ 10 mg/kg일 수 있으며, 하루 1 ~ 6회 투여될 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0069] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 6으로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 건강식품 조성물을 제공한다.
- [0070] 본 발명의 건강식품은 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.
- [0071] 상기 건강식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.
- [0072] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.
- [0073] 상기 외에 본 발명의 건강식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한

과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

- [0074] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 6으로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 피부 외용제 조성물을 제공한다.
- [0075] 본 발명의 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화장품, 의약품 연고류 또는 동물 의약품의 원료로 사용하는 것이 바람직하다.
- [0076] 즉, 본 발명의 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환 치료제는 용액제, 현탁제, 스프레이제, 패취제, 패드제, 크림제, 연고제 또는 젤제로 제조될 수 있다.
- [0077] 용액제는 유효 화합물 이외에 통상의 부형제, 예를 들면 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면 물, 에틸알코올, 이소프로필알코올, 에틸카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 면실유, 낙화생유, 동백유, 알로에베라, 글리세린, 천연옥수수 배종유, 올리브유, 피마자유, 아몬드유 및 참깨유, 글리세롤, 글리세롤 포름알코올, 테타라히드로프루피틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질의 혼합물을 포함할 수 있으며, 보존제로서 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 술폰산 등을 포함할 수 있다.
- [0078] 현탁제는 유효 화합물 이외에 통상의 부형제, 예를 들면 액상 희석제 (예: 물, 에틸알코올 및 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 및 현탁제 (예: 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨, 소르비탄 에스테르, 셀룰로스 유도체 및 수소화 식물유지), 미세 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0079] 연고제, 크림제 및 젤제는 유효 화합물 이외에 통상의 부형제, 예를 들면 동물성 및 식물성 지방, 왁스 파라핀, 전분, 타르가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0080] 또한, 투여방법은 일반적으로 환부에 도포하는 방법이 사용될 수 있으며, 제형에 따라 바람직한 투여방법을 선택할 수 있다.
- [0081] 본 발명의 조성물의 일일 투여량은 투여대상, 투여방법, 증상에 따라 결정되지만, 일반적으로 조성물에 포함되어 있는 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 0.01 내지 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 양으로 투여되는 것이 바람직하다. 투여 회수는 1일 2회 이상이 바람직하나 증상 정도에 따라 투여 회수 또한 조절될 수 있다. 그러나, 상기 투여량은 변화시킬 필요가 있으며, 특히 치료할 객체의 체질 특이성 및 체중, 질병의 종류 및 심도, 제형의 성질, 의약품 투여의 성질, 및 투여기간 또는 간격을 고려해서 변화시킬 수 있다.
- [0082] 바이러스성 질환을 효과적으로 치료하기 위해서는 적합한 외용제형을 선택하는 것이 중요하다. 바이러스성 질환을 치료하기 위해 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 적당히 희석하여 피부에 직접 도포할 수도 있으며, 본 발명에서는 상기 항바이러스성 치료제를 환부에 효과적으로 적용될 수 있는 연고제를 제공한다.
- [0083] 본 발명의 연고제는 상기 기재된 바이러스성 질환 치료제를 무기물질과 배합한 다음, 이를 지용성 기제로 코팅하여 제조한다. 상기 무기물질은 항균성, 소염효과, 표피재생 효과 등이 우수한 소재를 사용하는 것이 바람직하고, 이들의 구체적인 예로는 산화아연, 탄산아연, 산화철 등이 있다.
- [0084] 또한, 수용성 물질인 본 발명의 바이러스성 질환 치료제를 안전하게 함침할 수 있는 세라믹 담체를 추가로 사용하는 것이 바람직하다. 상기 세라믹 담체로는 제올라이트, 활석, 석고, 모려분 및 이들의 혼합물이 바람직하게 사용된다. 이러한 세라믹 담체는 수용성 성분의 함침성이 우수하여 피부에 수용성 성분의 공급을 원활히 할 수 있다.
- [0085] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1 내지 6으로 표시되는 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항바이러스용 의약품 조성물을 제공한다.

- [0086] 본 발명의 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 의약품 첨가물로 사용할 경우, 항바이러스 활성이 있는 상기 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 그대로 첨가하거나, 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용목적에 따라 적합하게 결정될 수 있다.
- [0087] 본 발명의 바이러스 질환용 의약품 조성물은 그 제형에 있어서 특별히 한정하지 않으며, 바이러스 질환을 예방 또는 개선하는 효과가 있는 당업계에 공지된 의약품의 형태로 다양하게 제형화될 수 있다. 상기 제형화된 의약품은 샴푸, 폼클렌징, 손세정제, 비누, 치약, 치아미백제, 입욕제, 소독제, 가슴기 살균제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 의약외품을 모두 포함한다.
- [0088] 또한, 각 제형에 있어서 바이러스성 질환의 예방 또는 개선용 의약품 조성물은 다른 성분들을 기타 의약품의 제형 또는 사용목적 등에 따라 임의로 선정하여 배합할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용목적에 따라 적합하게 결정될 수 있고, 예를 들면 점증제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 및 담체 등을 포함할 수 있다.
- [0089] 상기 조성물의 함량은 총 중량을 기준으로 각각 0.0001 내지 10 중량%인 것이 바람직하고, 10 중량%를 초과하는 경우에는 조성물 제조시 색상 및 안정성이 떨어지며, 0.0001 중량% 미만일 경우에는 그 효과가 미미하다는 단점이 있다. 본 발명의 신규한 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 의약품 조성물은 그 자체가 식물에서 유래한 것으로 독성 및 부작용이 거의 없어 의약품 재료로서 유용하게 사용될 수 있다.
- [0090] 또한, 본 발명은 참오동나무(*Paulownia tomentosa*) 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 바이러스성 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0091] 상기 참오동나무 추출물 또는 이의 분획물은 하기의 단계들을 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다:
- [0092] 1) 참오동나무 추출용매를 가하여 추출하는 단계;
- [0093] 2) 단계 1)의 추출물을 여과하는 단계;
- [0094] 3) 단계 2)의 여과한 추출물을 감압 농축한 후 건조하여 참오동나무의 추출물을 제조하는 단계; 및
- [0095] 4) 단계 3)의 참오동나무 추출물에 추가적으로 유기용매로 추출하여 참오동나무 분획물을 제조하는 단계.
- [0096] 상기 방법에 있어서, 단계 1)의 참오동나무는 재배한 것 또는 시판되는 것 등 제한 없이 사용할 수 있다. 상기 참오동나무은 잎, 줄기, 뿌리 또는 열매가 모두 이용가능하고 이에 한정하지 않으나, 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면 열매를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0097] 상기 방법에 있어서, 상기 단계 1)의 추출용매는 물, 알코올 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 알코올로는 C_1 내지 C_2 저급 알코올을 이용하는 것이 바람직하며, 저급 알코올로는 에탄올 또는 메탄올을 이용하는 것이 바람직하다. 추출방법으로는 진탕추출, Soxhlet 추출 또는 환류 추출을 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 상기 추출용매를 건조된 참오동나무 분량에 1 내지 10배 첨가하여 추출하는 것이 바람직하고, 4 내지 6배 첨가하여 추출하는 것이 더욱 바람직하다. 추출온도는 20℃ 내지 100℃ 인 것이 바람직하고, 20℃ 내지 40℃인 것이 더욱 바람직하고, 실온인 것이 가장 바람직하나, 이에 한정하지 않는다. 또한, 추출시간은 10 내지 48시간인 것이 바람직하며, 15 내지 30시간인 것이 더욱 바람직하고, 24시간인 것이 가장 바람직하나, 이에 한정하지 않는다. 아울러, 추출 횟수는 1 내지 5회인 것이 바람직하며, 3 내지 4회 반복 추출하는 것이 더욱 바람직하고, 3회인 것이 가장 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0098] 상기 방법에 있어서, 단계 3)의 감압농축은 진공감압농축기 또는 진공회전증발기를 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 건조는 감압건조, 진공건조, 비등건조, 분무건조 또는 동결건조하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.
- [0099] 상기 방법에 있어서, 단계 4)의 참오동나무 추출물은 감압농축된 참오동나무 추출물인 흑갈색 조추출물을 이용하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않으며, 또한, 유기용매는 n-헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트 또는 부탄올인 것이 바람직하고, 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면 클로로포름인 것이 더욱 바람직하나 이에 한정하지

않는다. 상기 분획물은 참오동나무 추출물을 물에 현탁시킨 후 n-헥산, 클로로포름, 에틸아세테이트, 부탄올 및 물로 순차적으로 계통 분획하여 수득한 n-헥산 분획물, 클로로포름 분획물, 에틸아세테이트 분획물, 부탄올 분획물 또는 물 분획물인 것이 바람직하나, 이에 한정하지 않는다. 상기 분획물은 상기 참오동나무 추출물로부터 분획 과정을 1 내지 5회, 바람직하게는 3회 반복하여 수득할 수 있고, 분획 후 감압 농축하는 것이 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[0100] 또한, 상기 바이러스는 인플루엔자바이러스(influenza virus), 신종 인플루엔자 A형 바이러스(Influenza A virus subtype H1N1), 조류인플루엔자바이러스(avian influenza virus), 리노바이러스(rhinovirus), 아데노바이러스(adenovirus), 코로나바이러스(coronavirus), 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus), 호흡기 합포체 바이러스(respiratory syncytial virus), 포진 바이러스(Herpesvirus, HSV), 후천성 면역결핍 증후군 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 및 간염바이러스인 것이 바람직하고, 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면 사스코로나바이러스인 것이 가장 바람직하나 이에 한정하지 않는다.

[0101] 참오동나무로부터 분리된 본 발명의 신규한 화합물들이 항바이러스 활성을 가지고 있으므로, 상기 화합물을 포함하는 참오동나무 추출물 및 이의 분획물 역시 항바이러스용 조성물의 성분으로 사용될 수 있다.

[0102] 또한, 본 발명은 참오동나무 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 건강식품 조성물을 제공한다.

[0103] 또한, 본 발명은 참오동나무 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 피부 외용제 조성물을 제공한다.

[0104] 또한, 본 발명은 참오동나무 추출물 또는 이의 분획물을 유효성분으로 함유하는 항바이러스용 의약외품 조성물을 제공한다.

[0105] 이하, 본 발명을 실시예, 실험예 및 제조예에 의해 상세히 설명한다.

[0106] 단, 하기 실시예, 실험예 및 제조예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예, 실험예 및 제조예에 의해서 한정되는 것은 아니다.

[0107] <실시예 1> 참오동나무 추출물의 제조

[0108] 응달에서 건조시킨 참오동나무 열매(진주, 대한민국) 1 kg을 잘게 부수어 5 ℓ의 메탄올로 실온에서 3회 반복 추출하였다. 그리고 나서, 상기 메탄올 추출액을 감압 농축하여 흑갈색 조추출물 118 g을 수득하였다(수득율: 11.8%).

[0109] <실시예 2> 참오동나무 분획물의 제조

[0110] 상기 <실시예 1>의 방법으로 수득한 흑갈색 조추출물을 이용하여 참오동나무 분획물을 제조하였다. 구체적으로, 상기 흑갈색 조추출물을 증류수와 클로로포름 혼합용매에 용해한 후, 클로로포름층을 분획하고, 상기 분획된 클로로포름층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하여 분획물 16 g을 수득하였다.

[0111] <실시예 3> 참오동나무로부터 신규 화합물의 분리정제

[0112] <3-1> 신규 화합물의 분리정제

[0113] 상기 <실시예 2>의 방법으로 수득된 클로로포름 분획물에서 플라보노이드를 분리정제 하기 위하여 헥산과 에틸아세테이트 혼합용매를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피(230 - 400 mesh, Merck, 미국)를 수행하였다.

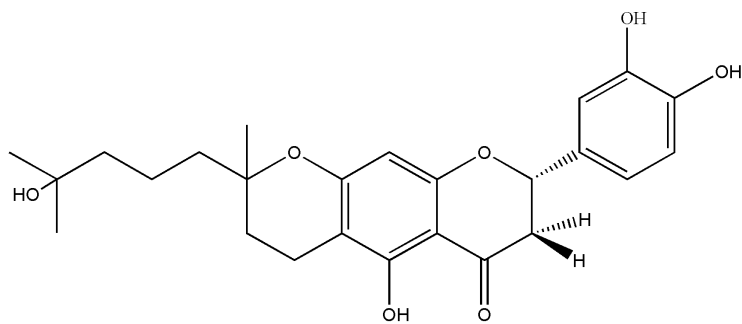
[0114] 그 결과, 신규한 5개의 화합물인 20 mg 토멘틴 A(tomentin A), 18 mg 토멘틴 B, 16 mg 토멘틴 C, 13 mg 토멘틴 D, 12.4 mg 토멘틴 E를 각각 분리하였다.

[0115] <3-2> 분리된 플라보노이드의 구조 분석

[0116] 상기 실시예 <3-1>의 방법으로 분리된 5개의 플라보노이드 화합물의 구조를 분석하기 위하여 원이색법(circular dichroism; CD)을 수행하였고, ¹H-NMR 데이터는 Bruker AM 500(500 MHz) 스펙트로미터를 사용하여 얻었다.

[0117] 토멘틴 A: $[\alpha]_D^{25} -14$ (*c* 0.77, MeOH); UV (MeOH) $I_{\max}$ (log *e*) 205, 292 nm; IR (KBr) $V_{\max}$ 3901, 3745, 3673, 3649, 3445, 2924, 2853, 1736, 1636, 1457 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ 1.18 (3H, s, H-9''), 1.18 (3H, s, H-10''), 1.22 (3H, s, H-4''), 1.46 (2H, m, H-6''), 1.52 (2H, brt, H-5''), 1.52 (2H, brt, H-7''), 1.67 (2H, dd, *J* = 5.3, 9.5 Hz, H-2''), 2.65 (2H, dd, *J* = 4.4, 9.5 Hz, H-1''), 2.74 (1H, dd, *J* = 2.9, 17.0 Hz, H-3b), 3.12 (1H, dd, *J* = 12.7, 17.0 Hz, H-3a), 5.37 (1H, dd, *J* = 2.9, 12.7 Hz, H-2), 6.03 (1H, s, H-8), 6.88 (1H, s, H-5'), 6.88 (1H, s, H-6'), 7.04 (1H, s, H-2'). ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ 14.7 (C-1''), 17.6 (C-6''), 20.0 (C-4''), 30.1 (C-9''), 30.4 (C-10''), 41.6 (C-2''), 43.8 (C-5''), 44.2 (C-3), 46.0 (C-7''), 70.7 (C-8''), 73.0 (C-3''), 80.3 (C-2), 96.0 (C-8), 103.5 (C-4a), 110.7 (C-6), 115.2 (C-2'), 116.5 (C-5'), 119.6 (C-6'), 132.1 (C-1'), 146.5 (C-4'), 146.8 (C-3'), 162.3 (C-8a), 162.7 (C-5), 165.6 (C-7), 197.7 (C=O, C-4); EIMS *m/z* 442 [M]⁺; HREIMS *m/z* 442.1991, (calcd for C₂₅H₃₀O₇, 442.1992),

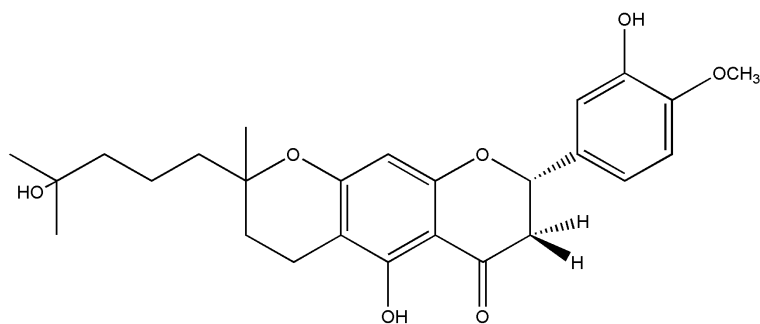
[0118] [화합식 2]



[0119] ;

[0120] 토멘틴 B: $[\alpha]_D^{25} -20$ (*c* 0.77, MeOH); UV (MeOH) $I_{\max}$ (log *e*) 206, 293 nm; IR (KBr) $V_{\max}$ 3902, 3853, 3735, 3648, 3446, 2922, 2852, 1636, 1457, 1385 cm^{-1} ; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ 1.05 (3H, s, H-9''), 1.05 (3H, s, H-10''), 1.10 (3H, s, H-4''), 1.35 (2H, m, H-6''), 1.39 (2H, brt, H-5''), 1.39 (2H, brt, H-7''), 1.55 (2H, dd, *J* = 5.6, 9.5 Hz, H-2''), 2.50 (2H, dd, *J* = 5.3, 9.5 Hz, H-1''), 2.58 (1H, dd, *J* = 3.0, 17.1 Hz, H-3b), 2.97 (1H, dd, *J* = 12.7, 17.1 Hz, H-3a), 3.70 (3H, s, H-4'OCH₃), 5.19 (1H, dd, *J* = 2.5, 12.7 Hz, H-2), 5.88 (1H, s, H-8), 6.57 (1H, s, H-5'), 6.57 (1H, s, H-6'), 6.72 (1H, s, H-2'). ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ 17.7 (C-1''), 20.0 (C-6''), 27.9 (C-4''), 30.1 (C-9''), 31.1 (C-10''), 41.5 (C-2''), 43.7 (C-5''), 44.3 (C-3), 45.9 (C-7''), 57.0 (OCH₃-4'), 71.2 (C-8''), 73.5 (C-3''), 80.6 (C-2), 95.1 (C-8), 103.5 (C-5'), 108.8 (C-6'), 110.7 (C-6), 115.2 (C-4a), 119.6 (C-2'), 131.3 (C-1'), 146.7 (C-3'), 149.4 (C-4'), 162.3 (C-8a), 162.7 (C-5), 165.6 (C-7), 197.7 (C=O, C-4); EIMS *m/z* 456 [M]⁺; HREIMS *m/z* 456.2151, (calcd for C₂₆H₃₂O₇, 456.2148),

[0121] [화합식 3]



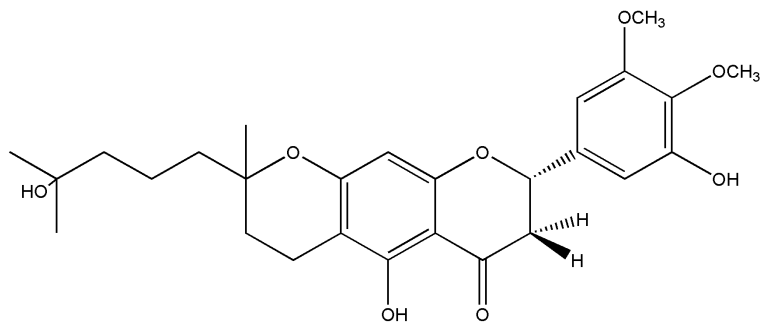
[0122]

[0123]

토멘틴 C: $[\alpha]_D^{25} -24$ (c 0.72, MeOH); UV (MeOH) $I_{\max}$ ($\log e$) 206, 294 nm; IR (KBr) $V_{\max}$ 3902, 3853, 3744, 3735, 3587, 3566, 3446, 2923, 2852, 1636, 1457 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 1.19 (3H, s, H-9''), 1.19 (3H, s, H-10''), 1.24 (3H, s, H-4''), 1.46 (2H, m, H-6''), 1.53 (2H, brt, H-5''), 1.53 (2H, brt, H-7''), 1.69 (2H, dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz, H-2''), 2.66 (2H, dd, $J = 4.8, 10.0$ Hz, H-1''), 2.74 (1H, dd, $J = 2.8, 17.1$ Hz, H-3b), 3.22 (1H, dd, $J = 13.0, 17.1$ Hz, H-3a), 3.87 (3H, s, H-3' OCH_3), 3.87 (3H, s, H-4' OCH_3), 5.40 (1H, dd, $J = 2.8, 13.0$ Hz, H-2), 6.06 (1H, s, H-8), 6.79 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.94 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6'). ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 17.7 (C-1''), 20.0 (C-6''), 27.9 (C-4''), 30.1 (C-9''), 30.4 (C-10''), 41.6 (C-2''), 43.8 (C-5''), 44.4 (C-3), 46.0 (C-7''), 57.2 (OCH_3 -3'), 57.2 (OCH_3 -4'), 70.8 (C-8''), 73.1 (C-3''), 80.8 (C-2), 96.1 (C-8), 103.3 (C-2'), 103.5 (C-4a), 105.8 (C-6'), 110.8 (C-6), 130.9 (C-1'), 137.7 (C-5'), 146.7 (C-4'), 149.2 (C-3'), 162.3 (C-8a), 162.7 (C-5), 165.6 (C-7), 197.7 (C=O, C-4); EIMS m/z 486 $[\text{M}]^+$; HREIMS m/z 486.2257, (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$, 486.2254),

[0124]

[화합식 4]

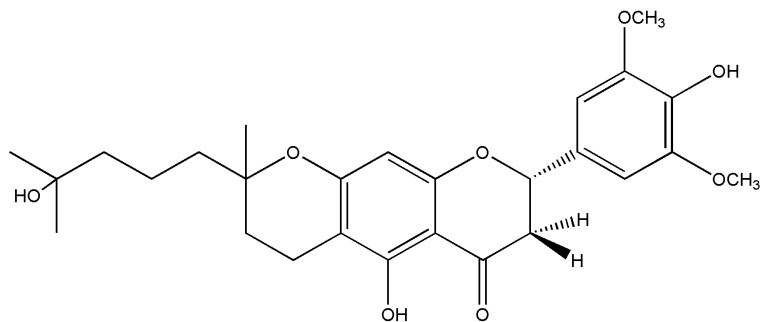


[0125]

[0126]

토멘틴 D: $[\alpha]_D^{25} -23$ (c 0.67, MeOH); UV (MeOH) $I_{\max}$ ($\log e$) 206, 294 nm; IR (KBr) $V_{\max}$ 3743, 3448, 2924, 2852, 1736, 1637, 1459, 1161, 1117 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 1.03 (3H, s, H-9''), 1.03 (3H, s, H-10''), 1.08 (3H, s, H-4''), 1.31 (2H, m, H-6''), 1.37 (2H, brt, H-5''), 1.37 (2H, brt, H-7''), 1.53 (2H, dd, $J = 5.5, 10.0$ Hz, H-2''), 2.51 (2H, dd, $J = 5.2, 10.0$ Hz, H-1''), 2.59 (1H, dd, $J = 2.9, 17.1$ Hz, H-3b), 3.06 (1H, dd, $J = 13.0, 17.1$ Hz, H-3a), 3.72 (3H, s, H-3' OCH_3), 3.72 (3H, s, H-5' OCH_3), 5.25 (1H, dd, $J = 2.9, 13.0$ Hz, H-2), 5.90 (1H, s, H-8), 6.73 (1H, s, H-2'), 6.73 (1H, s, H-6'). ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 17.7 (C-1''), 20.0 (C-6''), 27.9 (C-4''), 29.8 (C-9''), 30.5 (C-10''), 41.6 (C-2''), 43.8 (C-5''), 44.3 (C-3), 46.0 (C-7''), 57.2 (OCH_3 -3'), 57.2 (OCH_3 -5'), 70.7 (C-8''), 73.1 (C-3''), 80.8 (C-2), 96.1 (C-8), 103.4 (C-4a), 105.8 (C-2'), 105.8 (C-6'), 110.8 (C-6), 130.9 (C-1'), 137.7 (C-4'), 148.9 (C-3'), 148.9 (C-5'), 162.3 (C-8a), 162.7 (C-5), 165.6 (C-7), 197.7 (C=O, C-4); EIMS m/z 486 $[\text{M}]^+$; HREIMS m/z 486.2256, (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_8$, 486.2254),

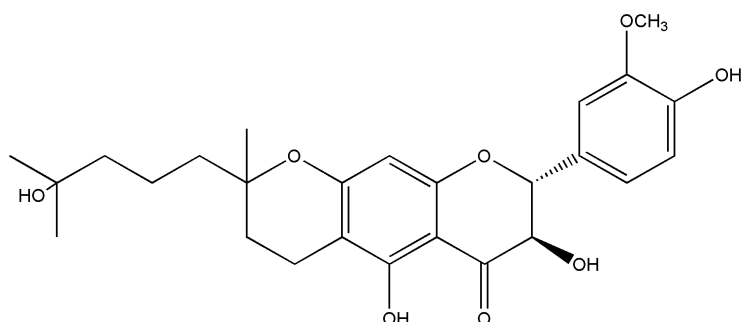
[0127] [화학적식 5]



[0128] ; 및

[0129] 토멘틴 E: $[\alpha]_D^{25} -7$ (c 0.57, MeOH); UV (MeOH) $I_{\max}$ ($\log e$) 203, 218, 295 nm; IR (KBr) $V_{\max}$ 3745, 3445, 2924, 2853, 1636, 1457, 1121 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 1.18 (3H, s, H-9'), 1.18 (3H, s, H-10'), 1.24 (3H, s, H-4'), 1.46 (2H, m, H-6'), 1.52 (2H, brt, H-5'), 1.52 (2H, brt, H-7'), 1.69 (2H, dd, $J = 5.1, 9.2$ Hz, H-2'), 2.67 (2H, dd, $J = 4.9, 9.2$ Hz, H-1'), 3.89 (3H, s, H-3'OCH₃), 4.68 (1H, d, $J = 11.6$, H-3), 5.05 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-2), 6.03 (1H, s, H-8), 6.89 (1H, d, $J = 8.1$, H-5'), 7.06 (1H, dd, $J = 1.9, 8.1$, H-6'), 7.22 (1H, d, $J = 1.9$, H-2'). ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 17.7 (C-1'), 20.2 (C-6'), 27.9 (C-4'), 29.8 (C-9'), 30.6 (C-10'), 41.6 (C-2'), 43.8 (C-5'), 46.0 (C-7'), 56.8 (OCH₃-3'), 70.7 (C-8'), 73.1 (C-3'), 73.6 (C-3), 85.1 (C-2), 96.2 (C-8), 101.7 (C-4a), 111.1 (C-6), 112.8 (C-2'), 115.9 (C-5'), 122.5 (C-6'), 130.2 (C-1'), 148.5 (C-4'), 148.6 (C-3'), 162.1 (C-8a), 162.4 (C-5), 166.2 (C-7), 198.7 (C=O, C-4); EIMS m/z 472 $[M]^+$; HREIMS m/z 472.2096, (calcd for C₂₆H₃₂O₈, 472.2097),

[0130] [화학적식 6]



[0131] .

[0132] <실험예 1> SARS-CoV PLpro 활성억제 확인

[0133] 상기 <실시예 3>에서 분리된 5개의 토멘틴 화합물이 SARS-CoV PLpro에 대한 억제효과가 있는지 확인하기 위하여 FRET 방법을 수행하였다.

[0134] 구체적으로, 상기 화합물의 SARS-CoV PLpro에 대한 IC₅₀는 96-웰(well) 플레이트를 사용하여 수행되었다. 기질은 12개의 아미노산으로 구성된 펩타이드 Z-Arg-Leu-Arg-Gly-Gly-AMC(Z-RLRGG-AMC)(ENZO Life Sciences)로, 형광분석은 SpectraMax M3 기기를 이용하여 360 nm에서 기저(excitation)시키고 460 nm(gain 40 nm)에서 발광(emission)되는 것을 관찰하였다. 반응은 전체 250 μl 의 용액에 20 mM Tris-완충액(pH 8.0), 10 mM DTT, 52 μM Z-RLRGG-AMC, 2% DMSO를 첨가하고, 억제제를 0 내지 200 μM 범위에서 다양한 농도로 첨가하여 제조된 반응물을 이용하여 상온(24℃)에서 20분간 반응한 후 형광 값을 측정하였다. 상기 반응은 최종 효소 농도가 52 nM로 생산하기 위해서 PLpro를 첨가하면서 반응이 시작되었고, SpectraMax M2Multi-Mode Microplate Reader($\lambda_{\text{excitation}} = 360$ nm; $\lambda_{\text{emission}} = 460$ nm; gain = 40)로 관찰되었다. 각기 다른 저해제의 농도에서 일어나는 저해반응의 초기속도를 프로트(plot)하여 저해능을 평가하였다. IC₅₀ 값은 하기 <수학적식 1>에 의해

계산되었다.

수학식 1

$$v_i = \frac{v_o}{\left(1 + \frac{[I]}{IC_{50}}\right)}$$

그 결과, 표 1에 나타난 바와 같이, 토멘틴 E가 5.0 ± 0.06 으로 가장 낮은 IC_{50} 값을 나타내었으며, 다른 화합물들도 유의적으로 SARS-CoV PLpro의 활성을 억제함을 확인하였다(표 1).

표 1

화합물	IC_{50} (μ M)	동적측량(K_i^b , μ M)
토멘틴 A	6.2 ± 0.04	혼합(4.8)
토멘틴 B	6.1 ± 0.02	혼합(3.5)
토멘틴 C	11.6 ± 0.13	혼합(5.0)
토멘틴 D	12.5 ± 0.22	혼합(13.0)
토멘틴 E	5.0 ± 0.06	혼합(3.7)

<실험예 2> SARS-CoV PLpro 저해 메커니즘의 분석

상기 <실험예 1>의 결과 본 발명의 화합물들이 SARS-CoV PLpro의 활성을 어떻게 저해시키는지 기작을 알아보기 위하여 Lineweaver-Burk 및 Dixon plot을 수행하였다.

구체적으로, 상기 <실험예 1>의 결과를 이용하여 다양한 농도의 기질(형광 펩티드) 및 다양한 농도의 저해제에 의해서 반응물에서 일어나는 반응을 형광의 발광 값으로 분석하였다. 데이터 분석은 30분간 일어나는 형광 값의 변화 기울기로 실시하였고, 각 구간에서 형광값 변화는 20초 마다 측정하여, Lineweaver-Burk 및 Dixon plot으로 평가하였다.

그 결과, 표 1 및 도 6에 나타난 바와 같이 저해제의 농도가 증가함에 따라 반응속도(V_{max})는 감소하고, 기질 농도(K_m)이 증가하는 것이 관찰되어 상기 저해 메커니즘은 혼합된(mixed) 형태로 확인되었다. K_i 값은 Dixon plot으로 측정되었다(표 1 및 도 6).

<제조예 1> 약학적 제제의 제조

<1-1> 산제의 제조

본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 2 g
 유당 1 g

상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

<1-2> 정제의 제조

본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 100 mg

[0149]	옥수수전분	100 mg
[0150]	유 당	100 mg
[0151]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0152]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.	
[0153]	<1-3> 캡슐제의 제조	
[0154]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	100 mg
[0155]	옥수수전분	100 mg
[0156]	유 당	100 mg
[0157]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0158]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0159]	<1-4> 환의 제조	
[0160]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	1 g
[0161]	유당	1.5 g
[0162]	글리세린	1 g
[0163]	자일리톨	0.5 g
[0164]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.	
[0165]	<1-5> 과립의 제조	
[0166]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	150 mg
[0167]	대두추출물	50 mg
[0168]	포도당	200 mg
[0169]	전분	600 mg
[0170]	상기의 성분을 혼합한 후, 30% 에탄올 100 mg을 첨가하여 섭씨 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.	
[0171]	<제조예 2> 건강식품의 제조	
[0172]	<2-1> 밀가루 식품의 제조	
[0173]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 0.5 ~ 5.0 중량부를 밀가루에 첨가하고, 이 혼합물을 이용하여 빵, 케이크, 쿠키, 크래커 및 면류를 제조하였다.	
[0174]	<2-2> 스프 및 육즙(gravies)의 제조	
[0175]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 0.1 ~ 5.0 중량부를 스프 및 육즙에 첨가하여 건강 증진용 육가공 제품, 면류의 수프 및 육즙을 제조하였다.	

[0176] <2-3> 그라운드 비프(ground beef)의 제조

[0177] 본 발명의 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 10 중량부를 그라운드 비프에 첨가하여 건강 증진용 그라운드 비프를 제조하였다.

[0178] <2-4> 유제품(dairy products)의 제조

[0179] 본 발명의 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 5~10 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0180] <2-5> 전식의 제조

[0181] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.

[0182] 감정콩, 감정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다.

[0183] 본 발명의 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 진공 농축기에서 감압농축하고, 분무, 열풍건조기로 건조하여 얻은 건조물을 분쇄기로 입도 60 메쉬로 분쇄하여 건조분말을 얻었다.

[0184] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.

[0185] 곡물류(현미 30 중량부, 율무 15 중량부, 보리 20 중량부),

[0186] 종실류(들깨 7 중량부, 감정콩 8 중량부, 감정깨 7 중량부),

[0187] 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(3 중량부),

[0188] 영지(0.5 중량부),

[0189] 지황(0.5 중량부)

[0190] <제조예 3> 음료의 제조

[0191] <3-1> 건강음료의 제조

[0192] 액상과당(0.5%), 올리고당(2%), 설탕(2%), 식염(0.5%), 물(75%)과 같은 부재료와 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염물 5 g을 균질하게 배합하여 순간 살균을 한 후 이를 유리병, 패트병 등 소포장 용기에 포장하여 제조하였다.

[0193] <3-2> 야채 주스의 제조

[0194] 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 5 g을 토마토 또는 당근 주스 1,000 ml에 가하여 야채 주스를 제조하였다.

[0195] <3-3> 과일 주스의 제조

[0196] 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 g을 사과 또는 포도 주스 1,000 ml에 가하여 과일 주스를 제조하였다.

[0197] <제조예 2> 연고제제의 제조

[0198] <2-1> 지용성(W/O 제형) 연고의 제조

[0199]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 0.01 ~ 10.0%	
[0200]	스테아릴 알콜	7.0%
[0201]	스테아린산	2.2%
[0202]	스쿠알렌	3.4%
[0203]	옥틸두오데칸올	5.0%
[0204]	올리브유	6.0%
[0205]	글리세린모노라우릴 지방산 에스테르	10.0%
[0206]	이소프로필 아디페이트	2.0%
[0207]	테고	0.3%
[0208]	카복시비닐폴리머	3.0%
[0209]	프로필렌 글리콜	5.0%
[0210]	코직산	0.05%
[0211]	알파-케토글루타민산	0.2%
[0212]	시스테인	0.2%
[0213]	파라벤류	0.3%
[0214]	멸균 정제수 또는 0.02 M 인산 또는 중용액	잔부
[0215]	연고조제 시 상기 조성 성분 중 카복시비닐폴리머 및 코직산을 제외한 나머지 성분을 60℃이상에서 유화시킨 다음 교반하면서 카복시비닐폴리머를 가하였다. 냉각 후 적당한 점도를 갖을 때 코직산 등 나머지 수상성분을 교반하면서 균질이 되도록 서서히 가한 다음 성숙을 위해 방치한 후 완제품으로 하였다.	
[0216]	<2-2> 친수성(W/O형) 연고의 제조	
[0217]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 0.01 ~ 10.0%	
[0218]	백색 바세린	25.0%
[0219]	스테아릴 알콜	20.0%
[0220]	프로필렌 글리콜	12.0%
[0221]	프로필렌미스테인산	0.1%
[0222]	소듐 글리세린 모노라우렐	0.2%
[0223]	폴리옥시에틸렌 경화피마자유	4.0%
[0224]	베타인 함유 양이온성 유화제	0.2%
[0225]	모노스테아린산 글리세린에스테르	0.1%
[0226]	파라옥시안식향산프로필	0.1%
[0227]	정제수	잔부
[0228]	상기 조성으로 실시예 <2-1>의 연고 제조방법으로 제조하여, 수중유형(O/W)연고제를 얻었다.	
[0229]	<2-3> 크림의 제조	
[0230]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 0.01 ~ 10.0%	

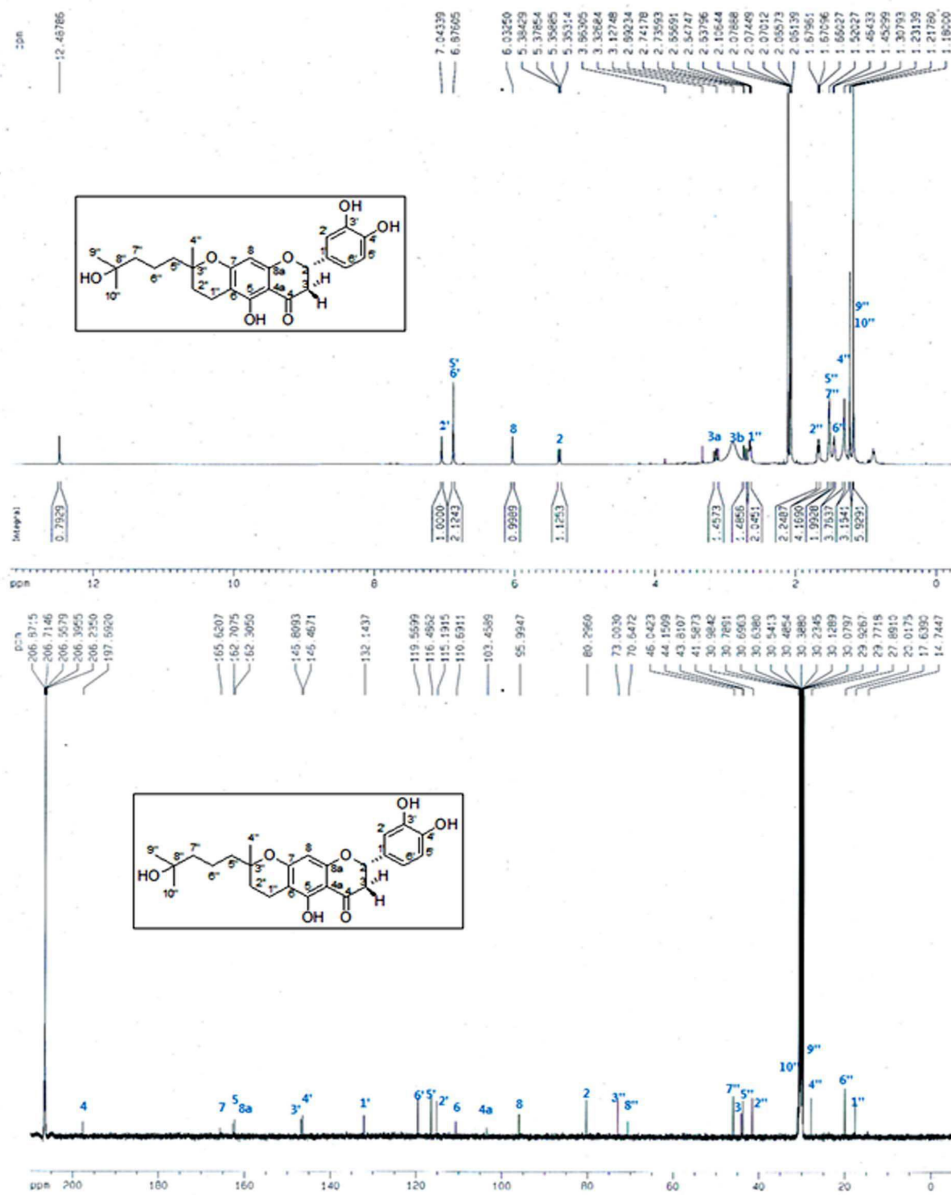
[0231]	유동과라핀	6.0%
[0232]	스쿠알란	4.0%
[0233]	소르비탄세스퀴올레이트	0.5%
[0234]	폴리솔베이트 60	1.5%
[0235]	밀랍	10.0%
[0236]	카프필릭/카프릭프리글리세라이드	5.0%
[0237]	부틸렌글리콜	6.0%
[0238]	프리에탄올아민	3.0%
[0239]	방부제	2.0%
[0240]	향료	미량
[0241]	정제수	잔부
[0242]	상기 조성으로 본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 크림을 통상의 방법에 따라 제조하였다.	
[0243]	<제조예 3> 화장품의 제조	
[0244]	<3-1> 크림의 제조	
[0245]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	0.1 중량부
[0246]	세토스테아릴알코올	2.8 중량부
[0247]	밀난	2.6 중량부
[0248]	스테아린산	1.4 중량부
[0249]	친유형모노스테아린산글리세린	2 중량부
[0250]	피이지-100 스테아레이트	1 중량부
[0251]	세스퀴올레인산소르비탈	1.4 중량부
[0252]	호호바오일	4 중량부
[0253]	스쿠알란	3.8 중량부
[0254]	폴리소르베이트 60	1.1 중량부
[0255]	마카다이어아오일	2 중량부
[0256]	초산토코페롤	0.2 중량부
[0257]	메칠폴리실록산	0.4 중량부
[0258]	에칠과라벤	0.1 중량부
[0259]	프로필과라벤	0.1 중량부
[0260]	Euxyl K-400	0.1 중량부
[0261]	1,3-부틸렌글리콜	7 중량부
[0262]	메칠과라벤	0.05 중량부
[0263]	글리세린	6 중량부
[0264]	d-판테놀	0.2 중량부

[0265]	트리에탄올아민	0.2 중량부
[0266]	pt 41891	0.2 중량부
[0267]	정제수	50.55 중량부
[0268]	<3-2> 로션의 제조	
[0269]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	0.1 중량부
[0270]	세토스테아릴알코올	1.6 중량부
[0271]	스테아린산	1.4 중량부
[0272]	친유형모노스테아린산글리세린	1.8 중량부
[0273]	피이지-100 스테아레이트	2.6 중량부
[0274]	세스퀴올레인산소르비탈	0.6 중량부
[0275]	스쿠알렌	4.8 중량부
[0276]	마카다이어아오일	2 중량부
[0277]	호호바오일	2 중량부
[0278]	초산토코페롤	0.4 중량부
[0279]	메칠폴리실록산	0.2 중량부
[0280]	에칠파라벤	0.1 중량부
[0281]	프로필파라벤	0.1 중량부
[0282]	1,3-부틸렌글리콜	4 중량부
[0283]	메칠파라벤	0.1 중량부
[0284]	산탄검	0.1 중량부
[0285]	글리세린	4 중량부
[0286]	d-판테놀	0.15 중량부
[0287]	알란토인	0.1 중량부
[0288]	카르보내(2% aq. Sol)	4 중량부
[0289]	트리에탄올아민	0.15 중량부
[0290]	에탄올	3 중량부
[0291]	pt 41891	0.1 중량부
[0292]	정제수	51.7 중량부
[0293]	<실시예 4> 의약외품의 제조	
[0294]	<4-1> 비누의 제조	
[0295]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	4.0 중량부
[0296]	비누베이스	94.25 중량부
[0297]	토코페롤 아세테이트	0.3 중량부
[0298]	글리세린	0.2 중량부

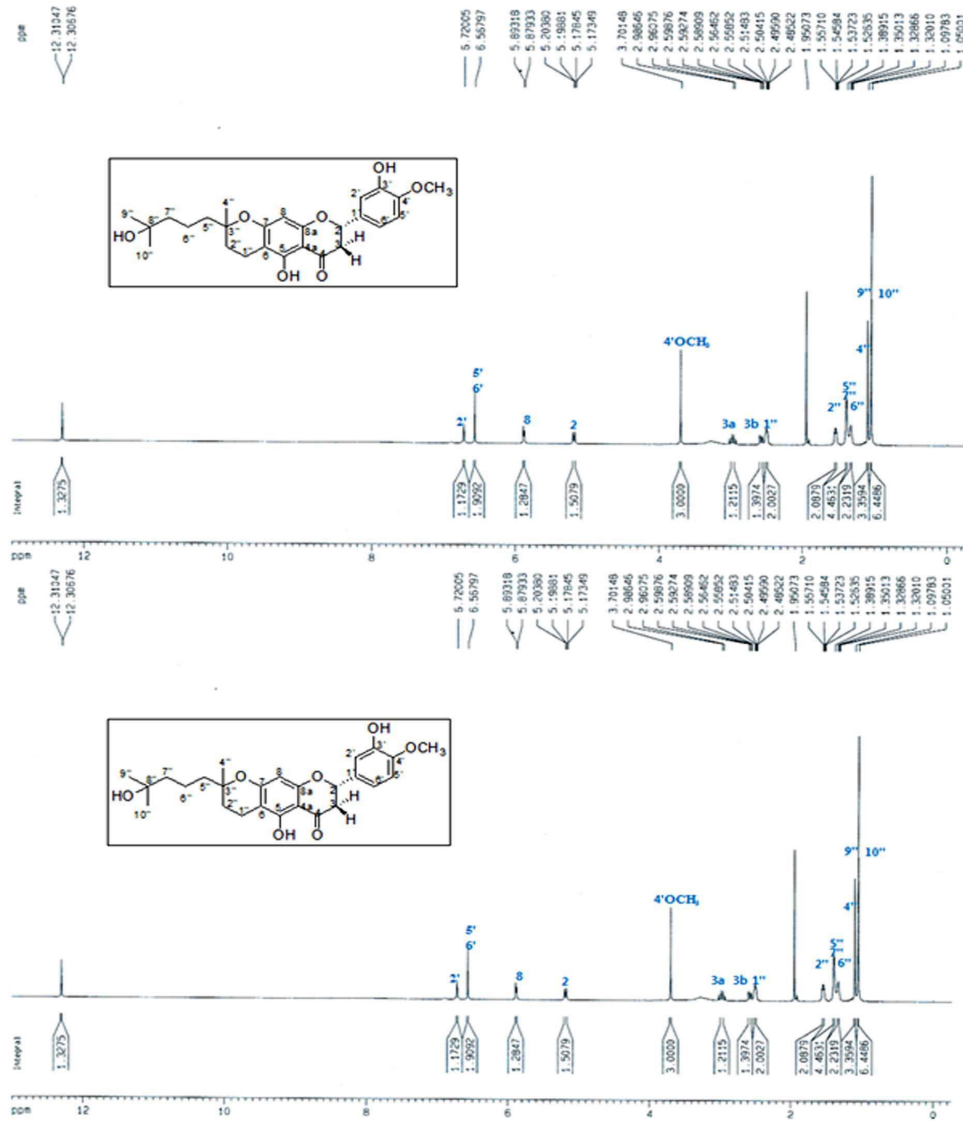
[0299]	PEG 4000(폴리에틸렌글리콜 4000)	0.8 중량부
[0300]	호호바유	0.3 중량부
[0301]	세탄올	0.15 중량부
[0302]	상기 성분들을 혼합기에서 잘 혼합한 후 비누제조 기계에서 압출하고 일정한 크기로 절단 및 성형하여 비누 조성물을 제조하였다. 상기 비누 베이스는 당 업계에서 통상적으로 사용되고 있는 천연 유지인 팜유(palm oil)의 나트륨염이 사용될 수 있다.	
[0303]	<4-2> 바디 클렌저의 제조	
[0304]	본 발명의 토멘틴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염	4.0 중량부
[0305]	암모늄 라우릴 설페이트	42 중량부
[0306]	코카미도프로필 베타인	12 중량부
[0307]	글리콜 디스테아레이트	0.5 중량부
[0308]	프로필렌 글리콜	1.0 중량부
[0309]	색소	적당량
[0310]	향료	적당량
[0311]	구연산	적당량
[0312]	드레인(50% 농축액)	1.0 중량부
[0313]	정제수를 가하여 100 중량부로 한다.	
[0314]	암모늄 라우릴 설페이트, 코카미도프로필 베타인, 글리콜 디스테아레이트 및 프로필렌 글리콜을 70℃까지 가열하고 가열된 정제수를 넣어 유화시키면서 상기 나머지 성분들을 첨가하고 실온으로 냉각하여 바디 클렌저를 제조하였다.	

도면

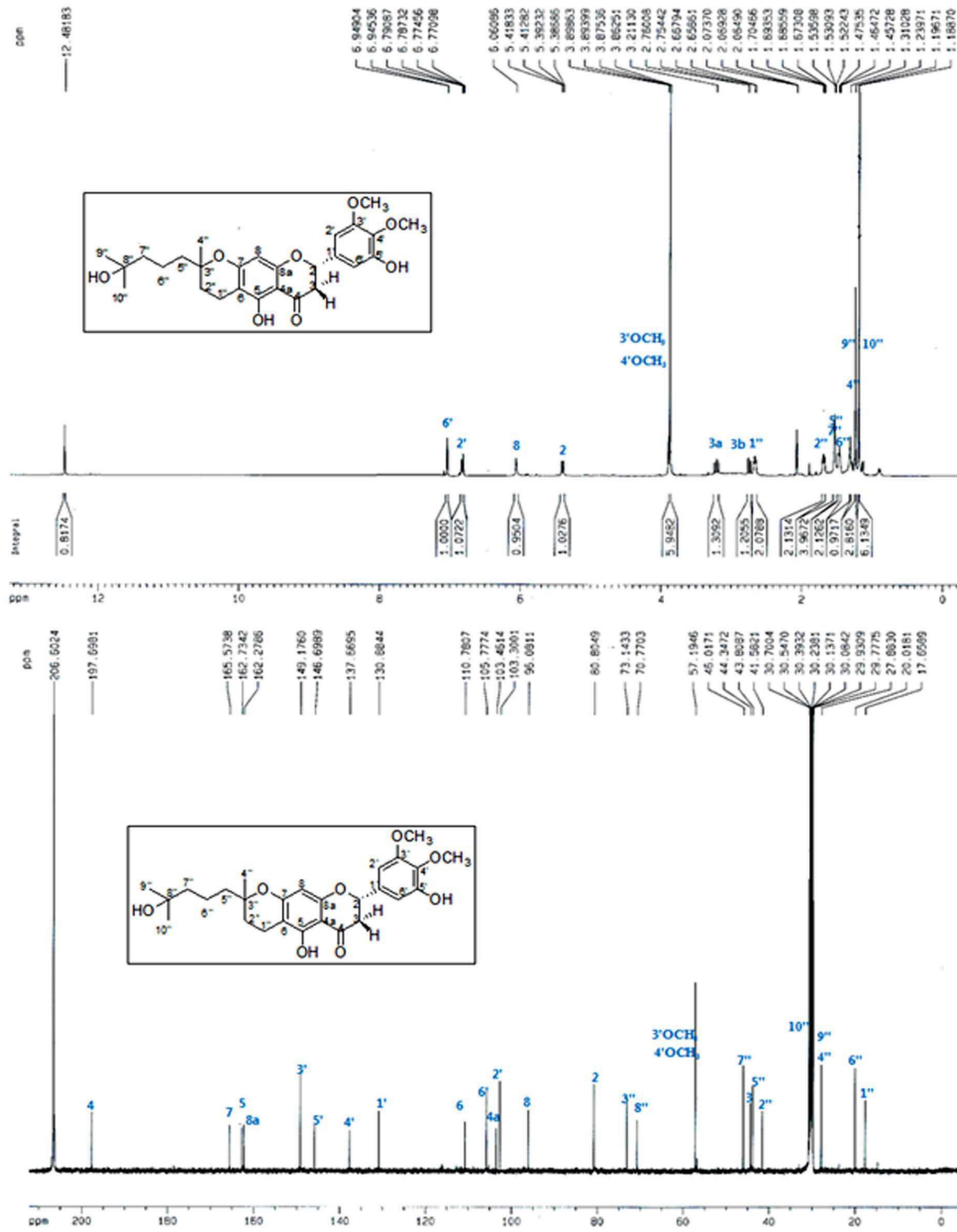
도면1



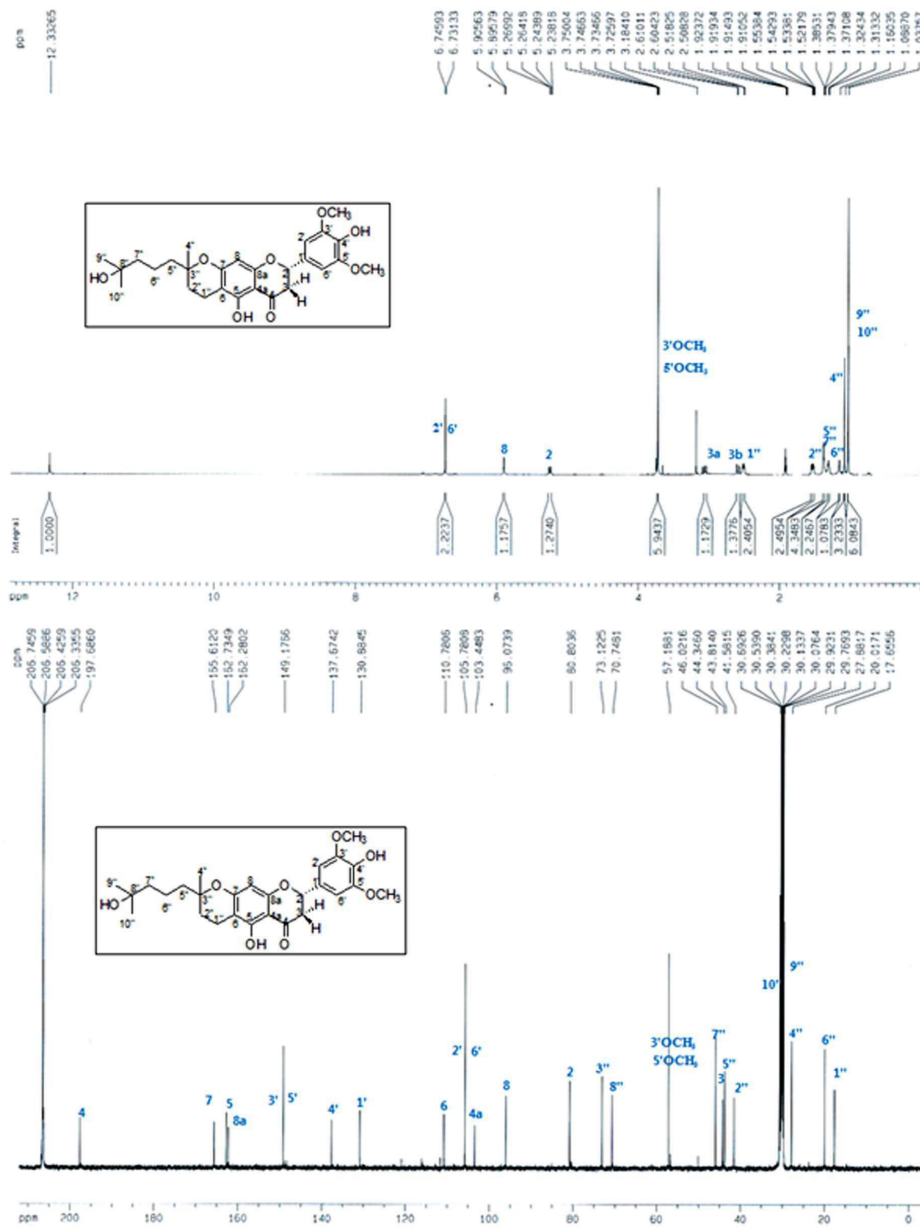
도면2



도면3



도면4



도면6

