

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 8월 19일 (19.08.2021) WIPO | PCT

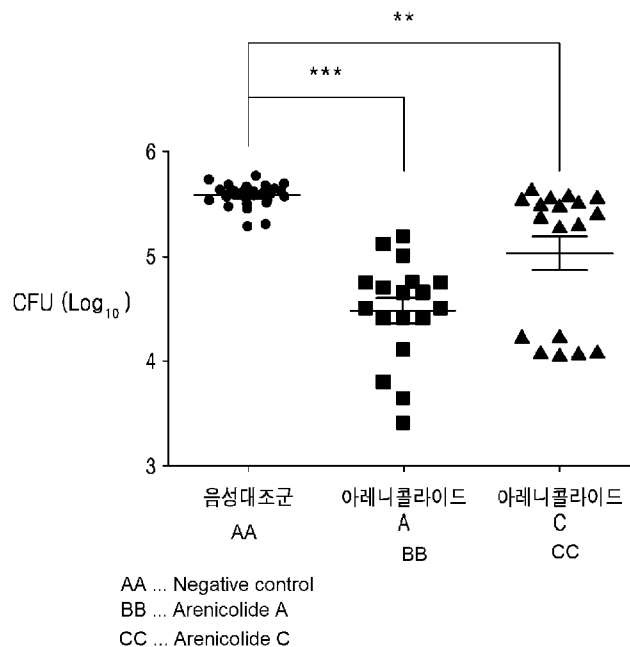


(10) 국제공개번호
WO 2021/162196 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/365 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A23L 33/10* (2016.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/013335
- (22) 국제출원일: 2020년 9월 29일 (29.09.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2020-0018558 2020년 2월 14일 (14.02.2020) KR
- (71) 출원인: 서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 경상국립대학교산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION GYEONGSANG NATIONAL UNIVERSITY) [KR/KR]; 52828 경상남도 진주시 진주대로 501, Gyeongsangnam-do (KR). 충남대학교산학협력단 (THE INDUSTRY & ACADEMIC COOPERATION IN CHUNGNAM NATIONAL UNIVERSITY (IAC)) [KR/KR]; 34134 대전시 유성구 대학로 99, Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 오동찬 (OH, Dong Chan); 06337 서울시 강남구 개포로110길 15, 112동 703호, Seoul (KR). 황성훈 (HWANG, Sung Hoon); 08826 서울시 관악구 관악로 1, 서울대학교 기숙사 903동 707호, Seoul (KR). 신중현 (SHIN, Jong Heon); 06676 서울시 서초구 방배천로18길 11, 103동 407호, Seoul (KR). 조은경 (JO, Eun Kyeong); 34963 대전시 중구 계백로1716번길 87, 301동 2302호, Daejeon (KR). 장지찬 (JANG, Ji Chan); 06587 서울시 서초구 방배로32길 90, 101동 201호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13, 대림아크로텔 12층, 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, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING MACROLIDE COMPOUND, PRODUCTION METHOD THEREFOR, AND METHOD USING SAME

(54) 발명의 명칭: 매크로라이드 화합물을 포함한 약학적 조성물, 이의 생산 방법, 및 이를 이용한 방법



(57) Abstract: According to a pharmaceutical composition or health functional food containing a macrolide compound, a production method, and a method using same, use can be made thereof in preventing or treating infections of Mycobacterium spp., such as tuberculosis, Hansen's disease, and nontuberculous mycobacterial infection or symptoms associated therewith.

(57) 요약서: 매크로라이드 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품, 생산 방법, 및 이를 이용한 방법에 의하면, 결핵, 한센병, 및 비결핵성 마이코박테리아 감염증과 같은 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상을 예방 또는 치료하는데 이용될 수 있다.

[다음 쪽 계속]



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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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))
- 명세서와 별도로 규칙 13의2에 의하여 제출한 기탁된 생물학적 물질에 관한 표시와 함께 (규칙 13의2.4(d)(i) 및 48.2(a)(viii))

명세서

발명의 명칭: 매크로라이드 화합물을 포함한 약학적 조성물, 이의 생산 방법, 및 이를 이용한 방법

기술분야

- [1] 매크로라이드 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 이의 생산 방법, 및 이를 이용한 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 미생물로부터 유래한 생리 활성 물질은 대체로 항박테리아, 항진균, 및 항암제의 원천이었으며 이를 비롯한 다양한 질병 치료를 위한 신약으로 개발되거나 신약 개발의 바탕(template)이 되어 왔다. 그러나, 미생물 유래 화합물 중 상당수는 아직 생리활성이 밝혀지지 않았다. 예를 들어, 아레니콜라이드 A 내지 C는 해양 방선균으로부터 분리되었으나, 생리활성은 아직 밝혀져 있지 않다(Journal of Organic Chemistry, 2007, vol. 72, no. 14, pp.5025-5034).
- [3] 결핵(tuberculosis)은 석기 시대인 기원전 7천년 경에도 그 흔적이 발견될 정도로 오랫동안 존재해 온 감염 질환이다. 오래된 질병임에도 불구하고, 전 세계적으로 아직까지도 젊은 연령층의 사망 원인 중 상당수를 차지하고 있다. 결핵을 일으키는 결핵균(Mycobacterium tuberculosis)은 1882년 독일의 세균학자인 로버트 코흐(Robert Koch)에 의해 알려지게 되었다. 결핵균에 감염된다고 해서 모두 결핵이 발병하는 것은 아니며, 체내에 감염되어 있다가 면역력이 낮아졌을 때 발병하게 된다. 결핵균은 일반적인 감염성 세균에 비하여 그 증식 속도가 느리지만, 대식세포 내에서도 생존하면서 돌연변이를 일으켜 다양한 약물에 내성을 나타내는 것이 특징이다. 따라서, 결핵 치료 방법으로, 일반적인 단일 약물 처방으로는 치료 효과를 보기 힘들고, 다양한 약제를 혼용하는 요법으로 장기간 치료 치료하는 것이 권장되고 있다.
- [4] 항-결핵제로 이소니아지드, 리팜피신, 에탐부톨, 피라진아미드, 스트렙토마이신, 카나마이신 등 다양한 화합물이 사용되고 있다. 그러나, 이소니아지드는 말초신경염을 야기할 수 있고, 리팜피신은 혈소판 감소, 스트렙토마이신은 평형장애나 난청, 또는 말초신경장애를 유발하고, 에탐부톨은 시력장애의 원인이 될 수 있고, 피라지나마이드는 고뇨산 혈증의 원인이 되기도 한다. 이처럼 항-결핵균 치료제의 종류가 다양하지 않고 각각의 약제들이 지니고 있는 다양한 부작용 증상 때문에 처방 횟수나 용량이 제한적이라는 문제가 있다. 이외에도 항결핵 활성을 갖는 화합물이 개발되고 있다(한국 특허 공개 10-2015-0144812 (2015.12.28)).
- [5] 따라서, 항결핵 활성을 갖고 부작용이 적은 새로운 항결핵제를 선별할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

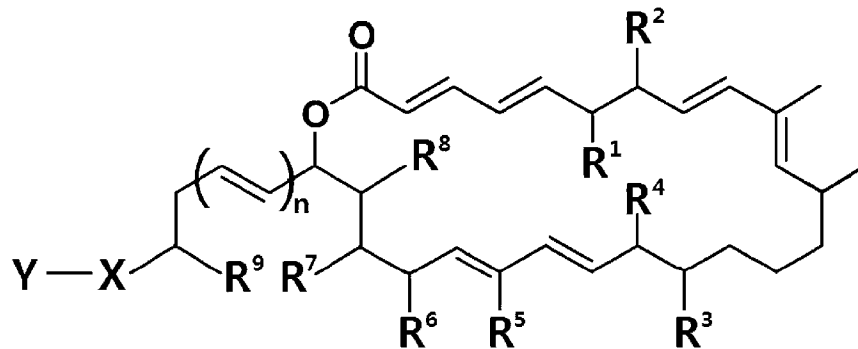
- [6] 매크로라이드 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [7] 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 생산하는 균주 및 이를 포함한 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [8] 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [9] 상기 약학적 조성물을 이용하여 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

과제 해결 수단

- [10] 일 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 마이코박테리움 속(*Mycobacterium* sp.) 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[11] [화학식 1]

[12]



- [13] 상기 화학식 1에서, R¹은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₂₀의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₂₀의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₂ 내지 C₂₀의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₂ 내지 C₂₀의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R¹은 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₂₀의 알콕시기일 수 있다. R¹은 C₁ 내지 C₂₀, C₁ 내지 C₁₅, C₁ 내지 C₁₀, C₁ 내지 C₅, C₁ 내지 C₂의 알콕시기일 수 있다. R¹은 예를 들어 메톡시이다.
- [14] 상기 화학식 1에서, R²는 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₂₀의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₂₀의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₂ 내지 C₂₀의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₂ 내지 C₂₀의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R²는 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C₁ 내지 C₂₀의 알콕시기일 수 있다. R²는 예를 들어 히드록시기이다.

- [15] 상기 화학식 1에서, R^3 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R^3 은 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기일 수 있다. R^3 은 C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{15} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_5 , C_1 내지 C_2 의 알콕시기일 수 있다. R^3 은 예를 들어 메톡시이다.
- [16] 상기 화학식 1에서, R^4 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R^4 은 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기일 수 있다. R^4 은 예를 들어 히드록시기이다.
- [17] 상기 화학식 1에서, R^5 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 시아노기, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-OCO(OR_a)$, $-C=N(R_a)$, $-SR_a$, $-S(=O)R_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-PR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, C_2 내지 C_{20} 의 알킬렌 옥시드기, 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_{30} 의 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 아릴기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 헤테로아릴기, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 R_a 는 치환기를 의미하고, 수소, C_1 내지 C_{10} 의 알킬기, 또는 C_6 내지 C_{20} 의 아릴기일 수 있다. 상기 R^5 은 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기일 수 있다. 상기 R^5 은 예를 들어 메틸기이다.
- [18] 상기 화학식 1에서, R^6 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 시아노기, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-OCO(OR_a)$, $-C=N(R_a)$, $-SR_a$, $-S(=O)R_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-PR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, C_2 내지 C_{20} 의 알킬렌 옥시드기, 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_{30} 의 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 아릴기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 헤테로아릴기, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 R_a 는 치환기를 의미하고, 수소, C_1 내지 C_{10} 의 알킬기, 또는 C_6 내지 C_{20} 의 아릴기일 수 있다. 상기 R^6 은 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기일 수 있다. 상기 R^6 은 예를 들어 메틸기이다.
- [19] 상기 화학식 1에서, R^7 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R^7 은 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기일 수 있다. R^7 은

- 예를 들어 히드록시기이다.
- [20] 상기 화학식 1에서, R^8 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R^8 은 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기일 수 있다. R^8 은 C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{15} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_5 , C_1 내지 C_2 의 알콕시기일 수 있다. R^8 은 예를 들어 메톡시이다.
- [21] 상기 화학식 1에서, R^9 은 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것일 수 있다. R^9 은 히드록시기 또는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기일 수 있다. R^9 은 예를 들어 히드록시기이다.
- [22] 상기 화학식 1에서, R^1 , R^3 , 및 R^8 중 하나 이상은 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{10} 의 알콕시기일 수 있다. R^1 , R^3 , 및 R^8 중 하나, 둘, 또는 전부는 예를 들어 메톡시기이다.
- [23] 상기 화학식 1에서, R^2 , R^4 , R^7 및 R^9 중 하나 이상은 히드록시기일 수 있다. R^2 , R^4 , R^7 및 R^9 중 하나, 둘, 셋, 또는 전부는 예를 들어 히드록시기이다.
- [24] 상기 화학식 1에서, R^5 및 R^6 중 하나 또는 둘다 메틸기일 수 있다.
- [25] 상기 화학식 1에서, 괄호로 표시된 구조는 알킬기와 알케닐기가 교대로 1회 이상 반복하는 것을 나타낸다. 상기 n 은 알킬기와 알케닐기가 교대로 반복되는 횟수를 나타낸다. 상기 n 은 1 내지 20의 정수일 수 있다. 예를 들어, 상기 n 은 1이다.
- [26] 상기 화학식 1에서, X 는 1개 이상의 산소 원자를 함유한 치환 또는 비치환된 3원(membered) 내지 10원의 헤테로시클릭고리기일 수 있다. 상기 헤테로시클릭고리기는 히드록시, C_1 내지 C_{10} 의 알킬기, C_1 내지 C_{10} 의 알콕시기, 또는 이들의 조합으로 치환될 수 있다. 상기 헤테로시클릭고리기는 에틸렌 옥사이드(ethylene oxide)기 또는 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran)일 수 있다.
- [27] 상기 화학식 1에서, Y 는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{30} 의 알킬기일 수 있다. 상기 알킬기는 하나 이상의 히드록시기 또는 C_1 내지 C_{10} 의 알콕시기로 치환될 수 있다.
- [28] 용어 "히드록시(hydroxy)"는 -OH 기능기(수산기)를 말한다.
- [29] 용어 "아미노(amino)"는 한개의 질소 원자와 두개의 수소 원자로 이루어진 아민(-NH₂)기를 말한다.
- [30] 용어 "할로젠(halogen)" 원자는 불소, 브롬, 염소, 요오드 등을 포함한다.
- [31] 용어 "케톤(ketone)"은 카보닐기 하나가 탄화수소기 둘과 결합한 기능기를 말한다.

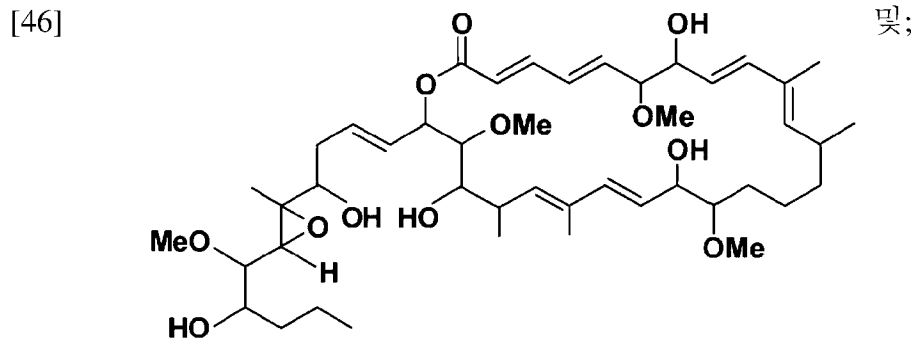
- [32] 용어 "시아노(cyano)"는 탄소 원자와 질소 원자 사이에 삼중결합으로 이루어진 기능기를 말한다.
- [33] 상기 "치환 또는 비치환된"에서의 용어 "치환"은 유기 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자를 다른 원자단으로 치환하여 유도체를 형성한 경우 수소 원자 대신에 도입되는 것을 말하고, 치환기는 도입된 원자단을 말한다. 상기 치환기는 할로젠 원자, 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 아미디노기, 아세트아미노기, 히드라진, 히드라존, 카르복실기, 술폰닐기, 술포모일(sulfamoyl)기, 술폰산기, 인산, C₁ 내지 C₅의 알킬기, C₁ 내지 C₅의 알콕시기, C₂ 내지 C₅의 알케닐기, C₂ 내지 C₅의 알키닐기, C₃ 내지 C₁₀의 시클로알킬기, C₆ 내지 C₁₀의 아릴기, C₆ 내지 C₁₀의 헤테로아릴기, C₆ 내지 C₂₀의 아릴알킬기, C₆ 내지 C₂₀의 헤테로아릴알킬기, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [34] 용어 "알킬(alkyl)"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는, 직쇄 또는 선형) 탄화수소를 말한다. 상기 알킬은 C₁ 내지 C₂₀, C₁ 내지 C₁₅, C₁ 내지 C₁₀, 또는 C₁ 내지 C₅인 알킬기일 수 있다. 상기 알킬은 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차 부틸(sec-butyl), n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, iso-아밀, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, 또는 n-헵틸이다.
- [35] 용어 "알콕시(alkoxy)"는 산소 원자에 단일 결합된 알킬을 말한다. 상기 알콕시는 예를 들어 메톡시, 에톡시, 또는 부톡시이다.
- [36] 용어 "알케닐(alkenyl)"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 탄화수소를 말한다. 상기 C₂ 내지 C₂₀의 알케닐기는 C₂ 내지 C₁₅, C₂ 내지 C₁₀, 또는 C₂ 내지 C₅인 알케닐기일 수 있다. 상기 알케닐기는 예를 들어, 비닐, 알릴, 부테닐, 이소프로페닐, 또는 이소부테닐이다.
- [37] 용어 "알키닐(alkynyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 탄화수소를 말한다. 상기 C₂ 내지 C₂₀의 알키닐기는 C₂ 내지 C₁₅, C₂ 내지 C₁₀, 또는 C₂ 내지 C₅인 알키닐기일 수 있다. 상기 알키닐은 예를 들어, 에티닐, 부티닐, 이소부티닐, 또는 이소프로피닐이다.
- [38] 용어 "알킬렌 옥시드(alkylene oxide)"는 하나의 산소 원자와 2 이상의 탄소원자로 이루어진 고리기를 말한다.
- [39] 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"는 포화 또는 부분적으로 불포화된 비방향족(non-aromatic) 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소기를 말한다.
- [40] 용어 "아릴(aryl)"은 단독 또는 조합하여 사용되어, 하나 이상의 고리를 포함하는 방향족 시스템을 말하고, 방향족 고리가 하나 이상의 탄소 고리에 융합된 그룹도 포함한다. 상기 C₆ 내지 C₃₀의 아릴기는 C₆ 내지 C₁₅, 또는 C₆ 내지 C₁₀인 아릴기일 수 있다. 상기 아릴은 예를 들어, 페닐, 나프틸, 또는 테트라히드로나프틸이다.
- [41] 용어 "아릴옥시(aryloxy)"는 산소 원자에 단일 결합된 아릴기를 말한다.
- [42] 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 N, O, P 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된

하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리원자가 탄소인 모노시클릭(monocyclic) 또는 바이시클릭(bicyclic) 유기 화합물을 말한다. 상기 헤테로아릴기는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 5 내지 10 고리 멤버(ring member)를 포함할 수 있다. 상기 S 또는 N은 산화되어 여러 산화 상태를 가질 수 있다.

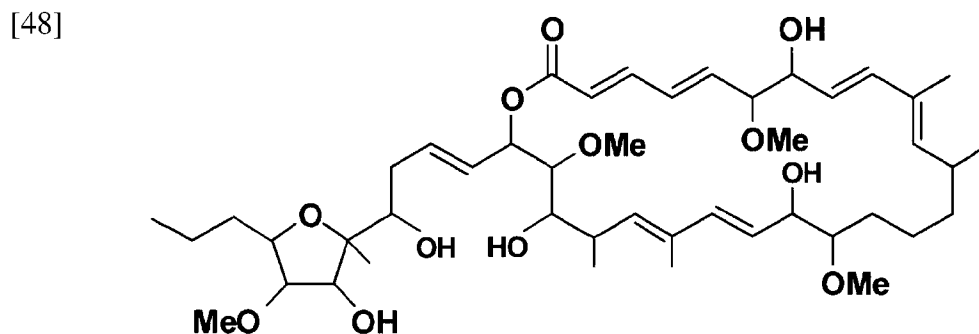
- [43] 용어 "헤테로시클릭고리(heterocyclic)" 또는 "헤테로고리" 기는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 고리식 탄화수소를 말한다. 헤테로시클릭고리기는 3 내지 30개, 3 내지 20개, 3 내지 10개, 3개 내지 6개, 또는 3개 내지 5개의 원자(member)를 함유할 수 있다. 헤테로시클릭고리기는 고리에 탄소 원자 외에 하나 이상의 다른 헤테로원자를 함유할 수 있다. 상기 헤테로원자는 황, 질소, 산소 및 붕소로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상일 수 있다. 상기 헤테로시클릭고리기는 예를 들어 에틸렌 옥시드기 또는 테트라히드로퓨란기이다.

- [44] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시될 수 있다:

- [45] [화학식 2]



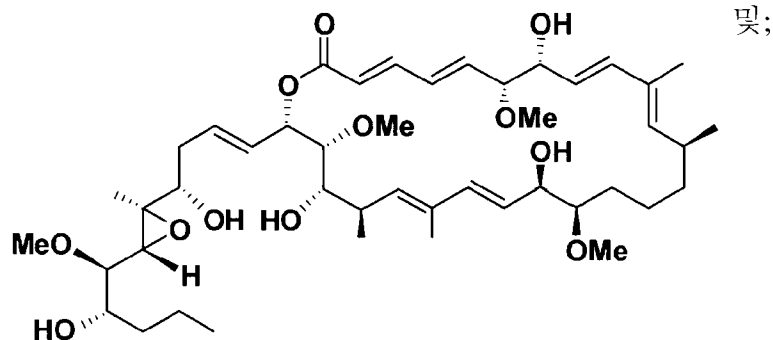
- [47] [화학식 3]



- [49] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 화학식 4 또는 화학식 5로 표시될 수 있다:

- [50] [화학식 4]

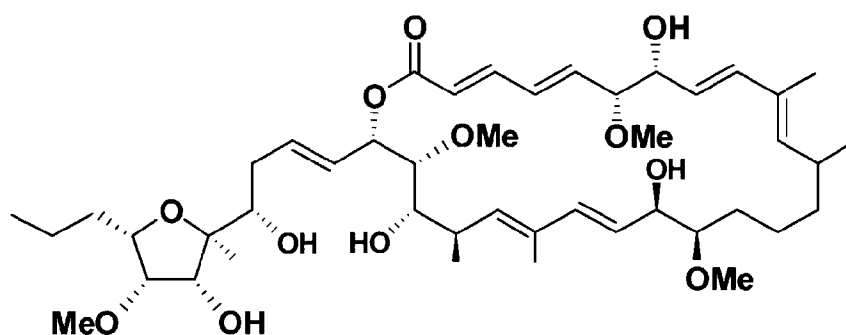
[51]



[52]

[화학식 5]

[53]



[54]

용어 "입체이성질체"의 "이성질체(isomer)"는 분자식은 같지만 분자 내에 있는 구성 원자의 연결 방식이나 공간 배열이 동일하지 않은 화합물을 말한다. 이성질체는 예를 들면, 구조 이성질체(structural isomers), 및 입체이성질체(stereoisomer)를 포함한다. 상기 입체이성질체는 부분입체 이성질체(diastereomer) 또는 거울상 이성질체(enantiomer)일 수 있다. 거울상이성질체는 왼손과 오른손의 관계처럼 그 거울상과 겹쳐지지 않는 이성질체를 말하고, 광학 이성질체(optical isomer)라고도 한다. 거울상 이성질체는 키랄 중심 탄소에 4개 이상의 치환기가 서로 다른 경우 R(Rectus: 시계방향) 및 S(Sinister: 반시계 방향)로 구분한다. 부분입체이성질체는 거울상 관계가 아닌 입체 이성질체를 말하고, 원자의 공간 배열이 달라 생기 시스(cis)-트랜스(trans) 이성질체로 나뉠 수 있다.

[55]

용어 "용매화물(solvate)"는 유기 또는 무기 용매에 용매화된 화합물을 말한다. 상기 용매화물은 예를 들어 수화물이다.

[56]

용어 "염(salt)"은 화합물의 무기 및 유기산 부가염을 말한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 염일 수 있다. 상기 무기산염은 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염, 또는 이황산염일 수 있다. 상기 유기산염은 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 젖산염, 옥살산염, 주석산염, 말산염, 말레인산염, 구연산염, 푸마르산염, 배실산염, 캄실산염, 에디실염, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 글루콘산염, 메탄술포산염, 글리콜산염, 숙신산염, 4-톨루엔술포산염, 갈락투론산염, 엠본산염, 글루탐산염, 에탄술포산염, 벤젠술포산염, p-톨루엔술포산염, 또는

아스파르트산염일 수 있다. 상기 금속염은 칼슘염, 나트륨염, 마그네슘염, 스트론튬염, 또는 칼륨염일 수 있다.

- [57] 상기 마이코박테리움 속 세균 감염증은 결핵, 한센병, 및 비결핵성 마이코박테리아(Nontuberculous mycobacteria: NTM) 감염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 상기 결핵은 다제 내성(multi drug resistance: MDR) 또는 광범위 약제 내성(Extensive drug resistance: XDR) 결핵일 수 있다. 상기 다제 내성 결핵은 이소니아지드(isoniazid)와 리팜피신(rifampicin)을 인체에 투여해도 결핵균이 사멸하지 않는 결핵일 수 있다. 광범위 약제 내성 결핵은 이소니아지드와 리팜피신 뿐만 아니라 퀴놀론 계통과 주사제에 동시에 내성을 가지는 결핵일 수 있다.
- [58] 상기 마이코박테리움 속 세균 감염증과 연관된 증상은 기침, 가슴 통증, 발열, 오한, 식욕감소, 체중감소, 염증, 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들어, 마이코박테리움 속 세균 감염증과 연관된 증상은 마이코박테리움 속 세균에 의해 유도된 염증일 수 있다.
- [59] 상기 마이코박테리움 속 세균은 방선균류(Actinobacteria)의 코리네박테리움(Corynebacterineae)에 속하는 세균이다. 마이코박테리움 속 세균은 항산성(acid-fast)을 가질 수 있다. 상기 마이코박테리움 속 세균은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 비정형 결핵균(nontuberculous mycobacteria), 또는 BCG(*Bacillus Calmette-Guerin*) 균주일 수 있다. 상기 마이코박테리움 속 세균은 예를 들어 상기 마이코박테리움 속 세균은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*), 마이코박테리움 앱세서스(*Mycobacterium abscessus*), 마이코박테리움 아프리카눔(*Mycobacterium africanum*), 마이코박테리움 마이크로티(*Mycobacterium microti*), 마이코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 카네티(*Mycobacterium canetti*), 마이코박테리움 애븀(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 및 마이코박테리움(*Mycobacterium marinum*)이다.
- [60] 용어 "예방"은 조성물의 투여에 의해 질병을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 말한다. 용어 "치료"는 조성물의 투여에 의해 질병의 증세가 호전되거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 말한다.
- [61] 상기 조성물은 항생제를 더 포함할 수 있다. 상기 항생제는 항-결핵제(antituberculous drug)일 수 있다. 상기 항-결핵제는 예를 들어 에탐부톨(ethambutol), 이소니아지드(isoniazid), 리팜피신(rifampicin), SQ-109, 피라진아미드(pyrazinamide), 스트렙토마이신(streptomycin), 카나마이신(kanamycin), 카프레오마이신(capreomycin), 에티오나미드(ethionamide), 프로티온아미드(prothionamide), 엔비오마이신(enviomycin), 파라-아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 시클로세린(cycloserine), 아미카신(amikacin), 레보플록사신(levofloxacin),

목시플록사신(moxifloxacin), 가티플록사신(Gatifloxacin), 오픈록사신(ofloxacin), 테리지돈(terizidone), 티온아미드(thionamide), 에티온아미드(Ethionamide), 프로티온아미드(protionamide), 클로파지민(clofazimine), 리네졸리드(linezolid), 아목실린(amoxicillin), 클라불라네이트(clavulanate), 티오아세트아존(thioacetazone), 이미페넴(imipenem), 실라스타틴(cilastatin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 베다퀼린(bedaquiline), 델라마니드(delamanid), 리미페넴(lmipenem), 실라스타틴(cilastatin), 메로페넴(Meropenem), 또는 이들의 조합이다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염과 상기 항생제는 동시 또는 순차 투여를 위한 단일 또는 개별 조성물일 수 있다.

- [62] 상기 약학적 조성물은 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 담체, 부형제 및 희석제는 예를 들면, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 또는 광물유를 포함할 수 있다.
- [63] 상기 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [64] 상기 약학적 조성물에 있어서, 경구 투여를 위한 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 또는 캡슐제일 수 있다. 상기 고형 제제는 부형제를 더 포함할 수 있다. 부형제는 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 또는 젤라틴일 수 있다. 또한, 상기 고형 제제는 마그네슘 스테아레이트, 또는 탈크와 같은 윤활제를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 있어서, 경구를 위한 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 또는 시럽제일 수 있다. 상기 액상 제제는 물, 또는 리퀴드 파라핀을 포함할 수 있다. 상기 액상 제제는 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 또는 보존제를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 있어서, 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 또는 및 좌제일 수 있다. 비수성용제 또는 현탁제는 식물성 기름 또는 에스테르를 포함할 수 있다. 식물성 기름은 예를 들면, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 또는 올리브 오일일 수 있다. 에스테르는 예를 들면 에틸올레이트일 수 있다. 좌제의 기제는 위텝솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 또는 글리세로젤라틴일 수 있다.
- [65] 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될

수 있다. 그러나, 상기 화합물, 이의 이성질체, 유도체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 약 0.0001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 양을 1일 1회 내지 24회, 2일 내지 1주에 1 내지 7회, 또는 1개월 내지 12개월에 1 내지 24회로 나누어 투여할 수 있다. 상기 약학적 조성물에서 화합물, 이의 이성질체, 유도체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 전체 조성물 총 중량에 대하여 약 0.0001 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%로 포함될 수 있다.

- [66] 투여 방법은 경구, 또는 비경구 투여일 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 경구, 경피, 피하, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 국소, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal), 또는 피내 경로일 수 있다. 상기 조성물은 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [67]
- [68] 다른 양상은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 생산하는 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주(수탁번호: KCTC14124BP)를 제공한다.
- [69] 상기 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같다.
- [70] 상기 균주는 그의 변이체를 포함한다. 변이체는 예를 들면, 자연 돌연변이 또는 인위적 돌연변이에 의해 생긴 변이체일 수 있다. 인위적 돌연변이는 자외선 등 물리적 돌연변이원, 또는 염기 화합물 등 화학적 돌연변이원에 의해 발생할 수 있다.
- [71] 상기 균주는 균주의 포자, 균체, 또는 이것의 배양물을 포함한다.
- [72]
- [73] 다른 양상은 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주(수탁번호: KCTC14124BP)를 배양하는 단계; 및 상기 균주의 배양물로부터 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 분리하는 단계를 포함하는, 일 양상에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [74] 상기 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 조성물, 및 마이크로모노스포라 속 GR10 균주는 전술한 바와 같다.
- [75] 상기 방법은 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주(수탁번호: KCTC14124BP)를 배양하는 단계를 포함한다. 배양하는 단계는 액체 배지 또는 고체 배지에서 균주를 배양하는 것일 수 있다. 배지는 탄소원으로서 예를 들면, 포도당, 물엿, 덱스트린, 전분, 당밀, 동물유, 또는 식물유를 포함할 수 있다. 배지는 질소원으로서 예를 들면, 밀기울, 대두박, 소맥, 맥아, 면실박, 어박, 콘스톱리커, 육즙, 효모 추출물, 황산암모늄, 질산소다, 또는 요소를 포함할 수

있다.

- [76] 배양은 호기성 조건에서 진탕 또는 정치하면서 배양하는 것일 수 있다. 배양 온도는 예를 들어 약 20°C 내지 약 40°C, 약 25°C 내지 약 37°C, 약 28°C 내지 약 35°C, 또는 약 30°C일 수 있다. 배양 시간은 예를 들어 약 1일 내지 약 4개월, 약 1일 내지 약 2개월, 약 1일 내지 약 6주, 약 1일 내지 약 1개월, 약 1일 내지 약 2주, 또는 약 1일 내지 약 1주일 수 있다.
- [77] 상기 방법은 배양물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 분리하는 단계를 포함한다.
- [78] 분리하는 단계는 배양액을 농축, 원심분리, 여과, 또는 크로마토그래피를 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 크로마토그래피는 예를 들면, 정지상의 형태에 따라 컬럼 크로마토그래피, 평판 크로마토그래피(planar chromatography), 종이 크로마토그래피 또는 얇은 막 크로마토그래피일 수 있다. 크로마토그래피는 예를 들면, 이동상의 물리적 특성에 따라, 가스 크로마토그래피, 액체 크로마토그래피, 또는 친화 크로마토그래피일 수 있다. 액체 크로마토그래피는 예를 들면 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)일 수 있다. 크로마토그래피는 예를 들면, 분리 방법에 따라, 이온 교환 크로마토그래피, 크기-배제 크로마토그래피일 수 있다. 크로마토그래피는 예를 들면, 정상 크로마토그래피 또는 역상 크로마토그래피일 수 있다.
- [79]
- [80] 다른 양상은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 염을 포함하는 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [81] 상기 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 염, 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상, 및 예방은 전술한 바와 같다.
- [82] 용어 "개선"은 질환의 증세가 호전되도록 하거나 이롭게 되도록 하는 모든 행위를 포함한다.
- [83] 상기 건강기능식품은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 염을 캡슐화, 분말화, 또는 현탁액 등으로 제제화하여 기능성 식품으로 이용하거나 각종 식품에 첨가할 수 있다. 상기 식품은 예를 들어, 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올음료, 비타민 복합제, 기능성 식품 및 건강 식품이다.
- [84]
- [85] 다른 양상은 일 양상에 따른 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [86] 상기 약학적 조성물, 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상, 예방, 및 치료는 전술한 바와 같다.

- [87] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 인간, 마우스, 래트, 소, 말, 돼지, 개, 원숭이, 양, 염소 또는 고양이일 수 있다. 상기 개체는 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상을 앓고 있거나, 앓을 가능성이 큰 개체일 수 있다.
- [88] 상기 방법은 상기 개체에 항생제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 항생제는 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염과 동시, 개별, 또는 순차로 상기 개체에 투여될 수 있다.
- [89] 투여 방법은 경구, 또는 비경구 투여일 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 경구, 경피, 피하, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 국소, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal), 또는 피내 경로일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [90] 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 상기 투여량은 예를 들어, 성인 기준으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 범위 내 일 수 있다. 상기 투여는 1일 1회, 1일 다회, 1주일에 다회, 1주일에 1회, 2주일에 1회, 3주일에 1회, 또는 4주일에 1회 내지 1년에 1회 투여될 수 있다.

발명의 효과

- [91] 매크로라이드 화합물인 아레니콜라이드를 포함하는 약학적 조성물 또는 건강기능식품, 생산 방법, 및 이를 이용한 방법에 의하면, 결핵, 한센병, 및 비결핵성 마이코박테리아 감염증과 같은 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상을 예방 또는 치료하는데 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [92] 도 1은 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주를 배양한 배지의 사진이다.
- [93] 도 2a는 아레니콜라이드 A의 결핵균 제거 활성을 확인하기 위한 방법의 모식도이고, 도 2b는 아레니콜라이드 A 투여시 폐 조직 내 결핵균의 생균수를 나타낸 그래프이고(CFU: colony forming unit), 도 2c는 아레니콜라이드 A의 결핵균주에 대한 용량 반응 곡선이다(RFU: relative fluorescence unit).
- [94] 도 3은 아레니콜라이드 A 또는 아레니콜라이드 C 투여시 폐 조직 내 BCG 균주의 생균수를 나타낸 그래프이다(CFU: colony forming unit).
- [95] 도 4는 아레니콜라이드 A 투여시 폐 조직 내 *M. abscessus* 균주의 생균수를 나타낸 그래프이다(CFU: colony forming unit).
- [96] 도 5a는 아레니콜라이드 A와 에탐부톨의 농도에 따른 결핵균 성장 억제를 나타내는 형광 이미지이고, 도 5b는 아레니콜라이드 A와 에탐부톨을 함유한 고체배지에서 배양된 결핵균의 이미지이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [97] 이하 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [98] 실시예 1. 아레니콜라이드의 분리 및 구조의 확인
- [99] 1-1. 아레니콜라이드 생산 균주의 분리
- [100] 아레니콜라이드의 생산 균주 GR10 균주를 K 고체배지(1 L의 증류수 당 25 g의 전분, 2 g의 효모 추출물, 15 g의 soytone, 4 g의 CaCO₃, 및 20 g의 한천)에서 분리하였다(도 1).
- [101] GR10 균주의 전체 게놈(whole genome)을 분리하고 16S ribosomal DNA를 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR)으로 클로닝하고, 핵산 서열을 분석하였다(서열번호 1)(서열 송부 요망). 16S rDNA 염기서열 분석 결과에 기반하여 해당 균주는 마이크로모노스포라 속으로 동정되었다. 이 균주를 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주로 명명하고, 상기 균주를 2020년 1월 31일자로 한국생명공학연구원에 기탁하였다(기탁번호: KCTC14124BP).
- [102] 1-2. 마이크로모노스포라 속 GR10 균주의 배양
- [103] 마이크로모노스포라 속 GR10 균주를 멸균된 YEME 고체 배지(1 L의 증류수 당 4 g의 효모 추출물, 10 g의 맥아 추출물, 4 g의 포도당, 및 20 g의 한천)에 도말하고 약 30°C에서 약 4주간 배양하였다.
- [104] 배양된 GR10 균주의 포자를 150 mL 부피의 modified K 액체배지(1 L의 증류수 당 2 g의 효모 추출물, 5 g의 맥아 추출물, 5 g의 Soytone, 5 g의 전분, 2 g의 전분, 5 g의 만니톨, 6 g의 글리세롤)에 접종하고, 200 rpm으로 진탕하면서 30°C의 온도에서 약 7일간 배양하였다. 5 mL의 배양액을 200 mL 부피의 modified K 액체배지에 접종하고, 170 rpm 및 30°C의 조건에서 약 4일간 배양하였다. 이후, 10 mL의 배양액을 1 L 부피의 modified K 액체배지에 접종하고, 170 rpm 및 30°C의 조건으로 약 7일간 배양하였다.
- [105] 1-3. 아레니콜라이드의 분리 및 정제
- [106] 실시예 1-2에서 배양한 GR10 균주의 배양물을 수득하였다.
- [107] 스탠드에 거치된 분별깔때기에 배양이 끝난 GR10 균주 배양액 1 L와 약 1 L 부피의 에틸 아세테이트(EtOAc, 대정화금주식회사)를 넣어 준 뒤 마개를 막고 상하좌우로 1분간 흔들어 1차 추출을 진행하였다. 이후 다시 스탠드에 거치하여 물 층과 EtOAc 층이 완전히 나누어진 후 분별깔때기의 밸브를 열어 물 층을 제거하였다. 물층에 새로운 EtOAc를 첨가하고, 같은 방식으로 반복 추출을 진행하였다. EtOAc 층은 깨끗한 플라스크에 따로 받아 보관하였고, 무수 소듐 황화물(Anhydrous Sodium Sulfate)(대정화금주식회사)를 첨가하여 배양물에 남아있는 물을 제거하였다. 물기가 제거된 EtOAc 층을 다시 3 L 부피의 둥근

플라스크로 옮겨 담은 후 감압건조기를 사용하여 감압 건조하였다. 총 50 L의 균주를 배양하여, 추출 결과 약 10 g의 조(crude) 추출물을 얻을 수 있었다.

- [108] GR10 균주 추출물로부터 아레니콜라이드를 정제하기 위하여 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography: HPLC)를 이용하였다. 추출물을 충분한 양의 메탄올(methanol: MeOH)로 녹이고 시린지 필터(ADVANTEC, 25HP045AN)를 사용하여 고형 불순물을 제거한 후 분취(preparative) HPLC를 통한 정제 과정을 진행하였다. 물질 정제를 위해, 역상 컬럼 (C₁₈(2) Luna 10 μ m 250 $\times$ 21.2 mm)을 사용하였고, 30%(v/v) 내지 70%(v/v)의 아세토니트릴(acetonitrile: ACN)/수용액의 농도구배(유속: 10 mL/분, 검출: UV 230 nm)의 조건을 사용하였다.
- [109] 이와 같은 조건에서 HPLC 주입 후 약 32분경 순수한 아레니콜라이드 A가 용출되는 것을 LC/MS 분석을 통하여 확인하였다. 반복 실험을 통하여 10 g의 추출물로부터 250 mg의 아레니콜라이드 A와 50 mg의 아레니콜라이드 C를 확보하였다.
- [110] **1-4. 아레니콜라이드의 물리화학적 특성 분석**
- [111] **(1) 아레니콜라이드 A의 화학구조의 확인**
- [112] 아레니콜라이드 A의 구조는 1D 및 2D 핵자기 공명 스펙트럼(nuclear magnetic resonance: NMR) 스펙트럼을 기반으로 확인하였다. 핵자기 공명 스펙트럼 (¹H NMR, ¹³C NMR)은 브루커(Bruker)사의 500 MHz NMR을, 용매는 DMSO-d₆를 사용하였다.
- [113] 핵자기공명 스펙트럼에 의한 아레니콜라이드 A의 구조 위치 지정을 표 1에 나타내었다.
- [114] [아레니콜라이드 A (Arenicolide A)]
- [115] (1) 분자식: C₄₅H₇₂O₁₂
- [116] (2) 분자량: 804
- [117] (3) 색깔: 투명
- [118] (4) ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): 표 1 참조
- [119] (5) ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 150 MHz): 표 1 참조

[120] [표 1]

위 치	δ_C	유 형	δ_H	mult. (<i>J</i> in Hz)
1	166.6	C		
2	121.6	CH	5.95	d (15.0)
3	143.9	CH	7.23	dd (15.0, 11.0)
4	132.6	CH	6.39	dd (15.0, 11.0)
5	139.4	CH	5.84	dd (15.0, 8.0)
6	85.7	CH	3.58	dd (8.0, 8.0)
7	75.6	CH	3.96	dd (8.0, 8.0)
8	124.4	CH	5.32	dd (15.0, 8.0)
9	139.3	CH	6.15	d (15.0)
10	131.5	C		
11	140.2	CH	5.23	d (9.0)
12	32.3	CH	2.50	m
13	37.0	CH ₂	1.24	m
14	23.1	CH ₂	1.30	m
15	29.9	CH ₂	1.45	m
16	84.8	CH	3.05	m
17	74.6	CH	4.00	dd (8.0, 5.0)
18	127.4	CH	5.60	dd (15.0, 8.0)
19	136.6	CH	6.18	d (15.0)
20	133.0	C		
21	135.2	CH	5.24	d (9.0)
22	36.6	CH	2.77	m
23	76.0	CH	3.29	m
24	82.7	CH	3.30	m
25	77.9	CH	5.39	m
26	127.6	CH	5.82	m
27	130.7	CH	5.81	m
28	36.2	CH ₂	2.34/2.16	m
29	76.1	CH	3.21	dd (9.0, 3.0)

30	61.9	C		
31	62.2	CH	2.88	d (9.0)
32	83.1	CH	2.99	dd (8.5, 5.5)
33	71.0	CH	3.55	m
34	34.8	CH ₂	1.53/1.42	m
35	18.7	CH ₂	1.54/1.34	m
36	13.1	CH ₃	0.93	t (7.0)
37	55.9	CH ₃	3.30	s
38	11.6	CH ₃	1.68	s
39	19.7	CH ₃	0.94	d (6.5)
40	57.8	CH ₃	3.37	s
41	11.7	CH ₃	1.77	s
42	16.6	CH ₃	1.01	d (7.0)
43	59.4	CH ₃	3.38	s
44	12.2	CH ₃	1.29	s
45	57.5	CH ₃	3.44	s

[121] (2) 아레니콜라이드 A의 입체구조 확인

[122] 아레니콜라이드 A의 대부분의 입체구조는 아레니콜라이드가 처음 보고된 논문에서 밝혀졌다(Williams et al., J. Org. Chem. 2007, vol.72, No. 14, pp.5025-5034). 아직 밝혀지지 않은 39번 탄소의 입체구조를 규명하기 위하여 새로운 컴퓨터 계산법인 DP4 분석법을 사용하였다.

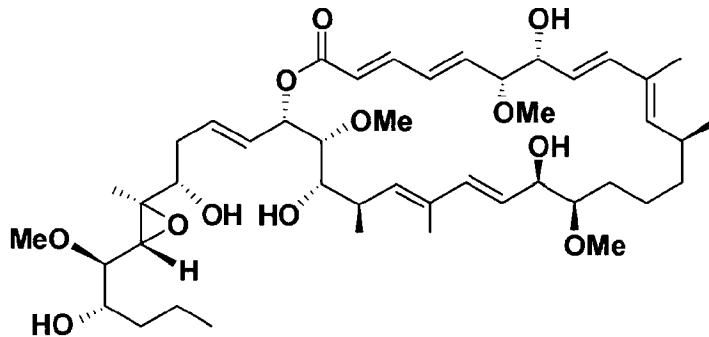
[123] 먼저 DP4 분석법은 분자량이 낮을수록 유의성이 올라가므로 물질의 화학 시프트에 영향을 크게 주지 않을 것으로 판단되는 사슬부분은 배제하고 거대고리 구조부분만을 Avogadro 1.2.0. 프로그램을 이용해 39R과 39S의 구조를 갖는 분자 모형을 에너지 최소화를 통해 모델링하였다. 그리고 Maestro 프로그램을 이용해 두 가지 모델 각각의 안정된 화학적 형태를 통해 검색된 많은 화학적 형태들 중에서 에너지적으로 10 kJ/mol의 안정한 에너지를 갖는 형태들만을 선별하였다. 선별된 형태들 중 각각의 상대적 에너지에 따른 볼츠만 개체수 계산으로 각각의 화학적 형태들의 비중을 계산하였다. 결과적으로 39R 모델은 8개의 화학적 형태가 결정되었고 39S는 36개의 형태가 결정되었다. 각각의 화학적 형태 모델을 이용해 Turbomole X 4.3.2. 프로그램으로 기저 상태의 기하학적 구조의 최적화를 진행하고, 이후 구해진 최적화 구조 모델을 계산을 통해 각각의 화학적 형태에서의 화학 시프트 값을 도출해낼 수 있었다. 이를 볼츠만 개체수에 따라 비중을 줘서 평균 화학 시프트 값을 계산하였다. 실제

실험으로 밝혀진 화학 시프트 값과 39R, 39S 모델 각각의 계산된 화학 시프트 값을 비교했을 때, 탄소 화학 시프트 값은 96.7%, 수소 화학 시프트 값은 100.0%, 탄소와 수소 값을 합쳤을 경우엔 100.0%이므로, 39번 탄소의 입체구조가 S임을 확인할 수 있었다.

[124] 핵자기공명 스펙트럼 자료 및 입체구조 분석 결과로부터 분석된 아레니콜라이드 A의 화학구조식을 하기에 나타내었다.

[125] [아레니콜라이드 A]

[126]

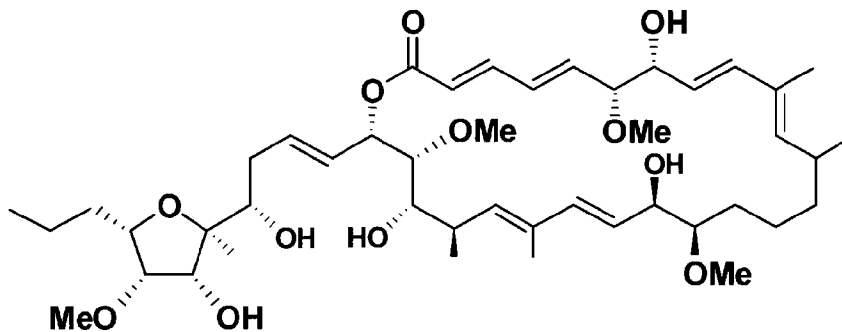


[127]

[128] 한편, 아레니콜라이드 C의 화학구조식을 하기에 나타내었다.

[129] [아레니콜라이드 C]

[130]



[131]

[132] 실시예 2. 아레니콜라이드의 항마이코박테리아 활성의 확인

[133] 2-1. 아레니콜라이드의 항-결핵균 활성의 확인

[134] 아레니콜라이드 A의 항결핵 활성능을 조사하기 위해 C57BL/6 마우스(n=16)를 준비하였다. 마우스를 2×10^4 /CFU의 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*: Mtb)을 비강으로 감염시키고, 마우스를 무작위로 두 군으로 나누었다(각각, n=8). 제4일부터 아레니콜라이드 A를 100 mg/체중 kg의 용량으로 6일간 경구 투여하였다. 음성 대조군으로 PBS를 투여하였다. 감염일로부터 제10일에 마우스를 희생시켰다(도 2a). 폐조직 속 결핵균 생균수를 조사하고, 그 결과를 도 2b에 나타내었다(***: $p < 0.001$).

[135] 도 2b에 나타난 바와 같이, 아레니콜라이드 A를 경구투여한 군은 음성대조군에 비해 폐 조직 내 결핵균 생균수가 유의하게 감소하였다. 따라서, 아레니콜라이드 A가 마우스 결핵 감염 모델에서 치료 후보로서의 효능을 나타냄을 확인하였다.

- [136] 아레니콜라이드 A의 최소 억제 농도(Minimal Inhibitory Concentration: MIC)를 알기 위해, *M. tuberculosis* mc2 6230 균주를 사용하여 용량 반응 곡선(Dose-Response Curve: DRC)를 산출하였다. MIC는 레사주린 마이크로타이터 분석법(resazurin microtiter assay: REMA)을 이용하여 측정하였다. 간단히 설명하면, 100 μ l의 7H9 액상배지를 각각 96-웰 마이크로타이터 플레이트의 각 웰에 첨가하였고, 2배 연속 희석한 항생제를 각 웰에 직접 첨가하였다. 플레이트를 덮고, 37°C에서 5일 동안 배양하였다. 레사주린(Resazurin; 0.01%(w/v))을 각 웰에 첨가하였고, 플레이트들을 밤새도록 재배양하였다. 형광 강도는 SpectraMax M3 Multi-Mode Microplate Reader(Molecular Devices, CA, USA)를 사용하여 측정하였다(ex. 560/em. 590 nm). MIC 수치는 Prism 6(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)를 사용하여 산출하고, 그 결과를 도 2c에 나타내었다. 도 2c에 나타난 바와 같이, 아레니콜라이드 A의 MIC₅₀ 값은 약 24.6 μ M이었다.
- [137] 한편, 결핵균 *Mtb* H37Rv 균주(표준 균주)에 대해 동일한 방법으로 항결핵균 활성능을 측정한 결과, 아레니콜라이드 A의 MIC₅₀ 값은 약 6.9 μ M이었다.
- [138] 따라서, 아레니콜라이드 A는 항결핵균 활성을 갖는다는 것을 확인하였다.
- [139] **2-2. 아레니콜라이드의 항-BCG 활성의 확인**
- [140] 아레니콜라이드 화합물이 BCG(*bacillus Calmette-Guerin*) 균주 즉, *Mycobacterium bovis*에 대해서도 유효한 억제 활성을 갖는지 여부를 확인하였다.
- [141] 실시예 2-1에 기재된 바와 같이, 57BL/6 마우스에 1x10⁷/CFU의 BCG 균주를 비강으로 감염시켰다. 제4일부터 아레니콜라이드 A 또는 아레니콜라이드 C를 100 mg/체중 kg의 용량으로 6일간 경구 투여하였다. 음성 대조군으로 2.5%(v/v) DMSO와 2.5%(v/v) 에탄올을 투여하였다. 감염일로부터 제10일에 마우스를 희생시켰다. 폐조직 속 결핵균 생균수를 조사하고, 그 결과를 도 3에 나타내었다(각각, n=6, **: p<0.01, ***: p<0.001).
- [142] 도 3에 나타난 바와 같이, 아레니콜라이드 A 및 아레니콜라이드 C는 음성 대조군에 비해 BCG 균에 대해 유효한 억제 활성을 갖는다는 것을 확인하였다.
- [143] **2-3. 아레니콜라이드의 항-비정형 결핵균 활성의 확인**
- [144] 아레니콜라이드 화합물이 비정형 결핵균인 *Mycobacterium abscessus*에 대해서도 유효한 억제 활성을 갖는지 여부를 확인하였다.
- [145] 실시예 2-2에 기재된 바와 같이, 57BL/6 마우스에 1x10⁷/CFU의 *M. abscessus* 균주를 비강으로 감염시켰다. 제3일부터 아레니콜라이드 A를 100 mg/체중 kg의 용량으로 5일간 경구 투여하였다. 음성 대조군으로 2.5%(v/v) DMSO와 2.5%(v/v) 에탄올을 투여하였다. 감염일로부터 제7일에 마우스를 희생시켰다. 폐조직 속 결핵균 생균수를 조사하고, 그 결과를 도 4에 나타내었다(각각, n=6, ***: p<0.001).
- [146] 도 4에 나타난 바와 같이, 아레니콜라이드 A를 구강투여한 군은 음성 대조군에 비해 폐 조직 내 생균수가 유의하게 감소하였다. 아레니콜라이드 A는 마우스

비결핵항산균 감염 모델에서 치료 후보로서의 효능이 있다는 것을 확인하였다.

[147] **2-4. 아레니콜라이드와 항결핵제의 병용 투여의 유효성 평가**

[148] 아레니콜라이드와 항결핵제를 조합할 경우, 병용 투여에 의한 효과를 확인였다.

[149] 구체적으로, 결핵균(*M. tuberculosis*)은 ADC가 첨가된 Middlebrook 7H9 배지에서 37°C에서 배양하였다. 100 μ l의 배지 분주물을 96-웰 마이크로타이터 플레이트의 각 웰에 첨가하였고, 2배 연속 희석된 아레니콜라이드 A 또는 에탐부톨(ethambutol)을 각 웰에 직접 첨가하였다. 그 후, 플레이트를 37°C에서 5일 동안 배양하였다. 레사주린(Resazurin; 0.025%(w/v))을 각 웰에 첨가하였고, SpectraMax® M3 Multi-Mode Microplate Reader(Molecular Devices, CA, USA)를 사용하여 형광 강도를 측정하였다(ex/em 560/590 nm). MIC 수치는 Prism 6(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)를 사용하여 계산하였다.

아레니콜라이드와 에탐부톨의 농도에 따른 형광 강도를 도 5a에 나타내었다.

[150] 한편, 각각의 MIC로 조합된 아레니콜라이드와 에탐부톨을 포함하는 고체 배지에서 결핵균을 배양하였다. 세균의 생존을 판독하기 위해서, 결핵균을 고체 배지(7H10 첨가)에 접종하였고, 37°C에서 3주 배양한 후 세균의 성장을 측정하였다. 배양된 세균의 이미지를 도 5b에 나타내었다.

[151] 도 5a 및 도 5b에 나타난 바와 같이, 아레니콜라이드 A 및 에탐부톨의 조합이 결핵균에 대해 상승적으로 작용하는 것을 확인하였다. 특히, 에탐부톨 1.6 μ M과 아레니콜라이드 A 0.048 μ M의 조합 및 에탐부톨 0.8 μ M과 아레니콜라이드 A 0.19 μ M의 조합에서 결핵균의 콜로니가 형성되지 않음을 확인하였다. 이를 통해 아레니콜라이드 A를 미량 투여 시 병용 투여하는 에탐부톨의 MIC 값을 약 1/4로 낮출 수 있음을 확인하였다. 또한, 단독 투여시, 아레니콜라이드 A(MIC = 0.78 μ M)가 양성 대조약물인 에탐부톨(MIC = 3.2 μ M)에 비해 우수한 효능을 갖는다는 것을 확인하였다.

[152] <수탁번호>

[153] 기탁기관명 : 한국생명공학연구원

[154] 수탁번호 : KCTC14124BP

[155] 수탁일자 : 20200131

[156]

[157]

특히 출원을 위한 미생물 기탁의 국제적 승인에 대한 부다페스트 조약

국제적 양식

하기 국제 기탁 기관에 의해 규칙 7.1에 의거 발행된 수탁증 원본

TO : 서울대학교 산학협력단, 충남대학교 산학협

력단, 경상대학교 산학협력단

서울대학교 산학협력단, 충남대학교 산학협력단,

경상대학교 산학협력단

1, 관악로, 관악구, 서울

99, 대학로, 유성구, 대전

501, 진주대로, 진주시, 경상남도

대한민국

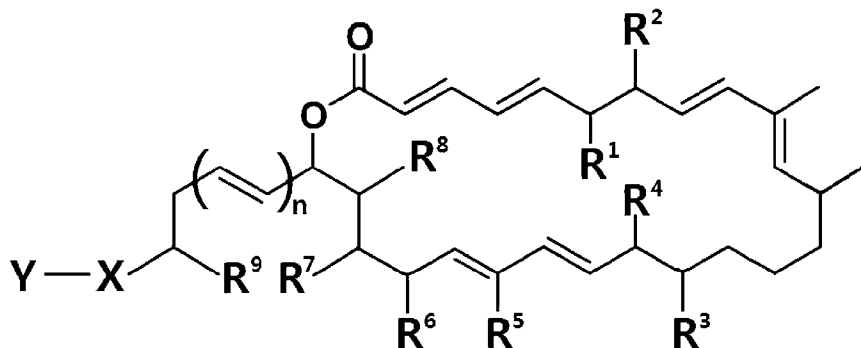
I. 미생물의 표시	
기탁자에 의해 주어진 참조 표시: 마이크로모노스포라 속 GR10	국제 기탁 기관에 의해 주어진 수탁번호: KCTC 14124BP
II. 과학적 설명 및/또는 제안된 분류학적 명명	
상기 1에 표시된 미생물은 다음이 첨부된다: [] 과학적 설명 [] 제안된 분류학적 명명 (적절한 곳에 x 표시할 것)	
III. 수탁 및 수령	
본 국제 기탁 기관은 상기 1 에 표시된 미생물을 수령하며, 그것은 2020. 01. 31일에 수탁되었다.	
IV. 국제 기탁 기관	
명칭: 생물자원센터(KCTC) 주소: 한국생명공학연구원 181, 입신길, 정읍시, 전라북도 56212 대한민국	사인: 일자: 2020. 01. 31.

양식 BP/4 (KCTC 형식 17)

청구범위

[청구항 1] 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 마이코박테리움 속(*Mycobacterium* sp.) 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8$, 및 R^9 는 서로 독립적으로, 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 케톤기, 시아노기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 것이고,

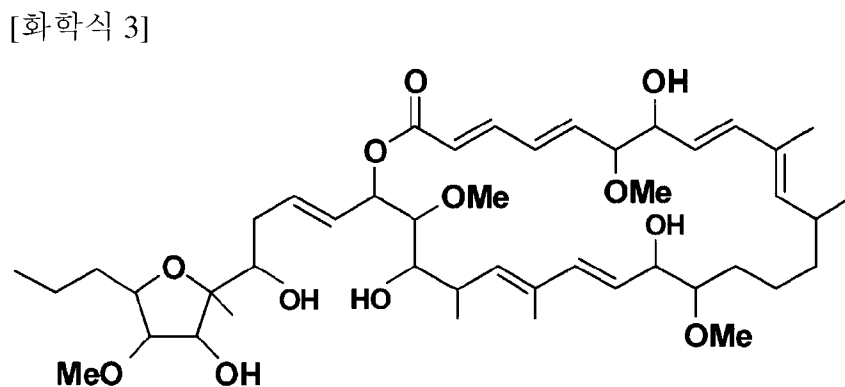
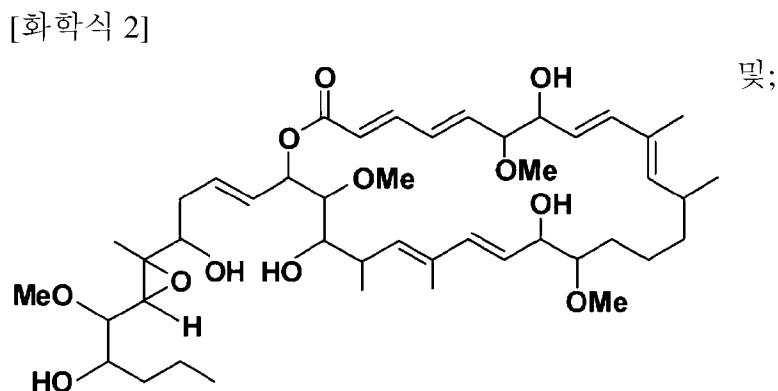
R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소, 히드록시기, 아미노기, 할로젠기, 시아노기, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-OCO(OR_a)$, $-C=N(R_a)$, $-SR_a$, $-S(=O)R_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-PR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알킬기, 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{20} 의 알콕시기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C_2 내지 C_{20} 의 알키닐기, C_2 내지 C_{20} 의 알킬렌 옥시드기, 치환 또는 비치환된 C_3 내지 C_{30} 의 시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 아릴기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 아릴옥시기, 치환 또는 비치환된 C_6 내지 C_{30} 의 헤테로아릴기, 또는 이들의 조합이고, 여기서 R_a 는 수소, C_1 내지 C_{10} 의 알킬기, 또는 C_6 내지 C_{20} 의 아릴기이고,

n 은 1 내지 20의 정수이고,

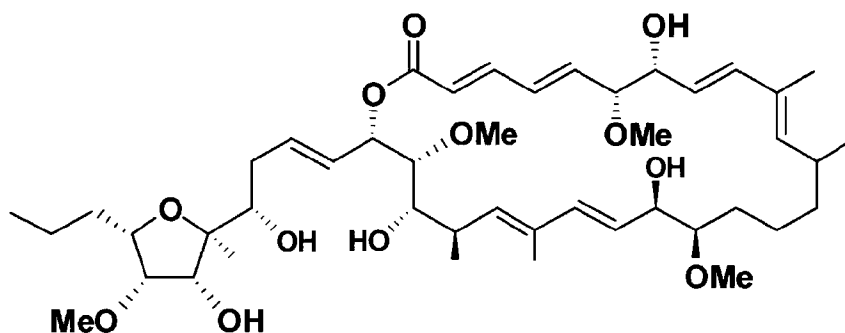
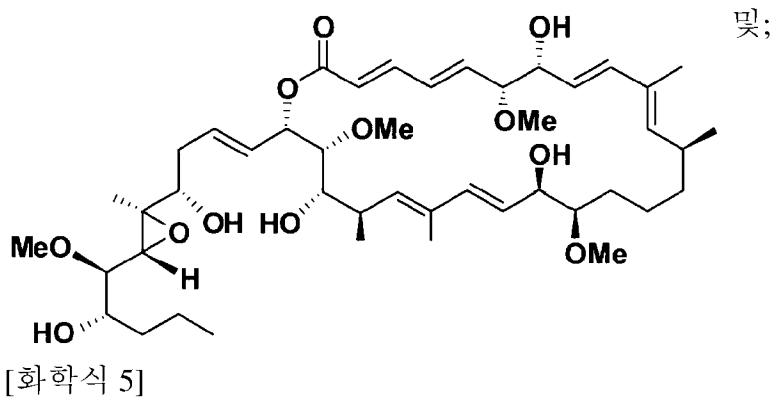
X 는 1개 이상의 O를 함유한 치환 또는 비치환된 3원(membered) 내지 10원의 헤테로시클릭고리기이고, 치환된 헤테로시클릭고리기는 히드록시, C_1 내지 C_{10} 의 알킬기, C_1 내지 C_{10} 의 알콕시기, 또는 이들의 조합으로 치환된 것이고,

Y 는 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{30} 의 알킬기이고, 치환된 알킬기는 하나 이상의 히드록시기 또는 C_1 내지 C_{10} 의 알콕시기로 치환된 것이다.

- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, R^1 , R^3 , 및 R^8 중 하나 이상은 치환 또는 비치환된 C_1 내지 C_{10} 의 알콕시기인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 3] 청구항 2에 있어서, R^1 , R^3 , 및 R^8 중 하나 이상은 메톡시기인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, R^2 , R^4 , R^7 및 R^9 중 하나 이상은 히드록시기인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 5] 청구항 1에 있어서, R^5 및 R^6 중 하나 이상은 메틸기인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, X에서 헤테로시클릭고리기는 에틸렌 옥시드(ethylene oxide)기 또는 테트라히드로퓨란(tetrahydrifuran)기인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 것인 약학적 조성물:



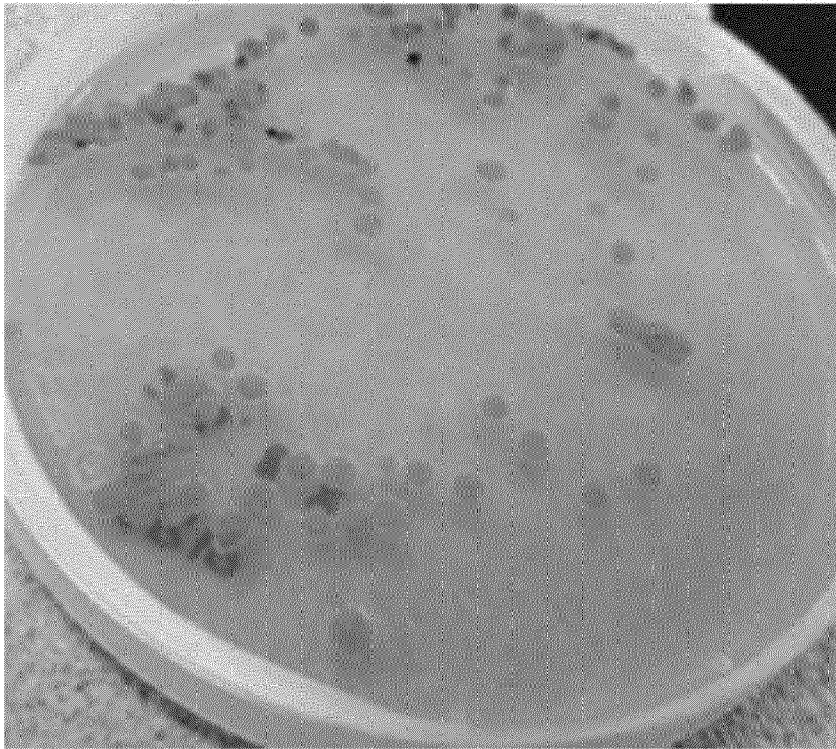
- [청구항 8] 청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 화학식 4 또는 화학식 5로 표시되는 것인 약학적 조성물:
- [화학식 4]



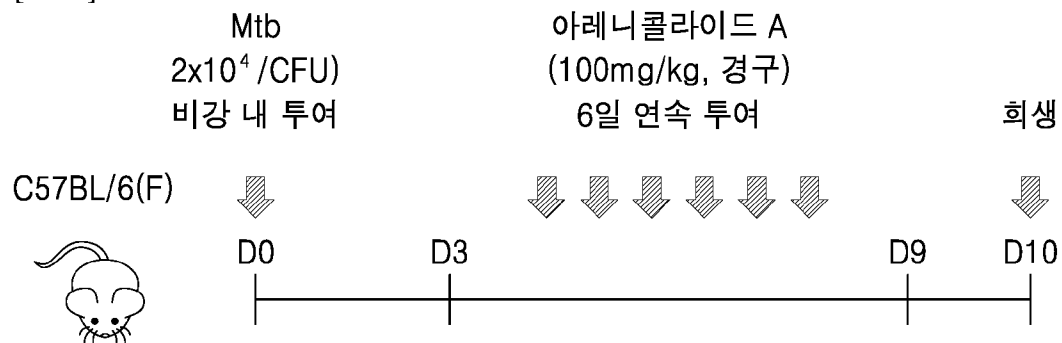
- [청구항 9] 청구항 1에 있어서, 상기 마이코박테리움 속 세균 감염증은 결핵, 한센병, 및 비결핵성 마이코박테리아(Nontuberculous mycobacteria: NTM) 감염증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.
- [청구항 10] 청구항 1에 있어서, 상기 마이코박테리움 속 세균은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 비정형 결핵균(nontuberculous mycobacteria), 및 BCG 균주로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.
- [청구항 11] 청구항 1에 있어서, 상기 마이코박테리움 속 세균은 결핵균(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*), 마이코박테리움 앵세서스(*Mycobacterium abscessus*), 마이코박테리움 아프리카눔(*Mycobacterium africanum*), 마이코박테리움 마이크로티(*Mycobacterium microti*), 마이코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 마이코박테리움 카네티(*Mycobacterium canetti*), 마이코박테리움 애븀(*Mycobacterium avium*), 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*), 및 마이코박테리움(*Mycobacterium marinum*)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 약학적 조성물.
- [청구항 12] 청구항 1에 있어서, 항생제를 더 포함하는 것인 약학적 조성물.
- [청구항 13] 청구항 12에 있어서, 상기 항생제는 항-결핵제인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 14] 청구항 13에 있어서, 상기 항-결핵제는 에탐부톨(ethambutol), 이소니아지드(isoniazid), 리팜피신(rifampicin), SQ-109, 피라진아미드(pyrazinamide), 스트렙토마이신(streptomycin),

- 카나마이신(kanamycin), 카프레오마이신(capreomycin),
 에티오나미드(ethionamide), 프로티온아미드(prothionamide),
 엔비오마이신(enviomycin), 파라-아미노살리실산(para-aminosalicylic acid), 시클로세린(cycloserine), 아미카신(amikacin),
 레보플록사신(levofloxacin), 모시플록사신(moxifloxacin),
 가티플록사신(Gatifloxacin), 오플록사신(ofloxacin), 테리지돈(terizidone),
 티온아미드(thionamide), 에티온아미드(Ethionamide),
 프로티온아미드(protionamide), 클로파지민(clofazimine),
 리네졸리드(linezolid), 아목실린(amoxicillin), 클라불라네이트(clavulanate),
 티오아세트azon(thioacetazone), 이미페넴(imipenem), 실라스타틴(cilastatin),
 클라리트로마이신(clarithromycin), 베다퀼린(bedaquiline),
 델라마니드(delamanid), 리미페넴(lmipenem), 실라스틴(cilastatin),
 메로페넴(Meropenem), 또는 이들의 조합인 것인 약학적 조성물.
- [청구항 15] 청구항 1의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 생산하는 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주(수탁번호: KCTC14124BP).
- [청구항 16] 마이크로모노스포라 속(*Micromonospora* sp.) GR10 균주(수탁번호: KCTC14124BP)를 배양하는 단계; 및
 상기 균주의 배양물로부터 청구항 1의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 분리하는 단계를 포함하는,
 청구항 1의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 제조하는 방법.
- [청구항 17] 청구항 1의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 염을 포함하는 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상 예방 또는 개선용 건강기능식품.
- [청구항 18] 청구항 1의 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 마이코박테리움 속 세균 감염증 또는 이와 연관된 증상을 예방 또는 치료하는 방법.
- [청구항 19] 청구항 18에 있어서, 상기 방법은 상기 개체에 항생제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

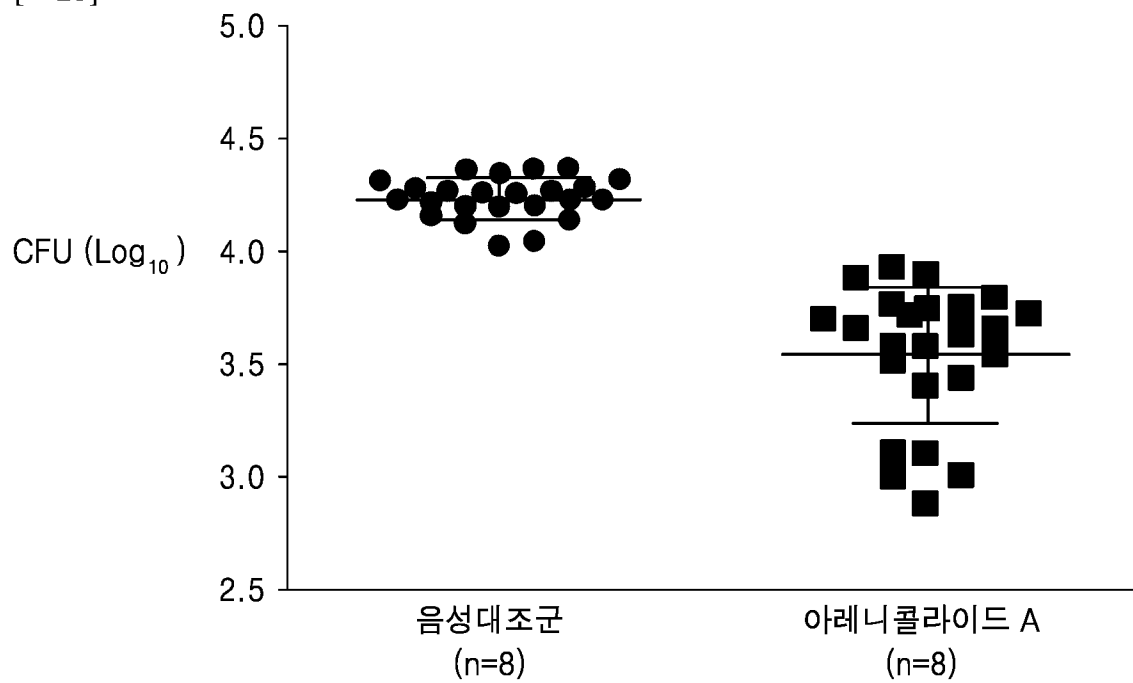
[도1]

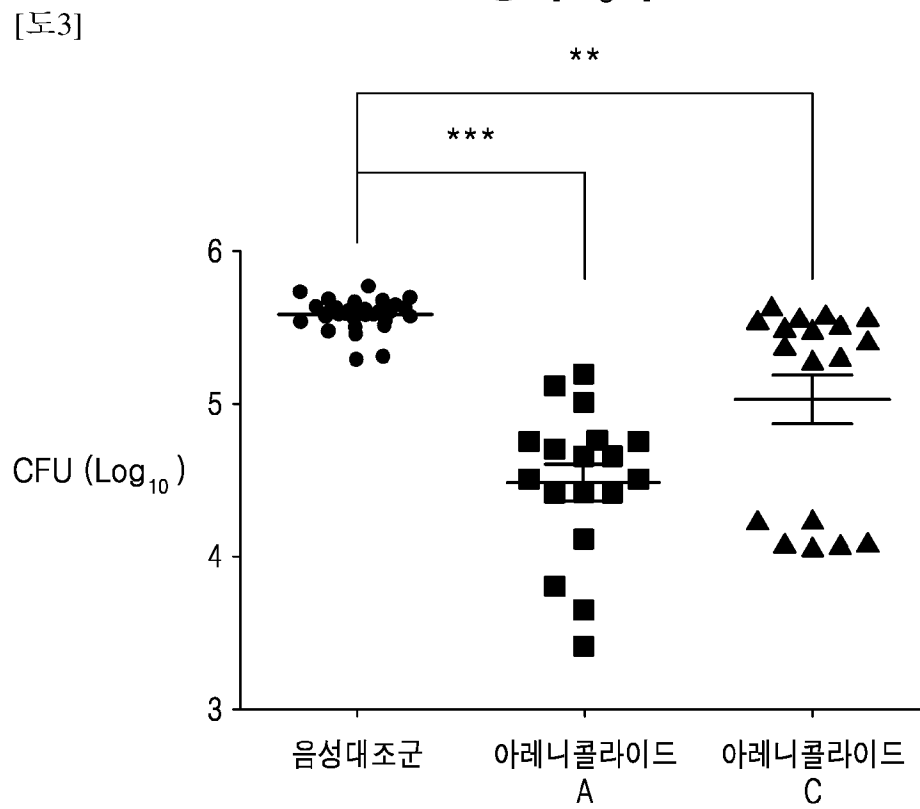
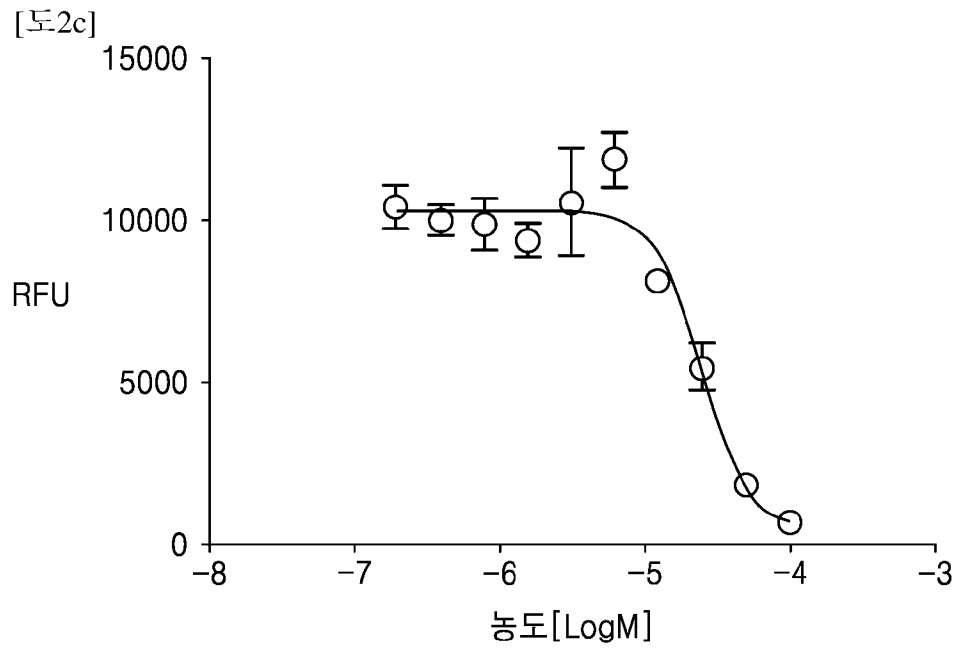


[도2a]

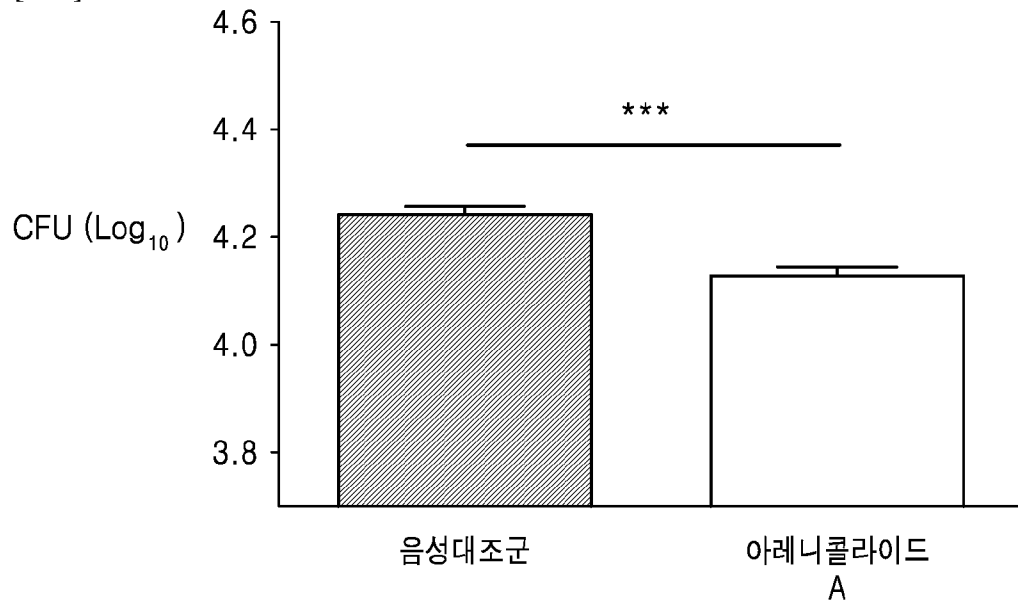


[도2b]

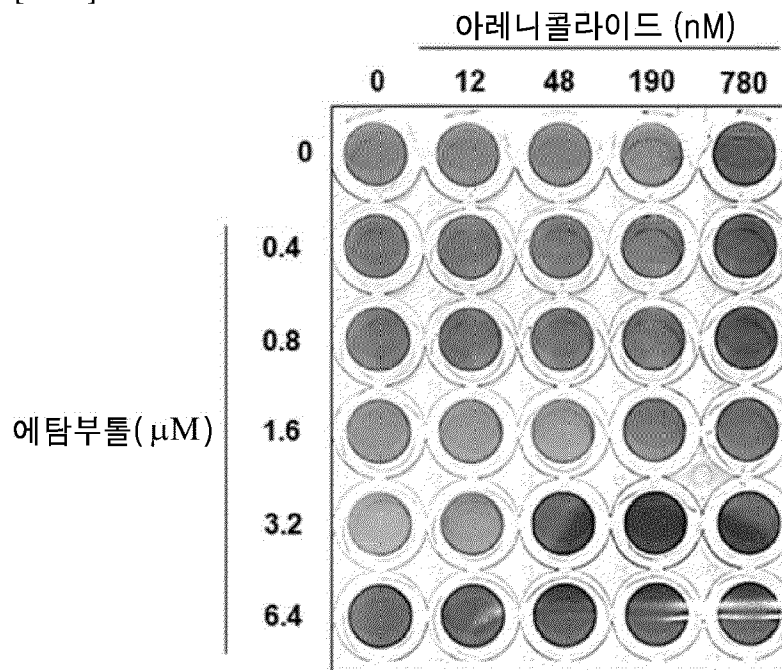




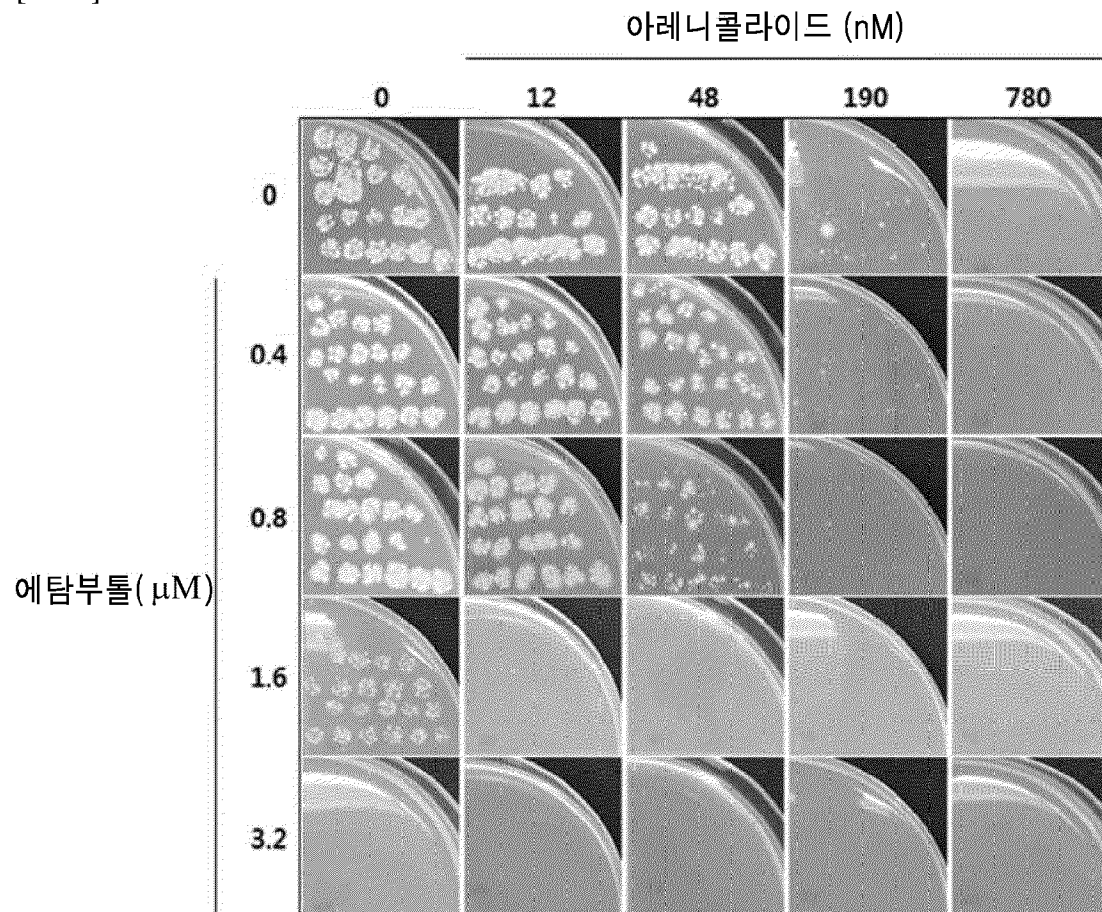
[도4]



[도5a]



[도5b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/013335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/365(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)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)

A61K 31/365(2006.01); A61K 31/4409(2006.01); A61K 38/12(2006.01); C07H 1/00(2006.01); C07H 17/08(2006.01); C07K 7/54(2006.01); C07K 7/64(2006.01)

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) & keywords: 마이코박테리움(mycobacterium), 결핵균(mycobacterium tuberculosis), 아레니콜리드(Arenicolide), 매크로라이드(macrolide)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	생명공학적 방법을 활용한 해양 미생물 유래 생리 활성 천연물의 대량생산 및 신약 소재 개발 연구 최종보고서. 미래해양산업기술개발사업 최종 보고서. 07 February 2020. non-official translation (Final Report on the Mass Production of Marine Microorganisms Originating Physiological Active Natural Products and the Development of New Drug Materials Using Biotechnology Methods. Final Report on Future Marine Industry Technology Development Projects.). See pages 89-90, 126-134, 138 and 147, and figure 80.	1-17
A	KR 10-2018-0090113 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION et al.) 10 August 2018 (2018-08-10) See paragraphs [0009], [0010] and [0042] and claims 1-18.	1-17
A	KR 10-2015-0144812 A (MYONGJI UNIVERSITY INDUSTRY AND ACADEMIA COOPERATION FOUNDATION et al.) 28 December 2015 (2015-12-28) See paragraphs [0009]-[0014] and [0048] and claims 1-4.	1-17
A	WO 2019-020767 A1 (SANOFI) 31 January 2019 (2019-01-31) See abstract.	1-17



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

10 May 2021

Date of mailing of the international search report

10 May 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/013335

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2014-0114522 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 29 September 2014 (2014-09-29) See claims 1-11.	1-17
A	ZHU, Z. J. et al. Structure-activity relationships of macrolides against Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis. 2008, vol. 8, pp. S49-S63. See abstract, pages S50-S51 and Figures 1-2.	1-17
A	DOUCET-POPULAIRE, F. et al. Natural and Acquired Macrolide Resistance in Mycobacteria. Current Drug Target – Infectious Disorders. 2002, vol. 2, pp. 279-294. See page 280 and Figure 1.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/013335

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **18,19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18 and 19 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/013335

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
KR	10-2018-0090113	A	10 August 2018	KR	10-2019-0007083	A	21 January 2019
				US	10702575	B2	07 July 2020
				US	2018-0221437	A1	09 August 2018
KR	10-2015-0144812	A	28 December 2015	CN	104144940	A	12 November 2014
				CN	104144940	B	26 June 2018
				EP	2699584	A1	26 February 2014
				EP	2699584	B1	13 April 2016
				ES	2575981	T3	04 July 2016
				JP	2014-512380	A	22 May 2014
				JP	5756227	B2	29 July 2015
				KR	10-1599982	B1	09 March 2016
				KR	10-1663234	B1	07 October 2016
				KR	10-2014-0004774	A	13 January 2014
				US	2014-0142031	A1	22 May 2014
				US	9090667	B2	28 July 2015
				WO	2012-144790	A1	26 October 2012
WO	2019-020767	A1	31 January 2019	None			
KR	10-2014-0114522	A	29 September 2014	KR	10-1522625	B1	22 May 2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/365(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A23L 33/10(2016.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/365(2006.01); A61K 31/4409(2006.01); A61K 38/12(2006.01); C07H 1/00(2006.01); C07H 17/08(2006.01); C07K 7/54(2006.01); C07K 7/64(2006.01) 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) & 키워드: 마이코박테리움(mycobacterium), 결핵균(mycobacterium tuberculosis), 아레니콜리드(Arenicolide), 매크로라이드(macrolide)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	생명공학적 방법을 활용한 해양 미생물 유래 생리 활성 천연물의 대량생산 및 신약 소재 개발 연구 최종보고서, 미래해양산업기술개발사업 최종 보고서, 2020.02.07 페이지 89-90, 126-134, 138, 147, 그림 80	1-17
A	KR 10-2018-0090113 A (서울대학교산학협력단 등) 2018.08.10 단락 [0009], [0010], [0042] 및 청구항 1-18	1-17
A	KR 10-2015-0144812 A (명지대학교 산학협력단 등) 2015.12.28 단락 [0009]-[0014], [0048] 및 청구항 1-4	1-17
A	WO 2019-020767 A1 (SANOFI) 2019.01.31 요약	1-17
A	KR 10-2014-0114522 A (서울대학교산학협력단) 2014.09.29 청구항 1-11	1-17
☒ 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 이후에 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 2021년05월10일(10.05.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년05월10일(10.05.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	ZHU, Z. J. 등, Structure-activity relationships of macrolides against Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis, 2008년, 8권, 페이지 S49-S63 요약, 페이지 S50-S51 및 Figure 1-2	1-17
A	DOUCET-POPULAIRE, F. 등, Natural and Acquired Macrolide Resistance in Mycobacteria, Current Drug Target – Infectious Disorders, 2002년, 2권, 페이지 279-294 페이지 280 및 Figure 1	1-17

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: **18,19**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 18, 19는 수술 또는 치료에 의한 사람의 치치방법 및 진단방법에 관한 것입니다(PCT 제17조 (2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2018-0090113 A	2018/08/10	KR 10-2019-0007083 A	2019/01/21
		US 10702575 B2	2020/07/07
		US 2018-0221437 A1	2018/08/09
KR 10-2015-0144812 A	2015/12/28	CN 104144940 A	2014/11/12
		CN 104144940 B	2018/06/26
		EP 2699584 A1	2014/02/26
		EP 2699584 B1	2016/04/13
		ES 2575981 T3	2016/07/04
		JP 2014-512380 A	2014/05/22
		JP 5756227 B2	2015/07/29
		KR 10-1599982 B1	2016/03/09
		KR 10-1663234 B1	2016/10/07
		KR 10-2014-0004774 A	2014/01/13
		US 2014-0142031 A1	2014/05/22
		US 9090667 B2	2015/07/28
		WO 2012-144790 A1	2012/10/26
WO 2019-020767 A1	2019/01/31	없음	
KR 10-2014-0114522 A	2014/09/29	KR 10-1522625 B1	2015/05/22