(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022 년 3 월 10 일 (10.03.2022)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2022/050774 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 233/64 (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/011965

(22) 국제출원일: 2021 년 9 월 3 일 (03.09.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0111984 2020 년 9 월 3 일 (03.09.2020) KR

(71) 출원인: 경희대학교 산학협력단 (**UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY**) [KR/KR]; 17104 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김기영 (**KIM, Ki Young**); 16874 경기도 용인시 수지구 푸른솔로 49, 706동 1302호., Gyeonggi-do (KR). 김학원 (**KIM, Hak Won**); 16847 경기도 용인시 수지구 성복2로 10, 112동 3405호, Gyeonggi-do (KR). 이태훈 (**LEE, Tae Hoon**); 17079 경기도 용인시 기흥구 사은로 126번길 10, 109동 1403호, Gyeonggi-do (KR).

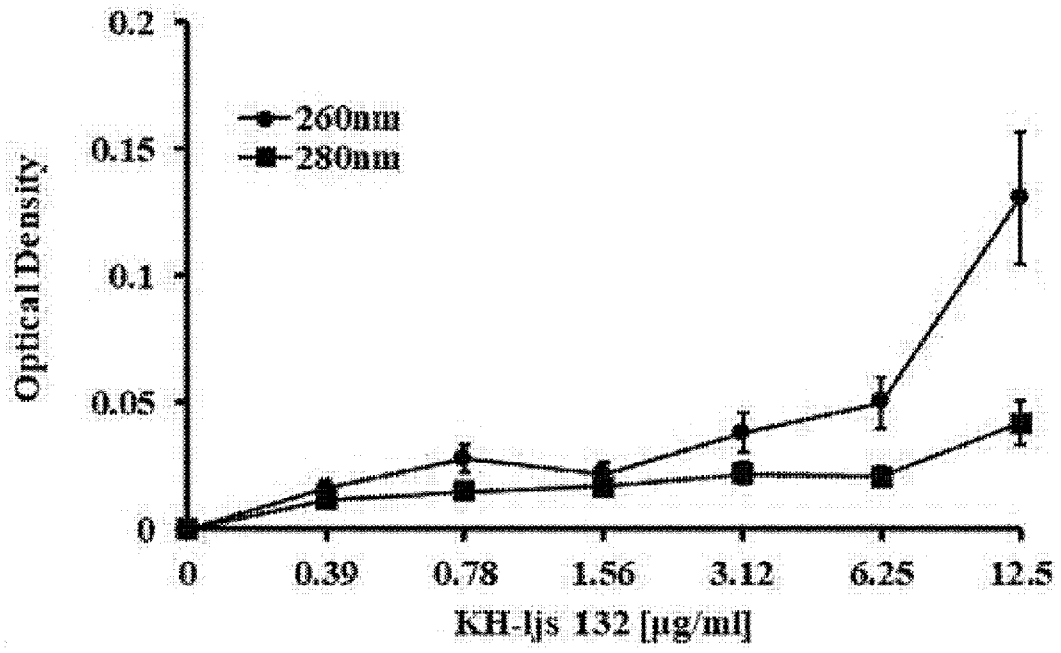
(74) 대리인: 특허법인(유한)아이시스 (**ISIS IP LAW LLC**); 06160 서울시 강남구 테헤란로63길 14, 8층, Seoul (KR).

(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, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,

WO 2022/050774 A1

(54) **Title:** NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVE SALT HAVING ANTIFUNGAL ACTIVITY, AND USE THEREOF

(54) **발명의 명칭:** 항진균 활성을 갖는 신규한 이미다졸 유도체의 염 및 이의 용도



(57) **Abstract:** The present invention relates to a novel salt compound and a use thereof. It has been revealed that when a salt compound of the present invention is treated, the growth of Candida spp. is inhibited and cytolysis occurs, and thus it has been ascertained that the salt compound of the present invention can be used for an anti-fungal purpose so that candidiasis caused by Candida spp can be treated. The novel salt compound of the present invention has the excellent effect of inhibiting the growth of Candida spp when compared to conventional anti-fungal agents, and has an anti-fungal effect on fungi having resistance to conventional anti-fungal agents, and thus can be effectively used in the alleviation or treatment of candidiasis.

[다음 쪽 계속]

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))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 염 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 염 화합물을 처리하는 경우, 칸디다 곰팡이균의 생장이 억제되고, 세포 용해가 일어나는 사실을 밝혀내어, 본 발명의 염 화합물이 항진균용으로 사용될 수 있으며, 이를 통해 칸디다 곰팡이균에 의해 발생한 칸디다증을 치료할 수 있음을 확인하였다. 본 발명의 신규한 염 화합물은 기존 항진균제 보다 칸디다 곰팡이균 생장 억제효과가 뛰어나고, 기존 항진균제에 내성이 있는 곰팡이에도 항진균 효과가 있는바, 칸디다증의 개선 또는 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 항진균 활성을 갖는 신규한 이미다졸 유도체의 염 및 이의 용도

기술분야

[1] 본 발명은 신규한 이미다졸 유도체의 염 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 구체적으로, 칸디다 곰팡이균에 대하여 항진균 활성을 가지는 이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이를 유효성분으로 포함하는 칸디다증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 의학기술의 발달로 사람의 평균수명이 증가하였지만, 이에 따라서 다양한 종류의 질병이 발생하게 되었다. 암과 AIDS 등의 발병 증가와 X-선 조사, 당뇨병, 결핵 등 만성소모성 질환, 스테로이드제 치료, 광범위한 항생제의 사용으로 인한 항생제의 오용과 남용 등으로 신체의 방어기전이 저하되거나 결핍될 경우는 또 다른 합병증을 유발하게 되었는데 대표적인 것이 바로 진균에 의한 감염, 진균증이다. 특히 장기이식환자와 면역 억제치료를 받은 환자들의 증가가 문제이고 최근에는 정상적인 면역체계를 갖춘 사람에서도 스트레스의 증가와 과다한 당류의 섭취로 인하여 다양한 진균증이 일어난다.

[3] 진균(fungus)이란 곰팡이, 효모, 버섯을 포함한 미생물군을 말하는데, 일반적으로 진균은 인체에 상재 하거나 주위 자연환경에 널리 분포되어 있고 사람에 유익하거나 유해할 수 있다. 일부 진균들은 사람과 동물에 질병을 유발하는 인수 공통균으로 대표적으로는 칸디다(*Candida*), 아스퍼질루스(*Aspergillus*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*), 및 뉴모시스티스(*Pneumocystis*) 등의 기회성 감염 진균이 있다.

[4] 이러한 기회성 감염 균주는 그 자체의 독성은 약하나 다양한 경로를 통해 항암 또는 AIDS 치료를 위해 면역계가 약화된 환자에게서 진균증을 일으키는 병원성 균주들로, 이 질환의 발병률과 치사율은 높기 때문에 조기진단과 치료가 매우 중요하다.

[5] 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 병원 환자들에게 발병하는 감염 질환의 약 8%를 차지하는 중요한 진균으로 이 *Candida*에 속하는 주된 균종으로는 *Candida albicans*, *C. auris*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropcalis*, *C. krusei* 등이 있다. 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 칸디다증(Curlie)을 일으키고, 이는 여러 부위가 감염되어 발생하는 감염 질환으로 감염 부위에 따라 다양한 증상 및 경과를 나타낸다. 칸디다는 흔히 피부나 점막의 표층에 국한된 감염증으로 아구창을 포함하여 구인두나 식도의 염증, 외음부염, 질염, 손발톱 주위염 등의 증상이 나타난다. 구인두나 식도에 칸디다가 증식하게 될 경우 입안이 불편하고 맛을 잘 느끼지 못하며 음식을 씹거나 넘길 때 통증이 나타날 수 있다. 칸디다성

외음질염은 가장 흔한 표재성 칸디다증으로, 외음부의 소양감, 따가움, 질 통증, 성교 시의 통증 및 흰 색의 덩어리진 질 분비물 등의 증상이 나타난다. 혈류를 통해 균이 신체 여러 부위로 퍼지는 침습성 칸디다증은 주로 호중구 감소증 환자에게서 발생한다. 이 경우 칸디다균이 신장, 심장, 간, 뇌, 안구 등 다양한 장기에 침범하여 병적인 변화를 일으키며 발열, 오한 등 일반적인 감염 질환에서 나타날 수 있는 전반적인 신체 증상이 동반될 수 있다.

[6] 이러한 칸디다증은 주로 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candidan tropicalis*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 아우리스(*Candida auris*) 등에 의해 발생하며, 표재성 칸디다증의 치료에는 니스타틴(nystatin)이나 아졸(azole)계 항진균제 연고를 감염 부위에 국소적으로 바른다. 점막, 식도의 칸디다증과 침습성 칸디다증의 경우에는 균의 침범 부위 및 증상에 따라 플루코나졸(fluconazole)을 포함한 아졸계 화합물이나 암포테리신(amphotericin B), 플루사이토신(flucytosine) 등의 항진균제를 약으로 먹거나 정맥으로 투여한다. 칸디다성 외음질염의 치료에는 감염 부위에만 바르는 국소 제제가 우선적으로 추천되지만, 증상이 심하거나 자주 재발되는 사람 또는 면역력이 저하된 환자에게는 아졸계 항진균제 약을 처방해야 한다.

[7] 현재 칸디다증의 치료에 많은 항진균제가 사용되고 있으나, 진균에 해당하는 칸디다 곰팡이균은 사람을 포함한 고등동물의 세포와 많은 부분이 유사하여 이러한 진균에 영향을 주는 항진균제가 숙주에도 영향을 줄 수 있고, 이로 인해 강한 항진균제는 숙주에게 독성을 나타낼 가능성이 있기 때문에 항진균 약제들의 광범위한 사용에는 한계가 있다. 또한 최근 항진균제에 대한 내성을 획득하거나 내재성 내성을 지닌 진균(특히 칸디다 아우리스)의 증가로 항진균제의 내성이 진균 감염의 치료에 중요한 문제로 대두되고 있다(Protein J 2013, 32:15-26). 따라서 진균 감염의 치료에 효과적이면서 부작용과 내성이 적어 장기간 사용이 가능한 항진균제의 개발을 위한 연구가 필요하다.

발명의 상세한 설명

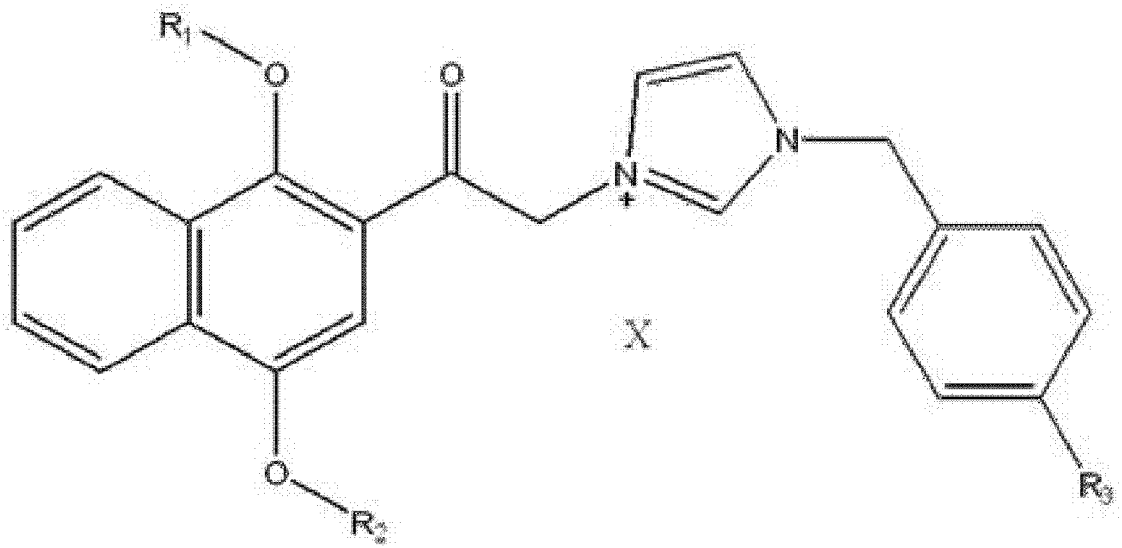
기술적 과제

[8] 본 발명자들은 기존에 상기와 같은 문제점을 해결하고, 칸디다증을 유발하는 원인균에 대한 항진균 활성을 가지는 물질을 개발하기 위한 연구를 수행한 결과, 뛰어난 항진균 효과를 가지며, 내성균에도 효과가 있는 신규 이미다졸 염을 합성하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[9] 이에 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[10] [화학식 1]

[11]



[12] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

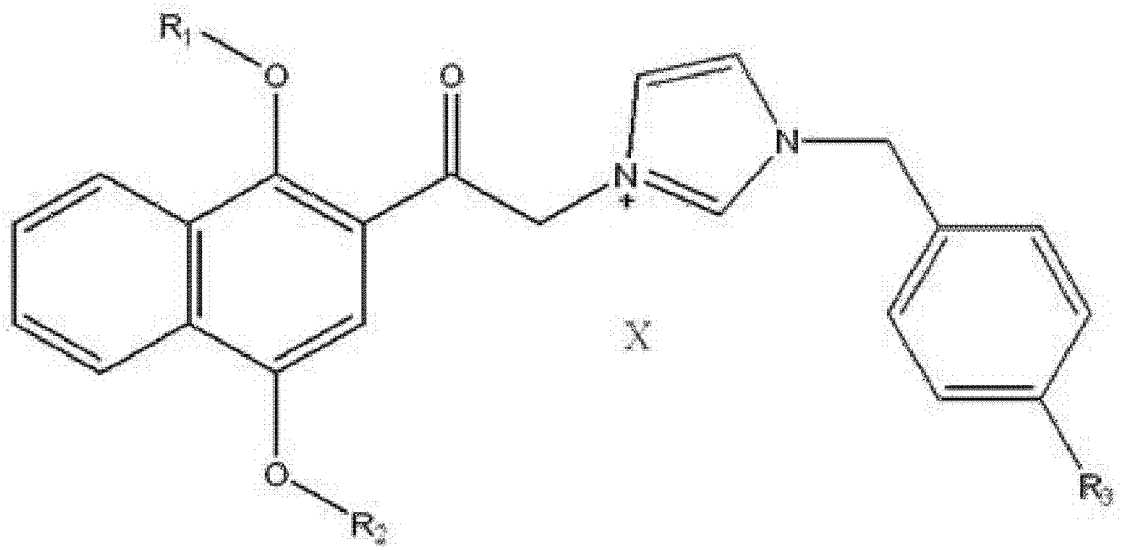
[13] R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

[14] X는 할로겐의 음이온이다.

[15] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 유효성분으로 포함하는, 칸디다증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

[16] [화학식 1]

[17]



[18] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

[19] R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

[20] X는 할로겐의 음이온이다.

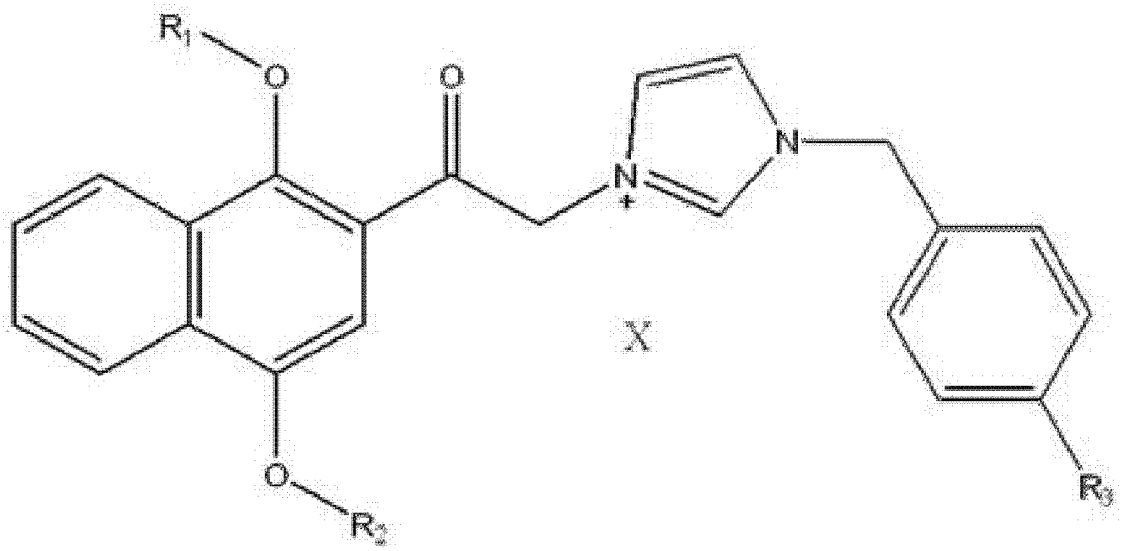
[21]

[22] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[23] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 제공한다.

[24] [화학식 1]

[25] 

[26] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

[27] R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

[28] X는 할로겐의 음이온이다.

[29] 본 발명의 일구현예로, 상기 유도체의 염은 하기 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 유도체의 염일 수 있다.

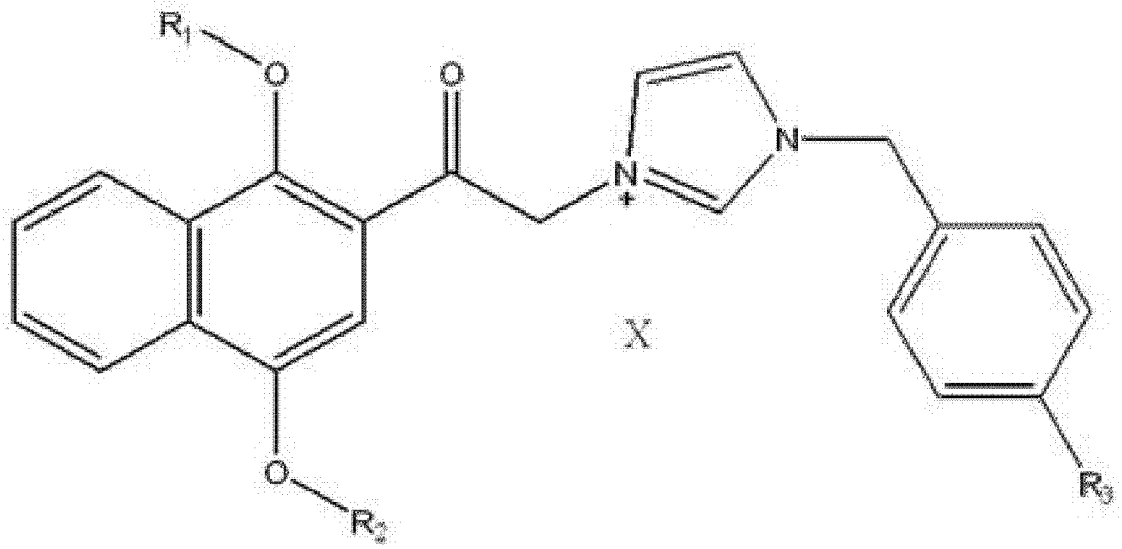
[30] 1)
1-벤질-3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드;

[31] 2)
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-니트로벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드; 및

[32] 3)
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드.

[33] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 유효성분으로 포함하는, 칸디다증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[34] [화학식 1]

[35] 

[36] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

[37] R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

[38] X는 할로겐의 음이온이다.

[39] 본 발명의 일구현예로, 상기 조성물은 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 활성을 갖는 것일 수 있다.

[40] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 조성물은 암포테리신(Amphotericin), 플루코나졸(Fluconazole), 플루시토신(Flucytosine), 나타마이신(Natamycin), 미코나졸(Miconazole) 및 케토코나졸(Ketoconazole)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 항진균제를 더 포함하는 것일 수 있다.

[41] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 칸디다 트로피칼리스 변종(*Candida tropicalis* var. *tropicalis*), 칸디다 파라프실로시스 변종(*Candida parapsilosis* var. *parapsilosis*), 칸디다 글라브라타(*Candida grabrata*) 및 칸디다 아우리스(*Candida auris*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것일 수 있다.

[42] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 미코나졸(Miconazole)에 내성을 가지는 것일 수 있다.

발명의 효과

[43] 본 발명에서는 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)을 억제할 수 있는 염을 합성하였고, 합성된 염은 칸디다증을 유발할 수 있는 상기 칸디다 곰팡이균에 대하여 뛰어난 생장 억제 효과를 가지고 있고, 세포 독성이 적으며, 기존의 진균제에 내성을 가진 곰팡이에도 효과가 있는바, 다양한 진균에 의한 질환의 예방, 개선 또는 치료할 수 있는 조성물의 유효성분으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[44] 단, 본 발명의 효과는 상기 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를

포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[45] 도 1은 본 발명의 염인 KH-ljs 132를 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 처리했을 때, 그 처리한 농도에 따른 곰팡이 균의 세포 용해 정도를 확인한 결과이다.

[46] 도 2는 아무것도 처리하지 않은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)와 본 발명의 염인 KH-ljs 132를 처리한 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)를 비교했을 때, 세포 사멸의 정도를 확인한 결과이다.

[47] 도 3은 본 발명의 염인 KH-ljs 132를 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 처리했을 때, 그 처리한 농도에 따른 ROS가 생성되는 정도를 측정한 결과이다.

[48] 도 4는 본 발명의 염인 KH-ljs 132를 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 처리했을 때, 칸디다 곰팡이균의 세포 사멸에 관련된 유전자의 발현 정도를 확인한 결과이다.

발명의 실시를 위한 형태

[49] 본 발명자들은 기존에 상기와 같은 문제점을 해결하고 칸디다 곰팡이균에 대한 항진균 효과를 가지는 물질을 개발하기 위한 연구를 수행한 결과, 뛰어난 항진균 효과를 가지며, 내성균에도 효과가 있는 항진균 염을 합성하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.

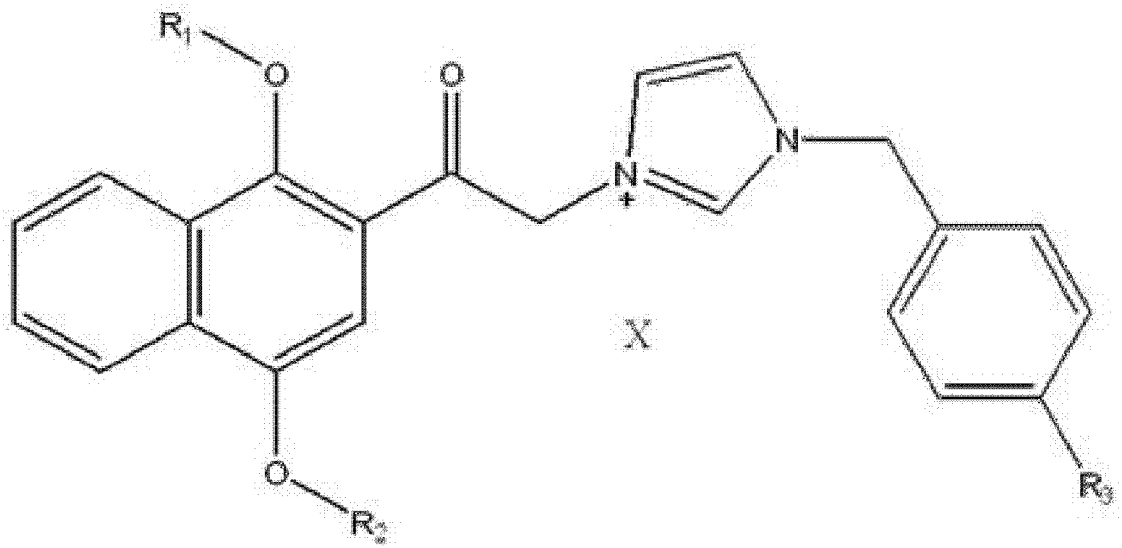
[50] 본 명세서에서 사용되는 용어는 본 발명에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 발명에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 발명의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[51] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[52] 이하 본 발명을 자세히 설명한다.

[53] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 제공한다.

[54] [화학식 1]

[55] 

[56] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

[57] R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

[58] X는 할로겐의 음이온이다.

[59] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염의 바람직한 예는 하기와 같다:

[60] 1)
1-벤질-3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드;

[61] 2)
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-니트로벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드; 및

[62] 3)
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드.

[63] 본 발명에 있어서, "선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기"는 1개 내지 5개의 탄소원자를 가지는 포화된 선형 또는 분지형 탄화수소기를 의미한다. 이에 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, iso-프로필, sec-부틸, tert-부틸, neo-펜틸, sec-펜틸 또는 iso-펜틸이다.

[64] 본 발명에 있어서, "C_1-C_3 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소원자를 가지는 불포화된 탄화수소기의 어느 하나 이상의 수소가 하이드록시기(-OH)로 치환된 치환기를 의미한다.

[65] 본 발명에 있어서, "할로겐"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자이다.

[66] 본 발명에 있어서, "염"은 산의 음이온과 염기의 양이온이 정전기적 인력으로 결합하고 있는 이온성 물질인 화합물을 의미하는 것으로 주로 중성인 물질이 많으나, 산이나 염기를 띠는 물질일 수도 있다.

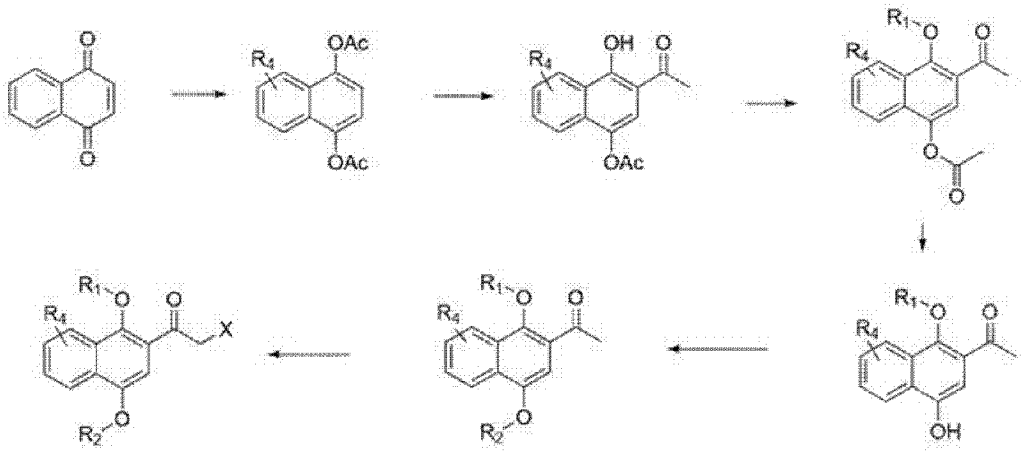
[67] 본 발명에 있어서, "양이온"이란 원자가 이온화 하면서 전자를 잃은 상태로

플러스 전하를 띠는 원자 또는 원자단을 의미한다.

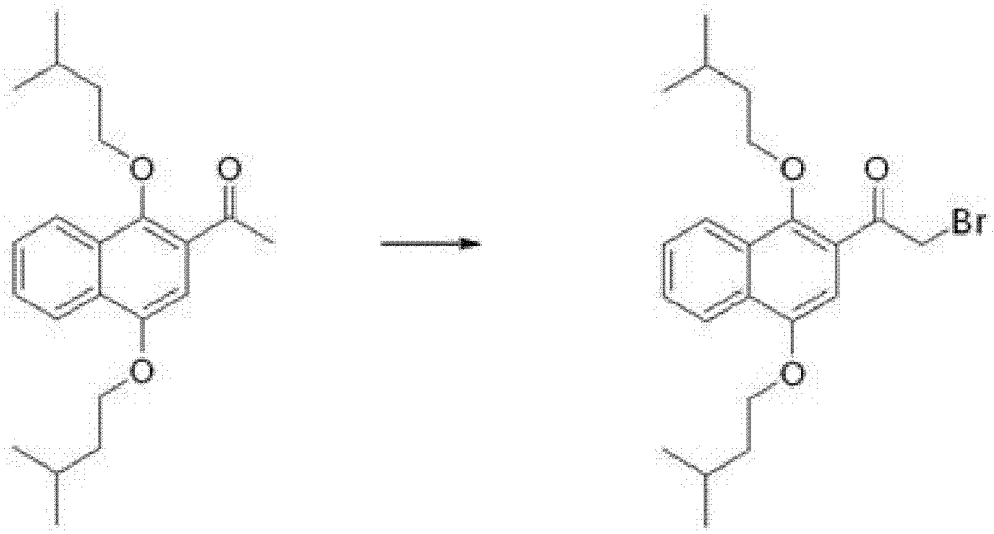
[68] 본 발명에 있어서, "음이온"이란 양이온의 반대 개념으로서, 원자가 이온화하면서 전자를 얻은 상태로 마이너스 전하를 띠는 원자 또는 원자단을 의미한다.

[69] 본 발명에서 하기 반응식 1, 반응식 7 및 반응식 11 내지 반응식 13 으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 반응식에 따른 일련의 공정에 의해 본 발명의 화합물이 제조될 수 있다:

[70] [반응식 1]

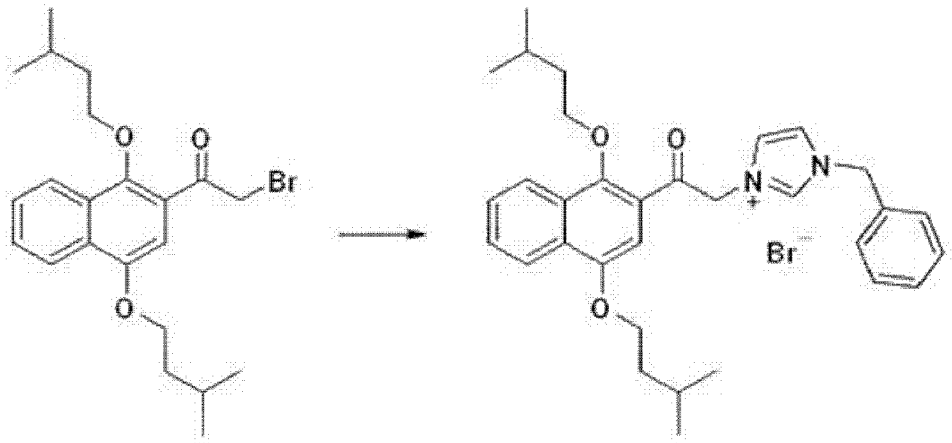
[71] 

[72] [반응식 7]

[73] 

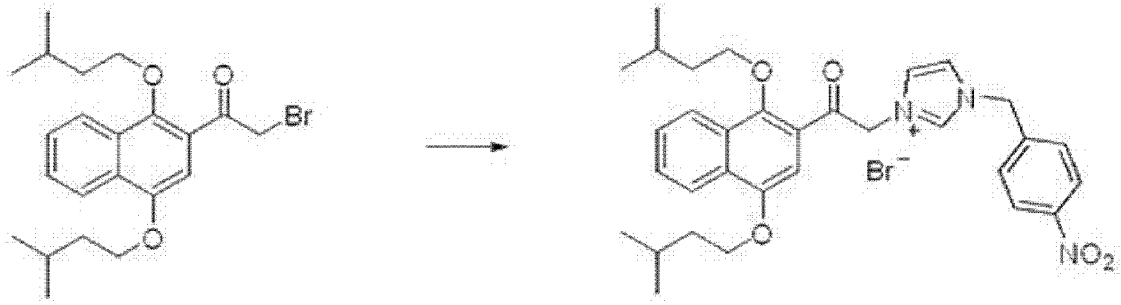
[74] [반응식 11]

[75]



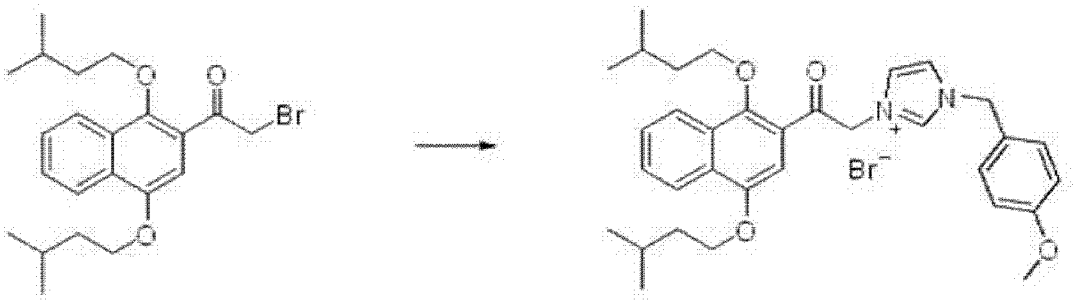
[76] [반응식 12]

[77]



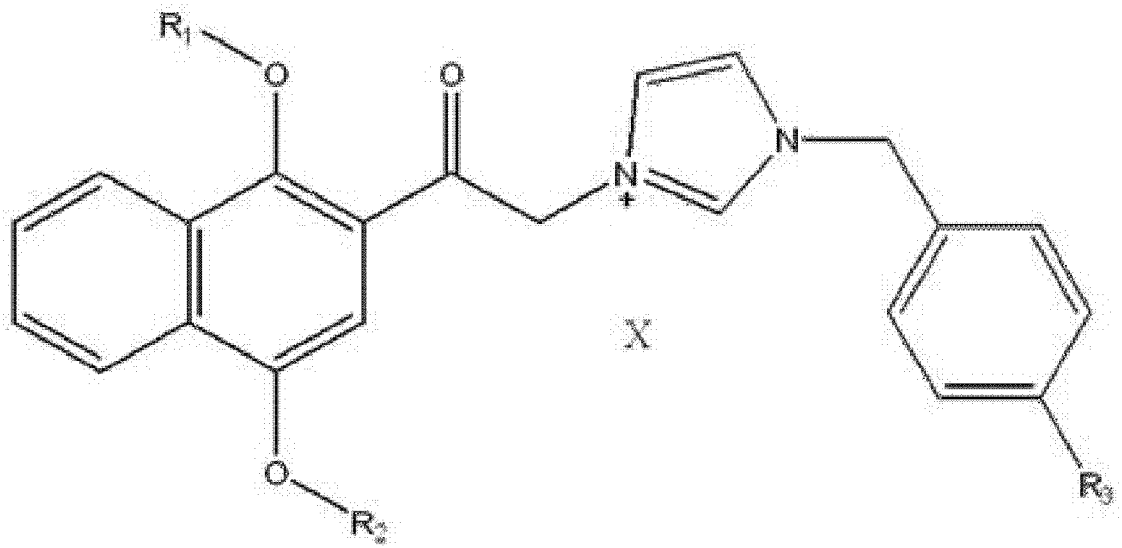
[78] [반응식 13]

[79]



[80] 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 유효성분으로 포함하는, 칸디다증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[81] [화학식 1]

[82] 

[83] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

[84] R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

[85] X는 할로겐의 음이온이다.

[86] 본 발명의 "예방"이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[87] 본 발명에서, "치료"는 생물학적 대상체(예: 인간 또는 동물)를 목적으로 하는 질병이나 질환의 진행 억제 혹은 중지, 진행 속도 감소, 증상 개선 및 완화, 또는 질병예방 등의 치료 효과를 포함한다.

[88] 본 발명에 있어서, "칸디다증"은 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 의해 신체 부위가 감염되어 발생하는 증상 및 경과를 의미하는 것으로서, 아구창을 포함하여 구인두나 식도의 염증, 외음부염, 질염 또는 손발톱 주위 염증 등일 수 있다.

[89] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 암포테리신(Amphotericin), 플루코나졸(Fluconazole), 플루시토신(Flucytosine), 나타마이신(Natamycin), 미코나졸(Miconazole) 및 케토코나졸(Ketoconazole)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 항진균제를 더 포함하는 것일 수 있고, 이러한 경우, 기존의 항진균제는 KH-ljs 132와 복합적으로 사용됨으로써, 그 사용량이 현저히 저감될 수 있어, 독성 및 부작용의 문제에서 자유로워질 수 있으며, 병용에 의해 항진균 효과가 상승될 수 있다.

[90] 본 발명에 있어서, 상기 조성물은 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 활성을 가지는 것일 수 있으며, 상기 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 칸디다 트로피칼리스 변종(*Candida tropicalis* var. *tropicalis*), 칸디다 파라프실로시스 변종(*Candida parapsilosis* var. *parapsilosis*), 칸디다 글라브라타(*Candida grabrata*) 및 칸디다 아우리스(*Candida auris*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것일 수 있고, 이미 기존의 항진균제인 미코나졸(Miconazole)에 내성을 가지는

칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)일 수 있다.

[91] 상기 미코나졸(Miconazole)에 내성을 가지는 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 현재 진균 치료에 가장 큰 문제로 지목되고 있는 칸디다 아우리스(*Candida auris*)일 수 있다.

[92] 본 발명에 있어서, 구체적인 실시예를 통해 본 발명에 따른 상기 이미다졸 유도체의 염의 칸디다증 치료효과와 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 활성을 확인하였다.

[93] 본 발명의 일 실시예에서는, 본 발명의 염 및 비교를 위한 염(비교 그룹)들과 대조군인 미코나졸(Miconazole)을 여러 종류의 칸디다 곰팡이균에 처리한 뒤, 각각의 물질의 곰팡이 생장억제 효과를 관찰한 결과, 본 발명의 염, 그 중에서도 KH-ljs 132의 생장억제 효과가 뛰어남을 확인할 수 있었고, 또한 미코나졸에 내성이 있는 칸디다 아우리스(*Candida auris*)의 생장도 억제할 수 있음을 확인했다(실험예 1 참조).

[94] 본 발명의 다른 실시예에서는, 본 발명의 염들과 미코나졸을 칸디다 곰팡이균에 처리한뒤, 시간의 흐름에 따른 항진균 활성을 비교하였다. 그 결과, 본 발명의 염이 비교대상 염보다 항진균 활성이 오래 유지됨을 확인할 수 있었으며, 그 중에서도, KH-ljs 132가 72시간 가량의 시간이 지난 후에도, 미코나졸에 비해 좋은 활성을 유지한다는 사실을 확인하였다(실험예 2 참조).

[95] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 상기 실시예를 통해 발굴해낸 가장 좋은 항진균 활성을 가진 염인 KH-ljs 132의 항진균 효과를 확인하기 위해, 칸디다 곰팡이균 중, 대표적인 곰팡이인 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 KH-ljs 132를 처리한 후, 곰팡이를 관찰하였는데, 세포 내부 물질인 nucleic acid, amino acid의 양이 증가하는 것을 확인하여, KH-ljs 132를 처리하는 경우 곰팡이의 세포가 용해될 수 있다는 사실을 확인하였고(실험예 3 참조), KH-ljs 132를 처리하는 경우 ROS의 값이 증가하고 세포 사멸에 관련된 유전자 발현의 변화가 일어나, 칸디다 곰팡이균의 세포 사멸이 일어난다는 사실을 확인할 수 있었다(실험예 4 참조).

[96] 한편, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.

[97] 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제

등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[98] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.

[99] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다.

[100] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 대상에게 본 발명의 약학적 조성물을 도입하는 것을 말하며, 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 경구 또는 비경구의 다양한 경로를 통하여 투여될 수 있다.

[101] 본 발명의 약학적 조성물은 목적 또는 필요에 따라 당업계에서 사용되는 통상적인 방법, 투여 경로, 투여량에 따라 적절하게 개체에 투여될 수 있다. 투여 경로의 예로는 경구, 비경구, 피하, 복강 내, 폐 내, 및 비강 내로 투여 될 수 있으며, 비경구 주입에는 근육 내, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내 또는 피하투여가 포함된다.

[102] 또한, 당업계에 공지된 방법에 따라 적절한 투여량 및 투여 횟수가 선택될 수 있으며, 실제로 투여되는 본 발명의 약학적 조성물의 양 및 투여 횟수는 치료하고자 하는 증상의 종류, 투여 경로, 성별, 건강 상태, 식이, 개체의 연령 및 체중, 및 질환의 중증도와 같은 다양한 인자에 의해 적절하게 결정될 수 있다.

[103] 본 발명에서의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 용도에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 칸디다증을 억제 또는 완화하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.

[104] 또한, 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 칸디다증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[105] 본 발명의 용어 "개체"란, 상기 칸디다증이 발병될 가능성이 있거나, 또는 발병된 인간을 포함한 모든 동물을 의미한다. 본 발명의 조성물을 개체에 투여함으로써, 칸디다증을 완화 또는 치료할 수 있다.

[106] 또한, 본 발명의 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 조성물의 칸디다증의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

[107]

[108] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나

하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[109]

[110] **[실시예]**

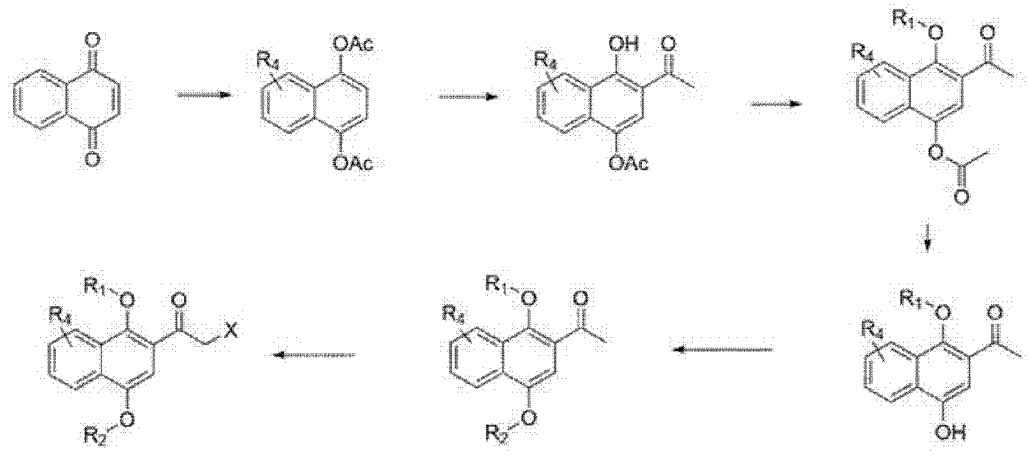
[111] **실시예 1. 본 발명의 염 화합물을 제조하기 위한 반응물 제조**

[112] **1.1 반응물 제조**

[113] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 반응물의 전체적인 반응 과정을 하기 반응식 1에 나타내었다. 반응식 1의 제조 방법은 디온 화합물을 아연과 아세트산 무수물과 반응시키는 것으로 시작하고, 그 조건은 70 ℃ 내지 120 ℃의 온도, 바람직하게는 80 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 수행되어 다이아세톡시 화합물을 합성할 수 있다. 이렇게 합성된 다이아세톡시 화합물은 루이스 산, 바람직하게는 보론트리플루오라이드 아세트산 복합체를 매개로 사용하여 프라이스 타입의 반응을 통해 에타논 화합물을 제조할 수 있다. 페놀 타입의 알킬화 반응은 아세토니트릴, 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 등의 일반적인 비양성자 극성 용매(aprotic polar sovent), 바람직하게는 디메틸포름아미드나 아세토니트릴에서 수행될 수 있으며, 알킬화 반응 후의 탈보호 반응은 일반적으로 수산화나트륨과 같은 무기염기의 수용액 또는 알코올 용액, 바람직하게는 무기염기의 알코올 용액에서 수행될 수 있다. 그 후, 알킬기로 모두 치환된 에탄온 화합물의 할로겐화 반응은 구리의 할로겐화물, 할로겐화 석신이미드, 할로겐화 프탈이미드, 산조건의 브롬 또는 암모늄의 트리브로마이드, 바람직하게는 테트라부틸암모늄 트리브로마이드를 사용하여 반응시킬 수 있다.

[114] [반응식 1]

[115]



[116]

[117] **1.2 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄온의 제조**

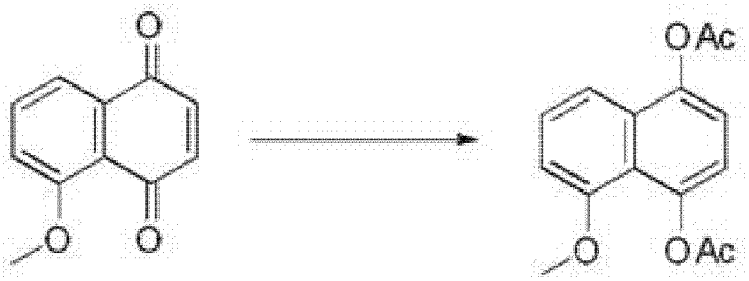
[118] **(1) 5-메톡시나프탈렌-1,4-디일디아세테이트 제조**

[119] 5-메톡시나프탈렌-1,4-디온(1g)을 무수 아세트산(7.5mL)에 녹이고 아연

(0.75g)과 아세트산 나트륨(0.15g)을 넣어 90℃로 환류하에 4시간 교반하였다. 얇은막 크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 차가운 증류수(15mL)와 다이클로로메테인(15mL)을 넣고 셀라이트 필터로 여과하였다. 다이클로로 메테인으로 추출하고 증류수로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 88%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 2에 나타내었다.

[120] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 7.48-7.40(m, 2H), 7.23(d, 1H, J=8.2 Hz), 7.05(d, 1H, J=8.0 Hz), 6.89(d, 1H, J=7.5 Hz), 3.93(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.38(s, 3H).

[121] [반응식 2]

[122] 

[123]

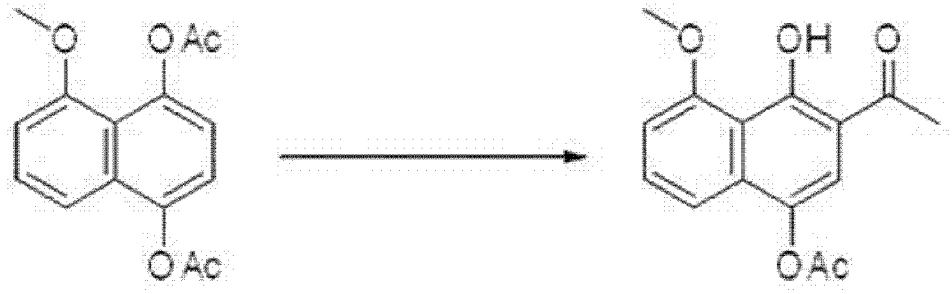
[124] **(2)3-아세틸-4-하이드록시-8-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트 제조**

[125] 상기 실시예 1.2-(1)에서 제조된 5-메톡시나프탈렌-1,4-디일디아세테이트(1g)에 삼 불화 붕소 아세트산 착화물(3.5mL)을 가하고 65℃로 환류하에 1시간 교반하였다. 얇은막 크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 증류수를 넣고 에틸 아세테이트로 추출 후, 증류수로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨을 활용해 건조한 뒤, 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 99%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 3에 나타내었다.

[126] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 14.33(br s, 1H), 7.58(dd, 1H, J=8.0 Hz, 8.2 Hz), 7.46(s, 1H), 7.34(d, 1H, J=8.2 Hz), 6.95(d, 1H, J=8.0 Hz), 4.06(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.45(s, 3H).

[127] [반응식 3]

[128]



[129]

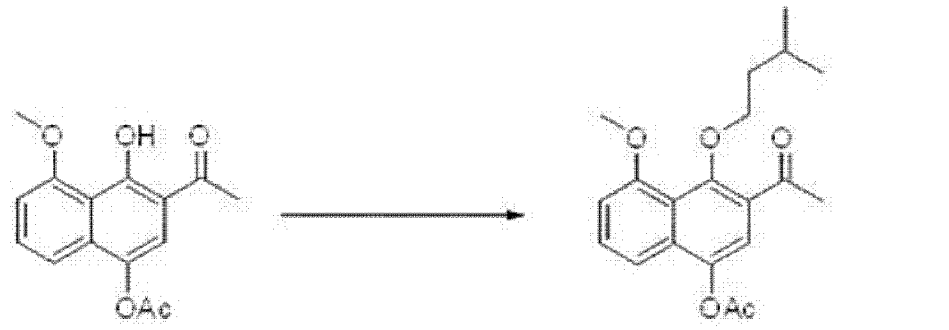
[130] **(3) 3-아세틸-4-(아이소펜틸옥시)-5-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트 제조**

[131] 상기 실시예 1.2-(2)에서 제조된 3-아세틸-4-하이드록시-8-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.3g)를 디메틸포름아마이드(6mL)에 녹이고 1-브로모-3-메틸 부탄(0.21mL)과 탄산 세슘(0.54 g)을 넣어 70℃로 환류하에 1.5시간 교반하였다. 얇은막 크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 증류수를 넣어 에틸 아세테이트로 추출, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 83%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 4에 나타내었다.

[132] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 7.51(dd, 1H, J=8.2 Hz, 7.6 Hz), 7.45(s, 1H), 7.41(d, 1H, J=8.4 Hz), 6.95(d, 1H, J=7.6 Hz), 4.03(s, 3H), 3.90(t, 2H, J=7.2 Hz), 2.76(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.87~1.75(m, 3H), 0.97(d, 6H, J=6.2 Hz).

[133] [반응식 4]

[134]



[135]

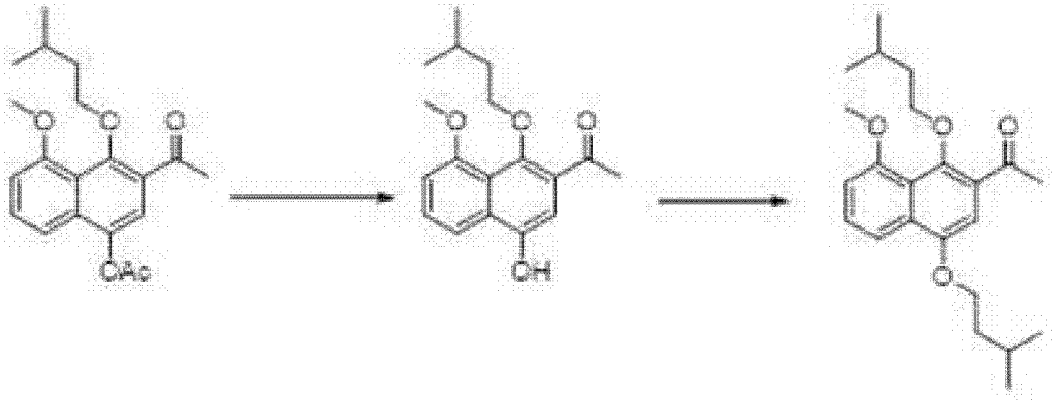
[136] **(4)1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)에타논 제조**

[137] 상기 실시예 1.2-(3)에서 제조된

3-아세틸-4-(아이소펜틸옥시)-5-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.76g)를 메탄올(13 mL)에 녹인 뒤 0℃로 냉각 후 메탄올에 녹인 1% 수산화칼륨 용액(11.5mL)을 넣은 후 서서히 상온으로 승온시키며 2시간 동안 교반하였다. 얇은막 크로마토그래피로 반응 여부를 확인하고, 반응이 완료되었으면 amberlite IR-120(H)를 넣고 30분간 교반하여 중화시켰다. 이를 필터 처리 후 감압 농축하고, 디메틸포름아마이드(16mL)에 녹였다. 1-브로모-3-메틸 부탄(0.7 mL)과 탄산세슘(1.48 g)을 넣고 상온에서 3시간 교반하였다. 얇은막 크로마토그래피로 반응 여부를 확인하고, 반응이 완료되었으면 증류수를 넣어 에틸 아세테이트로 추출, 포화 소금물로 세척했다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 72%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 5에 나타내었다.

[138] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 7.90(d, 1H, J=8.2 Hz). 7.46(dd, 1H, J=8.2 Hz, 7.8 Hz), 7.00(s, 1H), 6.95(d, 1H, J=7.6 Hz), 4.15(t, 2H, J=6.4 Hz), 4.0(s, 3H), 3.85(t, 2H, J=7.1 Hz), 2.78(s, 3H), 1.98-1.75(m, 6H), 1.00(d, 6H, J=6.4 Hz), 0.96(d, 6H, J=6.2 Hz).

[139] [반응식 5]

[140] 

[141]

[142] **(5)1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄온 제조**

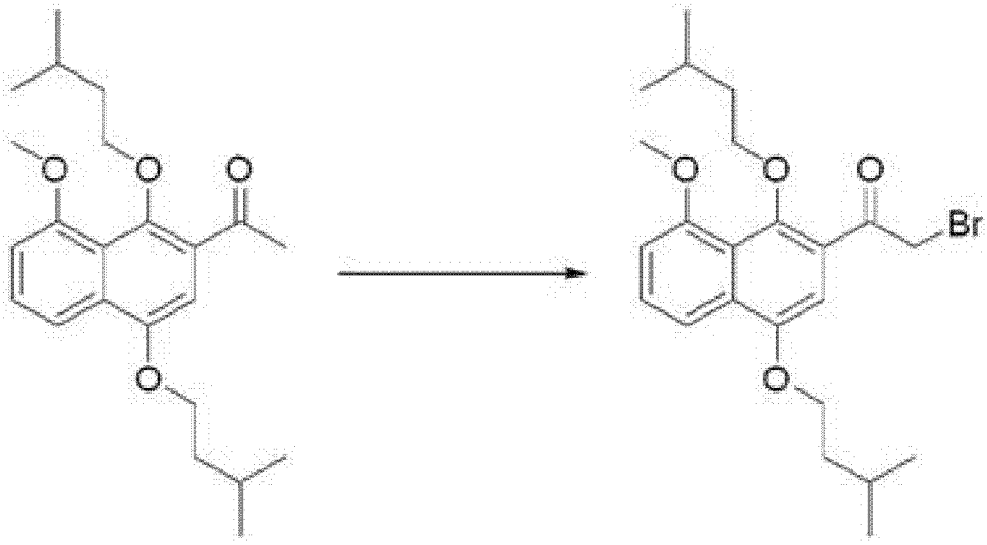
[143] 상기 1.2-(4)에서 제조된 1-(1,4-비스(이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.67g)을 다이클로로메테인(15mL)에 녹이고 0℃로 냉각 후 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(0.87g)를 넣고 서서히 상온으로 승온시키며 22시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 증류수를 넣고 다이클로로메테인으로 추출, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 65%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 6에 나타내었다.

[144] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 7.91(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.50(dd, 1H, J=7.8 Hz, 8.4 Hz),

6.97(d, 1H, J=7.8 Hz), 6.96(s, 1H), 4.81(s, 2H), 4.15(t, 2H, J=6.2 Hz), 4.02(s, 3H), 3.86(t, 2H, J=7.1 Hz), 1.98-1.72(m, 6H), 1.00(d, 6H, J=6.5 Hz), 0.96(d, 6H, J=6.2 Hz).

[145] [반응식 6]

[146]



[147]

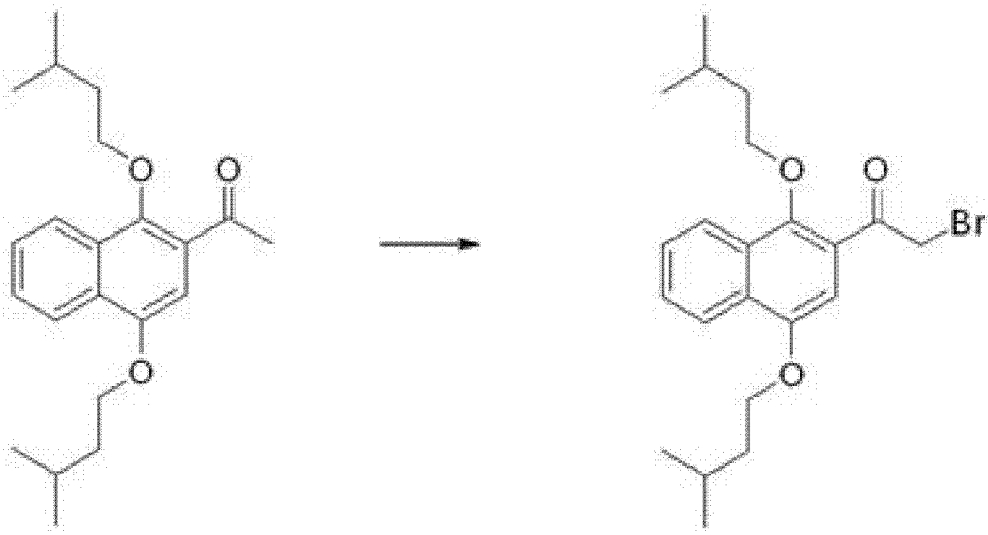
[148] **1.3 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논의 제조**

[149] 5-메톡시나프탈렌-1,4-디온 대신 1,4-나프토퀴논을 사용하여 상기의 실시예 1.1 및 1.2에서와 같은 방법으로 제조하였다(수율 74%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 7에 나타내었다.

[150] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 8.29-8.25(m, 1H), 8.11-8.07(m ,1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.98(s, 1H), 4.78(s, 2H), 4.15(t, 2H, J=6.8Hz), 3.98(t, 2H, J= 6.9Hz), 2.01-1.88(m, 2H), 1.83-1.77(m, 4H), 1.00(d, 6H, J= 6.6Hz), 0.98(d, 6H, J=6.2Hz).

[151] [반응식 7]

[152]



[153]

[154] **1.4 1-(2,5-비스(이소펜틸옥시)페닐)-2-브로모에타논의 제조**

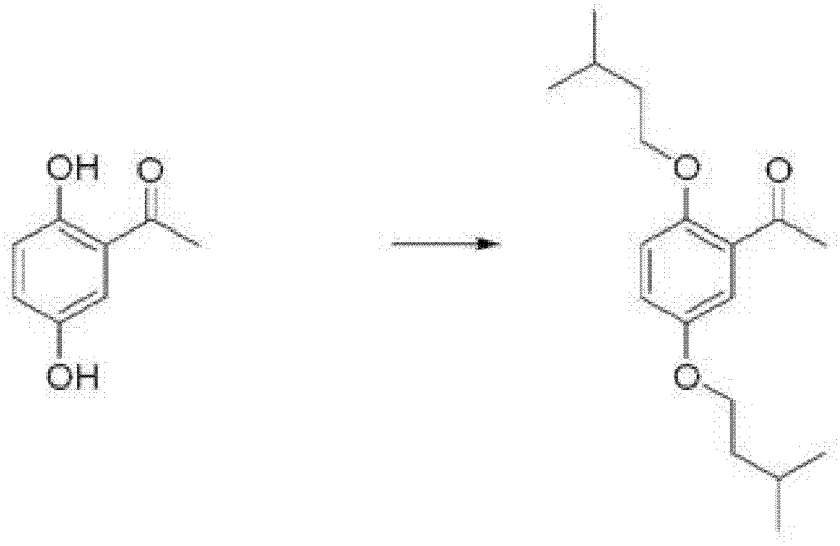
[155] **(1) 1-(2,5-비스(이소펜틸옥시)페닐)에타논의 제조**

[156] 1-(2,5-다이하이드록시페닐)에타논(1.5g)과 탄산칼슘(3.45g)을 아세토니트릴(20mL)에 녹인 뒤 1-브로모-3-메틸뷰테인(3mL)을 적가하여 12시간동안 90℃에서 환류하에 가열한다. 상온으로 식힌 후 필터로 여과하여 탄산칼슘을 제거한다. 여액을 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 42%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 8에 나타내었다.

[157] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 7.28(d, 1H, J=3.1Hz), 7.00(dd, 1H, J=3.1Hz, 8.9Hz), 6.88(d, 1H, J=8.9Hz), 4.03(t, 2H, J=6.6Hz), 3.96(t, 2H, J= 6.6Hz), 2.63(s, 3H), 1.88-1.77(m, 2H), 1.75-1.68(m, 2H), 1.65-1.58(m, 2H), 0.97(d, 3H, J=6.5Hz), 0.95(d, 6H, J=6.9Hz).

[158] [반응식 8]

[159]



[160]

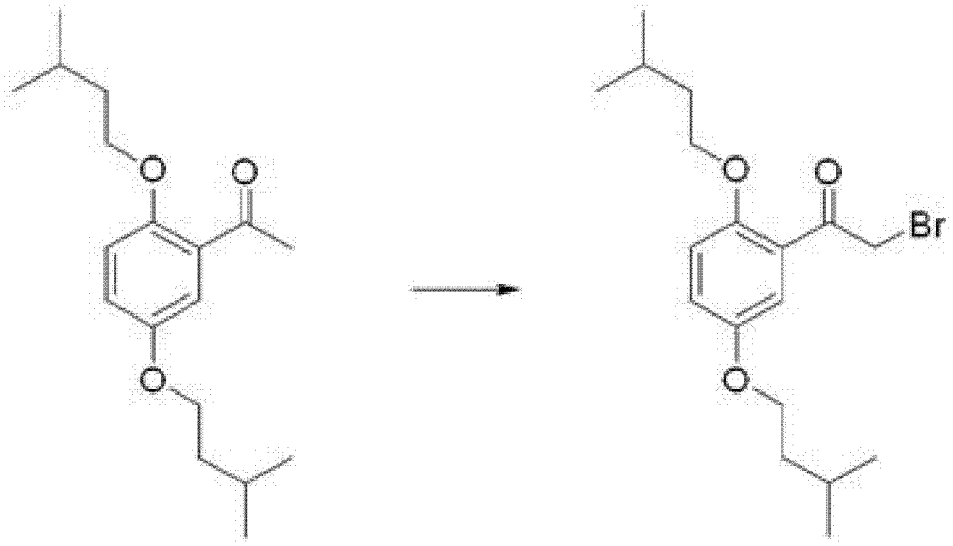
[161] **(2) 1-(2,5-비스(아이소펜틸옥시)페닐)-2-브로모에타논의 제조**

[162] 상기 1.4-(1)에서 제조된 1-(2,5-비스(이소펜틸록시)페닐)에타논(0.2 g)을 다이클로로메테인(7mL)에 녹인 뒤 테트라 부틸 암모늄 트리 브로마이드(0.39g)를 첨가하여 상온에서 12시간 교반하였다. 얇은막 크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 40%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 9에 나타내었다.

[163] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$)δ 7.35(d, 1H, J=3.1Hz), 7.06(dd, 1H, J=3.1Hz, 9.1Hz), 6.91(d, 1H, J=9.1Hz), 4.63(s, 2H), 4.07(t, 2H, J=6.6Hz), 3.96(t, 2H, J= 6.6Hz),

1.84-1.72(m, 4H), 1.68-1.62(m, 2H), 0.98(d, 6H, J=6.4Hz), 0.95(d, 6H, J=6.6Hz).

[164] [반응식 9]

[165] 

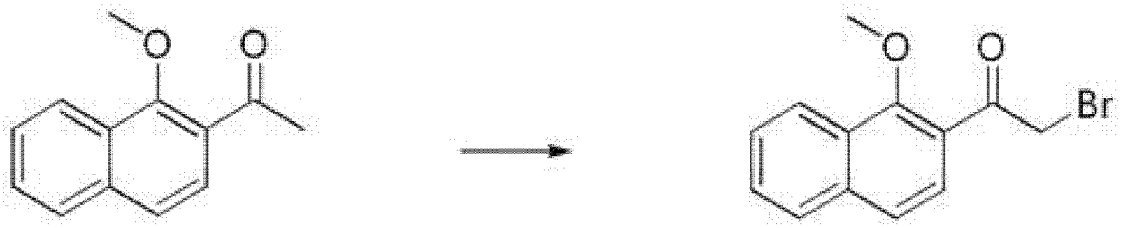
[166]

[167] **1.5 2-브로모-1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조**

[168] 브롬화제이구리(1.12g)를 에탄올(25mL)에 넣고 80℃로 가열하였다. 15분 후 1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.5g)을 넣어주고 환류하에 12시간동안 교반하였다. 상온으로 식혀준 다음 celite pad로 여과하였다. 이후 반응물을 개괄감압 농축하고 에틸 아세테이트에 녹였다. 이를 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 2-브로모-1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(수율 70%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 10에 나타내었다.

[169] ^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$)δ 8.22-8.19(m, 1H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.76-7.65(m, 2H), 7.63-7.60(m, 2H), 4.75(s, 2H), 4.05(s, 3H).

[170] [반응식 10]

[171] 

[172]

[173] **<u>실시예 2. 본 발명의 염 화합물 제조</u>**

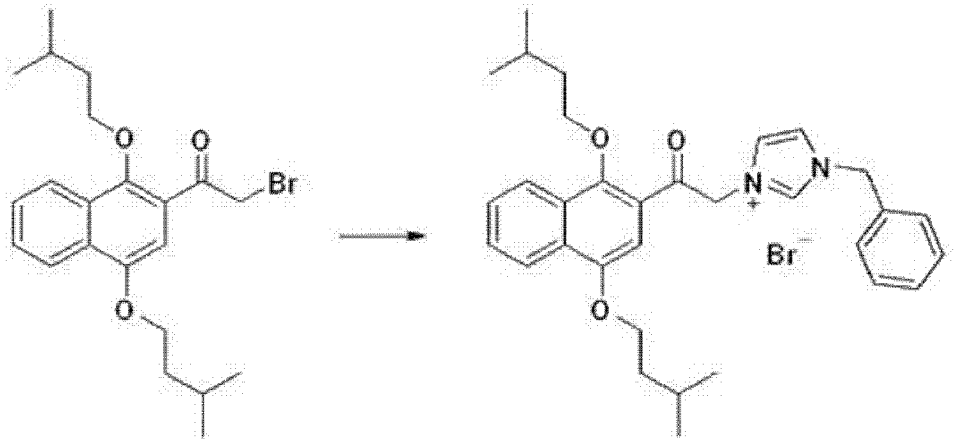
[174] **2.1**

1-벤질-3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 132)

[175] 상기 실시예 1.3에서 제조된 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논(0.05g)을 아세토니트릴(2mL)에 녹이고 1-벤질이미다졸(0.037g)을 가한다. 이를 환류하에 20시간동안 교반한 뒤 얇은막 크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 다이에틸에터로 재결정 하여 목적 화합물을 수득하였다(수율 99%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 11에 나타내었다.

[176] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.23(s, 1H), 8.30-8.13(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.77-7.74(m, 3H), 7.46-7.44(m, 5H), 7.19(s, 1H), 5.94(s, 2H), 5.56(s, 2H), 4.19(t, 2H, J=6.7Hz), 4.14(t, 2H, J=6.6Hz), 1.91-1.87(m, 4H), 1.80-1.74(m, 2H), 0.99-0.96(m, 12H).

[177] [반응식 11]

[178] 

[179]

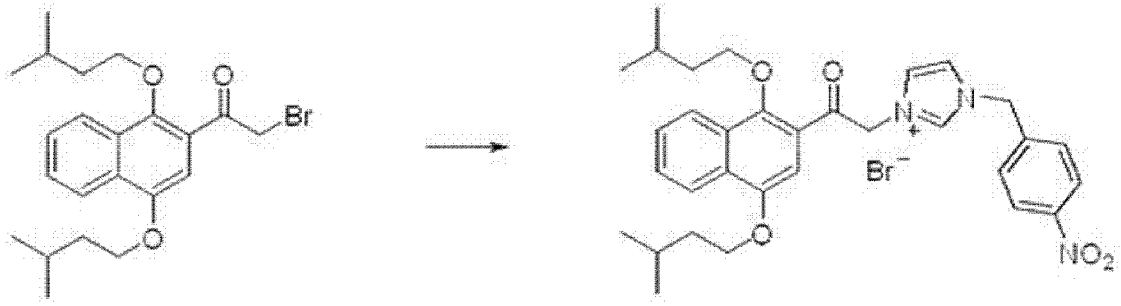
[180] **2.2 3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-니트로벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 160)**

[181] 1-벤질이미다졸 대신 1-(4-니트로벤질)-1H-이미다졸을 사용하여 상기 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 70%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 12에 나타내었다.

[182] ^{1}H NMR (300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.28(s, 1H), 8.34(d, 2H, J=6.7Hz), 8.23-8.07(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.70(d, 2H, J=7.1Hz), 7.20(s, 1H), 5.96(s, 2H), 5.74(s, 2H), 4.22-4.14(m, 4H), 1.99-1.91(m, 4H), 1.79-1.76(m, 2H), 0.99-0.96(m, 12H).

[183] [반응식 12]

[184]



[185]

[186] **2.3**

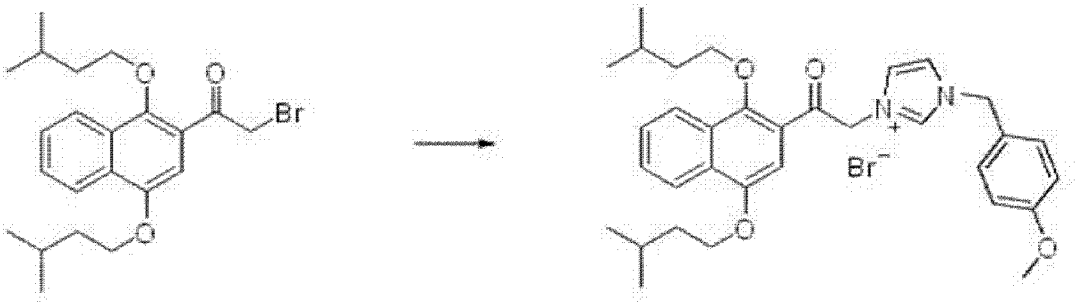
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 192)

[187] 1-벤질이미다졸 대신 1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다졸을 사용하여 상기 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 77%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 13에 나타내었다.

[188] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.17(s, 1H), 8.23(dd, 1H, J=3.1Hz, 6.2Hz), 8.15(dd, 1H, J=3.3Hz, 6.2Hz), 7.86(s, 1H), 7.77-7.74(m, 3H), 7.44(d, 2H, J=8.4Hz), 7.18(s, 1H), 7.02(d, 2H, J=8.6Hz), 5.92(s, 2H), 5.46(s, 2H), 4.21-4.12(m, 4H), 1.90-1.87(m, 4H), 1.80-1.74(m, 2H), 0.98(d, 6H, J=2.9Hz), 0.97(d, 6H, J=3.6Hz).

[189] [반응식 13]

[190]



[191]

[192] <u>실시예 3. 비교 염 화합물의 제조</u>

[193] **3.1**

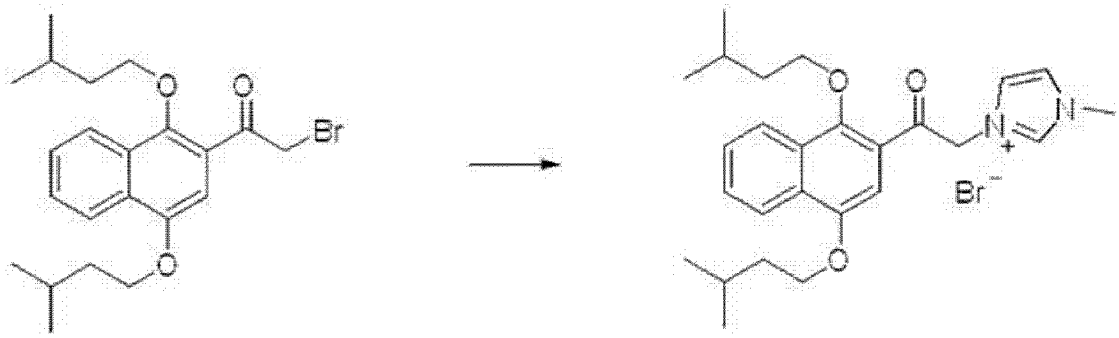
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 163)

[194] 1-벤질이미다졸 대신 1-메틸이미다졸을 사용하여 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 71%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 14에 나타내었다.

[195] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ9.12(s, 1H), 8.24(dd, 1H, J=3.1Hz, 6.2Hz), 8.17(dd, 1H, J=3.1Hz, 5.8Hz), 7.79-7.76(m, 4H), 7.21(s, 1H), 4.23-4.14(m, 4H), 3.97(s, 3H), 1.97-1.85(m, 4H), 1.81-1.74(m, 2H), 0.99-0.97(m, 12H).

[196] [반응식 14]

[197]



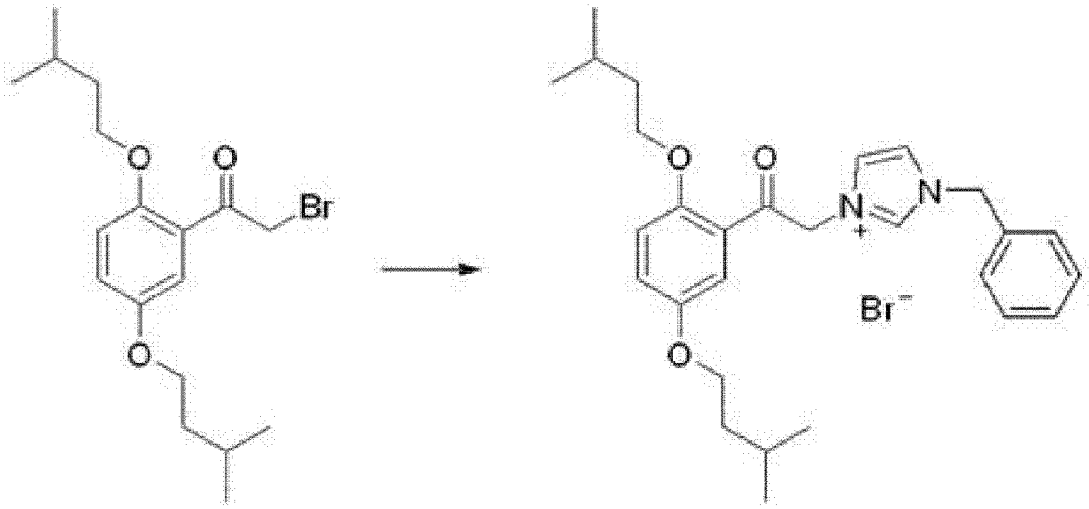
[198]

[199] **3.2 1-벤질-3-(2-(2,5-비스(아이소펜틸옥시)페닐)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 168)**

[200] 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 1-(2,5-비스(이소펜틸록시)페닐)-2-브로모에타논과 1-벤질이미다졸을 사용하여 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 55%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 15에 나타내었다.

[201] ^{1}H NMR (300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.22(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.45-7.39(m, 5H), 7.31(s, 1H), 7.27(d, 2H, J=2.3Hz), 5.76(s, 2H), 5.53(s, 2H), 4.16(t, 2H, J=6.6Hz), 3.95(t, 2H, J=6.6Hz), 1.83-1.70(m, 4H), 1.60-1.53(m, 2H), 0.94(d, 6H, J=6.2Hz), 0.89(d, 6H, J=6.6Hz).

[202] [반응식 15]

[203] 

[204]

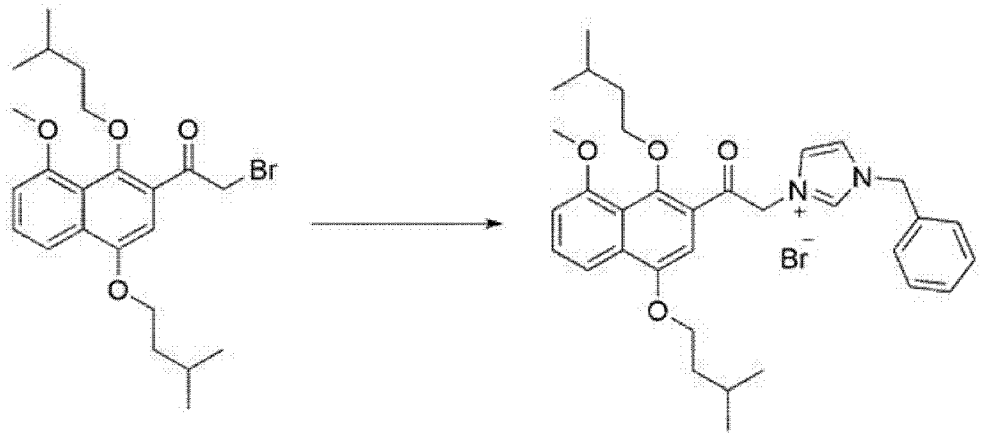
[205] **3.3**

1-벤질-3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드의(KH-lhn 050)

[206] 1-(1,4-비스(아이소펜틸록시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 1-(1,4-비스(이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄온과 1-벤질이미다졸을 사용하여 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 80%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 16에 나타내었다.

[207] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.23(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.75(s, 1H), 7.65(dd, 1H, J=7.6 Hz, 8.0 Hz), 7.46(s, 5H), 7.20(d, 1H, J=7.7 Hz), 7.17(s, 1H), 5.88(s, 2H), 5.55(s, 2H), 4.15(t, 2H, J=6.3 Hz), 3.99(s, 3H), 3.94(t, 2H, J=7.2 Hz), 1.91-1.85(m, 3H), 1.76-1.74(m, 3H), 0.96-0.93(m, 12H).

[208] [반응식 16]

[209] 

[210]

[211] **3.4**

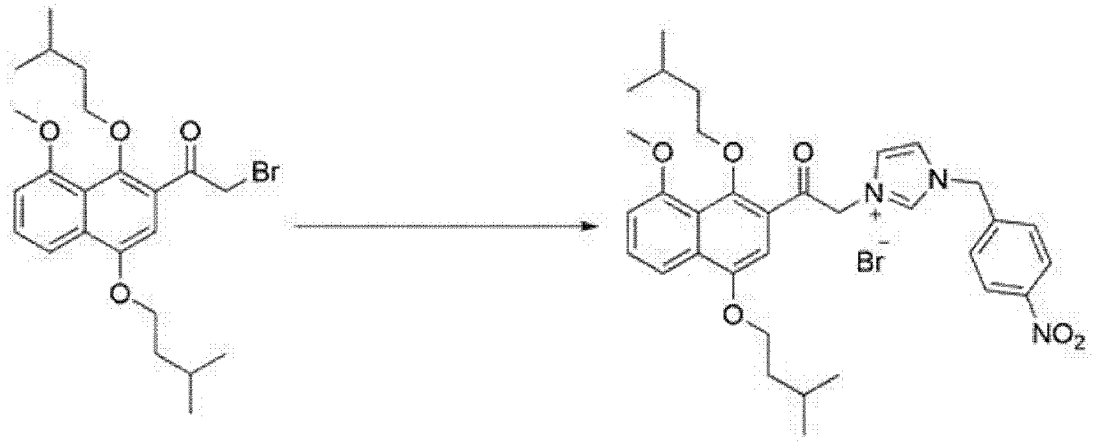
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-니트

로벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-lhn 051)

[212] 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 1-(1,4-비스(이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄온, 그리고 1-벤질이미다졸 대신 1-(4-니트로벤질)-1H-이미다졸을 사용하여 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 88%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 17에 나타내었다.

[213] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$))δ 9.28(s, 1H), 8.34(d, 2H, J=8.0 Hz), 7.91(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.79(s, 1H), 7.69(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.65(dd, 1H, J=8.2 Hz, 8.4 Hz), 7.21(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.19(s, 1H), 5.90(s, 2H), 5.73(s, 2H), 4.15(t, 2H, J=6.0 Hz), 3.99(s, 3H), 3.94(t, 2H, J=7.3 Hz), 1.87-1.83(m, 3H), 1.74-1.74(m, 3H), 0.98-0.94(m, 12H).

[214] [반응식 17]

[215] 

[216]

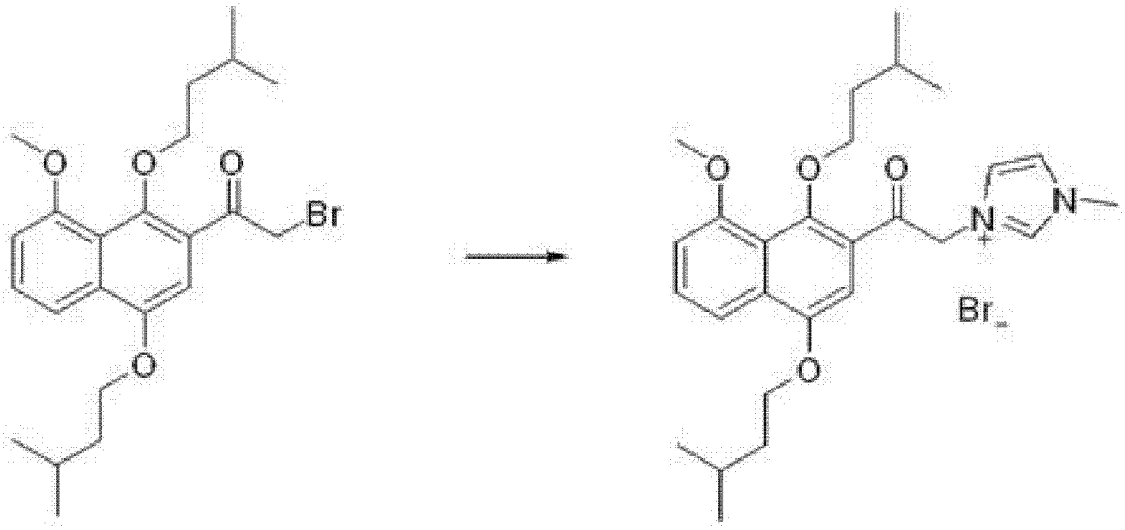
[217] **3.5**

3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드의(KH-ljs 181)

[218] 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 1-(1,4-비스(이소펜틸옥시)-8-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄온, 그리고 1-벤질이미다졸 대신 1-메틸이미다졸 을 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 88%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 18에 나타내었다.

[219] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.06(s, 1H), 7.81(d, 1H, J=8.4Hz), 7.75(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.21(d, 1H, J=8.0Hz), 7.17(s, 1H), 5.87(s, 2H), 4.18-4.13(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.95-3.92(m, 2H), 1.89-1.87(m, 2H), 1.84-1.72(m, 4H), 0.96(d, 6H, J=5.5Hz), 0.95(d, 6H, J=5.6Hz).

[220] [반응식 18]

[221] 

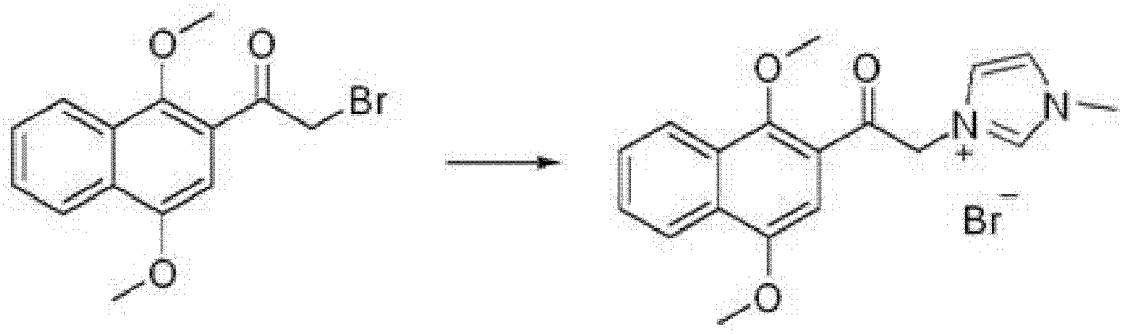
[222]

[223] **3.6 3-(2-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 187)**

[224] 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 1-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄온, 그리고 1-벤질이미다졸 대신 1-메틸이미다졸 을 사용하여 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 98%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 19에 나타내었다.

[225] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.10(s, 1H), 8.26-8.22(m, 2H), 7.78-7.76(m, 4H), 7.19(s, 1H), 5.98(s, 2H), 4.09(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.97(s, 3H).

[226] [반응식 19]

[227] 

[228]

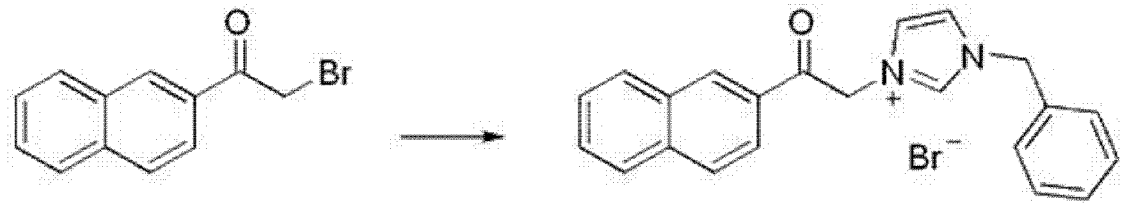
[229] **3.7 1-벤질-3-(2-(나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 154)**

[230] 1-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 2-브로모-1-(나프탈렌-2-일)에타논과 1-벤질이미다졸을 사용하여 실시예 1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 56%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 20에 나타내었다.

[231] 1H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.24(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.20-8.01(m, 4H), 7.91(s, 1H), 7.76-7.69(m, 3H), 7.46-7.45(m, 5H).

[232] [반응식 20]

[233]



[234]

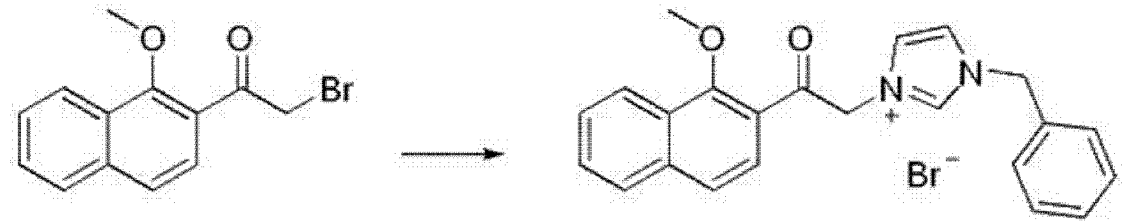
[235] **3.8 1-벤질-3-(2-(1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드(KH-ljs 155)**

[236] 1-(1,4-비스(아이소펜틸록시)나프탈렌-2-일)-2-브로모에타논 대신 2-브로모-1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논과 1-벤질이미다졸을 사용하여 실시예 2.1과 같은 방법으로 제조하였다(수율 79%). 그 후, ^{1}H NMR로 생성된 화합물을 확인하여, 원하는 화합물이 수득 되었는지 여부를 확인하였고, 반응물과 생성물을 하기 반응식 21에 나타내었다.

[237] ^{1}H NMR(300MHz, $(CD_3)_2SO$)δ 9.37(s, 1H), 8.29(d, 1H, J=7.5Hz), 8.07(d, 1H, J=8.4Hz), 7.95(s, 1H), 7.91-7.88(m, 2H), 7.84(s, 1H), 7.78-7.70(m, 2H), 7.49-7.40(m, 5H), 6.04(s, 2H), 5.61(s, 2H), 4.16(s, 3H).

[238] [반응식 21]

[239]



[240]

[241] **[실험예]**

[242] **실험예 1. 본 발명의 염 화합물의 다양한 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에**

대한 항진균 활성 확인

[243] **1.1 본 발명의 염 화합물의 항진균 효과**

[244] 상기 실시예 2의 방법으로 제조된 본 발명의 염 화합물과 실시예 3으로 제조된 비교그룹의 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 활성을 관찰하였다.

[245] 보다 구체적으로, 본 발명의 염 화합물들에 대하여 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 효과를 확인하고자 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)에서 제시한 broth microdilution assay를 사용하였다. 각 염 화합물은 10mg/ml의 농도로 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)에 녹인 후 사용하였다. 각 염은 연속적으로 1/2배 희석된 후 96-well microtitre plate에 100μl첨가되었으며, 100μl의 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.) 균주(칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)(수탁번호 KCTC7965), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*)(수탁번호 KCTC7212), 칸디다 트로피칼리스 변종(*Candida tropicalis* var. *tropicalis*)(수탁번호 KCTC17762), 칸디다 파라프실로시스 변종(*Candida parapsilosis* var. *parapsilosis*)(수탁번호 KACC45480), 칸디다 글라브라타(*Candida grabrata*)(KCTC7219) 및 칸디다 아우리스(*Candida auris*)(KCTC17810) 각각에 현탁액($3X10^5$CFU/mL)을 투입하고, 각 well에서 30℃에서 24시간 배양하였다. 각 염의 농도는 최대 100μg/mL에서 최소 3.125μg/mL가 되게 하였다. 각 물질에 대한 MIC값은 각각의 상기 균주의 성장이 억제되는 물질의 최소 농도로 하여 확인하였다.

[246] 그 결과, 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 염(KH-ljs 132, KH-ljs 160, KH-ljs 192)의 항진균 효과는 종래의 항진균 치료제인 미코나졸보다 뛰어나면서, 미코나졸에 자체 내성을 가지는 *C. auris*의 성장도 억제할 수 있음을 확인하였다. 특히, KH-ljs 132는 대조군과 비교할때 1/4 정도의 MIC 값을 가짐이 확인되어, 가장 뛰어난 항진균 효능을 보임을 확인하였다.

[247] [표1]

(μg/ml)

	C. albicans	*C. tropocalis var. tropicalis*	*C.parapsilosis var. parapsilosis*	*C. glabrata*	*C. tropicalis*	*C. auris*
수탁번호	KCTC7965	KCTC17762	KACC45480	KCTC7219	KCTC7212	KCTC17810
대조군 (Miconazole)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	> 100
KH-ljs132	3.125	6.25	3.125	6.25	3.125	3.125
KH-ljs160	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	3.125
KH-ljs192	3.125	6.25	3.125	6.25	3.125	6.25

[248]

[249]

[250] **1.2 치환기에 따른 항진균 활성 비교**

[251] ① 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132에서 i) 벤질기를 제거한 화합물(KH-ljs 163), ii) 나프탈렌 구조가 없는 화합물(KH-ljs 168), iii) 나프탈렌 구조에 메톡시가 추가 치환된 화합물(KH-lhn 050) 및 iv) 나프탈렌 구조에 메톡시기가 추가 치환되고, 벤질기를 제거한 화합물(KH-ljs 181)과 KH-ljs 132의 MIC 값을 비교하여 항진균 활성을 비교한 결과, 하기 표 2에 나타난 바와 같이 KH-ljs 132에서 벤질기, 메톡시기 등의 치환이 있거나 나프탈렌 구조의 변화가 있는 염 화합물은 KH-ljs 132에 비해 더 낮은 항진균 활성을 갖는 것으로 확인할 수 있었다.

[252] [표2]

(μg/ml)

	C. albicans	*C. tropocalis* var. *tropicalis*	*C.parapsilosis* var. *parapsilosis*	*C. glabrata*	*C. tropicalis*	*C. auris*
수탁번호	KCTC7965	KCTC17762	KACC45480	KCTC7219	KCTC7212	KCTC17810
대조군 (Miconazole)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	> 100
KH-ljs132	3.125	6.25	3.125	6.25	3.125	3.125
KH-ljs163	6.25	12.5	3.125	12.5	3.125	6.25
KH-ljs168	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	6.25
KH-lhn050	12.5	25	6.25	25	6.25	6.25
KH-ljs181	12.5	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5

[253]

[254] ② 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132의 이소펜틸옥시기 부분에 변화가 있는 유도체 중, 2개의 이소펜틸옥시기가 모두 메톡시기로 치환되고, 벤질기를 제거한 화합물(KH-ljs 187), ii) 2개의 이소펜틸옥시기 모두가 수소로 치환된 화합물(KH-ljs 154) 및 iii) 2개의 이소펜틸옥시기가 수소 및 메톡시기로 각각 치환된 화합물(KH-ljs 155)과 KH-ljs 132의 MIC 값을 비교하여 항진균 활성을 비교한 결과, 하기 표 3에 나타난 바와 같이 이소펜틸옥시기에 변화가 있는 화합물들은 현저하게 낮은 항진균 활성을 갖는 것으로 확인할 수 있었다.

[255] [표3]

(μg/ml)

	C. albicans	*C. tropocalis* var. *tropicalis*	*C.parapsilosis* var. *parapsilosis*	*C. glabrata*	*C. tropicalis*	*C. auris*
수탁번호	KCTC7965	KCTC17762	KACC45480	KCTC7219	KCTC7212	KCTC17810
대조군 (Miconazole)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	> 100
KH-ljs132	3.125	6.25	3.125	6.25	3.125	3.125
KH-ljs187	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	>100
KH-ljs154	> 100	> 100	> 100	> 100	25	>100
KH-ljs155	> 100	> 100	> 100	> 100	25	>100

[256]

[257] ③ 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 160에서 나프탈렌 부분에 메톡시기가 추가 치환된 화합물인 KH-lhn 051을 KH-ljs 160과 MIC 값을 비교하여 항진균 활성을 비교한 결과, 하기 표 4에 나타난 바와 같이 나프탈렌 부분에 추가적인 메톡시기가 치환된 화합물은 KH-ljs 160과 비교할 때, 항진균 활성이 유의하게 감소되어 있는 것으로 확인할 수 있었다.

[258] [표4]

(μg/ml)

	C. albicans	*C. tropocalis* var. *tropicalis*	*C.parapsilosis* var. *parapsilosis*	*C. glabrata*	*C. tropicalis*	*C. auris*
수탁번호	KCTC7965	KCTC17762	KACC45480	KCTC7219	KCTC7212	KCTC17810
대조군 (Miconazole)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	> 100
KH-ljs160	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25	3.125
KH-lhn051	50	25	25	25	50	25

[259]

[260] **실험예 2. 본 발명 염 화합물의 처리 시간에 따른 항진균 활성 확인**

[261] **2.1 본 발명 염 화합물의 항진균 효과**

[262] 실시예 2에서 제조한 염의 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 효과를 확인하고자 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)에서 제시한 broth microdilution assay를 사용하였다. 각 염은 10mg/mL의 농도로 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)에 녹인 후 사용하였다. 각 염은 연속적으로 1/2배 희석 후 96-well microtitre plate에 100μl 만큼 첨가되었으며, 100 μl의 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.) 균주 현탁액($3X10^5$ CFU/mL)을 각각의 well에 투입한 후 30℃에서 48시간, 72시간 배양하였다. 각 염의 처리 농도는 최대 100μg/mL에서 최소 3.125μg/mL가 되게하였다. 각 물질에 대한 MIC값은 각각의 시간에 따라 well에서 균주가 자라지 않기 시작하는 최소 농도로 하여 확인되었다.

[263] 그 결과 하기 표 5 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 염인 KH-ljs 132, KH-ljs 160, KH-ljs 192의 MIC값을 보면, 시간의 경과에도 우수한 항진균 효과를 유지하고 있음을 확인할 수 있으며, 미코나졸(Miconazole)과 비교하여 72시간이 지난 후에도 많은 종류의 칸디다 곰팡이균에 대해 더 우수한 항진균 효과를 보이며, 그 중에서도 KH-ljs 132가 가장 뛰어난 효과를 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

[264] [표5]

(μg/ml)

	Time	대조군 (Miconazole)	KH-ljs 132	KH-ljs 160	KH-ljs 192
C. albicans	48h	12.5	3.125	12.5	3.125
	72h	12.5	6.25	25	6.25
C. tropocalis var. tropicalis	48h	12.5	6.25	12.5	6.25
	72h	12.5	12.5	12.5	12.5
C. parapsilosis var. parapsilosis	48h	12.5	6.25	6.25	6.25
	72h	12.5	6.25	12.5	6.25
C. glabrata	48h	12.5	6.25	12.5	12.5
	72h	12.5	6.25	12.5	12.5
C. tropicalis	48h	12.5	3.125	12.5	6.25
	72h	12.5	6.25	25	6.25
C. auris	48h	> 100	6.25	6.25	6.25
	72h	> 100	6.25	6.25	12.5

[265]

[266] **2.2 치환기에 따른 항진균 활성 비교**

[267] ① 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132에서 i) 벤질기를 제거한 화합물(KH-ljs 163), ii) 나프탈렌 구조가 없는 화합물(KH-ljs 168), iii) 나프탈렌 구조에 메톡시가 추가 치환된 화합물(KH-lhn 050) 및 iv) 나프탈렌 구조에 메톡시기가 추가 치환되고, 벤질기를 제거한 화합물(KH-ljs 181)과 KH-ljs 132의 MIC 값을 시간의 흐름에 따라 관찰한 결과, 하기 표 6에 나타난 바와 같이 KH-ljs 132와 비교할 때, 벤질기, 메톡시기 등의 치환이 있거나 나프탈렌 구조의 변화가 있는 화합물들은 KH-ljs 132에 비해 낮은 항진균 활성 및 유지력을 보임을 확인할 수 있었다.

[268] [표6]

(μg/ml)

	Time	대조군 (Miconazole)	KH-ljs 132	KH-ljs 163	KH-ljs 168	KH-lhn 050	KH-ljs 181
C. albicans	48h	12.5	3.125	12.5	6.25	25	12.5
	72h	12.5	6.25	12.5	12.5	25	12.5
C. tropocalis var. tropicalis	48h	12.5	6.25	12.5	12.5	25	12.5
	72h	12.5	12.5	12.5	12.5	25	25
C. parapsilosis var. parapsilosis	48h	12.5	6.25	3.125	6.25	6.25	6.25
	72h	12.5	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5
C. glabrata	48h	12.5	6.25	12.5	12.5	25	12.5
	72h	12.5	6.25	12.5	12.5	25	25
C. tropicalis	48h	12.5	3.125	3.125	12.5	6.25	6.25
	72h	12.5	6.25	3.125	12.5	6.25	6.25
C. auris	48h	> 100	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25
	72h	> 100	6.25	6.25	12.5	6.25	12.5

[269]

[270] ② 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132의 이소펜틸옥시기 부분에 변화가 있는 유도체 중, 2개의 이소펜틸옥시기가 모두 메톡시기로 치환되고, 벤질기를 제거한 화합물(KH-ljs 187), ii) 2개의 이소펜틸옥시기 모두가 수소로 치환된 화합물(KH-ljs 154) 및 iii) 2개의 이소펜틸옥시기가 수소 및 메톡시기로 각각 치환된 화합물(KH-ljs 155)을 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132와 MIC 값을 시간의 경과에 따라 비교 확인한 결과, 하기 표 7에 나타난 바와 같이 KH-ljs 132의 이소펜틸옥시기가 메톡시기나 수소 등 다른 치환기로 치환된 화합물은 KH-ljs 132에 비해 낮은 항진균 활성 및 유지력을 보임을 확인할 수 있었다.

[271] [표7]

(μg/ml)

	Time	대조군 (Miconazole)	KH-ljs 132	KH-ljs 187	KH-ljs 154	KH-ljs 155
C. albicans	48h	12.5	3.125	> 100	> 100	> 100
	72h	12.5	6.25	> 100	> 100	> 100
C. tropocalis var. tropicalis	48h	12.5	6.25	> 100	> 100	> 100
	72h	12.5	12.5	> 100	> 100	> 100
C. parapsilosis var. parapsilosis	48h	12.5	6.25	> 100	> 100	> 100
	72h	12.5	6.25	> 100	> 100	> 100
C. glabrata	48h	12.5	6.25	> 100	> 100	> 100
	72h	12.5	6.25	> 100	> 100	> 100
C. tropicalis	48h	12.5	3.125	> 100	25	50
	72h	12.5	6.25	> 100	50	50
C. auris	48h	> 100	6.25	> 100	> 100	> 100
	72h	> 100	6.25	> 100	> 100	> 100

[272]

[273] ③ 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 160에서 나프탈렌 부분에 메톡시기가 추가 치환된 화합물인 KH-lhn 051을 KH-ljs 160과 시간 경과에 따른 항진균 효과를 비교할 때, 하기 표 8에 나타난 바와 메톡시가 추가 치환된 화합물은 KH-ljs 160에 비해 낮은 항진균 활성 및 유지력을 보임을 확인할 수 있었다.

[274] [표8]

(μg/ml)

	Time	대조군 (Miconazole)	KH-ljs 160	KH-lhn 051
C. albicans	48h	12.5	12.5	100
	72h	12.5	25	100
C. tropocalis var. tropicalis	48h	12.5	12.5	50
	72h	12.5	12.5	100
C. parapsilosis var. parapsilosis	48h	12.5	6.25	50
	72h	12.5	12.5	100
C. glabrata	48h	12.5	12.5	50
	72h	12.5	12.5	50
C. tropicalis	48h	12.5	12.5	50
	72h	12.5	25	100
C. auris	48h	> 100	6.25	25
	72h	> 100	6.25	25

[275]

[276] **실험예 3. KH-ljs 132 처리된 칸디다 곰팡이균의 세포 용해 확인**

[277] 상기 실험을 통해 본 발명의 화합물 중 가장 뛰어난 항진균 활성을 가진 것으로 확인된 KH-ljs 132를 도출하였고, 항진균 작용 기전의 연구를 위하여 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.) 중 대표적인 칸디다 알비칸스(*C. albicans*)에 대하여 세포 용해 실험을 진행하였다.

[278] 상기 KH-ljs 132를 *C. albicans*에 처리한 다음, 세포가 파쇄 되면 세포내 물질(nucleic acid, amino acid)의 용출이 나타나기에, 이러한 변화를 260nm, 280nm에서의 Optical density 값으로 얻은 후 그래프로 표현하였다.

[279] 염 화합물은 10mg/ml의 농도로 dimethyl sulfoxide(DMSO)에 녹인 후 사용하였다. 각 염 화합물은 연속적으로 1/2배 희석 후 96-well microtitre plate에 100μl첨가 하였으며, 100μl의 *Candida* spp. 균주 현탁액(3X10^{5}CFU/mL)을 각각의 well에 투입한 후 30℃에서 1시간 배양하였다. 배양후 Epoch사의 Multiwell plate reader를 이용하여 260nm, 280nm에서의 Optical density 값을 얻었다.

[280] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, KH-ljs 132를 처리하는 농도가 증가함에 따라 260nm, 280nm에서 대표적으로 측정되는 세포 용해에 의해 방출된 nucleic acid, amino acid의 양이 증가하는 것을 확인 하였다.

[281] 상기 결과를 통해 KH-ljs 132는 *C. albicans*의 세포를 용해 시키는 방법으로, 항진균 효과를 나타냄을 확인 하였다.

[282]

[283] **실험예 4. KH-ljs 132 처리된 칸디다 곰팡이균의 세포 사멸 확인**

[284] **4.1 칸디다 곰팡이균의 세포 사멸(Apoptosis) 확인**

[285] 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132에 의한 미토콘드리아 막 전위 붕괴 및 이에 의한 세포 사멸을 확인 하기 위하여 0.5mL JC-1(최종 농도 2uM) 시약을 각 1.56ug/ml의 KH-ljs 132를 처리한 *C. albicans*와 처리하지 않은 *C. albicans*에 넣은 후, 30분 동안 37 ℃배양기에서 반응시킨 뒤, 형광현미경으로 관찰 하였다. 그 결과, 도 2에서 나타난 바와 같이 본 발명의 염 화합물 화합물인 KH-ljs 132를 처리한 세포에서는 살아있는 세포에서 관측되어야 하는 JC-1의 빨간색 염색이 관찰되지 않아, 세포 사멸이 일어났다는 사실을 확인할 수 있었다.

[286]

[287] **4.2 칸디다 곰팡이균에서 ROS 농도 변화 확인**

[288] 본 발명의 염 화합물 KH-ljs 132에 의한 세포 사멸 기전 확인을 위하여 *C. albicans*에 대해 Cell death에 관여하는 ROS(Reactive Oxygen Species)의 농도 변화를 확인 하였다.

[289] 상기 KH-ljs 132를 *C. albicans* 균주에 농도별로 처리하여 cell death가 발생할 때 생성되는 ROS의 생성량을 Cayman Chemical사의 ROS Detection Cell-Based Assay Kit(DHE)를 통해 확인하였다.

[290] 배양한 균주의 배지를 바꿔준 다음 균주 현탁액($3X10^5$CFU/mL)을 Eppendorf tube로 옮겨주고 centrifugation을 통해 Cell pellet을 얻는다. Cell pellet에 Cell-based buffer를 150μl로 씻어주고 다시 centrifugation을 통해 Cell pellet을 만든다. 20-30μl의 buffer를 남기고 상층액을 제거하고 ROS staining dye, 130μl를 tube에 넣어주고 N-acetyl Cysteine(Negative control, NC), Antimycin A(Positive control, PC)와 KH-ljs 132를 농도별로 처리해주고 37℃에서 1시간 30분 동안 반응시켜 주었다. 반응 후 centrifugation을 통해 cell pellet을 얻고 상층액은 모두 제거한다. Cell-based buffer 100μl를 tube에 넣어 cell pellet을 풀어주고 black 96 well plate에 옮긴 후 fluorescence plate reader를 이용하여 480-520nm의 excitation wavelength, 570-600nm의 emission wavelength에서 fluorescence를 측정한다.

[291] 그 결과 도 3에서 나타난 바와 같이 KH-ljs 132의 처리 농도를 높임에 따라 DHE fluorescence양이 positive control 보다 높은 것을 확인할 수 있었으며 MIC value인 3.125μg/ml에서 fluorescence 값이 최대인 것을 확인하였다. 이 결과를 통해, KH-ljs 132는 *C. albicans*에 대해 MIC value에서 높은 ROS 생성이 이루어지는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 상기 KH-ljs 132를 균주에 처리하는 경우, ROS의 발생이 증가하고, 세포의 활성이 감소되는 것을 확인할 수 있었다.

[292]

[293] **4.3 세포 사멸 관련 유전자의 발현 변화 확인**

[294] 본 발명의 염 화합물인 KH-ljs 132에 의한 세포 사멸을 분자 생물학적으로 확인하기 위하여 세포 사멸에 관여 하는 것으로 알려져 있는 4개의 유전자로서, yeast에서 결손이 될 경우 Apoptosis가 잘 일어나지 않는다고 알려져 있는 YPK1, Basic leucine zipper(bZIP) transcription factor(ATF/CREB1 homolog)의 단백질로 동물에서는 apoptosis와 연관이 있다고 알려져 있는 HAC1, Ca2+-dependent cysteine protease에 속하는 단백질로 Apoptosis 조절에 중요한 역할을 하는 조절 단백질인 MCA1, Tetradecameric mitochondrial chaperonin으로 동물에서 세포 사멸에 대한 연관성이 있다고 알려진 HSP60의 발현을 하기 표 9의 oligomer를 이용한 qRT-PCR을 수행하여 확인 하였다.

[295] [표9]

유전자	Oligomer
YPK1	F: CAACACAACACAGTAGCACC
	R: GTTGTGGATAAAGGTGGTTCG
HAC1	F: TACAACCAACACATCAACCAG
	R: ATTAGTTGGACCGGAAGATG
MCA1	F: TATAATAGACCTTCTGGAC
	R: TTGGTGGACGAGAATAATG
HSP60	F: CTGGTGACGGTACTACTTCTG
	R: CAGAAATGGTGGCAACTTGA

[296]

[297] 그 결과 도 4에 나타난 바와 같이, 상기 세포 사멸관련 유전자들이 작게는 수십 배에서 많게는 수천 배 가량 발현이 증가함을 확인할 수 있었고, 이를 통해 KH-ljs 132를 처리하는 경우, ROS 및 세포 사멸 관련 유전자 발현이 증가하여 칸디다 곰팡이균의 세포 사멸이 일어난다는 사실을 확인할 수 있었다.

[298]

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

[300]

산업상 이용가능성

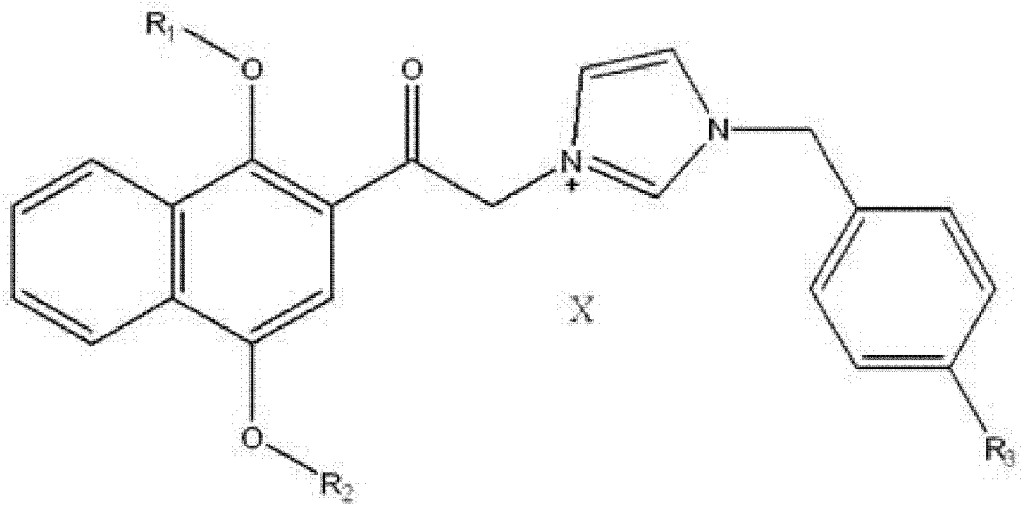
[301] 본 발명에서는 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)을 억제할 수 있는 염을 합성하였고, 합성된 염은 칸디다증을 유발할 수 있는 상기 칸디다 곰팡이균에 대하여 뛰어난 생장 억제 효과를 가지고 있고, 세포 독성이 적으며, 기존의

진균제에 내성을 가진 곰팡이에도 효과가 있음을 구체적으로 확인하였는바, 다양한 진균에 의해 유발된 질환의 치료제로 폭 넓게 사용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

X는 할로겐의 음이온이다.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,

상기 유도체의 염은 하기 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 유도체의 염:

1)

1-벤질-3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드;

2)

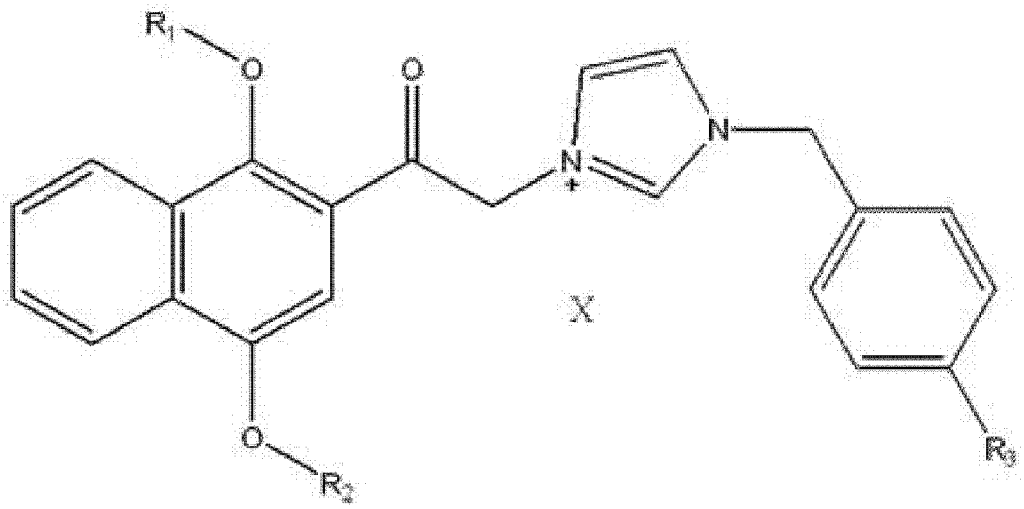
3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-니트로벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드; 및

3)

3-(2-(1,4-비스(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-1-(4-메톡시벤질)-1H-이미다졸-3-늄 브로마이드.

[청구항 3] 하기 화학식 1로 표시되는 이미다졸 유도체의 염을 유효성분으로 포함하는, 칸디다증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 수소; 또는 선형 또는 분지형 C_1-C_5 알킬기; 이고,

R_3는 수소; C_1-C_3 알콕시기; 또는 니트로기; 이고,

X는 할로겐의 음이온이다.

[청구항 4] 제 3항에 있어서,

상기 조성물은 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)에 대한 항진균 활성을 갖는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[청구항 5] 제 3항에 있어서,

상기 조성물은 암포테리신(Amphotericin), 플루코나졸(Fluconazole), 플루시토신(Flucytosine), 나타마이신(Natamycin), 미코나졸(Miconazole) 및 케토코나졸(Ketoconazole)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 항진균제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

[청구항 6] 제 4항에 있어서,

상기 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 칸디다 트로피칼리스 변종(*Candida tropicalis* var. *tropicalis*), 칸디다 파라프실로시스 변종(*Candida parapsilosis* var. *parapsilosis*), 칸디다 글라브라타(*Candida grabrata*) 및 칸디다 아우리스(*Candida auris*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

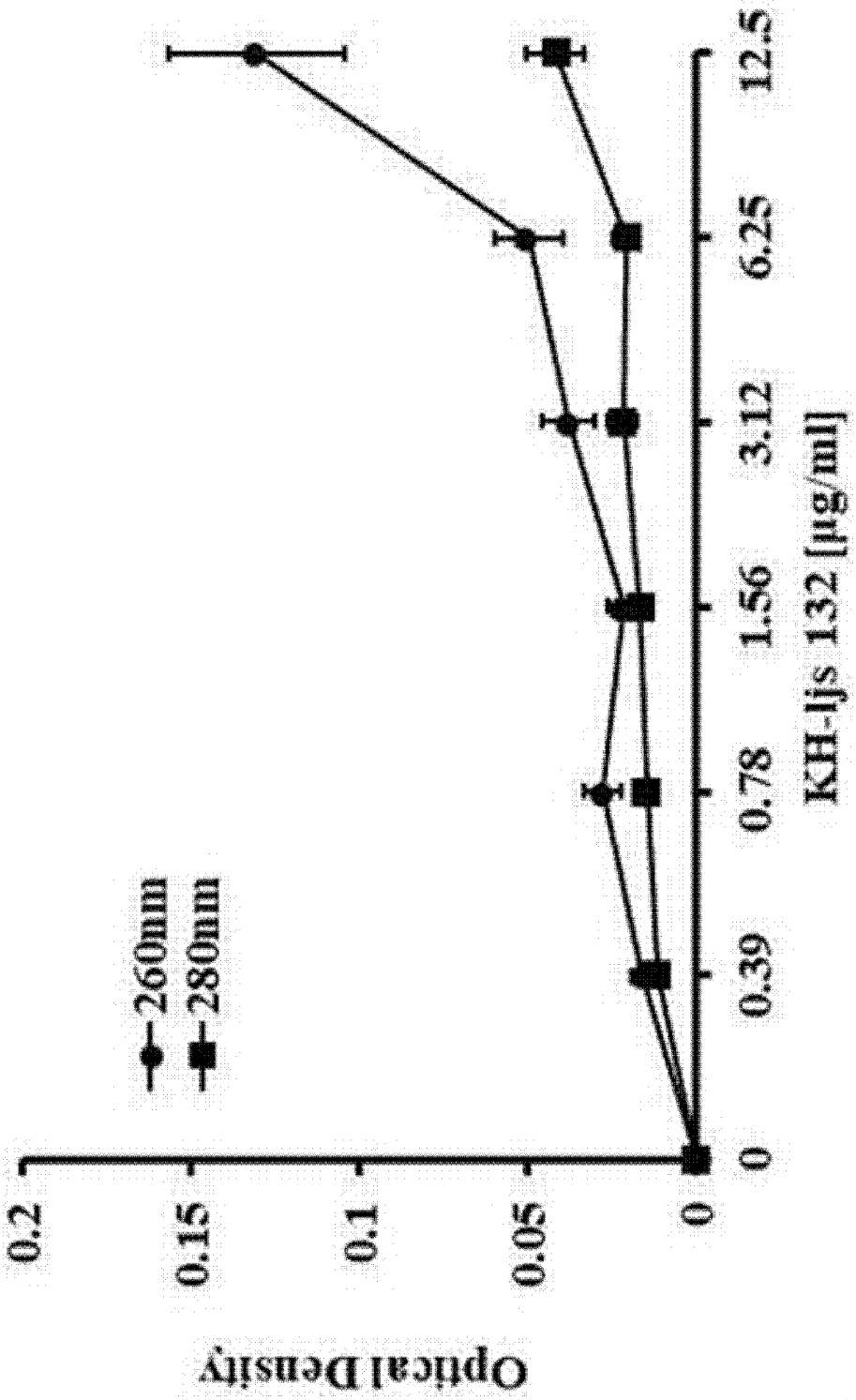
[청구항 7] 제 4항에 있어서,

상기 칸디다 곰팡이균(*Candida* spp.)은 미코나졸(Miconazole)에 내성을 가지는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

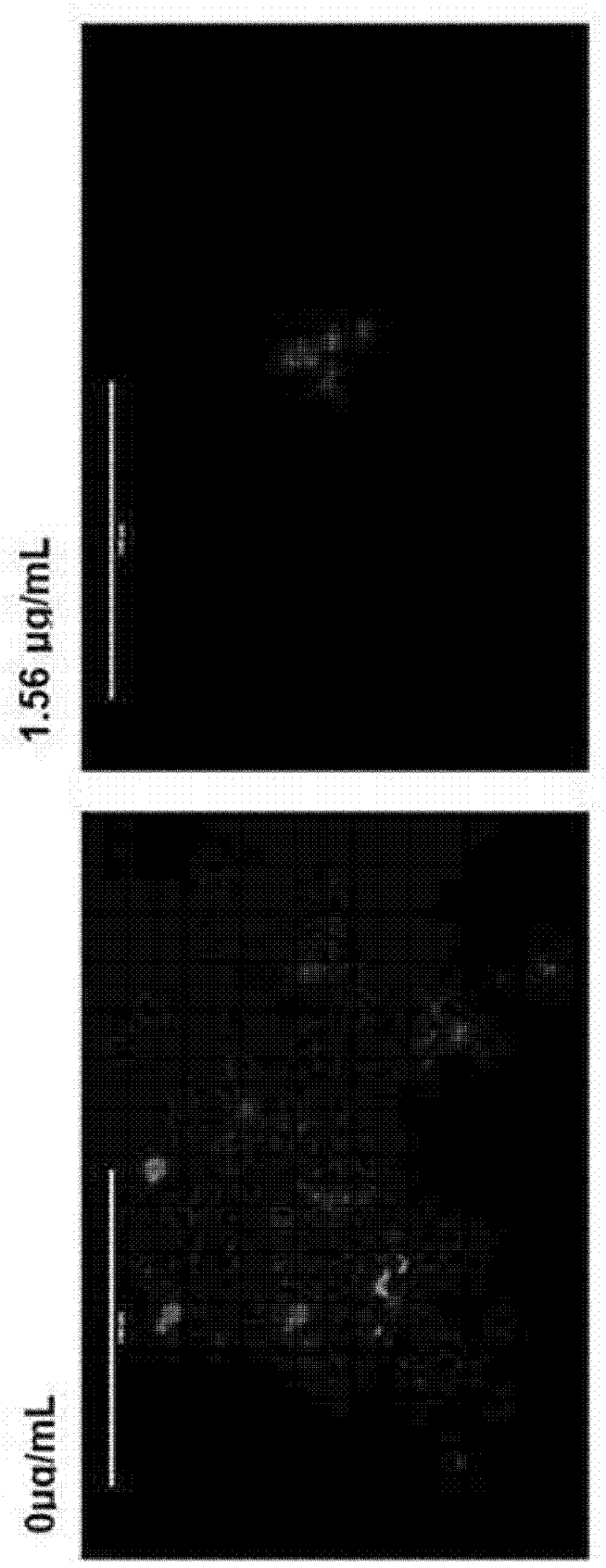
[청구항 8] 제 3항의 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 칸디다증의 예방 또는 치료방법.

[청구항 9] 제 3항의 약학적 조성물의 칸디다증의 예방 또는 치료 용도.

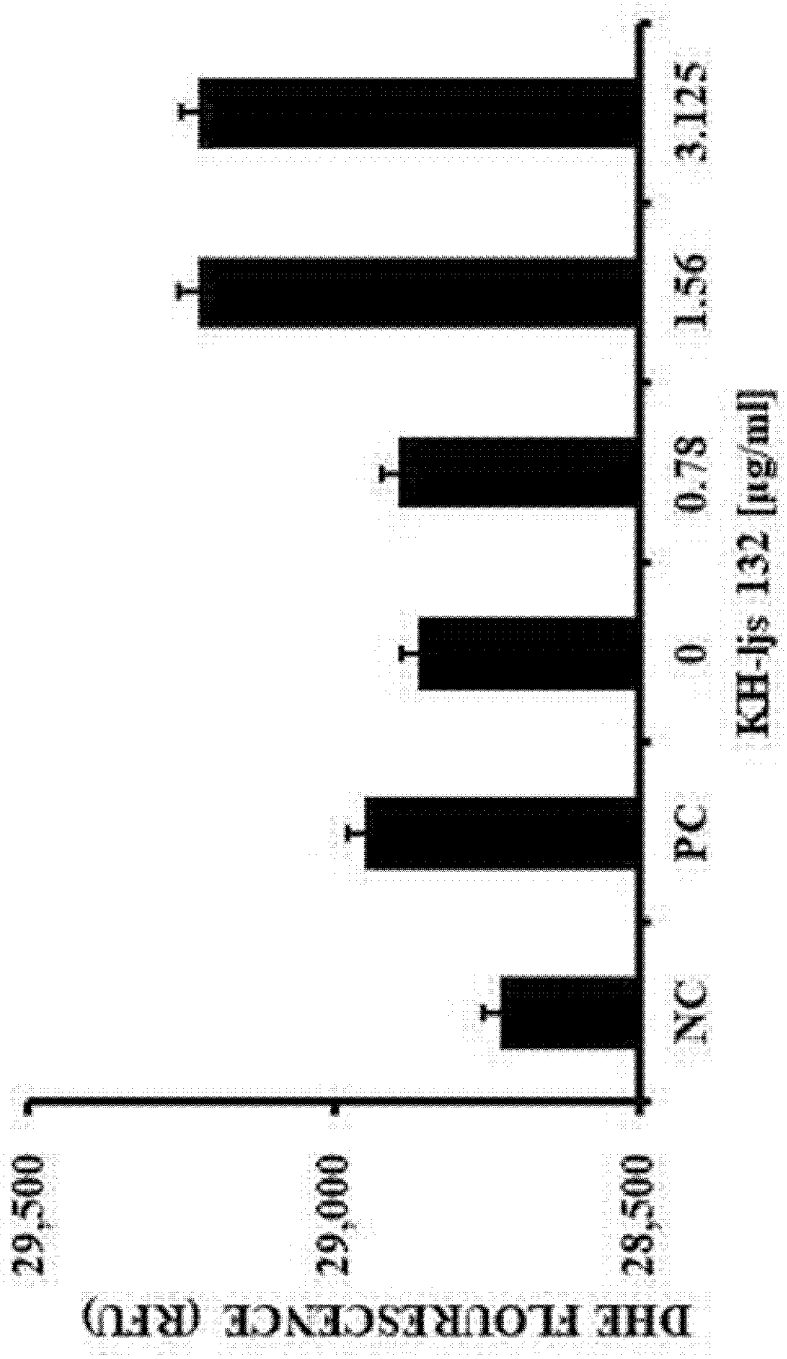
[도1]


Optical Density
0.2
0.15
0.1
0.05
0
260nm
280nm
0
0.39
0.78
1.56
3.12
6.25
12.5
KH-ljs 132 [μg/ml]

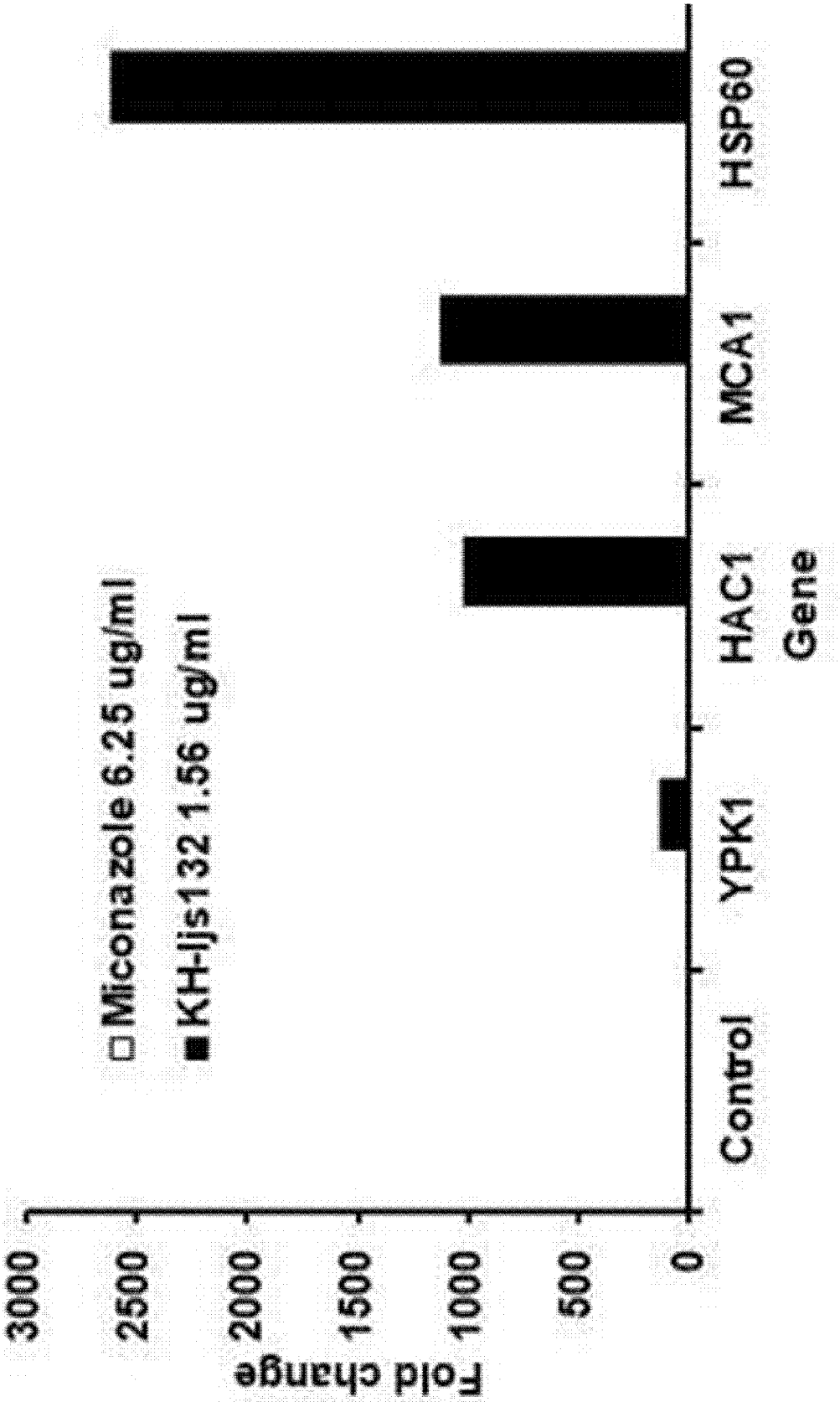
[도2]



[도3]


DHE FLOURESCENCE (RFU)
29,500
29,000
28,500
NC
PC
0
0.78
1.56
3.125
KH-ljs 132 [μg/ml]

[도4]


Miconazole 6.25 ug/ml
KH-ljs132 1.56 ug/ml
Fold change
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
Control
YPK1
HAC1
MCA1
HSP60
Gene

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/011965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 233/64(2006.01)i; **A61K 31/4164**(2006.01)i; **A61K 31/7048**(2006.01)i; **A61K 31/4196**(2006.01)i; **A61K 31/513**(2006.01)i; **A61K 31/4174**(2006.01)i; **A61K 31/496**(2006.01)i; **A61K 45/06**(2006.01)i; **A61P 31/10**(2006.01)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 233/64(2006.01); A01N 43/50(2006.01); A01N 43/56(2006.01); A61K 31/4184(2006.01); C07D 233/88(2006.01); C07D 401/06(2006.01); C07D 403/14(2006.01); C07D 405/06(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), STN (Registry, Caplus), google & keywords: 칸디다 곰팡이균(candida spp.), 칸디다증(curile), 감염질환(inflammatory disease), 이미다졸(imidazole), 벤질(benzyl)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KARATAS, M. O. et al. Catechol-bearing imidazolium and benzimidazolium chlorides as promising antimicrobial agents. Arch Pharm. 17 April 2020, vol. 353, no. 6, e2000013, inner pp. 1-8. See abstract; and formula 1.	1-7,9
A	CN 102757424 A (YUNNAN UNIVERSITY) 31 October 2012 (2012-10-31) See claims 1-4.	1-7,9
A	US 2013-0210881 A1 (ZHANG, Y. et al.) 15 August 2013 (2013-08-15) See claims 1, 24 and 25.	1-7,9
A	WO 02-088092 A1 (EISAI CO., LTD.) 07 November 2002 (2002-11-07) See claim 1.	1-7,9
A	US 4251540 A (REGEL, E. et al.) 17 February 1981 (1981-02-17) See entire document.	1-7,9

☐ 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	Date of mailing of the international search report
22 December 2021	**23 December 2021**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office **Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208**	
Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2021/011965

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.: **8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains 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/KR2021/011965

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102757424	A	31 October 2012	CN	102757424	B	15 October 2014
US	2013-0210881	A1	15 August 2013	CN	103228135	A	31 July 2013
				CN	103228135	B	20 May 2015
				EP	2627172	A1	21 August 2013
				WO	2012-050531	A1	19 April 2012
WO	02-088092	A1	07 November 2002	AU	2002-255269	B2	15 March 2007
				CA	2446924	A1	31 October 2002
				CN	1503784	A	09 June 2004
				CN	1733725	A	15 February 2006
				CN	1754880	A	05 April 2006
				EP	1386912	A1	04 February 2004
				EP	1386912	B1	18 March 2009
				EP	1391451	A1	25 February 2004
				EP	1391451	B1	23 November 2011
				EP	1391456	A1	25 February 2004
				EP	1391456	B1	22 July 2009
				EP	1394152	A1	03 March 2004
				EP	1614680	A2	11 January 2006
				EP	1614680	A3	01 February 2006
				EP	2385039	A1	09 November 2011
				EP	2385039	B1	12 March 2014
				JP	3795458	B2	12 July 2006
				JP	4220249	B2	04 February 2009
				JP	4251872	B2	08 April 2009
				JP	4445201	B2	07 April 2010
				JP	4464928	B2	19 May 2010
				JP	4516922	B2	04 August 2010
				KR	10-0749794	B1	17 August 2007
				KR	10-0749795	B1	17 August 2007
				US	2004-0242627	A1	02 December 2004
				US	2004-0254376	A1	16 December 2004
				US	2005-0004197	A1	06 January 2005
				US	2005-0004204	A1	06 January 2005
				US	2005-0245592	A1	03 November 2005
				US	2009-0215795	A1	27 August 2009
				US	7244730	B2	17 July 2007
				US	7304083	B2	04 December 2007
				US	7476688	B2	13 January 2009
				WO	02-085850	A1	31 October 2002
				WO	02-085855	A1	31 October 2002
				WO	02-088094	A1	07 November 2002
US	4251540	A	17 February 1981		None		

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/011965

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 233/64(2006.01)i; **A61K 31/4164**(2006.01)i; **A61K 31/7048**(2006.01)i; **A61K 31/4196**(2006.01)i; **A61K 31/513**(2006.01)i; **A61K 31/4174**(2006.01)i; **A61K 31/496**(2006.01)i; **A61K 45/06**(2006.01)i; **A61P 31/10**(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 233/64(2006.01); A01N 43/50(2006.01); A01N 43/56(2006.01); A61K 31/4184(2006.01); C07D 233/88(2006.01); C07D 401/06(2006.01); C07D 403/14(2006.01); C07D 405/06(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), STN(Registry, Caplus), google & 키워드: 칸디다 곰팡이균(candida spp.), 칸디다증(curile), 감염질환(inflammatory disease), 이미다졸(imidazole), 벤질(benzyl)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KARATAS, M. O. 등, "Catechol-bearing imidazolium and benzimidazolium chlorides as promising antimicrobial agents", Arch Pharm., 2020.04.17, 353권, 6호, e2000013, 내부페이지 1-8 초록; 도식 1	1-7,9
A	CN 102757424 A (YUNNAN UNIVERSITY) 2012.10.31 청구항 1-4	1-7,9
A	US 2013-0210881 A1 (ZHANG, Y. 등) 2013.08.15 청구항 1, 24, 25	1-7,9
A	WO 02-088092 A1 (EISAI CO., LTD.) 2002.11.07 청구항 1	1-7,9
A	US 4251540 A (REGEL, E. 등) 1981.02.17 전문	1-7,9

☐ 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	국제조사보고서 발송일
2021년12월22일(22.12.2021)	**2021년12월23일(23.12.2021)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 **+82-42-481-8578**

심사관

한인호

전화번호 **+82-42-481-5373**

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2021/011965

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: **8**
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

청구항 8은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 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.

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2021/011965

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 102757424 A	2012/10/31	CN 102757424 B	2014/10/15
US 2013-0210881 A1	2013/08/15	CN 103228135 A	2013/07/31
		CN 103228135 B	2015/05/20
		EP 2627172 A1	2013/08/21
		WO 2012-050531 A1	2012/04/19
WO 02-088092 A1	2002/11/07	AU 2002-255269 B2	2007/03/15
		CA 2446924 A1	2002/10/31
		CN 1503784 A	2004/06/09
		CN 1733725 A	2006/02/15
		CN 1754880 A	2006/04/05
		EP 1386912 A1	2004/02/04
		EP 1386912 B1	2009/03/18
		EP 1391451 A1	2004/02/25
		EP 1391451 B1	2011/11/23
		EP 1391456 A1	2004/02/25
		EP 1391456 B1	2009/07/22
		EP 1394152 A1	2004/03/03
		EP 1614680 A2	2006/01/11
		EP 1614680 A3	2006/02/01
		EP 2385039 A1	2011/11/09
		EP 2385039 B1	2014/03/12
		JP 3795458 B2	2006/07/12
		JP 4220249 B2	2009/02/04
		JP 4251872 B2	2009/04/08
		JP 4445201 B2	2010/04/07
		JP 4464928 B2	2010/05/19
		JP 4516922 B2	2010/08/04
		KR 10-0749794 B1	2007/08/17
		KR 10-0749795 B1	2007/08/17
		US 2004-0242627 A1	2004/12/02
		US 2004-0254376 A1	2004/12/16
		US 2005-0004197 A1	2005/01/06
		US 2005-0004204 A1	2005/01/06
		US 2005-0245592 A1	2005/11/03
		US 2009-0215795 A1	2009/08/27
		US 7244730 B2	2007/07/17
		US 7304083 B2	2007/12/04
		US 7476688 B2	2009/01/13
		WO 02-085850 A1	2002/10/31
		WO 02-085855 A1	2002/10/31
		WO 02-088094 A1	2002/11/07
US 4251540 A	1981/02/17	없음	