



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0007347  
 (43) 공개일자 2017년01월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/69* (2006.01) *A01N 43/08* (2006.01)  
*A01N 43/12* (2006.01) *A01N 55/08* (2006.01)  
*A61K 9/50* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/69* (2013.01)  
*A01N 43/08* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7034164
- (22) 출원일자(국제) 2015년04월20일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년12월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/026639
- (87) 국제공개번호 WO 2015/175157  
 국제공개일자 2015년11월19일
- (30) 우선권주장  
 61/991,821 2014년05월12일 미국(US)

- (71) 출원인  
**애그로프레쉬 인크.**  
 미국 19426 펜실베이니아주 칼리지빌 아르콜라 로  
 드 400 피 오 박스 7000
- (72) 발명자  
**메일피트, 팀**  
 미국, 인디애나 46268, 인디애나폴리스, 자이언즈  
 빌 로드 9330
- (74) 대리인  
**김순용**

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **병원체에 대항하는 휘발성 적용**

**(57) 요약**

본 발명은 인간에게 영향을 주는 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 용도에 관한 것으로, 본 용도는 감염된 영역을 가스 형태의 휘발성 향미생물 화합물의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함한다. 제공되는 휘발성 향미생물 화합물은 소정 옥사보롤 화합물, 예를 들어 벤족사보롤을 포함한다. 이들 향미생물 화합물의 휘발성 성질을 이용하기 위하여 전달 시스템이 제공된다. 개시된 방법 및 용도는 다른 휘발성 화합물과 병용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A01N 43/12* (2013.01)

*A01N 55/08* (2013.01)

*A61K 9/50* (2013.01)

*Y10S 514/857* (2013.01)

*Y10S 514/858* (2013.01)

---

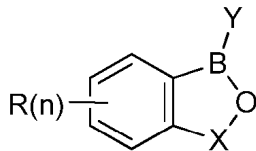
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (VI)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학 적으로 또는 농업적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 병원체에 대 향하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법:

[화학식 VI]



(상기 식에서,

각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알 킨, 할로젠, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설펍사이드, 설펍, 설펍시민, 설펍리민, 설펍아미드, 설펍에이트, 설펍네이트, 니트로알킬, 아마이드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이 드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이고;

n = 1, 2, 3, 또는 4이고;

B는 붕소이고;

X = (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>이며, 여기서 m = 1, 2, 3, 또는 4이고;

Y는 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스 테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설펍사이드, 설펍, 설펍시민, 설펍리민, 설펍아미드, 설펍에이트, 설펍 포네이트, 니트로알킬, 아마이드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르 바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이되;

단, Y가 하이드록실일 때, R은 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시가 아님).

**청구항 2**

제1항에 있어서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역이 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 병원체가 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), C. 트로피칼리스(*C. tropicalis*), C. 글라브 라타(*C. glabrata*), C. 크루세이(*C. krusei*), C. 파라프실로시스(*C. parapsilosis*), C. 두블리니엔시스(*C. dubliniensis*), C. 루시타니아(*C. lusitaniae*), 에피데르모피톤 플록코슈(*Epidermophyton floccosum*), 트리코 피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 트리코피톤 멘타그로피테스(*Trichophyton mentagrophytes*), 또는 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 4**

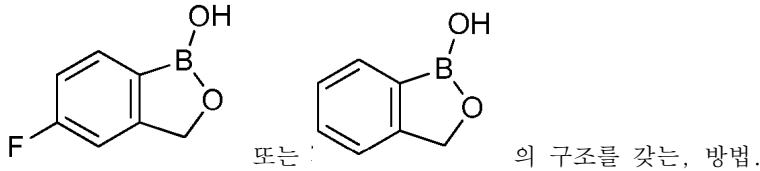
제1항에 있어서, 가스 형태로 휘발성 향미생물 화합물을 방출하기 위한 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 휘발성 향미생물 화합물이 7일 동안 이의 가스 형태로 남아 있는, 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 휘발성 향미생물 화합물이



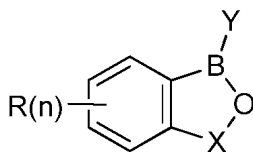
**청구항 7**

(a) 휘발성 향미생물 화합물을 유기 용매와 혼합하는 단계;

(b) 단계 (a)로부터의 혼합물을 가열하여 유기 용매를 증발시키고 휘발성 향미생물 화합물이 그의 가스 형태로 되게 하는 단계; 및

(c) 병원체에 의해 감염된 영역을, 1°C 내지 50°C의 온도에서, 가스 형태의 화학식 (IV)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 또는 농업적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법:

[화학식 VI]



(각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 할로겐, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설폭사이드, 설펜, 설폭시민, 설피리민, 설펜아미드, 설페이트, 설포네이트, 니트로알킬, 아마이드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이고;

n = 1, 2, 3, 또는 4이고;

B는 붕소이고;

X = (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>이며, 여기서 m = 1, 2, 3, 또는 4이고;

Y는 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설폭사이드, 설펜, 설폭시민, 설피리민, 설펜아미드, 설페이트, 설포네이트, 니트로알킬, 아마이드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이되;

단, Y가 하이드록실일 때, R은 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시가 아님).

**청구항 8**

제7항에 있어서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역이 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 9**

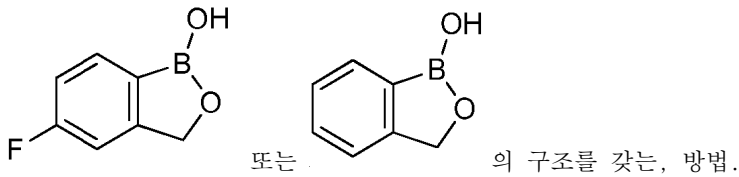
제7항에 있어서, 병원체가 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 10**

제7항에 있어서, 휘발성 항미생물 화합물이 7일 동안 이의 가스 형태로 남아 있는, 방법.

**청구항 11**

제7항에 있어서, 휘발성 항미생물 화합물이



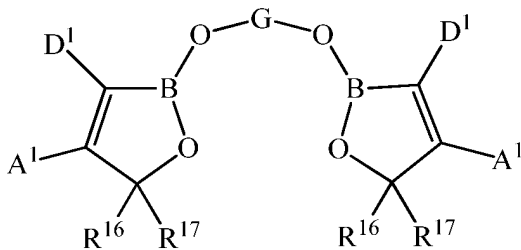
**청구항 12**

제7항에 있어서, 유기 용매가 아세톤 또는 에탄올을 포함하는, 방법.

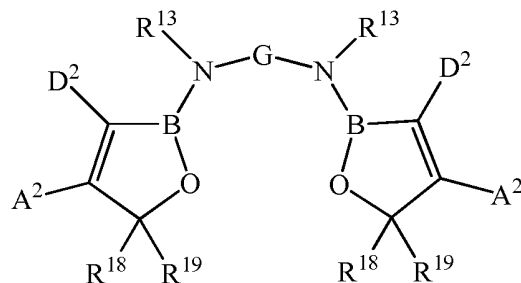
**청구항 13**

병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (A1) 또는 화학식 (A2)의 구조를 갖는 휘발성 항미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 또는 농업적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함하는, 병원체에 대항하는 휘발성 항미생물 화합물의 사용 방법:

[화학식 A1]



[화학식 A2]



(상기 식에서,

각각의 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, D<sup>1</sup>, 및 D<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1-18</sub>-알킬, 아릴알킬, 아릴, 또는 헤테로사이클릭이거나; 또는 A<sup>1</sup>과 D<sup>1</sup>, 또는 A<sup>2</sup>와 D<sup>2</sup>는 함께, 치환 또는 비치환된 5원, 6원, 또는 7원 융합 고리를 형성하고;

각각의  $R^{13}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , 및  $R^{19}$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 니트릴, 니트로, 아릴 또는 아릴 알킬이거나; 또는  $R^{16}$ 과  $R^{17}$ , 또는  $R^{18}$ 과  $R^{19}$ 는 함께, 치환 또는 비치환된 지환족 고리를 형성하고;

B는 붕소이고;

G는 치환 또는 비치환된  $C_{1-18}$ -알킬렌, 아릴알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로사이클릭 모이어티(moiety)임).

**청구항 14**

제13항에 있어서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역이 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 병원체가 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 16**

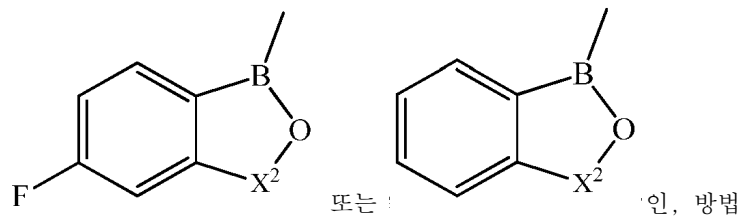
제13항에 있어서, 가스 형태로 휘발성 향미생물 화합물을 방출하기 위한 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 17**

제13항에 있어서, 휘발성 향미생물 화합물이 7일 동안 이의 가스 형태로 남아 있는, 방법.

**청구항 18**

제13항에 있어서, 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 가 독립적으로

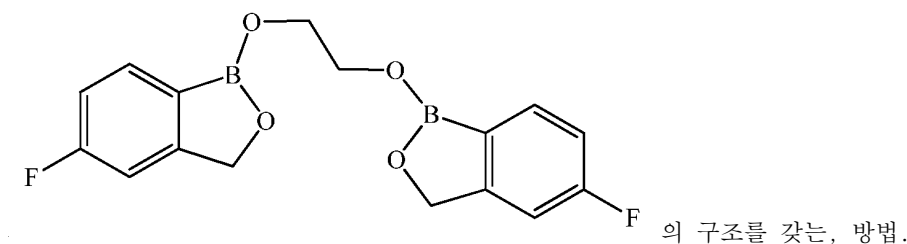


(상기 식에서,  $X^2 = (CR_2)_m$ 이고,  $m = 1, 2, 3$ , 또는 4임).

**청구항 19**

**청구항 20**

제13항에 있어서, 휘발성 향미생물 화합물이



**발명의 설명**

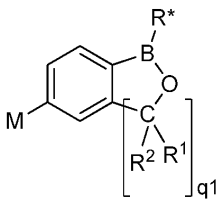
**배경 기술**

- [0001] 옥사보롤 고리를 함유하는 다수의 화합물이 이전에 개시된 바 있다. 그러나, 이들 옥사보롤 화합물이 휘발성 향미생물제라는 것은 교시된 바 없다. 무좀(Athlete's foot) 및 질증(Vaginosis)의 현재의 치료는 항생 또는 항진균 약물의 국소 적용을 통해 달성된다. 질증의 경우, 경구 항생제도 있다.
- [0002] 따라서, 다양한 휘발성 향미생물제 및/또는 다른 휘발성 화합물과의 병용물의 새로운 용도의 개발에 대한 필요성이 남아 있다.

**발명의 내용**

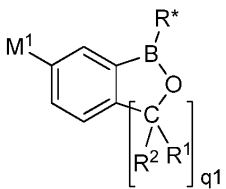
- [0003] 본 발명은 인간에게 영향을 주는 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 용도에 관한 것으로, 본 용도는 감염된 영역을 가스 형태의 휘발성 향미생물 화합물의 유효량을 함유하는 분위기(atmosphere)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 제공되는 휘발성 향미생물 화합물은 소정 옥사보롤 화합물, 예를 들어 벤족사보롤을 포함한다. 이들 향미생물 화합물의 휘발성 성질을 이용하기 위하여 전달 시스템이 제공된다. 개시된 방법 및 용도는 다른 휘발성 화합물과 병용될 수 있다.
- [0004] 일 양태에서, 인간 병원체를 포함한 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법이 제공된다. 본 방법은 병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함한다:

[0005] [화학식 I]



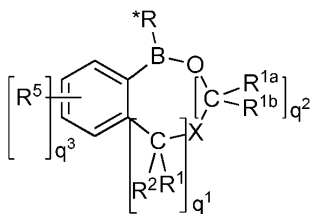
[0006] ,

[0007] [화학식 II]



[0008] , 또는

[0009] [화학식 III]



[0010] ,

- [0011] (상기 식에서,
- [0012] q1 및 q2는 독립적으로 1, 2, 또는 3이고;
- [0013] q3 = 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [0014] M은 수소, 할로젠, -OCH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>이고;

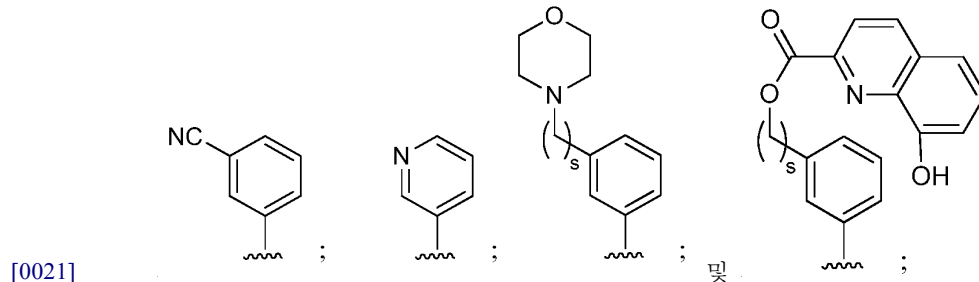
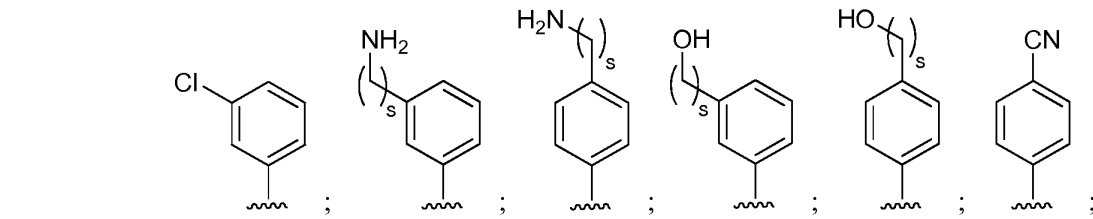
[0015]  $M^1$ 은 할로겐,  $-CH_2OH$ , 또는  $-OCH_3$ 이고;

[0016] X는 O, S, 또는  $NR^{1c}$ 이며, 여기서  $R^{1c}$ 는 수소, 치환된 알킬, 또는 비치환된 알킬이고;

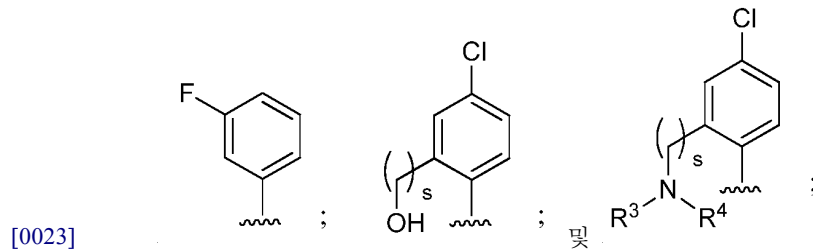
[0017]  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ , 및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, OH,  $NH_2$ , SH, CN,  $NO_2$ ,  $SO_2$ ,  $OSO_2OH$ ,  $OSO_2NH_2$ , 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0018]  $R^*$ 는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 또는 치환 또는 비치환된 비닐이되;

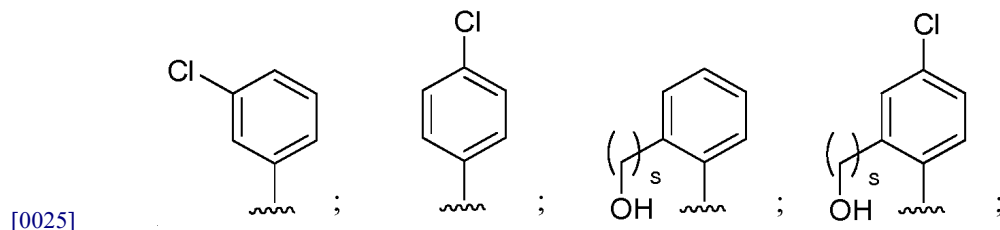
[0019] 단, M이 F일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:

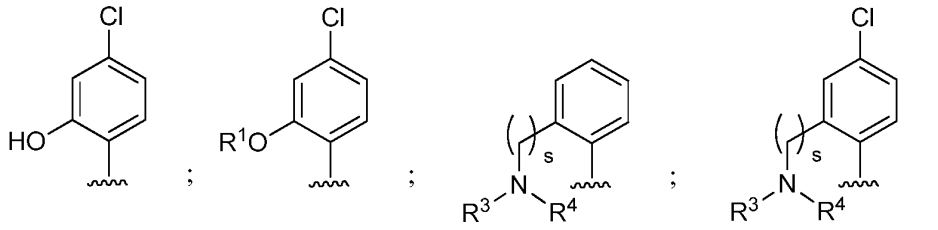


[0022] 단, M이 Cl일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:

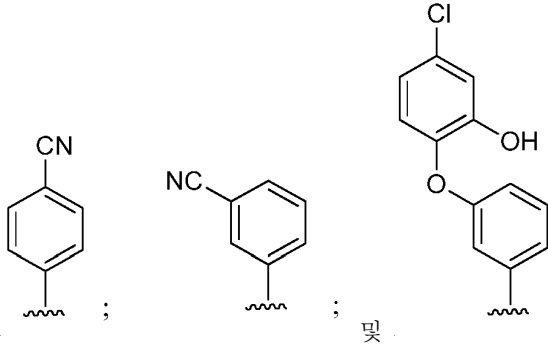


[0024] 단, M이 수소일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:





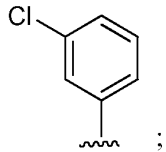
[0026]



[0027]

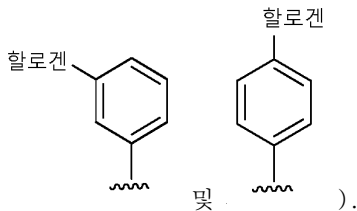
[0028] (여기서,  $s = 1$  또는  $2$ 이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸임);

[0029] 단,  $M^1$ 이  $OCH_3$ 일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고;



[0030]

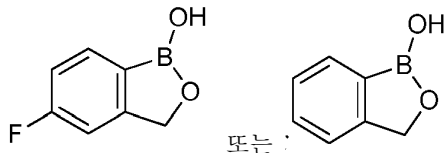
[0031] 단,  $M^1$ 이 F일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아님;



[0032]

[0033] 제공되는 방법의 일 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 종(*Candida spp.*)을 포함하며, 이는 *C. 알비칸스(C. albicans)*, *C. 트로피칼리스(C. tropicalis)*, *C. 글라브라타(C. glabrata)*, *C. 크루세이(C. krusei)*, *C. 파라프실로시스(C. parapsilosis)*, *C. 두블리니엔시스(C. dubliniensis)*, 및 *C. 루시타니아에(C. lusitaniae)*, 에피테르모피톤 플록코숨(*Epidermophyton floccosum*), 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 트리코피톤 멘타그로피테스(*Trichophyton mentagrophytes*), 또는 이들의 조합이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 알비칸스, *C. 트로피칼리스*, *C. 글라브라타*, *C. 크루세이*, *C. 파라프실로시스*, *C. 두블리니엔시스*, *C. 루시타니아에*, 에피테르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된다.

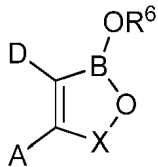
[0034] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은 가스 형태로 휘발성 항미생물 화합물을 방출하기 위해 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 매트릭스는 느린 방출 메커니즘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 흡수성 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 직물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 흡수성 재료 또는 직물은 셀룰로스, 유리, 중합체, 나일론, 또는 플라스틱 섬유로 제조된 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 휘발성 항미생물 화합물은



[0035] 또는 의 구조를 갖는다.

[0036] 또 다른 양태에서, 인간 병원체를 포함한 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법이 제공된다. 본 방법은 병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (IV)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함한다:

[0037] [화학식 IV]



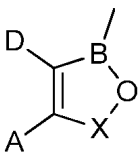
[0038] (상기 식에서,

[0040] A와 D는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원, 6원, 또는 7원 융합 고리를 형성하며, 융합 고리는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, 하이드록시, 할로젠, 니트로, 니트릴, 아미노, 하나 이상의 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 기로 치환된 아미노, 카르복시, 아실, 아릴옥시, 카르보아미도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬로 치환된 카르보아미도, 설포아미도 또는 트리플루오로메틸로 치환될 수 있거나, 또는 융합 고리는 2개의 옥사보롤 고리를 연결시킬 수 있고;

[0041] X는 기 -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이며, 여기서 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 니트릴, 니트로, 아릴, 아릴알킬이거나 나 또는 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 지환족 고리를 형성하고;

[0042] R<sup>6</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬티오, 하이드록시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬로 치환된 아미노, 카르복시, 아릴, 아릴옥시, 카르보아미도, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 아릴 또는 아릴알킬로 치환된 카르보아미도, 아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬렌아미노, 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬티오로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬렌아미노, 카르보닐 알킬렌아미노 또는 화학식 (V)의 라디칼임:

[0043] [화학식 V]

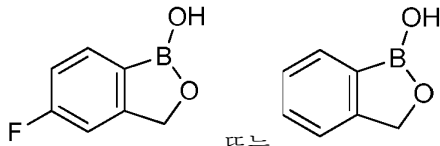


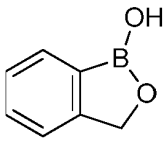
[0044] (상기 식에서, A, D 및 X는 보로노프탈라이드를 제외하고는 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0046] 제공되는 방법의 일 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 종을 포함하며, 이에 는 C. 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, 및 C. 루시타니에, 에피테르모피톤 플록코슈, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피테르모피톤 플록코슈, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0047] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은 가스 형태로 휘발성 향미생물 화합물을 방출하기 위해 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 매트릭스는 느린 방출 메커니즘을 포

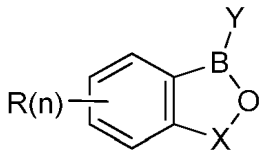
함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 흡수성 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 직물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 흡수성 재료 또는 직물은 셀룰로스, 유리, 중합체, 나일론, 또는 플라스틱 섬유로 제조된 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은



[0048] 또는  의 구조를 갖는다.

[0049] 또 다른 양태에서, 인간 병원체를 포함한 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법이 제공된다. 본 방법은 병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (VI)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함한다:

[0050] [화학식 VI]



[0051] (상기 식에서,

[0052]

[0053] 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 할로젠, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설펍사이드, 설펍, 설펍시민, 설펍리민, 설펍아미드, 설펍에이트, 설펍오네이트, 니트로알킬, 아미드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이고;

[0054] n = 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0055] B는 붕소이고;

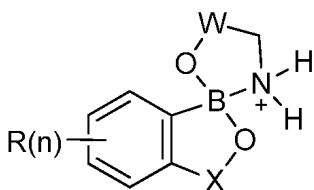
[0056] X = (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>이며, 여기서 m = 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0057] Y는 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설펍사이드, 설펍, 설펍시민, 설펍리민, 설펍아미드, 설펍에이트, 설펍오네이트, 니트로알킬, 아미드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이되;

[0058] 단, Y가 하이드록실일 때, R은 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시가 아님).

[0059] 일 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (VII)의 구조를 갖는다:

[0060] [화학식 VII]

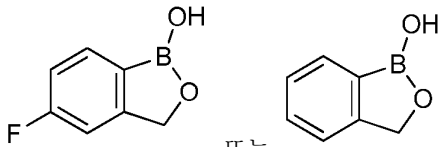


[0061] (상기 식에서, W = (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>이며, 여기서 q는 1, 2, 또는 3임).

[0063] 제공되는 방법의 일 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조

합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 종을 포함하며, 이에는 C. 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, 및 C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

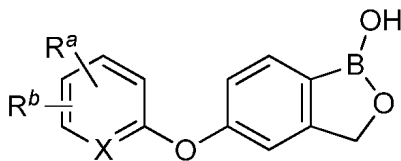
[0064] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은 가스 형태로 휘발성 향미생물 화합물을 방출하기 위해 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 매트릭스는 느린 방출 메커니즘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 흡수성 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 직물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 흡수성 재료 또는 직물은 셀룰로스, 유리, 중합체, 나일론, 또는 플라스틱 섬유로 제조된 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은



[0065] 또는 의 구조를 갖는다.

[0066] 또 다른 양태에서, 인간 병원체를 포함한 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법이 제공된다. 본 방법은 병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (VIII)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함한다:

[0067] [화학식 VIII]



[0068] (상기 식에서,

[0070]  $R^a$ 는 CN,  $C(O)NR^9R^{10}$ , 또는  $C(O)OR^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 치환된 알킬, 또는 비치환된 알킬이고;

[0071] X는 N, CH 및  $CR^b$ 이고;

[0072]  $R^b$ 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬,  $C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $NR^{12}R^{13}$ 이며, 여기서  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이되;

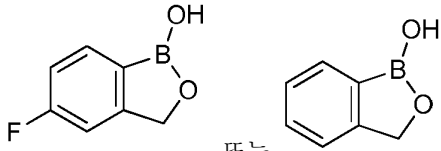
[0073] 단,  $R^9$ 와  $R^{10}$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 선택적으로 결합되어 4원 내지 8원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0074] 단,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 선택적으로 결합되어 4원 내지 8원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함).

[0075] 제공되는 방법의 일 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 종을 포함하며, 이에는 C. 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, 및 C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타

그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

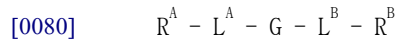
[0076] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은 가스 형태로 휘발성 향미생물 화합물을 방출하기 위해 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 매트릭스는 느린 방출 메커니즘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 흡수성 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 직물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 흡수성 재료 또는 직물은 셀룰로스, 유리, 중합체, 나일론, 또는 플라스틱 섬유로 제조된 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은



[0077] 또는 이의 구조를 갖는다.

[0078] 또 다른 양태에서, 인간 병원체를 포함한 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법이 제공된다. 본 방법은 병원체에 의해 감염된 영역을, 가스 형태의 화학식 (A)의 구조를 갖는 휘발성 향미생물 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함한다:

[0079] [화학식 A]



[0081] (상기 식에서,

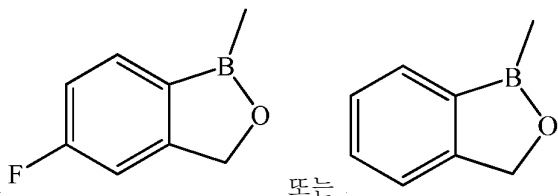
[0082] 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로 5-플루오로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤; 5-클로로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤; 1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 유래되고;

[0083] 화학식 (A)의  $-L^A - G - L^B -$  부분은 디올 또는 디아민 화합물로부터 유래되며; 디올 화합물은 1,2-에틸렌 글리콜; 1,2-프로필렌 글리콜; 1,3-프로필렌 글리콜; 1,1,2,2-테트라메틸-1,2-에틸렌 글리콜; 2,2-디메틸-1,3-프로필렌 글리콜; 1,6-헥산디올; 1,10-데칸디올; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 디아민 화합물은 1,2-에틸렌 디아민; 1,3-프로필렌 디아민; 또는 이들의 조합이고;

[0084] G는 치환 또는 비치환된  $C_{1-8}$ -알킬렌임).

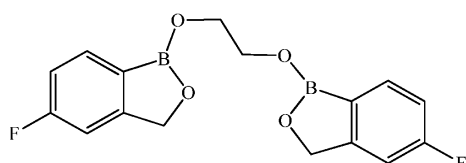
[0085] 일 구현예에서, 화합물은 휘발성이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 살진균제이다. 또 다른 구현예에서, G는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ , 및  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, G는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ , 및  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 로부터 선택된다.

[0086] 또 다른 구현예에서, 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로



[0087] 이다.

[0088] 또 다른 구현예에서, 화합물은



[0089] 이의 구조를 갖는다.

[0090] 제공되는 방법의 일 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조

합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 종을 포함하며, 이에는 C. 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, 및 C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0091] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은 가스 형태로 휘발성 향미생물 화합물을 방출하기 위해 재료를 함침, 마이크로캡슐화, 또는 코팅하는 단계를 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 매트릭스는 느린 방출 메커니즘을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 흡수성 재료를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스는 직물을 포함한다. 추가의 구현예에서, 흡수성 재료 또는 직물은 셀룰로스, 유리, 중합체, 나일론, 또는 플라스틱 섬유로 제조된 재료를 포함한다.

[0092] 일 양태에서, 인간 병원체를 포함한 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물의 사용 방법이 제공된다. 본 방법은

[0093] (a) 휘발성 향미생물 화합물을 유기 용매와 혼합하는 단계;

[0094] (b) 단계 (a)로부터의 혼합물을 가열하여 유기 용매를 증발시키고 휘발성 향미생물 화합물이 그의 가스 형태로 되게 하는 단계; 및

[0095] (c) 병원체에 의해 감염된 영역을, 1°C 내지 50°C의 온도에서, 가스 형태의 휘발성 향미생물 화합물의 유효량을 함유하는 분위기와 접촉시키는 단계를 포함하며;

[0096] 휘발성 향미생물 화합물은 본 명세서에 제공된 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III), 화학식 (IV), 화학식 (VI), 화학식 (VII), 화학식 (VIII), 화학식 (IX), 화학식 (X), 화학식 (XI), 화학식 (XII), 화학식 (XIII), 화학식 (A), 화학식 (A1), 또는 화학식 (A2)의 구조를 갖는다.

[0097] 제공되는 방법의 일 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 병원체에 의해 영향을 받은 영역은 질 효모 감염, 무좀, 백선, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 종을 포함하며, 이에는 C. 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, 및 C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합이 포함된다. 또 다른 구현예에서, 병원체는 칸디다 알비칸스, C. 트로피칼리스, C. 글라브라타, C. 크루세이, C. 파라프실로시스, C. 두블리니엔시스, C. 루시타니에, 에피데르모피톤 플록코숨, 트리코피톤 루브룸, 트리코피톤 멘타그로피테스, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0098] 또 다른 구현예에서, 가열 단계는 30°C 내지 300°C; 35°C 내지 200°C; 35°C 내지 150°C; 30°C 내지 50°C; 또는 35°C 내지 45°C의 온도에서 수행된다.

[0099] 또 다른 구현예에서, 접촉 단계는 10°C 내지 50°C; 1°C 내지 10°C; 20°C 내지 50°C; 2°C 내지 30°C; 또는 35°C 내지 45°C의 온도에서 수행된다. 또 다른 구현예에서, 유기 용매는 아세톤 또는 에탄올을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은 2일, 7일, 10일, 14일, 30일, 40일, 또는 60일 동안 그의 가스 형태로 남아 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0100] 벤족사보롤 화합물이 실온, 저온 저장 온도(예를 들어, 1°C 내지 10°C), 또는 인체 온도에서 휘발성을 갖는다는 발견을 기초로 한 휘발성 화합물의 방법 및 새로운 용도가 제공된다. 본 발명은 인간 질병을 억제하기 위한 휘발성 살진균 및 향미생물 화합물의 독특한 적용에 관한 것이다. 활성 성분의 전달은 매트릭스의 함침을 이용할 수 있는데, 이러한 매트릭스는 감염된 영역 부근에서 시간 경과에 따라 서서히 휘발성 형태로 활성 성분을 방출할 것이다. 예에는 신발의 베드 라이너 및 신발 인서트, 양말에 이용되는 면, 나일론, 또는 재료 블렌드 직물로부터의, 발가락과 양말 사이에 끼워 맞추는 인서트, 매트릭스를 고정하기 위하여 랩 및 접착제를 갖는 밴드-유사 시스템로부터의 벤족사보롤 활성 성분의 방출이 포함될 수 있는데, 이는 무좀을 위한 것이다. 질 효모 감염의 경우에는, 벤족사보롤 활성 성분이 팬티 라이너 패드 내로 또는 속옷에 이용되는 면, 나일론, 또는 재료 블렌드 직물 내에 포매될 수 있는데, 이는 질 효모 감염을 위한 것이다. 두 경우 모두에서의 매트릭스는 아라미드

섬유, 셀룰로스성 섬유, 면 섬유, 섬유유리 섬유, 실리카 섬유, 코팅 또는 함침된 중합체로부터 PTFE-, 비닐-, 아크릴-, 실리콘-코팅된 섬유에 이어서, 플라스틱 또는 나일론 재료 및 섬유에 이르기까지의 모든 종류의 재료로 제조될 수 있다.

[0101] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위를 포함하여 본 출원에서 사용되는 하기의 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 문맥상 명백하게 단수를 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함함에 유의해야 한다. 표준 화학 용어의 정의는 문헌[Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York, N.Y.]을 포함한 참고문헌에서 찾아볼 수 있다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "모이어티(moiety)"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자 내에 포매되거나 그에 매달려 있는 인정된 화학적 엔티티이다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "헤테로원자" 및 "헤테로-"는 탄소(C) 및 수소(H) 이외의 원자를 지칭한다. 헤테로원자의 예에는 산소(O), 질소(N), 황(S), 규소(Si), 게르마늄(Ge), 알루미늄(Al) 및 붕소(B)가 포함된다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "할로" 및 "할로젠"은 교환가능하고, 플루오로(-F), 클로로(-Cl), 브로모(-Br), 및 요오도(-I)를 지칭한다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "알킬"은 비치환 또는 치환된 탄화수소 기를 지칭하고, 직쇄, 분지형, 사이클릭, 포화 및/또는 불포화 특징부를 포함할 수 있다. 알킬 모이어티는, 적어도 하나의 알켄 또는 알킨 모이어티를 함유함을 의미하는 "불포화 알킬" 모이어티일 수 있기는 하지만, 전형적으로, 알킬 모이어티는 어떠한 알켄 또는 알킨 모이어티도 함유하지 않음을 의미하는 "포화 알킬" 기이다. 마찬가지로, 알킬 모이어티는 사이클릭일 수 있기는 하지만, 알킬 모이어티는 전형적으로 어사이클릭 기이다. 따라서, 일부 구현예에서, "알킬"은, 일부 구현예에서는 약 1 내지 약 30개의 탄소 원자, 일부 구현예에서는 약 1 내지 약 15개의 탄소 원자, 그리고 추가의 구현예에서는 약 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는, 선택적으로 치환된 직쇄, 또는 선택적으로 치환된 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 지칭한다. 포화 알킬 라디칼의 예에는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 및 *n*-헥실, 및 더 긴 알킬 기, 예컨대 헵틸, 및 옥틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에 나올 때는 언제든지, 수치 범위, 예컨대 "1 내지 6"은 주어진 범위 내의 각각의 정수를 나타내며; 예를 들어, "1 내지 6개의 탄소 원자" 또는 "C<sub>1-6</sub>" 또는 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"은 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 및/또는 6개의 탄소 원자로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 이 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포괄함에 유의해야 한다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "치환된 알킬"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬 기 내의 하나 이상의 (최대 약 5개, 바람직하게는 최대 약 3개의) 수소 원자가 본 명세서에 정의된 치환체 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 대체된 것을 지칭한다.

[0107] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "치환체" 및 "치환된"은 분자 상의 또 다른 기를 대체하기 위해 사용될 수 있는 기를 지칭한다. 그러한 기는 화학 기술분야의 당업자에게 알려져 있고, 제한 없이, 독립적으로 선택되는 하기의 기들 중 하나 이상, 또는 이들의 지정된 하위세트를 포함할 수 있다: 할로젠, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, =O, =S, =NH, -SO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, 니트로알킬, 일치환 및 이치환된 아미노 기를 포함한 아미노, 시아네이토, 이소시아네이토, 티오시아네이토, 이소티오시아네이토, 구아니디닐, *O*-카르바밀, *N*-카르바밀, 티오카르바밀, 우릴, 이소우릴, 티오우릴, 이소티오우릴, 메르캡토, 설파닐, 설피닐, 설포닐, 설피논아미딜, 포스포닐, 포스포티딜, 포스포르아미딜, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 디아릴알킬아미노; 및 이들의 보호된 화합물. 상기 치환체의 보호된 화합물을 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 알려져 있고, 참고문헌, 예컨대 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1999)] 및 문헌[Kocienski, *Protective Groups*; Thieme Verlag, New York, N.Y. (1994)]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 문헌은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0108] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "알콕시"는 기 -O-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의

된 바와 같다. 일 구현예에서, 알콕시 기는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 이소프로폭시, *n*-부톡시, *tert*-부톡시, *sec*-부톡시, *n*-펜톡시, *n*-헥소시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다. 알콕시는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "사이클릭" 및 "원 고리(membered ring)"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지환족, 헤테로사이클릭, 방향족, 헤테로방향족 및 폴리사이클릭 융합 또는 비융합 고리 시스템을 포함한 임의의 사이클릭 구조를 지칭한다. 용어 "원"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 나타내는 것으로 의미된다. 따라서, 예를 들어, 피리딘, 피란, 및 피리미딘은 6원 고리이고, 피롤, 테트라하이드로푸란, 및 티오펜은 5원 고리이다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "방향족"은, 때때로 비편재화(delocalized)  $\pi$  전자 시스템으로 지칭되는, 컨쥬게이트된 불포화  $(4n+2)\pi$  전자 시스템(여기서,  $n$ 은 양의 정수임)를 갖는 사이클릭 또는 폴리사이클릭 모이어티를 지칭한다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "아릴"은 6 내지 약 20개의 고리 원자, 바람직하게는 6 내지 약 10개의 탄소 원자의 선택적으로 치환된 방향족, 사이클릭, 탄화수소 모노라디칼을 지칭하고, 융합(또는 축합) 및 비융합 방향족 고리를 포함한다. 융합 방향족 고리 라디칼은 2 내지 4개의 융합 고리를 함유하며, 여기서 부착 고리는 방향족 고리이고, 융합 고리 내의 나머지 다른 개별 고리들은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬닐, 방향족, 헤테로방향족 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 단일 고리 아릴 기의 비제한적인 예에는 페닐이 포함되고; 융합 고리 아릴 기는 나프틸, 안트릴, 아줄레닐을 포함하고; 비융합 바이-아릴 기는 바이페닐을 포함한다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "치환된 아릴"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴 기 내의 하나 이상의 (최대 약 5개, 바람직하게는 최대 약 3개의) 수소 원자가 (아릴 치환체에 대한 정의에 의해 달리 제한되는 경우는 제외하고) 본 명세서에 정의된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 대체된 것을 지칭한다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "헤테로아릴"은 약 5 내지 약 20개의 골격 고리 원자, 바람직하게는 5 내지 약 10개의 고리 원자를 함유하는 선택적으로 치환된, 방향족, 사이클릭 모노라디칼을 지칭하고, 융합(또는 축합) 및 비융합 방향족 고리를 포함하고, 탄소 이외의 원자(즉, 헤테로원자), 예컨대 산소, 질소, 황, 셀레늄, 인 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 (1 내지 10개, 바람직하게는 약 1 내지 약 4개의) 고리 원자를 갖는다. 용어 헤테로아릴은, 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는, 선택적으로 치환된 융합 및 비융합 헤테로아릴 라디칼을 포함한다. 융합 헤테로아릴 라디칼은 2 내지 4개의 융합 고리를 함유할 수 있으며, 여기서 부착 고리는 헤테로방향족 고리이고, 융합 고리 시스템 내의 나머지 다른 개별 고리들은 지환족, 헤테로시클릭, 방향족, 헤테로방향족 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 용어 헤테로아릴은 또한 5 내지 약 12개의 골격 고리 원자를 갖는 융합 및 비융합 헤테로아릴뿐만 아니라, 5 내지 약 10개의 골격 고리 원자를 갖는 것들도 포함한다. 헤테로아릴 기의 예에는 아크리디닐, 벤조[1,3]디옥솔, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인다졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조키사졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조[b]티에닐, 벤조티오펜닐, 벤조티오피라닐, 벤조트리아졸릴, 벤족사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로메닐, 신놀리닐, 푸라닐, 푸라자닐, 푸로피리디닐, 푸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리디닐, 인돌리지닐, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 나프틸리디닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 페나지닐, 페녹사티에닐, 티안트레닐, 페나트리디닐, 페나트롤리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 푸테리디닐, 피라질, 피라졸릴, 피리딜, 피리디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아지닐, (1,2,3)- 및 (1,2,4)-트리아졸릴 등, 및 적절한 경우 이들의 옥사이드, 예컨대 피리딜-*N*-옥사이드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "치환된 헤테로아릴"은, 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기 내의 하나 이상의 (최대 약 5개, 바람직하게는 최대 약 3개의) 수소 원자가 본 명세서에 정의된 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 대체된 것을 지칭한다.

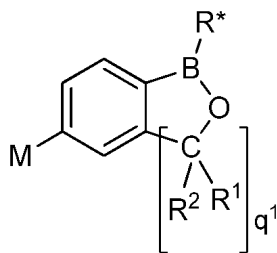
[0115] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "이탈기"는 합성 유기 화학에서 그와 통상적으로 관련된 의미를 갖는 기, 즉 치환 반응 조건 하에서 치환가능한 원자 또는 기를 지칭한다. 이탈기의 예에는 할로젠, 알칸- 또는 아릴 렌셀포닐옥시, 예컨대 메탄셀포닐옥시, 에탄셀포닐옥시, 티오메틸, 벤젠셀포닐옥시, 토실옥시, 및 티에닐옥시, 디할로포스포노일옥시, 선택적으로 치환된 벤질옥시, 이소프로필옥시, 아실옥시 등이 포함되고 이로 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 이탈기는 HC(O)-COOH 또는 RC(O)-COOH일 수 있으며, 여기서 R은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 치

환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0116] 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법과 조합하여 당업계에 알려진 방법을 사용하거나 당업자에게 알려진 표준 합성 기법을 사용하여 합성될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 합성을 위해 사용되는 출발 물질은 상업적 공급원, 예컨대 Aldrich Chemical Co.사(미국 위스콘신주 밀워키 소재), Sigma Chemical Co.사(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 입수될 수 있거나, 또는 출발 물질은 합성될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 상이한 치환체를 갖는 다른 관련 화합물은, 예를 들어 문헌[March, *Advanced Organic Chemistry* 4<sup>th</sup> Ed. (1992) John Wiley & Sons, New York, N.Y.]; 문헌 [Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A (2000) and B (2001) Plenum Press, New York, N.Y.] 및 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed. (1999) John Wiley & Sons, New York, N.Y.](이들 모두는 전체적으로 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은, 당업자에게 알려진 기법 및 재료를 사용하여 합성될 수 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 당업계에 알려진 반응으로부터 도출될 수 있으며, 이러한 반응은 본 명세서에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위한, 당업자에 의해 인식되는 바와 같은 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변경될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 다양한 친전자체 또는 친핵체를 사용하여 개질되어 새로운 작용기 또는 치환체를 형성할 수 있다.

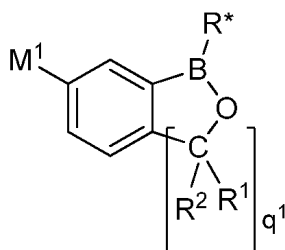
[0117] 일부 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (I), 화학식 (II), 또는 화학식 (III)의 구조 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[0118] [화학식 I]



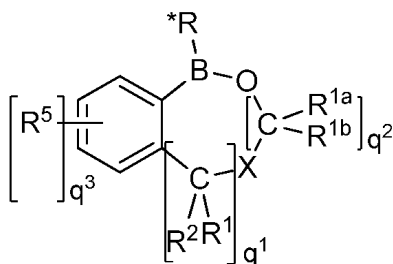
[0119]

[0120] [화학식 II]



[0121] , 또는

[0122] [화학식 III]



[0123]

[0124] (상기 식에서,

[0125] q1 및 q2는 독립적으로 1, 2, 또는 3이고;

[0126]  $q_3 = 0, 1, 2, 3$ , 또는 4이고;

[0127] M은 수소, 할로젠,  $-OCH_3$ , 또는  $-CH_2-O-CH_2-O-CH_3$ 이고;

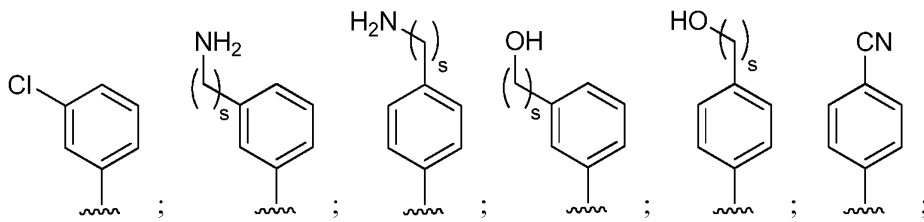
[0128]  $M^1$ 은 할로젠,  $-CH_2OH$ , 또는  $-OCH_3$ 이고;

[0129] X는 O, S, 또는  $NR^{1c}$ 이며, 여기서  $R^{1c}$ 는 수소, 치환된 알킬, 또는 비치환된 알킬이고;

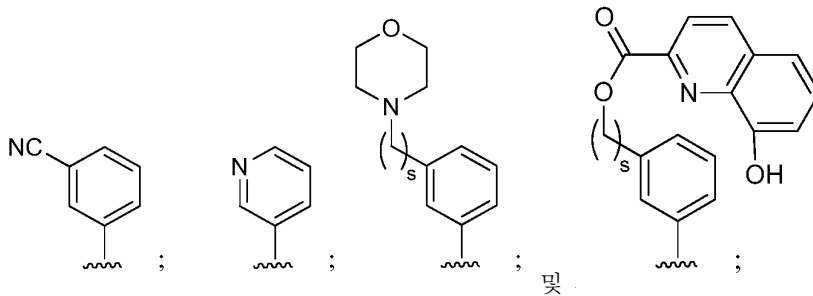
[0130]  $R^1, R^{1a}, R^{1b}, R^2$ , 및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, OH,  $NH_2$ , SH, CN,  $NO_2$ ,  $SO_2$ ,  $OSO_2OH$ ,  $OSO_2NH_2$ , 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

[0131]  $R^*$ 는 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 또는 치환 또는 비치환된 비닐이되;

[0132] 단, M이 F일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:

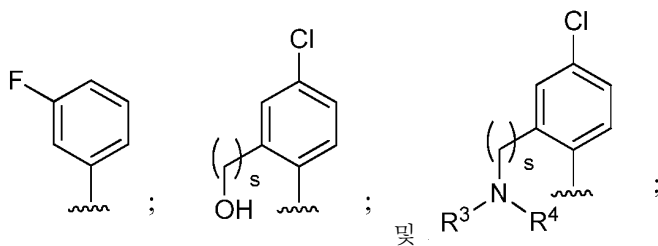


[0133]



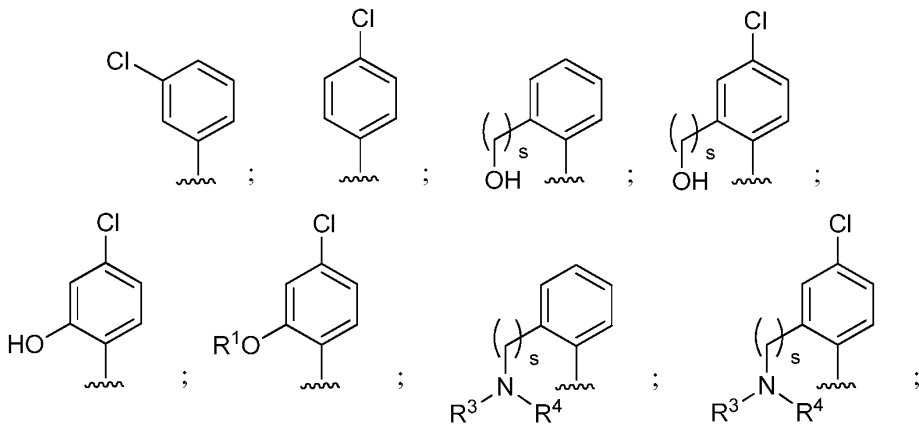
[0134]

[0135] 단, M이 Cl일 때,  $R^*$ 는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:

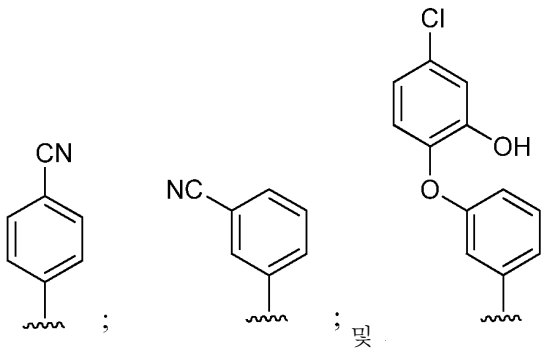


[0136]

[0137] 단, M이 수소일 때, R\*는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:



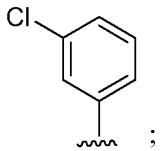
[0138]



[0139]

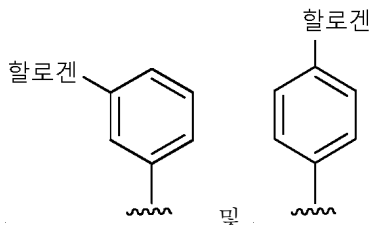
[0140] (여기서,  $s = 1$  또는 2이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸임);

[0141] 단, M이  $OCH_3$ 일 때, R\*는 하기로부터 선택되는 구성원이 아니고:



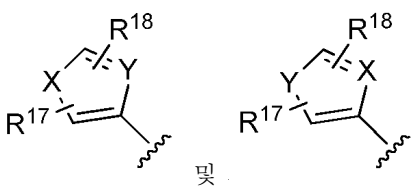
[0142]

[0143] 단, M<sup>1</sup>이 F일 때, R\*는 하기로부터 선택되는 구성원이 아님:



[0144]

[0145] 일 구현예에서, R\*는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:



[0146]

[0147] (상기 식에서,

[0148] X는 CH=CH, N=CH, NR<sup>14</sup>, O 및 S로부터 선택되는 구성원이며,

[0149] 여기서 R<sup>14</sup>는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 아릴알킬로부터 선택되는 구성원이고;

[0150] Y는 CH 및 N으로부터 선택되는 구성원이고;

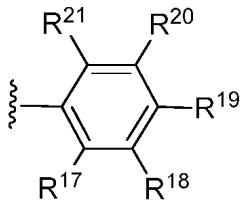
[0151] R<sup>17</sup> 및 R<sup>18</sup>은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>NR<sup>15,16</sup>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-알킬, CONH<sub>2</sub>, S-알킬, S-아릴, SO-알킬, SO-아릴, SO<sub>2</sub>-알킬, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>H, SCF<sub>2</sub>, CN, 할로젠, CF<sub>3</sub> 및 NO<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택되는 구성원이며,

[0152] 여기서 R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬 및 치환 또는 비치환된 알카노일로부터 독립적으로 선택되는 구성원이고;

[0153] v = 1, 2, 또는 3이고;

[0154] w = 0, 1, 2, 또는 3임).

[0155] 또 다른 구현예에서, R\*는 하기 구조를 갖는다:



[0156]

[0157] (상기 식에서,

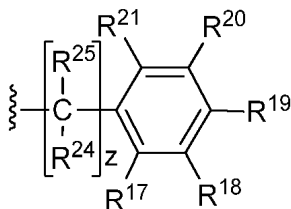
[0158] R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, 및 R<sup>21</sup>은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 알킬옥시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 옥사졸리딘-2-일, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-알킬, CONH<sub>2</sub>, CONH-알킬, CON(알킬)<sub>2</sub>, OH, SH, S-알킬, S-아릴, SO-알킬, SO-아릴, SO<sub>2</sub>-알킬, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>H, SCF<sub>3</sub>, CN, 할로젠, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>NR<sup>22,23</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-알킬 및 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(알킬)<sub>2</sub>로부터 선택되며,

[0159] 여기서 t = 1, 2 또는 3이고;

[0160] u = 0, 1, 또는 2이고;

[0161] R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 및 치환 또는 비치환된 알카노일로부터 선택됨).

[0162] 또 다른 구현예에서, R\*는 하기 구조를 갖는다:



[0163]

[0164] (상기 식에서,

[0165] R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, 및 R<sup>21</sup>은 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 알킬옥시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 옥사졸리딘-

2-일,  $(\text{CH}_2)_1\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2^-$  알킬,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH-알킬}$ ,  $\text{CON(알킬)}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S-알킬}$ ,  $\text{S-아릴}$ ,  $\text{SO-알킬}$ ,  $\text{SO-아릴}$ ,  $\text{SO}_2\text{-알킬}$ ,  $\text{SO}_2\text{-아릴}$ ,  $\text{SO}_2\text{H}$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{CN}$ , 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH-알킬}$  및  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(알킬)}_2$ 로부터 선택되며,

[0166] 여기서  $t = 1, 2$  또는  $3$ 이고;

[0167]  $u = 0, 1$ , 또는  $2$ 이고;

[0168]  $\text{R}^{22}$  및  $\text{R}^{23}$ 은 독립적으로  $\text{H}$ , 치환 또는 비치환된 알킬, 및 치환 또는 비치환된 알카노일로부터 선택되고;

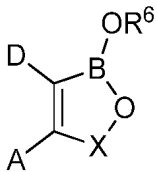
[0169]  $\text{R}^{24}$  및  $\text{R}^{25}$ 는 독립적으로  $\text{H}$ , 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 알킬옥시, 치환 또는 비치환된 아릴옥시, 치환 또는 비치환된 옥사졸리딘-2-일,  $(\text{CH}_2)$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-알킬}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONH-알킬}$ ,  $\text{CON(알킬)}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{S-알킬}$ ,  $\text{S-아릴}$ ,  $\text{SO-알킬}$ ,  $\text{SO-아릴}$ ,  $\text{SO}_2\text{-알킬}$ ,  $\text{SO}_2\text{-아릴}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{CN}$ , 할로젠,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_u\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH-알킬}$  및  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(알킬)}_2$ 로부터 선택되고;

[0170]  $Z = 1, 2, 3, 4, 5$ , 또는  $6$ 임).

[0171] 추가의 향미생물 화합물이 또한 미국 특허 번호 8,106,031, 및 국제 특허 출원 공개 WO 2007/131072A2에 이전에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0172] 일부 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (IV)의 구조 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[0173] [화학식 IV]



[0174]

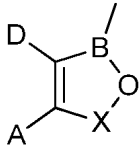
[0175] (상기 식에서,

[0176] A와 D는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원, 6원, 또는 7원 융합 고리를 형성하며, 융합 고리는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시, 하이드록시, 할로젠, 니트로, 니트릴, 아미노, 하나 이상의  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬 기로 치환된 아미노, 카르복시, 아실, 아릴옥시, 카르보아미도,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬로 치환된 카르보아미도, 설포아미도 또는 트리플루오로메틸로 치환될 수 있거나, 또는 융합 고리는 2개의 옥사보롤 고리를 연결시킬 수 있고;

[0177] X는 기  $-\text{CR}^7\text{R}^8$ 이며, 여기서  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 은 각각 독립적으로 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 니트릴, 니트로, 아릴, 아릴알킬이거나 또는  $\text{R}^7$ 과  $\text{R}^8$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 지환족 고리를 형성하고;

[0178]  $\text{R}^6$ 은 수소,  $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬티오, 하이드록시, 아미노,  $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -알킬로 치환된 아미노, , 카르복시, 아릴, 아릴옥시, 카르보아미도,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬, 아릴 또는 아릴알킬로 치환된 카르보아미도, 아릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -알킬렌아미노, 페닐,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알콕시 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -알킬티오로 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -알킬렌아미노, 카르보닐 알킬렌아미노 또는 화학식 (V)의 라디칼임:

[0179] [화학식 V]

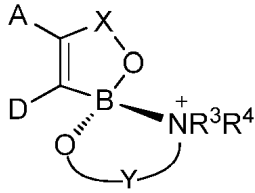


[0180]

[0181] (상기 식에서, A, D 및 X는 보로노프탈라이드를 제외하고는 본 명세서에 정의된 바와 같음).

[0182] 일 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (IX)의 구조를 갖는다:

[0183] [화학식 IX]



[0184]

[0185] (상기 식에서,

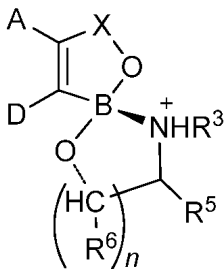
[0186] A, D, 및 X는 상기에서와 같이 정의되고;

[0187] Y는 최대 18개의 탄소 원자를 함유하는 2가 알킬렌 연결 기 또는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬티오; 카르보닐 알킬렌 아미노로 치환된 최대 18개의 탄소 원자를 함유하는 2가 알킬렌 연결 기이고;

[0188] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬 또는 페닐이거나, 또는 R<sup>3</sup>은 Y 또는 Y의 일부와 함께, 질소 원자를 함유하는 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성함).

[0189] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (X)의 구조를 갖는다:

[0190] [화학식 X]



[0191]

[0192] (상기 식에서,

[0193] A, D, 및 X는 상기에서와 같이 정의되고;

[0194] n은 1, 2, 또는 3이고;

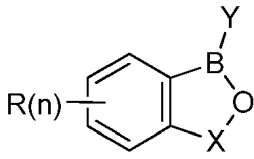
[0195] R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-알킬 또는 페닐이고;

[0196] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 독립적으로 수소, 최대 총 16개의 탄소 원자를 함유하는 알킬, 또는 페닐임).

[0197] 추가의 향미생물 화합물이 또한 미국 특허 번호 5,880,188에 이전에 개시되어 있으며, 이의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0198] 또 다른 양태에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (VI)의 구조 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[0199] [화학식 VI]



[0200]

[0201] (상기 식에서,

[0202] 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 할로켄, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설펡사이드, 설펡, 설펡시민, 설펡리민, 설펡아미드, 설펡에이트, 설펡네이트, 니트로알킬, 아미드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이고;

[0203] n = 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0204] B는 붕소이고;

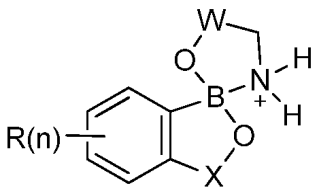
[0205] X = (CR<sub>2</sub>)<sub>m</sub>이며, 여기서 m = 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0206] Y는 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설페이드, 설펡사이드, 설펡, 설펡시민, 설펡리민, 설펡아미드, 설펡에이트, 설펡네이트, 니트로알킬, 아미드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시이되;

[0207] 단, Y가 하이드록실일 때, R은 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시가 아님).

[0208] 일 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (VII)의 구조를 갖는다:

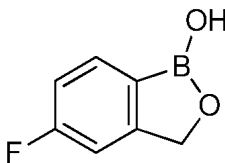
[0209] [화학식 VII]



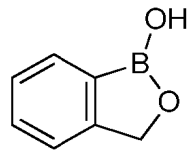
[0210]

[0211] (상기 식에서, W = (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>이며, 여기서 q는 1, 2, 또는 3임).

[0212] 또 다른 구현예에서, 휘발성 향미생물 화합물은



또는

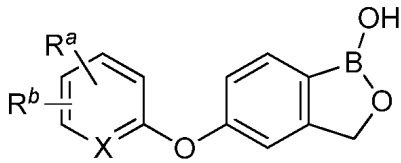


의 구조를 갖는다.

[0213]

[0214] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (VIII)의 구조 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[0215] [화학식 VIII]



[0216]

[0217] (상기 식에서,

[0218]  $R^a$ 는 CN,  $C(O)NR^9R^{10}$ , 또는  $C(O)OR^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 치환된 알킬, 또는 비치환된 알킬이고;

[0219] X는 N, CH 및  $CR^b$ 이고;

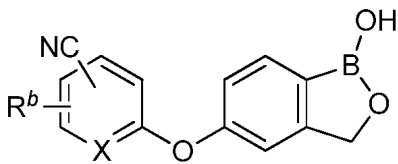
[0220]  $R^b$ 는 할로젠, 치환 또는 비치환된 알킬,  $C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $NR^{12}R^{13}$ 이며, 여기서  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이되;

[0221] 단,  $R^9$ 와  $R^{10}$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 선택적으로 결합되어 4원 내지 8원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0222] 단,  $R^{12}$ 와  $R^{13}$ 은, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 선택적으로 결합되어 4원 내지 8원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성함).

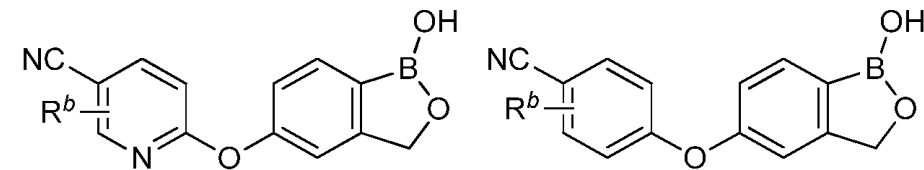
[0223] 일 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (XI)의 구조를 갖는다:

[0224] [화학식 XI]

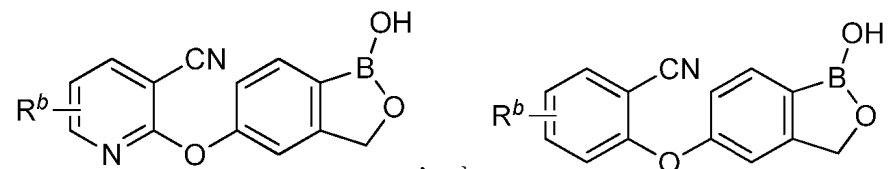


[0225]

[0226] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:

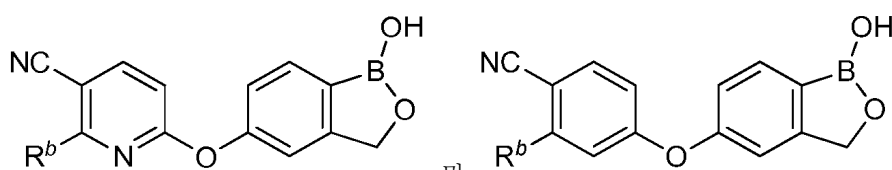


[0227]



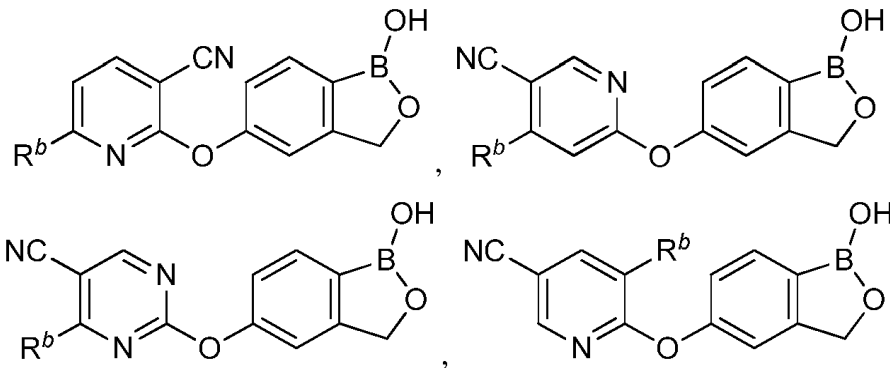
[0228]

[0229] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:

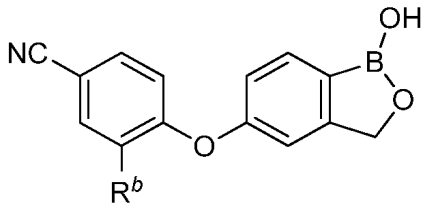


[0230]

[0231] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:

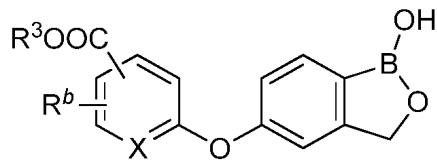


[0232] , 및

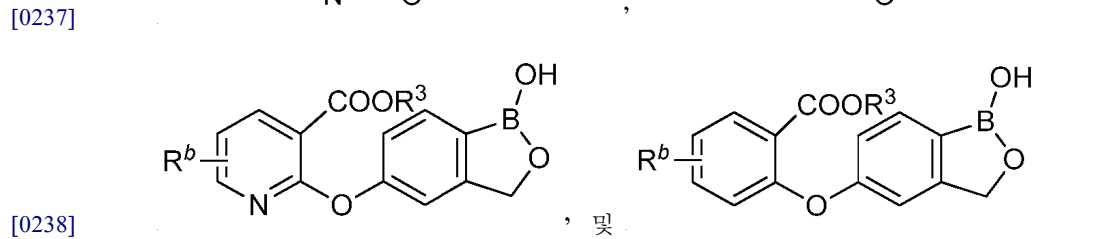
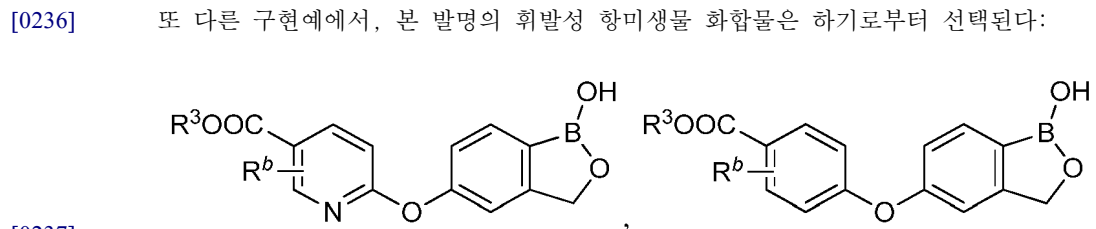


[0233] 일 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (XII)의 구조를 갖는다:

[0234] [화학식 XII]

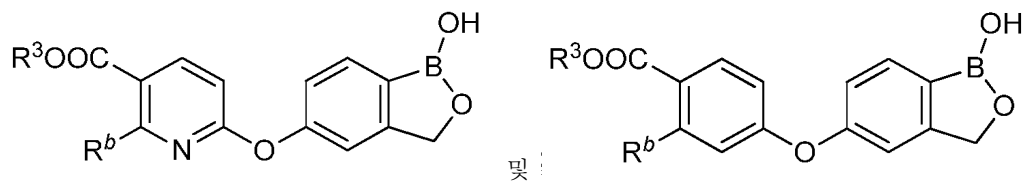


[0235] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:



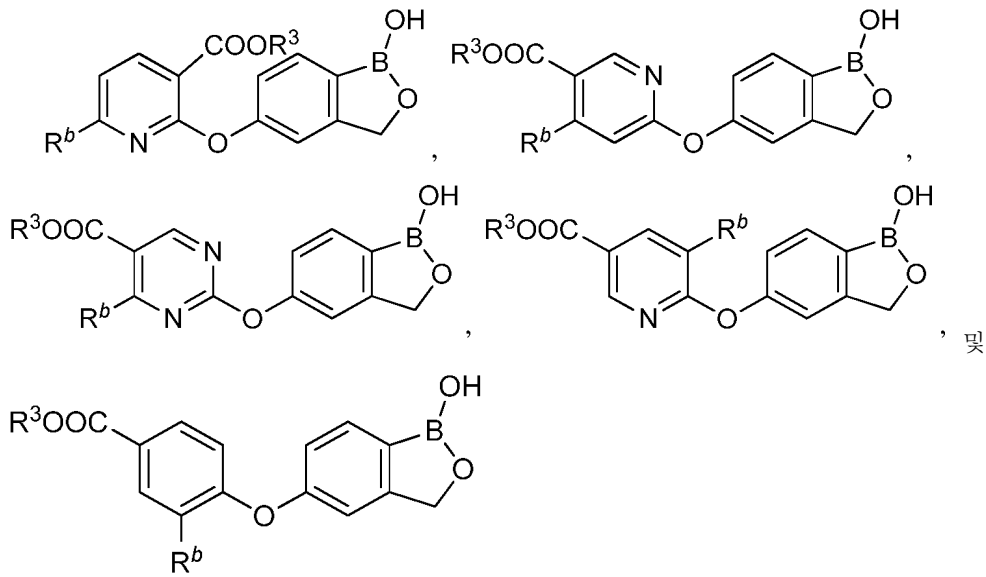
[0239] (상기 식에서, R<sup>3</sup>은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬임).

[0240] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0242] (상기 식에서, R<sup>3</sup>은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬임).

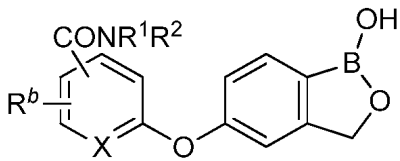
[0243] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0245] (상기 식에서,  $R^3$ 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬임).

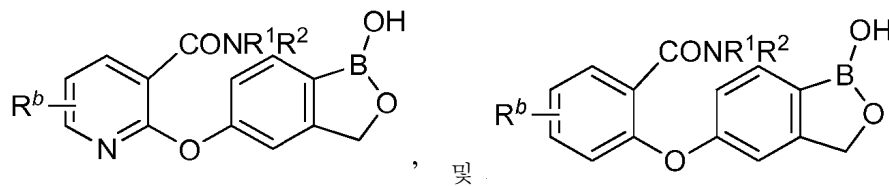
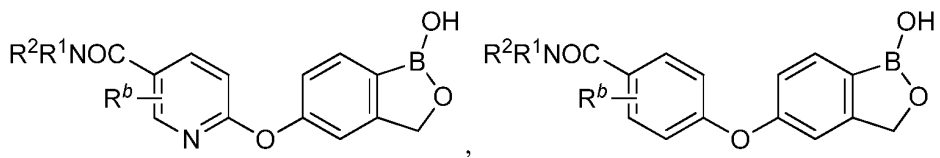
[0246] 일 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (XIII)의 구조를 갖는다:

[0247] [화학식 XIII]

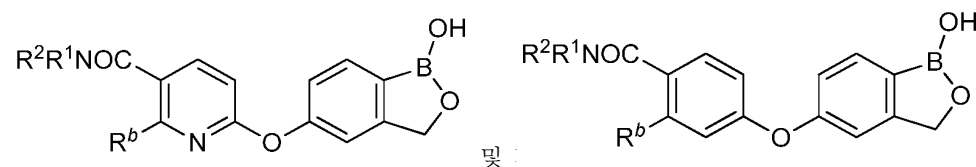


[0249] (상기 식에서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로알킬임).

[0250] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:

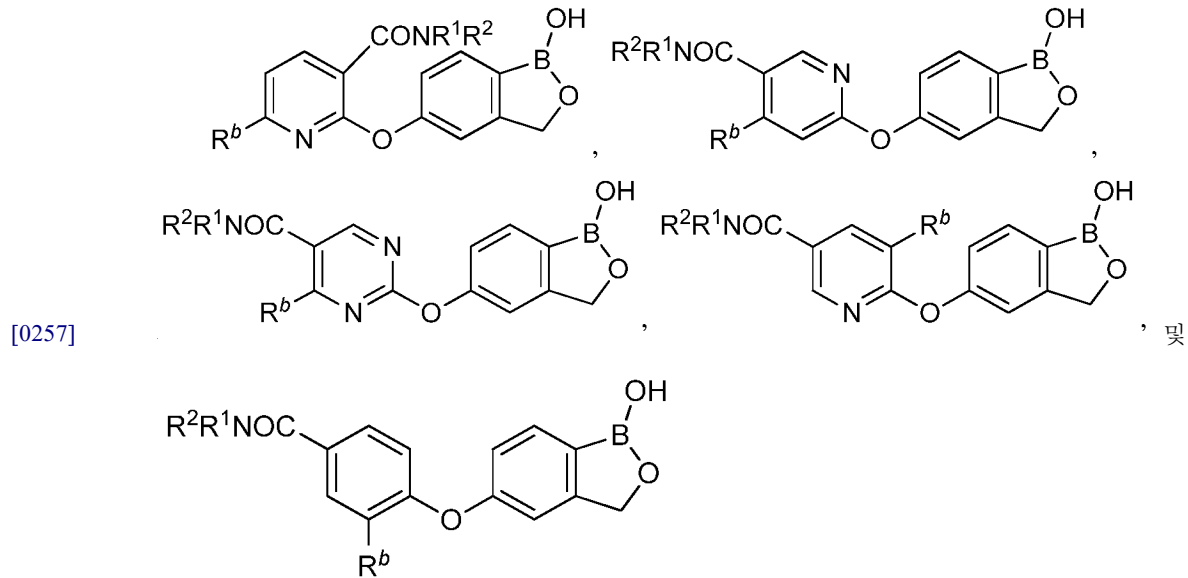


[0253] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0255] (상기 식에서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로 알킬임).

[0256] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 하기로부터 선택된다:

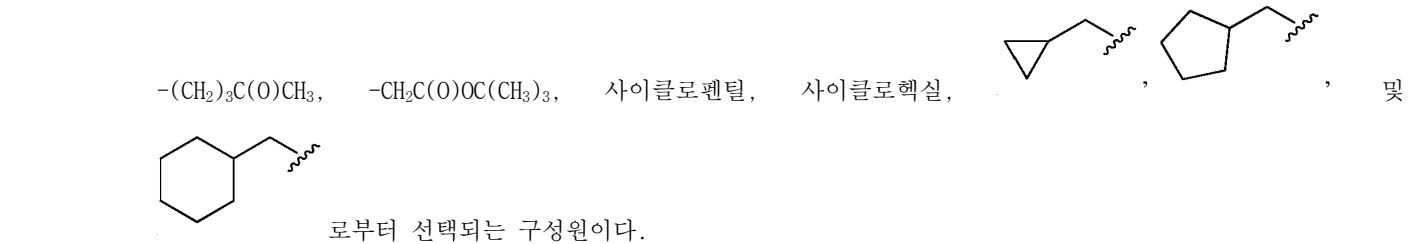


[0258]

[0259] (상기 식에서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로 알킬임).

[0260] 일 구현예에서,  $R^b$ 는 불소 및 염소로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 는  $OR^{26}$  및  $NR^{27}R^{28}$ 로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 및 치환 또는 비치환된 사이클로알킬로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은 비치환된 사이클로알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알콕시로부터 선택되는 구성원으로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은 적어도 하나의 할로겐으로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은 적어도 하나의 옥소 모이어티로 치환된 알킬이다.

[0261] 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{26}$ 일 때,  $R^{26}$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2(OH)$ ,  $-CH_2CH_2(OCH_3)$ ,  $-CH_2CH_2(OC(CH_3)_2)$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OC(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ ,

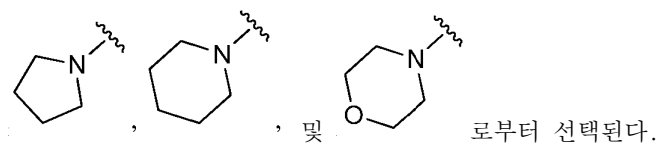


[0262] 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 구성원이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,

$R^{27}$ 은 H 또는 비치환된 알킬이고;  $R^{28}$ 은 비치환된 알킬, 또는 하이드록실, 페닐, 비치환된 알콕시 및 페닐로 치환된 알콕시로부터 선택되는 구성원으로 치환된 알킬이다. 추가의 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 은 H 또는  $CH_3$ 이다.

[0263] 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$  및  $R^{28}$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{28}$ 은 치환 또는 비치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{28}$ 은 치환 또는 비치환된 알콕시 및 하이드록실로부터 선택되는 구성원으로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{28}$ 은 비치환된 알콕시로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{28}$ 은 페닐로 치환된 알콕시로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 과  $R^{28}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 결합되어 4원 내지 8원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{27}R^{28}$ 일 때,  $R^{27}$ 과  $R^{28}$ 은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 결합되어 5원 또는 6원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

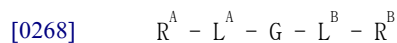
[0264] 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 는  $N(CH_3)_2$ ,  $N(CH_3)(CH_2CH_2(OCH_3))$ ,  $N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $NH(CH_2CH_2(OCH_3))$ ,  $NH(CH_2CH_2(OCH_2Ph))$ ,  $NH(CH_2Ph)$ ,  $NH(C(CH_3)_3)$  및  $NH(CH_2CH_2OH)$ 로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 는



[0265] 추가의 향미생물 화합물이 또한 미국 특허 번호 8,039,450, 및 미국 특허 출원 공개 US 2009/0291917에 이전에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

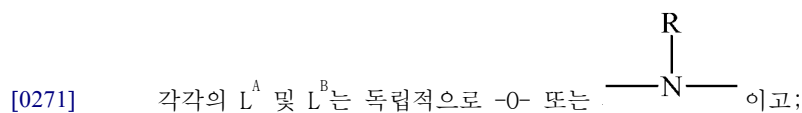
[0266] 일 양태에서, 본 발명의 휘발성 향미생물 화합물은 화학식 (A)의 구조 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[0267] [화학식 A]



[0269] (상기 식에서,

[0270] 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로, 옥사보롤 모이어티를 포함하는 라디칼이고;



[0272] 각각의 R 및 R'은 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된  $C_{1-18}$ -알킬, 아릴알킬, 아릴, 또는 헤테로사이클릭 모이어티이고;

[0273] G는 치환 또는 비치환된  $C_{1-18}$ -알킬렌, 아릴알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로사이클릭 모이어티임).

[0274] 일 구현예에서, 휘발성 화합물은 향미생물 화합물이다. 또 다른 구현예에서, 휘발성 화합물은 육류, 식물, 또는 식물 부분에 영향을 주는 병원체에 대항하는 용도를 가지며, 본 용도는 육류, 식물, 또는 식물 부분을 접촉시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 화학식 (A)의  $-L^A - G - L^B -$  부분은 디올 또는 디아민 화합물로부터 유래된다. 추가의 구현예에서, 디올 화합물은 1,2-에틸렌 글리콜; 1,2-프로필렌 글리콜; 1,3-프로필렌 글리콜; 1,1,2,2-테트라메틸-1,2-에틸렌 글리콜; 2,2-디메틸-1,3-프로필렌 글리콜; 1,6-헥산디올; 1,10-데칸디올; 및 이

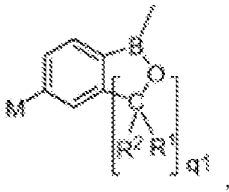
들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 디아민 화합물은 1,2-에틸렌 디아민; 1,3-프로필렌 디아민; 또는 이들의 조합이다. 또 다른 구현예에서,  $L^A$ 와  $L^B$ 는 동일하다. 또 다른 구현예에서,  $L^A$ 와  $L^B$ 는 상이하다. 또 다른 구현예에서, 각각의  $L^A$  및  $L^B$ 는 독립적으로 -O- 또는 -NH-이다. 또 다른 구현예에서,  $L^A$ 와  $L^B$ 는 동일하다. 또 다른 구현예에서,  $L^A$ 와  $L^B$ 는 상이하다.

[0275] 또 다른 구현예에서, 화학식 (A)의  $-L^A-G-L^B-$  부분은 비대칭 작용기(즉, 비대칭 가교)를 포함한다. 추가의 구현예에서, 화학식 (A)의  $-L^A-G-L^B-$  부분은 하나의 하이드록실 기 및 하나의 아민 기를 포함한다. 추가의 구현예에서, 화학식 (A)의  $-L^A-G-L^B-$  부분은 아미노 알코올을 포함한다. 또 다른 구현예에서, G는 치환 또는 비치환된  $C_{1-8}$  -알킬렌이다. 추가의 구현예에서, G는 치환 또는 비치환된  $C_{1-4}$  -알킬렌이다. 추가의 구현예에서, G는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ , 및  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 로부터 선택된다.

[0276] 또 다른 구현예에서, 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로 5-플루오로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤; 5-클로로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤; 1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 유래된다. 또 다른 구현예에서,  $R^A$ 와  $R^B$ 는 동일하다. 또 다른 구현예에서,  $R^A$ 와  $R^B$ 는 상이하다.

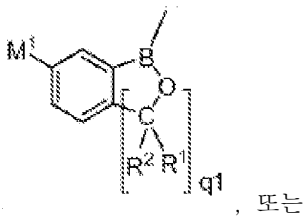
[0277] 또 다른 구현예에서,  $R^A$  및  $R^B$  중 적어도 하나는 화학식 (B), 화학식 (C), 또는 화학식 (D) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다:

[0278] [화학식 B]



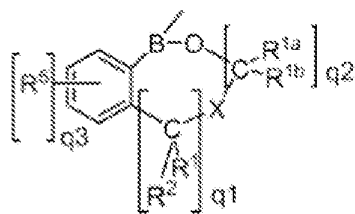
[0279]

[0280] [화학식 C]



[0281]

[0282] [화학식 D]



[0283]

[0284] (상기 식에서,

[0285]  $q1$  및  $q2$ 는 독립적으로 1, 2, 또는 3이고;

[0286]  $q3 = 0, 1, 2, 3,$  또는 4이고;

[0287] B는 붕소이고;

[0288] M은 수소, 할로젠, -OCH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>이고;

[0289] M<sup>1</sup>은 할로젠, -CH<sub>2</sub>OH, 또는 -OCH<sub>3</sub>이고;

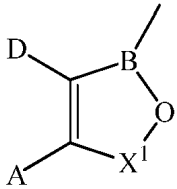
[0290] X는 O, S, 또는 NR<sup>1c</sup>이며, 여기서 R<sup>1c</sup>는 수소, 치환된 알킬, 또는 비치환된 알킬이고;

[0291] R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, OH, NH<sub>2</sub>, SH, CN, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>OH, OSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴임).

[0292] 추가의 옥사보롤 모이어티가 또한 미국 특허 번호 8,106,031, 및 국제 특허 출원 공개 WO 2007/131072A2에 이전에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0293] 또 다른 구현예에서, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 중 적어도 하나는 화학식 (F)의 구조 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

[0294] [화학식 F]



[0295]

[0296] (상기 식에서,

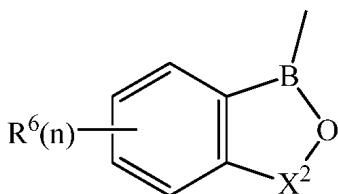
[0297] A와 D는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5원, 6원, 또는 7원 융합 고리를 형성하며, 융합 고리는 C<sub>1-6</sub>-알킬, C<sub>1-6</sub>-알콕시, 하이드록시, 할로젠, 니트로, 니트릴, 아미노, 하나 이상의 C<sub>1-6</sub>-알킬 기로 치환된 아미노, 카르복시, 아실, 아릴옥시, 카르보아미도, C<sub>1-6</sub>-알킬로 치환된 카르보아미도, 설펜아미도 또는 트리플루오로메틸로 치환될 수 있거나, 또는 융합 고리는 2개의 옥사보롤 고리를 연결시킬 수 있고; B는 붕소이고;

[0298] X는 기 -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>이며, 여기서 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub>-알킬, 니트릴, 니트로, 아릴, 아르알킬이거나 또는 R<sup>7</sup>과 R<sup>8</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 지환족 고리를 형성함).

[0299] 추가의 옥사보롤 모이어티가 또한 미국 특허 번호 5,880,188에 이전에 개시되어 있으며, 이의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0300] 또 다른 구현예에서, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 중 적어도 하나는 화학식 (E) 또는 화학식 (G) 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된다:

[0301] [화학식 E]



[0302]

[0303] (상기 식에서,

[0304] 각각의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 알켄, 알킨, 할로알킬, 할로알켄, 할로알킨, 알콕시, 알켄옥시, 할로알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알켄, 아릴알킨, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알켄, 헤테로아릴알킨, 할로젠, 하이드록실, 니트릴, 아민, 에스테르, 카르복실산, 케톤, 알코올, 설파이드, 설폭사이드, 설펜, 설폭시민,

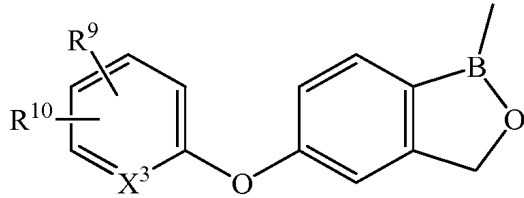
설펜리민, 설펜아미드, 설펜레이트, 설펜네이트, 니트로알킬, 아마이드, 옥심, 이민, 하이드록실아민, 하이드라진, 하이드라존, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아, 카르보네이트, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴 옥시이고;

[0305] n = 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0306] B는 붕소이고;

[0307]  $X^2 = (CR^6)_m$ 이며, 여기서 m = 1, 2, 3, 또는 4임); 또는

[0308] [화학식 G]



[0309]

[0310] (상기 식에서,

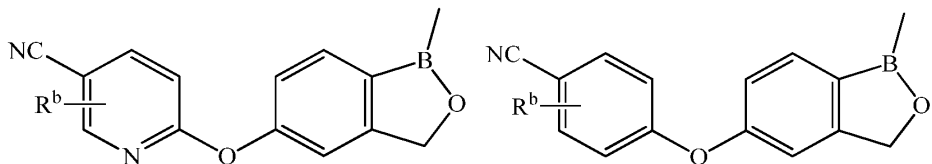
[0311]  $R^9$ 는 CN, C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, 또는 C(O)OR<sup>3</sup>이며, 여기서 R<sup>3</sup>은 수소, 치환된 알킬, 또는 비치환된 알킬이고;

[0312]  $X^3$ 은 N, CH 및 CR<sup>10</sup>이고;

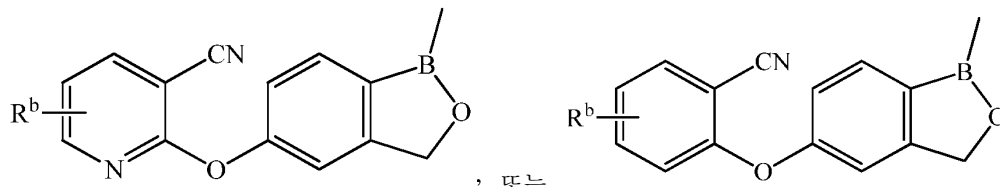
[0313] R<sup>10</sup>은 할로겐, 치환 또는 비치환된 알킬, C(O)R<sup>14</sup>, C(O)OR<sup>14</sup>, OR<sup>14</sup>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>이며, 여기서 각각의 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, 및 R<sup>15</sup>는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴임).

[0314] 추가의 구현예에서, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 중 적어도 하나가 화학식 (G)의 구조를 가질 때, R<sup>9</sup>는 CN이고, R<sup>10</sup>은 R<sup>b</sup>이다.

[0315] 또 다른 구현예에서, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:

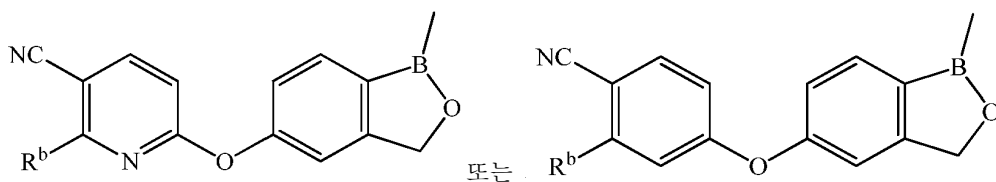


[0316]



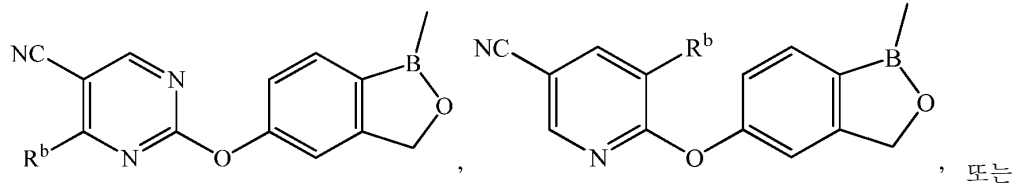
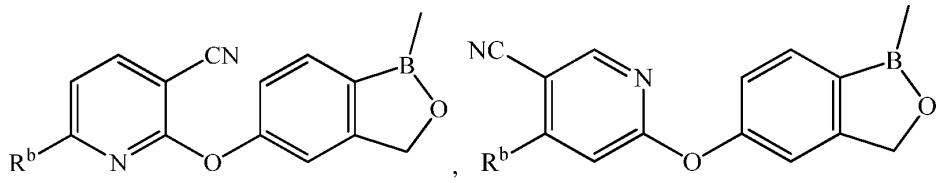
[0317]

[0318] 또 다른 구현예에서, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:

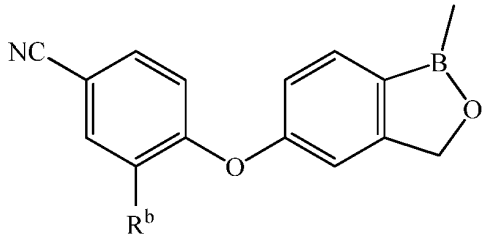


[0319]

[0320] 또 다른 구현예에서, R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup> 중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:



[0321]

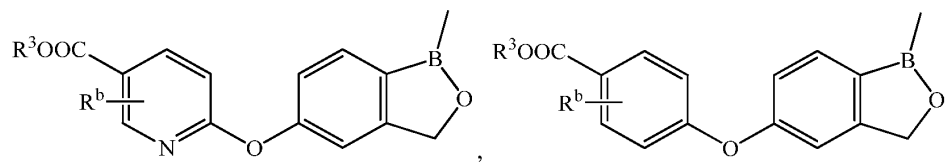


[0322]

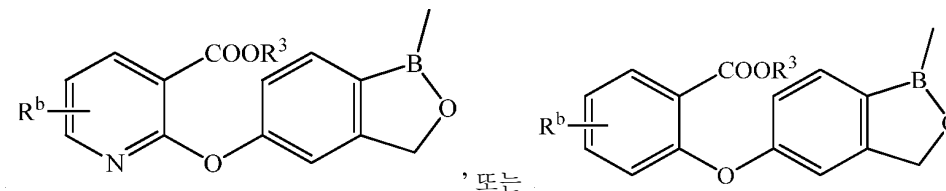
또 다른 구현예에서,  $R^A$  및  $R^B$  중 적어도 하나가 화학식 (G)의 구조를 가질 때,  $R^9$ 는  $-COOR^3$ 이고,  $R^{10}$ 은  $R^b$ 이다.

[0323]

또 다른 구현예에서,  $R^A$  및  $R^B$  중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:



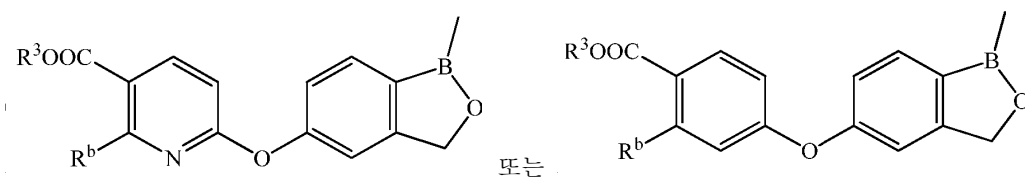
[0324]



[0325]

[0326]

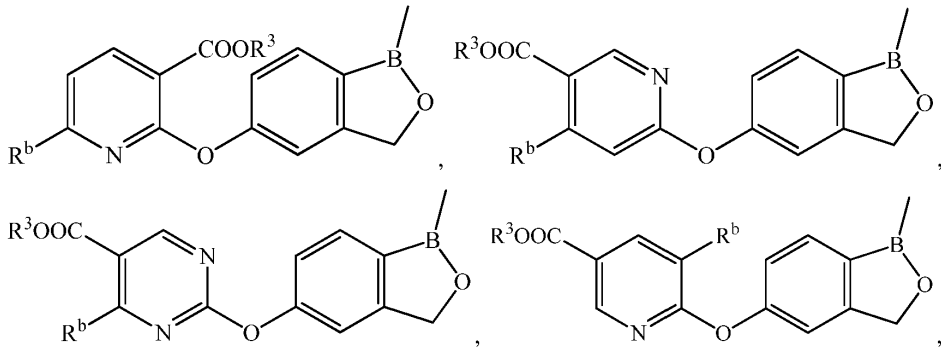
또 다른 구현예에서,  $R^A$  및  $R^B$  중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:



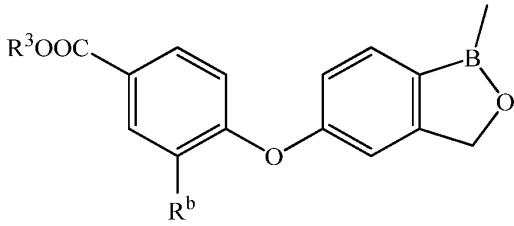
[0327]

[0328]

또 다른 구현예에서,  $R^A$  및  $R^B$  중 적어도 하나는 하기로부터 선택되는 구조를 갖는다:



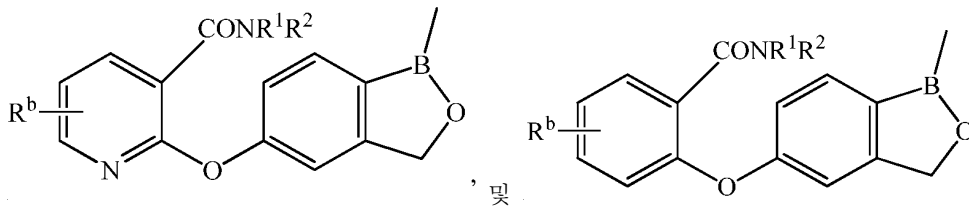
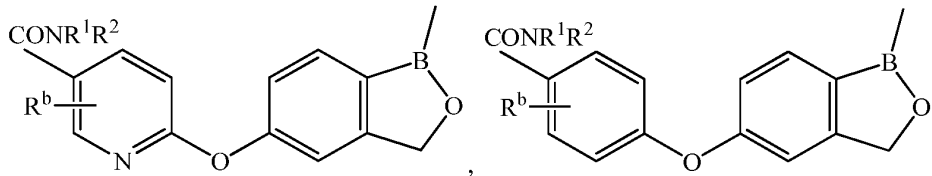
또는



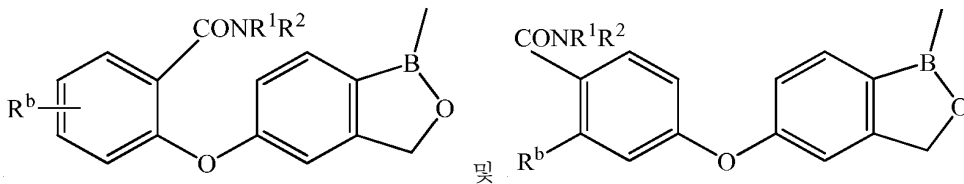
[0331] 또 다른 구현예에서,  $R^A$  및  $R^B$  중 적어도 하나가 화학식 (G)의 구조를 가질 때,  $R^9$ 는  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ 이고,  $R^{10}$ 은  $R^b$ 이다.

[0332] 또 다른 구현예에서, 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로 화학식 (B), 화학식 (C), 화학식 (D), 화학식 (E), 화학식 (F), 또는 화학식 (G)로부터 선택된다.

[0333] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 화합물은 하기로부터 선택된다:

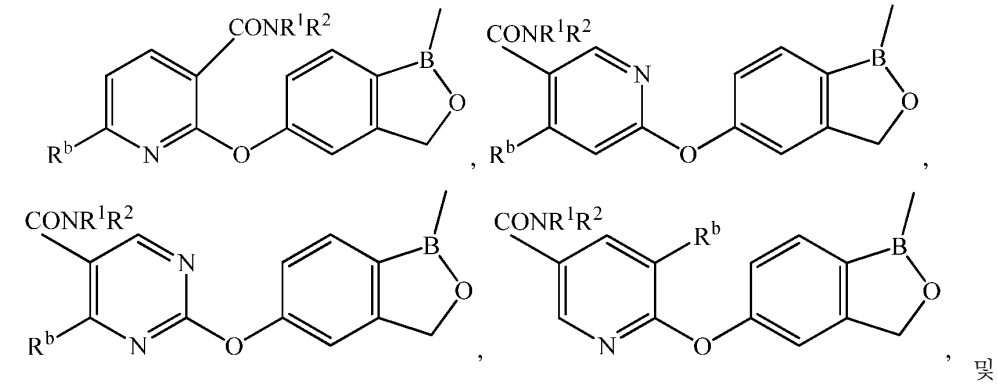


[0336] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 화합물은 하기로부터 선택된다:

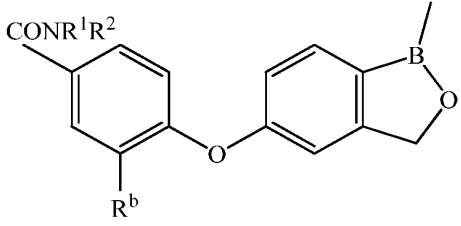


[0338] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 휘발성 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0339]



[0340]



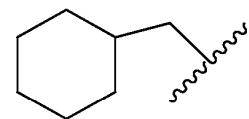
[0341]

일 구현예에서,  $R^b$ 는 불소 및 염소로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 는  $OR^{20}$  및  $NR^{21}R^{22}$ 로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬 및 치환 또는 비치환된 사이클로알킬로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은 비치환된  $C_{1-6}$  알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은 비치환된 사이클로알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$  알콕시로부터 선택되는 구성원으로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은 적어도 하나의 할로젠으로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은 적어도 하나의 옥소 모이어티로 치환된 알킬이다.

[0342]

또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $OR^{20}$ 일 때,  $R^{20}$ 은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2(OH)$ ,  $-CH_2CH_2(OCH_3)$ ,  $-CH_2CH_2(OC(CH_3)_2)$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OC(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ ,

$-(CH_2)_3C(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ , 사이클로펜틸, 사이클로헥실,



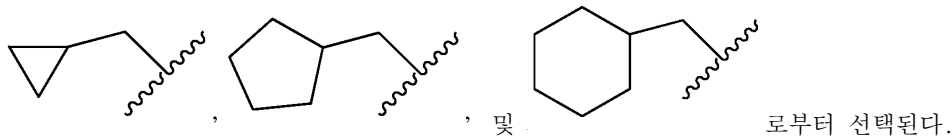
로부터 선택되는 구성원이다.

[0343]

또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 는 H, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 구성원이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 은 H 또는 비치환된 알킬이고;  $R^{22}$ 는 비치환된 알킬, 또는 하이드록실, 페닐, 비치환된 알콕시 및 페닐로 치환된 알콕시로부터 선택되는 구성원으로 치환된 알킬이다. 추가의 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 은 H 또는  $CH_3$ 이다.

[0344] 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{22}$ 는 치환 또는 비치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{22}$ 는 치환 또는 비치환된 알콕시 및 하이드록실로부터 선택되는 구성원으로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{22}$ 는 비치환된 알콕시로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 은 비치환된 알킬이고;  $R^{22}$ 는 페닐로 치환된 알콕시로 치환된 알킬이다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 과  $R^{22}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 결합되어 4원 내지 8원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 가  $NR^{21}R^{22}$ 일 때,  $R^{21}$ 과  $R^{22}$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 결합되어 5원 또는 6원 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

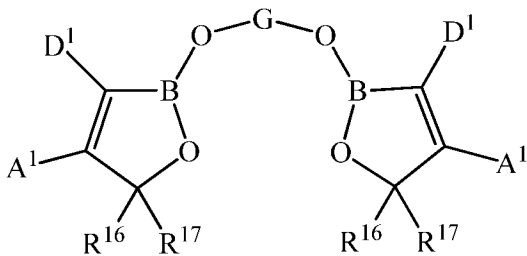
[0345] 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 는  $N(CH_3)_2$ ,  $N(CH_3)(CH_2CH_2(OCH_3))$ ,  $N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $NH(CH_2CH_2(OCH_3))$ ,  $NH(CH_2CH_2(OCH_2Ph))$ ,  $NH(CH_2Ph)$ ,  $NH(C(CH_3)_3)$  및  $NH(CH_2CH_2OH)$ 로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서,  $R^b$ 는



[0346] 추가의 옥사보롤 모이티가 또한 미국 특허 번호 8,039,450, 및 미국 특허 출원 공개 US 2009/0291917에 이전에 개시되어 있으며, 이들의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

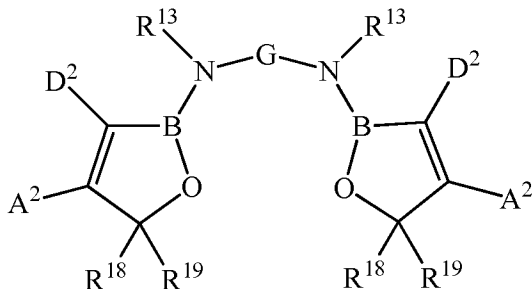
[0347] 또 다른 구현예에서, 제공되는 화합물은 화학식 (A1) 또는 화학식 (A2)의 구조를 갖는다:

[0348] [화학식 A1]



[0349]

[0350] [화학식 A2]



[0351]

[0352] (상기 식에서,

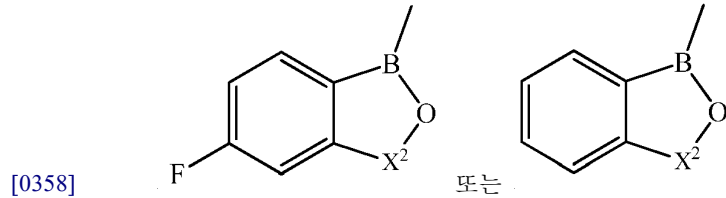
[0353] 각각의  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $D^1$ , 및  $D^2$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_{1-18}$ -알킬, 아릴알킬, 아릴, 또는 헤테로사이클릭이거나; 또는  $A^1$ 과  $D^1$ , 또는  $A^2$ 와  $D^2$ 는 함께, 치환 또는 비치환된 5원, 6원, 또는 7원 융합 고리를 형성하고;

[0354] 각각의  $R^{13}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ , 및  $R^{19}$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_{1-6}$ -알킬, 니트릴, 니트로, 아릴 또는 아릴 알킬이거나; 또는  $R^{16}$ 과  $R^{17}$ , 또는  $R^{18}$ 과  $R^{19}$ 는 함께, 치환 또는 비치환된 지환족 고리를 형성하고;

[0355] B는 붕소이고;

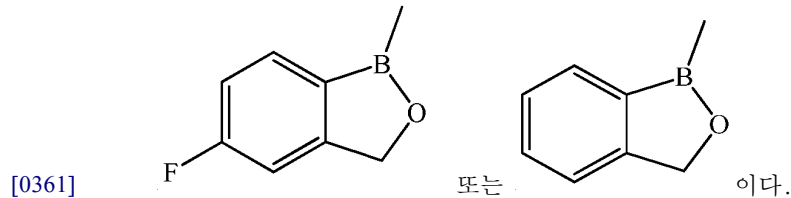
[0356] G는 치환 또는 비치환된  $C_{1-18}$ -알킬렌, 아릴알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로사이클릭 모이어티임).

[0357] 또 다른 구현예에서, 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로

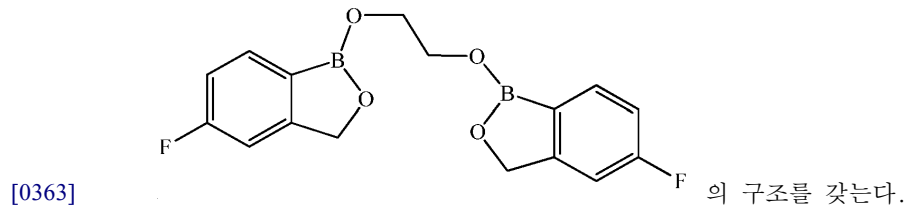


[0359] (상기 식에서,  $X^2 = (CR_2)_m$ 이고,  $m = 1, 2, 3$ , 또는 4임)이다.

[0360] 또 다른 구현예에서, 각각의  $R^A$  및  $R^B$ 는 독립적으로



[0362] 또 다른 구현예에서, 제공되는 화합물은



[0364] 추가의 옥사보롤 모이어티가 또한 미국 특허 번호 5,880,188에 이전에 개시되어 있으며, 이의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0365] 인간 감염을 치료하기 위한 방법, 인간 병원체에 대하여 휘발성 향미생물 화합물을 사용하기 위한 방법, 및/또는 인간 질병을 치료하기 위한 방법이 또한 제공된다.

[0366] 일 구현예에서, 제공되는 방법은

[0367] (a) 가스 형태의 본 명세서에 제공된 바와 같은 휘발성 화합물을 제공하는 단계; 및

[0368] (b) 영향을 받은 영역을 가스 형태의 본 명세서에 제공된 바와 같은 휘발성 화합물의 유효량과 접촉시키거나 또는 그로 처리하는 단계를 포함한다.

[0369] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은

[0370] (a) 영향을 받은 영역을 용기 환경, 한정된 환경 또는 폐쇄된 환경 내에 두는 단계; 및

[0371] (b) 가스 형태의 본 명세서에 제공된 바와 같은 휘발성 화합물의 유효량을 용기 환경, 한정된 환경 또는 폐쇄된 환경 내로 도입하고 영향을 받은 영역과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0372] 또 다른 구현예에서, 제공되는 방법은 영향을 받은 영역을 가스 형태의 본 명세서에 제공된 바와 같은 휘발성 화합물의 유효량을 포함하는 분위기와 접촉시키거나 또는 그로 처리하는 단계를 포함한다.

[0373] 일 구현예에서, 접촉시키는 단계는 분무(spray), 박무(mist), 관주(drench), 또는 직접 가스 처리, 및 이들의

조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는 방법에 의해 휘발성 향미생물 화합물을 재료의 표면에 적용하거나 그것을 재료 내로 흡수 또는 포매시키는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 가스 처리는 샴페로부터의 방출, 합성 또는 천연 필름, 섬유질 재료로부터의 방출, 및/또는 라이너 또는 분말로부터의 방출 및 이들의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된다.

[0374] 일반적인 인간 감염에 대한 설명. 질 효모 감염 - 대부분의 여성은 어느 때인가는 질 효모 감염을 갖는다. 칸디다증의 병원균(causal agent)인 칸디다 알비칸스는 일반적인 유형의 진균이다. 이는 질, 구강, 소화관 내에서, 및 피부 상에서 소량으로 종종 발견된다. 통상, 이는 질병 또는 증상을 야기하지 않는다. 칸디다 및 질 내에서 정상적으로 살고 있는 많은 다른 세균들은 서로 균형을 유지한다. 그러나, 때때로 칸디다 알비칸스의 수가 증가하며, 이는 효모 감염을 초래한다.

[0375] 질증은 항생제 메트로니다졸(예를 들어, Flagyl 및 MetroGel), 클린다마이신(예를 들어, Cleocin 및 Clindesse), 및 티니다졸(예를 들어, Tindamax)로 치료될 수 있으며, 이들은 (입에 의해) 경구 섭취되거나 질내 섭취될 수 있다. 이들 작용제 및 본 명세서에 개시된 휘발성 화합물(예를 들어, 벤족사보롤)의 병용물이 또한 제공된다.

[0376] 무좀(달리 발의 링웜(ringworm), 족부 백선, 발백선증, 또는 모카신 발(moccasin foot)로 알려짐)은 영향을 받은 영역의 낙설(scaling), 박편화(flaking), 및 가려움을 야기하는 피부의 일반적이고 접촉전염성인 피부사상진균 감염이다. 증상은, 진균, 예를 들어 에피데르모피톤 플록코숨, 또는트리코피톤 속 - T. 루브룸 또는 T. 멘타그로피테스를 포함함 - 의 진균에 의해 야기된다. 이 질병은 전형적으로, 샤워실 또는 대중목욕탕과 같은, 사람들이 맨발로 걸어다니는 습기가 많은 공동 영역에서 전파되고, 배양하는 데 따듯하고 습기가 많은 환경(예를 들어, 신발 안쪽)을 필요로 한다. 이러한 조건은 전형적으로 발에 영향을 주지만, 서혜부와 같은 신체의 다른 영역을 감염시키거나 또는 그곳으로 퍼질 수 있고, 예를 들어 고립, 체열, 및 땀에 의해 고온 다습하게 유지되는 피부의 영역으로 퍼지는 경향이 있다. 감염의 원인이 되는 진균 병원균은 감염된 영역에서 맨발로 걸거나 또는 감염된 타월을 사용하여 옮겨질 수 있다. 감염은 막혀 있는 신발의 사용을 제한하고 맨발로 유지함으로써 예방될 수 있다. 백선은 진균에 의해 야기되는 질환의 균의 명칭이다. 백선의 유형은 링웜, 무좀 및 완선(jock itch)을 포함한다. 이들 감염은 통상 심각하지는 않지만, 이들은 불편할 수 있다. 영향을 받은 영역은 피부(정상적으로 보이는 피부 주위에 고리를 형성하는 붉은색 피부 발진); 두부(스칼프 링웜(scalp ringworm)은 두부 상에 가려운 붉은 반점을 야기함 - 이는 원형 탈모(bald spot)를 남길 수 있음); 발 및/또는 발가락(무좀은 가려움, 작열감 및 발가락 사이의 균열된 피부를 야기할 수 있음); 및 서혜부(완선은 서혜부 영역에 가려운 작열성 발진을 야기함)를 포함할 수 있다.

[0377] 무좀의 대부분의 사례는 일반 의약품(over-the-counter)의 항진균 제품 및 기본적인 양호한 위생상태에 의해 치유될 수 있다. 제품은 감염된 영역에 직접 적용되는 항진균 분말, 항진균 크림, 및 스프레이로서 적용된다. 감염이 재발되는 것을 예방하기 위해, 감염 후 1 내지 2주 동안의 연속 치료가 실시되어 왔다. 일반적으로 사용되는 이들 작용제 및 본 명세서에 개시된 휘발성 화합물(예를 들어, 벤족사보롤)의 병용물이 또한 제공된다.

[0378] 당업자는 제공된 본 개시내용에 기초하여 소정의 변형이 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 제공되고 본 발명 또는 청구범위의 범주에 대한 제한인 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0379] 실시예

[0380] 실시예 1

[0381] 진균 병원체에 대항하는 활성을 시험하기 위하여, 12웰(웰당 7 밀리리터(mL) 부피) 마이크로타이터 플레이트를 사용하여 휘발성 향미생물 화합물에 대한 시험관내(in vitro) 억제 검정을 진행한다. 3 mL 부피의 전강도(full-strength) 감자 덱스트로스 한천(Potato Dextrose Agar, PDA)을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후, 1 x 10<sup>6</sup> 개/mL의 보트리티스 시네레아(*Botrytis cinerea*) 포자 현탁액 1 마이크로리터(μL)를 한천의 중심에 스폿-피펫팅한다. 첫 번째 실험에 대해서는, 접종된 플레이트가 4°C에서 5일 동안 발아되게 한다. 두 번째 실험에 대해서는, 휘발성 살진균제 처리 직전에 플레이트를 접종시킨다. 소형 와트만(Whatman) #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-0155)를, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다.

[0382] 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 화합물 A(5-플루오로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤)를 아세트산 중에 희석시키고, 적절한 양의 화합물을 용량 의존적 방식으로 디스크에 첨가한다(1.25 내지 0.0006 밀리그램/디스크(mg/디스크)). 아세트산이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 보트리티스 시네레아 접종물 주위의 헤

드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 플레이트를 뒤집어서, 처리된 디스크 위에 놓고, 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지한다. 4°C에서의 14일의 저장 후에, 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다. 포자가 5일 동안 발아하였는지의 여부, 또는 플레이트의 접종 직후에(약 15분에) 처리가 개시되었는지에 관계없이, 0.005 mg까지는 진균 병원체가 100% 억제되었다.

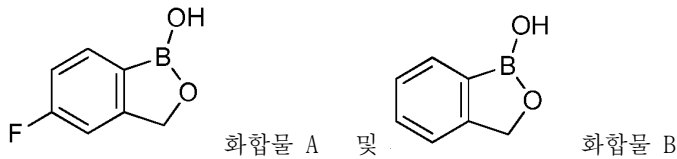
【표 1】 휘발성 살진균제에 대한 시험관내 검정의 결과	
화합물 A의 레이트(rate) (mg/디스크)	보트리티스 억제율(% (시험관내))
1.25	100%
0.63	100%
0.31	100%
0.16	100%
0.08	100%
0.04	100%
0.023	100%
0.01	100%
0.005	100%
0.0024	85%
0.001	69%
0.0006	46%
대조군	0%

[0383]

[0384]

실험 결과가 표 1에 요약되어 있다. 이 결과는 화합물 A가 보트리티스 시네레아 포자를 사멸하고 동일한 농도에서 균사체 성장을 억제할 수 있음을 제시한다. 이렇게 해서, 화합물 A는 0.005 mg/디스크의 레이트에서 진균 성장의 시험관내 억제에 있어서 100% 효능을 나타낸다.

[0385]



[0386]

유사한 방식으로 화합물 B(2-(하이드록시메틸)페닐보론산 사이클릭 모노에스테르, 화합물 A의 *des*-플루오로 유사체)를 평가한다. 이 화합물을 0.5 mg 내지 0.0039 mg/디스크의 레이트로 와트만 여과지에 적용한다. 결과는 화합물 B가 0.0078 mg/디스크의 레이트에서 보트리티스 시네레아를 100% 억제함을 보여준다.

[0387]

**실시예 2**

[0388]

세균 병원체에 대항하는 활성을 시험하기 위하여, 12웰(웰당 7 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 휘발성 항미생물 화합물에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 mL 부피의 전강도 LB 한천을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후, 0.02 내지 0.035의 광학 밀도로 조정되고 1/10로 추가로 희석된 15 μL의 에스케리키아 콜리 (*Escherichia coli*)를 한천의 중심에 피펫팅하고 기울여서 균일하게 분포시킨다. 소형 와트만 #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-0155)를, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 중합효소 연쇄 반응(PCR) 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 화합물 A를 아세톤 중에 희석시키고, 5 mg의 화합물을 디스크에 첨가한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 에스케리키아 콜리 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 플레이트를 뒤집어서, 처리된 디스크 위에 놓고, 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지한다. 4°C에서의 3일의 저장 후에, 배양물을 추가 2일 동안 23°C로 옮기고, 이어서 대조군과 대비하여 콜로니 성장을 평가한다. 실험 결과가 표 2에 요약되어 있다. 결과는 화합물 A가 에스케리키아 콜리를 억제할 수 있음을 제시한다.

【표 2】 휘발성 살진균제에 대한 시험관내 검정의 결과	
화합물 A의 레이트 (mg/디스크)	콜로니 등급
5.00	1
처리되지 않음	3
접종되지 않음	0

[0389]

[0390]

콜로니 등급:

[0391]

0 = 콜로니 없음

[0392]

1 = 연결되지 않은 미세 콜로니

[0393]

2 = 약간의 융합(merging)을 갖는 작은 콜로니

[0394]

3 = 함께 융합된 큰 콜로니

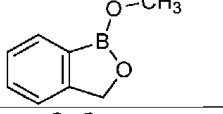
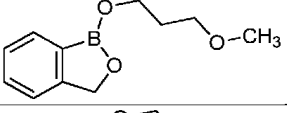
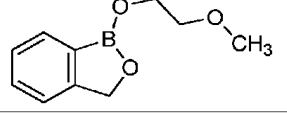
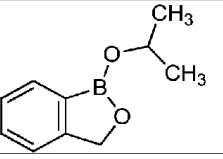
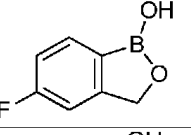
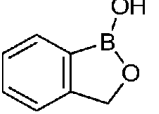
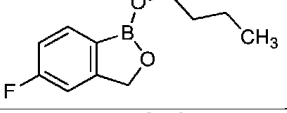
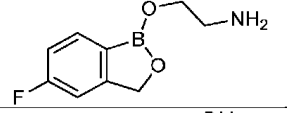
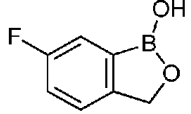
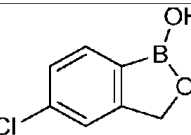
[0395]

**실시예 3**

[0396]

추가된 진균 병원체에 대항하는 활성을 시험하기 위하여, 12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 휘발성 항미생물 화합물에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 mL 부피의 전장도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후,  $1 \times 10^5$  개/mL의 보트리티스 시네레아, 페니실리움 익스판숨(*Penicillium expansum*), 알테르나리아 알테르나타(*Alternaria alternata*), 모닐리니아 프룩티콜라(*Monilinia fructicola*) 또는 글로메렐라 싱굴라타(*Glomerella cingulata*) 포자 현탁액 1  $\mu$ L를 한천의 중심에 스폿-피펫팅한다. 휘발성 살진균제 처리 직전에 플레이트를 접종시킨다. 와트만 #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-0155)를, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 화합물을 아세톤 중에 희석시키고, 적절한 양의 화합물을 용량 의존적 방식으로 디스크에 첨가하여 1142.9 내지 0.6 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 처리된 디스크 위로 플레이트를 뒤집고 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지함으로써, 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접촉성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 23°C에서의 3일의 저장 후에, 진균 콜로니 직경의 측정에 기초하여 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다. 실험 결과가 표 3에 요약되어 있다. 결과는 벤즈사보롤 화합물이 5개의 선택된 진균 병원체에 대항하여 탁월한 시험관내 활성을 가짐을 나타낸다.

**【표 3】 다수의 진균 병원체에 대항하는 휘발성 치료제로서 적용된 다수의 벤족사보롤 화합물의 MIC(mg/L, 헤드스페이스 농도) (화합물 10은 화합물 A와 동일하고, 화합물 11은 화합물 B와 동일함).**

구조	화합물 #	MIC (mg/L)				
		BOTRCI	PENIEX	ALTEAL	MONIFC	GLOMCI
	6	2.2	17.9	4.5	8.9	17.9
	7	2.2	17.9	8.9	8.9	71.4
	8	2.2	35.7	8.9	4.5	71.4
	9	2.2	8.9	8.9	8.9	35.7
	10	2.2	2.2	<0.6	<0.6	<0.6
	11	4.5	17.9	4.5	2.2	35.7
	30	2.2	8.9	2.2	2.2	n/a
	34	<0.6	2.2	2.2	n/a	n/a
	200	10.6	68.3	7.3	6.3	n/a
	201	3.8	29.5	16.1	8.5	9.3

[0397]

[0398]

[0399]

[0400]

[0401]

[0402]

[0403]

[0404]

BOTRCI = 보트리티스 시네레아

PENIEX = 페니실리움 엑스판숨

ALTEAL = 알테르나리아 알테르나타

MONIFC = 모닐리니아 프록티콜라

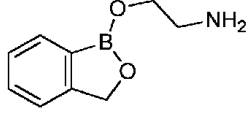
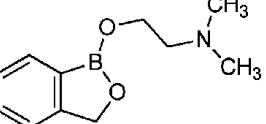
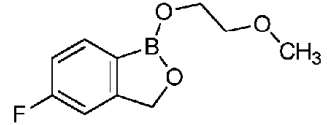
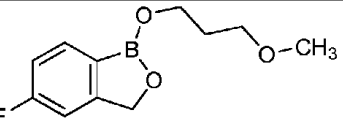
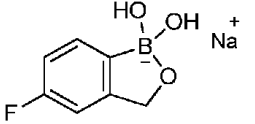
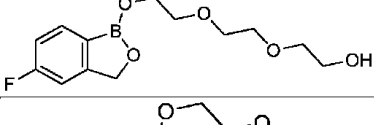
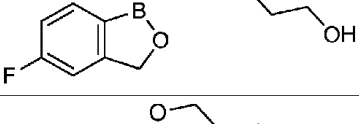
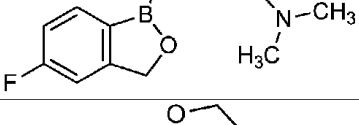
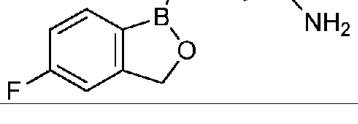
GLOMCI = 글로메렐라 싱굴라타

**실시예 4**

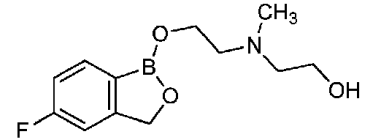
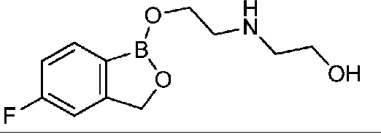
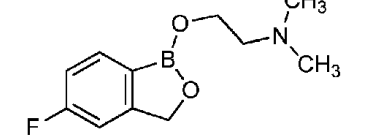
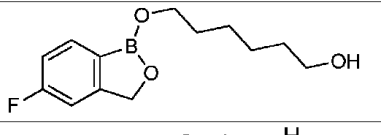
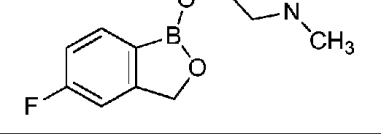
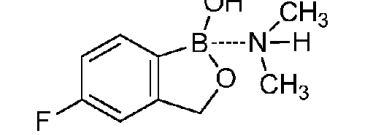
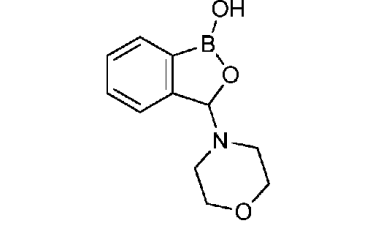
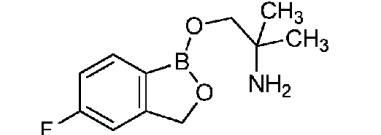
12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 휘발성 향미생물 화합물에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 mL 부피의 전장도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후, 1 x 10<sup>5</sup>개/mL의 보트리티스 시네레아 및 페니실리움 엑스판숨 포자 현탁액 1 μL를 한천의 중심에 스폿-피펫팅한다. 휘발성 살진균제 처리 직전에 플레이트를 접종시킨다. 와트만 #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-0155)를, 2회 반복하여, 폴

리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 화합물을 아세톤 중에 희석시키고, 적절한 양의 화합물을 용량 의존적 방식으로 디스크에 첨가하여 35.7 내지 0.03 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 처리된 디스크 위로 플레이트를 뒤집고 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지함으로써, 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 23°C에서의 3일의 저장 후에, 진균 콜로니 직경의 측정에 기초하여 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다. 실험 결과가 표 4에 요약되어 있다. 결과는 다수의 벤족사보롤 화합물이 2개의 선택된 진균 병원체에 대항하여 탁월한 시험관내 활성을 가짐을 나타낸다.

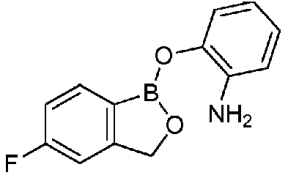
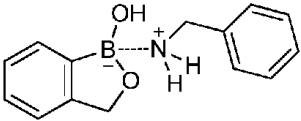
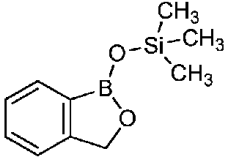
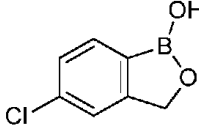
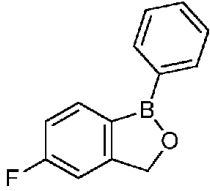
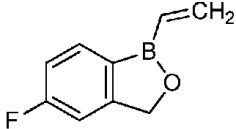
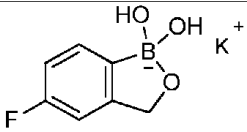
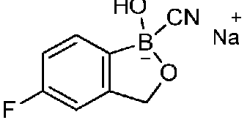
**【표 4】 보트리티스 시네레아 및 페니실리움 엑스판숨 진균 병원체에 대항하는 휘발성 치료제로서 적용된 다수의 벤족사보롤 화합물의 MIC(mg/L)**

구조	화합물 #	MIC (mg/L)	
		BOTRCI	PENIEX
	21	1.1	35.7
	22	4.5	35.7
	38	0.6	8.9
	39	0.6	8.9
	54	0.6	4.5
	55	4.5	>35.7
	62	2.2	8.9
	63	1.1	17.9
	64	1.1	8.9

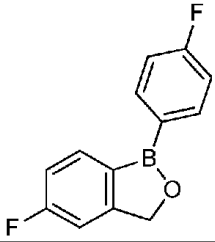
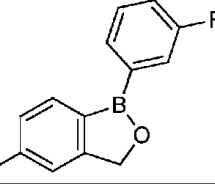
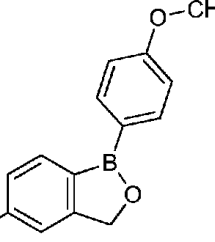
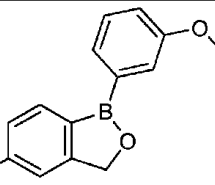
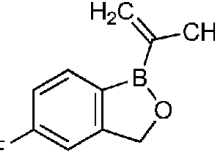
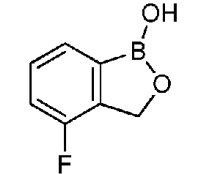
[0405]

	72	35.7	>35.7
	73	35.7	>35.7
	74	2.2	35.7
	86	0.6	8.9
	87	0.6	8.9
	105	0.6	4.5
	114	17.9	>35.7
	115	0.6	8.9

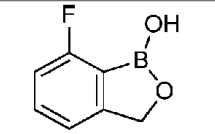
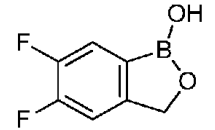
[0406]

	116	1.1	8.9
	121	4.5	17.9
	122	2.2	17.9
	124	4.5	8.9
	127	2.2	4.5
	129	4.5	8.9
	130	1.1	4.5
	132	1.1	4.5

[0407]

	133	8.9	35.7
	134	17.9	>35.7
	135	17.9	>35.7
	136	8.9	>35.7
	137	0.3	1.1
	202	35.7	142.9

[0408]

	203	8.9	142.9
	204	8.9	>35.7

[0409]

[0410] BOTRCI = 보트리티스 시네레아(회색 곰팡이)

[0411] PENIEX = 페니실리움 엑스판숨(푸른 곰팡이)

[0412] 실시예 5

[0413] 12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 추가의 진균 병원체에 대항하는 휘발성 향미생물 화합물 A 및 B에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다.

[0414] 3 mL 부피의 전강도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후,  $1 \times 10^5$  개의 포자/mL의 보트리티스 시네레아, 페니실리움 엑스판숨, 알테르나리아 알테르나타, 글로메렐라 싱글라타, 페니실리움 디기타툼

(*Penicillium digitatum*), 모닐리니아 프루티콜라(*Monilinia fruticola*), 아스페르길루스 브라실리엔시스(*Aspergillus brasiliensis*), 콜레토티리쿰 아쿠타툼(*Colletotrichum acutatum*), 푸사리움 삼부키눔(*Fusarium sambucinum*), 피토프토라 캡시키(*Phytophthora capsici*), 게오트리쿰 칸디둠(*Geotrichum candidum*), 아스페르길루스 니게르(*Aspergillus niger*), 디플로디아 고시피나(*Diplodia gossypina*) 또는 디아포르테 시트리이(*Diaporthe citrii*) 현탁액 1 μL를 한천의 중심에 스폿팅한다. 와트만 #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-0155)를, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 시험 화합물을 아세톤 중에 희석시키고, 적절한 양의 화합물을 용량 의존적 방식으로 디스크에 첨가하여 35.7 내지 0.03 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 처리된 디스크 위로 플레이트를 뒤집고 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지함으로써, 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 23°C에서의 3일의 저장 후에, 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다. 표 5에 나타난 결과는 벤즉사보롤 화합물 A 및 B가 휘발성 활성을 통해 다수의 진균 병원체의 성장을 억제하는 능력을 입증한다.

**【표 5】 다수의 진균 병원체에 대항하는 휘발성 물질로서 적용된 화합물 A 및 B의 MIC(mg/L)**

병원체	화합물 A MIC	화합물 B MIC
B. 시네레아	2.2	4.5
P. 엑스판슈	1.1	8.9
M. 프루티콜라	2.2	1.1
A. 알테르나타	2.2	2.2
G. 싱굴라타	17.9	35.7
P. 디기타툼	2.2	4.5
A. 브라실리엔시스	2.2	0.6
C. 아쿠타툼	4.4	8.9
F. 삼부키눔	1.1	4.5
P. 캡시키	1.1	n/a
G. 칸디둠	8.9	8.9
A. 니게르	2.2	1.1
M. 피리포르미스	1.1	2.2
D. 고시피나	1.1	4.5
D. 시트리이	2.2	17.9

[0415]

[0416]

[0417]

실시에 6

12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 추가의 세균 병원체에 대항하는 휘발성 항미생물 화합물 A에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 mL 부피의 영양 한천을 각각의 웰에 첨가하고, 병원체를 도입하기 전에 건조되게 한다. 에스케리키아 콜리, 펙토박테리움 카로토보룸(*Pectobacterium carotovorum*), 잔토모나스 악소노포디스(*Xanthomonas axonopodis*) 및 살모넬라 엔테리카(*Salmonella enterica*) 세포 현탁액을 0.2 내지 0.35의 광학 밀도로 조정하고, 1/10로 추가로 희석하고, 15 μL를 각각의 웰의 중심에 피펫팅하고 기울여서 균일하게 분포시킨다. 와트만 #1 여과지(카탈로그 1001-0155)를 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 살세균 농도(MBC)를 결정하기 위하여, 화합물 A를 아세톤 중에 희석시키고, 2회 반복하여, 50 μL를 용량 의존적 방식으로 디스크에 적용하여 71.4 내지 0.03 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 처리된 디스크를 갖는 필름을 접종된 플레이트 위에 적용하고 밀봉한다. 플레이트를 뒤집고, 23°C에서 48시간 동안 배양한다. 인큐베이션 기간 후에, 세균 콜로니를 트윈(Tween) 80(0.001%)이 함유된 멸균수 중에 옮기고, 광학 밀도(OD; 600 nm)를 결정한다. 결과는 표 6에 요약되어 있으며, 여기에는 세균 성장의 적어도 80%를 억제하는 데 필요한 헤드스페이스 농도가 기록되어 있다. 화합물 A는 이러한 시험관내 검정에서 다수의 세균에 대항하는 우수한 항미생물 활성을 나타낸다.

[0418]

[0419]

[0420]

**【표 6】 세균 병원체에 대항하여 적어도 80% 억제를 제공하는 화합물 A의 레이트(mg/L)**

E. 콜리	P. 카로토보룸	X. 악소노포디스	S. 엔테리카
35.7	2.2	4.5	17.9

실시에 7

화합물 A가 상이한 재료들로부터 휘발되어 진균 성장을 억제하는 능력을 평가하기 위하여 시험관내 검정을 사용

한다. PTFE-코팅된 섬유유리(8577K81), 섬유유리(8816K1), 실리카(8799K3), 아라미드 및 섬유유리 블렌드(8821K4), 비닐-코팅된 폴리에스테르(8843K31), 아크릴-코팅된 섬유유리(8838K2), 실리콘-코팅된 섬유유리(87815K1), 아라미드(1206T1) (모두 미국 캘리포니아주 산타페 스프링스 소재의 McMaster-Carr사 제조), 폴리에틸렌 PCR 밀봉 필름, 셀룰로스(와트만 #1, 카탈로그 번호 1001-0155), PTFE(Cole Parmer사, 카탈로그 번호 36229-32), 및 카테고리-1 판지를 15 mm 직경의 디스크로 잘라내었다. 12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 휘발성 향미생물 화합물에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 mL 부피의 전장도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후,  $1 \times 10^5$  개/mL의 보트리티스 시네레아 포자 현탁액 1  $\mu$ L를 한천의 중심에 스폿-피펫팅한다. 휘발성 살균제 처리 직전에 플레이트를 접종시킨다.

[0421] 다양한 재료들을, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 화합물을 아세톤 중에 희석시키고, 적절한 양의 화합물을 용량 의존적 방식으로 재료들에 첨가하여 35.7 내지 0.03 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 보트리티스 시네레아 접종물 주위의 헤드스페이스를 살균제가 함유된 재료의 접촉성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 플레이트를 뒤집어서, 처리된 디스크 위에 놓고, 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지한다. 23°C에서의 3일의 저장 후에, 진균 콜로니 직경의 측정에 기초하여 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다. 실험 결과가 표 7에 요약되어 있다. 결과는 화합물 A가 다수의 재료로부터 휘발되어 유사한 억제 수준으로 보트리티스 시네레아의 시험관내 성장을 억제할 수 있음을 나타낸다.

**【표 7】 화합물 A의 휘발성 방출 및 이어지는 보트리티스 시네레아의 시험관내 억제(MIC)에 대한 상이한 재료들의 영향.**

재료	MIC (mg/L)
폴리에틸렌 PCR 필름	0.28
PTFE-코팅된 섬유유리	0.56
섬유유리	0.56
셀룰로스	0.56
실리카	0.56
아라미드 및 섬유유리	0.56
비닐-코팅된 폴리에스테르	0.56
아크릴-코팅된 섬유유리	0.56
실리콘-코팅된 섬유유리	0.56
PTFE	1.1
판지	2.2
아라미드	2.2

[0422]  
[0423] **실시에 8**

[0424] 화합물 A가 상이한 재료들로부터 휘발되어 진균 성장을 억제하는 능력을 평가하기 위하여 시험관내 검정을 사용한다. 판지 박스(카테고리 1), PET 플라스틱(폴리에틸렌 테레프탈레이트-PET) 및 폴리에틸렌을 사용한다. 이들 재료를 동일한 치수(10 X 19 cm<sup>2</sup>)로 잘라내고, 2회 반복하여, 36 L 아크릴 건조기 캐비닛 내부(Fisher Scientific사, 카탈로그 번호 08-642-23C)에 넣는다.

**【표 8】 화합물 A의 휘발성 방출 및 이어지는 보트리티스 시네레아의 시험관내 억제에 대한 상이한 재료들의 영향.**

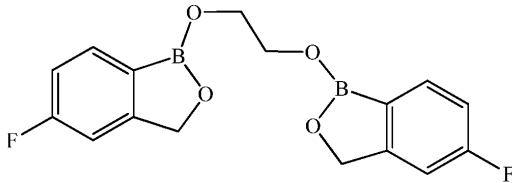
재료 레이트 (mg/L)	발생률 (%)		
	클램셸(clamsHELL)	판지	폴리에틸렌
0.3	4.1	9.3	4.9
0.06	100.0	91.7	86.7
0.012	100.0	100.0	99.0

[0425]  
[0426] 화합물 A를 아세톤 중에 용해시키고, 100  $\mu$ L의 용액을 유리관 내로 피펫팅한다. 아세톤이 60°C에서 1분 동안 증발되게 한다. 이어서, 화합물 A를 승화 장치(0.5 L/min의 팬 유량을 갖는 180°C까지 가열된 구리관)에 의해 가스로서 캐비닛 내로 도입하여 0.3, 0.06 및 0.012 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 이어서, 챔버를 23°C에서 24시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 처리된 재료를 조심스럽게 꺼내고, PDA가 담긴 10 cm 직경의 페트리 디쉬가 들어 있는 클린 10.8 컵 스냅웨어(SnapWare) 기밀 용기(모델 번호 109842) 내에 놓고 1x10<sup>6</sup> 개 포자/mL의 B. 시네레아 1  $\mu$ L와 함께 인큐베이션한다. 이어서, 용기를 23°C에서 3일 동안 단단히 밀봉한다. 3일의 저장 후에, 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다. 표 8은 벤즈사보롤 화합물 A가 휘발성 활성을 통

해 B. 시네레아의 성장을 억제하는 능력을 입증한다.

[0427] **실시예 9 - 샘플 1의 제조**

[0428] 3.20 g의 5-플루오로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤(21.2 mmol) 및 3.20 g의 에틸렌 글리콜(51.6 mmol)을 40 g의 톨루엔 중에서 가열한다. 헤드 온도가 110℃에 도달할 때까지, 톨루엔-물 공비혼합물을 시스템으로부터 증류한다. 톨루엔을 회전 증발기를 통해 제거하고, 과량의 에틸렌 글리콜을 약 20 torr 및 100℃ 배스 온도에서 쿠겔로 증류(kugelrohr distillation)에 의해 제거한다. 톨루엔으로부터 재결정화하여 2.95 g의 백색 결정(mp 145 내지 149℃)을 생성한다. 양성자 NMR은 하기의 생성물과 정확히 일치하는 스펙트럼 및 적분을 보여준다.



[0429] **실시예 10 - 샘플 2의 제조**

[0431] 3.00 g의 1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤(22.4 mmol) 및 3.00 g의 에틸렌 글리콜(46.9 mmol)을 40 g의 톨루엔 중에서 가열한다. 헤드 온도가 110℃에 도달할 때까지, 톨루엔-물 공비혼합물을 시스템으로부터 증류한다. 톨루엔을 회전 증발기를 통해 제거하고, 과량의 에틸렌 글리콜을 약 20 torr 및 100℃ 배스 온도에서 쿠겔로 증류에 의해 제거한다. 톨루엔으로부터 재결정화하여 2.49 g의 백색 결정(mp 118 내지 120.5℃)을 생성한다. 양성자 NMR은 생성물과 정확히 일치하는 스펙트럼 및 적분을 보여준다.

[0432] **실시예 11 - 샘플 3의 제조**

[0433] 3.17 g의 5-플루오로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤(21.0 mmol) 및 3.22 g의 피나콜(27.3 mmol)을 40 g의 톨루엔 중에서 가열한다. 헤드 온도가 110℃에 도달할 때까지, 톨루엔-물 공비혼합물을 시스템으로부터 증류한다. 톨루엔을 회전 증발기를 통해 제거하고, 과량의 피나콜을 약 20 torr 및 120℃ 배스 온도에서 쿠겔로 증류에 의해 제거한다. 헥산으로부터 재결정화하여 3.21 g의 백색 결정(mp 81 내지 89℃)을 생성한다. 양성자 NMR은 생성물과 정확히 일치하는 스펙트럼 및 적분을 보여준다.

[0434] **실시예 12 - 샘플 4의 제조**

[0435] 3.0 g의 5-플루오로-1,3-디하이드로-1-하이드록시-2,1-벤족사보롤(19.9 mmol) 및 2.5 g의 1,2-프로판디올(프로필렌 글리콜; 32.9 mmol)을 40 g의 톨루엔 중에서 가열한다. 헤드 온도가 110℃에 도달할 때까지, 톨루엔-물 공비혼합물을 시스템으로부터 증류한다. 톨루엔을 회전 증발기를 통해 제거하고, 과량의 프로필렌 글리콜을 약 20 torr 및 110℃ 배스 온도에서 쿠겔로 증류에 의해 제거한다. 헥산으로부터 재결정화하여 3.49 g의 백색 결정(mp 65.5 내지 68.5℃)을 생성한다. 양성자 NMR은 생성물과 정확히 일치하는 스펙트럼 및 적분을 보여준다.

[0436] **실시예 13 - 시험관내 분석**

[0437] 12웰(웰당 6.5 ml 부피) 마이크로타이터 플레이트를 휘발성 향미생물 화합물에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 ml 부피의 전강도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후, 1 x 10<sup>5</sup>개의 포자/ml의 보트리티스 시네레아(ATCC #204446) 포자 현탁액 1 μL를 웰의 중심에서 한천에 스폿-피젯팅한다.

[0438] **【표 9】 샘플 1 내지 4의 향미생물 활성 (50 μl/디스크)**

ID	보트리티스 시네레아	페니실리움 엑스판숨	MIC		
			알테르나리아 알테르나타	모넬리니아 프루크티콜라	글로메렐라 싱굴라타
샘플 1	<0.6	8.9	2.2	—	—
샘플 2	<0.6	8.9	8.9	35.7	142.9
샘플 3	<0.6	4.5	2.2	—	—
샘플 4	<0.6	8.9	1.1	—	—

[0439] 와트만 #1 필터 디스크(1.5 cm; 카탈로그 번호 1001-0155)를 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 2회 반복하여, 시험 화합물을 아세톤 중에 희석시키고, 50 μl의

화합물 용액을 0.001 mg/l로부터 1142.9 mg/l까지 변동될 수 있는 농도로 디스크에 첨가한다.

[0440] 아세트산이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 보트리티스 시네레아 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 플레이트를 뒤집어서 화학물질이 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어질 어떠한 가능성도 방지한다. 23°C에서의 3일의 인큐베이션 후에, 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가하고 MIC를 결정한다. 샘플 1 내지 4는 이러한 시험관내 분석에서 보트리티스 시네레아 및/또는 다른 병원체에 대항하는 우수한 항미생물 활성을 나타낸다. 최소 억제 농도(MIC)가 2개의 별개의 시험으로부터의 결과에 대하여 표 9 및 표 10에 나타나 있다.

【표 10】 샘플 1 내지 4의 항미생물 활성 (반복 시험; 50 μl/디스크)					
ID	보트리티스 시네레아	페니실리움 엑스판숨	MIC mg/l		
			알테르나리아 알테르나타	모넨리니아 프루티콜라	글로베텔라 성굴라타
샘플 1	0.6	8.9	>2.2	2.2	—
샘플 2	2.2	8.9	—	—	—
샘플 3	1.1	8.9	>2.2	1.1	—
샘플 4	0.6	8.9	>2.2	1.1	—

[0441]

[0442] 실시예 14 - 세균에 대항하는 항미생물 활성

[0443] 12웰(웰당 6.5 ml 부피) 마이크로타이터 플레이트를 휘발성 화합물 혼합물에 대한 시험관내 억제 검정에 사용한다. 3 ml 부피의 전강도 LB 한천을 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후, 0.02 내지 0.035의 광학 밀도로 조정되고 1/10로 추가로 희석된 15 μL의 에스케리키아 콜리(ATCC #25922)를 한천의 중심에 피젯팅한다. 플레이트를 기울여서 세균을 균일하게 분포시킨다. 와트만 #1 필터 디스크(1.5 cm; 카탈로그 번호 1001-0155)를 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 최소 억제 농도(MIC)를 결정하기 위하여, 2회 반복하여, 시험 화합물을 아세트산 중에 희석시키고, 50 μl의 화합물 용액을 0.015 mg/l로부터 35.7 mg/l까지 변동될 수 있는 농도로 디스크에 첨가한다. 아세트산이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 에스케리키아 콜리 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 플레이트를 뒤집어서, 처리된 디스크 위에 놓고, 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지한다. 23°C에서의 2일의 인큐베이션 후에, 대조군 대비 콜로니 성장에 대해 배양물을 평가하였다. 샘플 1 내지 4는 이러한 시험관내 분석에서 에스케리키아 콜리에 대항하는 우수한 항미생물 활성을 나타낸다.

[0444] 실시예 15

[0445] 화합물 A(1-하이드록시-5-플루오로-1, 3-디하이드로-2, 1-벤조사보롤)의 예기치 않은 휘발성 및 휘발성 화합물 A를 적용하기 위한 새로운 방법을 입증하기 위하여, 딸기에 대하여 보트리티스 시네레아를 억제하기 위한 또 다른 생체내 검정을 진행한다. 8개의 딸기(반복당, 3회 반복하여)를 줄기끝이 아래로 향하게 하여 산업 표준 1-1b PET 클램셀 내에 넣는다. 이어서, 과일 표면의 선단을 향하여 상방으로 있는 새 상처에 1 x 10<sup>5</sup> 개 포자/mL의 B. 시네레아 현탁액 20 μL를 접종한다.

[0446] 이어서, 반복 및 처리당 2개의 동일하게 제조된 클램셀을 36 L 아르킬 건조기 캐비닛(Fisher Scientific사, No. 08-642-23C)의 바닥에 놓고, 처리 적용 전에 1°C에서 2시간 동안 예비냉각시킨다. 이어서, 화합물 A를 아세트산과 혼합하고, 100 μL의 혼합물을 소형 유리관 내로 피젯팅한다. 이어서, 이 관을 1분 동안 60°C로 설정된 예열된 승화 장치(0.5 L/min 저유량 팬에 장착된 0.5" OD x 6" 길이의 서모스텝 가열 구리관) 내에 넣어서 아세트산이 증발되게 한다. 이어서, 180°C로 설정된 승화 장치를 사용함으로써 클램셀이 들어 있는 캐비닛 내로 화합물 A를 도입하여, 0.1 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성하고 1°C에서 0.5 또는 1시간 동안 평형을 이루게 한다.

[0446]

【표 11】 B. 시네레아 감염을 억제하기 위한 화합물 A의 휘발성 적용				
클램셀 조건	처리 시간 (hr)	질병 중증도 (0부터 4까지)		
		일수 1	일수 3	일수 5
처리되지 않음	0	1.3	3.5	4.0
처리됨	0.5	0.0	0.1	2.3
	1	0.0	0.0	0.4
처리되지 않음 (과일을 옮김)	0.5	0.0	2.7	3.4
	1	0.0	0.1	1.6

[0447]

[0448] 인큐베이션 후에, 두 클램셀 모두를 처리 챔버로부터 꺼낸다. 하나의 클램셀은 그대로 두었지만, 두 번째 클램

[0448]

셀로부터의 과일은 처리되지 않은 새로운 클램셀 내로 즉시 옮겨진다. 이어서, 모든 클램셀들을 1°C에서 5일 동안 유지하고, 이어서 21°C에서 추가 5일 동안 평가한다. 21°C에서의 5일 동안에는, 회색 곰팡이 중증도에 대해 과일을 평가한다(척도 0부터 4까지이며, 이때 1 이하는 시판가능한 과일을 나타내고, 4는 과일 표면의 50% 이상이 병원체로 덮인 것을 나타냄). 표 11로부터의 결과는 클램셀에 적용된 화합물 A의 예기치 않은 휘발성 및 21°C에서의 5일간의 모의 마케팅 기간 전체에 걸쳐 딸기에서의 B. 시네레아 발생을 억제하는 그의 능력을 입증한다. 처리된 클램셀은 0.5시간 처리로 최대 3일까지 시판가능한 과일을 생성하고(0.1), 한편 새로운 클램셀 내의 과일은 시판가능하지 않다(2.7). 유사하게, 처리된 클램셀은 1시간 처리로 최대 5일까지 시판가능한 과일을 생성하고(0.4), 한편 새로운 클램셀 내의 과일은 시판가능하지 않다(1.6) 따라서, 처리된 클램셀 내에 딸기가 남아 있는 경우의 처리가, 클램셀 표면으로부터 시간 경과에 따라 추가로 휘발하는 화합물로 인해 최상의 억제 수준을 갖는다.

[0449] 더욱이, 새로운 클램셀 내에 넣어진 딸기는 여전히 초기 휘발성 처리로부터 이득을 얻고 처리되지 않은 과일보다 보트리티스 시네레아의 더 우수한 억제를 입증하였지만, 이러한 억제는 처리된 클램셀보다 더 적는데, 이는 처리된 클램셀 표면으로부터 나오는 휘발성 물질에 대한 더 이상 어떠한 새로운 노출도 없기 때문이다. 따라서, 이러한 연구로부터의 결과는, 화합물 A의 휘발성 적용이 진균 병원체 성장의 억제를 제공하고(처리되지 않음(과일을 옮김)), 클램셀 표면 상에 침착된 화합물 A는 이후에 계속해서 21°C에서 5일 동안 휘발할 것이며, 이는 보트리티스 시네레아 성장의 추가의 유용한 억제를 제공한다(처리됨)는 증거를 제공한다.

[0450] 실시예 16

[0451] 화합물 A의 예기치 않은 휘발성을 입증하기 위하여, 사과에 대한 푸른 곰팡이(페니실리움 엑스판숨) 억제를 평가하기 위한 또 다른 생체내 검증을 진행한다. 2개의 사과를 클램셀 내에 넣고, 각각의 과일의 적도 영역 부근에 3개의 새 상처를 낸다. 이어서, 각각의 과일 상처에  $1 \times 10^6$  개 포자/mL의 페니실리움 엑스판숨 현탁액 20  $\mu$  L를 접종한다. 휘발성 또는 접촉으로서의 처리 적용 전에 2시간 동안 접종이 건조되게 한다.

**【표 12】 페니실리움 엑스판숨 감염을 억제하기 위한 화합물 A의 휘발성 살진균 활성과 접촉 살진균 활성의 비교**

검정	처리 레이트 (mg/L)	갈변화 부패 (직경; mm)			
		일수 0	일수 2	일수 4	일수 7
접촉	0	0.0	6.4	15.7	29.6
	2	0.0	3.7	15.5	23.3
	10	0.0	2.2	8.0	20.2
	50	0.0	0.7	5.7	15.0
	250	0.0	0.0	4.3	11.8
휘발성	0	0.0	6.6	16.1	30.5
	0.02	0.0	0.9	2.8	6.9
	0.1	0.0	0.0	0.3	2.0
	0.5	0.0	0.0	0.0	0.4
	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0

[0452] 휘발성 검정: 이어서, 클램셀을 36 L 아크릴 건조기 캐비닛(Fisher Scientific사, No. 08-642-23C)의 바닥에 놓는다. 화합물 A를 아세톤과 혼합하고, 250  $\mu$ L의 혼합물을 소형 유리관 내로 피펫팅한다. 이어서, 이 관을 1분 동안 60°C로 설정된 예열된 승화 장치(0.5 L/min 저유량 팬에 장착된 0.5" OD x 6" 길이의 서모스텝 가열 구리관) 내에 넣어서 아세톤이 증발되게 한다. 이어서, 180°C로 설정된 승화 장치를 사용함으로써 클램셀이 들어 있는 캐비닛 내로 화합물 A를 도입하여, 2.5, 0.5, 0.1 또는 0.02 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 이어서, 챔버를 1°C에서 5일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 21°C에서 최대 7일까지 부패 발생(갈변화)의 직경(mm)을 측정함으로써 과일을 평가한다.

[0454] 접촉 검정: 화합물 A를 85% 메탄올 중에 용해시켜 250, 50, 10, 또는 2 mg/L의 최종 농도를 달성한다. 각각의 농도의 250 mL 용액을 사용하여 2개의 접촉된 사과를 침지하는데, 사과 1개당 1분 동안 침지하고, 레이트당 3회 반복하여 수행한다. 이어서, 침지된 과일을 클램셀 내로 다시 넣고, 이어서 이것을 2차 용기 내에 넣고 1°C에서 5일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 21°C에서 최대 7일까지 부패 발생(갈변화)의 직경(mm)에 대해 과일을 평가한다. 표 12는 저장 동안 사과에서의 페니실리움 엑스판숨을 억제하기 위한 휘발성 A의 예기치 않은 휘발성을 입증하는데, 이는 접촉으로서 적용되는 것보다 100x 더 낮은 레이트(v/v)로 적용될 때에도 그러하다.

[0455] 실시예 17

[0456] 화합물 A의 예기치 않은 휘발성을 입증하기 위하여, 딸기에 대한 회색 곰팡이(보트리티스 시네레아) 억제를 평

가하기 위한 또 다른 생체내 검정을 진행한다. 8개의 딸기(반복당, 3회 반복하여)를 줄기끝이 아래로 향하게 하여 산업 표준 1-1b PET 클램셀 내에 넣는다. 이어서, 과일의 선단을 향하여 상방으로 있는 새 상처에 1 x 10<sup>5</sup>개 포자/mL의 B. 시네레아 현탁액 20 μL를 접종한다. 휘발성 상태 또는 접촉으로서의 처리 적용 전에 2시간 동안 접종이 건조되게 한다.

**【표 13】 보트리티스 시네레아 감염을 억제하기 위한 화합물 A의 휘발성 살진균 활성과 접촉 살진균 활성의 비교**

검정	처리 레이트 (mg/L)	질병 중증도 (0부터 4까지)				
		일수 0	일수 1	일수 2	일수 3	일수 4
접촉	0	0.0	0.0	0.8	1.1	2.0
	2	0.0	0.0	0.6	1.1	1.9
	10	0.0	0.0	0.0	0.3	1.0
	50	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	250	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
휘발성	0	0.0	0.1	0.9	1.4	2.3
	0.02	0.0	0.0	0.1	0.2	0.7
	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[0457]

[0458]

휘발성 검정: 이어서, 클램셀을 36 L 아크릴 건조기 캐비닛(Fisher Scientific사, No. 08-642-23C)의 바닥에 놓는다. 화합물 A를 아세톤과 혼합하고, 250 μL의 혼합물을 소형 유리관 내로 피펫팅한다. 이어서, 이 관을 1분 동안 60°C로 설정된 예열된 승화 장치(0.5 L/min 저유량 팬에 장착된 0.5" OD x 6" 길이의 서모스탯 가열 구리관) 내에 넣어서 아세톤이 증발되게 한다. 이어서, 180°C로 설정된 승화 장치를 사용함으로써 클램셀이 들어 있는 캐비닛 내로 화합물 A를 도입하여, 2.5, 0.5, 0.1 또는 0.02 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 이어서, 챔버를 1°C에서 5일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 21°C에서 최대 4일까지 질병에 대해 과일을 평가한다(척도 0부터 4까지이며, 이때 1 이하는 시판가능한 과일을 나타내고, 4는 과일 표면의 50% 이상이 병원체로 덮인 것을 나타냄).

[0459]

접촉 검정: 화합물 A를 85% 메탄올 중에 용해시켜 250, 50, 10, 또는 2 mg/L의 최종 농도를 달성한다. 각각의 농도의 250 mL 용액을 사용하여 8개의 접종된 딸기 과일을 1분 동안 침지하고, 레이트당 3회 반복하여 수행한다. 이어서, 침지된 과일을 클램셀 내로 다시 넣고, 이어서 이것을 2차 용기 내에 넣고 1°C에서 5일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 21°C에서 최대 4일까지 질병 중증도에 대해 과일을 평가한다(척도 0부터 4까지이며, 이때 1 이하는 시판가능한 과일을 나타내고, 4는 과일 표면의 50% 이상이 병원체로 덮인 것을 나타냄). 표 13은 저장 동안 딸기에서의 보트리티스 시네레아를 억제하기 위한 휘발성 A의 예기치 않은 휘발성을 입증하는데, 이는 접촉으로서 적용되는 것보다 100x 더 낮은 레이트(v/v)로 적용될 때에도 그러하다.

[0460]

**실시에 18**

[0461]

다양한 벤족사보롤 화합물의 휘발성 활성과 접촉 활성을 비교하는 시험관내 검정을 수행하여 화학적 부류로부터의 다른 유사한 구조와 대비하여 화합물 10의 활성을 입증하였다.

**【표 14】 선택된 벤족사보롤 화합물의 접촉 활성과 휘발성 활성의 비교**

화합물 ID	접촉 MIC (mg/L)		휘발성 MIC (mg/L)	
	B. 시네레아	P. 엑스판숨	B. 시네레아	P. 엑스판숨
6	2.0	2.0	4.5	17.9
10*	< 0.08	0.4	0.3	2.2
11*	10	2.0	4.5	17.9
31	0.4	2.0	0.6	8.9
33	0.4	2.0	0.6	8.9
34	2.0	0.4	0.6	2.2
121	10.0	10.0	4.5	17.9
124	2.0	2.0	4.5	8.9
130	2.0	0.4	1.1	4.5
132	2.0	2.0	1.1	4.5
135	2.0	2.0	17.9	> 35.7

\*화합물 10은 화합물 A와 동일하고; 화합물 11은 화합물 B와 동일하다.

[0462]

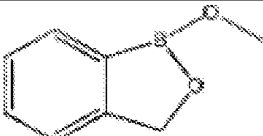
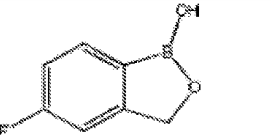

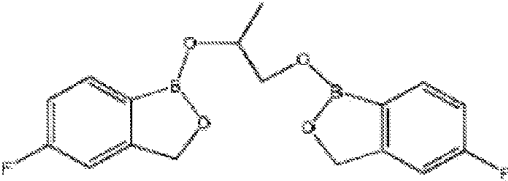
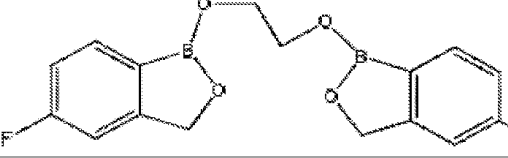
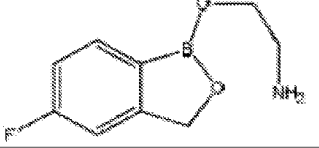

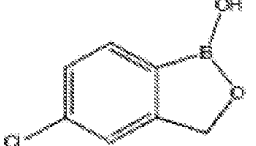
[0463]

휘발성 검정: 12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 사용한다. 3 mL 부피의 반강도(half strength) PDA를 각각의 웰에 첨가한다. 냉각 후, 1 x 10<sup>5</sup>개 포자/mL의 보트리티스 시네레아 또는 페니실리움

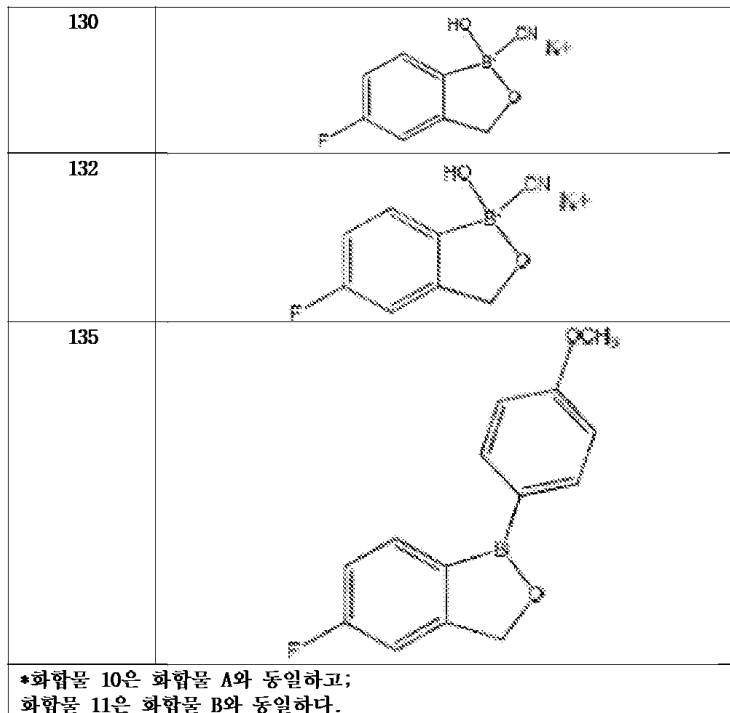
엑스판슘 현탁액 1  $\mu$ L를 한천의 중심에 스폿팅한다. 와트만 #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-0155)를, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 시험 화합물을 아세톤과 혼합하고, 혼합물을 용량 의존적 방식으로 디스크에 첨가하여 35.7 내지 0.03 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필름에 의해 웰 내에 밀봉한다. 플레이트를 뒤집어서, 처리된 디스크 위에 놓고, 밀봉하여 어떠한 화학물질도 디스크로부터 박편으로 떨어져 나와서 접종된 한천 상에 떨어지는 것을 방지한다. 23°C에서의 3일의 인큐베이션 후에, 아세톤 단독 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가한다.

[0464]

접촉 검정: 6웰(웰당 16.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 시험관내 억제 검정에 사용한다. 반강도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 시험 화합물들 중 하나와 아세톤 또는 메탄올의 혼합물로 변경하여 최종 농도가 50 내지 0.08 mg/L가 되게 한다. 7.5 mL 부피의 변경된 배지를 마이크로타이터 플레이트의 각각의 웰에 첨가한다. 건조 후,  $1 \times 10^5$  개 포자/mL의 B. 시네레아 또는 P. 엑스판슘 현탁액 1  $\mu$ L를 한천의 중심에 스폿팅한다. 플레이트를 투명 필름으로 밀봉하고, 23°C에서 3일 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 아세톤 단독 대조군 대비 성장률(%)에 대해 플레이트를 평가한다. 결과는 병원체 성장의 100% 억제에 필요한 최소 억제 농도(MIC)로 기록되어 있다. 표 14는 접촉 활성 및 휘발성 활성 둘 모두에 대해 검정된 다수의 벤족사보롤의 MIC 결과를 나타낸다. 결과는 벤족사보롤 화합물 부류에서의 다수의 구조가 접촉 활성 및 휘발성 활성 둘 모두를 갖는다는 것을 입증한다.

【표 15】 이 실시예에 사용된 화합물	
화합물 ID	벤족사보롤 구조
6	
10*	
11*	
31	
33	
34	
121	
124	

[0465]



[0466]

[0467]

[0468]

실시예 19

화합물 A의 예기치 않은 휘발성을 입증하기 위하여, 사과 및 배에 대한 푸른 곰팡이(페니실리움 익스판숨) 억제 뿐만 아니라, 오렌지에 대한 녹색 곰팡이(페니실리움 디기타툼) 억제도 평가하기 위한 또 다른 생체내 검정을 진행한다. 2개의 사과, 배 또는 오렌지를 클램셀 내에 넣고, 각각의 과일의 적도 영역 부근에 3개의 새 상처를 낸다. 이어서, 각각의 과일 상처에 1 x 10<sup>6</sup>개 포자/mL의 페니실리움 익스판숨 또는 디기타툼 현탁액 20 μL를 각각 접종한다. 휘발성 상태 또는 접촉으로서의 처리 적용 전에 2시간 동안 접종이 건조되게 한다.

[0469]

[0470]

**【표 16】 휘발성 및 접촉 검정에서의 화합물 A와 다른 살진균제의 비교**

검정	시험 화합물	사과		배		오렌지
		갈변화 (mm)	포자형성 (mm)	갈변화 (mm)	포자형성 (mm)	포자형성 (mm)
휘발성	대조군 (아세톤 단독)	11.1	2.2	14.9	4.0	44.9
	화합물 A	0.4	0.0	5.7	0.0	0.0
	대조군 (에탄올 단독)	9.7	2.3	13.4	4.4	39.3
	보스칼리드	10.3	2.4	14.3	3.6	30.3
	플루디옥소닐	11.2	3.1	12.8	2.8	40.8
	이마잘릴	11.1	3.0	14.3	3.4	41.4
	피리메타닐	11.3	2.6	14.0	6.5	22.3
	티아벤다졸	8.4	2.0	12.9	3.0	> 50
접촉	대조군 (5% PG 단독)	10.3	2.6	15.1	5.4	> 50
	화합물 A	9.9	2.3	18.9	8.4	> 50
	대조군 (에탄올 단독)	9.2	5.1	8.9	1.9	9.7
	보스칼리드	7.0	0.8	8.6	2.3	> 50
	플루디옥소닐	2.9	0.0	3.3	0.0	8.3
	이마잘릴	6.9	0.9	7.9	1.0	0.0
	피리메타닐	8.1	2.4	8.9	5.2	0.0
	티아벤다졸	8.2	1.9	9.1	5.4	0.0

휘발성 검정: 이어서, 클램셀을 2.55 L 스냅웨어 기밀 용기(모델 #109842)의 바닥에 놓는다. 적절한 양의 화합물 A(아세톤 중에 용해됨), 보스칼리드, 플루디옥소닐, 이마잘릴, 피리메타닐 또는 티아벤다졸(메탄올)을 가용화하여 50 mg/L의 처리 레이트를 달성한다. (화합물 A는 실온에서 메탄올 중에 가용성이 아니다). 이들 용액을 용기의 내측 뚜껑에 장착된 와트만 필터 디스크 내에 피펫팅한다. 이어서, 챔버를 1°C에서 5일 동안 인큐베이션 하고, 21°C로 옮기고, 일수 3에 부패 발생(갈변화) 또는 포자형성의 직경(mm)을 결정함으로써 평가한다.

[0471] **접촉 검정:** 화합물 A를 5% 프로필렌 글리콜 중에 용해시키고, 한편 모든 다른 활성제는 250, 50, 10, 또는 2 mg/L의 최종 농도를 달성하는 레이트로 85% 메탄올 중에 용해시킨다(화합물 A는 실온에서 메탄올 중에 가용성이 아니다). 각각의 농도의 250 mL 용액을 사용하여 2개의 접촉된 과일을 침지하는데, 과일 1개당 1분 동안 침지하고, 레이트당 3회 반복하여 수행한다. 이어서, 침지된 과일을 클램셀 내로 그리고 이어서 스냅웨어 용기 내로 다시 넣고 1°C에서 5일 동안 인큐베이션한다. 이어서, 용기를 1°C에서 5일 동안 인큐베이션하고, 21°C로 옮기고, 일수 3에 부패 발생(갈변화) 또는 포자형성의 직경(mm)을 결정함으로써 평가한다. 표 16은 사과 및 배에서의 페니실리움 엑스판숨을, 이뿐만 아니라 오렌지에서의 페니실리움 디기타툼을 억제하기 위한 화합물 A의 예기치 않은 휘발성을 입증한다. 화합물 A의 휘발성 적용은 갈변화 및 포자형성의 탁월한 억제를 가져오며, 한편 모든 다른 활성 성분들은 억제를 전혀 또는 거의 가져오지 않는다. 그러나, 화합물 A의 접촉 적용은 다른 살진균제와 비교하여 갈변화 및 포자형성의 우수한 억제를 제공하지 못하는데, 이는 휘발성 적용이 화합물 A의 살진균 활성에 중요함을 입증한다.

[0472] **실시예 20**

[0473] 상업적으로 등록된 살진균제들과 대비하여 화합물 A 및 화합물 31의 휘발성 활성을 입증하기 위하여, 이들 활성 성분의 휘발성 활성과 접촉 활성을 비교하는 시험관내 검정을 수행한다.

[0474] **접촉 검정:** 화합물 A 및 31에 대한 시험관내 억제 검정을 위하여 12웰(웰당 6.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 사용하고, 다른 등록된 살진균제들(5-플루오로사이토신, 암포테리신 B, 카스포핀진 디아세테이트, 플루코나졸 및 이트라코나졸)과 대비한다. 반강도 감자 텍스트로스 한천(PDA)을 아세톤 또는 메탄올 중 시험 화합물들 중 하나의 혼합물로 변경하여 최종 농도가 50, 10, 2, 0.4 또는 0.08 mg/L가 되게 한다. 3 mL 부피의 변경된 배지를 마이크로타이터 플레이트의 각각의 웰에 첨가한다. 건조 후에, 균사체 플러그(5 mm 직경)를 에피데르모피톤 플록쿠스(*Epidermophyton floccus*), 트리코피톤 루브룸, 또는 트리코피톤 멘타그로피테스의 활발히 성장 중인 배양물로부터 무균적으로 획득하고, 균사체 측이 한천과 접촉되도록 하여 플레이트의 중심에 놓는다. 플레이트를 투명 필름으로 밀봉하고, 28°C에서 5일 동안 뒤집은 상태로 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가하며(mm 직경 성장), 이때 결과는 병원체 성장의 100% 억제에 필요한 최소 억제 농도(MIC)로 표현한다.

【표 17】 선택된 진균 병원체를 억제하기 위한 다른 살진균제와 함께 화합물 A 및 31의 비교				
검정	시험 화합물	MIC (mg/L)		
		에피데르모피톤 플록쿠스	트리코피톤 루브룸	트리코피톤 멘타그로피테스
접촉	화합물 A	2.0	2.0	2.0
	화합물 31	n.d.	10.0	2.0
	5-플루오로사이토신	> 50	> 50	> 50
	암포테리신 B	50.0	> 50	> 50
	카스포핀진 디아세테이트	2.0	10.0	50.0
	플루코나졸	10.0	50.0	> 50
	이트라코나졸	> 50	> 50	> 50
휘발성	화합물 A	2.0	2.0	2.0
	화합물 31	n.d.	2.0	2.0
	5-플루오로사이토신	> 50	> 50	> 50
	암포테리신 B	> 50	> 50	> 50
	카스포핀진 디아세테이트	> 50	> 50	> 50
	플루코나졸	> 50	> 50	> 50
	이트라코나졸	> 50	> 50	> 50

n.d. = 결정되지 않음.

[0475] **휘발성 검정:** 화합물 A 및 31에 대한 시험관내 억제 검정에 6웰(웰당 16.5 mL 부피) 마이크로타이터 플레이트를 사용하고, 다른 등록된 살진균제들(5-플루오로사이토신, 암포테리신 B, 카스포핀진 디아세테이트, 플루코나졸 및 이트라코나졸)과 대비한다. 7.5 mL 부피의 반강도 PDA를 각각의 웰에 첨가한다. 건조 후에, 균사체 플러그(5 mm 직경)를 에피데르모피톤 플록쿠스, 트리코피톤 루브룸, 또는 트리코피톤 멘타그로피테스의 활발히 성장 중인 배양물로부터 무균적으로 획득하고, 균사체 측이 한천과 접촉되도록 하여 플레이트의 중심에 놓는다. 왓만 #1 필터 디스크(카탈로그 번호 1001-325)를, 2회 반복하여, 폴리에틸렌 PCR 플레이트 밀봉 필름의 하면에 놓는다. 예기치 않은 휘발성을 결정하기 위하여, 시험 화합물을 아세톤 또는 메탄올과 혼합하고, 이어서 용량 의존적 방식으로 디스크에 첨가하여 50, 10, 2, 0.4 또는 0.08 mg/L의 최종 헤드스페이스 농도를 달성한다. 아세톤/메탄

올이 5분 동안 증발되게 한다. 이어서, 접종물 주위의 헤드스페이스를 살진균제가 함유된 접착성 디스크를 갖는 필터에 의해 웰 내에 밀봉하고, 28℃에서 5일 동안 뒤집은 상태로 인큐베이션한다. 인큐베이션 후에, 대조군 대비 성장률(%)에 대해 배양물을 평가하며, 이때 결과는 병원체 성장의 100% 억제에 필요한 최소 억제 농도(MIC)로 표현한다.

[0477] 화합물 A 및 31의 벤족사보롤의 휘발성 적용은 상당한 살진균 활성을 나타낸다. 표 17은 화합물 A 및 31 둘 모두에 대해 2 mg/L의 최소 억제 농도(MIC)로 화합물 A 및 31의 예기치 않은 휘발성 활성을 입증한다. 이와 비교하여, 시판 살진균제 표준물질 중 어느 것도 어떠한 상당한 휘발성 활성도 보여주지 않았는데, 즉 휘발성 적용 후에 거의 또는 전혀 살진균 활성을 나타내지 않았다.