

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2020 년 6 월 18 일 (18.06.2020) WIPO | PCT

WO 2020/122341 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 295/10 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07D 317/60 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A01N 43/76 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A23L 3/3544 (2006.01) A61Q 17/00 (2006.01)

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

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/008592

(22) 국제출원일: 2019 년 7 월 11 일 (11.07.2019) 공개:

(25) 출원언어: 한국어 — 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2018-0162125 2018 년 12 월 14 일 (14.12.2018) KR

(71) 출원인: 주식회사 엘지생활건강 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) [KR/KR]; 03184 서울시 종로구 새문안로 58, Seoul (KR).

(72) 발명자: 홍승희 (HONG, Seung-Hee); 07795 서울시 강서구 마곡중앙10로 70, Seoul (KR). 이은택 (LEE, Eun-Taek); 07795 서울시 강서구 마곡중앙10로 70, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06643 서울시 서초구 서초중앙로 36, 3층, Seoul (KR).

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

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

(54) Title: NOVEL CINNAMIC ACID DERIVATIVE AND ANTIBACTERIAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 신규 계피산 유도체 및 이를 포함하는 항균용 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a novel cinnamic acid derivative having an excellent antibacterial effect and an antibacterial composition comprising same. Specifically, the present invention relates to an antibacterial composition comprising a cinnamic acid derivative having antibacterial activity against bacteria contaminating cosmetic products and, more specifically, to an antibacterial composition comprising a cinnamic acid derivative as an active ingredient against microorganisms contaminating cosmetic products and a cosmetic composition comprising same. The cinnamic acid derivative exhibits a broad spectrum of antibacterial activities against various bacteria and thus, the antibacterial composition comprising same can be advantageously used for sterile, antibacterial, and antiseptic purposes in various fields such as cosmetic products, medicines, daily supplies, agricultural chemicals, etc.

(57) 요약서: 본 발명은 우수한 항균 효과를 가지는 신규 계피산 유도체 및 이를 포함하는 항균용 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 특히 화장품 오염균에 항균력을 갖는 계피산 유도체를 함유하는 항균용 조성물에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 계피산유도체를 유효성분으로 함유하는化粧품의 오염 미생물에 대한 항균용 조성물 및 이를 포함하는化粧료 조성물에 관한 것이다. 이에 따른 계피산유도체는 다양한 균들에 대한 폭넓은 항균활성 스펙트럼을 나타내며 이를 포함하는 항균용 조성물은化粧품, 의약, 생활용품, 농약 등 다양한 분야에서 살균, 항균, 방부목적으로 유용하게 이용 가능하다.

WO 2020/122341 A1

명세서

발명의 명칭: 신규 계피산 유도체 및 이를 포함하는 향균용 조성물 기술분야

- [1] 본 출원은 2018년 12월 14일 출원된 대한민국출원 제10-2018-0162125호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.
- [2] 본 발명은 우수한 향균 효과를 가지는 신규 계피산 유도체에 관한 것이다. 더 상세하게는 본 발명은 향균 효과 및 우수한 수용해성을 동시에 갖는 신규 계피산 유도체 및 이를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 우리 생활주변에서 널리 이용되는 식품, 의약품, 생활용품, 화장품 등의 많은 제품에는 보습제, 오일, 계면활성제, 무기분말, 유기 수용성 고분자, 향료 등의 다양한 재료들이 함유되어 있어 미생물이 성장하기에 적합한 상태이다. 따라서, 미생물에 의해 제품이 부패하는 것을 방지하고, 미생물을 경시적으로 사멸시켜 제품의 열화를 방지하기 위하여 화학적 방부제를 첨가하는 것이 일반적이다. 이러한 화학적 방부제로서 파라벤, 이미다졸리디닐 우레아, 페녹시 에탄올, 파라옥시안식향산 에스테르 또는 염화벤잘코늄 등이 일반적으로 사용되고 있다.
- [4] 그러나, 최근 단백질, 검, 비타민, 약용 식물 등 새로운 첨가물이 제품에 추가되면서, 미생물의 작용으로 인해 생기는 변화도 다양해지고 화학적 방부제에 의한 방부효과가 약해져, 화학적 방부제의 함량이 증가됨에 따라, 피부에 대한 자극, 알러지 증상 등이 유발되는 등 인체유해성의 문제점이 대두되고 있다.
- [5] 따라서, 화학적 방부제를 함유하지 않거나 적은 함량을 함유하여도 미생물에 의해 오염되지 않는 새로운 제품들이 요구되고 있다.
- [6] 한편, 천연물인 계피산 및 계피 알데히드는 향균효과가 있다고 알려져 부분적으로 사용되기도 하지만, 첫째로 용해도가 낮고(계피산 0.05%, 4-히드록시 계피산 0.2% 수준), 둘째로 적용 pH가 산성에서 중성으로 변화함에 따라 활성을 잃는 문제점이 있어 화장품 및 인체용품에서의 보존 용도로의 적용이 어려웠다. 이는 일반적인 산 형태의 보존제 특징이기도 하다. 계피산 유도체중 에틸 페룰레이트(Ethyl ferulate)가 산화방지제 및 방부제 용도로 화장품원료로 등재되어 있지만, 물에 거의 녹지 않으며, 제품 보존제로서 사용된 예는 알려진 바 없다.
- [7] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

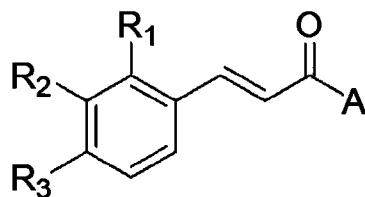
- [8] 본 발명자들은 화장품 및 인체용품 등에 처방이 가능하며 방부제를 대체할 수 있는 천연물질 유래 화합물을 제공하기 위하여 연구 노력한 결과, 신규한 구조의 계피산 아마이드 유도체를 합성하고 이들 화합물이 우수한 항균 효과와 동시에 우수한 수용해성을 가지므로, 보존제로서 화장품 및 인체용품에 적용가능함을 확인해냄으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [9] 따라서 본 발명의 목적은 항균 활성 및 수용해성을 동시에 가지는 신규한 계피산 유도체 화합물을 제공하는 데 있다.
- [10] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 계피산 유도체 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는데 있다.
- [11] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 계피산 유도체 화합물을 포함하는 식품, 의약품, 의약외품, 생활용품 및 화장품 등의 제품을 제공하는데 있다.
- [12] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제 해결 수단

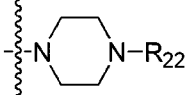
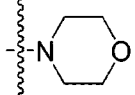
- [13] 본 발명의 하나의 관점은 하기 화학식 1로 표시되는 계피산 유도체 화합물을 제공하는 것이다.

[14] <화학식 1>

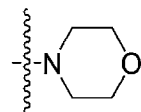
[15]



- [16] 상기 식에서,
- [17] R_1 은 수소, C_1-C_2 알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이고,
- [18] R_2 는 수소, C_1-C_2 알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이고, R_3 는 수소, C_1-C_2 알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이거나; 또는 R_2 및 R_3 은 서로 연결되어 산소원자를 포함하는 헤테로고리를 형성하고,

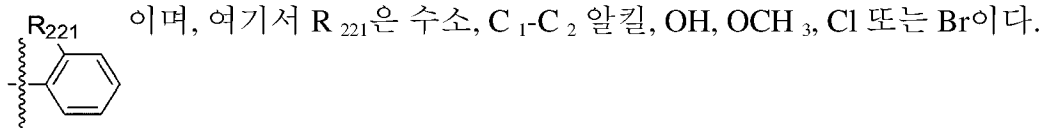
- [19] A는 NHR_{21} ,  또는  이고,

- [20] 여기서 R_{21} 은 $(CH_2)_m R_{211}$ 이며, m은 1 내지 2의 정수이며, R_{211} 은



이고;

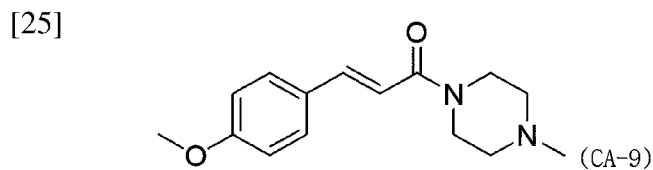
[21]



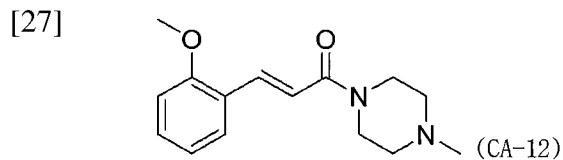
[22] 본 발명의 화합물은 구조적으로 연구가 거의 되어 있지 않은 바, 계피산에 알킬아미드기 혹은 사이클릭 아미드기를 도입함으로써 용해도를 크게 증가시킬 수 있었으며, 산성인 계피산 화합물이 중성 조성물에 첨가되었을 때 그 활성을 잃는 것과는 달리 본 발명의 화합물은 중성 pH 조건에서도 그 활성을 잃지 않아 화장품 및 인체용품의 다양한 pH조건에 처방하여 사용할 수 있음을 확인하였다.

[23] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 계피산 유도체의 바람직한 예로는 하기 화학식 2 내지 화학식 3으로부터 선택되는 화합물이다.

[24] <화학식 2>

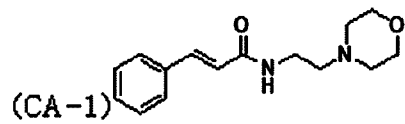
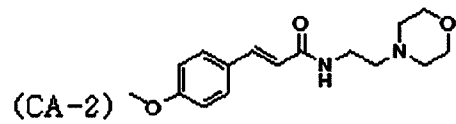
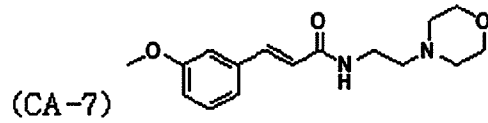
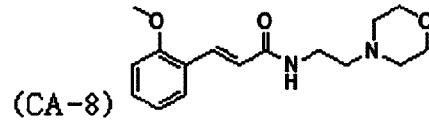
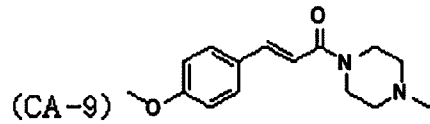
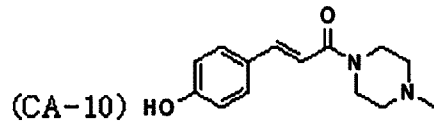
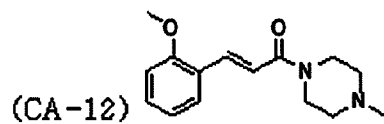
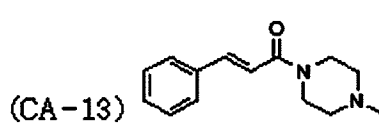
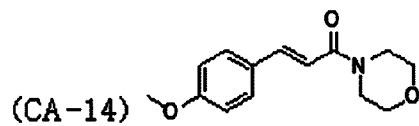
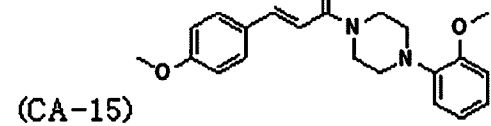
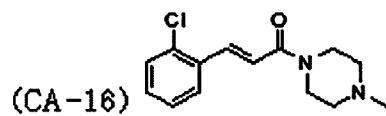
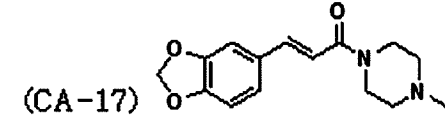
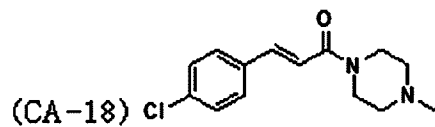


[26] <화학식 3>



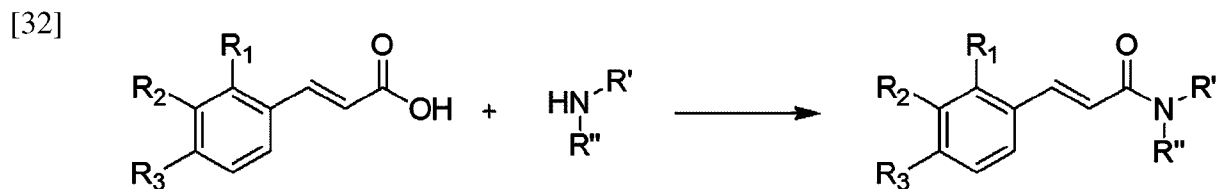
[28] 또한, 본 발명에 따른 신규 계피산 유도체는 하기의 화합물로 예시될 수 있으나, 하기의 화합물들이 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

[29]



[30] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 계피산 유도체 화합물들의 합성 반응의 예시를 아래 반응식 1에 나타내었다.

[31] <반응식 1>



[33] 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이 화학식 1의 화합물은 계피산 유도체와 1차 또는 2차 아민 유도체의 커플링 반응을 통해 합성될 수 있다.

[34] 본 발명에서 계피산 유도체는 보존제로서 사용되어, 우수한 항균 및 방부 효과를 발휘할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 항균용 조성물은 바람직하게는 세균, 진균 또는 효모에 대해 항균 활성을 가질 수 있으며, 더욱 바람직하게는 대장균 (*Escherichia coli*), 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*), 칸디다균 (*Candida*

albicans), 흑곰팡이(*Aspergillus niger*)에 동시에 항균 활성을 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [35] 본 발명에서 용어, "항균"은 균에 저항하는 능력을 의미하며, 세균이나 진균, 곰팡이, 효모 등과 같은 미생물의 작용으로부터 방어하기 위해 이루어지는 모든 기작을 의미한다. 본 발명의 계피산 유도체를 포함하는 조성물은 세균, 진균 및 효모를 포함하는 미생물에 대한 항균 활성이 뛰어난 것을 확인하였다.
- [36] 본 발명에서 용어, "세균"은 박테리아에 속하는 생물로서, 생명체들 중에 가장 많이 번성한 종으로 대부분 병원성 균이며 원핵생물의 특징을 그대로 가지고 있으나, 핵막이나 미토콘드리아, 엽록체와 같은 구조는 가지고 있지 않다. 크기는 0.5 μm 부터 0.5 mm까지 다양하다. 상기 세균으로는 예를 들어, 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), 세도모나스 에루지노사 (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15522) 및 에스케리치아 콜라이 (*Escherichia coli* ATCC10536) 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [37] 본 발명에서 용어, "진균"은 곰팡이, 효모, 버섯을 포함한 72,000종 이상의 균종으로 구성되는 미생물군을 총칭 하며, 핵막이 있는 진핵생물에 속하고, 미토콘드리아, 소포체 등의 세포 소기관이 발달해 있으며, 키틴, 글루칸 등으로 구성된 세포벽이 있다. 대부분은 세포성인 군사를 형성하여 신장, 발육하고 유성생식 및 무성생식을 하는 것이 특징이다. 번식체로 포자를 형성하지만 일부 균종은 단세포성 증식을 한다. 주로 부생균으로서 자연계의 유기분해에 관여하지만, 일부는 동식물에 기생 또는 공생한다. 상기 진균에는 예를 들어, 아스퍼질러스 나이거 (*Aspergillus niger* ATCC 9642) 및 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans* ATCC 10231) 등이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [38] 본 발명에서 계피산 유도체는 보존제로서 사용되어, 우수한 항균 및 방부 효과를 발휘할 수 있으며, 이를 위한 상기 계피산 유도체의 함량은 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 10 중량%(w/v) 또는 0.5 내지 2 중량%(w/v)로 포함될 수 있다. 상기 함량 범위에서 항균 및 보존 효과가 우수하다. 상기 계피산 유도체의 함량이 0.1 중량% 미만이면 항균 및 방부 효과에 크게 도움이 되지 않으며, 10 중량%를 초과하면 함유량 증가에 따른 뚜렷한 효과의 증가가 나타나지 않기 때문이다.
- [39] 또한, 본 발명의 인체용품 조성물은 계피산 유도체 외에 화학적 방부제를 추가로 포함할 수 있다. 이 경우, 계피산 유도체는 화학적 방부제와 함께 사용되어, 시너지 효과가 발생하여 더욱 뛰어난 항균 및 방부 효과를 발휘할 수 있다. 구체적으로, 상기 계피산 유도체는 우수한 항균 및 방부 효과를 발휘하므로, 미량의 화학적 방부제를 사용하여도 뛰어난 항균 및 방부 효과를 발휘할 수 있다. 따라서, 과량의 화학적 방부제를 사용하는 종래의 화장료 조성물이 피부 자극 및 알러지 등의 피부 부작용을 일으키는 것과 달리, 본 발명의 인체용품 조성물은 피부 자극 및 알러지 등의 피부 부작용을 거의 일으키지 않는다.

- [40] 상기 화학적 방부제로는 예를 들어, 3-헥실옥시-1,2-프로판다이올, 1,2-헥산다이올, 옥탄다이올과 같은 폴리올, 메틸파라벤, 에틸파라벤 또는 프로필파라벤 등의 파라벤, 및 페녹시에탄올 등으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나, 또는 둘 이상 혼합하여 사용할 수 있다.
- [41] 상기 화학적 방부제의 함량은 전체 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 30 중량%, 0.1 내지 10 중량% 또는 0.5 내지 5 중량%일 수 있다. 상기 범위에서 계피산 유도체와 시너지 효과가 우수하며, 30 중량%를 초과하면 피부 자극 및 알러지 등의 피부 부작용이 발생할 우려가 있다.
- [42] 또한, 본 발명의 계피산 유도체 화합물은 항균 활성 및 수용해성을 동시에 가질 수 있다. 이 경우 상기 계피산 유도체 화합물의 상온(15~25°C)에서의 수용해도는 1 내지 10%, 바람직하게는 1.5 내지 5%로서, 상온의 물 100g에 화합물 1 내지 10g, 바람직하게는 1.5 내지 5g이 용해될 수 있다.
- [43] 본 발명의 다른 관점은 상기 계피산 유도체 화합물, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물을 제공하는 것이다.
- [44] 상기 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 또는 하이드로요오다이드와 같은 무기산, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 비설페이트, 설파메이트, 설페이트, 나프틸레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 2-히드록시에탄설페이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 토실레이트 또는 운데카노에이트와 같은 유기산을 이용하여 형성될 수 있다.
- [45] 수화물은 상기 화합물에 물이 더해지거나 분자의 구성 물질로 물이 들어간 물질을 말하며, 용매화물은 용질의 분자나 이온과 용매의 분자나 이온 사이에 생긴 고차의 화합물을 의미한다. 상기 수화물 또는 용매화물은 전술한 산을 이용하여 제조될 수도 있다.
- [46] 상기 조성물은 항균 조성물일 수 있는데, 이 경우 다른 성분들과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 제형화 될 수 있다. 이러한 다른 성분들은 항균 조성물의 제형 또는 사용목적 등에 따라 임의로 선정하여 배합할 수 있다. 예를 들어, 점증제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 및 담체 등을 포함할 수 있다.
- [47] 본 발명의 항균용 조성물은 화장료 조성물, 방부제 조성물, 약학적 조성물 및 의약품 조성물에 항균을 위하여 첨가할 수 있다. 본 발명의 계피산 유도체를 유효성분으로 함유하는 항균용 조성물은 예를 들면, 액상, 크림상, 페이스트상, 고체상 등 어떠한 제형으로도 응용될 수 있으며, 그 용도는 다양한 분야에 적용될 수 있다. 예를 들면, 전신, 피부, 구강, 모발 등 인체관련 세정제 등 각종

화장료 조성물 등에 적용될 수 있다.

- [48] 본 발명의 조성물이 화장료 조성물인 경우 당업계에 공지된 화장품의 형태로 다양하게 제형화될 수 있으며, 그 제형 및 사용목적에 따라 추가의 성분을 임의로 선정하여 적절히 배합할 수 있다. 예를 들어, 점증제, 계면활성제, 보습제, 연마제, 감미제, pH조정제, 방부제, 결합제, 습윤제, 기포제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 성분을 포함할 수 있다.
- [49] 본 발명의 또 다른 관점은 전술한 조성물을 포함하는 제품으로서, 식품, 의약품, 의약외품, 생활용품 및 화장품으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제품을 제공하는 것이다.
- [50] 상기 식품은 일반 식품, 건강보조식품, 건강기능식품, 기능성 식품, 피부미용 식품, 동물 식품 등을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다. 천연식품, 가공식품, 일반적인 식자재 등에 본 발명의 조성물을 첨가한 것도 본 발명의 식품의 범위에 포함된다.
- [51] 상기 의약품은 일반의약품, 전문의약품, 한의약품 및 동물의약품을 포함하여 질병을 치료하거나 증상을 완화하는 데 쓰이는 제품을 의미한다.
- [52] 의약외품은 구강제제, 살충제, 살서제, 살균제, 소독제제, 액취방지제, 짓무름용제, 콘택트렌즈관리용품, 연고제, 외용 소독제, 비타민 및 자양강장제 등의 내복용 제제 등을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다.
- [53] 생활용품은 청소용 제제, 세탁용 세제, 섬유유연제, 주방세제, 방향제, 왁스, 유화제, 윤활제 등을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다.
- [54] 화장품은 인체를 청결·미화하여 매력을 더하고 용모를 밝게 변화시키거나 피부·모발의 건강을 유지 또는 증진하기 위하여 인체에 바르고 문지르거나 뿌리는 등 이와 유사한 방법으로 사용되는 물품으로서 인체에 대한 작용이 경미한 것을 말하며, 영유아용 화장품, 목욕용 제품, 인체 세정용 제품류, 눈 화장용 제품, 방향용 제품, 두발 염색용 제품, 색조 화장 제품, 두발용 제품, 손발톱용 제품, 면도용 제품, 기초화장용 제품, 체취 방지용 제품 등을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다.
- [55] 본 발명의 신규한 계피산 유도체 화합물은 항균력과 함께 우수한 수용해성을 갖기 때문에 물을 기본으로 하는 식품, 의약품, 의약외품, 생활용품 및 화장품을 포함하여 다양한 제품에 널리 처방이 가능하다는 장점이 있다.

발명의 효과

- [56] 본 발명에 따른 신규 계피산 유도체는 용해도가 향상되어 별도의 유화제 및 가용화제를 사용하지 않아도 쉽게 처방이 가능하며, 다양한 pH조건에서의 안정성과 미생물에 대한 우수한 저항성을 가져 화학적 방부제를 사용하지 않은 화장품 및 인체용품 분야 등에서 다양하게 활용이 가능하다.

발명의 실시를 위한 형태

- [57] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명 하고자 한다. 이들 실시예는

오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[58] 실시예

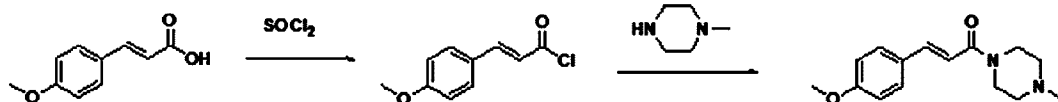
[59] **1. 계피산 유도체의 합성**

[60] 본 발명에 따른 [화학식 1]로 표시되는 계피산 유도체 중에서 대표적인 예인 CA-9를 하기와 같이 제조하였다.

[61] 구체적으로 하기 <반응식 2>에 따라서 4-메톡시 시남알데히드(1)(5g, 28 mmol, 1당량)과 염화티오닐 (3 mL, 42 mmol, 1.5 당량)을 디클로메탄 30 mL에 넣고 50도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 감압하여 잔류 염화티오닐과 용제를 제거하여 4-메톡시 시나믹산염화물(2)를 짙은 노란색의 점도 높은 액체상태로 얻었다. 상기 반응에서 수득한 4-메톡시 시나믹산염화물(2)을 디클로로메탄 50 mL에 녹이고, 메틸 피페라진(8.4 g, 84 mmol)을 천천히 떨어뜨리고, 상온에서 12시간 교반한다. 반응종료 후, 생성된 아민염 고체를 셀라이트 필터로 제거한 뒤, 유기층을 정제수로 2번 씻어내었다. 유기층을 모아서 무수황산마그네슘으로 건조하고, 감압하여 용제를 제거하여 얻은 노란색 고체인 CA-9을 얻었다(6.9g, 94.7%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$) δ 2.3 (s, 3H), 2.42-2.44 (m, 4H), 3.68-3.71 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.73 (d, $J = 15.2$, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$, 2H) 7.43 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.61 (d, $J = 15.2$, 1H).

[62] <반응식 2>

[63]



1

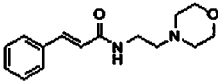
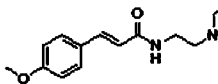
2

CA-9

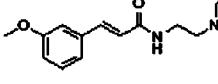
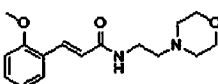
[64] CA-9의 제조예와 동일한 반응 원리에 의하여 본 발명에 따른 [화학식 1]로 표시되는 상이한 치환기를 포함하는 계피산 유도체들을 제조하고 핵자기공명분석법에 의하여 합성된 화합물들을 확인하였다. 이와 같이 제조한 본원발명의 계피산 유도체들 및 이들의 NMR 데이터를 하기 표 1에 정리하였다.

[65]

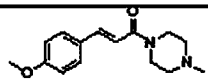
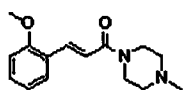
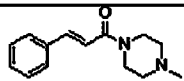
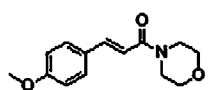
[표 1]

화합물	구조	이름	NMR
CA-1		N-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-3-phenyl-acrylamide	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 - d^6) δ 2.41 (s, 4H), 2.47 (t, $J=6.6$ 2H), 3.42 (q, $J=6.0$, 2H), 3.65 (t, $J=4.2$ 4H), 6.29 (s, 1H), 6.37 (d, $J=15.6$, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.57 (d, $J=15.6$, 1H).
CA-2		3-(4-Methoxy-phenyl)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acrylamide	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 - d^6) δ 2.40 (s, 4H), 2.46 (t, $d=6.0$, 2H), 3.41 (q, $J=6.0$, 2H), 3.64 (t, $J=4.2$ 4H), 3.74 (s, 3H), 6.25 (d, $J=15.6$, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.4$, 2H), 3.37 (d, $J=8.4$, 2H), 7.51 (d, $J=15.6$, 1H).

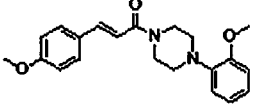
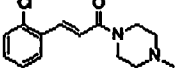
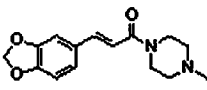
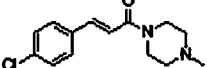
[66]

CA-7		3-(3-Methoxy-phenyl)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acrylamide	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 - d^6) δ 2.42 (s, 4H), 2.48 (t, $d=6.0$, 2H), 3.43 (q, $J=6.0$, 2H), 3.66 (t, $J=4.2$ 4H), 3.74 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.35 (d, $J=15.6$, 1H), 6.82 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=15.6$ Hz, 1H).
CA-8		3-(2-Methoxy-phenyl)-N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-acrylamide	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 - d^6) δ 2.42 (s, 4H), 2.48 (t, $d=6.0$, 2H), 3.43 (q, $J=6.0$, 2H), 3.65 (t, $J=4.2$ 4H), 3.79 (s, 3H), 6.48 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=9.1$, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, $J=15.6$ Hz, 1H).

[67]

CA-9		3-(4-Methoxyphenyl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-propenone	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₃) δ 2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 4H), 3.65-3.72 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 6.72 (d, J= 15.6, 1H), 6.85-6.87(m, 2H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.60 (d, J=15.6, 1H).
CA-12		3-(2-Methoxyphenyl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-propenone	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃ -d ₃) δ 2.48 (s, 3H), 2.67-2.69 (m, 4H), 3.80-3.88(m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.91-6.93 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.49 (dd, J=1.8, 7.8, 1H), 7.92 (d, J=15.6 Hz, 1H).
CA-13		1-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3-phenyl-propenone	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃ -d ₃) δ 2.23 (s, 3H), 2.35-2.37 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 6.79 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.57 (d, J=15.6 Hz, 1H).
CA-14		3-(4-Methoxyphenyl)-1-morpholin-4-yl-propenone	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃ -d ₃) δ 3.57-3.62 (m, 8H), 3.73 (s, 3H), 6.63 (d, J=15.6 Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.57 (d, J=15.6 Hz, 1H).

[68]

CA-15		- (4-Methoxyphenyl)-1-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-propenone	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 3.12 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (br, 4H), 6.82 (d, J = 15.0, 1H), 6.91-6.96 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.0, 2H), 7.79 (d, J=15.6, 1H).
CA-16		3-(2-Chlorophenyl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-propenone	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.76 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 7.31 (d, J = 15.6, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.82 (d, J = 15.6, 1H), 7.99-8.00 (m, 1H).
CA-17		3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-propenone	¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 2.39(s, 3H), 2.61 (s, 4H), 3.62 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 6.57 (d, J = 15.2, 1H), 6.66 (d, J=8, 1H), 6.84-6.86 (m, 2H), 7.246(d, J= J=15.2, 1H).
CA-18		3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-propenone	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.19(s, 3H), 2.30-2.33(m, 4H), 3.60 (s, 4H), 7.25 (d, J = 15.0, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.73 (d, J=8.4, 2H).

[69] **2. 미생물 최소 억제 농도 (MIC) 평가**

[70] 계피산 유도체의 최소저해농도(Minimum Inhibition Concentration: MIC)를 측정하였다. 액상배지에 전 배양한 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 세도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*)는 뇌 심장 인퓨전 브로스 5 ml에 37°C, 24시간 배양하고, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*는 감자 텍스트로스 브로스 5 ml에 30°C, 48시간 배양하여 준비하였다. 발효배양물의 MIC를 측정하기 위해서 2배 희석법을 사용하였다. 최소저해농도를 측정한 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[71]

[표2]

Sample	세균 (ppm)			진균 (ppm)	
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans	A. niger
CA-9	313	313	625	313	313
CA-12	1250	625	625	313	313
CA-13	1250	>2500	1250	313	313
CA-16	625	625	625	313-	313
CA-17	625	625	625	313	313

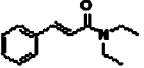
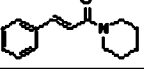
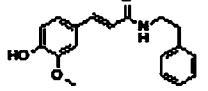
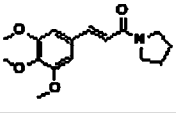
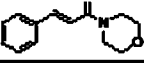
[72] 실험결과 본 발명의 계피산 유도체 화합물들은 우수한 항균 효과를 갖는 것으로 확인되었다.

[73] **3. 수용해도 테스트**

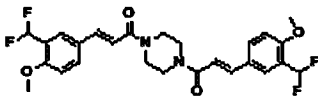
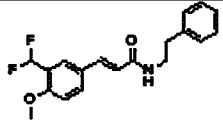
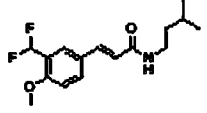
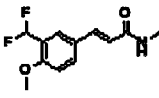
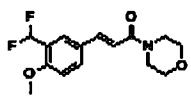
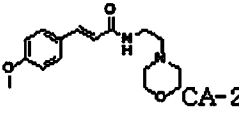
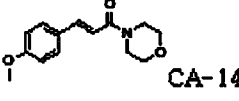
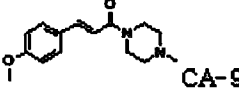
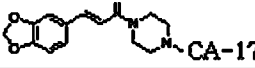
[74] (1) logP값 분석

[75] logP (옥탄올과 물 사이의 분배계수) 값은 신약개발에서 많이 사용되는 물성으로서 값이 낮을수록 극성이 높으며 수용해성이 높다고 통용되는 물성이다. 여러 종류의 계피산 유도체 화합물들에 대하여 logP값 분석하고 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[76] [표3]

	화학식	logP
1		2.43
2		2.49
3		3.01
4		1.69
5		1.35

[77]

6		3.30
7		3.67
8		3.23
9		1.66
10		1.49
11		0.99
12		1.23
13		1.38
14		1.29

[78] 상기 화합물들에 대하여 수용해성과 관련이 큰 물성이 logP 값에 대하여 평가해본 결과, 11~14번 화합물(CA-2, CA-14, CA-9 및 CA-17 화합물)은 logP 값이 1.4 이하로서 물을 주성분으로 포함되는 화장품 및 생활용품에 용이하게 처방할 수 있는 특성을 갖는 것으로 확인되었다. 5번 화합물은 logP 값이 1.35로 평가되었지만 실제로 수용해성이 좋지 않아서 MIC 측정 불가능했으며, 수용해도는 0.005%로서, 수용해도가 2%인 CA-9에 비해서 수용해성이 현저히 낮은 것으로 확인되었다.

[79] (2) 수용해도 측정

[80] 계피산 및 계피산 유도체의 수용해도를 측정하여 하기 표 4에 비교하였다. 본 발명에서 개발한 CA-9은 상온에서 2% 수용해를 가지며, 40도로 가온시에는 5%까지 용해가 잘 되는 우수한 결과를 보였다.

[81]

[표4]

	계피산	계피산 메틸 에스테르	계피산 알데하이드	CA-9
수용해도 (%)	0.05	Insolubls	Slightly soluble	2

[82] **4. 계피산 유도체를 포함하는 샴푸제조 및 항균효과 확인**

[83] 하기 표 5에 나타낸 조성 성분과 함량을 사용하여 통상적인 방법으로 에멀전 타입의 샴푸를 제조하였다. 본 발명의 CA-9 및 CA-12 화합물은 물을 주성분으로 하는 에멀전 타입의 샴푸를 제조할 수 있을 정도로 수용해도가 높은 것으로 확인되었기에 이 두 화합물을 사용하여 제조하였다.

[84] [표5]

원료성분명	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
CA-9	0.5	1.0	2.0	
CA-12				2.0
정제수	To 100	To 100	To 100	To 100
소듐라우레스- 2설페이트	20	20	20	20
코카미도프로 필베타인	20	20	20	20
폴리쿼티늄-10	0.5	0.5	0.5	0.5
이디티에이4나 트륨	0.05	0.05	0.05	0.05
구연산	0.04	0.4	0.04	0.04

[85] 상기 제조한 실시예 1 내지 4의 조성물의 항균 및 방부 효과를 실험하기 위하여 세균 또는 진균을 시료에 첨가하고 접종균 수의 변화를 체크하였으며, 진균 또는 세균의 수가 20 CFU/g 이하가 되기 시작한 날을 기록하여 하기 표 6에 나타내었다. 측정은 최대 28일까지 이루어졌으며, 시험과정을 구체적으로 나타내면 다음과 같다.

[86] 먼저, 화장료 조성물을 40 g씩 담은 후, 세균, 즉, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus* ATCC 6538), 세도모나스 애루지노사(*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15522) 및 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli* ATCC10536) 등의 혼합균액을 시료 1 g당 106 마리 수가 되도록 시료에 첨가, 혼합한 후 4 주간 보관하였다. 그 다음, 접종한 날로부터 1일, 7일 14일, 21일, 28일이 경과할 때마다 접종균 수의 변화를 체크하였다.

[87] 진균을 이용한 시험 과정은 세균을 이용한 시험과정과 동일하며, 진균으로

아스퍼질러스 나이거(*Aspergillus niger* ATCC 9642) 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans* ATCC 10231)를 사용하였다.

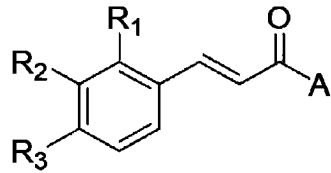
[88] [표6]

평가항목	접종균 수가 20 CFU/g 이하가 되기 시작한 날			
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
세균	14일	7일	7일	7일
진균	14일	14일	7일	14일

[89] 실험결과, 본 발명의 실시예 1은 화학적 방부제를 사용하지 않았음에도 불구하고 14일 차부터 20 CFU/g 이하의 진균 또는 세균의 수를 나타내어 우수한 항균 및 방부 효과가 있음을 알 수 있었다. 특히 계피산 유도체를 2 중량% 이상 함유한 실시예 3의 경우 진균과 세균의 수가 급격하게 줄어들어 7일 차부터 20 CFU/g 이하의 진균 또는 세균의 수를 나타내어 훨씬 우수한 항균 및 방부 효과를 나타냈음을 확인할 수 있다.

청구범위

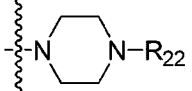
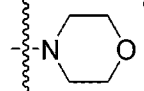
[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 계피산 유도체 화합물:
<화학식 1>



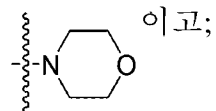
상기 식에서,

R_1 은 수소, C_1-C_2 알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이고,

R_2 는 수소, C_1-C_2 알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이고, R_3 는 수소, C_1-C_2 알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이거나; 또는 R_2 및 R_3 은 서로 연결되어 산소원자를 포함하는 헤테로고리를 형성하고,

A는 NHR_{21} ,  또는  이고,

여기서 R_{21} 은 $(CH_2)_m R_{211}$ 이며, m은 1 내지 2의 정수이며, R_{211} 은

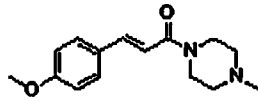


R_{22} 는 수소, C_1-C_2 알킬, 또는  이며, 여기서 R_{221} 은 수소, C_1-C_2

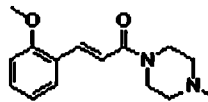
알킬, OH, OCH_3 , Cl 또는 Br이다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 계피산 유도체 화합물은 하기 화학식 2 내지 14로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:

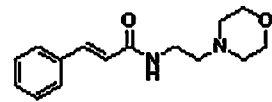
<화학식 2>



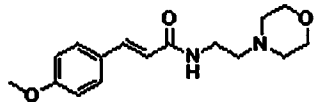
<화학식 3>



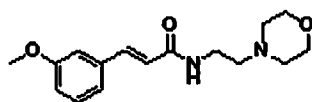
<화학식 4>



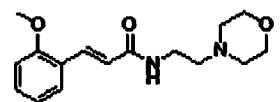
<화학식 5>



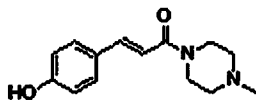
<화학식 6>



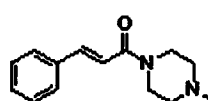
<화학식 7>



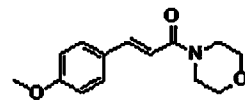
<화학식 8>



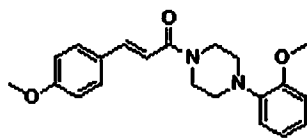
<화학식 9>



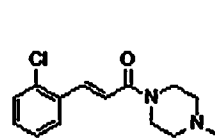
<화학식 10>



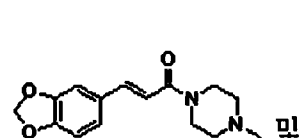
<화학식 11>



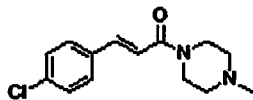
<화학식 12>



<화학식 13>

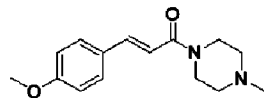


<화학식 14>

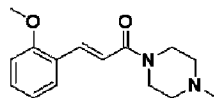


[청구항 3] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 계피산 유도체 화합물은 하기 화학식 2, 화학식 3 또는 화학식 13으로 표시되는 것인 화합물:

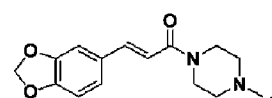
<화학식 2>



<화학식 3>



<화학식 13>



[청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물은 항균 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.

[청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물은 항균 활성 및 수용해성을 동시에 가지며, 상기 화합물의 상온에서의 수용해도는 1 내지 10%인 것을 특징으로 하는 화합물.

- [청구항 6] 제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항의 화합물, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 것을 특징으로 하는 항균용 조성물, 또는 이의 항균 용도.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 조성물은 상기 화합물, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 0.1 내지 10 중량%의 함량으로 포함하는 것인 조성물 또는 이의 용도.
- [청구항 8] 제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 조성물은 항균용 의약 조성물인 것인 조성물 또는 이의 용도.
- [청구항 9] 제6항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조성물은 항균용 화장품 조성물인 것인 조성물 또는 이의 용도.
- [청구항 10] 제6항 내지 제9항 중 어느 하나의 항의 조성물을 포함하는 제품으로서, 식품, 의약품, 의약외품, 생활용품 및 화장품으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제품.
- [청구항 11] 제6항 내지 제9항 중 어느 하나의 항의 조성물을 사용하여, 미생물 성장을 억제하는 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/008592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 295/10(2006.01)i, C07D 317/60(2006.01)i, A01N 43/54(2006.01)i, A01N 43/76(2006.01)i, A23L 3/3544(2006.01)i, A61K 31/495(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61P 31/04(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61Q 17/00(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 295/10; A61K 8/42; C07C 235/34; C07D 265/32; C07D 413/02; C07D 317/60; A01N 43/54; A01N 43/76; A23L 3/3544; A61K 31/495; A61K 31/5375; A61P 31/04; A61K 8/49; A61Q 17/00

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

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

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

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

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus), Google & Keywords: cinnamic acid derivatives, antibacterial, amide

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006-0094874 A1 (TANEJA, S. C. et al.) 04 May 2006 See abstract; claim 7; and paragraphs [0060], [0061].	1-3
X	Chemical Abstract Compound. STN express. RN 493023-13-5 (21 February 2003) See the compounds.	1-3
X	QUESADA-ROMERO, L. et al. Optimal graph-based and Simplified Molecular Input Line Entry System-based descriptors for quantitative structure-activity relationship analysis of arylalkylaminoalcohols, arylalkenylamines, and arylalkylamines as σ_1 receptor ligands. Journal of Chemometrics. 2015, vol. 29, pages 13-20 See table 1.	1-3
X	FREGNAN, A. M. et al. Synthesis of pipartine analogs and preliminary findings on structure-antimicrobial activity relationship. Medicinal Chemistry Research. 2017, vol. 26, pages 603-614 See abstract; pages 606, 613; and table 1.	1-3
X	JASZAY, Z. M. et al. Preparation of esters and amines from carboxylic acids by activation with dialkyl phosphite-carbon tetrachloride mixture. Synthetic Communications. 1998, vol. 28, pages 2761-2768 See formulas 1, 3.	1-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 OCTOBER 2019 (24.10.2019)

Date of mailing of the international search report

24 OCTOBER 2019 (24.10.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR



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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/008592

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

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 7 refers to a claim not meeting the requirement of PCT Rule 6.4(a), and thus is unclear.

3. ☒ Claims Nos.: 4-6, 8-11
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/008592

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI, X. et al. Design, synthesis and antibacterial activity of cinnamaldehyde derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015, vol. 97, pages 32-41 See abstract; and formula 1.	1-3
X	WO 2009-031202 A1 (SHISEIDO COMPANY LTD.) 12 March 2009 See claims 1, 6, 7; and paragraphs [0103]-[0106], [0117].	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/008592

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2006-0094874 A1	04/05/2006	EP 1478632 A1 JP 2005-517737 A JP 4332431 B2 US 2003-0161860 A1 US 7057040 B2 US 7262296 B2 WO 03-070713 A1	24/11/2004 16/06/2005 16/09/2009 28/08/2003 06/06/2006 28/08/2007 28/08/2003
WO 2009-031202 A1	12/03/2009	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 295/10(2006.01)i, C07D 317/60(2006.01)i, A01N 43/54(2006.01)i, A01N 43/76(2006.01)i, A23L 3/3544(2006.01)i, A61K 31/495(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61P 31/04(2006.01)i, A61K 8/49(2006.01)i, A61Q 17/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 295/10; A61K 8/42; C07C 235/34; C07D 265/32; C07D 413/02; C07D 317/60; A01N 43/54; A01N 43/76; A23L 3/3544; A61K 31/495; A61K 31/5375; A61P 31/04; A61K 8/49; A61Q 17/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

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

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN (Registry, Caplus), 구글 & 키워드:계피산 유도체(Cinnamic acid derivatives), 항균(antibacterial), 아마이드(amide)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2006-0094874 A1 (TANEJA, S. C. 등) 2006.05.04 요약; 청구항 7; 및 단락 [0060], [0061] 참조.	1-3
X	Chemical Abstract Compound, STN express. RN 493023-13-5 (21 February 2003) 화합물 참조.	1-3
X	QUESADA-ROMERO, L. 등, "Optimal graph-based and Simplified Molecular Input Line Entry System-based descriptors for quantitative structure-activity relationship analysis of arylalkylaminoalcohols, arylalkenylamines, and arylalkylamines as σ_1 receptor ligands", Journal of Chemometrics, 2015, 제29권, 페이지 13-20 표 1 참조.	1-3
X	FREGNAN, A. M. 등, "Synthesis of piplartine analogs and preliminary findings on structure-antimicrobial activity relationship", Medicinal Chemistry Research, 2017, 제26권, 페이지 603-614 초록; 페이지 606, 613; 및 표 1 참조.	1-3
X	JASZAY, Z. M. 등, "Preparation of esters and amines from carboxylic acids by activation with dialkyl phosphite-carbon tetrachloride mixture", Synthetic Communications, 1998, 제28권, 페이지 2761-2768 도식 1, 3 참조.	1-3

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

- "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
- "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
- "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
- "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
- "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
- "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 10월 24일 (24.10.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 10월 24일 (24.10.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	LI, X. 등, “Design, synthesis and antibacterial activity of cinnamaldehyde derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ” , European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 제97권, 페이지 32-41 초록; 및 도식 1 참조.	1-3
X	WO 2009-031202 A1 (SHISEIDO COMPANY LTD.) 2009.03.12 청구항 1, 6, 7; 및 단락 [0103]-[0106], [0117] 참조.	1-3

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

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

1. ☐ 청구항:
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
2. ☒ 청구항: 7
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
청구항 7은 PCT 규칙 6.4(a)의 규정을 충족시키지 않는 항을 인용하고 있으므로 불명료합니다.
3. ☒ 청구항: 4-6, 8-11
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2006-0094874 A1	2006/05/04	EP 1478632 A1 JP 2005-517737 A JP 4332431 B2 US 2003-0161860 A1 US 7057040 B2 US 7262296 B2 WO 03-070713 A1	2004/11/24 2005/06/16 2009/09/16 2003/08/28 2006/06/06 2007/08/28 2003/08/28
WO 2009-031202 A1	2009/03/12	없음	