

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0035027
(43) 공개일자 2023년03월10일

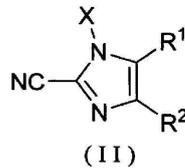
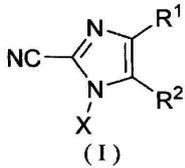
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4164 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7000058
- (22) 출원일자(국제) 2023년06월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년01월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/021058
- (87) 국제공개번호 WO 2021/246453
국제공개일자 2021년12월09일
- (30) 우선권주장
JP-P-2020-097170 2020년06월03일 일본(JP)

- (71) 출원인
이시하라 산교 가부시끼가이샤
일본 오오사카시 니시꾸 에도보리 1쵸메 3방 15고
- (72) 발명자
시카마 히로시
일본 오오사카시 니시꾸에 도보리1쵸메3방15고 이시하라 산교 가부시끼가이내
히구치 요지
일본 오오사카시 니시꾸에 도보리1쵸메3방15고 이시하라 산교 가부시끼가이내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진환, 박지하, 김민철

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **비사람 동물용 항균제****(57) 요약**

본 발명은 신규의 항균제의 제공하는 것으로, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 비인간 동물용 항균제로서 사용한다.



(52) CPC특허분류

A61P 17/06 (2018.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 31/10 (2018.01)

(72) 발명자

아츠미 쇼고

일본 오오사카시 니시꾸에 도보리1쵸메3방15고 이
시하라 산교 가부시끼가이내

이무라 타카유키

일본 오오사카시 니시꾸에 도보리1쵸메3방15고 이
시하라 산교 가부시끼가이내

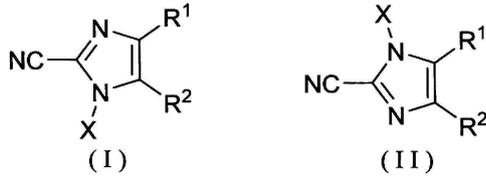
명세서

청구범위

청구항 1

식 (I) 또는 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 함유하는, 비사람 동물용 항균제.

[화학식 1]



[식에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로,

수소 원자,

할로겐 원자,

수산기,

니트로기,

시아노기,

티오시아네이트기,

트리메틸실릴기,

치환되어도 되는 알킬기,

치환되어도 되는 알케닐기,

치환되어도 되는 알키닐기,

치환되어도 되는 알킬옥시기,

치환되어도 되는 알케닐옥시기,

치환되어도 되는 알키닐옥시기,

치환되어도 되는 아릴기,

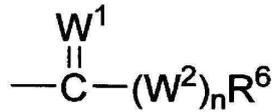
치환되어도 되는 아릴옥시기,

치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기,

$-SO_mR^3$

(식에서, R³는 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 알케닐기, 치환되어도 되는 알키닐기, 치환되어도 되는 아릴기, 치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기 또는 -NR⁴R⁵기(식에서, R⁴ 및 R⁵는 치환되어도 되는 알킬기임)이고, m은 0~2의 정수임) 또는

[화학식 2]



(화학식에서,

W^1 은 산소 원자 또는 황 원자이고,

W^2 는 산소 원자, 황 원자 또는 $-\text{NH}-$ 이고,

n 은 0~1의 정수이고,

R^6 는 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 아릴기임)으로 표시되는 기이고;

X 는 수소 원자, 수산기 또는 $-\text{OY}$ 이고;

Y 는 화학식:

[화학식 3]



(식에서,

R^7 은 치환되어도 되는 알킬기,

치환되어도 되는 알킬옥시기,

치환되어도 되는 알케닐기,

치환되어도 되는 알케닐옥시기,

치환되어도 되는 아릴기,

치환되어도 되는 아릴옥시기,

치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기,

$-\text{NR}^8\text{R}^9$ 기(식에서, R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 원자, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 알케닐기이거나, 또는 서로 인접하고 있는 질소 원자와 함께 5~7원의 포화 복소 고리를 형성하고, 단 R^8 및 R^9 가 동시에 수소 원자인 경우를 제외함) 또는

$-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ 기(식에서, R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로, 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 알케닐기 또는 치환되어도 되는 아릴기임)이다]

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자 또는 치환되어도 되는 페닐기인, 항균제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로젠 원자이거나, 또는 알킬기 및 할로젠 원자 중 적어도 하나의

기로 치환되어도 되는 페닐기인, 향균제.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자이거나, 또는 탄소수 1~6의 알킬기 및 할로겐 원자 중 적어도 하나의 기로 치환되어도 되는 페닐기인, 향균제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 서로 다른 기인, 향균제.

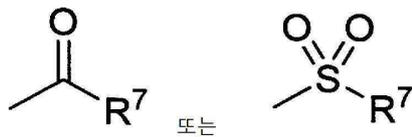
청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 수소 원자, 수산기 또는 -OY이고;

Y는 식:

[화학식 4]



(식에서, R⁷은 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 페닐기, 치환되어도 되는 알킬옥시기, 치환되어도 되는 페닐옥시기 또는 -CR¹⁰R¹¹R¹²기(식에서 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 페닐기임)으로 표시되는 기인, 향균제.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 수소 원자 또는 수산기인, 향균제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물은

5-클로로-4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

5-클로로-4-(3-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

5-클로로-4-(2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

5-클로로-4-(2-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

5-클로로-4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

5-클로로-4-(4-클로로-3-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

4-(2-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴,

5-클로로-1-히드록시-4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴, 및

4-클로로-1-히드록시-5-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴로부터 선택되는 것인, 항균제.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 균이 진균인, 항균제.

청구항 10

제 9 항에 있어서,
상기 진균이 말라세지아속균, 마이크로스포럼속균 및 아르트로데르마속균으로부터 선택되는 적어도 하나인, 항균제.

청구항 11

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,
말라세지아속균, 마이크로스포럼속균 및 아르트로데르마속균으로부터 선택되는 적어도 하나에 기인하는 증상은 질환의 개선을 위한, 항균제.

청구항 12

제 11 항에 있어서,
상기 증상 또는 질환이 피부 질환인, 항균제.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서,
상기 증상 또는 질환이 전풍, 모포염, 지루성 피부염, 심상성 건선, 아토피 성 피부염, 피부 사상균증 또는 외이염인, 항균제.

청구항 14

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 균이 세균인, 항균제.

청구항 15

제 14 항에 있어서,
상기 세균이 스태필로코커스속균(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스속균(*Streptococcus*), 파스퇴렐라속균(*Pasteurella*), 에스케리키아속균(*Escherichia*), 슈도모나스속균(*Pseudomonas*), 프로테우스속균(*Proteus*) 및 클렙시엘라속균(*Klebsiella*)으로부터 선택되는 적어도 하나인, 항균제.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,
스타필로코커스속균, 스트렙토코커스속균, 파스퇴렐라속균, 에스케리키아속균, 슈도모나스속균, 프로테우스속균 및 클렙시엘라속균으로부터 선택되는 적어도 하나에 기인하는 증상은 질환의 개선을 위한, 항균제.

청구항 17

제 16 항에 있어서,
상기 증상 또는 질환이 피부 질환인, 항균제.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,
상기 증상 또는 질환이 농피증 또는 외이염인, 항균제.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 비인간 동물이 개, 고양이 또는 말인, 항균제.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 특허출원은 2020년 6월 3일에 출원된 일본 특허 출원 제2020-097170호에 기초하는 우선권의 주장을 수반하는 것으로, 이러한 앞의 특허 출원에 있어서의 전체 개시 내용은, 인용함으로써 본 명세서의 일부가 된다.
- [0002] 본 개시는 비사람 동물용 항균제에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 말라세지아속균은 동물의 피부에 상재하는 담자균계의 효모이며, 지질을 영양원으로 하여 증식하는 점에서, 피지가 많은 부분에 정착하여 전풍, 지루성 피부염, 모포염, 아토피성 피부염이나 심상성 건선 등의 피부 질환의 원인이 되는 것이 알려져 있다.
- [0004] 종래의 말라세지아속균 유래의 피부 질환에 대한 치료제로서는 이황화셀레늄, 2-머캅토피리딘 N-옥사이드 아연, 피록톤올아민, 미코나졸 질산염이나 케토코나졸 등의 이미다졸계 화합물이나 이트라코나졸이나 플루코나졸 등의 트리아졸계 화합물을 들 수 있다.
- [0005] 통상, 피부 상재균은 피부의 잡균의 번식에 수반되는 두피 냄새를 방지하는 효과나, 피지의 적당한 분해에 의해 약산성 상태를 유지하는 효과 등, 소위 배리어 효과를 갖고 있지만, 종래의 동물용 치료제는 병원균 뿐만 아니라 피부 상재균까지 살균하므로, 피부의 배리어 효과가 파괴될 우려가 있다. 또한, 이황화셀레늄은 경구 독성이나 탈모, 피부의 발진, 쇠약, 권태감, 모발의 변색 등의 부작용이 2-머캅토피리딘 N-옥사이드아연은 유황 냄새나 환경호르몬의 우려가 지적되고 있다. 또한, 미코나졸 질산염 등의 이미다졸계 화합물이나 이트라코나졸 등의 트리아졸계 화합물은 균류의 지질 합성을 저해하는 작용을 갖지만, 균의 세포막의 생합성을 저해함으로써 항균 활성이 발현된다는 성질상, 충분한 효과가 발현될 때까지 시간을 요하고, 장시간 투여할 필요가 있다. 장기간에 걸쳐 동일한 약제를 연속하여 투여하면, 내성균의 발생 리스크가 현저하게 상승하는 것으로 알려져 있다.
- [0006] 상기한 바와 같이, 지질 합성 저해제는 약제를 투여해도 즉효적으로 항균 활성이 발현되는 것은 아니므로, 항균 활성 발현에 즉효성이 요구되는 투여 방법, 예를 들면 의료용 샴푸에 의한 동물 피부 질환의 예방 또는 치료에는 적합하지 않다. 그래서, 안전성이 높고, 종래의 치료제와는 다른 작용 기구를 갖고, 또한 항균 활성이 즉효적으로 발휘되는 동물용 치료제의 개발이 요구되고 있었다.
- [0007] 예를 들면, 비특허문헌 1에는 시아노이미다졸계 화합물인, 시아조파미드의 작용 기구가 호흡 저해인 것이 기재되어 있다.
- [0008] 특허문헌 1에는 시아조파미드를 포함하는 이미다졸계 화합물이 유해 생물 방제제로서 유용하다는 것이 기재되고, 특허문헌 2에는 시아조파미드를 포함하는 이미다졸계 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 방제제가, 기생충에 유래하는 동물 질환, 예를 들어 콕시듐과 같은 기생충에 대하여 유용하다는 것이 기재되어 있다. 그러나, 이들 공지에 화합물의 항균 활성이나 말라세지아속균에 유래하는 동물의 피부 질환을 억제하는 방법은 기재되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 일본 특허 공개 평1-131163호 공보
 (특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제 공개 공보 WO 01/14341

비특허문헌

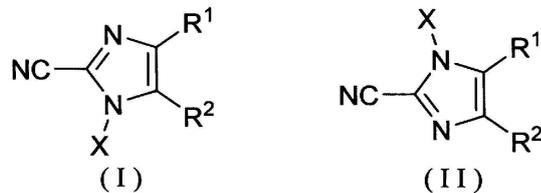
- [0010] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Pesticide Biochemistry and Physiology, 2001, vol.71:107-115

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0011] 본 개시자들은 후술하는 식 (I) 또는 식(II)으로 표시되는 시아노이미다졸계 화합물(이하, 본 개시의 화합물이 라고도 함)을 신규의 비인간 동물용 항균제로서 사용할 수 있는 것을 발견했다.
- [0012] 따라서, 본 개시는 신규한 비인간 동물용 항균제를 제공한다.
- [0013] 즉, 본 개시는 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 함유하는, 비인간 동물용 항균제를 제공한다.
- [0014] [화학식 1]



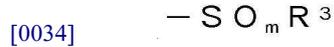
- [0015]
- [0016] [식에서,
- [0017] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로,
- [0018] 수소 원자,
- [0019] 할로겐 원자,
- [0020] 수산기,
- [0021] 니트로기,
- [0022] 시아노기,
- [0023] 티오시아네이트기,
- [0024] 트리메틸실릴기,
- [0025] 치환되어도 되는 알킬기,
- [0026] 치환되어도 되는 알케닐기,
- [0027] 치환되어도 되는 알키닐기,
- [0028] 치환되어도 되는 알킬옥시기,
- [0029] 치환되어도 되는 알케닐옥시기,

[0030] 치환되어도 되는 알킬옥시기,

[0031] 치환되어도 되는 아릴기,

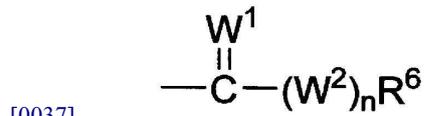
[0032] 치환되어도 되는 아릴옥시기,

[0033] 치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기,



[0035] (R^3 는 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 알케닐기, 치환되어도 되는 알킬닐기, 치환되어도 되는 아릴기, 치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기 또는 $-NR^4R^5$ 기(R^4 및 R^5 는 치환되어도 되는 알킬기임)이고, m 은 0~2의 정수임) 또는

[0036] [화학식 2]



[0038] (식에서,

[0039] W^1 은 산소 원자 또는 황 원자이고,

[0040] W^2 는 산소 원자, 황 원자 또는 $-NH-$ 이고,

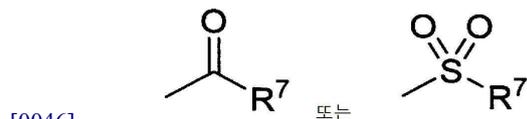
[0041] n 은 0~1의 정수이고,

[0042] R^6 는 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 아릴기(임)로 표시되는 기이고;

[0043] X 는 수소 원자, 수산기 또는 $-OY$ 이고;

[0044] Y 는 화학식:

[0045] [화학식 3]



[0047] (식에서,

[0048] R^7 은 치환되어도 되는 알킬기,

[0049] 치환되어도 되는 알킬옥시기,

[0050] 치환되어도 되는 알케닐기,

[0051] 치환되어도 되는 알케닐옥시기,

[0052] 치환되어도 되는 아릴기,

[0053] 치환되어도 되는 아릴옥시기,

[0054] 치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기,

[0055] $-NR^8R^9$ 기(R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 원자, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 알케닐기이거나, 또는 서로 인접하고 있는 질소 원자와 함께 5~7원의 포화 복소 고리를 형성하고, 단 R^8 및 R^9 가 동시에 수소 원자인 경우를 제외함) 또는

[0056] $-CR^{10}R^{11}R^{12}$ 기(R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로, 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 알케닐기 또는 치환되어도 되는 아릴기임)임]

[0057] 본 개시에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 사용하여 신규한 비인간 동물용 항균제를 제공할 수 있다. 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염은 말라세지아속균을 비롯한 진균에 대하여 우수한 항균 활성을 즉효적으로 발휘하는 상에서 유리하게 이용할 수 있다. 또한, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염은, 스타필로코커스속균을 비롯한 세균에 대해서도 우수한 항균 활성을 즉효적으로 발휘하는 상에서 유효하게 이용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 본 명세서에서 「할로젠」이란 불소, 염소, 브롬, 아이오딘을 의미하고, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬이다.

[0059] 또한, 본 명세서에 있어서, 기 또는 기의 일부로서의 「알킬」, 「알케닐」, 또는 「알키닐」이라는 말은 각각, 특별히 정의되어 있지 않는 한, 기가 직쇄상, 분지쇄상, 환상 또는 이들 조합의 알킬, 알케닐 또는 알키닐을 의미한다. 또한, 예를 들면, 기 또는 기의 일부로서의 「탄소수 1~6의 알킬」이라는 경우의 「탄소수 1~6」이란, 상기 알킬기의 탄소수 1~6 개인 것을 의미한다.

[0060] 또한, 본 명세서에서 알킬기가 「치환되어도 된다」는 것은, 알킬기상의 1 또는 그 이상의 수소 원자가 1 또는 그 이상의 치환기(동일 또는 상이해도 됨)에 의해 치환되어 있어도 되는 것을 의미한다. 치환기의 최대수는 알킬기상의 치환 가능한 수소 원자의 수에 의존하여 결정할 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 이들은 알킬기 이외의 관능기에 대해서도 동일하다.

[0061] R^1 ~ R^{12} 가 나타내는 알킬기가 직쇄상 또는 분지쇄상인 경우, 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기의 탄소수는 바람직하게는 1~12이고, 보다 바람직하게는 1~6이며, 한층 더 바람직하게는 1~3이다. 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기로서는 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기 또는 데실기 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 메틸기, 에틸기, n-프로필기 또는 이소프로필기이며, 보다 바람직하게는 메틸기 또는 에틸기이다.

[0062] R^1 ~ R^{12} 가 나타내는 알킬기가 환상인 경우, 환상의 알킬기(시클로알킬기)의 탄소수는 바람직하게는 3~7이고, 보다 바람직하게는 3~6이다. 시클로알킬기로서는 예를 들면, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 또는 시클로헥실기 등을 들 수 있다.

[0063] 알킬기는 치환되어 있어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 알킬기가 환상(시클로알킬기)인 경우, 치환기로서, 상술한 것에 추가하여 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기를 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 또는 2 개이다.

[0064] R^1 , R^2 및 R^7 이 나타내는 알킬옥시기가 직쇄상 또는 분지쇄상인 경우, 알킬옥시기의 탄소수는, 바람직하게는 1~12이고, 보다 바람직하게는 1~6이며, 한층 더 바람직하게는 1~3이다. 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬옥시기로서는 예를 들면, 메톡시기, 에톡시기, n-프로필옥시기, 이소프로필옥시기, n-부틸옥시기, sec-부틸옥시기, 이소부틸옥시기, tert-부틸옥시기, n-펜틸옥시기, n-헥실옥시기, 헵틸옥시기, 옥틸옥시기, 노닐옥시기 또는 데실옥시기 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 메톡시기, 에톡시기, n-프로필옥시기 또는 이소프로필옥시기이고, 보다 바람직하게는 메톡시기 또는 에톡시기이다.

[0065] R^1 , R^2 및 R^7 이 나타내는 알킬옥시기가 환상인 경우, 환상의 알킬옥시기(시클로알킬옥시기)의 탄소수는 바람직하게는 3~7이며, 보다 바람직하게는 3~6이다. 시클로알킬옥시기로서는 예를 들면, 시클로프로필옥시기, 시클로부틸옥시기, 시클로펜틸옥시기 또는 시클로헥실옥시기 등을 들 수 있다.

[0066] 상기 알킬옥시기는 치환되어 있어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 알킬옥시기가 환상(시클로알킬옥시기)인 경우, 치환기로서 상술한 것에 추가하여 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기를 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 또는 2 개이다.

- [0067] R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 가 나타내는 알케닐기가 직쇄상 또는 분지쇄상인 경우, 직쇄상 또는 분지쇄상의 알케닐기의 탄소수는 바람직하게는 2~12이고, 보다 바람직하게는 2~6이고, 한층 더 바람직하게는 2~4이다. 직쇄상 또는 분지쇄상의 알케닐기로서는 예를 들면, 알릴기 또는 게라닐기 등을 들 수 있다.
- [0068] R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 가 나타내는 알케닐기가 환상인 경우, 환상의 알케닐기(시클로알케닐기)의 탄소수는 바람직하게는 5~8이고, 보다 바람직하게는 5~6이다. 시클로알케닐기로서는 예를 들면, 시클로펜테닐기, 시클로헥세닐기 또는 시클로옥테닐기 등을 들 수 있다.
- [0069] 상기 알케닐기는 치환되어 있어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 알케닐기가 환상(시클로알케닐기)인 경우 치환기로서, 상술한 것에 추가하여 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기를 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다.
- [0070] R^1 , R^2 및 R^7 이 나타내는 알케닐옥시기가 직쇄상 또는 분지쇄상인 경우, 직쇄상 또는 분지쇄상의 알케닐옥시기의 탄소수는 바람직하게는 2~12이고, 보다 바람직하게는 2~6이고, 한층 더 바람직하게는 2~4이다. 직쇄상 또는 분지쇄상의 알케닐옥시기로서는 예를 들면, 2-프로페닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0071] R^1 , R^2 및 R^7 이 나타내는 알케닐옥시기가 환상인 경우, 환상의 알케닐옥시기(시클로알케닐옥시기)의 탄소수는 바람직하게는 5~8이고, 보다 바람직하게는 5~6이다. 시클로알케닐옥시기로서는 예를 들면, 시클로펜테닐옥시기, 시클로헥세닐옥시기 또는 시클로옥테닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0072] 상기 알케닐옥시기는 치환되어 있어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 알케닐옥시기가 환상(시클로알케닐옥시기)인 경우, 치환기로서 상술한 것에 추가하여 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기를 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다.
- [0073] R^1 , R^2 및 R^3 가 나타내는 알킬닐기가 직쇄상 또는 분지쇄상인 경우, 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬닐기의 탄소수는 바람직하게는 2~12이고, 보다 바람직하게는 2~6이며, 한층 더 바람직하게는 2~4이다. 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬닐기로서는 예를 들면 2-프로피닐기 등을 들 수 있다.
- [0074] R^1 , R^2 및 R^3 가 나타내는 알킬닐기가 환상인 경우, 환상의 알킬닐기(시클로알킬닐기)의 탄소수는 바람직하게는 6~10이다. 시클로알킬닐기로서는 예를 들면, 시클로옥티닐기 등을 들 수 있다.
- [0075] 상기 알킬닐기는 치환되어 있어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 알킬닐기가 환상(시클로알킬닐기)인 경우, 치환기로서 상술한 것에 추가하여 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기를 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다.
- [0076] R^1 및 R^2 가 나타내는 알킬닐옥시기가 직쇄상 또는 분지쇄상인 경우, 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬닐옥시기의 탄소수는, 바람직하게는 2~12이며, 보다 바람직하게는 2~6이고, 한층 더 바람직하게는 2~4이다. 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬닐옥시기로서는, 예를 들면 2-프로피닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0077] R^1 및 R^2 가 나타내는 알킬닐옥시기가 환상인 경우, 환상의 알킬닐옥시기(시클로알킬닐옥시기)의 탄소수는, 바람직하게는 6~10이다. 시클로알킬닐옥시기로서는 예를 들어, 시클로옥티닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0078] 상기 알킬닐옥시기는 치환되어 있어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 알킬닐옥시기가 환상(시클로알킬닐옥시기)인 경우, 치환기로서, 상술한 것에 추가하여 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기를 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다.

[0079] $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 가 나타내는 아릴기의 탄소수는 바람직하게는 6~14이고, 보다 바람직하게는 6~10이다. 아릴기로서는 예를 들면 페닐기, 나프틸기 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 페닐기이다.

[0080] $R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 가 나타내는 아릴옥시기의 아릴 부분의 탄소수는 바람직하게는 6~14이며, 보다 바람직하게는 6~10이다. 아릴옥시기로서는 페닐옥시기, 나프틸옥시기 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 페닐옥시기이다.

[0081] 상기 아릴기 또는 아릴옥시기는 치환되어도 되고, 치환기로서는 할로젠 원자; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬티오기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 페닐기; 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기; 수산기 등을 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다.

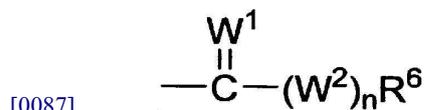
[0082] R^1, R^2, R^3 및 R^7 이 나타내는 5~6원의 방향족 복소 고리기는 바람직하게는 동일 또는 상이하게 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 개 또는 복수개 갖는 방향족 복소 고리이다. 상기 5~6원의 방향족 복소 고리에서의 헤테로 원자의 수는 바람직하게는 1~4 개이며, 보다 바람직하게는 1~3 개이며, 한층 더 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다. 상기 5~6원의 방향족 복소 고리로서는 예를 들면, 티에닐기, 푸릴기, 티아졸릴기 또는 피리딜기 등을 들 수 있다.

[0083] 상기 5~6원의 방향족 복소 고리기는 치환되어도 되고 할로젠 원자, 니트로기, 시아노기, 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기, 알킬옥시알킬기, 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기, 할로젠 원자로 치환되어도 되는 메틸렌디옥시기, $-NR^{13}R^{14}$ 기(R^{13} 및 R^{14} 는 수소 원자, 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기 또는 알카노일기임), $-SO_pR^{15}$ 기(R^{15} 는 할로젠 원자로 치환되어도 되는 알킬기이며, p는 0~2의 정수임) 등을 들 수 있다. 이들 치환기의 개수는 바람직하게는 0~5 개, 보다 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다. 또한, $R^{13}R^{15}$ 에 포함되는 알킬 부분은, 상술한 R^1R^{12} 에서의 알킬 부분과 동일한 것이어도 된다.

[0084] R^8 및 R^9 기가 서로 인접하고 있는 질소 원자와 함께 형성하는 5~7원의 포화 복소 고리로서는 바람직하게는 동일 또는 상이하게, 질소, 산소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 1 또는 복수개 갖는 포화 복소 고리이다. 상기 5~7원의 포화 복소 고리에서의 헤테로 원자의 수는 바람직하게는 1~4 개이고, 보다 바람직하게는 1~3 개이며, 한층 더 바람직하게는 1 개 또는 2 개이다. 상기 5~7원의 포화 복소 고리로서는 예를 들면, 피페리딘기, 피롤리딘기, 모르폴린기 또는 티오모르폴린기 등을 들 수 있다.

[0085] 본 개시의 바람직한 형태에 따르면, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 수산기, 니트로기, 시아노기, 티오시아나이트기, 트리메틸실릴기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기, 치환되어도 되는 시클로알킬기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알케닐기, 치환되어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알키닐기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬옥시기, 치환되어도 되는 페닐옥시기, 치환되어도 되는 페닐기, 치환되어도 되는 나프틸기, 치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기, $-SO_mR^3$ (R^3 은 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기, 치환되어도 되는 시클로알킬기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알케닐기, 치환되어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알키닐기, 치환되어도 되는 아릴기, 치환되어도 되는 피리딜기, $-NR^4R^5$ 기(R^4 및 R^5 는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기임)이고, m은 0~2의 정수임), 또는

[0086] [화학식 4]



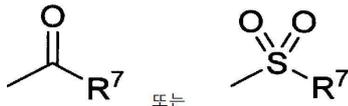
[0088] 기(W^1 은 산소 원자 또는 황 원자이고, W^2 는 산소 원자, 황 원자 또는 $-NH-$ 이며, n은 0~1의 정수이고, R^6 는 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기 또는 치환되어도 되는 페닐기임)이다.

[0089] 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 니트로기,

시아노기,

- [0090] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬기,
- [0091] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기로 치환된 알킬기,
- [0092] 페닐기로 치환된 알킬기,
- [0093] 알킬기, 할로겐 원자 또는 수산기로 치환된 페닐기로 치환된 알킬기,
- [0094] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알케닐기,
- [0095] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기,
- [0096] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 페닐기,
- [0097] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기,
- [0098] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기로 치환된 페닐기,
- [0099] 할로겐 원자로 치환되어도 되는 티에닐기,
- [0100] 피리딜기,
- [0101] 푸릴기,
- [0102] $-S(O)_m R^3$ 기(R^3 는 페닐기로 치환되어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어도 되는 페닐기, 할로겐 원자로 치환된 알킬기로 치환되어도 되는 피리딜기, 알케닐기 또는 $-NR^4 R^5$ 기(R^4 및 R^5 는 알킬기임)이고, m 은 0~2의 정수임) 또는
- [0103] $-C(=O)-(NH)_n R^6$ (R^6 은 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬기, 또는 할로겐 원자로 치환되어도 되는 페닐기이고, n 은 0~1의 정수임)이다.
- [0104] 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, R^1 은 무치환의 알킬기, 할로겐 원자로 치환된 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어도 되는 페닐기로 치환된 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알케닐기, 알킬티오기, 무치환의 페닐기, 할로겐 원자로 치환된 페닐기, 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬기로 치환된 페닐기, 할로겐 원자로 치환되어도 되는 알킬옥시기로 치환된 페닐기이고, R^2 가 할로겐 원자이다.
- [0105] 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, R^1 은 메틸기, 에틸기, n -프로필기, 이소프로필기, n -부틸기, 이소부틸기, n -펜틸기, 3-클로로- n -프로필기, 4-클로로- n -부틸기, 알릴기, 에틸티오기, 페닐기, 2-클로로페닐기, 2-플루오로페닐기, 2-메틸페닐기, 3-메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 2-클로로-4-메틸페닐기, 3-클로로-4-메틸페닐기, 4-클로로-3-메틸페닐기, 벤질기 또는 2-플루오로벤질기이고, R^2 는 염소 원자 또는 브롬 원자이다.
- [0106] 또한, 본 개시의 보다 바람직한 형태에 따르면, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 원자 또는 치환되어도 되는 페닐기이다.
- [0107] 또한, 본 개시의 보다 바람직한 형태에 따르면, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자이거나, 또는 알킬기 및 할로겐 원자 중 적어도 하나의 기로 치환되어도 되는 페닐기이다.
- [0108] 또한, 본 개시의 보다 바람직한 형태에 따르면, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐 원자이거나, 또는 탄소수 1~6의 알킬기 및 할로겐 원자 중 적어도 하나의 기로 치환되어도 되는 페닐기이다.
- [0109] 또한, 본 개시의 한층 더 바람직한 형태에 따르면, R^1 및 R^2 는 서로 다른 기이다.
- [0110] 또한, 본 개시의 보다 바람직한 형태에 따르면, X 는 수소 원자, 수산기 또는 $-OY$ 이고, 바람직하게는 수소 원자 또는 수산기이며, 보다 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0111] 본 개시의 보다 바람직한 형태에 따르면, Y 는 식:

[0112] [화학식 5]



[0113]

[0114] (식에서, R⁷은 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기, 치환되어도 되는 시클로알킬기, 치환되어도 되는 페닐기, 치환되어도 되는 티에닐기, 치환되어도 되는 푸릴기, 또는 -NR⁸R⁹기(R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 원자, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 알케닐기이거나, 또는 서로 인접하고 있는 질소 원자와 함께 5~7원의 포화 복소 고리를 형성하고, 단, R⁸ 및 R⁹가 동시에 수소 원자인 경우를 제외함)으로 표시되는 기이다.

[0115] 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, R⁷은 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기, 치환되어도 되는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬옥시기, 치환되어도 되는 시클로알킬기, 치환되어도 되는 페닐기, 치환되어도 되는 페닐옥시기, -NR⁸R⁹기(R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소 원자, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 알케닐기이거나, 또는 서로 인접하고 있는 질소 원자와 함께 5~7원의 포화 복소 고리를 형성하고, 단, R⁸ 및 R⁹가 동시에 수소 원자인 경우를 제외), 또는 -CR¹⁰R¹¹R¹²기(R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 페닐기임)이다.

[0116] 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, R⁷은 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 페닐기, 치환되어도 되는 알킬옥시기, 치환되어도 되는 페닐옥시기 또는 -CR¹⁰R¹¹R¹²기(R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 페닐기임)이다.

[0117] 또한, 본 개시의 특히 바람직한 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물은 5-클로로-4-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴, 4-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0118] 5-클로로-4-(3-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴, 5-클로로-4-(2-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴, 5-클로로-4-(2-클로로-4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0119] 5-클로로-4-(3-클로로-4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0120] 5-클로로-4-(4-클로로-3-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0121] 4-(2-클로로-4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴, 5-클로로-1-히드록시-4-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴, 및

[0122] 4-클로로-1-히드록시-5-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴

[0123]로부터 선택되는 것이다.

[0124] 또한, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염은, 일본 공개 특허 평8-283243호 공보 및 일본 공개 특허 평8-225539호 공보 등에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0125] 본 개시의 화합물은 단독으로 사용해도 되지만, 2 종 이상 조합하여 사용해도 된다.

[0126] 바람직한 형태에 따르면, 본 개시의 화합물은 염의 형태이어도 된다. 상기 염은 바람직하게는 약학적 또는 화장학적으로 허용되는 염이다. 상기 약학적으로 또는 화장학적으로 허용되는 염이라는 것은, 의약으로서 사용할 수 있는 염을 나타낸다. 식 (I) 또는 식 (II)로 표시되는 화합물에서는 산성기 또는 염기성기를 갖는 경우에, 염기 또는 산과 반응시킴으로써, 염기성염 또는 산성염으로 할 수 있다.

[0127] 산성염의 예로는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염 등의 무기산염, 아세트산염, 프로피온산염, 주석산염, 푸마르산염, 말레산염, 말산염, 시트르산염, 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 파라톨루엔설폰산염 등의 유기산염을 들 수 있다. 또한, 염기성염의 예로는 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 및 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토류 금속염 등을 들 수 있다.

[0128] 본 개시의 화합물 또는 그의 염은, 대기 중에 방치하거나 또는 재결정을 함으로써 수분을 흡수하여, 흡착수가

불거나 수화물이 되는 경우가 있고, 본 개시의 화합물 또는 그의 염은 그와 같은 각종의 수화물, 용매화물 및 결정 다형의 화합물도 포함한다.

- [0129] 본 개시의 화합물 또는 그의 염은 그대로 약제로서 사용해도 되지만, 필요에 따라 상기 담체, 유효 성분, 약리 성분, 화장 성분 등의 다른 추가 성분을 조합하여 상법에 의해 제제화할 수 있다.
- [0130] 본 개시의 바람직한 형태에 의하면, 상기 제제에 있어서, 본 개시의 화합물의 함유량은 통상 0.00001~30 질량% 이고, 바람직하게는 0.0001~10 질량%이며, 보다 바람직하게는 0.001~0.05 질량%이다.
- [0131] 본 개시의 바람직한 형태에 따르면, 상기 제제에 사용되는 담체로서는 바람직하게는 약학적 또는 화학적으로 허용되는 담체이며, 예를 들어 부형제, 피막제, 결합제, 증량제, 붕괴제, 윤회제, 희석제, 침투압 조정제, pH 조정제, 분산제, 유화제, 방부제, 안정화제, 산화 방지제, 착색제, 자외선 흡수제, 보습제, 증점제, 활성 증강제, 향료, 교미제(矯臭劑), 교취제(矯臭劑) 등의 통상 사용할 수 있는 담체를 들 수 있다.
- [0132] 또한, 다른 추가 성분으로서는 예를 들면 보습제, 항염증제, 살균제, 항균제, 자외선 보호제, 세포 부활제, 메이크업 성분 등을 사용해도 된다.
- [0133] 본 개시의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 제제는 의약품, 의약 부외품, 동물약 또는 화장품으로서 제공할 수 있다.
- [0134] 바람직한 형태에 따르면, 본 개시의 화합물 또는 그의 염을 함유하는 제제의 형태로서는 예를 들어 크림, 유액, 로션, 현탁액, 겔, 파우더, 팩, 시트, 패치, 스틱, 케이크 등, 화장품에 사용할 수 있는 임의의 형태로 할 수 있지만, 특별히 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0135] 또한, 상기 제제의 보다 구체적인 형태로서는 피부염 등의 치료의 관점에서, 로션, 샴푸, 크림, 유액, 연고, 패치 등의 외용약 외에 샴푸, 바디 샴푸 등의 두부 또는 신체용의 세정제, 린스, 컨디셔너, 트리트먼트, 헤어 팩, 헤어 토닉, 헤어 크림 및 두부 또는 신체용의 로션, 크림, 유액 등의 두부 또는 신체용의 화장품 등을 들 수 있지만, 특별히 이에 한정되지 않는다.
- [0136] 본 개시의 제제는 경구 투여되어도 비경구 투여되어도 된다. 경구 투여를 위한 제형으로서의 예를 들어 정제, 피복 정제, 과립제, 산제(散劑), 캡슐제와 같은 고형 투여 형태 및 엘릭시르, 시럽이나 현탁제와 같은 액 투여 형태를 들 수 있다. 비경구 투여의 제형으로서의 주사, 수액, 국소, 외용제, 경피, 경점막, 경비, 경장, 흡입, 좌제, 불루스, 첩부제 등을 들 수 있다. 당해 제제의 바람직한 형태는 외용 산제, 리니먼트제, 로션제, 연고제, 크림제, 겔제, 에어로졸 스프레이제, 펌프 스프레이제, 테이프제, 파프제와 같은 피부 외용제이다.
- [0137] 본 개시의 화합물 또는 그의 염은 말라세지아속균을 비롯한 진균에 대한 우수한 항균 활성을 즉시 발휘할 수 있다. 따라서, 하나의 형태에 따르면, 본 개시의 제제는 말라세지아속균에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위해 사용된다. 여기에서, 「개선」이라는 것은 확립된 병태의 치료뿐만 아니라, 장래 확립될 가능성이 있는 병태를 방지 또는 지연시키는 예방도 포함한다. 또한, 본 개시에서의 개선은 피부 질환의 증상 또는 상태의 호전, 피부 질환의 증상 또는 상태의 악화 방지 또는 지연, 피부 질환의 증상 또는 상태의 진행의 역전, 방지 또는 지연시키는 것도 바람직하게는 포함하는 것으로 한다.
- [0138] 본 개시에서 말라세지아속균(*Malassezia*)란, 말라세지아과(*Malasseziaceae*)에 속하는 진균이고, 예를 들어 말라세지아 퍼퍼(*Malassezia furfur*), 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*), 말라세지아 글로보사(*Malassezia globosa*), 말라세지아 오브투스(*Malassezia obtusa*), 말라세지아 레스트릭타(*Malassezia restricta*), 말라세지아 심포디알리스(*Malassezia sympodialis*), 말라세지아 슬로오피아에(*Malassezia slooffiae*), 말라세지아 더마티스(*Malassezia dermatis*), 말라세지아 야마토엔시스(*Malassezia yamatoensis*), 말라세지아 자포니카(*Malassezia japonica*), 말라세지아 나나(*Malassezia nana*) 등을 들 수 있다.
- [0139] 본 개시에서, 마이크로스포럼속균(*Microsporum*)이란, 아르트로데르마과(*Arthrodermataceae*)에 속하는 진균이며, 예를 들면 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporum canis*) 등을 들 수 있다.
- [0140] 본 개시에서, 아르트로데르마속균(*Arthroderma*)으로서, 아르트로데르마과(*Arthrodermataceae*)에 속하는 진균이며, 예를 들면 아르트로데르마 반브레우세게미(*Arthroderma vanbreuseghemii*) 등을 들 수 있다.
- [0141] 바람직한 형태에 따르면, 말라세지아속균에 기인하는 증상 또는 질환은 피부 질환이다. 이러한 말라세지아속균에 유래하는 피부 질환으로서의 예를 들어, 전풍, 모포염, 지루성 피부염, 심상성 건선, 알러지성 피부염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 전풍, 모포염, 지루성 피부염, 심상성 건선, 알러지성 피부염, 개의 말라세지아 피부

염, 아토피성 피부염, 말라세지아성 외이염, 고양이의 말라세지아 피부염, 말라세지아성 외이염, 말의 말라세지아 피부염 등을 들 수 있다.

- [0142] 본 개시의 화합물 또는 그의 염은 스태필로코커스속군을 비롯한 세균에 대해서도 우수한 항균 활성을 즉시 발휘할 수 있다. 따라서, 하나의 형태에 따르면, 본 개시의 제제는 스태필로코커스속군에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위해 사용된다. 여기에서도 「개선」이라는 것은 확립된 병태의 치료뿐만 아니라, 장래 확립될 가능성이 있는 병태를 방지 또는 지연시키는 예방도 포함한다. 또한, 본 개시에서의 개선은 피부 질환의 증상 또는 상태의 호전, 피부 질환의 증상 또는 상태의 악화 방지 또는 지연, 피부 질환의 증상 또는 상태의 진행의 역전, 방지 또는 지연시키는 것도 바람직하게는 포함하는 것으로 한다.
- [0143] 본 개시에서 세균으로서는 예를 들면, 스태필로코커스속군, 스트렙토코커스속군, 파스퇴렐라속군, 에쉬리치아속군, 슈도모나스속군, 프로테우스속군, 클렙시엘라속군 등을 들 수 있다.
- [0144] 본 개시에서 스태필로코커스속군(*Staphylococcus*)이란 포도상 구균과(*Staphylococcaceae*)에 속하는 세균이고, 예를 들어 스태필로코커스 슈딘테르메디우스(*Staphylococcus pseudintermedius*), 스태필로코커스 인터미디우스(*Staphylococcus intermedius*), 스태필로코커스 슬레이페리(*Staphylococcus schleiferi*), 스태필로코커스 델피니(*Staphylococcus delfini*), 스태필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코커스 자일로수스(*Staphylococcus xylosus*), 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 등을 들 수 있다.
- [0145] 본 개시에서 스트렙토코커스속군(*Streptococcus*)이란 렌서 구균과(*Streptococcaceae*)에 속하는 세균이고, 예를 들어 스트렙토코커스 캐니스(*Streptococcus canis*), 스트렙토코커스 피로게네스(*Streptococcus pyrogenes*), 스트렙토코커스 수이스(*Streptococcus suis*), 스트렙토코커스 디스갈락티아 (*Streptococcus disgalactiae*).
- [0146] 본 개시에서 파스퇴렐라속군(*Pasteurella*)이란 파스퇴렐라과(*Pasteurellaceae*)에 속하는 세균으로, 예를 들면 파스퇴렐라 몰토시다(*Pasteurella multocida*) 등을 들 수 있다.
- [0147] 본 개시에서 에스케리키아속군(*Escherichia*)이란 엔테로박테리아과(*Enterobacteriaceae*)에 속하는 세균으로 예를 들면, 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*) 등을 들 수 있다.
- [0148] 본 개시에서 슈도모나스속(*Pseudomonaceae*)이란 슈도모나스과(*Pseudomonas*)에 속하는 세균으로 예를 들면, 슈도모나스 에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 등을 들 수 있다.
- [0149] 본 개시에서 프로테우스속군(*Proteus*)이란, 엔테로박터과(*Enterobacteriaceae*)에 속하는 세균으로 예를 들면, 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) 등을 들 수 있다.
- [0150] 본 개시에서 클렙시엘라속군(*Klebsiella*)이란, 엔테로박테리아과(*Enterobacteriaceae*)에 속하는 세균이며, 예를 들면, 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*) 등을 들 수 있다.
- [0151] 바람직한 형태에 따르면, 세균에 기인하는 증상 또는 질환은 피부 질환이다. 이러한 세균에 유래하는 피부 질환으로서는 예를 들어, 농피증 및 외이염을 들 수 있다.
- [0152] 본 개시의 화합물 또는 그의 염의 투여 대상은 말라세지아속군 등의 진균이나 스태필로코커스속군 등의 세균의 살균의 필요성 등을 감안하면, 비인간 동물인 것이 바람직하다. 보다 구체적인 투여 대상으로서는 말라세지아속군 등의 진균이나 스태필로코커스속군 등의 세균의 증식 억제나, 말라세지아속군 등의 진균이나 스태필로코커스속군 등의 세균에서 유래하는 피부 질환의 개선을 필요로 하는 동물을 들 수 있다. 보다 구체적으로는 개, 고양이나 말 등의 비인간 동물에 대하여 본 개시의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것이 바람직하다. 본 개시의 화합물 또는 그의 염의 투여 부위는 특별히 한정되지 않고, 대상 진균이 존재하는 피부 등의 조직이나 기관, 세포이어도 된다.
- [0153] 본 개시의 화합물 또는 그의 염은 항진균 활성을 생성시키기 위한 유효량으로, 그것을 필요로 하는 대상에 투여함으로써, 진균의 증식 억제 또는 살균을 실시할 수 있다. 따라서, 본 개시의 다른 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 대상에서의 진균의 증식 억제 또는 살균 방법이 제공된다. 바람직한 다른 형태에 따르면, 상기 진균은 말라세지아속군이다. 바람직한 다른 형태에 따르면, 상기 진균은 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 말라세지아속군에 기인하는 증상 또는 질환의 개선 방법이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 개, 고양이나 말 등의 비인간 동물에게 투여하는 것을 포함하여 이루어진, 말라세지아 파

키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)에 기인하는 증상 또는 질환의 개선 방법이 제공된다.

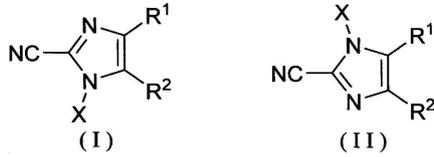
- [0154] 본 개시의 화합물 또는 그의 염은, 항세균 활성을 생성시키기 위한 유효량으로, 그것을 필요로 하는 대상에게 투여함으로써, 세균의 증식 억제 또는 살균을 실시할 수 있다. 따라서, 본 개시의 다른 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 대상에서의 세균의 증식 억제 또는 살균 방법이 제공된다. 바람직한 다른 형태에 따르면, 상기 세균은 스태필로코커스속균이다. 바람직한 다른 형태에 따르면, 상기 세균은 스태필로코커스 슈드인터미디우스(*Staphylococcus pseudintermedius*)이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여 이루어진, 스태필로코커스속균에 기인하는 증상 또는 질환의 개선 방법이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 유효량을, 이를 필요로 하는 개, 고양이나 말 등의 비인간 동물에게 투여하는 것을 포함하여 이루어진, 스태필로코커스 슈드인터미디우스(*Staphylococcus pseudintermedius*)에 기인하는 증상 또는 질환의 개선 방법이 제공된다.
- [0155] 본 개시의 방법은 치료적인 방법이어도 되고, 비치료적 방법이어도 된다. 구체적으로는 미용 목적에서의 사용이나, 건강 증진 목적에서의 비치료적 사용이어도 된다. 따라서, 본 개시의 바람직한 형태에 따르면 상기 방법은 의료 행위, 즉 치료에 의한 개체에 대한 처치 행위는 포함하지 않는다.
- [0156] 본 개시의 화합물 또는 그의 염의 유효량은 투여 대상의 동물종, 성별, 연령, 체중, 상태나 그 밖의 요인에 의해 변동되지만, 대상이 되는 균의 증식을, 대조의 50 % 이하, 바람직하게는 40 % 이하, 보다 바람직하게는 30 % 이하, 더욱 바람직하게는 20 % 이하, 한층 더 바람직하게는 10 % 이하로 하게 하는 양이다.
- [0157] 상기 투여에서의, 본 개시의 화합물의 용량, 투여 경로, 투여 간격은, 투여 대상의 동물종, 성별, 연령, 체중, 상태나 그 밖의 요인에 의해 변동되므로, 일률적으로 규정할 수 없다. 예를 들어, 개의 환부에 국소 투여하는 경우, 본 개시의 화합물의 투여량은 체중 10 kg의 성견 1 마리당, 1 일당의 용량으로서는 통상 0.005~350 mg/일이며, 1 주당의 바람직한 용량으로서는 0.01~175 mg/주이다. 또한, 고양이의 환부에 국소 투여하는 경우, 본 개시의 화합물의 투여량은 체중 4 kg의 성묘 1 마리당, 1 일당의 용량으로서는 통상 0.002~140 mg/일이고, 1 주당의 바람직한 용량으로서는 0.004~70 mg/주이다.
- [0158] 또한, 본 개시의 다른 형태에 따르면, 항진균제의 제조에서의, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염의 사용이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 말라세지아속균에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위한 제제의 제조에서의, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염의 사용이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 증상 또는 질환은 피부 질환이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 증상 또는 질환은 전풍, 모포염, 지루성 피부염, 심상성 건선, 아토피성 피부염 또는 외이염이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 용도는 화장적 또는 비치료적 사용이다.
- [0159] 또한, 본 개시의 다른 형태에 따르면, 항세균제의 제조에서의, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염의 사용이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 스태필로코커스속균에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위한 제제의 제조에서의, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염의 사용이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 증상 또는 질환은 피부 질환이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 증상 또는 질환은 농피증 또는 외이염이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 용도는 화장적 또는 비치료적 사용이다.
- [0160] 또한, 본 개시의 다른 형태에 따르면, 항진균제로서 사용하기 위한, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 말라세지아속균에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위한, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 증상 또는 질환은 전풍, 모포염, 지루성 피부염, 심상성 건선, 아토피성 피부염 또는 외이염이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 항진균제는 동물약이다.
- [0161] 또한, 본 개시의 다른 형태에 따르면, 항세균제로서 사용하기 위한, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 스태필로코커스속균에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위한, 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염이 제공된다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 증상 또는 질환은 피부 질환이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 항세균제는 동물약이다.

면, 상기 증상 또는 질환은 농피증 또는 외이염이다. 또한, 본 개시의 다른 바람직한 형태에 따르면, 상기 항세균제는 동물약이다.

[0162] 또한, 본 개시의 하나의 형태에 따르면, 이하가 제공된다.

[0163] [1] 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물 또는 그의 염을 함유하는, 비인간 동물용 항균제.

[0164] [화학식 6]



[0165]

[0166] [식에서,

[0167] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로,

[0168] 수소 원자,

[0169] 할로겐 원자,

[0170] 수산기,

[0171] 니트로기,

[0172] 시아노기,

[0173] 티오시아네이트기,

[0174] 트리메틸실릴기,

[0175] 치환되어도 되는 알킬기,

[0176] 치환되어도 되는 알케닐기,

[0177] 치환되어도 되는 알킬닐기,

[0178] 치환되어도 되는 알킬옥시기,

[0179] 치환되어도 되는 알케닐옥시기,

[0180] 치환되어도 되는 알킬닐옥시기,

[0181] 치환되어도 되는 아릴기,

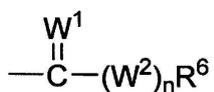
[0182] 치환되어도 되는 아릴옥시기,

[0183] 치환되어도 되는 5-6원의 방향족 복소 고리기,

[0184] $-SO_mR^3$

[0185] (식에서 R³는 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 알케닐기, 치환되어도 되는 알킬닐기, 치환되어도 되는 아릴기, 치환되어도 되는 5-6원의 방향족 복소 고리기 또는 -NR⁴R⁵기(식에서, R⁴ 및 R⁵는 치환되어도 되는 알킬기임)이고, m은 0~2의 정수임), 또는

[0186] [화학식 7]



[0187]

[0188] (식에서,

[0189] W^1 은 산소 원자 또는 황 원자이고,

[0190] W^2 는 산소 원자, 황 원자 또는 -NH-이고,

[0191] n은 0~1의 정수이며,

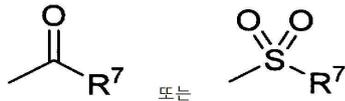
[0192] R^6 는 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 아릴기(임)으로 표시되는 기

[0193] 이고;

[0194] X는 수소 원자, 수산기 또는 -OY이고;

[0195] Y는 식:

[0196] [화학식 8]



[0197] (식에서,

[0198] (식에서,

[0199] R^7 은 치환되어도 되는 알킬기,

[0200] 치환되어도 되는 알킬옥시기,

[0201] 치환되어도 되는 알케닐기,

[0202] 치환되어도 되는 알케닐옥시기,

[0203] 치환되어도 되는 아릴기,

[0204] 치환되어도 되는 아릴옥시기,

[0205] 치환되어도 되는 5~6원의 방향족 복소 고리기,

[0206] $-NR^8R^9$ 기(R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소 원자, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 알케닐기이거나, 또는 서로 인접하고 있는 질소 원자와 함께 5~7원의 포화 복소 고리를 형성하고, 단 R^8 및 R^9 가 동시에 수소 원자인 경우를 제외) 또는

[0207] $-CR^{10}R^{11}R^{12}$ 기(식에서, R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로, 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 알케닐기 또는 치환되어도 되는 아릴기(임))이다.]

[0208] [2] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소 원자, 할로겐 원자 또는 치환되어도 되는 페닐기인, [1]에 기재된 향균제.

[0209] [3] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 할로겐 원자이거나, 또는 알킬기 및 할로겐 원자 중 적어도 하나의 기로 치환되어도 되는 페닐기인, [1] 또는 [2]에 기재된 향균제.

[0210] [4] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, 수소 원자 또는 할로겐 원자이거나, 또는 탄소수 1~6의 알킬기 및 할로겐 원자 중 적어도 하나의 기로 치환되어도 되는 페닐기인, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 향균제.

[0211] [5] R^1 및 R^2 는 서로 다른 기인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 향균제.

[0212] [6] X는 수소 원자, 수산기 또는 -OY이고;

[0213] Y는, 식:

[0214] [화학식 9]



[0215]

[0216] (식에서, R⁷은 치환되어도 되는 알킬기, 치환되어도 되는 페닐기, 치환되어도 되는 알킬옥시기, 치환되어 있어도 되는 페닐옥시기 또는 -CR¹⁰R¹¹R¹²기(식에서 R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로, 치환되어도 되는 알킬기 또는 치환되어도 되는 페닐기임)로 표시되는 기인, [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 항균제.

[0217] [7] X는 수소 원자 또는 수산기인, [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 기재된 항균제.

[0218] [8] 상기 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물은

[0219] 5-클로로-4-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0220] 4-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0221] 5-클로로-4-(3-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0222] 5-클로로-4-(2-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0223] 5-클로로-4-(2-클로로-4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0224] 5-클로로-4-(3-클로로-4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0225] 5-클로로-4-(4-클로로-3-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0226] 4-(2-클로로-4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴,

[0227] 5-클로로-1-히드록시-4-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴, 및

[0228] 4-클로로-1-히드록시-5-(4-메틸페닐)-III-이미다졸-2-카르보니트릴

[0229] 로부터 선택되는 것인 [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 항균제.

[0230] [9] 상기 균이 진균인, [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 기재된 항균제.

[0231] [10] 상기 진균이 말라세지아속균, 마이크로스포럼속균 및 아르트로데르마속균으로부터 선택되는 적어도 하나인, [9]에 기재된 항균제.

[0232] [11] 말라세지아속균, 마이크로스포럼속균 및 아르트로데르마속균으로부터 선택되는 적어도 하나에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위한, [9] 또는 [10]에 기재된 항균제.

[0233] [12] 상기 증상 또는 질환이 피부 질환인, [11]에 기재된 항균제.

[0234] [13] 상기 증상 또는 질환이 전풍, 모포염, 지루성 피부염, 심상성 건선, 아토피성 피부염, 피부 사상균증 또는 외이염인, [11] 또는 [12]에 기재된 항균제.

[0235] [14] 상기 균이 세균인, [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 기재된 항균제.

[0236] [15] 상기 세균이 스태필로코커스속균(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스속균(*Streptococcus*), 파스퇴렐라속균(*Pasteurella*), 에스케리키아속균(*Escherichia*), 슈도모나스속균(*Pseudomonas*), 프로테우스속균(*Proteus*) 및 클렙시엘라속균(*Klebsiella*)으로부터 선택되는 적어도 하나인, [14]에 기재된 항균제.

[0237] [16] 스태필로코커스속균, 스트렙토코커스속균, 파스퇴렐라속균, 에스케리키아속균, 슈도모나스속균, 프로테우스속균 및 클렙시엘라속균으로부터 선택되는 적어도 하나에 기인하는 증상 또는 질환의 개선을 위한, [14] 또는 [15]에 기재된 항균제.

[0238] [17] 상기 증상 또는 질환이 피부 질환인, [16]에 기재된 항균제.

[0239] [18] 상기 증상 또는 질환이 농피증 또는 외이염인, [16] 또는 [17]에 기재된 항균제.

[0240] [19] 상기 비인간 동물이 개, 고양이 또는 말인, [1] 내지 [18] 중 어느 하나에 기재된 항균제.

- [0241] **실시예**
- [0242] 다음에 본 개시에 관한 시험예를 기재하지만, 이들은 본 개시를 한정하는 것은 아니다.
- [0243] 제조예 1: 5-클로로-4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.1)
- [0244] 일본 공개 특허 평8-225539호의 실시예 1~5에 기재된 방법에 준하여 5-클로로-4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.1)을 제조하였다(CAS 번호: 120118-14-1).
- [0245] 제조예 2: 4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.2)
- [0246] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No. 2를 제조하였다(CAS 번호: 120118-10-7).
- [0247] MS: 184.2[M+H]⁺
- [0248] 제조예 3: 5-클로로-4-(3-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.3)
- [0249] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.3을 제조하였다(CAS 번호: 120118-18-5).
- [0250] MS: 218.2[M+H]⁺
- [0251] 제조예 4: 5-클로로-4-(2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.4)
- [0252] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.4를 제조하였다.
- [0253] ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 7.45-7.31(m, 4H), 3.45-3.28(br, 1H), 2.23(s, 3H)
- [0254] MS : 218.1 [M+H]⁺
- [0255] 제조예 5: 5-클로로-4-(2-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.5)
- [0256] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.5를 제조하였다(CAS 번호: 2167064-69-7).
- [0257] MS: 252.2[M+H]⁺
- [0258] 제조예 6: 5-클로로-4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.6)
- [0259] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.6을 제조하였다(CAS 번호: 120118-82-3).
- [0260] MS : 252.1 [M+H]⁺
- [0261] 제조예 7: 5-클로로-4-(4-클로로-3-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.7)
- [0262] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.7을 제조하였다.
- [0263] ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 7.73(s, 1H), 7.62-7.58(m, 2H), 3.80-3.00(br, 1H), 2.40(s, 3H)
- [0264] MS: 251.0[M+H]⁺
- [0265] 제조예 8: 4-(2-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.8)
- [0266] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.8을 제조하였다.
- [0267] ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 8.10-7.93(br, 1H), 7.93-7.77(br, 1H), 7.38(s, 1H), 7.24(d, 1H, J=8.0Hz), 3.32(s, 1H), 2.34(s, 3H)

- [0268] MS : 218.1 [M+H]⁺
- [0269] 제조예 9: 5-클로로-1-히드록시-4-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.9)
- [0270] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.9를 제조하였다.
- [0271] ¹H-NMR(DMSO-d6): δ 7.72(d, 2H, J=8.0Hz), 7.26(d, 2H, J=8.0Hz), 3.45-3.15(br, 1H), 2.31(s, 3H)
- [0272] MS: 234.1[M+H]⁺
- [0273] 제조예 10: 4-클로로-1-히드록시-5-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-카르보니트릴(화합물 No.10)
- [0274] 제조 목적물에 대응하는 원료 화합물을 사용하는 것 이외에, 일본 공개 특허 평8-225539호의 기재와 동일한 수법에 준하여 화합물 No.10을 제조하였다(CAS 번호: 177762-70-8).
- [0275] MS : 234.1 [M+H]⁺
- [0276] 시험예 1
- [0277] 항균 활성 시험
- [0278] 공시균주: 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)(IFM56528주 치바다이카쿠 분양주)
- [0279] Tween40(폴리옥시에틸렌소르비탄모노팔미테이트: 간토 가가쿠 가부시카가이샤 제조)를 0.5 % 첨가한 사부로 배지(펩톤 1 %, 텍스트린 4 %, 한천 1.5 %)에서 5~7 일간 배양한 말라세지아균(*Malassezia pachydermatis*)을 생리 식염수에 현탁시키고 흡광도 550 nm에서 0.25가 되도록 조제하였다. 거기에 DMSO에 용해한 시험 화합물을 최종 농도 500 ppm이 되도록 가하고, 1 분 후, 실린지에 현탁액 10 μL와 생리 식염수 10 mL를 넣어 교반하고, 37 mm 웰리티 모니터(Pall사 제조)에 연결하고(?), 여과 세정하였다. 그대로, 멤브레인 필터에 Tween80(폴리옥시에틸렌소르비탄모노올레레이트: 간토 가가쿠 가부시카가이샤 제조)을 1 % 첨가한 사부로 배지를 침투시켜, 32 °C에서 72 시간 배양하고, 거기에 형성된 콜로니수(본 발명구의 콜로니수)와 시험 화합물을 첨가하지 않은 용매 증의 콜로니수(약제 무처리구의 콜로니수)를 계측하고, 하기 식에 따라 콜로니 형성 저해율(%)을 구했다.
- [0280] 콜로니 형성 저해율(%)=[(약제 무처리구의 콜로니수-본 발명구의 콜로니수)/약제 무처리구의 콜로니수]×100
- [0281] 그 결과, 화합물 No.1~10은 모두 콜로니 형성을 100 % 저해하였다. 화합물 No.1~10은 말라세지아균에 대하여 즉효적으로 항균 활성을 발휘한 것이 확인되었다.
- [0282] 시험예 2
- [0283] 각종 말라세지아속균에 대한 항균 활성 시험
- [0284] 공시 화합물: 화합물 No.1(최종 농도 500 ppm)
- [0285] 공시 균주: 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)(IFM56528주), 말라세지아 퍼퍼(*M. furfur*)(IMF55951 주), 말라세지아 심포디알리스(*M. sympodialis*)(IMF48588 주), 말라세지아 글로보사(*M. globosa*)(IMF51946 주), 말라세지아 레스트릭타(*M. restricta*)(IMF55992 주)
- [0286] 시험예 1과 동일한 수법에 의해 공시균주에 대한 콜로니 형성 저해율을 구하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

공시균	콜로니 형성 저해율(%)
말라세지아 파키더마티스(<i>M. pachydermatis</i>)	100
말라세지아 퍼퍼(<i>M. furfur</i>)	100
말라세지아 심포디알리스(<i>M. sympodialis</i>)	100
말라세지아 글로보사(<i>M. globosa</i>)	97
말라세지아 레스트릭타(<i>M. restricta</i>)	100

[0288] 시험예 3: 말라세지아성 외이염 효과 시험(개)

[0289] 공시품종: 비글(19~20 개월령)

[0290] 공시균주: 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)(ATCC14522 주)

[0291] 사부로 한천 배지에서 전배양한 (7 일간, 30 °C) 말라세지아균의 콜로니를 멸균 완료된 생리 식염수에 현탁시키고(균 농도 1.0×10^6 개/mL), 공시 동물의 양쪽 귀에 0.1 mL 접종하였다. 접종 7 일 후, 시험 화합물의 농도를 500 ppm으로 조제한 약액(멸균 완료된 생리 식염수, 5 % DMSO 첨가) 5 mL를 양쪽 귀에 충전하고, 1 분 후, 멸균 완료된 생리 식염수로 충분히 세정하였다. 약액 처리 7 일 후에, 검체의 귀의 상태를 발적, 귀지, 소양감, 피진(皮疹)의 4 항목에 대해 관찰하고, 각각 증상이 인정된 경우를 1, 인정되지 않은 경우를 0 으로서 스코어화하여, 증상 의 개선율을 구하였다. 결과를 표 2에 나타내었다.

[0292] 아울러, 검체의 귀 내부에 존재하는 말라세지아균 수에 대해서도 이하의 방법으로 조사하였다.

[0293] 이도(耳道) 표면을 면봉으로 3 회 긁어내어 균을 채취하고, 채취한 균은 면봉마다 Tween80(폴리옥시에틸렌소르비탄모노올레이트: 간토 가가쿠 가부시카가이샤 제조)을 1 %v/v 첨가한 PBS(1000 mL 중에 염화나트륨 8 g, 인산 수소이나트륨 2.9 g, 염화칼륨 0.2 g, 인산 이수소칼륨 0.2 g 각 상당 함유) 1 mL에 현탁시켰다. 그 현탁액을, 상기 PBS로 10배로 계단 희석하고, 그 0.1 mL를 크롬배지(CHROMagar)-말라세지아/칸디다 배지(상품명; 켈톤, 특수 효소 기질 혼합물, 클로람페니콜, 올리브유, 한천)에 도포하고, 30 °C에서 4 일간 배양하였다. 그 후, 핑크~보라색을 나타낸 콜로니를 계수하고 균수 스코어를 산출하여 개선율을 구하였다. 결과를 표 3에 나타낸다.

표 2

시험화합물	부위	총 스코어		개선율 (%)
		처리직전	처리 7일 후	
화합물 No. 1	오른쪽귀	3	1	67
	왼쪽귀	3	1	67
화합물 No. 6	오른쪽귀	3	0	100
	왼쪽귀	3	0	100
화합물 No. 7	오른쪽귀	3	0	100
	왼쪽귀	3	0	100
화합물 No. 9	오른쪽귀	3	1	67
	왼쪽귀	3	1	67
무처리	오른쪽귀	2	2	0
	왼쪽귀	2	2	0

[0294]

표 3

시험화합물	부위	균수 (c f u / m l)		개선율 (%)
		처리직전	처리 7일 후	
화합물 No. 1	오른쪽귀	1,300	30	97.7
	왼쪽귀	900	30	96.7
화합물 No. 6	오른쪽귀	2,800	20	99.3
	왼쪽귀	5,300	20	99.6
화합물 No. 7	오른쪽귀	160	30	81.3
	왼쪽귀	480	20	95.8
화합물 No. 9	오른쪽귀	1,600	30	98.1
	왼쪽귀	1,100	20	98.2
무처리	오른쪽귀	1,600	1,100	31.3
	왼쪽귀	100	800	0

[0295]

[0296] 시험예 4: 항균 활성 시험

- [0297] 공시 화합물: 화합물 No. 1
- [0298] 공시균주: 말라세지아 캐니스(*Microsporium canis*)(TIMM20080주)
- [0299] 균주를, 시클로헥시미드 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 클로람페니콜 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 함유 사부로 배지에서 28 $^{\circ}\text{C}$, 8 일간 배양 후, Tween80 함유(0.05 %(v/v)) 생리식염수로 포자를 채취, 셀 스트레이너($\phi 40 \mu\text{m}$)로 여과하고, 여액으로부터 포자를 원심 분리(3500 rpm, 5 분)로 회수하고, 생리 식염수로 2 회 세정한 후, 포자 현탁액을 조제하였다(1×10^7 개/mL). DMSO에 용해한 화합물 No.1을 다양한 농도가 되도록 가한 사부로 배지에 포자 현탁액을 10 μL 접종하였다. 28 $^{\circ}\text{C}$ 에서 72 시간 배양 후, 균의 발육량을 조사하여, 최소 발육 저지 농도를 구하였다.
- [0300] 그 결과, 화합물 No.1의 최소 발육 저지 농도는 10 ppm이었다.
- [0301] 시험예 5: 항균 활성 시험
- [0302] 공시 화합물: 화합물 No.6
- [0303] 공시 균주 : 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporium canis*)(NBRC7863)
- [0304] 균주를 사부로 배지에서 배양 후, Tween80 함유(1 %(V/V)) PBS로 현탁하고, 셀 스트레이너($\phi 40 \mu\text{m}$)로 여과하고, 여액으로부터 포자를 원심 분리(3500 rpm, 5 분)로 회수하고, 생리 식염수로 2 회 세정한 후, 포자 현탁액을 조제하였다(1×10^6 개/mL). DMSO에 용해한 화합물 No.6을 다양한 농도가 되도록 가한 사부로 배지에 포자 현탁액을 50 μL 접종하였다. 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 120 시간 배양 후, 균의 발육의 유무를 조사하여, 최소 발육 저지 농도를 구하였다.
- [0305] 그 결과, 화합물 No.6의 최소 발육 저지 농도는 125 ppm이었다.
- [0306] 시험예 6: 항균 활성 시험
- [0307] 공시 화합물: 화합물 No.6
- [0308] 공시 균주: 스태필로코커스 슈드인터미디우스(*Staphylococcus pseudintermedius*)(JCM 17571)
- [0309] Luria Broth(LB) 한천 배지 플레이트(웍톤, 효모 추출물, 염화나트륨, 한천, Invitrogen)에서 24 시간 배양한 포도상구균(*Staphylococcus pseudintermedius*)을 생리 식염수로 현탁시키고, 흡광도 600 nm로 0.025가 되도록 조제하였다. 거기에 DMSO에 용해한 시험 화합물을 최종 농도 200, 100, 50, 25 ppm이 되도록 가하고, 1 분 후, 실린지에 현탁액 10 μL 와 생리 식염수 10 mL를 넣어 교반하고, 37 mm 웰리티 모니터(Pa11사 제조)에 연결하여 여과하고, 생리 식염수 10 mL로 2 회 세정하였다. 그대로, 멤브레인 필터에 LB 배지를 침투시켜 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 72 시간 배양하고, 콜로니의 발육의 유무를 조사하여, 최소 살균 농도(MBC100)를 구하였다. 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

[0310]	균종	최소 살균 농도(MBC100)
	스타필로코커스 슈드인터미디우스(<i>S.pseudintermedius</i>)	50ppm

- [0311] 시험예 7: 항진균 활성 시험
- [0312] 공시 화합물: 화합물 No.6
- [0313] 공시 균주: 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporium canis*)(IFM63627)
- [0314] 시험예 5의 방법을 일부 변경하여 항진균 활성을 검토하였다. 1/10 사부로 배지에서 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporium canis*)를 32 $^{\circ}\text{C}$ 에서 168 시간 배양하여 포자를 형성시킨 후, 생리 식염액(오츠카 생식주(OTSUKA NORMAL SALINE); 1000 mL 중에 염화나트륨 9 g 상당 함유) 10 mL를 직접 배지상에 가하고, 디스포루프(1형(1 μL))를 사용하여 표면을 문지르고, 균사를 포함하는 포자 현탁액을 회수하였다. 균사를 포함하는 포자 현탁액을 셀 스트레이너(Cell Strainer)($\phi 40 \mu\text{m}$)로 여과하였다. 여액으로부터 포자를 원심 분리(3500 rpm, 5 분)로 회수하고, 생리 식염수로 2 회 세정한 후, 포자 현탁액을 조제하였다(1×10^7 개/mL). DMSO에 용해한 시험 화합물을 소정 농도가 되도록 가한 사부로 배지에, 상기 포자 현탁액을 10 μL 접종하였다. 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporium canis*)는 32 $^{\circ}\text{C}$ 에서 72 시간 배양 후, 콜로니의 발육의 유무를 조사하여, 최소 발육 저지 농도

(MIC100)를 구하였다. 그 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

균종	최소 발육 저지 농도 (MIC100)
마이크로스포럼 캐니스(<i>Microsporum canis</i>)	5ppm

[0315]

[0316]

시험예 8: 항진균 활성 시험

[0317]

공시 화합물: 화합물 No.6

[0318]

공시 균주: 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporum canis*)(IFM63627)

[0319]

1/10 사부로 배지에서 마이크로스포럼 캐니스(*Microsporum canis*)를 32 °C에서 168 시간 배양하여 포자를 형성시킨 후, 생리 식염액(오츠카 생식주; 1000 mL 중에 염화나트륨 9 g 상당 함유) 10 mL를 직접 배지상에 가하고, 디스포루프(1 형(1 μL))를 사용하여 표면을 문지르고, 균사를 포함하는 포자 현탁액을 회수하였다. 균사를 포함하는 포자 현탁액을 셀 스트레이너(φ40 μm)로 여과하였다. 여액으로부터 포자를 원심 분리(3500 rpm, 5 분)로 회수하고, 생리 식염수로 2 회 세정한 후, 포자 현탁액을 조제하였다(1×10^7 개/mL). DMSO에 용해된 화합물 No.6을 소정의 농도가 되도록 가한 90 μL 생리 식염액에, 상기 포자 현탁액을 10 μL 접종하였다. 소정의 시간이 경과할 때마다 포자를 포함하는 피검액을 10 μL 채취하고, 원심 분리(3500 rpm, 5 분)로 포자를 회수하고, 생리 식염수로 2 회 세정 후, 10 μL 포자 현탁액을 조제 하였다. 10 μL 포자 현탁액을 사부로 배지에 스폿하고, 32 °C에서 72 시간 배양 후, 콜로니의 발육의 유무를 조사하여, 최소 살진균 농도(MFC100)를 구하였다. 그 결과를 표 6에 나타내었다.

표 6

균종	처리시간	최소 살진균 농도(MFC100)
마이크로스포럼 캐니스(<i>Microsporum canis</i>)	24 시간	50 ppm
	96 시간	10 ppm

[0320]

[0321]

시험예 9: 항진균 활성 시험

[0322]

공시 화합물: 화합물 No.1

[0323]

공시균주: 아르트로테르마 반브레우세게미(*Arthroderma vanbreusegemi*) (TIMM2789)

[0324]

균주를, 시클로헥시미드 500 μg/mL 및 클로람페니콜 50 μg/mL 함유 사부로 배지에서 28 °C, 8 일간 배양 후, Tween80 함유(0.05 %(v/v)) 생리식염수로 포자를 채취, 셀 스트레이너(φ40 μm)로 여과하고, 여액으로부터 포자를 원심 분리(3500 rpm, 5 분)로 회수하고, 생리 식염수로 2 회 세정 후, 포자 현탁액을 조제하였다(1×10^7 개/mL). DMSO에 용해한 화합물 No.1을 다양한 농도가 되도록 가한 사부로 배지에 현탁액을 10 μL 접종하였다. 28 °C에서 72 시간 배양 후, 균의 발육량을 조사하여, 최소 발육 저지 농도(MIC100)를 구했다. 그 결과를 표 7에 나타내었다.

표 7

균종	최소 발육 저지 농도 (MBC100)
아르트로테르마 반브레우세게미(<i>Arthroderma vanbreusegemi</i>)	10 ppm

[0325]

[0326]

시험예 10-1: 항진균 활성 시험

[0327]

공시 화합물: 화합물 No.6

[0328]

공시균주: 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)(IFM56528)

[0329]

사부로 배지(웍톤 1 %, 텍스트린 4 %, 한천 1.5 %)에서 5~7 일간 배양한 말라세지아균(*Malassezia*

pachydermatis)을 생리 식염수에 현탁시켜, 흡광도 600 nm에서 0.025가 되도록 조제하였다. 거기에 DMSO에 용해한 시험 화합물을 최종 농도 70, 65, 64, 60, 55, 45, 40, 35, 32, 20, 18, 8 ppm이 되도록 가하고, 1 분 후, 실린지에 현탁액 10 µL와 생리 식염수 10 mL를 넣어 교반하고, 37 mm 웰리티 모니터(Pa11사 제조)에 연결하고, 여과 세정하였다. 그대로, 멤브레인 필터에 사부로 배지를 침투시켜 32 °C에서 72 시간 배양하고, 콜로니의 발육의 유무를 조사하여, 콜로니의 발육이 없는 농도를 최소 살진균 농도(MFC100)로서 구하였다. 콜로니의 발육이 있던 경우, 거기에 형성된 콜로니수(본 발명구의 콜로니수)와 시험 화합물을 첨가하지 않은 용매 중의 콜로니수(약제 무처리구의 콜로니수)를 계측하고, 하기 식에 따라 콜로니 형성 저해율(%)을 구하고, 콜로니 형성 저해율 90 %를 나타내는 농도를 90 % 살진균 농도(MFC90), 콜로니 형성 저해율 50 %를 나타내는 농도를 반수 살진균 농도(MFC50)로서 구하였다. 그 결과를 표 8에 나타내었다.

[0330] 콜로니 형성 저해율(%)=[(약제 무처리구의 콜로니수-본 발명구의 콜로니수)/약제 무처리구의 콜로니수]×100

표 8

균종		최소 살진균 농도
말라세지아 파키더마티스(<i>M. pachydermatis</i>)	MFC100	40 ppm
	MFC90	20 ppm
	MCF50	8 ppm

[0332] 시험예 10-2 항진균 활성 시험

[0333] 공시 화합물: 화합물 No.1

[0334] 공시균주: 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)(IFM56528)

[0335] 사부로 배지(웍톤 1 %, 텍스트린 4 %, 한천 1.5 %)에서 5~7 일간 배양한 말라세지아균(*Malassezia pachydermatis*)을 생리 식염수에 현탁시켜, 흡광도 600 nm로 0.025가 되도록 조제하였다. 거기에 DMSO에 용해한 시험 화합물을 최종 농도 500, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 125, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 64 ppm이 되도록 가하고, 1 분 후, 실린지에 현탁액 10 µL와 생리 식염수 10 mL를 넣고 교반하고, 37 mm 웰리티 모니터(Pa11사 제조)에 연결하여, 여과 세정하였다. 그대로, 멤브레인 필터에 사부로 배지를 침투시키고, 32 °C에서 72 시간 배양하고 콜로니의 발육의 유무를 조사하여, 콜로니의 발육이 없는 농도를 최소 살진균 농도(MFC100)로서 구하였다. 콜로니의 발육이 있던 경우, 거기에 형성된 콜로니수(본 발명구의 콜로니수)와 시험 화합물을 첨가하지 않은 용매 중의 콜로니수(약제 무처리구의 콜로니수)를 계측하여, 하기 식에 따라 콜로니 형성 저해율(%)을 구하고, 콜로니 형성 저해율 90 %를 나타내는 농도를 90 % 살진균 농도(MFC90), 콜로니 형성 저해율 50 %를 나타내는 농도를 반수 살진균 농도(MFC50)로서 구하였다. 그 결과를 표 9에 나타내었다.

[0336] 콜로니 형성 저해율(%)=[(약제 무처리구의 콜로니수-본 발명 구의 콜로니수)/약제 무처리구의 콜로니수]×100

표 9

균종		살진균 농도
말라세지아 파키더마티스(<i>Malassezia pachydermatis</i>)	MFC100	160 ppm
	MFC90	130 ppm
	MCF50	64 ppm

[0338] 시험예 11: 항진균 활성 시험

[0339] 공시 화합물: 화합물 No.1, 화합물 No.6

[0340] 공시 균주: 말라세지아 파키더마티스(*Malassezia pachydermatis*)(IFM56528)

[0341] 사부로 텍스트로스 배지(웍톤 1 %, 텍스트로스 4 %)에서 5~7 일간 배양한 말라세지아균(*Malassezia pachydermatis*)을 생리 식염수에 현탁시키고, 흡광도 600 nm에서 0.0025가 되도록 말라세지아균 현탁액을 조제하였다. 96 웰 플레이트에 말라세지아균 현탁액 190 µL씩 넣고, 거기에 DMSO에 용해한 시험 화합물 10 µL을 최종 농도 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 ppm이 되도록 가하고, 32 °C에서 72 시간 배양하였다. 배양 후에, WST-8(생세포수 측정 시약, 나카라이테스크사 제조)을 20 µL씩 첨가하고, 32 °C에서 5 시간 보온하여, 발색시켰다. 마이크로 플레이트 리더(SpectraMax M2, 몰레클러 디바이스사 제조)를 사용하여 450 nm

의 흡광도를 측정하였다. 거기에, 시험 화합물이 첨가된 웰의 흡광도(본 발명구의 흡광도)와 시험 화합물을 첨가하지 않은 용매 중의 웰의 흡광도(약제 무처리구의 흡광도)를 측정하고, 하기 식에 따라, 말라세지아균의 생존율(%)을 구하고, 생존율이 0 %가 되는 약제 농도를 최소 발육 저지 농도(MIC100)로 하였다. 또한 생존율이 50 %가 되는 약제 농도를 반수 발육 저지 농도(MIC50)로 하였다. 그 결과를 표 10에 나타내었다.

[0342] 말라세지아균의 생존율(%)=[(약제 무처리구의 흡광도-본 발명구의 흡광도)/약제 무처리구의 흡광도]×100

표 10

[0343]

균종		발육 저지 농도	
		화합물 No.1	화합물 No.6
말라세지아 파키더마티스(<i>M. pachydermatis</i>)	MIC100	16 ppm	4 ppm
	MIC90	16 ppm	4 ppm
	MIC50	8 ppm	2 ppm