

## 1,3-Dioxolan-2-yliden 유도체들의 합성과 항진균 활성

김영섭<sup>#</sup> · 김우정 · 김범태 · 박노균 · 박창식

한국화학연구소

(Received June 21, 1999)

### Synthesis of 1,3-Dioxolan-2-yliden Derivatives and Their Antifungal Activities

Y. S. Kim<sup>#</sup>, W. J. Kim, B. T. Kim, N. K. Park and C. S. Pak

Korea Research Instituted of Chemical Technology, Taejon 305-343, Korea

**Abstract** — (1H-1,2,4-Triazolyl) methyl-4-(sub.) phenyl-5-methyl-1,3-dioxolan-2-yliden (**3**) derivatives were synthesized and tested for their antifungal activities. The designed compounds with a 1,2,4-triazolylmethyl group at the 4-position of 1,3-dioxolan-2-yliden moiety were synthesized by reaction of difluorinated olefins (**2**) with (2R, 3R)-2-(2,4-dihalophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butane-2,3-diol (**1**). These compounds were tested for *in vitro* antifungal activities against 16 fungi species. The MIC values were determined by the micro broth dilution method. In general, 1,3-dioxolan-2-yliden derivatives showed antifungal activities *in vitro*. Among them, (4R, 5R)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-2-[1-(3,4-methylenedioxophenyl) methyldiene]-1,3-dioxolan-4-yl(1H-1,2,4-triazolyl)methane showed superior antifungal activities to fluconazole and ketoconazole.

**Keywords** □ Antifungal activity, 1,3-dioxolane-2-yliden, vinyl, fluoride.

지난 수십년 동안 진균에 의한 감염의 치료 및 방제를 위하여 효과적인 항진균제를 개발하기 위한 노력의 결과로 우리 인간들은 여러 가지 유용한 약제를 개발하여 사용해 오고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 이러한 약제들의 반복된 사용에 의해 내성균주의 출현 및 인체에의 독성등 부작용을 나타내고 있으며 또한 최근에는 *Candida albicans* 나 *Aspergillus fumigatus* 등과 같은 기회감염성 진균류나 이전에는 별문제를 야기하지 않았던 진균류인 *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* 등이 전신성 진균질환을 일으켜 생명을 위협하는 새로운 요인으로 대두되었다.<sup>2)</sup>

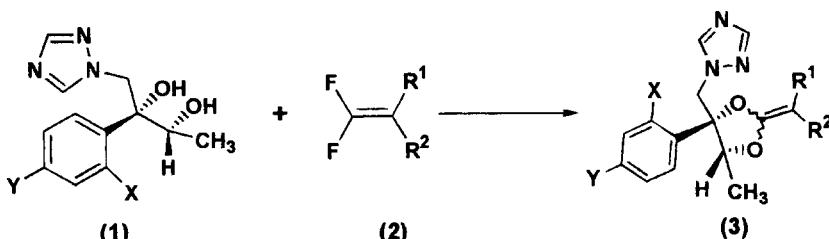
이러한 질병들은 지금까지 개발된 항진균제로서는 치료가 어렵거나 불가능한 경우도 있기 때문에 새로

운 항진균제의 탐색 및 개발은 시급히 해결되어야 할 것이다. 경구용 항진균제로써 Pfizer 사의 Fluconazole이나 Janssen사의 Itraconazole 보다 활성 및 효능면에서 보다 우수하며<sup>3)</sup>, 면역결핍환자에도 사용할 수 있는 활성범위를 지니며, 체액이나 조직에 침투이행되어 치료효과를 증대시킬 수 있으며, 예방이나 치료시 환자의 요구에 최대한 편리함을 제공할 수 있도록 투약이 간편한 유기합성 신약을 합성하고자 하였다.

본 연구에서는 효과적인 항진균제를 합성하기 위하여 Fig. 1과 같이 본 연구자들이 이미 합성법을 개발하여 다양한 유도체를 합성할 수 있는 불소기가 치환된 비닐화합물<sup>4-6)</sup>들 (**2**)과 문헌을 통해서 쉽게 합성한 (2R, 3R)-2-(2,4-dihalophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazolyl) butane-2,3-diol<sup>7)</sup> (**1**)과 반응시켜 얻어진 다양한(4R, 5R)-4-(2,4-dihalophenyl)-5-methyl-2-methyli-

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 042-860-7024 (팩스) 042-861-0307



**Fig. 1** – The Synthetic method of 1,3-dioxolan-2-ylidene derivatives.

dene-1,3-dioxolon-4-yl(1*H*-1,2,4-triazolyl)methane

(3) 유도체를 합성하고 이들에 대한 항진균 활성을 검색하였다.

실험방법

**화합물의 합성** - 본 실험에 사용된 시약들은 모두 일급시약들을 사용하였다.  $^1\text{H-NMR}$  spectra는 TMS를 표준물질로 하여 200 MHz Varian NMR Spectrophotometer를 사용하였다. TLC plate는 Merck 60 F254 precoated silica gel plate를 사용하였으며 판크로마토그라피는 Merck 230~400 mesh silica gel을 사용하였다.

(4R, 5R)-4-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-2-[1-(3-methylphenyl)methylidene]1,3-dioxolan-4-yl (1H-1,2,4-triazol1yl)methane(1)의 합성 – (2R, 3R)-2-(2,4-dichlorophenyl)-1-(1H-1,2,4-tri-azol-1-yl) butane-2,3-diol 100 µg (0.33 mmol)을 플라스크에 넣은 후 무수 DMF 10 mL를 첨가하여 잘 저어주면서 상온에서 소다음히드라이드(60%) 20 µg(0.5 mmol)를 첨가하여 30분 정도 교반시킨 후 1,1-디프루오로-2-(3-메틸)페닐에틸렌 55 µg(0.36 mmol)을 첨가하고 상온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 종료되면 물을 붓고 에틸아세테이트로 여러번 추출해내고 여액을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 다음 감압하에서 용매를 증류해내고 나머지를 관크로마토그라피(용리제 : n-헥산/에틸아세테이트 = 19/1, 고정상:실리카겔)로 분리하여 상기의 화합물을 115 µg(수율 : 81%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  7.84(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.06~7.09(m, 7H), 6.01(q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.75(dd,  $J=14.2, 20, 9.6\text{Hz}$ , 2H), 4.37(brs, 1H), 2.33(s, 3H), 1.02(d,  $J=6.51\text{Hz}$ , 3H)

Table I에 나타난 화합물들은 상기와 동일한 방법으로 합성하였다.

학지구활성실험<sup>8)</sup>

### 1) 시험규주

시험군주명	시험군주명
<i>Candida albicans</i> B02630	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
<i>Candida albicans</i> Cl-2	<i>Candida albicans</i> IFO 1385
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803	<i>Candida pseudotropicalis</i> KCTC 11658
<i>Candida krusei</i> KFCC 11655	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 7330
<i>Torulopsis glabrata</i> B16205	<i>Cryptococcus neoformans</i> B. 42419
<i>Cryptococcus neoformans</i> IFM 40092	ATCC 34144
<i>Aspergillus fumigatus</i> B. 19119	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ATCC 9129	<i>Trichophyton</i> <i>mentagrophytes</i> B. 32663

## 2) 배지

### Sabouraud Dextrose Agar (Difco)

RPMI-1640 broth (Sigma Co.) w/L-glutamine, wo/  
NaHCO<sub>3</sub> (0.165 M MOPS, pH 7.0)

### 3) 시험방법

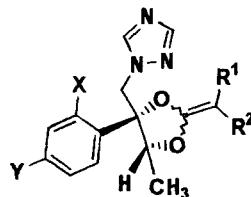
항진균 활성의 측정 이전에 Sabouraud Dextrose agar 배지에서 2차 계대 배양하여, 순수하고 발육이 왕성한 각 시험균 colony 2~3개를 cotton-swab으로 굽어 멸균 생리식염수가 들어 있는 cap tube에 혼탁 시킨다.

McFarland 0.5 standard와 탁도가 일치하도록 600 nm에서 조정하였다.

McFarland 0.5( $\approx 10^6$  CFU/ml) standard에 달하는 탁도로 조정된 균액을 멸균된 RPMI 1640 액체배지로 500배 희석하여  $2 \times 10^3$  CFU/ml가 되게하였다.

각각의 시험대상 항진균물질을 적당한 용매(DMSO 또는 알콜등)에 녹여 4000 µg/ml의 원액을 제조하고 이를 RPMI 1640 액체배지를 이용하여 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.20,

Table I – Spectra data of 1,3-dioxolan-2-yliden derivatives



No.	X	Y	R	NMR
1	Cl	Cl	3-methylphenyl	7.84(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.06~7.09(m, 7H), 6.01(q, $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.75(dd, $J = 14.2$ , 209.6Hz, 2H), 4.37(brs, 1H), 2.33(s, 3H), 1.02(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
2	Cl	Cl	4-methylphenyl	8.05(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.07~7.568(m, 7H), 6.02(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 4.78(dd, $J = 14.44$ , 200.61Hz, 2H), 5.04(brs, 1H), 2.31(s, 3H), 1.01(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
3	Cl	Cl	4-ethylphenyl	7.95(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.07~7.56(m, 7H), 6.01(q, $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.74(dd, $J = 14.6$ , 211.2Hz, 2H), 4.36(brs, 1H), 2.6(q, $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 1.17(t, $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.01(d, $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H)
4	Cl	Cl	4-n-butylphenyl	7.07~7.91(m, 9H), 5.98(q, $J = 6.31\text{Hz}$ , 1H), 4.55(dd, $J = 14.4$ , 241.8Hz, 2H), 5.04(brs, 1H), 2.56(t, $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 0.8~1.6(m, 10H)
5	Cl	Cl	3-methoxyphenyl	6.841~7.827(m, 9H), 6.01(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 5.28(dd, $J = 15.8$ , 88Hz, 2H), 4.8(brs, 1H), 3.78(s, 3H), 1.02(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
6	Cl	Cl	4-methoxyphenyl	7.78(s, 1H), 7.75(s, 1H), 6.86~7.59(m, 7H), 6.00(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 4.76(dd, $J = 14.24$ , 210.38Hz, 2H), 4.6(brs, 1H), 3.78(s, 3H), 1.02(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
7	Cl	Cl	4-ethoxyphenyl	7.79(s, 1H), 7.75(s, 1H), 6.84~7.58(m, 7H), 6.0(q, $J = 6.31\text{Hz}$ , 1H), 4.74(dd, $J = 14.2$ , 211.4Hz, 2H), 4.25(1H), 3.99(q, $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 1.38(t, $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.02(d, $J = 6.31\text{Hz}$ , 3H)
8	Cl	Cl	3-isopropoxypyhenyl	8.14(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.74~7.55(m, 7H), 6.01(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 4.79(dd, $J = 14.4$ , 198.6Hz, 2H), 4.72(brs, 1H), 4.53(m, 1H), 1.30(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.0(d, $J = 6.31\text{Hz}$ , 3H)
9	Cl	Cl	3,5dimethyphenyl	7.75(s, 1H), 7.74(s, 1H), 6.9~7.58(m, 6H), 6.01(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 4.74(dd, $J = 14.2$ , 212.2Hz, 2H), 4.57(brs, 1H), 2.29(s, 6H), 1.03(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
10	Cl	Cl	2,4,5trimethyl phenyl	7.74(s, 2H), 6.96~7.56(m, 5H), 6.0(q, $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.72(dd, $J = 14.4$ , 225.4Hz, 2H), 4.45(brs, 1H), 2.29(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.03(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
11	Cl	C	3,4methylene dioxyphenyl	7.84(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.76~7.59(m, 6H), 6.0(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 5.93(s, 2H), 4.8(dd, $J = 14.4$ , 203.4Hz, 2H), 4.35(brs, 1H), 1.01(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
12	Cl	Cl	3-methyl-4-chlorophenyl	7.92(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.085~7.605(m, 6H), 6.02(q, $J = 6.51\text{Hz}$ , 1H), 4.84(dd, $J = 14.24$ , 196.34Hz, 2H), 5.3(1H), 2.36(s, 3H), 1.02(d, $J = 6.34\text{Hz}$ , 3H)
13	Cl	Cl	3-fluorophenyl	6.993~7.828(m, 9H), 6.0(q, $J = 4.45\text{Hz}$ , 1H), 5.4(dd, $J = 15.81$ , 43.95Hz, 2H), 4.75(brs, 1H), 0.868(d, $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H)
14	Cl	Cl	4-fluorophenyl	6.98~7.81(m, 9H), 6.0(q, $J = 4.68\text{Hz}$ , 1H), 4.81(dd, $J = 14.4$ , 199.6Hz, 2H), 5.77(brs, 1H), 1.04(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
15	Cl	Cl	3-chlorophenyl	7.081~8.124(m, 9H), 6.02(q, $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.86(dd, $J = 14.24$ , 214.24Hz, 2H), 4.62(1H), 1.05(d, $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H)
16	Cl	Cl	4-chlorophenyl	7.11~7.84(m, 9H), 6.01(q, $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.83(dd, $J = 14.2$ , 199.4Hz, 2H), 4.78(brs, 1H), 1.02(d, $J = 6.51\text{Hz}$ , 3H)
17	F	F	4-chlorophenyl	8.14(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.87~6.68(m, 7H), 5.46(q, $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.08(s, 1H), 4.76(dd, $J = 6.2$ , 9.8Hz, 2H), 1.08(d, $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H)
18	F	F	3,4methylened ioxypyhenyl	8.05(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62~6.71(m, 6H), 5.91(m, 2H), 5.01(m, 1H), 4.94(m, 1H), 4.72(dd, $J = 15.4$ , 21.4Hz, 2H), 1.13(d, $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H)
19	F	F	4-ethoxyphenyl	8.07(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.35~6.74(m, 7H), 5.06(m, 1H), 4.93(m, 1H), 4.71(dd, $J = 14.8$ , 20.6Hz, 2H), 3.96(q, $J = 5\text{Hz}$ , 2H), 1.45~1.34(m, 2H), 1.43(t, $J = 3.6\text{Hz}$ , 3H), 1.25(t, $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.08(d, $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H),
20	F	F	4-ethylphenyl	8.06(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.74~6.77(m, 7H), 5.12(m, 1H), 4.71(dd, $J = 14.4$ , 20.6Hz, 2H), 2.61(q, $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H), 1.15(t, $J = 6.2\text{Hz}$ , 3H), 1.07(d, $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H)

0.10 μg/ml<sup>o</sup> 되도록 연속적으로 2배수 희석하였다.

각 농도별로 희석된 항진균물질 용액을 96 well plate<sup>e</sup>에 well당 0.1 ml<sup>o</sup>씩 분주하고 다시 준비된 시험균 액을 0.1 ml<sup>o</sup>씩 추가로 분주하였다.

시험균의 접종이 끝난 plate<sup>e</sup> 덮개를 덮은 다음 35°C 항온 배양기(mold, 30°C)에 4~48시간 배양후 MIC를 관찰한다. MIC는 growth control plate와 항진균물질이 함유된 well의 시험균 성장을 억제으로 비

교하여 균의 성장이 억제되는 최소 농도를 MIC로 하였다.

### 실험결과 및 고찰

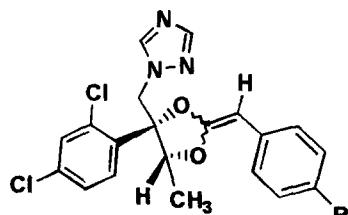
Table II에서는 (4R, 5R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-(1-methylidene) 1,3-dioxolan-4-yl-(1H-1,2,4-triazolyl)methane 골격에서 methylidene에 여러 가지 치환기가 도입된 phenyl기를 변화시키며 항진균 활성을 검토하였다. 이때 치환기는 알킬, 알콕시 및 할로젠등으로 electron donating과 electron withdrawing 효과 및 steric 효과를 동시에 조사하였다. 그 결과 합성된 화합물들이 fluconazol(FCZ) 보다는 강한 항진균활성을 나타낸 반면 itraconazol(ICZ) 보다는 항진균 활성이 다소 감소하는 경향을 나타내었다. 그러나 *C. albicans* IFO 1385에서는 합성된 화합물들의 항진균 활성이 강하였으며, 치환기가 methyl기이거나 chloride 기인 경우는 *C. neoformans* B. 42419에서 ICZ보다 강한 저해활성을 나타내었다. 따라서 1,3-dioxolan-2-yliden 골격에서는 methylidene의 치환된 phenyl기[에 따른 항진균 활성의 차이는 일킬기나 알콕시기와 같이 electron donating기가 치환된 경우에는 전자의 영향보다는 치환기의 크기가 클수록 저해활성이 다소 감소하

는 경향을 나타내었다. 반면 할로젠과 같이 electron withdrawing기가 치환된 경우에는 오히려 치환기의 크기가 큰 chloride가 fluoride가 치환된 경우보다 활성이 높았다. 이것은 (4R, 5R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-(1-methylidene) 1,3-dioxolan-4-yl-(1H-1,2,4-triazolyl)methane 골격에서 이를 유도체들의 항진균 활성을 methylidene에 치환된 페닐기들의 전자의 영향보다는 치환기의 크기에 의해 영향을 미치는 것으로 사료된다.

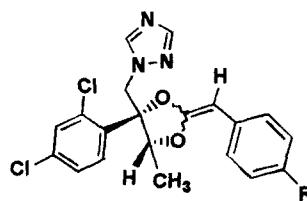
이상과 같은 결과들로부터 1,3-dioxolan-2-yliden 골격은 항진균 활성이 상당히 우수하다는 사실을 알 수 있었다. 따라서 Table III과 같이 methylidene의 치환된 phenyl기가 para위치가 아닌 meta위치 및 2개 이상의 치환기가 도입된 경우의 항진균 활성을 조사하였다. 그 결과 meta위치에 methyl, fluoro, chloro가 치환된 경우 어느것이나 para위치에 치환된 경우와 동일한 항진균 활성을 나타내었으나 dimethyl이나 trimethyl기가 치환된 경우는 다소 활성이 떨어짐을 알 수 있었다. 반면 methylendioxy와 3-methyl-4-chloro인 경우는 활성이 높았으며, 특히 methylendioxy가 치환된 경우는 이들 가운데 어느 치환기보다 활성이 높음을 알 수 있었다.

이상의 결과를 통해서 1,3-dioxolan-2-yliden 골격은

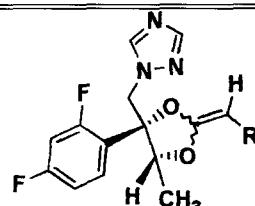
Table II – Antifungal activities of (4R, 5R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-(1-methylidene)1,3-dioxolan-4-yl-(1H-1,2,4-tria-zolyl)methane derivatives (I)



Strain	FCZ	ICZ	Me	Et	n-Bu	OMe	OEt	OiPr	F	Cl
<i>C. albicans</i> IFO 1385	12.5	1.56	0.20	0.78	3.13	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78
<i>C. pseudotropicalis</i> K. 11658	12.5	0.39	1.56	0.78	3.13	1.56	1.56	3.13	6.25	1.56
<i>C. krusei</i> K. 11655	25	0.39	3.13	1.56	6.25	3.13	3.13	6.25	12.5	3.13
<i>C. parapsilosis</i> A. 7330	12.5	0.78	3.13	1.56	3.13	6.25	3.13	1.56	12.5	3.13
<i>T. glabrata</i> B. 16205	100	50	25	>100	100	25	>100	>100	50	12.5
<i>C. neoformans</i> B. 42419	25	0.39	0.20	0.39	1.56	0.39	0.78	0.78	0.78	0.20
<i>C. neoformans</i> IFM 40092	6.25	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>C. neoformans</i> A. 34144	12.5	0.39	≤ 0.10	0.20	0.78	0.20	0.39	0.78	0.20	≤ 0.10
<i>A. fumigatus</i> B. 19119	>100	0.20	12.5	12.5	50	25	25	12.5	>100	12.5
<i>T. mentagrophytes</i> A. 9129	100	≤ 0.10	25	25	100	25	25	25	50	12.5
<i>T. mentagrophytes</i> B. 32663	12.5	≤ 0.10	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25	3.13	25	3.13

**Table III** – Antifungal activities of (4R, 5R)-4-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-(1-methylidene)1,3-dioxolan-4-yl(1H1,2,4-triazol-1-yl)methane derivatives (II)

Strain	FCZ	ICZ								
<i>C. albicans</i> IFO 1385	12.5	1.56	0.39	0.78	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>C. pseudotropicalis</i> K. 11658	12.5	0.39	3.13	3.13	1.56	6.25	6.25	1.56	1.56	1.56
<i>C. krusei</i> K. 11655	25	0.39	6.25	6.25	3.13	12.5	12.5	3.13	3.13	3.13
<i>C. parapsilosis</i> A. 7330	12.5	0.78	6.25	6.25	3.13	12.5	6.25	1.56	1.56	3.13
<i>T. glabrata</i> B. 16205	100	50	50	100	25	>100	>100	100	100	12.5
<i>C. neoformans</i> B. 42419	25	0.39	0.39	0.78q	0.39	0.39	1.56	0.39	0.39	0.78
<i>C. neoformans</i> IFM 40092	6.25	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>C. neoformans</i> A. 3414412.5	12.5	0.39	0.20	0.39	0.20	0.20	0.78	0.20	0.20	0.20
<i>A. fumigatus</i> B. 19119	>100	0.20	100	25	25	>100	>100	12.5	>100	
<i>T. mentagrophytes</i> A. 9129	100	≤ 0.10	50	50	>100	100	25	100	25	100
<i>T. mentagrophytes</i> B. 32663	12.5	≤ 0.10	12.5	6.25	25	100	25	6.25	12.5	

**Table IV** – Antifungal activities of (4R, 5R)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-2-(1-methylidene)1,3-dioxolan-4-yl(1H1,2,4-triazol-1-yl) methane derivatives(III)

Strain	FCZ	ICZ				
<i>C. albicans</i> B. 02630	>100	>100	25	3.13	100	>100
<i>C. albicans</i> A. 10231	>100	>100	25	6.25	50	50
<i>C. albicans</i> Cl-2	>100	>100	25	3.13	100	100
<i>C. albicans</i> IFO 1385	12.5	1.56	0.39	0.20	0.39	0.78
<i>C. pseudotropicalis</i> K. 11658	12.5	0.39	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>C. krusei</i> K. 11655	25	0.39	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>C. parapsilosis</i> A. 7330	12.5	0.78	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>T. glabrata</i> B. 16205	100	50	25	25	25	12.5
<i>C. neoformans</i> B. 42419	25	0.39	1.56	6.25	6.25	6.25
<i>C. neoformans</i> IFM 40092	6.25	≤ 0.10	≤ 0.10	0.78	1.56	0.78
<i>C. neoformans</i> A. 34144	12.5	0.39	0.39	3.13	1.56	1.56
<i>A. fumigatus</i> B. 19119	>100	0.20	12.5	25	50	12.5
<i>T. mentagrophytes</i> A. 9129	100	≤ 0.10	25	25	50	25
<i>T. mentagrophytes</i> B. 32663	12.5	≤ 0.10	25	25	25	25

methylidene의 치환된 phenyl기에 의해서 항진균 활성에 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 토대로 4-위치의 phenyl기의 치환기를 2,4-dichloro 대신에 FCZ등을 통해서 많이 알려진 2,4-

difuoro기로 바꾸고 상기 실험에서 항진균 활성이 높았던 chloro, methylenedioxy, ethoxy 및 ethyl기로 바꾸어 가며 항진균 활성을 검토하였다. 그 결과 Table IV에 나타낸 것과 같이 FCZ나 ICZ등의 항진균

제들이 전혀 항균력을 나타내지 못하였던 *C. albicans* B. 02630, *C. albicans* A. 10231, *C. albicans* CI-2, *C. albicans* IF. 1385C. *C. albicans* IFO 1385 등과 같은 *Candida albicans*류들에 대하여 매우 강한 항진균 활성을 나타내었다. 특히 methylenedioxy기가 치환된 경우에는 다른 균주들뿐만 아니라 *Candida albicans*류들에 대해서도 가장 높은 활성을 나타내었다. 결과적으로 이 골격의 화합물들은 1,3-dioxolan-2-yliden의 4-위치와 2-yliden의 치환된 페닐기들이 항진균 활성에 영향을 주는 것으로 나타났으며 특히 4-위치에 불소기가, 2-yliden에 methylendioxyphenyl기가 치환되었을 경우는 가장 강한 항진균 활성을 나타낸다는 것을 알 수 있었다.

### 결 론

본 연구에서 합성한 화합물들은 본 연구자들이 이미 합성법을 개발한 불소기가 치환된 올레핀과 문헌을 통해서 쉽게 합성할 수 있는 (2R, 3R)-2-(2,4-dihalophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butane-2,3-diol을 NaH가 혼합된 acetonitrile 용매속에서 반응시켜 60~80%의 수율로 유도체들을 얻을 수 있었다.

이 화합물들에 대한 항진균 활성 실험 결과 대부분의 합성된 화합물들에 대하여 항진균 활성이 대조 약제들인 fluconazol보다는 높았으며 itraconazol과는 대등하거나 약간 떨어지는 경향을 보였다. 특히 화합물(4R, 5R)-4-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-2-[1-(3,4-methylenedioxyphenyl)methylidene]-1,3-dioxolan-4-yl(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methane의 경우는 fluconazol과 itraconazol 등이 전혀 항진균 활성을 나타내지 못하는 *Candida albicans*류들에 대하여 강력한 항진균 활성을 나타내어. 앞으로 이 화합물은 *in vivo* 실험을 통해서 효능을 입증할 예정이다.

### 감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 연구비로 수행되었으며 또한 본 연구에서 항진균활성

은 유한양행중앙연구소에 의뢰하여 수행되었기에 두 기관에 감사를 드립니다.

### 문 헌

- Brent, K. J.: Pathway to success in fungicide research and technology, In *Modern Fungicide and Antifungal Compounds*, H. Lyr, P. E. Russell and H. D. Sisler eds., Intercept (1996).
- Goldman, R. C. and Klein, L. L.: Problem and Progress in Opportunistic Infections, *Ann. Rep. in Med. Chem.*, **29**, 155 (1974).
- Marriott, M. S. and Richardson, K.: The discovery and mode of action of fluconazol, in *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*, R. A. Fromling, Ed., J. R. Prous Science Publishers, Barcelona, 207 (1987).
- Jeong, I. H., Min, Y. K., Kim, Y. S., Kim, K. J., and Cho, K. Y.: A New Method for the Preparation of  $\alpha$ -Fluorinated and  $\alpha$ -Perfluoroalkylated Ketones, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **15**, 1 (1994).
- Jeong, I. H., Min, Y. K., Kim, Y. S., Kim, K. J., and Cho, K. Y.: A Novel Procedure for the Synthesis of New  $\alpha$ ,  $\beta$ -Sisubstituted  $\beta$ -Trifluoro methylvinylsulfides, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **14**, 309 (1993).
- Jeong, I. H., Min, Y. K., Kim, Y. S., Kim, B. T., and Cho, K. Y.: Efficient Synthesis of Novel  $\alpha$ -Aryl (alkyl)- $\beta$ ,  $\beta$ -difluorovinyl and  $\alpha$ -Aryl (alkyl)- $\beta$ -fluoro- $\beta$ -perfluoroalkylvinyl Sulfides, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7783 (1994).
- Turmo, Enric, Carceller, Etena. Almansa, Carmen; Novel orally active antifungal agents; Eur. pat 0612734 (1994).
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference methods for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts*. Proposed standard M27-P. National Committee for clinical laboratory stanadards, Villanova, Pa (1992).