

1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole 유도체의 합성 및 항진균작용

서정진 · 김재규 · 강희일
유한양행 중앙연구소
(Received July 15, 1991)

Synthesis and Antifungal Activities of 1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole Derivatives

Jung-Jin Suh, Jae-Kyu Kim and Heui-Il Kang
Yuhan Research Center, Kunpo-shi 433-810, Korea

Abstract—The synthesis of 1-[(2-phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole derivatives is described starting with 2-bromoacetophenones and catechols. 1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole (9-12) showed potent broad-spectrum activity, not only against *Candida* species but also *Cr. neoformans*, *S. cerevisiae* and *T. mentagrophytes*.

Keywords □ Azole antifungal agents, antifungal activity, 1-[(2-phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole.

지난 수십년간 진균감염 기회는 현저하게 증가하였으며 이에 따라 항진균 범위가 넓고 부작용이 적은 새로운 항진균제의 개발을 위한 노력이 경주되어 오고 있다.¹⁾ Yeast나 다른 fungal cells에서 ergosterol이 중요한 permeability regulating sterol인데 imidazole이나 triazole 항진균제는 ergosterol biosynthesis를 저해함으로써 항진균 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.

Godefroi 등²⁾에 의하여 miconazole(1)이 개발된 이래 유사한 구조의 많은 화합물이 개발되어 사용되고 있다. 한편 동시에 발표되었던 1-(phenylacetyl) imidazoles의 cyclic ketals(2)는 dermatophytes에 대하여 *in vitro* 효과만을 나타내었다.

Heeres 등³⁻⁵⁾은 1과 2구조가 조합된 1-[[2-aryl-4-(arylalkyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-imidazoles (3)과 ketoconazole(4)을 합성하여 항진균 작용을 검토한 결과 *in vivo*에서도 좋은 효과를 나타내었다. 그 이후로 특히 ketoconazole에 관련된 유도체들이

계속 개발되어 시판되고 있으며, 이들은 fungal enzyme에 대한 specificity가 높고 half-life가 길고 항진균 작용도 우수한 것으로 알려지고 있다.

저자들은 이러한 화합물들이 dioxolane 구조를 공통적으로 갖고 있다는 점에 착안하여 dioxolane환이 benzene환과 fused된 benzodioxolane 화합물의 합성을 시도하였으며, 이 화합물을 기본으로 하여 여러 가지 치환체를 합성하고 이들의 항진균 작용을 검토하였다.

합성 중간체인 halomethyl-2-phenyl-1,3-benzodioxolane(7)의 합성은 출발물질인 2-haloacetophenone (5)과 catechol(6)을 benzene 용액 중에서 산촉매로 *p*-TsOH를 사용하여 가열 환류하면서 Dean-Stark trap을 이용하여 반응 중 생성된 물을 제거하였다. 중간체 13종을 합성하였으며 수율은 ~60% 정도였다 (Table I). 반응시간은 출발물질의 종류에 따라서 2~4일 정도 소요되었는데 장시간 반응시켜도 출발물질 5가 남아 있었고 중간체 7의 양은 증가하지 않고 계속

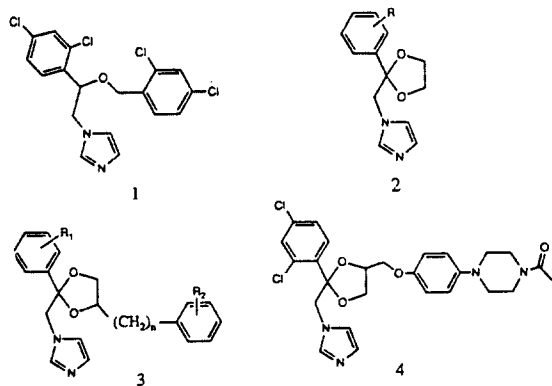
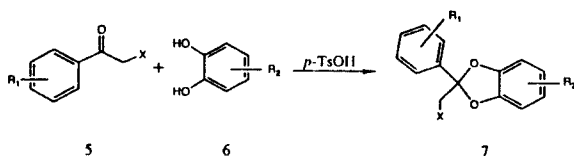


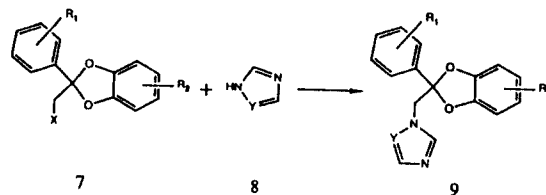
Fig. 1



Scheme 1

가열 반응시킬 때 분해되는 것으로 관찰되었다.

중간체 7과 imidazole 또는 triazole(8)을 DMF 용매 중에서 반응시켜 원하는 최종 화합물 9를 67% 수율로 20종을 합성할 수 있었다(Table II). 이 반응은



Scheme 2

중간체 7의 구조 중 halogen과 azole의 종류에 따라 반응성에 큰 차이가 있었다. X가 Br일 경우에는 30~40% 정도의 수율을 얻을 수 있었으나 Cl의 경우에는 10% 미만이었다. 그리고 azole의 경우에는 imidazole의 경우가 1,2,4-triazole의 경우보다 반응성이 좋은 것으로 나타났다. 또한 azole을 EtONa와 먼저 반응시켜 Na salt로 만들어 반응을 쉽게 시킬 수 있었다. 화합물 9는 결정을 얻기 어려운 경우 HNO₃를 이용하여 유기용매에서 salt로 만들 수 있었다.

이상에서 합성된 20종의 화합물의 항진균력을 ketoconazole을 비교물질로 하여 시험한 결과 전반적으로 *Candida*속에는 약했으나 *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*나 *Trichophyton mentagrophytes*에는 비교적 강한 항진균력을 나타내었다. 각 위치별 치환체에 따른 항진균력은 imidazole이 1,2,4-triazole이 치환되었을 경우보다 강했으며 benzodio-

Table I—Synthesis of 2-Halomethyl-2-phenyl-1,3-benzodioxolane derivatives.

Compound	R ₁	R ₂	X	Yield(%)	m.p.(°C)	¹ H-NMR (CDCl ₃), ppm
7-1	H	H	Br	57	liq.	3.87(s, 2H), 6.85(s, 4H), 7.2~7.8(m, 5H)
7-2	4-chloro	H	Br	47	94~96	3.85(s, 2H), 6.87(s, 4H), 7.2~7.7(m, 4H)
7-3	2,4-dichloro	H	Cl	30	liq.	4.26(s, 2H), 6.89(s, 4H), 7.2~7.9(m, 3H)
7-4	4-methyl	H	Br	43.7	liq.	2.35(s, 3H), 3.92(s, 2H), 6.85~6.99(m, 4H), 7.15~7.5(q, 4H)
7-5	4-methoxy	H	Br	20	liq.	3.8(s, 3H), 3.9(s, 2H), 6.8~6.9(m, 4H), 6.96~7.5(q, 4H)
7-6	4-cyclohexyl	H	Br	29.3	112~113	1.2~1.5(m, 4H), 1.7~2.0(m, 4H), 2.45~2.55(m, 1H), 3.92(s, 2H), 6.85~6.95(m, 4H), 7.2~7.6(q, 4H)
7-7	4-phenyl	H	Br	38.5	64~66	3.95(s, 2H), 6.8~7.0(m, 4H), 7.3~7.8(m, 9H)
7-8	4-phenylthio	H	Br	29.3	liq.	3.82(s, 2H), 6.87(s, 4H), 7.2~7.6(m, 9H)
7-9	H	5-chloro	Br	11	liq.	3.85(s, 2H), 6.7~6.9(m, 3H), 7.2~7.7(m, 5H)
7-10	4-chloro	5-chloro	Br	57	liq.	4.1(s, 2H), 6.8~7.0(s, 3H), 7.3~7.8(q, 4H)
7-11	4-phenyl	5-chloro	Br	38.5	64~66	3.9(s, 2H), 6.6~6.8(m, 3H), 7.3~7.7(m, 9H)
7-12	2,4-dichloro	5-chloro	Cl	20	liq.	4.22(s, 2H), 6.7~6.9(m, 3H), 7.1~7.9(m, 3H)
7-13	4-methyl	4-methyl	Br	58	liq.	2.25(s, 3H), 2.35(s, 3H), 3.86(s, 2H), 6.6~6.8(m, 3H), 7.2~7.6(q, 4H)

Table II—Synthesis of 1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole derivatives.

Compound	R ₁	R ₂	Y	Yield(%)	m.p.(°C)	¹ H-NMR, ppm
9- ₁	H	H	CH	44	134~136 (CDCl ₃);	4.46(s, 2H), 6.77(s, 4H), 6.89(s, 2H), 7.43(s, 6H)
9- ₂	H	H	N	34	116~119 (CDCl ₃);	4.81(s, 2H), 6.81(s, 4H), 7.47(m, 5H), 7.82(s, 1H), 8.14(s, 1H)
9- ₃	4-chloro	H	CH	30(HNO ₃)	148~150 (CDCl ₃ +DMSO-d ₆);	5.13(s, 2H), 6.81(s, 4H), 7.35~7.39(m, 7H)
9- ₄	4-chloro	H	N	45	125~126 (CDCl ₃);	4.81(s, 2H), 6.85(s, 4H), 7.45(d, 4H), 7.86(s, 1H), 8.18(s, 1H)
9- ₅	2,4-dichloro	H	CH	12(HNO ₃)	165~167 (DMSO-d ₆);	7.22~7.64(m, 9H), 7.83(s, 2H), 8.14(s, 1H)
9- ₆	2,4-dichloro	H	N	8.3	231~233 (CDCl ₃ +CF ₃ COOD);	6.93(s, 2H), 8.26~8.52(d, 7H), 8.78(s, 1H), 10.17(s, 1H)
9- ₇	4-methyl	H	CH	21(HNO ₃)	183~185 (DMSO-d ₆);	2.34(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.75(q, 4H), 7.3 & 7.52(d,d 4H), 7.69(s, 1H), 9.14(s, 1H)
9- ₈	4-methoxy	H	CH	36(HNO ₃)	154~156 (DMSO-d ₆);	3.74(s, 3H), 5.16(s, 2H), 6.76~6.92(m, 4H), 7.08 & 7.65(d,d 5H), 7.68(s, 1H), 9.15(s, 1H)
9- ₉	4-methoxy	H	N	67	87~89 (CDCl ₃);	3.82(s, 3H), 4.80(s, 2H), 6.78(d, 4H), 6.94 & 7.45(d,d, 4H), 7.83(s, 1H), 8.10(s, 1H)
9- ₁₀	4-cyclohexyl	H	CH	25	145~147 (CDCl ₃);	1.30~1.45 & 1.75~1.90(m, 10H), 2.50(bd, 1H), 4.45(s, 2H), 6.75(s, 4H), 6.90(d, 2H), 7.20~7.35(d,d, 4H), 7.40(s, 1H)
9- ₁₁	4-cyclohexyl	H	N	54.3	119~122 (CDCl ₃);	1.25~1.40 & 1.70~1.85(m, 10H), 2.50(bd, 1H), 4.75(s, 2H), 6.25(d, 2H), 6.45(d, 2H), 6.75(q, 4H), 6.80(s, 1H), 8.10(s, 1H)
9- ₁₂	4-phenyl	H	CH	6.3	125~127 (CDCl ₃);	4.47(s, 2H), 6.73(s, 4H), 6.84(s, 2H), 7.40~7.52(d, 10H)
9- ₁₃	4-phenylthio	H	CH	11(HNO ₃)	112~118 (DMSO-d ₆);	5.18(s, 2H), 6.81~6.90(d, 4H), 7.34(s, 1H), 7.40(s, 5H), 7.58(s, 4H), 7.64(s, 1H), 7.71(s, 1H), 9.17(s, 1H)
9- ₁₄	H	5-chloro	CH	9(HNO ₃)	165~169 (DMSO-d ₆);	5.2(s, 2H), 6.8~7.2(m, 3H), 7.4~7.9(m, 5H), 9.2(s, 1H)
9- ₁₅	4-chloro	5-chloro	C	17.6(HNO ₃)	167~170 (DMSO-d ₆ +CDCl ₃);	5.17(s, 2H), 6.79(d, 3H), 7.14~7.67(m, 7H)
9- ₁₆	4-chloro	5-chloro	N	35.6	95~98 (DMSO-d ₆ +CDCl ₃);	4.93(s, 2H), 6.77(d, 3H), 7.51(d, 4H), 7.79(s, 1H), 8.30(s, 1H)
9- ₁₇	4-phenyl	5-chloro	CH	21(HNO ₃)	146~149 (DMSO-d ₆);	5.3(s, 2H), 6.8~7.2(m, 3H), 7.4~7.8(m, 12H), 9.2(s, 1H)
9- ₁₈	4-phenyl	5-chloro	N	27.6(HNO ₃)	173~176 (DMSO-d ₆);	5.25(s, 2H), 6.65~7.02(m, 3H), 7.35~7.45(q, 4H), 7.55~7.80(m, 6H), 8.05(s, 1H), 8.65(s, 1H)
9- ₁₉	2,4-dichloro	5-chloro	CH	1.5(HNO ₃)	185~189 (DMSO-d ₆);	7.1~7.7(m, 10H), 8.2(s, 1H)
9- ₂₀	4-methyl	5-methyl	CH	29	98~100 (CDCl ₃);	2.22(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.25(s, 2H), 6.51~6.68(m, 3H), 6.90(s, 2H), 7.20 & 7.38(m, 5H)

Table III—*In vitro* antifungal activities of 1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole derivatives.

Compound	(MIC, ug/ml)				
	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	<i>Cr. neoformans</i> ATCC 34144	<i>S. cerevisiae</i> ATCC 9763	<i>T. mentagrophytes</i> YH-JKH
9-1	50	25	25	50	3.13
9-2	200	>200	200	200	25
9-3	25	50	3.13	25	1.56
9-4	50	200	25	100	6.25
9-5	>100	>100	3.13	100	1.56
9-6	>100	>100	>100	>100	>100
9-7	25	100	50	50	12.5
9-8	50	>100	100	100	25
9-9	>100	>100	>100	>100	100
9-10	>100	>100	6.35	3.13	3.13
9-11	>100	>100	0.78	>100	>100
9-12	6.25	12.5	0.78	6.25	0.78
9-13	>100	>100	100	12.5	1.56
9-14	25	50	3.13	50	12.5
9-15	25	50	0.78	25	6.25
9-16	100	>100	25	25	6.25
9-17	25	50	0.39	12.5	3.13
9-18	>100	>100	12.5	>100	0.78
9-19	>100	>100	25	100	12.5
9-20	25	50	12.5	25	6.25
KCZ*	50	25	0.39	100	0.78

*Ketoconazole

xolane 2위치의 phenyl은 4위치에 Cl(화합물 9-3 및 9-15)과 phenyl(화합물 9-12 및 9-17)이 치환된 경우가 더 좋았다. Catechol 부분의 치환체는 치환되지 않은 화합물에 비하여 더 좋은 결과를 나타내지는 못하였다 (Table III).

실험방법

M.P.는 Thomas-Hoover capillary melting point apparatus로 측정하였다. Proton NMR spectra는 Varian VXR-5200(200 MHz)로 측정하였으며, 내부표준 물질로는 trimethylsilane을 사용하였다. TLC는 0.25 mm precoated plate(Silicagel 60F₂₅₄)을 사용하였다.

2-Bromomethyl-2-phenyl-1,3-benzodioxolane(7-1)⁸⁾
-2-Bromoacetophenone(9.95g, 0.05 mol), catechol (6.6g, 0.06 mol)과 1g의 *p*-TsOH을 300 ml의 benzene에 가한 후 가열환류시키며 Dean-Stark trap을 사용하여 물을 제거하였다. 48시간 후 benzene을 감압 증류하여 제거한 후 잔류물을 500 ml ether에 녹인

후 포화 NaHCO₃ 수용액, 물, 소금물로 세척한 후 MgSO₄로 건조하여 농축하였다. 잔류물을 n-hexane을 용매로 하여 silicagel column으로 분리하여 무색 액체를 얻었다(수율: 8.3g, 57%).

유사한 방법으로 2-bromomethyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-2), 2-chloromethyl-2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-3), 2-bromomethyl-2-(4-methylphenyl)-1,3-benzodioxolane(7-4), 2-bromomethyl-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-benzodioxolane(7-5), 2-bromomethyl-2-(4-cyclohexylphenyl)-1,3-benzodioxolane(7-6), 2-bromomethyl-2-(4-phenylphenyl)-1,3-benzodioxolane(7-7), 2-bromomethyl-2-(4-phenylthiophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-8), 2-bromomethyl-5-chloro-2-phenyl-1,3-benzodioxolane(7-9), 2-bromomethyl-5-chloro-2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-10), 2-bromomethyl-5-chloro-2-(4-phenylphenyl)-1,3-benzodioxolane(7-11), 2-chloromethyl-5-chloro-2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-12), 2-bromomethyl-5-methyl-2-(4-me-

thylphenyl)-1,3-benzodioxolane(7-13)을 합성하였다.

4-Chlorocatechol⁹⁾ - 100 ml ether에 catechol(66g, 600 mmol)을 녹이고 0°C에서 50 ml ether에 녹인 SO₂Cl₂(80.64g, 600 ml)를 서서히 가하였다. 실온에서 2시간 교반하고 가열하여 4시간 환류시킨 후 용매를 농축하고, 진공 증류한 후 benzene에서 재결정하였다.

수율 : 64g(74%)

mp : 88~89°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 6.77(m, 2H), 6.88~6.91(m, 1H)

1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole(9-1)¹⁰⁾ - 2-Bromomethyl-2-phenyl-1,3-benzodioxolane(7-1, 2g, 6.87 mmol)과 imidazole(1.87g, 27.5 mmol)을 20 ml DMF에 녹인 후 4일간 가열 환류시켰다. 반응액을 냉각한 후 200 ml 물을 가하여 100 ml CH₂Cl₂로 3회 추출하고 추출한 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 농축하였다. 잔류물을 EtOAc : HX = 3 : 2로 silicagel column으로 분리하였다.

수율 : 0.85g(44%)

mp : 134~136°C

1-[(2-Phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole(9-2) - Na(0.24g, 10.5 mmol)이 녹아있는 10 ml 무수 ethanol에 무수 ethanol 10 ml 중의 1,2,4-triazole(0.73g, 10.5 mmol)을 가한 후 감압 농축하였다. 잔류물을 20 ml DMF에 녹인 후 2-bromomethyl-2-phenyl-1,3-benzodioxolan(7-1, 2g, 6.87 mmol)을 가하여 가열 환류시키고, 2일 후 반응액을 냉각시킨 후 200 ml 물을 가하고 100 ml CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 추출한 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 농축하고 잔류물을 EtOAc : HX = 1 : 1로 silicagel column으로 분리하였다.

수율 : 0.66g(34%)

mp : 116~119°C

화합물 9-2와 유사한 방법에 의하여 1-[(2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole(9-4), 1-[(2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole(9-6), 1-[(2-(4-methoxyphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole(9-9), 1-[(2-(4-cyclohexylphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole(9-10), 1-[(2-(4-cyclohexylphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole(9-11), 1-[(2-(4-phenylphenyl)-1,3-ben-

zodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole(9-12), 1-[(5-chloro-2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole(9-16) 및 1-[(5-methyl-2-(4-methylphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole(9-20)을 합성하였다.

1-[(2-(4-Chlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole nitrate(9-3) - Na(0.15g, 6.5 mmol)이 녹아 있는 10 ml 무수 ethanol에 무수 ethanol 10 ml 중의 imidazole(0.44g, 6.5 mmol)을 가한 후 감압 농축하였다. 잔류물을 20 ml DMF에 녹이고 2-bromomethyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-2, 1.63g, 5 mmol)을 가한 후 110°C에서 4시간 반응시키고 반응액을 냉각시킨 후 200 ml 물을 가하여 100 ml CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 추출한 유기층을 MgSO₄로 건조한 후 농축하고 잔류물을 EtOAc를 용매로 silicagel column을 통하여 0.55g(35%)의 1-[(2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole을 얻었다. 이것을 ether(500 ml)에 녹인 후 적당량의 HNO₃를 가하여 실온에서 1시간 교반하고 생성된 백색 고체를 여과하여 감압 건조하였다.

수율 : 0.57g(30%)

화합물 9-3과 유사한 방법에 의하여 1-[(2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-5), 1-[(2-(4-methylphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-7), 1-[(2-(4-methoxyphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-8), 1-[(2-(4-phenylthiophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-13), 1-[(5-chloro-2-phenyl-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-14), 1-[(5-chloro-2-(4-chlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-15), 1-[(5-chloro-2-(4-phenylphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-17) 및 1-[(5-chloro-2-(4-phenylphenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazole. nitrate(9-18)을 합성하였다.

1-[(5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-benzodioxol-2-yl)methyl]-1H-imidazole. nitrate(9-19) - (n-Bu)₄ NHSO₄(3.77g, 11.1 mmol), NaOH(0.67g, 17 mmol), imidazole(0.91g, 13.3 mmol)과 2-chloromethyl-5-chloro-2-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-benzodioxolane(7-12, 4g, 1.1 mmol)을 5 ml의 물과 30 ml의 ben-

zene에 가한 후 가열 환류시키고 24시간 후 냉각시키고 100 ml의 EtOAc로 희석하여 물과 소금물로 세척한 후 Na_2SO_4 로 건조, 여과하였다. 이 용액에 적당량의 HNO_3 를 가하여 생성된 고체를 여과하여 건조하였다.

수율 : 0.07g(1.5%)

항진균력 시험법 - 항진균제 시료(10 mg)를 ethanol이나 DMSO와 같은 적당한 용매 1 ml에 녹인 뒤 멸균증류수를 가해 5 ml가 되도록 하고 상온에서 약 30분간 방치시켜 자가멸균한 뒤 효모 맥아 육즙(Yeast malt extract broth)으로 연속 2배수 희석하여 시험용액을 만든다. 항진균 활성 검정균 중 효모성 진균은 효모 맥아 한천 사면배지에서 2일간 배양된 균체를 멸균된 면봉으로 긁어 멸균 생리식염수에 현탁시키며, mycelium을 형성하는 사상진균류는 포자현탁액을 직경 2~3 mm의 유리구슬이 들어있는 플라스크에서 격렬하게 섞어주어 균일한 크기의 포자액이 되도록 하여 균액으로 하였다. 이들 균액은 헤모사이토미터와 효모 맥아 육즙배지를 이용하여 균체수가 2×10^4 CFU/ml이 되도록 희석하여 시험균액으로 사용하였다. 희석된 시험용액 100 μ 씩을 적당한 농도의 항진균제가 들어있는 96 well 평판의 각 well에 분주한 뒤 30°C에서 48시간 동안 배양하고, 육안으로 관찰하여 검정균의 생장이 완전히 억제된 최소농도를 MIC로 하였다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술처에서 시행한 특정연구 과제의 연구비 지원으로 수행하였으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Koltin, Y.: *Targets for Antifungal Drug Discovery*. Annual Reports in Medicinal Chemistry.(Edited by James A. Bristol), Academic press, Inc., Vol.25; p. 141(1990).
- 2) Godefroi, E.F., Heeres, J., Van Cutsem, J. and Janssen, P.A.J.: The Preparation and Antimycotic properties of Derivatives of 1-phenethylimidazole. *J. Med. Chem.* **12**, 784(1969).
- 3) Heeres, J. and Van Cutsem, J.: Antimycotic Imidazoles. 5. Synthesis and Antimycotic properties of 1-[[2-Aryl-4-(aryllalkyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-imidazoles. *J. Med. Chem.* **24**, 1360(1981).
- 4) Heeres, J., Backx, L.J.J., Mostmans, J.H. and Van Cutsem, J.: Antimycotic Imidazoles. Part 4. Synthesis and Antifungal Activity of Ketoconazole, A New Potent Orally Active Broad-spectrum Antifungal Agent. *J. Med. Chem.* **22**, 1003(1979).
- 5) Heeres, J.: Ketoconazole and the Treatment of Fungal Diseases. Medicinal Chemistry (Edited by S.M. Roberts and B.J. Price), Academic press, p. 249(1985).
- 6) Heeres, J., Hendrickx, R. and Van Cutsem, J.: Antimycotic Azole. 6. Synthesis and Antifungal Properties of Terconazole, a Novel Triazole Ketal. *J. Med. Chem.* **26**, 611(1983).
- 7) Heeres, J., Backx, L.J.J. and Van Cutsem, J.: Antimycotic Azoles. 7. Synthesis and Antifungal Properties of a Series of Novel Triazol-3-ones. *J. Med. Chem.* **27**, 894(1984).
- 8) Meskens, Frans A.J.: Methods for the Preparation of Acetals from Alcohols or Oxiranes and Carbonyl Compounds. *Synthesis* 501(1981).
- 9) Willstätter, R. and Müller, H.E.: Über Chloride des Brenzcatechins und des o-Chinons. *Chem. Ber.* 2182(1911).
- 10) Heeres, J., Backx, L.J.J. and Mostmans, J.H.: 1-(1,3-Dioxolan-2-yl-methyl)-H-1,2,4-triazoles and Compounds. United States Patent 4,358,449(1982).