



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0009416
(43) 공개일자 2022년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61P 31/10 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7040747
(22) 출원일자(국제) 2020년05월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/032547
(87) 국제공개번호 WO 2020/232037
국제공개일자 2020년11월19일
(30) 우선권주장
62/849,019 2019년05월16일 미국(US)

(71) 출원인
싸이텍시스, 인크.
미국 07302 뉴저지주 저지시티 에버트러스트 플라
자 1 13층
(72) 발명자
앙굴로 곤잘레스, 데이비드 에이.
미국 33157 플로리다주 팔메토 베이 사우스웨스트
180번 스트리트 8201
바라트, 스티븐 앤드류
미국 07945 뉴저지주 멘드햄 인디아 브룩 드라이
브 4
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **칸디다 아우리스 탈집락화를 위한 항진균제**

(57) 요약

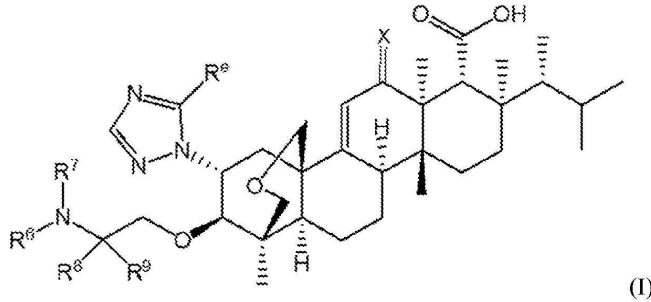
엔푸마퐁진 유도체 트리테르페노이드 항진균 화합물은 진균에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 진균을 탈집락화하는 데 사용된다. 엔푸마퐁진 유도체 트리테르페노이드 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물)는 (1,3)- β -D-글루칸 합성의 억제제이며 피부 및 점막과 같은 신체 부위로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화할 수 있다. 이러한 탈집락화로부터 이익을 얻을 대상체는 이전에 칸디다 아우리스 감염을 앓았고 재발을 선호하고/하거나 상기 진균을 감수성일 수 있는 다른 개체에게 전염시킬 수 있는 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 개체를 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법:



상기 식에서,

X는 O 또는 H, H이고;

R^e는 C(O)NR^fR^g 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 6원 고리 헤테로아릴 기이고, 여기서 헤테로아릴 기는 임의적으로 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로 일치환되거나, 고리 질소 상에서 산소로 일치환되고;

R^f, R^g, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

R⁸은 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬 또는 C₄-C₅ 시클로알킬-알킬이고;

R⁹는 메틸 또는 에틸이고;

R⁸ 및 R⁹는 임의적으로 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 6원 포화 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 해부학적 영역이 피부인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 해부학적 영역이 점막 조직인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 점막 조직이 호흡기, 위장관, 또는 요로 점막 조직인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 경구로 투여되는 것인 방법.

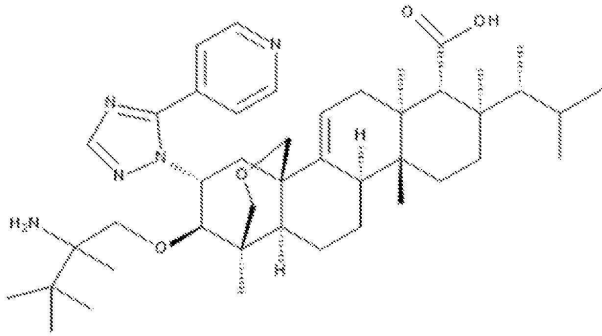
청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 정맥내로 투여되는 것인 방

법.

청구항 8

칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체에게 (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1*R*)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-도데카히드로-1,6*a*,8,10*a*-테트라메틸-4*H*-1,4*a*-프로파노-2*H*-페난트로[1,2-*c*]피란-7-카르복실산인 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법:



(II)

청구항 9

제8항에 있어서, 해부학적 영역이 피부인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 해부학적 영역이 점막 조직인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 점막 조직이 호흡기, 위장관, 또는 요로 점막 조직인 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 방법.

청구항 13

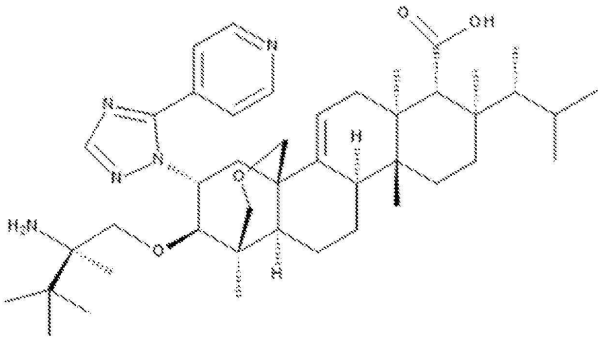
제8항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제8항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체에게 (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[2(2*R*)-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1*R*)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-도데카히드로-1,6*a*,8,10*a*-테트라메틸-4*H*-1,4*a*-프로파노-2*H*-페난트로[1,2-*c*]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법:



(IIa)

청구항 16

제15항에 있어서, 해부학적 영역이 피부인 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 해부학적 영역이 점막 조직인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 점막 조직이 호흡기, 위장관, 또는 요로 점막 조직인 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 대상체가 인간 대상체인 방법.

청구항 20

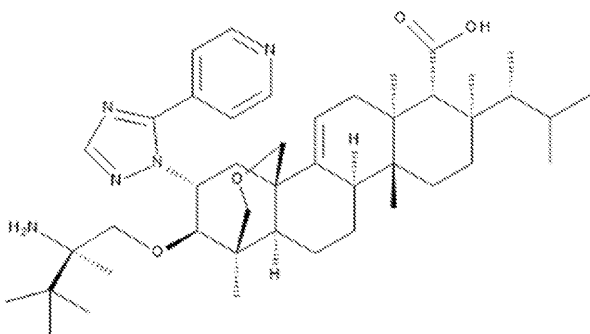
제15항에 있어서, 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제15항에 있어서, 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체에게 (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[*(2R)*-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[[*(1R)*-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-도데카히드로-1,6*a*,8,10*a*-테트라메틸-4*H*-1,4*a*-프로파노-2*H*-페난트로[1,2-*c*]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법:



(IIa)

청구항 23

제22항에 있어서, 해부학적 영역이 피부인 방법.

청구항 24

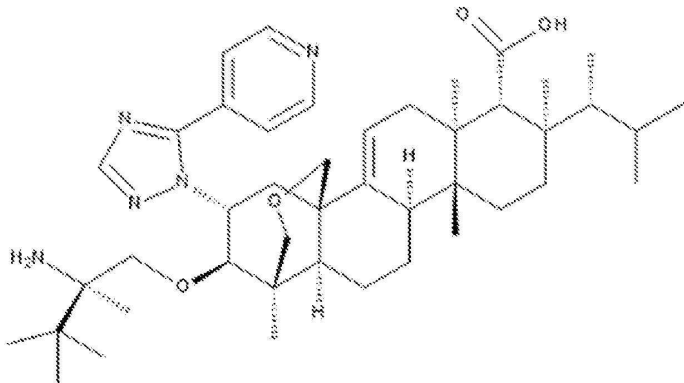
제22항에 있어서, 해부학적 영역이 점막 조직인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 점막 조직이 호흡기, 위장관, 또는 요로 점막 조직인 방법.

청구항 26

칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체에게 (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[*(2R)*-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[[*(1R)*-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-도데카히드로-1,6*a*,8,10*a*-테트라메틸-4*H*-1,4*a*-프로파노-2*H*-페난트로[1,2-*c*]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법:



(IIa)

청구항 27

제26항에 있어서, 해부학적 영역이 피부인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 해부학적 영역이 점막 조직인 방법.

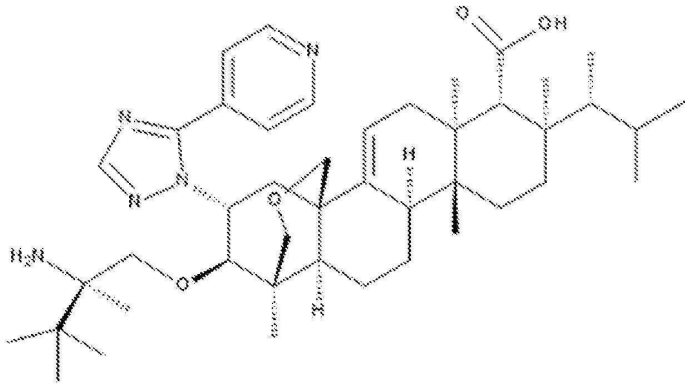
청구항 29

제27항에 있어서, 점막 조직이 호흡기, 위장관, 또는 요로 점막 조직인 방법.

청구항 30

칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체에게 (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[*(2R)*-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[[*(1R)*-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-도데카히드로-1,6*a*,8,10*a*-테트라메틸-4*H*-1,4*a*-프로파노-2*H*-페난트로[1,2-*c*]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법이며,

여기서 해부학적 영역이 피부 또는 점막 조직인 방법:



(IIa)

청구항 31

제30항에 있어서, 화학식 (IIa)의 화합물의 시트레이트 염이 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 화학식 (IIa)의 화합물의 제약상 허용되는 염이 정제로 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 감수성 진균에 의해 집락화된 대상체를 탈집락화하기 위한 엔푸마퐁진(enfumafungin) 유도체 트리테르페노이드 항진균 화합물의 용도에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 이러한 전략이 유익할 수 있는 대상체에서 칸디다 아우리스(*Candida auris*)로부터 신체 부위를 탈집락화하기 위한, (1,3)-β-D-글루칸 합성의 억제제인 엔푸마퐁진 유도체 트리테르페노이드 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물)의 용도에 관한 것이다. 칸디다 아우리스는, 예를 들어, 이전에 그로 인한 감염을 앓은 사람들의 피부에 남아 있을 수 있는 진균이다. 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 엔푸마퐁진 유도체 트리테르페노이드 항진균 화합물의 용도는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 이전에 칸디다 아우리스 감염을 앓았고 재발을 선호하고/하거나 상기 진균을 감수성일 수 있는 다른 개체에게 전염시킬 수 있는 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 환자에서 피부 또는 점막의 탈집락화. 비록 그것이 무생물 물체 (예를 들어, 바닥, 가구, 기기) 자체의 탈집락화와 관련이 없긴 하지만, 본 발명은 달리 접촉에 의해 칸디다 아우리스를 퍼뜨릴 대상체를 탈집락화함으로써 이러한 물체의 집락화를 감소시킬 수 있으며, 이러한 감소는 특히 병원, 호스피스, 및 요양원과 같은 환경에서 이점을 갖는다.

배경 기술

[0002] 진균 감염은 주요 의료 문제이며, 가장 일반적으로는 침습성 또는 전신 진균성 질환 (예를 들어, 칸디다혈증, 침습성 아스페르길루스증), 국소화된 진균 감염 (예를 들어, 흉막 농흉, 및 복부, 뇌, 폐에 국소화된 농양 등), 및 점막피부 감염 (예를 들어, 구강, 식도, 및 외음질 칸디다증)으로 나타난다. 감염의 유형 및 범위는 진균 병원체의 발병 인자, 숙주의 방어, 및 병발된 해부학적 영역에 의존한다.

[0003] 중증 전신 또는 침습성 진균 감염은 면역손상된 환자, 예컨대 악성종양을 치료하기 위해 화학요법을 받고 있거나, 만성 염증성 병태를 치료하기 위해 면역조정제를 받고 있거나, 후천적 또는 유전적 장애로 인한 면역 결핍증을 앓고 있는 환자에서 더 일반적이다. 현재 이용 가능한 항진균제 요법에도 불구하고, 전신 진균 감염은 병원체 및 환자의 기저 병태에 따라 최대 50% 이상의 사망률과 연관이 있다.

[0004] 국소화된 및 전신 진균 감염은 종종 보통 진균이 집락화하는 국소 영역으로부터 보통 멸균 상태인 영역으로 진균의 전파 (예를 들어, 장 천공 또는 수술 후의 복강내 농양)를 통해, 또는 특정한 기관 (예를 들어, 폐, 간, 비장)에 도달하여 진균혈증 또는 심재성 감염을 발생시키는 혈액 또는 림프계로 진입하는 진균으로부터 비롯될 수 있다. 본 출원의 목적을 위한 진균 집락화는 진균의 존재에 의해 유발된 임상적으로 식별 가능한 숙주 염증 반응이 없는 해부학적 영역에 진균의 존재를 의미한다 (즉, 진균이 감염 또는 감염의 증상을 유발하지 않는다). 감수성 개체에서의 진균 집락화는 집락자 병원체에 의한 감염의 확립을 촉진할 수 있고 다른 개체에게 병원체의 퍼짐을 촉진할 수 있다. 이것은 쉽게 치료되지 않고, 항진균제에 대한 내성이 발달하고/하거나, 높은 사망률을

야기하는 진균을 다룰 때 특히 문제가 될 수 있다.

- [0005] 칸디다 아우리스는 전 세계적으로 도전과제로 떠오른 다제-내성 건강 관리-연관 진균 병원체이다. 최근 보고서는 유기체 오염, 높은 항진균 약물 내성률, 및 상당한 환자 사망률로 인해 진행 중인 도전과제를 강조한다. 피부 집락화 및 환경적 지속성을 촉진하는 발병 인자에 의해 촉진될 수 있는, 의료 시설내 및 의료 시설 간 전염에 대한 칸디다 아우리스의 편애는 칸디다 종 중에서 고유하다.
- [0006] 칸디다 아우리스는 빈번히 환자의 피부에 장기간 집락화 및 주변 환경의 오염을 유발하여, 병원 및 장기 요양 시설에서 병원내 발병을 발생시킨다. 입상의, 감염 예방 및 제어 실무자, 및 공중 보건 공무원은 현재 이 병원체에 의해 제기되는 위협을 완화하는 방법에 직면해 있다. 일반적으로, 증상이 있는 질환을 가진 환자는 즉시 항진균제로 치료받아야 하나, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 환자의 최적 관리는 아직 잘 정의되어 있지 않다. 그러나, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 환자는 증상이 있는 감염이 발생할 위험이 증가할 수 있으며 이들이 다른 감수성 개체에게 병원체를 전염시키는 데 중요한 역할을 할 수 있다는 것이 인식된다.
- [0007] 질병 통제 센터 (CDC)는 칸디다 아우리스가 심각한 글로벌 건강 위협을 제시하는 것으로 간주한다. CDC는 다수의 이유로 칸디다 아우리스에 대해 우려하고 있다. 병원체는 종종 다제-내성이며, 이는 칸디다 감염을 치료하는 데 일반적으로 사용되는 여러 항진균 약물에 내성이 있음을 의미한다. 추가로, 표준 실험실 방법으로는 식별하기 어려우며, 특정 기술이 없는 실험실에서는 오인식될 수 있으며 - 오인식은 부적절한 관리를 야기할 수 있다. 게다가, 병원체는 의료 환경에서 발병을 유발하였으며, 의료 시설이 그의 퍼짐을 중단하기 위해 특별한 예방 조치를 취할 수 있도록 입원 환자에서 칸디다 아우리스를 신속하게 식별하는 것이 중요하다. CDC는 그의 웹페이지 <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/fact-sheets/c-auris-colonization.html>에서, 병원체가 병원 및 요양원에서 한 환자에서 또 다른 환자로 퍼질 수 있다는 점을 언급하면서, 칸디다 아우리스 집락화에 의해 제기되는 특정한 도전과제를 해결한다. 환자는 그의 신체 어딘가에 칸디다 아우리스를 가지고 있을 수 있으며 상기 진균은 이들을 병들게 하지는 않는다. 병원 및 요양원에 있는 개체가 집락화되는 경우, 칸디다 아우리스가 그들로부터 근처의 다른 사람에게, 또는 근처의 물체에 이어서 다른 사람에게 쉽게 퍼질 수 있다. 사람이 상기 진균으로 집락화되었는지 여부를 확인하기 위해 간단한 검사를 수행할 수 있지만, 그의 신체 어딘가에 칸디다 아우리스를 갖는 개체는 감염 또는 감염의 증상을 갖지 않을 수 있으며, 이들이 다른 사람들에게 위험을 끼치며 칸디다 아우리스를 퍼뜨릴 수 있다는 사실조차 인식하지 못할 수 있다. 게다가, 칸디다 아우리스로 집락화된 사람은 나중에 상기 진균 자체로부터 병에 걸릴 수 있으므로, 의료 제공자는 감염을 예방하기 위해 추가 조치를 취하는 것을 고려하여야 한다. CDC는 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 환자를 접촉 예방 조치와 함께 격리시켜, 의료 시스템에 대한 이들 사례의 관리 비용을 증가시킬 것을 권장한다.
- [0008] 2013년 5월과 2016년 8월 사이에 발생한, 미국에서 확인된 처음 7건의 칸디다 아우리스 감염 사례의 조사는, 그의 초기 감염 후 몇 주 내지 몇 개월 후에 피부 및 기타 신체 부위에 칸디다 아우리스가 집락화되어, 의료 환경을 오염시키고 지속적인 전염의 위협을 제기할 수 있는 것으로 나타났다. (Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et al., Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus - United States, May 2013 - August 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1234-1237. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6544e1>.) 에키노칸딘과 같은, 칸디다 아우리스 감염에 대해 현재 권장되는 치료 옵션은 환자가 특히 피부에 진균에 의해 집락화된 상태로 남아 있는 것을 방지하지 못하였다. 그리고 칸디다 아우리스가 종종 아졸 및 폴리엔과 같은 다른 항진균체에 내성이 있다는 점을 고려하면, 이들 다른 작용제도 탈집락화를 위한 적합한 대안을 제공하지 못한다. 아졸은, 예를 들어, 조직에서 고농축을 달성할 수 있는 그의 능력에도 불구하고, 칸디다 아우리스를 상기 진균에 의해 집락화된 해부학적 영역으로부터 탈집락화하지 않는다. 현재, CDC는 감염의 어떤 증거도 없는 경우 비침습성 부위 (예컨대 호흡기, 소변, 및 피부 집락화)로부터 확인된 칸디다 아우리스의 항진균 치료를 권장하지 않는다. (<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>.)
- [0009] 발병을 보고한 병원에서 국소 2% 수성 클로르헥시딘 물티슈를 사용한 탈집락화 전략이 시도되었다. (Ruiz-Gaitan A et al., An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonization and candidaemia in a tertiary care European hospital, *Mycoses* 61:498-505 (2018). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.12781>.) 국소 방부제의 중요한 한계는 모든 피부 및 점막 표면에 효율적으로 또는 전혀 도달할 수 없다는 것이다. 게다가, 국소 방부제를 1일 수회 적용하는 필요성은 성가실 수 있다.
- [0010] 엔푸마퐁진은 주니페루스 코뮤니스(*Juniperus communis*)의 생엽과 연관된 호르모네마 종(*Hormonema* spp.)의 발

효시 생산되는 헤미아세탈 트리테르펜 글리코시드이다 (미국 특허 번호 5,756,472; 문헌 [Pelaez et al., *Systematic and Applied Microbiology*, 23:333-343 (2000)]; [Schwartz et al., *JACS*, 122: 4882-4886 (2000); Schwartz, R.E., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 11(11): 1761-1772 (2001)]). 엔푸마푼진은 시험관내에서 항진균 활성을 갖는 수개의 트리테르펜 글리코시드 중 하나이다. 엔푸마푼진 및 다른 항진균 트리테르페노이드 글리코시드의 항진균 작용의 방식은 (1,3)- β -D-글루칸 신타제에 대한 그의 특이적 작용에 의한 진균 세포벽 글루칸 합성의 억제인 것으로 결정되었다 (Onishi et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44: 368-377 (2000); Pelaez et al., (2000)). 1,3- β -D-글루칸 신타제는 많은 병원성 진균에 존재하고 따라서 광범위한 항진균 스펙트럼을 제공하기 때문에, 여전히 항진균 약물 작용에 대한 매력적인 표적이다. 게다가, (1,3)- β -D-글루칸 신타제에 대한 어떤 포유동물 대응물도 없기 때문에, 본원에 기재된 엔푸마푼진 유도체는 메커니즘 기반 독성을 거의 갖고 있지 않거나 전혀 갖지 않는다. 본 발명에 따라 사용되는 엔푸마푼진의 트리테르페노이드 화합물 유도체는 아졸 또는 다른 글루칸 신타제 억제제 (예를 들어, 리포펩티드 작용제, 예컨대 에키노칸딘)에 대해 저항성인 그러한 분리주를 포함한, 칸디다 종인 진균 분리주에 대한 활성을 입증하였으며, 이는 엔푸마푼진 유도체의 생물학적 및 분자적 표적이 다른 글루칸 신타제 억제제의 것과 상이하다는 것을 나타내는 것이다.

[0011] 다양한 엔푸마푼진 유도체가, 예를 들어, 국제 특허 공개 번호 WO 2007/126900 및 WO 2007/127012에서 개시되어 있다. 이들 엔푸마푼진 유도체들 중 특성의 대표적인 것들은 경구로 투여될 수 있고, 칸디다 종에 대해 항진균 활성을 나타냈으며, 피부를 포함한 조직 내로의 적절한 분포를 나타냈다.

[0012] 이브렉사푼거프(Ibrexafungerp) (SCY-078이라고도 지칭됨)는 칸디다 아우리스에 대해 시험관내 활성을 나타냈다. 칸디다 아우리스의 100개의 단리물의 수집에 대한 SCY-078의 시험관내 감수성이 버코우(Berkow) 등에 의해 보고되었다. 상기 연구에는 인도, 파키스탄, 콜롬비아, 남아프리카, 및 미국을 포함한, 전 세계 국가에서 비롯된, 칸디다 아우리스의 네 가지 공지된 계통군 각각으로부터의 단리물이 포함되었다. 모든 단리물은 클리니컬 앤드 래보러토리 스탠다즈 인스티튜트(Clinical and Laboratory Standards Institute) 참조 방법론 M27-A3의 표준에 따라 브로쓰 미세회석에 적용되었다. SCY-078의 MIC 값의 분포는 0.0625 마이크로그램/ml 내지 2 마이크로그램/ml의 범위였다. 전체 모드는 1 마이크로그램/ml이었고, MIC₅₀ 및 MIC₉₀은 각각 0.5 마이크로그램/ml 및 1 마이크로그램/ml이었다. (Berkow EL, Angulo D, Lockhart SR, In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*, *Antimicrob Agents Chemother* 61:e00435-17 (2017) <https://doi.org/10.1128/AAC.00435-17>.)

[0013] 현재 이용 가능한 진신 항진균제로 치료한 후 칸디다 아우리스에 의한 지속적인 피부 집락화가 보고되었으며, 이 현상은 칸디다 아우리스로 인한 감염이 발생할 위험의 증가 및 발병을 촉진할 수 있는 병원체의 전염 위험의 증가와 연관이 있다. 대상체의 해부학적 영역, 특히 피부 또는 점막으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하여 대상체에서 질환의 재발 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 상기 진균의 전파 및 잠재적 발병을 예방하는데 도움이 될 수 있는 관련 기술분야에서의 필요성 있다.

발명의 내용

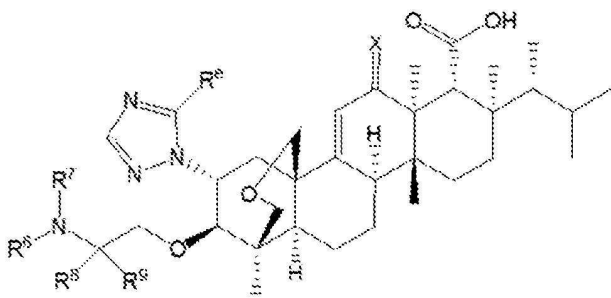
[0014] 본 발명은 이전에 칸디다 아우리스 감염을 앓았고 재발을 선호하고/하거나 상기 진균을 감수성일 수 있는 다른 개체에게 전염시킬 수 있는 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 환자에서, 특히 피부 또는 점막의 탈집락화에 대한 관련 기술분야에서의 필요성을 해결한다. 이러한 상황에서, 강력하고 효과적인 항진균제 탈집락화가 특히 필요하다.

[0015] 본원에 기재된 엔푸마푼진 유도체는 예기치 않게 경구 투여 후 피부에서 칸디다 아우리스 부담을 상당히 감소시킬 수 있고 전염을 예방하고 칸디다 아우리스 발병의 위험을 제한하는 유용한 전략이 될 것이다. 본원에 기재된 엔푸마푼진 유도체는 - 피부에서의 고농도 (바람직하게는 랫트 C¹⁴ 연구에서 입증된 바와 같이 혈장 농도보다 >10배 높음), 칸디다 아우리스 피부 진균 부담의 감소 (바람직하게는 적어도 1 log 감소), 칸디다 아우리스 (에키노칸딘-내성 균주 포함)에 대한 강력한 항진균 활성, 및 경구 생체이용률 - 을 포함한 속성의 조합을 나타내는 글루칸 신타제 억제제이며, 상기 조합은 상기 유도체가 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 작용제에 대한 관련 기술분야의 필요성에 대한 최적의 해결책이 되도록 한다. 예기치 않게, 이들 속성은 유사한 메커니즘을 가지나, 피부에서 혈장보다 높은 농도를 달성하지 못하고 (Felton T et al., Tissue Penetration of Antifungal Agents, *Clin. Microbiol. Rev.* 2014, 27(1):68), 경구로 생체이용 가능하지 않으며, 그 때문에 초기 정맥내 에키노칸딘 치료 후 3개월 이상 동안 콧구멍, 사타구니, 겨드랑이, 및 직장을 포함

한 여러 신체 부위에서 칸디다 아우리스로의 집락화가 검출된 글루칸 신타제 억제제인 에키노칸딘의 속성과 대조된다 (Jeffery-Smith A *et al.*, *Candida auris*: a Review of the Literature, *Clin Microbiol Rev.* 2017 Nov 15;31(1). pii: e00029-17. doi: 10.1128/CMR.00029-17. Print 2018 Jan. Review).

[0016] 본 발명의 적용은 피부 또는 점막 칸디다 아우리스 집락화를 갖는 대상체를 탈집락화하는 능력을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명으로부터 혜택을 받을 수 있는 집락화된 대상체는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 칸디다 아우리스 전신 감염을 앓았고 생존하였으나 집락화된 상태로 남아 있고 전신 감염의 재발 위험이 있는 (예를 들어 면역손상된) 대상체; 감염된 개체와의 접촉에 의해 집락화되었고 전신 칸디다 아우리스 감염이 발병할 위험이 있을 수 있는 대상체; 특수 병실에서 접촉 예방 조치와 함께 격리 하에 관리되고 있는 집락화된 대상체 (탈집락화는 이러한 특수하고 비용이 많이 드는 관리 및 예방 조치에 대한 그의 필요성을 감소시킬 것이다); 다른 개체와의 접촉이 혼할 수 있는 장소 (예를 들어, 요양원)에 거주하고 병원체를 다른 감수성 개체에게 퍼뜨릴 수 있는 집락화된 대상체; 병원체를 다른 감수성 개체에게 퍼뜨릴 수 있는 집락화된 의료 종사자; 및 바람직하게는 수술과 같은 절차 전에 탈집락화되어야 하는 집락화된 대상체.

[0017] 본 발명은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공한다:



(I)

[0018] .
 [0019] 상기 식에서,

[0020] X는 O 또는 H, H이고;

[0021] R^e는 C(O)NR^fR^g 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 6원 고리 헤테로아릴 기이고, 여기서 헤테로아릴 기는 임의적으로 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로 일치환되거나, 고리 질소 상에서 산소로 일치환되고;

[0022] R^f, R^g, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0023] R⁸은 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬 또는 C₄-C₅ 시클로알킬-알킬이고;

[0024] R⁹는 메틸 또는 에틸이고;

[0025] R⁸ 및 R⁹는 임의적으로 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 6원 포화 고리를 형성한다. 칸디다 아우리스가 탈집락화될 수 있는 대상체의 해부학적 영역은 피부 및 점막을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이브렉사핀거프 (SCY-078)는 화학식 (I)의 바람직한 화합물이다.

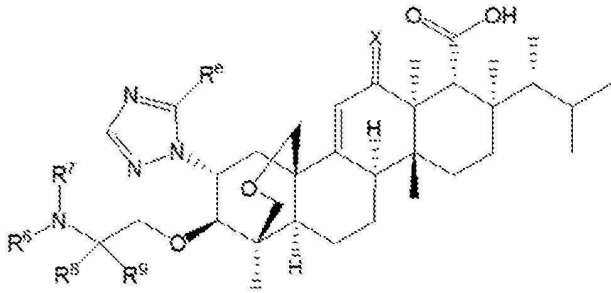
[0026] 본 발명은 또한 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 투여함으로써, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법을 제공한다. 바람직한 방법에서, 칸디다 아우리스는 인간 대상체의 피부로부터 탈집락화된다. 바람직한 방법에서, 화학식 (I)의 화합물로서의 이브렉사핀거프는 인간 대상체에게 경구로 투여된다. 추가로, 본 발명은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한 의학의 제조에 있어서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 탈집락화 전략이 특히 중요하다: ~60%의 사망률과 연관된 칸디다 아우리스의 경우와 같이, 집락화 병원체가 생명을 위협하는 감염을 유발할 수 있는 경우; 및/또는 현재 이용 가능한 항진균제에 내성이 있는 것으로 종종 보고되는 칸디다 아우리스의 경우와 같이, 병원체가 항미생물제에 내성인 경우; 및/또는 이 또한 칸디다 아우리스의 경우인, 병원체가 사람에서 사람으로 전염되어 발병을 유발할 수 있는 경우.
- [0028] 방부제의 국소 적용은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체에서 탈집락화 전략으로서 시도되었으나, 이 접근법은 다음을 포함하는 제한을 갖는다: 칸디다 아우리스 저장소로서 작용할 수 있는 모든 신체 부위 (예를 들어, 점막, 외이도)에 도달하지 않음; 그리고, 광범위한 항미생물 특성을 가진 이러한 방부제로 인해, 피부의 정상적인 박테리아 마이크로바이옴에 영향을 미치고, 디스바이오시스의 위험이 증가한다. 에키노칸딘과 같은 전신 항진균제는 전신 칸디다 아우리스 질환 (예를 들어, 혈액에서)을 치료하는 데 효과적인 것으로 보고되었으나, 환자는, 특히 피부 및 점막에, 치료 후 집락화된 상태로 남아 있는 것으로 보고되어, 에키노칸딘이 집락화된 개체의 탈집락화를 달성하는 데 효과가 없을 수 있음을 나타낸다. 게다가, 에키노칸딘은 정맥내로만 이용할 수 있으며, 병원 환경에 있지 않은 대상체 (예를 들어, 가정 또는 요양 시설 내의 대상체)를 탈집락화하는 데 그의 사용은 비실용적일 것이다.
- [0029] 최적의 탈집락화제는 다음과 같아야 한다: 탈집락화되도록 의도된 병원체에 대해 활성을 가지며; 정상적인 마이크로바이옴의 일부인 다른 집락자에게 최소한의 교란을 유발하며; 의도한 조직에서 적당한 농도를 달성하며; 실제 투여 (예를 들어, BID, QD, 격일로 1회, 3일에 1회 등)를 허용하는 기간 동안 그러한 조직에서 활성 상태를 유지하며; 특히 피부의 탈집락화를 위해, 작용제가 그의 항진균 활성을 나타내기 위해 이용가능하지 못하도록 할 수 있는 케라틴에 대한 강한 결합을 갖지 않아야 한다.
- [0030] 엔푸마폰진-유래 트리테르페노이드 이브렉사편거프 (SCY-078)-본원에 기재된 엔푸마폰진 유도체의 대표적인 화합물-는 놀랍게도 인간 대상체의 신체 부위 (예를 들어, 피부)에서 효과적인 칸디다 아우리스 탈집락화를 발생시키는 특유의 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이브렉사편거프는 피부에서의 고농도, 칸디다 아우리스 피부 진균 부담의 감소, 칸디다 아우리스 (에키노칸딘-내성 균주 포함)에 대한 강력한 항진균 활성, 및 경구 생체이용률을 나타내며, 이들 속성은 유사한 메커니즘을 가지나, 피부에서 혈장보다 높은 농도를 달성하지 못하고, 경구로 생체이용 가능하지 않으며, 그 때문에 초기 정맥내 에키노칸딘 치료 후 3개월 이상 동안 콧구멍, 사타구니, 겨드랑이, 및 직장을 포함한 여러 신체 부위에서 칸디다 아우리스로의 집락화가 검출된 글루칸 신타제 억제제인 에키노칸딘의 속성과 대조된다. 항진균제인 이브렉사편거프는, 경구로 투여되어, 예를 들어, 피부로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하여, 질환의 재발을 갖는 개체의 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 상기 진균의 추가 전파 및 잠재적 발병을 예방하는데 도움이 될 수 있다. 이 전략은, 예를 들어, 병원 환경에서 적절한 감염 제어와 함께, 질환의 전염, 관리 비용, 및 궁극적으로 연관된 사망률을 제한하는 데 중대한 영향을 미칠 수 있다.
- [0031] 이브렉사편거프는 놀랍게도 칸디다 아우리스 피부 감염의 동물 모델에서 칸디다 아우리스 부담을 감소시키는 상당한 활성을 나타내어, 인간 대상체에서 칸디다 아우리스 피부 탈집락화에 효과적인 전신 항진균제로서 이 약물의 사용을 뒷받침한다. 게다가, 이브렉사편거프는 마우스 및 래트에서 경구 투여 후 양호한 경구 생체이용률 (예를 들어, 인간에서 >20%로 추정) 및 광범위한 조직 분포를 나타내어, 혈장에서의 노출보다 12 내지 18배 더 높은 피부에서의 노출을 달성하였다 (곡선하 면적으로서 측정됨) (Wring S, Borroto-Esoda K, Solon E, and Angulo D, SCY-078, a Novel Fungicidal Agent, Demonstrates Distribution to Tissues Associated with Fungal Infections during Mass Balance Studies with Intravenous and Oral [¹⁴C]SCY-078 in Albino and Pigmented Rats, *Antimicrob Agents Chemother*, 2019 Jan 29;63(2). pii: e02119-18. doi: 10.1128/AAC.02119-18. Print 2019 Feb. PMID: 30478166). 이러한 특색은 진균 감염의 치료 및 예방, 뿐만 아니라 칸디다 아우리스와 같은 감수성 진균 병원체의 탈집락화를 달성하는 데 중요하다.
- [0032] 이브렉사편거프는 에키노칸딘의 메커니즘과 유사하나, 상이한 화학 구조 및 큰 분포 부피를 가진 글루칸 신타제 억제제이고; 이론에 얽매이려는 의도 없이: 이러한 특성은 이브렉사편거프가 경구 투여 후, 피부 및 점막과 같은 관련 조직에서 적절한 농도를 달성할 수 있게 하여, 칸디다 아우리스의 성장을 억제하고 바람직하게는 혈장에서 관찰된 노출의 적어도 1배, 보다 바람직하게는 혈장에서 관찰된 노출의 >2배 또는 >5배 또는 >10배를 발생시키는 것으로 믿어진다. 게다가, 아직 완전히 밝혀지지 않은 상기 화합물의 다른 특성은, 피부 및 점막과 같은 조직에서 활성 형태로 화합물의 유지에 노력할 수 있어, 이들 조직에서 그의 항진균 효과에 기여하며-이는 이브렉사편거프를 칸디다 아우리스와 같은 다제-내성 병원체에 대한 탈집락화 전략에 특히 관련이 있도록 한다. 이브렉사편거프는 임상적으로 관련이 있는 항박테리아 특성을 갖지 않으며 피부 및 점막의 정상적인 박테리아

마이크로바이옴에 유해한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않을 것이다.

[0033] 본 발명은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공한다:



(I)

[0034]

상기 식에서,

[0035]

X는 O 또는 H, H이고;

[0036]

R^e는 C(O)NR^fR^g 또는 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 6원 고리 헤테로아릴 기이고, 여기서 헤테로아릴 기는 임의적으로 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로 일치환되거나, 고리 질소 상에서 산소로 일치환되고;

[0037]

R^f, R^g, R^h 및 Rⁱ는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0038]

R^j는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₄ 시클로알킬 또는 C₄-C₅ 시클로알킬-알킬이고;

[0039]

R^k는 메틸 또는 에틸이고;

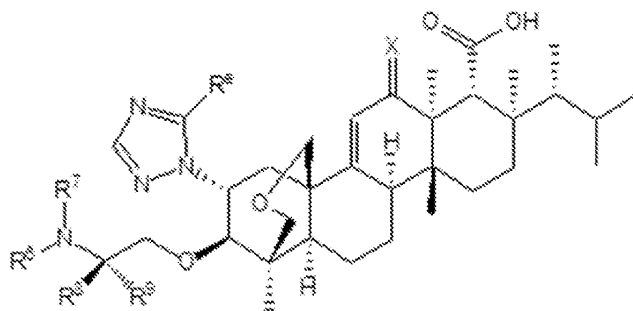
[0040]

R^l 및 R^m는 임의적으로 함께 1개의 산소 원자를 함유하는 6원 포화 고리를 형성한다. 칸디다 아우리스가 탈집락화될 수 있는 대상체의 해부학적 영역은 피부 및 점막을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이브렉사펜거프 (SCY-078)는 화학식 (I)의 바람직한 화합물이다.

[0041]

본 발명은 또한 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공한다:

[0042]



(Ia)

[0043]

상기 식에서, 치환기는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0044]

실시양태 1에서: X는 H, H이고, 나머지 다른 치환기들은 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

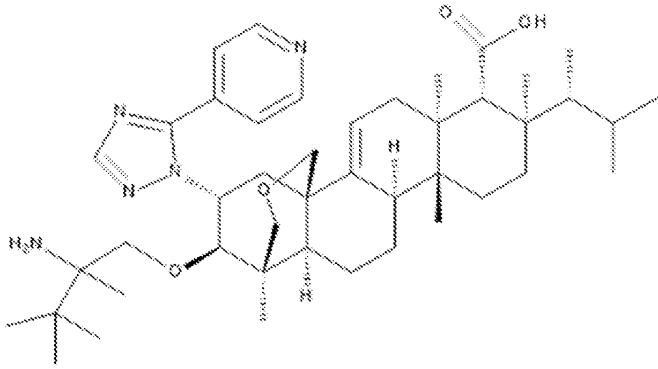
[0045]

실시양태 2에서: R^e는 임의적으로 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로 일치환되거나, 고리 질소 상에서 산소로 일치환된 피리딜 또는 피리미디닐이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1에서, 또는 화학식 (I)에서 제

[0046]

공된 바와 같다.

- [0047] 실시양태 3에서: R⁶는 4-피리딜이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1에서, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.
- [0048] 실시양태 4에서: R⁶는 C(O)NH₂ 또는 C(O)NH(C₁-C₃ 알킬)이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1에서, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.
- [0049] 실시양태 5에서: R⁸은 C₁-C₄ 알킬이고, R⁹는 메틸이고; 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1, 2, 3, 또는 4에서, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.
- [0050] 실시양태 6에서: R⁸은 t-부틸이고, R⁹는 메틸이고; 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1, 2, 3, 또는 4에서, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.
- [0051] 실시양태 7에서: R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6에서, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.
- [0052] 실시양태 1'에서: X는 H, H이고, 나머지 다른 치환기들은 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0053] 실시양태 2'에서: R⁶는 임의적으로 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로 일치환되거나, 고리 질소 상에서 산소로 일치환된 피리딜 또는 피리미디닐이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1'에서, 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0054] 실시양태 3'에서: R⁶는 4-피리딜이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1'에서, 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0055] 실시양태 4'에서: R⁶는 C(O)NH₂ 또는 C(O)NH(C₁-C₃ 알킬)이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1'에서, 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0056] 실시양태 5'에서: R⁸은 C₁-C₄ 알킬이고 R⁹는 메틸이고; 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1', 2', 3', 또는 4'에서, 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0057] 실시양태 6'에서: R⁸은 t-부틸이고, R⁹는 메틸이고; 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1', 2', 3', 또는 4'에서, 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0058] 실시양태 7'에서: R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 나머지 다른 치환기들은 실시양태 1', 2', 3', 4', 5', 또는 6'에서, 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.
- [0059] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, (1S,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR,14R,15R)-15-[[2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1R)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-도데카히드로-1,6a,8,10a-테트라메틸-4H-1,4a-프로파노-2H-페난트로[1,2-c]피란-7-카르복실산인 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공한다:

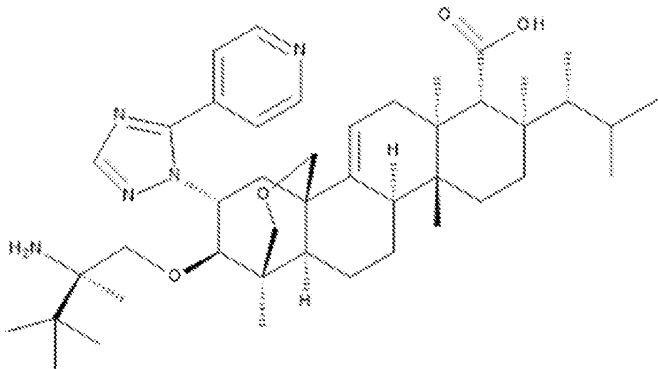


(II)

[0060]

[0061]

다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, (1*S*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*,14*R*,15*R*)-15-[[*(2R)*-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[[*(1R)*-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-도데카히드로-1,6*a*,8,10*a*-테트라메틸-4*H*-1,4*a*-프로파노-2*H*-페난트[1,2-*c*]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물 (본원에서 이브렉사핀거프 또는 SCY-078로서 지칭됨), 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공한다:



(IIa)

[0062]

[0063]

바람직한 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물의 포스페이트 염은 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 투여된다.

[0064]

바람직한 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물의 시트레이트 염은 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 투여된다.

[0065]

본 발명은 또한 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0066]

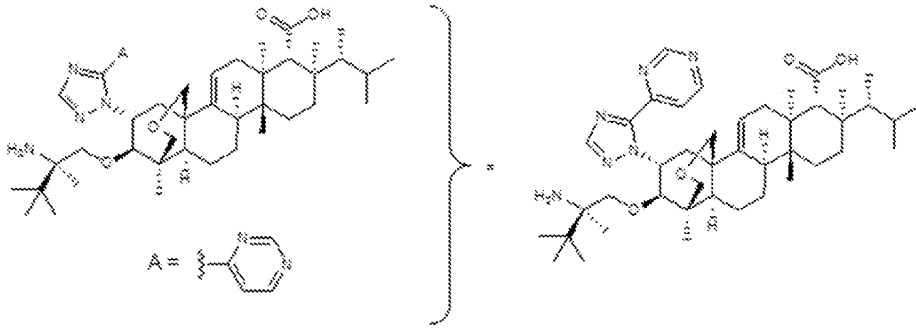
본 발명은 추가로 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체에게 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 투여함으로써, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법을 제공한다. 본 발명은 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트, 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물을 투여함으로써, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법을 제공한다. 바람직한 방법에서, 칸디다 아우리스는 인간 대상체의 피부로부터 탈집락화된다. 바람직한 방법에서, 이브렉사핀거프는 인간 대상체에게 경구로 투여된다. 추가로, 본 발명은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 대상체, 예컨대 인간 대상체의 해부학적 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 용도를 제공

한다.

- [0067] 상기 제시된 실시양태에서의 화합물의 기재에서, 명시된 치환은 치환기가 정의와 일치하는 안정한 화합물을 제공하는 정도로만 포함된다.
- [0068] 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 칸디다 아우리스 및 다른 진균에 대해 항미생물 (예를 들어, 항진균) 활성을 갖는다.
- [0069] 항진균 활성의 관점에서, 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체의 해부학적 부분 또는 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는데 유용할 것이다. 칸디다 아우리스 집락화는 피부, 및 호흡기, 위장관, 및 요로 점막에서 더 일반적으로 보고된다. 본 발명으로부터 혜택을 받을 수 있는 집락화된 대상체는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 칸디다 아우리스 전신 감염을 앓았고 생존하였으나 집락화된 상태로 남아 있고 전신 감염의 재발 위험이 있는 (예를 들어 면역손상된) 사람들; 감염된 개체와의 접촉에 의해 집락화되었고 전신 칸디다 아우리스 감염이 발병할 위험이 있을 수 있는 대상체; 특수 병실에서 접촉 예방 조치와 함께 격리 하에 관리되고 있는 집락화된 대상체 (탈집락화는 이러한 특수하고 비용이 많이 드는 관리 및 예방 조치에 대한 그의 필요성을 감소시킬 것이다); 다른 개체와의 접촉이 혼할 수 있는 장소 (예를 들어, 요양원)에 거주하고 병원체를 다른 감수성 개체에게 퍼뜨릴 수 있는 집락화된 대상체; 병원체를 다른 감수성 개체에게 퍼뜨릴 수 있는 집락화된 의료 종사자; 및 바람직하게는 수술과 같은 절차 전에 탈집락화되어야 하는 집락화된 대상체.
- [0070] 인간 대상체로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하기 위한, 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태를 포함하는 용도 및 방법을 통해, 칸디다 아우리스의 전염이 감소되고 예방될 수 있으며, 칸디다 아우리스의 발병이 더 잘 관리되고 예방될 수 있다.
- [0071] 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 다른 환경 오염제거 전략과 조합하여 본원에 기재된 용도 및 방법에서 이용되어 칸디다 아우리스의 전염을 예방할 뿐만 아니라 격리 예방 조치에 대한 집락화된 대상체에 의한 필요성을 감소시킬 수 있다.
- [0072] 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 본원에 기재된 용도 및 방법에서 이용되어 이전에 칸디다 아우리스 감염을 앓았고 이러한 감염의 재발 위험이 있는 인간 대상체로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화할 수 있다.
- [0073] 본원에 기재된 용도 및 방법은 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 신체 부위에, 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태)을 칸디다 아우리스로부터 상기 부위를 탈집락화하는데 효과적인 농도를 달성하기에 적당한 용량으로 제공할 수 있다. 특히, 이브렉사핀거프는 칸디다 아우리스 혈액 감염에서의 임상적 효능이 보고되었기 때문에 인간 대상체에서 피부로부터 칸디다 아우리스의 탈집락화에 매우 효과적일 것이며 (Deven Juneja, Omender Singh, Bansidhar Tarai, and David Angulo Gonzalez, Successful Treatment of Two Patients with Candida auris Candidemia with the Investigational Agent, Oral Ibrexafungerp (formerly SCY-078) from the CARES Study, 13 April 2019, ECCMID 2019, Amsterdam, The Netherlands, Abstract publication), 이는 혈장에서 달성된 것들보다 더 높은 피부에서의 노출을 달성할 수 있다.
- [0074] 달리 접촉에 의해 칸디다 아우리스를 퍼뜨릴 인간 대상체가 칸디다 아우리스 탈집락화될 수 있는 본원에 기재된 용도 및 방법을 통해, 무생물 개체 (예를 들어, 바닥, 가구, 기구)의 집락화가 간접적으로 감소될 수 있고, 이러한 감소는 특히 병원, 호스피스, 및 요양원과 같은 환경에서 이점을 가질 것이다.
- [0075] 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는, 미국 특허 번호 8,188,085에 개시된 합성 방법에 따라 제조될 수 있으며, 상기 특허의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 임의의 선형 또는 분지형쇄 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C₁₋₆ 알킬" (또는 "C₁-C₆ 알킬")은 헥실 알킬 및 헵틸 알킬 이성질체 뿐만 아니라 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸 모두를 지칭한다. 또 다른 예로서, "C₁₋₄ 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다.
- [0077] 용어 "시클로알킬"은 명시된 범위 내의 탄소 원자 수를 갖는 알칸의 임의의 시클릭 고리를 지칭한다. 따라서,

예를 들어, "C₃₋₄ 시클로알킬" (또는 "C₃-C₄ 시클로알킬")은 시클로프로필 및 시클로부틸을 지칭한다.

- [0078] 용어 "시클로알킬-알킬" (또는 동등하게 "알킬-시클로알킬")은 상기 기재된 바와 같은 알킬 부와, 또한 상기 기재된 바와 같은 시클로알킬 부를 포함하는 시스템을 지칭한다. "시클로알킬-알킬" (또는 "알킬-시클로알킬")에 의 부착은 시클로알킬 부 또는 알킬 부 둘 중 어느 하나를 통해서 이루어질 수 있다. "시클로알킬-알킬" 시스템 내의 탄소 원자의 명시된 개수는 알킬 부 및 시클로알킬 부, 둘 다 내의 탄소 원자의 총 개수를 지칭한다. C₄-C₅ 시클로알킬-알킬의 예는 메틸시클로프로필, 디메틸시클로프로필, 메틸시클로부틸, 에틸시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸 및 시클로부틸메틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0079] 용어 "할로젠" (또는 "할로")는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘 (대안적으로, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로서 지칭됨)을 지칭한다.
- [0080] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "또는"은 적절한 경우, 조합될 수 있는 대안을 나타낸다.
- [0081] 달리 명확히 언급되지 않는 한, 본원에 인용된 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로시클릭 고리는 상기 고리가 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다는 것을 의미한다. 본원에 인용된 임의의 범위는 그의 범주 내에서 상기 범위 내의 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 또한 이해하여야 한다. 따라서, 예를 들어, "1 내지 4개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로시클릭 고리는 그의 측면으로서, 2 내지 4개의 헤테로원자, 3 또는 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 헤테로원자, 2 또는 3개의 헤테로원자, 1 또는 2개의 헤테로원자, 1개의 헤테로원자, 2개의 헤테로원자 등을 함유하는 헤테로시클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0082] 본원에 정의된 다양한 시클로알킬 및 헤테로시클릭/헤테로아릴 고리 및 고리 시스템 중 임의의 것은 임의의 고리 원자 (즉, 임의의 탄소 원자 또는 임의의 헤테로원자)에서 화합물의 나머지 부분에 부착될 수 있되, 단, 안정한 화합물이 생성된다. 적합한 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0083] "안정한" 화합물은 제조되고 단리될 수 있으며, 그의 구조 및 특성이 본원에 기재된 목적으로 화합물이 사용 (예를 들어, 대상체에게 치료적으로 또는 예방적으로 투여)될 수 있도록 하는 데 충분한 기간 동안 본질적으로 변하지 않고 그대로 유지되거나, 또는 본질적으로 변하지 않고 그대로 유지될 수 있도록 하는 화합물이다. 화합물에 대한 언급은 또한 화합물의 안정한 복합체, 예컨대, 안정한 수화물을 포함한다.
- [0084] 치환기 및 치환기 패턴의 선택의 결과로서, 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 특정 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 입체이성질체의 혼합물로서, 또는 개별 부분입체이성질체로서, 또는 거울상이성질체로서 발생할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 이들 화합물 (및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태)의 모든 이성질체 형태는 단리되었는지 또는 혼합물로 존재하든지 간에, 본 발명의 범주 내에 포함된다. 또한, 도시된 바와 같은 화합물 (및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태)의 호변이성질체 형태도 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0085] 임의의 구성성분에서 또는 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)에서 임의의 변수가 1회 초과 발생하는 경우, 각각의 발생에 대한 그의 정의는 다른 모든 발생에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 그러한 조합이 안정한 화합물을 발생시키는 경우에만 허용 가능하다.
- [0086] 용어 "치환된"은 단일 및 다중 치환 (동일한 부위에서의 다중 치환 포함)이 화학적으로 허용되는 정도로 명명된 치환기에 의한 일치환 및 다중치환을 포함한다. 달리 명확히 언급되지 않는 한, 명명된 치환기에 의한 치환은 고리 (예를 들어, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭) 내의 임의의 원자 상에서 허용되되, 단, 이러한 고리 치환은 화학적으로 허용되고, 안정한 화합물이 생성된다.
- [0087] 파선으로 종결된 결합은 본원에서 치환기인 기 또는 부분 구조의 부착점을 나타내기 위해 사용된다. 이러한 사용법은 하기 예에 의해 의해 도시된다:



[0088]

[0089]

화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 또한 항진균 화합물에 대한 스크리닝 검정을 준비 및 수행하는 데 또한 유용하다. 예를 들어, 상기 화합물은 추가의 항진균 화합물을 확인하기 위한 특정한 스크리닝 도구인 돌연변이체를 단리시키는 데 유용하다.

[0090]

화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물은 적절히 "제약상 허용되는 염" 또는 수화물의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 다른 염이 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조에 유용할 수 있다. 예를 들어, 화합물이 염기성 아민 기를 함유하는 경우, 이들은 (예를 들어, HPLC 정제 후) 트리플루오로아세트산 염으로서 편리하게 단리될 수 있다. 트리플루오로아세트산 염을, 제약상 허용되는 염을 포함한 다른 염으로 전환시키는 것은 관련 기술분야에 공지된 다수의 표준 방법에 의해 완수될 수 있다. 예를 들어, 적절한 이온 교환 수지를 이용하여 원하는 염을 생성할 수 있다. 대안적으로, 트리플루오로아세트산 염을 모체 유리 아민으로 전환시키는 것은 관련 기술분야에 공지된 표준 방법 (예를 들어, 적절한 무기 염기, 예컨대 NaHCO_3 으로 중화시킴)에 의해 완수될 수 있다. 이어서, 다른 원하는 아민 염은 유리 염기를 적합한 유기 산 또는 무기 산과 반응시킴으로써 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 대표적인 제약상 허용되는 4급 암모늄 염은 다음을 포함한다: 히드로클로라이드, 술페이트, 포스페이트, 카르보네이트, 아세테이트, 타르테레이트, 시트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 락테이트, 스테아레이트, 푸마레이트, 히푸레이트, 말레에이트, 글루코네이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 글루셉테이트, 글루타메이트, 글루코로네이트, 프로피오네이트, 벤조에이트, 메실레이트, 토실레이트, 올레에이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 베실레이트, 카프릴레이트, 이세티오네이트, 젠티세이트, 말로네이트, 나프실레이트, 에디실레이트, 파모에이트, 크시나포에이트, 나파디실레이트, 히드로브로마이드, 니트레이트, 옥살레이트, 신나메이트, 만델레이트, 운데실레네이트, 및 캄실레이트. 다수의 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물은 산성 카르복실산 모이어티를 보유하며, 이러한 경우에, 그의 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드와 형성된 염, 예를 들어, 4급 암모늄 염을 포함할 수 있다.

[0091]

본 발명은 그의 범주 내에 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 전구약물의 사용을 포함한다. 일반적으로, 상기 전구약물은 생체내에서 필요한 화합물로 용이하게 전환될 수 있는 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 "투여하는"은 구체적으로 개시된 화합물 또는 환자에게로의 투여 후 생체내에서 명시된 화합물로 전환되는 화합물을 이용하여, 기재된 다양한 병태를 치료하는 것을 포괄하여야 한다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는, 예를 들어, 문헌 ["Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물의 대사산물은 이러한 화합물을 생물학적 환경 내로 도입할 때 생산된 활성종을 포함한다.

[0092]

용어 "투여" 및 그의 변이형 (예를 들어, 화합물을 "투여하는")은 치료를 필요로 하는 대상체에게 화합물 (임의적으로, 그의 염 또는 수화물 형태로) 또는 상기 화합물의 전구약물을 제공하는 것을 의미한다. 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수화물 또는 전구약물이 제2 활성제 (예를 들어, 진균 및/또는 박테리아 감염을 치료하는 데 유용한 다른 항진균제 및/또는 항박테리아제)와 조합하여 제공되는 경우, "투여" 및 그의 변이형은 각각, 상기 화합물 (또는 그의 염, 수화물, 또는 전구약물)과 다른 활성제의 공동 및 순차적 제공을 포함하는 것으로 이해된다.

[0093]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 명시된 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 명시된 성분을 조합하는 것으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0094]

"제약상 허용되는"이란, 제약 조성물의 성분이 서로 화합성이어야 하고, 그의 수령자에게 유해하지 않아야 한다

는 것을 의미한다.

- [0095] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체" (대안적으로 "환자"로 지칭됨)는 치료, 관찰, 또는 실험의 대상이 된 동물, 바람직하게는, 포유동물, 가장 바람직하게, 인간을 지칭한다.
- [0096] 본 출원의 목적상 용어 "집락화"는 미생물의 존재에 의해 유발되는 임상적으로 식별가능한 숙주 염증 반응이 없는 해부학적 영역에서, 진균과 같은 미생물의 존재를 의미한다 (즉, 미생물이 감염 또는 감염의 증상을 야기하지 않음). 집락화는 바람직하게는 배양에 의해 확인될 수 있으나, 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법이 또한 집락화를 정의하는 데 허용된다. 이러한 다른 방법은 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기술, 분자 시퀀싱, MALDI-TOF, 현미경검사 또는 전자 현미경검사 방법 및 자기 공명 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0097] 용어 "탈집락화"는 실시양태에서, 일반적인 배양 기술이 더 이상 병원체를 식별할 수 없을 정도로 충분한 크기로 특정 신체 부위 (예를 들어 피부)에서 특정 병원체 (예를 들어, 칸디다 아우리스) 부담을 감소시키는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, "탈집락화"는 원하는 이점 (예를 들어, 병원체 전염의 한계, 또는 감염 재발의 위험 감소)이 달성되는 충분한 크기로 특정 병원체 부담의 감소를 지칭한다.
- [0098] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상체에 의해 요구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 성분 또는 제약 제제의 양을 의미한다. 한 실시양태에서, "유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상을 경감시키는 치료 유효량일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, "유효량"은 예방되는 질환 또는 병태의 증상을 예방하거나, 또는 발생 가능성을 감소시키기 위한 예방 유효량일 수 있다. 상기 용어는 또한 (1,3)- β -D-글루칸 신타제를 억제시키고, 이에 의해, 추구하는 반응을 도출하는 데 충분한 엔푸마퓌진 유도체의 억제 유효량을 지칭할 수 있다.
- [0099] "치료하다," 치료하는," "치료" 및 그의 변이형에 대한 언급은 일반적으로 그를 수행한 후, 진균 감염과 연관된 하나 이상의 징후 또는 증상이 해소 또는 개선되거나, 감염의 원인이 되는 진균을 박멸시키거나, 이들 결과들의 임의 조합을 일으키는 처치를 지칭한다.
- [0100] 탈집락화의 목적으로, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 (임의적으로 염 또는 수화물 형태로)은 제약과 함께 사용될 수 있는 통상적인 방식으로 투여될 수 있다.
- [0101] 탈집락화의 목적으로, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 (임의적으로 염 또는 수화물 형태로)은 개별 치료제로서 단독으로, 또는 치료제의 조합으로서 하나 이상의 다른 항진균제와 함께 (순차적으로 또는 공동으로) 투여될 수 있다.
- [0102] 탈집락화의 목적으로, 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 (임의적으로 염 또는 수화물 형태로)은 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시예 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 수 있다.
- [0103] 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및/또는 그의 제약상 염 및/또는 수화물 형태는 유효량의 화합물 및 통상적인 비독성의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 제약 조성물의 단위 투여 형태로 하기 경로: 경구로, 비경구로 (피하 주사, 정맥내, 근육내, 병변내 주사 또는 주입 기술 포함), 흡입에 의해 (예컨대, 비강 또는 협측 흡입 스프레이, 계측된 용량 흡입기로부터의 에어로졸, 및 건조 분말 흡입기), 분무기에 의해, 안구로, 국소로, 경피로 또는 직장으로서인 경로 중 하나 이상의 것에 의해 투여될 수 있다. 경구 투여에 적합한 액체 제제 (예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 등)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 통상의 매질, 예컨대, 물, 글리콜, 오일, 알콜 등을 이용할 수 있다. 경구 투여에 적합한 고체 제제 (예컨대, 분제, 환제, 캡슐제 및 정제)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 부형제를 이용할 수 있다. 비경구 조성물은 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전형적으로 멸균수를 담체로서 이용하고, 임의적으로, 다른 성분, 예컨대, 용해 보조제를 이용한다. 담체가 식염수 용액, 글루코스 용액, 또는 식염수와 글루코스의 혼합물을 함유하는 용액을 포함하는 주사용 액체는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0104] 제약 조성물을 제조하는 데 사용하기 적합한 방법 및 상기 조성물에 사용하기 적합한 성분에 관한 추가 설명이 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 2000]에 제공되어 있다.
- [0105] 화학식 (I), (Ia), (II), 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는, 예컨대, 하루에 포유동물 (예를 들어, 인간) 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg의 투여량 범위로, 단일 용량 또는 분할된 용량으로, 예컨대, 경구로 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 투여량 범위의 예는 단일 용량 또는 분할된 용량으로

경구로 또는 정맥내로 하루에 0.1 내지 500 mg/kg (체중)이다. 투여량 범위의 또 다른 예는 단일 용량 또는 분할된 용량으로 경구로 또는 정맥내로 하루에 1 내지 50 mg/kg (체중)이다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료하고자 하는 환자에 대한 투여량의 증상 조절을 위하여, 예를 들어, 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 또는 캡슐제 형태로 제공될 수 있다. 임의의 특별한 환자에 대한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있으며, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 모드 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특별한 병태의 중증도, 및 요법을 받는 호스트를 비롯한 다양한 인자에 의존하게 될 것이다. 예를 들어, 실시양태에서, 화학식 (IIa)의 화합물의 제약상 허용되는 염은 총 1일 용량 150 내지 750 mg의 화학식 (IIa)의 화합물을 제공하도록 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 총 1일 용량 150 mg, 총 1일 용량 300 mg, 또는 총 1일 용량 500 mg, 또는 총 1일 용량 600 mg, 또는 총 1일 용량 750 mg의 화학식 (IIa)의 화합물이 투여되고; 총 1일 용량은 1일 1회를 기초로 투여될 수 있거나, 이는 예컨대, BID (1일 2회) 투여 또는 TID (1일 3회) 투여 또는 격일로 1회 투여 또는 3일마다 1회 투여를 위해 분할될 수 있다.

[0106] 본 발명은 의도된 효과에 적당한 일정량의 화학식 (I), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물 (또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물)을 투여하는 것을 포함하는, 칸디다 아우리스에 의해 집락화된 인간 대상체의 하나 이상의 해부학적 부분 또는 영역으로부터 칸디다 아우리스를 탈집락화하는 방법을 제공한다.

[0107] 화합물의 항진균 활성은 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정에 의해, 예를 들어 브로쓰 미세회석 검정에서 효모에 대한 최소 억제 농도 (MIC) 및 사상균 및 피부사상균에 대한 최소 유효 농도 (MEC)에 의해, 또는 마우스, 토끼 또는 기니피그 모델에서 항칸디다 활성의 생체내 평가로 입증될 수 있다. 미국 특허 번호 8,188,085의 실시예에서 제공된 화학식 (I)의 화합물은 <0.03-32 µg/mL의 범위로 일반적으로 칸디다 종의 성장을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 구체적으로 칸디다 아우리스의 경우, 이브렉사펜거프의 MIC 값 분포는 0.0625 µg/mL 내지 2 µg/mL의 범위였으며; 전체 모드는 1 µg/ml이었으며; MIC₅₀ 및 MIC₉₀은 각각 0.5 마이크로그램/ml 및 1 마이크로그램/ml이었다. (Berkow EL, Angulo D, Lockhart SR, In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*, *Antimicrob Agents Chemother* 61:e00435-17 (2017) <https://doi.org/10.1128/AAC.00435-17>.)

[0108] **실시예**

[0109] 하기 실시예는 단지 본 발명 및 그의 실시를 예시하고자 하는 것이다. 본 실시예는 본 발명의 범위 또는 정신에 대한 제한으로 해석되지 않아야 한다.

[0110] **실시예 1**

[0111] **기니피그 모델에서 칸디다 아우리스 피부 부담 감소에서의 이브렉사펜거프 (SCY-078)의 평가**

[0112] 이 연구의 목적은 경구로 투여된 이브렉사펜거프가 감염된 피부에서 칸디다 아우리스 부담을 감소시킬 수 있는지 여부를 평가하는 것이었다.

[0113] **물질 및 방법**

[0114] 기니 피그 (군당 n=5)를 무작위화하여 위관영양법에 의해 10 또는 20 또는 30 mg/kg의 이브렉사펜거프를 1일 2회 (BID), 또는 비히클 대조군을 받도록 하였다. 동물은 동물의 면역손상에 조력하고 칸디다 아우리스 피부 감염의 발병을 촉진하기 위해 감염 전 1일 및 감염 후 1일 및 3일에 단일 용량의 프레드니솔론을 30 mg/kg로 피하 투여하였다. 칸디다 아우리스의 10⁸개의 출아 포자를 함유하는 100 µl 세포 현탁액을 동물의 등의 마모된 부위에 적용하였다. 7일차에, 조직 생검을 조직학적으로 검사하고, 피부 샘플로부터의 집락 수에 의해 조직 진균 부담을 분석하였다. 이브렉사펜거프 혈장 농도의 PK 생물학적 분석을 최종 투여 (7일차) 후에 수행하였다.

[0115] **결과**

[0116] 칸디다 아우리스의 조직 부담은 비히클 대조군에 비해 모든 치료군에서 더 낮았다. 비히클 대조군의 동물로부터의 샘플과는 대조적으로 이브렉사펜거프로 치료받은 동물로부터의 생검 샘플에서는 어떤 진균 요소도 관찰되지 않았다. 활성 치료군 간에 임상 점수 (딱지, 염증)에 어떤 유의한 차이도 없었다. 10, 20, 또는 30 mg/kg BID의 이브렉사펜거프를 투여한 동물은 2.8, 5.6, 및 15 µg*hr/ml의 혈장 노출 (AUC₀₋₂₄)을 가졌다.

[0117] **결론**

- [0118] 이 실험 모델의 결과는 이브렉사편거프 치료가 비처리 대조군과 비교할 때 칸디다 아우리스에 감염된 피부의 진균 부담을 감소시켰고, 따라서 피부로부터 칸디다 아우리스의 탈집락화를 위한 이브렉사편거프의 역할을 뒷받침함을 나타냈다.
- [0119] 추가로, 전신 칸디다 중 감염의 이전 동물 모델에서, 효능을 달성하는 데 필요한 노출은 ~ 11.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 였다. (Wring SA *et al.*, Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target of SCY-078, a First-in-Class Orally Active Antifungal Glucan Synthesis Inhibitor, in Murine Models of Disseminated Candidiasis, Antimicrob Agents Chemother, 2017 Mar 24;61(4). pii: e02068-16. doi: 10.1128/AAC.02068-16. Print 2017 Apr.) 본 연구에서, 전신 효능을 달성하는 데 필요한 것으로 이전에 보고된 것 미만으로 혈장 노출을 발생시키는 용량에서 강력한 항진균 활성이 피부에서 관찰되었으며, 이는 이브렉사편거프가 특유의 속성을 갖고 피부에서 강력한 항진균 활성을 나타내며, 피부의 칸디다 아우리스 집락 문제를 해결하는 데 사용될 수 있음을 나타낸다.
- [0120] **실시예 2**
- [0121] 이브렉사편거프에 대한 낮은 MIC₅₀ 값은 뉴욕에서의 발병으로부터 102개의 칸디다 아우리스 임상 및 감시 단리물에 대해 발견되었다. 단리물은 항진균 약물에 다양한 내성 (1 또는 2종의 부류의 항진균 약물에서 하나의 약물에 내성), 다제-내성 단리물 (2종의 부류의 항진균 약물에서 2개 이상의 약물에 내성), 및 범-내성 단리물 (2종 이상의 아졸, 모든 시험된 에키노칸딘, 및 암포테리신 B에 내성)을 가진 *씨. 아우리스(C. auris)*를 포함하였다. 다른 시험된 항진균 약물 (플루코나졸, 보리코나졸, 이트라코나졸, 이사부코나졸, 포사코나졸, 아니둘라편진, 카스포편진, 미카편진, 암포테리신 B, 및 플루시토신 포함)에 대해 가변적 또는 다제 내성을 가졌던 97개의 단리물에 대해, 이브렉사편거프 MIC₅₀ 범위는 0.06-0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고; 이브렉사편거프 MIC₅₀의 중앙값과 모드는 각각 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다. 5종의 범-내성 *씨. 아우리스* 단리물이 있었고, 이들 모두 0.12 내지 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 낮은 MIC₅₀ 범위에서 이브렉사편거프에 감수성이었다.
- [0122] 본 발명은 그의 바람직한 실시양태를 참조하여 특별히 제시되고 기재되었지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 개시내용의 관점에서, 첨부된 청구범위에 의해 포괄되는 본 발명의 범주로부터 벗어남 없이 형태 및 세부 사항이 다양하게 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다.