



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0027217  
 (43) 공개일자 2015년03월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07H 17/08* (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7000820
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월14일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년01월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/062436
- (87) 국제공개번호 WO 2013/186384  
 국제공개일자 2013년12월19일
- (30) 우선권주장  
 P.399545 2012년06월15일 폴란드(PL)
- (71) 출원인  
 블러트 에스.에이.  
 폴란드 그단스크 페엘-80-172 스의 리피 3/1.38
- (72) 발명자  
 보로프스키, 에드워드  
 폴란드 그단스크 페엘-80-278 울. 츠자노프스키에고 78에이/4  
 잘레프스카, 나탈리아  
 폴란드 그디니아 페엘-81-157 울. 수차르스키에고 5씨/6  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 특허법인 폴러스

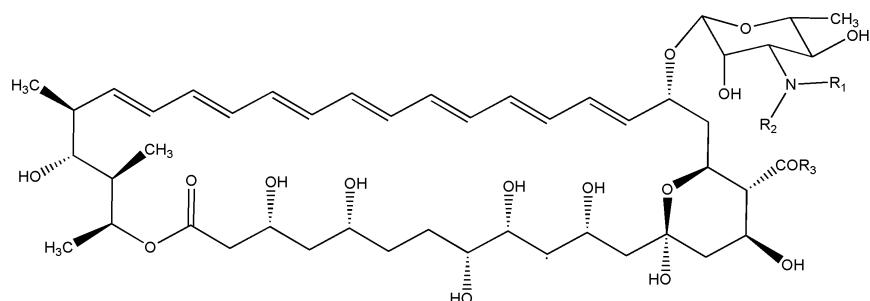
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 항진균성 항생 암포테리신 B의 N-치환된 제2 세대 유도체, 및 이의 제조 및 응용 방법

### (57) 요약

본 발명은 항진균성 항생 암포테리신 B의 반합성적 N-치환된 유도체, 및 이러한 유도체를 포함하는 수용성 염, 및 착물, 약제학적 조성물, 식물 및 건물 처리 제품, 및 항진균성 항생제로서의 이의 용도에 관한 것이다:

화학식 1a



(72) 발명자

**보로스-마제프스카, 조안나**

폴란드 그단스크 울. 제이. 메이쓰네라 10에이/4  
밀레프스카, 마리아

폴란드 그단스크 피엘-80-809 울. 시에스자인스키  
에고 52/3

**위소카, 말고르자타**

폴란드 그단스크 피엘-80-175 울. 에이. 가브라이  
시아크 56/2

**밀레프스카, 슬라보미로**

폴란드 그단스크 피엘-80-809 울. 시에스자인스키  
에고 52/3

**차보포스카, 이자벨라**

폴란드 그단스크 피엘-80-034 울. 늘레보로프스카  
38/7

**사비츠, 미할**

폴란드 그단스크 피엘-80-126 울. 피에카르니차  
23/4

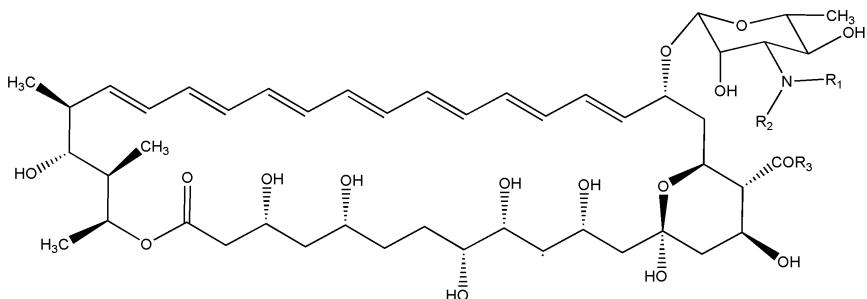
---

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1

화학식 1a의 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물;

화학식 1a



위의 화학식 1a에서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기로부터 선택되며;

R<sub>2</sub>는 수소 원자 또는 R<sub>1</sub>에 대해 정의된 치환체이고;

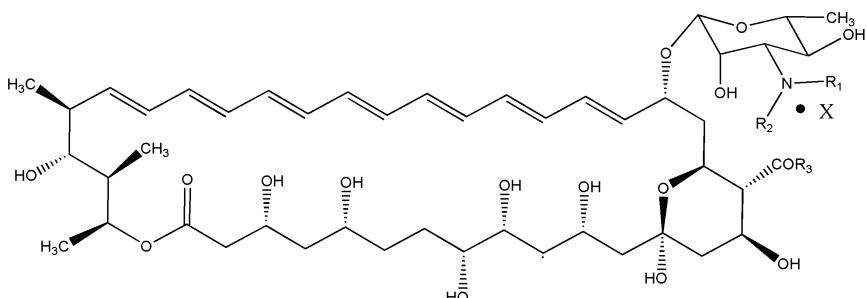
R<sub>3</sub>은 하이드록실기, 알콕실기 또는 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체이며;

여기서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 동시에 수소 원자는 아니다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 1b의 화합물, 또는 이의 염, 또는 착물;

화학식 1b



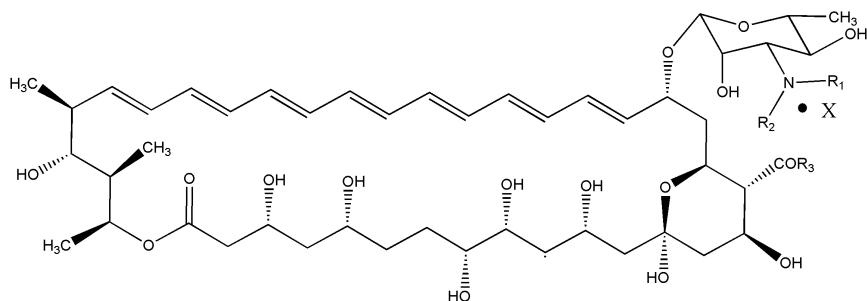
위의 화학식 1b에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 청구항 1에서 정의된 바와 같고;

X는 부재하거나 존재하며, 존재하는 경우, X는 하나 이상의 분자의 염기 또는 산이거나, 또는 착화 화합물 (complexing compound)이다.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1의 화합물, 및 이의 수용성 염, 및 착물;

## 화학식 1



위의 화학식 1에서,  $R_1$ 은 수소 원자, 1개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 비-측쇄 알킬, 숙신이미딜 유도체를 포함하는, 1개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 공간확장된(spatially expanded) 알킬, 5개 내지 8개의 원자를 갖는 사이클릭 카보- 또는 헤테로사이클릭 환 모이어티(moitye)를 함유하는 알킬 유도체, 글리코실 잔기(glycosyl residue), 공간적으로 측쇄인(spatially branched) 아미노아실 잔기, 알킬 치환체 내 1개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노아실 잔기, 적어도 하나의 염기성 질소 원자를 함유하는 별기 지방족 또는 사이클릭 치환체(bulky aliphatic or cyclic substituent)로 임의로 치환된 티오우레이딜로부터 선택되고;

$R_2$ 는 수소 원자 또는  $R_1$ 에 대해 정의된 치환체이고;

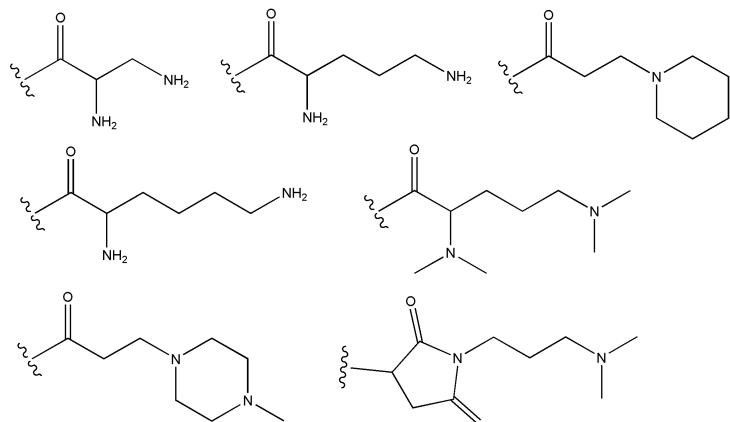
$R_3$ 은 하이드록실기, 알콕실 또는 아미노알킬 유도체이며;

여기서, X는 하나 이상의 분자의 염기 또는 산 또는 착화 화합물이다.

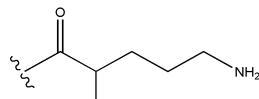
## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 N-숙시닐 암포테리신 B, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물이 아니거나, 또는 이하의 화합물이 아닌, 화합물:

(i)  $R_3$ 은 메톡시이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소이며,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는

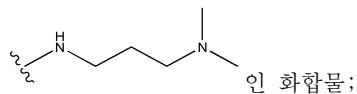


인 화합물;



(ii)  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는

이며,  $R_3$ 은



인 화합물;

(iii)  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소 또는 비치환된 알킬이며,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는 글리코실인 화합물;

(iv)  $R_3$ 은 OH이고,  $R_1$  및  $R_2$  둘 다는 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 3-(Fmoc-아미노)프로필, 3-하이드록시프

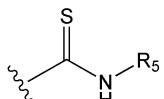
로필, 2,6-디아미노헥실, 3-카복시프로필, 3-(메티옥시카보닐)프로필 또는 2-구아니디노에틸인 화합물;

(v)  $R_1$  및  $R_2$  둘 다는 3-아미노프로필 또는 3-(Fmoc-아미노)프로필이고,  $R_3$  은 메톡시, 2-아미노에틸아미노, 2-(디메틸아미노)에틸아미노 또는 3-(4-모르폴리노)프로필아미노인 화합물; 또는

(vi)  $R_3\circ$  하이드록실이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소 또는 2-아미노에틸이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는 3-아미노프로필 또는 3(Fmoc-아미노)프로필인 화합물.

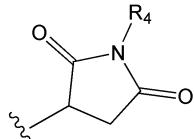
### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 독립적으로 다음으로부터 선택되는 화합물:

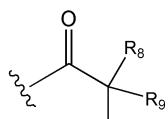


a) 구조: 의 티오우레이딜 잔기; 여기서,  $R_5$ 는  $-W-Z$ , 여기서,  $W$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 (linker) 또는 단일 결합이고;  $Z$ 는 임의로 치환된 카보사이클 또는 임의로 치환된 질소-함유 혼테로사이클, 바람직하게는 질소-연결된, 또는  $NR_{*2}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^*$ 이고, 여기서,  $R^*$ 는 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 카보- 또는 혼테로사이클릭 모이어티이거나, 또는 2개의  $R^*$ 는, 이에 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 혼테로사이클을 형성함;

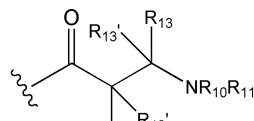
b) 임의로 치환된 알킬아미노 또는 임의로 치환된 카보- 또는 혼테로사이클릭 모이어티로 치환된 알킬:



c) 구조: 의 숙신이미딜 유도체; 여기서,  $R_4$ 는  $-X-Y$ 이고, 여기서,  $X$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 또는 단일 결합이고;  $Y$ 는 임의로 치환된 카보- 또는 혼테로사이클릭 모이어티 또는  $-OH$ ,  $-OR^*$ ,  $-NR_{*2}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ 이고, 여기서,  $R^*$ 는 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 카보- 또는 혼테로사이클릭 모이어티이거나, 또는 2개의  $R^*$ 는, 이에 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 혼테로사이클을 형성함;



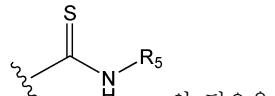
d) 구조: 의 아미노아실 잔기; 여기서,  $R_6$  및  $R_7$ 은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R_6$  및  $R_7$ 은 이들이 연결된 원자와 함께 취해져서 임의로 치환된 질소-함유 사이클릭 모이어티를 형성할 수 있고;  $R_8$  및  $R_9$ 는 독립적으로 수소 또는  $-U-V$ 이고, 여기서,  $U$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 또는 단일 결합이며,  $V$ 는 수소 원자, 또는 임의로 치환된 지방족, 카보사이클릭, 혼테로사이클릭, 알콕시, 알킬티오 모이어티 또는 에스테르 모이어티임;



e) 구조: 의 아미노아실 잔기; 여기서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 이들이 연결된 원자와 함께 취해져서 임의로 치환된 질소-함유 사이클릭 모이어티를 형성할 수 있고;  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 수소 또는  $-U-V$ 이고, 여기서,  $U$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 또는 단일 결합이며,  $V$ 는 수소 원자, 또는 임의로 치환된 지방족, 카보사이클릭, 혼테로사이클릭, 알콕시, 또는 에스테르 모이어티이며;  $R_{12}'$  및  $R_{13}'$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬(바람직하게는 저급 알킬)임;

f) 글리코실 잔기(바람직하게는 프럭토실(fructosyl)).

### 청구항 6



제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 구조: 의 티오우레이딜 잔기인 화합물로서, 여기서,  $R_5$ 는  $-W-Z$ 이고, 여기서,  $W$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 또는 결합이며;  $Z$ 는 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 질소-함유 헤테로사이클로지방족, 또는  $NR_{*2}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^*$ 이고, 여기서,  $R^*$ 은 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티이거나, 또는 2개의  $R^*$ 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤�테로사이클을 형성하고, 여기서,  $Z$ 는 비치환되거나 또는 하나 이상의 알킬 또는 할로로 치환되는, 화합물.

### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 다음으로 나타내어지는, 화합물:

- (i) 임의로 치환된 알킬아미노 또는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티로 치환된  $C_{3-6}$ 알킬;
- (ii) 디알킬아미노 또는 임의로 치환된 N-연결된 헤�테로사이클로 치환된 알킬;
- (iii) 임의로 치환된 카보사이클로 치환된 알킬, 여기서, 카보사이클은 치환시 임의로 치환된 카보사이클 또는 헤�테로사이클, 지방족, 알킬아미노, 알콕시, 니트로 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨.

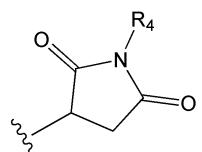
### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 임의로 치환된 카보사이클 또는 헤�테로사이클, 측쇄  $C_{3-6}$ 알킬 또는 디알킬아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 벤질인, 화합물.

### 청구항 9

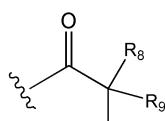
제5항에 있어서,  $Y$ 는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티, 디알킬아미노 또는 하이드록시알킬인, 화합물.

### 청구항 10



제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 구조: 의 숙신이미딜 유도체인 화합물로서, 여기서,  $R_4$ 는  $-X-Y$ 이고, 여기서,  $X$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 또는 단일 결합이고,  $Y$ 는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티 또는  $-OH$ ,  $-OR^*$ 하거나, 또는 여기서,  $X$ 는 측쇄 알킬이며,  $Y$ 는  $-NR_{*2}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ , 여기서,  $R^*$ 은 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티 또는 2개의  $R^*$ 은, 이에 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤�테로사이클을 형성하는, 화합물.

### 청구항 11



제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 구조: 의 아미노아실 잔기인 화합물로서, 여기서,  $R_6$  및  $R_7$ 은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R_6$  및  $R_7$ 은 이들이 연결된 원자와 함께 취해져서 임의로 치환된 질소-함유 사이클릭 모이어티를 형성할 수

있고;  $R_8$  및  $R_9$  중의 하나는 수소이고,  $R_8$  및  $R_9$  중의 다른 하나는 -U-V이고, 여기서, U는 임의로 치환된 알킬링커 또는 단일 결합이며, V는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클, -OR<sup>9a</sup>, -SR<sup>9a</sup> 또는 -C(O)OR<sup>9a</sup>이고, 여기서,  $R^{9a}$ 는 측쇄 알킬 또는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클인, 화합물.

### 청구항 12

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 글리코실 잔기이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는 임의로 치환된 알킬아미노(바람직하게는, 디알킬아미노) 또는 임의로 치환된 N-연결된 헤�테로사이클로알킬로 치환된 알킬인, 화합물.

### 청구항 13

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나는 수소 원자, 비치환된 비-측쇄 알킬 또는 치환된 알킬이며;  $R_1$  및  $R_2$  중의 다른 하나는 비치환된 비-측쇄 알킬, 치환된 알킬, 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기(1항 내지 11항 중의 어느 한 항에서 정의된 바와 같음)인, 화합물.

### 청구항 14

제1항 내지 제11항 또는 제13항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나는 제5항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는 수소, 비치환된 알킬, 치환된 알킬 또는 치환체(제5항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같음)인, 화합물.

### 청구항 15

제14항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$  중의 하나는 수소 원자, 비-측쇄 알킬, 또는 알킬아미노 또는 임의로 치환된 카보사이클릭 또는 N-함유 헤�테로사이클릭 모이어티(바람직하게는, 임의로 치환된 N-연결된 헤�테로사이클로알킬)로 치환된 알킬이고;  $R_1$  및  $R_2$  중의 다른 하나는 치환된 알킬, 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기(제5항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같음)인, 화합물.

### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 은 하이드록실, 메톡시, 또는 -NR<sub>14</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>고, 여기서,  $R_{14}$ 는 수소 원자 또는 메틸이고,  $R_{15}$  및  $R_{16}$ 은 수소 또는 임의로 치환된 지방족으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

### 청구항 17

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 암포테리신 B의 숙신이미딜 유도체는 N-[N-(2,4,6-트리메틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-(N-벤질숙신이미딜)암포테리신 B, N-[N-(4-브로모페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(2-3급-부틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(4-나트로페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(2-피페리딘-1-일에틸)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-[3-(N,N-디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(2-하이드록시에틸)숙신이미딜]암포테리신 B, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 18

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 암포테리신 B의 N-티오우레이딜 유도체는 N-[3-(2-피페리딘-1-일에틸)-티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(3-페닐)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(2-모르폴린-1-일에틸오)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(파리딘-3-일)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(2-피롤리딘-1-일에틸)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]티오우레이딜]-암포테리신 B, N-[3-(파리딘-4-일메틸)티오우레이딜]암포테리신 B, 또는 이의 염, 수화물, 또

는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 19

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 카보사이클릭 환을 함유하는 암포테리신 B의 N,N-디알킬 유도체는 (N,N-디알킬아미노벤질)암포테리신 B; 또는 N,N-디메틸암포테리신 B, N,N-디에틸암포테리신 B, N,N-디-n-프로필암포테리신 B, N,N-디[3-(N-피페리딘-1-일)프로필]암포테리신 B, N,N-디[3-(4-에틸피페라진-1-일)프로필]-암포테리신 B, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B, N-[4-(비페닐)-메틸]암포테리신 B, N-(4-3급-부틸벤질)암포테리신 B를 포함하는 군으로부터 선택된 암포테리신의 N-알킬 유도체, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 20

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, N-프력토실 암포테리신 B의 N-알킬 유도체는 N-프력토실-N-메틸암포테리신 B, N-에틸-N-프력토실암포테리신 B, N-프력토실-N-n-프로필암포테리신 B, N-프력토실-N-(N,N-디메틸-3-아미노프로필)-암포테리신 B, N-프력토실-N-[3-(피페리딘-1-일)아미노프로필]암포테리신 B, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 21

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 암포테리신 B의 N-아미노아실 또는 N,N-디알킬아미노아실 유도체는 N-L-페닐알라닐암포테리신 B, N-L-p-요오도페닐알라닐암포테리신 B, N-D-β-나프틸알라닐암포테리신 B, N-L-p-니트로페닐알라닐암포테리신 B, N-메틸-L-(O<sup>y</sup>-3급-부틸)글루타밀암포테리신 B, N-D-(O<sup>B</sup>-3급-부틸)아스파라길암포테리신 B, N-D-β-(피리딘-3-일)알라닐암포테리신 B, N-L-(S-3급-부틸)시스틸암포테리신 B, N-o-플루오로페닐알라닐암포테리신 B, N-D-(O<sup>y</sup>-3급-부틸)글루타밀암포테리신 B, N-D-(O-3급-부틸)세릴암포테리신 B, N-D-페닐글리실암포테리신 B, N-(L-N,N-디에틸페닐알라닐)암포테리신 B, N-(L-N,N-디메틸페닐알라닐)암포테리신 B, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 22

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, N-치환된 암포테리신 B의 에스테르 유도체는 N-D-β-(피리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 메틸 에스테르, N-[3-(2-피페리딘-1-일)에틸]티오우레이딜]암포테리신 B 메틸 에스테르, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B 메틸 에스테르, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 23

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, N-치환된 암포테리신 B의 아미드 유도체는 N-D-β-(피리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아미드, N-[3-(2-피페리딘-1-일)에틸]티오우레이딜]암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아미드, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B 3-(N,N-디메틸오아미노)프로필아미드, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 포함하는 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 무기 또는 유기 염기를 갖는 염(예를 들면, 수용성 염), 바람직하게는 N-메틸글루카민을 갖는 염의 형태인, 화합물.

### 청구항 25

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 무기 또는 유기 착화 화합물을 갖는 착물(예를 들면, 수용성 착물), 바람직하게는 칼슘 염, 숙신산, 나트륨 테옥시콜레이트 또는 스테롤을 갖는 착물의 형태인, 화합물.

### 청구항 26

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 무기 또는 유기산을 갖는 염(예를 들면, 수용성 염), 바람직하게

는 아스파르트산을 갖는 염의 형태인, 화합물.

### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 28

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 수의학(veterinary medicine) 내 진균 감염의 치료를 포함하여, 진균 감염의 억제 또는 치료, 또는 진균 감염으로 야기된 질환의 치료에 사용하기 위한, 화합물.

### 청구항 29

수의학 내 진균 감염의 억제 또는 치료를 포함하여, 진균 감염의 억제 또는 치료, 또는 진균 감염으로 야기된 질환의 치료에 사용하기 위한 약제를 제조하는, 제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

### 청구항 30

치료학적 유효량의 제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을, 사람 또는 동물인 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 진균 감염을 치료하는 방법.

### 청구항 31

식물에서 진균 감염을 치료하기 위한, 제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

### 청구항 32

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 식물 방역 제품(plant protection product).

### 청구항 33

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을 식물에 투여함을 포함하여, 식물에서 진균 감염을 치료하는 방법.

### 청구항 34

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 항진균용 건물 처리 제품.

### 청구항 35

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제34항에 따른 제품을 건물에 투여함을 포함하여, 건물을 처리하는 방법.

### 청구항 36

제28항에 따른 용도 또는 제29항 또는 제31항에 따른 용도를 위한 화합물로서, 진균 감염은, 효모 및 사상균 또는 칸디다속 균주의 균으로부터 병원성 진균에 의해 야기되며, 임의로는 여기서, 효모 또는 곰팡이 또는 칸디다속 균주는 임의로, Cdr1p 및 Cdr2p와 같은 단백질 수송체 MDR1p의 과발현을 갖는 다제내성(MDR)을 나타내는, 화합물.

### 청구항 37

제30항, 제33항 또는 제35항에 따른 치료(처리) 방법으로서, 진균 감염은, 효모 및 사상균 또는 칸디다속 균주의 균으로부터 병원성 진균에 의해 야기되며, 임의로는 여기서, 효모 또는 곰팡이 또는 칸디다속 균주는 임의로, Cdr1p 및 Cdr2p와 같은 단백질 수송체 MDR1p의 과발현을 갖는 다제내성(MDR)을 나타내는, 치료(treatment) 방법.

## 명세서

## 기술분야

[0001]

본 발명은 제2세대 개질 산물(second generation modification product)로 지칭되는, 폴리엔 마크로라이드(polyene macrolide) 항진균성 항생 암포테리신 B의 신규한 N-치환된 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 입체 장애 효과를 유도하는 항생제의 아미노기애 연결된 치환체에서의 벌키 모이어티의 존재, 이러한 유도체의 에스테르 및 아미드, 및 수용성 형태로서, 산 또는 염기를 갖는 이의 염, 또는 작화 화합물을 함유하는 제품을 특징으로 한다. 또한, 본 발명에 따른 상기 화합물의 수득 방법, 및 의약용, 수의학용, 및 식물 방역, 뿐만 아니라, 진균 감염으로부터 빌딩을 보호하는 것과 같은 기타 적용을 위한 항진균 약물의 제조에 있어서 상기 화합물의 용도를 제공한다.

## 배경기술

[0002]

진균 감염의 화학요법은 현대 의학에서 가장 어려우며 아직 성공적으로 해결하지 못한 문제들 중의 하나이다. 이는 병원균 유기체 및 사람 둘 다 진핵 유기체로, 이것이 환자에게 낮은 독성으로 선택적으로 작용하는 약물을 설계하기 어려운 본질적인 원인이다. 이러한 장애는 국소 및 장내 진균 감염의 치료에 있어서 단지 생략되어 왔다. 상기 치료는 산부인과, 피부과, 소화기내과, 기도학과, 비뇨기과 및 안과학과 같은 임상 진균학의 영역을 포함하며, 여기서 화합물 독성의 문제는 덜 심각하다 (C. P. Schaffner, in *Macrolide antibiotics*, S. Omura (red.), Academic Press, Inc., Orlando, p. 457, 1984). 이러한 경우에 사용된 폴리엔 마크로라이드의 가장 일반적인 약물은 암포테리신 B, 니스타딘, 및 피마리신으로 국소 및 경구 투여에 있어서, 흡수의 부족으로 인해 사실상 비독성이기 때문이다. 그러나, 내부 장기 및 진균 혈증의 감염과 관련된 침습성 진균증은 여전히 성공적인 해결과는 먼 문제들이다. 이러한 유형의 질환에서 사망과 관련된 현재 유해병학적 통계는 만족스럽지 않다 (M. A. Pfaller, D. J. Diekem, *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 133, 2007; T. F. Patterson, *Lancet* 366, 1013, 2005; S. K. Fridkin, *Clin. Infect. Dis.* 41, 240, 2005). 특히, 칸디다증(candidoses), 아스페르길루스증 (aspergilloses) 및 특정 기타 균질 병원균에 의해 야기된 침습성 감염은 위험하다. 침습성 칸디다증의 경우, 치사율은 30 내지 70%이며, 아스페르길루스증은 50%를 초과하여, 종양학/혈액학에서 침습성 진균증의 빈도는 약 50%이며, 백혈병 어린이에게서 진균증의 경우는 29 내지 39%이다 (S. E. Soloviera et al., *Rus. Chem. Rev.* 80, 103, 2011; A. L. Demain, S. Sanchez, *J. Antibiots.*, 62, 5, 2009; G. O. Bronin et al., *Pediatryia* 4, 31, 2004). 90%를 초과하는 HIV-양성 환자는 진균증, 및 AIDS 환자에서 죽음의 주된 원인인 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*)에 의해 야기된 폐렴으로 고통받고 있다. 심부 진균증은 백혈병의 성인 환자에게 있어서 사망의 주요 원인이다. 발생률의 빈도와 관련하여 칸디다증은 병원 감염의 제4 병인적 요소이며, 40% 까지의 치사율을 갖는 모든 전신 감염 중 8 내지 11%의 원인이다. 장기 이식 후 환자에서 진균 감염의 빈도는 이식된 기관의 종류에 따라 5 내지 40%이다. 폐의 침습성 아스페르길루스증은 골수 이식 후 환자를 사망에 이르게 하는 주된 원인이다. 블라스토마이세스증 (*Blastomycosis*), 히스토플라스마증(*histoplasmosis*), 및 콕시듐 육아종 (*coccidiomycosis*)은 전 세계에 걸쳐 다수의 영역에서 매우 높은 빈도로 등장하는 고질적인 진균증이다.

[0003]

임상 진균학에서 불리한 상황은 20년 이상 동안 끊임없이 몇 가지 원인으로 인하여 악화되고 있다. 원인들 중의 하나는 이전에 비-병원성인 균종에 의해 야기된 감염의 꾸준한 증가이다 (D. A. Enoch et al., *J. Med. Microbiol.* 55, 809, 2006; N. Nucii, K. A. Marr, *Clin. Infect. Dis.* 41, 521, 2005). 또한, 진균 감염의 증가는 넓은 스펙트럼을 갖는 항균 화학요법제의 사용 및 스테로이드의 사용, 및 무엇보다도 이식학의 발전의 결과로서 면역억제 약물의 사용을 요구하는 환자의 수의 증가에 있어서 면역 시스템 활성을 감소시킴으로써, 및 또한 암의 발병수의 증가, 및 이에 따른 면역억제 세포정지제의 사용에 의해 야기된다 (N. Siugh, *Med. Mycol.* 43, suppl. 1, 267, 2005; A. L. Demain, S. Sanchez, *J. Antibiots.* 62, 5, 2009).

[0004]

특히 염려스러운 것은 전신 감염의 치료에 사용된 현재 임상적으로 이용 가능한 항진균 화학요법제의 유용성의 지속적인 감소이다. 병원 균주의 내성의 빠른 발달의 결과는 무엇보다도 다재내성 (MDR)이다. 후자의 현상은 항진균 화학요법제로서 미생물 균체 제노바이오틱스(xenobiotics)로부터 추출된 ABC 및 MFS 슈퍼페밀리의 멤브레인 수송단백질이 과발현된 결과이다 (D. Sanglard, *Curr. Opinion Microbiol.* 5, 378, 2002; M. B. Frosco, J. F. Barrett, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 7, 175, 1998; D. P. Kontoyiannis, R. E. Lewis, *Lancet* 359, 1135, 2002).

[0005]

멤브레인 투과성에 의한 흡수를 증가시키기 위해 암포테리신 B와 조합하여 종종 사용되는 5-플루오로시토신은 대사길항물질로서 MDR 수송 단백질의 추출 활성 (exporting activity)를 방지하지만, 주로 사이토신 투과효소 및 사이토신 탈아미노효소의 손실로 인한 특정 유형의 내성의 발달을 증가시켜 세포내 활성 대사산물 -5-플루오로우라실을 생성한다. 특히, "아졸"기, 일반적으로 트리아졸, 예를 들면, 마이코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸,

및 기타의 임상적으로 가치있는 살진균제는 MDR 추출 단백질에 의해 균제로부터의 제거에 부분적으로 취약하다 (R. Franz et al., *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 42, 3065, 1998; R. Wakiec et al., *Mycoses*, 50, 109, 2007). 그러나, 효소와 상호작용하는 라노스테롤 테메틸라제의 억제제는 이들 화합물의 억제 활성의 손실을 유도하는 효소적 단백질의 구조에서 변화를 유도한다.  $\beta$ -D-글루칸 합성효소의 억제제로서, 좁은 항진균 스펙트럼이지만 우수한 선택성을 갖는 상당히 가치 있고 유망한 살진균 카스포芬진(fungicide caspofungin)은 효소와 상호작용하여, 유감스럽게도 효소 단백질의 구조 내 변화를 유도하고 결과적으로 화합물의 억제활성의 손실을 가져온다. 이러한 약물의 작용에 대한 내성의 증가에 관한 보고가 출판되기 시작했다. 따라서, 폴리엔 마크로라이드 그룹으로부터 암포테리신 B(항진균제: fungizone)는 사실상 오직 하나의 침투성 살진균제로 남아 있으며, 내성 균주의 발달을 유도하지 않으며, MDR 추출 단백질의 기질이 아니며, 다제내성 균주에 대해 완전한 활성을 유지한다 (M. Slisz i in., *J Antibiot.* 60, 436, 2007). 이러한 항생제에 대한 감소된 감응도를 갖는 균주의 출현에 대한 데이터가 존재할지라도, 세포질 맴브레인의 지질 조성을 내 특정 변화의 결과로서, 이들 변화는 약물과 비연속적 접촉 후 표현형이며 퇴행성이다. 또한, 암포테리신 B는 또한 높은 활성, 넓은 항진균 스펙트럼 및 살진균 작용과 같은 양호한 항진균 화학요법에 대한 기타 중요한 요건을 충족시킨다.

[0006] 임상학적 진균학에 있어서 현재의 상황은 항진균 약물의 추가 조사에 대한 필요성을 암시한다. 암포테리신 B의 개질에 대한 조사와 관련되어 중점적으로 개발되고 있는 연구 프로젝트 중의 하나는 높은 독성 및 수용성 결핍인 주요 단점들을 제거하는 것을 목표로 한다. 그러나, 지금까지 어떠한 항생제 개질의 산물도 임상시험 실시에 도입된 적이 없다. 이러한 영역에서 단지 실질적인 진행으로는 지질을 갖는 암포테리신 B 착물 또는 아발세트<sup>®</sup> (Abalcet), 암포테크<sup>®</sup> (Amphotec) 및 암비솜<sup>®</sup> (AmBisome)과 같은 리포솜 제형의 임상적 용도로의 도입이었다. 그러나, 암포테리신 B의 이들 제형은 천연 항생제와 비교하여 단지 조금 덜 독성이다.

[0007] 암포테리신 B의 앞서 공지된 유도체는 마이코사민 모이어티의 아미노기에서 및 아글리콘(aglycone)의 카복실기에서 주로 개질된 화합물이다. 항생 생성 유기체의 유전자 조작에 의해 화합물을 개질하기 위한 시도가 또한 수행되어 왔다. 이들 개질은 용해도를 증가시키고 화합물의 독성을 감소시키기 위해 의도되어 왔다. 일부 수득한 유도체는 친수성 치환체의 도입으로 인해, 또는 화합물의 이온성 특성을 한정하는 모이어티의 분자에 도입하여 가용성 염을 형성하여 더 나은 수용성을 가졌다. 그러나, 암포테리신 B 유도체의 선택적 독성을 증가시키는데 있어서는 상당한 진전은 달성하지 못하였는데, 그 이유는 합리적 개질에 대한 분자상의 배경에 대한 확신이 제안되지 못하였기 때문이다. 유도체의 합성은 우연한 특성을 가지며 오히려 무작위 스크리닝을 기반으로 하였다.

[0008] 암포테리신 B 유도체에 대한 선행기술문헌은 다음을 포함한다: 1) 아미노기에서의 유도체, 2) 카복실기에서의 유도체, 3) 아미노 및 카복실기 둘 다의 개질을 포함하는 이중 유도체, 4) 유전자 조작된 아글리콘 단편을 갖는 유도체. 이러한 사항에 대한 현재 상태의 지식에 대한 요약은 출판된 과학적 보고서 (A. A. Volmer et al., *Nat. Prod. Rep.* 27, 1329, 2010; S. E. Solovieva et al., *Russian Chemical Reviews* 80, 103, 2011)에 제시되어 있다. 이하 언급된 선행기술의 조사에서, 특히 문헌이 또한 제시된다.

[0009] 수득된 제1 물질은 아미노기에서의 암포테리신 B 유도체이다. 이들은 N-아실 유도체(미국 특허 제3, 244, 590호)이다. 이러한 기의 화합물에서 중요한 형상은 높은 생물학적 항진균 활성의 N-아미노아실 유도체로 처리하는 것이다(J. K. Wright et al., *J. Antibiol.* 35, 911, 1982). 또한, 합성 방법에 있어서 보다 유리한 N,N-디알킬아미노아실 유도체가 공지되어 있다 (PL 14847). 다수의 추가 화합물이 아미노 및 카복실 기능에서 유도체 그룹 내 수득되었다. 항생물질 개질에서 주된 발전은 N-알킬화 반응의 사용이었다. N,N,N-트리메틸암모늄 유도체(미국 특허 제4, 144, 328호; 폴란드 특허 제122884호), 마이클 (Michael) 부가 산물인 N-알킬 유도체 (A. Czerwinski et al., *J. Antibiolt.* 44, 979, 1991), 아마도리(Amadori) 재배열 산물인 유도체 (폴란드 특허 제82224호; 미국 특허 제4, 195, 172호), 및 글리코실 모이어티 (미국 특허 제5, 314, 999호; 문헌: L. Saint-Julien 외, *Antimicrob. Agents Chemother.* 36, 2722, 1992)의 추가 개질과 함께 수득되어 왔다. 이러한 유형의 유도체는 아미노 및 카복실기 공동에서 유도체로서 추가로 개질되었다. 암포테리신 B N-알킬 유도체의 합성에서 주된 진행은 적절한 알데히드를 사용하여 환원성 아미노화 반응을 적용하는 것이었다 (V. Paquet, E. M. Carreira, *Organic Letters* 8, 1807, 2006; 유럽 특허 출원 제EP 1987049A1호; 국제 특허 출원 WO 2007096137A1; 미국 특허 출원 제2009/0186838A1호). 또한, 특성에 대해서 덜 흥미로운 기타 유도체, 예를 들면, 구아닌 유도체 (미국 특허 제4396619호) 및 아미딘 및 에나민 유도체 (폴란드 특허 제120111호)가 수득되어 왔다.

[0010] 카복실기에서 훨씬 더 적은 유도체가 수득되었다. 큰 관심을 일으키는 이러한 유형 중 제1 화합물은 암모테리신 B의 메틸 에스테르(미국 특허 제4, 035, 567호) 및 이의 다수의 수용성 염 (미국 특허 제3, 914, 409호; 미국

특허 제6, 613, 889B2호; 미국 특허 제4, 041, 232호; 특허 출원 PCT WO 2007/06335A2)이었다. 또한, 항생제의 기타 에스테르, 및 이의 염(미국 특허 제5, 981, 729호; 문헌: S. Stefanska 외, *Acta Polon. Pharm.* 40, 1, 1983), 히드라지드로 구성된 카복실기에서의 기타 유도체(문헌: K. Grzybowska, E. Borowski, J. *Antibiot.* 43, 907, 1990), (PL 122086; PL 199213) 및 이의 수용성 염(폴란드 특허 제138831호)을 수득하였다.

[0011] 큰 그룹의 암포테리신 B 유도체는, 아미노 및 카복실기에서의 상기한 다수의 치환체가 하나의 화합물에서 결합되는 화합물들이다. N,N-디알킬 유도체의 아미드 및 에스테르(WO 2009/0186838A1; WO 2007/096137A1), 글리코실 유도체의 에스테르 및 아미드, 및 이의 N-알킬 유도체(US 6,562, 796B2; US 6,664, 241B2), N-알킬 및 N-아미노아실 유도체의 아미드 및 에스테르(PL 199213), N-알킬 N-글리코실 유도체의 메틸 에스테르(PL 180253), 구아닌딘 유도체의 에스테르(US 4,396,610), N-아미노 및 아미딘 유도체의 메틸 에스테르(PL 120035), 디알킬아미노아실 유도체의 에스테르 및 아미드(PL 142848)가 있다.

[0012] 암포테리신 B 개질 산물의 별개의 그룹은 항생 분자의 개질된 마크로라이드 일부를 갖는 화합물 및 다양한 유도체로 구성된다. 이들 화합물은 본 발명의 주제와 관련되어 있지 않으며, 비개질된 마크로라이드 환을 갖는 암포테리신 B 유도체와 관련되어 있지만, 선행 기술 상의 완전한 정보를 위해, 관련 특허 및 특허 출원이 언급된다. 비챔(Beecham) 그룹 문헌은 US 6,284,736; US 5,116,960; US 5,066,646; US 5,100,876; EP 0350164; WO 91/09047; EP 0431870; EP 0375222; EP 0431870을 포함한다. 스미스-클라인 비챔(Smith-Kline Beecham) 그룹 문헌은 WO 93/16090; WO 93/14100; WO 93/17034을 포함한다.

[0013] 위에 기재한 선행기술의 상태는 다음과 같은 결론을 제안한다. 다수의 실험 데이터 및 상당히 많은 수의 암포테리신 B 유도체를 수득하였음에도 불구하고, 이들 화합물은 발전적 임상 시험 및 산업적 발달의 단계에 아직 진입하지 못하였는데, 그 이유는 천연 항생제와 관련하여 이들 특성의 본질적인 향상이 아직 달성되지 않았기 때문이다.

[0014] 본 발명의 배경은 항생제 유도체의 선택적 독성을 본질적으로 증가시키는데 가장 바람직한 효과를 제공하는 것을 목적으로 하는, 암포테리신 B 개질을 증진시키는 새로운 아이디어이다. 우리는 연구를 통해 암포테리신 B 유도체의 선택적 독성이 치사 채널(lethal channel)의 생성에 필수적인 진균(에르고스테롤) 및 포유동물(콜레스테롤) 세포 내 이들 유도체의 타겟에 대한 유도체의 상이한 부분 친화성의 결과가 단지 제한된 정도임을 나타내었다 (M. Baginski et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1567, 223, 2002). 친화성의 차이는 항생제의 화학적 개질에 의해 본질적으로 증가할 수 있으며, 따라서, 두 분자의 타겟에 대한 친화성 내 일부 변화는 개질된 화합물의 선택적 독성 효과를 오히려 증가시킬 수 있다. 우리는 콜레스테롤 및 에르고스테롤에 대해 다소 개질된 부분 친화성을 갖는 암포테리신 B의 유도체가 제1 세대 유도체로 명명되어야 함을 제안한다. 우리가 관찰한 바로는 암포테리신 B 유도체의 선택적 독성의 본질적인 증가에 대한 보다 많은 가능성은, 두가지 유형의 유기체 내 분자 타겟에 대한 화합물 친화성의 차이의 결과로서 뿐만 아니라 무엇보다도 형성된 항생제- 치사 멤브레인 채널의 형성을 유도하도록 응집되는 분자 타겟 착물을 분별 능력의 결과로서 진균 및 포유동물 세포 내 치사 채널을 생성하는 분별 능력의 현상을 제공한다. 이는 입체 장애 효과를 유도할 수 있는 방대한 또는 별개 모이어티를 함유하는 N-치환된 항생제 유도체의 경우에 발생한다 (J. Szlinder-Rychert et al., *Biochem. Biophys. Acta* 1528, 15, 2001; J. Szlinder-Rychert et al., *Il Farmaco* 59, 289, 2004). 아미노기에서 별개 치환체를 갖는 암포테리신 B 유도체는 항생제- 개질된 기하학을 갖는 스테롤 착물을 형성하고, 이에 따라, 멤브레인을 함유하는 에르고스테롤 및 콜레스테롤을 갖는 치사 멤브레인 채널로 응집하는 분별 능력이 생성되는 것이 가능하다. 또한, 공간적으로 장애인(hindered) 화합물은 다제내성을 갖는 곰팡이 균주를 향상 높은 활성을 유지하는 것이 중요하다 (M. Slisz et al., *J. Antibiot.* 60, 436, 2007). 이러한 유형의 항생제 유도체를 우리는 제2 세대 유도체라고 명명한다. 아미노기에서의 유도체와는 대조적으로, 카복실기에서 공간적으로 장애인 유도체는 선택성 효과의 본질적인 개선을 제공하지는 않는다. 에스테르와 아미드와 같은 염기성 유도체는, 공간 장애 N-유도체의 유리한 특성만을 증가시키고 산을 갖는 수용성 염을 형성하는데 용이할 수 있다. 양쪽성 유도체는 염기를 갖는 수용성 염을 형성할 수 있는데, 그 이유는 별개 N-치환체가 천연 항생제의 양성이온성 구조를 파괴하기 때문이다.

[0015] 항생제 분자의 마이코사민 모이어티의 아미노기에서 입체 장애의 유도의 선택적 독성의 증가에 대한 이로운 효과가 달성되는데, 아미노기의 염기성 특성이 존재(N-알킬 유도체)하거나, 또는 신규한 아미노기로서 치환체에 존재(N-아미노아실 유도체)한다. 스테롤 분자 타겟과 상호작용하는 이러한 기의 보다 중요한 역할은 입증되었다 (M. Baginski et al., *Biophys. Chem.* 49, 241, 1994). N-치환된 공간 장애 암포테리신 B 유도체의 긍정적인 효과에 대해 상기 논의한 방안은 정확한 분자 구조를 식별하는 것이 아니라 최적 특성을 갖는 화합물을 가져야 한다. 가장 유리한 화합물의 합성 및 선택은 여전히 경험론적 문제이다. 이러한 유도체의 제1 그룹이 수득되었다 (PL 210774). 그러나, 가장 유리한 화합물의 식별을 위한 추가의 경험적 연구가 요구되었다. 이러한 목적은

가장 유리한 선택성을 갖는 입체 장애 유도체를 예상밖에 식별한 결과로서 본 발명에서 달성되었다.

[0016] 본 발명에 따른 신규한 반합성(semisynthetic) 암포테리신 B 유도체의 장점은 이들이 칸디다 종 및 사상균의 넓은 범위의 미생물, 뿐만 아니라 수송 단백질 Cdr1p 및 Cdr2p의 과발현을 갖는 다제내성(MDR) 균주에 대한 높은 항진균 활성을 나타낸다는 점이다. 이들 유도체는 또한 폴리엔 마크로라이드의 독성의 본질적인 요소인 저 헤모톡신을 나타내며, 수용성 염을 형성한다.

[0017] 본 발명에 따라 예상밖에 신규성을 수득하며 헤모톡신 감소의 유리한 효과는 신규한 적절한 벌키 모이어티의 암포테리신 B의 아미노기에서의 치환체를 도입하여 수득하며, 이는 입체 장애 효과를 유도할 수 있다. 이러한 입체 장애 요소는 진균 세포보다 포유동물을 향하여 더 큰 정도로 암포테리신 B 유도체의 치사 투과 활성(lethal permeabilising activity)을 감소시키며, 이는 이들 화합물의 작용의 선택성을 증가시키고 헤모톡신을 본질적으로 감소시킨다.

[0018] 최적 효과의 입체 장애를 제공할 수 있는 벌키 모이어티는 환 시스템 카보-, 뿐만 아니라, 헤테로사이클릭, 지환족 및 방향족, 3급-부틸, 니트로기, 브롬 원소와 같은 벌키 치환체, 및 지방족 모이어티를 포함하며, 이들의 유연성으로 인해 방대한 배좌 구조를 형성할 수 있다.

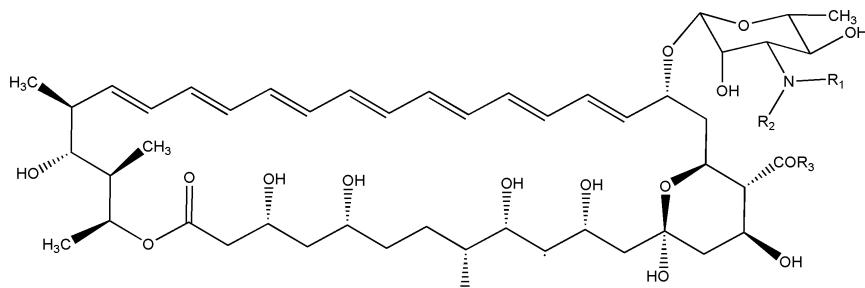
### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0019] 발명의 요약

[0020] 제1 국면에서, 본 발명은 화학식 1a에 따른 항진균성 항생 암포테리신 B의 N-치환된 입체 장애 유도체, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 제공한다:

[0021] 화학식 1a



[0022]

[0023] 위의 화학식 1a에서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬, 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜(thioureidy1) 잔기로부터 선택되며;

[0024] R<sub>2</sub>는 수소 원자 또는 R<sub>1</sub>에 대해 정의된 치환체이고;

[0025] R<sub>3</sub>은 하이드록실기, 알콕실기 또는 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체이다.

[0026] 특정 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 둘 다 수소가 아니다. 화학식 1a의 N-치환된 유도체 화합물의 분류 및 하위 분류는 본원에 추가로 기재될 것이다.

#### 과제의 해결 수단

[0027] 정의

[0028] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미한다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소를 지칭한다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "지방족"은 완전히 포화된 또는 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 지칭한다. 따라서, 지방족은 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자, 12개 이하 또는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬, 알케닐 또는 알키닐일 수 있다.

[0031] 본원에 사용되며 상호교환가능하도록 사용될 수 있는 용어 "벌키(bulky)", "공간적으로 확장된(spatially expanded)", "공간적으로 장애인(spatially hindered)", 또는 "방대한(voluminous)"은 입체 장애의 효과를 제 공할 수 있는 기(group) 또는 모이어티(moiety)를 지칭하고, 헤테로사이클릭, 지환족 및 방향족, 벌키 치환체, 예를 들면, 3급-부틸, 니트로기, 브롬, 또는 요오드 원자, 및 지방족 단편 뿐만 아니라 환 시스템 카보-를 포함 하며, 이들의 유연성으로 인해, 방대한 배좌 구조를 형성할 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 벌키 알킬은 예를 들면, 4개 이상의 탄소 원자의 임의로 치환된 측쇄 알킬 또는 임의로 치환된 알킬, 또는 모이어티를 포함하는 알킬일 수 있으며, 또한 임의로 치환된 카르보- 또는 헤테로사이클릭, 아미노아실, 디오우레이딜 또는 숙신이미딜 모이어티를 포함한다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 측쇄 또는 측쇄 알킬기를 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 언급된 알킬기는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬기, 바람직하게는, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬기다. 보다 바람직하게는, 본원에 언급된 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다.

[0033] 본원에 사용된, "단순한"과 상호교환가능하도록 사용된 용어 "비-측쇄"는 측쇄 알킬기를 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 언급된 단순 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다.

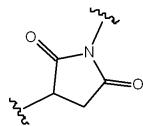
[0034] 본원에 사용된 용어 "카보사이클" 또는 "카보사이클릭 모이어티"는 3개 내지 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 개 내지 8개, 보다 바람직하게는 3개 내지 6 개의 환 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 모노-, 비- 또는 트리-사이클릭기, 또는 6개 내지 14개, 바람직하게는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 비-, 또는 트리-사이클릭 방향족 환을 지칭한다. 카보사이클은 지환족이고, 바람직하게는 본원에 사용된 "사이클로알킬"은 완전히 포화된 탄화수소 사이클릭기, 또는 "아릴"을 지칭한다. 바람직하게는, 사이클로알킬기는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이 클로알킬기고, 바람직하게는, 아릴은 폐닐 또는 나프탈이다. 비- 또는 트리-사이클릭기는 융합된 방향족, 포화 및/또는 부분 불포화된 환을 함유할 수 있다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭 모이어티"는 포화 또는 부분 불포화된, 3 내지 14개, 바람직하게는 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리-사이클릭기, 또는 6 내지 14개, 바람직하게는 6 내지 10개의 환 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리-사이클릭 방향족 환을 지칭하며, 탄소 환 원자 외에, O, N, P 및 S (바람직하게는, O, N 및 S)로부터 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 갖는다. 헤테로사이클은 사이클로헤테로지방족, 바람직하게는 본원에서 포화 헤테로사이클릭기로 지칭되는 "헤테로사이클로알킬", 또는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 환 시스템으로 지칭되는 "헤테로아릴"이다. 헤테르사이클은 바람직하게는 3개 내지 7개의 환 원자를 가지거나, 또는 방향족인 경우, 5개 내지 10개의 환 원자를 가지며, 융합된 방향족, 포화 및/또는 부분 불포화된 환을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 헤테로사이클은 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 피롤리딘, 피리딘, 또는 이미다졸이다.

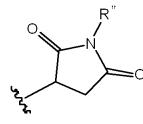
[0036] 본원에 기재된 임의의 화학 모이어티에 대해 언급된 지방족, 알킬, 카보사이클, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아미노아실기는 치환되지 않거나, 할로, 지방족, -OR°, -R°, -SR°, NHR°, -NR°<sub>2</sub>, -COR°, -COOR°, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -COOH, -CN, 하이드록시 알킬, 알킬카보닐옥시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐 또는 알킬 설포닐 아미노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며, 여기서, R°는 할로, 지방족, -OR, -R, -SR, NHR, -NR<sub>2</sub>, -COR, -COOR, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OH, -COOH, -CN, 하이드록시 알킬, 알킬카보닐옥시, 알콕시카보닐, 알킬카보닐 또는 알킬설포닐 아미노로부터 독립적으로 선택된 임의의 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나 또는 치환된, 임의로 치환된 지방족(바람직하게는, 알킬), 카보사이클(바람직하게는, 아릴 또는 사이클로알킬) 또는 헤테로사이클(바람직하게는, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬)이며, 여기서, R은 R°에 대해 정의된 바와 같이 치환 또는 비치환된다. 바람직한 치환체는 할로, 저급 알킬, 알킬아미노, -NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, -OH, -CN, 알콕시 또는 알콕시카보닐을 포함한다. 가장 바람직한 치환체는 3급-부틸, -NO<sub>2</sub> 및 브롬을 포함한다.

[0037] 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체는 알킬아미노 또는 아미노알킬 모이어티를 포함하는 모이어티이며, 여기서, 알킬 부분은 상기 알킬에 대해 정의된 임의의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노"는 "모노알킬아미노" 및 "디알킬아미노", 즉, -NH(알킬) 및 -N(알킬)<sub>2</sub>를 포함 한다.



[0039] 본원에 사용된 용어 "숙신이미딜 유도체"는 다음 구조:



를 지칭한다. 바람직하게는, 숙신이미딜 유도체는 구조:

로 나타내며, 여기서, R''는 임의로 치환된 지방족 또는 임의로 치환된 카보-또는 헤테로사이클릭 모이어티이다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "글리코실"은 사이클릭 단당류 또는 올리고당을 지칭한다. 바람직하게는, 글리코실은 프루토실(fructosyl)이다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "티오우레이딜 잔기"는 질소 원자에 연결되어  $-N-C(S)-NR'$  기를 형성하는 치환체를 지칭하며, 여기서, 각각의 R'는 수소 원자 또는 상기 정의된 바와 같은 R''로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, R'는 수소 원자 또는 임의로 치환된 지방족이며, 보다 바람직하게는, 하나의 R'는 수소 원자이며, 다른 R'는 임의로 치환된 지방족이다.

[0042] 용어 "에스테르"는  $-C(=O)O-R$  기를 지칭하고, 여기서, R은 예를 들면, 임의로 치환된 지방족, 카보사이클 또는 헤테로사이클이다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는  $-O-R$  형태의 기를 지칭하고, 여기서, R은 알킬, 바람직하게는 저급 알킬이다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "알킬티오 모이어티"는  $-S-R$  형태의 기를 지칭하고, 여기서, R은 알킬, 바람직하게는 저급 알킬이다.

[0045] 용어 "아미노아실 잔기"는 임의로 치환된 아미노아실 기를 포함하는 모이어티를 지칭하고, 여기서, 본원에 사용된 아미노아실기는 카보닐에 대해  $\alpha$  또는  $\beta$  위치에서 아민, 모노알킬아민 또는 디알킬아민으로 치환된 아실기를 지칭한다. 아미노아실은 상기한 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 아미노아실은 임의로 치환된 지방족, 알콕시, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 카보사이클로, 헤테로사이클로, 알킬카보닐옥시, 알콕시카보닐 또는 알킬카보닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 바람직한 치환체는 임의로 치환된 저급 알킬, 알킬아미노(모노알킬아미노 또는 디알킬아미노), 아르알킬, 헤�테로아르알킬, 카보사이클로 및 헤�테로사이클로를 포함한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "아르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 위에 정의된 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환된, 위에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. "아르알킬" 또는 "헤테로아르알킬"기의 알킬 성분은 지방족 기에 대해 위에 나열된 임의의 하나 이상의 치환체들로 치환될 수 있고, "아르알킬" 또는 "헤테로아르알킬"기의 아릴 또는 헤테로아릴 성분은 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클 또는 헤�테로사이클기에 대해 위에 나열된 임의의 하나 이상의 치환체들로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 알킬은 벤질이다.

[0047] 본 발명의 화합물에서, 하나 이상의 비대칭 탄소 원자가 존재할 수 있다. 이러한 화합물에 대해, 본 발명은 화합물의 모든 이성질체 형태(예를 들면, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 뿐만 아니라, 이의 혼합, 예를 들면, 라세미 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다.

[0048] 본 발명의 화합물, 이의 염, 수화물, 및 착물을 포함하여, 일부 구체예에서, 수용성 형태로 제공될 수 있다. 화합물은 수용성, 예를 들면, 상온 ( $20^{\circ}\text{C}$ )에서, 임의로 가열, 교반, 또는 초음파처리하여 물에 용해되는 것으로 간주될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물(예를 들면, 염 형태)은 수용성, 즉, 적어도  $10\text{ mg/ml}$ , 바람직하게는 적어도  $20\text{ mg/ml}$ 의 농도에서 실온에서 물에 용해되는 것으로 간주될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 착화제와 함께 착물의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 착물은 수용성, 예를 들면, 상기한 조건 하에 물에 투명 콜로이드성 혼탁액을 형성하는 것으로 간주될 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "착화 화합물"은 본 발명의 화합물과 비-공유 착물을 형성할 수 있는 화합물을 지칭한다. 착화 화합물은 예를 들면, 칼슘 염, 숙신산, 나트륨 데옥시콜레이트 또는 스테롤을 포함할 수 있다.

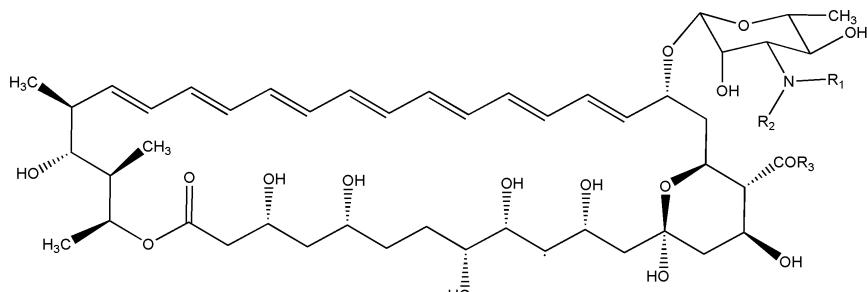
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 제1 국면에서, 본 발명은 암포테리신 B의 N-치환된 입체 장애 유도체를 제공한다. 이에 따라, 본 발명은 화학

식 1a에 따른 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물을 제공한다:

[0051]

화학식 1a



[0052]

위의 화학식 1a에서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 임의로 치환된 알킬(바람직하게는, 비-측쇄 알킬, 또는 치환된 알킬), 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기로부터 선택되며;

[0054]

R<sub>2</sub>는 수소 원자 또는 R<sub>1</sub>에 대해 정의된 치환체이고;

[0055]

R<sub>3</sub>은 하이드록실기, 알콕실기 또는 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체이며;

[0056]

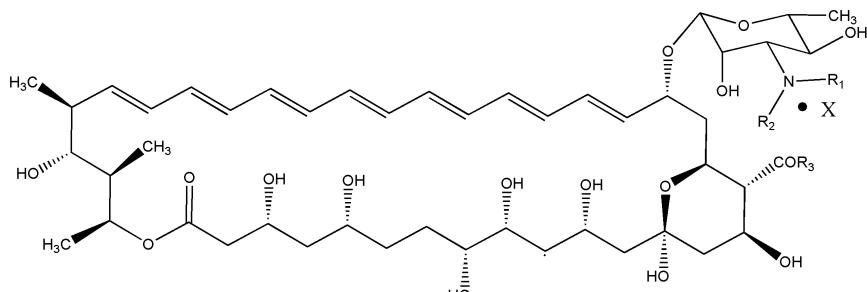
여기서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 동시에 수소 원자는 아니다.

[0057]

일부 구체예에서, 위에 정의된 화학식 1a의 화합물은 화학식 1b에 따른 화합물일 수 있다:

[0058]

화학식 1b



[0059]

위의 화학식 1b에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>은 화학식 1a에 대해 정의된 바와 같고;

[0061]

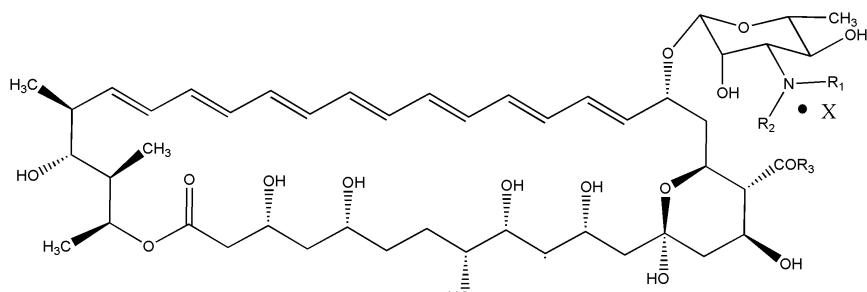
X는 부재하거나 존재하고, 존재하는 경우, X는 하나 이상의 분자의 염기 또는 산이거나, 또는 착화 화합물이다.

[0062]

일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 1에 따른 화합물이다:

[0063]

화학식 1



[0064]

위의 화학식 1에서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 1개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 비-측쇄 알킬, 숙신이미딜 유도체를 포함하는, 1개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 공간확장된(spatially expanded) 알킬, 5개 내지 8개의 원자를 갖는 사이클릭 카보- 또는 혼테로사이클릭 환 모이어티(moicity)를 함유하는 알킬 유도체, 글리코실 잔기(glycosyl

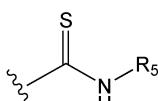
residue), 임의로 치환된 또는 공간적으로 측쇄인(spatially branched) 아미노아실 잔기, 알킬 치환체 내 1개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노아실 잔기, 적어도 하나의 염기성 질소 원자를 함유하는 벌키 지방족 또는 사이클릭 치환체(bulky aliphatic or cyclic substituent)로 임의로 치환된 티오우레이딜로부터 선택되고;

[0066]  $R_2$ 는 수소 원자 또는  $R_1$ 에 대해 정의된 치환체이고;

[0067]  $R_3$ 은 하이드록실기, 알콕시 또는 아미노알킬 유도체; 및 이의 수용성 염 및 착물이고, 여기서, X는 하나 이상의 분자의 염기 또는 산 또는 착화 화합물이다.

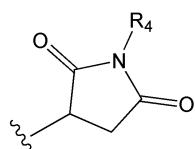
[0068] 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 1a, 1b 또는 1의 화합물을 제공하고, 여기서,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다 (바람직하게는 하나)는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기, 치환된 알킬, 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 또는 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 예를 들면, 아래 임의의 소분류 (a) 내지 (f)에 대해 정의된 구조로 나타내어지는 벌키 치환체이다:

[0069] (a) 일부 구체예에서, 본 발명은,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다 (바람직하게는 하나)가 구

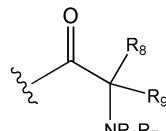
조:  의 티오우레이딜 잔기; 여기서,  $R_5$ 는  $-W-Z$ , 여기서,  $W$ 는 임의로 치환된 알킬 링커(linker) 또는 단일 결합이고;  $Z$ 는 임의로 치환된 카보사이클 또는 헤테로사이클 (바람직하게는 아릴, 헤테로아릴 또는 질소-함유한 헤�테로사이클로지방족 (바람직하게는, N-연결된 헤�테로사이클로알킬)), 또는  $NR^*_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^*$ 이고, 여기서,  $R^*$ 는 임의로 치환된 지방족 (바람직하게는 저급 알킬), 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티이거나, 또는 2개의  $R^*$ 는, 이에 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하는 화합물을 제공한다.  $W$ 는 단일 결합, 측쇄 또는 비-측쇄 알킬, 예를 들면, 저급 알킬일 수 있다. 일부 구체예에서,  $Z$ 는 비치환되거나 또는 하나 이상의 알킬 또는 할로로 치환된다. 바람직하게는,  $Z$ 는 폐닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피리디닐, 또는 알킬아미노이고 이들 모두는 치환될 수 있다.

[0070] (b) 일부 구체예에서, 본 발명은  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 임의로 치환된 알킬아미노 또는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티로 치환된 -알킬 (예를 들면,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알킬, 또는  $C_{3-6}$ 알킬)인 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다는 독립적으로 디알킬아미노 또는 임의로 치환된 N-함유 헤테로사이클 (바람직하게는 헤테로사이클로알킬, 및 보다 바람직하게는 피페리디닐 또는 피페라자닐)로 치환된 -알킬(예를 들면,  $C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는  $C_{2-6}$ 알킬, 보다 바람직하게는  $C_{3-6}$ 알킬,  $C_3$ 알킬 또는  $C_4$ 알킬)이다. 일부 구체예에서, 헤�테로사이클은 N-연결(N-linked)되고, 비치환되거나 또는 알킬로 치환된다. 일부 기타 구체예에서,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다 (바람직하게는 하나)는 임의로 치환된 카보사이클 (바람직하게는 아릴)로 치환된 알킬(예를 들면,  $C_{1-6}$ 알킬, 바람직하게는  $C_{1-3}$ 알킬, 보다 바람직하게는  $C_1$ 알킬)이고, 여기서, 카보사이클은 치환시 임의로 치환된 카보사이클 또는 헤�테로사이클, 지방족 (바람직하게는 측쇄  $C_{3-6}$ 알킬), 알킬아미노, 알콕시 니트로 또는 할로(바람직하게는 브로모), 또는 알콕시카보닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 바람직하게 치환된다. 일부 구체예에서,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 임의로 치환된 벤질기이다. 임의로 치환된 벤질은 바람직하게는 임의로 치환된 카보사이클 또는 헤�테로사이클, 지방족 (바람직하게는 측쇄  $C_{3-6}$ 알킬), 알킬아미노, 알콕시 니트로, 할로 (바람직하게는 브로모), 또는 알콕시카보닐로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 벤질은 알킬아미노 (바람직하게는 디알킬아미노), 카보사이클 (예를 들면, 아릴), 또는 측쇄  $C_{3-6}$ 알킬 (바람직하게는 3급-부틸)로 치환되고, 이들은 임의로 치환될 수 있다.

[0071] (c) 일부 구체예에서, 본 발명은  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나 또는 둘 다(바람직하게는 하나)는 구조:

 의 숙신이미딜 유도체; 여기서,  $R_4$ 는  $-X-Y$ 이고, 여기서,  $X$ 는 임의로 치환된 알킬 링커 또는

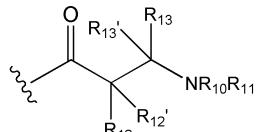
단일 결합이고; Y는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티 또는 -OH, -OR\*, -NR\*<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR\*<sub>2</sub>이고, 여기서, R\*은 임의로 치환된 지방족, 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티이거나, 또는 2개의 R\*은, 이에 부착된 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성하는 화합물을 제공한다. X는 단일 결합 또는 측쇄 또는 비-측쇄 알킬, 예를 들면, 저급 알킬일 수 있다. 바람직하게는, Y는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티, 하이드록실 또는 디알킬아미노이다. 일부 구체예에서, R<sub>i</sub>는 임의로 치환된 아릴(바람직하게는 폐닐), 임의로 치환된 아릴(바람직하게는 벤질)로 치환된 알킬, 임의로 치환된 N-연결된 헤테로사이클 또는 하이드록실로 치환된 알킬, 또는 알킬아미노(바람직하게는 디알킬아미노)로 치환된 알킬(바람직하게는 측쇄 알킬)이다. 임의의 상기 구체예에서, Y는 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티이고, Y는 비치환되거나 또는 치환되며, 일부 구체예에서, Y는 하나 이상의 알킬(바람직하게는 비-측쇄 저급 알킬, 예를 들면, 메틸 또는 에틸, 또는 측쇄 C<sub>3-6</sub>알킬, 예를 들면, 3급-부틸), 니트로 또는 할로(바람직하게는 브로모)로 치환될 수 있다.



[0072] (d) 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 하나 또는 둘 다(바람직하게는 하나)는 구조:

의 아미노아실 잔기; 여기서, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬(바람직하게는 저급 알킬)로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 이들이 연결된 원자와 함께 취해져서 임의로 치환된 질소-함유 사이클릭 모이어티를 형성할 수 있고; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 수소 또는 -U-V이고, 여기서, U는 임의로 치환된 알킬 링커(바람직하게는 저급 알킬 및 바람직하게는 비치환된) 또는 단일 결합이며, V는 임의로 치환된 지방족, 카보사이클릭(바람직하게는 아릴 또는 나프틸), 헤테로사이클릭(바람직하게는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬), 알콕시, 알킬티오 모이어티 또는 에스테르 모이어티이며, 이들은 임의로 치환될 수 있는 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub> 중의 하나는 수소이다. 일부 구체예에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub> 중의 하나는 수소이고, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub> 중의 다른 하나는 -U-V이고, 여기서, U는 임의로 치환된 알킬 링커(바람직하게는 저급 알킬) 또는 단일 결합이고, V는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클(바람직하게는 아릴, 예를 들면, 폐닐 또는 나프틸, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬), -OR<sup>9a</sup>, -SR<sup>9a</sup> 또는 -C(O)OR<sup>9a</sup>, 여기서, R<sup>9a</sup>는 임의로 치환된 측쇄 알킬(바람직하게는 C<sub>3-6</sub>알킬, 예를 들면, 3급-부틸) 또는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클이고, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 상기 정의한 바와 같고, 바람직하게는 저급 알킬 또는 수소이다. 임의의 상기 양태에서, V는 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티이고, V는 비치환되거나, 또는 예를 들면, 하나 이상의 알킬, 니트로 또는 할로로 치환될 수 있다.

[0073] (e) 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 하나 또는 둘 다 (바람직하게는 하나)는 구조:

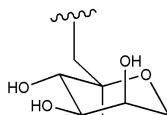


의 아미노아실; 여기서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 이들이 연결된 원자와 함께 취해져서 임의로 치환된 질소-함유 사이클릭 모이어티를 형성할 수 있고;

[0074] R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 수소 또는 -U-V이고, 여기서, U는 임의로 치환된 알킬 링커 또는 단일 결합이며, V는 수소 원자, 또는 임의로 치환된 지방족, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 알콕시, 알킬티오 모이어티 또는 에스테르 모이어티이며, 이들은 임의로 치환될 수 있으며; R<sub>12'</sub> 및 R<sub>13'</sub>은 독립적으로 수소 또는 알킬(바람직하게는 저급 알킬)인 화합물을 제공한다. 바람직하게는 V는 카보사이클릭(바람직하게는 아릴 또는 나프틸), 헤테로사이클릭(바람직하게는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬), 알콕시, 알킬티오 모이어티, 또는 에스테르 모이어티이고, 이들은 임의로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub> 중의 하나는 수소이고, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub> 중의 다른 하나는 -U-V이고, 여기서, U는 임의로 치환된 알킬 링커(바람직하게는 저급 알킬) 또는 단일 결합이며, V는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클(바람직하게는 아릴, 예를 들면, 폐닐 또는 나프틸, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬), -OR<sup>9a</sup>, -SR<sup>9a</sup> 또는 -C(O)OR<sup>9a</sup>이고, 여기서, R<sup>9a</sup>는 임의로 치환된 측쇄 알킬(바람직하게는 C<sub>3-6</sub>

알킬, 예를 들면, 3급-부틸) 또는 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클이며, R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub>, R<sub>13</sub> 및 R<sub>13'</sub>는 위에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 저급 알킬 또는 수소이다. 임의의 상기 구체예에서, V는 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티이고, V는 비치환되거나, 또는 예를 들면, 하나 이상의 알킬, 니트로 또는 할로로 치환될 수 있다.

[0075] (f) 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 하나 또는 둘 다 (바람직하게는 하나)는 글리코실 잔기, 바람



직하게는 프럭토실 잔기(보다 바람직하게는, 구조: 의 프럭토파라노스 잔기)인 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 하나는 글리코실 잔기이고, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 비치환된 알킬 또는 수소이고, R<sub>3</sub>은 하이드록실이다. 일부 기타 구체예에서, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 하나는 글리코실 잔기이고, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 하위 분류는 (b)에서 정의된 바와 같은 치환된 알킬이고, 바람직하게는 임의로 치환된 알킬아미노(바람직하게는 디알킬아미노) 또는 임의로 치환된 헤테로사이클(바람직하게는 N-함유 헤테로사이클, 및 보다 바람직하게는 N-연결된 헤�테로사이클로알킬)로 치환된 알킬이다.

[0076] 일부 구체예에서, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 하나는 임의의 하위 분류 (a) 내지 (f), 바람직하게는 (a) 내지 (d) 및 (f)에 대해 정의된 바와 같고, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 수소, 비치환된 알킬(바람직하게는 비-측쇄), 치환된 알킬 또는 치환체(임의의 하위 분류 (a) 내지 (f)에 대해 정의됨)이다.

[0077] 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나는 수소 원자 또는 비치환된 알킬(바람직하게는 비-측쇄) 또는 치환된 알킬(예를 들면, 하위 분류 (b)에 대해 정의된 바와 같음)이며; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 비치환된 비-측쇄 알킬, 치환된 알킬, 또는 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기(바람직하게는 하위 분류 (a) 내지 (f)에 정의된 바와 같음)인 화합물을 제공한다. 일부 바람직한 구체예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나는 수소 원자, 비-측쇄 알킬 또는 알킬아미노(바람직하게는 디알킬아미노)로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티(바람직하게는 N-연결된 헤테로사이클로알킬, 알킬로 임의로 치환됨); 및 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 치환된 알킬(바람직하게는 임의로 치환된 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티로 치환됨), 숙신이미딜 유도체, 글리코실 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기(임의의 하위 분류 (a) 내지 (f), 바람직하게는 (a) 내지 (d)에 정의된 바와 같음)이다.

[0078] 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나는 임의로 치환된 글리코실(바람직하게는 하위 분류 (f)에서 정의된 바와 같음)이고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 치환된 알킬, 숙신이미딜 유도체, 임의로 치환된 아미노아실 잔기, 또는 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기(바람직하게는 위의 하위 분류 (a) 내지 (e)에 정의된 바와 같음)인 화합물을 제공한다. 바람직하게는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나는 임의로 치환된 알킬아미노(바람직하게는 디알킬아미노) 또는 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티(바람직하게는, N-연결된 헤�테로사이클로알킬, 알킬로 임의로 치환됨)로 치환된 알킬이다.

[0079] 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나는 수소 원자이고; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 숙신이미딜 유도체, 임의로 치환된 벤질, 임의로 치환된 티오우레이딜 잔기, 임의로 치환된 아미노아실 잔기(바람직하게는, 위의 하위 분류 (a) 내지 (e), 바람직하게는 (a) 내지 (d)에 정의된 바와 같음)인 화합물을 제공한다.

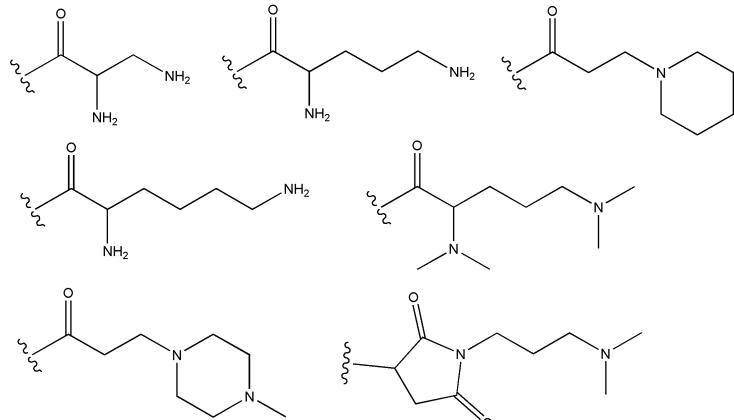
[0080] 일부 구체예에서, 본 발명은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 하나는 수소 원자, 비치환된 알킬 또는 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티(바람직하게는 N-연결된 헤�테로사이클로알킬, 알킬로 임의로 치환됨)로 치환된 알킬이고; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 중의 다른 하나는 카보- 또는 헤�테로사이클릭 모이어티(바람직하게는 N-연결된 헤�테로사이클로알킬, 알킬로 임의로 치환됨)로 치환된 알킬(바람직하게는, 하위 분류 (b)에 정의된 바와 같음)인 화합물을 제공한다.

[0081] 본원에서 정의된 본 발명의 임의의 화합물에서, R<sub>3</sub>은 하이드록실기, 알콕시기 또는 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 임의의 상기 구체예에 정의된 화합물을 제공하며, 여기서, R<sub>3</sub>은 하이드

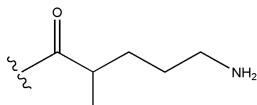
록실, 메톡시, 또는  $-NR_{14}-(C_1-C_6\text{알킬})-NR_{15}R_{16}$ , 여기서,  $R_{14}$ 는 수소 원자 또는 메틸이고,  $R_{15}$  및  $R_{16}$ 은 임의로 치환된 지방족으로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 저급 알킬이다.

[0082] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 이하 나타내어지는 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물이 아니다:

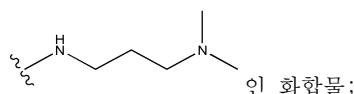
[0083] (i)  $R_3$ 은 메톡시이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소이며,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는:



인 화합물;



[0084] (ii)  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$ 이며,  $R_3$ 은



[0085] (iii)  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소 또는 비치환된 알킬이며,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는 글리코실인 화합물;

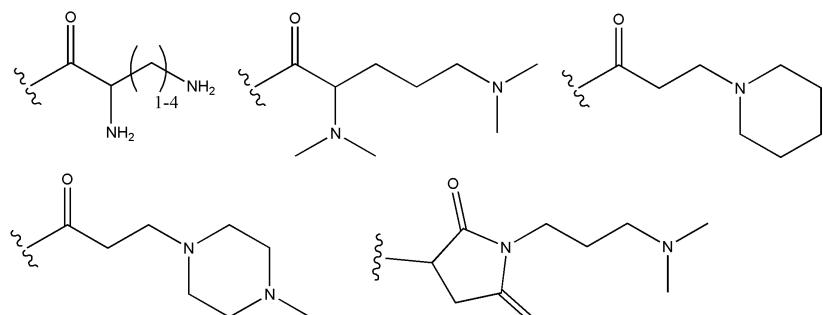
[0086] (iv)  $R_3$ 은 OH이고,  $R_1$  및  $R_2$  둘 다는 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 3-(Fmoc-아미노)프로필, 3-하이드록시프로필, 2,6-디아미노헥실, 3-카복시프로필, 3-(메티옥시카보닐)프로필 또는 2-구아니디노에틸인 화합물;

[0087] (v)  $R_1$  및  $R_2$  둘 다는 3-아미노프로필 또는 3-(Fmoc-아미노)프로필이고,  $R_3$ 은 메톡시, 2-아미노에틸아미노, 2-(디메틸아미노)에틸아미노 또는 3-(4-모르폴리노)프로필아미노인 화합물; 또는

[0088] (vi)  $R_3$ 은 하이드록실이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나는 수소 또는 2-아미노에틸이고,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 다른 하나는 3-아미노프로필 또는 3-(Fmoc-아미노)프로필인 화합물.

[0089] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 N-숙시닐 암포테리신 B, 또는 이의 염, 수화물, 또는 착물이 아니다.

[0090] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은,  $R_1$  또는  $R_2$  중의 하나가



인 화합물, 또는 이의 염,

수화물, 또는 착물이 아니다.

[0091] 일부 구체예에서, 본 발명은,  $R_1$ 이 표 1에서  $R_1$ 에 대해 나열된 임의의 기인, 위의 정의된 임의의 하위 분류의 화

합물을 제공한다.

[0092] 일부 구체예에서, 본 발명은, R<sub>2</sub>가 표 1에서 R<sub>2</sub>에 대해 나열된 임의의 기인, 위의 정의된 임의의 하위 분류의 화합물을 제공한다.

[0093] 일부 구체예에서, 본 발명은, R<sub>3</sub>이 표 1에서 R<sub>3</sub>에 대해 나열된 임의의 기인, 위의 정의된 임의의 하위 분류의 화합물을 제공한다.

[0094] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 무기 또는 유기 염기를 갖는 염, 바람직하게는 N-메틸글루카민을 갖는 염의 형태로 제공될 수 있다.

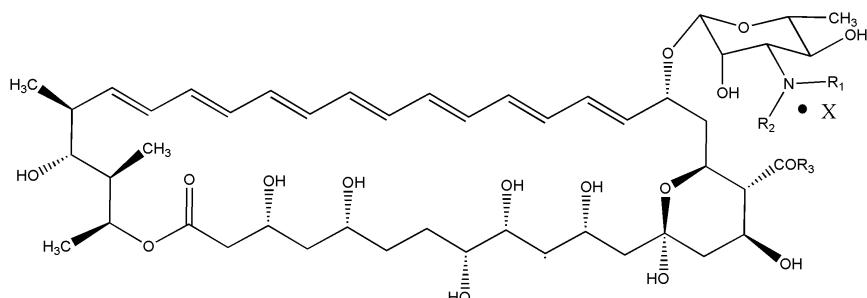
[0095] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 무기 또는 유기 착화 화합물을 갖는 착물, 바람직하게는 칼슘 염, 숙신산, 나트륨 데옥시콜레이트 또는 스테롤(가장 바람직하게는, 나트륨 데옥시콜레이트)을 갖는 착물의 형태로 제공될 수 있다.

[0096] 추가의 구체예에서, 본원에 기재된 화합물은 무기 또는 유기산을 갖는 염, 바람직하게는 아스파르트산을 갖는 염의 형태로 제공될 수 있다.

[0097] 위에 기재된 임의의 염 또는 착물은 수용성일 수 있다.

[0098] 다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 및 이의 수용성 염, 또는 착물을 제공한다:

[0099] 화학식 1



[0100]

[0101] 위의 화학식 1에서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 또는 유리하게는 숙신이미딜 유도체의 잔기로서, 쇠 안에 1개 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 단순 또는 공간확장된(spatially enlarged) 알킬 치환체, 5개 내지 8개의 환 원자를 갖는 카보- 또는 헤테로사이클릭 환 모이어티(moity)를 함유하는 알킬, 글리코실 잔기, 또는 알킬치환체 내 1개 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 공간적으로 측쇄인 아미노아실 잔기 또는 디알킬아미노아실 잔기, 염기성 질소 원자 및 공간적으로 측쇄인 지방족 또는 사이클릭 치환체(bulky aliphatic or cyclic substituent)를 함유하는 티오우레이딜 잔기이고;

[0102]

R<sub>2</sub>는 수소 원자 또는 R<sub>1</sub>에 대해 정의된 치환체이고;

[0103]

R<sub>3</sub>은 하이드록실기, 또는 알콕실 또는 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체이며;

[0104]

여기서, X는 하나 이상의 분자의 산 또는 염기, 또는 착화 화합물이다.

[0105]

본 발명에 따르면, 입체 장애 효과를 유도할 수 있는, 마이코사민 모이어티의 아미노기에서 벌키 치환체의 존재로 특징지어지는 화학식 1, 화학식 1a, 또는 화학식 1b의 유리한 N-치환된 유도체를 몇 가지 실시예에서 수득하였으며, 이를 모두는 본 발명의 예시적인 구체예이다:

[0106]

암포테리신 B의 숙신이미딜 유도체, 예를 들면, N-[N-(2,4,6-트리메틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-(N-벤질 숙신이미딜)암포테리신 B, N-[N-(4-브로모페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(2-3급-부틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(4-나트로페닐)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(2-페리딘-2-일에틸)숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-[3-(N,N-디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]숙신이미딜]암포테리신 B, N-[N-(2-하이드록시-에틸)숙신이미딜]암포테리신 B를 포함한다.

[0107]

본 발명의 다른 국면에서, N-치환된 유도체는 암포테리신 B의 N-티오우레이딜 유도체일 수 있으며, 예를 들면, N-[3-(2-페리딘-1-일에틸)-티오우레이딜]암포테리신 B, N-[(3-페닐)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(2-모르

풀린-1-일)에틸티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(파리딘-3-일)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(2-파롤리딘-1-일에틸)티오우레이딜]암포테리신 B, N-[3-(N,N-디메틸아미노)에틸]티오우레이딜)-암포테리신 B, N-[3-(파리딘-4-일메틸)티오우레이딜]암포테리신 B를 포함한다.

[0108] 본 발명에 따른 추가의 국면에서, N-치환된 유도체는 카보사이클릭 환을 함유하는 암포테리신 B의 N,N-디알킬 유도체일 수 있으며, 예를 들면, (N,N-디알킬아미노벤질)암포테리신 B, 또는 N,N-디메틸암포테리신 B, N,N-디에틸암포테리신 B, N,N-디-n-프로필암포테리신 B, N,N-디[3-(N-파페리딘-1-일)프로필]암포테리신 B, N,N-디[3-(4-에틸파페라진-1-일)프로필]-암포테리신 B, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B, N-[(4-비페닐)-메틸]암포테리신 B, N-(4-3급-부틸벤질)암포테리신 B를 포함하는 군으로부터 선택된 환 시스템을 함유하지 않는 N-알킬 유도체를 포함한다.

[0109] 본 발명의 다른 국면에 따르면, N-치환된 유도체는 N-프력토실 암포테리신 B의 N-알킬 유도체일 수 있으며, 예를 들면, N-프력토실-N-메틸암포테리신 B, N-프력토실-N-에틸암포테리신 B, N-프력토실-N-n-프로필암포테리신 B, N-프력토실-N-(N,N-디메틸-3-아미노프로필)-암포테리신 B, N-프력토실-N-[3-(파페리딘-1-일)아미노프로필]암포테리신 B를 포함한다.

[0110] 또한, 본 발명에 다른 N-치환된 유도체는 암포테리신 B의 N-아미노아실 또는 N,N-디알킬아미노아실 유도체일 수 있으며, 예를 들면, N-L-페닐알라닐암포테리신 B, N-L-p-요오도페닐알라닐암포테리신 B, N-D-β-나프틸알라닐암포테리신 B, N-L-p-나트로페닐알라닐암포테리신 B, N-메틸-L-(0<sup>y</sup>-3급-부틸)글루타밀암포테리신 B, N-D-(0<sup>b</sup>-3급-부틸)아스파라길암포테리신 B, N-D-β-(3-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B, N-L-(S-3급-부틸)시스틸암포테리신 B, N-o-플루오로페닐알라닐암포테리신 B, N-D-(0<sup>y</sup>-3급-부틸)글루타밀암포테리신 B, N-D-(0-3급-부틸)세릴암포테리신 B, N-D-페닐글리실암포테리신 B, N-(L-N,N-디에틸페닐알라닐)암포테리신 B, N-(L-N,N-디메틸페닐-알라닐)암포테리신 B를 포함한다.

[0111] 본 발명에 따르면, 암포테리신 B의 N-치환된 유도체는 이의 에스테르일 수 있으며, 예를 들면, N-D-β-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 메틸 에스테르, N-[3-(2-파페리딘-1-일에틸)티오우레이딜]암포테리신 B 메틸 에스테르, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B 메틸 에스테르를 포함한다.

[0112] 본 발명의 다른 국면에서, N-치환된 유도체는 암포테리신 B의 아미드 유도체일 수 있으며, 예를 들면, N-D-β-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아미드, N-[3-(2-파페리딘-1-일에틸)티오우레이딜]암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아미드, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B 3-(N,N-디메틸오아미노)프로필아미드를 포함한다.

[0113] 본 발명에 따른 추가의 국면에서, N-치환된 유도체는 무기 또는 유기 염기를 갖는 수용성 염, 유리하게는 N-메틸글루카민을 갖는 수용성 염일 수 있다. 본 발명에 따른 다른 유리한 해결로서는, N-치환된 유도체는 무기 또는 유기 착화 화합물을 갖는 수용성 착물일 수 있다.

[0114] 본 발명에 따른 N-치환된 유도체는 또한 무기 또는 유기산을 갖는 수용성 염, 유리하게는 아스파르트산을 갖는 수용성 염일 수 있다.

[0115] 본 발명에 따르면, 위에 기재된 N-치환된 유도체를 적용하여 병원성 효모 또는 사상균 또는 칸디다속 균주와 같은 진균 미생물, 특히, Cdr1p 및 Cdr2p와 같은 단백질 수송체 MDR1p의 과발현을 갖는 다제내성(MDR) 균주에 의해 야기된 질환을 치료하기 위한 약물을 제조한다.

[0116] 또한, 본 발명에 따른 N-치환된 유도체를 적용하여 수의학, 식물 방역 뿐만 아니라 진균 침입으로부터 건물을 보호하는 진균 감염의 제어를 위한 시료를 제조한다.

[0117] 본 발명의 목적은 이하 실시예에서 입증된다. 본 발명에 따른 유리한 실시예에서, 입체 장애 효과를 유도할 수 있는 마이코사민 잔기의 아미노기에 연결된, 벌키 모이어티의 존재로 특징지어지는 도 1에 나타내어지는 구조의 화합물은 아래에 제시된 바와 같이 다수의 버전으로 예시적으로 수득되었다.

[0118] A1 내지 A8의 N-숙신이미딜 유도체는 예를 들면, N-[N-(2,4,6-트리메틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (A1), N-(N-벤질숙신이미딜)암포테리신 B (A2), N-[N-(4-브로모페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (A3), N-[N-(2-3급-부틸로페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (A4), N-[N-(4-나트로페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (A5), N-[N-(2-파페리딘-1-일에틸)숙신이미딜]암포테리신 B (A6), N-{N-[3-(N,N-디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]숙신이미딜}암포테리신

B (A7), N-[N-(2-하이드록시에틸)숙신이미딜]암포테리신 B (A8)을 포함한다;

[0119] N,N-디알킬 유도체는 A9 내지 A13이며, 예를 들면, N,N-디메틸암포테리신 B (A9), N,N-디에틸암포테리신 B (A10), N,N-디-n-프로필암포테리신 B (A11), N,N-디[3-(N-페페리딘-1-일)프로필]암포테리신 B (A12), N,N-디[3-(4-에틸페페라진-1-일)프로필]암포테리신 B (A13)을 포함한다;

[0120] N-프력토실암포테리신 B의 N-알킬 유도체는 A14 내지 A18이며, 예를 들면, N-프력토실-N-메틸암포테리신 B (A14), N-에틸-N-프력토실암포테리신 B (A15), N-프력토실-N-n-프로필암포테리신 B (A16), N-프력토실-N-(N,N-디메틸-3-아미노프로필)암포테리신 B (A17), N-프력토실-N-[3-(페페리딘-1-일)아미노프로필]암포테리신 B (A18)을 포함한다;

[0121] N-벤질 유도체는 A19 내지 A21이며, 예를 들면, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B (A19), N-[[(4-비페닐)메틸]암포테리신 B (A20), N-(4-3급-부틸벤질)암포테리신 B (A21)을 포함한다;

[0122] N-티오우레이딜 유도체는 A22 내지 A29이며, 예를 들면, N-{[3-(2-페페리딘-1-일)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B (A22), N-[(3-페닐)-티오우레이딜]암포테리신 B (A23), N-{[3-(2-모르폴린-1-일)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B (A24), N-{3-[2-(N,N-디에틸아미노)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B (A25), N-[3-(페리딘-3-일)티오우레이딜]암포테리신 B (A26), N-{[3-(2-피롤리딘-1-일)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B (A27), N-{3-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B (A28), N-{[3-(페리딘-4-일)메틸]티오우레이딜}암포테리신 B (A29)을 포함한다;

[0123] N-아미노아실 유도체는 A30 내지 A41이며, 예를 들면, N-L-페닐알라닐암포테리신 B (A30), N-L-p-요오도페닐알라닐암포테리신 B (A31), N-D-β-나프틸알라닐암포테리신 B (A32), N-L-p-니트로페닐알라닐암포테리신 B (A33), N-메틸-L-(O<sup>y</sup>-3급-부틸)글루타밀암포테리신 B (A34), N-D-(O<sup>β</sup>-3급-부틸)아스파라길암포테리신 B (A35), N-D-β-(페리딘-3-일)알라닐암포테리신 B (A36), N-L-(S-3급-부틸)시스틸암포테리신 B (A37), N-o-플루오로페닐알라닐암포테리신 B (A38), N-D-(O<sup>y</sup>-3급-부틸)글루타밀암포테리신 B (A39), N-D-(O-3급-부틸)세릴암포테리신 B (A40), N-D-페닐글리실암포테리신 B (A41)을 포함한다;

[0124] 암포테리신 B의 N,N-디알킬오아미노아실 유도체는 A42 내지 A43이며, 예를 들면, N-(L-N,N-디에틸페닐알라닐)암포테리신 B (A42), N-(L-N,N-디메틸페닐알라닐)암포테리신 B (A43)을 포함한다;

[0125] 암포테리신 B의 N-치환된 유도체의 에스테르는 A44 내지 A46이며, 예를 들면, N-D-β-(페리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 메틸 에스테르 (A44), N-{[3-(2-페페리딘-1-일)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B 메틸 에스테르 (A45), N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B 메틸 에스테르 (A46)을 포함한다.

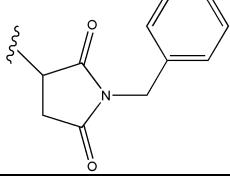
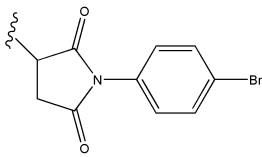
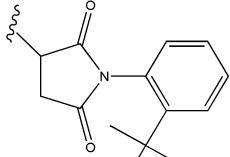
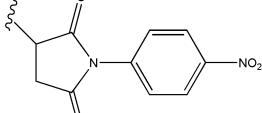
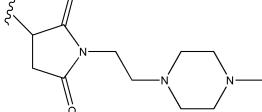
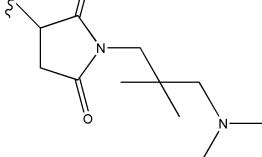
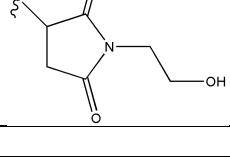
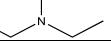
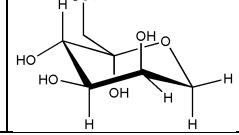
[0126] 암포테리신 B의 N-치환된 유도체의 아미드는 A47 내지 A49이며, 예를 들면, N-D-β-(페리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아미드 (A47), N-{[3-(2-페페리딘-1-일)에틸]티오우레이딜}암포테리신 B 3(N,N-디메틸아미노)프로필아미드 (A48), N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아미드 (A49)를 포함한다.

[0127] 본 발명에 따른 암포테리신 B 유도체의 구조는 아래 표 1에 제시되어 있다. 암포테리신 B 구조는 참조를 위한 목적으로 제공된다.

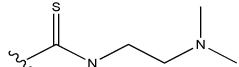
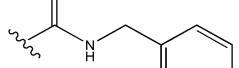
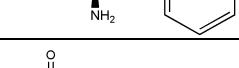
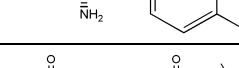
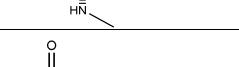
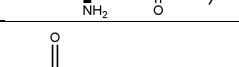
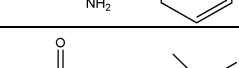
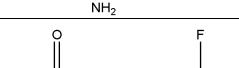
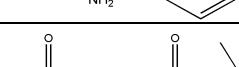
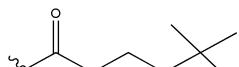
### 표 1

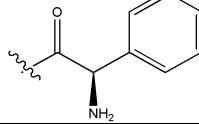
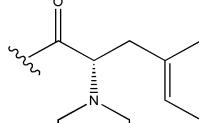
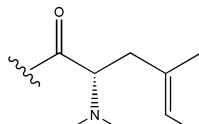
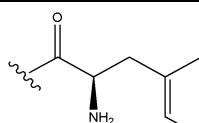
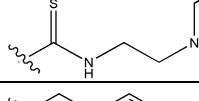
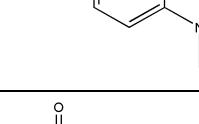
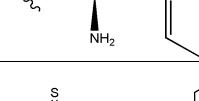
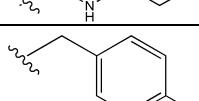
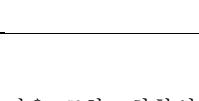
암포테리신 B 유도체의 구조

Lp	R1	R2	R3	기호		
	-H	-H	-H	AmB		
<i>N</i> -숙신이미딜 유도체						
1.			-H	-OH		A1

2.		-H	-OH	A2
3.		-H	-OH	A3
4.		-H	-OH	A4
5.		-H	-OH	A5
6.		-H	-OH	A6
7.		-H	-OH	A7
8.		-H	-OH	A8
N,N-디알킬 유도체				
9.	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OH	A9
10.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	A10
11.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	A11
12.				A12
13.				A13
N-알킬-N-프로토실 유도체				
14.		-CH <sub>3</sub>	-OH	A14

15.		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	A15
16.		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	A16
17.				A17
18.				A18
<i>N</i> -벤질 유도체				
19.		-H	-OH	A19
20.		-H	-OH	A20
21.		-H	-OH	A21
<i>N</i> -(2-아이소프로필) 티오우레이딜 유도체				
22.		-H	-OH	A22
23.		-H	-OH	A23
24.		-H	-OH	A24
25.		-H	-OH	A25
26.		-H	-OH	A26
27.		-H	-OH	A27

28.		-H	-OH	A28
29.		-H	-OH	A29
<i>N-아미노아실 유도체</i>				
30.		-H	-OH	A30
31.		-H	-OH	A31
32.		-H	-OH	A32
33.		-H	-OH	A33
34.		-H	-OH	A34
35.		-H	-OH	A35
36.		-H	-OH	A36
37.		-H	-OH	A37
38.		-H	-OH	A38
39.		-H	-OH	A39
40.		-H	-OH	A40

41.		-H	-OH	A41
<b>N,N-디알킬아미노아실 유도체</b>				
42.		-H	-OH	A42
<b>암포테리신 B 유도체의 에스테르 및 아미드</b>				
43.		-H	-OH	A43
44.		-H	-OCH3	A44
45.		-H	-OCH3	A45
46.		-H	-OCH3	A46
47.		-H	-NHCH2CH2CH2N(CH3)2	A47
48.		-H	-NHCH2CH2CH2N(CH3)2	A48
49.		-H	-NHCH2CH2CH2N(CH3)2	A49

[0129] 본 발명은 또한, 화학식 1, 1a 또는 1b의 항진균성 항생 암포테리신 B의 입체 장애 유도체인 화합물, 및 수용성 형태인 이의 염 및 착물을, 진균 박멸, 바람직하게는 다제내성을 갖는 진균에 직접적으로 또는 다양한 제형의 항진균 약물의 활성 성분으로서 적용하는 것으로, 여기서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 또는 유리하게는 숙신이미딜 유도체의 잔기와 같은, 단순 또는 별기 알킬 치환체, 또는 사이클릭 모이어티 카보- 또는 헤테로사이클릭을 함유하는 알킬, 또는 글리코실 잔기 또는 별기 티오우레이딜 잔기 (바람직하게는, 염기성 질소 원자 및 별기 지방족 또는 사이클릭 치환체를 함유함)이고, R<sub>2</sub>는 수소 원자 또는 R<sub>1</sub>에 대해 정의된 바와 같은 치환체이며, R<sub>3</sub>은 하이드록실기 또는 알콕실 또는 알킬아미노 또는 아미노알킬 유도체이고, 여기서, X는 하나 이상의 분자의 염기 또는 산 또는 착화 화합물이다.

[0130] 제2 국면에서, 본 발명은 본원에 정의된 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 전반에 걸친 참조로서, 본 발명에 따른 화합물은 이의 염, 수화물 및 착물을 포함한다.

- [0131] 제3국면에서, 본 발명은 진균 감염을 치료하는데 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물을 제공한다. 화합물은 또한 진균 감염으로 야기된 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 치료는 사람 또는 수의학(veterinary medicine)에서 가능할 수 있다.
- [0132] 제4 국면에서, 본 발명은 사람 또는 수의학에서 치료함을 포함하여, 진균 감염, 진균 감염으로 야기된 질환을 치료하기 위한 약제를 제조하는 데 있어서 화합물의 용도를 제공한다.
- [0133] 제5 국면에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 본원에 정의된 본 발명의 화합물을, 사람 또는 동물인 환자에게 투여함을 포함하여, 환자에서 진균 감염으로 야기된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0134] 제6 국면에서, 본 발명은 식물 내 진균 감염을 치료하기 위한, 본원에 정의된 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0135] 제7 국면에서, 본 발명은 본원에 정의된 본 발명의 화합물을 포함하는 식물 방역 제품을 제공한다.
- [0136] 제8 국면에서, 본 발명은 본원에 정의된 본 발명의 화합물을 건물에 투여함을 포함하여, 건물 내 진균 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 용액의 형태 (바람직하게는, 수용액)로 건물에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 용액은 예를 들면, 본 발명의 화합물(바람직하게는 분말 또는 입자 형태)을 용매(바람직하게는 물 또는 수-혼화성 용매)에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 건물 내 진균 감염을 처리하는 방법은 감염된 영역에 용액을 분무 또는 브러싱(brushing)하여 처리함을 포함한다.
- [0137] 제9 국면에서, 본 발명은 본원에 정의된 본 발명의 화합물을 포함하는 항진균용 건물 처리 제품을 제공한다. 이러한 제품은 본 발명의 화합물의 분말 또는 입자 형태, 또는 본 발명의 화합물을 함유하는 용액(바람직하게는 수용액)의 형태일 수 있다.
- [0138] 본 발명의 제1 국면(즉, 본 발명의 화합물)과 관련하여 본원에 기재된 구체예들은 본 발명의 제2 내지 9국면에 준용하여 적용된다.
- [0139] 일부 구체예에서, 본원에 인용된 처리는 효모 및 사상균 또는 칸디다속 균주의 군으로부터 병원성 진균에 의해 야기된 진균 감염을 처리하는 것으로, 임의로는 여기서, 효모 또는 진균은 다제내성(MDR), 임의로, Cdr1p 및 Cdr2p와 같은 단백질 수송체 MDR1p의 과발현을 갖는다.
- [0140] 본 발명의 화합물은, 질환을 예방 또는 치료하는데 사용시, "유효량"으로 투입될 수 있다. "유효량"은 "치료학적 유효량"을 의미하며, 즉, 단일 또는 다중 복용 투여시, 검출가능하게 감소된 발병도를 야기하고, 질환의 발전을 억제하거나, 또는 치료의 부재시에 기대치 이상으로 질환의 증상을 완화시키는데 충분한 화합물의 양을 의미한다.
- [0141] 본 발명의 화합물은 처리되기 위한 치료하고자 하는 임의의 위에 기재된 질환의 증상의 심각도를 감소시키는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 임의의 위에 기재된 질환에 취약하거나, 걸릴 위험이 있거나 또는 고통받고 있는 환자에게 투여하는데 유용하다. 위에 기재된 질환을 방지하는데 유용한 화합물은 모든 경우에 있는 질환 발병을 완전히 방지하는데 필요하지는 않지만, 질환에 취약하거나 또는 걸릴 위험이 있는 환자에게 투여시 질환의 시작을 방지 또는 지연시킬 수 있다.
- [0142] 본 발명의 화합물은 자유 화합물 또는 이의 적합한 염 또는 수화물로서 제공될 수 있다. 염은 약제학적으로 허용되는 것이어야 하며, 염 및 수화물은 통상적인 방법, 예를 들면, 본 발명의 화합물을, 반대 이온이 본 발명의 의도된 용도에 방해되지 않는 산 또는 염기와 접촉시킴으로써 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염의 예는 할로겐화물, 무기산염, 유기 카복실산염, 유기설忿산염, 아미노산염, 4급 암모늄 염, 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염 등을 포함한다.
- [0143] 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 추가로 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 약제학적으로 허용되는 희석제를 포함할 수 있다. 적합한 담체 및/또는 희석제는 당해분야에 공지되어 있으며, 약제학적 등급의 전분, 만니톨, 락토스, 스테아르산 마그네슘, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스(또는 기타 당), 탄산 마그네슘, 젤라틴 오일, 알코올, 세제, 유화제 또는 물(바람직하게는 멸균수)를 포함한다.
- [0144] 약제학적 조성물은 단위 투여량 형태로 제공될 수 있으며, 일반적으로 밀봉된 용기에 제공될 것이고, 키트의 일부로서 제공될 수 있다. 이러한 키트는 (반드시 그러한 것은 아니지만) 일반적으로 사용 지침서를 포함한다. 다수의 상기 단위 투여량 형태를 포함할 수 있다.

- [0145] 약제학적 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들면, 경구 (구강 또는 혀밑 포함), 직장 또는 국소(구강, 혀밑, 또는 경피 포함) 경로에 의해 투여하기 위해 조절될 수 있다. 이러한 조성물은 약제 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들면, 멸균 조건 하에 담체(들) 또는 부형제(들)과 활성 성분을 혼합함으로써 제조할 수 있다.
- [0146] 경구 투여용으로 조절된 약제학적 조성물은 캡슐 또는 정제와 같은 별개의 단위; 분말 또는 입자; 용액, 시럽 또는 혼탁액(수성 또는 비수성 액체; 또는 식용가능한 폼(foam) 또는 휩(whip); 또는 유화액)으로 존재할 수 있다. 정제 또는 경질 캡슐용으로 적합한 부형제는 락토스, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 이의 스테아르산 또는 염을 포함한다. 연질 캡슐로 사용하기에 적합한 부형제는 예를 들면, 식물 오일, 왁스, 지방, 반-고체, 또는 액체 폴리올 등을 포함한다. 용액 및 시럽을 제조하기 위해서는, 사용될 수 있는 부형제는 예를 들면, 물, 폴리올, 및 당을 포함한다. 혼탁액을 제조하기 위해서는, 오일(예를 들면, 식물 오일)을 사용하여 수중유적형 (oil-in-water) 유화제 또는 유증수적형 (water in oil)유화제를 제공할 수 있다.
- [0147] 국소 투여용으로 조절된 약제학적 조성물은 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제형화될 수 있다. 눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들면, 입 및 피부의 감염에 대해서는, 조성물은 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로 제공된다. 연고로 제형화되는 경우, 활성 성분은 파라핀계 또는 수-혼화성 연고 베이스 중의 하나와 사용할 수 있다. 대안적으로는, 활성 성분은 수중유적형 크림 베이스 또는 유증수적형 베이스를 갖는 크림으로 제형화될 수 있다. 눈에 국소 적용하기 위해 조절된 약제학적 조성물은 안약을 포함하며, 여기서, 활성 성분은 적합한 담체, 특히 수성 용매에 용해 또는 혼탁된다. 입에 국소 적용하기 위해 조절된 약제학적 조성물은 로젠지(lozenge), 사탕형 알약(pastilles), 및 구강 세정제를 포함한다. 직장 투여용으로 조절된 약제학적 조성물은 좌제 또는 관장제로서 존재할 수 있다.
- [0148] 담체가 고체인, 비강 투여용으로 약제학적 조성물은 20 내지 500 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는 조 분말을 포함하여 흡입 등의 방식, 즉, 정제 용기로부터 비강을 통해 코에 아주 가깝게 빠른 속도로 흡입하여 투여된다.
- [0149] 비강 스프레이 또는 점비액으로서 투여되는, 담체가 액체인 적합한 조성물은 활성 성분의 수성 또는 오일 용액을 포함한다.
- [0150] 흡입 투여용으로 조절된 약제학적 조성물은 다양한 유형의 정량 기밀 에어로졸, 분무기, 또는 취입기 (insufflators)를 사용하여 발생시킬 수 있는 미세 입자 먼지 또는 미스트를 포함한다. 질 투여용으로 조절된 약제학적 조성물은 질좌약, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼, 또는 분무 제형으로 존재할 수 있다.
- [0151] 비경구 투여용으로 조절된 약제학적 조성물은, 산화방지제, 완충제, 세균발육 저지제 및 제형을 예정된 대상자의 혈액과 실질적으로 등장인 제형이 되도록 하는 용매를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주입 용액; 및 혼탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁제를 포함한다. 주입가능한 용액으로 사용될 수 있는 부형제는 예를 들면, 물, 알코올, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일을 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 바이알로 존재할 수 있으며, 사용 직전에 멸균 액체, 예를 들면, 주입용 물을 추가하는 것만을 요구하는 동결건조(냉동건조된) 조건으로 저장될 수 있다. 즉석 주입 용액 및 혼탁제는 멸균 분말, 입자 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0152] 약제학적 조성물은 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 착취제(odourant), 염, 완충제, 피복제, 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한, 본 발명의 물질에 추가하여 보조제 및/또는 치료학적 활성제를 함유할 수 있다.
- [0153] 본 발명의 물질의 투여량은 치료하고자 하는 질환 또는 장애, 치료하고자 하는 개인별 나이, 몸무게, 및 조건, 투여 경로 등을 포함하는 다수의 인자에 따라 넓은 범위에서 변할 수 있고, 주치의는 사용하고자 하는 적절한 투여량을 궁극적으로 결정할 것이다.
- [0154] 진균 감염된 건물을 처리하기 위해 조절된 조성물은 사용전에 물에 용해될 수 있는 분말 또는 입자 형태로 존재할 수 있으며, 분무 또는 브러싱으로 감염된 영역에 적용될 수 있다.
- [0155] 이하는 일반적인 화학식 1의, 항진균성 항생 폴리엔 마크로라이드 그룹, 암포테리신 B의 별기, 공간장애 양쪽성 또는 염기성 N-알킬 또는 N-아미노아실 유도체인 화합물, 또는 수용성 형태의 이의 염 및 착물을 기재하고 있으며, 여기서, R<sub>1</sub>은 수소 원자, 또는 가장 유리하게는 숙신이미딜 유도체의 잔기 또는 측쇄 알킬, 또는 카보- 또는 헤테로사이클릭 모이어티를 함유하는 단순 또는 별기 알킬 치환체, 또는 글리코실 잔기 또는 공간확장된 아미노아실 잔기 또는 염기성 질소 원자 및 별기 지방족 또는 사이클릭 치환체를 함유하는 티오우레이딜 잔기이고; R<sub>2</sub>는 수소 원자 또는 R<sub>1</sub>에 대해 정의된 바와 같은 치환체이며, R<sub>3</sub>은 하이드록실기 또는 알콕시 또는

아미노알킬 유도체이고, 여기서, X는 하나 이상의 염기성 분자로, 유리하게는 N-메틸-D-글루카민 분자 또는 산 분자이며, 바람직하게는 아스파르트산 또는 착화제이다.

[0156] N-숙신이미딜 유도체를 수득하기 위해서, 마이클 부가 산물 반응을 다음과 같이 수행한다: 트리에틸아민의 존재 하에 디메틸 포름아미드 중 암포테리신 B의 용액을 말레이이미드의 적합한 유도체와 반응시킨다. 수득한 산물을 에틸 에테르로 침전시키고, 원심분리하고, 건조시킨 다음 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제시킨다.

[0157] N-아미노숙신이미딜 유도체는 N-숙신이미딜 유도체와 유사한 방식으로 수득하지만, 2배의 말레이이미드 유도체가 사용된다.

[0158] N-티오우레이딜 유도체는 트리에틸 아민의 존재하에 디메틸 포름아미드 용액 중 암포테리신 B를 이소티오시아네이트의 적절한 유도체와 반응시켜 수득한다. 수득한 산물은 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제된다.

[0159] N-벤질 유도체는, 환원제로서 시안화수소화붕소나트륨을 사용하고 촉매량의 아세트산을 사용하여, 디메틸 포름아미드 및 메탄올 중 암포테리신 B의 용액에서 벤즈알데히드 또는 이의 유도체와 환원적 알킬화 반응시켜 수득한다. 반응 혼합물은 테트라하이드로푸란 중 메틸 아민의 용액으로 중화시킨 다음, 최종 산물을 에틸 에테르로 침전시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제한다.

[0160] 암포테리신 B의 N-알킬 유도체는, 환원제로서 시안화수소화붕소나트륨을 사용하고 촉매량의 아세트산을 사용하여, 디메틸 포름아미드의 용액 중 암포테리신 B를 지방족 알데히드와 환원적 알킬화 반응시켜 수득한다. 반응 혼합물은 테트라하이드로푸란 중 메틸 아민의 용액으로 중화시킨 다음, 반응 산물을 에틸 에테르로 침전시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제한다.

[0161] N-프력토실 암포테리신 B의 N-알킬 유도체는, 환원제로서 시안화수소화붕소나트륨을 사용하고 촉매량의 아세트산을 사용하여, 디메틸 포름아미드의 용액 중 N-프력토실 암포테리신 B를 적절한 지방족 알데히드와 환원적 알킬화 반응시키는 방법을 기준으로 수득된다. 반응 혼합물은 테트라하이드로푸란 중 메틸 아민의 용액으로 중화시킨 다음, 산물을 에틸 에테르로 침전시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제한다.

[0162] 암포테리신 B의 N-아미노아실 및 N-(N'-알킬아미노)아실 유도체는 적절한 N-보호된 아미노산을 이용하여 항생제의 N-아실화 반응으로 수득된다. 먼저, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드의 존재하에 N-(플루오레닐메톡시카보닐)-아미노산과 N-하이드록시숙신이미드와의 반응이 디메틸포름아미드 용액에서 수행된다. 침전된 N,N'-디사이클로헥실우레아를 제거한 다음, 반응 혼합물에 암포테리신 B 및 트리에틸아민을 가한다. 반응의 진행을 박층 크로마토그래피로 모니터링한다. 최종 산물을 에틸 에테르로 침전시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제시킨다.

[0163] 암포테리신 B의 N-(N,N-디알킬아미노)아미노아실 유도체의 합성은 디메틸 포름아미드 용액 중 N-하이드록시숙신이미드 및 N,N-디사이클로헥실카보디이미드에 의한 아미노산의 활성화에 의해 수행된다. N,N-디사이클로헥실우레아의 침전된 고체를 제거한 다음, 반응 혼합물에 암포테리신 B를 가한다. 반응의 산물을 과량의 에틸 에테르로 침전시킨 다음 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제시킨다.

[0164] N-치환된 암포테리신 B 유도체의 메틸 에스테르의 합성은, 디메틸 포름아미드 용액 중 항생제를, 에틸 에테르 용액 중 반응 혼합물에 가해진 디아조메탄과 반응시켜 수행된다. 이후, 과량의 디아조메탄을 아세트산으로 제거하고, 형성된 산물을 과량의 에틸 에테르로 침전시킨 다음 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제시킨다.

[0165] N-치환된 암포테리신 B 유도체의 아미드, 예를 들면, N-프력토실-N-프로필암포테리신 B 3-(N,N-디메틸아미노)프로필 아미드의 합성은 디메틸포름아미드 용액 중 N-치환된 항생 유도체를, 디페닐 아지디포스페이트 및 트리에틸아민의 존재하에 각각의 아민과 반응시켜 수행된다. 반응의 조 산물을 과량의 에틸 에테르로 침전시킨 다음 칼럼 크로마토그래피(실리카 젤)로 정제시킨다.

[0166] 양쪽성 암포테리신 B 유도체의 염, 유리하게는 N-메틸-D-글루카민을 갖는 염은 암포테리신 B 유도체의 수성 혼탁액에 물에 희석된 소량의 N-메틸-D-글루카민을 가한 다음, 산물을 과량의 아세톤으로 침전시키는 구성으로 수득된다.

[0167] 양쪽성 암포테리신 B 유도체의 수용성 착물은 통상적인 방법에 따라 수득된다.

[0168] 염기성 암포테리신 B 유도체의 수용성 염, 바람직하게는 아스파르트산을 갖는 염은 항생제의 수성 혼탁액에 약간의 물 초과의 L-아스파르트산을 가한 다음, 수득된 염을 과량의 아세톤으로 침전시킴으로써 합성된다. 본 발명에 따른 입체 장애 암포테리신 B 유도체를 수득하는 방법은 목적하는 산물을 수득하는 것으로 명백하게 유도

된다. 모든 수득한 화합물은 이들의 화학적 구조 및 생물학적 특성으로 특징지어진다. 화합물을 식별하는 것은  $\lambda_{\text{최대}}$  측정, 소광값  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ , 질량 분석계 MS-ESI으로 측정된 분자량, 박층 크로마토그래피  $R_f$  값과 같은 분광자료를 포함한다. 본 발명에 따른 화합물의 생물학적 특성은 필수 기준을 사용하여 측정되었다. 다수의 진균 균주, 주로 칸디다 속, 및 사상균에 대한 화합물의 체외 활성, ABC 및 MFS 유형 둘 다의 단백질 수송체의 과발현을 갖는 다제내성 진균 균주에 대한 활성을 측정하였다. 또한, 사람 적혈구에 대한 용혈작용 뿐만 아니라 몇몇 포유동물 세포주에 대한 조직 배양에서 측정된 세포독성을 측정하여 화합물의 혈모톡신을 측정하였다. 수득한 결과에 따르면, 암포테리신 B 분자로 도입된 입체 장애 모이어티의 종류에 따라, 본 발명의 화합물은 천연 항생제에 대해 상이한 정도로 감소된 혈모톡신 활성을 나타내며, 낮은 세포독성, 양호한 항진균 활성으로 특징지어지고, 또한, 다제내성 균주(MDR)에 대해 활성을 나타낸다.

[0169] 암포테리신 B의 지금까지 미공지된 입체장애 유도체인 본 발명에 따른 화합물은 항진균 화학요법에 대한 기본 요건을 충족시킨다. 이들은 상당히 낮은 혈모톡신으로 특징지어지며, 포유동물 체세포에 대해 낮은 독성을 나타내고, 다제내성 진균 균주(MDR)에 대해 활성을 나타낸다. 더구나, 이들은 산 또는 염기 수용성 염을 형성하고 착화 화합물을 갖는 수용성 착물을 형성한다. 또한, 본 발명에 따른 화합물의 이점은 화합물이 단순하고 효율적인 방법으로 제조된다는 점이다.

[0170] 본 발명의 목적은 본 발명에 따른 화합물, 및 이의 수용성 염 및 착물의 제조방법 및 특성을 제시하는 이하 실시예에서 나타내어진다.

#### 실시예

##### 0172] 실시예 1. 암포테리신 B의 N-숙신이미딜 유도체의 합성

[0173] 암포테리신 B 200 mg(0.22 mmol)을, 자석 막대가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 4 ml 중에 용해시킨다. 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민(TEA) 0.029 ml(0.21 mmol)를 천천히 가한다. 10분 후, 적절한 말레이미드 0.25 mmol를 가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물(20:8:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 이후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 150 ml에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기(Millipore funnel)로 간압하여 여과한다. 조 생성물을 디에틸 에테르(2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 데시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물 (25:8:1 v/v)이다. 순수한 생성물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 간압하여 증발시킨다. 아래 표시된 말레이미드와의 반응을 사용하여, 다음의 암포테리신 B의 유도체를 수득한다:

[0174] a) N-(2,4,6-트리메틸페닐)말레이미드와의 반응에서, N-[N-(2,4,6-트리메틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (**A1**) 30 mg을 수득한다.

[0175] TLC  $R_f = 0.32$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1210 ( $C_{60}H_{86}N_2O_{19}$  이론값: 1300); MS-ESI 측정치 m/z: 1137.4 [ $M-H^+$ ]<sup>-</sup>;  $C_{60}H_{86}N_2O_{19}$  계산치 [ $M-H^-$ ]<sup>-</sup> 1137.6

[0176] b) N-벤질말레이미드와의 반응에서, N-(N-벤질-숙신이미딜)암포테리신 B (**A2**) 60 mg을 수득한다.

[0177] TLC  $R_f = 0.27$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1180 ( $C_{58}H_{82}N_2O_{19}$  이론값: 1330); MS-ESI 측정치 m/z: 1109.3 [ $M-H^+$ ]<sup>-</sup>;  $C_{58}H_{82}N_2O_{19}$  계산치 [ $M-H^-$ ]<sup>-</sup> 1109.6

[0178] c) N-(4-브로모페닐)말레이미드와의 반응에서, N-[N-(4-브로모페닐)-숙신이미딜] 암포테리신 B (**A3**) 52 mg을 수득한다.

[0179] TLC  $R_f = 0.21$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1141 ( $C_{57}H_{79}BrN_2O_{19}$  이론값: 1260); MS-ESI 측정치 m/z: 1207.2 [ $M+CH_3OH$ ]<sup>-</sup>;  $C_{57}H_{79}BrN_2O_{19}$  계산치 [ $M^+$ ]<sup>+</sup> 1174.5

[0180] d) N-(2-3급-부틸로페닐)말레이미드와의 반응에서, N-[N-(2-3급-부틸페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (**A4**) 36 mg을 수득한다.

[0181] TLC  $R_f = 0.22$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  ( $\text{MeOH}, \lambda = 406\text{nm}$ ) = 1236 ( $\text{C}_{61}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{19}$  이론값: 1283); MS-ESI 측정치  $m/z: 1151.4 [\text{M}-\text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{61}\text{H}_{88}\text{N}_2\text{O}_{19}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1152.6

[0182] e) N-(4-나트로페닐)말레이이미드와의 반응에서, N-[N-(4-나트로페닐)숙신이미딜]암포테리신 B (**A5**) 40mg 을 수득한다.

[0183] TLC  $R_f = 0.42$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  ( $\text{MeOH}, \lambda = 406\text{nm}$ ) = 1261 ( $\text{C}_{57}\text{H}_{79}\text{N}_3\text{O}_{21}$  이론값: 1295); MS-ESI 측정치  $m/z: 1172.3 [\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}]^+$ ;  $\text{C}_{57}\text{H}_{79}\text{N}_3\text{O}_{21}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1141.5

[0184] f) N-(2-하이드록시에틸)말레이이미드와의 반응에서, N-[N-(2-하이드록시-에틸)숙신이미딜]암포테리신 B (**A8**) 56 mg 을 수득한다.

[0185] TLC  $R_f = 0.56$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  ( $\text{MeOH}, \lambda = 406\text{nm}$ ) = 1350 ( $\text{C}_{53}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{20}$  이론값: 1390); MS-ESI 측정치  $m/z: 1047.5 [\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ;  $\text{C}_{53}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{20}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1064.5

### 실시예 2. 암포테리신 B의 N-아미노숙신이미딜 유도체의 합성

[0187] 암포테리신 B 200 mg(0.22 mmol)을, 자석 막대가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 4 ml 중에 용해시킨다. 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민(TEA) 0.030 ml (0.22 mmol)를 천천히 가한다. 10분 후, 적절한 염기성 말레이이미드 0.44 mmol를 가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물(10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 이후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 150 ml에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기(Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르(2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 데시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올(메탄올 20% 내지 80% 구배) 또는 클로로포름:메탄올:물(10:6:1 v/v)이다. 순수한 생성물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 아래 표시된 염기성 말레이이미드 반응을 사용하여, 다음의 암포테리신 B의 유도체를 수득한다:

[0188] g) N-(2-피페리딘-1-일에틸)말레이이미드와의 반응에서, N-[N-(2-피페리딘-1-일에틸)숙신이미딜]암포테리신 B (**A6**) 48 mg 을 수득한다.

[0189] TLC  $R_f = 0.18$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  ( $\text{MeOH}, \lambda = 406\text{nm}$ ) = 1210 ( $\text{C}_{58}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{19}$  이론값: 1290); MS-ESI 측정치  $m/z: 1147.6 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{58}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_{19}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1146.6

[0190] h) N-[3-(N,N-디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]말레이이미드와의 반응에서, N-[N-[3-(N,N-디메틸아미노)-2,2-디메틸프로필]숙신이미딜]-암포테리신 B (**A7**) 65 mg을 수득한다.

[0191] TLC  $R_f = 0.23$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  ( $\text{MeOH}, \lambda = 406\text{nm}$ ) = 1210 ( $\text{C}_{58}\text{H}_{91}\text{N}_3\text{O}_{19}$  이론값: 1304); MS-ESI 측정치  $m/z: 1134.6 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{58}\text{H}_{91}\text{N}_3\text{O}_{19}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1133.6

### 실시예 3. 암포테리신 B의 N,N-디알킬 유도체의 합성

[0193] 암포테리신 B 200 mg(0.22 mmol)을, 자석 막대가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 3 ml 중에 용해시킨다. 다음, 적절한 지방족 알데하이드 0.63 mmol를 가한 다음, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 1시간 후, 무수 메탄올 3 ml, 시안화수소화봉소나트륨(NaBH<sub>3</sub>CN) 0.63 mmol, 및 촉매량의 아세트산(0.015 ml) 을 가한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물(10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 반응 혼합물을 -5°C에서 냉각시킨 다음, 디에틸 에테르 150 ml를 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기(Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르(2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 데시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v)

또는 클로로포름:메탄올(메탄올 20% 내지 60% 구배)이다. 순수한 생성물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 다음의 암포테리신 B의 유도체가 수득된다:

[0194] a) 메탄올과의 반응에서, N,N-디메틸암포테리신 B (**A9**) 40 mg을 수득한다.

[0195] TLC  $R_f = 0.22$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1290 ( $C_{49}\text{H}_{77}\text{NO}_{17}$  이론값: 1554); MS-ESI 측정치  $m/z: 950.5 [\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $C_{49}\text{H}_{77}\text{NO}_{17}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 951.5

[0196] b) 에탄올과의 반응에서, N,N-디에틸암포테리신 B (**A10**) 37 mg을 수득한다.

[0197] TLC  $R_f = 0.31$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1300 ( $C_{51}\text{H}_{81}\text{NO}_{17}$  이론값: 1514); MS-ESI 측정치  $m/z: 978.5 [\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $C_{51}\text{H}_{81}\text{NO}_{17}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 979.3

[0198] c) 프로파날(propanal)과의 반응에서, N,N-디-n-프로필암포테리신 B (**A11**) 42 mg을 수득한다.

[0199] TLC  $R_f = 0.27$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1250 ( $C_{53}\text{H}_{87}\text{NO}_{17}$  이론값: 1468); MS-ESI 측정치  $m/z: 1106.6 [\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $C_{53}\text{H}_{87}\text{NO}_{17}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1007.6

[0200] d) 3-(N-페리딘-1-일오)프로파날과의 반응에서, N,N-디[3-(N-페리딘-1-일)프로필]암포테리신 B (**A12**) 20 mg을 수득한다.

[0201] TLC  $R_f = 0.31$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1180 ( $C_{63}\text{H}_{103}\text{N}_3\text{O}_{17}$  이론값: 1258); MS-ESI 측정치  $m/z: 1175.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{63}\text{H}_{103}\text{N}_3\text{O}_{17}$  계산치  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1175.4

[0202] e) 3-(4-에틸페페라진-1-일)프로파날과의 반응에서, N,N-디[3-(4-에틸페페라진-1-일)프로필]암포테리신 B (**A13**) 31 mg을 수득한다.

[0203] TLC  $R_f = 0.26$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1150 ( $C_{63}\text{H}_{105}\text{N}_3\text{O}_{17}$  이론값: 1226); MS-ESI 측정치  $m/z: 1205.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{63}\text{H}_{105}\text{N}_3\text{O}_{17}$  계산치  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1205.5

#### 실시예 4. N-프력토실 암포테리신 B의 N-알킬 유도체의 합성

[0205] N-프력토실 암포테리신 B 200 mg(0.18 mmol)을, 자석 막대가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 3 ml 중에 용해시킨다. 다음, 적절한 지방족 알테히드 0.63 mmol를 가한 다음, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 1시간 후, 무수 메탄올 3 ml, 시안화수소화붕소나트륨(NaBH<sub>3</sub>CN) 0.63 mmol, 및 촉매량의 아세트산(0.015 ml)을 가한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물(7:6:1 v/v) 또는 n-부탄올:아세트산:물(4:1:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 반응 혼합물을 -5°C에서 냉각시킨 다음, 테트라하이드로푸란 중의 메틸아민 0.015 ml (2M)를 가한다. 반응 혼합물을 10분 동안 유지시킨 다음, 디에틸 에테르 150 ml를 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 칼때기(Millipore funne 1)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르(2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 테시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물(7:6:1 v/v)이다. 순수한 생성물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 다음의 N-프력토실 암포테리신 B의 유도체가 수득된다:

[0206] a) 메탄올과의 반응에서, N-프력토실-N-메틸암포테리신 B (**A14**) 32 mg을 수득한다.

[0207] TLC  $R_f = 0.13$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1280 ( $C_{54}\text{H}_{87}\text{NO}_{22}$  이론값: 1345); MS-ESI 측정치  $m/z: 1098.3 [\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $C_{54}\text{H}_{87}\text{NO}_{22}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1099.6

[0208] b) 에탄올과의 반응에서, N-에틸-N-프력토실암포테리신 B (**A15**) 21 mg을 수득한다.

[0209] TLC  $R_f = 0.11$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1230 ( $C_{55}\text{H}_{89}\text{NO}_{22}$  이론값:

1328); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1112.5 [M-H]<sup>-</sup>; C<sub>55</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>22</sub> 계산치 [M]<sup>+</sup> 1113.4

[0210] c) 프로파날과의 반응에서, N-프력토실-N-n-프로필암포테리신 B (**A16**) 28 mg 을 수득한다.

[0211] TLC R<sub>f</sub> = 0.14; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1210 (C<sub>56</sub>H<sub>91</sub>NO<sub>22</sub> 이론값: 1311); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1126.4 [M-H]<sup>-</sup>; C<sub>56</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>22</sub> 계산치 [M]<sup>+</sup> 1127.6

[0212] d) N,N-디메틸-3-아미노프로파날과의 반응에서, N-프력토실-N-(N,N-디메틸-3-아미노프로필)암포테리신 B (**A17**) 15mg 을 수득한다.

[0213] TLC R<sub>f</sub> = 0.11; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1120 (C<sub>58</sub>H<sub>94</sub>N<sub>2</sub>O<sub>22</sub> 이론값: 1261); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1172.7 [M+H]<sup>+</sup>; C<sub>58</sub>H<sub>94</sub>N<sub>2</sub>O<sub>22</sub> 계산치 [M+H]<sup>+</sup> 1172.5

[0214] e) 3-(페리딘-1-일)프로파날과의 반응에서, N-프력토실-N-[3-(페리딘-1-일)아미노프로필]암포테리신 B (**A18**) 28 mg을 수득한다.

[0215] TLC R<sub>f</sub> = 0.15; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1180 (C<sub>61</sub>H<sub>98</sub>N<sub>2</sub>O<sub>22</sub> 이론값: 1221); MS-EI 측정치  $m/z$ : 1211.9 [M+H]<sup>+</sup>; C<sub>61</sub>H<sub>98</sub>N<sub>2</sub>O<sub>22</sub> 계산치 [M+H]<sup>+</sup> 1211.5

#### 실시예 5. 암포테리신 B의 N-벤질 유도체의 합성

[0217] 암포테리신 B 200 mg(0.22 mmol)을, 자석 막대가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 3 ml 중에 용해시킨다. 다음, 방향족 알데히드 0.3 mmol를 가한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 1시간 후, 무수 메탄올 3 ml, 시안화수소화붕소나트륨(NaBH<sub>3</sub>CN) 0.3 mmol, 및 촉매량의 아세트산(0.015 ml)을 가한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물 (20:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 반응 혼합물을 -5°C에서 냉각시킨 다음, 테트라하이드로푸란 중의 메틸아민 0.015 ml를 가한다. 반응 혼합물을 10분 동안 유지시킨 다음, 디에틸 에테르 150 ml를 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기(Millipore funnel)로 감압하여 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르(2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 데시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물(20:6:1 v/v)이다. 순수한 생성물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 다음의 암포테리신 B의 유도체가 수득된다:

[0218] a) 4-(N,N-디에틸아미노)벤즈알데히드와의 반응에서, N-(4-N,N-디에틸아미노벤질)암포테리신 B (**A19**) 15 mg을 수득한다.

[0219] TLC R<sub>f</sub> = 0.75; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1150 (C<sub>58</sub>H<sub>88</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub> 이론값: 1363); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1083.3 [M-H]<sup>-</sup>; C<sub>58</sub>H<sub>88</sub>N<sub>2</sub>O<sub>17</sub> 계산치 [M]<sup>+</sup> 1084.6

[0220] b) 4-페닐벤즈알데히드와의 반응에서, N-[(4-페닐)-메틸]암포테리신 B (**A20**) 45 mg을 수득한다.

[0221] TLC R<sub>f</sub> = 0.86; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1230 (C<sub>60</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>17</sub> 이론값: 1357); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1088.8 [M-H]<sup>-</sup>; C<sub>60</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>17</sub> 계산치 [M]<sup>+</sup> 1089.6

[0222] c) 4-3급-부틸벤즈알데히드와의 반응에서, N-(4-3급-부틸로벤질오)암포테리신 B (**A21**) 47 mg을 수득한다.

[0223] TLC R<sub>f</sub> = 0.87; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1200 (C<sub>54</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>17</sub> 이론값: 1382); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1068.5 [M-H]<sup>-</sup>; C<sub>58</sub>H<sub>87</sub>NO<sub>17</sub> 계산치 [M]<sup>+</sup> 1069.6

#### 실시예 6. 암포테리신 B의 N-티오우레이딜 유도체의 합성

[0225] 암포테리신 B 200 mg (0.22 mmol)을, 자석 막대가 장착된 100 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 4

m1 중에 용해시킨다. 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민 (TEA) 0.029 ml (0.21 mmol)를 천천히 가한다. 10분 후, 적절한 말레이미드 0.25 mmol를 가한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 이후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 150 ml에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 간접하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르 (2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 데시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올 (메탄올 20% 내지 55% 구배)이다. 순수한 생성물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 간접하에 증발시킨다. 다음의 암포테리신 B의 유도체가 수득된다:

[0226] a) 2-(피페리딘-1-일)-에틸이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{[3-(2-피페리딘-1-일)-에틸]-티오우레이딜}암포테리신 B (**A22**) 35 mg을 수득한다.

[0227] TLC  $R_f = 0.4$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1230 ( $C_{55}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  이론값: 1352); MS-ESI 측정치 m/z:  $1094.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{55}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1093.6

[0228] b) 폐닐이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{(3-폐닐)-티오우레이딜}암포테리신 B (**A23**) 10 mg 을 수득한다.

[0229] TLC  $R_f = 0.85$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1320 ( $C_{54}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{S}$  이론값: 1397); ESI-MS 측정치 m/z:  $1057.5 [\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $C_{54}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1058.5

[0230] c) 2-(1-모르폴린-1-일)-에틸이소티오시아네이트는 N-{[3-(2-모르폴린-1-일)-에틸]-티오우레이딜}암포테리신 B (**A24**) 23 mg을 수득한다.

[0231] TLC  $R_f = 0.5$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1290 ( $C_{54}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{S}$  이론값: 1348); MS-ESI 측정치 m/z:  $1096.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{54}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1095.6

[0232] d) N,N-디에틸-2-아미노에틸이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{3-[2-(N,N-디에틸아미노)-에틸]-티오우레이딜}암포테리신 B (**A25**) 44 mg을 수득한다.

[0233] TLC  $R_f = 0.32$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{max}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1240 ( $C_{55}\text{H}_{89}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  이론값: 1350); MS-ESI 측정치 m/z:  $1096.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{55}\text{H}_{89}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1095.6

[0234] e) (피리딘-3-일)-이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{3-(피리딘-3-일)-티오우레이딜}암포테리신 B (**A26**) 130 mg을 수득한다.

[0235] TLC  $R_f = 0.83$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1280 ( $C_{53}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  이론값: 1396); MS-ESI 측정치 m/z:  $1060.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{53}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1059.55

[0236] f) 2-(파롤리딘-1-일)-에틸로이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{[3-(2-파롤리딘-1-일)-에틸]-티오우레이딜}암포테리신 B (**A27**) 25 mg을 수득한다.

[0237] TLC  $R_f = 0.38$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1270 ( $C_{54}\text{H}_{85}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  이론값: 1370); MS-ESI 측정치 m/z:  $1080.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{54}\text{H}_{85}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1079.6

[0238] g) 2-(N,N-디메틸아미노)-에틸이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{3-[2-(N,N-디메틸아미노)-에틸]-티오우레이딜}암포테리신 B (**A28**) 38 mg을 수득한다.

[0239] TLC  $R_f = 0.33$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1320 ( $C_{52}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  이론값: 1400); MS-ESI 측정치 m/z:  $1054.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{52}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$ : 1053.5

[0240] h) (파리딘-4-일)메틸이소티오시아네이트와의 반응에서, N-{[3-(파리딘-4-일)메틸]티오우레이딜}암포테리신 B (**A29**) 40 mg을 수득한다.

[0241] TLC  $R_f = 0.73$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1190 ( $C_{53}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$ ) 이론값: 1377); MS-ESI 측정치  $m/z: 1074.6 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{54}\text{H}_{79}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{S}$  계산치  $[\text{M}]^+$  1073.5

[0242] 실시예 7. 암포테리신 B의 N-아미노아실 및 N-(N'-알킬아미노)아실 유도체의 합성.

[0243] N-(9-플루오레닐메톡시카보닐)아미노산(Fmoc-아미노산) 0.26 mmol, N-하이드록시숙신이미드 (HONSu) 0.26 mmol, 디사이클로헥실카보디이미드 (DCC) 53 mg (0.26 mmol)를, 자석 교반기가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 3 ml 중에 용해시킨다. 반응 혼합물을 37°C에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응의 진행을, 에틸 아세테이트:헥산(7:3 v/v) 용매 시스템에서 실리카 겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링한다. 반응 동안, 침전된 N,N'-디사이클로헥실우레아를 여과시킨 다음, DMF 1 ml로 세척한다. 여액에, 암포테리신 B 200 mg (0.22 mmol) 및 트리에틸아민(TEA) 0.04 ml (0.22 mmol)를 가한다. 37°C에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 후, 다른 일부 TEA 0.04 ml (0.22 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 유지시킨 다음, 디에틸 에테르 150 ml에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하여 여과한다. 조 생성물을 디에틸 에테르 (2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 테시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카 겔이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물 (15:8:1 v/v)이다. 순수한 산물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 증발시킨다. 다음의 암포테리신 B의 유도체는 상응하는 보호된 아미노산과 반응시켜 수득한다.

a) N-Fmoc-L-페닐알라닌과의 반응에서, N-L-페닐알라닐 암포테리신 B (**A30**) 56 mg을 수득한다.

[0245] TLC  $R_f = 0.41$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1280 ( $C_{56}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{18}$ ) 이론값: 1380); MS-ESI 측정치  $m/z: 1073.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $1096 [\text{M}+\text{Na}]^+$ ;  $C_{56}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{18}$  계산치  $[\text{M}]^+$  1072.6

b) N-Fmoc-L-p-요오도페닐알라닌과의 반응에서, N-L-p-요오도페닐알라닐암포테리신 B (**A31**) 35 mg을 수득한다.

[0247] TLC  $R_f = 0.53$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1130 ( $C_{56}\text{H}_{84}\text{N}_2\text{O}_{18}$ ) 이론값: 1233); MS-ESI 측정치  $m/z: 1199.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{56}\text{H}_{83}\text{IN}_2\text{O}_{18}$  계산치  $[\text{M}]^+$  1198.5

c) N-Fmoc-D-β-나프틸알라닌과의 반응에서, N-D-β-나프틸알라닐암포테리신 B (**A32**) 30 mg을 수득한다.

[0249] TLC  $R_f = 0.40$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1150 ( $C_{60}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{18}$ ) 이론값: 1317); MS-ESI 측정치  $m/z: 1124.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $1189.9 [\text{M}+2\text{MeOH}]^+$ ;  $C_{60}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{18}$  계산치  $[\text{M}]^+$  1122.6

d) N-Fmoc-L-p-니트로페닐알라닐과의 반응에서, N-L-p-니트로페닐알라닐암포테리신 B (**A33**) 23 mg을 수득한다.

[0251] TLC  $R_f = 0.41$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1240 ( $C_{56}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{20}$ ) 이론값: 1323); MS-ESI 측정치  $m/z: 1119.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $C_{56}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{20}$  계산치  $[\text{M}]^+$  1117.6

e) N-Fmoc-N-메틸-L-( $O^\beta$ -3급-부틸)글루탐산과의 반응에서, N-메틸-L-( $O^\beta$ -3급-부틸)글루타밀암포테리신 B (**A34**) 20 mg을 수득한다.

[0253] TLC  $R_f = 0.24$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1230 ( $C_{57}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{20}$ ) 이론값: 1315); MS-ESI 측정치  $m/z: 1126: [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $1158 [\text{M}+\text{MeOH}]^+$ ;  $C_{57}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{20}$  계산치  $[\text{M}]^+$  1124.6

f) N-Fmoc-D-( $O^\beta$ -3급-부틸)아스파라긴과의 반응에서, N-D-( $O^\beta$ -3급-부틸)아스파라길암포테리신 B (**A35**) 30 mg을 수득한다.

[0255] TLC  $R_f$  = 0.35; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1270 ( $C_{55}H_{88}N_2O_{20}$  이론값: 1348); MS-ESI 측정치 m/z: 1098 [ $M+H]^+$ ; 1164 [ $M+MeOH]^+$ ;  $C_{55}H_{88}N_2O_{20}$  계산치 [ $M]^+$ : 1096.6

[0256] g) N-Fmoc-D- $\beta$ -(파리딘-3-일)알라닌과의 반응에서, N-D- $\beta$ -(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B (A36) 70 mg을 수득한다.

[0257] TLC  $R_f$  = 0.37; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1240 ( $C_{55}H_{81}N_3O_{18}$  이론값: 1380); MS-ESI 측정치 m/z: 1070.3 [ $M-H]^-$ ;  $C_{55}H_{81}N_3O_{18}$  계산치 [ $M]^+$ : 1071.6

[0258] h) N-Fmoc-L-(S-3-글루-부틸)시스테인과의 반응에서, N-L-(S-3-글루-부틸)시스틸암포테리신 B (A37) 80 mg을 수득한다.

[0259] TLC  $R_f$  = 0.34; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1280 ( $C_{54}H_{86}N_2O_{18}S$  이론값: 1366); MS-ESI 측정치 m/z: 1081.5 [ $M-H]^-$ ;  $C_{54}H_{86}N_2O_{18}S$  계산치 [ $M]^+$ : 1082.5

[0260] i) rac-N-Fmoc-o-플루오로페닐알라닌과의 반응에서, N-o-플루오로페닐알라닐암포테리신 B (A38) 23 mg을 수득한다.

[0261] TLC  $R_f$  = 0.41; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1290 ( $C_{56}H_{81}FN_2O_{18}$  이론값: 1360); MS-ESI 측정치 m/z: 1087.2 [ $M-H]^-$ ;  $C_{56}H_{81}FN_2O_{18}$  계산치 [ $M]^+$ : 1188.5

[0262] j) N-Fmoc-D-(O<sup>y</sup>-3-글루-부틸)글루탐산과의 반응에서, N-D-(O<sup>y</sup>-3-글루-부틸)글루타밀암포테리신 B (A39) 56 mg을 수득한다.

[0263] TLC  $R_f$  = 0.26; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1270 ( $C_{56}H_{88}N_2O_{20}$  이론값: 1334); MS-ESI 측정치 m/z: 1107.4 [ $M-H]^-$ ;  $C_{56}H_{88}N_2O_{20}$  계산치 [ $M]^+$ : 1108.6

[0264] k) N-Fmoc-D-(O-3-글루-부틸)세린과의 반응에서, N-D-(O-3-글루-부틸)세릴암포테리신 B (A40) 106 mg을 수득한다.

[0265] TLC  $R_f$  = 0.35; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1310 ( $C_{54}H_{86}N_2O_{19}$  이론값: 1386); MS-ESI 측정치 m/z: 1065.7 [ $M-H]^-$ ;  $C_{54}H_{86}N_2O_{19}$  계산치 [ $M]^+$ : 1066.6

[0266] l) N-Fmoc-D-페닐글리신과의 반응에서, N-D-페닐오글리실암포테리신 B (A41) 82 mg을 수득한다.

[0267] TLC  $R_f$  = 0.35; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1280 ( $C_{55}H_{82}N_2O_{18}$  이론값: 1400); MS-ESI 측정치 m/z: 1081.3 [ $M+Na]^+$ ;  $C_{55}H_{80}N_2O_{18}$  계산치 [ $M]^+$ : 1056.5

#### 실시예 8. 암포테리신 B의 N-(N',N'-디알킬)아미노아실 유도체의 합성

[0269] 아미노산 0.44 mmol, N-하이드록시숙신이미드(HONSu) 0.44 mmol, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 0.44 mmol (0.26 mmol)를, 자석 교반기가 장착된 25 ml 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 3 ml 중에 용해시킨다. 반응 혼합물을 37°C에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응의 진행을, 에틸 아세테이트:헥산 (7:3 v/v) 용매 시스템에서 실리카 젤(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 반응 동안, 침전된 N,N'-디사이클로헥실우레아를 여과시킨 다음, DMF 1 ml로 세척한다. 여액에, 암포테리신 B 200 mg (0.22 mmol) 및 트리에틸아민(TEA) 0.04 ml (0.22 mmol)를 가한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링한다. 37°C에서 6 내지 16시간 동안 교반시킨다. 이후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 150 ml에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르 (2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 데시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카 젤이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v)이다. 순수한 산물을 가진 분획을 수집한 다음, 합

치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 다음의 암포테리신 B의 유도체는 상응하는 아미노산과 반응시켜 수득한다.

[0270] a) *N,N*-디에틸-L-페닐알라닌과의 반응에서, *N*-(L-*N,N*-디에틸페닐알라닐)암포테리신 B (**A42**) 48 mg을 수득한다.

[0271] TLC  $R_f = 0.49$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1210 ( $C_{60}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_{18}$  이론값: 1312); MS-ESI 측정치 m/z: 1125.4 [ $M-H^-$ ];  $C_{60}\text{H}_{90}\text{N}_2\text{O}_{18}$  계산치  $[M]^{+}$ : 1126.6

[0272] b) *N,N*-디메틸-L-페닐알라닌과의 반응에서, *N*-(L-*N,N*-디메틸페닐알라닐)암포테리신 B (**A43**) 155 mg을 수득한다.

[0273] TLC  $R_f = 0.42$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1210 ( $C_{58}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{18}$  이론값: 1346); MS-ESI 측정치 m/z: 1097.6 [ $M-H^-$ ];  $C_{58}\text{H}_{86}\text{N}_2\text{O}_{18}$  계산치  $[M]^{+}$ : 1098.6

#### 실시예 9. 암포테리신 B의 *N*-치환된 유도체의 메틸 에스테르의 합성

암포테리신 B 유도체 0.1 mmol를 디메틸 포름아미드/메탄올 (3m1/1m1)의 혼합물에 용해시키고, 혼합물을 5°C로 냉각시킨 다음, 1:2.5의 물비의 과량의 디아조메탄(에테르 용액)을 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 유지시킨다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 이후, 과량의 디아조메탄이 아세트산으로 분해되면, 반응 혼합물을 디에틸 에테르 150 mL에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르 (2x50 mL)로 2회 세척한 다음, 진공 테시케이터에서 건조시킨다. 잔기를 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카 젤이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물 (15:6:1 v/v)이다. 산물을 가진 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 보호된 아미노기를 갖는 암포테리신 B의 에스테르 유도체의 경우, 정제된 산물을 DMF 중에 용해시킨 다음, 당량의 DBN(1,5-디아자비사이클로[4.2.0]논5-엔)으로 처리하여 보호기를 제거한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 과량의 디에틸 에테르를 가하는 반응 후, 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 위에 기재된 방식으로, *N*-D-β-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 메틸 에스테르 (**A44**) 40 mg을 수득한다.

[0276] TLC  $R_f = 0.57$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1250 ( $C_{56}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{18}$  이론값: 1362); MS-ESI 측정치 m/z: 1084.3 [ $M-H^-$ ];  $C_{56}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{18}$  계산치  $[M]^{+}$ : 1085.6

#### 실시예 10. 암포테리신 B의 *N*-치환된 유도체의 아미드의 합성

암포테리신 B 유도체 0.1 mmol을 자석 교반기가 장착된 환저 플라스크에서 디메틸 포름아미드(DMF) 5 mL 중에 용해시킨다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 3-*N,N*-디메틸프로필디아민 102 mg (1 mmol), 디페닐아지테포스페이트(DPPA) 275 (1 mmol), 및 트리에틸아민(TEA) 14 mL (1mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 24시간 동안 유지시킨다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물 (10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 100 mL에 적가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르 (2x50 mL)로 2회 세척한 다음, 진공 테시케이터에서 건조시킨다. 잔류물(residue)을 순상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제시키고, 여기서 고체상은 실리카 젤이고, 용매 시스템은 클로로포름:메탄올:물(15:6:1 v/v)이다. 산물을 함유한 분획을 수집한 다음, 합치고, 35°C를 초과하지 않는 온도에서 감압하에 증발시킨다. 보호된 아미노기를 갖는 암포테리신 B의 아미드 유도체의 경우, 정제된 산물을 DMF 중에 용해시킨 다음, 당량의 DBN(1,5-디아자비사이클로[4.2.0]논5-엔)으로 처리하여 보호기를 제거한다. 반응의 진행을, 클로로포름:메탄올:물(10:6:1 v/v) 용매 시스템에서 실리카겔(60 F254, 머크) 상에 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링한다. 과량의 디에틸 에테르를 가하는 반응 후, 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 위에 기재된 방식으로, *N*-D-β-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B 3-(*N,N*-디메틸아미노)프로필아민 (**A47**) 21 mg을 수득한다.

[0279] TLC  $R_f = 0.52$ ; UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}} (\text{MeOH}) 406; 382; 363 \text{ nm}$ ;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ ) = 1150 ( $C_{59}\text{H}_{91}\text{N}_5\text{O}_{17}$  이론값:

1220); MS-ESI 측정치  $m/z$ : 1210.3 [M-H]<sup>-</sup>; C<sub>59</sub>H<sub>91</sub>N<sub>5</sub>O<sub>17</sub> 계산치 [M]<sup>+</sup>: 1211.6

[0280] **실시예 11.** 양쪽성 암포테리신 B 유도체의 N-메틸-D-글루카민을 갖는 염의 제조

[0281] 탈이온수 2 ml 중 암포테리신 B 유도체 0.1 mmol를 자석 교반기가 장착된 환저 플라스크에 혼탁시킨 다음, 물 1 ml 중에 용해된 N-메틸-D-글루카민 0.11 mmol을 가한다. 이후, 용액에 과량의 아세톤을 가한다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기 (Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르 (2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 테시케이터에서 건조시킨다. 위에 기재된 방식으로, N-D-β-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B의 N-메틸-D-글루카민 염(A50) 89 mg을 수득한다.

[0282] UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm;  $E_{1cm}^{1\%}$  (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ )=1190 (C<sub>62</sub>H<sub>100</sub>N<sub>4</sub>O<sub>23</sub> 이론값: 1267.9).

[0283] **실시예 12.** 암포테리신 B의 염기성 또는 양쪽성 유도체의 L-아스파르트산을 갖는 염의 제조

[0284] 암포테리신 B의 유도체(A47) 0.1 mmol을 자석 교반기가 장착된 환저 플라스크에서 탈이온수 2 ml 중에 혼탁시킨다. 이후, 반응 혼합물에, 물 2 ml 중에 용해된 L-아스파르트산 0.3 mmol을 가한다. 용액을 여과하고 투명 여액에 과량의 아세톤을 가하여 침전시킨다. 생성된 연노란 침전물을 밀리포어 깔때기(Millipore funnel)로 감압하에 여과한다. 조 산물을 디에틸 에테르(2x50 ml)로 2회 세척한 다음, 진공 테시케이터에서 건조시킨다. 위에 기재된 방식으로 3-디메틸아미노프로필아미드 N-D-β-(파리딘-3-일)알라닐암포테리신 B L-아스파테이트(A51) 89 mg을 수득한다.

[0285] UV-vis:  $\lambda_{\text{최대}}$  (MeOH) 406; 382; 363 nm; (MeOH,  $\lambda = 406\text{nm}$ )= 1060 (C<sub>64</sub>H<sub>100</sub>N<sub>6</sub>O<sub>21</sub> 이론값: 1148)

[0286] 암포테리신 B 유도체의 체외 항진균 활성 및 혈모톡신의 결과가 아래에 기재된다.

[0287] 체외 항진균 활성을 측정하기 위해서, 표준 공정(임상검사 기준을 위한 국가 위원회, 승인된 기준 2nd ed. M27-A2 vol. 22 Wayne, PA, 2002에 따라 효모의 배지 희석 항진균 감수성 테스트를 참조한다)에 따라, 96-웰 마이크로판에서 완충된 배지 RPMI 1640, pH 7.0 내 단계희석법을 사용하였다. 세포 혼탁액의 광학 밀도를, 파장  $\lambda = 531\text{ nm}$  ( $A_{531}$ )에서 마이크로판 판독기 (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)사의 Victor<sup>3</sup>)를 사용하여 측정하였다. 수득한 결과를 기반으로, 시험 화합물의  $A_{531}$  값과 농도 사이의 상관 다이어그램을 제작하였다. 이들 그래프로부터 시험 화합물의 개체 농도(interpolated concentration)인 IC<sub>50</sub> 값을 판독하고, 여기서, 시험 화합물의  $A_{531}$  값은 대조 샘플의  $A_{531}$  값의 정확히 50%이었다. 또한, 시험 화합물의 최저 농도인 MIC 값은  $A_{531}$  값이 대조 샘플의  $A_{531}$  값의 최대 20%이었다.

[0288] 앞서 기재된 공정에 따라, 단계 희석법에 의해 혈모톡신을 측정하였다 (Slisz, M., et al., E., J Antibiots 57: 669-678 (2004)). 사람 적혈구를 식염수 용액에 혼탁시켜 혼탁액 세포 밀도  $2 \times 10^7/\text{ml}$ 를 수득하였다. 화합물의 희석 용액의 적합한 양을 튜브 내 세포 혼탁액에 가하고, 37°C에서 30분 동안 배양시킨 다음, 원심분리 (1700g, 10분, 4°C)시킨다. 적혈구 혼탁액의 원심분리후 상층액 내 혈모글로빈의 농도를 파장  $\lambda = 540\text{ nm}$  ( $A_{540}$ )에서의 흡광도를 측정함으로써 측정하였다. 0.1% 트리톤(Triton) X-100 (대조 샘플)의 존재하에 세포 혼탁액을 배향하여 최대 수준의 용혈을 수득하였다. 수득한 결과를 기반으로, 시험 화합물의  $A_{540}$  값과 농도 사이의 상관 다이어그램을 제작하였다. 이들 그래프로부터, 시험 화합물의 개체 농도인 EH<sub>50</sub> 값을 판독하고, 여기서, 시험 화합물의  $A_{540}$  값은 대조 샘플의  $A_{540}$  값의 정확히 50%이었다 시험된 유도체의 최대 농도는 실험 조건 내 완전한 용해도를 유지하기 위해서  $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 을 초과하지 않았다. 특히 낮은 혈모톡신을 나타내었던 화합물의 최대 농도에서는 EH<sub>50</sub> 값을 측정하는 것이 불가능하였고, 이러한 경우에 혈모톡신은 EH<sub>50</sub> >  $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로서 명시되었다.

[0289] 수득한 결과는 아래 표 2A 및 2B에 제시되어 있다. 표 2A는 다수의 일련의 암포테리신 B 유도체의 항진균성 및 용혈 활성, 및 천연 활생제에 대한 암포테리신 B 유도체의 선택성의 개선을 나타내는 추가의 도입 요소가 제시되어 있다. WS 요소는 유도체의 선택성 데이터를 측정하고, WE 요소는 천연 암포테리신 B에 대한 유도체의 선택성 데이터를 나타낸다. 표 2B는 시험 화합물의 넓은 항진균 스펙트럼에 관한 데이터를 제시한다.

표 2

표 2A

번호	기호	항진균 활성 [ $\mu\text{g ml}^{-1}$ ]						해모복신 [ $\mu\text{g ml}^{-1}$ ]		WS	WE		
		사카로마이세스 세균비지에			칸디다 알비кан스			칸디다 트로피 카트리스					
		ATCC 9763	ATCC 10231	KKP 334	글라브라	크루세라	라파	이	부시타				
MIC	IC <sub>50</sub>	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	MIC	EH <sub>90</sub>	EH <sub>90</sub> /IC <sub>50</sub>		
										WS <sub>(AmB)</sub>	WS <sub>(AmB)</sub> /WS <sub>(WE)</sub>		
1.	AmB	0.25	0.116	0.125	0.25	1	0.5	0.125	2.06	17.76	1		
2.	A1	2	0.98	4	4	8	8	2	>100	>102.04	>5.74		
3.	A2	4	2.22	4	4	8	8	2	>100	>45.04	>2.54		
4.	A3	4	2.85	4	4	8	8	4	>100	>35.09	>1.97		
5.	A4	4	3.11	4	4	8	8	4	>100	>32.15	>1.81		
6.	A5	4	1.94	4	4	4	4	2	>100	>51.55	>2.90		
7.	A6	2	0.64	2	2	4	8	1	>100	>156.25	>8.80		
8.	A7	2	0.70	4	2	4	4	1	>100	>142.86	>8.04		
9.	A8	4	1.36	4	4	8	8	4	>100	>73.53	>4.14		
10.	A19	1	0.53	1	1	2	2	1	>100	>188.68	>10.62		
11.	A20	4	1.63	4	4	4	4	4	>100	>61.35	>3.45		
12.	A21	4	1.58	4	4	4	4	2	>100	>63.29	>3.56		
13.	A22	1	0.71	1	1	4	2	1	>100	>140.84	>7.93		
14.	A23	4	2.54	4	4	8	8	4	>100	>39.37	>2.22		
15.	A24	2	1.13	2	2	4	4	2	>100	>88.49	>4.98		
16.	A25	2	0.85	2	2	4	4	2	>100	>17.65	>6.62		
17.	A26	4	2.55	4	4	8	8	4	>100	>39.21	>2.21		
18.	A27	2	0.75	2	2	4	4	2	>100	>133.33	>7.51		
19.	A28	1	0.50	1	1	4	2	1	81.73	163.46	9.20		
20.	A29	4	2.56	4	4	8	8	4	>100	>39.06	>2.20		
21.	A30	2	0.90	2	2	2	2	2	>100	>111.11	>6.26		
22.	A31	4	2.52	4	4	8	8	4	>100	>39.68	>2.23		
23.	A32	4	3.01	8	8	8	8	4	>100	>33.22	>1.87		
24.	A33	2	1.39	2	4	4	4	2	>100	>71.94	>4.05		
25.	A34	2	1.22	4	4	4	4	2	>100	>81.97	>4.81		
26.	A35	4	1.40	4	4	4	4	2	>100	>71.42	>4.02		
27.	A36	1	0.53	2	2	4	4	2	>100	>188.68	>10.62		
28.	A37	2	1.28	2	4	4	4	1	>100	>78.12	>4.40		
29.	A38	4	1.92	2	4	4	4	2	>100	>52.08	>2.93		
30.	A40	2	1.35	2	4	4	4	2	>200	>148.15	>8.34		
31.	A41	4	1.46	2	4	4	4	2	>100	>68.49	>3.86		
32.	A42	4	2.75	4	4	8	8	4	>100	>36.36	>2.05		
33.	A43	4	1.43	4	4	4	4	2	>100	>69.93	>3.94		

WS – 선택성 계수

WE – 효율성 인자

WS<sub>(t)</sub> – 유도체에 대한 선택성 계수WS<sub>(AmB)</sub> – 친연 항생제에 대한 선택성 계수

표 2B

L.P.	기호	항진균 활성 MIC [ $\mu\text{g ml}^{-1}$ ]											
		칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스	칸디다 알비칸스
	SC 63 14	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324	칸디다 알비칸스 도트로피 칼리스 Kkp 324
1.	AmB	0.5	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
2.	A19	0.5	0.5	1	2	0.5	2	2	2	1	2	2	4
3.	A22	2	2	1	2	1	1	2	1	2	1	2	2
4.	A30	1	1	1	2	1	1	1	4	2	2	2	4
5.	A33	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	4
6.	A34	1	1	1	1	1	1	2	4	1	2	2	4
7.	A36	1	1	2	2	1	1	1	4	2	2	0.5	4
8.	A41	1	2	2	2	1	1	4	4	2	2	2	4
9.	A42	4	4	4	4	2	4	4	4	4	1	2	4
10.	A43	1	2	1	1	1	1	8	1	1	1	1	4

[0290]

[0291] 다제내성 (MDR) 진균 균주에 대한 암포테리신 B 유도체의 체외 항진균활성을 또한 조사하였다. 결과는 표 3에 제시되어 있다.

표 3

L . P.	기 호	항진균 활성 MIC [ $\mu\text{g ml}^{-1}$ ]									
		칸디다 알비칸스 임상 균주									
		B3	B4 (CaMdr1 p)	Gu4 (CaCdr1 p, CaCdr2 p)	Gu5 (CaCdr1 p, CaCdr2 p)	F2	F5 (CaMdr1 p)	STY3 1	STY7 (CaCdr1 p, CaCdr2 p)	5674	
1	A m B 5	0.12	0.25	0.12	0.5	0. 5	0.5	1	1	1	
2	A19	1	2	1	1	2	2	1	1	1	
3	A22	0.25	4	0.25	2	4	8	2	2	1	
4	A30	0.5	2	1	2	2	4	1	1	0.5	
5	A33	0.5	1	1	1	4	8	0.5	1	2	
6	A34	1	2	1	2	4	8	2	2	4	
7	A36	0.5	4	1	4	4	4	0.25	0.5	0.5	
8	A41	1	1	1	1	2	4	1	1	1	
9	A42	2	8	2	4	1	2	4	4	4	
10	A43	0.5	1	1	2	4	4	1	0.50	1	

균주	설명	참조
칸디다알비칸스 임상분리주		
<b>B3</b>	플루코나졸 민감성, B4에 대한 모균주	1
<b>B4</b>	CaMDR1 의 과발현으로 인한 플루코나졸-내성	1
<b>Gu4</b>	플루코나졸 민감성, Gu5에 대한 모균주	1
<b>Gu5</b>	CDR1 및 CDR2 의 과발현으로 인한 플루코나졸-내성	1
<b>F2</b>	플루코나졸 민감성, F5에 대한 모균주	2
<b>F5</b>	CaMDR1 및 ERG11 의 과발현으로 인한 플루코나졸-내성	2
<b>STY7</b>	CDR1 및 CDR2 돌연변이 유도체를 과발현하는 칸디다 알비칸스 5674, CDR2 의 결실	3
<b>STY31</b>	CDR1 및 CDR2 돌연변이 유도체를 과발현하는 칸디다 알비칸스 5674, CDR1 및 CDR2 의 결실	3

## 참조문헌:

1. Franz, R., Ruhnke M., Morschhäuser J. 1999 Molecular aspects of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. *Mycoses*, **42**, 453-458.
2. Franz, R., Kelly S. L., Lamb D. C., Kelly D. E., Ruhnke M., Morschhäuser J. 1998. Multiple molecular mechanisms contribute to a stepwise development of fluconazole resistance in Clinical *Candida albicans* strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **42**: 3065-3072.
3. Tsao S., Rahkhoodaei F., Raymond M. 2009. Relative contributions of the *Candida albicans* ABC transporters Cdr1p and Cdr2p to clinical azole resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **53**: 1344-1352.

[0292]

[0293] 포유동물 세포에 대한 암포테리신 B 유도체의 세포독성 활성을 조직 배양에서 측정하였다.

[0294] 세포 주: CCRF-CEM-사람 급성 림프구성 백혈병; HepG2-사람 악성 간암; LLC-PK1-돼지 신장의 상피 세포; (모든 세포주는 ATCC로부터 수득함)를 선택하여 시험에 사용하였다.

[0295] 이하 기재된 배양 방법 및 세포독성 활성의 측정을 사용하여 연구를 수행하였다.

[0296] CCRF-CEM 세포를 배지 RPMI 1640 + 10% 소태아혈청(FBS)에서 배양하고, LLC-PK1 세포를 배지 199 + 3% FBS에서 배양하고, HepG2 세포를 배지 MEM + 10% FBS에서 배양하였다. 모든 배지를 100  $\mu\text{g/ml}$  페니실린 G 및 스트렙토마이신을 함유하였다. 적절한 배지를 함유하는 24-웰 마이크로판에  $1,2 \times 10^4$  세포/웰의 양의 세포를 접종시킨

다음 밤새 정치시켰다. 이후, 디메틸설폴사이드(DMSO) 중에 용액으로서 시험 화합물을  $10\mu\text{l}$  (일련 2배 희석)의 용적으로 가하였다. 대조군 웰에는 DMSO  $10\mu\text{l}$ 을 가하였다. 세포 혼탁액을 함유한 마이크로판을 95%/5% CO<sub>2</sub>의 대기에서 37°C의 온도에서 120 시간 동안 배양시켰다. 배양 후, 모든 웰에, PBS (4 mg/ml) 중 3-(4,5-디메틸트리아졸-2-일)-2,5-디페닐오텐트라졸 브로마이드(MTT) 용액 200  $\mu\text{l}$ 를 가한 다음, 판을 37°C에서 4시간 동안 추가로 배양시켰다. 이후, 포르마잔의 결정을 용해시키기 위해서, DMSO 1 ml를 가한 다음, 마이크로판 판독기(퍼킨-월락(Perkin-Wallac)사의 Victor<sup>3</sup>)를 사용하여 파장  $\lambda = 540 \text{ nm}$  ( $A_{540}$ )에서 용액의 흡광도를 측정하였다. 수득한 결과를 기반으로, 시험 화합물의  $A_{540}$  값과 농도 사이의 상관 다이어그램을 제작하였다. 이들 그래프로부터,  $A_{540}$  값이 대조 샘플의  $A_{540}$  값의 반이 되는 시험 화합물의 농도인 IC<sub>50</sub> 값을 판독하였다.

[0297] 수득한 결과는 표 4에 제시되어 있다.

#### 표 4

화합물	IC <sub>50</sub> [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]		
	HepG2	LLC-PK1	CCRF-CEM
암포테리신 (Fungizon)	5.40±1.05	19.7±8.05	4.30±0.86
A-6	>100	>100	>100
A-16	73.3±1.20	>100	50.1±1.3
A-19	>100	>100	>100
A-22	>100	>100	>100
A-24	>100	>100	80.9±2.3
A-25	>100	>100	>100
A-27	>100	>100	>100
A-28	>100	>100	>100
A-30	>100	>100	>100
A-33	>100	>100	>100
A-34	>100	>100	>100
A-35	>100	70.7±2.3	>100
A-36	>100	>100	>100
A-41	>100	>100	>100
A-42	>100	>100	>100
A-43	>100	>100	>100