

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0022473

(43) 공개일자 2023년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07B 59/00 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)

C07H 17/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07B 59/005 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0104282

(22) 출원일자 2021년08월09일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

경상국립대학교산학협력단

경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)

전남대학교산학협력단

광주광역시 북구 용봉로 77 (용봉동)

(72) 발명자

김동연

경상남도 진주시 새평거로 30, 101동 1102호(평거동, 엠코타운더프라하)

표아영

광주광역시 서구 운천로 69, 101동 807호(금호동, 일신명지아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최규환

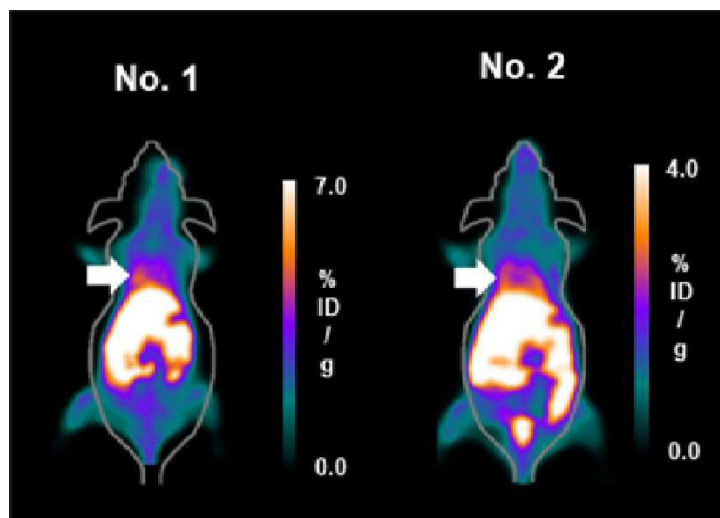
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 방사성 동위원소 표지 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염의 진단 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 방사성 동위원소 표지 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염의 진단 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 폐에 아스퍼질러스 푸미가투스 진균이 감염된 동물모델에 본 발명의 유효성분인 암포테리신 B 유도체 화합물을 정맥주사한 후, PET 영상으로 폐에 진균이 감염된 것을 진단할 수 있다는 것을 확인하였다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 51/0491 (2013.01)

A61P 31/10 (2018.01)

C07H 17/08 (2013.01)

C07B 2200/05 (2013.01)

(72) 발명자

강승지

광주광역시 남구 덕남길 80, 310호(덕남동)

민정준

광주광역시 동구 중심천로 88, 104동 703호(학동, 금호베스트빌)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711107576
과제번호	2020R1C1C1012379
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	우수신진연구
연구과제명	전이성 악성흑색종의 고효율 진단/치료를 위한 융합플랫폼기술 개발
기 여 율	5/10
과제수행기관명	경상국립대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2024.04.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

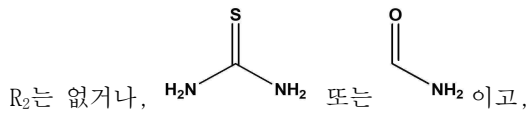
과제고유번호	1345320871
과제번호	2020R1I1A1A01070543
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	창의도전연구기반지원
연구과제명	침습성 진균감염의 선별적 조기진단을 위한 융합플랫폼 기술 개발
기 여 율	3/10
과제수행기관명	전남대학교
연구기간	2020.06.01 ~ 2023.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711089452
과제번호	2017R1C1B1008164
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	췌장암에서 선천면역세포의 면역학적 역할 규명
기 여 율	1/10
과제수행기관명	화순전남대학교병원
연구기간	2017.03.01 ~ 2020.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

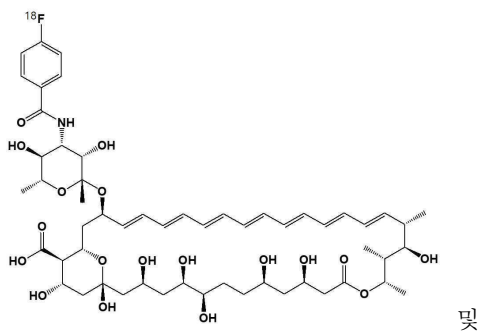
과제고유번호	1711131630
과제번호	2015M3C1A3056410
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	미래유망 융합기술 파이오니아사업
연구과제명	방사선-음향영상 기반 암 표적 및 방사선 정밀 치료기술 개발
기 여 율	1/10
과제수행기관명	전남대학교
연구기간	2015.10.01 ~ 2021.04.30



R_3 는 ^{11}C , ^{18}F , ^{32}P , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 중에서 선택된 어느 하나의 영상 진단 또는 치료용 방사성 동위원소이거나, ^{11}C , ^{18}F , ^{44}Sc , ^{32}P , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{153}Sm , ^{165}Dy , ^{166}Ho , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{198}Au , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ac 및 ^{255}Fm 중에서 선택된 어느 하나의 방사선 동위원소가 배위결합된 NOTA(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid), DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), DOTA-NCS, DOTA-NHS ester, DOTA-Bz-NCS, tris(t-butyl ester)DOTA, HBED-CC-TFP ester, DTPA(Diethylene triamine penta acetic acid), DO3A(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid), NODAGA(1,4,7-Triazacyclononane,1-glutaric acid-4,7-acetic acid), TETA(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid), TE3A(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8-triacetic acid), TE2A(1,4,8,11-Tetraazabicyclohexadecane-4,11-diacetic acid), PCTA(3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1,11,13-triene-3,6,9,-triacetic acid), 사이클렌(Cyclen), 사이클람(cyclam) 및 DFO(Deferrioxamine)로 구성되는 군으로부터 선택되는 킬레이터이다.

청구항 2

제1항에 있어서,



이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항의 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 진균은 아스페질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 리조푸스(*Rhizopus*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*) 속 곰팡이, 칸디다(*Candida*) 속 곰팡이, 효모형 진균, 콕시디오이데스 진균, 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 라이조푸스 속(*Rhizopus species*) 진균, 압시디아 속(*Absidia species*) 진균, 털곰팡이 속(*Mucor species*) 진균 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 크립토코쿠스(*Cryptococcus*) 속 곰팡이는 크립토코쿠스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*) 또는 크립토코쿠스 가티(*Cryptococcus gattii*)이고, 상기 칸디다(*Candida*) 속 곰팡이는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)인 것을 특징으로 하는 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 진균 감염증은 전신성 감염 또는 기회성 감염인 것을 특징으로 하는 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 진신성 감염은 히스토플라스마증(Histoplasmosis), 분아균증(Blastomycosis), 파라코시디오이데스진균증(Paracoccidioidomycosis), 또는 콕시디오이데스진균증(Coccidioidomycosis)인 것을 특징으로 하는 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 기회성 감염은 크립토코쿠스증(Cryptococcosis), 아스페르길루스증(Aspergillosis), 털곰팡이증(Mucormycosis), 칸디다증(Candidiasis) 또는 주폐포자충폐렴(Pneumocystis carinii pneumonia)인 것을 특징으로 하는 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항의 화합물을 유효성분으로 포함하는 양전자 방출 단층촬영(PET)용 조영제.

청구항 10

인간을 제외한 개체에게 제9항의 조영제를 투여하는 단계; 및 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상을 획득하는 단계;를 포함하는 진균 감염증 진단 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 방사성 동위원소 표지 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염의 진단 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일반적으로 진균(fungus)은 인체에 상재하거나 토양, 공기 및 물 등 주위 자연환경에 널리 분포되어 있고 흔히 사람에게 유해하거나 유익할 수 있다. 일부 진균들은 사람과 동물에 질병을 유발하는 인수 공통균으로 감염량, 침입경로, 숙주의 면역상태 등 균의 숙주 노출상태에 따라 감염여부가 결정된다. 진균에 의한 질병은 대체로, 특정 진균 항원의 감염에 의한 과민성 질환(hypersensitivity diseases), 진균이 생산하는 진균독소(mycotoxin)에 의한 진균독소증(mycotoxicosis) 및 숙주조직에 균체가 침범하여 감염을 일으키는 진균증(mycosis, mycoses) 등에 의하여 유발한다. 진균증의 가장 보편적인 분류방법은 숙주의 감염경로와 감염부위에 따라 전신진균증(systemic mycoses 혹은 deep mycoses), 피하진균증(subcutaneous mycoses), 피부진균증(cutaneous mycoses) 및 표재성 진균증(superficial mycoses)으로 분류한다.

[0003] 진균 감염은 지난 수십 년간 AIDS, 항암 화학요법 및 장기이식으로 인한 면역 약화된 환자들이 수가 증가함에 따라 전 세계적으로 주요한 건강관리 문제가 되어 왔다. 이러한 관심에도 불구하고, 임상적 사용을 위해 사용할 수 있는 항진균제의 제한된 수와 약물 내성 균주의 출현은 칸디다(Candida), 아스페르길러스(Aspergillus), 푸사리움(Fusarium), 무코르(Mucor) 및 크립토코쿠스(Cryptococcus)에 의해 야기되는 다양한 진균 감염을 극복하고 치료하는데 주요 방해요인이 되고 있다. 또한 침습성 진균 감염증은 종래 미생물학적 기법, 일반적 영상촬영 기법으로 진단이 어렵기 때문에 침습성 진균 감염증을 신속하고 정확하게 진단할 있는 진단방법에 대한 연구가 시급한 실정이다. 이와 관련하여 한국공개특허 제2020-0116232호에 진균 감염증 진단용 조성물이 개시되어 있고, 한국등록특허 제2096629호에 꿀벌의 진균성 질병 진단용 프라이머 세트, 이를 이용한 꿀벌의 진균성 질병을 진단하는 방법 및 키트가 개시되어 있으나, 아직까지는 본 발명의 방사성 동위원소 표지 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염의 진단 또는 치료용 조성물에 대해 개시된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 방사성 동위원소 표지된 암포테리신 유도체 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염의 진단 또는 치료용 조성물을 제공하고, 아스페르길러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)가 폐에 감염된 동물모델에 본 발명에 따른 방사성 동위원소 ¹⁸F가 표지된 암포테리신 B

유도체 화합물을 정맥주사하여 선택적으로 폐 진균 감염 병소에서 진균을 검출할 수 있다는 것을 PET 영상으로 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

- [0005] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 암포테리신 B 유도체 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물을 제공한다.
- [0006] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 암포테리신 B 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염 증의 진단 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0007] 또한, 본 발명은 상기 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물을 유효성분으로 포함하는 양전자 방출 단층촬영(PET)용 조영제를 제공한다.
- [0008] 또한, 본 발명은 인간을 제외한 개체에게 상기 조영제를 투여하는 단계; 및 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상을 획득하는 단계;를 포함하는 진균 감염증 진단 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0009] 본 발명은 방사성 동위원소가 표지된 암포테리신 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염의 진단 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 폐에 아스페질러스 푸미가투스 진균이 감염된 동물모델에 본 발명의 유효성분인 암포테리신 B 유도체 화합물을 정맥주사한 후, PET 영상으로 폐에 진균이 감염된 것을 진단할 수 있다는 것을 확인하였다.

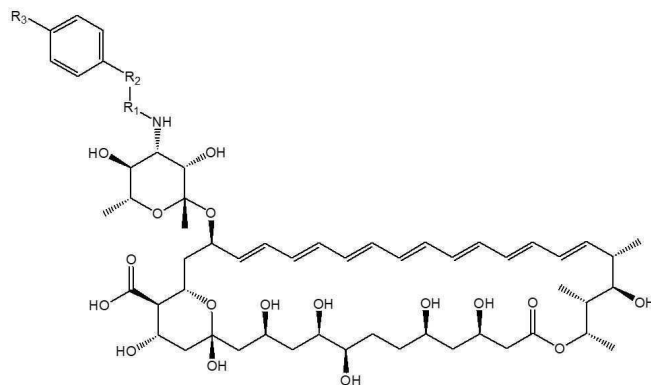
도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1은 아스페질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)가 폐에 감염된 동물모델에 본 발명에 따른 암포테리신 B 유도체 화합물을 정맥주사한 후, PET 영상으로 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 암포테리신 B 유도체 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물에 관한 것이다.

화학식 1

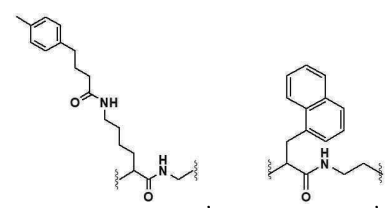


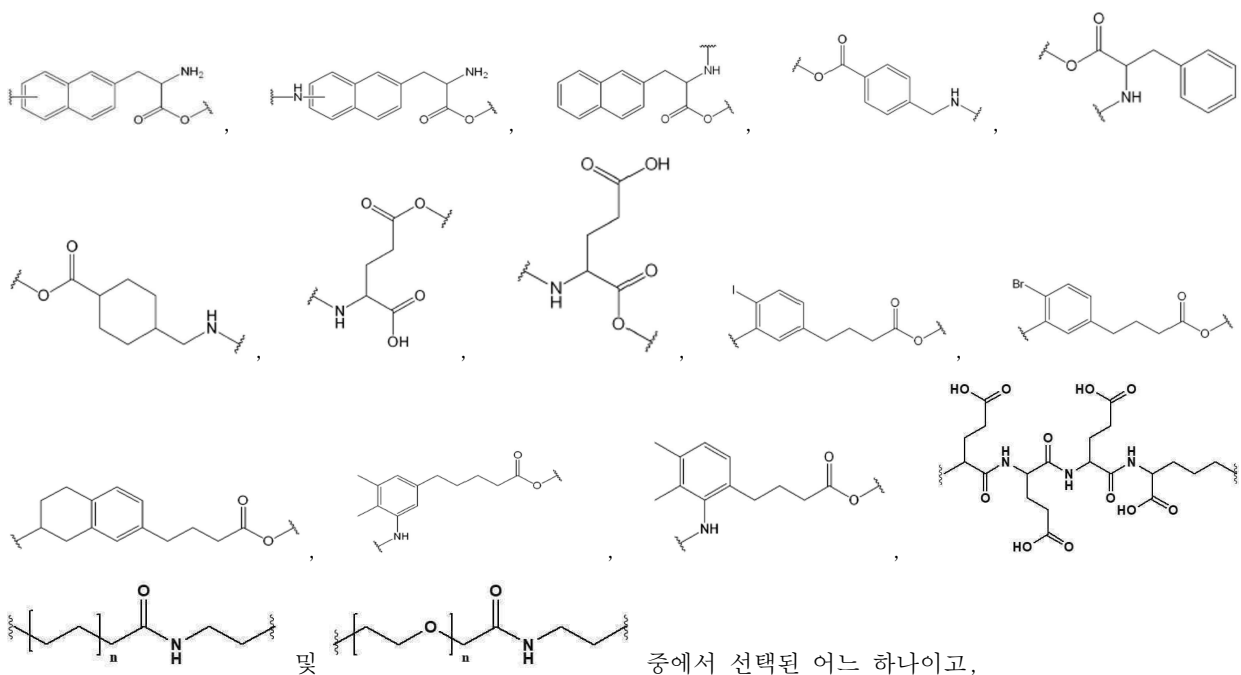
[0012]

상기 화학식 1에서,

[0013]

[0014] R₁은 탄소수 1~5의 알킬렌기(-(CH₂)_n-, n은 1~5의 정수), -CO-,

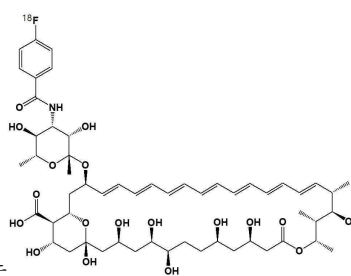




상기  또는 에서, n은 독립적으로 1~10,000의 정수이며,

R_2 는 없거나, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ 또는 $\text{O}=\text{C}-\text{NH}_2$ 이고,

R₃는 ¹¹C, ¹⁸F, ³²P, ^{80m}Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I 중에서 선택된 어느 하나의 영상 진단 또는 치료용 방사성 동위원소이거나, ¹¹C, ¹⁸F, ⁴⁴Sc, ³²P, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁸Ga, ^{80m}Br, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ^{114m}In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²²³Ra, ²²⁵Ac 및 ²⁵⁵Fm 중에서 선택된 어느 하나의 방사성 동위원소가 배위결합된 NOTA(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid), DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), DOTA-NCS, DOTA-NHS ester, DOTA-Bz-NCS, tris(t-butyl ester)DOTA, HBED-CC-TFP ester, DTPA(Diethylene triamine penta acetic acid), DO3A(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid), NODAGA(1,4,7-Triazacyclononane, l-glutaric acid-4,7-acetic acid), TETA(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid), TE3A(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8-triacetic acid), TE2A(1,4,8,11-Tetraazabicyclohexadecane-4,11-diacetic acid), PCTA(3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1,11,13-triene-3,6,9,-triacetic acid), 사이클렌(Cyclen), 사이클람(cyclam) 및 DFO(Deferrioxamine)로 구성되는 군으로부터 선택되는 킬레이터이다.



상기 암포테리신 B 유도체 화합물의 바람직한 일례는 이지만 이에 제한하는 것은 아니다.

또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 암포테리신 B 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 침습성 진균 감염 증의 진단 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0020] 상기 진균은 아스페질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 리조푸스(*Rhizopus*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*) 속 곰팡이, 칸디다(*Candida*) 속 곰팡이, 효모형 진균, 콕시디오이테스 진균, 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 라이조푸스 속(*Rhizopus species*) 진균, 압시디아 속(*Absidia species*) 진균, 털곰팡이 속(*Mucor species*) 진균 중에서 선택된 어느 하나인 것이 바람직하며, 더 바람직하게는 상기 크립토코쿠스(*Cryptococcus*) 속 곰팡이는 크립토코쿠스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*) 또는 크립토코쿠스 가티(*Cryptococcus gattii*)이고, 상기 칸디다(*Candida*) 속 곰팡이는 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)이지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[0021] 상기 진균 감염증은 전신성 감염 또는 기회성 감염인 것이 바람직하고, 상기 전신성 감염은 히스토플라스마증(*Histoplasmosis*), 분아균증(*Blastomycosis*), 파라콕시디오이테스진균증(*Paracoccidioidomycosis*), 또는 콕시디오이테스진균증(*Coccidioidomycosis*)이고, 상기 기회성 감염은 크립토코쿠스증(*Cryptococcosis*), 아스페르길루스증(*Aspergillosis*), 털곰팡이증(*Mucormycosis*), 칸디다증(*Candidiasis*) 또는 주폐포자충폐렴(*Pneumocystis carinii pneumonia*)이지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[0022] 본 발명에서, "진균 감염증(fungal infections)"은 진균에 의한 감염증을 말하는데, 진균이 감염하는 부위, 특히 깊이에 의해 분류된다. 각질이나 점막과 같은 몸의 표면을 침범하는 것을 표재성 감염이라 하고 이는 피부 감염 및 피하 감염으로 분류할 수 있으며 진균증 전체의 90%를 차지한다. 또한 이와 다른 전신 감염은 전신성 감염 및 기회성 감염으로 분류할 수 있다. 진균 감염증의 분류, 질병명 및 원인균에 대한 정보를 하기 표 1에 요약하였다.

표 1

[0023] 진균 감염증의 분류, 질병명 및 원인균에 대한 정보

질병분류	질병명	원인균
표재성 감염	어루러기(Pityriasis versicolor)	<i>Malassezia furfur</i>
	털결절진균증(Piedra)	<i>Trichosporum beigellii</i>
		<i>Piedraia hortae</i>
피부감염	두부 백선(Ringworm of scalp)	<i>Epidermophyton</i> sp.
	glabrous skin nail	<i>Microsporum</i> sp.
	Candidiasis	<i>Trichophyton</i> sp.
		<i>Candida albicans</i> 등
피하감염	Chromoblastomycosis	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> 등
	Mycotic Mycetoma	<i>Pseudallescheria boydii</i>
		<i>Madurella mycetomatis</i>
	Entomophthoromycosis	<i>Basidiobolus ranarum</i>
		<i>Conidiobolus coronatus</i>
	Rhinosporidiosis	<i>Rhinosporidium seeberi</i>
	Lobomycosis	<i>Loboa lobo</i>
	Sporotrichosis	<i>Sporothrix schenckii</i>
전신성 감염	Histoplasmosis	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	Blastomycosis	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	Paracoccidioidomycosis	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	Coccidioidomycosis	<i>Coccidioides immitis</i>
기회성 감염	Cryptococcosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	Aspergillosis	<i>Aspergillus fumigatus</i> 등
	Mucormycosis	<i>Mucor</i> sp., <i>Absidia</i> sp., <i>Rhizopus</i> sp.
	Candidiasis (systemic)	<i>Candida albicans</i> 등
	<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
	pneumonia	
기타	Phaeohyphomycosis	<i>Wangiella dermatitidis</i> , <i>Phialophora</i> sp. 등
회귀진균증	Hyalohyphomycosis	
	Basidiomycosis	<i>Schizophyllum commune</i>

[0024] 본 발명에서, "진단(diagnosis)"은 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적상,

진단이란 진균 감염증의 발병 여부를 확인하는 것이다.

[0025] 또한, 본 발명은 상기 침습성 진균 감염증의 진단 또는 치료용 조성물을 유효성분으로 포함하는 양전자 방출 단층촬영(PET)용 조영제에 관한 것이다.

[0026] 또한, 본 발명은 인간을 제외한 개체에게 상기 조영제를 투여하는 단계; 및 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상을 획득하는 단계;를 포함하는 진균 감염증 진단 방법에 관한 것이다.

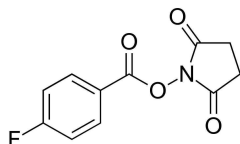
[0027] 상기 PET용 조영제는 통상적인 약제학적 조제 기술에 따른 약학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있다. 상기 담체는, 예를 들어 경구 또는 (정맥내 투여를 비롯한) 비경구 투여에 바람직한 제조에 따라 광범위하게 다양한 형태를 지닐 수 있다. 아울러, 상기 조영제는 0.1mg/kg~1g/kg의 용량으로 투여될 수 있으며, 더 바람직하게는 0.1mg/kg~0.5g/kg의 투여량으로 투여된다. 한편, 상기 투여량은 일간 또는 연간 허용되는 방사능 피폭량의 범위 내에서 환자의 나이, 성별 및 상태에 따라 적절히 조절될 수 있다.

[0028] 또한 상기 조영제는 약학적으로 허용되는 담체를 비롯한 불활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용된 "약학적으로 허용된 담체"는 조성물, 구체적으로 약학 조성물의 유효성분을 제외한 성분을 지칭하는 것으로, 약학적으로 허용되는 담체의 바람직한 일례로는 결합제, 붕해제, 희석제, 충전제, 활택제, 가용화제 또는 유화제 및 염이 있다. 상기 조영제는 비경구 투여로 상기 개체에 투여될 수 있으며, 상기 비경구 투여는 정맥내 투여(intravenous injection), 복강내 투여(intraperitoneal injection), 근육내 투여(intramuscular injection) 또는 피하 투여(subcutaneous injection)일 수 있으나, 정맥 내 투여가 가장 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[0029] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[0030] **실시예 1. 전구체 SFB(N-Succinimidyl-4-Fluorobenzoate) 합성: 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-fluorobenzoate의 제조**

[0031] 4-플루오로벤조산(4-Fluorobenzoic acid) 500mg과 *N*-하이드록시숙시니마이드(*N*-Hydroxysuccinimide) 500mg을 용매 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran)에 용해시키고, 디사이클로헥실카르보디이미드(Dicyclohexylcarbodiimide) 500mg을 첨가한 후 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 여과하고 여액을 증발 건조한 후 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 생성물 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-플루오로벤조에이트(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-fluorobenzoate)를 분리 및 정제하였다.



[0032]

[0033] 상기 생성물의 $^1\text{H-NMR}$ 분석결과는 하기와 같다.

[0034] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2.89(s, 4H), 7.16 - 7.26 (m, 2H), 8.13 - 8.18 (m, 2H)

[0035] **실시예 2. 기준물질 SFB-암포테리신 B((19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-33-((4-(4-fluorobenzamido)-3,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptane-36-carboxylic acid)의 합성**

[0036] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-플루오로벤조에이트(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-fluorobenzoate) 60mg과 (19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-33-(((4S)-4-아미노-3,5-디하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-1,3,5,6,9,11,37-헵타하이드록시-15,16,18-트리메틸-13,17-디옥소-14,39-디옥사비사이클로[33.3.1]노나트리아콘타-19,21,23,25,27,29,31-헵테인-36-카르복실산((19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-33-(((4S)-4-amino-3,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-1,3,5,6,9,11,37-heptahydroxy-15,16,18-trimethyl-13,17-dioxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptane-36-carboxylic acid) 100mg을 용매 *N,N*-디메틸포름아마이드(DMF)를 이용하여 용해시키고, 트리에틸아민(triethylamine) 200 μl 를 첨가한 후, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 여액을 증발 건조한 후 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 생성물

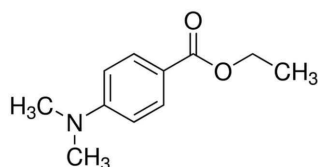
(19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-33-((4-(4-플루오로벤즈아미도)-3,5-디하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥소)-1,3,5,6,9,11,17,37-옥타하이드록시-15,16,18-트리메틸-13-옥소-14,39-디옥사비사이클로[33.3.1]노나트리아콘타-19,21,23,25,27,29,31-헵테인-36-카르복실산((19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-33-((4-(4-fluorobenzamido)-3,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptane-36-carboxylic acid)을 분리 및 정제하였다.

[0037] 상기 생성물에 대한 HRMS 분석 결과, 분자량 1044.4966으로 확인되었으며, SFB-암포테리신 B(C₅₄H₇₅FN₁₈O₁₈)의 계산된 값은 1044.4968이다.

[0038] **실시예 3. [¹⁸F]SFB 전구체 Ethyl 4-[dimethylammonium]benzoate의 합성**

[0039] 7mL의 벤젠에 에틸 4-[디메틸아미노]벤조산염{ethyl 4-[dimethylamino]benzoate} 0.42g을 녹이고, 메틸 트리플루오르메탄설포산염(methyl trifluoromethanesulfonate) 0.27mL을 첨가한 후, 70℃에서 8시간 동안 교반하였다.

[0040] 용매를 감압증류로 제거한 후 하얀색을 띄는 생성물인 에틸 4-[트리메틸암모늄]벤조산염{Ethyl 4-[trimethylammonium]benzoate}을 수득하였다.



[0041]

[0042] 상기 생성물의 ¹H-NMR 분석결과는 하기와 같다.

[0043] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): 1.36(t, 3H), 3.65(s, 9H), 4.38(q, 2H), 8.13 - 8.17 (m, 4H)

[0044] **실시예 4. 방사성 동위원소를 포함하는 암포테리신 B 유도체 화합물([¹⁸F]SFB-Amphotericin B)의 합성:**

[0045] ((19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-33-((4-(4-[¹⁸F]fluorobenzamido)-3,5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptane-36-carboxylic acid)의 제조

[0046] 에틸 4-[트리메틸암모늄]벤조산염(ethyl 4-[dimethylammonium]benzoate) 4 mg을 아세토나이트릴(acetonitrile) 용매 하에서 무담체 K¹⁸F와 반응시켜 에틸 4-[¹⁸F]플루오로벤조산염(ethyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate)을 합성하였으며, 수산화 테트라프로필암모늄 (tetrapropylammonium hydroxide)와 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(N-숙시니미딜)우로늄 테트라플루오로보론산염(N,N,N',N'-

[0047] tetramethyl-O-(N-succinimidyl)uronium tetrafluoroborate, TSTU)를 첨가하여 N-숙시니미딜 4-[¹⁸F]플루오로벤조산염(N-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate)을 합성하였다. 표지 화합물에 암포테리신 B(Amphotericin B) 1mg을 첨가한 후 가열하여 방사성 화합물인 [¹⁸F]SFB-Amphotericin B를 합성하였다. 합성된 [¹⁸F]SFB-Amphotericin B는 액체크로마토그래피를 이용하여 분리하였다.

[0048] **실시예 5. 진균의 배양**

[0049] 본 발명자들은 하기와 같은 방법을 이용하여 진균을 배양하였다. 구체적으로 감자 텍스트로즈 한천 배지(또는 YAG, 효모 추출물 한천 배지)에 아스페질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)을 도말하여, 30℃에서 2~3일 동안 배양하였다. 그 후 멸균 생리식염수 및 Tween 20[10μL(1 drop)]로 배양 플레이트를 세척하였고 멸균 거즈(또는 40μm-pore insertion filter)로 여과하였다. 이후, 원심분리기를 이용하여 펠렛(pellet)을 회수하였고 균의 개수를 확인하여 1.5×10⁹ conida/mL의 균액을 준비하였다.

[0050] 상기 배양한 균주를 대상으로 *In vitro* 실험을 수행하였다. 구체적으로, 각각의 균주를 배지 1mL당 1×10⁸개가 되도록 준비하였고 튜브에 1 mL씩 분배하였다. 실험은 시간에 따라 3개씩 시행하였고, 상기 합성된 [¹⁸F]SFB-

Amphotericin B를 주입하고 배양기(incubator)에서 2시간 동안 배양하였다. 2 시간 후 각각의 균주들은 필터가 가능한 1.5ml 원심분리 튜브에 분주하고 원심분리를 통해 균과 배지를 분리하였다. 이후 인산염완충액으로 2번 세척한 후 여과한 균을 모아 감마카운터로 섭취량을 측정하였다.

[0051] 실시예 6. 폐 감염 모델 제작

[0052] 소동물(마우스) Balb/c 8주령(female)을 준비한 후, 감염 4일 전에 150mg/kg 의 시클로포스파미드(cyclophosphamide) 100 μ l를 복강 내로 주사하였다. 3일 후, 250 mg/kg의 초산 코르티손(cortisone acetate) 100 μ l를 피하지방층에 주사하였고 24시간 후 Balb/C를 마취한 후 *A. fumigatus* 균액 70 μ l(약 1.5×10^7 conidia)를 비강을 통해 투입하여 감염 모델을 제작하였다.

[0053] 실시예 7. MicroPET 영상 분석

[0054] 본 발명의 [18 F]SFB-Amphotericin B를 감염 소동물 모델의 꼬리정맥에 주사한 후 2시간 경과한 시점에 microPET 영상을 획득 및 분석한 결과, [18 F]SFB-Amphotericin B는 진균이 감염된 위치인 폐에서 선택적으로 관찰되었다(도 1).

도면

도면1

