



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월26일
(11) 등록번호 10-2548341
(24) 등록일자 2023년06월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/08 (2006.01) A61K 31/7042 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 17/08 (2013.01)
A61K 31/7042 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7035284(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년10월06일
심사청구일자 2021년11월24일
- (85) 번역문제출일자 2021년10월28일
- (65) 공개번호 10-2021-0132248
- (43) 공개일자 2021년11월03일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7011985
원출원일자(국제) 2014년10월06일
심사청구일자 2019년09월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/059334
- (87) 국제공개번호 WO 2015/054148
국제공개일자 2015년04월16일
- (30) 우선권주장
61/887,729 2013년10월07일 미국(US)
62/045,956 2014년09월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
B. Byrne et al., 'Biosynthesis of Deoxyamphotericins and Deoxyamphoteronolides by Engineered Strains of Streptomyces nodosus', Chemistry & Biology, 2003, Vol. 10, 1215-1224쪽*
(뒷면에 계속)

- (73) 특허권자
더 보오드 오브 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 일리노이즈
미국 61801 일리노이 어바나 사우스 라이트 스트리트 506 헨리 어드미니스트레이션 빌딩 352
- (72) 발명자
버크, 마틴, 디.
미국 61821 일리노이 샴페인 올드 팜 로드 1403 데이비스, 스티븐
미국 46032 인디애나 카멜 시타션 로드 712
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 조호정

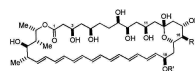
(54) 발명의 명칭 개선된 치료 지수를 갖는 암포테리신 B 유도체

(57) 요약

감소된 독성 및 보유된 항-진균 활성을 특징으로 하는 암포테리신 B(AmB)의 특정 유도체가 제공된다. 특정 유도체는 AmB의 C16 우레아 유도체이다. 특정 유도체는 AmB의 C3, C5, C8, C9, C11, C13, 또는 C15 데옥시 유도체이다. 특정 유도체는 AmB의 마이코사민 부속물의 C3' 또는 C4' 변형을 포함한다. 본 발명의 AmB 유도체를 제조

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



외형명	R	R'
암포테리신 B (AmB)	COOH	
암포테리신 B 메틸 에스테르 (AmBME)	COOMe	
암포테르놀리드 (AmdeB)	COOH	H
C2' 데옥시 암포테리신 (C2'deoAmB)	COOH	

하는 방법, 본 발명의 AmB 유도체를 포함하는 약학적 조성물, 및 본 발명의 AmB 유도체의 사용 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7048 (2013.01)

(72) 발명자

우노, 브리스, 이.

미국 61820 일리노이 샴페인 노스 랜돌프 스트리트
602 아파트먼트 비

스트루블, 저스틴

미국 63021 미주리 발윈 다나 메도우 레인 426

데일리, 이안

미국 55119 미네소타 메이플우드 레드 파인 씨클
이스트 2632

그레이, 케이틀린, 씨.

미국 미시간 프리랜드 노스 리버 로드 8110

냅, 데이비드, 엠.

미국 20001 디스트릭트 오브 콜롬비아 워싱턴 아파
트먼트 814 7 스트리트 엔더블유 1825

왕, 푸린

미국 78750 텍사스 오스틴 힐사이드 할로우 드라이
브 6506

팔리암, 나가르주나

미국 41042 켄터키 플로렌스 트렐리세스 드라이브
900 아파트먼트 519

(56) 선행기술조사문헌

A.N.Tevyashova et al., Antimicrobial Agents
and Chemotherapy, 2013, Vol.57, No.8,
3815-3822쪽

KR1020100047248 A

US05204330 A

US20070238746 A1

D.M.GEISER, "Antifungal design: The
toxicity-resistance yin-yang", NATURE CHEMICAL
BIOLOGY, 2015, vol.11, no.7, pp.453-454

S.A.DAVIS et al., "C3-OH of Amphotericin B
Plays an Important Role in Ion Conductance",
J. of the American Chem. Soc., 2015, vol.137,
no.48, pp.15102-15104

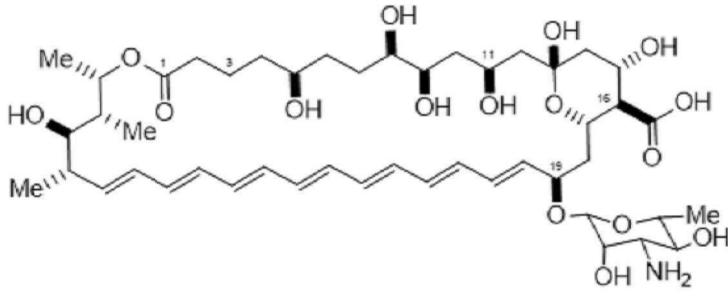
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

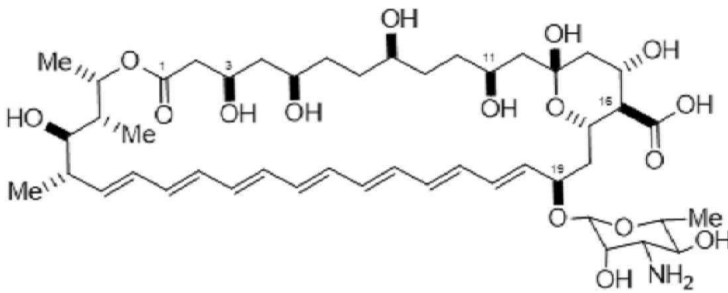
청구항 1

하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:



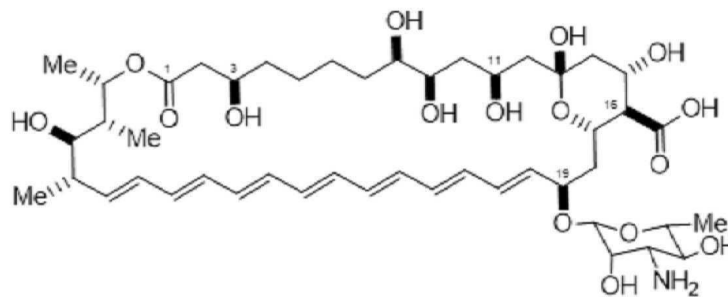
C3deOAmB

;



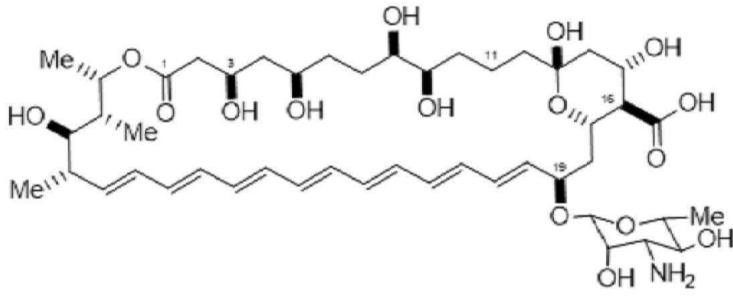
C9deOAmB

;



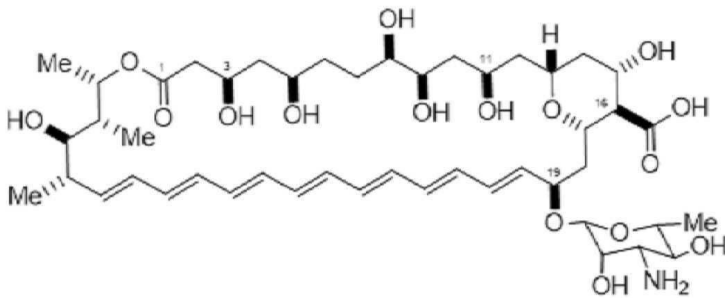
C5deOAmB

;



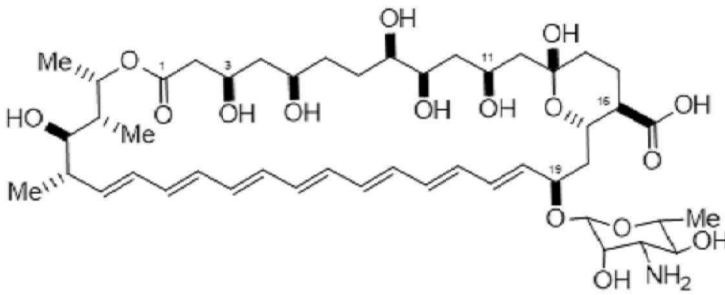
C11de0AmB

;



C13de0AmB

; 및

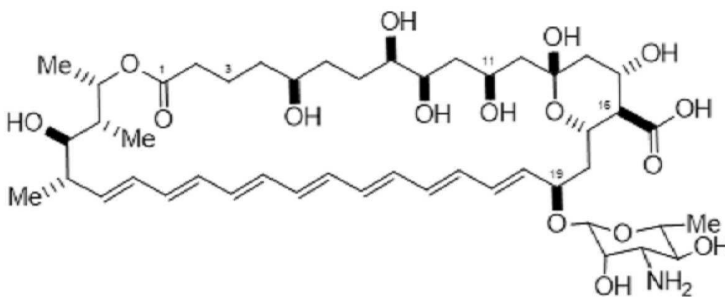


C15de0AmB

또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이

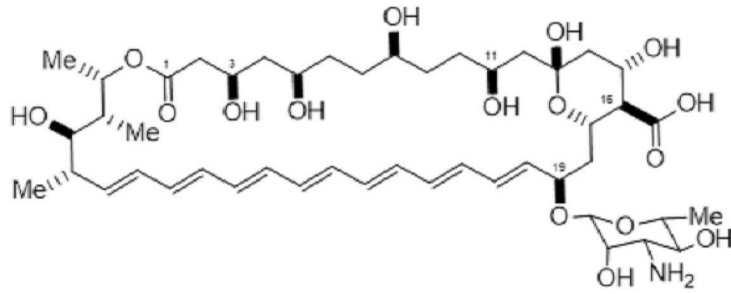


C3de0AmB

인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물이

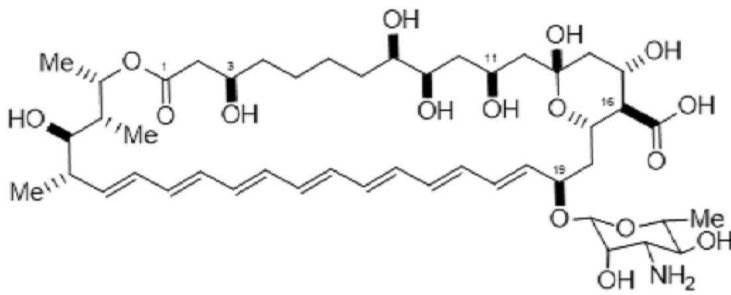


C9de0AmB

인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물이

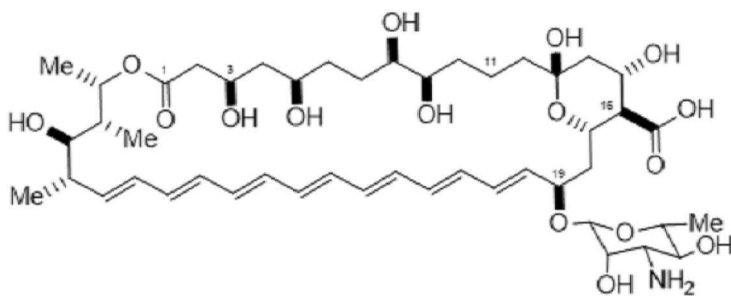


C5de0AmB

인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물이

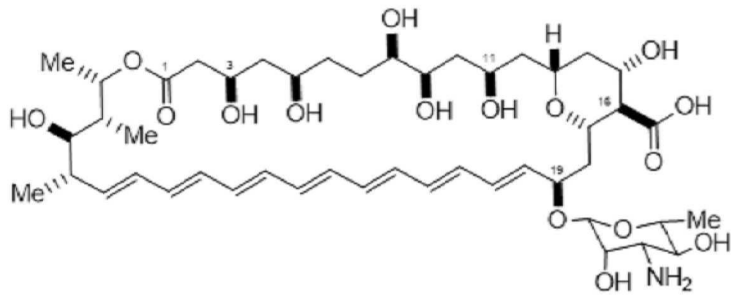


C11de0AmB

인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화합물이

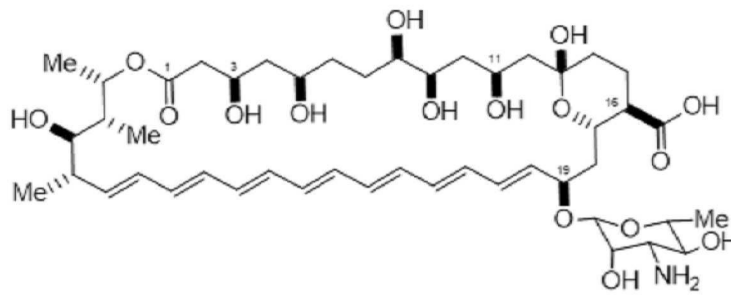


C13deOAmB

인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 화합물이



C15deOAmB

인, 화합물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

- 청구항 16
- 삭제
- 청구항 17
- 삭제
- 청구항 18
- 삭제
- 청구항 19
- 삭제
- 청구항 20
- 삭제
- 청구항 21
- 삭제
- 청구항 22
- 삭제
- 청구항 23
- 삭제
- 청구항 24
- 삭제
- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2013년 10월 7일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 61/887,729호, 및 2014년 9월 4일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/045,956호의 이익을 주장한다.

배경 기술

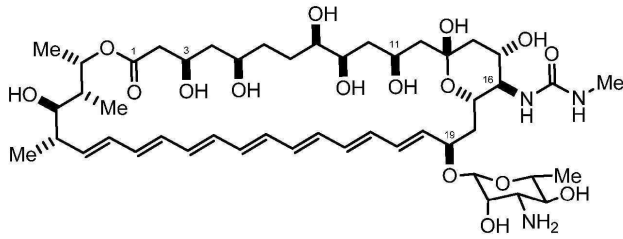
[0003] 발명의 배경

[0004] 50년 초과 동안, 암포테리신 B(AmB)는 전신 진균 감염을 치료하기 위한 최적 표준으로 제공되어 왔다. AmB는 광범위한 활성을 갖고, 살진균성이며, 다수의 다른 작용제에 대해 내성인 진균 균주에 대해서도 효과적이다.^[1] 놀랍게도, 임상적으로 유의한 미생물 내성이 예외적으로 드물게 남아 있는 반면,^[2] 차세대 항진균제에 대한 내성이 이들의 임상적 도입 수년 이내에 바로 나타났다.^[2e, 3] 불행히도, AmB도 또한 매우 독성이다.^[4] 따라서, 전신 진균 감염의 효과적인 치료는 효능의 결핍 뿐만 아니라 용량-제한 부작용에 의해 모두 너무 빈번히 방해된다.^[5] 리포솜 전달 시스템을 이용하여 일부 진전이 이루어졌으나,^[6] 이들 치료는 매우 고비용이고^[7] 유의한 독성이 남아 있다.^[8] 따라서, 독성이 덜하나, 동등하게 효과적인 AmB 유도체가 인간 건강에 대해 주요 영향을 미쳐야 한다.

발명의 내용

[0005] 발명의 개요

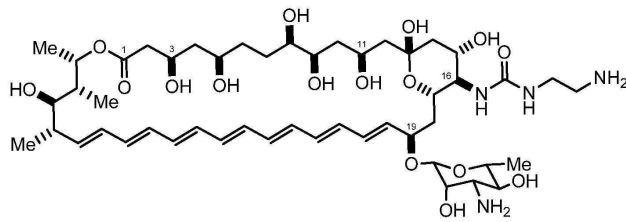
[0006] 본 발명의 한 양태는 AmBMU 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



AmBMU.

[0007]

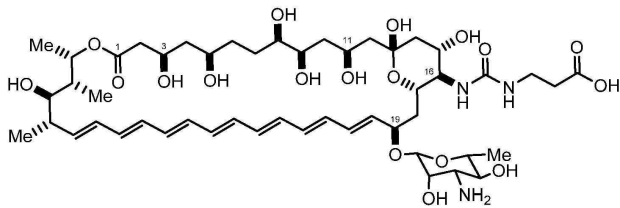
[0008] 본 발명의 한 양태는 AmBAU 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



AmBAU.

[0009]

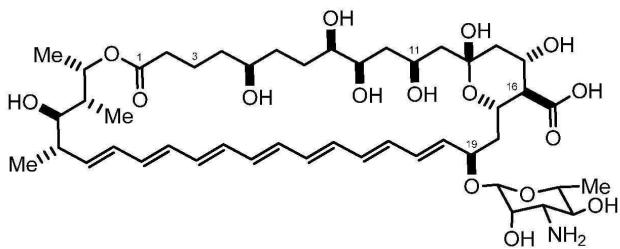
[0010] 본 발명의 한 양태는 AmBCU 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



AmBCU.

[0011]

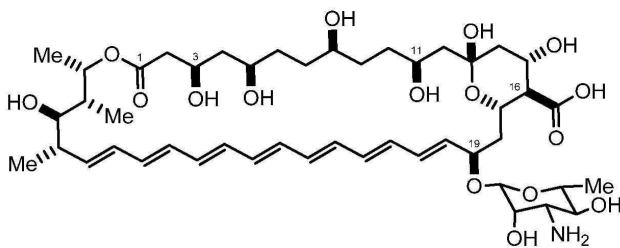
[0012] 본 발명의 한 양태는 C3deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C3deOAmB.

[0013]

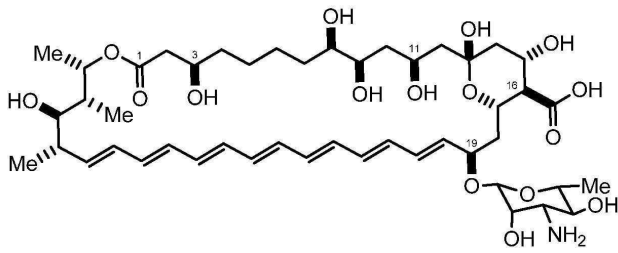
[0014] 본 발명의 한 양태는 C9deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C9deOAmB.

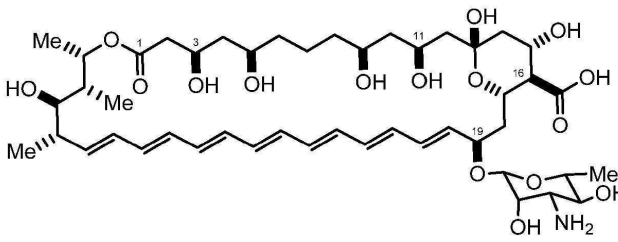
[0015]

[0016] 본 발명의 한 양태는 C5deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



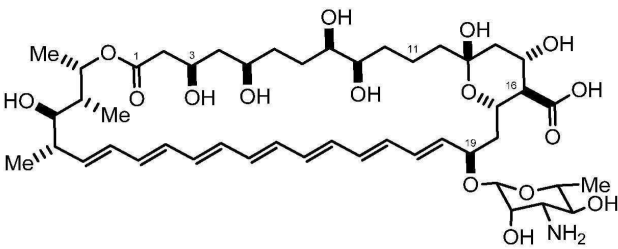
C5deOAmB.

[0017]
[0018] 본 발명의 한 양태는 C8deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



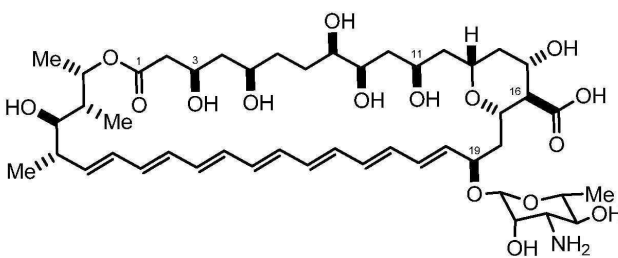
C8deOAmB.

[0019]
[0020] 본 발명의 한 양태는 C11deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C11deOAmB.

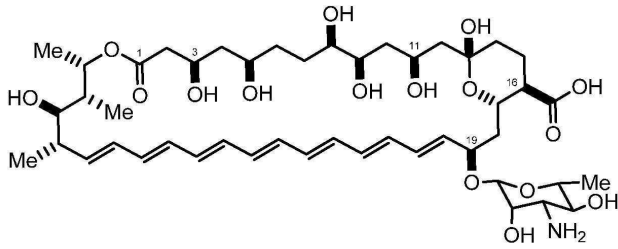
[0021]
[0022] 본 발명의 한 양태는 C13deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C13deOAmB.

[0023]

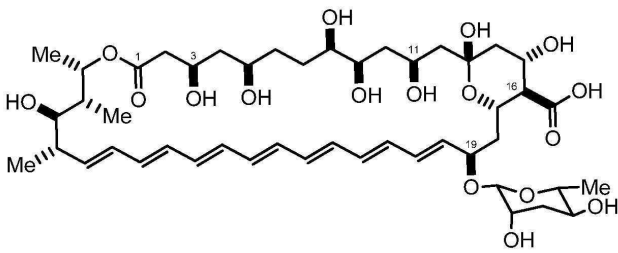
[0024] 본 발명의 한 양태는 C15deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C15deOAmB.

[0025]

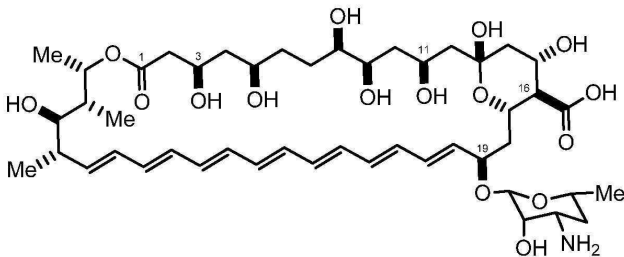
[0026] 본 발명의 한 양태는 C3'deNH₂AmB (C3' 데아미노 AmB; C3'deAAmB) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C3'deNH₂AmB.

[0027]

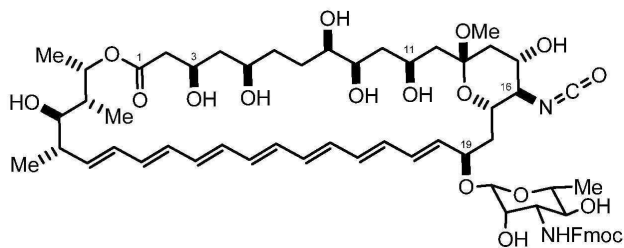
[0028] 본 발명의 한 양태는 C4'deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



C4'deOAmB.

[0029]

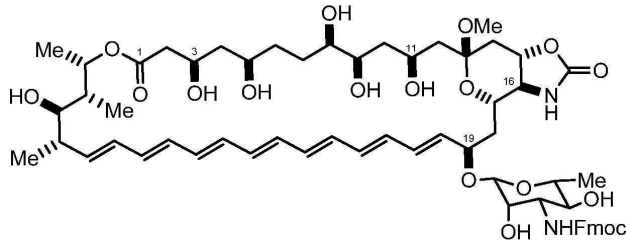
[0030] 본 발명의 한 양태는 화합물 X이다:



X.

[0031]

[0032] 본 발명의 한 양태는 화합물 1이다:

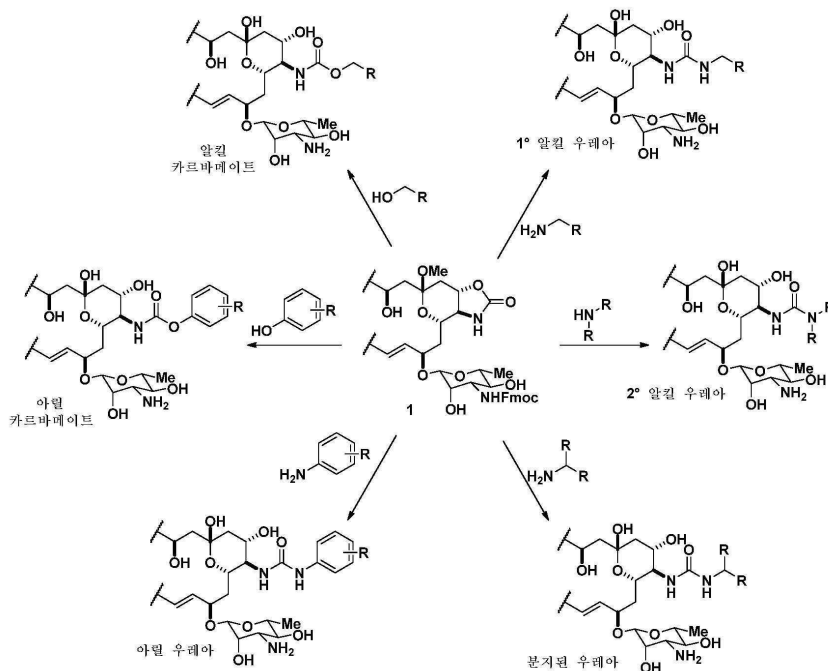


1.

[0033]

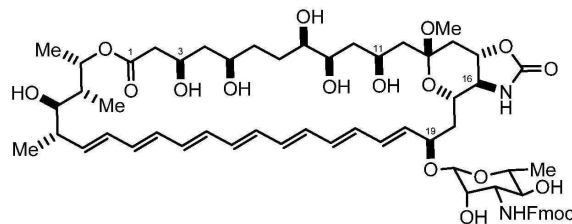
[0034] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 화합물 1을 제조하는 방법이다.

[0035] 본 발명의 한 양태는 하기 반응식 2에 제시된 6개의 전환 중 어느 하나에 따른 암포테리신 B의 C16 우레아 유도체를 제조하는 방법이다:



[0036]

[0037] 반응식 2



[0038] 상기 식에서, 화합물 (1)은 **1** 을 나타내고;

[0039] 각각의 R은 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 하이드록실, 설프하이드릴, 카르복실, 아미노, 아미도, 아지도, 니트로, 시아노, 아미노알킬, 및 알콕실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0040] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 AmBMU를 제조하는 방법이다.

[0041] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 AmBAU를 제조하는 방법이다.

[0042] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 AmBCU를 제조하는 방법이다.

- [0043] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C3de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0044] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C9de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0045] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C5de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0046] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C8de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0047] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C11de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0048] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C13de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0049] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C15de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0050] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C3'deNH₂AmB를 제조하는 방법이다.
- [0051] 본 발명의 한 양태는 명세서 및 도면에 개시된 바와 같은 C4'de0AmB를 제조하는 방법이다.
- [0052] 본 발명의 한 양태는 진균과 유효량의 AmBMU, AmBAU, AmBCU, C3de0AmB, C5de0AmB, C8de0AmB, C9de0AmB, C11de0AmB, C13de0AmB, C15de0AmB, C3'deNH₂AmB, 및 C4'de0AmB로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는 진균의 성장을 억제하는 방법이다.
- [0053] 본 발명의 한 양태는 치료적 유효량의 AmBMU, AmBAU, AmBCU, C3de0AmB, C5de0AmB, C8de0AmB, C9de0AmB, C11de0AmB, C13de0AmB, C15de0AmB, C3'deNH₂AmB, 및 C4'de0AmB로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 진균 감염을 치료할 필요가 있는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 진균 감염을 치료하는 방법이다.
- [0054] 한 구체예에서, 화합물은 경구 또는 정맥내 투여된다.
- [0055] 한 구체예에서, 화합물은 경구 투여된다.
- [0056] 한 구체예에서, 화합물은 정맥내 투여된다.
- [0057] 본 발명의 한 양태는 AmBMU, AmBAU, AmBCU, C3de0AmB, C5de0AmB, C8de0AmB, C9de0AmB, C11de0AmB, C13de0AmB, C15de0AmB, C3'deNH₂AmB, 및 C4'de0AmB로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0058] 한 구체예에서, 약학적 조성물은 경구 또는 정맥내 투여 형태이다.
- [0059] 한 구체예에서, 약학적 조성물은 경구 투여 형태이다.
- [0060] 한 구체예에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여 형태이다.

도면의 간단한 설명

- [0061] 도면의 간단한 설명
 - 도 1은 AmB 및 이의 특정 유도체의 구조식을 도시한다.
 - 도 2는 우레아 (1)와 광범위한 헤테로원자 친핵체 중 임의의 헤테로원자 친핵체를 반응시킴으로써 C16 아미노 AmB 유도체를 제조하기 위한 다수의 합성 반응식을 도시한다.
 - 도 3A는 4개의 빌딩 블록(building block) BB1, BB2, BB3, 및 BB4를 이용한 반복 교차 커플링 전략을 기초로 한 AmB의 역합성 분석을 도시한다.
 - 도 3B는 2개의 더 작은 단편으로의 BB1의 역합성 분석을 위한 반응식을 도시한다.
 - 도 4A는 C11 입체중심을 설비시키기 위한 BB1의 입체선택적 수소화붕소 첨가반응을 위한 반응식을 도시한다.
 - 도 4B는 C11에서 부분입체 이성질체의 혼합물을 발생시키는 C9-데옥시 BB1의 수소화붕소 첨가반응을 위한 반응식을 도시한다.
 - 도 5는 분해 전략을 이용한 C5de0AmB의 일반적인 합성을 도시한다.
 - 도 6은 반복 교차-커플링을 통한 AmB의 전체 합성을 도시한다.

- 도 7A는 4개의 빌딩 블록 BB1, BB2, BB3, 및 BB4를 초래하는 C5de0AmB의 역합성 분석을 도시한다.
- 도 7B는 2개의 더 작은 단편으로의 C5de0BB1의 역합성 분석을 위한 반응식을 도시한다.
- 도 8A는 4개의 빌딩 블록 BB1, BB2, BB3, 및 BB4를 초래하는 C8de0AmB의 역합성 분석을 도시한다.
- 도 8B는 화합물 (47)의 환원을 기초로 한 C8de0BB1의 역합성 분석을 위한 반응식을 도시한다.
- 도 9A는 4개의 빌딩 블록 BB1, BB2, BB3, 및 BB4를 초래하는 C9de0AmB의 역합성 분석을 도시한다.
- 도 9B는 2개의 더 작은 단편으로의 C9de0BB1의 역합성 분석을 위한 반응식을 도시한다.
- 도 10A는 4개의 빌딩 블록 BB1, BB2, BB3, 및 BB4를 초래하는 C11de0AmB의 역합성 분석을 도시한다.
- 도 10B는 2개의 더 작은 단편으로의 C11de0BB1의 역합성 분석을 위한 반응식을 도시한다.
- 도 11은 C13de0AmB를 합성하기 위한 분해 전략을 도시한다.
- 도 12는 C15de0AmB의 합성을 위한 반복 교차-커플링 기반 전략을 도시한다.
- 도 13은 C15de0AmB의 합성을 위한 선택적 아실화 전략을 도시한다.
- 도 14는 하이브리드 글리코시드화 전략을 이용한 C3'-테아미노 AmB(C3'deAAmB)의 합성을 위한 반응식을 도시한다.
- 도 15는 하이브리드 당화 전략을 통한 C4'de0AmB의 합성을 위한 반응식을 도시한다.
- 도 16은 C3-데옥시 AmB(C3de0AmB)에 대한 합성 노력을 위한 반응식인 반응식 3을 도시한다.
- 도 17은 BB1의 남은 절반의 합성 및 BB1의 BB2로의 효과적인 커플링을 위한 반응식인 반응식 4를 도시한다.
- 도 18은 각각의 탄소에서 적절한 산화 상태 및 입체 화학을 함유하는 C9-데옥시 AmB의 합성을 위한 반응식인 반응식 5를 도시한다.
- 도 19는 실시예 1에 따른 반응식 6을 도시한다.
- 도 20은 실시예 2에 따른 반응식 7을 도시한다.
- 도 21은 실시예 2에 따른 반응식 8을 도시한다.
- 도 22는 실시예 2에 따른 반응식 9를 도시한다.
- 도 23은 실시예 2에 따른 반응식 10을 도시한다.
- 도 24는 실시예 2에 따른 반응식 11을 도시한다.
- 도 25는 실시예 2에 따른 반응식 12를 도시한다.
- 도 26은 실시예 3에 따른 반응식 14를 도시한다.
- 도 27은 실시예 4에 따른 반응식 15를 도시한다.
- 도 28은 실시예 4에 따른 반응식 16을 도시한다.
- 도 29는 실시예 5에 따른 반응식 17을 도시한다.
- 도 30은 실시예 5에 따른 반응식 18을 도시한다.
- 도 31은 실시예 6에 따른 반응식 20을 도시한다.
- 도 32는 실시예 7에 따른 반응식 21을 도시한다.
- 도 33은 실시예 8에 따른 반응식 22를 도시한다.
- 도 34는 실시예 8에 따른 반응식 23을 도시한다.
- 도 35는 실시예 8에 따른 반응식 24를 도시한다.
- 도 36은 실시예 9에 따른 반응식 25를 도시한다.

도 37은 실시예 10에 따른 반응식 26을 도시한다.

도 38은 실시예 11에 따른 반응식 27을 도시한다.

도 39는 *C. 알비칸스*(*C. albicans*)로 정맥내 접종되고, 2시간 후에 단일 복막내 용량의 비히클 대조군, AmB, AmBMU, 또는 AmBAU로 처리된 호중구감소성 마우스에서의 신장 진균 로드(집락 형성 단위, cfu)를 도시하는 3개의 그래프의 그룹이다. 도 39A, 1 mg/kg AmB, AmBMU, 또는 AmBAU. 도 39B, 4 mg/kg AmB, AmBMU, 또는 AmBAU. 도 39C, 16 mg/kg AmB, AmBMU, 또는 AmBAU.

도 40은 AmB, AmBMU, 또는 AmBAU의 표시된 용량이 단일 정맥내 투여된 건강한 마우스에서의 치사율을 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 상세한 설명

[0063] 이에 따라 AmB이 효모 및 인간 세포에 독성인 메커니즘(들)의 이해 부족은 임상적으로 성공적인 유도체의 합리적인 개발을 크게 저해하였다. AmB 작용의 오래동안 용인된 메커니즘은 전기화학적 구배 붕괴 및 궁극적으로 세포사를 유도하는 세포막 내 이온 채널 형성이었다.^[2d, 9] 이 모델은 보다 적은 독성의 유도체의 개발이 효모 대 인간 세포에서의 선택적 이온 채널 형성을 필요로 함을 제안한다.^[10] 이러한 오래된 모델과 대조적으로, 본 발명자들의 그룹은 최근 AmB 작용의 주 메커니즘이 이온 채널 형성이 아니라 단순 에르고스테롤 결합임을 발견하였다.^[11] (Gray, KC et al., Proc Natl Acad Sci USA 109:2234 (2012)). 효모 및 인간 세포는 각각 상이한 스테롤, 에르고스테롤 및 콜레스테롤을 지닌다. 그러므로, 새로운 모델은 개선된 치료 지수에 대한 보다 간단하고 보다 실행가능한 지침을 제안한다. 즉, 보다 적은 독성의 AmB 유도체가 강력한 에르고스테롤 결합 능력을 보유할 것이지만, 콜레스테롤에 결합하는 능력은 결여될 것이다. 최근 본 발명자들의 그룹은 마이코사민 당으로부터 C2' 하이드록실기의 제거가 유도체, C2'deOAmB (도 1)를 생성하며, 이는 놀랍게도 에르고스테롤-결합 능력을 보유하지만, 콜레스테롤에 대한 결합은 없음을 나타낸다고 보고하였다(참조: Wilcock, BC et al., J Am Chem Soc 135:8488 (2013)). 선택적인 스테롤 결합 가설과 일관되게, 시험관내 연구에서는 C2'deOAmB가 효모에 대해 독성이지만 인간 세포에 대해서는 독성이 아님을 입증하였다.

[0064] C2' 알코올이 효과적인 에르고스테롤 결합을 유지하면서 콜레스테롤 결합 능력의 소실을 야기하는 이유를 설명하기 위해, 본 발명자들은 AmB 구조가 두 스테롤을 결합시킬 수 있는 기저 상태 구조로 존재함을 가정하였다. C2' 알코올의 제거는 가능하게는 에르고스테롤 결합 능력은 보유하지만 콜레스테롤을 결합시킬 수 없는 AmB 구조의 구조적 변화를 야기한다. 일반적인 분자는 공통의 결합 부위에서 두 개의 상이한 리간드를 결합시킬 수 있다. 결합 포켓(binding pocket)에 대해 멀리 있는 부위에서의 개질이 결합 부위 구조를 변경시킨다. 이러한 알로스테릭(allosteric) 개질의 원리가 다른 리간드에 대한 어느 한 리간드의 우선 결합을 초래한다. 본 발명자들의 지식으로는, 이러한 리간드-선택적 알로스테릭 효과는 이전에는 소분자-소분자 상호작용에서는 관찰되지 않았다. 고무적으로, 리간드 선택적 알로스테릭 개질은 공통의 결합 부위에서 다수의 리간드를 결합시키는 단백질에서 관찰되었다.^[13] 따라서, 본 발명자들은 C2' 알코올의 제거가 알로스테릭적으로 스테롤 결합 포켓을 개질시키며, 이것이 콜레스테롤 결합 능력에서의 감소를 설명한다고 가정하였다.

[0065] 흥미롭게도, 본 발명자들은 N-아이오도아실 AmB의 이전에 얻어진 X-선 결정 구조에서 C2' 알코올을 C13 헤미케탈에 연결시키는 눈에 띄는 물 브릿징된 수소 결합을 인지하였다.^[14] 본 발명자들은 이러한 물 브릿징된 수소 결합이 AmB의 기저 상태 구조를 견고하게 하도록 도울 경우, C2' 알코올의 제거가 이러한 상호작용을 없애고, 이에 의해 가능하게는 콜레스테롤 및 에르고스테롤에 대해 변경된 친화성을 갖는 대안의 기저 상태 컨포머(conformer)를 채택하게 하는 것이 따를 것임을 인지하였다. C2'deOAmB에 의한 본 발명자들의 관찰을 가능성있게 합리화시키는 이러한 결정 구조의 능력에 의해 흥미롭게도, 본 발명자들은 이 결정 구조가 에르고스테롤 및 콜레스테롤 둘 모두를 결합시킬 수 있는 AmB의 기저 상태 구조를 나타낼 수 있음을 가정하였다. 이 논리에 따라, 본 발명자들은 결정 구조에서 관찰된 어떠한 다른 강성화(rigidifying) 특징의 파괴 또는 제거가 유사하게 대안의 기저 상태 구조에 접근하게 하고, 이에 따라 AmB 스테롤 결합 프로파일을 변경시킬 수 있음을 제안하였다. 이 논리에 따르면, X-선 결정 구조의 정밀 검사로 AmB 기저 상태를 안정화시키는 가능성을 갖는 하기 세 가지의 추가의 분자내 강성화 특징을 밝혀냈다: 1) C41 카르복실레이트와 C3' 암모늄 간의 염 브릿지(salt bridge), 2) C1 카르보닐 O, C3 및 C5 알코올 간의 1,3,5 수소 결합 네트워크, 및 3) C9, C11, 및 C13 알코올

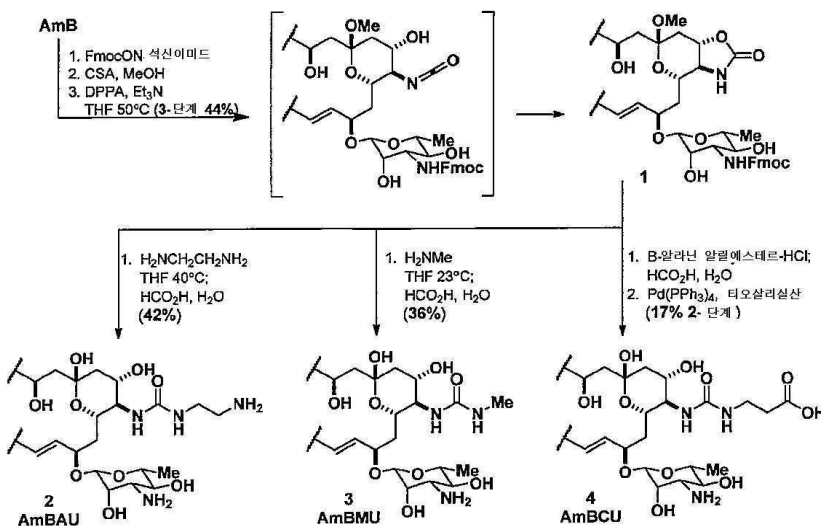
간의 1,3,5 수소 결합 네트워크. 따라서, 본 발명자들은 개선된 치료 지수를 지닌 AmB 유도체에 합리적으로 접근하는 새로운 방법으로서 알로스테릭 개질 모델의 타당성을 시험하기 위해 각각의 이들 분자내 안정화 특징의 섭동 결과를 조직적으로 질의하고자 한다.

[0066] 새로운 알로스테릭 부위 #1: C41-C3' 카르복실레이트

[0067] 염 브릿지 상호작용은 제안된 강성화 특징 중 효과적으로 가장 강하다. 따라서, C16 탄소에 달려있는 기의 체계적 개질은 이러한 알로스테릭 개질 모델을 추가로 조사하기 위한 일련의 제1 유도체로서 타겟팅되었다. 무엇보다도 에스테르 및 아마이드를 포함하는, C41 카르복실레이트를 개질시키는 다수의 AmB 유도체가 보고 되어 있다.^[10c, 10e, 15] 그러나, 이전의 모든 AmB 유도체는 C16 탄소에 달려 있는 탄소 원자를 유지한다. 본 발명자들은 C16 탄소에 헤테로원자를 첨부하는 것이 염 브릿지 상호작용에 큰 영향을 미칠 것임을 가정하였다. 이에 따라, 본 발명자들은 이러한 유도체에 접근하기 위한 효율적인, 화학선택적 합성 전략을 모색하였다. 이러한 목표를 복잡하게 만들게도, AmB는 치밀 배열의 복잡하고 민감한 작용기를 지니고, 이것이 유도체의 직접적인 합성을 어렵게 한다.

[0068] 본 발명에 따라, 본 발명자들은 Fmoc 보호, 메틸 케탈 형성, 및 디페닐 포스포릴 아지드에 촉진되는 커티어스 재배열(Curtius rearrangement)의 짧은 3-단계 시퀀스(sequence)가 분자내 포집되어 옥사졸리디논(1)을 생성하는 중간체 이소시아네이트를 제공함을 발견하였다(반응식 1).^[16]

[0069] 반응식 1: C16 AmB 유도체의 합성



[0070] 이러한 평이한 시퀀스가 AmB로부터 화학선택적 방식으로 그램 양의 다양한 중간체(1)를 빠르게 생성한다. 중간체(1)의 다양한 아민 친핵체에 의한 개재(interception)는 효과적으로 옥사졸리디논을 개방시키면서 동시에 Fmoc 보호기를 분리시킨다. 예를 들어, 중간체(1)의 에틸렌 디아민으로의 노출 후, 산성 물 중에서 메틸 케탈 가수분해는 42% 수율로 아미노에틸우레아 (AmBAU)(2)를 생성한다.^[17] 유사하게, 메탈아민의 사용은 중간체(1)로부터 36% 수율로 메틸 우레아 (AmBMU)(3)에 접근한다. 중간체(1)의 β-알라닌 알릴에스테르로의 노출 후 Pd(PPh₃)₄ 및 티오살리실산으로의 알릴 제거로 에틸카르복실레이트우레아 (AmBCU)(4)를 수득한다. 이러한 다양한 합성 전략이 다양한 배열의 AmB 우레아 유도체에 효과적으로 접근하게 하고, 그것의 합성 효율로 인해 많은 양의 우레아 유도체를 생성할 수 있다.

[0072] 이러한 신규한 AmB 화학형에 대한 효과적인 접근에 의해, 우레아 (2-4)를, 시험관내 항진균성 및 인간 세포 독성 스크린에 있어서 AmB 및 여러 이전에 보고된 AmB 유도체와 비교하였다. 효모 독성을 *사카로마이세스 세레비시아*(*Saccharomyces cerevisiae*)에 대해 액체 배지 미량희석 검정(broth microdilution assay)(MIC)으로 측정하였다. 인간 세포 독성을 인간 적혈구의 90% 용혈을 야기하는데 필요한 화합물의 양(EH₉₀)을 측정함으로써 연구하였다. 이들 결과는 표 1에 요약된다. 암포테리신 B는 0.5 μM에서 *S. 세레비시아*에 성장을 억제하고, 90% 적혈구 용해가 단지 10.4 μM에서 일어난다. 마이코사민 (AmdeB)의 제거는 효모 및 인간 세포 검정 둘 모두에서 세포사 활성을 완전히 없앤다.^[15e, 18] 메틸 에스테르화(AmBME)는 AmB로 보여진 것의 1/3로 용혈 농도를

감소시키면서 *S. 세레비시아에*에 대해 0.25 μM 에서 항진균 활성을 보유한다. C41메틸AmB는 22.0 μM 에서 용혈을 야기하면서 AmBME와 유사한 0.5 μM 의 MIC를 나타낸다.^[15e, 18] 이전에 관찰된 바와 같이, 아미노 아미드 AmB 유도체 AmBAA 또는 메틸 아미드 AmBMA를 형성시키는 간단한 아미드화가 효모에 대해 각각 0.03 μM 및 0.25 μM 로 효능을 증대시켰다. 용혈 활성은 AmBME 및 C41MeAmB와 유사하게 유지되었다. 비스-아미노 알킬화 아미드 유도체 AmBNR₂는 치료 지수를 적당히 개선시키는 것으로 이전에 나타났다.^[19] 전례와 일치하여, AmBNR₂는 AmB에 비해 증가된 항진균 활성을 나타내지만, 48.5 μM 에서 용혈을 야기하기 위해 상승된 농도를 필요로 한다.

[0073]

표 1: AmB 유도체의 시험관내 생물학적 활성

명칭	화합물	MIC (μM) S. 세레비시아에	EH90 (μM) 적혈구
AmB		0.5	10.37 ± 1.17
AmdeB		>500	>500
AmBME		0.25	30.67 ± 5.38
C41MeAmB		0.5	22.03 ± 6.26
AmBAA		0.03	33.96 ± 8.85
AmBMA		0.25	15.32 ± 3.39
AmBNR ₂		0.25	48.5 ± 8.7
AmBMU		0.25	>500
AmBAU		0.125	>500
AmBCU		3	323.8 ± 36.2

[0074]

[0075]

우레아 유도체(2-4)는 *S. 세레비시아에*에 대해 0.125 μM 내지 3 μM 범위의 강력한 항진균 활성을 유지한다. 놀랍게도, 우레아 유도체(2-4)는 적혈구에 대해 급감된 독성을 지녔다. AmBMU 및 AmBAU는 AmB로 관찰된 것보다 45x 더 큰 500 μM 에서도 EH₉₀에 도달하지 못하였다. AmBCU는 적혈구에서 90% 용혈을 일으키는데 324 μM 를 필요로 하였으며, 이는 AmB에 의해 요구되는 것보다 30x 더 크다. 이러한 초기 치료 지수 스크린에 의해 고무되

어, 일련의 우레아를 임상적으로 관련있는 진균 세포주 *칸디다 알비칸스*(*Candida albicans*)에 대해 추가로 시험하였다. *C. 알비칸스*는 가장 일반적인 인간 진균 감염균이다. AmB는 0.25 μ M에서 *C. 알비칸스*의 효모 성장을 억제한다. *S. 세레비시아*에로 보여진 경향과 유사하게, 우레아 유도체(3-5)의 효능은 양이온성 특징의 양을 증가시키기에 따라 증가하였다. AmBAU, AmBMU, 및 AmBCU는 각각 0.25, 0.5, 및 1 μ M를 필요로 한다(표 2).

[0076] 표 2: *C. 알비칸스*에 대한 AmB 우레아 유도체의 시험관내 항진균 활성

화합물	AmB	AmBMU	AmBAU	AmBCU
MIC (μ M)	0.25	0.5	0.25	1

[0077]

[0078]

알로스테릭 개질 모델에 따라, 우레아(2-4)는 강한 에르고스테롤 결합 능력을 유지하지만, 콜레스테롤을 결합시키는 능력은 잃는 것으로 가정된다. 이 가설을 시험하기 위해, 에르고스테롤 및 콜레스테롤 둘 모두에 대해 대표적인 신규 우레아 부류로서 AmBMU의 결합 상수를 결정하는 고체상 NMR 검정이 현재 진행되고 있다.

[0079]

상기 제시된 전략은 C16 위치에 달려 있는 아민을 지닌 광범위하게 다양한 AmB 유도체에 접근하는데 사용될 수 있다. 다양한 친핵체 (예를 들어, 아민, 알코올, 및 페놀)에 의한 옥사졸리디논(1)의 개환은 광범위한 우레아 또는 카르바메이트 유도체를 효과적으로 접근할 수 있다. 가능성있는 접근가능 유도체의 작은 서브셋(subset)이 반응식 2 (도 2)에 요약되어 있다. 옥사졸리디논(1)은 일차 아민이 개재되어 1차 우레아를 생성하고, 2차 아민이 개재되어 2차 우레아를 생성하고, 알파 분지를 갖는 일차 아민이 개재되어 알파 위치에 도입되는 입체화학을 지닌 우레아를 생성할 수 있다. 추가적으로, 옥사졸리디논(1)은 아닐린으로 개환되어 아릴 우레아를, 페놀로 개환되어 아릴 카르바메이트를, 또는 알코올로 개환되어 알킬 카르바메이트를 생성할 수 있다.

[0080]

아민의 예는 비제한적으로 1-(1-나프틸)에틸아민; 1-(2-나프틸)에틸아민; 1-(4-브로모페닐)에틸아민; 1,1-디페닐-2-아미노프로판; 1,2,2-트리페닐에틸아민; 1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프틸아민; 1,2-비스(2-하이드록시페닐)에틸렌디아민; 1-아미노-2-벤질옥시사이클로헥탄; 1-아미노인단; 1-벤질-2,2-디페닐에틸아민; 1-사이클로프로필에틸아민; 1-페닐부틸아민; 2-(3-클로로-2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-3-메틸부탄올; 2-(디벤질아미노)프로피온알데하이드; 2,2-디메틸-5-메틸아미노-4-페닐-1,3-디옥산; 2-아미노-1-플루오로-4-메틸-1,1-디페닐헥탄; 2-아미노-3,3-디메틸-1,1-디페닐부탄; 2-아미노-3-메틸-1,1-디페닐부탄; 2-아미노-3-메틸부탄; 2-아미노-4-메틸-1,1-디페닐헥탄; 2-아미노헥탄; 2-아미노헥산; 2-아미노노난; 2-아미노옥탄; 2-클로로-6-플루오로벤질아민; 2-메톡시- α -메틸벤질아민; 2-메틸-1-부틸아민; 2-메틸부틸아민; 3,3-디메틸-2-부틸아민; 3,4-디메톡시- α -메틸벤질아민; 3-아미노-2-(하이드록시메틸)프로피온산; 3-브로모- α -메틸벤질아민; 3-클로로- α -메틸벤질아민; 4-클로로- α -메틸벤질아민; 4-사이클로헥센-1,2-디아민; 4-플루오로- α -메틸벤질아민; 4-메톡시- α -메틸벤질아민; 7-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-2-나프톨; 비스[1-페닐에틸]아민; 보르닐아민; 시스-2-아미노사이클로펜타놀 하이드로클로라이드; 시스-미르타닐아민; 시스-N-Boc-2-아미노사이클로펜타놀; 이소피노캄페일아민; L-알리신 에틸렌 아세탈; 메틸 3-아미노부티레이트 p-톨루엔설포네이트 염; N,N'-디메틸-1,1'-바이나프틸디아민; N,N-디메틸-1-(1-나프틸)에틸아민; N,N-디메틸-1-페닐에틸아민; N, α -디메틸벤질아민; N-알릴- α -메틸벤질아민; N-벤질- α -메틸벤질아민; 세크-부틸아민; 트랜스-2-(아미노메틸)사이클로헥사놀; 트랜스-2-아미노-1,2-디하이드로-1-나프톨 하이드로클로라이드; 트랜스-2-벤질옥시사이클로헥실아민; α ,4-디메틸벤질아민; α -에틸벤질아민; α -메틸벤질아민; 및 β -메틸벤에틸아민을 포함한다.

[0081]

새로운 알로스테릭 부위 #2: C1 카르보닐 O, C3 및 C5 알코올 수소 결합 네트워크

[0082]

보다 적은 독성의 AmB 유도체를 개발하기 위한 지침으로서 알로스테릭 개질 모델을 지지하는 제2 세트의 유도체를 잘 개발하였기에, 폴리올 수소-결합 골격이 타겟팅되었다. 이상적으로, C3 또는 C11 알코올의 단순 제거는 관찰된 연장된 수소-결합 네트워크를 완전히 없앨 것이다. 탈산소화된 유도체의 화학선택적 분해 합성은, AmB 골격 상에 존재하는 9개의 2차 알코올 중 하나를 화학선택적으로 타겟팅하는 것이 단순하지 않음에 따라 어려운 합성 작업이다. 반응 부산물은 가능하게는 C3 알코올이 C1 카르보닐에 베타인 그것의 위치로 인해 화학선택적으로 타겟팅될 수 있는 것으로 암시하였다. 이러한 예비 결과에 고무되어, C3-옥시AmB의 합성이 착수되었다.

[0083]

적합한 완전히 보호된 중간체가 AmB (반응식 3, 도 16)로부터 빠르게 생성되었다. 이 시퀀스는 아민의 Alloc 보호, C3/C5 및 C9/C11 p-메톡시페닐 아세탈 형성, 잔류 알코올의 TES 실릴화, 및 끝으로 C16 카르복실레이트의 TMSE 형성을 포함하여 완전히 보호된 중간체(5)를 형성하였다. 중간체(5)의 저온에서의 NaHMDS로의 노출은 C3 알코올을 순조롭게 제거하여, α - β 불포화된 락톤을 생성하였다. 이러한 중간체의 Stryker 환원은 불포화

수득물(6)을 효과적으로 환원시켜 탈보호 시퀀스만을 남겨 C3deOAmB를 생성하였다. 수득물(6)의 HF로의 노출은 TES 기를 깔끔하게 제거한 후, TBAF-보호된 TMSE를 제거하였다. 메틸 케탈 및 PMP 케탈 가수분해가 HCl에 의한 산성 조건 하에서 동시에 달성되었다. 7의 최종 Alloc 탈보호를 달성하고, C3deOAmB를 합성하려는 노력이 현재 진행되고 있다.

[0084] 새로운 알로스테릭 부위 #3: C9, C11, C13 수소 결합 네트워크

[0085] 다수의 AmB 유도체가 천연물 분해를 사용하여 접근될 수 있지만, 많은 유도체가 이러한 플랫폼으로부터 용이하게 접근가능하지 않다. 효과적이고, 융통성있는 전합성(total synthesis)이 AmB 유도체에 접근하기 위해 플랫폼으로서 분해 합성을 보완할 것이다.^[20] 예를 들어, 전합성은 알로스테릭 개질의 최종 제안 부위를 탐지하기 위한 C9 또는 C11 데옥시 AmB를 생성할 수 있는 전략이다. 이러한 목적을 염두에 두면서, 효율적이고 융통성있는 반복적 Suzuki-Miyaura 교차 결합(iterative Suzuki-Miyaura cross coupling)(ICC) 플랫폼에 의거한 전합성 전략을 개발하였다.^[21] 도 3A에 도시된 바와 같이, AmB는 레트로합성에 의해 4개의 빌딩 블록(BB1-4)으로 나뉜다. 단지 Suzuki-Miyaura 교차 결합을 반복 형태로 이용함으로써, 본 발명자들은 빌딩 블록 1과 2, 2와 3, 및 3과 4간의 결합을 형성시키는 것을 목표로 한다. 이후, 이어지는 마크로락톤화(macrolactonization) 및 포괄적 탈보호가 전합성을 완결시킬 것이다. 이러한 전략의 사용으로, C11 데옥시 AmB의 합성은 간단히 BB1를 C11 데옥시 BB1로 대체함으로써 합성의 잔부를 변하지 않고 남기면서 달성될 수 있다.

[0086] 이러한 어려운 합성 작업을 달성하기 위해, BB1의 합성은 바람직하게는 효과적이고, 확장가능하고, 장기간 저장이 가능할 것이다. 도 3B에 도시된 바와 같이, 본 발명자들은 분획(10 및 11)을 결합시킴으로써 보호된 BB1(9)를 생성하고자 계획하였다. 9의 9BBN-보란에 의한 하이드로보레이션(hydroboration)은 이를 BB2와의 Suzuki 결합을 위해 준비시킨다. 이러한 전합성 노력에 대한 두 가지 중요한 기여가 이루어졌다. 첫째, 중요 분획(10)의 확장가능한 경로가 구상되었다. 이후, BB1의 합성이 완료되면, 모델 시스템에서 BB2에 대한 BB1의 교차 결합이 조사되었다.

[0087] 10의 초기 합성의 세 가지 양태는 개선점이 있다.^[22] 기존 경로는 3% 전체 수율로 진행되었고, 독성 시약의 대규모 사용을 필요로 하였고, 장기간 저장에 잘 수용되지 않는 중간체를 통해 진행되었다. 10의 제2-세대 합성(반응식 4, 도 17)은 이러한 문제점을 해결하기 위해 개발되었다. 티타늄/BINOL 착물의 존재 하에서 Chan의 디엔 및 신남알데하이드의 조합은 거울상선택적 확장 알돌 반응(enantioselective extended aldol reaction)을 일으켰다.^[23] 이후, *syn* 환원, 케탈화 및 오존분해(ozonolysis)의 시퀀스가 요망하는 알데하이드(10)를 12로부터 40%의 전체 수율로 생성하였다. 이러한 합성은 원치 않는 독성 화학물질을 피하면서 다수의 단계를 없앴다. 10에 대한 스티렌 전구체는 매우 결정적인 것으로 판명되었다. 이러한 성질은 분해 없이 연장된 기간 동안 저장될 수 있음으로써 유리한 것으로 판명되었다.

[0088] 10으로의 효과적인 접근이 달성되고, β-케토 포스포네이트(11)와 조합된 후, 5-단계 시퀀스가 수행되어 보란(14)을 수득하였다. 얻어진 14로, BB2와의 재현가능한 교차 결합이 타겟팅되었다. 이러한 변형은 그것이 바로 sp²-sp³ 교차 결합이기 때문에 ICC 시퀀스에서 가장 어려울 것으로 예상되었다. 무수 조건 하에서, 본 발명자들은 14과 BB2 대응 15 간의 생산적 결합을 관찰하지 못하였으며, 여기서 당은 MOM기로 모방된다. 그러나, 염기와 등몰량인 3당량의 물의 첨가가 요망하는 결합 형성을 촉진시켰다. BB2 상의 MIDA 보로네이트는 이러한 반응 조건에 대해 안정하다. 이들 조건은 60-70% 수율로 글리코실화된 BB2에 대한 BB1의 결합을 형성시켰다. 현재의 노력은 ICC 시퀀스, 마크로락톤화, 및 탈보호를 완결하는 것에 집중된다.

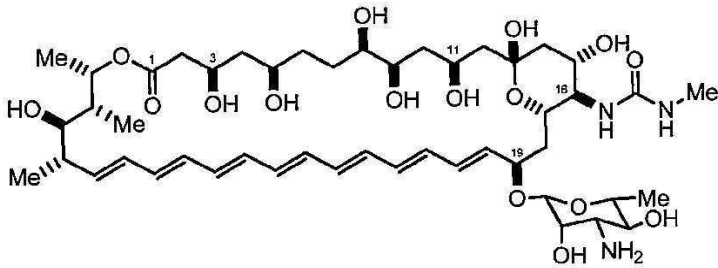
[0089] ICC 전략을 사용하는 AmB의 유도체 합성은 빌딩 블록 중 하나를 적합한 탈산소화된 빌딩 블록으로 단순히 교환하는 것을 포함한다. 이러한 고유의 융통성을 입증하는 것으로서, C9 데옥시 BB1를 합성하려는 노력이 이루어졌다. BB1(14)에 대한 C11 입체 중심의 도입은 단지 하나의 실측 입체화학적 결과를 야기하는 의자형 전이 상태를 통해 진행되는 입체선택적 9BBN 하이드로보레이션을 통해 달성된다(도 4A). C9 알코올이 존재하지 않을 경우, 의자형 전이 상태는 불가능하다. 그러므로, 하이드로보레이션은 부분입체이성질체의 혼합물을 야기할 것이다. 이러한 한계를 극복하기 위해, 9-데옥시 BB1는 MIDA 보로네이트로 시작하는 선형 형태로 입체선택적으로 집합된다. 이러한 경로는 여러 일반적인 합성 변환을 건디는 MIDA 보로네이트의 능력을 이용한다.^[24]

[0090] 알릴 MIDA 보로네이트(17)로 출발하여, 오존분해, Brown 알릴화, TBS 보호, 및 하이드로보레이션/산화의 짧은 시퀀스가 알데하이드(18)를 형성시켰다(반응식 5, 도 18). 이러한 초기 시퀀스 동안, 전형적인 과산화수소/수산화나트륨 대신에, 초기 Brown 알릴화 생성물의 산화적 후처리인 표백이 MIDA 보로네이트의 분해 없이 탄소-붕

소 결합을 효과적으로 산화시킴이 발견되었다. 18의 결합된 디메틸 메틸 포스포네이트로의 노출 후, Dess-Martin 산화가 수행되어 β -케토 포스포네이트(19)를 얻었다. BB1 합성 전략의 집중적인 특성으로 보아, Horner-Wadsworth-Emmons 결합에서 완전히 산화된 BB1을 위해 사용되는 동일 알데하이드인 알데하이드(10)과 19의 조합으로 α - β 불포화 에스테르(20)를 얻었다. (R)-CBS 촉매에 의한 카르보닐의 환원 후, 촉매 수소화로 21을 얻었다. 이러한 C9 테옥시 BB1 중간체는 전부가 리미도입된 입체화학과 함께 올바른 산화 상태로 전체 탄소 골격을 함유한다. C9 테옥시 BB1 유사체가 MIDA 보로네이트 탈보호 및 BB2과의 결합에 준비되게 하는데에는 TBS 보호 만이 요구된다.

[0091] 본 발명의 화합물

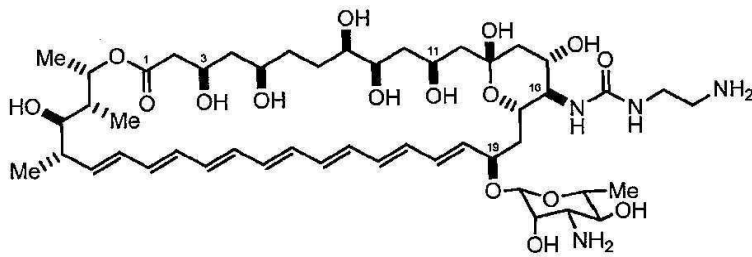
[0092] 본 발명의 한 양태는 AmBMU 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



AmBMU.

[0093]

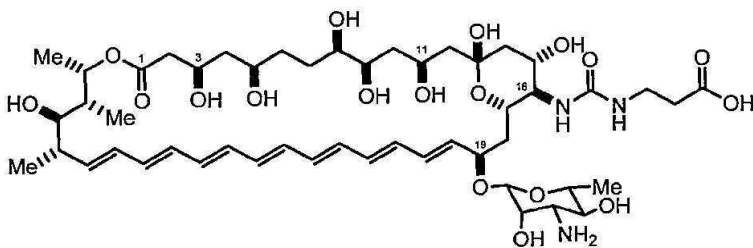
[0094] 본 발명의 한 양태는 AmBAU 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



AmBAU.

[0095]

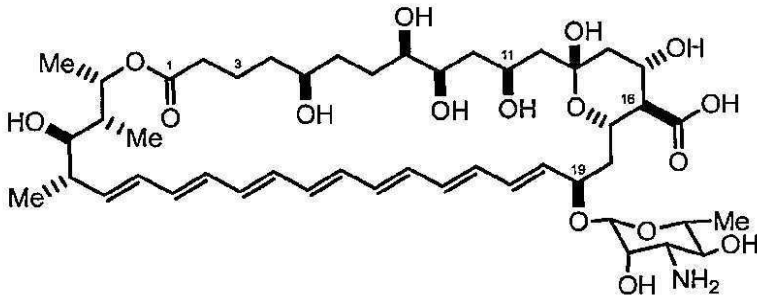
[0096] 본 발명의 한 양태는 AmBCU 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



AmBCU.

[0097]

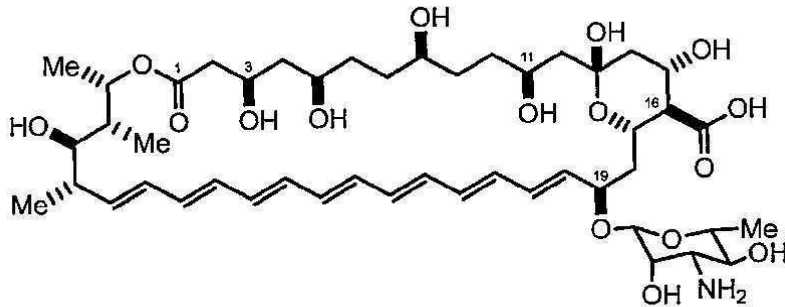
[0098] 본 발명의 한 양태는 C3de0AmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C3deOAmB.

[0099]

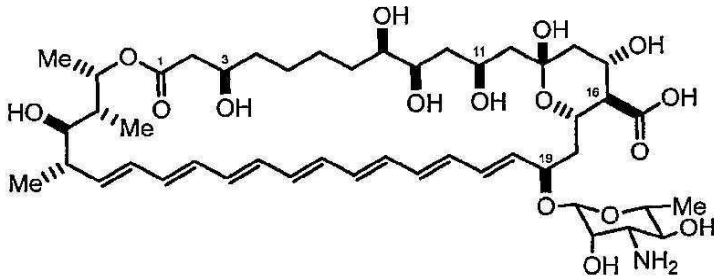
[0100] 본 발명의 한 양태는 C9deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C9deOAmB.

[0101]

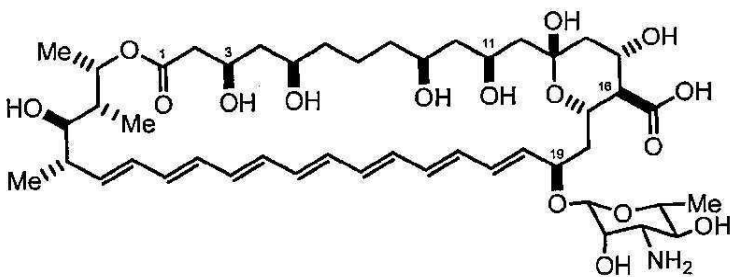
[0102] 본 발명의 한 양태는 C5deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C5deOAmB.

[0103]

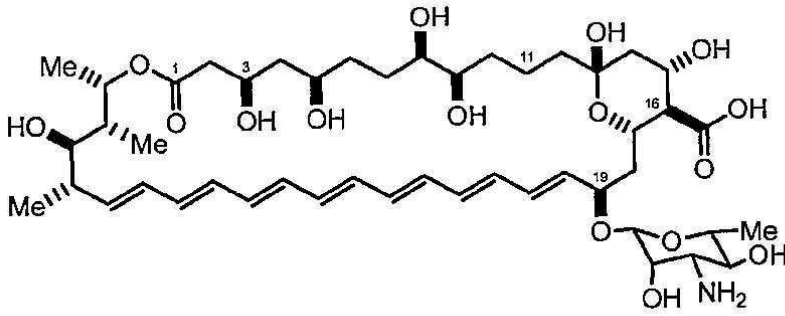
[0104] 본 발명의 한 양태는 C8deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C8deOAmB.

[0105]

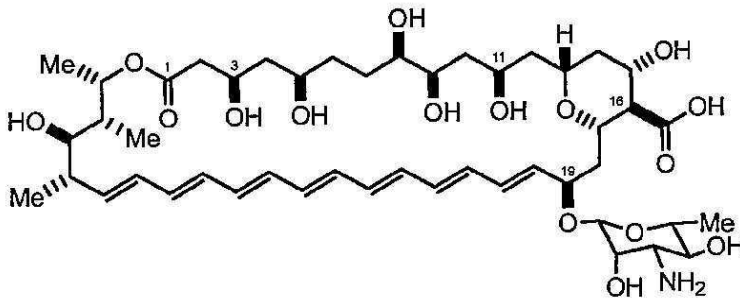
[0106] 본 발명의 한 양태는 C11deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C11deOAmB.

[0107]

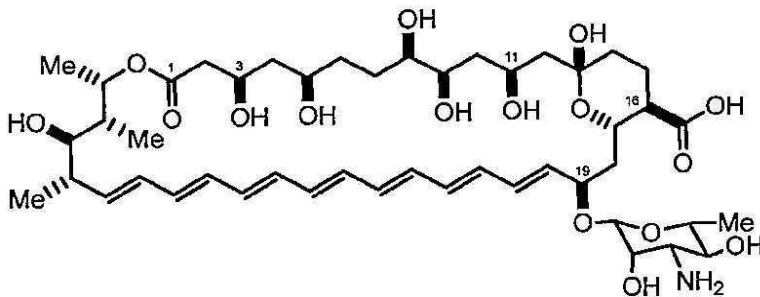
[0108] 본 발명의 한 양태는 C13deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C13deOAmB.

[0109]

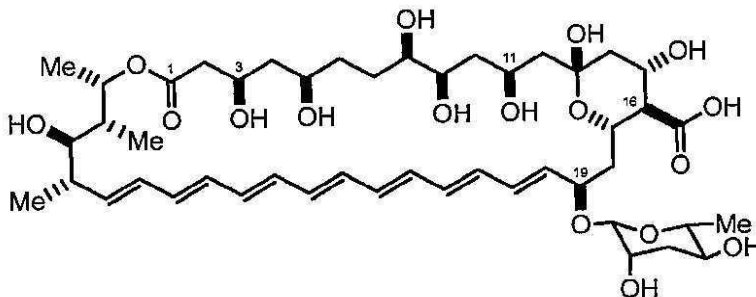
[0110] 본 발명의 한 양태는 C15deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C15deOAmB.

[0111]

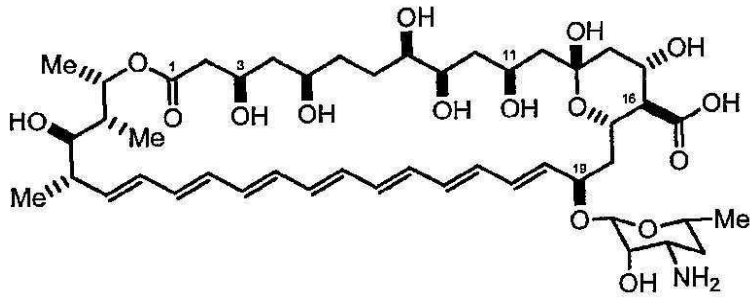
[0112] 본 발명의 한 양태는 C3'deNH₂AmB (C3'de아미노 AmB; C3'deAAmB) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C3'deNH₂AmB.

[0113]

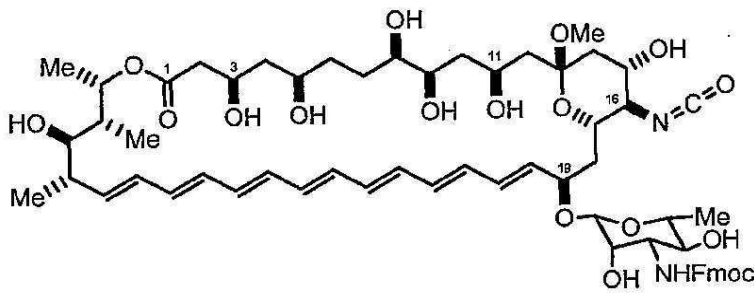
[0114] 본 발명의 한 양태는 C4'deOAmB 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



C4'deOAmB.

[0115]

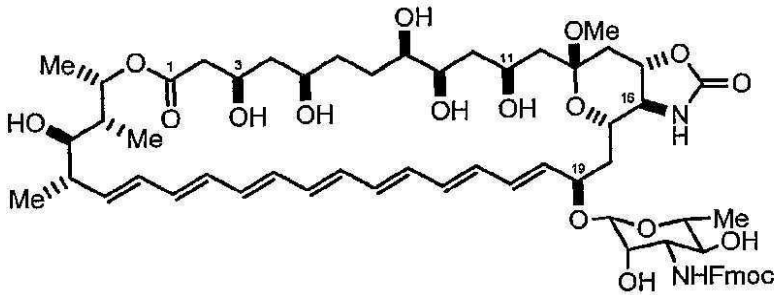
[0116] 본 발명의 한 양태는 화합물 X이다.



X.

[0117]

[0118] 본 발명의 한 양태는 화합물 1이다.

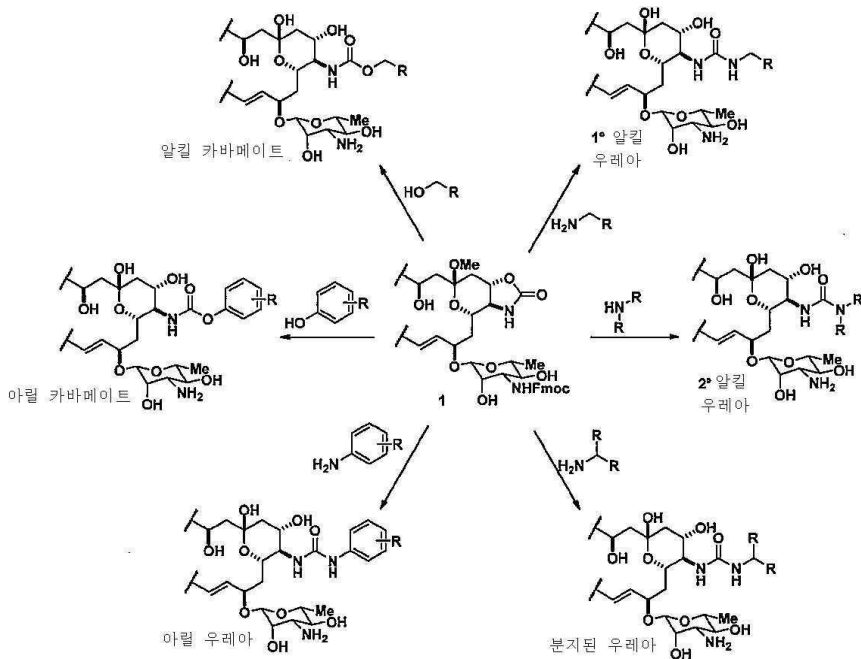


1.

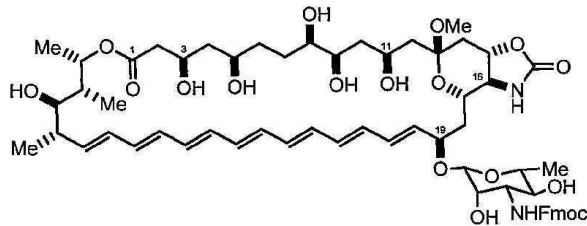
[0119]


[0120] 본 발명의 한 양태는 반응식 2에 나타난 6개의 변형예들 중 임의의 하나에 따른 암포테리신 B의 C16 우레아 유도체를 제조하는 방법이다:

[0121] 반응식 2



[0122]



[0123] 상기 식에서, 1은  를 나타내며, R의 각 경우는 독립적으로 수소, 할로젠, 직쇄 및 분지쇄 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 하이드록실, 설포하이드릴, 카르복실, 아미노, 아미도, 아지도, 니트로, 시아노, 아미노알킬, 및 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0124] 용어 "알킬"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 직쇄 알킬 기, 분지쇄 알킬 기, 사이클로알킬 (지환족) 기, 알킬 치환된 사이클로알킬 기, 및 사이클로알킬 치환된 알킬 기를 포함하는 포화된 지방족 기를 포함한다. 특정 구체예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 이의 골격에 약 30개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C₁-C₃₀, 분지쇄의 경우 C₃-C₃₀)를 가지고, 대안적으로, 약 20개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, 사이클로알킬은 이의 고리 구조에 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 및 대안적으로, 고리 구조에 약 5, 약 6, 또는 약 7개의 탄소를 갖는다.

[0125] 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 상술된 알킬에 대한 길이 및 가능한 치환에 있어 유사한 불포화 지방족 기를 지칭하지만, 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유한다.

[0126] 탄소의 수가 달리 명시하지 않는 한, "저급 알킬"은 상기에서 규정된 바와 같지만 이의 골격 구조에 1개 내지 약 10개의 탄소, 대안적으로 약 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 마찬가지로, "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 유사한 사슬 길이를 갖는다.

[0127] 용어 "아르알킬"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 아릴 기(즉, 방향족 또는 헤테로방향족 기)로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0128] 용어 "아릴"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 5원, 6원, 및 7원 단일 고리 방향족 기, 예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 피렌, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘, 등을 지칭한다. 고리 구조에 헤테로원자를

갖는 이러한 아릴 기는 또한, "아릴 헤테로사이클" 또는 "헤테로방향족"으로서 지칭될 수 있다. 방향족 고리는 하나 이상의 고리 위치에서 이러한 치환체, 예를 들어, 할로젠, 아지드, 알킬, 아르알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 하이드록실, 알콕실, 아미노, 니트로, 설프하이드릴, 이미노, 아미도, 포스포네이트, 포스포네이트, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 설프닐, 설프아미도, 케톤, 알데하이드, 에스테르, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, -CF₃, 또는 -CN, 등으로 치환될 수 있다. 용어 "아릴"은 또한, 둘 이상의 탄소가 두 개의 인접한 고리(고리는 "융합된 고리"임)에 공통인 둘 이상의 환형 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서, 고리들 중 적어도 하나는 방향족이며, 예를 들어, 다른 환형 고리가 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다.

[0129] 용어 "헤테로원자"는 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 지칭한다. 예시적인 헤테로원자는 붕소, 질소, 산소, 인, 황 및 셀레늄을 포함한다.

[0130] 용어 "니트로"는 당해 분야에서 인식되는 것으로서, -NO₂를 지칭한다.

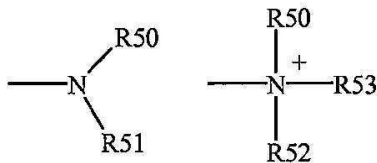
[0131] 용어 "할로젠"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, -F, -Cl, -Br 또는 -I를 지칭한다.

[0132] 용어 "설프하이드릴"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, -SH를 지칭한다.

[0133] 용어 "하이드록실"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, -OH를 지칭한다.

[0134] 용어 "설프닐"은 당해 분야에서 인식되는 것으로서, SO₂⁻를 지칭한다.

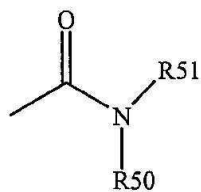
[0135] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 비치환된 및 치환된 아민 둘 모두, 예를 들어, 하기 화학식에 의해 표현될 수 있는 모이어티를 지칭한다:



[0136]

[0137] 상기 식에서, R50, R51 및 R52 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R61를 나타내거나, R50 및 R51은 이러한 것들에 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조에서 4개 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 형성하며; R61은 아릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클 또는 폴리사이클을 나타내며; m은 0 또는 1 내지 8 범위의 정수이다. 다른 구체예에서, R50 및 R51(및 임의적으로 R52) 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 또는 -(CH₂)_m-R61을 나타낸다. 이에 따라, 용어 "알킬아민"은 여기에 부착된 치환된 또는 비치환된 알킬을 갖는, 상기에 규정된 바와 같은 아민을 포함하며, 즉, R50 및 R51 중 적어도 하나는 알킬 기이다.

[0138] 용어 "아미도"는 아미노-치환된 카르보닐로서 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 하기 일반식에 의해 표현될 수 있는 모이어티를 포함한다:



[0139]

[0140] 상기 식에서, R50 및 R51은 상기에 정의된 바와 같다. 본 발명에서 아미드의 특정 구체예는 안정하지 않을 수 있는 이미드를 포함하지 않을 것이다.

[0141] 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 당해 분야에서 인식되는 것으로서, 여기에 부착된 산소 라디칼을 갖는, 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 예시적인 알콕실 기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 및 3차-부톡시, 등을 포함한다.

[0142] 또한, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 또한, 이러한 약제 조성물을 제조하는 방법이 제공된다. 본 방법은 약제학적으로 허용되

는 담체에 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 배치시키는 것을 포함한다.

- [0143] 본 발명의 화합물 및 본 발명의 약제 조성물은 진균의 성장을 억제하기 위해 유용하다. 일 구체예에서, 유효량의 본 발명의 화합물은 진균과 접촉되며, 이에 의해 진균의 성장을 억제한다. 일 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 조직 배양 배지에 첨가되거나 포함된다.
- [0144] 본 발명의 화합물 및 본 발명의 약제 조성물은 피검체에서 진균 감염증의 치료를 위해 유용하다. 일 구체예에서, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 이를 필요로 하는 피검체에 투여되고, 이에 의해 진균 감염증을 치료한다.
- [0145] 진균은 진균계(kingdom Fungi)에서 분류된 진핵 생물(eukaryotic organism)이다. 진균은 효모, 곰팡이, 및 버섯을 포함한 보다 큰 유기체를 포함한다. 효모 및 곰팡이는 감염원으로서 임상학적 적절성을 갖는다.
- [0146] 효모는 진균계에서 분류된 진핵 생물이다. 효모는 통상적으로 출아 형태(budding form)의 진균으로서 기술된다. 본 발명과 관련하여, 포유동물 숙주에서 감염을 야기시킬 수 있는 효모의 종이 특히 중요하다. 이러한 감염은 가장 일반적으로 감염에 대한 약화된 배리어를 갖는 숙주(예를 들어, 화상 피해자(burn victim)) 및 약화된 면역계를 갖는 숙주(예를 들어, 화학요법 또는 면역 억제 치료법을 받은 숙주, 및 HIV로 감염된 숙주)를 포함하는 면역약화된 숙주에서 일어난다. 병원성 효모는 비제한적으로, 칸디다(*Candida*) 속 뿐만 아니라 크립토크쿠스(*Cryptococcus*) 속의 다양한 종을 포함한다. 특히, 칸디다 속의 병원성 효모 중에는 *C. 알비칸스(C. albicans)*, *C. 트로피칼리스(C. tropicalis)*, *C. 스텔라토이데아(C. stellatoidea)*, *C. 글라브라타(C. glabrata)*, *C. 크루세이(C. krusei)*, *C. 파라프실로시스(C. parapsilosis)*, *C. 구일리에르몽디이(C. guilliermondii)*, *C. 비스와나티이(C. viswanathii)*, 및 *C. 루시타니아에(C. lusitaniae)*가 주지된다. 크립토크쿠스 속은 상세하게, 크립토크쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)를 포함한다. 효모는 점막(mucosal membrane)의 감염, 예를 들어, 인간에서 구강, 식도, 및 질 감염, 뿐만 아니라, 뼈, 혈액, 비뇨 생식로, 및 중추신경계의 감염을 야기시킬 수 있다. 이러한 리스트(list)는 예시적인 것이고, 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.
- [0147] 다수의 진균(효모는 제외)은 포유동물 숙주에서 감염을 야기시킬 수 있다. 이러한 감염은 가장 일반적으로 감염에 대해 약화된 배리어를 갖는 숙주(예를 들어, 화상 피해자) 및 약화된 면역계를 갖는 숙주(예를 들어, 화학요법 또는 면역 억제 요법을 받은 숙주 및 HIV에 감염된 숙주)를 포함하는 면역약화된 숙주에서 일어난다. 병원균(효모는 제외)은 비제한적으로, 아스페르질루스(*Aspergillus*), 리조푸스(*Rhizopus*), 털곰팡이(*Mucor*), 히스토플라스마(*Histoplasma*), 콕시디오디데스(*Coccidioides*), 블라스토마이세스(*Blastomyces*), 트리코피톤(*Trichophyton*), 소포자균(*Microsporium*), 및 에피데르모피톤(*Epidermophyton*)의 종을 포함한다. 특히, 상기한 것들 중에서, *A. 푸미가투스(A. fumigatus)*, *A. 플라부스(A. flavus)*, *A. 니게르(A. niger)*, *H. 캡슐라툼(H. capsulatum)*, *C. 임미티스(C. immitis)*, 및 *B. 데르마티티디스(B. dermatitidis)*이 주지된다. 진균은 몇가지만 예를 들면, 폐, 뼈, 혈액, 비뇨 생식로, 및 중추신경계에서 전신 및 심부 조직 감염을 야기시킬 수 있다. 일부 진균은 피부 및 손발톱의 감염의 원인이 된다.
- [0148] 본원에서 사용되는 "억제하다" 또는 "억제하는"은 대조군과 비교하여 객관적으로 측정 가능한 양 또는 정도까지 감소하는 것을 의미한다. 일 구체예에서, 억제하다 또는 억제하는은 대조군과 비교하여 적어도 통계학적으로 유의미한 양까지 감소하는 것을 의미한다. 일 구체예에서, 억제하다 또는 억제하는은 대조군과 비교하여 적어도 5%까지 감소하는 것을 의미한다. 다양한 개개 구체예에서, 억제하다 또는 억제하는은 대조군과 비교하여 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 33, 40, 50, 60, 67, 70, 75, 80, 90, 또는 95%까지 감소하는 것을 의미한다.
- [0149] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은 (a) 증상 또는 질환으로 발달하거나 이러한 것을 갖게 하는 성향을 갖는 위험이 존재할 수 있지만 아직까지 이러한 것을 갖는 것으로 진단되지 않은 피검체에서 증상 또는 질환이 발병하는 것을 예방하거나, (b) 증상 또는 질환을 억제하거나, 예를 들어, 이의 발달을 늦추거나 정지시키거나; (c) 증상 또는 질환을 경감시키거나 완화시키거나, 예를 들어, 증상 또는 질환의 퇴행을 야기시키는 것을 야기시키는 개입(intervention)을 수행하는 것을 지칭한다. 일 구체예에서, 용어 "치료하는" 및 "치료하다"는 (a) 증상 또는 질환을 억제하거나, 예를 들어, 이의 발달을 늦추거나 정지시키거나, (b) 증상 또는 질환을 경감시키거나 완화시키거나, 예를 들어, 증상 또는 질환의 퇴행을 야기시키는 것을 초래하는 개입을 수행하는 것을 지칭한다.
- [0150] 본원에서 사용되는 "진균 감염증"은 피검체에서 또는 피검체의 본원에서 규정된 진균으로의 감염을 지칭한다. 일 구체예에서, 용어 "진균 감염증"은 효모 감염증을 포함한다. 본원에서 사용되는 "효모 감염증"은 피검체에

서 또는 피검체의 본원에서 규정된 효모로의 감염을 지칭한다.

- [0151] 본원에서 사용되는 "피검체"는 살아있는 포유동물을 지칭한다. 다양한 구체에에서, 피검체는 비제한적으로, 마우스, 랫트, 햄스터, 기니아 피그, 토끼, 양, 염소, 고양이, 개, 돼지, 말, 소, 또는 비-인간 영장류를 포함하는 비-인간 포유동물이다. 일 구체에에서, 피검체는 인간이다.
- [0152] 본원에서 사용되는 "효모 또는 진균 감염증을 갖는 피검체"는 효모 또는 진균 감염증의 적어도 하나의 객관적인 징후를 나타내는 피검체를 지칭한다. 일 구체에에서, 효모 또는 진균 감염증을 갖는 피검체는 효모 또는 진균 감염증을 갖는 것으로서 진단되고 이의 치료를 필요로 하는 피검체이다. 효모 또는 진균 감염증을 진단하는 방법은 널리 알려져 있고, 여기에서 상세하게 임의로 기술할 필요는 없다.
- [0153] 본원에서 사용되는 "투여하는"은 이의 일반적인 의미를 가지고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 복막내, 척추강내, 안구내(예를 들어, 유리체내), 피하, 직접 주사(예를 들어, 종양으로), 점막, 흡입, 경구 또는 국소를 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여하는 것을 포함한다.
- [0154] 일 구체에에서, 투여는 정맥내이다.
- [0155] 일 구체에에서, 투여는 경구이다.
- [0156] 본원에서 사용되는 구 "유효량"은 요망되는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 임의의 양을 지칭한다.
- [0157] 본원에서 사용되는 구 "치료학적 유효량"은 예를 들어, 효모 또는 진균 감염증을 치료하기 위해 요망되는 치료 효과를 달성하는데 충분한 양을 지칭한다.
- [0158] 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 다른 치료제가 동시에 투여될 때, 이러한 것은 동일한 또는 별도의 제형으로 투여될 수 있지만, 이러한 것은 실질적으로 동시에 투여된다. 다른 치료제 및 본 발명의 화합물의 투여가 일시적으로 분리될 때, 다른 치료제는 서로 및 본 발명의 화합물과 순차적으로 투여된다. 이러한 화합물들의 투여 간의 시간적 분리는 겨우 몇 분일 수 있거나, 이는 보다 길 수 있다.
- [0159] 다른 치료제의 예는 AmB를 포함하는 다른 항진균제, 뿐만 아니라, 항생제, 항바이러스제, 소염제, 면역억제제, 및 항암제를 포함한다.
- [0160] 상기에 기술되는 바와 같이, "유효량"은 요망되는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 임의의 양을 지칭한다. 본원에 제공된 교시와 결합하여, 다양한 활성 화합물들 중에서 선택하고 효력, 상대적 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 심각성 및 바람직한 투여 모드와 같은 인자를 예측함으로써, 효과적인 예방학적 또는 치료학적 치료 요법이 계획될 수 있으며, 이는 실질적인 원치 않는 독성을 야기시키지 않고 특정 피검체를 치료하는데 효과적이다. 임의 특정 적용을 위한 유효량은 치료될 질환 또는 증상, 투여될 본 발명의 특정 화합물, 피검체의 크기, 또는 질환 또는 증상의 중증도와 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 필요로 하지 않으면서, 본 발명의 특정 화합물 및/또는 다른 치료제의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다. 일반적으로, 최대 용량이 사용되고, 즉 일부 의학적 판단에 따라 가장 높은 안전 용량이 사용되는 것이 바람직하다. 일일당 다중 용량은 화합물의 적절한 전신 수준을 달성하기 위해 고려될 수 있다. 적절한 전신 수준은 예를 들어, 약물의 환자의 피크 또는 지속적인 혈장 수준의 측정에 의해 결정될 수 있다. "용량" 및 "투약량"은 본원에서 교호적으로 사용된다.
- [0161] 일반적으로, 활성 화합물의 일일 경구 용량은 인간 피검체에 대하여, 하루에 약 0.01 밀리그램/kg 내지 하루에 1000 밀리그램/kg일 것이다. 하루에 1회 내지 수회의 투여에서 0.5 내지 50 밀리그램/kg 범위의 경구 용량이 요망되는 결과를 취득할 것으로 예상된다. 투약량은 투여 모드에 따라, 국소 또는 전신의 요망되는 약물 수준을 달성하기 위해 적절하게 조정될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 투여가 하루에 한자릿수 내지 여러 자릿수 보다 낮은 용량일 수 있는 것으로 예상된다. 피검체에서의 반응이 이러한 용량에서 충분치 않은 경우에, 더욱더 높은 용량(상이한, 더욱 국소화된 전달 경로에 의한 효과적인 보다 높은 용량)이 환자 순응성이 허용되는 범위로 사용될 수 있다. 하루 당 다중 용량은 화합물의 적절한 전신 수준을 달성하기 위해 고려된다.
- [0162] 일 구체에에서, 본 발명의 화합물의 정맥내 투여는 통상적으로 0.1 mg/kg/일 내지 20 mg/kg/일일 것이다. 이에 따라, 정맥내 투약은 AmB의 최대 내량(maximal tolerated dose)과 유사할 수 있거나, 유리하게, 이를 초과할 수 있다.
- [0163] 본원에 기술된 임의의 화합물에 대하여, 치료학적 유효량은 동물 모델로부터 초기에 결정될 수 있다. 치료학적

유효 용량은 또한, 인간에서 시험되는 본 발명의 화합물에 대한 및 다른 관련 활성제와 같은 유사한 약리학적 활성을 나타내는 것으로 알려진 화합물에 대한 인간 데이터로부터 결정될 수 있다. 보다 높은 용량은 비경구 투여를 위해 요구될 수 있다. 적용된 용량은 투여된 화합물의 관련 생체이용률 및 효능을 기반으로 하여 조정될 수 있다. 상술된 방법 및 당해 분야에 널리 공지된 바와 같은 다른 방법을 기반으로 한 최대 효능을 달성하기 위해 용량을 조정하는 것은 당업자의 능력 내에 있다.

- [0164] 본 발명의 제형은 약제학적으로 허용되는 용액으로 투여되는데, 이는 관례대로, 약제학적으로 허용되는 농도의 염, 완충제, 보존제, 혼화성 담체, 어주버트, 및 임의적으로 다른 치료학적 성분을 함유할 수 있다.
- [0165] 암포테리신 B는 데옥시콜레이트-기반 제형 및 지질-기반(리포솜을 포함) 제형을 포함하는 여러 제형으로 상업적으로 입수 가능하다. 본 발명의 암포테리신 B 유도체 화합물은 유사하게 예를 들어, 그리고 비제한적으로 데옥시콜레이트-기반 제형 및 지질-기반(리포솜 포함) 제형으로서 제형화될 수 있다.
- [0166] 치료법에서 사용하기 위해, 유효량의 본 발명의 화합물은 요망되는 표면에 본 발명의 화합물을 전달하는 임의의 모드에 의해 피검체에 투여될 수 있다. 본 발명의 약제 조성물을 투여하는 것은 당업자에게 공지된 임의의 수단에 의해 달성될 수 있다. 투여 경로는 경구, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직접 주사(예를 들어, 종양 또는 종기로), 점막, 흡입, 및 국소를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0167] 경구 투여를 위해, 화합물(즉, 본 발명의 화합물, 및 다른 치료제)은 당해 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 활성 화합물(들)을 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물을 치료될 피검체에 의한 경구 소화를 위해 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 및 현탁액, 등으로서 제형화되게 할 수 있다. 경구 사용을 위한 약제학적 제조물은 임의적으로 얻어진 혼합물을 그라인딩하고 요망되는 경우에 적절한 보조제를 첨가한 후에 과립들의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득하기 하여, 고체 부형제로서 얻어질 수 있다. 적합한 부형제에는 특히, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트래거캔스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로오스 제조물이 있다. 요망되는 경우, 붕해제, 예를 들어, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산, 또는 이들의 염, 예를 들어, 소듐 알기네이트가 첨가될 수 있다. 임의적으로, 경구 제형은 또한, 염수 또는 완충제, 예를 들어, 내부 산 조건을 중화시키기 위한 EDTA에서 제형화될 수 있거나, 임의의 담체 없이 투여될 수 있다.
- [0168] 상기 구성요소 또는 구성요소들의 경구 투약 형태가 또한 특정하게 고려된다. 구성요소 또는 구성요소들은 화학적으로 변형될 수 있어 유도체의 경구 전달에 효과적이다. 일반적으로, 고려되는 화학적 변형은 적어도 하나의 모이어티의 그 자체의 구성요소 분자로의 부착이며, 여기에서 상기 모이어티는 (a) 산 가수분해의 억제; 및 (b) 위 또는 장으로부터 혈류로의 흡수를 허용한다. 또한, 구성요소 또는 구성요소들의 전반적인 안정성의 증가 및 체내 순환 시간의 증가가 또한 바람직하다. 이러한 모이어티의 예는 하기를 포함한다: 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카르복시메틸 셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리프롤린. 문헌 [Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: Enzymes as Drugs, Hochenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark et al., *J Appl Biochem* 4:185-9 (1982)]. 사용될 수 있는 기타 폴리머는 폴리-1,3-디옥솔란 및 폴리-1,3,6-티옥소칸이다. 상기 언급된 바와 같이 약학적 용도로 바람직한 것은 폴리에틸렌 글리콜 모이어티이다.
- [0169] 구성요소 (또는 유도체)에 있어서, 방출 위치는 위, 소장 (십이지장, 빈창자, 또는 돌창자), 또는 대장일 수 있다. 당업자는 위에서는 용해되지 않으나 십이지장 또는 장의 어디 다른 곳에서 물질을 방출할 이용가능한 제형을 갖는다. 바람직하게는, 방출은 본 발명의 화합물 (또는 유도체)의 보호에 의해 또는 위 환경을 지나서 예컨대, 장에서의 생물학적 활성 물질의 방출에 의해 위 환경의 해로운 효과를 피할 것이다.
- [0170] 전체 위 저항을 보장하기 위해, 적어도 pH 5.0까지 침투불가능한 코팅이 필수적이다. 장용 코팅으로서 사용되는 더욱 일반적인 불활성 성분의 예는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), 유드라지트 L30D, 아쿠아테릭, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 유드라지트 L, 유드라지트 S, 및 셀라이다. 이들 코팅은 혼합된 필름으로서 사용될 수 있다.
- [0171] 코팅 또는 코팅의 혼합물은 또한 정제 상에 사용될 수 있으며, 이는 위에 대한 보호를 의도한 것은 아니다. 이는 당 코팅, 또는 정제를 용이하게 삼킬 수 있게 하는 코팅을 포함할 수 있다. 캡슐은 건조 치료제 (예를

들어, 분말)의 전달을 위한 하드 셸 (예컨대, 젤라틴)로 구성될 수 있으며; 액체 형태에 있어서, 연질 젤라틴 셸이 사용될 수 있다. 카세제의 셸 물질은 두꺼운 전분 또는 기타 식용 종이일 수 있다. 환약, 로젠지, 몰딩 된 정제 또는 습제 정제에 있어서, 모이스트 매싱 기법 (moist massing technique)이 이용될 수 있다.

- [0172] 치료제는 약 1mm 입자 크기의 펠렛 또는 과립 형태의 미세 다중-미립자로서 제형중에 포함될 수 있다. 캡슐 투여를 위한 물질의 제형은 또한 분말, 약하게 압착된 플러그 (plug) 또는 심지어 정제로서 존재할 수 있다. 치료제는 압착에 의해 제조될 수 있다.
- [0173] 착색제 및 향미제 모두가 포함될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 (또는 유도체)은 (예컨대, 리포솜 또는 미소구체 캡슐화에 의해) 제형화될 수 있으며, 이어서 식용 제품 예컨대, 냉장된 음료 함유 착색제 및 향미제 내에 추가로 함유될 수 있다.
- [0174] 치료제의 부피는 불활성 물질로 희석되거나 증가될 수 있다. 이들 희석제는 탄수화물, 특히 만니톨, α-락토스, 무수성 락토스, 셀룰로스, 수크로스, 개질된 텍스트란 및 전분을 포함할 수 있다. 특정 무기 염은 또한, 칼슘 트리포스페이트, 마그네슘 카보네이트 및 소듐 클로라이드를 포함하는 충전제로서 사용될 수 있다. 일부 시중의 입수가 가능한 희석제는 패스트-플로 (Fast-Flo), 엠덱스 (Emdex), STA-Rx 1500, 엠코프레스 (Emcompress) 및 아비셀 (Avicell)이다.
- [0175] 봉해제는 고체 투약 형태로의 치료제의 제형에 포함될 수 있다. 봉해제로서 사용된 물질은 비제한적으로, 시중의 전분 기반 봉해제 엑스플로탭 (Explotab)을 포함하는 전분을 포함한다. 소듐 전분 글리콜레이트, 엠벌라이트, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 울트라마일로팩틴, 소듐 알기네이트, 젤라틴, 오렌지 펄, 산 카르복시메틸 셀룰로스, 천연 스폰지 및 벤토나이트가 모두 사용될 수 있다. 또 다른 형태의 봉해제는 불용성 양이온 교환 수지이다. 분말화된 검이 봉해제로서 및 결합제로서 사용될 수 있으며, 이들은 분말화된 검 예컨대, 아가, 카라야 (Karaya) 또는 트래거캔트를 포함할 수 있다. 알긴산 및 이의 소듐 염이 또한 봉해제로서 유용하다.
- [0176] 결합제는 치료제를 함께 고정시켜 경질 정제를 형성하는데 사용될 수 있으며, 천연 제품으로부터의 물질 예컨대, 아카시아, 트래거캔트, 전분 및 젤라틴을 포함할 수 있다. 기타로는 메틸 셀룰로스 (MC), 에틸 셀룰로스 (EC) 및 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC)를 포함한다. 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) 및 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC) 둘 모두가 치료제를 과립화시키기 위해 알콜 용액에 사용될 수 있다.
- [0177] 향-마찰제는 제형 과정 동안 스티킹을 방지하기 위해 치료제의 제형에 포함될 수 있다. 윤활제는 치료제와 다이 벽 사이의 층으로서 사용될 수 있으며, 이들은 비제한적으로 하기를 포함할 수 있다: 스테아르산의 마그네슘 및 칼슘 염을 포함하는 스테아르 산, 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE), 액체 파라핀, 식물성 오일 및 왁스. 가용성 윤활제 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 카르보왁스 (Carbowax) 4000 및 6000이 또한 사용될 수 있다.
- [0178] 제형 동안 약물의 유동 특성을 향상시킬 수 있으며 압착 동안 재배열을 보조하기 위해 활주제가 첨가될 수 있다. 활주제는 전분, 탭크, 발열성 실리카 및 수화된 실리코알루미네이트를 포함할 수 있다.
- [0179] 수성 환경 내로 치료제의 용해를 보조하기 위해, 계면활성제는 습윤제로서 첨가될 수 있다. 계면활성제는 음이온성 세정제 예컨대, 소듐 라우릴 설페이트, 디옥틸 소듐 설포숙시네이트 및 디옥틸 소듐 설포네이트를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 양이온성 세정제는 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤제토늄 클로라이드를 포함할 수 있다. 계면활성제로서 제형 중에 포함될 수 있는 잠재적인 비-이온성 세정제는 라우로마크로골 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 40, 60, 65 및 80, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 이들 계면활성제는 본 발명의 화합물 또는 유도체의 제형 중에 단독으로 또는 다양한 비의 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0180] 경구적으로 사용될 수 있는 약제 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐은 물론 젤라틴 및 가소제 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 충전제 예컨대, 락토스, 결합제 예컨대, 전분 및/또는 윤활제 예컨대, 탭크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 선택적으로 안정화제와의 혼합물 중에 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체 예컨대, 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위해 제형화된 미소구체가 또한 사용될 수 있다. 이러한 미소구체는 당해 분야에 널리 규정되어 있다. 경구 투여용의 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량으로 존재해야 한다.

- [0181] 구강 투여에 있어서, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.
- [0182] 흡입에 의한 투여에 있어서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 화합물은 적합한 추진제 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 가스의 사용과 함께 가압된 팩 또는 뉴블라이저로부터 에어로졸 분무 제시 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 화합물 및 적합한 분말 베이스 예컨대, 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하는 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 예를 들어, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 제형화될 수 있다.
- [0183] 본 발명의 화합물 (또는 이의 유도체)의 폐 전달이 또한 본원에서 고려된다. 본 발명의 화합물 (또는 이의 유도체)은 흡입하는 동안 포유동물의 폐로 전달되어 폐 상피 라이닝을 걸쳐 혈류로 횡단한다. 흡입된 분자의 다른 보고서는 문헌 [Adjei et al., *Pharm Res* 7:565-569 (1990); Adjei et al., *Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990)] (류프롤라이드 아세테이트); [Braquet et al., *J Cardiovasc Pharmacol* 13(suppl. 5):143-146 (1989)] (엔도텔린-1); [Hubbard et al., *Ann Int Med* 3:206-212 (1989)] (α 1-안티트립신); [Smith et al., 1989, *J Clin Invest* 84:1145-1146] (α 1-프로테이나제); [Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March] (제조함 인간 성장 호르몬); [Debs et al., 1988, *J Immunol* 140:3482-3488] (인터페론-감마 및 중앙 괴사 인자 알파) 및 문헌 [Platz et al., U.S. Pat. No. 5,284,656] (과립구 콜로니 자극 인자)을 포함한다. 전신 효과에 대한 약물의 폐 전달을 위한 방법 및 조성물은 문헌 [U.S. Pat. No. 5,451,569, issued Sep. 19, 1995 to Wong et al.]에 기술되어 있다.
- [0184] 본 발명의 실시에서 사용이 고려되는 것은 당업자에게 모두 친숙한 뉴블라이저, 정량 흡입기 및 분말 흡입기를 비제한적으로 포함하는 치료 생산물의 폐 전달을 위해 설계된 광범위한 기계 장치이다.
- [0185] 본 발명의 실시에 적합한 시중에서 이용가능한 장치의 일부 특정 예로는 Mallinckrodt, Inc. (St. Louis, Mo.)에 의해 제작된 울트라벤트 뉴블라이저 (Ultravent nebulizer); Marquest Medical Products (Englewood, Colo.)에 의해 제작된 아콘 II 뉴블라이저 (Acorn II nebulizer); Glaxo Inc. (Research Triangle Park, North Carolina)에 의해 제작된 벤톨린 정량 흡입기 (Ventolin metered dose inhaler); 및 Fisons Corp. (Bedford, Mass)에 의해 제작된 스피날러 분말 흡입기 (Spinhaler powder inhaler)가 있다.
- [0186] 모든 이러한 장치는 본 발명의 화합물 (또는 유도체)의 분산에 적합한 제형의 사용을 필요로 한다. 전형적으로, 각 제형은 사용된 장치의 유형에 특이적이며, 치료법에 유용한 일반적인 희석제, 애췘번트 및/또는 담체 이외에 적절한 추진제 물질의 사용을 포함할 수 있다. 또한, 리포솜, 마이크로캡슐 또는 미소구체, 포접 복합물 (inclusion complex), 또는 기타 유형의 담체가 고려된다. 화학적으로 변형된 본 발명의 화합물이 또한 화학적 변형 유형 또는 사용된 장치의 유형에 따라 다양한 제형으로 제조될 수 있다.
- [0187] 제트형 또는 초음파 뉴블라이저에 사용하기에 적합한 제형은 전형적으로 용액 ml 당 약 0.1 내지 25 mg의 본 발명의 생물학적으로 활성인 화합물의 농도로 물 중에 용해된 본 발명의 화합물 (또는 유도체)을 포함할 것이다. 제형은 또한 완충제 및 단순 당 (예를 들어, 본 발명의 화합물 안정화 및 삼투압 조절을 위해)을 포함할 수 있다. 뉴블라이저 제형은 또한 계면활성제를 함유하여 에어로졸 형성에서 용액의 원자화에 의해 초래된 본 발명의 화합물의 표면 유발된 응집을 감소시키거나 방지할 수 있다.
- [0188] 정량 흡입기 장치에 사용하기 위한 제형은 일반적으로 계면활성제의 보조하에 추진제에 현탁된 본 발명의 화합물 (또는 유도체)을 함유하는 미세하게 분할된 분말을 포함할 것이다. 추진제는 이러한 목적에 사용된 임의의 통상적인 물질 예컨대, 클로로플루오로카본, 하이드로클로로플루오로카본, 하이드로플루오로카본, 또는 하이드로카본 (트리클로로플루오로메탄, 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄올, 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 포함), 또는 이의 조합물일 수 있다. 적합한 계면활성은 소르비탄 트리올레이트 및 소야 레시틴을 포함한다. 올레산이 또한 계면활성제로서 유용할 수 있다.
- [0189] 분말 흡입기 장치로부터 분산시키기 위한 제형은 본 발명의 화합물 (또는 유도체)을 함유하는 미세하게 분할된 건조 분말을 포함할 것이며, 또한 증량제 예컨대, 락토스, 소르비톨, 수크로스 또는 만니톨을 장치로부터 분말의 분산을 촉진하는 양 예를 들어, 제형의 50 내지 90 중량%의 양으로 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 (또는 유도체)은 유리하게는, 심폐로의 가장 효과적인 전달을 위해 10 마이크로 미터 (μ m) 미만, 가장 바람직하게는 0.5 내지 5 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 미립자 형태로 제조되어야 한다.
- [0190] 본 발명의 약제 조성물의 비 전달이 또한 고려된다. 비 전달은 폐에서 치료 생산물의 증착에 대한 필요성 없이

치료 생산물의 코로의 투여 후 혈류로의 직접적인 본 발명의 약제 조성물의 통과를 허용한다. 비 전달용 제형은 텍스트란 또는 시클로 텍스트란을 갖는 것들을 포함한다.

- [0191] 비 투여에 있어서, 유용한 장치는 정량 분무기가 부착된 작은 하드 보틀이다. 일 구체예에서, 정량이 본 발명의 약제 조성물 용액을 규정된 용적의 챔버로 이동시킴으로써 전달되며, 상기 챔버는 챔버 내의 액체가 압착될 때 스프레이를 형성함으로써 에어로졸 제형을 에어로졸화시키는 치수의 구멍을 갖는다. 챔버는 본 발명의 약제 조성물을 투여하기 위해 압착된다. 특정 구체예에서, 챔버는 피스톤 배열체이다. 이러한 장치는 시중에서 입수가능하다.
- [0192] 대안적으로, 스퀴즈될 때 스프레이를 형성함으로써 에어로졸 제형을 에어로졸화시키는 치수의 구멍 또는 개구를 갖는 플라스틱 스퀴즈 보틀이 사용된다. 개구는 일반적으로 보틀의 상단에서 발견되며, 상단은 일반적으로 에어로졸 제형의 효율적인 투여를 위해 콧구멍에 부분적으로 피팅되도록 점점 가늘어 진다. 바람직하게는, 비 흡입기는 측정된 용량의 약물의 투여를 위한 측정된 양의 에어로졸 제형을 제공할 것이다.
- [0193] 화합물을 전신으로 전달하는 것이 바람직한 경우 화합물은 주입 예를 들어, 볼루스 주사 또는 지속 주입법에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주입을 위한 제형은 첨가된 방부제와 함께 단위 투여 형태로 예를 들어, 애플 또는 다중-용량 컨테이너에 존재할 수 있다. 조성물은 오일 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 이러한 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 처방 제제 (formulatory agent)를 함유할 수 있다.
- [0194] 비경구 투여를 위한 약제 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가적으로, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 오일형 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르 예컨대, 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질 예컨대, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시키는 제제를 함유하여 고도로 농축된 용액의 제조를 허용할 수 있다.
- [0195] 대안적으로, 활성 화합물은 사용 전 적합한 비히클 예를 들어, 멸균 주사용 증류수와와 구성을 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0196] 화합물은 또한 예를 들어, 통상적인 좌약 베이스 예컨대, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드를 함유하는 좌약 또는 정제 관장과 같은 직장 또는 질 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0197] 상기 기술된 제형 이외에, 화합물은 또한 데포제로서 제형화될 수 있다. 이러한 오래 작용하는 제형은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용가능한 오일중의 에멀전) 또는 이온 교환 수지를 사용하여, 또는 예를 들어, 난용성 염으로서의 난용성 유도체로서 제형화될 수 있다.
- [0198] 약제 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 비제한적으로, 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 폴리머 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0199] 적합한 액체 또는 고체 약제 제조물 형태는 예를 들어, 흡입을 위한 수용액 또는 염류 용액, 마이크로캡슐화된 형태, 엔코킬레이트화된 형태, 미시적 골드 입자 상에 코팅된 형태, 리포솜에 함유된 형태, 뉴블라이즈된 형태, 에어로졸, 피부로의 이식을 위한 펠렛, 또는 피부 내로 스크래칭될 날카로운 물체 상에 건조된 형태이다. 약제 조성물은 또한, 과립, 분말, 정제, 당의정, (마이크로)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀전, 현탁액, 크림, 점적 또는 활성 화합물의 지연된 방출을 갖는 제조물을 포함하며, 이의 제조에서 부형제 및 첨가제 및/또는 보조제 예컨대, 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 운환제, 향미제, 감미제 또는 가용화제가 상기 기술된 바와 같이 관례적으로 사용된다. 약제 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에 사용하기에 적합하다. 약물 전달을 위한 방법의 간략한 고찰에 있어서, 본원에 참조로 통합된 문헌 [Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990)]을 참조하시오.
- [0200] 본 발명의 화합물 및 선택적으로 기타 치료제는 그 자체로 (순수하게) 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태로 투여될 수 있다. 약물에 사용될 경우, 염은 약제학적으로 허용되어야 하나, 약제학적으로 허용되지 않는 염이 편리하게는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있다. 이러한 염은 비제한적으로, 하기 산으로부터 제조된 것들을 포함한다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔 설폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 설폰산, 포름산, 말론산, 숙신산, 나프탈렌-2-설폰산, 및 벤젠 설폰산. 또한, 이러한 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토 염 예컨대, 카르복실산 기의 소듐, 포타슘 또는 칼슘 염

로서 제조될 수 있다.

- [0201] 적합한 완충제는 하기를 포함한다: 아세트산 및 염 (1-2% w/v); 시트르산 및 염 (1-3% w/v); 붕산 및 염 (0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염 (0.8-2% w/v). 적합한 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드 (0.003-0.03% w/v); 클로로부탄올 (0.3-0.9% w/v); 파라벤 (0.01-0.25% w/v) 및 티메로살 (0.004-0.02% w/v)을 포함한다.
- [0202] 본 발명의 약제 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된 유효량의 본 발명의 화합물 및 선택적으로 치료제를 함유한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 인간 또는 기타 척추 동물로의 투여에 적합한 하나 이상의 양립가능한 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 용어 "담체"는 천연 또는 합성 유기 또는 무기 성분을 의미하며, 이들과 활성 성분이 조합되어 적용을 촉진한다. 약제 조성물의 구성요소는 또한, 요망되는 약학적 효율성을 실질적으로 손상시킬 상호작용이 존재하지 않는 방식으로 본 발명의 화합물과 및 서로 혼합될 수 있다.
- [0203] 특정하게 그러나 비제한적으로 본 발명의 화합물을 포함하는 치료제(들)는 입자로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 입자는 나노입자 또는 마이크로입자 (또는 일부 예에서 더 큰 입자)를 의미하며, 이는 본 발명의 화합물 또는 본원에 기술된 바와 같은 기타 치료제(들)로 전체적으로 또는 부분적으로 구성될 수 있다. 입자는 비제한적으로, 장 코팅을 포함하는 코팅에 의해 둘러싸인 코어에 치료제(들)를 함유할 수 있다. 치료제(들)는 또한 입자 전반에 걸쳐 분산될 수 있다. 치료제(들)는 또한 입자 내로 흡착될 수 있다. 입자는 영차 방출, 일차 방출, 이차 방출, 지연된 방출, 지속된 방출, 즉시 방출 및 이의 임의의 조합 등을 포함하는 임의의 순서 방출 동역학을 띌 수 있다. 입자는 치료제(들)에 더하여 비제한적으로, 침식성, 비침식성, 생분해성 또는 비생분해성 물질 또는 이의 조합물을 포함하는 약제 및 의약 분야에서 관례적으로 사용되는 그러한 물질 중 임의의 물질을 포함할 수 있다. 입자는 용액 또는 반-고체 상태의 본 발명의 화합물을 함유하는 마이크로캡슐일 수 있다. 입자는 사실상 임의의 형상일 수 있다.
- [0204] 비-생분해성 및 생분해성 폴리머 물질 둘 모두는 치료제(들)를 전달하기 위한 입자의 제작에 사용될 수 있다. 이러한 폴리머는 천연 또는 합성 폴리머일 수 있다. 폴리머는 방출이 요망되는 기간을 기반으로 선택된다. 관심 입자의 생접착 폴리머는 그 교시내용이 본원에 통합되는 문헌 [Sawhney H S et al. (1993) *Macromolecules* 26:581-7]에 기술된 생침식성 하이드로겔을 포함한다. 이들은 폴리히알루론산, 카세인, 젤라틴, 글루틴, 폴리안하이드라이드, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함한다.
- [0205] 치료제(들)는 조절형 방출(controlled release) 시스템에 함유될 수 있다. 용어 "조절형 방출"은 제형으로부터의 약물 방출의 방식 및 프로파일이 조절되는 어떠한 약물-함유 제형을 지칭하고자 의도된 것이다. 이는 속방형뿐만 아니라 비-속방형 제형을 지칭하고, 여기서 비-속방형 제형으로는 서방형(sustained release) 및 지연형 방출(delayed release) 제형이 포함되지만, 이로 제한되지 않는다. 용어 "서방형"("지속형 방출(extended release)")로도 지칭됨)은, 이의 통상적인 의미로, 연장된 기간에 걸쳐서 약물의 점진적인 방출을 제공하고, 바람직하게는, 반드시 는 아니지만, 연장된 기간에 걸쳐서 약물의 실질적으로 일정한 혈액 수준을 야기하는 약물 제형을 지칭하기 위해 사용된다. 용어 "지연형 방출"은, 이의 통상적인 의미로, 약물 제형의 투여와 이로부터의 약물의 방출 사이에 시간 지연이 있는 약물 제형을 지칭하기 위해 사용된다. "지연형 방출"은 연장된 기간에 걸쳐서 약물의 점진적 방출을 수반할 수 있거나 수반하지 않을 수 있고, 그에 따라서 "서방형"일 수 있고 아닐 수도 있다.
- [0206] 장기간 서방형 임플란트의 사용은 만성 병태의 치료에 특히 적합할 수 있다. 본원에서 사용되는 "장기간" 방출은 임플란트가 적어도 7일 동안, 바람직하게는 30-60 일 동안 치료적 수준의 활성 성분을 전달하도록 구성되고 배열된다는 것을 의미한다. 장기간 서방형 임플란트는 당업자에게 잘 알려져 있고, 상술된 방출 시스템의 일부를 포함한다.
- [0207] 본원에 기재된 조성물 및 방법에 대한 다른 적합한 변형 및 변경은 당업자에게 알려진 정보와 관련하여 본원에 포함된 본 발명의 설명으로부터 용이하게 자명하며, 본 발명 또는 이의 어떠한 구체예의 범위로부터 벗어남 없이 이루어질 수 있음이 관련 기술의 당업자에 의해 이해될 것이다. 이제 본 발명은 상세하게 기술되고, 하기 실시예를 참조로 하여 더욱 분명하게 이해될 것이며, 이러한 실시예들은 본 발명을 제한하려는 것이 아니고 단지 예시의 목적으로 함께 포함된 것이다.

- [0208] 실시예
- [0209] 실시예 1. C5-테옥시 AmB
- [0210] 분해 합성
- [0211] 반응식 6, 도 19 참조.
- [0212] C5-테옥시AmB (C5deOAmB)에 대한 접근을 얻기 위한 한 가지 가능한 합성 전략은 천연 제품 AmB로 출발하는 분해 합성이다. C3 알콜의 제거 시에 출발점으로서 완전 보호된 중간체(5)를 사용하여 알파-베타 불포화 에스테르(9)를 생성시켰다. 베타-탄소의 친핵성 산화로 C-3에서 필요한 하이드록실 기를 재형성시켰는데, 이는 AmB 프레임워크 상에 단지 비보호된 알콜로서 C-5 알콜을 남길 것이다. 이로부터 Barton-McCombie형 탈탄소화로 C-5 알콜을 제거할 수 있다. 그 후에, 짧은 탈보호 순서로 C5deOAmB를 수득할 수 있다.
- [0213] 특히, 본 발명자들은, 중간체(3)를 사용하여, C3-테옥시AmB의 합성에 사용되는 순서와 유사한 순서를 이용하여 접근가능한 중간체를 예측하였다. NaHMDS에 대한 5의 노출에 의해 54% 수율로 C-3 알콜을 깨끗하게 제거하였다. 구리 촉매에 의해 촉매작용된 B₂Pin₂를 사용하는 친핵성 첨가에 의해 베타 위치에서 선택적으로 보릴화할 수 있다. 소듐 퍼보레이트로의 후속 산화 이어서 TBS 실릴화로 보호된 형태로 C-3에서 산화를 잠재적으로 재수행할 수 있다. 그 후, 티오카르보닐디미다졸을 사용하는 티오카르보닐 형성 이어서 트리부틸틴 하이드라이드 및 아조비스이소부티로니트릴로의 라디칼 탈산소화로 C-5 탈산소화된 AmB 프레임워크(11)를 생성시킬 수 있다. 실릴 기의 HF-피리딘 제거를 수반하는 탈보호 순서 이어서 THF:H₂O 2:1의 CSA에 의한 케탈 가수분해, 및 마지막으로 알릴 에스테르와 알록 카바메이트 둘 모두의 동시 제거로 신속하게 C5deOAmB를 생성시킬 수 있다.
- [0214] 실시예 2. C5-테옥시 AmB
- [0215] 이중 ¹³C 표지된 AmB 매크로락톤의 전체 합성
- [0216] 반응식 7-12, 도 20-25 참조.
- [0217] 효율적이고 유연한 반복적인 Suzuki-Miyaura 교차 커플링(ICC) 플랫폼에 의존하는 전체 합성 전략이 구상되었다. ICC 전략에는, 적합한 보론산 파트너에 노출되고 할라이드 말단에서만 Suzuki-Miyaura 교차 커플링 조건하에 선택적으로 반응할 수 있는 이작용성 B-보호된 할로보론산을 이용하였다. 유리 보론 산으로의 염기성 가수분해를 이용한 MIDA 리간드의 탈보호는 교차 커플링의 다음 사이클에 대한 빌딩 블록을 준비하였다. 도 3a에 도시된 바와 같이, AmB를 레트로합성으로 4개의 빌딩 블록(BB1-BB4)으로 분리시켰다. 본 발명자들은 단지 반복적인 방식의 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 이용하여 빌딩 블록 1과 2, 2와 3, 및 3과 4 사이에 결합을 형성시키는 것을 목표로 하였다. 후속적인 매크로락톤화 및 전체 탈보호가 이후 전체 합성을 완료할 것이다. 이러한 전략을 이용하는 경우, 탈산소화된 유도체의 합성은 단지 새로운 탈산소화 빌딩 블록의 합성을 필요로 하는데, 이는 변화되지 않은 합성의 잔여물을 남긴다. 예를 들어, C5-테옥시 AmB의 합성은 단순히 BB1를 C-5 테옥시 BB1로 치환시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0218] BB1의 합성을 두 소수 단편들, 알데하이드(14), 및 베타-케토 포스포네이트(17)의 커플링으로부터 발생시켰다. 알데하이드(14)의 합성을 티타늄/BINOL 착물의 존재하에서 Chan의 디엔(12)과 신남알데하이드(13)의 조합물로부터 시작하였는데, 이는 거울상이성질체 선택적 연장된 알돌 반응(entantioselective extended aldol reaction)에 영향을 주었다. 그 후에, 신 환원, 케탈화 및 오존분해의 순서에 의해 12로부터 40%의 총 수율로 요망되는 알데하이드(14)를 생성시켰다. C5deOAmB의 우측 절반의 합성을 (R)-말산의 선택적 에스테르화 이어서 사이클로펜틸리덴 케탈(15)을 제공하는 케탈화로 시작하였다. Petasis 시약에 대한 15의 노출 이어서 리튬화 디메틸 메틸 포스포네이트(16)에 대한 노출 시 케톤 형성에 의해 베타-케토 포스포네이트(17)를 수득하였다.
- [0219] BB1의 좌측과 우측 절반 둘 모두의 형성 시에, Horner-Wadsworth-Emmons 커플링은 단편(14 및 17)을 접합시켰다. 후속적인 Stryker 환원으로 이후 케톤(18)을 생성시켰다. L-셀렉트라이드에 대한 18의 노출로부터 생성된 부분입체이성질체 선택적 케톤 환원 이어서 생성된 알콜의 아실화, 및 마지막으로 메틸렌 디옥산의 수소화붕소 첨가로 BB2와 스텔키-미야우라 교차 커플링을 위한 C5deOAmB를 준비하였다.
- [0220] BB1와 유사하게, BB2를 또한 두 소수 단편들로 분리시켰다. 슈가 도너(24), 및 글리코실 억셉터(33)는 부분입체이성질체 선택적 글리코실화 반응에서 접합될 것이다. 먼저, 두 소수 단편들이 합성되어야 한다. 24의 합성을 2-푸릴 메틸 케톤으로 출발하였다. 케톤의 환원 이어서 NBS에 의해 촉진되는 Achmatowicz 반응 및 후속적

Boc 보호로 디하이드로피란(20)을 생성시켰다. 그 다음, 파라-메톡시벤질 아세탈에 대한 Boc 아세탈의 교환 이어서 Luche 조건하의 케톤 환원으로 알릴 알콜(21)에 대한 접근을 제공하였다. 알릴 알콜을 이후 TBSCl 및 이 미다졸로 실릴화시키기 전에 *m*CPBA 에폭시화의 면 선택도를 제어하는데 사용하였다. 그 후에, 디에틸알루미늄 아지드 복합체로 열어 에폭사이드의 부위 선택적 열림(site selective opening)을 달성하여 아지도-알콜(22)을 수득하였다. 그 다음, 유리 알콜을 EDC, DMAP, 및 TDMBA로 에스테르화시켰다. 마지막으로, PMB 알콜의 환원을 DDQ에 대한 노출 시에 달성하고, 후속적 트리클로로아세트이미데이트 형성에 의해 알릴 알콜(33)로의 글리코실 화를 위한 준비로 완전 보호된 C2'-에피마이코사민 슈가 도너(24)의 합성을 실현하였다.

[0221] L-(-)-아라비톨로부터 출발하여 비스 케탈화 이어서 IBX로의 알콜 산화, 및 Wittig 올레핀화에 의해 1,1-이치환 된 올레핀(25)을 제공하였다. 25의 수소화불소첨가 이어서 벤질화, 및 에틸 케탈 둘 모두의 산 절단에 의해 고 리화가 가능한 중간체를 생성시켜 비스-에폭사이드(26)를 수득하였다. 18-크라운-6의 존재하에 TMSCN 및 KCN에 의한 비스-에폭사이드(26)의 열림으로 비스-시아노 디올을 생성시키고, 이를 비스-카르복실산에 대한 가수분해 시에 분자간 부분입체이성질성 기 선택적 락톤화에 거치게 하여 락톤(27)을 제공하였다. 그 후에, 간단한 메틸 에스테르화 및 TBS 실릴화에 의해 락톤(28)을 제공하였다. 탄소 상 팔라듐 및 수소에 대한 28의 노출 시 탈벤 질화 이어서 Pinnick 산화, 및 이후 TMS-에탄올과의 Mitsunobu 반응에 의해서 수산화나트륨으로 선택적 비누화 가 가능한 상이하게 치환된 디-에스테르를 제공하여 산(29)을 제공하였다. 염화 옥살릴로의 29의 산 염화물 형 성 이어서 비스-금속화 올레핀(31)과 Stille 커플링에 의해서 알파-베타 불포화 케톤(32)을 제공하였다. 케톤 (32)의 알릴 알콜(33)로의 부분입체이성질체 선택적 환원을 24로의 글리코실화를 위한 준비로 CVS 환원에 의해 달성하였다.

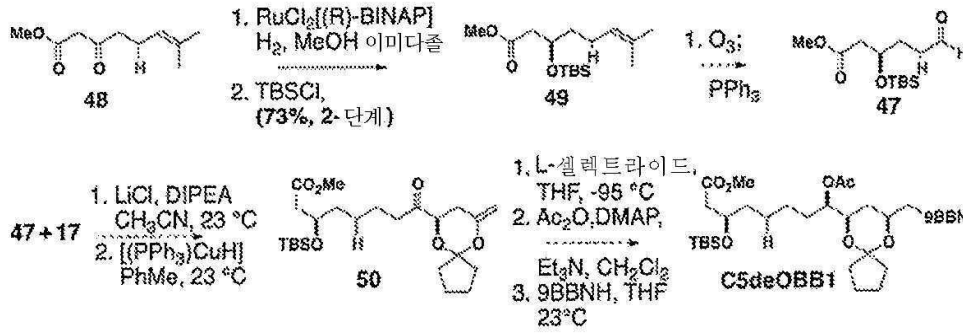
[0222] 제어된 베타-글리코실화를 위한 인접기 관여 플랫폼의 이용함으로써 완충 클로로-메틸 피리디늄 트리플레이트의 존재하에 24 및 33의 조합으로 20 초과 : 1의 베타 대 알파 선택도를 지니는 34를 제공하였다. 그 후에, TDMB 유도 기를 헥사플루오로이소프로판올, 3차-부탄올, 및 메틸렌 클로라이드에서 CSA에 대한 노출 시에 제거하여 유리 알콜(35)을 노출시켰다. 산화, 생성된 케톤의 환원 및 실릴화의 3-단계 순서에 의해 TBS 에테르(36)에 접 근하였다. 아이오도-탈게르밀화 이어서 디페닐 포스포릴 클로라이드 및 LiHMDS에 대한 노출로 케텐 아세탈 포 스포네이트(38)에 대한 접근을 제공하였다. 트리부틸 스타난(39)에 대한 선택적 Stille 커플링으로 BB2의 합성 을 달성하였다.

[0223] 아이오도-트리엔 BB3은 최소 4개의 빌딩 블록 복합체이다. 이의 합성을 트랜스-비닐 아이오다이드 MIDA 보로네 이트(40)로 출발하는 4가지 단계로 달성하였다. Pd(PPh₃)₄ 및 CUTC를 이용한 31과의 Stille 커플링 이어서 아 이오도-탈게르밀화로 디엔(41)을 제공하였다. 그 후에, 올레핀 네트워크를 31과의 이차 Stille 커플링 및 후속 적 아이오도-탈게르밀화에 의해 또 다른 비닐 기에 의해 연장시켜 BB3에 접근하였다. BB4의 합성을 본원의 그 룹으로부터 다음 문헌 판례로부터 신속하게 달성하였다[Lee, SJ et al., J Am Chem Soc 130:466 (2008); Paterson, I et al., J Am Chem Soc 123:9535 (2001)].

[0224] 사용가능한 모든 4개의 빌딩 블록으로, 이들은 이제 AmB 매크로락톤을 신속하게 생성시키기 위하여 반복적 교차 커플링 플랫폼을 사용하여 어셈블링될 수 있다. BB1 및 BB2의 Buchwald의 2세대 SPhos 팔라다사이클로, 포타슘 포스페이트, 및 3당량의 물과의 조합으로 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 야기하여 BB1-BB2 이량체(43)를 형성시 켜다. MIDA 보로네이트의 피나콜 교환 이어서 BB3과 이차 Suzuki 커플링과 동시에 XPhos-2세대 팔라다사이클로 펜타엔(44)을 형성시켰다. 팔라듐 2세대 XPhos 팔라다사이클의 존재하에 수산화나트륨에 의한 MIDA 보로네이트 의 유리 보론산으로의 동일반응계 방출로 AmB의 모든 탄소 선형 프레임워크(45)를 형성시켰다. 수산화 리튬에 의한 메틸 에스테르(45)의 비누화 후에, 매크로락톤화로 이후 AmB의 이중 ¹³C 표지된 매크로락톤(46)을 수득하였 다. TBAF-tBuOH 복합체로의 TMSE 탈보호를 포함한 일련의 보호기 제거, HF-피리딘으로의 전체 탈실릴화, 트리 플루오로아세트산으로의 탈케탈화, 및 트리메틸 포스핀으로의 C3' 아지드의 Staudinger 환원으로 AmB-¹³C₂의 합 성을 달성하였다.

[0225] 실시예 3. C5-데옥시 AmB

[0226] C5deOAmB의 전체 합성



[0227]

[0228] 반응식 13

[0229] C5-데옥시 AmB에 접근하는 대안적인 합성 전략은 전체 합성 결과를 거치는 것이었다. 본 발명자들은 두 소수 단편, 알데하이드(47), 및 베타-케토 포스포네이트(17)의 커플링으로부터 발생되는 C5deOBB1의 합성을 구상하였다. 알데하이드(47)의 합성을 메틸 아세토아세테이트의 알킬화 후에 이용가능한 베타-케토 에스테르(48)로 시작하였다. 48의 Noyori 수소화 이어서 TBS 실릴화로 실릴 에테르(49)를 제공하였다. 49로부터, 단지 오존분해가 C5deOAmB의 좌측 절반을 완료하기 위해 남아있었다.

[0230] C5deOAmB의 좌측과 우측 절반 둘 모두의 생성 시에, 본 발명자들은 Horner-Wadsworth-Emmons 커플링으로 단편(47 및 17)을 접합시키는 것을 예측하였다. 그 후에, 후속적인 Stryker 환원은 케톤(50)을 생성시킬 것이다. L-셀렉트라이드에 대한 50의 노출로부터 생성된 부분입체이성질체 선택적 케톤 환원 이어서 생성된 알코올의 아실화, 및 마지막 수소화붕소첨가로 BB2와의 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 위해 C5deOBB1를 준비하였다.

[0231] 반응식 14, 도 26 참조.

[0232] 사용가능한 모든 4개의 빌딩 블록으로, 이들은 이제 신속하게 C5deOAmB 매크로라톤을 생성하기 위해 반복적인 교차 커플링 플랫폼을 이용하여 어셈블링될 수 있다. 본 발명자들은 C5deOBB1 및 BB2와 Buchwald의 2세대 SPhos 팔라다사이클, 포타슘 포스페이트, 및 3당량의 물의 조합이 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 야기하여 C5deOBB1-BB2 이량체(51)를 형성시킬 것으로 예측하였다. MIDA 보로네이트의 피나콜 교환 이어서 BB3과의 이차 Suzuki 커플링과 동시에 XPhos-2세대 팔라다사이클로 펜타엔(52)이 형성될 것이다. 팔라듐 2세대 XPhos 팔라다사이클의 존재하에 소듐 하이드록사이드에 의한 유리 보론산으로의 MIDA 보로네이트의 동일반응계 방출은 C5deOAmB의 모든 선형 프레임워크(53)를 형성시킬 것이다. 리튬 하이드록사이드에 의한 메틸 에스테르(53)의 비누화 후에, 매크로라톤화로 이후 매크로라톤(54)이 수득될 것이다. TBAF-tBuOH 복합체에 의한 TMSE 탈보호를 포함하는 일련의 보호기 제거, HF-피리딘에 의한 전반적인 탈실릴화, 트리플루오로아세트산에 의한 탈케탈화, 및 트리메틸포스핀에 의한 C3' 아지드의 Staudinger 환원으로 C5deOAmB의 합성을 달성하였다.

[0233] 실시예 4. C8-데옥시 AmB

[0234] C8deOAmB의 전체 합성

[0235] 반응식 15, 도 27 참조.

[0236] AmB에 접근하는 전략과 유사하게, 본 발명자들은 전체 합성 결과로부터 발생하는 8-데옥시 AmB의 합성을 구상하였다. 이러한 합성을 달성하기 위해, AmB 합성에 대해 이루어질 필요가 있는 유일한 변화는 C5deOBB1를 C8deOBB1로 대체하는 것이었다. 본 발명자들은, 알데하이드(47)와 베타-케토 포스포네이트(17)의 Horner-Wadsworth-Emmons의 커플링으로부터 접근될 수 있는 알파-베타 불포화 케톤(55)의 환원으로부터 발생하는 C8deOBB1의 합성을 구상하였다.

[0237] 47과 17의 HWE 올레핀화 이어서 생성된 알파-베타 불포화 카보닐의 Stryker 환원으로 케톤(56)을 제공하였다. 그 후에, 본 발명자들은 케톤을 소듐 보로하이드라이드에 의해 알코올로 환원시키고, 티오에테르(57)로서 제거를 위해 알코올을 활성화시키는 것을 예측하였다. 이후, C8-티오에스테르의 라디칼 매개된 제거를 트리부틸틴 하이드라이드 및 AIBN에 대한 노출 시에 달성하였다. 그 후에, 9BBNH에 의한 메틸렌 디옥산의 수소화붕소첨가로 ICC 순서로의 진입을 위한 C8deOAmB를 준비하였다.

[0238] 반응식 16, 도 28 참조.

[0239] 사용가능한 모든 4개의 빌딩 블록으로, 이들은 이제 신속하게 C8deOAmB 매크로락톤을 생성시키기 위해 반복적인 교차 커플링 플랫폼을 이용하여 어셈블링될 수 있다. 본 발명자들은 C8deOBB1 및 BB2와 Buchwald의 2세대 Sphos 팔라다사이클, 포타슘 포스페이트, 및 3당량의 물의 조합이 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 야기하여 BB1-BB2 이량체(58)를 형성시킬 것으로 예측하였다. MIDA 보로네이트의 피나콜 교환 이어서 BB3과의 이차 Suzuki 커플링과 동시에 XPhos-2세대 팔라다사이클로 펜타엔(59)이 형성될 것이다. 팔라듐 2세대 XPhos 팔라다사이클의 존재하에 소듐 하이드록사이드에 의한 유리 보론산으로의 MIDA 보로네이트의 동일반응계 방출은 C8deOAmB의 모든 탄소 선형 프레임워크(56)를 형성시킬 것이다. 리튬 하이드록사이드에 의한 메틸 에스테르(60)의 비누화 후에, 매크로락톤화로 이후 매크로락톤(61)이 수득될 것이다. TBAF-tBuOH 복합체에 의한 TMSE 탈보호를 포함하는 일련의 보호기 제거, HF-피리딘에 의한 전반적인 탈실릴화, 트리플루오로아세트산에 의한 탈케탈화, 및 트리메틸포스핀에 의한 C3' 아지드의 Staudinger 환원으로 C8deOAmB의 합성이 달성될 것이다.

[0240] 실시예 5. C9-데옥시 AmB

[0241] C9deOAmB의 전체 합성

[0242] 반응식 17, 도 29 참조.

[0243] AmB에 접근하는 전략과 유사하게, 본 발명자들은 전체 합성 결과로부터 발생하는 C9-데옥시 AmB의 합성을 구상하였다. 이러한 합성을 달성하기 위해, AmB 합성 전략에 대해 이루어질 필요가 있는 유일한 변화는 BB1를 C9deOBB1로 대체하는 것이었다. 본 발명자들은 알데하이드(14) 및 베타-케토 포스포네이트(62)의 Horner-Wadsworth-Emmons 커플링으로부터 발생하는 C9deOBB1의 합성을 예견하였다. C-11 입체중심은 입체부인이성질체 선택적 수소화붕소첨가를 통해 형성될 수 없고, 그에 따라서 이러한 제한을 극복하기 위해서는 MIDA 보로네이트로 출발하는 선형 방식으로 9-데옥시 BB1를 입체선택적으로 어셈블링하였다. 이러한 경로에는 다양한 일반적인 합성 변형을 견딜 수 있는 MIDA 보로네이트의 능력이 이용된다.

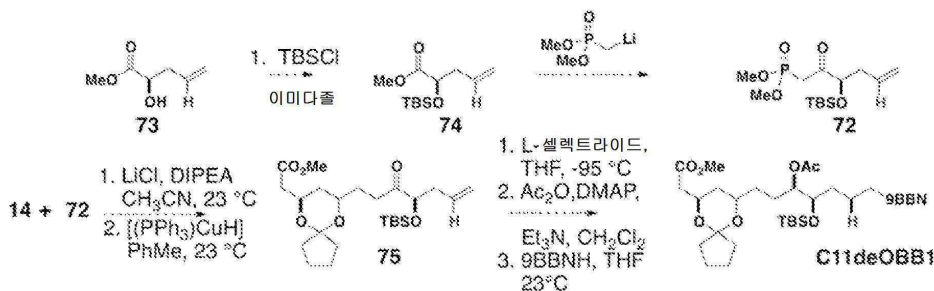
[0244] 알릴 MIDA 보로네이트(63)로 출발하여, 오존분해, 갈색 알릴화, TBS 보호, 및 수소화붕소첨가/산화의 짧은 순서로 알데하이드(64)를 생성시켰다. 이러한 초기 순서 동안, 전형적인 하이드로젠 퍼옥사이드/소듐 하이드록사이드 대신에 표백의 초기 갈색 알릴화 생성물의 산화 후처리는 MIDA 보로네이트의 분해 없이 탄소-붕소 결합을 효율적으로 산화시키는 것으로 밝혀졌다. 리튬화 디메틸 메틸 포스포네이트에 대한 64의 노출 이어서 Dess-Martin 산화로 β -케토 포스포네이트(65)를 수득하였다. BB1 합성 전략의 수렴 성질을 입증하기 위해 Horner-Wadsworth-Emmons 커플링에서 14와 62의 조합으로 α - β 불포화 에스테르(66)를 수득하였다. (R)-CBS 촉매로의 카르보닐의 환원 이어서 촉매 수소화에 의해 67을 수득하였다. 이러한 C-9 데옥시 BB1 중간체는 미리형성된 입체화학 물질들 모두를 지니는 우수한 산화 상태의 전체 탄소 프레임워크를 함유하였다. MIDA 보로네이트 탈보호 및 BB2와의 커플링을 위한 준비로 C-9 데옥시 BB1 유사체를 실현하기 위해 단지 TBS 보호가 필요했다.

[0245] 반응식 18, 도 30 참조.

[0246] 사용가능한 모든 4개의 빌딩 블록으로, 이들은 이제 신속하게 C9deOAmB 매크로락톤을 생성하기 위해 반복적인 교차 커플링 플랫폼을 이용하여 어셈블링될 수 있다. 본 발명자들은 NaOH로의 MIDA 보로네이트 가수분해 후의 C9deOAmB 및 BB2와 Buchwald의 2세대 SPhos 팔라다사이클, 포타슘 포스페이트, 및 3당량의 물의 조합이 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 야기하여 BB1-BB2 이량체(68)를 형성시킬 것으로 예측하였다. MIDA 보로네이트의 피나콜 교환 이어서 BB3과의 이차 Suzuki 커플링과 동시에 XPhos-2세대 팔라다사이클로 펜타엔(69)이 형성될 것이다. 팔라듐 2세대 XPhos 팔라다사이클의 존재하에 소듐 하이드록사이드에 의한 유리 보론산으로의 MIDA 보로네이트의 동일반응계 방출은 C9deOAmB의 모든 탄소 선형 프레임워크(70)를 형성시킬 것이다. 리튬 하이드록사이드에 의한 메틸 에스테르(70)의 비누화 후에, 매크로락톤화로 이후 매크로락톤(71)이 수득될 것이다. TBAF-tBuOH 복합체에 의한 TMSE 탈보호를 포함하는 일련의 보호기 제거, HF-피리딘에 의한 전반적인 탈실릴화, 트리플루오로아세트산에 의한 탈케탈화, 및 트리메틸포스핀에 의한 C3' 아지드의 Staudinger 환원으로 C9deOAmB의 합성이 달성될 것이다.

[0247] 실시예 6. C11-데옥시 AmB

[0248] C11deOAmB의 총 합성



반응식 19

[0249]

[0250] AmB에 접근하는 전략과 유사하게, 본 발명자들은 총 합성 노력에서 발생하는 C8-데옥시 AmB의 합성을 구상하였다. 이러한 합성을 달성하기 위해, AmB 합성에 대해 이루어질 필요가 있는 유일한 변화는 BB1를 C11deOBB1로 대체하는 것 뿐이다. 본 발명자들은 알데하이드 (14) 및 베타-케토 포스포네이트 (72)의 Horner-Wadsworth-Emmons 커플링으로부터 발생하는 C11deOBB1의 합성을 구상하였다.

[0251] 본 발명자들은 알파-하이드록시 에스테르 (73)의 TBS 실릴화에서 출발하는 C11deOBB1의 합성을 구상하였다. 이러한 에스테르에 리튬화 디메틸 메틸 포스포네이트 (17)를 첨가시켜 베타-케토 포스포네이트 (72)를 제공하였다. Horner-Wadsworth-Emmons 커플링 조건하에, 화합물 (72)을 알데하이드 (14)와 반응시켰다. 생성된 알파-베타 불포화된 카르보닐을 스트라이커 시약 (Stryker's reagent)에 의해 후속 환원시켜 케톤 (75)을 제공하였다. 화합물 (75)을 L-셀렉트라이드에 노출시켜 비롯된 부분입체선택적 케톤 환원 후에, 생성된 알콜을 아실화하고, 메틸렌 디옥산의 수소화붕소첨가는 BB2와의 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 위한 C11deOAmB를 준비한다.

[0252] 반응식 20, 도 31을 참조하라.

[0253] 사용가능한 4개 모두의 빌딩 블록에 대하여, 이들은 이제 신속하게 C11deOAmB 매크로락톤을 생성하기 위해 반복적인 교차 커플링 플랫폼을 이용하여 어셈블링될 수 있다. 본 발명자들은 C11deOBB1 및 BB2와 Buchwald의 2 세대 SPhos 팔라다사이클, 포타슘 포스페이트, 및 3 당량의 물의 조합이 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 달성하여 BB1-BB2 이합체 (76)를 형성할 것을 기대하였다. MIDA 보로네이트의 피나콜 교환에 이어, BB3과의 이차 Suzuki 커플링, XPhos-2 세대 팔라다사이클을 이용한 이러한 시점에 펜타엔 (77)이 형성될 것이다. 팔라듐 2 세대 XPhos 팔라다사이클의 존재하에 소듐 하이드록사이드에 의한 유리 보론산으로의 MIDA 보로네이트의 동일반응계 내 방출은 C11deOAmB (78)의 모든 탄소 선형 프레임워크를 형성할 것이다. 리튬 하이드록사이드에 의한 메틸 에스테르 (78)의 사포닌화 후에, 매크로락톤화는 매크로락톤 (79)을 제공하였다. TBAF-tBuOH 복합체에 의한 TMSE 탈보호, HF-피리딘에 의한 전반적인 탈실릴화, 트리플루오로아세트산에 의한 탈케탈화, 및 트리메틸포스핀에 의한 C3' 아지드의 Staudinger 환원을 포함하는 일련의 보호기 제거로 C11deOAmB의 합성을 달성하였다.

[0254] 실시예 7. C13-데옥시 AmB

[0255] C13deOAmB의 총 합성

[0256] 반응식 21, 도 32를 참조하라.

[0257] C13deOAmB의 합성을 위한 한 접근법이 도 11에 제시된다. 적합하게 보호된 중간체를 생성하면, C-13 알콜은 다른 케탈, 티오케탈로의 전환(conversation), 또는 C-13,C-14 디하이드로피란으로 제거를 통해 환원을 위해 활성화될 수 있다. C-13 알콜이 활성화되면, 이것은 단순한 수소 원자로 환원될 수 있었다. 그 후 일련의 보호기 제거에 의해 C13deOAmB의 합성을 완성하였다.

[0258] C13deOAmB의 합성은 마이코사민 니트로겐의 Fmoc 보호로부터 시작되고, C13 케탈을 제외한 모든 알콜은 TES 실릴 에테르로서 과실릴화되고, 최종적으로 TMSE 에스테르의 Misunobu 설치에 의해 완전히 보호된 중간체 (80)를 제공하였다. 그 후, C-13 위치는 에탄 티올 및 산에 의해 에틸 티오케탈 (81)로 용이하게 전환되었다. mCPBA에 의한 화합물 (81)의 산화는 DCM 중 트리에틸실란을 이용한 환원성 조건하에 제거될 수 있는 설폭사이드를 제공하였다. 사용가능한 화합물 (82)에 대하여, 테트라부틸암모늄 플루오라이드에 의한 TMSE 제거, HF-피리딘 복합체에 의한 전반적인 TES 탈실릴화, 및 피페리딘에 의한 최종 Fmoc 탈보호를 포함하는 일련의 보호기 제거로

C13de0AmB에 대한 접근을 부여할 수 있었다.

- [0259] **실시예 8. C15-데옥시 AmB**
- [0260] **C15de0AmB의 총 합성**
- [0261] **반응식 22, 도 33**을 참조하라.
- [0262] AmB에 접근하는 전략과 유사하게, 본 발명자들은 총 합성 노력에서 발생하는 C15-데옥시 AmB의 합성을 구상하였다. 이러한 합성을 달성하기 위해, AmB 합성 전략에 대해 이루어질 필요가 있는 유일한 변화는 BB2를 C15de0AmB로 대체하는 것 뿐이다. 본 발명자들은 마이크로사민 당 공여체 (24)에 의해, C15 알콜이 결여된, 알릴 알콜(allylic alcohol)(83)의 당화로부터 발생하는 C15de0BB1의 합성을 예견하였다.
- [0263] 알릴 알콜 (83)의 합성은 L-(-)-아라비톨로부터 시작되고 BB2와 동일한 합성 순서 동안 줄곧 부분입체이성질체 그룹 선택적인 락톤화를 통해 진행되어 락톤 (86)을 생성하였다. 이러한 분기점에서, 메틸 에스테르화 이후에 티오펜카르보닐로서 제거를 위한 C15-알콜의 활성화, 및 트리부틸틴 하이드라이드 및 AIBN에 의해 촉진되는 결과적인 Barton-McCombie 타입 탈산소화는 탈산소화된 락톤 (87)을 제공하였다.
- [0264] 사용가능한 락톤 (87)에 대하여, 탄소상 팔라듐 및 수소에 화합물 (87)의 노출시 탈벤질화에 이어 Pinnick 산화 후, TMS-에탄올과의 Mitsunobu 반응은 소듐 하이드록사이드에 의해 선택적으로 사포닌화될 수 있는 차등 치환된 디-에스테르를 제공함으로써 산 (88)을 제공하였다. 옥살릴 클로라이드에 의한 화합물 (88)의 산 클로라이드 형성 후에 비스금속화된(bismetallated) 올레핀과의 Stille 커플링으로 알파-베타 불포화된 케톤 (90)을 제공하였다. 알릴 알콜 (83)로의 케톤 (90)의 부분입체선택적 환원은 화합물 (24)과의 당화를 위해 준비된 CBS 환원으로 달성될 수 있었다. 제어된 베타-당화를 위한 인접기 관여 플랫폼을 활용하여, 완충된 클로로-메틸 피리디늄 트리플레이트의 존재하에 화합물 (83) 및 화합물 (24)의 조합으로 양호한 베타 선택성을 지닌 화합물 (91)을 제공하였다. 그 후 TDMB 유도기(directing group)를 헥사플루오로이소프로판올, 3차-부탄올, 및 메틸렌 클로라이드 중 CSA에 노출시켜 제거함으로써 유리 알콜 (92)을 제공하였다. 산화, 생성된 케톤의 환원 및 실릴화의 3 단계 순서로 TBS 에테르 (93)에 접근하였다. 아이오도-탈게르밀화(degermylation) 이후 디페닐 포스포릴 클로라이드 및 LiHMDS에 노출시켜 케텐 아세탈 포스포네이트 (95)를 수득하였다. 트리부틸 스타난에 대한 선택적인 Stille 커플링에 의해 C15de0BB2의 합성을 달성하였다.
- [0265] **반응식 23, 도 34; 및 반응식 24, 도 35**를 참조하라.
- [0266] 사용가능한 4개 모두의 빌딩 블록에 대하여, 이들은 이제 신속하게 C15de0AmB 매크로락톤을 생성하기 위해 반복적인 교차 커플링 플랫폼을 이용하여 어셈블링될 수 있다. 본 발명자들은 BB1 및 C15de0BB2와 Buchwald의 2 세대 SPhos 팔라다사이클, 포타슘 포스페이트, 및 3 당량의 물의 조합이 Suzuki-Miyaura 교차 커플링을 달성하여 BB1-BB2 이합체 (96)을 형성할 것을 기대하였다. MIDA 보로네이트의 피나콜 교환에 이어, BB3과의 이차 Suzuki 커플링, XPhos-2 세대 팔라다사이클을 이용한 이러한 시점에 펜타엔 (97)이 형성될 것이다. 팔라듐 2 세대 XPhos 팔라다사이클의 존재하에 소듐 하이드록사이드에 의한 유리 보론산으로의 MIDA 보로네이트의 동일반응계 내 방출은 C15de0AmB (98)의 모든 탄소 선형 프레임워크를 형성할 것이다. 리튬 하이드록사이드에 의한 메틸 에스테르 (98)의 사포닌화 후에, 매크로락톤화는 매크로락톤 (99)을 제공하였다. TBAF-tBuOH 복합체에 의한 TMSE 탈보호, HF-피리딘에 의한 전반적인 탈실릴화, 트리플루오로아세트산에 의한 탈게탈화, 및 트리메틸포스핀에 의한 C3' 아지드의 Staudinger 환원을 포함하는 일련의 보호기 제거로 C15de0AmB의 합성을 달성하였다.
- [0267] **실시예 9. C15-데옥시 AmB**
- [0268] **선택적인 아실화**
- [0269] **반응식 25, 도 36**을 참조하라.
- [0270] C15de0AmB에 도달할 수 있는 두 번째 전략이 도 13에 개요되어 있다. 적합하게 보호된 중간체를 생성하면, 선택적인 아실화 반응은 C15 아실 유도체만을 제공할 수 있다. 이렇게 차등 보호된 사용가능한 알콜에 대하여, 남아 있는 알콜을 보호한 후, 이제 유리 C-15 알콜을 탈아실화 및 탈산소화시켜, C15de0AmB로부터 일련의 탈보호만이 남은 중간체에 도달할 수 있다.
- [0271] 반응식 25에 도시된 대로, AmB로부터 출발하여 페닐 아실 형성을 포함하는 일련의 보호기 조작, 메틸 케탈 형성, 디아조메탄을 이용한 메틸 에스테르화, 및 p-메톡시 벤질 아세탈로서 C,3 - C,5 디올 및 C,9 - C,11 디올들 모두의 선택적인 아세탈 형성에 의해 적합하게 보호된 중간체 (100)에 도달하였다. DMAP에 의해 촉매화되는

p-니트로 페닐 안하이드라이드에 의한 화합물 (100)의 아실화는 C-15 위치를 선택적으로 아실화시켰다. 이렇게 차등 보호된 사용가능한 알콜 (101)에 대하여, 일련의 남아 있는 알콜의 과실릴화에 이어, 탈아실화, 티오크보닐로서 현재 유리 C-15 알콜의 활성화, 및 트리부틸틴 하이드라이드 및 AIBN에 의해 촉진된 라디칼 탈산소화에 의해 중간체 (102)에 도달하였다. HF-피리딘에 의한 TES 기의 제거 이후, CSA 촉매화된 케탈 가수분해, 리튬 하이드록사이드에 의한 메틸 에스테르 사포닌화, 및 최종 효소적 탈아실화의 최종 탈보호 순서에 의해 C15deOAmB에 접근하였다.

[0272] 실시예 10. C3'-데아미노 AmB

[0273] 하이브리드 합성

[0274] 반응식 26, 도 37을 참조하라.

[0275] C3'deAAmB의 합성은 이전에 본 발명자들의 그룹에 의해 C2'데옥시AmB의 합성에 활용된 암포테르놀리드 (103)의 당화 전략에 기반하였다. 문헌[Wilcock, BC et al., *J Am Chem Soc* 135:8488 (2013)]. 본 발명자들은 C3'데아미노AmB의 완전한 탄소 프레임워크를 달성하기 위해 화합물 (103)을 데아미노 당 공여체 (104)로 당화시킬 것을 구상하였다. 후속하는 보호기 제거에 의해 이러한 유도체에 대한 효율적인 접근을 제공하였다.

[0276] 화합물 (104)의 합성은 반응식 8에 개요된 대로 2-푸릴 메틸 케톤으로부터 접근가능한 PMB 에테르 (105)에서 시작되었다. 에폭사이드 (105)를 하이드라이드로 개방시켜 선택적으로 C2' 알콜 (106)을 생성하였다. EDC 및 DMAP를 이용하여 ZDMB 유도기를 도입시킨 후, 남아 있는 알콜을 TBS 실릴화시켜 피란 (107)을 제공하였다. PMB 보호기를 DDQ 제거하고 트리클로로아세트이미데이트로 교환시켜 C3'데아미노 당 공여체 (104)를 생성하였다. 이용가능한 화합물 (104)에 대하여, 본 발명자들은 완충된 클로로-메틸 피리디늄 트리플레이트 조건하에 예외적인 베타 선택성을 지속하도록 당화를 구상하여 화합물 (109)을 제공하였다. 그 후 본 발명자들은 ZDMB 유도기가 Staudinger 조건하에 트리메틸포스핀에 의해 제거될 것을 기대하였다. 그 후 알콜 (110)의 산화, 환원 순서는 C2'에서의 입체화학을 반전시켜 알콜 (111)을 제공하였다. HF-피리딘에 의한 탈실릴화, Pd(PPh₃)₄, 및 티오살리실산에 의한 알릴 에스테르 제거, 및 물 및 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중 메틸 케탈 가수분해 CSA의 탈보호 순서에 의해 C3'deAAmB로의 접근을 제공하였다.

[0277] 실시예 11. C4'-데옥시 AmB

[0278] 하이브리드 합성

[0279] 반응식 27, 도 38을 참조하라.

[0280] C4'deOAmB의 합성은 이전에 본 발명자들의 그룹에 의해 C2'데옥시AmB의 합성에 활용된 암포테르놀리드 (103)의 당화 전략에 기반하였다. 문헌[Wilcock, BC et al., *J Am Chem Soc* 135:8488 (2013)]. 본 발명자들은 C4'데옥시AmB의 완전한 탄소 프레임워크를 달성하기 위해 화합물 (103)을 탈산소화된 당 공여체 (112)로 당화시킬 것을 구상하였다. 후속하는 보호기 제거에 의해 이러한 유도체에 대한 효율적인 접근을 제공하였다.

[0281] 화합물 (112)의 합성은 반응식 8에 개요된 대로 2-푸릴 메틸 케톤으로부터 접근가능한 PMB 에테르 (113)에서 시작되었다. 에폭사이드 (113)를 소듐 아지드로 효율적으로 개방시킨 후, EDC 및 DMAP를 이용하여 ZDMB 유도기를 도입시켜 TBS 에테르 (114)를 생성하였다. 그 후 본 발명자들은 HF로의 처리 후에 탈실릴화를 구상하여 C4'에 유리 알콜을 제공하였다. C4' 알콜은 이어서, 티오크보닐로의 활성화 이후 트리부틸틴 하이드라이드 및 AIBN에 의한 라디칼 탈산소화의 2단계 절차 후에 제거되어, 아지드 (115)를 제공할 수 있었다. 그 후 PMB 보호기를 DDQ 제거하고 트리클로로아세트이미데이트로 교환시켜 C4'데옥시 당 공여체 (112)를 생성하였다. 사용가능한 화합물 (112)에 대하여, 본 발명자들은 완충된 클로로-메틸 피리디늄 트리플레이트 조건하에 예외적인 베타 선택성을 지속하도록 당화를 구상하여 화합물 (117)을 제공하였다. 그 후 본 발명자들은 ZDMB 유도기가 C3' 아지드에서 아민으로의 동반 환원과 함께 Staudinger 조건하에 트리메틸포스핀에 의해 제거될 것을 기대하였다. Fmoc-석신이미드에 의해 재보호시켜 알콜 (118)을 제공하였다. 알콜 #의 산화, 계속된 환원은 C2'에서의 입체화학을 반전시켜 알콜 (119)을 제공하였다. HF-피리딘에 의한 탈실릴화, Pd(PPh₃)₄, 및 티오살리실산에 의한 알릴 에스테르 제거, 및 물 및 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중 메틸 케탈 가수분해 CSA의 탈보호 순서에 의해 C4'deAAmB로의 접근을 제공하였다.

[0282] 실시예 12. 생물학적 활성의 시험관내 평가

[0283] 본원에서 제안된 각각의 유도체를 효모 및 인간 세포 둘 모두에 대한 생물학적 활성에 대해 시험하여 이의 치료

지수를 결정하였다. 브로쓰 미량희석 실험은 *S. 세레비지에(S. cerevisiae)* 및 임상적으로 관련된 *C. 알비칸스(C. albicans)*에 대한 각각의 유도체의 MIC (최소 억제 농도)를 결정하여, 각 신규한 유도체의 항진균 활성을 확립하였다. 인간 세포에 대한 독성을 시험하기 위해, 각각의 화합물을 적혈구에 대한 용혈 검정에 노출시켜 인간 적혈구의 90% 용해를 야기하는데 필요한 농도 (EH₉₀)를 결정하였다. 추가로, 각각의 화합물을 인간 일차 신장 세관 세포에 노출시켜 신장 세포에 대한 각 화합물의 독성을 결정하였다. 이러한 검정은 동일한 세포주에 대한 AmB의 공지된 값과 비교시 각 화합물의 치료 지수에서의 개선을 결정한다.

[0284] 실시예 13. 생물학적 활성의 생체내 평가

[0285] AmBMU 및 AmBAU의 항진균 효능을 파종성 칸디다증의 마우스 모델에서 시험하였다. 이러한 실험에서 호중구감소성 마우스를 꼬리 정맥을 통해 *C. 알비칸스*로 감염시킨 다음, 감염 2시간 후에 마우스를 AmB, AmBMU, 또는 AmBAU의 단일 복강내 주사로 치료하였다. 그리고 나서, 감염 2, 6, 12, 및 24시간 후에 마우스를 희생시키고, 이들의 신장에 존재하는 진균 존재량(fungal burden)을 정량하였다. 결과를 도 39에 도시한다. AmBMU 및 AmBAU 둘 모두는 3개 모두의 시험된 용량 (즉, 1, 4, 및 16 mg/kg)에서 신장에 존재하는 진균 존재량을 감소시키는데 있어서 AmB보다 실질적으로 더 효과적이었다. 그 차이는 접종 24시간 후에 16 mg/kg 용량에서 가장 뚜렷하였다. AmB에 비해, AmBMU는 1.2 로그 단위 ($p \leq 0.001$) 만큼 진균 존재량을 감소시켰고, AmBAU는 거의 3 로그 단위 ($p \leq 0.0001$) 만큼 진균 존재량을 감소시켰다. 본 발명자들은, 어쩌면 크게 증가된 수용성으로 인한, 개선된 약리학적 프로파일이 신규한 화합물의 생체내 항진균 활성에서의 예상치 못한 극적인 개선의 원인일 수 있다고 추측한다.

[0286] 별도의 실험 세트에서, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 또는 64 mg/kg의 AmB 또는 이의 유도체를 건강한 마우스에 1회 정맥내 투여하고, 치사율을 모니터함에 의해 급성 독성을 평가하였다. 결과를 도 40에 도시한다. 4 mg/kg의 AmB 투여량 그룹에서 모든 마우스는 수 초 이내에 죽었다. AmBAU는 철저하게 덜 독성이었고 64 mg/kg 투여량 그룹까지 >50% 치사율에 도달하지 않았다. 두드러지게, 64 mg/kg AmBMU가 투여된 모든 마우스는 관찰될 수 있는 독성 없이 생존하였다.

[0287] 참고문헌

[1] a)D. Ellis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2002**, 49, 7; b)J. R. Rees, R. W. Pinner, R. A. Hajjeh, M. E. Brandt, A. L. Reingold, *Clinical Infectious Diseases* **1998**, 27, 1138; c)L. R. Asmundsdottir, H. Erlendsdottir, M. Gottfredsson, *Journal of Clinical Microbiology* **2002**, 40, 3489.

[0288]

- [2] a)P. Eggimann, J. Garbino, D. Pittet, *Lancet Infectious Diseases* **2003**, 3, 772; b)C. A. Martin, *Journal of Pharmacy Practice* **2005**, 18, 9; c)M. M. McNeil, S. L. Nash, R. A. Hajjeh, M. A. Phelan, L. A. Conn, B. D. Plikaytis, D. W. Warnock, *Clinical Infectious Diseases* **2001**, 33, 641; d)R. D. Cannon, E. Lamping, A. R. Holmes, K. Niimi, K. Tanabe, M. Niimi, B. C. Monk, *Microbiology-Sgm* **2007**, 153, 3211; e)S. J. Howard, I. Webster, C. B. Moore, R. E. Gardiner, S. Park, D. S. Perlin, D. W. Denning, *International Journal of Antimicrobial Agents* **2006**, 28, 450.
- [3] a)M. A. Pfaller, D. J. Diekema, A. L. Colombo, C. Kibbler, K. P. Ng, D. L. Gibbs, V. A. Newell, *Journal of Clinical Microbiology* **2006**, 44, 3578; b)M. Hakki, J. F. Staab, M. A. Marr, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2006**, 50, 2522; c)K. Barker, P. Rogers, *Current Infectious Disease Reports* **2006**, 8, 449.
- [4] G. Deray, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2002**, 49, 37.
- [5] J. Mora-Duarte, R. Betts, C. Rotstein, A. L. Colombo, L. Thompson-Moya, J. Smietana, R. Lupinacci, C. Sable, N. Kartsonis, J. Perfect, C. I. C. S., *New England Journal of Medicine* **2002**, 347, 2020.
- [6] T. J. Walsh, R. W. Finberg, C. Arndt, J. Hiemenz, C. Schwartz, D. Bodensteiner, P. Pappas, N. Seibel, R. N. Greenberg, S. Dummer, M. Schuster, J. S. Holcenberg, N. I. A. I. D. M. S. Grp, *New England Journal of Medicine* **1999**, 340, 764.
- [7] a)P. J. Cagnoni, T. J. Walsh, M. M. Prendergast, D. Bodensteiner, S. Hiemenz, R. N. Greenberg, C. A. S. Arndt, M. Schuster, N. Seibel, V. Yeldandi, K. B. Tong, *Journal of Clinical Oncology* **2000**, 18, 2476; b)H. W. Murray, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **2004**, 71, 787.
- [8] A. Wong-Beringer, R. A. Jacobs, B. J. Guglielmo, *Clinical Infectious Diseases* **1998**, 27, 603.
- [9] a)B. C. Monk, A. Goffeau, *Science* **2008**, 321, 367; b)J. Bolard, *Biochimica Et Biophysica Acta* **1986**, 864, 257.
- [10] a)G. R. Keim, P. L. Sibley, Y. H. Yoon, J. S. Kulesza, I. H. Zaidi, M. M. Miller, J. W. Poutsiaika, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1976**, 10, 687; b)W. G. Ellis, R. A. Sobel, S. L. Nielsen, *The Journal of Infectious Diseases* **1982**, 146, 125; c)M. Cheron, B. Cybulska, J. Mazerski, J. Grzybowska, A. Czerwinski, E. Borowski, *Biochemical Pharmacology* **1988**, 37, 827; d)M. J. Driver, A. R. Greenlees, D. T. MacPherson, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1992**, 3155; e)M. Slisz, B. Cybulska, J. Mazerski, J. Grzybowska, E. Borowski,

- The Journal of Antibiotics* **2004**, *57*, 669; f)A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, J. M. Manthorpe, N. R. Wurtz, E. M. Carreira, *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 7117; g)A. Finkelstein, R. Holz, *Aqueous pores created in thin lipid membranes by the polyene antibiotics nystatin and AmB membranes. Lipid Bilayers and Antibiotics*, Dekker, New York, **1973**; h)T. E. Andreoli, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1974**, *235*, 448; i)B. De Kruijff, W. J. Gerritsen, A. Oerlemans, R. A. Demel, L. L. M. van Deenen, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1974**, *339*, 30; j)M. Baginski, H. Resat, E. Borowski, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2002**, *1567*, 63; k)D. M. Cereghetti, E. M. Carreira, *Synthesis* **2006**, *6*, 914; l)R. Zietse, R. Zoutendijk, E. J. Hoorn, *Nat Rev Nephrol* **2009**, *5*, 193.
- [11] K. C. Gray, D. S. Palacios, I. Dailey, M. M. Endo, B. E. Uno, B. C. Wilcock, M. D. Burke, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2012**, *109*, 2234.
- [13] a)K. C. Duggan, D. J. Hermanson, J. Musec, J. J. Prusakiewicz, J. L. Scheib, B. D. Carter, S. Banerjee, J. A. Oates, L. J. Marnett, *Nature Chemical Biology* **2011**, *7*, 803; b)I. J. Letourneau, A. J. Slot, R. G. Deeley, S. P. C. Cole, *Drug Metabolism and Disposition* **2007**, *35*, 1372; c)K. Koike, C. J. Oleschuk, A. Haimeur, S. L. Olsen, R. G. Deeley, S. P. C. Cole, *Journal of Biological Chemistry* **2002**, *277*, 49495; d)B. S. Hendriks, K. M. Seidl, J. R. Chabot, *Bmc Systems Biology* **2010**, *4*; e)Z. A. Knight, K. M. Shokat, *Chemistry & Biology* **2005**, *12*, 621; f)W. Davidson, L. Frego, G. W. Peet, R. R. Kroe, M. E. Labadia, S. M. Lukas, R. J. Snow, S. Jakes, C. A. Grygon, C. Pargellis, B. G. Werneburg, *Biochemistry* **2004**, *43*, 11658; g)M. Neant-Fery, R. D. Garcia-Ordenez, T. P. Logan, D. J. Selkoe, L. Li, L. Reinstatler, M. A. Leissring, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2008**, *105*, 9582.
- [14] a)P. Ganis, Avitabil.G, Mechlins.W, Schaffne.Cp, *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93*, 4560; b)K. N. Jarzemska, D. Kaminski, A. A. Hoser, M. Malinska, B. Senczyna, K. Wozniak, M. Gagos, *Crystal Growth & Design* **2012**, *12*, 2336.
- [15] a)W. Mechliniski, C. Schaffner, P., *The Journal of Antibiotics* **1972**, *25*, 256; b)L. Falkowski, A. Jarzebski, B. Stefanka, E. Bylec, E. Borowski, *The Journal of Antibiotics* **1980**, *33*, 103; c)D. T. MacPherson, D. F. Corbett, B. C. Costello, M. J.

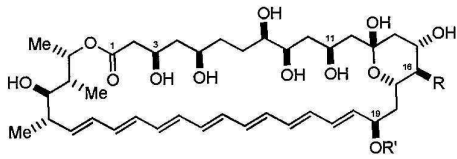
[0290]

- Driver, A. R. Greenlees, W. S. Maclachlan, C. T. Shanks, A. W. Taylor, *Recent advances in the chemistry of anti-infective agents*, Royal Society of Chemistry, **1993**; d)D. Corbett, F., D. K. Dean, A. R. Greenlees, D. T. MacPherson, *The Journal of Antibiotics* **1995**, *48*, 509; e)D. S. Palacios, T. M. Anderson, M. D. Burke, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 13804; f)D. S. Palacios, I. Dailey, D. M. Siebert, B. C. Wilcock, M. D. Burke, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**, *108*, 6733.
- [16] H. Maeda, M. Suzuki, H. Sugano, K. Matsumoto, *Synthesis* **1988**, *5*, 401.
- [17] Y. Ichikawa, Y. Matsukawa, M. Isobe, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 3934.
- [18] D. S. Palacios, University of Illinois at Urbana-Champaign (Urbana, IL), **2011**.
- [19] a)V. Paquet, E. M. Carreira, *Organic Letters* **2006**, *8*, 1807; b)V. Paquet, A. A. Volmer, E. M. Carreira, *Chemistry-a European Journal* **2008**, *14*, 2465.
- [20] a)K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 4696; b)K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 4685; c)K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 4672.
- [21] a)E. P. Gillis, M. D. Burke, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 6716; b)K. C. G. Suk Joong Lee, James S. Paek, and Martin D. Burke, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 466; c)E. M. Woerly, A. H. Cherney, E. K. Davis, M. D. Burke, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 6941; d)S. Fujii, S. Y. Chang, M. D. Burke, *Angewandte Chemie-International Edition* **2011**, *50*, 7862; e)E. P. Gillis, M. D. Burke, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 17.
- [22] Y. Gu, B. B. Snider, *Organic Letters* **2003**, *5*, 4385.
- [23] A. Soriente, M. De Rosa, M. Stanzione, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 959.
- [24] E. P. Gillis, M. D. Burke, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 14084.

[0291]

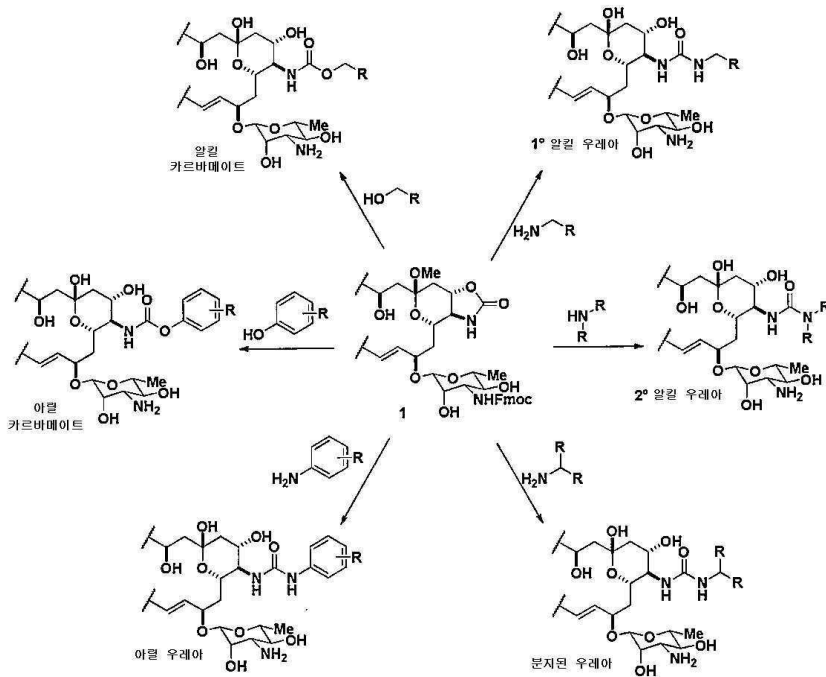
도면

도면1

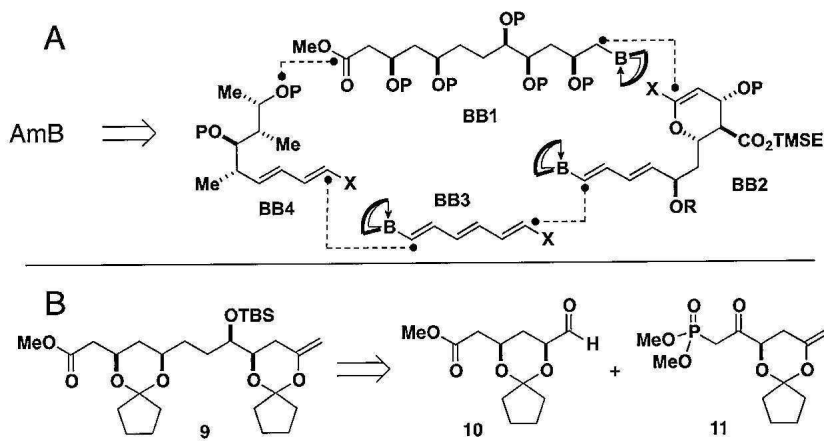


화합물	R	R'
암포테리신 B (AmB)	COOH	
암포테리신 B 메틸 에스테르 (AmBME)	COOMe	
암포테르놀리드 (AmdeB)	COOH	H
C2' 데옥시 암포테리신 (C2'deOAmB)	COOH	

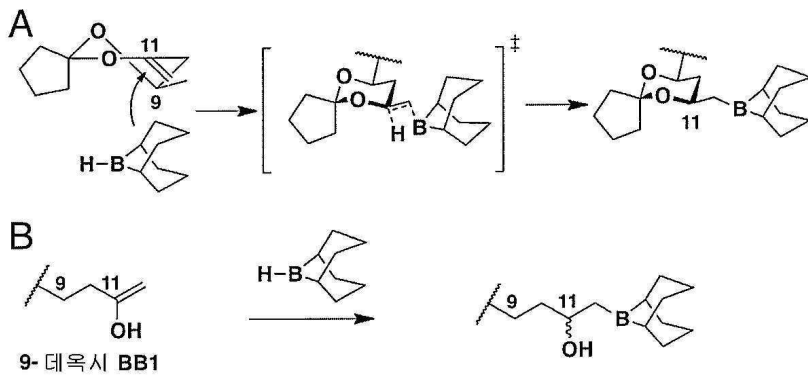
도면2



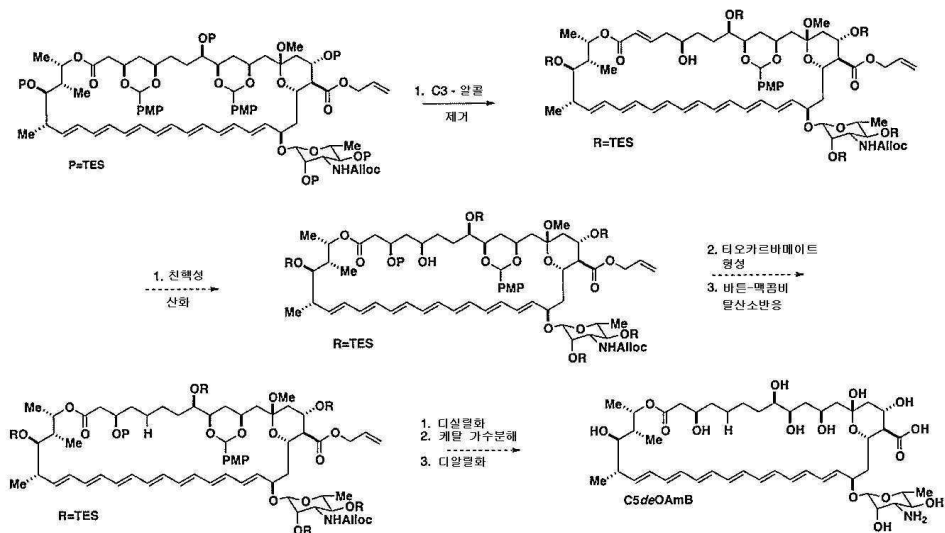
도면3



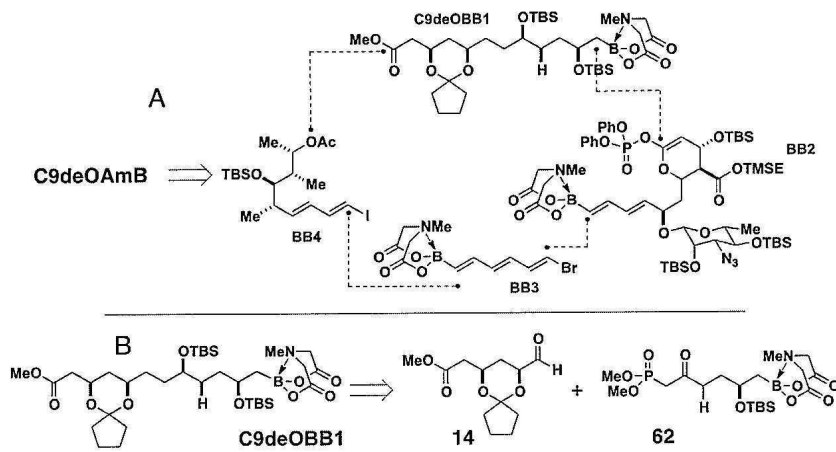
도면4



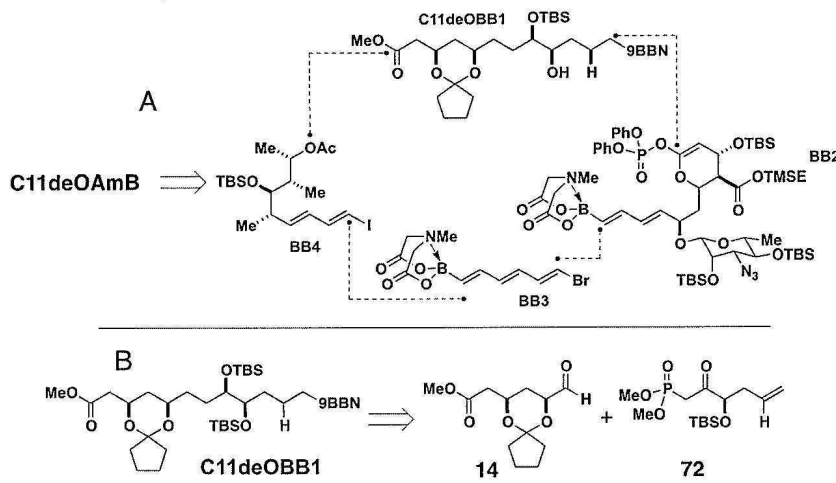
도면5



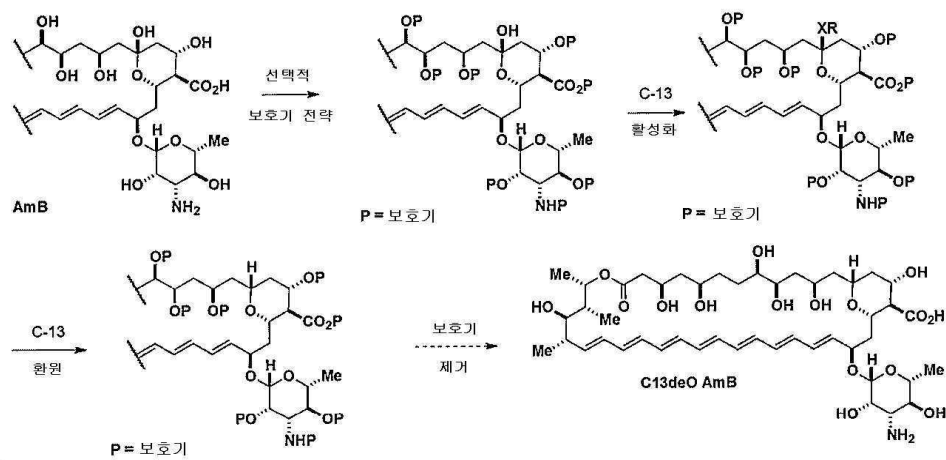
도면9



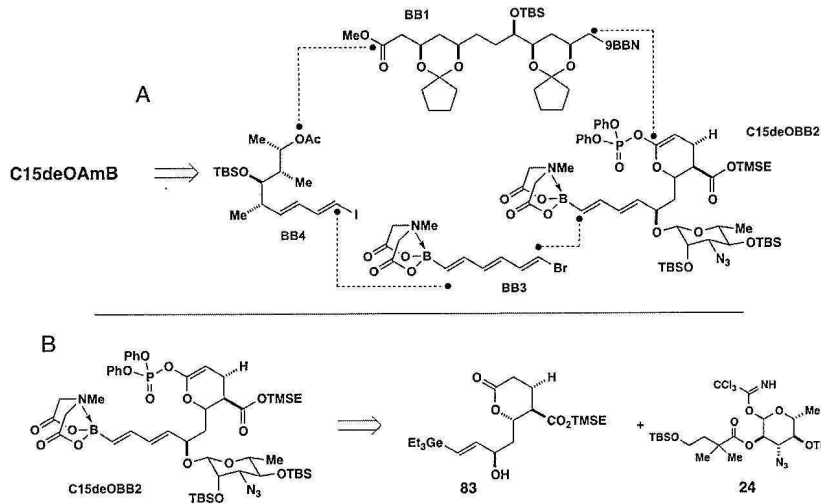
도면10



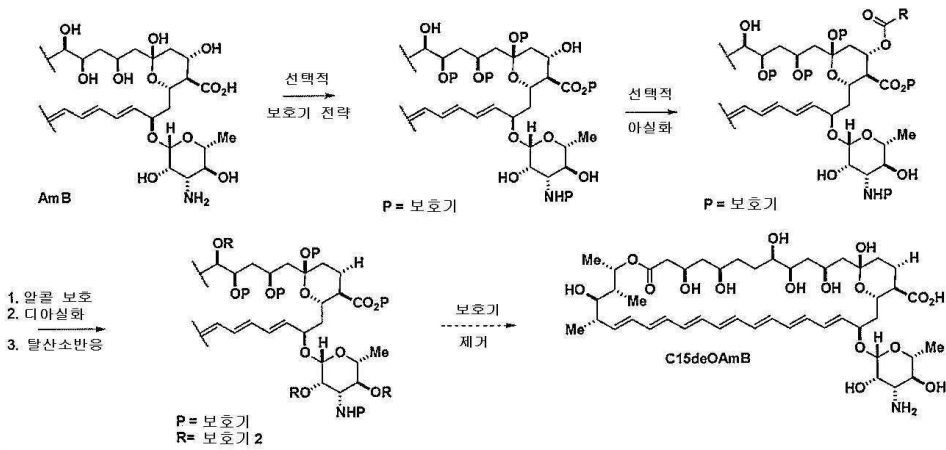
도면11



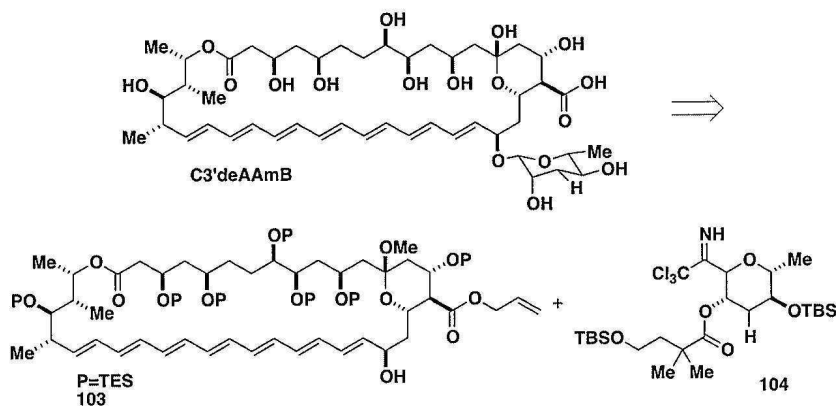
도면12



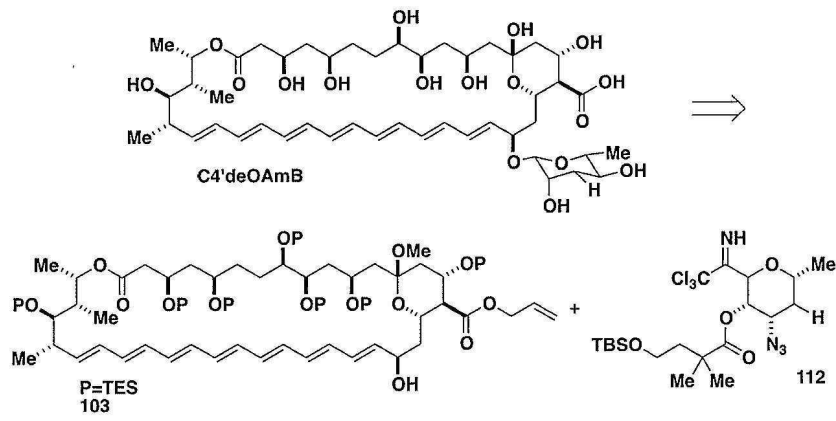
도면13



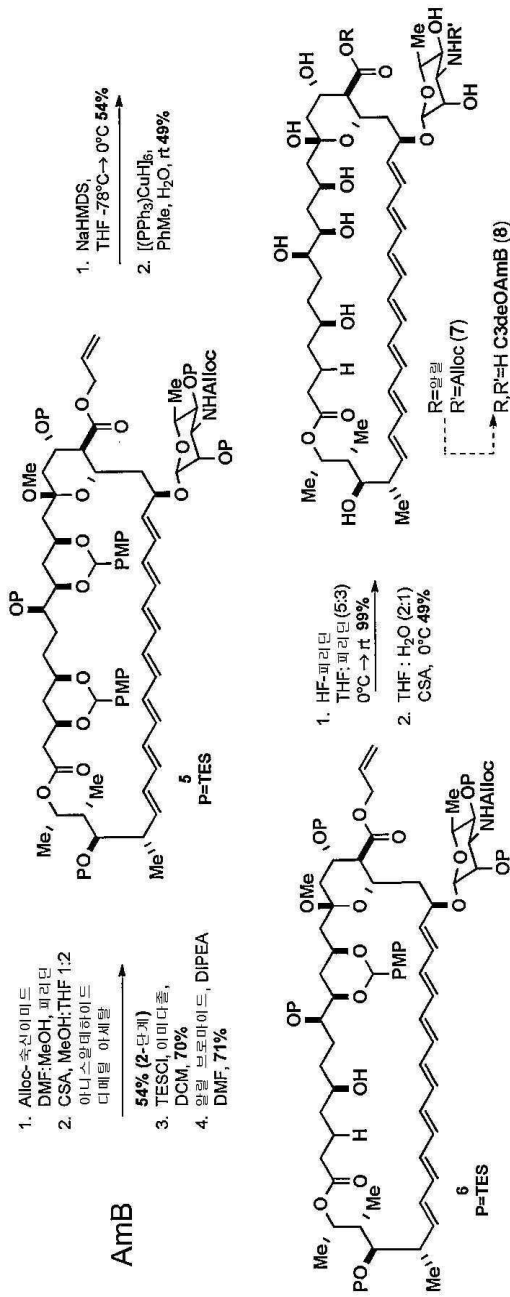
도면14



도면15

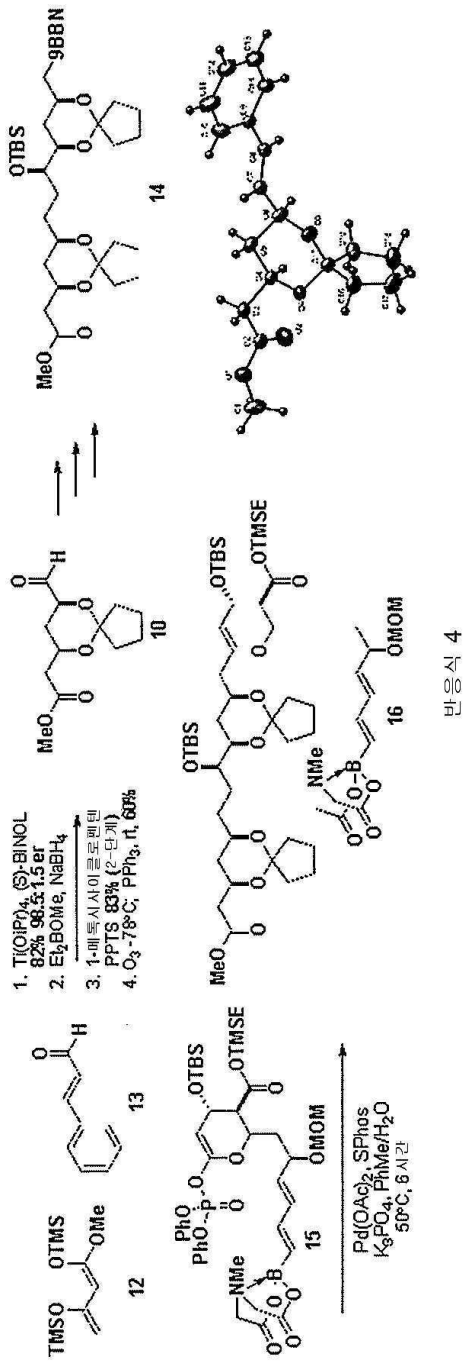


도면16



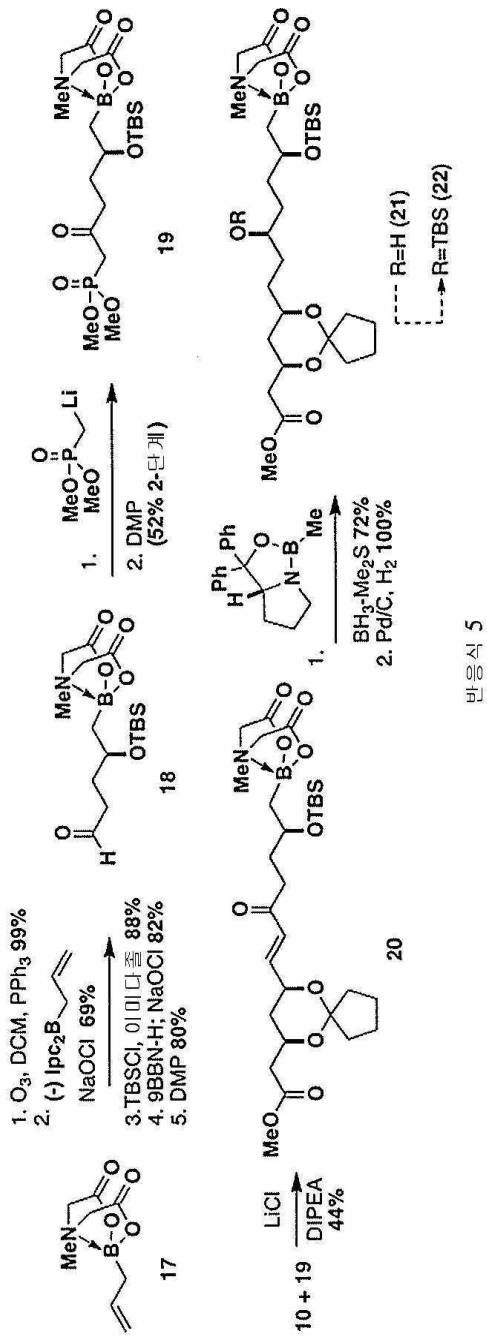
반응식 3

도면17

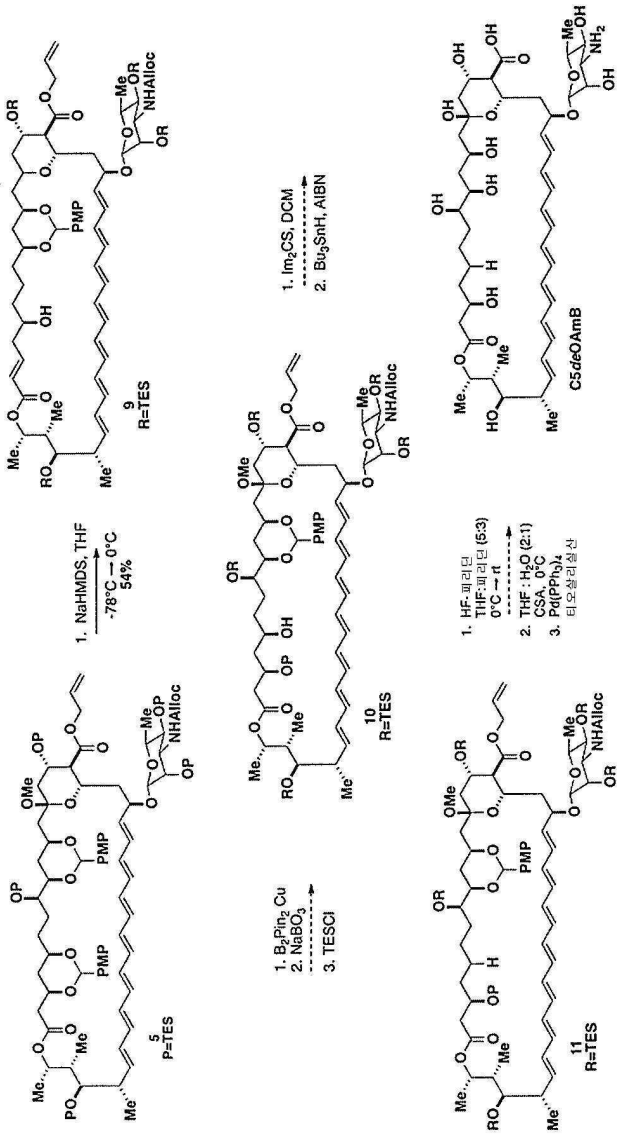


반응식 4

도면18

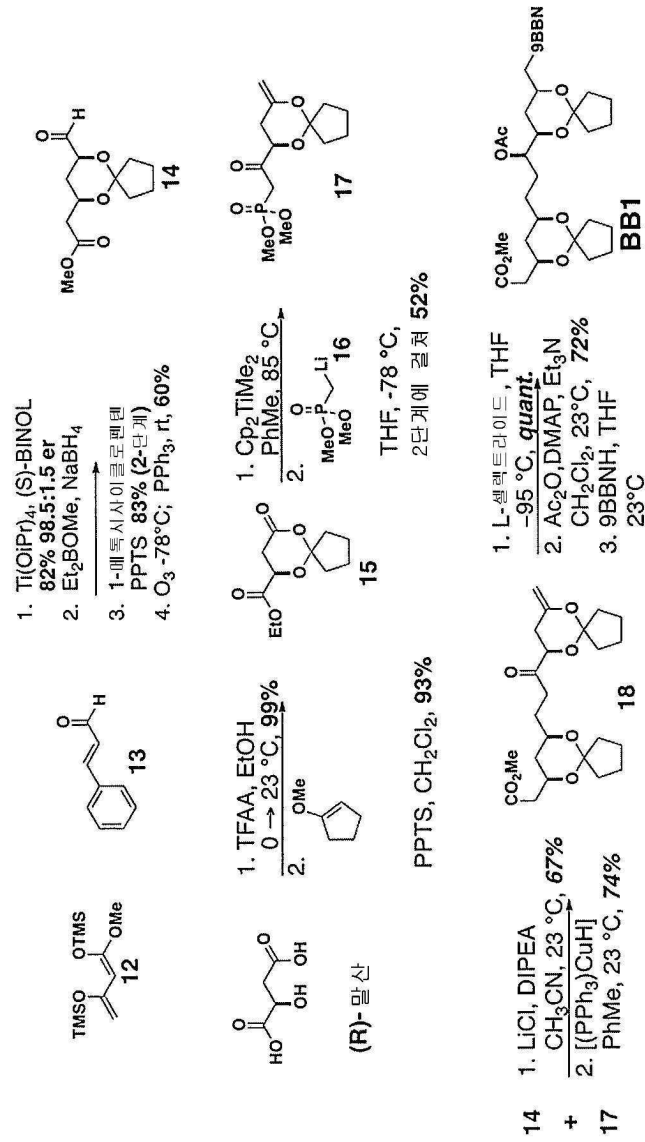


도면19



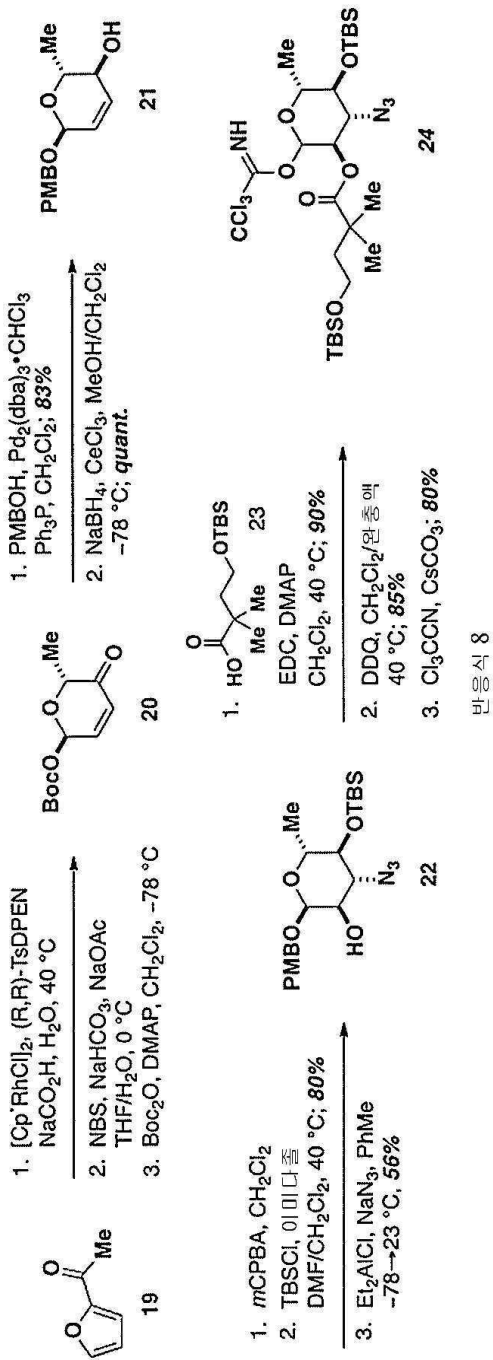
반응식 6

도면20

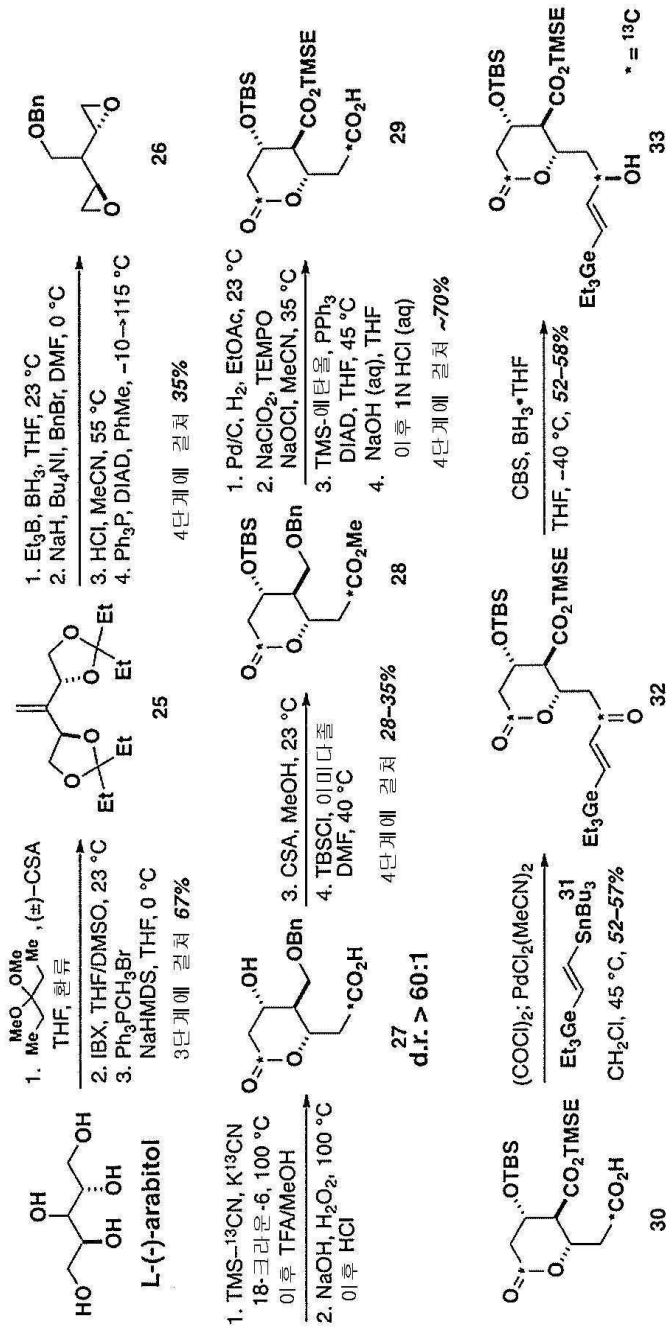


반응식 7

도면21

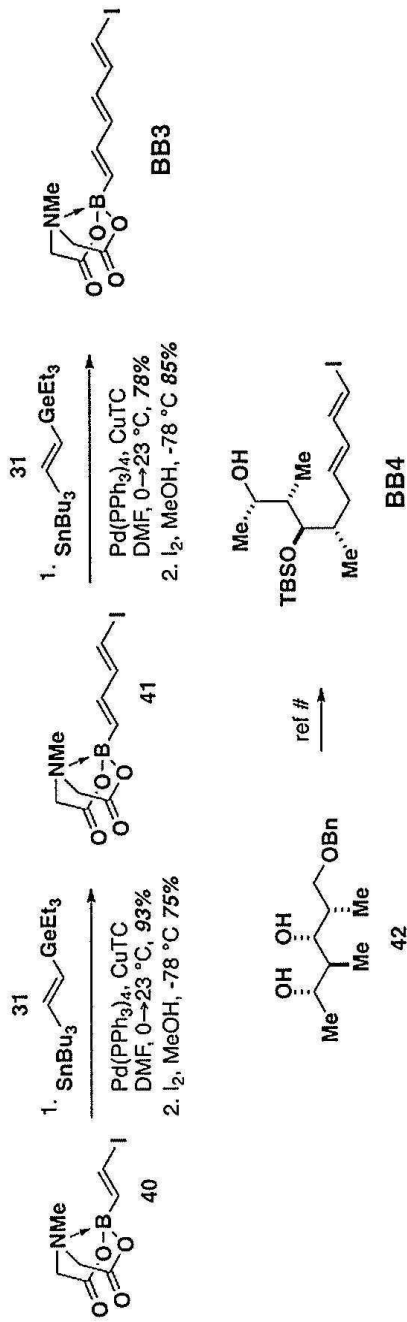


도면22



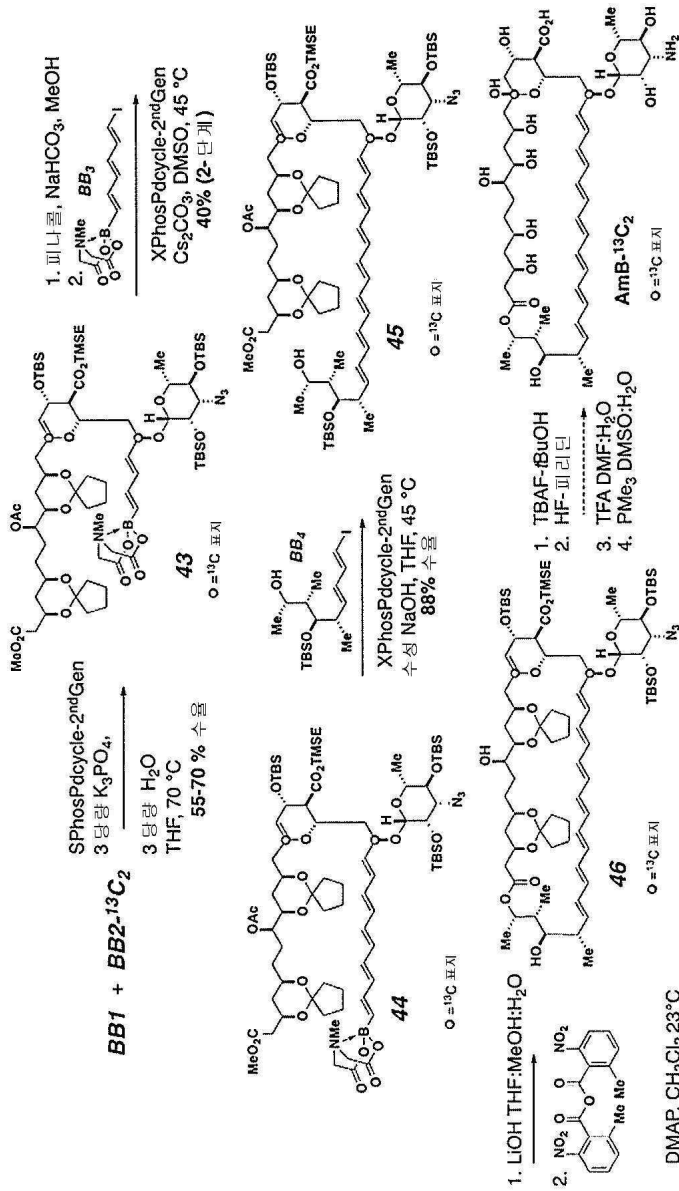
반응식 9

도면24



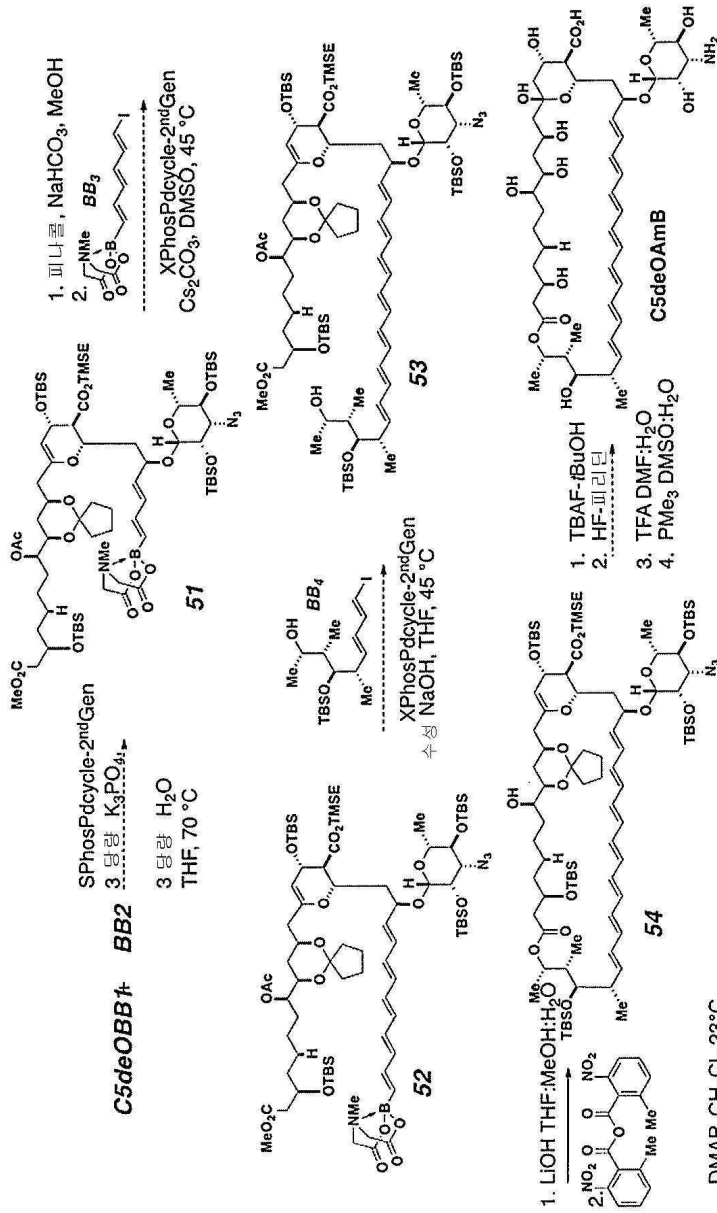
반응식 11

도면25



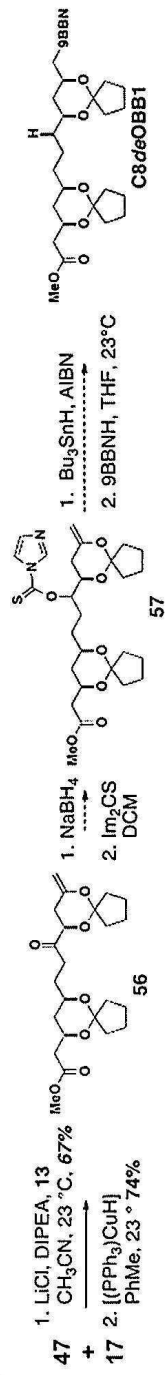
반응식 12

도면26



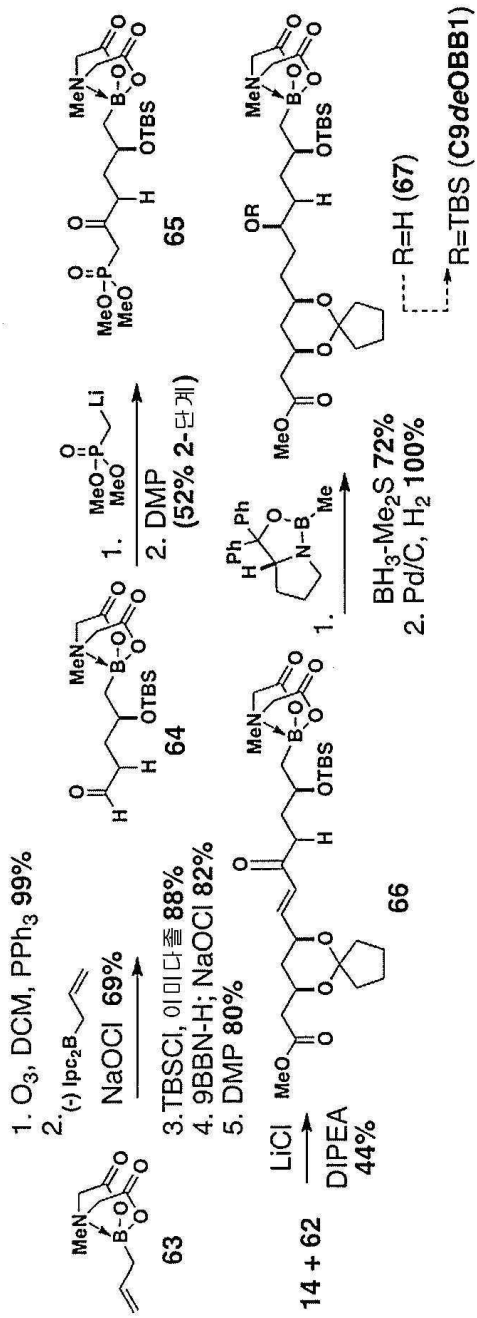
반응식 14

도면27



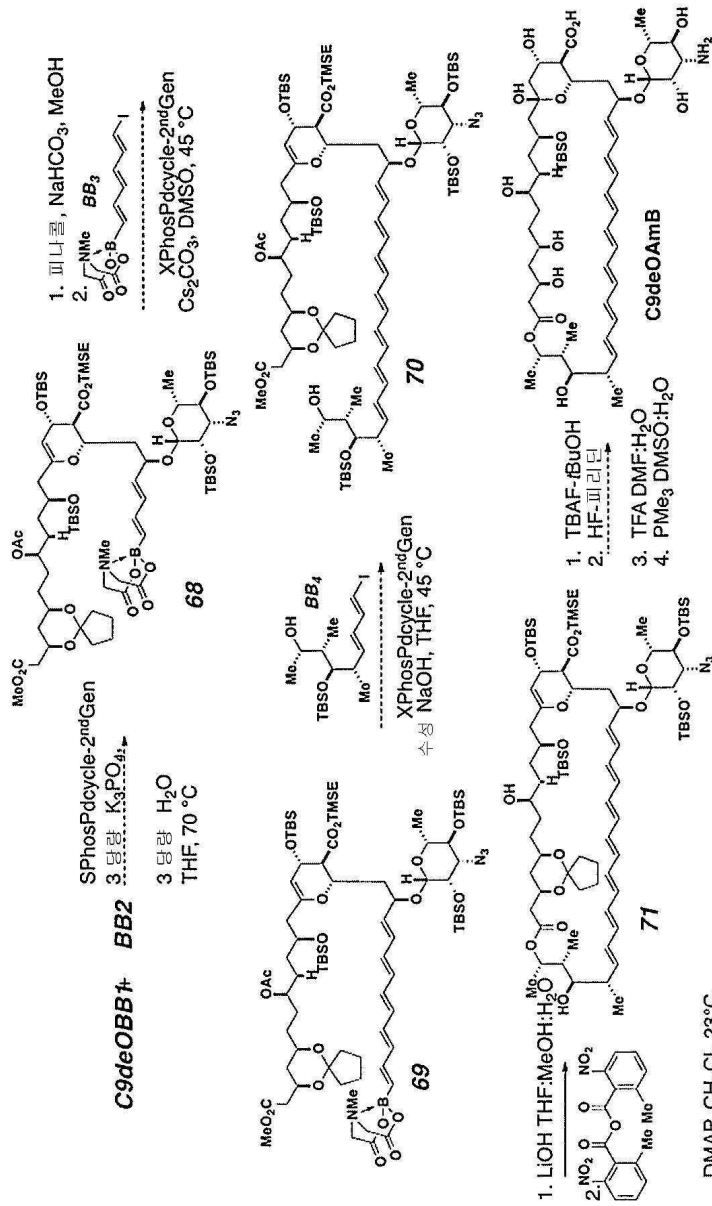
반응식 15

도면29



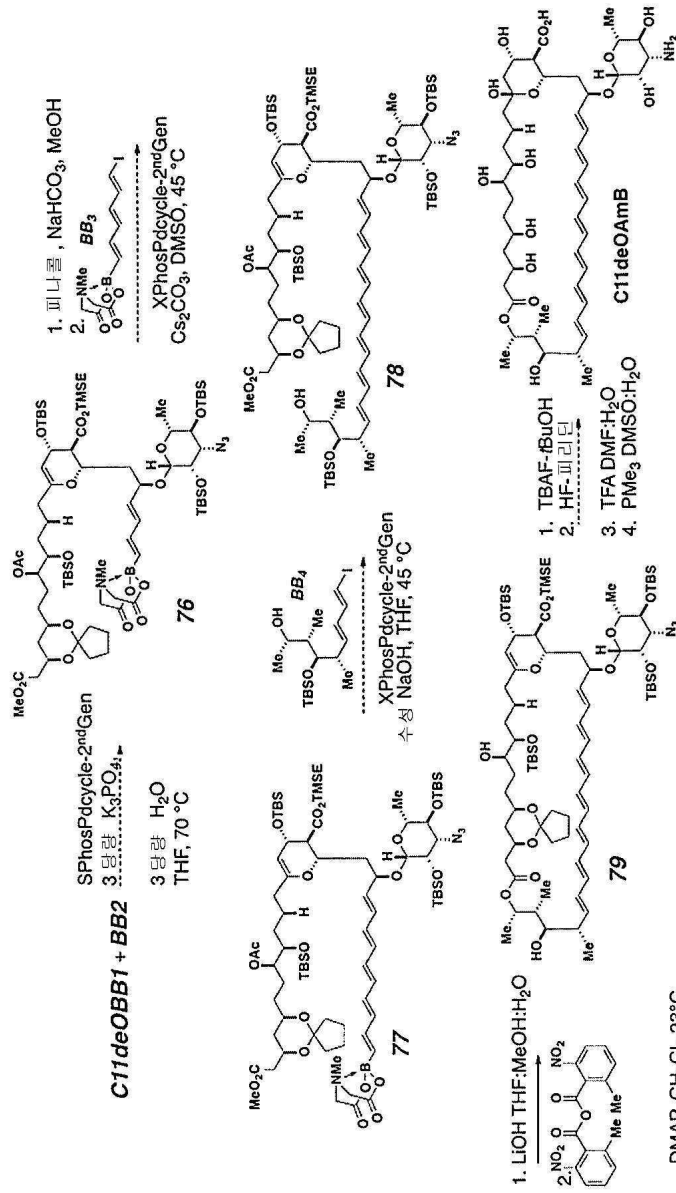
반응식 17

도면30



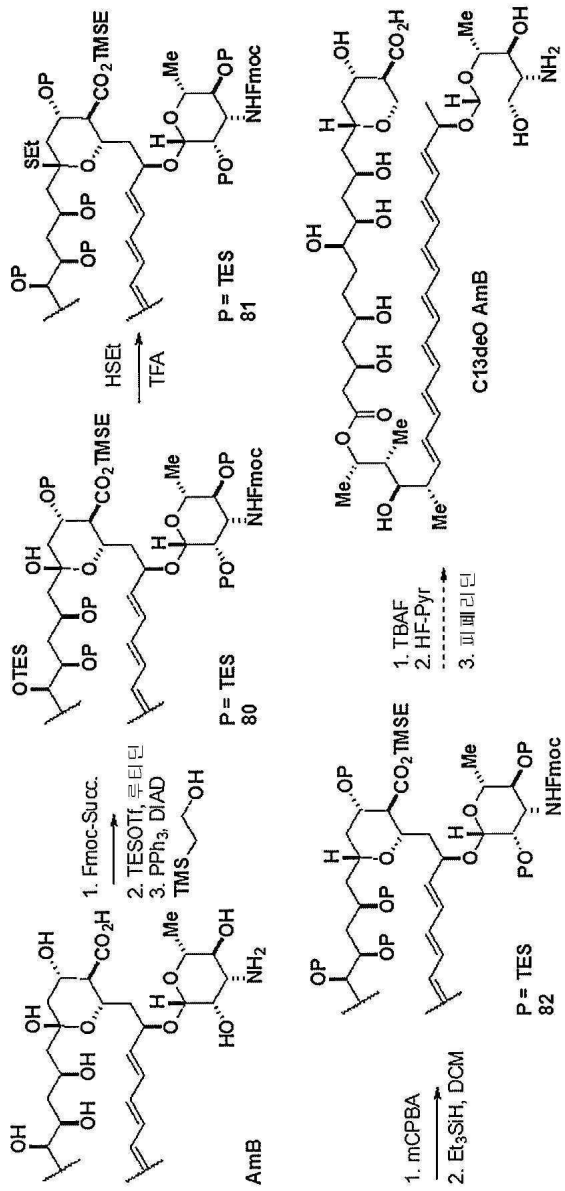
반응식 18

도면31



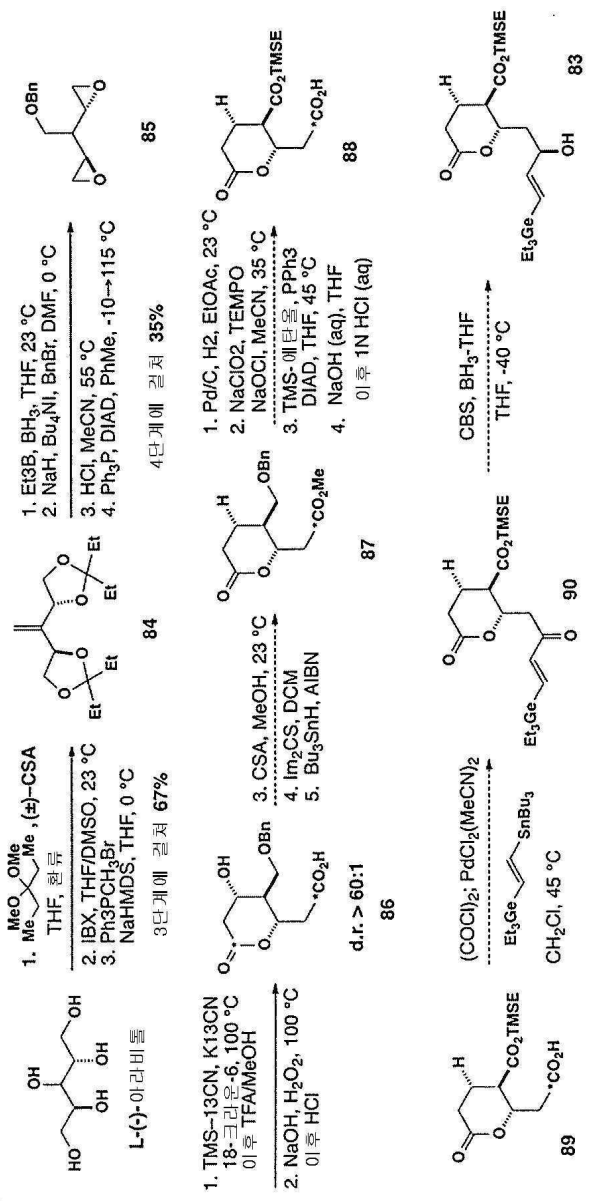
반응식 20

도면32



반응식 21

도면33



3단계에 걸쳐 67%

84

4단계에 걸쳐 35%

L-(+)-아라비톨

85

86

87

88

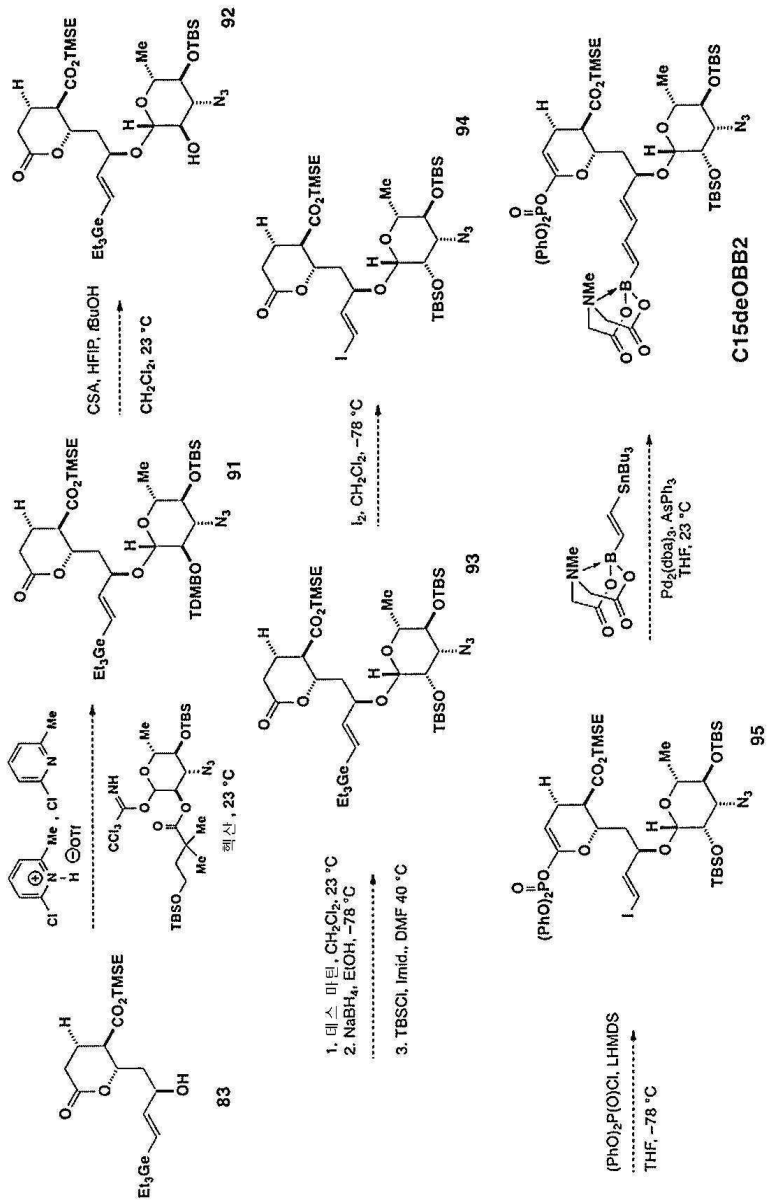
89

90

83

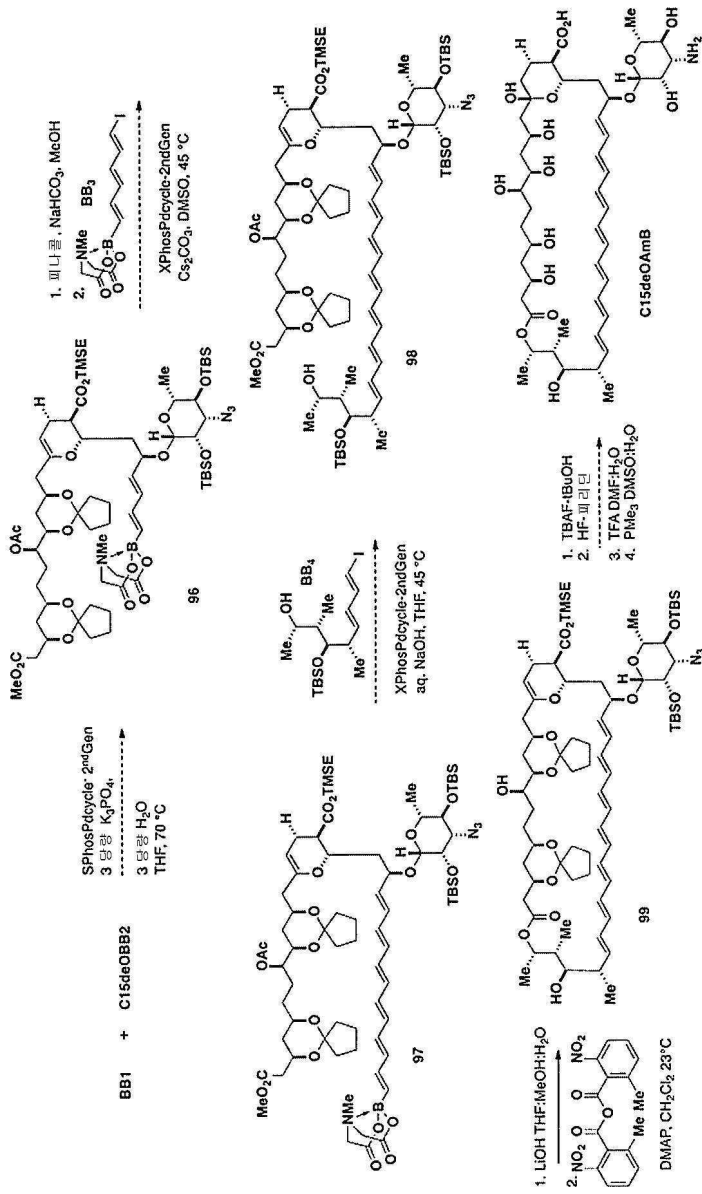
반응식 22

도면34



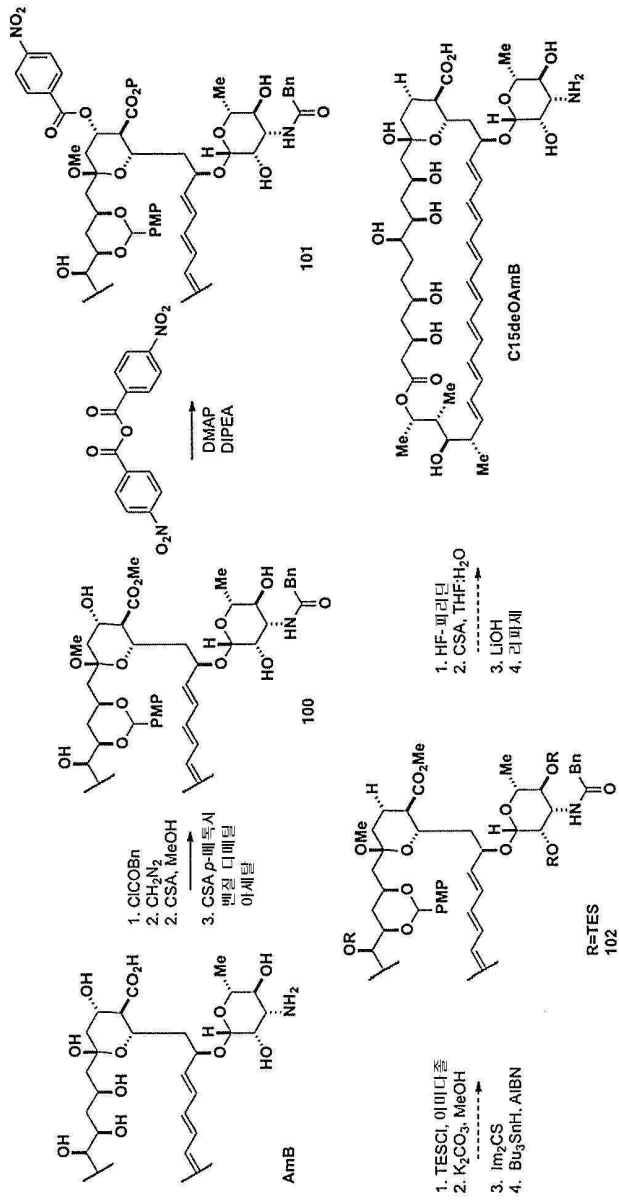
반응식 23

도면35



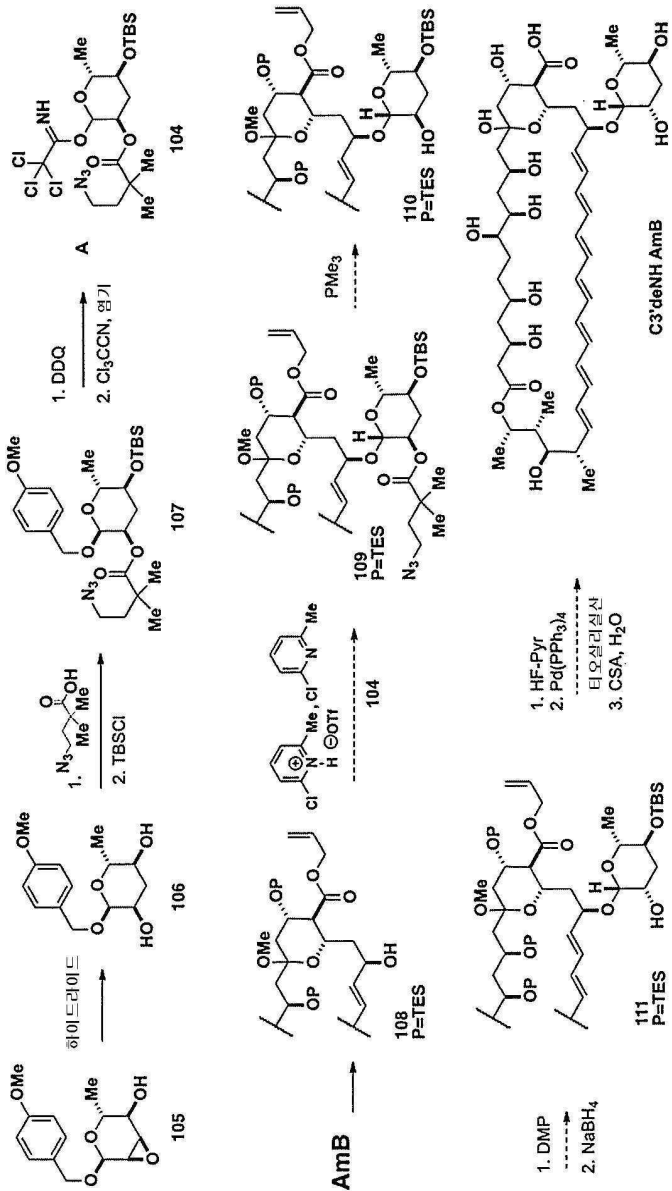
반응식 24

도면36



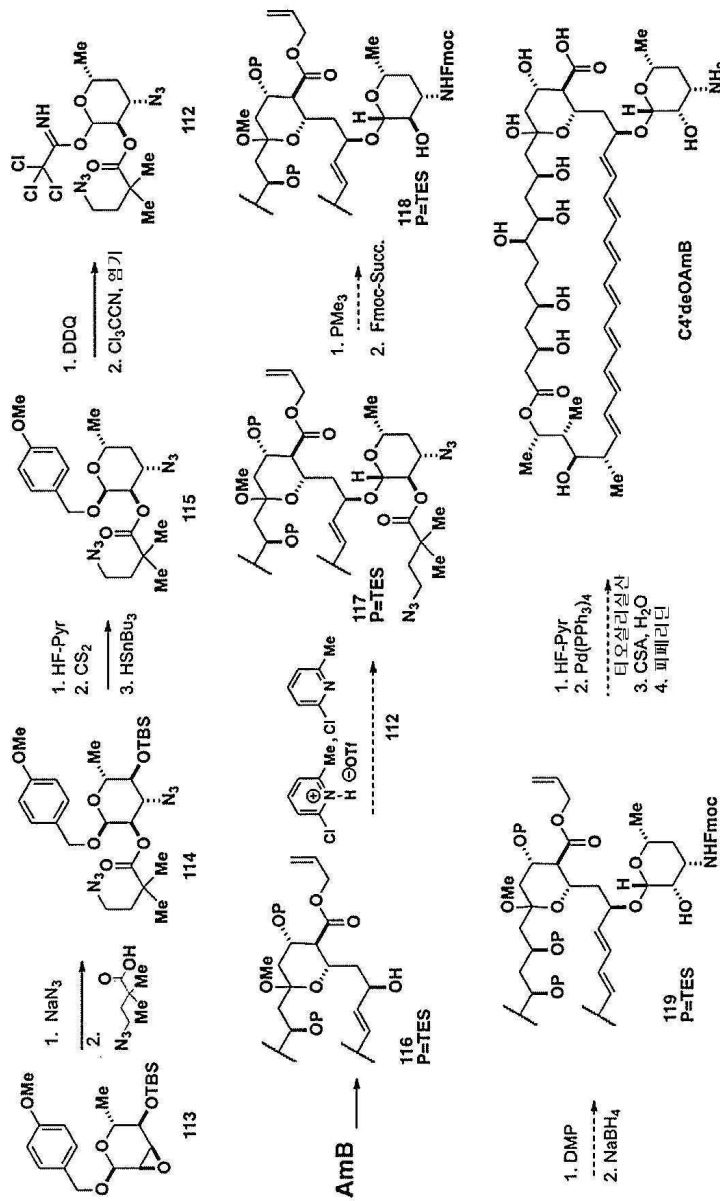
반응식 25

도면37



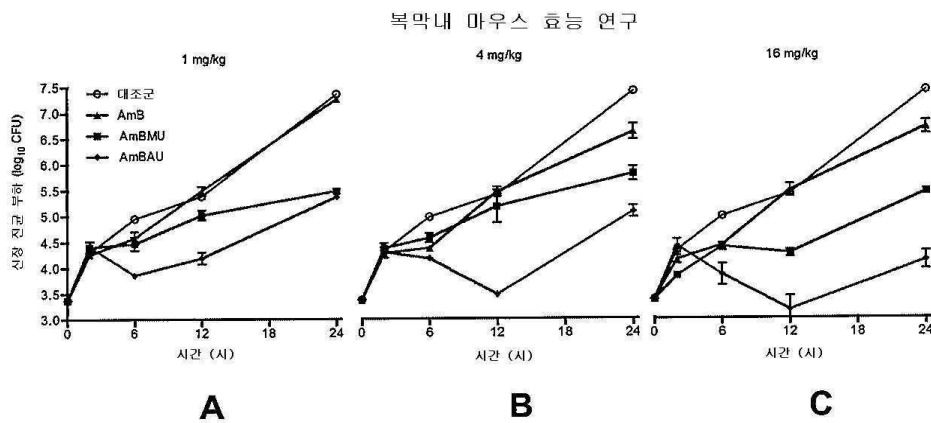
반응식 26

도면38



반응식 27

도면39



도면40

용량에 의한 단일 주사 정맥내 약물 치사율

