(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07K 7/00

(11) 공개번호 특2002-0063227
(43) 공개일자 2002년08월01일

(21) 출원번호 10-2002-7007665
(22) 출원일자 2002년06월14일
번역문 제출일자 2002년06월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/34118
(86) 국제출원출원일자 2000년12월15일
(87) 국제공개번호 WO 2001/44272
(87) 국제공개일자 2001년06월21일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/170,943 1999년12월15일 미국(US)

(71) 출원인 큐비스트 파마슈티컬즈 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02421 렉싱톤 헤이든 애비뉴 65

(72) 발명자 힐제이슨
미국매사츄세츠주02466오번데일우드바인테러스41
파이언
미국매사츄세츠주02155메드포드오크로드29
모릿코마이클
미국매사츄세츠주01701프래밍엄#2510워세스터로드1296
시들렉키짐
미국매사츄세츠주01803벌링턴윈스트리트99
유시앙양
미국매사츄세츠주01821빌레리카하쟌로드47
실버만재러드
미국매사츄세츠주02146브룩클린비컨스트리트1496아파트먼트1
키이쓰데니스
미국매사츄세츠주02474알링턴레이크스트리트64
핀존
미국매사츄세츠주01775스토우리티지레인16
크리스튼슨데일
미국노쓰캐롤라이나주27502에이펙스민트힐드라이브226
라자로바츠베텔리나
미국매사츄세츠주02146브룩클린파크웨이로드32
왓슨앨런디.
미국매사츄세츠주02420렉싱턴밸러드테러스15
장얀
미국매사츄세츠주02167샤론무스힐361

(74) 대리인 김성기

심사청구 : 없음

---

(54) 항균제로서 신규한 리포펩티드

요약

본 발명은 신규한 리포펩티드 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이들 화합물의 약학 조성물 및 이들 화합물을 항균성 화합물로 사용하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 신규 리포펩티드 화합물 및 이들 화합물을 생산하는데 사용되는 중간체의 생산 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 리포펩티드 화합물들에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 화합물의 약학 조성물 및 이들 화합물을 항균 화합물로 사용하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 신규 리포펩티드 화합물 및 이들 화합물을 생산하는데 사용되는 중간체의 생산 방법에 관한 것이다.

배경기술

그람-양성 감염 발생(내성 박테리아에 의해 야기되는 것 포함)의 급속한 증가는 새로운 부류의 항생제 개발에 재개된 관심을 불러 일으켰다. 유용한 항생제로 가능성을 보이는 부류의 화합물은 예를들면 미국 특허 RE 32,333; RE 32,455; RE 32,311; RE 32,310; 4,482,487; 4,537,717; 및 5,912,226에 기재된 A-21978C 리포펩티드를 포함한다. 이 부류의 일원인 댑토마이신은 심각하고 생명을 위협하는 질환을 야기하는 임상 관련 그람-양성 박테리아에 대해 강력한 시험관내 및 생체내 항균 활성을 갖는다. 이들 박테리아는 반코마이신-내성 엔터로코시(VRE), 메티실린-내성 스타필로코커스 아우레우스(MRSA), 글리코펩티드 중간체에 민감한 스타필로코커스 아우레우스(GISA), 혈장응고효소-음성 스타필로코시(CNS) 및 페니실린-내성 스트렙토코커스 프네우모니아이(PRSP)와 같은 내성 병원체를 포함하며, 이들에 대한 치료 대안책은 거의 없다. 예를 들면, 문헌[Tally et al., 1999, Exp. Opin Invest. Drugs 8:1223-1238]을 참조하라.

댑토마이신과 같은 항균제가 제공하는 보장에도 불구하고 신규 항생제에 대한 요구가 계속되고 있다. 다수 병원체는 반복적으로 통상 사용되는 항생제에 노출되어 왔다. 이러한 노출은 광범위한 항생제에 내성이 있는 변이체 항균 균주의 선택을 유도하여 왔다. 내성 메카니즘에 의해 야기되는 항생제의 효력 및 효과의 상실로 인해 항생제는 무력하게 되고, 결과적으로 거의 치유불가능한 생명-위협 감염을 유도할 수 있다. 신규 항생제가 시장에 출시될 때 병원체는 이들 신규 약물에 대한 내성을 발달시키거나 조정할 수 있기 때문에, 사실상 이들 신생 균주와 싸울 신규 항균제 경향에 대한 요구를 형성한다. 게다가, 살균 활성을 나타내는 화합물은 현존하는 정균 화합물보다 우월성을 제공할 것이다. 따라서, 신규 합성 항균제는 " 천연" 병원체를 치료하는 것 뿐만 아니라 약물 내성을 조정하는데에 유용하다고 예상되며, 이는 병원체가 신규 항균제에 노출되지 않았기 때문이다. 부가적으로, 신규 항균제는 상이한 유형의 병원체에 대해 상이한 효과를 나타낼 수 있다.

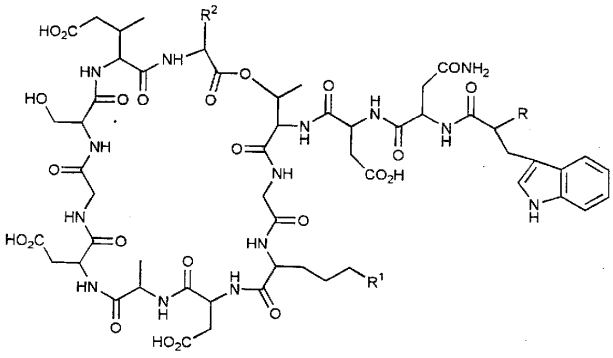
발명의 상세한 설명

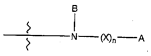
발명의 개요발명의 개요

본 발명은 약물-내성 박테리아를 포함한 광범위한 박테리아에 대한 항균 활성을 갖는 신규 리포펩티드 화합물을 제공함으로써 상기 문제에 접근한다. 게다가, 본 발명의 화합물은 살균 활성을 나타낸다.

일면에서 본 발명은 하기 화학식 I의 항균성 화합물 및 이의 염을 포함한다.

화학식 I



상기 식에서, R은  이고;

여기서, X 및 X" 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=NR^X, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

R^X는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

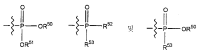
B는 X" R^Y, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^Y는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택된다.

제1의 구체예에서, A는 H, NH_2, NHR^A, NR^AR^B, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고,

R^A 및 R^B는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

n이 0인 경우

A는 추가로  에서 선택되고,

여기서, 이때 R^{50} - R^{53} 각각은 독립적으로 C_1 - C_{15} 알킬에서 선택되고;

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, A는 하기 (a) 또는 (b) 이외의 것이 되며,

(a) 단일의 NHC(O)R^D 치환체로 치환된 피리디닐환 또는

(b) 단일의 NHC(O)R^D 치환체로 치환된 C_5 - C_6 포화 시클로알킬환 (여기서, R^D는 C_1 - C_{17} 비치환 알킬 또는 C_2 - C_{17} 비치환 알케닐임);

B가 H이고, n이 0인 경우, A는 H가 아니다.

제2의 구체예에서, A는 아릴이고,

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, A는 하기 (a) 또는 (b)로 치환된 페닐환 이외의 것이다.

(a) -O-((C_8 - C_{15}) 비치환 알킬 (여기서, 페닐환은 할로, 니트로, C_1 - C_3 알킬, 히드록실, C_1 - C_3 알콕시 또는 C_1 - C_3 알킬티오로부터 선택된 1 개의 치환체로 임의로 더 치환될 수 있음) 또는

(b) -NHC(O)R^D (여기서, 페닐환은 아미노, 니트로, C_1 - C_3 알킬, 히드록실, C_1 - C_3 알콕시, 할로, 머캅토, C_1 - C_3 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1 - C_3 알킬카르바밀로부터 독립적으로 선택된 1 2 개의 치환체로 임의로 더 치환될 수 있고, R^D는 전술한 바와 같음).

본 발명의 제3의 구체예에서, A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 아릴옥시이나;

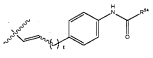
단, B가 H이고 X가 C=O인 경우, A는

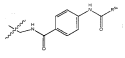
(a) -(C_1 - C_{16} 비치환 알킬)-NH_2;

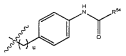
(b) -(C_1-C_{10} 비치환 알킬)-NHC(O)R^D (여기서, R^D는 상기 정의한 바와 같음);

(c) 임의로 최대 1개의 히드록실, 카르복실 또는 C_1-C_3 알콕시로 치환되거나 또는 1 3개의 할로 치환체로 치환된 -C_1-C_{18} 알킬;

(d) -C_4-C_{18} 비치환 알케닐;

(e)  ;

(f)  ;

(g)  ; 또는

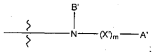
(h)  이외의 것이고,

여기서, R^{54}는 C_1-C_{17} - 비치환 알킬 또는 C_2-C_{17} -비치환 알케닐에서 선택되고; R^{55}는 할로, 니트로, C_1-C_3 -비치환 알킬, 히드록시, C_1-C_3 -비치환 알콕시, C_1-C_3 -비치환 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 비치환 알킬카르바밀에서 선택된 기로 임의로 치환된 페닐, 3-인돌메틸, 2-티에닐, 메틸티오에틸, 머캅토에틸, 머캅토메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸; 또는 임의로 할로, 니트로, C_1-C_3 -비치환 알킬, 히드록시, C_1-C_3 -비치환 알콕시, C_1-C_3 -비치환 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 비치환 알킬카르바밀에서 선택된 기로 치환된 벤질에서 선택되고; t는 0 또는 1이고, u는 1 3의 정수이고;

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, X는 A와 함께 카르바메이트 아미노 보호기를 형성하지 않으며;

B가 H이고, n이 0인 경우, A는 C_4-C_{14} 비치환된 알킬 이외의 것이다.

제4의 구체예에서, B 및 A는 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성한다.

여기서 R^1은  이고, 여기서 X' 및 X" '은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=$NR^{X'}$, S=O 또는 SO_2로부터 독립적으로 선택되고,

m은 0 또는 1이며,

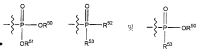
$R^{X'}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시로부터 선택되고,

B'은 X" '$R^{X'}$, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이며,

$R^{Y'}$은 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실로부터 선택되며,

A'는 H, NH_2, $NHR^{A'}$, $NR^{A'}R^{B'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{A'}$ 및 $R^{B'}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시에서 독립적으로 선택되고;

m이 0인 경우, A'은 추가로  로부터 선택되며,

R^{50}-R^{53} 각각은 C_1-C_{15} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

B' 및 A'은 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성한다.

여기서, R^2  이고,

K 및 K'은 함께 C_3-C_7 시클로알킬 또는 복소환 또는 C_5-C_{10} 아릴 또는 헤테로아릴환을 형성하고,

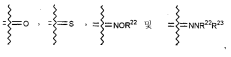
J는 히드리도, 아미노, NHR^J, NR^JR^K, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 알킬아미노, 히드록실, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 설피닐, 설포닐, 아지도, 시아노, 할로,  로 구성된 군에서 선택되며,

R^{24}, R^{25} 및 R^{26} 각각은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 R^{24}와 R^{25}는 함께 5-8원 복소환 고리를 형성하고;

R^J 및 R^K는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환에서 선택되거나; 또는 J는 R^{17}과 함께 5-8원 복소환 또는 시클로알킬 고리를 형성하거나; 또는

J는 R^{17} 및 R^{18}와 함께 5-8원 아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{17} 및 R^{18} 각각은 독립적으로 히드리도, 히드록실, 할로, 알콕시, 아미노, 티오, 설피닐, 설포닐 및  로 구성된 군에서 독립적으로 선택되거나; 또는

R^{17} 및 R^{18}은 함께 케탈, 티오케탈,  로 구성된 기를 형성할 수 있고;

R^{22} 및 R^{23} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

다른 구체예에서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이의 사용 방법을 제공한다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.

다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 제조용 중간체로서 유용한 화합물을 제공한다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 사람의 박테리아 감염을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 사용 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

정의

본 출원에 사용된 분자 용어는 달리 설명되지 아니하는 한 이의 통상적인 의미를 갖는다.

" 히드리도" 는 단일 수소 원자(H)를 나타낸다.

" 아실" 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴 또는 헤테로아릴 기에 부착된 카르보닐 라디칼로 정의되며, 비제한적인 예로 아세틸 및 벤조일과 같은 라디칼을 포함한다.

" 아미노" 는 히드리도, 알킬, 시클로알킬, 카르보알콕시, 복소환, 아릴, 헤테로아릴 및 설포닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 2개의 치환체를 함유하는 질소 라디칼을 의미한다. 아미노의 하위세트는 (1) NH_2 라디칼을 나타내는 " 비치환 아미노" , (2) 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택된 치환체 및 하나의 히드리도 기를 함유하는 질소 라디칼로 정의된 " 모노 치환 아미노" (3) 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된 2개의 치환체를 함유하는 질소 라디칼로 정의된 " 2치환 아미노" 이다. 바람직한 모노 치환 아미노 라디칼은 " 저급 모노 치환 아미노" 라디칼이고, 여기서 치환체는 저급 알킬기이다. 바람직한 2치환 아미노 라디칼은 " 저급 2치환 아미노" 라디칼이고, 여기서 치환체는 저급 알킬이다.

" 아실옥시" 는 아실기에 인접한 산소 라디칼을 나타낸다.

" 아실아미노" 는 아실기에 인접한 질소 라디칼을 나타낸다.

" 카르보알콕시" 는 알콕시 또는 아릴옥시기에 인접한 카르보닐 라디칼로 정의된다.

" 카르복시아미도" 는 아미노기에 인접한 카르보닐 라디칼을 나타낸다.

" 할로" 는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도 라디칼로 정의된다.

" 티오" 는 메틸티오 및 페닐티오와 같이, 이가 황 원자에 부착된, 히드리도, 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된 치환체를 함유하는 라디칼을 나타낸다.

" 알킬" 은 달리 정의되지 않는 한 1 약 20개 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 포화 라디칼로 정의된다. 바람직한 알킬 라디칼은 1 약 5개 탄소 원자를 갖는 " 저급 알킬" 라디칼이다. 1개 이상의 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, 옥소, 구아니디노, 포르밀 및 아미노산 측쇄에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 알킬 기의 비제한적인 예는 메틸, tert-부틸, 이소프로필 및 메톡시메틸을 포함한다. 알킬의 하위세트는 (1) 치환체가 없는 알킬기로 정의되는 " 비치환 알킬" ; (2) (a) 하나 이상의 수소 원자가 아실, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, N-설포닐카르복시아미도, N-아실아미노설포닐에서 선택된 치환체로 치환되거나 (b) 2 이상의 수소 원자가 각각 히드록실, 카르복시, C_1 - C_3 알콕시, 아미노, 아실아미노, 옥소 또는 구아니디노에서 독립적으로 선택된 치환체로 치환된 알킬 라디칼을 나타내는 " 치환 알킬" ; (3) (a) 하나의 양성자가 히드록실, 카르복시, C_1 - C_3 알콕시, 비치환 아미노, 아실아미노 또는 아실아미노 페닐에서 선택된 기로 치환되거나 (b) 1 3개 양성자가 할로 치환체로 치환된 " 선택된 치환 알킬" 이다.

" 알케닐" 은 2 약 20개 탄소 원자, 바람직하게는 3 약 10개 탄소 원자를 갖으며 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 라디칼로 정의된다. 1개 이상의 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카

르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, 포르밀, 옥소 및 구아니디노에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 불포화 탄화수소 사슬의 이중 결합 부위(들)는 시스 또는 트랜스 배치일 수 있다. 알케닐 기의 비제한적인 예는 에틸에닐 또는 페닐 에틸에닐을 포함한다.

" 알키닐" 은 2 약 20개 탄소 원자를 갖으며 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 라디칼을 나타낸다. 1개 이상의 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, 포르밀, 옥소 및 구아니디노에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 알키닐 기의 비제한적인 예는 프로피닐을 포함한다.

" 아릴" 또는 " 아릴 고리" 는 5 14개 고리원을 갖는 단일 또는 융합된 카르보사이클릭 고리계 형태로 있는 방향족 라디칼을 나타낸다. 바람직한 구체예에서, 고리계는 6 10개 고리원을 갖는다. 1개 이상의 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아지도, 알킬티오, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐 및 포르밀에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 알릴 기의 비제한적인 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 테르페닐을 포함한다. 아릴의 하위세트는 (1) 화학식  의 화합물을 나타내는 " 페닐" ; (2) 하나 이상의 양성자가 아실, 아미노, 아실옥시, 아지도, 알킬티오, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, N-설포닐카르복시아미도 및 N-아실아미노설포닐에서 선택된 치환체로 치환된 페닐 라디칼로 정의되는 " 치환 페닐" ; (3) 하나의 수소 원자가 아실아미노 기로 치환된 페닐 라디칼을 타나태는 " 아실아미노 페닐" 이다. 1개 이상의 추가 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아지도, 알킬티오, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, N-설포닐카르복시아미도, 및 N-아실아미노설포닐에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다.

" 헤테로아릴" 또는 " 헤테로아릴 고리" 는 5 15개 고리원으로 갖으며 단일 또는 융합된 헤테로사이클릭 고리계 내에 O, N, S,  또는  에서 선택된 1 4개 헤테로 원자 또는 헤테로 기를 함유하는 방향족 라디칼을 나타낸다. 바람직한 구체예에서, 헤테로아릴 고리계는 6 10개 고리원을 갖는다. 1개 이상의 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 티오카르보닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐 및 포르닐에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 헤테로아릴 기의 비제한적인 예는 피리디닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소퀴놀리닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 및 피롤릴기를 포함한다. 헤테로아릴의 하위 세트는 (1) 화학식  의 화합물을 나타내는 " 피리디닐" ; (2) 하나 이상의 양성자가 아실, 아미노, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, N-설포닐카르복시아미도 및 N-아실아미노설포닐에서 선택된 치환체로 치환된 피리디닐 라디칼로 정의되는 " 치환 피리디닐" ; (3) 하나의 수소 원자가 아실아미노 기로 치환된 피리디닐 라디칼을 나타내는 " 아실아미노 피리디닐" 이고, 이때, 추가로 1개 이상의 추가 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 티오카르보닐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐, N-설포닐카르복시아미도, 및 N-아실아미노설포닐에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다.

" 시클로알킬" 또는 " 시클로알킬 고리" 는 3 12개 고리원으로 갖으며 단일 또는 융합된 카르보사이클릭 고리계 내 포

화 또는 부분 불포화 카르보사이클릭 고리로 정의된다. 바람직한 구체예에서, 시클로알킬은 3 7개 고리원을 갖는 고리계이다. 1개 이상의 수소 원자는 또한 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐 및 포르닐에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 시클로알킬 기의 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

" 복소환" , " 헤테로사이클릭" 또는 " 복소환 고리" 는 3 12개 고리원을 갖는 단일 또는 융합된 헤테로사이클릭 고리 내 O, N, NH, (여기서, R^Z는 R^X로 정의됨) , S, 또는 에서 선택된 1 4개의 헤테로 원자 또는 헤테로 기를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 고리로서 정의된다. 바람직한 구체예에서, 복소환은 3 7개 고리원을 갖는 고리계이다. 또한, 하나 이상의 수소 원자는 아실, 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 옥소, 티오카르보닐, 이미노, 카르보알콕시, 카르복시, 카르복시아미도, 시아노, 할로, 히드록실, 니트로, 티오, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 복소환, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 설피닐, 설포닐 및 포르밀에서 선택된 치환체로 치환될 수 있다. 복소환 기의 비제한적인 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐을 포함한다.

" 알콕시" 는 알킬, 시클로알킬 또는 복소환 기로 치환된 옥시-함유 라디칼을 나타낸다. 비제한적인 예는 메톡시, tert-부톡시, 벤질옥시 및 사이클로헥실옥시를 포함한다.

" 아릴옥시" 는 아릴 또는 헤테로아릴 기로 치환된 옥시-함유 라다칼을 나타낸다. 비제한적인 예는 페녹시를 포함한다.

" 아미노산 측쇄" 는 천연-발생 또는 비천연 발생 아미노산에서 나온 임의의 측쇄(R기)를 나타낸다.

" 설피닐" 은 1개의 옥소 치환체와, 알킬, 시클로알킬, 복소환 아릴 또는 헤테로아릴 기로 구성된 군에서 선택된 제2 치환체로 치환된 4 원자가 황 라디칼로 정의된다.

" 설포닐" 은 2개의 옥소 치환체와, 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 또는 헤테로아릴에서 선택된 제3 치환체로 치환된 6 원자가 황 라디칼로 정의된다.

" 카르바메이트 아미노 보호기" 는 아미노 기에 결합될 때 카르바메이트를 형성하는 인식되는 아미노 보호기로 정의된다. 카르바메이트 아미노 보호기의 예는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, by Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, New York, 1981]에서 확인할 수 있다. 카르바메이트 아미노 보호기의 예는 벤질옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐, t-아밀옥시카르보닐, 이소보르닐옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 클로로벤질옥시카르보닐, 니트로벤질옥시카르보닐 등을 포함한다.

본 발명 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)의 염은 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 염은 화학식 I의 화합물의 약학적 허용염이다. " 약학적 허용 염" 은 알칼리 금속 염을 형성하고 유리 산 또는 유리 염기의 부가 염을 형성하는데 통상 사용되는 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 한, 염의 성질은 중요하지 않다. 본 발명 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)의 적절한 약학적-허용 산 부가염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기산의 비제한적인 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 니트르산, 카르본산, 황산 및 인산을 포함한다. 적절한 유기산은 지방족, 지환족, 방향족, 아릴지방족, 헤테로사이클릭, 카르복실릭 및 설폰산 부류의 유기산에서 선택될 수 있으며, 이들의 비제한적인 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 말레산, 엠본산(파모산) 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 설파닐산, 메실산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알젠산, β-히드록시부티르산, 말론산, 갈락트산 및 갈락투론산을 포함한다. 본 발명 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)의 적절한 약학적-허용 염기 부가염은 비제한 적으로 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로 제조된 금속 염 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜

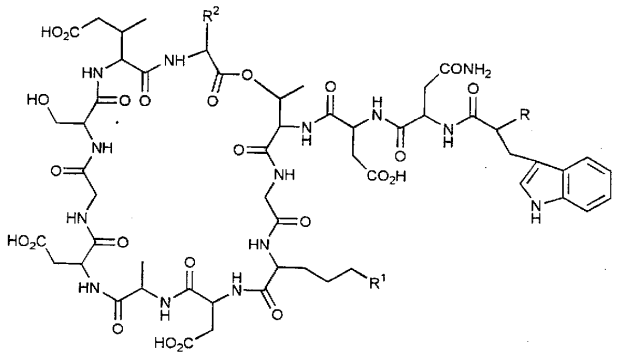
린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 리신 및 프로카인으로 제조된 유기산을 포함한다. 이들 염 모두는 예컨대 본 발명의 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)을 적절한 산 또는 염기로 처리함으로써 본 발명의 해당 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)로부터 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

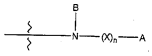
본 발명의 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 보유할 수 있으며, 따라서 광학 이성질체의 형태 뿐만아니라 이의 라세미체 또는 비라세미 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)은 단일 이성질체 또는 입체화학 이성질체 형태의 혼합물로 본 발명에 사용될 수 있다. 부분입체이성질체, 즉 중첩될 수 없는 입체화학 이성질체는 크로마토그래피, 증류, 결정 및 승화와 같은 통상 방법에 의해 분리될 수 있다. 광학 이성질체는 광학적으로 활성이 있는 산 또는 염기로 처리함으로써 부분입체이성질체 염을 형성하는 것과 같은 통상적인 공정에 따라 라세미 혼합물을 분해하여 얻을 수 있다. 적절한 산의 비제한적인 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르설폰산을 포함한다. 부분입체이성질체 혼합물은 결정 후 이들 염으로부터 광학적으로 활성이 있는 염기를 유리시킴으로써 분리할 수 있다. 광학 이성질체 분리의 다른 방법은 거울상이성질체의 분리를 최대화하기 위해 최상으로 선택된 키랄성 크로마토그래피 컬럼을 사용하는 것을 포함한다. 기타 유용한 방법은 활성화된 형태로 있는 광학적으로 순수한 산 또는 광학적으로 순수한 이소시아네이트와 본 발명의 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)을 반응시킴으로써 공유 결합의 부분광학이성질체 분자를 합성하는 단계를 포함한다. 합성된 부분입체이성질체는 크로마토그래피, 증류, 결정 또는 승화와 같은 통상 방법으로 분리할 수 있으며, 이어서 가수분해하여 순수한 거울상이성질체 화합물을 얻을 수 있다. 광학적으로 활성이 있는 본 발명 화합물(바람직하게는 화학식 I의 화합물)은 마찬가지로 광학적으로 활성이 있는 출발 물질을 이용하여 얻을 수 있다. 이들 이성질체는 유리 산, 유리 염기, 에스테르 또는 염의 형태로 있을 수 있다.

또한, 본 발명은 분리된 화합물을 포함한다. 분리된 화합물은 혼합물 내에 존재하는 화합물이 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상, 더 바람직하게는 50% 이상, 가장 바람직하게는 80% 이상 존재하는 화합물을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 화합물, 이의 약학적 허용 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물이 본 명세서에 기재된 통상의 생물학적 분석에서 시험될 때 검출가능한(즉 통계적으로 상당한) 항미생물 활성을 나타낸다.

리포펩티드 화합물

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염.



상기 화학식에서, R은  이고,

여기서, X 및 X" 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=NR^X, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

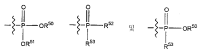
R^X는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

B는 X" R^Y, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^Y는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택된다.

한 구체예에서, A는 H, NH_2, NHR^A, NR^AR^B, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^A 및 R^B는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시에서 독립적으로 선택되고;

n이 0인 경우, A는 추가로  로부터 선택되며,

R^{50} - R^{53} 각각은 C_1 - C_{15} 알킬로부터 독립적으로 선택되며;

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, A는 하기 (a) 또는 (b) 이외의 것이 되며,

(a) 단일의 $NHC(O)R^D$ 치환체로 치환된 피리디닐환 또는

(b) 단일의 $NHC(O)R^D$ 치환체로 치환된 C_5 - C_6 포화 시클로알킬환 (여기서, R^D는 C_1 - C_{17} 비치환 알킬 또는 C_2 - C_{17} 비치환 알케닐임);

B가 H이고, n이 0인 경우, A는 H가 아니다.

제2의 구체예에서, A는 아릴이고,

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, A는 하기 (a) 또는 (b)로 치환된 페닐환 이외의 것이 되며,

(a) -O-((C_8 - C_{15}) 비치환 알킬 (여기서, 페닐환은 할로, 니트로, C_1 - C_3 알킬, 히드록실, C_1 - C_3 알콕시 또는 C_1 - C_3 알킬티오로부터 선택된 1 개의 치환체로 임의로 더 치환될 수 있음) 또는

(b) -$NHC(O)R^D$ (여기서, 페닐환은 아미노, 니트로, C_1 - C_3 알킬, 히드록실, C_1 - C_3 알콕시, 할로, 머캅토, C_1 - C_3 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1 - C_3 알킬카르바밀로부터 독립적으로 선택된 1 2 개의 치환체로 임의로 더 치환될 수 있고, R^D는 전술한 바와 같음).

본 발명의 제3의 구체예에서, A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 아릴옥시이나;

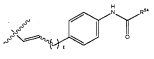
단 B가 H이고 X가 C=O인 경우, A는

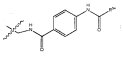
(a) -(C_1 - C_{16} 비치환 알킬)-NH_2;

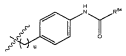
(b) -(C_1 - C_{10} 비치환 알킬)-$NHC(O)R^D$ (여기서, R^D는 상기 정의한 바와 같음);

(c) 임의로 최대 1개의 히드록실, 카르복실 또는 C_1-C_3 알콕시로 치환되거나 또는 1 3개의 할로 치환체로 치환된 - C_1-C_{18} 알킬;

(d) -C_4-C_{18} 비치환 알케닐;

(e)  ;

(f)  ;

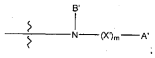
(g)  ; 또는

(h)  이외의 것이고,

여기서, R^{54} 는 C_1-C_{17} - 비치환 알킬 또는 C_2-C_{17} -비치환 알케닐에서 선택되고; R^{55} 는 할로, 니트로, C_1-C_3 -비치환 알킬, 히드록시, C_1-C_3 -비치환 알콕시, C_1-C_3 -비치환 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 비치환 알킬카르바밀에서 선택된 기로 임의로 치환된 페닐, 3-인돌메틸, 2-티에닐, 메틸티오에틸, 머캅토에틸, 머캅토메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸; 또는 임의로 할로, 니트로, C_1-C_3 -비치환 알킬, 히드록시, C_1-C_3 -비치환 알콕시, C_1-C_3 -비치환 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 비치환 알킬카르바밀에서 선택된 기로 치환된 벤질에서 선택되고; t는 0 또는 1이고 u는 1 3의 정수이고;

단, B가 H이고 X가 C=O인 경우, A와 함께 X는 카르바메이트 아미노 보호기를 형성하지 않으며, B가 H이고 n이 0인 경우, A는 C_4-C_{14} 비치환 알킬 이외의 것이다.

제4의 구체예에서, B 및 A는 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성한다.

여기서 R^1 은  이고, 여기서 X' 및 X'' 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=$NR^{X'}$, S=O 또는 SO_2 로부터 독립적으로 선택되고,

m은 0 또는 1이며,

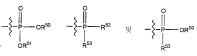
$R^{X'}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시로부터 선택되고,

B' 은 X'' $R^{X'}$, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이며,

$R^{Y'}$ 은 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실로부터 선택되며,

A' 는 H, NH_2, $NHR^{A'}$, $NR^{A'}R^{B'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{A'}$ 및 $R^{B'}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시에서 독립적으로 선택되고;

m이 0인 경우, A'은 추가로  로부터 선택되며,

R^{50} - R^{53} 각각은 C_1 - C_{15} 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

B' 및 A'은 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성한다.

여기서, R^2  이고,

K 및 K'은 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 복소환 또는 C_5 - C_{10} 아릴 또는 헤테로아릴환을 형성하고,

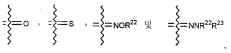
J는 히드리도, 아미노, NHR^J, NR^JR^K, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 알킬아미노, 히드록실, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 설피닐, 설포닐, 아지도, 시아노, 할로,  로 구성된 군에서 선택되며,

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 각각은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 R^{24} 와 R^{25} 는 함께 5-8원 복소환 고리를 형성하고;

R^J 및 R^K 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환에서 선택되거나; 또는 J는 R^{17} 과 함께 5-8원 복소환 또는 시클로알킬 고리를 형성하거나; 또는

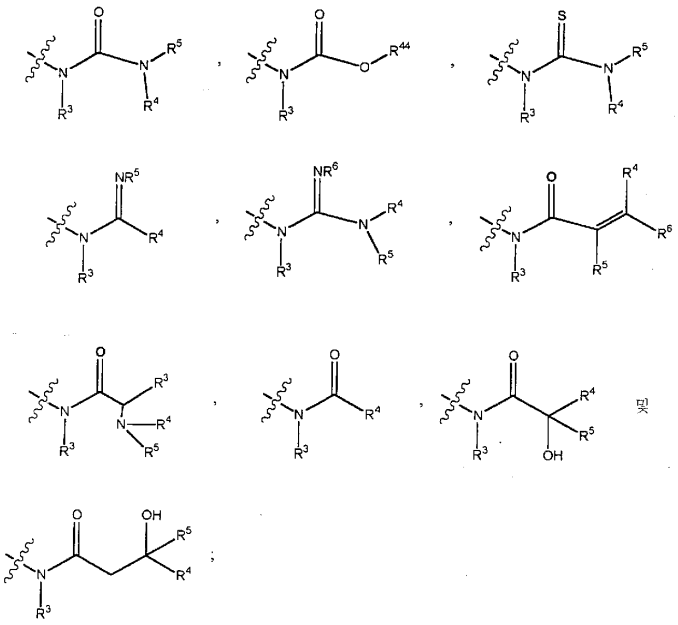
J는 R^{17} 및 R^{18} 와 함께 5-8원 아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{17} 및 R^{18} 각각은 독립적으로 히드리도, 할로, 히드록실, 알콕시, 아미노, 티오, 설피닐, 설포닐 및  로 구성된 군에서 독립적으로 선택되거나; 또는

R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈, 티오케탈,  로 구성된 기를 형성할 수 있고;

R^{22} 및 R^{23} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

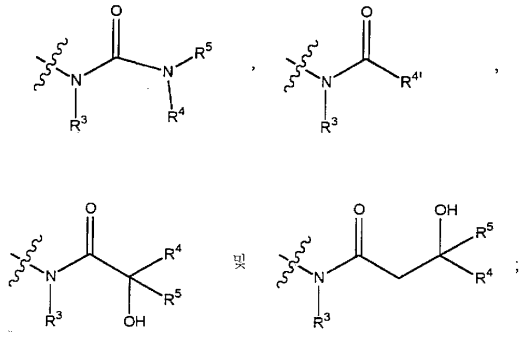
본 발명의 바람직한 구체예에서, R은



로부터 선택되며,

각각의 R^3, R^4, R^5 및 R^6은 히드리도, 알킬, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, R^{44}는 알킬, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택된다.

본 발명의 바람직한 구체예에서, R은



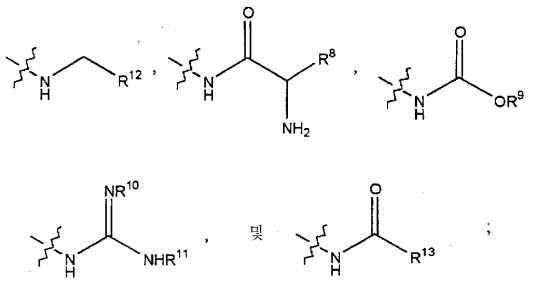
로부터 선택되며,

각각의 $R^{4'}$는 알킬, 치환된 알킬, 치환된 페닐, 헤테로아릴, 복소환, 임의로 치환된 C_8-C_{14} 직쇄형 알킬 및  로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 R^7은 알킬기이다.

본 발명의 더욱 바람직한 구체예에서, R은 

이고, 여기서 X^3 은 클로로 또는 트리플루오로메틸이고, q는 0 또는 1이다.

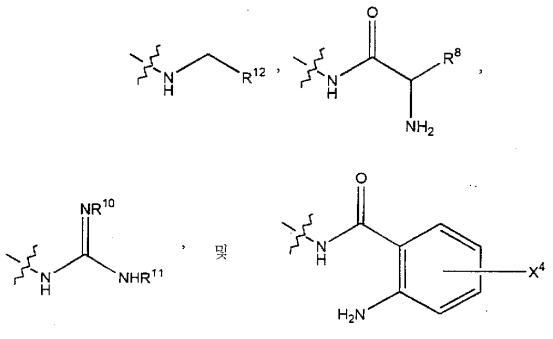
본 발명의 바람직한 구체예에서, R^1 은



로 구성된 군에서 선택되고,

여기서, R^8 은 아미노산 측쇄에서 선택되고, 여기서 상기 아미노산 측쇄는 천연적으로 발생하는 것 또는 천연적으로 발생하지 않는 것일 수 있고; R^9, R^{10} 및 R^{11} 각각은 히드리도, 알킬, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴에서 선택되고; R^{12} 는 복소환, 헤테로아릴, 아릴 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고; R^{13} 은 (C_1-C_3)-알킬 및 아릴에서 선택된다.

본 발명의 더 바람직한 구체예에서, R^1 은



로 구성된 군에서 선택되고,

여기서, R^8 은 트립토판 측쇄 및 리신 측쇄에서 선택되고; R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬에서 선택되고; R^{12} 는 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤질옥시벤질 및 벤질피페리데닐벤질에서 선택되고; R^4 는 플루오로 및 트리플루오로메틸에서 선택된다.

R^2 의 바람직한 구체예에서, J는 히드리도, 아미노, 아지도 및  으로 구성된 군에서 선택되고; R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈,  로 구성된 군에서 선택된 기를 형성하고, 또는 R^{18} 이 히드리도인 경우 R^{17} 은 히드록실이다. 또는, J는 R^{17} 과 함께 복소환 고리를 형성한다.

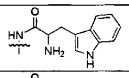
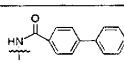
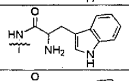
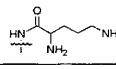
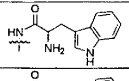
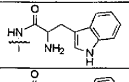
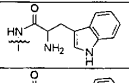
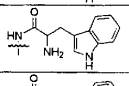
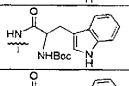
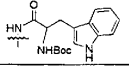
본 발명의 더 바람직한 구체예에서, R^2 는  에서 선택되고,

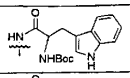
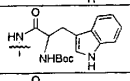
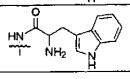
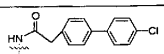
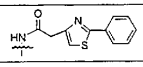
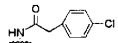
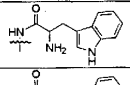
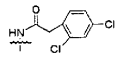
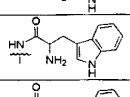
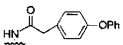
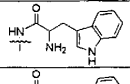
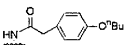
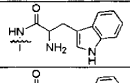
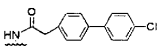
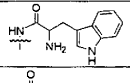
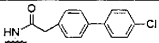
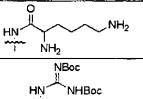
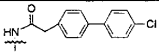
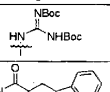
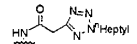
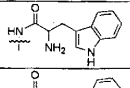
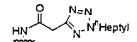
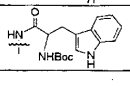
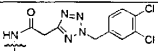
여기서 R^{17} 및 R^{18} 은 함께  에서 선택된 기를 형성하고, 여기서 R^{22} 는 H 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고; R^{19} 는 히드리도, 아미노, 아지도 및  으로 구성된 군에서 선택된다.

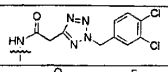
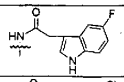
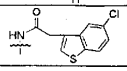
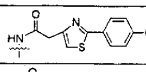
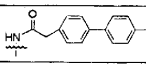
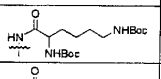
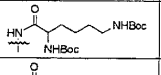
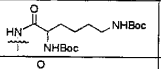
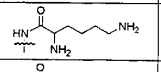
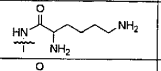
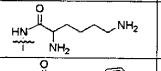
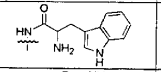
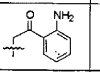
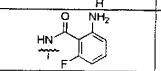
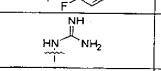
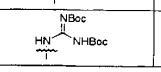
본 발명의 더욱더 바람직한 구체예에서, R^2 는  이다.

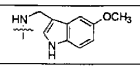
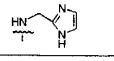
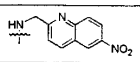
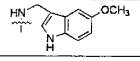
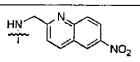
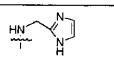
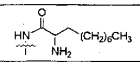
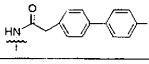
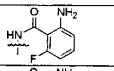
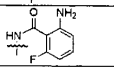
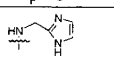
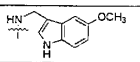
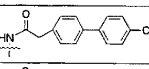
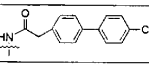
하기 표 I에는 화학식 I의 화합물의 예를 제공한다.

[표 I]

화합물	R	R^1	R^2	질량 스펙트럼	합성예
1	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$	NH_2		1622.8	1
2	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$	NH_2		1665	2
3	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1951	3
5				1867	3
6				1935	3
7	$NH(CH_2)_8CH_3$			1779	3a
8	$NHCO(CH_2)_8CO_2CH_3$			1851	3
9	$NHCO(CH_2)_6CO_2CH_3$			1823	3
10	$NHCO(CH_2)_6NHBoc$			1980	3
11	$NHCO(CH_2)_7NHBoc$			1894	3

12	$NHCO(CH_2)_{10}NHBoc$			1936	3
13	$NHCO(CH_2)_{11}NHBoc$			1950	3
17	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$			1865	3b
18		NH_2		1696	1a
19		NH_2		1668	1
20				1807	3
21				1841	3
22				1864	3
23				1843	3
24				1882	3
25				1823.3	4
34				1738	3
35				1862	3
36				1962	3
40		NH_2		1736	1

41		NHBoc		1836	1
43		NHBoc		1624	1
44		NHBoc		1675	1
48	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$	NH_2		1665	2a
49		NH_2		1703	1
50				1738.8	3
56	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1950	4
57	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1992	4
58	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$			2006	4
62	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1750	4
63	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1792	4
64	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$			1806	4
69	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1808	4
70	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1759	4
71	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1650	3
75	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1706.9	3

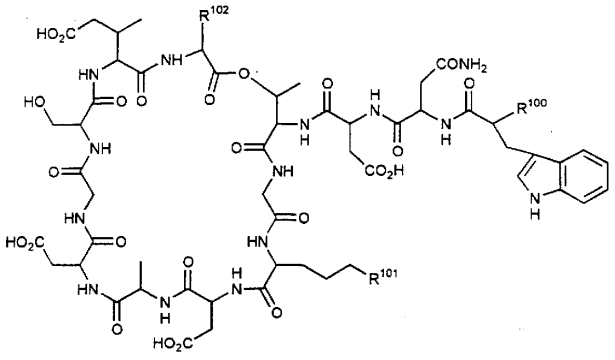
76	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1780.9	4a
77	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1701.8	4a
78	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$			1807.9	4a
87	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$			1757.9	4a
88	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$			1864	4a
89	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$			1837	4a
100		NH_2		1635.7	I
106				1832	4
108	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1801	4
113	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1743	4a
114	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$			1822	4b
115		NHBoc		1828.8	I
116		NH_2		1729	I
117	$NHCONH(CH_2)_8CH_3$	NHBoc		1636.6	2b
118	$NHCONH(CH_2)_8CH_3$	NH_2		1636.6	2b
119	$NHCONH(CH_2)_9CH_3$	NHBoc		1650.1	2c
120	$NHCONH(CH_2)_9CH_3$	NH_2		1650.2	2c

123	$NHCOCH_2S(CH_2)_{11}CH_3$	NH_2		1709	I
124	$NHCOCH_2S(CH_2)_{10}CH_3$	NH_2		1695	I
125	$NHCOCH_2S(CH_2)_9CH_3$	NH_2		1681	I

화학식 I의 바람직한 화합물은 화합물 2, 화합물 3, 화합물 18, 화합물 48, 화합물 89, 화합물 116, 화합물 118 및 화합물 120이다.

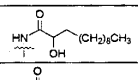
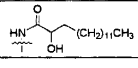
기타의 바람직한 화합물은 하기 화학식 I'의 화합물이 있다.

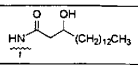
화학식 I'



상기 화학식에서, R^{100} , R^{101} 및 R^{102} 는 하기 표 II에 정의되어 있다.

[표 II]

화합물	R^{100}	R^{101}	R^{102}	질량 스펙트럼	합성예
72		NHBoc		1764.5	1
73		NHBoc		1792.5	1

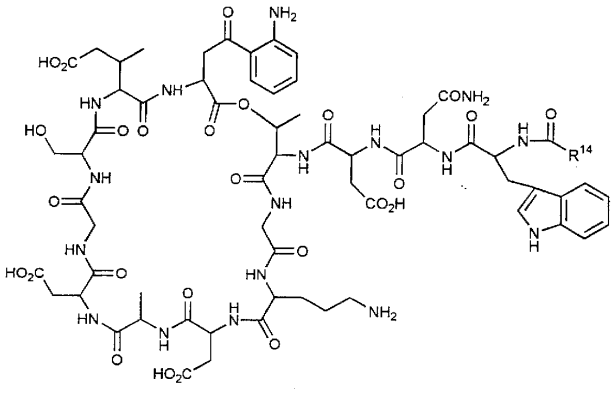
74		NHBoc		1820.5	1
109	$NHCOCHCH(CH_2)_7CH_3$	NHBoc		1651.8	1b
110	$NHCOCHCH(CH_2)_9CH_3$	NHBoc		1679.9	1b
111	$NHCOCHCH(CH_2)_7CH_3$	NH_2		1680	1b
112	$NHCOCHCH(CH_2)_9CH_3$	NH_2		1680	1b

바람직한 구체예에 따르면, 본 발명은 화학식 I 화합물 및 그의 염의 1 이상의 결정형을 제공한다.

리포펩티드 중간체

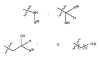
본 발명은 화학식 I 화합물의 제조를 위한 중간체로서 특히 유용한 화합물을 또한 제공한다. 이들 화합물은 또한 전술한 바와 같은 항균성을 가질 수 있다. 본 발명의 한 실시 양태에 있어서, 화학식 II의 화합물이 제공된다.

화학식 II



상기 식에서,

R^{14} 는



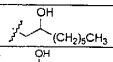
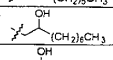
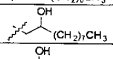
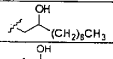
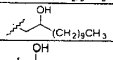
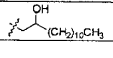
로 구성된 군에서 선택되고,

여기에서, R^{56} 은 임의로 치환된 직쇄 C_8 - C_{14} 알킬기이며, q'는 0 3이다.

화합물 1, 2, 18, 48, 116, 118 및 120은 본 발명의 화합물의 합성에 있어서의 중간체로서 그리고 항생 화합물로서 유용하다.

화합물 72, 73 및 74 뿐 아니라, 하기 표 III에서의 화학식 II의 화합물은 기타의 바람직한 화합물로서, 본 발명의 화합물의 합성에 있어서의 중간체 및 항균 화합물로서 유용하다.

[표 III]

화합물	R^{14}
45	
37	
46	
38	
47	
39	

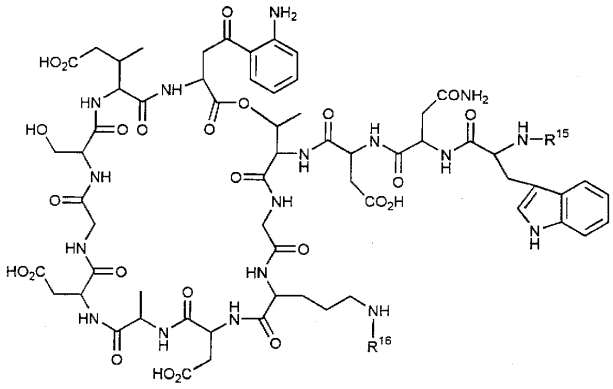
하기 표 IV는 본 발명의 화합물의 합성에서의 중간체로서 유용한 화학식 II의 화합물을 예시한다.

[표 IV]

화합물	R^{14}
150	$(CH_2)_7CH_3$
151	$(CH_2)_8CH_3$
152	$(CH_2)_9CH_3$
153	$(CH_2)_{10}CH_3$
154	$(CH_2)_{11}CH_3$
155	$(CH_2)_{12}CH_3$

본 발명의 한 구체예에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 I의 화합물의 제조에 대한 유용한 중간체로서 및/또는 항균 화합물로서 제공된다.

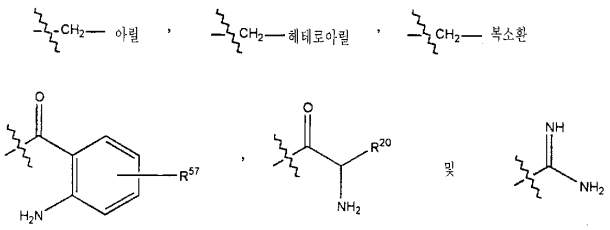
화학식 III



상기 화학식에서,

R^{15} 는 히드리도 및 카르바메이트 아미노 보호기에서 선택되는 것으로서, 바람직하게는 t-부톡시카보닐기이고,

R^{16} 은



로 구성된 군에서 선택되며,

여기에서, R^{57} 은 할로 또는 할로 치환된 알킬기, 바람직하게는 플루오로 또는 트리플루오로메틸기이고, 여기서 R^{20} 은 아미노산 측쇄, 바람직하게는 리신 또는 트립토판 측쇄이다.

리포펩티드 화합물 약학 조성물 및 그의 사용 방법

본 발명의 또 다른 목적은 리포펩티드 화합물 또는 그의 염, 및 리포펩티드 화합물 또는 그의 염을 포함하는 약학 조성물 또는 제제를 제공하는 것이다.

리포펩티드 화합물 또는 그의 약학적 허용 염은 질병, 특히 박테리아 감염증의 치료 또는 예방 처치를 위하여 경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 비경구 투여용으로 제제화시킬 수 있다. 경구 또는 비경구 투여를 위하여, 본 발명의 리포펩티드 화합물을 통상의 약학적 담체 및 부형제와 혼합하여, 정제, 캡슐, 에릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 활성 화합물을 약 0.1 약 99 중량%, 더욱 일반적으로는 약 10 약 30 중량% 함유할 것이다.

본 명세서에 공개되는 약학 제제는 표준적 방법에 따라 제조하며, 감염증의 경감, 예방 또는 제거를 위하여 선택되는 투여량으로 투여한다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA 및 Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York, NY]을 참조하라(상기 문헌의 내용은 인간 치료법에 있어서 다양한 항미생물제를 투여하는 방법의 일반적 기재 내용에 대하여 본 명세서에 참고 인용된다). 본 발명의 조성물[바람직하게, 화합물(I)을 포함하는 조성물]은 조절 방출형(예, 캡슐) 또는 서방형 송달 시스템[예, 생물학적 부식 가능(bioerodable) 매트릭스]을 사용하여 송달할 수 있다. 본 발명의 조성물물[바람직하게, 화합물(I)을 포함하는 조성물] 투여에 적당한 약물 송달용 지연 방출형 송달 시스템의 예는 미국 특허 제4,452,775호(Kent), 제5,239,660호(Leonard), 제3,854,480호(Zaffaroni)에 기재되어 있다.

본 발명의 약학적 허용 조성물은 1종 이상의 비독성 약학적 허용 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제 및/또는 부형제(본 명세서에서는 이들을 총칭하여 " 담체" 물질로 지칭함)와 함께 본 발명의 화합물[바람직하게, 화학식 I의 화합물] 1종 이상을 포함하며, 경우에 따라 다른 활성 성분도 포함할 수 있다. 상기 조성물은 통상의 담체 및 부형제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 젤라틴, 락토스, 수크로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 인산이칼슘, 염화나트륨 및 알긴산을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 크로스카멜로스 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 옥수수 전분, 나트륨 스타치 글리콜레이트 및 알긴산을 함유할 수 있다.

포함될 수 있는 정제 바인더는 아카시아, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 수크로스, 전분 및 에틸셀룰로스이다.

사용할 수 있는 윤활제로는 마그네슘 스테아레이트 또는 기타 금속성 스테아레이트, 스테아르산, 실리콘 유체, 활석, 왁스, 오일 및 콜로이드성 실리카 등이 있다.

박하, 노루발풀 오일, 체리 향미제 등의 향미제를 사용할 수도 있다. 제형의 외관을 더욱 아름답게 하기 위하여, 또는 생성물의 확인을 돕기 위하여 착색제를 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다.

경구 용도에 있어서, 정제 및 캡슐 등의 고형 제제가 특히 유용하다. 서방형 또는 장용 코팅 제제를 만들어낼 수도 있다. 소아 및 노인에게 적용하기 위해서는, 현탁액, 시럽 및 츄잉 정제가 특히 적당하다. 경구 투여에 있어서, 상기 약학 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 현탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 상기 약학 조성물은 활성 성분 치료 유효량을 함유하는 단위 제형의 형태로 제조하는 것이 바람직하다. 그러한 단위 제형의 예로는 정제 및 캡슐이 있다. 치료 목적을 위하여,

상기 정제 및 캡슐은, 활성 성분 외에, 통상의 담체, 예를 들어, 결합제, 예컨대, 아카시아 검, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 소르비톨 또는 트래거캔스; 충진제, 예컨대, 인산칼슘, 글리신, 락토스, 옥수수 전분, 소르비톨 또는 수크로스; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 또는 활석; 붕해제, 예컨대, 감자 전분, 향미제 또는 착색제, 또는 허용가능한 습윤화제를 함유할 수 있다. 경구용 액체 제제는 일반적으로 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽 또는 에릭시르 형태이고, 통상의 첨가제, 예를 들어, 현탁화제, 에멀션화제, 비-수성 약제, 방부제, 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다. 액체 제제용 첨가제의 예로는 아카시아, 아몬드 오일, 에틸 알콜, 분별 증류된 코코넛 오일, 젤라틴, 글루코스 시럽, 글리세린, 수소화된 식용 지방, 레시틴, 메틸 셀룰로스, 메틸 또는 프로필 파라-하이드록시벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 소르브산 등이 있다.

정맥내(IV) 투여 용도를 위하여, 통상적으로 사용하는 임의의 정맥내 투여용 유체 중에 본 발명에 따른 리포펩티드 화합물을 용해시키거나 현탁시켜 주입 방식으로 투여할 수 있다. 정맥내 투여용 유체로는 생리 염수 또는 링거액 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 정맥내 투여는 주사기, 미니펌프 또는 정맥내 라인(단, 이에 한정되는 것은 아님)의 사용과 함께 수행할 수 있다.

비경구 투여용 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 또는 현탁액은 경구 투여용 제제에서의 사용을 위하여 언급한 1종 이상의 담체를 포함하는 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조할 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 벤질 알콜, 나트륨 클로라이드 및/또는 다양한 완충액 중에 상기 화합물들을 용해시킬 수 있다.

근육내 투여용 제제에 있어서, 리포펩티드 화합물 또는 그 화합물의 적당한 가용성 염(예, 하이드로클로라이드 염) 형태의 멸균 제제는 약학적 희석제, 예를 들어, 주사용 물(Water-for-Injection: WFI), 생리 염수 또는 5 % 글루코스 중에 용해시켜 투여할 수 있다. 상기 화합물의 적당한 불용성 형태는 수성 기제 또는 약학적 허용 오일 기제, 예를 들어, 에틸 올레에이트 등의 장쇄 지방산의 에스테르 중의 현탁액으로 제조하여 투여할 수 있다.

리포펩티드 화합물의 정맥내, 근육내 또는 비경구 제제의 투여량은 거환제로서 투여하거나, 느린 주입에 의하여 투여할 수 있다. 하나의 거환제는 30분 미만으로 투여되는 투여량이다. 바람직한 구체예에 있어서, 하나의 거환제는 15분 또는 10분 미만으로 투여된다. 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 하나의 거환제는 5분 미만으로 투여된다. 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 하나의 거환제는 1분 이하로 투여된다. 한 번의 주입은 30분 이상의 속도로 투여되는 투여량이다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 주입은 1시간 이상이다. 다른 구체예에 있어서, 상기 주입은 거의 일정하다.

또한, 국소 사용을 위하여, 피부, 또는 코 및 인후의 점막에 적용하기에 적당한 형태로 본 발명의 화합물을 제제화시킬 수 있고, 크림, 연고, 액체 스프레이 또는 흡입제, 로젠지, 또는 인후 도포제의 형태로 적용할 수 있다. 그러한 국소 투여용 제제는 상기 활성 성분의 표면 침투를 촉진하기 위하여 디메틸설폭사이드 (DMSO) 등의 화학적 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

눈 또는 귀에 적용하기 위하여, 연고, 크림, 로션, 도포제 또는 분말로서 소수성 또는 친수성 기제 중에 제제화시킨 액체 또는 반-액체 형태로 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다.

직장 투여를 위하여, 통상의 담체, 예를 들어, 코코아 버터, 왁스 또는 기타 글리세라이드 등과 혼합된 좌제 형태로 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다.

대안적으로, 송달시에 적당한 약학적 허용 담체 중에서 재구성하기 위하여 본 발명의 화합물을 분말 형태로 제조할 수 있다. 다른 구체예에 있어서, 본 발명 화합물의 단위 제형은 멸균 밀봉 앰풀 또는 멸균 주사기 내 적당한 담체 중의 상기 화합물 또는 바람직하게 그 염의 용액일 수 있다. 단위 제형 중의 상기 화합물의 농도는 사용하는 화합물 및 그 용해도 및 의사가 지시하는 투여량에 따라 예를 들어 약 1 % 약 50 %로 달라질 수 있다. 상기 조성물이 투여량 단위를 함유한다면, 각 투여량 단위는 활성 화합물 1 500 ㎎을 함유하는 것이 바람직하다. 성인 치료를 위하여, 상기 사용되는

투여량은 투여 경로 및 투여 빈도에 따라 매일 5 ㎎ 10 g의 범위인 것이 바람직하다.

다른 실시 양태에 있어서, 본 발명은 미생물, 바람직하게는 박테리아의 성장을 저해하는 방법으로서, 상기 유기체 내로 및 상기 미생물 내로의 상기 화합물의 도입을 허용하는 조건 하에서, 본 발명의 화합물, 바람직하게는 화학식 I의 화합물을 상기 유기체와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 조건은 당업자에게 공지되어 있으며, 실시예들에 예시되어 있다. 상기 방법은 본 발명의 화합물(들), 바람직하게는 화학식 I의 화합물(들)의 치료 유효량을 생체내 또는 시험관내에서 미생물 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다.

본 발명의 이 실시 양태에 따르면, 본 명세서에 공개된 신규 조성물을 약학적 허용 담체 중에 포함시켜, 약물 송달의 공지된 방법에 따라 수용체(바람직하게, 인간)에게 송달한다. 일반적으로, 생체내에서 본 발명의 조성물을 송달하기 위한 본 발명의 방법은, 당업계에 주지되어 있는 프로토콜에 있어서의 약물 대신에 본 발명의 화합물(바람직하게, 화학식 I의 화합물)을 사용하는 실질적인 절차상의 수정만을 수반한, 약제 송달을 위한 기술-인식 프로토콜을 이용한다. 마찬가지로, 배양물 중의 세포 처리를 위하여, 예를 들어, 세포 배양물 중의 박테리아 오염 농도를 감소시키거나 제거하기 위하여 본 발명의 조성물을 사용하는 방법은, 당업계에서 주지되어 있는 프로토콜에 있어서서의 약물 대신에 본 발명의 화합물(바람직하게, 화학식 I의 화합물)을 사용하는 실질적인 절차상의 수정만을 수반한, 항균제로 세포 배양물을 처리하는 기술-인식 프로토콜을 이용한다.

한 구체예에 있어서, 본 발명은 감염증, 특히 그람-양성 박테리아에 의하여 유발된 감염증의 치료 방법으로서, 화학식 I의 리포펩티드 화합물 치료 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 항균제 송달을 위한 예시적인 방법은 미국 특허 제5,041,567호(Roger) 및 PCT 특허 출원 번호 EP 94/02552(공개 번호 WO 95/05384)에 기술되어 있으며, 이들 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참고 인용된다. 본 명세서에서 사용한 바와 같은 용어 " 치료 유효량" 은 박테리아 감염증의 개시를 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 진행을 정지시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 용어 " 처치(treating)" 는 감염증의 발병을 예방하고, 감염증의 제어 또는 제거 양자 모두를 위하여 본 발명의 화합물(바람직하게 화학식 I의 화합물) 치료 유효량을 피험체에게 투여하는 것으로 정의된다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 용어 " 피험체" 는 포유동물, 식물 또는 세포 배양물로 정의된다. 바람직한 구체예에 있어서, 피험체는 리포펩티드 화합물 처리가 필요한 인간 또는 기타 동물 환자이다.

상기 방법은 본 발명의 화합물 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 유효량은 일반적으로 화학식 I의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학적 허용 염 약 0.1 약 100 ㎎/kg이다. 바람직한 투여량은 화학식 I의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학적 허용 염 약 0.1 약 50 ㎎/kg이다. 더욱 바람직한 투여량은 화학식 I의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학적 허용 염 약 1 25 ㎎/kg이다. 세포 배양물을 위한 유효량은 통상 0.1 1,000 ㎍/㎖, 더욱 바람직하게는 0.1 200 ㎍/㎖이다.

화학식 I의 화합물은 매일 단일 투여량으로 투여하거나, 매일 다중 투여량으로 투여할 수 있다. 치료 요법은 장기간에 걸쳐서, 예를 들어, 몇 일 또는 2 4 주 동안의 투여를 요할 수 있다. 투여량 당 양 또는 총 투여량은 감염증의 성질 및 심각도, 환자의 연령 및 일반적 건강 상태, 화합물에 대한 환자의 내성 및 감염증과 관련된 미생물(들)과 같은 인자들에 따라 달라질 것이다. 리포펩티드 화합물의 다른 일원인 댑토마이신을 환자에게 투여하는 방법은 1999. 9. 24.자로 출원된 미국 특허 출원 제09/406,568호(이 출원은 1998. 9. 25.자로 출원된 미국 가출원 제60/101,828호 및 1999. 3. 24.자로 출원된 미국 가출원 제60/125,750호의 이익을 향유하는 것임)에 공개되어 있다.

본 발명에 따른 리포펩티드 화합물은 환자 또는 동물의 규정식 또는 사료로 투여할 수도 있다. 총 규정식 섭취의 일부로 투여하는 경우에, 사용되는 화합물의 양은 규정식의 1 중량% 미만, 바람직하게는 단지 0.5 중량%일 수 있다. 동물용 규정식은 상기 화합물을 첨가할 수 있는 통상의 식품이거나, 상기 화합물을 미리 혼합해 놓은 것일 수 있다.

본 발명의 방법은 화학식 I의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학 조성물을 박테리아 감염증의 경감 또는 제거에 유효한 양으로 그 필요가 있는 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 화합물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 방식으로, 국소적으로, 직장으로, 비강내로, 구강내로, 질내로, 또는 저장기, 외부 펌프 또는 카테터에 포함시켜서 투여할 수 있다. 상기 화합물은 눈에 사용하거나, 에어로졸화하여 사용하기 위하여 제제화할 수 있다. 본 발명의 화합물은 폐렴 또는 기타 폐 감염증의 치료용 에어로졸로서 투여할 수 있다. 바람직한 에어로졸 송달 비히클은 무수 또는 건조 분말 흡입제이다. 화합물(I)의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학 조성물은 농양, 심실 또는 관절내로 직접 주사하거나 투여할 수도 있다. 비경구 투여는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 대조(cisternal), 경막내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 리포펩티드 화합물은 정맥내, 피하 또는 경구 투여한다. 화학식 I의 리포펩티드 화합물을 세포 배양물 내로 투여하기 위한 바람직한 구체예에 있어서, 상기 화합물을 영양 배지 내에 투여할 수 있다.

본 발명의 방법은 임의 유형의 박테리아, 특히 그람-양성 박테리아에 의하여 야기되거나, 악화된 박테리아 감염증이 있는 피험체를 치료하는데 이용할 수 있다. 한 구체예에 있어서, 리포펩티드 화합물 또는 그 약학 조성물을 본 발명의 방법에 따라 환자에게 투여한다. 바람직한 구체예에 있어서, 박테리아 감염증은 그람-양성 박테리아에 의해 야기되거나 악화될 수 있다. 이들 그람-양성 박테리아로는 메티실린-감수성 및 메티실린-내성 스타필로코쿠스(예, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스타필로코쿠스 에피데르미디스, 스타필로코쿠스 헤몰리티쿠스, 스타필로코쿠스 호미니스, 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스 및 코아굴라제-음성 스타필로코쿠스), 글리코펩티드 매개-감수성 스타필로코쿠스 아우레우스(GISA), 페니실린-감수성 및 페니실린-내성 스트렙토코쿠스(예, 스트렙토코쿠스 뉴모니아, 스트렙토코쿠스 피로게네스, 스트렙토코쿠스 아갈락티아, 스트렙토코쿠스 아비움, 스트렙토코쿠스 보비스, 스트렙토코쿠스 락티스, 스트렙토코쿠스 상기우스 및 스트렙토코쿠스 군 C, 스트렙토코쿠스 군 G, 비리단스 스트렙토코쿠스), 엔테로코쿠스(예, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성 균주, 예를 들어, 엔테로코쿠스 패칼리스 및 엔테로코쿠스 패시움), 클로스트리듐 디피실레, 클로스트리듐 클로스트리디이포르메, 클로스트리듐 이노쿰, 클로스트리듐 페르프린겐스, 클로스트리듐 라모숨, 헤모필러스 인플루엔자, 리스테리아 모노사이토게네스, 코리네박테리움 제이케이움, 비피도박테리움 spp., 유박테리움 아에로파시엔스, 유박테리움 렌툼, 락토바실러스 애시도필루스, 락토바실러스 카세이, 락토바실러스 플란타룸, 락토코쿠스 spp., 류코노스토크 spp., 페디오코쿠스, 펩토스트렙토코쿠스 아나에로비우스, 펩토스트렙토코쿠스 아사카롤리티쿠스, 펩토스트렙토코쿠스 마그너스, 펩토스트렙토코쿠스 미크로스, 펩토스트렙토코쿠스 프레보티, 펩토스트렙토코쿠스 프로덕투스, 프로피오니박테리움 아크네스, 악티노마이세스 spp., 모락셀라 spp. (예, 모락셀라 카타르할리스) 및 에스케리챠 spp. (예, 에스케리챠 콜리) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

바람직한 구체예에 있어서, 통상의 " 내성" 균주에 대한 화학식 I의 리포펩티드 화합물의 항균 활성은 시험관내 시험에서 통상의 " 감수성" 균주에 대한 활성과 필적할만하다. 다른 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 리포펩티드에 대한 최소 저해 농도(MIC)는 반코마이신에 대한 것에 비해 통상 적거나 동일하다. 따라서, 바람직한 구체예에 있어서, 반코마이신 또는 댑토마이신을 비롯한 다른 화합물에 내성이 있는 박테리아 감염증을 보이는 환자에게, 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학 조성물을 투여한다. 또한, 글리코펩티드 항생제와는 달리, 리포펩티드 화합물은 그람-양성 유기체에 대하여 신속하고 농도 의존적인 살균 활성을 보인다. 따라서, 바람직한 구체예에 있어서, 신속하게 작용하는 항생제 치료를 요하는 환자에게 본 발명의 방법에 따라 본 발명의 리포펩티드 화합물 또는 그 약학 조성물을 투여한다.

본 발명의 방법은 체내에서 임의의 기관이나 조직의 임의 박테리아 감염증에 대하여 사용할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 상기 박테리아 감염증은 그람-양성 박테리아에 의하여 야기된다. 이들 기관 또는 조직은 골격근, 피부, 혈

류, 신장, 심장, 폐 및 뼈를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 방법은 피부, 유연 조직 감염증, 균혈증 및 요로 감염증을 치료하는 데 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 방법은 중이염, 부비동염, 만성 기관지염, 및 약물 내성 스트렙토코쿠스 뉴모니아 또는 헤모필러스 인플루엔자에 의해 유발된 폐렴 등(단, 이에 한정되는 것은 아님)의 집단(communnity) 후천성 호흡기 감염증을 치료하는 데 사용할 수 있다. 본 발명의 방법은 다른 유형의 그람-양성 박테리아를 포함하거나, 그람-양성 및 그람-음성 박테리아를 포함하는 혼합 감염증을 치료하는 데 사용할 수도 있다. 이들 유형의 감염증은 복부내 감염증 및 산과/부인과 감염증을 포함한다. 본 발명의 방법은 심내막염, 신장염, 패혈성 관절염, 복강내 패혈증, 뼈 및 관절 감염증(단, 이에 한정되는 것은 아님) 등의 감염증을 치료하는 데 사용할 수도 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 전술한 질병 중 임의의 것은 본 발명에 따른 리포펩티드 화합물 또는 그 약학 조성물을 사용하여 치료할 수 있다.

본 발명의 방법은 1 이상의 다른 항미생물제, 예를 들어, 항균제(항생제) 또는 항진균제를 동시에 투여하면서 이루어질 수도 있다. 한 실시 양태에 있어서, 본 발명의 방법은 본 발명에 따른 1 이상의 리포펩티드 화합물을 투여함으로써 이루어질 수 있다. 다른 구체예에 있어서, 본 발명의 방법은 본 발명에 따른 리포펩티드 화합물을 다른 리포펩티드 화합물, 예를 들어, 댑토마이신과 동시 투여함으로써 이루어질 수 있다.

본 발명의 화합물과 동시 투여할 수 있는 항균제 및 그 부류로는 페니실린 및 관련 약물, 카바페넴, 세팔로스포린 및 관련 약물, 아미노글리코시드, 바시트라신, 그라미시딘, 무피로신, 클로람페니콜, 티암페니콜, 푸시데이트 나트륨, 린코마이신, 클린다마이신, 마크롤리드, 노보바이오신, 폴리믹신, 리파마이신, 스펙티노마이신, 테트라사이클린, 반코마이신, 테이코플라닌, 스트렙토그라민, 항-폴레이트제, 예를 들어, 설폰아미드, 트리메토프림 및 이의 조합 및 피리메타민, 합성 항균 물질, 예를 들어, 니트로퓨란, 메테나민 맨델레이트 및 메테나민 히퓨레이트, 니트로이미다졸, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 파라-아미노살리실산(PAS), 사이클로세린, 카프레오마이신, 에티온아미드, 프로티온아미드, 티아세타존, 비오마이신, 에베미노마이신, 글리코펩티드, 글리실사이클린, 케톨라이드, 옥사졸리디논; 이미펜넨, 아미카신, 네틸미신, 포스포마이신, 젠타미신, 세프트리악손, 지라신, LY 333328, CL 331002, HMR 3647, 리네졸리드, 시네르시드, 아즈트레오남, 및 메트로니다졸, 에피로프림, OCA-983, GV-143253, 산페트리넴 나트륨, CS-834, 비아페넴, A-99058.1, A-165600, A-179796, KA 159, 다이네미신 A, DX8739, DU 6681; 세플루프레남, ER 35786, 세포셀리스, 산페트리넴 셀렉세틸, HGP-31, 세프피롬, HMR-3647, RU-59863, 메르사시딘, KP 736, 리팔라질; 코산, AM 1732, MEN 10700, 레나페넴, BO 2502A, NE-1530, PR 39, K130, OPC 20000, OPC 2045, 베네프림, PD 138312, PD 140248, CP 111905, 술로페넴, 리티페남 아콕실, RO-65-5788, 사이클로티알리딘, Sch-40832, SEP-132613, 미카코시딘 A, SB-275833, SR-15402, SUN A0026, TOC 39, 카루모남, 세포조프란, 세페타메트 피복실 및 T 3811 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

바람직한 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 화합물과 동시 투여할 수 있는 항균제로는 이미펜넨, 아미카신, 네틸미신, 포스포마이신, 젠타미신, 세프트리악손, 테이코플라닌, 지라신, LY 333328, CL 331002, HMR 3647, 리네졸리드, 시네르시드, 아즈트레오남 및 메트로니다졸 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명에 따른 화합물과 동시 투여할 수 있는 항진균제로는 카스포펑젠, 보리코나졸, 세르타코나졸, IB-367, FK-463, LY-303366, Sch-56592, 시타플록사신, DB-289 폴리엔, 예를 들어, 암포테리신, 니스타틴, 프리마리신; 아졸, 예를 들어, 플루코나졸, 이트라코나졸 및 케토코나졸; 알릴아민, 예를 들어, 나프티핀 및 테르비나핀; 및 항-대사물, 예를 들어, 플루사이토신 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 기타 항진균제로는 Fostel 등의 문헌[Drug Discovery Today, 5:25-32 (2000), 이 문헌은 본 명세서에 참고 인용됨]에 공개되어 있는 것이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 Fostel 등의 문헌은 코리네칸딘, Mer-WF3010, 쿠사칸딘스, 아르트리키틴/LL 15G256γ, 소르다린스, 시스펜타신, 아족시바실린, 아우레오바시딘 및 카프레펑진을 비롯한 항진균 화합물을 공개한다.

박테리아 감염증이 완전히 치유되거나 경감될 때까지 본 발명의 방법에 따라 리포펩티드 화합물을 투여할 수 있다. 한

구체예에 있어서, 3 일 6 개월의 기간 동안 리포펩티드 화합물을 투여한다. 바람직한 구체예에 있어서, 7 56 일 동안 리포펩티드 화합물을 투여한다. 더욱 바람직한 구체예에 있어서, 7 28 일 동안 리포펩티드 화합물을 투여한다. 더욱 더 바람직한 구체예에 있어서, 7 14 일 동안 리포펩티드 화합물을 투여한다. 바람직하다면 더욱 장기간 또는 더욱 단기간 동안 리포펩티드 화합물을 투여할 수 있다.

리포펩티드 화합물 합성을 위한 일반적인 과정

화학식 I의 리포펩티드 화합물은 하기하는 바와 같이 제조할 수 있다. 본 발명의 리포펩티드 화합물은 출발점으로서 댑토마이신을 사용하여 반-합성 접근법으로 제조하거나, 전체 합성 접근법으로 제조할 수 있다.

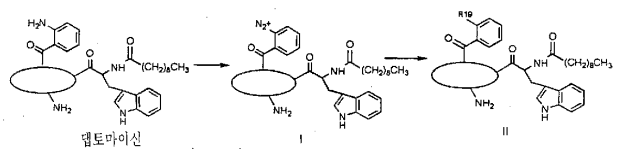
본 발명에 따른 반-합성 접근법에 있어서, 댑토마이신은 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,885,243호 및 제4,874,843호를 참조하라. 댑토마이신은 아실화 상태로 사용할 수 있고, 또는 본 명세서에서 기술하는 바와 같은 사용 전에 탈아실화하여 사용할 수도 있다. 댑토마이신은 미국 특허 제4,482,487호에 기술된 바와 같은 악티노플레인스 유타헨시스(Actinoplanes utahensis)를 이용하여 탈아실화시킬 수 있다. 대안적으로, 댑토마이신은 다음과 같이 탈아실화시킬 수 있다:

댑토마이신(5.0 g)을 물(25 ㎖) 중에 용해시키고, 5 M 나트륨 하이드록사이드를 사용하여 pH 9로 조절하였다. 디t-부틸디카보네이트(1.5 g)를 첨가하고, 5 M 나트륨 하이드록사이드를 사용하여 상기 혼합물을 pH 9로 조절하고 반응이 완결될 때까지(4 시간) 그 pH를 유지시켰다. 상기 pH를 7로 조절하고, 그 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼 상에 적하하였다. 상기 컬럼을 물로 세척하고, 메탄올을 사용하여 상기 컬럼으로부터 생성물을 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 BOC-보호 댑토마이신을 황색 분말로 얻었다.

디아실라아제 효소는 상기 악티노플레인스 유타헨시스 디아실라아제 효소를 발현시키는 재조합 스트렙토마이신 리비단스로부터 제조하였다. 에틸렌 글리콜 (400 μℓ) 중의 상기 효소를 pH 7-8의, 물(100 ㎖) 중의 BOC-보호 댑토마이신(1 g)에 첨가하였다. 72 시간 동안 항온처리한 후, 상기 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼 상에 적하하였다. 상기 컬럼을 물로 세척하고, 물 중의 10 % 아세토니트릴을 사용하여 상기 컬럼으로부터 생성물을 용출시켰다. 생성물을 증발시켜 탈아실화된 BOC-보호 댑토마이신을 황색 분말로 얻었다.

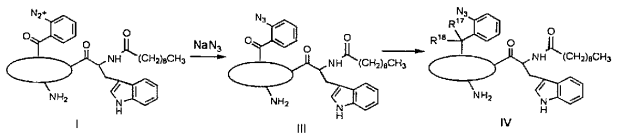
카이뉴레닌 유도체

반응식 1



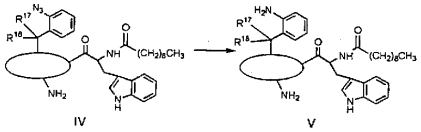
아질산나트륨/염산 또는 이소아밀 아질산염과 같은 시약을 사용하여 상기 방향족 아미노기를 디아조늄 염 화합물(I)로 전환시킴으로써, 댑토마이신을 R^2 위치가 개질된 유사체로 전환시킬 수 있다. 그 다음, 당업자에게 공지되어 있는 화학적 방법 및 본 공개의 교시 내용에 따라, 상기 디아조늄기를 나트륨 아지드, 칼륨 에틸크산테이트 또는 염화구리와 같은 시약으로 치환시킴으로써 유도체 화합물(II)(여기에서, R^{19} 는 전술한 바와 같음)를 얻을 수 있다.

반응식 2



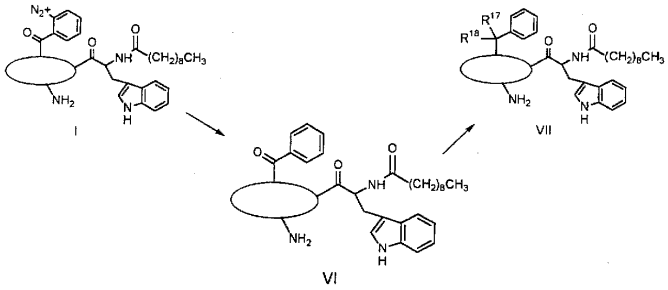
또한, 아지드 원, 통상 나트륨 아지드를 사용한 반응을 통하여 화합물(I)을 아지드 화합물(III)으로 전환시킬 수 있다. 그 다음, 케톤기에 대한 개질은 당업계에 공지된 화학적 방법, 예를 들어, 환원, 옥심 형성, 케탈화를 통한 이탈기로의 전환 및 치환을 통하여 화학식 IV의 화합물(여기에서, R^{17} 및 R^{18} 은 전술한 바와 같음)을 얻는 방식으로 수행할 수 있다.

반응식 3



또한, 당업자에게 공지되어 있는 화학적 방법 및 본 공개의 교시 내용에 따라, 예를 들어, 트리페닐 포스핀 및 물, 또는 환원제, 예를 들어, 수소화붕소나트륨과 반응시킴으로써 상기 아지드기를 아민으로 환원시킴에 의하여 화합물(IV)를 화합물(V)로 전환시킬 수 있다. 상기에서, R^{17} 및 R^{18} 은 전술한 바와 같다.

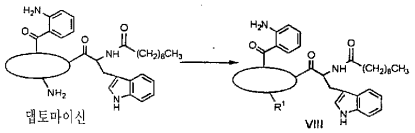
반응식 4



또한, 하이포포스포러스 산을 이용하여 환원시킴으로써 화합물(I)을 화합물(VI)으로 전환시킬 수 있다. 그 다음, 케톤기에 대한 개질은 반응식(2)에서 사용한 바와 유사한 당업자에게 공지된 화학적 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 상기에서, R^{17} 및 R^{18} 은 전술한 바와 같다.

오르니틴 유도체

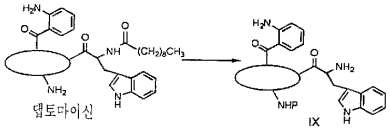
반응식 1



오르니틴의 방향족 아미노기를 일정 시약, 예를 들어, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 활성화된 에스테르, 산 클로라이드, 설포닐클로라이드 또는 활성화된 설폰아미드, 용이하게 치환될 수 있는 기를 보유한 헤테로사이클, 이미데이트, 락톤으로 처리하거나, 알데히드로 환원 처리함으로써, 댑토마이신을 R^1 위치가 개질된 유사체로 전환시킴에 의하여 화합물(VIII)(여기에서, R^1 은 전술한 바와 같음)을 얻을 수 있다.

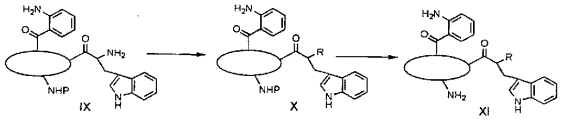
트립토판 아민 유도체

반응식 1



우선, 당업자에게 공지된 적당한 아미노 보호기(P)를 사용하여 본 공개의 교시 내용에 따라 오르니틴 아민을 보호함으로써 댑토마이신을 화합물(IX)로 전환시킬 수 있다. 그 다음, 댑토마이신을 탈아실화시킬 수 있는 효소, 예를 들어, 전술한 바와 같은 효소를 사용하여 트립토판 상의 데실 측쇄를 제거한다.

반응식 2



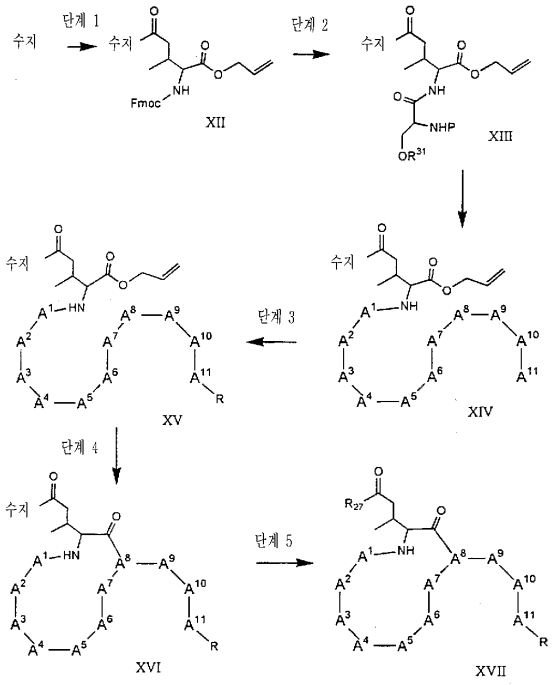
일정 시약, 예를 들어, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 활성화된 에스테르, 산 클로라이드, 설포닐클로라이드 또는 활성화된 설폰아미드, 용이하게 치환될 수 있는 기를 보유한 헤테로사이클, 이미데이트, 락톤으로 처리하거나, 알데히드로 환원 처리함으로써, 화합물(IX)의 트립토판 아민 위치를 개질시킴으로써 화합물(X)을 얻을 수 있다. 본 발명의 공개에 따라 당업계에 공지된 과정에 따라 화합물(X)를 탈보호함으로써 화합물(XI)를 얻을 수 있다. 여기에서, R은 전술한 바와 같다.

오르니틴 아민 R^1, 트립토판 아민 R 또는 카이뉴레닌 측쇄 R^2에 대한 전술한 개질을 독립적으로 조합하여 모두 3개 부위까지 개질시킨 추가 화합물을 얻을 수 있다. 이러한 개질을 달성하기 위하여, 분자 내의 특정 작용기를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 이들 작용기의 보호는 본 발명의 공개에 따라 당업자의 전문 기술 범위내에 있다. 예를 들어, Greene의 상기 문헌을 참고하라.

리포펩티드 화합물의 고체 지지체 합성

본 발명의 대안적 구체예에 있어서, 화학식 I의 리포펩티드 화합물은 하기하는 바와 같이 고체 지지체 상에 합성할 수 있다. 단계 1에서, 적당히 - N - 보호 - βMeGlu(OH) - O알릴 에스테르를 적당한 수지에 커플링시킴으로써 화합물(XII)를 얻는다. 그 다음, 적당히 보호된 세릴 유도체(A1)로 아미노기를 커플링시킴으로써 화합물(XII)의 아미노기를 탈보호하여 화합물(XIII)(여기에서, P는 적당한 보호기임)을 얻는다. 그 다음에 적당히 보호된 아미노산에 커플링시키는 상기 펩티드 커플링 과정(즉, 알파 - 아미노기의 탈보호)은 소정 수의 아미노산이 수지에 커플링될 때까지 반복한다. 하기에 도시한 반응식에 있어서, 11개의 아미노산을 커플링시켜 화합물(XIV)을 얻었다. 활성화된 R 기, R^*을 화합물(XIV)에 첨가함으로써 화합물(XV)를 얻는다. 단계 4에서, 화합물(XV)를 고리화하여 화합물(XVI)을 얻는다. 이어서, 단계 5에서, 수지에서 화합물(XVI)을 제거함으로써 리포펩티드 화합물(XVII)을 얻는다.

리포펩티드 화합물의 전체 합성을 위한 반응식

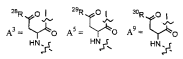



,

여기에서, A^1은 적당하게 보호된 세린 유도체이고, 이 때, R^{31}은 하기하는 바와 같이 적당하게 개열 가능한 하기드록실 보호기이다.


,

여기에서, A^2 및 A^7은 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 글리신 유도체이다.



,

여기에서, A^3, A^5 및 A^9는 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 아스파르트산 유도체이고, 여기서 ^{28}R, ^{29}R 및 ^{30}R은 개열 가능한 보호기, 바람직하게 t-부틸기이다.

,

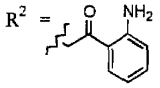
여기에서, A^4는 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 알라닌 유도체이다.

,

여기에서, A^6은 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 오르니틴 유도체이거나, 또는 유도체화된 오르니틴인데, 이 때, $^*R^1$은 전술한 바와 같은 R^1 또는 대안적으로 순차적 탈보호에 따라 R^1이 얻어질 것인 R^1의 보호 형태이다.

,

여기에서, A^8은 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 뎁시펩티드이고, Y는 다른 보호기를 그 사용되는 다른 보호기들, 즉, Alloc로 그대로 유지시키는 조건하에서 개열될 수 있는 보호기이며; $^*R^2$는 전술한 바와 같은 R^2 또는 대안적으로 순차적 탈보호에 따라 R^2가 얻어질 것인 R^2의 보호 형태이다. 바람직하게, ^{2*}R은 카이뉴레닌 또는 치환된 카이뉴레닌 측쇄이며, 가장 바람직하게는 하기 기이다:



,

여기에서, A^{10}은 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 아스파라긴 유도체이다.

,

여기에서, A^{11}은 하기하는 바와 같이 적당하게 보호된 트립토판 유도체이고, 이 때, R^{*37}은 히드리도 또는 적당한 보호기, 바람직하게 t-부톡시 카보닐이다.

당업자들은 아미노 및 측쇄 작용기 양자 모두가 그들이 성장 펩티드 사슬에 부착되기 전에 적당하게 보호되어야 한다는

것을 이해할 것이다. 적당한 보호기는 펩티드 합성에 유용한 당업계에 공지된 임의의 기일 수 있다. 그러한 보호기의 편성은 주지되어 있다. 예를 들어, 문헌[" Synthesis Notes" in the Novabiochem Catalog and Peptide Synthesis Handbook (1999), pages S1-S93, 이 문헌은 본 명세서에 참고 인용됨]을 참조하라. 본 발명의 공개에 따라, 당업자들은 보호기의 선택 및 그 사용 방법을 알 수 있을 것이다.

또한, 당업자들은 측쇄 작용기 상의 보호기의 선택이 수지로부터 펩티드의 최종 개열과 함께 보호기의 개열을 초래할 것인지 또는 그렇지 않을 것인지(이에 의하여, 천연 아미노산 작용기 또는 그 보호된 유도체를 각각 얻을 수 있음)를 이해할 것이다.

하기 일반적 과정은 화학식 I 화합물의 고체 지지체 합성을 예시하기 위하여 제공된다.

단계 1: 적당히-N-보호된-βMeGlu(OH)-O알릴 에스테르의 수지에의 커플링

수지에 대하여 각각 5 몰당량 만큼의 적당히-N-보호된-βMeGlu(OH)-O알릴 에스테르, 1,3-디이소프로필카보디이미드(DIC) 및 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt)을 디메틸포름아미드(DMF; 5 ㎖/g 수지) 중에서 30 분 동안 교반한다. 적당하게 기능화된 수지 또는 고체 지지체, 예를 들어, 왕(Wang), 세이프티 캐치(Safety Catch), 링크(Rink), 크노르(Knorr), PAL 또는 PAM 수지(단, 이에 한정되는 것은 아님)를 첨가하고, 생성 현탁액을 16 시간 동안 교반한다. 그 다음, 상기 수지-N-보호된-βMeGlu(OH)-O알릴 에스테르를 여과하고, 건조시키고, 커플링을 반복한다. 그 다음, 하기 커플링 단계에서 주어지는 적당한 조건을 이용하여 상기 N-보호기를 제거한다.

단계 2 (A): N-9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc) 보호기를 이용한 아미노산에 대한 일반적 커플링 사이클

수지-AA(여기에서, 수지-AA는 성장 아미노산 사슬에 부착되는 수지로 정의됨)에 대하여 각각 5 몰 당량 만큼의 적당하게 보호된 Fmoc 아미노산, DIC 및 HOAt(DMF 중의 0.5 몰 용액)을 충분한 DMF와 함께 수지-AA에 첨가하여 작업 용적을 얻는다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 진탕하고, 여과하고, 커플링을 반복한다. 두 번째 커플링 후, 수지를 DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척한다. N-메틸 피롤리딘 중의 피페리딘 20 % 용액의 한 작업 용적 중의 수지 생성물을 5 분 동안 교반하고, 수지를 여과하고, N-메틸 피롤리딘 중의 피페리딘 20 % 중의 수지를 다시 20 분 동안 교반함으로써 새롭게 커플링된 아미노산 A^{1-11} 의 Fmoc기를 탈보호시킨다. 상기 수지를 DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척한다.

단계 2 (B): N-t-부톡시-카보닐(N-Boc) 보호기를 이용한 아미노산의 일반적 커플링 사이클

수지-AA에 대하여 각각 5 몰당량 만큼의 적당하게 보호된 N-Boc 아미노산, DIC 및 HOAt(DMF 중의 0.5 몰 용액)를 충분한 DMF와 함께 수지-AA에 첨가하여 작업 용적을 얻는다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 진탕하고, 여과하고, 커플링을 반복한다. 반복 커플링 후, 수지를 DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척한다. CH_2Cl_2:트리플루오로아세트산(TFA) 1:1의 한 작업 용적 중의 수지를 15 분 동안 교반하고, 여과하고, CH_2Cl_2:TFA 1:1의 한 작업 투여량을 다시 15 분 동안 교반함으로써 새롭게 커플링된 아미노산 A^{1-11} 의 Boc기를 탈보호시킨다. 상기 수지를 CH_2Cl_2 중의 과량의 디이소프로필에틸아민(DIPEA)로 세척하여 중화시킨 후, DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척한다.

단계 3: 말단 아민 캡핑 반응

수지(XV)에 대하여 10 몰당량 만큼의, DMF 한 작업 용적 중의 활성화된 에스테르, 이소시아네이트, 티오이소시아네이트, 무수물, 산 클로라이드, 클로로포르메이트 또는 그 반응성 염을 수지(XIV)에 첨가하고, 25 시간 동안 교반한다. 생성된 수지(XV)를 DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척한다.

단계 4: 고리화

건조된 수지(XV)를 아르곤 분위기 하에 위치시키고, 1 ㎖/0.1 mmol 펩티드 기질, CH_2Cl_2:아세트산:N-메틸모르폴린, 40:2:1 중의 $Pd(PPh_3)_4$ 125 ㎎/0.1 mmol 펩티드 기질의 용액으로 처리한다. 혼합물을 상온에서 3 시간 동안 교반하고, 여과하고, DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척한다. 수지에 대하여 각각 5 몰당량 만큼의 DIC 및 HOAt(DMF 중의 0.5 몰 용액)를 충분한 DMF와 함께 수지에 첨가하여 작업 용적을 얻는다. 반응물을 17 시간 동안 진탕하고, 여과하고, DMF로 두 번, 메탄올로 두 번, 다시 DMF로 두 번 세척하여 수지(XVI)를 얻었다.

단계 5: 리포펩티드의 개열 및 분리

수지(XVI)로부터 소정 리포펩티드를 개열시키고, 분리하여 R^{27} 이 OH 또는 NH_2 인 화합물을 얻는다. Fmoc 화학적 방법을 이용하는 경우, 소정 수지는 CH_2Cl_2:TFA:에탄디티올(EDT):트리이소프로필실란(TIS), 16:22:1:1의 펩티드 기질 1 ㎖/0.1 mmol 중에 현탁시키고, 상온에서 6 8 시간 동안 교반한다. 상기 수지를 여과하고, 냉 TFA 1 등가 용적으로 세척하고, 여액을 배합하고, 감압 하에서 증발시킨다. 그 다음, 디에틸 에테르를 첨가하여 조 생성물(XVII)을 침전시키고, 원심 분리로 분리한다. 상기 생성물은 예비 역상 HPLC로 추가 정제할 수 있다.

N-Boc 화학적 방법을 이용하는 경우, 소정 수지를 하이드로젼 플루오라이드(HF):아니솔:디메틸설파이드(DMS), 10:1:1 중에 현탁시키고, 0 ℃에서 2 시간 동안 교반한다. 질소 스트림 하에서 휘발성 물질을 증발시킨다. 그 다음, 수지를 TFA로 추출하고, 여과하고, TFA로 두 번 세척하고, TFA 여액을 배합하고, 이를 감압 하에서 증발시킨다. 그 다음, 디에틸 에테르를 첨가하여 조 생성물을 침전시키고, 원심 분리로 분리한다. 상기 생성물은 예비 역상 HPLC로 추가 정제할 수 있다.

상기 수지가 세이프티 캐치 수지인 경우에, R^{27} =OR 또는 NRH이다. 건조 수지 (XVI)을 N-메틸피롤리딘(NMP) 또는 디메틸설폭사이드(DMSO)(8 ㎖/g 수지) 중에 현탁시키고, 5 당량의 DIPEA(수지 치환에 대하여) 및 24 당량의 요오도 또는 브로모아세토니트릴(수지 치환에 대하여)을 첨가한다. 상기 현탁액은 불활성 분위기 하의 상온에서 24 시간 동안 교반한다. 상기 수지를 여과하고, 테트라하이드로퓨란 (THF) 및 DMSO로 세척한다. 에스테르에 대하여는, 그 다음에, THF 중의 알콜, 하이드록사이드 또는 알콕사이드(수지 치환에 대하여 20 당량)로 20 시간 동안 상기 수지를 처리한다. 상기 수지를 여과하고, THF 및 물로 세척하고, 여액을 배합하고, 감압 하에서 증발시킨다. 디에틸 에테르를 첨가하여 조 생성물을 침전시키고, 원심 분리로 분리한다. 상기 생성물은 예비 역상 HPLC로 추가 정제할 수 있다. 아미드에 대하여는, 그 다음에, 불활성 분위기 하의 온화한 환류 조건하에서, THF 중의 1차 또는 2차 아민(수지 치환에 대하여 20 당량)로 12 40 시간 동안 상기 수지를 처리한다. 상기 수지를 여과하고, THF 및 물로 세척하고, 여액을 배합하고, 감압 하에서 증발시킨다. 그 다음, 디에틸 에테르를 첨가하여 조 생성물을 침전시키고, 원심 분리로 분리한다. 상기 생성물은 예비 역상 HPLC로 추가 정제할 수 있다.

실시예

본 발명이 더욱 완전히 이해될 수 있도록 하기 실시예를 개시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적이며, 어떤 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

실시예 1

화합물 1, 19, 40-44, 49, 72-74, 100, 115-116 및 123-125의 제조

댑토마이신(5.0 g)을 물(25 ㎖)에 용해시키고, 5 M의 수산화나트륨을 사용하여 pH를 9로 조정하였다. 디-t-부틸디카보네이트(1.5 g)을 첨가하고, 혼합물을 5 M의 수산화나트륨을 사용하여 반응이 완료될 때까지 (4 시간) pH를 9로 유지하도록 조절하였다. pH를 7로 조정하고, 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣었다. 컬럼을 물로 세정하고, 메탄올을 사용하여 컬럼으로부터 생성물을 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 황색 분말인 Boc-보호된 댑토마이신(5.08 g)을 얻었다.

악티노플라네스 우타헨시스(Actinoplanes utahensis) 데아실라제 효소를 형질발현시키는 재조합 스트렙토마이세스 리비단스(Streptomyces lividans)으로부터 데아실라제 효소 제제를 생성하였다. 에틸렌 글리콜 (400 ㎕) 중의 효소를 물(100 ㎖) 중의 Boc-보호된 댑토마이신(1 g)에 pH 7-8에서 첨가하였다. 72 시간 동안 항온배양한 후, 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣었다. 컬럼을 물로 세정하고, 물 중의 10% 아세토니트릴을 사용하여 컬럼으로부터 생성물을 용출시켰다. 생성물을 증발시켜 황색 분말인 탈아실화된 Boc-보호된 댑토마이신(440 ㎎)을 얻었다.

탈아실화 Boc-보호된 댑토마이신(100 ㎎) 및 옥틸 이소시아네이트(20 ㎕)를 실온에서 무수 디메틸포름아미드(5 ㎖) 중에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 황색 분말 잔류물을 얻었으며, 이를 트리플루오로아세트산/디클로로메탄/트리이소프로필실란/에탄 디티올 (11/8/0.5/0.5) (2 ㎖)의 혼합물 중에서 2 시간 동안 교반하였다. 증발에 의하여 황색 잔류물을 얻었으며, 이를 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼상의 정제용 HPLC로 정제하였다. 컬럼을 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 36% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣었다. 컬럼을 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(1)을 얻었다.

유사한 방법으로, 당업자라면 제제를 적절히 변형시켜 상기 실시예에서 개시된 방법에 의하여 화합물 19, 40-44, 49, 72-74, 100, 115-116 및 123-125를 제조할 수 있을 것이다.

실시예 1a

화합물 18, 37-39, 45-47의 제조

탈아실화된 Boc-보호된 댑토마이신(100 ㎎) 및 4-클로로-4-비페닐 아세트산 펜타플루오로페닐 에스테르(32 ㎎)를 무수 디메틸포름아미드(3 ㎖)중에서 실온에서 2 일간 교반하였다. 혼합물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 컬럼을 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 Boc-보호된 중간체(41 ㎎)를 얻었다.

Boc-보호된 중간체(40 ㎎)를 트리플루오로아세트산(2 ㎖) 및 아니솔(0.1 ㎖) 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이를 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 컬럼을 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(18)(10 ㎎)을 얻었다.

유사한 방법으로, 당업자라면 제제를 적절히 변형시켜 상기 상기 실시예에서 개시된 방법에 의하여 화합물 37-39, 45-47을 제조할 수 있을 것이다.

실시예 1b

화합물 110, 112, 109 및 111의 제조

실시예 1 및 1a에 의한 탈아실화된 Boc-보호된 댑토마이신 α,β-트리데세노일 펜타플루오로페놀 에스테르로부터 Boc-보호된 댑토마이신 α,β-트리데세노일 아미드(화합물 110)을 제조하였다. 무수 디메틸포름아미드(8 ㎖), 트리플루오로아세트산(11 ㎖) 및 에탄 디티올(0.25 ㎖) 중의 화합물(110)(0.21 g)을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 감압하에 농축시켜 담갈색 오일을 얻었으며, 이를 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 40 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(112)(53.8 ㎎)을 얻었다.

유사한 방법으로, 당업자라면 제제를 적절히 변형시켜 상기 상기 실시예에서 개시된 방법에 의하여 화합물 109 및 111을 제조할 수 있을 것이다.

실시예 2

화합물 2의 제조

무수 디메틸포름아미드(3 ㎖) 중의 도데실 이소시아네이트(0.507 g)을 무수 디메틸포름아미드(30 ㎖) 중의 탈아실화 Boc-보호된 댑토마이신(3.14 g)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 교반하였다. 7 시간 후, 10% 아세토니트릴-물에 이어서 50% 아세토니트릴-물을 사용하여 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에서 정제하였다. 목적 분획을 동결건조시켜 담황색 솜털형 고형물인 Boc-보호된 댑토마이신 도데실 우레아(3.38 g)를 얻었다.

무수 디클로로메탄(20 ㎖), 트리플루오로아세트산(22 ㎖) 및 에탄 디티올(0.5 ㎖) 중의 Boc-보호된 댑토마이신 도데실 우레아(2.42 g)를 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 담갈색 오일로 농축시키고, 이를 메탄올과 디에틸에테르로 분쇄하였다. 혼합물을 원심분리한 후, 황색 잔류물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 40 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(2)(2.53 g)을 얻었다

실시예 2a

화합물 48의 제조

무수 디메틸포름아미드(1 ㎖) 중의 운데실 이소시아네이트(0.197 g)을 무수 디메틸포름아미드(20 ㎖) 중의 탈아실화 Boc-보호된 댑토마이신(1.62 g)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 7 시간 동안 교반하였다. 10% 아세토니트릴-물에 이어서 50% 아세토니트릴-물을 사용하여 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에서 정제하였다. 목적 유분을 동결건조시켜 담황색 솜털형 고형물인 Boc-보호된 댑토마이신 운데실 우레아(1.58 g)를 얻었다.

무수 디클로로메탄(20 ㎖), 트리플루오로아세트산(22 ㎖) 및 5% 아니솔 중의 Boc-보호된 댑토마이신 운데실 우레아(1.58 g)를 4 시간 동안 교반한 후, 이를 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 40 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(48)(136.5 g)을 얻었다

실시예 2b

화합물 117 및 118의 제조

무수 디메틸포름아미드(0.2 ㎖) 중의 노닐 이소시아네이트(40.6 ㎎)을 무수 디메틸포름아미드(2 ㎖) 중의 탈아실화 Boc-보호된 댑토마이신(313.2 ㎎)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 교반하였다. 7 시간 후, IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에서 정제하고, 이를 5 mM의 인산암모늄 중의 30-60% 아세토니트릴 구배를 사용하여 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 40 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 21 분에 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(117)(158.8 g)을 얻었다

무수 디클로로메탄(5 ㎖), 트리플루오로아세트산(2 ㎖) 및 에탄 디티올(0.05 ㎖) 중의 화합물(117)(58.9 g)의 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 이를 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 40 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(118)(11.2 ㎎)을 얻었다.

실시예 2c

화합물 119 및 120의 제조

무수 디메틸포름아미드(0.2 ㎖) 중의 데실 이소시아네이트(0.44 g)을 무수 디메틸포름아미드(20 ㎖) 중의 탈아실화 Boc-보호된 댑토마이신(3.13 g)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 교반하였다. 7 시간 후, 혼합물을 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에서 10% 아세토니트릴-물에 이어서 50% 아세토니트릴-물로 정제하였다. 목적 분획을 동결 건조시켜 담황색 고형물인 화합물(119)(1.73 g)을 얻었다

무수 디클로로메탄(20 ㎖), 트리플루오로아세트산(22 ㎖) 및 에탄 디티올(0.5 ㎖) 중의 화합물(119)(1.73 g)을 4 시간 동안 실온에서 교반한 후, 이를 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 메탄올과 디에틸 에테르로 분쇄한 후, IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 40 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(120)(359.8 ㎎)을 얻었다.

실시예 3

화합물 3, 5-6, 8-13, 20-24, 34-36, 50, 71 및 75의 제조

댑토마이신(250 ㎎) 및 N-t-Boc-L-트립토판-p-니트로페닐 에스테르(144 ㎎)을 무수 디메틸포름아미드(3 ㎖) 중에서 실온에서 2일간 교반하였다. 혼합물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 N-Boc 트립토판 댑토마이신(130 ㎎)을 얻었다.

악티노플라네스 우타헨시스(Actinoplanes utahensis) 데아실라제 효소를 형질발현시키는 재조합 스트렙토마이세스 리비단스(Streptomyces lividans)으로부터 데아실라제 효소 제제를 생성하였다. HPLC 등급의 물 (20 ㎖) 중의 N-Boc-트립토판 댑토마이신(100 ㎎)에 에틸렌 글리콜(400 ㎕) 중의 효소를 첨가하였다. 수산화나트륨(1 M)을 사용하여 용액의 pH를 8.5로 조절하였다. 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 C8 수지 플러그 컬럼에 넣고, 물로 세정하고 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 IBSIL-C8 5 ㎛ 250×20.2 ㎜ 컬럼에 가하고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 ㎛ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 N-Boc 트립토판 댑토마이신 (42 ㎎)을 얻었다.

탈아실화된 N-Boc 트립토판 댑토마이신(20 ㎎)을 무수 디메틸포름아미드(2 ㎖) 중에서 실온에서 교반하였다. 운데실 이소시아네이트(2.25 ㎎)를 용액에 첨가하였다. 상온에서 24 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물(10 ㎖)로 희석하고, Bondesil 40 ㎛ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 N-Boc 트립토판 댑토마이신의 운데실 우레아(21 ㎎)를 얻었다.

N-Boc 트립토판 댑토마이신 운데실 우레아(21 ㎎)를 트리플루오로아세트산(2 ㎖) 및 아니솔(0.1 ㎖) 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이를 IBSIL-C8 5 ㎛ 250×20.2 ㎜ 컬럼에 가하고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 ㎛ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(3)(0.8 ㎎)을 얻었다.

유사한 방법으로, 제제를 적절히 변형시켜 상기 실시예에서 개시된 방법에 의하여 화합물 5-6, 8-13, 20-24, 34-36, 50, 71 및 75를 제조할 수 있을 것이다.

실시예 3a

화합물 7의 제조

탈아실화된 N-Boc 트립토판 댑토마이신(50 ㎎) 및 노날데히드 (4.1 ㎎)을 무수 디메틸포름아미드(2 ㎖) 중에서 실온에서 교반하였다. 트리아세톡시 수소화붕소나트륨을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 24 시간 동안 교반한 후, IBSIL-C8 5 ㎛ 250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 ㎛ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 노닐 아미노 N-Boc 트립토판 댑토마이신(14 ㎎)을 얻었다.

노닐 아미노 N-Boc 트립토판 댑토마이신(14 ㎎)을 트리플루오로아세트산(2 ㎖) 및 아니솔(0.1 ㎖) 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 잔류물을 얻고 이를 IBSIL-C8 5 ㎛ 250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 ㎛ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(7)(5 ㎎)을 얻었다.

실시예 3b

화합물 17의 제조

탈아실화된 N-Boc 트립토판 댑토마이신(50 ㎎)을 무수 디메틸포름아미드(2 ㎖) 중에서 실온에서 교반하였다. 이 용액에 도데실 이소시아네이트(6.0 ㎎)을 첨가하였다. 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 N-Boc 트립토판 댑토마이신의 도데실 우레아(27 ㎎)를 얻었다.

N-Boc-트립토판 댑토마이신 도데실 우레아(25 ㎎)를 트리플루오로아세트산(2 ㎖) 및 아니솔(0.1 ㎖) 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이를 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 컬럼을 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(17)(4.3 ㎎)을 얻었다

실시예 4

화합물 69, 25, 56-58, 62-64, 70, 106 및 108의 제조

실시예 1 및 1a에 의한 옥틸 이소시아네이트를 사용하여 탈아실화된 Boc-보호된 댑토마이신으로부터 합성한 댑토마이신 옥틸 우레아(60 ㎎) 및 N-t-Boc-L-트립토판-p-니트로페닐 에스테르(31 ㎎)을 무수 디메틸포름아미드(2 ㎖) 중에서 실온에서 2일간 교반하였다. 혼합물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 아실화된 중간체(29 ㎎)을 얻었다.

아실화된 중간체(25 ㎎)를 트리플루오로아세트산(2 ㎖) 및 아니솔(0.1 ㎖) 중에서 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 20 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 완충액 중의 37% 아세토니트릴을 사용하여 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (5 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지 컬럼에 넣고, 컬럼을 물로 세정하고, 메탄올로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(69)(5 ㎎)을 얻었다.

유사한 방법으로, 당업자라면 제제를 적절히 변형시켜 상기 실시예에서 개시된 방법에 의하여 화합물 25, 56-58, 62-64, 70, 106 및 108을 제조할 수 있을 것이다.

실시예 4a

화합물 89, 76-78, 87-88 및 113의 제조

무수 디메틸포름아미드(1.0 ㎖)중의 실시예 1 및 1a에 의하여 도데실 이소시아네이트를 사용하여 탈아실화된 Boc-보호된 댑토마이신으로부터 합성한 댑토마이신 도데실 우레아(200 ㎎) 및 2-이미다졸카르복스알데히드(21 ㎎)에 트리아세톡시수소화붕소나트륨(152 ㎎)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 교반한 후, 이를 정제용 HPLC로 정제하였다. 혼합물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 중의 30-60 아세토니트릴의 구배로 30 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 21 분에서 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (3 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지(500 ㎎)의 플러그에 넣었다. Bondesil 수지를 물(10 ㎖)로 세정하고, 생성물을 메탄올(10 ㎖)로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(89)(15 ㎎)을 얻었다.

유사한 방법으로, 당업자라면 제제를 적절히 변형시켜 상기 실시예에서 개시된 방법에 의하여 화합물 76-78, 87-88 및 113을 제조할 수 있을 것이다.

실시예 4b

화합물 114의 제조

무수 디메틸포름아미드(0.6 ㎖)중의 실시예 1 및 1a에 의하여 운데실 이소시아네이트를 사용하여 탈아실화된 Boc-보호된 댑토마이신으로부터 합성한 댑토마이신 운데실 우레아(100 ㎎) 및 5-메톡시인돌-3-카르복스알데히드(11 ㎎)에 트리아세톡시수소화붕소나트륨(76 ㎎)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 교반한 후, 이를 정제용 HPLC로 정제하였다. 혼합물을 IBSIL-C8 5 μ250×20.2 ㎜ 컬럼에 넣고, 25 ㎖/min으로 5 mM의 인산암모늄 중의 30-60 아세토니트릴의 구배로 30 분간 용출시켰다. 목적 화합물을 포함하는 분획을 21 분에서 합하고, 이를 동결 건조시켰다. 동결 건조된 잔류물을 물 (2 ㎖)에 용해시키고, 이를 Bondesil 40 μ C8 수지(500 ㎎)의 플러그에 넣었다. Bondesil 수지를 물(10 ㎖)로 세정하고, 생성물을 메탄올(10 ㎖)로 용출시켰다. 메탄올을 증발시켜 담황색 고형물인 화합물(114)(10 ㎎)을 얻었다.

실시예 5

화학식 I의 화합물을, 모든 시험을 37℃에서 수행하는 것을 제외하고는 임상 실험 표준을 위한 국립 위원회(NCCLS 문서 M7-A5, Vol.20, No.2, 2000)에 개시된 표준 방법에 따라 일련의 유기체에 대하여 항미생물 활성을 시험하였다. 화합물을 100% 디메틸 설폭사이드에 용해시키고 미생물 성장 배지에서 최종 반응 농도(0.1 ㎍/㎖-100 ㎍/㎖)로 희석하였다. 모든 경우에 세포와 항온처리된 디메틸 설폭사이드의 최종 농도는 1% 이하이다. 최소 저해 농도(MIC) 계산을 위해, 최종 부피 100㎕의 배지(50 ㎎/ℓ Ca^{2+} 로 보충된 Mueller-Hinton Broth)중에 5 x 10^{4} 박테리아 세포를 함유하는 미세적정 플레이트의 웰에 화합물의 2배 희석물을 첨가하였다. 박테리아 세포의 성장과 증식을 측정하는 박테리아 세포의 광학 밀도(OD)는 시판되는 판독기를 이용하여 측정하였다. MIC 값은 시험 유기체의 성장을 저해하는 가장 낮은 화합물 농도로 정의된다. 본 발명의 대표적인 화합물의 MIC(㎍/㎖)값이 표 VI에 나타난다.

실시예 6

생체내 항박테리아 활성은 19-23 g 무게의 암컷 CD-1 마우스를 메티실린 내성 에스.아우레우스(MRSA) 접종물로 복강내 주사로 감염시켜 이루어졌다. 접종물을 메티실린 내성 에스.아우레우스(ATCC 43300)로부터 제조하였다. MRSA 접종물을 18시간동안 37℃에서 Mueller-Hinton(MH) 브로스에서 배양시켰다. 600nm에서의 광학 밀도(OD_{600})를 밤새 배양한 배양물의 1:10 희석물에 대해 결정하였다. 박테리아(8 x 10^{8} cfu)를 5% 돼지 위점소(Sigma M-2378)를 함유하는 인산염 완충된 염수(Sigma P-0261) 20 ㎖에 첨가하였다. 모든 동물에 2 x 10^{7} cfu/마우스에 해당하는 접종물 0.5 ㎖을 주사하였으며, 이는 처리가 없으면 동물의 거의 100% 사멸을 야기하는 투여량이다.

시험 화합물(10 ㎎)을 50 mM 인산염 완충액 10.0 ㎖에 용해시켜 1 ㎎/㎖(pH=7.0) 용액을 얻었다. 이 용액을 담체로 4배 (1.5 ㎖ 6.0 ㎖) 연속 희석하여 0.25, 0.063 및 0.016 ㎎/㎖ 용액을 얻었다. 모든 용액을 0.2 ㎛ 날진 주사기 필터로 여과하였다. 박테리아 접종 직후, 그룹 1 동물을 완충액(시험 화합물 없음)으로 피하 주사하고, 그룹 2 5는 각각 10, 2.5, 0.63, 및 0.16 ㎎/kg의 시험 화합물을 피하 투여하였다. 그룹 6 동물은 10 ㎎/kg으로 시험 화합물 2를 피하 주사하였다. 이들 주사를 각 그룹의 접종 후 4 시간째에 한번 반복하였다. 매번 주사 부피는 체중 1 kg당 10 ㎖이었다. 생체내 효증 시험의 결과는 표 IV에 요약되며, 이는 화합물 2에 대해 얻어진 결과의 대표적인 예이다. 50% 유효 투여량(ED_{50})을, 접종 후 7 일간 생존한 마우스의 수를 기초로 계산한다. 본 발명의 다른 대표적인 화합물의 ED_{50} (㎎/kg)이 하기 표 V에 개시된다.

[표 1]

그룹	마우스수	접종	처치	생존(7일간)
1	5	MRSA #433002×10^7 cfu/마우스	인산염 완충액10 ㎖/kg, s.c.×2	0/5
2	5	MRSA #433002×10^7 cfu/마우스	화합물 210 ㎎/kg, s.c.×2	5/5
3	5	MRSA #433002×10^7 cfu/마우스	화합물 22.5 ㎎/kg, s.c.×2	5/5
4	5	MRSA #433002×10^7 cfu/마우스	화합물 20.63 ㎎/kg, s.c. ×2	5/5
5	5	MRSA #433002×10^7 cfu/마우스	화합물 20.16 ㎎/kg, s.c. ×2	1/5
6	5	없음	화합물 210 ㎎/kg, s.c.×2	5/5

화합물 2의 ED_{50} 이론치는 0.43 ㎎/kg이었다.

ED_{50} 값은 본 발명의 기타의 화합물에 대하여서도 유사한 방법으로 측정하였다.

[표 VI]

화합물	MIC (μg/ml) 에스.아우레우스	MIC (μg/ml) 이.콜라이	ED_{50} (mg/kg)
1	++	+	
2	+++	++	+++
3	+++	+++	+++
5	++	++	
6	+		
7	+	+	
8	++	+	
9	++	+	
10	++	+	

11	+	+	
12	+	+	
13	++	+	
17	+++	+++	
18	+++	++	+++
19			
20	+		
21	+		
22	+		
23	++		
24	+++	+	
25	++	+	
34	+++	++	
35	++	+	
36	+		
37	++	+	
38	+++	++	
39	+++	+++	
40	+		
41			
43			
44	++	+	
45	+++	++	
46	++	+	
47	+++	+++	
48	+++	+++	+++
49	++	++	
50	+++	++	
56	++	+	
57	++	++	

58	++	++	
62	++	+	
63	+++	++	
64	+++	++	
69	+++	+	
70			
71	+++	+	
72	+++	+	
73	+++	++	
74	+++	++	
75	+++	++	
76	++	+	
77	+++	+	
78	++	+	
87	+++	++	
88	+++	++	
89	+++	+++	
100	+		
106	++	+	
108		++	
109	++	+	
110	+++	++	
111	+++	++	
112	+++	+++	
113	++	++	
114	+++	+++	
115	++	+	
116	+++	++	
117	++	+	
118	+++	+++	

119	+++	++	
120	+++	+++	
123	++		
124	++	+++	
125	++	+++	

여기서, " +++" 는 화합물의 MIC(㎍/㎖)가 1 ㎍/㎖ 이하이거나 또는 ED_{50} 이 1㎎/㎏ 이하인 것을 나타내며;

" ++" 는 화합물의 MIC(㎍/㎖) 또는 ED_{50} 이 1 ㎍/㎖ 또는 1 ㎎/㎏ 이상이고, 각각 10 ㎍/㎖ 이하 또는 ED_{50} 이 10 ㎎/㎏ 이하인 것을 나타내고;

" +" 는 화합물의 MIC(㎍/㎖)가 10 ㎍/㎖ 이상이거나 또는 ED_{50} 이 10 ㎎/㎏ 이상인 것을 나타내며,

빈칸은 MIC 또는 ED_{50} 값을 측정하지 않은 것을 나타낸다.

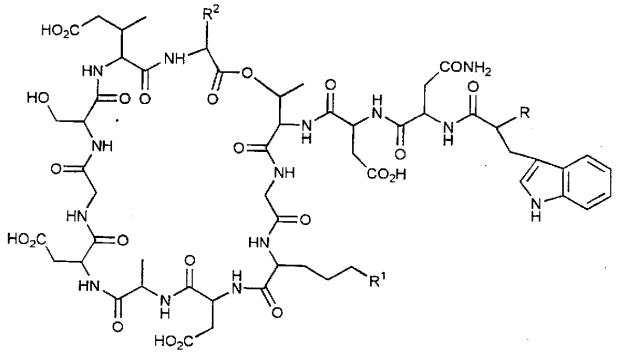
본 명세서에 인용된 모든 문헌 및 특허 출원은 각 개별적인 문헌 또는 특허 출원이 구체적으로 개별적으로 인용문헌으로 인용된 것처럼 본 명세서에 인용되어 있다. 비록 전술한 발명이 이해의 명확성을 위해 예시 및 실시에에 의해 다소 자세히 기재되어 있으나, 당업자는 본 발명의 가르침에 비추어 첨부된 청구범위의 정신 또는 범주를 벗어남이 없이 여기에 특정 변화 및 수정을 수행할 수 있다는 것은 용이하게 분명할 것이다.

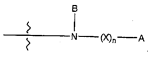
(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염.

화학식 I



상기 식에서, R은  이고,

여기서, X 및 X" 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, $C=NR^X$, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

R^X는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

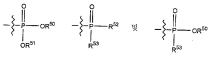
B는 X" R^Y, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^Y는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

A는 H, NH_2, NHR^A, NR^AR^B, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^A 및 R^B는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

n이 0인 경우

A는 추가로  에서 선택되고,

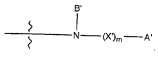
여기서 R^{50} - R^{53} 각각은 독립적으로 C_1 - C_{15} 알킬에서 선택되고;

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, A는 하기 (a) 또는 (b) 이외의 것이 되며,

(a) 단일의 $NHC(O)R^D$ 치환체로 치환된 피리디닐환 또는

(b) 단일의 $NHC(O)R^D$ 치환체로 치환된 C_5 - C_6 포화 시클로알킬환 (여기서, R^D 는 C_1 - C_{17} 비치환 알킬 또는 C_2 - C_{17} 비치환 알케닐임);

B가 H이고, n이 0인 경우, A는 H가 아니며,

R^1 은  이고,

여기서, X' 및 X"'은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, $C=NR^{X'}$, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

m은 0 또는 1이고;

$R^{X'}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

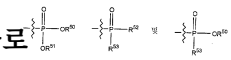
B'는 X"'$R^{X'}$, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{Y'}$ 는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

A'는 H, NH_2, $NHR^{A'}$, $NR^{A'}R^{B'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{A'}$ 및 $R^{B'}$ 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시이고;

m이 0인 경우

A'는 추가로  에서 선택되고,

여기서 R^{50} - R^{53} 각각은 독립적으로 C_1 - C_{15} 알킬에서 선택되고;

또는, B' 및 A'가 함께 5-7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성하며;

R^2 는  이고,

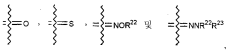
여기서 K 및 K'는 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 복소환 고리 또는 C_5 - C_{10} 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고,

J는 히드리도, 아미노, NHR^J, NR^JR^K, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 알킬아미노, 히드록실, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 설피닐, 설포닐, 아지도, 시아노, 할로,  로 구성된 군에서 선택되고,

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 각각은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 R^{24} 및 R^{25} 는 함께 5-8원 복소환 고리를 형성하고;

R^J 및 R^K 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환에서 선택되거나; 또는 J는 R^{17} 과 함께 5-8원 복소환 또는 시클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 J는 R^{17} 및 R^{18} 둘다와 함께 5-8원 아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{17} 및 R^{18} 각각은 독립적으로 히드리도, 할로, 히드록실, 알콕시, 아미노, 티오, 설피닐, 설포닐 및  로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

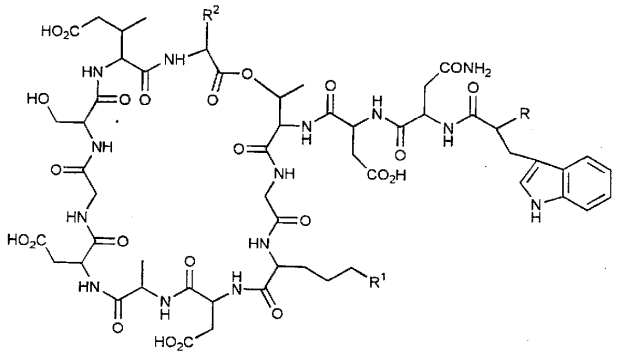
R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈, 티오케탈,  로 구성된 기를 형성할 수 있고;

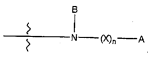
R^{22} 및 R^{23} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 2.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염.

화학식 I



상기 식에서, R은  이고,

여기서, X 및 X" 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=NR ^{X}, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

R^X는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

B는 X" R^Y, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

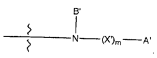
R^Y는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실이고;

A는 아릴이고;

단, B가 H이고, X가 C=O인 경우, A는 하기 (a) 또는 (b)로 치환된 페닐환 이외의 것이며,

(a) -O-(C_8-C_{15} 비치환된 알킬) [여기서, 페닐환은 할로, 니트로, C_1-C_3 알킬, 히드록실, C_1-C_3 알콕시 또는 C_1-C_3 알킬티오로부터 선택된 1개의 치환체로 임의로 더 치환될 수 있음],

(b) -NHC(O)R^D [여기서, 페닐환은 아미노, 니트로, C_1-C_3 알킬, 히드록실, C_1-C_3 알콕시, 할로, 머캅토, C_1-C_3 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 알킬카르바밀로부터 독립적으로 선택된 1 2개의 치환체로 임의로 더 치환될 수 있으며, R^D는 C_1-C_{17} 비치환 알킬 또는 C_2-C_{17} 비치환 알케닐임];

R^1은  이고,

여기서, X' 및 X" '은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=$NR^{X'}$, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

m은 0 또는 1이고;

$R^{X'}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

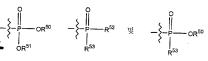
B'는 X" '$R^{B'}$, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{Y'}$는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

A'는 H, NH_2, $NHR^{A'}$, $NR^{A'}R^{B'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{A'}$ 및 $R^{B'}$는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시로부터 선택되고;

m이 0인 경우,

A'는 추가로  에서 선택되고,

여기서 R^{50} -R^{53} 각각은 독립적으로 C_1-C_{15} 알킬에서 선택되고;

또는, B' 및 A'는 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성하며,

R^2는  이고,

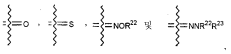
여기서 K 및 K'는 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 복소환 고리 또는 C_5 - C_{10} 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고,

J는 히드리도, 아미노, NHR^J, NR^JR^K, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 알킬아미노, 히드록실, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 설피닐, 설포닐, 아지도, 시아노, 할로, 
로 구성된 군에서 선택되고,

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 각각은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 R^{24} 와 R^{25} 는 함께 5-8원 복소환 고리를 형성하고;

R^J 및 R^K는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환에서 선택되거나; 또는 J는 R^{17} 과 함께 5-8원 복소환 또는 시클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 J는 R^{17} 및 R^{18} 모두와 함께 5-8원 아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{17} 및 R^{18} 각각은 독립적으로 히드리도, 할로, 히드록실, 알콕시, 아미노, 티오, 설피닐, 설포닐 및  로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

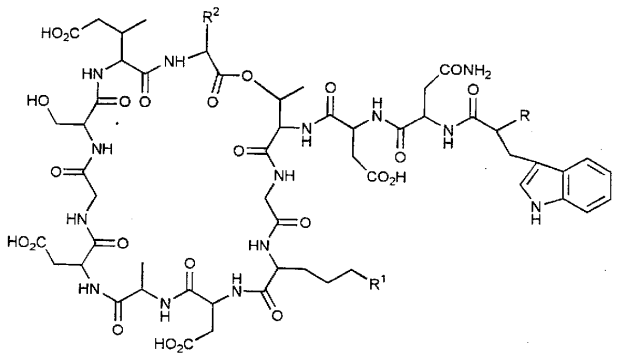
R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈, 티오케탈,  로 구성된 기를 형성할 수 있고;

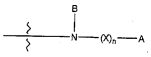
R^{22} 및 R^{23} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 3.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염.

화학식 I



상기 식에서, R은  이고,

여기서, X 및 X" 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=NR ^{X}, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

R^X는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

B는 X" R^Y, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^Y는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

여기서 A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 아릴옥시이며,

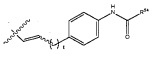
단, B가 H이고 X가 C=O인 경우, A는

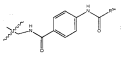
(a) -(C_1-C_{16} 비치환 알킬)-NH_2;

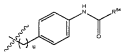
(b) -(C_1-C_{10} 비치환 알킬)-NHC(O)R^D (여기서, R^D는 C_1-C_{17} 비치환 알킬 또는 C_2-C_{17} 비치환 알케닐임);

(c) 임의로 최대 1개의 히드록실, 카르복실 또는 C_1-C_3 알콕시로 치환되거나 또는 1 3개의 할로 치환체로 치환된 -C_1-C_{18} 알킬;

(d) -C_4-C_{18} 비치환 알케닐;

(e)  ;

(f)  ;

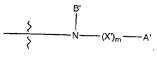
(g)  ; 또는

(h)  이외의 것이고,

여기서, R^{54} 는 C_1-C_{17} - 비치환 알킬 또는 C_2-C_{17} -비치환 알케닐에서 선택되고; R^{55} 는 히드록시에틸, 히드록시메틸, 머캅토메틸, 머캅토에틸, 메틸티오에틸, 2-티에닐, 3-인돌메틸, 임의로 할로, 니트로, C_1-C_3-비치환 알킬, 히드록시, C_1-C_3-비치환 알콕시, C_1-C_3-비치환 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 비치환 알킬카르바밀에서 선택된 기로 치환된 페닐; 또는 임의로 할로, 니트로, C_1-C_3-비치환 알킬, 히드록시,$_1$-C_3-비치환 알콕시, C_1-C_3-비치환 알킬티오, 카르바밀 또는 C_1-C_3 비치환 알킬카르바밀에서 선택된 기로 치환된 벤질에서 선택되고; t는 0 또는 1이고 u는 1 3의 정수이고;

단, B가 H이고 X가 C=O인 경우, X는 A와 함께 카르바메이트 아미노 보호기를 형성하지 않으며,

B가 H이고, n이 0인 경우, A는 C_4 - C_{14} 비치환된 알킬 이외의 것이고,

R^1 은  이고,

여기서, X' 및 X"'은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=$NR^{X'}$, S=O 또는 SO_2에서 선택되고;

m은 0 또는 1이고;

$R^{X'}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

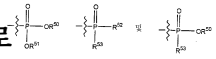
B'는 X"'$R^{B'}$, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{Y'}$는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

A'는 H, NH_2, $NHR^{A'}$, $NR^{A'}R^{B'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{A'}$ 및 $R^{B'}$는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시이고;

m이 0인 경우,

A'는 추가로  에서 선택되고,

여기서 R^{50} - R^{53} 각각은 독립적으로 C_1 - C_{15} 알킬에서 선택되고;

또는, B' 및 A'는 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성하며,

R^2 는  이고,

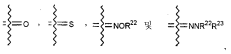
여기서 K 및 K'는 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 복소환 고리 또는 C_5 - C_{10} 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고,

J는 히드리도, 아미노, NHR^J, NR^JR^K, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 알킬아미노, 히드록실, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 설피닐, 설포닐, 아지도, 시아노, 할로, 
로 구성된 군에서 선택되고,

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 각각은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 R^{24} 와 R^{25} 는 함께 5-8원 복소환 고리를 형성하고;

R^J 및 R^K 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환에서 선택되거나; 또는 J는 R^{17} 과 함께 5-8원 복소환 또는 시클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 J는 R^{17} 및 R^{18} 모두와 함께 5-8원 아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{17} 및 R^{18} 각각은 독립적으로 히드리도, 할로, 히드록실, 알콕시, 아미노, 티오, 설피닐, 설포닐 및  로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

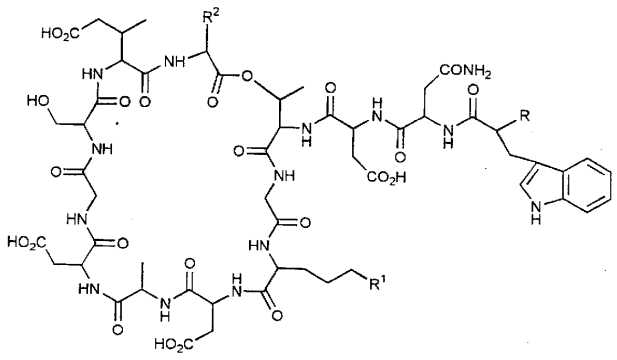
R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈, 티오케탈,  로 구성된 기를 형성할 수 있고;

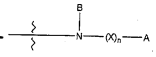
R^{22} 및 R^{23} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 4.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 염.

화학식 I



상기 식에서, R은  이고,

여기서, X 및 X" 은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, C=NR^X, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

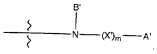
n은 0 또는 1이고;

R^X 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

B는 X" R^Y, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

R^Y 는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

B 및 A는 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성하며,

R^1 은  이고,

여기서, X' 및 X"'은 독립적으로 C=O, C=S, C=NH, $C=NR^{X'}$, S=O 또는 SO_2 에서 선택되고;

m은 0 또는 1이고;

$R^{X'}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 히드록실, 알콕시, 카르복시 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

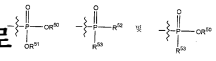
B'는 X"'$R^{X'}$, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{Y'}$ 는 히드리도, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 히드록실에서 선택되고;

A'는 H, NH_2, $NHR^{A'}$, $NR^{A'}R^{B'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환이고;

$R^{A'}$ 및 $R^{B'}$ 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 카르보알콕시에서 선택되고;

m이 0인 경우,

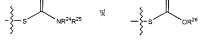
A'는 추가로  에서 선택되고,

여기서 R^{50} - R^{53} 각각은 독립적으로 C_1 - C_{15} 알킬에서 선택되고;

또는, B' 및 A'는 함께 5 7원 복소환 또는 헤테로아릴환을 형성하며,

R^2 는  이고,

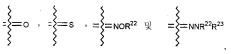
여기서 K 및 K'는 함께 C_3 - C_7 시클로알킬 또는 복소환 고리 또는 C_5 - C_{10} 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고,

J는 히드리도, 아미노, NHR^J, NR^JR^K, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 복소환, 알킬아미노, 히드록실, 티오, 알킬티오, 알케닐티오, 설피닐, 설포닐, 아지도, 시아노, 할로,  로 구성된 군에서 선택되고,

R^{24}, R^{25} 및 R^{26} 각각은 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 복소환, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나; 또는 R^{24} 와 R^{25} 는 함께 5-8원 복소환 고리를 형성하고;

R^J 및 R^K 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 복소환에서 선택되거나; 또는 J는 R^{17} 과 함께 5-8원 복소환 또는 시클로알킬 고리를 형성하거나; 또는 J는 R^{17} 및 R^{18} 모두와 함께 5-8원 아릴, 시클로알킬, 복소환 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

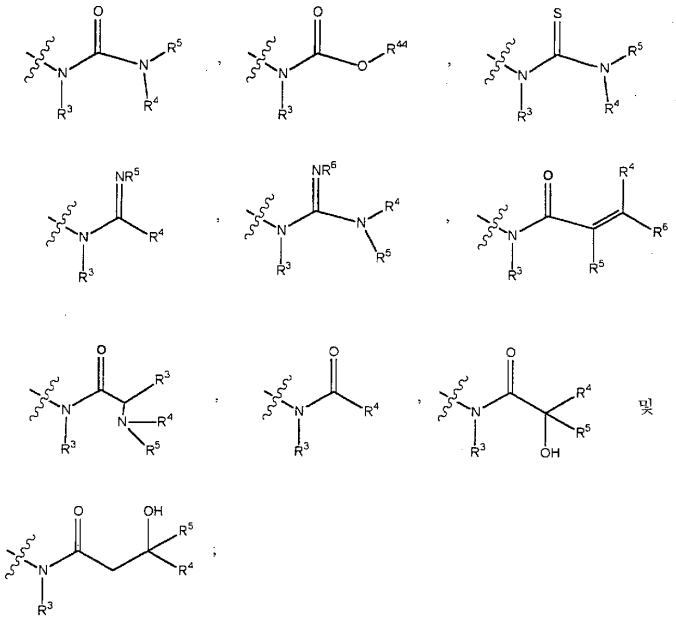
R^{17} 및 R^{18} 각각은 독립적으로 히드리도, 할로, 히드록실, 알콕시, 아미노, 티오, 설피닐, 설포닐 및  로 구성된 군에서 선택되거나; 또는

R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈, 티오케탈,  로 구성된 기를 형성할 수 있고;

R^{22} 및 R^{23} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, R은

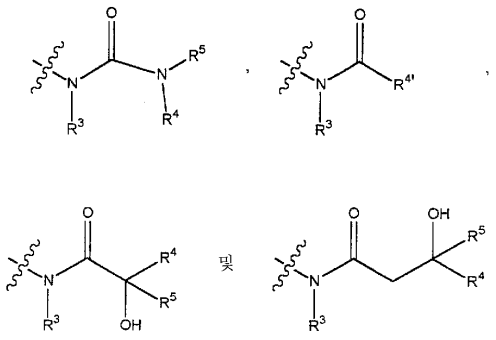


로 구성된 군에서 선택되고;

여기서 R^3, R^4, R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 히드리도, 알킬, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, R^{44} 는 알킬, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, R은

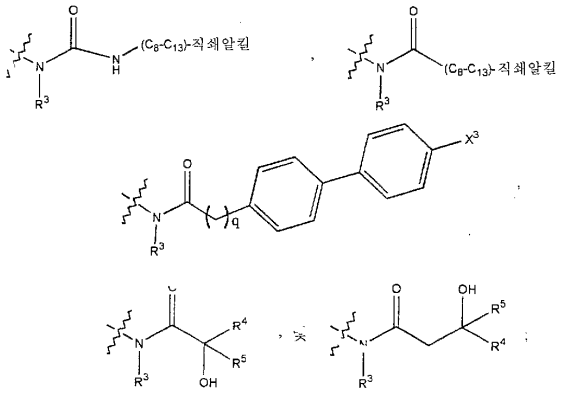


에서 선택되고;

여기서 $R^{4'}$ 은 알킬, 아릴-치환 알킬, 치환 페닐, 헤테로아릴, 복소환, 임의로 치환된 (C_8-C_{14})-직쇄 알킬 및  로 구성된 군에서 선택되고; 이때 R^7 은 알킬기인 것인 화합물.

청구항 7.

제6항에 있어서, R은

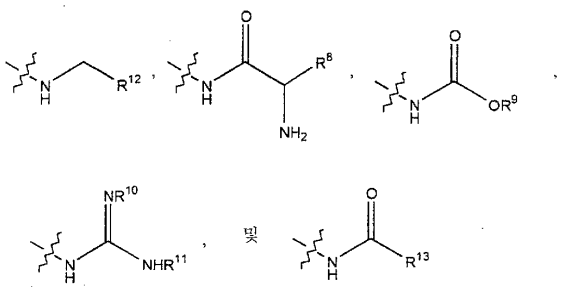


로 구성된 군에서 선택되고;

여기서 X^3 은 클로로 또는 트리플루오로메틸이고 q는 0 또는 1인 것인 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^1 은



로 구성된 군에서 선택되고,

여기서, R^8 은 천연 아미노산 측쇄 또는 천연적으로 발생하지 않은 아미노산 측쇄에서 선택되고;

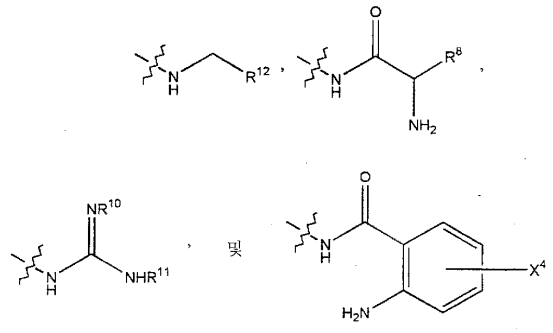
R^9, R^{10} 및 R^{11} 각각은 히드리도, 알킬, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴에서 선택되고,

R^{12} 는 복소환, 헤테로아릴, 아릴 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고.

R^{13} 은 (C_1-C_3)-알킬 및 아릴에서 선택된 것인 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서, R^1 은



로 구성된 군에서 선택되고;

여기서, R^8 은 트립토판 측쇄 및 리신 측쇄에서 선택되고;

R^{10} 및 R^{11} 각각은 독립적으로 히드리도 및 알킬에서 선택되고;

R^{12} 는 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤질옥시벤질 및 벤질피페리데닐벤질에서 선택되고;

X는 플루오로 및 트리플루오로메틸에서 선택된 것인 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, J는 히드리도, 아미노, 아지도 및  으로 구성된 군에서 선택되고;

R^{17} 및 R^{18} 은 함께 케탈,  및  로 구성된 군에서 선택된 기를 형성하거나;

또는 R^{18} 이 히드리도인 경우 R^{17} 은 히드록실이거나;

또는 J는 R^{17} 과 함께 복소환 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 11.

제10항에 있어서, R^2 는

 로 구성된 군에서 선택되고,

여기서 R^{17} 및 R^{18} 은 함께  및  에서 선택된 기를 형성하고, 여기서 R^{22} 는 H 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

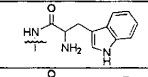
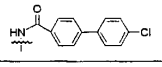
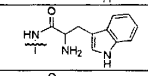
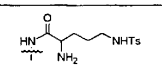
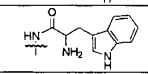
R^{19} 는 히드리도, 아미노, 아지도 및  으로 구성된 군에서 선택된 것인 화합물.

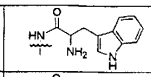
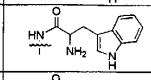
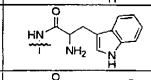
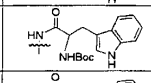
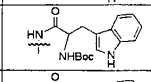
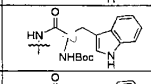
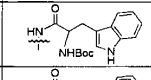
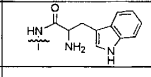
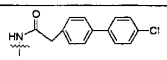
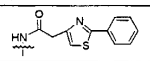
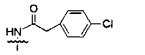
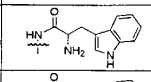
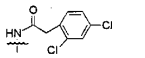
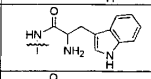
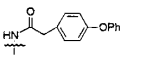
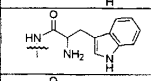
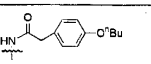
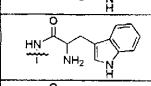
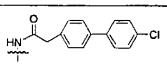
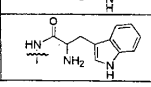
청구항 12.

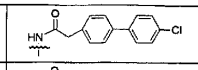
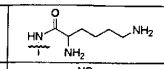
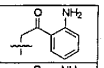
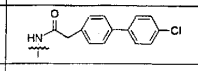
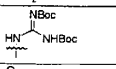
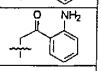
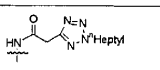
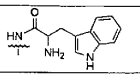
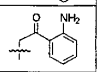
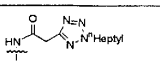
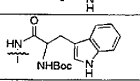
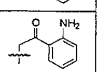
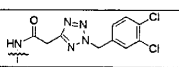
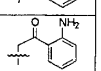
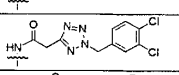
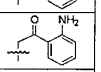
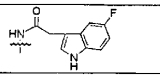
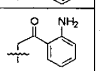
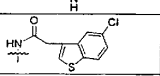
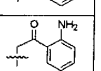
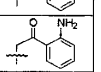
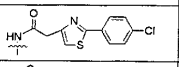
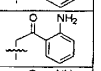
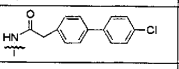
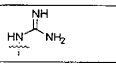
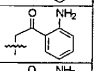
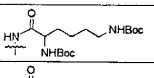
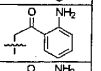
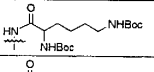
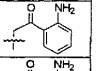
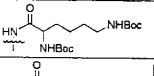
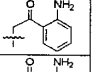
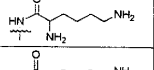
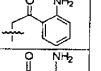
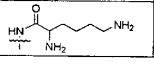
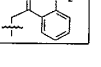
제11항에 있어서, R^2 는  인 것인 화합물.

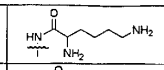
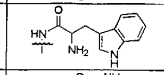
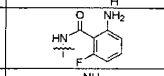
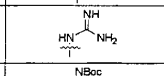
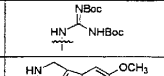
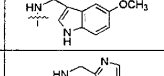
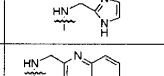
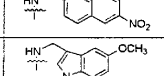
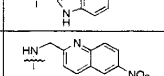
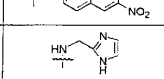
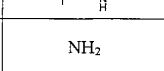
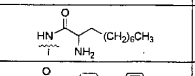
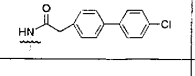
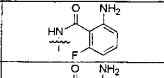
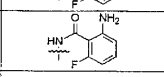
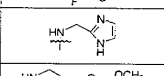
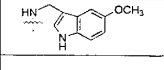
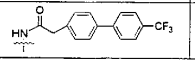
청구항 13.

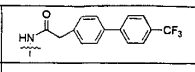
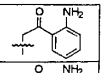
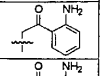
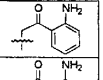
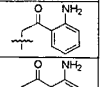
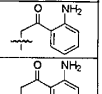
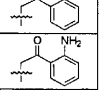
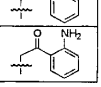
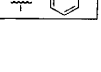
제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 표에서 선택된 것인 화합물.

화합물	R	R^1	R^2
1	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$	NH_2	
2	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$	NH_2	
3	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
5			
6			

7	$NH(CH_2)_8CH_3$		
8	$NHCO(CH_2)_8CO_2CH_3$		
9	$NHCO(CH_2)_6CO_2CH_3$		
10	$NHCO(CH_2)_6NHBoc$		
11	$NHCO(CH_2)_7NHBoc$		
12	$NHCO(CH_2)_{10}NHBoc$		
13	$NHCO(CH_2)_{11}NHBoc$		
17	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
18		NH_2	
19		NH_2	
20			
21			
22			
23			
24			

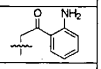
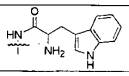
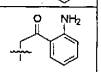
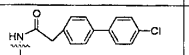
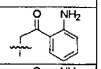
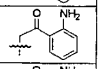
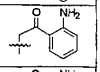
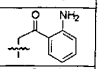
25			
34			
35			
36			
40		NH_2	
41		NHBoc	
43		NHBoc	
44		NHBoc	
48	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$	NH_2	
49		NH_2	
50			
56	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
57	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
58	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
62	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
63	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		

64	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
69	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
70	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
71	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
75	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
76	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
77	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
78	$NHCONH(CH_2)_7CH_3$		
87	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
88	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
89	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
100		NH_2	
106			
108	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
113	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
114	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
115		NHBoc	

116		NH_2	
117	$NHCONH(CH_2)_8CH_3$	NHBoc	
118	$NHCONH(CH_2)_8CH_3$	NH_2	
119	$NHCONH(CH_2)_9CH_3$	NHBoc	
120	$NHCONH(CH_2)_9CH_3$	NH_2	
123	$NHCOCH_2S(CH_2)_{11}CH_3$	NH_2	
124	$NHCOCH_2S(CH_2)_{10}CH_3$	NH_2	
125	$NHCOCH_2S(CH_2)_9CH_3$	NH_2	

청구항 14.

제13항에 있어서, 상기 화합물은 하기 표에서 선택되는 것인 화합물.

화합물	R	R^1	R^2
2	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$	NH_2	
3	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$		
18		NH_2	
48	$NHCONH(CH_2)_{10}CH_3$	NH_2	
89	$NHCONH(CH_2)_{11}CH_3$		
118	$NHCONH(CH_2)_8CH_3$	NH_2	
120	$NHCONH(CH_2)_9CH_3$	NH_2	

청구항 15.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 16.

피험체에게 제15항에 따른 약학 조성물을 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 피험체의 박테리아 감염 치료 방법.

청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 피험체는 인간, 동물, 세포 배양물 또는 식물로 구성된 군에서 선택된 것인 치료 방법.

청구항 18.

제16항에 있어서, 상기 박테리아 감염은 그람-양성 박테리아에 의해 야기된 것인 치료 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 박테리아는 항생제-내성 박테리아인 것인 치료 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 항생제-내성 박테리아는 반코마이신, 메티실린, 글리코펩티드 항생제, 페니실린 및 댑토마이신으로 구성된 군에서 선택된 항생제에 내성이 있는 것인 치료 방법.

청구항 21.

제16항에 있어서, 피험체에게 1종 이상의 화학식 I 화합물을 동시 투여하는 하는 단계를 더 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 22.

제16항에 있어서, 피험체에게 화학식 I 화합물 이외의 항미생물제를 동시 투여하는 하는 단계를 더 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 항미생물제는 페니실린 및 관련 약물, 카바페넴, 세팔로스포린 및 관련 약물, 아미노글리코시드, 바시트라신, 그라미시딘, 무피로신, 클로람페니콜, 티암페니콜, 푸시데이트 나트륨, 린코마이신, 클린다마이신, 마크롤리드, 노보바이오신, 폴리믹신, 리파마이신, 스펙티노마이신, 테트라사이클린, 반코마이신, 테이코플라닌, 스트렙토그라민, 항-폴레이트제, 예를 들어, 설폰아미드, 트리메토프림 및 이의 조합 및 피리메타민, 합성 항균 물질, 예를 들어, 니트로퓨란, 메테나민 맨델레이트 및 메테나민 히퓨레이트, 니트로이미다졸, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 이소니아지드, 에탐부톨, 피라진아미드, 파라-아미노살리실산(PAS), 사이클로세린, 카프레오마이신, 에티온아미드, 프로티온아미드, 티아세타존, 비오마이신, 에베미노마이신, 글리코펩티드, 글리실사이클린, 케톨라이드, 옥사졸리디논; 이미펜넨, 아미카신, 네틸미신, 포스포마이신, 젠타미신, 세프트리악손, 지라신, LY 333328, CL 331002, HMR 3647, 리네졸리드, 시네르시드, 아즈트레오남, 및 메트로니다졸, 에피로프림, OCA-983, GV-143253, 산페트리넴 나트륨, CS-834, 비아페넴, A-99058.1, A-165600, A-179796, KA 159, 다이네미신 A, DX8739, DU 6681; 세플루프레남, ER 35786, 세포셀리스, 산페트리넴 셀렉세틸, HGP-31, 세프피롬, HMR-3647, RU-59863, 메르사시딘, KP 736, 리팔라질; 코산, AM 1732, MEN 10700, 레나페넴, BO 2502A, NE-1530, PR 39, K130, OPC 20000, OPC 2045, 베네프림, PD 138312, PD 140248, CP 111905, 술로페넴, 리티페남 아콕실, RO-65-5788, 사이클로티알리딘, Sch-40832, SEP-132613, 미카코시딘 A, SB-275833, SR-15402, SUN A0026, TOC 39, 카루모남, 세포조프란, 세페타메트 피복실 및 T 3811로 구성된 군에서 선택된 것인 치료 방법.

청구항 24.

제22항에서, 상기 항미생물제는 이미펜넨, 아미카신, 네틸미신, 포스포마이신, 젠타미신, 세프트리악손, 테이코플라닌, 지라신, LY 333328, CL 331022, HMR 3647, 리네졸리드, 시네르시드, 아즈트레오남 및 메트로니다졸로 구성된 군에서 선택된 것인 치료 방법.

청구항 25.

제17항에 있어서, 상기 피험체는 인간 또는 동물로 구성된 군에서 선택된 것인 치료 방법.

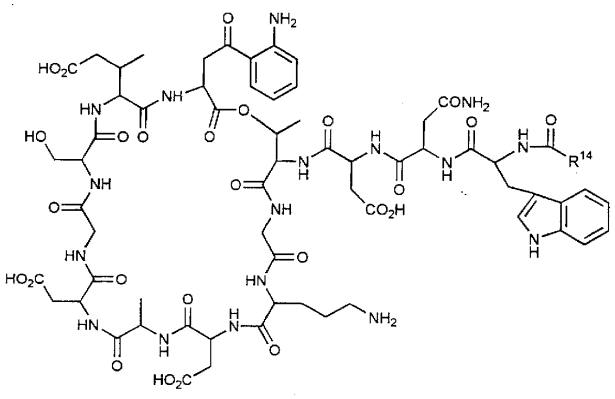
청구항 26.

제25항에 있어서, 상기 피험체는 인간인 것인 치료 방법.

청구항 27.

하기 화학식 II의 화합물.

화학식 II



상기 식에서,

R^{14} 는 로 구성된 군으로에서 선택되고,

여기에서, R^{56} 은 임의로 치환된 직쇄 C_8 - C_{14} 알킬기이며, q'는 0 3이다.

청구항 28.

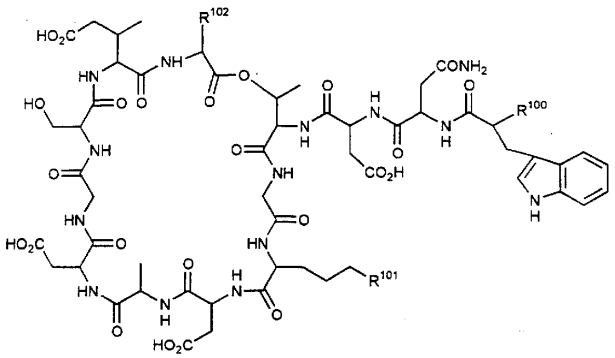
제27항에 있어서, 상기 화합물은 하기 표에서 선택되는 것인 화합물.

화합물	R^{14}
45	
37	
46	
38	
47	
39	

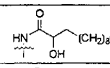
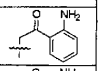
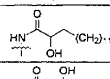
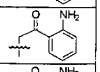
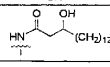
청구항 29.

하기 화학식 I'의 화합물 및 이의 염.

화학식 I'



상기 화학식에서, R^{100} , R^{101} 및 R^{102} 은 하기 표에서 선택된다.

화합물	R	R^1	R^2
72		NHBoc	
73		NHBoc	
74		NHBoc	
109	$NHCOCHCH(CH_2)_7CH_3$	NHBoc	
110	$NHCOCHCH(CH_2)_9CH_3$	NHBoc	
111	$NHCOCHCH(CH_2)_7CH_3$	NH_2	
112	$NHCOCHCH(CH_2)_9CH_3$	NH_2	

청구항 30.

제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 사용하여 제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 제조하는 방법.