

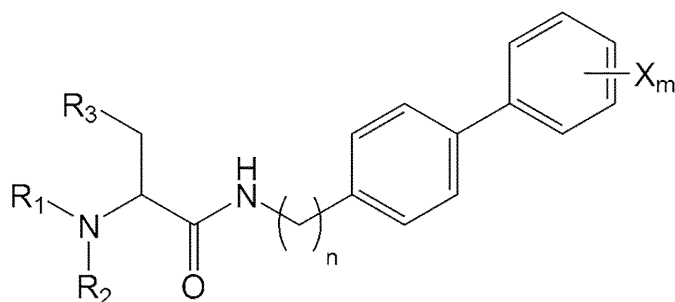
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

R_1 , R_2 , 및 R_3 는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_{1-7} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 히드록시, 할로겐, 할로겐화 C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알킬옥시 및 할로겐화 C_{1-7} 알킬옥시 중에서 선택되며,

X 는 할로겐기, 할로겐화 C_{1-7} 알킬기 및 할로겐화 C_{1-7} 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m 개 (m 은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H 또는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n -부틸, 이소부틸, 시클로부틸, n -펜틸, 시클로펜틸, n -헥실 또는 시클로헥실이고,

상기 R_3 은 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n -부틸, 이소부틸, sec -부틸 또는 $tert$ -부틸인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 X 는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 서로 같거나 상이한 2개의 치환기인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 X 는 p -플루오로, m -플루오로, p,m -디플루오로, p -클로로, m -클로로, p,m -디클로로, p -트리플루오로메틸 또는 p -트리플루오로메톡시인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은

- 1) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰타나마이드;
- 2) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드;
- 3) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)헥사나마이드;
- 4) 2-아미노-N-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드;
- 5) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드;
- 6) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
- 7) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)헥사나마이드;
- 8) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;
- 9) 2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 10) 2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- 11) 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 12) 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- 13) 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 14) 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- 15) N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
- 16) 2-(메틸아미노)-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 17) N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;
- 18) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
- 19) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- 20) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
- 21) 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
- 22) 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- 23) 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
- 24) 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
- 25) 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- 26) 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
- 27) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- 28) N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드;
- 29) N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
- 30) N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)헥사나마이드;
- 31) 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
- 32) 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- 33) 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;

- 34) 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
 35) 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
 36) 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드; 또는
 37) N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드; 인,
 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

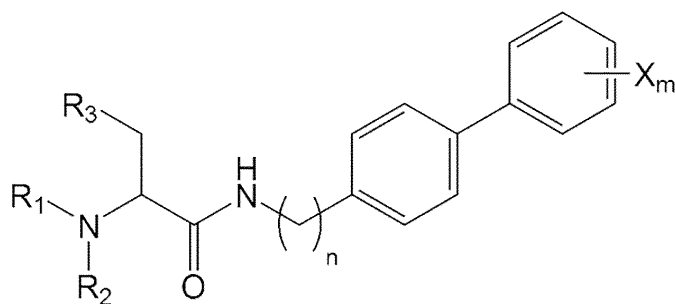
청구항 6

하기 화학식 2로 표시되는, 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)로 보호된, 아미노알칸산 유도체 화합물을 하기 화학식 3으로 표시되는, 1차 아민기를 포함하는 바이페닐 유도체 화합물과 반응시켜 펩타이드 결합을 형성하는 제1단계; 및

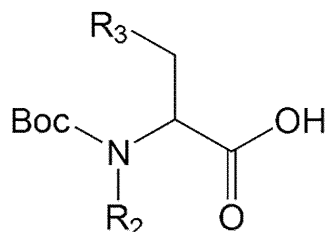
제1단계에서 수득한 화합물을 산과 반응시켜 Boc 보호기를 제거하는 제2단계;를 포함하는,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

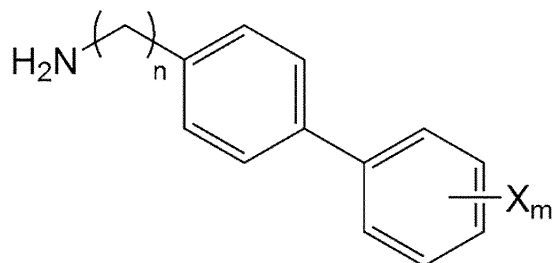
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식에서,

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

R₁, R₂, 및 R₃는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C₁₋₇알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C₁₋₇알킬, C₁₋₇알킬옥시 및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택되며,

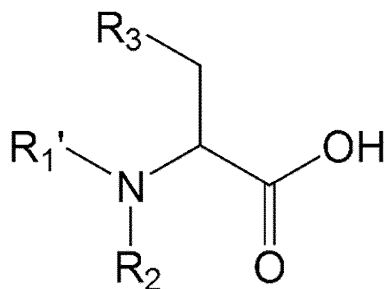
X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇ 알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

청구항 7

제6항에 있어서,

화학식 2로 표시되는, 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)로 보호된, 아미노알칸산 유도체 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 아미노산 유도체를 디-tert-부틸 디카보네이트(di-tert-butyl dicarbonate, Boc anhydride)와 반응시켜 준비한 것인, 제조방법:

[화학식 4]



상기 화학식에서,

R_{1'}, R₂, 및 R₃는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C₁₋₇알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C₁₋₇알킬, C₁₋₇알킬옥시 및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택됨.

청구항 8

제7항에 있어서,

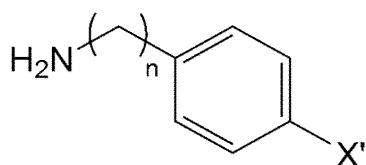
최종 제조되는 화합물의 R₂가 알킬인 경우, 상기 반응 이후 염기 존재 하에 할로알칸과 반응시켜 알킬화하는 단계를 추가로 수행하는 것인, 제조방법.

청구항 9

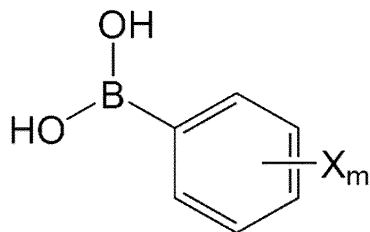
제6항에 있어서,

화학식 3으로 표시되는, 1차 아민기를 포함하는 바이페닐 유도체 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 일 말단에 할로페닐기가 치환된 C₀₋₂ 알킬아민 유도체를 디-tert-부틸 디카보네이트와 반응시켜 아민기에 Boc 보호기를 도입한 후, 하기 화학식 6으로 표시되는 페닐보론산 유도체와 반응시킨 후, 산과 반응시켜 Boc 보호기를 제거하여 준비된 것인, 제조방법:

[화학식 5]



[화학식 6]



상기 화학식에서,

X'은 할로젠이고,

X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇ 알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 페닐보론산 유도체와 반응은 염기 존재 하에 금속 촉매에 의한 교차결합 반응에 의해 달성되는 것인, 제조 방법.

청구항 11

제6항에 있어서,

제1단계는 N-메틸모폴린(N-methylmorpholine; NMM) 및 아이소부틸클로로포르메이트(isobutyl chloroformate; IBCF) 존재 하에 유기 용매에서 수행되는 무수결합반응에 의해 달성되는 것인, 제조방법.

청구항 12

제6항에 있어서,

최종 제조되는 화합물의 R₁ 및 R₂가 모두 알킬인 경우, 제2단계 이후, 아민을 알킬화하여 2차 아민을 형성하는 제3단계를 추가로 포함하는 것인, 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항진균 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

크립토코커스 네오포만스(Cryptococcus neoformans), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 칸디다 그라브라타(Candida glabrata), 또는 아스페질러스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus)에 대해 항진균 활성을 나타내는 것인, 항진균 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 진균 감염 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

진균 감염 질환은 크립토코커스 네오포만스(Cryptococcus neoformans), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 칸디다 그라브라타(Candida glabrata), 또는 아스페질러스 푸미가투스(Aspergillus fumigatus)의 감염에 의해

유발되는 질환인 것인, 약학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항균 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

그램음성 세균, 그람양성 세균 또는 다제내성 세균에 대해 항균 활성을 나타내는 것인, 항균 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 박테리아 감염 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 항염증 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이를 유효성분으로 포함하는 진균 감염 질환의 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대인의 수명이 길어질수록 노년층에서는 면역기능 저하로 인해 진균에 의한 기회감염이 증가하고 있다. 또한, 이식 거부 반응을 줄이기 위해 면역 억제제에 의해 면역 저하 된 환자의 경우와 면역기능이 손상된 장기 이식 환자 또는 화학 요법 및 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)으로 인해 면역력 저하된 환자들의 경우, 기회 감염성 균류에 의한 감염이 세계적으로 증가하고 있다. 과거의 진균감염은 건포상백선, 완선, 아구창 같은 국소적 감염이 주로 발생했지만, 최근 들어 전신적 진균감염이 전체 병원 내 감염에서 네 번째 빈도를 차지할 정도로 흔하게 발생하는 추세이다. 대표적인 기회 감염균으로는 칸디다 알비칸스 (Candida albicans), 칸디다 그라브라타 (Candida glabrata), 칸디다 크루세이 (Candida krusei) 및 크립토크스 네오포만스 (Cryptococcus neoformans) 등이라고 보고되어 있다. 전신 감염을 일으키는 병원성 진균인 크립토크스 네오포만스는 전 세계적으로 토양에서 흔히 발견되며, 담자 흙씨가 주변 환경으로부터 인간의 호흡기를 통해 폐로 흡입된다. 장기 이식환자나 AIDS 환자와 같은 면역력이 저하된 환자들의 경우, 폐에 잠재되어 있던 진균이 폐 감염을 일으키고 혈뇌장벽 (Blood-Brain Barrier, BBB)을 통해 중추 신경계로 유입되어 생명을 위협할 수 있는 뇌수막염을 일으킨다. 특히 크립토크스 균에 의한 뇌수막염은 뇌수막염 중 가장 높은 사망률을 나타내며, 전 세계적으로 매년 60만 명 이상이 사망하는 것으로 알려져 있다. 하지만 진균류는 포유류와 같이 진핵 세포로 이루어져 있기 때문에 이들의 생화학적 대사경로가 매우 유사하여 진균 특이적 표적을 찾기가 어렵기 때문에 현재까지 크립토크스증 (cryptococcosis) 치료에 쓰이는 약물의 경우 여러 한계점이 있어 제한된 치료만 가능한 상태이다. 크립토크스 진균 억제제를 위해 현재까지 개발된 항진균제는 크게 암포테리신 B (amphotericin B)를 포함하는 폴리엔계 (polyenes), 케토코나졸 (ketoconazole), 플루코나졸 (fluconazole), 이트라코나졸 (itraconazole), 보리코나졸 (voriconazole)을 포함하는 아졸계 (azole), 비-아졸 계열의 테르비나핀 (terbinafine), 플루사이토신