



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월13일
(11) 등록번호 10-1241176
(24) 등록일자 2013년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/17 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7017578
(22) 출원일자(국제) 2004년03월17일
심사청구일자 2009년03월12일
(85) 번역문제출일자 2005년09월20일
(65) 공개번호 10-2006-0015479
(43) 공개일자 2006년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/008155
(87) 국제공개번호 WO 2004/082634
국제공개일자 2004년09월30일
(30) 우선권주장
60/455,479 2003년03월17일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20016290973 A1
US20026399629 A1
전체 청구항 수 : 총 19 항

(73) 특허권자
더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아
미국 19104 펜실바니아주 필라델피아 슈트 200 케스트너트 스트리트 3160
(72) 발명자
데그라도 윌리엄 에프.
미국 펜실바니아주 19065 모일란 뱅크로프트 로드 502
류 다후이
미국 펜실바니아주 19103 필라델피아 체스트너트 스트리트 2041아파트먼트 26
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
황이남

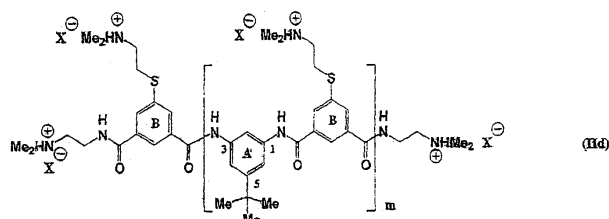
심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머 및 이의 용도

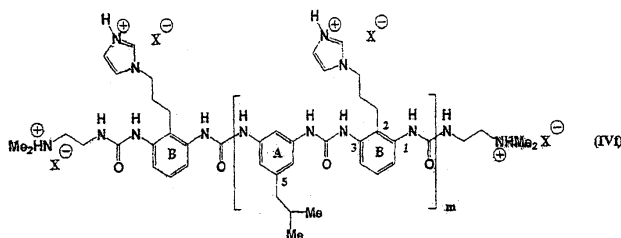
(57) 요약

본 발명은 해파린 치료와 관련된 출혈 합병증에 대한 해독제 및 항균 물질로서 중합체 및 올리고머의 약학적 용도를 비롯한 표면적으로 양쪽성인 (facially amphiphilic) 중합체 및 올리고머의 사용 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약학적 조성물을 포함한, 신규한 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머에 관한 것이다. 본 발명은 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머의 디자인 및 합성에 관한 것이다.

화학식 II d



화학식 IV f



(72) 발명자

튜 그레고리 엔.

미국 매사추세츠주 01002 암허스트 데니스 드라이브 34

클레인 마이클 엘.

미국 뉴저지주 08226 오션 시티 웨스트 아틀란틱 볼리버드 133

유안 정

미국 펜실바니아주 19044 호르샘 블레어 밀 로드 3855 아파트먼트219이

최 성욱

미국 펜실바니아주 19104 필라델피아 사우스 34쓰 스트리트 231디파트먼트 오브 케미스트리 유니버시티 오브 펜실바니아

(30) 우선권주장

60/530,630 2003년12월19일 미국(US)

60/536,980 2004년01월20일 미국(US)

특허청구의 범위

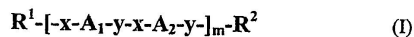
청구항 1

하기 화학식 I의 올리고머 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는, 동물의 미생물에 의한 질병 또는 4,000~6,500 달톤의 저분자량 헤파린 과잉투여에 의한 출혈 합병증 치료용 약학적 조성물로서,

상기 미생물에 의한 질병이, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Bacillus subtilis*로 이루어진 군으로부터 선택되는 박테리아에 의해 유발되는 이염, 인두염, 폐렴, 복막염, 신우신염, 방광염, 심내막염, 전신 감염, 기관지염 (급성 및 만성), 폐혈성 감염, 상기도 질병, 미만성 범기관지염(diffuse panbronchiolitis), 폐기종, 이질, 장염, 간 농양, 요도염, 전립선염, 부고환염, 위장관 감염, 골 및 관절 감염, 낭포성 섬유증, 피부 감염, 수술후 상처 감염, 농양, 봉소염, 상처 감염, 감염된 화상, 화상, 입술 감염, 치과 시술 이후 감염, 골수염, 폐혈성 관절염, 담낭염, 맹장염을 수반하는 복막염, 담관염, 복강내 농양, 췌장염, 부비강염, 유양 돌기염, 유선염, 편도선염, 장티푸스, 심경계의 뇌수막염 및 감염, 난관염, 자궁내막염, 생식기 감염, 골반복막염 및 눈 감염; 및

Candida albicans, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Trychophyton mentagrophytes* 및 *Trychophyton rubrum*으로 이루어진 군으로부터 선택되는 진균에 의해 유발되는 옹코마이코시스(onchomycosis), 만성 점막피부 칸디다증, 구강 칸디다증, 후두개염, 식도염, 위장관 감염, 요로생식기 감염, 칸디다증, 과립구 감소증(granulocytopenia), 아스페르길루스증(Aspergillosis), 폐, 강(sinus) 및 비대뇌성 감염, 접합균증(Zygomycosis), 뇌수막염, 호흡기 감염, 크립토코커스병(Cryptococcosis), 트리코스포로노시스(Trichosporonosis), 슈달레스체리아시스(Pseudallescheriasis), 푸사리움 감염, 전신성 피하 농양, 피부 결절, 모포염(folliculitis), 피부 결절 장애, 비장 감염, 다발성 감염, 축농증, 진균혈증(fungemia), 비식도(nasopharyngeal) 감염, 폐렴;으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질병인 약학적 조성물:

화학식 I



상기 화학식에서,

x는 NR^8 이고; y는 $C=O$ 이며; R^8 은 수소이며;

A_1 및 A_2 는:

(i) A_1 은 m-페닐렌이고, A_2 는 $-(CH_2)_q-$ 이며, 여기서 q는 1~7이고, 여기서 A_1 및 A_2 는 독립적으로 1개의 극성기 (PL), 또는 1개의 비극성기 (NPL)로 치환되고; 또는

(ii) A_2 는 m-페닐렌이고, A_1 은 $-(CH_2)_q-$ 이며, 여기서 q는 1~7이고, 여기서 A_1 및 A_2 는 독립적으로 1개의 극성기 (PL) 또는 1개의 비극성기 (NPL)로 치환되고;

R^1 은 수소이고, R^2 는 아미노기이며;

NPL은 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 인 비극성기이고, 여기서

$R^{4'}$ 은 독립적으로 메틸, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸, iso-펜틸 및 페닐로 구성된 군에서 선택되고;

U^{NPL} 은 존재하지 않거나, 또는 0이고;

$pNPL$ 은 0이며;

$q1NPL$ 및 $q2NPL$ 은 0이고;

PL은 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 인 극성기이고, 여기서

U^{PL} 은 존재하지 않거나, 또는 0이며;

V는 아미노 또는 구아니디노이고;

pPL은 2~5이며;

q1PL 및 q2PL은 모두 0이고;

m은 1~5이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 올리고머에서 A_1 은 치환된 m-페닐렌이고, A_2 는 $-(CH_2)_q-$ 이며, q는 1 또는 2이고, 여기서 A_1 및 A_2 중 하나는 하나의 극성기 (PL)로 치환되며, A_1 및 A_2 중 다른 하나는 하나의 비극성기 (NPL)로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 올리고머에서 A_2 는 치환된 m-페닐렌이고, A_1 은 $-(CH_2)_q-$ 이며, q는 1이고, 여기서 A_1 및 A_2 중 하나는 하나의 극성기 (PL)로 치환되며, A_1 및 A_2 중 다른 하나는 하나의 비극성기 (NPL)로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

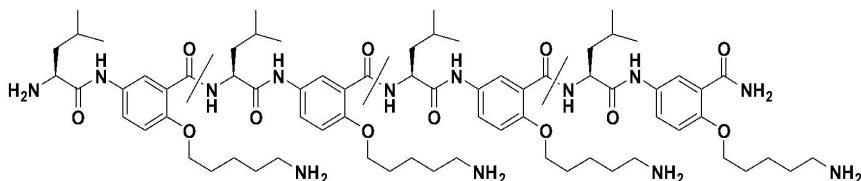
삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 올리고머에서 A_1 은 하나의 비극성기 (NPL)로 치환되며, A_2 는 하나의 극성기 (PL)로 치환되는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 올리고머는



인 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 조성물은 4,000~6,500 달톤의 저분자량 헤파린 과잉투여에 의한 동물의 출혈 합병증 치료용으로 사용되는 약학적 조성물.

청구항 16

하기 화학식 II의 올리고머 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는, 동물의 미생물에 의한 질병 또는 4,000~6,500 달톤의 저분자량 헤파린 과잉투여에 의한 출혈 합병증 치료용 약학적 조성물로서,

상기 미생물에 의한 질병이, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* 및 *Enterococcus faecium*으로 이루어진 군으로부터 선택되는 박테리아에 의해 유발되는 이염, 인두염, 폐렴, 복막염, 신우신염, 방광염, 심내막염, 전신 감염, 기관지염 (급성 및 만성), 폐혈성 감염, 상기도 질병, 미만성 범기관지염(diffuse panbronchiolitis), 폐기종, 이질, 장염, 간 농양, 요도염, 전립선염, 부고환염, 위장관 감염, 골 및 관절 감염, 낭포성 섬유증, 피부 감염, 수술후 상처 감염, 농양, 봉소염, 상처 감염, 감염된 화상, 화상, 입술 감염, 치과 시술 이후 감염, 골수염, 폐혈성 관절염, 담낭염, 맹장염을 수반하는 복막염, 담관염, 복강내 농양, 췌장염, 부비강염, 유양 돌기염, 유선염, 편도선염, 장티푸스, 심경계의 뇌수막염 및 감염, 난관염, 자궁내막염, 생식기 감염, 골반복막염 및 눈 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질병인 약학적 조성물:

화학식 II



상기 화학식에서,

x는 NR⁸이고; y는 C=O이며; 여기서 R⁸는 수소이고;

A₁ 및 A₂는 m-페닐렌이고, 여기서 A₁은 1개의 극성기(PL) 및 1개의 비극성기(NPL)로 치환되고, A₂는 치환되지 않으며;

R¹은 -y-A₂-y-R²이고, R²는 극성기 (PL)이며;

NPL은 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 인 비극성기이고, 여기서

$R^{4'}$ 는 tert-부틸이고;

U^{NPL} 은 존재하지 않으며;

pNPL은 0이고;

q1NPL 및 q2NPL은 0이고;

PL은 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 인 극성기이고, 여기서:

R^5 은 수소이고;

U^{PL} 은 S 및 NR^5 로 구성된 군에서 선택되며;

V는 아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노 및 구아니디노로 구성된 군에서 선택되고;

pPL은 2이며;

q1PL 및 q2PL은 각각 0이고;

m은 1~10이다.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

제16항에 있어서, 상기 화학식 II의 올리고머에서 m은 2 또는 3인 것인 약학적 조성물.

청구항 48

삭제

청구항 49

하기 화학식 IIa의 올리고머 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는, 동물의 미생물에 의한 질병 또는 4,000~6,500 달톤의 저분자량 헤파린 과잉투여에 의한 출혈 합병증 치료용 약학적 조성물로서,

상기 미생물에 의한 질병이, *E. coli* 및 *Staphylococcus aureus*로 이루어진 군으로부터 선택되는 박테리아에 의해 유발되는 이염, 인두염, 폐렴, 복막염, 신우신염, 방광염, 심내막염, 전신 감염, 기관지염 (급성 및 만성), 폐혈성 감염, 상기도 질병, 미만성 범기관지염(diffuse panbronchiolitis), 폐기종, 이질, 장염, 간 농양, 요도염, 전립선염, 부고환염, 위장관 감염, 골 및 관절 감염, 낭포성 섬유증, 피부 감염, 수술후 상처 감염, 농양, 봉소염, 상처 감염, 감염된 화상, 화상, 입술 감염, 치과 시술 이후 감염, 골수염, 폐혈성 관절염, 담낭염, 맹장염을 수반하는 복막염, 담관염, 복강내 농양, 췌장염, 부비강염, 유양 돌기염, 유선염, 편도선염, 장티푸스, 심경계의 뇌수막염 및 감염, 난관염, 자궁내막염, 생식기 감염, 골반복막염 및 눈 감염;

Candida albicans, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Trychophyton mentagrophytes* 및 *Trychophyton rubrum*으로 이루어진 군으로부터 선택되는 진균에 의해 유발되는 옹코마이코시스(onchomycosis), 만성 점막피부 칸디다증, 구강 칸디다증, 후두개염, 식도염, 위장관 감염, 요로생식기 감염, 칸디다증, 과립구 감소증(granulocytopenia), 아스페르길루스증(Aspergillosis), 폐, 강(sinus) 및 비대뇌성 감염, 접합균증(Zygomycosis), 뇌수막염, 호흡기 감염, 크립토코커스병(Cryptococcosis), 트리코스포로노시스(Trichosporonosis), 슈달레스체리아시스(Pseudallescheriasis), 푸사리움 감염, 전신성 피하 농양, 피부 결절, 모포염(folliculitis), 피부 결절 장애, 비장 감염, 다발성 감염, 축농증, 진균혈증(fungemia), 비식도(nasopharyngeal) 감염, 폐렴; 및

YU2 바이러스, NLHX 바이러스 및 VSV-2 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스에 의해 유발되는 인간 면역결핍 바이러스 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 질병인 약학적 조성물:

화학식 IIa



상기 화학식에서,

x는 NR⁸이고; y는 C=O이며; 여기서 R⁸는 수소이고;

A₁ 및 A₂는 각각 m-페닐렌이거나, A₁은 m-페닐렌이고, A₂는 피리미디닐렌이며, 여기서 A₁은 1개의 극성기(PL) 및

0 또는 1개의 비극성기(NPL)로 치환되고, A_2 는 치환되지 않거나 또는 1개의 극성기 (PL)로 치환되고;

R^1 은 극성기 (PL) 또는 수소이고; R^2 는 R^1 이며;

NPL은 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 인 비극성기이고, 여기서

R^{4'}는 tert-부틸 또는 1개 이상의 플루오린으로 치환되는 C₁-C₁₀ 알킬이고;

U^{NPL} 은 존재하지 않으며;

pNPL은 0이고;

$q1NPL$ 및 $q2NPL$ 은 각각 0이며;

PL은 $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5'})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 인 극성기이고, 여기서

U^{PL} 은 0, S 및 $-C(=0)$ -로 구성된 군에서 선택되며;

V는 아미노, 구아니디노, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 복소환 및 헤테로 원자가 질소, 산소 또는 황원자인 C₆-C₁₀ 헤테로 아릴로 구성된 군에서 선택되고;

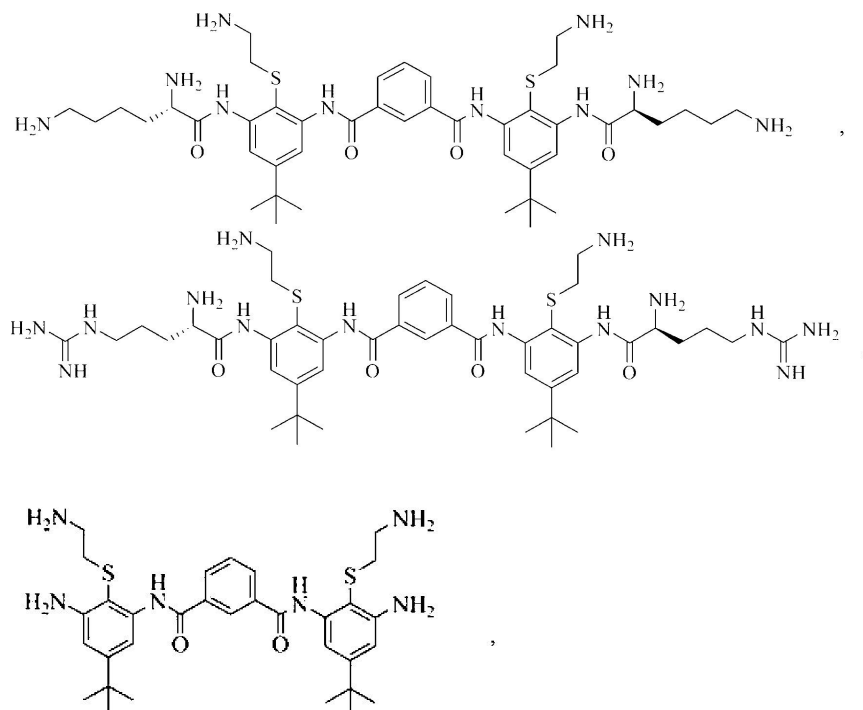
-(CH₂)_pPL-알킬렌쇄는 치환되지 않거나 또는 하나의 아미노기로 치환되고;

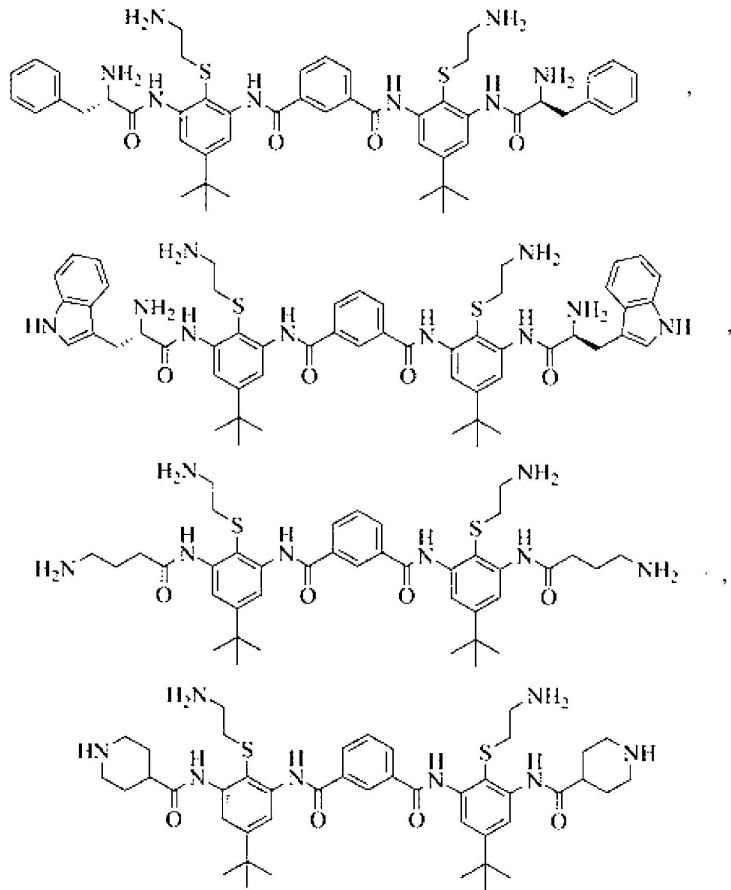
pPL은 0 또는 2~5이고;

$q1PL$ 및 $q2PL$ 은 각각 0이다.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 화학식 IIa의 올리고머는





로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

제16항 또는 제49항에 있어서, 상기 조성물은 4,000~6,500 달톤의 저분자량 헤파린 과잉 투여에 의한 동물의 출혈 합병증 치료용으로 사용되는 약학적 조성물.

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

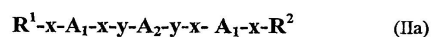
청구항 62

삭제

청구항 63

하기 화학식 IIa의 올리고머:

화학식 IIa



상기 화학식에서,

x는 NR^8 이고; y는 C=O 이며; 여기서 R^8 는 수소이고;

A_1 및 A_2 는 각각 m-페닐렌이거나, 또는 A_1 은 m-페닐렌이고, A_2 는 피리미디닐렌이고, 여기서 A_1 은 1개의 극성기 (PL) 및 0 또는 1개의 비극성기(NPL)로 치환되고, A_2 는 치환되지 않거나, 또는 1개의 극성기 (PL)로 치환되고;

R^1 은 $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5'})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 이고,

여기서 $q1\text{PL}$ 은 0이고; $\text{R}^{5'}$ 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시로 구성된 군에서 선택되며; U^{PL} 은 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이고; R^5 는 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시로 구성된 군에서 선택되며; $p\text{PL}$ 은 0 또는 2-5이고; $q2\text{PL}$ 은 0이며;

V는 아미노, 구아니디노, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴 및 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 복소환으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서 $-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-\text{알킬렌쇄}$ 는 치환되지 않거나 또는 아미노기로 치환되며; R^2 는 R^1 이고;

NPL은 $-(\text{NR}^{3'})_{q1\text{NPL}}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-(\text{NR}^{3''})_{q2\text{NPL}}-\text{R}^{4'}$ 인 비극성기이고, 여기서

$\text{R}^{4'}$ 는 tert-부틸 또는 1개 이상의 플루오린으로 치환되는 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 알킬이며;

U^{NPL} 은 존재하지 않고;

$p\text{NPL}$ 은 0이며;

$q1\text{NPL}$ 및 $q2\text{NPL}$ 은 각각 0이고;

PL은 $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5'})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 인 극성기이고, 여기서

R^5 및 $R^{5'}$ 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

U^{PL} 은 존재하지 않거나, 또는 O, S 및 $-C(=O)-$ 로 구성된 군에서 선택되고;

V는 아미노, 구아니디노, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 복소환 및 헤테로 원자가 질소, 산소 또는 황원자인 C_6-C_{10} 헤테로 아릴로 구성된 군에서 선택되며;

$-(CH_2)_{pPL}$ -알킬렌쇄는 치환되지 않거나 또는 하나의 아미노기로 치환되고;

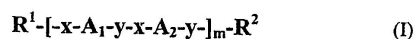
pPL은 0 또는 2~5이고;

q1PL 및 q2PL은 각각 0이다.

청구항 64

하기 화학식 I의 올리고머:

화학식 I



상기 화학식에서,

x는 NR^8 이고, y는 $C=O$ 이며, R^8 는 수소이고;

A_1 및 A_2 중 하나는 m-페닐렌이고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나는 $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1이며, 여기서 A_1 및 A_2 중 하나는 1개의 극성기 (PL)로 치환되며, A_1 및 A_2 중 다른 하나는 1개의 비극성기 (NPL)로 치환되며;

R^1 은 수소이고, R^2 는 아미노기이며;

NPL은 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이며, 여기서

$R^{4'}$ 는 메틸, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸, iso-펜틸, 및 페닐로 구성된 군에서 선택되고;

U^{NPL} 은 존재하지 않거나, 또는 O이며;

pNPL은 0 또는 1이고;

q1NPL 및 q2NPL은 0이며;

PL은 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 이고, 여기서

U^{PL} 은 존재하지 않거나, 또는 O이고;

V는 아미노 및 구아니디노로 구성된 군에서 선택되고;

pPL은 2, 3 또는 5이며;

q1PL 및 q2PL은 0이고;

m은 4 또는 5이다.

청구항 65

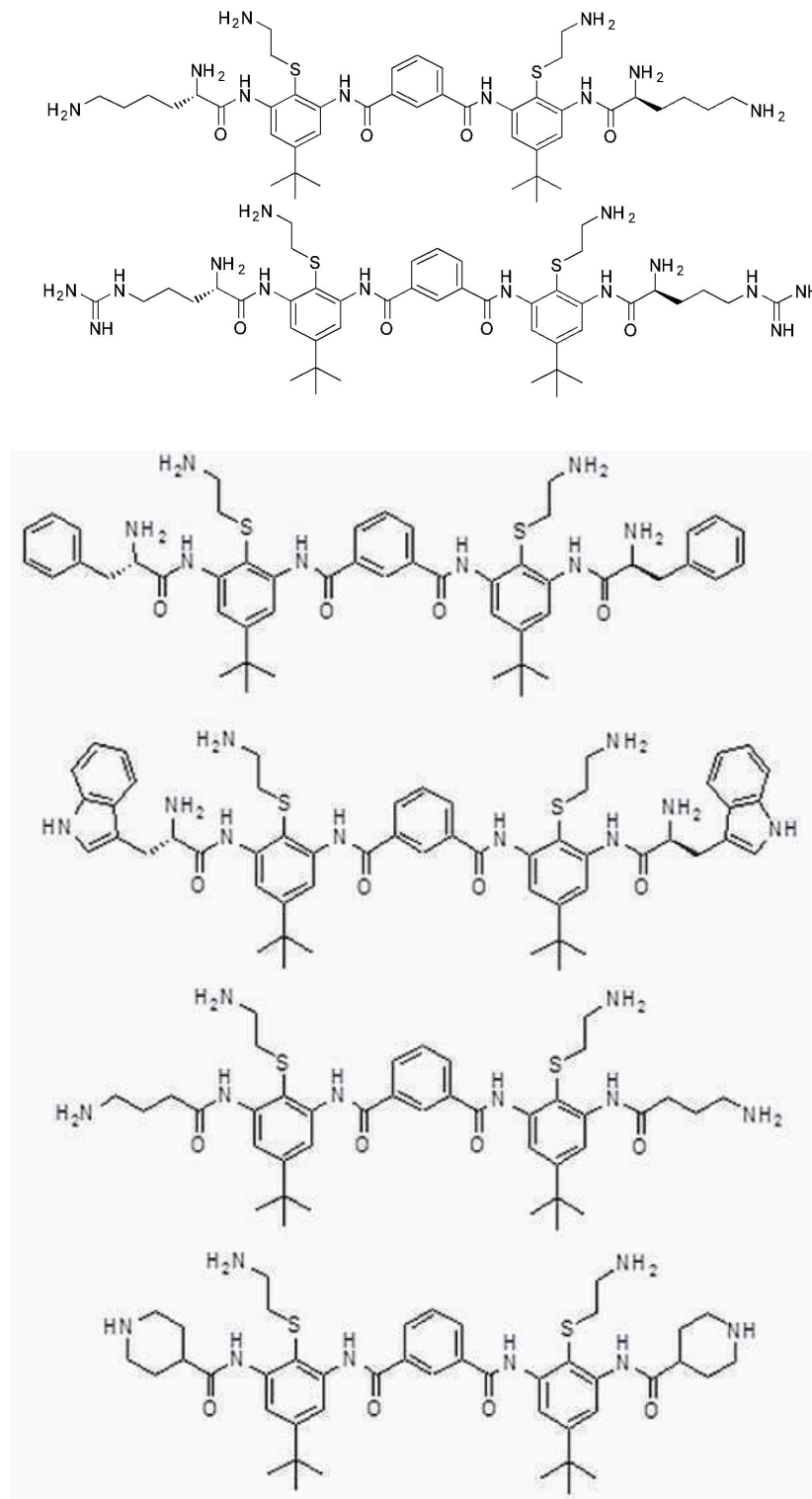
삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

제63항에 있어서, 상기 올리고머는



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 올리고머.

청구항 68

삭제

청구항 69

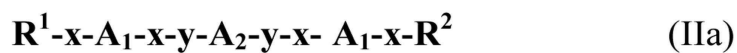
삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

화학식 IIa의 올리고머:



여기서 x 는 NR^8 이고; y 는 C=O 이며; R^8 은 수소이고; A_1 및 A_2 는 m -페닐렌이며, A_1 은 tert -부틸 및 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 로 치환되고; A_2 는 치환되지 않거나, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 로 치환되며;

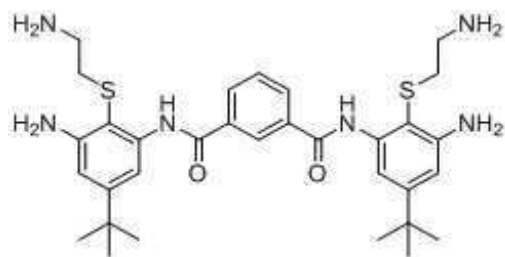
R^1 은 수소이고; R^2 는 R^1 이다.

청구항 72

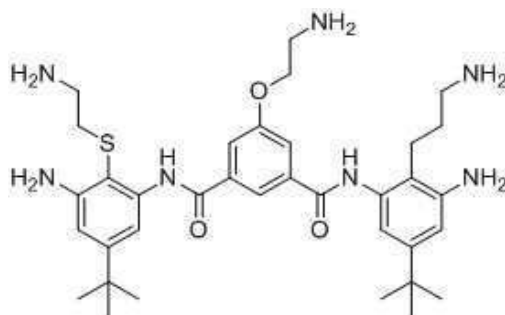
삭제

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 올리고머는



및



로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 올리고머.

청구항 74

삭제

청구항 75

제1항, 제3항, 제5항, 제11항, 제15항, 제16항, 제47항, 제49항 및 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 전신, 국소 또는 경구 경로에 의해 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

제63항, 제64항, 제67항, 제71항 및 제73항 중 어느 한 항의 올리고머, 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는, 4,000~6500 달톤의 저분자량 헤파린 과잉투여에 의한 동물의 출혈 합병증 치료용 약학적 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 전신, 국소 또는 경구 경로에 의해 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 따른, 2003년 3월 17일자 출원된 미국 가출원 60/455,479호, 2003년 12월 19일자 출원된 미국 가출원 60/530,630호 및 2004년 1월 20일자 출원된 미국 가출원 60/536,980호의 우선권 주장 출원이다. 이들 각각의 출원은 전적으로 본원에 참고로 인용된다

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머의 사용 방법에 관한 것으로, 헤파린 요법과 관련된 출혈성 합병증을 위한 해독제 및 항미생물제로서의 상기 중합체 및 올리고머의 약학적 용도를 포함한다. 또한, 본 발명은 신규의 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머와, 약학 조성물을 포함하는 그들의 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머의 디자인 및 합성에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 양쪽성 분자는 구별되는 극성 특성 영역 및 비극성 특성 영역을 나타낸다. 이들 영역들은 형태적으로 한정된 분자의 특이적인 영역 및 구별되는 영역으로의 소수성 치환체 및 친수성 치환체의 치환에 기인할 수 있다. 대안으로, 형태적으로 가요성인 분자 또는 거대분자는 상기 분자 상의 소수성 치환체 및 친수성 치환체가 상기 분자의 상이한 부분 또는 면으로 분리되는 길서정연한 구조를 가질 수 있다. 통상적으로 존재하는 양쪽성 분자의 예로는 계면활성제, 비누, 세정제, 펩티드, 단백질 및 공중합체를 들 수 있다. 이들 분자들은 적합한 용매 내에서 또는 계면 상에서 자가-조립되어 다양한 양쪽성 구조체를 형성할 수 있는 능력을 보유하고 있다. 이들 구조체의 크기 및 형태는 양쪽성 분자의 특이적인 조성 및 용매 조건, 예를 들어 pH, 이온 세기 및 온도에 따라 달라진다.

[0006] 독특한 넓은 범위의 항미생물 특성을 가진 양쪽성 펩티드는 식물, 개구리, 나방, 연충, 돼지 및 인간을 포함하는 다양한 소스로부터 분리되어 왔다(H. G. Boman Immunol Rev. 2000 173: 5-16; R. E. Hancock 및 R. Lehrer, Trends Biotechnol. 1998 16: 82-88). 이들 화합물로는 개구리의 피부로부터 분리된 마가이닌(magainin) 1 및 더마셉틴(dermaseptin) S1 및 세크로피아 나방으로부터 분리된 세크로핀(secropin) A를 들 수 있다. 이들 자연 발생 화합물은 넓은 범위의 항균 활성을 보유하며, 이들은 박테리아 내성으로 발전하는 경향을 나타내지는 않는

다. 이들 화합물은 상대적으로 저분자량이며, 소수성 매질 또는 소수성 표면 근처에서 α -나선 형태를 취하는 경향이 있으며, 결과적으로 상기 나선형 펩티드에 의해 생성된 실린더의 1/3 내지 2/3는 소수성 측쇄를 보유하는 반면, 잔여부는 친수성 측쇄를 가져 표면적으로 양쪽성이 된다. 친수성 측쇄는 주로 중성 pH에서 양으로 하전된다.

[0007] 소수성 아미노산은 대부분의 항미생물 펩티드내 총 잔기수의 40% 내지 60%를 구성한다. 양쪽성 펩티드의 선택성(예를 들어, 박테리아 대 인간 적혈구)은 전체적인 소수성에 의존한다. 상기 화합물들의 생물학적 활성은 소수성 잔기(h)에 대한 하전된(c) 잔기의 비율(c:h)에 따라 달라진다. 상기 비율이 1:1(c:h) 내지 1:2(c:h)에서 변화는 경우, 더 소수성인 잔기를 가진 펩티드는 적혈구 막에 대해 더 활성인 경향이 있다. 관련된 펩티드는 포유동물로부터 분리되어 왔으며, 이들 항미생물 펩티드는 본연의 면역 반응의 중요한 성분인 것으로 제안되어 왔다(Gennaro, R. et al. Biopolymers (Peptide Science) 2000, 55, 31).

[0008] 또한, 나선형 이외의 이차 구조도 양쪽성 화합물을 생성할 수 있다. 프로테그린(protegrin)은 일련의 관련된 항미생물 펩티드이다(J. Chen et al., Biopolymers (Peptide Science), 2000 55 88). Cys⁶-Cys¹⁵ 와 Cys⁸-Cys¹³ 사이에 한 쌍의 이황화 결합의 존재는 사슬 말단에 의해 형성되고 ss-턴(turn)에 의해 연결된 단량체성 양쪽성 역평행 β -시트를 형성한다. 상기 양쪽성 ss-시트 형태는 그람-양성 박테리아 및 그람-음성 박테리아 둘 다에 대한 항미생물 활성에 필수적이다.

[0009] 세크로핀과 마가이닌의 최초 발견 이후, 항미생물제 펩티드는 생물학적으로 관심있는 화합물의 크고 증가하는 부류를 보유하게 되었다(Zasloff, M., Curr. Opin. Immunol. 4: 3-7 (1992); Zasloff, M., Trends Pharmacol. Sci. 21: 236-238 (2000)). 이들 화합물은 식물, 곤충, 연충 및 포유동물을 포함하는 다수의 종을 위한 미생물의 제1 선을 의미한다(Boman, H. G., Immunol. Rev. 173: 5-16 (2000); Hancock, R.E., 및 Lehrer, R., Trends Biotechnol. 16: 82-88 (1998)). 포유동물에서, 상기 펩티드는 피부, 점막 표면 및 호중구에 의해 생성 및 분비된다. 다수의 상이한 부류의 천연 숙주 방어 펩티드가 존재하나(Zasloff, M., Curr. Opin. Immunol. 4: 3-7 (1992); Zasloff, M., Trends Pharmacol. Sci. 21: 236-238 (2000); Steiner, H., et al, Nature, 292: 246-248 (1981); Ganz, T., et al., Eur. J. Haematol. 44: 1-8 (1990); Tang, Y.Q., et al., Science 286: 498-502 (1999); Ganz, T., et al., J. Clin. Invest. 76: 1427-1435 (1985); Landon, C., et al., Protein Sci. 6: 1878-1884 (1997); Zhao, C., et al., FEBS Lett. 346: 285-288 (1994); Peggion, E., et al., Biopolymers (Peptide Science) 43: 419-431 (1998); Dempsey, C.E., Biochim. Biophys. Acta 1031: 143-161 (1990)), 일반적으로 대부분은 20개 내지 40개 사이의 아미노산 잔기를 함유하며, 도 2에 도시하는 바와 같이 양쪽성 2차 구조를 보유한다.

[0010] 또한, 양이온성 숙주 방어 펩티드 및 양쪽성 숙주 방어 펩티드의 세포 독성 활성은 포유동물 세포에 대한 박테리아에 특이적이다. 상기 특이성은 2개의 막 유형 사이의 가장 근본적인 차이인 것으로 생각된다. 예를 들어, 박테리아는 그들의 표면 상에 대부분 음으로 하전된 인지질 헤드 기를 보유하는 반면, 대조적으로 동물 세포의 외부 가지는 주로 중성 지질로 구성되어 있다(Zasloff, M., Nature 415: 389-395 (2002)). 또한, 동물 세포 막 내 콜레스테롤의 존재는 항미생물 펩티드를 감소시키는 것으로 생각된다.

[0011] 상기 숙주 방어 펩티드의 살균 활성은 치사량의 펩티드에 박테리아를 노출시킨 후 수분 내에 일어나는 매우 빠른 작용이다. 몇몇 메카니즘이 세포 사멸 과정을 위해 제안되어 왔다. 카펫 메카니즘(carpet mechanism)에 따르면, 숙주 방어 펩티드는 막 표면에 평행하게 응집하여(Gazit, E., et al., Biochemistry 34: 11479-11488 (1995); Pouny, Y., et al., Biochemistry 31: 12416-12423 (1992)), 막을 얇게 만들고, 궁극적으로 막을 파괴시킨다. 소위 배럴-스타브 메카니즘(barrel-stave mechanism)에서는, 세포 표면 상에 결합된 펩티드는 막 내에서 안정한 수성 세공을 형성하는 경막 나선형 다발로 자가-결합한다(Merrifield, R.B., et al., Ciba Found. Symp. 186: 5-20 (1994)). 세번째 메카니즘(DeGrado, W.F., et al., Biophys. J. 37: 329-338 (1982))에 따르면, 펩티드는 초기에 단지 이중층의 외부 잎형 구조(leaflet)에만 결합하여 이중층의 내부 잎형 구조에 비해 외부 잎형 구조의 측면 표면 압력의 증가를 유도한다. 이러한 압력 불균형은 펩티드의 이중층 내부로의 변위(translocation)를 초래하는 동시에, 상기 막 내에 일시적인 개구를 형성하여 펩티드의 극성 측쇄의 수화 및 세포 내용물의 유출을 가능하게 한다. 대부분의 항미생물 펩티드는 아미노 이들 메카니즘중 하나 이상의 메카니즘에 의해 작용할 것이다. 또한, 몇몇 부류는 주변 세포질 표적 또는 세포내 표적과 상호작용할 수 있다(Zasloff, M., Trends Pharmacol. Sci. 21: 236-238 (2000)).

[0012] 항균 활성 이외에, 몇몇 숙주 방어 펩티드는 항진균 활성을 보유한다. 항진균 활성을 보유하는 포유동물 펩티드, 곤충 펩티드 및 양서류 펩티드의 예로는 디펜신(defensin), 프로테그린(protegrin), 락토레핀

(lactoferrin)-B, 세크로핀(cecropin) 및 더마셉틴(dermaceptin)을 들 수 있다(DeLucca, A.J., 및 Walsh, T.J., *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 1-11 (1999)). 세포독성 작용의 메카니즘은 박테리아의 세포독성 작용 메카니즘과 유사한 것으로 생각되며, 결국 진균 막의 용해를 초래한다.

[0013] 또한, 몇몇 숙주 방어 펩티드는 항바이러스 활성을 보유하며, DNA 및 RNA 바이러스 둘 다의 복제를 억제한다. 예를 들어, 문헌(Sinha, S., et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 494-500 (2003); Belaid, A., et al., *J. Med. Virol.* 66: 229-234 (2002); Egal, M., et al., *Int. J. Antimicrob. Agents* 13: 57-60 (1999); Andersen, J.H., et al., *Antiviral Rs.* 51: 141-149 (2001); 및 Bastian, A., 및 Schafer, H., *Regul. Pept.* 15: 157-161 (2001))을 참조할 수 있다.

[0014] 또한, 인간 알파-디펜신은 시험관 내에서 HIV-1 분리체의 복제를 억제하는 것으로 확인되어 왔다(Zhang, L., et al., *Science* 298: 995-1000 (2002)). 또한, 멜리틴 및 세크로핀은 HIV-1 복제를 억제하는 것으로 보고되어 왔는데, 이는 그들이 HIV 유전자 발현을 억제함으로써 그들의 작용을 가능하게 하는 것을 암시하는 것이다(Wachinger, M., et al., *J. Gen. Virol.* 79: 731-740 (1998)).

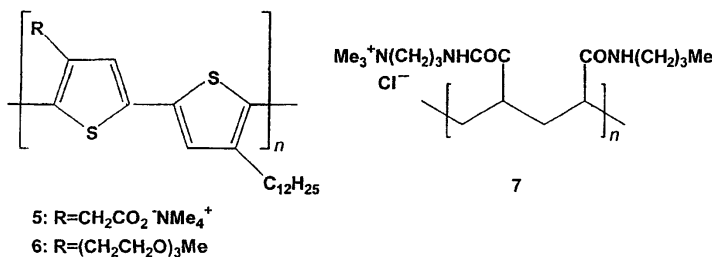
[0015] 숙주 방어 펩티드는 매우 다양한 종에서 발견되고, 다수의 상이한 서열로 구성되지만, 그들의 생리화학적 성질은 상당히 유사하다. 이들은 제2 구조의 한 표면 상에 분리된 양으로 하전된 기 및 대향 표면 상에 소수성 기를 가진 양쪽성 구조를 갖고 있다. 예를 들어, 마가이닌 및 다른 자연 발생 항균 펩티드 중 몇몇은 양으로 하전된 아미노산 및 대형 소수성 모멘트를 보유한다. 이들 펩티드는 그들의 사슬 길이, 소수성 및 전하 분포에서 상당한 변화를 나타내지만, 이들 펩티드는 소수성 환경, 예를 들어 세포 표면 또는 천연 막 또는 합성 막에서 α -나선 형태를 취하고 있다(Oren, Z., 및 Shai, Y., *Biopolymers (Peptide Science)* 47: 451-463 (1998)). 이들 아미노산 서열 내에서 소수성 측쇄 및 친수성 측쇄의 주기적인 분포는 상기 나선형에 의해 형성된 실린더의 대향 면들로 소수성 측쇄 및 친수성 측쇄의 분리를 가능하게 한다. 이들 구조체는 2차 구조가 나선형이든 시트형이든 관계없이 표면적으로 양쪽성이라고 말할 수 있다. 실제로, 이들 펩티드의 생물학적 활성을 담당하는 것은 전체적인 생리화학적 특성이며, 정확한 서열은 아니다(Zasloff, M., *Curr. Opin. Immunol.* 4: 3-7 (1992); Zasloff, M., *Trends Pharmacol. Sci.* 21: 236-238 (2000); Hancock, R.E., 및 Lehrer, R., *Trends Biotechnol.* 16: 82-88 (1998); DeGrado, W.F., et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 103: 679-681 (1981); DeGrado, W.F., *Adv. Prot. Chem.* 39: 51-124 (1988); Tossi, A., et al., *Biopolymers* 55: 4-30 (2000); Merrifield, E.L., et al., *Int. J. Pept. Protein Res.* 46: 214-220 (1995); Merrifield, R. B., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 92: 3449-3453 (1995)). 따라서, 표면 양쪽성, 즉 펩티드 백본에 의해 형성된 2차 구조 요소의 대향 면들 상에서 극성(친수성) 측쇄 및 비극성(소수성) 측쇄의 배열(아미노산 서열이 아님) 또는 임의의 특이적인 2차/3차 구조, 키랄성 또는 수용체 특이성은 이들 펩티드의 생물학적 활성에 일익을 담당한다.

[0016] 잘 정의된 2차 및 3차 구조를 가진 비생물학적 중합체의 디자인은 과거 몇년간 상당한 주목을 받아왔다(Gellman, S.H., *Acc. Chem. Res.* 31: 173-180 (1998); Barron, A.E., 및 Zuckermann, R.N., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 3: 681-687 (1999); Stigers, K.D., et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3: 714-723 (1999)). 이들 원리를 이용하여, 연구자들은 천연 숙주 방어 펩티드에서 관찰된 측쇄의 양쪽성 α -나선형 배열을 이상화하고, 다수의 강력하고 선택적인 항미생물 화합물을 유도함으로써 합성 항미생물 펩티드를 디자인하여왔다(Tossi, A., et al., *Biopolymers* 55: 4-30 (2000); DeGrado, W.F., *Adv. Protein. Chem.* 39: 51-124 (1988); Maloy, W.L., 및 Kari, U.P., *Biopolymers* 37: 105-122 (1995); Zasloff, M., *Curr. Opin. Immunol.* 4: 3-7 (1992); Boman, H. G., et al., *Eur. J. Biochem.* 201: 23-31 (1991); Oren, Z., 및 Shai, Y., *Biopolymers* 47: 451-463 (1998)).

[0017] 또한, β -펩티드는 살균제의 구성을 위해 요구되는 특성을 테스트하고 이를 추가로 규명하는 다른 방법을 제공하여 왔다. β -펩티드는 L+2 나선형을 채택하는데, 이는 대략 3-잔기 기하 반복부를 보유한다. 따라서, 극성 측쇄 및 비극성 측쇄가 α -펩티드의 서열 내에서 정확한 3-잔기 주기성으로 배열되는 경우, 이들은 상기 나선형의 대향 면들에 분리되어야만 한다. 이 방법을 이용하여, DeGrado 및 그의 동역자들(Hamuro, Y., et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 121: 12200-12201 (1999); Liu, D., 및 DeGrado, W.F., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123: 7553-7559 (2001))은 다수의 자연 발생 펩티드 항생제와 항미생물 활성이 거의 동등한 합성 β -펩티드를 디자인하였다. 이들 β -펩티드의 항미생물 활성 및 박테리아 세포로부터 포유동물 세포에 대한 이들의 특이성은 이들의 소수성 및 사슬 길이를 미세 조절함으로써 조절할 수 있다. 또한, Gellman 및 그의 동역자들은 강력한 항미생물 활성 및 포유동물 세포에 대한 최소 활성을 보유하는 주기적으로 속박된(cyclically constrained) β -펩티드를 합성하였다(Porter, E.A., et al., *Nature* 404: 565 (2000)).

[0018] 또한, 비펩티드성 항미생물 중합체도 개발되어 왔다. 예를 들어, 양쪽성 형태를 채택할 수 있는 폴리아미드 결합이 결여된 적절히 치환된 중합체가 디자인 및 합성되어 왔다. 고상 화학 기법을 이용하여 적절한 용매 내에서 나선형 구조체로 폴딩되는 일군의 메타 치환된 페닐아세틸렌을 합성하였다(Nelson, J.C., et al, Science 277: 1793-1796 (1997); Prince, R.B., et al., Angew. Chem. Int. Ed. 39: 228-231 (2000)). 이들 분자는 에틸렌 옥사이드 측쇄를 가진 모든 탄화수소 백본을 함유하여, 극성 용매(아세토니트릴)에 노출되는 경우, 백본이 붕괴되어 이들 극성 용매와 접촉하는 것을 최소화한다. 메타 치환의 결과로서, 바람직한 폴딩된 형태는 나선형이다. 이 나선형 폴딩은 "솔보포빅(solvophobic)" 에너지 텀(energy term)에 기여하는데; 그럼에도 불구하고, 폴딩된 상태에서 이로온 π - π 원자 상호작용의 중요성도 중요한 것으로 생각된다. 또한, 덜 극성 용매(CHCl_3)의 첨가는 나선형 구조체의 폴딩을 초래하였는데, 이는 상기 폴딩이 가역적임을 나타내는 것이다.

[0019] 입체규칙성 폴리티오펜(5 및 6)은 어레이의 한 면 상에 소수성 측쇄 및 다른 면 상에 친수성 측쇄를 가진 매우 질서정연하게 π -스택된 어레이(highly ordered π -stacked array)의 양쪽성 형태를 채택하는 것으로 확인되어 왔다. 이들 중합체는 나노회로의 구성에서 박막을 형성하는 데 유용하다(Bjornholm et al., J. Am. Chem. Soc., 1998 120, 7643). 이들 물질은 본원에서 정의한 바와 같이 표면적으로 양쪽성이지만; 이들 화합물이 생물학적 활성을 갖는다는 것은 보고된 바 없다.



[0020]

[0021] 항미생물 펩티드는 항미생물 특성을 일부 보유하면서 표면 또는 벌크 물질 상에 혼입되어 왔다. 듀폰의 Haynie 및 그의 동역자들은 고체 표면에 공유적으로 부착된 항균 펩티드의 활성을 조사하였다(S. L. Haynie et al., Antimicrobial Agents Chemother., 1995 39: 301-7; S. Margel et al., J. Biomed. Mater. Res., 1993, 27: 1463-76). 다양한 천연 및 드 노보(de novo) 디자인된 펩티드를 합성하고 여전히 고체 지지체 상에 부착시킨 상태로 그들의 활성을 테스트하였다. 상기 펩티드는 광범위한 활성을 보유하고 있음에도 불구하고, 펩티드를 고체 지지체에 부착하였을 경우, 그들의 활성은 감소되었다. 예를 들어, E14LKK라 칭하는 드 노보 디자인된 펩티드는 고체 상 비드에 부착된 경우에는 MBC(최소 항균 활성)가 1.5 mg/ml인 반면, 용액 내에서는 최소 항균 활성이 31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 것으로 보고되었다. 상기 펩티드는 2개 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 알킬 링커를 이용하여 수지에 부착하였다. 상기 합성에 사용된 수지인 Pepsyn K의 다공도는 박테리아에 비해 작았는데(0.1 내지 0.2 μm), 따라서 미생물은 수지의 내부로 통과해 들어갈 수 없었을 것으로 보인다. 따라서, 다수의 펩티드는 세포에 결합할 수 없었을 것이다. 항미생물 활성은 가용성 성분에 기인하는 것이 아니며; 침출된 펩티드 또는 가수분해된 펩티드도 관찰되지 않았고, 가용성 추출물은 불활성이었다. 이들 연구는 항미생물 펩티드가 고체 지지체에 부착되는 경우에도 그들의 활성을 보유한다는 상당히 신뢰성있는 결과를 제시하고 있다. 그러나, 항미생물 펩티드의 능력을 증가시키기 위해서는 그들의 투과를 최적화해야할 필요가 있다.

[0022] 항미생물제로서 공지된 화학적 활성을 함유하는 다른 항미생물 중합체 물질이 보고되어 왔다(J. C. Tiller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 2001 98: 5981-85). 이들 연구중 많은 부분은 포유동물 세포에 독성이 있는 것으로 공지된 알킬화된 피리디늄 유도체와 같은 화학 작용제를 이용하였다. 항생제인 시프로플록사신이 분해성 중합체 백본 내로 그래프팅되었다(G. L. Y. Woo, et al., Biomaterials 2000 21: 1235-1246). 이 물질의 활성은 중합체 백본으로부터 활성 성분을 절단하는 것에 달려 있다.

[0023] 또한, Mandeville et al.(U.S. 특허 6,034,129)은 항감염성 비닐 공중합체를 개시하였는데, 이 때 소수성 측쇄 및 친수성 측쇄를 가진 단량체를 무작위 중합하여 양쪽성 특성을 가진 중합체를 생성하였다. 이들 물질은 소수성 및 친수성 아크릴레이트 단량체의 중합에 의해 제조하였다. 대안으로, 소수성 측쇄는 친수성 아크릴레이트 단량체와 공중합하는 스티렌 유도체로부터 유래하였는데, 이때 이온성기는 카르복실산에 연결되어 있다.

[0024] Tew et al.(Tew, G. N., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 99: 5110-5114 (2002))은 항미생물 활성을 보유하는 일련의 생체모방 합성된 표면적으로 양쪽성인 아릴아미드 중합체의 디자인 및 합성에 대해 기술하였다.

상기 아릴아미드 중합체는 드 노보 전산 디자인 기법을 이용하여 디자인하였다.

[0025] 국제 특허 공보 WO 02/100295에는 항감염 활성을 가진 표면적으로 양쪽성인 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리우레아, 폴리카르보네이트 및 폴리우레탄 중합체 및 살생물 표면을 보유하는 이들로 제조된 물품이 개시되어 있다. 상기 국제 특허 공보 WO 02/100295는 전적으로 본원에 참고 인용한 것이다.

[0026] 국제 특허 공보 WO 02/072007에는 항감염 활성을 보유하는 다수의 표면적으로 양쪽성인 폴리페닐렌 및 헤테로아릴렌 중합체(폴리페닐알키닐 중합체를 포함함) 및 살생 표면을 가진 이들로 제조된 물품이 개시되어 있다. 상기 국제 특허 공보 WO 02/072007는 전적으로 본원에 참고 인용한 것이다.

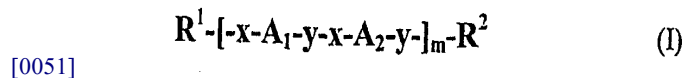
[0027] 양쪽성 중합체를 제조하는 대안적인 방법은 소수성 블록(A) 및 친수성 블록(B), 통상적으로 각각 폴리프로필렌 옥시와 폴리에틸렌옥시 분절을 A-B, A-B-A 또는 유사한 공중합체로 블록 공중합하여 이루어지는 블록 공중합체를 제조하는 방법이다. 또한, 이들 공중합체는 본원에 정의한 바와 같은 표면적으로 양쪽성이 아니다.

발명의 상세한 설명

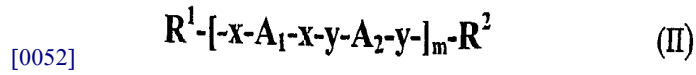
[0049] 발명의 개요

[0050] 본 발명은 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머를 사용하는 방법에 관한 것으로, 상기 중합체 및 올리고머를 항미생물제 및 해파린 요법과 관련된 출혈성 합병증을 위한 해독제로서 사용하는 의학적 용도를 포함한다. 또한, 본 발명은 신규의 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머와 약학 조성물을 포함하는 그들의 조성물을 제공한다. 본 발명은 추가로 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머의 디자인 및 합성 방법을 제공한다.

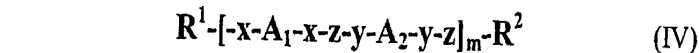
화학식 I



화학식 II



화학식 IV



[0054] 본 발명의 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머는 화학식 I 및 II의 폴리아미드 및 폴리에스테르 화합물(이때, x는 0, NR³ 또는 S이고, y는 C=O, C=S 또는 SO₂이며, A₁ 및 A₂는 극성 또는 비극성 기로 적절히 치환된 방향족 부분, 헤테로방향족 부분 또는 지방족 부분임); 및 폴리우레아, 폴리카르바메이트, 및 화학식 IV의 폴리카르보네이트 화합물(이때, x 및 y는 0, NR³ 또는 S이고, z는 C=O, C=S 또는 SO₂이며, A₁ 및 A₂는 극성 및 비극성 기로 적절히 치환된 방향족 부분, 헤테로방향족 부분 또는 지방족 부분임)을 포함한다. R¹ 및 R²는 특정 중합체 사슬에 적합한 말단 기이며, 그들의 디자인은 중합체 및 올리고머 디자인 및 합성분야에 널리 공지되어 있다.

[0055] 이들 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머는 상기 분자의 극성 영역 및 비극성 영역을 상이한 공간 영역으로 분리할 수 있는 반복성 2차 구조 모티프를 채택할 수 있다. 상기 중합체 및 올리고머는 미생물의 세포벽과 접촉하도록 위치되는 경우 양쪽성 형태를 채택할 수 있으며, 상기 양쪽성 분자는 미생물의 사멸을 초래하는 필수적인 세포벽 기능을 파괴할 수 있다.

[0056] 따라서, 본 발명은 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 상기 동물에게 본 발명의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0057] 또한, 본 발명은 치료가 필요한 동물의 바이러스 감염을 치료하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 상기 동물에

게 본 발명의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0058] 추가로, 본 발명은 치료가 필요한 동물의 진균류 감염을 치료하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 상기 동물에게 본 발명의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0059] 또한, 본 발명은 치료가 필요한 동물에게 저분자량 헤파린 과잉투여에 대한 해독제를 제공하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 상기 동물에게 본 발명의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0060] 추가로, 본 발명은 본 발명의 중합체 및 올리고머에 관한 것이다.

[0061] 또한, 본 발명은 미생물을 사멸시키거나, 미생물의 성장을 억제하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 이 방법은 본 발명의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 미생물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0062] 추가로, 본 발명은 중합체 형태의 에너지를 평가하고, 양쪽성 거동을 나타낼 수 있는 능력을 보유하는 중합체를 동정하고, 양쪽성 성질을 부여하는 극성 치환체 및 비극성 치환체의 치환을 위한 최적 위치를 확인하기 위한 계산 기법(computational technique)을 제공한다.

[0063] 발명의 상세한 설명

[0064] 박테리아 약제 내성은 현재 전세계적으로 중요한 건강상의 문제이다. 다중 약제 내성(multiple drug resistance)은 다수의 인간 병원체에서 공통적으로 나타나며(Hiramatsu, K., et al., J. Antimicrob. Chemother. 40: 311-313 (1998); Montecalvo, M. A., et al., Antimicro. Agents Chemother. 38: 1363-1367 (1994); Butler, J.C., et al., J. Infect. Dis. 174: 986-993 (1996); Lyytikainen, O., et al., J. Hosp. Infect. 31: 41-54 (1995)), 약제 내성 병원 감염율은 빠른 속도로 증가하고 있다. 예를 들어, 몇몇 미국 병원 에서, 이. 파에시움(*E. faecium*) 및 다아시네토박터 종과 같은 병원성 병원체가 다중 약제 내성을 획득하였으며, 이는 현재의 항생제로는 실질적으로 치료할 수 없는 것으로 확인되었다(Threlfall, E.J., et al., Lancet 347: 1053-1054 (1996); Bradley, J. S., 및 Scheld, W.M., Clin. Infect. Dis. 24 (Suppl. 2): S213-221 (1997)). 게다가, 바이오테라피의 위협은 신규한 부류의 항생제, 특히 내성 박테리아 균주 개발을 더 어렵게 하는 항생제 개발에 대한 추가적인 동인으로 작용하였다.

[0065] 약학 과학 분야에서는 새로운 항생제의 개발에 초점을 맞추으로써 이러한 도전에 대응하고 있다. 그러나, 이러한 작업의 상당수는 공지된 약물, 예를 들어 세팔로스포린 및 퀴놀론의 유사체를 합성하는 것이며, 이는 단시간에는 잠재적으로 유용하지만, 박테리아 약제 내성에 조우할 것이며, 비효과적으로 될 것이다. 따라서, 신규한 메카니즘에 의해 작용하는 치료적으로 효과적인 항미생물제는 경제적으로는 물론 인간의 건강적인 관점에서도 유리한 이점을 제공한다.

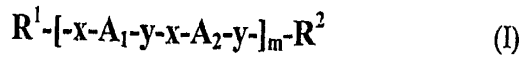
[0066] 상기 숙주 방어 펩티드는 잠재적으로 흥미로운 치료제인데, 그 이유는 그들의 광범위한 활성, 신속한 살균 활성 및 박테리아 내성의 매우 낮은 발생률 때문이다. 그러나, 전신성 독성 및 제조의 어려움과 비용을 포함하는 중요한 약학적 문제는 임상적 용도로서의 사용에 많은 방해가 되어왔다.

[0067] 본 발명의 비펩티드성 중합체 및 올리고머는 이러한 문제들을 직접적으로 해결한다. 이들 비펩티드성 유사체들은 그들의 자연 발생 대응물 보다 현저히 더 작고 제조하기 용이하다. 이들 비펩티드성 유사체들은 마가이닌(자연 발생 숙주 방어 펩티드)과 동일한 작용 메카니즘을 보유하며, 거의 동일한 능력을 나타내며, 작용 범위도 마가이닌과 거의 동일하다. 그러나, 상기 비펩티드성 유사체들은 인간 적혈구에 대해 현저히 더 낮은 독성을 나타내며, 제조를 위해 훨씬 더 적은 비용이 소요되며, 시험관 내에서 훨씬 더 안정한 것으로 생각된다. 중요한 것은, 이들 화합물은 숙주 방어 펩티드의 구조 및 생물학적 활성을 모방하기 때문에, 박테리아 내성 균주의 출현이 거의 일어나지 않을 것으로 생각된다.

[0068] 따라서, 본 발명은 표면적으로 양쪽성인 비펩티드성 중합체 및 올리고머, 및 이를 다수의 용도, 예를 들어 항미생물제와 헤파린 요법과 관련된 출혈성 합병증의 해독제로서의 약학적 용도로 사용하는 방법을 제공한다.

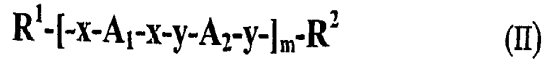
[0069] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 하기 화학식 I, II 및 IV의 화합물 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0070] 화학식 I



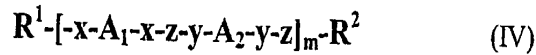
[0071]

[0072] 화학식 II



[0073]

[0074] 화학식 IV



[0075]

[0076] 상기 식에서, R^1 , R^2 , A_1 , A_2 , x , y , z 및 m 은 후술하는 바와 같다.

[0077] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 상기 분자의 극성 영역 및 비극성 영역을 상이한 공간 영역으로 분리할 수 있는 양쪽성 형태를 취할 수 있으며, 다수의 용도를 위한 기초를 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 미생물의 세포막의 완전성을 붕괴시킬 수 있는 양쪽성 형태를 채택함으로써, 미생물의 성장을 억제하거나 미생물의 사멸을 초래할 수 있다. 결과적으로, 상기 중합체 및 올리고머는 광범위한 항미생물 활성을 보유하며, 그람 음성 박테리아 및 그람 음성 박테리아, 진균류, 효모, 마이코플라즈마, 마이코박테리아, 원생동물 등을 포함하는 여러가지 미생물에 대해 효과적이다.

[0078] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 다수의 용도에서 항미생물제로서 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 중합체 및 올리고머, 특히 올리고머는 인간 및 비인간 척추동물, 예를 들어 야생 동물, 가축 동물 및 농장 동물의 미생물 감염을 치료하기 위해 치료적으로 사용될 수 있다. 동물에서 미생물 감염은 본 발명의 중합체 또는 올리고머의 약학 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여함으로써 치료된다. 중합체 또는 올리고머 조성물은 전신적으로 또는 국소적으로 투여할 수 있으며, 임의의 신체 부위 또는 조직으로 투여할 수 있다. 상기 중합체 및 올리고머는 광범위한 항미생물 활성을 보유하기 때문에, 이들은 동물에서 여러가지 감염을 치료하는 데 유용하다.

[0079] 본 발명의 중합체 및 올리고머가 채택한 표면적으로 양쪽성인 형태는 다른 치료적 용도, 즉 hepatin 요법과 관련된 출혈성 합병증을 위한 해독제로서 본 발명의 중합체 및 올리고머를 사용하기 위한 기초를 제공한다. 따라서, 상기 중합체 및 올리고머, 특히 올리고머는 상기 중합체 또는 올리고머의 약학 조성물의 유효량을 hepatin이 과잉 투여된 동물에게 투여함으로써 상기 동물의 hepatin 과잉 투여에 대한 해독제를 제공하는 방법에 사용할 수 있다.

[0080] 또한, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 살균제 또는 보존제로서도 사용할 수 있다. 따라서, 상기 중합체 및 올리고머는 미생물과 상기 중합체 및 올리고머의 유효량을 접촉시킴으로써 상기 미생물의 성장을 억제하거나, 상기 미생물을 사멸시키는 데 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 예를 들어, 비누, 핸드 로션, 페인트, 클리너 및 폴리셔 등에서 살균제 또는 보존제로 사용할 수 있거나, 또는 예를 들어 식품, 식품 컨테이너, 식품 취급 장비 등에서 살균제 또는 보존제로 사용할 수 있으며, 종종 이들 목적으로 위해 용액, 분산액 또는 현탁액으로 도입되기도 한다. 또한, 상기 중합체 및 올리고머는 물품으로 성형되거나 형상화될 수 있는 플라스틱 내로 혼입되거나, 그 표면 상에 부착 또는 고정화되어 그 표면과 접촉하는 미생물을 사멸시키거나, 그 미생물의 성장을 억제시키는 표면 매개된 살미생물제를 제공한다.

[0081] 본 발명의 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머는 단독중합체(이때, 한 단량체는 비극성 치환체 및 극성 치환체 둘 다를 치환됨) 또는 공중합체(이때, 한 단량체는 극성 치환체로 치환되며, 다른 치환체는 비극성 치환체로 치환됨)일 수 있다. 항미생물 활성은 측쇄들의 정확한 공간 배열보다는 측쇄들의 주기적인 패턴에 의해 부여되는 양쪽성 특성에 기인하기 때문에, 다른 치환 패턴들도 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머를 생성할 것으로 예상되며, 이들 모두는 본 발명에 포함된다(참조: 도 1).

[0082] 본 발명의 폴리아미드 및 폴리에스테르(도 3)는 전적으로 방향족 단량체 또는 헤테로방향족 단량체들로 구성될 수 있거나, 또는 방향족 단량체 및 지방족 단량체 둘 다를 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체예는 방향족 단량체 및 α -아미노산 단량체를 보유하는 공중합체이다. 상기 폴리아미드 및 폴리에스테르는 아미노(또는

카르복시) 산 단량체(도 3, I)를 반복적으로 결합시키거나, 또는 디아민(또는 디히드록시) 및 디카르복실산 단량체(도 3, II)를 교호적으로 결합시킴으로써 구성할 수 있다. 도 3 및 도 4에 도시한 예에서 다수의 방향족 고리는 메타 치환 패턴을 보유하지만, 당업자라면 오르토 배향 또는 파라 배향을 가지도록 디자인할 수 있음을 즉시 이해할 수 있을 것이며, 이러한 변형은 생성되는 중합체의 형태 및 물리적 특성을 변경시킬 수 있다. 또한, 도 3의 공중합체(Ia, IIa 및 IIb)는 하나의 극성 치환체 및 하나의 비극성 치환체를 보유하는 것으로 나타났지만, 다른 치환 패턴도 균등하게 효과적이다. 최적 치환 패턴은 상기 중합체 또는 올리고머 백본의 형태적 특성에 의해 결정된다.

[0083] 폴리아미드 및 폴리에스테르는 본 발명의 가장 흔한 예이지만, 다른 작용 기들이 상기 중합체 또는 올리고머 백본으로 혼입되어 유사한 결과를 나타낼 수 있다. 구체적으로, 티오아미드 및 티오에스테르는 매우 유사한 특성을 보유하는 것으로 예상된다. 방향족 고리들 사이의 거리는 상기 중합체의 기하학적 패턴에 현저한 영향을 미칠 수 있으며, 이 거리는 임의로 치환될 수 있거나, 또는 아미노산, 디카르복실산 또는 디아민을 포함할 수 있는 가변 길이의 지방족 사슬을 혼입함으로써 변경시킬 수 있다. 또한, 상대적으로 배향된 단량체들 사이의 거리도 아미노 결합을 추가적인 원자를 갖는 대체물로 대체함으로써 변경시킬 수 있다(예를 들어, 도 4를 참조할 것). 따라서, 디카르보닐 기에 의한 카르보닐 기의 대체는 단량체들 사이의 거리와 2개의 카르보닐 부분의 반대 배열을 채택하는 디카르보닐 유닛의 경향을 변경시키며, 중합체의 주기성을 변경시킨다. 파이로멜리틱 무수물(pyromellitic anhydride; 도 4, IVg)은 상기 중합체의 형태 및 물리적 특성을 변경시킬 수 있는 단순한 아미드 결합에 대한 다른 대체예이다.

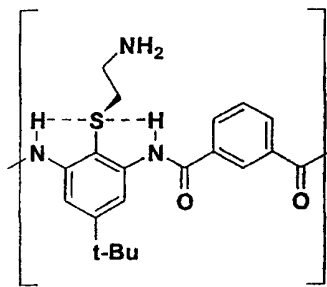
[0084] 본 발명의 중합체에서, 합성 방법을 변형시켜 상이한 범위의 분자량을 갖는 중합체를 생성할 수 있으며, 본 발명의 향미생물 중합체는 고려된 특정 용도를 위해 최적화된 물리적 및 화학적 특성을 부여하기 위해 선택된 분자량을 보유할 것이다. 전통적인 중합체 합성은 일정 범위의 분자량을 보유하는 생성물을 생성한다. 상기 중합체 화학자들은 이들 중합체의 사슬 길이가 당해 중합체 분야에서 공지된 기법에 의해 변화될 수 있음을 용이하게 이해할 수 있을 것이다. 본 발명의 중합체는 약 300 달톤 내지 약 1,000 킬로달톤 범위의 분자량을 보유할 수 있다. 아미노산 올리고머의 고상 합성 및 액상 합성 기법의 진보에 따라 정해진 서열과 크기를 보유하는 균질한 중합체 또는 올리고머를 제조하기 위해 사용할 수 있는 기법들이 개발되었으며, 이러한 기법들은 본 발명에서도 이용할 수 있다. 현대의 고상 유기 화학 기법(E. Atherton 및 R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach IRL Press Oxford 1989)은 분자량이 5,000 달톤에 이르는 균일분산된 서열 특이성 올리고머의 합성을 가능하게 한다.

[0085] 폴리우레아(도 5, IVa), 폴리카르보네이트(도 5, IVb) 또는 폴리우레탄(도 5, IVc)은 양이온성 산 유도체이며, 폴리아미드와 유사한 특성을 나타낸다(N. Samson et al., J. Appl. Polym. Sci. 65, 2265 (1997)). 도 5의 IVd 및 IVe는 이용할 수 있는 2개의 상이한 치환 패턴을 나타낸다. 다른 치환 패턴들도 동일하게 효과적이다.

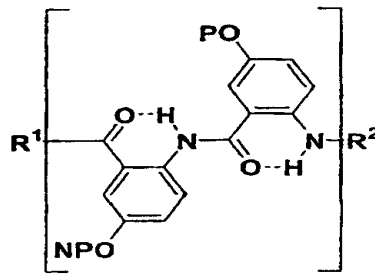
[0086] 본 발명의 중합체 및 올리고머를 디자인하기 위한 공정은 단순히 단량체의 반복 서열이 백본에 의해 채택된 2차 구조를 매칭하는 것을 필요로 한다. 일단 주기성이 관찰되면, 극성 기 단량체 및 비극성 기 단량체로 치환된 단량체가 제조 및 도입되어 양이온성의 양쪽성 2차 구조를 생성한다. 방향족 폴리아미드 및 우레아는 종종 반복부당 단위 수(전형적으로 2 내지 4) 자유 비틀림도(torsional degree of freedom)를 보유한다. 이 경우, 이들 중합체 및 올리고머에 의해 채택된 2차 구조는 상기 백본의 대향 면들로부터 연장된 극성 기 및 비극성 기를 보유하여 거의 평평할 것이다. 몇몇 경우에, 바람직한 표면 양쪽성은 단순한 디자인 원칙을 통해 성취될 수 있다.

[0087] 추가의 분자 특성이 상기 거대분자 백본에 첨가되어 바람직한 2차 구조를 촉진하고, 다른 구조를 배척함으로써 포지티브 디자인 및 네가티브 디자인 둘 다의 요소를 결합시킬 수 있다. 바이로폴다머(biofoldamers; 단백질 및 RNA)에 대한 형태 연구 및 서열 특이성 중합체에 대한 초기 연구 결과 상기 중합체가 바람직하게 폴딩된 형태를 채택하기 위해 몇몇 요소가 중요한 것으로 확인되었다. 중요한 요소로는 인접한 단량체 또는 좀 더 떨어진 단량체 사이의 강한 정전기 상호작용(즉, 분자내 수소 결합) 및 백본 비틀림(torsion) 또는 벌크한 작용기에 의go 초래된 경직화를 들 수 있다. 예를 들어, 상기 거대분자 백본을 따라 다수의 수소 결합 공여체 및 수용체의 존재는 광범위한 분자내 백본 상호작용을 유도할 수 있다. 잘 디자인된 분자내 상호작용의 정확한 위치는 바람직한 2차 구조를 안정화시킬 수 있는 것과 동시에 분자간 결합 문제를 제한하는 백본 수소 결합 공여체를 차단시킬 수 있다. 예를 들어, 폴리아미드 및 폴리우레아 중합체에서, 티오에테르는 2개의 아미드 질소 사이에 위치하여 황과 아미드 질소 사이에 내부 수소 결합을 형성한다. 이는 이중원자로서 NH 기를 동일한 면 상에 존재하도록 강요함으로써 방향족 탄소-아미드 NH의 비틀림 각을 제한하며, 결과적으로 전체적으로 시트 유사 2차 구조를 한정하는 데 도움을 준다. 상기 백본의 2차 구조는 거의 평평할 것으로 예상된다. 유사하게, 상기 폴리안트라닐레이트 중합체(XIII)는, 분자내 수소 결합은 이러한 폴리아릴아미드 유형의 2차 구조를 한정한다는 Hamuro 및

Hamilton의 발견(Y. Hamuro et al., J. Am. Chem. Soc. 1996 119: 10587-93)에 기초하여 디자인된다.



(XIa-c)



(XIII)

[0088]

[0089]

드 노보 디자인은 생물학적 능력 및 선택성(24,25)에 관한 중요한 원칙을 연구하기 위한 시스템적인 접근법을 제공한다. 표면 양쪽성이 상기 부류의 펩티드의 생물학적 활성을 담당하는 중요한 생리화학적 특성이라는 것은 자연 발생 항미생물 펩티드의 다양성으로부터 명백해진다. 또한, 전하 밀도, 소수성 및 양쪽성의 정도는 포유동물 세포에 대한 활성을 최소화시키면서 미생물에 대한 치사 활성을 최대화시키기 위한 결정적으로 중요한 파라미터이다.

[0090]

본 발명은 표면적으로 양쪽성인 중합체 및 올리고머를 개시한다. 일반적으로 중합체는 통상 원-포트 합성 절차에 의해 제조되며, 분자량 다분산성인 모노머 서브유닛으로부터 어셈블링된 합성 화합물을 의미한다. 본원에 사용한 용어 "중합체"는 다수의 반복되는 단량체 또는 단량체 유닛을 포함하는 거대분자를 의미한다. 상기 중합체라는 용어는 단일 유형의 모노머로 형성된 호모중합체, 2개 이상의 상이한 단량체로 형성된 공중합체를 포함한다. 공중합체에서, 단량체는 무작위 분포되거나(랜덤 공중합체), 교호적으로 분포되거나(교호 공중합체), 또는 블록으로 분포될 수 있다(블록 공중합체). 본 발명의 중합체는 호모중합체 또는 교호 공중합체인데, 이는 약 2 단량체 유닛 내지 약 500 단량체 유닛을 보유하며, 이의 평균 분자량 범위는 약 300 달톤 내지 약 1,000,000 달톤 또는 약 400 달톤 내지 약 120,000 달톤이다. 바람직한 중합체는 약 5 내지 약 100 단량체 유닛을 보유하고, 평균 분자량 범위가 약 1,000 달톤 내지 약 25,000 달톤인 것이다.

[0091]

본원에 사용한 용어 "올리고머"는 정해진 순서와 분자량을 가진 균질한 중합체를 의미한다. 현재 고상 유기 화학 방법은 5,000 달톤에 근접하는 분자량을 갖는 균일하게 분산된 서열 특이성 올리고머의 합성을 가능하게 한다. 중합체와는 대조적으로 올리고머는 정해진 서열과 분자량을 가지며, 통상 고상 기법 또는 단계별 용액 화학으로 제조되며, 균질하게 정제된다. 본 발명의 올리고머는 약 1 단량체 유닛 내지 약 25 단량체 유닛을 보유하는 것인데, 올리고머의 분자량은 약 300 달톤 내지 약 6,000 달톤이다. 바람직한 올리고머는 약 1 단량체 유닛(2 단량체) 내지 약 10 단량체 유닛을 보유하며, 분자량이 약 300 달톤 내지 약 2,500 달톤인 것이다.

[0092]

본원에 사용한 용어 "중합체 백본", "올리고머 백본" 또는 "백본"은 중합시 단량체들 사이에 형성된 결합을 포함하는 연속 사슬인 중합체 또는 올리고머의 일부분을 의미한다. 중합체 백본 또는 올리고머 백본의 조성물은, 그것이 중합체 백본 또는 올리고머 백본의 가지 또는 측쇄의 조성물과는 무관하게 형성되는 단량체의 실체의 관점에서 기술될 수 있다.

[0093]

본원에 사용한 용어 "중합체 측쇄", "올리고머 측쇄" 또는 "측쇄"는 후속 중합하여 중합체 백본 또는 올리고머 백본의 연장부를 형성하는 단량체의 일부분을 의미한다. 호모중합체 및 호모올리고머에서, 모든 측쇄는 동일한 단량체로부터 유래한다.

[0094]

본원에 사용한 용어 미생물은 박테리아, 조류, 진균류, 효모, 마이코플라스마, 마이코박테리아, 기생충 및 원생동물을 의미한다.

[0095]

본원에 사용한 용어 "항미생물제(antimicrobial)", "살균제(microbiocidal)" 또는 "항균제(biocidal)"는 미생물의 성장 또는 증식을 억제, 예방 또는 파괴하는 물질을 의미한다. 이러한 활성은 항균성 또는 항정균성일 수 있다. 본원에 사용한 용어 "항균성"은 미생물을 사멸시키는 것을 의미한다. 본원에 사용한 용어 "항정균성"은 특정 조건 하에서 가역적일 수 있는 미생물의 성장을 억제시키는 것을 의미한다.

[0096]

그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 "알킬"은 1개 내지 12개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 및 분지쇄 라디칼 둘 다를 의미한다. 이의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥

실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실을 들 수 있다.

- [0097] 본원에 사용한 용어 "알케닐"은 사슬 길이에 대한 특별한 언급이 없는 한 2개 내지 20개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 의미한다. 이의 예로는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다. 알케닐 사슬 길이는 2개 내지 10개의 탄소 원자가 바람직하며, 2개 내지 8개의 탄소 원자가 더 바람직하며, 2개 내지 4개의 탄소 원자가 더더욱 바람직하다.
- [0098] 본원에 사용한 용어 "알킬닐"은 사슬 길이에 대한 특별한 언급이 없는 한 2개 내지 20개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 의미하는데, 이때 사슬 내의 탄소 원자 사이에는 하나 이상의 삼중 결합이 존재한다. 이의 예로는 아세틸렌, 1-프로필렌, 2-프로필렌 등을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다. 알킬닐 사슬 길이는 2개 내지 10개의 탄소 원자가 바람직하며, 2개 내지 8개의 탄소 원자가 더 바람직하며, 2개 내지 4개의 탄소 원자가 더더욱 바람직하다.
- [0099] 본원에 사용한 용어 "알킬렌"은 알킬 연결기, 즉 분자 내에서 하나의 기와 다른 기를 연결하는 알킬 기를 의미한다.
- [0100] 본원에 사용한 용어 "알콕시"는 사슬 길이에 대한 언급이 없으면, 산소 원자에 결합된 1개 내지 20개의 탄소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 의미한다. 이의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 등을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다. 알콕시 사슬 길이는 1개 내지 10개의 탄소 원자가 바람직하며, 1개 내지 8개의 탄소 원자가 더 바람직하며, 1개 내지 6개의 탄소 원자가 더더욱 바람직하다.
- [0101] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리 부분에 6개 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 고리 부분에 6개 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 기, 예를 들어 카르보사이클릭 기를 의미한다. 이의 예로는 페닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0102] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "아릴렌"은 아릴 연결기, 즉 분자 내에서 하나의 기와 다른 기를 연결하는 아릴 기를 의미한다.
- [0103] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3개 내지 9개의 탄소 원자, 더 바람직하게는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 보유하는 시클로알킬 기를 의미한다. 이의 전형적인 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 및 시클로노닐을 들 수 있다.
- [0104] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 플루오르 또는 요오드를 의미한다.
- [0105] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용한 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 기를 의미한다.
- [0106] 본원에 사용한 용어 "헤테로아릴"은 5개 내지 14개의 고리 원자; 사이클릭 어레이 내에 공유된 6개, 10개 또는 14개의 7π -전자를 보유하고; 탄소 원자 및 1개, 2개 또는 3개의 산소, 질소 또는 황 이종 원자를 함유하는 기를 의미한다. 헤테로아릴 기의 예로는 티에닐, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 피라닐, 티안트레닐, 피라졸릴, 피라지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 이소벤조푸라닐, 벤조사졸릴, 잔트레닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페이미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 이소티아졸릴, 페노티아지닐, 이속사졸릴, 푸라지닐 및 페녹사지닐 기를 들 수 있다. 특히 바람직한 헤테로아릴 기로는 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 5-아미노, 1,2,4-트리아졸, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,4-옥사디아졸, 3-아미노-1,2,4-옥사디아졸, 1,2,5-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 피리딘 및 2-아미노피리딘을 들 수 있다.
- [0107] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용한 용어 "헤테로아릴렌"은 헤테로아릴 연결 기, 즉 분자 내에서 하나의 기와 다른 기를 연결하는 헤테로아릴 기를 의미한다.
- [0108] 특별히 언급한 경우를 제외하고, 본원에 사용한 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 임의의 고리가 포화 또는 불포화될 수 있고 탄소 원자 및 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 1개 내지 3개의 이종 원자로 이루어지는 안정한 5원 내지 7원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 또는 안정한 7원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리 시스템을 의미하는데, 이때 질소 및 황 이종 원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 이종 원자는 임의로 4차화될 수 있으며, 상기 고리 시스템은 상기한 헤테로사이클릭 고리중 임의의 고리가 벤젠 고리에 융합되는 임의의 바이사이클릭 고리를 포함한다. 특히, 1개의 산소 또는 황, 1개 내지 3개의 질소

원자, 또는 1개 또는 2개의 질소 원자와 결합된 1개의 산소 또는 황을 함유하는 고리가 유용하다. 상기 헤테로 사이클릭 고리는 임의의 이중 원자 또는 탄소 원자에 부착되어 안정한 구조를 형성할 수 있다. 이러한 헤테로 사이클릭 기의 예로는 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딘, 2-옥소피롤리딘, 2-옥소 아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리딘, 피라졸릴, 피라졸리딘, 이미다졸릴, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리딘, 이속사졸릴, 이속사졸리 디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리딘, 이소티아졸릴, 퀴놀리딘, 이소티아졸리딘, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 푸릴, 테트 라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭사이드, 티아모 르폴리닐 설폰 및 옥사디아졸릴을 들 수 있다. 모르폴리노는 모르폴리닐과 같다.

[0109] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용한 용어 "알킬아미노"는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 1 개의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 의미한다. 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용한 용어 "디알킬아 미노"는 각각 1개 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 2개의 알킬로 치환된 아미노 기를 의미한다.

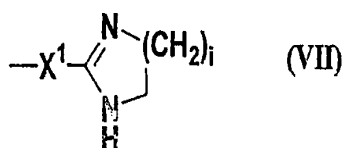
[0110] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 본원에 사용한 용어 "알킬티오"는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 보유하는 1개 의 알킬 기로 치환된 티오 기를 의미한다.

[0111] 그 자체 또는 다른 기의 일부로서 사용한 용어 "저급 알킬아미노"는 C₁-C₆ 알킬카르보닐로 치환된 아미노 기를 의미한다.

[0112] 본원에 사용한 어구 "화학적으로 비균등한 말단을 가진 기(groups with chemically nonequivalent termini)"는 치환체의 배향을 역전시켜, 예를 들어 R¹C(=O)OR² vs. R¹O(C=)CR², 독특한 화학 물질을 생성하는 에스테르 아미 드, 설폰아미드 및 N-히드록시옥심과 같은 작용기를 의미한다.

[0113] 본원에 사용한 용어 "염기성 헤테로사이클"은 pKa가 약 5를 초과하고 생리적인 조건 하에서 양성자화되는 질소 원자를 포함하는 사이클릭 원자 어레이를 의미한다. 염기성 헤테로사이클의 대표적인 예로는 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 이미다졸린, 사이클릭 구아니딘, 피라졸, 피라졸린, 디히드로피라졸린, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라 진, 4-알킬피페라진 및 이의 유도체, 예를 들어 2-아미노피리딘, 4-아미노피리딘, 2-아미노이미다졸린, 4-아미 노이미다졸린 또는 하기 화학식 VII(이 때, X¹은 O, N, S 또는 존재하지 않으며, i는 2 내지 4임)의 화합물을 들 수 있다:

[0114] 화학식 VII



[0115]

[0116] 본원에 사용한 용어 "양쪽성"은 불연속의 소수성 영역 및 친수성 영역을 보유하는 3차원 구조를 의미한다. 양쪽 성 중합체 또는 올리고머는 중합체 백본을 따라 소수성 요소와 친수성 요소 둘 다의 존재를 필요로 한다. 소수 성 기 및 친수성 기의 존재가 필요하지만, 이것이 양쪽성 올리고머 또는 중합체를 생성하기 위한 충분 조건은 아니다. 중합체는 종종 무작위 또는 무질서한 형태를 갖는데, 이 경우 측쇄는 공간 내에 무작위로 위치되며, 현 지한 소수성 영역 및 친수성 영역은 존재하지 않는다.

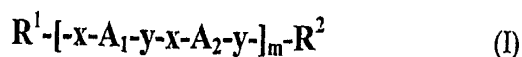
[0117] 본원에 사용한 용어 "표면적으로 양쪽성인(facially amphiphilic)" 또는 "표면 양쪽성(facial amphiphilicity)"은 상기 구조의 대향 면들 또는 별개의 영역으로 극성 측쇄 또는 비극성 측쇄의 분리를 초래하 는 형태를 갖는 극성(친수성) 측쇄 및 비극성(소수성) 측쇄를 가진 중합체 및 올리고머를 의미한다. 상기 구조 는 소정 중합체 또는 올리고머 백본에 대해 에너지적으로 접근가능한 임의의 저에너지 형태를 포함할 수 있다. 또한, 랜덤 공중합체 또는 블록 공중합체는 구별되는 친수성 영역 및 소수성 영역을 유도하지 않는 랜덤 백본 형태를 가질 수 있거나, 또는 중합체의 상이한 면들을 따라 분리되지 않는 랜덤 백본 형태를 가질 수 있다.

[0118] 본원에 사용한 용어 "자연 발생 아미노산"은 자연 발생 아미노산의 L-이성질체를 의미한다. 자연 발생 아미노산 은 글라이신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 세린, 메티오닌, 트레오닌, 페닐알라닌, 타이로신, 트립토판, 시스테인, 프롤린, 히스티딘, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 카르복시글루탐산, 아르기닌, 오

르니틴 및 라이신이다. 특별한 언급이 없으면, 본원에 기술된 모든 아미노산은 L-형이다.

- [0119] 본원에 사용된 용어 "자연 발생 아미노산의 측쇄"는 아미노산의 α-탄소 상의 치환체를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "자연 발생 아미노산의 극성 측쇄"는 양으로 하전된 아미노산의 측쇄, 음으로 하전된 아미노산의 측쇄 또는 친수성 아미노산의 측쇄를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "자연 발생 아미노산의 비극성 측쇄"는 소수성 아미노산의 측쇄를 의미한다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "양으로 하전된 아미노산" 또는 "양이온성 아미노산"은 일반적인 생리적인 조건 하에서 양으로 하전된 측쇄를 보유하는 임의의 자연 발생 아미노산 또는 합성 아미노산을 의미한다. 양으로 하전된 자연 발생 아미노산의 예로는 아르기닌, 라이신 및 히스티딘을 들 수 있다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "친수성 아미노산"은 수 중에서 상대적으로 가용성인 하전되지 않은 극성 측쇄를 보유하는 임의의 아미노산을 의미한다. 자연 발생 친수성 아미노산의 예로는 세린, 트레오닌, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민 및 시스테인을 들 수 있다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "소수성 아미노산"은 수 중에서 상대적으로 불용성인 하전되지 않은 비극성 측쇄를 보유하는 임의의 아미노산을 의미한다. 자연 발생 소수성 아미노산의 예로는 알라닌, 루이신, 이소루이신, 발린, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판 및 메티오닌을 들 수 있다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 "치료(treat)", "치료된(treated)" 또는 "치료하는(treating)"은 치료적 처치 및 예방적(prophylactic 또는 preventative) 조치 둘 다를 의미하는데, 이때 목적은 원하지 않은 생리적 상태, 장애 또는 질환을 예방 또는 완화시키거나, 또는 이롭거나 원하는 임상적인 결과를 얻은 것(징후의 경감으로 제한되는 것은 아니다); 상태, 장애 또는 질환의 정도의 감소; 상태, 장애 또는 질환의 안정화(즉, 악화 저지); 상태, 장애 또는 질환 진행의 개시 지연 또는 둔행; 상태, 장애 또는 질환의 경감, 완화(부분적 또는 전체적), 검출가능할 수도 검출불가능할 수 있음; 또는 상태, 장애 또는 질환의 강화 또는 개선이다. 치료는 과도한 레벨의 부작용을 일으키지 않으면서 임상적으로 유의적인 반응을 유발시키는 것을 포함한다. 또한, 치료는 치료를 받지 않은 경우 예상되는 생존기간에 비해 생존기간을 연장시키는 것을 포함한다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "동물"은 인간 및 비인간 척추동물, 예를 들어 야생 동물, 가축 및 농장 동물을 들 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0125] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 항미생물 활성을 보유하는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 항미생물제로서 사용할 수 있으며, 예를 들어 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 사용할 수 있다.
- [0126] 따라서, 본 발명은 치료가 필요한 동물에서 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것인데, 상기 방법은 본 발명의 중합체 및 올리고머를 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0127] 예를 들어, 몇몇 관점에서, 본 발명은 치료가 필요한 동물에서 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것인데, 상기 방법은 하기 화학식 I의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용 가능한 염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다:

화학식 I



- [0129]
- [0130] 상기 식에서,
- [0131] x는 NR^8 , $-N(R^8)N(R^8)-$, 0 또는 S이고; y는 C=O, C=S, O=S=O 또는 $-C(=O)C(=O)-$ 이고; R^8 은 수소 또는 알킬이며;
- [0132] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌인데, 이때
- [0133] (i) A_1 및 A_2 는 독립적으로 하나 이상의 극성(PL) 기(들), 하나 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 하나 이상의 극성(PL) 기(들)와 하나 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합물로 임의 치환되거나; 또는
- [0134] (ii) A_1 은 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, A_2 는 C_3 내지 C_8 시클로알킬 또는 $-(CH_2)_q-$ (식 중, q는 1 내지 7임)인데, 이때 A_1 및 A_2 는 독립적으로 하나 이상의 극성(PL) 기(들), 하나 이상의

비극성(NPL) 기(들), 또는 하나 이상의 극성(PL) 기(들)와 하나 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합물로 임의 치환되거나; 또는

[0135] (iii) A_2 는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, A_1 은 C_3 내지 C_8 시클로알킬 또는 $-(CH_2)_q-$ (식 중, q 는 1 내지 7임)인데, 이때 A_1 및 A_2 는 독립적으로 하나 이상의 극성(PL) 기(들), 하나 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 하나 이상의 극성(PL) 기(들)와 하나 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합물로 임의 치환되고;

[0136] R^1 은

[0137] (i) 수소, 극성(PL) 기, 또는 비극성(NPL) 기이고, R^2 는 $-x-A_1-y-R^{11}$ (식 중, R^{11} 은 수소, 극성(PL) 기 또는 비극성(NPL) 기임)이거나; 또는

[0138] (ii) R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 극성(PL) 기 또는 비극성(NPL) 기이거나; 또는

[0139] (iii) R^1 및 R^2 는 함께 단일 결합이고;

[0140] NPL은 독립적으로 $-B(OR^4)_2$ 및 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^4$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 비극성 기인데, 이때

[0141] R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0142] R^4 및 R^4 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴(이들 중 임의의 것은 하나 이상의 알킬 또는 할로 기로 임의 치환됨)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0143] U^{NPL} 은 존재하지 않거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^3 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^3-$, $-C(=O)-NR^3-N=N-$, $-N=N-NR^3-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^3O-$, $-R^3S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^3-O-$ (이때, 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0144] $-(CH_2)_{pNPL}$ -알킬렌채은 하나 이상의 아미노 또는 히드록시 기로 임의 치환되거나, 또는 불포화이며;

[0145] $pNPL$ 은 0 내지 8이며;

[0146] $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며,

[0147] PL은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 극성 기인데, 이때

[0148] R^5 , $R^{5'}$ 및 $R^{5''}$ 은 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0149] U^{PL} 은 존재하지 않거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^5 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^5-$, $-C(=O)-NR^5-N=N-$, $-N=N-NR^5-$, $-C(=N-N(R^5)_2)-$, $-C(=NR^5)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^5-O-$ (이때, 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있음)으로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0150] V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (식 중, p 는 1 내지 4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴(이들 중 임의의 것은 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (식 중, p 는 1 내지 4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의 치환됨)로 구성되는 군으로부터 선택되고, p 는

1 내지 4이며;

[0151] $-(CH_2)_{pPL}$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의 치환되거나, 또는 불포화이며;

[0152] pPL은 0 내지 8이며;

[0153] q1PL 및 q2PL은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0154] m은 1 내지 약 500이다.

[0155] 개시된 방법에 사용하기에 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 x 는 NR^8 , 0 또는 $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고, R^8 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물이다. 또한 y 가 $C=O$, $C=S$ 또는 $O=S=O$ 인 중합체 및 올리고머가 바람직하다. x 는 NR^8 이고, y 는 $C=O$ 인 중합체 및 올리고머가 특히 바람직하다. 예를 들면, x 는 NH 이고, y 는 $C=O$ 인 화학식 I의 올리고머가 특히 바람직하다. 또한 x 는 0이고, y 는 $C=O$ 이거나 또는, x 는 $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고, R^8 는 수소이며, y 는 $C=O$ 인 화학식 I의 올리고머가 바람직하다.

[0156] A_1 또는 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌인 화학식 I의 중합체 및 올리고머가 바람직하다. A_1 또는 A_2 는 임의로 치환된 m-페닐렌인 올리고머가 특히 바람직하다.

[0157] 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 A_1 이 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, A_2 는 C_3-C_8 시클로알킬 또는 $-(CH_2)_q-$ 이며, q 는 1~7이고, A_1 및 A_2 는 독립적으로 1 이상의 극성기 (PL) (들), 1 이상의 비극성기 (NPL) (들) 또는, 1 이상의 극성기 (PL) (들)와 1 이상의 비극성기 (NPL) (들)의 조합으로 임의로 치환된 것이다. A_1 은 치환된 아릴렌이고, A_2 는 $-(CH_2)_q-$ 이며, 여기서 q 는 1 또는 2이며, 여기서 A_1 및 A_2 중 하나는 1 이상의 극성기 (PL) (들)로 치환되며, A_1 및 A_2 중 다른 하나는 1 이상의 비극성기 (NPL) (들)로 치환된 화학식 I의 올리고머가 특히 바람직하다.

[0158] 또한 A_2 는 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, A_1 은 C_3-C_8 시클로알킬 또는 $-(CH_2)_q-$ 이며, q 는 1~7이고, A_1 및 A_2 는 독립적으로 1 이상의 극성기 (PL) (들), 1 이상의 비극성기 (NPL) (들) 또는, 1 이상의 극성기 (PL) (들)와 1 이상의 비극성기 (NPL) (들)의 조합으로 임의로 치환된 화학식 I의 중합체 및 올리고머가 바람직하다. A_2 는 치환된 아릴렌이고, A_1 은 $-(CH_2)_q-$ 이며, q 는 1 또는 2이며, A_1 및 A_2 중 하나는 1 이상의 극성기 (PL) (들)로 치환되며, A_1 및 A_2 중 다른 하나는 1 이상의 비극성기 (NPL) (들)로 치환된 화학식 I의 올리고머가 특히 바람직하다.

[0159] 본 발명의 특정의 구체예에서, 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 (i) R^1 은 수소, 극성기 (PL) 또는 비극성기 (NPL)이고, R^2 는 $-x-A_1-y-R^{11}$ 이고, R^{11} 은 수소, 극성기 (PL) 또는 비극성기 (NPL)인 것이다. R^1 은 수소이고, R 은 $-x-A_1-y-R^{11}$ 이며, R^{11} 은 극성기 (PL), 예를 들면, 히드록시인 화학식 I의 올리고머가 특히 바람직하다.

[0160] 기타의 구체예에서, 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 극성기 (PL) 또는 비극성기 (NPL)인 것이다. R^1 은 수소이고, R^2 는 극성기, 예를 들면, 아미노 또는 히드록시인 화학식 I의 올리고머가 특히 바람직하다.

[0161] 본 발명의 특정의 구체예에서, 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 NPL은 $-B(OR^4)_2$ 인 것이다. R^4 의 바람직한 예로는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{18} 분지쇄 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴이며, 이중 임의의 것은 1 이상의 C_1-C_6 알킬 또는 할로기로 임의로 치환된다.

[0162] 기타의 구체예에서, 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 NPL은 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이고, R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, $R^{4'}$, U^{NPL} , pNPL, q1NPL 및 q2NPL은 상기 정의된 바와 같다.

- [0163] 각각의 R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 의 바람직한 예로는 수소, C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 알콕시 등이 있다. R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 의 특히 바람직한 예로는 수소가 있다.
- [0164] $R^{4'}$ 의 바람직한 예로는 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_{18} 분지쇄 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, C_3 - C_8 시클로알킬, C_6 - C_{10} 아릴 및 헤테로아릴이며, 이중 임의의 것은 1 이상의 C_1 - C_6 알킬 또는 할로기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직한 $R^{4'}$ 의 예로는 C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_{18} 분지쇄 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐 및 C_6 - C_{10} 아릴, 특히 페닐이다. $R^{4'}$ 의 특히 바람직한 예는 C_1 - C_{10} 알킬 및 C_3 - C_{18} 분지쇄 알킬 등이 있다. C_1 - C_{10} 알킬 및 C_3 - C_{18} 분지쇄 알킬기의 적절한 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸 및 이소펜틸 등이 있다.
- [0165] U^{NPL} 의 바람직한 예로는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NH-, -C(=O)-NH-N=N-, -N=N-NH-, -C(=N-N(R³)₂)-, -C(=NR³)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O-, -R³O-, -R³S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR³-O- 등이며, 여기서 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있다.
- [0166] 더욱 바람직한 U^{NPL} 의 예로는 O, S, NH, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NH-, -C(=O)-NH-N=N-, -N=N-NH-, -C(=N-N(R³)₂)-, -C(=NR³)-, -C(=O)O-, -R³S- 및 -R³O- 등이 있다. 특히 바람직한 U^{NPL} 의 예로는 NH, -C(=O)-, O 및 S이다. 또한, 특히 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 U^{NPL} 은 존재하지 않는 것이다.
- [0167] 본 발명의 특징의 구체예에서, 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머는 U^{NPL} 이 -O-P(=O)₂O-인 것이다.
- [0168] 바람직한 pNPL의 예로는 0~6이고; pNPL이 0~4인 것이 특히 바람직하며, pNPL이 0~2인 것이 가장 바람직하다.
- [0169] q1NPL 및 q2NPL의 바람직한 예로는 0 또는 1이다. q1NPL 및 q2NPL이 0 또는 1인 것이 특히 바람직하며, 각각의 q1NPL 및 q2NPL에 대하여 0인 것이 가장 바람직하다.
- [0170] 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머에서, NPL에서의 -(CH₂)_{pNPL}-알킬렌쇄는 비치환되거나 또는, 1 이상의 아미노 또는 히드록시기로 치환된다. NPL에서의 -(CH₂)_{pNPL}-알킬렌쇄는 비치환되거나 1 이상의 아미노기로 치환된 화학식 I의 올리고머가 더욱 바람직하다.
- [0171] 화학식 I의 중합체 및 올리고머에 대한 NPL의 특히 바람직한 C_1 - C_6 알킬 또는 아릴 C_1 - C_6 알킬 등이 있다. NPL의 바람직한 예로는 n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸 및 벤질 등이 있다.
- [0172] 본 발명의 특징의 구체예에서, PL은 -(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH₂)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V이고, R⁵, R^{5'}, R^{5''}, V, U^{PL}, pPL, q1PL 및 q2PL은 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 중합체 및 올리고머가 바람직하다.
- [0173] R⁵, R^{5'} 및 R^{5''}의 바람직한 예로는 수소, C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 알콕시 등이 있다. 각각의 R⁵, R^{5'} 및 R^{5''}에 대한 특히 바람직한 예로는 수소가 있다.
- [0174] U^{PL}의 바람직한 예로는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NH-, -C(=O)-NH-N=N-, -N=N-NH-, -C(=N-N(R⁵)₂)-, -C(=NR⁵)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O-, -R⁵O-, -R⁵S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR⁵-O- 등이 있으며, 여기서 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있다. 바람직한 U^{PL}의 예로는 O, S, NH, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NH-, -C(=O)-NH-N=N-, -N=N-NH-, -C(=N-N(R⁵)₂)-, -C(=NR⁵)-, -C(=O)O-, -R⁵S- 및 -R⁵O- 등이 있다. U^{PL}의 특히 바람직한 예로는 O, S, NH 및 -C(=O) 등이 있다. U^{PL}이 존재하지 않는 것인 화학식 I의 중합체 및 올리고머가 바람직하다.
- [0175] 본 발명의 특징의 구체예에서, U^{PL}은 -O-P(=O)₂O-인 화학식 I의 중합체 및 올리고머가 바람직하다.

- [0176] V의 바람직한 예로는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂ (여기서 p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아자미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, C₆-C₁₀ 아릴, 복소환 및 헤테로아릴 등이 있으며, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂, -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환된다.
- [0177] 헤테로아릴기의 적절한 예로는 인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조사졸릴, 피리딜 및 2-아미노 피리딜 등이 있다. 적절한 복소환기의 예로는 피페리딘, 피페라지닐, 이미다졸리딘, 피롤리딘, 피라졸리딘 및 모르폴리딘 등이 있다.
- [0178] V의 더욱 바람직한 예로는 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂ (여기서 p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아자미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐 및 세미카르바존 등이 있으며, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂, -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환된다.
- [0179] V의 특히 바람직한 예로는 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, -H(CH₂)_pNH₂ (여기서 p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아자미노, 아미디노 및 구아니디노 등이 있으며, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂ (여기서 p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아닐, 구아니디노 또는 아미노알콕시로 임의로 치환된다. 가장 바람직한 V의 예로는 아미노 및 구아니디노 등이 있다.
- [0180] pPL의 바람직한 예로는 0~6이고, pPL의 특히 바람직한 예로는 2~5이다.
- [0181] q1PL 및 q2PL의 바람직한 예로는 0 또는 1이다. q1PL 및 q2PL의 예로는 0 또는 1가 특히 바람직하며, 각각의 q1PL 및 q2PL의 특히 바람직한 예는 0이다.
- [0182] 화학식 I의 바람직한 중합체 및 올리고머에서, PL에서 -(CH₂)_{pPL}-알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기로 임의로 치환된다.
- [0183] 바람직한 것은 m이 1~약 500인 화학식 I의 중합체이다. 특히 바람직한 것은 m이 1~약 100이거나 또는 m은 1~약 50인 화학식 I의 중합체이다.
- [0184] 화학식 I의 올리고머는 m이 1~약 30이고, 또는 m은 1~약 25인 것이 바람직하며, m은 1~약 20인 것 또는 m은 1~약 10 또는 m은 1~약 5인 것이 더욱 바람직하다.
- [0185] 그래서, 또한, 본 발명은
- [0186] x는 NR⁸이고, y는 C=O이며, R⁸은 수소이며;
- [0187] A₁은 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌이고, A₂는 -(CH₂)_q-이며, q는 1 또는 2이며, A₁ 및 A₂는 독립적으로 1 이상의 극성기 (PL) (들), 1 이상의 비극성기 (NPL) (들) 또는, 1 이상의 극성기 (PL) (들)와 1 이상의 비극성기 (NPL) (들)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0188] A₂는 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌이고, A₁은 -(CH₂)_q-이며, q는 1 또는 2이며, A₁ 및 A₂는 독립적으로 1 이상의 극성기 (PL) (들), 1 이상의 비극성기 (NPL) (들), 또는, 1 이상의 극성기 (PL) (들)와 1 이상의 비극성기 (NPL) (들)의 조합으로 임의로 치환되고;
- [0189] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 극성기 (PL) 또는 비극성기 (NPL)이고;
- [0190] NPL은 -(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH₂)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}이며, 여기서
- [0191] R³, R^{3'} 및 R^{3''}은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0192] R^{4'}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중

임의의 것은 1 이상의 알킬 또는 할로기로 임의로 치환되고;

[0193] U^{NPL} 은 존재하지 않거나 또는, O, S, S(=O), S(=O)₂, NR³, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR³-, -C(=O)-NR³-N=N-, -N=N-NR³-, -C(=N-N(R³)₂)-, -C(=NR³)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O-, -R³O-, -R³S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR³-O-로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;

[0194] -(CH₂)_{pNPL}-알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나 또는 알킬렌쇄는 불포화이고;

[0195] pNPL은 0~8이고;

[0196] q1NPL 및 q2NPL은 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0197] PL은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 -(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH₂)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V로 구성된 군에서 선택된 극성기이고, 여기서

[0198] R⁵, R^{5'} 및 R^{5''}은 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;

[0199] U^{PL} 은 존재하지 않거나 또는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NR⁵, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR⁵-, -C(=O)-NR⁵-N=N-, -N=N-NR⁵-, -C(=N-N(R⁵)₂)-, -C(=NR⁵)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O-, -R⁵O-, -R⁵S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR⁵-O-로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;

[0200] V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂ (여기서 p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아자미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂ (여기서 p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고;

[0201] -(CH₂)_{pPL}-알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나 또는 알킬렌쇄는 불포화이고;

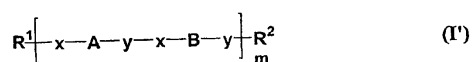
[0202] pPL은 0~8이고;

[0203] q1PL 및 q2PL은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

[0204] m은 4 또는 5인 화학식 I의 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0205] 특정의 구체예에서, 또한, 본 발명은 하기 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다:

화학식 I'



[0206]

[0207] 상기 화학식에서, x는 NR³, O 또는 S이며; y는 C=O, C=S, O=S=O 또는 -C(=O)C(=O)-이고; R³는 수소 또는 알킬이며;

- [0208] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서
- [0209] (i) A 및 B는 독립적으로 1 이상의 극성기 (P) (들), 1 이상의 비극성기 (NP) (들) 또는, 1 이상의 극성기 (P) (들)와 1 이상의 비극성기 (NP) (들)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0210] (ii) A는 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, B는 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 -(CH₂)_q-이며, 여기서 q는 1~7이고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 1 이상의 극성기 (P) (들), 1 이상의 비극성기 (NP) (들) 또는, 1 이상의 극성기 (P) (들)와 1 이상의 비극성기 (NP) (들)의 조합으로 임의로 치환되고; 또는
- [0211] (iii) B는 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, A는 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 -(CH₂)_q-이고, 여기서 q는 1~7이고, 여기서 A 및 B는 독립적으로 1 이상의 극성기 (P) (들), 1 이상의 비극성기 (NP) (들) 또는, 1 이상의 극성기 (P) (들)와 1 이상의 비극성기 (NP) (들)의 조합으로 임의로 치환되며;
- [0212] R¹은
- [0213] (i) -y-C이고, R²는 OH 또는 NH₂이고, 여기서 C는 C₁-C₆ 알킬, 비닐, 2-프로페닐, H-x-(CH₂)_p-, (C₁-C₆ 알콕시)C(=O)(CH₂)_p-, C₁-C₆ 알콕시, 벤질옥시, t-부톡시, 피리딘 및 페닐로 구성된 군에서 선택되며, 이중 임의의 것은 독립적으로 할로, 아미노, 니트로, 시아노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되고 구성된 군에서 선택된 1 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 p는 하기에서 정의되고; 또는
- [0214] (ii) H이고, R²는 -x-(CH₂)_p-W이며, 여기서 x는 상기 정의된 바와 같고, p는 하기 정의된 바와 같고, W는 H, N-말레이미드이거나 또는, V는 하기 정의된 바와 같고, -(CH₂)_p-는 1 이상의 히드록실기로 임의로 치환되며;
- [0215] (iii) -y-C이며, R²는 -x-(CH₂)_p-W이고, x는 상기 정의된 바와 같고, p는 하기 정의된 바와 같고, W는 H, N-말레이미드이거나 또는 V 하기 정의된 바와 같고, -(CH₂)_p-는 1 이상의 히드록실기로 임의로 치환되고; 또는
- [0216] (iv) R¹ 및 R²는 함께 단일 결합이 되며;
- [0217] NP는 -B(OR⁴)₂ (여기서 B는 이 경우에는 붕소 원자를 나타냄), R⁴ 또는 -(NR³)_{q1}U-(CH₂)_p-(NR³)_{q2}-R⁴로부터 독립적으로 선택된 비극성기이고, 여기서
- [0218] R³는 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0219] R⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬, 알콕시 또는 할로기로 임의로 치환되며;
- [0220] U는 존재하지 않거나 또는, O, S, S(=O), S(=O)₂, NR³, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR³-, -C(=O)-NR³-N=N-, -N=N-NR³-, -C(=N-N(R³)₂)-, -C(=NR³)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O- (여기서 P는 이 경우 인 원자를 나타냄), -R³-O-, -R³-S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR³-O-로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;
- [0221] -(CH₂)_p-알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되거나 또는 알킬렌쇄는 불포화이고;
- [0222] p는 독립적으로 0~8이고;

- [0223] q_1 및 q_2 는 독립적으로 0~2이고;
- [0224] P는 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 $-(NR^3)_{q_1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q_2}-V$ 로 구성된 군에서 선택된 극성기이고, 여기서;
- [0225] U 및 R^3 는 상기 정의된 바와 같고;
- [0226] V는 니트로, 시아노, 티오, 아미노, 히드록실, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아자미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 알콕시카르보닐, 아릴, 복소환 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록실, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;
- [0227] $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되거나 또는 알킬렌쇄는 불포화이고;
- [0228] p, q_1 및 q_2 는 상기 정의된 바와 같고;
- [0229] m은 1~약 500이다.
- [0230] 특정의 구체예에서, 또한 본 발명은
- [0231] x는 NR^3 이고, y는 C=O이며, R^3 는 수소 또는 알킬이며;
- [0232] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌이고, 여기서
- [0233] B는 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌이며, A는 $-(CH_2)_q$ -이고, 여기서 q는 1이며, A는 1 이상의 비극성기 (NP) (들)로 임의로 치환되고, B는 1 이상의 극성기 (P) (들)로 임의로 치환되고;
- [0234] R^1 은 H이고, R^2 는 아미노기이고;
- [0235] NP는 R^4 이며, 여기서
- [0236] R^4 는 알킬, 알케닐 또는 알키닐이며, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬, 알콕시 또는 할로기로 임의로 치환되며;
- [0237] P는 $-(NR^3)_{q_1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q_2}-V$ 이고, 여기서
- [0238] q_1 및 q_2 는 각각 0이고;
- [0239] p는 0~6이며;
- [0240] U는 존재하지 않거나, 0 또는 C=O이며;
- [0241] V는 아미노, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아자미노, 아미디노, 구아니디노 및 구아닐로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노 또는 구아닐 또는 아미노알콕시로 임의로 치환되며;
- [0242] $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되며;
- [0243] m은 1~5인 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0244] 기타의 구체예에서, 본 발명은
- [0245] x는 NR^3 이며; y는 C=O이고; R^3 는 수소 또는 알킬이며; A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐

렌, 여기서 A는 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌이고, B는 $-(CH_2)_q-$ 이고, 여기서 q는 1이며, A는 하나의 극성기 (P) 또는 하나의 비극성기 (NP)로 임의로 치환되고, B는 1 이상의 극성기 (P) (들) 또는 1 이상의 비극성기 (NP) (들)로 임의로 치환되며;

[0246] R^1 은 H이며, R^2 는 아미노기이고;

[0247] NP는 $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ 이고, 여기서

[0248] R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬, 알콕시 또는 할로기로 임의로 치환되고;

[0249] U는 존재하지 않고;

[0250] $-(CH_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되고;

[0251] p는 독립적으로 0~6이며;

[0252] q1 및 q2는 각각 0이고;

[0253] P는 $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ 이며, 여기서

[0254] q1 및 q2는 각각 0이며;

[0255] p는 0~6이고;

[0256] U는 존재하지 않거나, 0 또는 C=O이며;

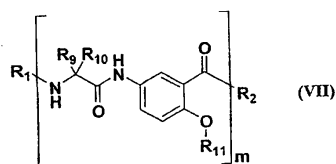
[0257] V는 아미노, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2-$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아자미노, 아미디노, 구아니디노 및 구아닐로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, $-NH(CH_2)_pNH_2-$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노 또는 구아닐 또는 아미노알콕시로 임의로 치환되고;

[0258] $-(CH_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되고;

[0259] m은 1~5인 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0260] 기타의 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 VII의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다:

화학식 VII



[0261]

[0262] 상기 화학식에서, R^9 또는 R^{10} 및 R^{11} 중 하나는 극성기 (P)이고, R^9 또는 R^{10} 및 R^{11} 중 다른 하나는 비극성기 (NP)이고;

[0263] P는 하기 화학식 IIIb, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸 및 폴리옥시에틸렌으로 구성된 군에서 선택된 극성기이고,

화학식 IIIb



[0264]

[0265]

여기서 V는 1 이상의 아미노, 저급 알킬아미노 또는 저급 디알킬아미노로 임의로 치환된 저급 아실아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노로 임의로 치환된 페닐, 4-알킬피페라진, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸, 세미카르바존, 구아니딘, 아미딘, N(CH₂CH₂NH₂)₂, NH(CH₂)_pNH₂, C₁-C₆ 디알킬아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 히드록실 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며; 알킬렌쇄는 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되고;

[0266]

p는 독립적으로 0~8이고;

[0267]

NP, R¹ 및 R²는 상기 화학식 I에서 정의된 바와 같고;

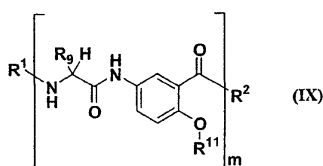
[0268]

m은 1~약 30이거나 또는 1~약 50이다.

[0269]

또다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 IX의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다:

화학식 IX



[0270]

[0271]

상기 화학식에서, R⁹ 또는 R¹¹ 중 하나는 극성기 (P) 또는 비극성기 (NP)이고, R⁹ 또는 R¹¹ 중 다른 하나는 극성기 (P) 또는 비극성기 (NP)이며;

[0272]

NP는 -(CH₂)_p-R⁴이고, 여기서 R⁴는 1 이상의 C₁-C₄ 알킬기, C₁-C₄ 알콕시 또는 할로기로 임의로 치환된 헤테로아릴, 할로기, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알킬기 1 이상으로 임의로 치환된 페닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₁₂ 분지쇄 알킬, C₁-C₄ 알킬 및 수소로 구성된 군에서 선택되며, p는 하기 정의된 바와 같고;

[0273]

P는 하기 화학식 IIIb, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸 및 폴리옥시에틸렌으로 구성된 군에서 선택된 극성기이고,

[0274]

화학식 IIIb



[0275]

[0276]

여기서 V는 1 이상의 아미노, 저급 알킬아미노 또는 저급 디알킬아미노로 임의로 치환된 저급 아실아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, C₁-C₆ 알킬아미노 또는 아미노로 임의로 치환된 페닐, 4-알킬피페라진, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸, 세미카르바존, 구아니딘, 아미딘, N(CH₂CH₂NH₂)₂, NH(CH₂)_pNH₂, C₁-C₆ 디알킬아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 히드록실 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;

[0277]

알킬렌쇄는 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되고;

[0278]

p는 독립적으로 0~8이고;

[0279]

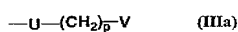
R¹ 및 R²는 상기 화학식 I'에서 정의된 바와 같고;

[0280]

m은 1~약 500이다.

- [0281] 본 발명의 특정의 구체예에서, 화학식 IX의 중합체 또는 올리고머에서, R^9 은 천연 아미노산의 극성 측쇄이고, R^{11} 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸 및 벤질로 구성된 군에서 선택된다.
- [0282] 또다른 구체예에서, 본 발명은
- [0283] R^9 은 천연 아미노산의 비극성 측쇄이고, R^{11} 은 하기 화학식 IIIb, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸 및 폴리옥시에틸렌으로 구성된 군에서 선택된 극성기이고;
- [0284] 화학식 IIIb
- $$\text{---(CH}_2\text{)}_p\text{---V} \quad (\text{IIIb})$$
- [0285]
- [0286] 여기서
- [0287] V는 1 이상의 아미노, 저급 알킬아미노 또는 저급 디알킬아미노로 임의로 치환된 저급 아실아미노, C_1 - C_6 디알킬아미노, C_1 - C_6 알킬아미노 또는 아미노로 임의로 치환된 페닐, 4-알킬피페라진, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸, 세미카르바존, 구아니딘, 아미딘, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, C_1 - C_6 디알킬아미노, C_1 - C_6 알킬아미노, 히드록실 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며,
- [0288] p는 독립적으로 0~8이고;
- [0289] R^1 및 R^2 는 상기 화학식 I'에서 정의된 바와 같고;
- [0290] m은 1~약 500인 화학식 IX의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0291] 또다른 구체예에서, 본 발명은
- [0292] x는 NH이고, y는 C=O 또는 C=S이고;
- [0293] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌, 2,5-티오펜일렌 또는 2,5-피롤렌이며;
- [0294] NP는 독립적으로 R^4 또는 $\text{U---(CH}_2\text{)}_p\text{---R}^4$ 로부터 선택된 비극성기이고, 여기서 R^4 는 1 이상의 C_1 - C_4 알킬기, C_1 - C_4 알콕시 또는 할로기로 임의로 치환된 헤테로아릴, 할로기, C_1 - C_4 알콕시 또는 C_1 - C_4 알킬기 1 이상으로 임의로 치환된 페닐, C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_{12} 분지쇄 알킬, C_1 - C_4 알킬 및 수소로 구성된 군에서 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0295] P는 하기 화학식 IIIa, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸 및 폴리옥시에틸렌으로 구성된 군에서 선택된 극성기이고,

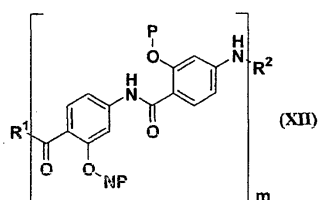
화학식 IIIa



- [0296]
- [0297] 여기서 U는 존재하지 않거나, O, S, SO, SO₂ 또는 NH이고;
- [0298] V는 1 이상의 아미노, 저급 알킬아미노 또는 저급 디알킬아미노로 임의로 치환된 저급 아실아미노, C_1 - C_6 디알킬아미노, C_1 - C_6 알킬아미노 또는 아미노로 임의로 치환된 페닐, 4-알킬피페라진, 피페라진, 피페리딘, 이미다졸, 세미카르바존, 구아니딘, 아미딘, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, C_1 - C_6 디알킬아미노, C_1 - C_6 알킬아미노, 히드록실 및 아미노로 구성된 군에서 선택되며;
- [0299] 알킬렌쇄는 아미노 또는 히드록실기로 임의로 치환되고;

- [0300] p는 독립적으로 0~8이고;
- [0301] m은 1~약 500인 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0302] 특정의 구체예에서, 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머에서,
- [0303] x는 NR^3 이고, R^3 는 수소이고, y는 C=O 또는 C=S이며;
- [0304] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌이며;
- [0305] NP는 독립적으로 R^4 또는 $-U-(CH_2)_p-R^4$ 로 임의로 치환되고, 여기서 R^4 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택된 비극성기이며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0306] P는 극성기 $U-(CH_2)_p-V$ 이고, 여기서 U는 존재하지 않거나 또는, O 및 S로 구성된 군에서 선택되며, V는 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, $NH(CH_2)_pNH_2$, $N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 피리딘, 피페리딘, 피페라진 및 4-알킬피페라진로 구성된 군에서 선택되며;
- [0307] p는 독립적으로 0~8이며,
- [0308] m은 1~약 500이다.
- [0309] 또다른 구체예에서, 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머에서,
- [0310] x는 NR^3 이고, y는 CO이고, R^3 는 수소이며;
- [0311] A 및 B는 m- 또는 p-페닐렌이며, 여기서
- [0312] (i) A는 2-위치에서 극성기 (P)로 치환되며, B는 5-위치에서 비극성기 (NP)로 치환되며,
- [0313] (ii) A는 2-위치에서 극성기 (P)로 그리고 5-위치에서 비극성기 (NP)로 치환되며, B는 치환된 2-위치에서 비극성기 (NP)로 그리고 5-위치에서 극성기 (P)로 치환되거나, 또는
- [0314] (iii) A는 2-위치에서 극성기 (P) 또는 비극성기 (NP) 중 하나로 치환되며, B는 2-위치에서 비극성기 (NP) 또는 극성기 (P) 중 다른 하나로 치환되며;
- [0315] NP는 독립적으로 R^4 또는 $-U-R^4$ 로부터 선택된 비극성기이고, 여기서 R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0316] p는 독립적으로 0~8이고;
- [0317] m은 1~약 500이다.
- [0318] 특정의 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 XII의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다:

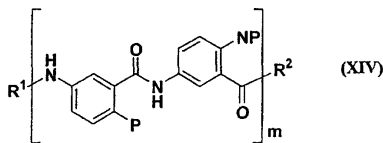
화학식 XII



[0319]

- [0320] 상기 화학식에서,
- [0321] NP는 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택된 비극성기이고, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0322] P는 극성기 U-(CH₂)_p-V이고, 여기서 U는 O, S로 구성된 군에서 선택되거나 또는 아무런 원자도 아니며, V는 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, NH(CH₂)_pNH₂, N(CH₂CH₂NH₂)₂, 피페리딘, 피페라진 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군에서 선택되며;
- [0323] p는 독립적으로 0~8이고;
- [0324] m은 1~약 30이거나 또는 1~약 50이다.
- [0325] 기타의 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 XIV의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다:

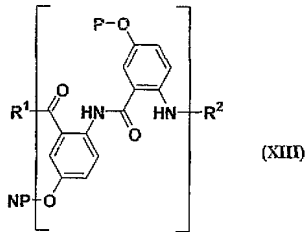
화학식 XIV



- [0326]
- [0327] 상기 화학식에서,
- [0328] NP는 독립적으로 R⁴ 또는 -U-R⁴로부터 선택된 비극성기이고, 여기서 R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0329] P는 극성기 U-(CH₂)_p-V이고, 여기서 U는 O, S로 구성된 군에서 선택되거나 또는 아무런 원자도 아니며, V는 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, NH(CH₂)_pNH₂, N(CH₂CH₂NH₂)₂, 피페리딘, 피페라진 및 4-알킬피페라진로 구성된 군에서 선택되며;
- [0330] p는 독립적으로 0~8이고;
- [0331] m은 1~약 30이거나 또는 1~약 50이다.
- [0332] 특정의 구체예에서, 본 발명은
- [0333] x는 NR³이고, y는 CO이며, R³는 수소이고;
- [0334] A 및 B는 o-페닐렌이고, A는 5-위치에서 극성기 (P)로 치환되며, B는 5-위치에서 비극성기 (NP)로 치환되며;
- [0335] NP는 독립적으로 R⁴ 또는 -U-R⁴로부터 선택된 비극성기이고, 여기서 R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0336] P는 극성기 U-(CH₂)_p-V이며, U는 O, S로 구성된 군에서 선택되거나 또는 아무런 원자가 아니며, V는 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, NH(CH₂)_pNH₂, N(CH₂CH₂NH₂)₂, 피리딘, 피페리딘, 피페라진 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군에서 선택되며;
- [0337] p는 독립적으로 0~8이고;
- [0338] m은 1~약 500인 화학식 I'의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 미생물 감염의 치료 방법에 관한 것이다.

[0339] 또다른 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 XIII의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 XIII



[0340]

[0341] 상기 화학식에서,

[0342] NP는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 비극성 기이고, U 및 p는 하기 정의하는 바와 같으며;

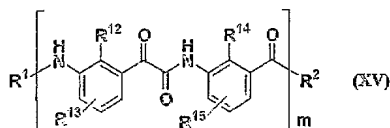
[0343] P는 극성 기 $(CH_2)_p-V$ 이고, 여기서, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 구아니딘, 피페라진 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군에서 선택되며;

[0344] p는 독립적으로 0~8이고;

[0345] m은 1~약 30이거나, 또는 1~약 50이다.

[0346] 특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 XV의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 XV



[0347]

[0348] 상기 화학식에서,

[0349] R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 극성(P) 기이고, R^{13} 및 R^{15} 는 독립적으로 나머지 비치환된 탄소 원자 중 하나에서 치환된 비극성(NP) 기이거나, 또는 R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 비극성(NP) 기이고, R^{13} 및 R^{15} 는 독립적으로 극성(P) 기이며;

[0350] NP는 R^4 또는 $-U-R^4$ 로부터 독립적으로 선택된 비극성 기이고, 여기서, R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되며, U는 하기 정의하는 바와 같고;

[0351] P는 극성 기 $U-(CH_2)_p-V$ 이고, 여기서, U는 O 또는 S로 구성된 군에서 선택되며, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 구아니딘, 피리딘, 피페라진 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군에서 선택되고;

[0352] p는 독립적으로 0~8이며;

[0353] m은 1~약 30이거나, 또는 1~약 50이다

[0354] 특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 II의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

- [0355] 화학식 II
- [0356]
$$\mathbf{R}^1\text{-}[\text{-}\mathbf{x}\text{-}\mathbf{A}_1\text{-}\mathbf{x}\text{-}\mathbf{y}\text{-}\mathbf{A}_2\text{-}\mathbf{y}\text{-}]_m\text{-}\mathbf{R}^2 \quad (\text{II})$$
- [0357] 상기 화학식에서,
- [0358] x 는 NR^8 , O , S , $-\text{N}(\text{R}^8)\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{N}(\text{R}^8)-(\text{N}=\text{N})-$, $-(\text{N}=\text{N})-\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^{7'})\text{NR}^8-$, $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^{7'})\text{O}-$ 또는 $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^{7'})\text{S}-$ 이고;
 y 는 $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{O}=\text{S}=\text{O}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}(\text{R}^6\text{R}^{6'})\text{C}=\text{O}$ 또는 $\text{C}(\text{R}^6\text{R}^{6'})\text{C}=\text{S}$ 이거나; 또는
- [0359] x 및 y 는 함께 취하여 피로멜리틱 디이미드가 되고;
- [0360] 여기서, R^8 은 수소 또는 알킬이며; R^7 및 $\text{R}^{7'}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^7 및 $\text{R}^{7'}$ 는 함께 $-(\text{CH}_2)_p-$ (여기서, p 는 4~8임)이며; R^6 및 $\text{R}^{6'}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^6 및 $\text{R}^{6'}$ 는 함께 $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_2$ (여기서, R^{12} 는 수소, $-\text{C}(=\text{N})\text{CH}_3$ 또는 $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 임)이고;
- [0361] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서 A_1 및 A_2 는 독립적으로 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환되며;
- [0362] R^1 은
- [0363] (i) 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $\text{x-A}_1\text{-x-R}^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0364] (ii) 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-\text{x-A}'\text{-x-R}^1$ (여기서, A' 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0365] (iii) $-\text{y-A}_2\text{-y-R}^2$ 이고, R^2 는 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이거나; 또는
- [0366] (iv) $-\text{y-A}'$ 이고, R^2 는 $-\text{x-A}'$ (여기서, A' 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0367] (v) R^1 및 R^2 는 독립적으로 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이거나; 또는
- [0368] (vi) R^1 및 R^2 는 함께 단일 결합을 형성하고;
- [0369] NPL은 $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ 및 $-(\text{NR}^{3'})_{q1\text{NPL}}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-(\text{NR}^{3''})_{q2\text{NPL}}-\text{R}^{4'}$
- [0370] (상기 식들에서, R^3 , $\text{R}^{3'}$ 및 $\text{R}^{3''}$ 는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0371] R^4 및 $\text{R}^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되며;
- [0372] U^{NPL} 은 존재하지 않거나, 또는 O , S , $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, NR^3 , $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2)-$, $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{R}^3\text{O}-$, $-\text{R}^3\text{S}-$, $-\text{S}-\text{C}=\text{N}-$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-\text{O}-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;

- [0373] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;
- [0374] $pNPL$ 은 0~8이며;
- [0375] $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2임)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 비극성기이고;
- [0376] PL 은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$
- [0377] (여기서, R^5 , $R^{5'}$ 및 $R^{5''}$ 는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0378] U^{PL} 은 존재하지 않거나, 또는 O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^5 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^{5-}$, $-C(=O)-NR^{5-}N=N-$, $-N=N-NR^{5-}$, $-C(=N-N(R^{5'})_2)-$, $-C(=NR^{5'})-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^{5'}O-$, $-R^{5'}S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^{5'}O-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;
- [0379] V 는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;
- [0380] $-(CH_2)_{pPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나 또는 불포화되고;
- [0381] pPL 은 0~8이며;
- [0382] $q1PL$ 및 $q2PL$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2임)로 구성된 군에서 선택된 극성기이고;
- [0383] m 은 1~약 500이다.
- [0384] 개시된 방법에 사용하기에 바람직한 화학식 II의 중합체 및 올리고머는 x 가 NR^8 , O, S 또는 $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고, R^8 이 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 것들이다. y 가 $C=O$, $C=S$ 또는 $O=S=O$ 인 중합체 및 올리고머가 또한 바람직하다. x 가 NR^8 이고, y 가 $C=O$ 인 중합체 및 올리고머가 특히 바람직하다. 예컨대, x 가 NH 이고, y 가 $C=O$ 인 화학식 II의 올리고머가 특히 바람직하다. x 가 O이고, y 가 $C=O$ 이거나, 또는 x 가 $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고, R^8 이 수소이며, y 가 $C=O$ 인 화학식 II의 올리고머가 또한 바람직하다.
- [0385] A_1 및 A_2 가 독립적으로 임의로 치환된 $o-$, $m-$ 또는 p -페닐렌인 화학식 II의 중합체 및 올리고머가 바람직하다. A_1 및 A_2 가 임의로 치환된 m -페닐렌인 올리고머가 특히 바람직하다. A_1 및 A_2 중 하나가 $o-$, $m-$ 또는 p -페닐렌이고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 헤테로아릴렌인 화학식 II의 중합체 및 올리고머가 또한 바람직하다. 바람직한 헤테로아릴렌기는 피리디닐렌, 피리미디닐렌 및 피라지닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0386] A_1 및 A_2 가 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, (i) A_1 및 A_2 중 하나가 1 이상의 극성(PL) 기(들) 및 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 비치환되거나; 또는 (ii) A_1 및 A_2 중 하나가 1 이상의 극성(PL) 기(들) 및 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 1 이상의 극성(PL) 기(들)로 치환된 화학식 II의 중합체 및 올리고머가 또한 바람직하다. (i) A_1 및 A_2 중 하나가 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 비치환되거나; 또는 (ii) A_1 및 A_2 중 하나가 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 하나 또는 둘의 극성(PL) 기(들)로 치환된 중합체 및 올리고머가 특히 바람직하다.
- [0387] 따라서, 화학식 II의 중합체 및 올리고머는 A_1 및 A_2 가 임의로 치환된 m -페닐렌이고, A_1 및 A_2 중 하나가 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환되며, A_1 및 A_2 중 나머지 하나는 비치환된 화학식 II의 중합체 및

올리고머가 바람직하다.

[0388] 본 발명의 특정의 구체예에서, 화학식 II의 바람직한 중합체 및 올리고머는 (i) R^1 이 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 가 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 치환됨)인 것들이거나, 또는 (ii) R^1 이 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 가 $-x-A'-x-R^1$ (여기서, A' 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들) 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기의 조합으로 임의로 치환됨)인 것들이다.

[0389] R^1 이 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 가 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들) 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 치환됨)인 화학식 II의 올리고머가 더욱 바람직하다. R^1 이 수소 또는 극성 기(PL)이고, R^2 가 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 1 이상의 극성(PL) 기(들) 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 치환됨)인 올리고머가 더더욱 바람직하다. R^1 이 극성(PL) 기이고, R^2 가 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 하나 또는 둘의 극성(PL) 기(들) 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환됨)인 올리고머가 특히 바람직하다.

[0390] 본 발명의 특정의 구체예에서, 바람직한 화학식 II의 중합체 및 올리고머는 NPL이 $-B(OR^4)_2$ 인 것들이다. 바람직한 R^4 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴이고, 이중 임의의 것은 1 이상의 C_1-C_6 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환된다.

[0391] 특정의 구체예에서, 화학식 II의 바람직한 중합체 및 올리고머는 NPL이 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이고, R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, $R^{4'}$, U^{NPL} , pNPL, q1NPL 및 q2NPL은 상기 정의한 바와 같은 것들을 포함한다.

[0392] 바람직한 R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 는 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시이다. R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 로 수소가 특히 바람직하다.

[0393] 바람직한 $R^{4'}$ 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴이고, 이중 임의의 것은 1 이상의 C_1-C_6 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환된다. 더욱 바람직한 $R^{4'}$ 는 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐 및 C_6-C_{10} 아릴, 특히 페닐이다. 특히 바람직한 $R^{4'}$ 는 C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬이다. 적절한 C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸 및 n-펜틸이다.

[0394] 바람직한 U^{NPL} 은 O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NH-$, $-C(=O)-NH-N=N-$, $-N=N-NH-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^3O-$, $-R^3S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^3-O-$ 이고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있다.

[0395] 더욱 바람직한 U^{NPL} 은 O, S, NH, $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NH-$, $-C(=O)-NH-N=N-$, $-N=N-NH-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-R^3S-$ 및 $-R^3O-$ 이다. 특히 바람직한 U^{NPL} 은 $-C(=O)-$ 이다. 화학식 II의 바람직한 중합체 및 올리고머는 U^{NPL} 이 존재하지 않는 것들을 또한 포함한다.

[0396] 본 발명의 특정의 구체예에서, 바람직한 화학식 II의 중합체 및 올리고머는 U^{NPL} 이 $-O-P(=O)_2O-$ 인 것들이다.

[0397] 바람직한 pNPL의 값은 0~6이고, pNPL의 값이 0~4인 것이 특히 바람직하며, pNPL의 값이 0, 1 또는 2인 것이 가장 바람직하다.

[0398] 바람직한 q1NPL 및 q2NPL의 값은 0 또는 1이다. q1NPL 및 q2NPL의 값이 0 또는 1인 것이 특히 바람직하고,

q1NPL 및 q2NPL의 값이 각각 0인 것이 가장 바람직하다.

[0399] 바람직한 화학식 II의 중합체 및 올리고머에서, NPL 중 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄는 비치환되거나, 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 치환된다. NPL 중 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄가 1 이상의 아미노기로 치환된 화학식 II의 올리고머가 더욱 바람직하다.

[0400] 화학식 II의 중합체 및 올리고머에 대해 가장 바람직한 NPL은 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 NPL의 예로는 n-프로필, 이소프로필, n-부틸 및 tert-부틸을 들 수 있다.

[0401] 본 발명의 특징의 구체예에서, 화학식 II의 바람직한 중합체 및 올리고머는 PL이 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 이고, R⁵, R^{5'}, R^{5''}, V, U^{PL}, pPL, q1PL 및 q2PL은 상기 정의한 바와 같은 것들이다.

[0402] 바람직한 R⁵, R^{5'} 및 R^{5''}는 수소, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시이다. 각각의 R⁵, R^{5'} 및 R^{5''}로 수소가 특히 바람직하다.

[0403] 바람직한 U^{PL}은 O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NH-, -C(=O)-NH-N=N-, -N=N-NH-, -C(=N-N(R⁵)₂)-, -C(=NR⁵)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O-, R⁵O-, -R⁵S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR⁵-O-이고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있다. 더욱 바람직한 U^{PL}은 O, S, NH, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NH-, -C(=O)-NH-N=N-, -N=N-NH-, -C(=N-N(R⁵)₂)-, -C(=NR⁵)-, -C(=O)O-, -R⁵S- 및 -R⁵O-이다. 특히 바람직한 U^{PL}은 O, S 및 -C(=O)-이다. 화학식 II의 바람직한 중합체 및 올리고머는 U^{PL}이 존재하지 않는 것들을 또한 포함한다.

[0404] 본 발명의 특징의 구체예에서, 바람직한 화학식 II의 중합체 및 올리고머는 U^{PL}이 -O-P(=O)₂O-인 것들이다.

[0405] 바람직한 V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, C₆-C₁₀ 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴이고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설폰, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환된다.

[0406] 적절한 헤테로아릴기는 인돌일, 3H-인돌일, 1H-이소인돌일, 인다졸일, 벤조사졸일, 피리딘 및 2-아미노피리딘을 포함한다. 적절한 헤테로사이클기는 피페리딘, 피페라지, 이미다졸리딘, 피롤리딘, 피라졸리딘 및 모르폴리딘을 포함한다.

[0407] 더욱 바람직한 V는 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐 및 세미카르바존이고, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설폰, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환된다.

[0408] 특히 바람직한 V는 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아즈아미노, 아미디노 및 구아니디노이고, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아닐, 구아니디노 또는 아미노알콕시로 임의로 치환된다. 가장 바람직한 V는 아미노 및 구아니디노이다.

[0409] 바람직한 pPL의 값은 0~6이고, pPL의 값이 0~4인 것이 특히 바람직하며, pPL의 값이 2~4인 것이 특히 바람직하다.

[0410] 바람직한 q1PL 및 q2PL의 값은 0 또는 1이다. q1PL 및 q2PL의 값이 0 또는 1인 것이 특히 바람직하고, 각각의

q1PL 및 q2PL에 대해 그 값이 0인 것이 특히 바람직하다.

- [0411] 화학식 II의 바람직한 중합체 및 올리고머에서, PL 중 $-(CH_2)_{pPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환된다.
- [0412] 화학식 II의 바람직한 중합체는 m이 1~약 500인 것들이다. m이 1~약 100이거나, m이 1~약 50인 화학식 II의 중합체가 특히 바람직하다.
- [0413] 바람직한 화학식 II의 올리고머는 m이 1~약 30이거나, m이 1~약 25인 것들이고, 더욱 바람직한 것은 m이 1~약 20이거나, m이 1~약 10이거나, m이 1~약 5인 것들이다. 특히 바람직한 것은 m이 1, 2 또는 3인 화학식 II의 올리고머이다.
- [0414] 따라서, 특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 화학식 II의 중합체 또는 올리고머를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:
- [0415] 화학식 II에서,
- [0416] x는 NR^8 이고, y는 $C=O$ 이며, R^8 은 수소 또는 알킬이고;
- [0417] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌, 또는 피리미디닐렌이고, 여기서, A_1 및 A_2 는 독립적으로 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 치환되며;
- [0418] R^1 은 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이며;
- [0419] NPL은 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$
- [0420] (여기서, R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0421] $R^{4'}$ 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 C_1-C_6 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환되며;
- [0422] U^{NPL} 은 존재하지 않거나, 또는 O, S, NH, $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NH-$, $-C(=O)-NH=N=N-$, $-N=N-NH-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-R^3S-$ 및 $-R^3O-$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;
- [0423] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되며;
- [0424] pNPL은 0~6이고;
- [0425] q1NPL 및 q2NPL은 독립적으로 0임)이고;
- [0426] PL은 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$
- [0427] (여기서, R^5 , $R^{5'}$ 및 $R^{5''}$ 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0428] U^{PL} 은 존재하지 않거나, O, S, NH, $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NH-$, $-C(=O)-NH=N=N-$, $-N=N-NH-$, $-C(=N-N(R^5)_2)-$, $-C(=NR^5)-$, $-C(=O)O-$, $-R^5O-$ 및 $-R^5S-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;

[0429] V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬티오, C₁-C₆ 알킬아미노, C₁-C₆ 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, C₆-C₁₀ 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, -NH(CH₂)_pNH₂(여기서, p는 1~4임), -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;

[0430] -(CH₂)_{pNPL}- 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되고;

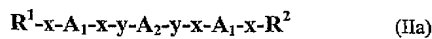
[0431] pPL은 0~6이며;

[0432] q1PL 및 q2PL은 0임)이고;

[0433] m은 1~10이다.

[0434] 본 발명은 또한 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 IIa의 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 IIa



[0435]

[0436] 상기 화학식에서,

[0437] x는 R⁸, O, S 또는 -N(R⁸)N(R⁸)-이고; y는 C=O, C=S 또는 O=S=O이며; 여기서, R⁸은 수소 또는 알킬이고;

[0438] A₁ 및 A₂는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서, A₁ 및 A₂는 독립적으로 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환되며;

[0439] R¹은 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고; R²는 R¹이며;

[0440] NPL은 -B(OR⁴)₂ 및 -(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH₂)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}

[0441] (상기 식들에서, R³, R^{3'} 및 R^{3''}는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;

[0442] R⁴ 및 R^{4'}는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬기 또는 할로기로 치환되며;

[0443] U^{NPL}은 존재하지 않거나, 또는 O, S, S(=O), S(=O)₂, NR³, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR³-, -C(=O)-NR³-N=N-, -N=N-NR³-, -C(=N-N(R³)₂)-, -C(=NR³)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O-, -R³O-, -R³S-, -S-C=N- 및 -C(=O)-NR³-O-로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;

[0444] -(CH₂)_{pNPL}- 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;

[0445] pNPL은 0~8이며;

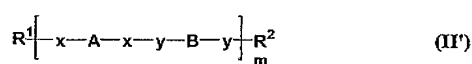
[0446] q1NPL 및 q2NPL은 독립적으로 0, 1 또는 2임)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 비극성기이고;

[0447] PL은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 -(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH₂)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V

[0448] (여기서, R⁵, R^{5'} 및 R^{5''}는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;

- [0449] U^{PL} 은 존재하지 않거나, 또는 O , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^5 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^5-$, $-C(=O)-NR^5-N=N-$, $-N=N-NR^5-$, $-C(=N-N(R^5)_2)-$, $-C(=NR^5)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^5-O-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;
- [0450] V 는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;
- [0451] $-(CH_2)_{pPL}-$ 알킬렌체는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나 또는 불포화되고;
- [0452] pPL 은 0~8이며;
- [0453] $q1PL$ 및 $q2PL$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2임)로 구성된 군에서 선택된 극성기이다.
- [0454] 바람직한 화학식 IIa의 올리고머는 x 가 NR^8 이고, y 가 $C=O$ 인 것들이다. 예컨대, x 가 NH 이고, y 가 $C=O$ 인 화학식 IIa의 올리고머가 특히 바람직하다. x 가 O 이고, y 가 $C=O$ 이거나, x 가 $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고, R^8 이 수소이며, y 가 $C=O$ 인 화학식 IIa의 올리고머가 또한 바람직하다.
- [0455] A_1 및 A_2 가 독립적으로 임의로 치환된 $o-$, $m-$ 또는 p -페닐렌, 특히 m -페닐렌인 화학식 IIa의 올리고머가 바람직하다. A_1 및 A_2 중 하나가 $o-$, $m-$ 또는 p -페닐렌이고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 헤테로아릴렌인 화학식 IIa의 올리고머가 또한 바람직하다. 바람직한 헤테로아릴렌기는 피리디닐렌, 피리미디닐렌 및 피라지닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0456] 화학식 II의 중합체 및 올리고머로서는, A_1 및 A_2 가 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, (i) A_1 및 A_2 중 하나가 1 이상의 극성(PL) 기(들) 및 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 비치환되거나; 또는 (ii) A_1 및 A_2 중 하나가 1 이상의 극성(PL) 기(들) 및 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 1 이상의 극성(PL) 기(들)로 치환된 화학식 IIa의 올리고머가 바람직하다. (i) A_1 및 A_2 중 하나가 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 비치환되거나; 또는 (ii) A_1 및 A_2 중 하나가 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 하나 또는 둘의 극성(PL) 기(들)로 치환된 올리고머가 특히 바람직하다.
- [0457] R^1 및 R^2 가 수소 또는 극성(N) 기인 화학식 IIa의 올리고머가 바람직하다.
- [0458] 화학식 IIa의 올리고머에 대한 바람직한 R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, R^4 , $R^{4'}$, NPL , U^{NPL} , $pNPL$, $q1NPL$, $q2NPL$, PL , R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, V , U^{PL} , pPL , $q1PL$ 및 $q2PL$ 은 상기 화학식 II의 중합체 및 올리고머에 대해 기재한 것과 또한 동일하다.
- [0459] 특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 II'의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 II'



[0460]

[0461] 상기 화학식에서,

- [0462] x 는 NR^3 , O , S , $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{NR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{O}$, $-\text{C}(\text{R}^7\text{R}^8)\text{S}$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{N}=\text{N})-$ 이고;
- [0463] y 는 $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{O}=\text{S}=\text{O}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{C}=\text{O}$ 또는 $\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{C}=\text{S}$ 이며; 여기서, R^3 은 수소 또는 알킬이고, R^7 및 R^8 은 함께 $(\text{CH}_2)_p-$ (여기서, p 는 하기 정의하는 바와 같음)이거나; 또는
- [0464] x 및 y 는 함께 취하여 피로멜리틱 디이미드가 되고; 여기서, R^5 및 R^6 은 함께 $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{12}(\text{CH}_2)_2$ 이고, R^{12} 는 수소, $-\text{C}(=\text{N})\text{CH}_3$ 또는 $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 이며;
- [0465] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 $o-$, $m-$ 또는 p -페닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고,
- [0466] 여기서, A 및 B는 독립적으로 1 이상의 극성(P) 기(들), 1 이상의 비극성(NP) 기(들), 또는 1 이상의 극성(P) 기(들)와 1 이상의 비극성(NP) 기(들)의 조합으로 임의로 치환되며;
- [0467] R^1 은
- [0468] (i) $-\text{B}-y-\text{R}^2$ 이고, R^2 는 $-\text{x}-(\text{CH}_2)_p-\text{W}$ (여기서, x 는 상기 정의한 바와 같고; W 는 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 아실 및 카르복실로 구성된 군에서 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 페닐, N-말레이미드 또는 하기 정의하는 바와 같은 V이고; p 는 하기 정의하는 바와 같으며; $-(\text{CH}_2)_p-$ 쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 알킬렌쇄는 불포화됨)이거나; 또는
- [0469] (ii) R^1 및 R^2 은 함께 단일 결합이거나; 또는
- [0470] (iii) $-\text{y}-(\text{CH}_2)_p-\text{W}$ 또는 $-\text{U}-(\text{CH}_2)_p-\text{W}$ (여기서, W 는 상기 정의한 바와 같고; U 는 하기에 정의하는 바와 같으며; $-(\text{CH}_2)_p-$ 쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 알킬렌쇄는 불포화되고; P 는 하기 정의하는 바와 같음)이고; R^2 는 $-\text{x}-\text{A}-\text{x}-\text{R}^1$ 이거나; 또는
- [0471] (iv) $-\text{y}-\text{B}-y-\text{R}^2$ 이고, R^2 는 $-\text{x}-(\text{CH}_2)_p-\text{W}$ 또는 $-\text{U}-(\text{CH}_2)_p-\text{W}$ (여기서, W 는 상기 정의한 바와 같고; U 는 하기에 정의하는 바와 같으며; $-(\text{CH}_2)_p-$ 쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 알킬렌쇄는 불포화이고; p 는 하기 정의하는 바와 같음)이거나; 또는
- [0472] (v) H이고, R^2 는 $-\text{x}-\text{A}-\text{x}-\text{R}^1$ 이고;
- [0473] NP는 $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ (여기서, 이 경우 B는 붕소 원자를 나타냄), R^4 또는 $-(\text{NR}^3)_{q1}-\text{U}-(\text{CH}_2)_p-(\text{NR}^3)_{q2}-\text{R}^4$
- [0474] (상기 화학식들에서, R^3 은 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0475] R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되며, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬기, 알콕시기 또는 할로기로 임의로 치환되고;
- [0476] U 는 존재하지 않거나, 또는 O , S , $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, NR^3 , $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^3-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2)-$, $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$ (여기서, 이 경우 P는 인 원자를 나타냄), $-\text{R}^3-\text{O}-$, $-\text{R}^3-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{C}=\text{N}-$ 및 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^3-\text{O}-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;
- [0477] $-(\text{CH}_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 치환되거나, 또는 알킬렌쇄는 불포화되고;
- [0478] p 는 독립적으로 0~8이며;
- [0479] $q1$ 및 $q2$ 는 독립적으로 0~2(임)에서 독립적으로 선택된 비극성기이고;
- [0480] P는 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 $-(\text{NR}^3)_{q1}-\text{U}-(\text{CH}_2)_p-(\text{NR}^3)_{q2}-\text{V}$

- [0481] (여기서, U 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같고;
- [0482] V는 니트로, 시아노, 티오, 아미노, 히드록실, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록실, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설폰, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;
- [0483] $-(CH_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 치환되거나, 또는 알킬렌쇄는 불포화되고;
- [0484] p, q1 및 q2는 상기 정의한 바와 같음)로 구성된 군에서 선택된 극성기이며;
- [0485] m은 1~약 500이다.
- [0486] 특정의 구체예에서, 본 발명은 또한 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 화학식 II'의 올리고머 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:
- [0487] 화학식 II'에서,
- [0488] x는 NR^3 이고, y는 $C=O$ 이며; R^3 은 수소 또는 알킬이고;
- [0489] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고,
- [0490] 여기서, A 및 B는 독립적으로 1 이상의 극성(P) 기(들), 1 이상의 비극성(NP) 기(들), 또는 1 이상의 극성(P) 기(들)와 1 이상의 비극성(NP) 기(들)의 조합으로 임의로 치환되며;
- [0491] R^1 은
- [0492] (i) $-y-(CH_2)_p-W$ 또는 $-U-(CH_2)_p-W$ (여기서, W는 수소, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 아실 및 카르복실로 구성된 군에서 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 페닐, N-말레이미드 또는 하기 정의하는 바와 같은 V이고; U는 하기 정의하는 바와 같으며; $-(CH_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환됨)이고; R^2 는 $-x-A-x-R^1$ 이거나, 또는
- [0493] (ii) H이고, R^2 는 $-x-A-x-R^1$ 이고;
- [0494] NP는 $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$
- [0495] (여기서, R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬기, 알콕시기 또는 할로기로 임의로 치환되며;
- [0496] U는 존재하지 않거나, O, S 또는 $-(C=O)-$ 이고;
- [0497] $-(CH_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되며;
- [0498] p는 독립적으로 0~6이고;
- [0499] q1 및 q2는 각각 0임)이며;
- [0500] P는 $(NR^3)_{q1}U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$
- [0501] (여기서, U 및 R^3 은 상기 정의한 바와 같고;
- [0502] V는 니트로, 시아노, 티오, 아미노, 히드록실, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되며, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히

드록실, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;

[0503] $-(\text{CH}_2)_p-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되고;

[0504] p는 독립적으로 0~6이며;

[0505] q1 및 q2는 각각 0임)이고;

[0506] m은 1~5이다.

[0507] 특정의 구체예에서, 화학식 II'의 중합체 또는 올리고머에서,

[0508] X는 NH이고, y는 C=O이며;

[0509] A 및 B는 m- 또는 p-페닐렌이고, 여기서, (i) A는 2 위치에서 극성(P) 기로 치환되고, B는 5 위치에서 비극성(NP) 기로 치환되거나, 또는 (ii) A는 2 위치에서 극성(P) 기로 치환되고, 5 위치에서 비극성(NP) 기로 치환되며, B는 2 위치에서 비극성(NP) 기로 치환되고, 5 위치에서 극성(P) 기로 치환되거나, 또는 B는 비치환되고;

[0510] NP는 R^4 또는 $-\text{U}(\text{CH}_2)_p-\text{R}^4$ 에서 독립적으로 선택된 비극성 기이고, 여기서, R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, iso-펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되며, U 및 p는 하기 정의하는 바와 같으며;

[0511] P는 극성 기 $\text{U}(\text{CH}_2)_p-\text{V}$ 이고, 여기서, U는 존재하지 않거나, O 및 S로 구성된 군에서 선택되고, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, $\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, 피페리딘 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군에서 선택되고;

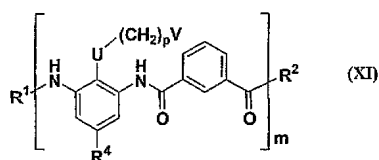
[0512] p는 독립적으로 0~8이며;

[0513] m은 1~약 500이다.

[0514] 또다른 구체예에서, 화학식 II'의 중합체 또는 올리고머에서, A는 임의로 치환된 1,3-디아미노벤젠이고, B는 임의로 치환된 iso-프탈산이다.

[0515] 특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 XI의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 XI



[0516]

[0517] 상기 화학식에서,

[0518] R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되고;

[0519] U는 O 또는 S이며;

[0520] V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노 또는 구아니딘이고;

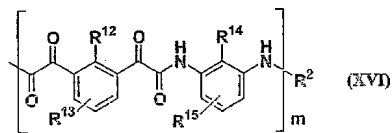
[0521] p는 독립적으로 0~8이며;

[0522] m은 1~약 30이거나, 1~약 50이다.

[0523] 또다른 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 XVI의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체

또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 XVI



상기 화학식에서,

R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 극성(P) 기이고, R^{13} 및 R^{15} 는 독립적으로 나머지 비치환된 탄소 원자 중 하나에서 치환된 비극성(NP) 기이거나, 또는 R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 비극성(NP) 기이고, R^{13} 및 R^{15} 는 독립적으로 극성(P) 기이며;

NP는 R^4 또는 $-U-R^4$ 로부터 독립적으로 선택된 비극성 기이고, 여기서, R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸 및 sec-펜틸로 구성된 군에서 선택되며, U는 하기 정의하는 바와 같고;

P는 극성 기 $U-(CH_2)_p-V$ 이고, 여기서, U는 존재하지 않거나, 또는 O 및 S로 구성된 군에서 선택되고, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, $-NH(CH_2)_pNH_2-$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2-$, 피페리딘 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군에서 선택되며;

U는 O 또는 S이고;

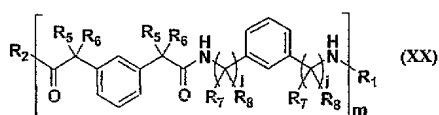
V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노 및 구아니딘이고;

p는 독립적으로 0~8이며;

m은 1~약 30이거나, 1~약 50이다.

특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 XX의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 XX



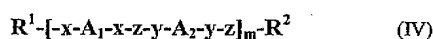
상기 화학식에서,

j는 독립적으로 0 또는 1이고, R^5 및 R^6 은 함께 $(CH_2)_2NH(CH_2)_2$ 이며, R^7 및 R^8 은 함께 $(CH_2)_p$ (여기서, p는 4~6임)이고;

m은 1~약 30이거나, 1~약 50이다.

특정의 구체예에서, 본 발명은 미생물 감염의 치료를 필요로 하는 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식 IV의 중합체 또는 올리고머, 또는 이의 허용염 또는 용매화물 및 약학적 허용 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 것인 방법에 관한 것이다:

화학식 IV



- [0541] 상기 화학식에서,
- [0542] x 는 NR^8 , $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$, $\text{C}=\text{O}$ 또는 O 이고; y 는 NR^8 , $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$, $\text{C}=\text{O}$, S 또는 O 이며; R^8 은 수소 또는 알킬이고;
- [0543] z 는 $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, $\text{O}=\text{S}=\text{O}$, $-\text{NR}^8\text{NR}^8-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$ 이며;
- [0544] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서, A_1 및 A_2 는 독립적으로 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환되고;
- [0545] R^1 은
- [0546] (i) 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-\text{x}-\text{A}_1-\text{x}-\text{R}^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0547] (ii) 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-\text{x}-\text{A}_1-\text{x}-\text{z}-\text{y}-\text{A}_2-\text{y}-\text{R}^1$ (여기서, A_1 및 A_2 는 상기 정의한 바와 같고, 이들 각각은 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0548] (iii) 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-\text{x}-\text{A}'-\text{x}-\text{R}^1$ (여기서, A' 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0549] (iv) 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-\text{x}-\text{A}_1-\text{x}-\text{z}-\text{y}-\text{A}'-\text{y}-\text{R}^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, A' 는 아릴 또는 헤테로아릴이며, A_1 및 A' 각각은 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0550] (v) $-\text{z}-\text{y}-\text{A}'$ (여기서, A' 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이고, R^2 는 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이거나; 또는
- [0551] (vi) $-\text{z}-\text{y}-\text{A}'$ 이고, R^2 는 $-\text{x}-\text{A}''$ (상기 식들에서, A' 및 A'' 는 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이고, A' 및 A'' 각각은 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)이거나; 또는
- [0552] (vii) R^1 및 R^2 는 독립적으로 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이거나; 또는
- [0553] (viii) R^1 및 R^2 는 함께 단일 결합을 형성하고;
- [0554] NPL은 $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ 및 $-(\text{NR}^{3'})_{q1}\text{NPL}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_p\text{NPL}-(\text{NR}^{3''})_{q2}\text{NPL}-\text{R}^{4'}$
- [0555] (상기 식들에서, R^3 , $\text{R}^{3'}$ 및 $\text{R}^{3''}$ 는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0556] R^4 및 $\text{R}^{4'}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 알킬기 또는 할로기로 치환되며;
- [0557] U^{NPL} 은 존재하지 않거나, 또는 O , S , $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, NR^3 , $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{NR}^3-$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2)-$, $-\text{C}(=\text{NR}^3)-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{R}^3\text{O}-$, $-\text{R}^3\text{S}-$, $-\text{S}-\text{C}=\text{N}-$ 및 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^3-\text{O}-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;

- [0558] $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나, 또는 불포화되고;
- [0559] pNPL은 0~8이며;
- [0560] q1NPL 및 q2NPL은 독립적으로 0, 1 또는 2임)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 비극성기이고;
- [0561] PL은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌 및 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$
- [0562] (여기서, R^5 , $R^{5'}$ 및 $R^{5''}$ 는 독립적으로 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군에서 선택되고;
- [0563] U^{PL} 은 존재하지 않거나, 또는 0, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NR^5 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^{5-}$, $-C(=O)-NR^{5-}N=N-$, $-N=N-NR^{5-}$, $-C(=N-N(R^{5'})_2)-$, $-C(=NR^{5'})-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^{5-}O-$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서, 2개의 화학 비등가 말단을 갖는 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있으며;
- [0564] V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환되며;
- [0565] $-(CH_2)_{pPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환되거나 또는 불포화되고;
- [0566] pPL은 0~8이며;
- [0567] q1PL 및 q2PL은 독립적으로 0, 1 또는 2임)로 구성된 군에서 선택된 극성기이고;
- [0568] m은 1~약 500이다.
- [0569] 개시된 방법에 사용하기에 바람직한 화학식 IV의 중합체 및 올리고머는 x 및 y가 독립적으로 NR^8 , C=O 또는 O이고; z는 C=O 또는 $-NR^8NR^8$ 이며; R^8 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬인 것들이다. x 및 y가 각각 NR^8 이고, z는 C=O이며, R^8 은 수소인 중합체 및 올리고머가 특히 바람직하다. x는 NR^8 또는 O이고, y는 O이며, z는 C=O이거나, 또는 x 및 y가 각각 C=O이고, z는 $-N(R^8)N(R^8)-$, 특히 여기서 R^8 은 수소인 화학식 IV의 올리고머가 또한 바람직하다.
- [0570] A_1 및 A_2 가 독립적으로 임의로 치환된 o-, m- 또는 p-페닐렌인 화학식 IV의 중합체 및 올리고머가 바람직하다. A_1 및 A_2 가 임의로 치환된 m-페닐렌인 올리고머가 특히 바람직하다. A_1 및 A_2 중 하나가 o-, m- 또는 p-페닐렌이고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나가 헤테로아릴렌인 화학식 IV의 중합체 및 올리고머가 또한 바람직하다. 바람직한 헤테로아릴렌은 피리디닐렌, 피리미디닐렌 및 피라지닐렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0571] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, (i) A_1 및 A_2 각각은 1 이상의 극성(PL) 기(들) 및 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)로 치환거나; 또는 (ii) A_1 및 A_2 중 하나는 1 이상의 극성(PL) 기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나는 1 이상의 비극성(NPL) 기로 치환된 화학식 IV의 중합체 및 올리고머가 또한 바람직하다. (i) A_1 및 A_2 각각은 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환되거나, 또는 (ii) A_1 및 A_2 중 하나는 1개 또는 2개의 극성(PL) 기로 치환되고, A_1 및 A_2 중 나머지 하나는 1개 또는 2개의 비극성(NPL) 기로 치환된 중합체 및 올리고머가 특히 바람직하다.
- [0572] 본 발명의 특징의 구체예에서, 화학식 IV의 바람직한 중합체 및 올리고머는 (i) R^1 은 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 은 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL)기(들), 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환

됨)이거나; 또는 (ii) R^1 은 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-x-A_1-x-z-y-A_2-y-R^1$ (여기서, A_1 및 A_2 는 상기 정의한 바와 같고, 이들 각각은 1 이상의 극성(PL) 기(들), 1 이상의 비극성(NPL) 기(들) 또는 1 이상의 극성(PL) 기(들)와 1 이상의 비극성(NPL) 기(들)의 조합으로 임의로 치환됨)인 것들이다.

[0573] R^1 은 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-x-A_1-x-R^1$ (여기서, A_1 은 상기 정의한 바와 같고, 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환됨)인 화학식 IV의 올리고머이거나; 또는 R^1 은 수소, 극성 기(PL) 또는 비극성 기(NPL)이고, R^2 는 $-x-A_1-x-z-y-A_2-y-R^1$ (여기서, A_1 및 A_2 는 상기 정의한 바와 같고, 이들 각각은 하나의 극성(PL) 기 및 하나의 비극성(NPL) 기로 치환됨)인 올리고머가 더욱 바람직하다.

[0574] 다른 구체예에서, 화학식 IV의 바람직한 중합체 및 올리고머는 NPL이 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{q2NPL}-R^{4'}$ 이고, R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, $R^{4'}$, U^{NPL} , $pNPL$, $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 은 상기 정의한 바와 같은 것이다.

[0575] 바람직한 R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 는 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시이다. R^3 , $R^{3'}$ 및 $R^{3''}$ 로 수소가 특히 바람직하다.

[0576] 바람직한 $R^{4'}$ 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 헤테로아릴이고, 이중 임의의 것은 1 이상의 C_1-C_6 알킬기 또는 할로기로 임의로 치환된다. 특히 바람직한 $R^{4'}$ 는 C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐 및 C_6-C_{10} 아릴, 특히 페닐이다. 특히 바람직한 $R^{4'}$ 는 C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬이다. 적절한 C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_{18} 분지쇄형 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸 및 n-펜틸이다.

[0577] 바람직한 U^{NPL} 은 O, S, NH, $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NH-$, $-C(=O)-NH-N=N-$, $-N=N-NH-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-R^3S-$ 및 R^3O- 이다.

[0578] U^{NPL} 이 존재하지 않는 화학식 IV의 중합체 및 올리고머가 특히 바람직하다.

[0579] 바람직한 $pNPL$ 의 값은 0~6이고, $pNPL$ 의 값이 0~4인 것인 특히 바람직하며, $pNPL$ 의 값이 0, 1 또는 2인 것이 가장 바람직하다.

[0580] 바람직한 $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 의 값은 0 또는 1이다. $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 의 값이 0 또는 1인 것이 특히 바람직하고, $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 의 값이 각각 0인 것이 가장 바람직하다.

[0581] 바람직한 화학식 IV의 중합체 및 올리고머에서, NPL 중 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄는 비치환되거나, 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 치환된다. NPL 중 $-(CH_2)_{pNPL}-$ 알킬렌쇄가 1 이상의 아미노기로 치환된 화학식 IV의 올리고머가 더욱 바람직하다.

[0582] 화학식 IV의 중합체 및 올리고머에 대해 특히 바람직한 NPL은 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 NPL의 예로는 n-프로필, 이소프로필, n-부틸 및 tert-부틸을 들 수 있다.

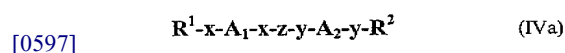
[0583] 본 발명의 특정의 구체예에서, 바람직한 화학식 IV의 바람직한 중합체 및 올리고머는 PL이 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 이고, R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, V, U^{PL} , pPL , $q1PL$ 및 $q2PL$ 은 상기 정의한 바와 같은 것들이다.

[0584] 바람직한 R^5 , $R^{5'}$ 및 $R^{5''}$ 는 수소, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시이다. R^5 , $R^{5'}$ 및 $R^{5''}$ 로 수소가 특히 바람직하다.

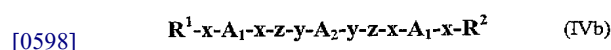
[0585] 바람직한 U^{PL} 은 O, S, NH, $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NH-$, $-C(=O)-NH-N=N-$, $-N=N-NH-$, $-C(=N-N(R^5)_2)-$, $-C(=NR^5)-$, $-C(=O)O-$, $-R^5S-$ 및 R^5O- 이다. 특히 바람직한 U^{PL} 은 O, S 및 $-C(=O)-$ 이다.

- [0586] 본 발명의 특징의 구체예에서, 바람직한 화학식 IV의 중합체 및 올리고머는 U^{PL} 이 $-O-P(=O)_2O-$ 인 것들이다.
- [0587] 바람직한 V는 니트로, 시아노, 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카르바존, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴이고, 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환된다.
- [0588] 적절한 헤테로아릴기는 인돌, 3H-인돌일, 1H-이소인돌일, 인다졸일, 벤조사졸일, 피리딘 및 2-아미노피리딘을 포함한다. 적절한 헤테로사이클기는 피페리딘, 피페라지닐, 이미다졸리디닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐 및 모르폴리닐을 포함한다.
- [0589] 더욱 바람직한 V는 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐 및 세미카르바존이고, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 저급 아실아미노 또는 벤질옥시카르보닐로 임의로 치환된다.
- [0590] 특히 바람직한 V는 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노 및 구아니디노이고, 바람직하게는 이중 임의의 것은 1 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기서, p 는 1~4임), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아닐, 구아니디노 또는 아미노알콕시로 임의로 치환된다. 가장 바람직한 V는 아미노 및 구아니디노이다.
- [0591] 바람직한 pPL의 값은 0~6이고, pPL의 값이 0~4인 것이 특히 바람직하며, pPL의 값이 2~4인 것이 특히 바람직하다.
- [0592] 바람직한 q1PL 및 q2PL의 값은 0 또는 1이다. q1PL 및 q2PL의 값이 0 또는 1인 것이 특히 바람직하고, 각각의 q1PL 및 q2PL에 대해 그 값이 0인 것이 특히 바람직하다.
- [0593] 화학식 IV의 바람직한 중합체 및 올리고머에서, PL 중 $-(CH_2)_{pPL}-$ 알킬렌쇄는 1 이상의 아미노기 또는 히드록시기로 임의로 치환된다.
- [0594] 화학식 IV의 바람직한 중합체는 m이 1~약 500인 것들이다. m이 1~약 100이거나, m이 1~약 50인 화학식 IV의 중합체가 특히 바람직하다.
- [0595] 바람직한 화학식 IV의 올리고머는 m이 1 내지 약 30, 또는 m이 1 내지 약 25인 것들이고; 보다 바람직하게는 m이 1 내지 약 20, 또는 m이 1 내지 약 10, 또는 m이 1 내지 약 5인 것들이다. 특히 바람직하게는 m이 1, 2 또는 3인 화학식 IV의 올리고머이다.
- [0596] 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 화학식 IVa, 화학식 IVb, 또는 화학식 IVc의 올리고머 또는 이의 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다:

화학식 IVa



화학식 IVb



화학식 IVc



[0599]

[0600] 식 중, x는 NR^8 , $-NR^8NR^8-$, C=O 또는 O 이고; y는 NR^8 , $-NR^8NR^8-$, C=O, S 또는 O 이고; R^8 은 수소 또는 알킬이고;

[0601] z는 C=O, C=S, O=S=O, $-NR^8NR^8-$, 또는 $-C(=O)-C(=O)-$ 이고;

[0602] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기에서 A_1 및 A_2 는 독립적으로 하나 이상의 극성(PL) 기(들), 하나 이상의 비극성(NP) 기(들), 또는 하나 이상의 극성(PL) 기(들) 및 하나 이상의 비극성(NP) 기(들)의 조합으로 임의 치환되며;

[0603] R^1 은 수소, 극성기(PL), 또는 비극성기(NPL)이고, R^2 는 R^1 이며;

[0604] NPL은 $-B(OR^4)_2$ 및 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{p2NPL}-R^{4'}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 비극성기이고, 여기에서:

[0605] R^3 , $R^{3'}$, 및 $R^{3''}$ 은 수소, 알킬, 및 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0606] R^4 및 $R^{4'}$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 임의의 상기는 하나 이상의 알킬 또는 할로 기로 임의 치환되며;

[0607] U^{NPL} 은 존재하지 않거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)₂, NR^3 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^3-$, $-C(=O)-NR^3-N=N-$, $-N=N-NR^3-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^3O-$, $-R^3S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^3-O-$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있고;

[0608] $-(CH_2)_{pNPL}$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의 치환되며, 또는 불포화되어 있으며;

[0609] pNPL은 0 내지 8 이고;

[0610] q1NPL 및 q2NPL은 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

[0611] PL은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 및 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5''})_{q2PL}-V$ 로 구성된 군으로부터 선택되는 극성기이며, 여기에서:

[0612] R^5 , $R^{5'}$, 및 $R^{5''}$ 은 수소, 알킬 및 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0613] U^{PL} 은 존재하지 않거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)₂, NR^5 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^5-$, $-C(=O)-NR^5-N=N-$, $-N=N-NR^5$, $-C(=N-N(R^5)_2)-$, $-C(=NR^5)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^5-O-$ 으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있고;

[0614] V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기에서 p는 1 내지 4 이다), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카바존, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 바람직하게는 임의의 상기는 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기에서 p는 1 내지 4 이다), $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카보닐로 임의 치환되고;

[0615] $-(CH_2)_{pPL}$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의 치환되거나, 불포화되어 있으며;

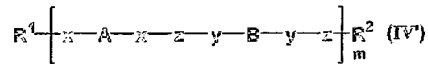
[0616] pPL은 0 내지 8 이고;

[0617] q1PL 및 q2PL은 독립적으로 0, 1 또는 2 이다.

[0618] 화학식 IVa, 화학식 IVb, 및 화학식 IVc의 올리고머에 대한 A_1 , A_2 , R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, R^4 , $R^{4'}$, NPL, U^{NPL} , pNPL, q1NPL, q2NPL, PL, R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, V, U^{PL} pPL, q1PL 및 q2PL의 바람직한 수치는 또한 상기 화학식 IV의 중합체 및 올리고머에 대해 열거된 것들과 동일하다.

[0619] 특정의 구체예에서, 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 화학식 IV'의 중합체 또는 올리고머 또는 허용가능한 염 또는 이의 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다:

화학식 IV'



[0620]

[0621] 식 중: x는 NR^3 , $-NR^3NR^3-$, 또는 C=O 이고; y는 NR^3 , $-NR^3NR^3-$, C=O; S, 또는 O 이고; R^3 은 수소 또는 알킬이며;

[0622] z는 C=O, C=S, O=S=O, $-NR^3NR^3-$, 또는 $-C(=O)-C(=O)-$ 이며;

[0623] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m-, 또는 p-페닐렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이며, 여기에서:

[0624] A 및 B는 독립적으로 하나 이상의 극성(PL) 기(들), 하나 이상의 비극성(NP) 기(들), 또는 하나 이상의 극성(PL) 기(들) 및 하나 이상의 비극성(NP) 기(들)의 조합으로 임의 치환되며;

[0625] R^1 은

[0626] (i) $-B-y-R^2$ 이고 R^2 는 $-x-(CH_2)_p-W$ 이고, 여기에서: x는 상기에서 정의된 바와 같고; W는 수소, 피리딘, 페닐, 할로, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, 및 벤조일옥시카보닐, 카복실, N-말레이미드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환된 상기 피리딘 또는 페닐이고, 또는 하기 정의된 바와 같은 V 이고; $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며; p는 하기 정의된 바와 같고; 또는

[0627] (ii) R^1 은 H 이고 R^2 는 $-x-(CH_2)_p-W$ 이며; 여기에서: x는 상기에서 정의된 바와 같고; W는 상기에서 정의된 바와 같고; $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며; p는 하기 정의된 바와 같고; 또는

[0628] (iii) R^1 및 R^2 는 함께 단일 결합이고; 또는

[0629] (iv) $-(CH_2)_p-W$ 또는 $-(CH_2)_p-U$ 이고, 여기에서 W는 상기에서 정의된 바와 같고, U는 하기 정의된 바와 같고, 및 $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며, p는 하기 정의된 바와 같고; R^2 는 $x-A-x-R^1$ 이고; 또는

[0630] (v) $-(CH_2)_p-W$ 또는 $-(CH_2)_p-U$ 이고, 여기에서 W는 상기에서 정의된 바와 같고, U는 하기 정의된 바와 같고, $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며, p는 하기 정의된 바와 같고; R^2 는 $-x-A-x-z-y-B-y-R^1$ 이고; 또는

[0631] (vi) $-z-y-B-y-R^2$ 이고 R^2 는 $-(CH_2)_p-W$ 또는 $-(CH_2)_p-U$ 이고, 여기에서 W는 상기에서 정의된 바와 같고, U는 하기 정의된 바와 같고, $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며, p는 하기 정의된 바와 같으며;

[0632] NP는 $-B(OR^4)_2$ (여기에서 이 경우의 B는 붕소 원자를 나타낸다), R^4 , 또는 $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ 으로부터

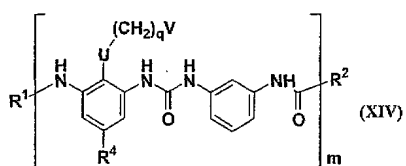
독립적으로 선택된 비극성기이며, 여기에서

- [0633] R^3 은 수소, 알킬, 및 알콕시로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0634] R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 임의의 상기는 하나 이상의 알킬, 알콕시, 또는 할로기로 임의 치환되고;
- [0635] U는 존재하지 않거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)₂, NR³, -C(=O)-, -C(=O)-N=N-NR³-, -C(=O)-NR³-N=N-, -N=N-NR³-, -C(=N-N(R³)₂)-, -C(=NR³)-, -C(=O)O-, -C(=O)S-, -C(=S)-, -O-P(=O)₂O- (여기에서 이 경우의 P는 인 원자를 나타낸다), -R³-O-, R³-S-, -S-C=N- 및 - (C=O)-NR³-O-로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있고;
- [0636] -(CH₂)_p-알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며;
- [0637] p는 독립적으로 0 내지 8 이고;
- [0638] q1 및 q2는 독립적으로 0 내지 2 이며;
- [0639] P는 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 및 -(NR³)_{q1}-U-(CH₂)_p-(NR³)_{q2}-V로 구성된 군으로부터 선택되는 극성기이며, 여기에서;
- [0640] U 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같고;
- [0641] V는 니트로, 시아노, 티오, 아미노, 히드록실, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, -NH(CH₂)_pNH₂, -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카바존, 알콕시카보닐, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 임의의 상기는 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록실, -NH(CH₂)_pNH₂, -N(CH₂CH₂NH₂)₂, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설폰, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카보닐로 임의 치환되며;
- [0642] -(CH₂)_p-알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되거나, 알킬렌쇄는 불포화되어 있으며;
- [0643] p, q1 및 q2는 상기에서 정의된 바와 같고;
- [0644] m은 1 내지 약 500 이다.
- [0645] 특정의 구체예에서, 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 화학식 IV'의 중합체 또는 올리고머, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함하는데, 여기에서:
- [0646] x는 NR³이고; y는 NR³이고; z는 C=O 이며; R³은 수소 또는 알킬이며;
- [0647] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m-, 또는 p-페닐렌이고, 여기에서:
- [0648] A 및 B는 독립적으로 하나 이상의 극성(P) 기(들), 하나 이상의 비극성(NP) 기(들), 또는 하나 이상의 극성(P) 기(들) 및 하나 이상의 비극성(NP) 기(들)의 조합으로 임의 치환되며;
- [0649] R¹은
- [0650] (i) -(CH₂)_p-W 또는 -(CH₂)_p-U 이고, 여기에서: W는 수소, 피리딘, 페닐, 할로, 니트로, 시아노, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, 및 벤조일옥시카보닐, 카복실, N-말레이미드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환된 상기 피리딘 또는 페닐이고, 또는 하기 정의된 바와 같은 V 이고; U는 하기 정의된 바와 같고; -(CH₂)_p-알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되고; p는 하기 정의된 바와 같고; R²는 x-A-x-R¹ 이고; 또는
- [0651] (ii) -(CH₂)_p-W 또는 -(CH₂)_p-U 이고, 여기에서 W는 상기에서 정의된 바와 같고, -(CH₂)_p-알킬렌쇄는 하나 이상

의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되고; p는 하기 정의된 바와 같고; R^2 는 $-x-A-x-z-y-B-y-R^1$ 이고;

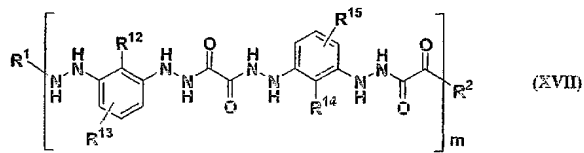
- [0652] NP는 $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-R^4$ 이고, 여기에서
- [0653] R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 임의의 상기는 하나 이상의 알킬, 알콕시, 또는 할로기로 임의 치환되고;
- [0654] U는 존재하지 않거나 또는 O, S, 또는 $-(C=O)-$ 이고;
- [0655] $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되고;
- [0656] p는 독립적으로 0 내지 6 이고;
- [0657] q1 및 q2는 각각 0 이며;
- [0658] P는 $-(NR^3)_{q1}-U-(CH_2)_p-(NR^3)_{q2}-V$ 이며, 여기에서;
- [0659] U 및 R^3 은 상기에서 정의된 바와 같고;
- [0660] V는 니트로, 아미노, 히드록실, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카바존, 알콕시카보닐, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 임의의 상기는 하나 이상의 아미노, 할로, $-NH(CH_2)_pNH_2$, $-N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설폰일, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카보닐로 임의 치환되며;
- [0661] $-(CH_2)_p$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록실기로 임의 치환되며;
- [0662] p는 독립적으로 0 내지 6 이며;
- [0663] q1 및 q2는 각각 0 이고;
- [0664] m은 1 내지 5 이다.
- [0665] 다른 구체예에서, 화학식 IV'의 중합체 또는 올리고머 내에서,
- [0666] x 및 y는 NR^3 이고, z는 $C=O$ 또는 $C=S$ 이고, R^3 은 수소이며;
- [0667] A 및 B는 독립적으로 임의로 치환된 o-, m-, 또는 p-페닐렌이고;
- [0668] 3NP는 R^4 또는 $-U-(CH_2)_p-R^4$ 로부터 독립적으로 선택된 비극성기이며, 여기에서 R^4 는 수소, C_1-C_4 알킬, C_3-C_{12} 분지형 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 하나 이상의 C_1-C_4 알킬기로 임의로 치환된 페닐 및 하나 이상의 C_1-C_4 알킬기로 임의로 치환된 헤테로아릴이고, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0669] P는 IIIa, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸 또는 폴리옥시에틸렌으로 선택된 극성기이며
- [0670] 화학식 IIIa
- $$-U-(CH_2)_p-V \quad (IIIa)$$
- [0671]
- [0672] 식 중
- [0673] U는 O, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH 이거나, 존재하지 않으며;
- [0674] V는 아미노, 히드록실, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노, $NH(CH_2)_pNH_2$, $N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미딘, 구아니딘, 세미카바존, 및 이미다졸, 피페리딘, 피페라진, 4-알킬피페라진 및 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_1-C_6 디알킬아미노로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 아미노, 저급 알킬아미노 또는 저급 디알킬아미노로 임의로 치환된 저급 아실아미노로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0675] 알킬렌쇄는 아미노 또는 히드록실기로 임의치환되며;
- [0676] p는 독립적으로 0 내지 8 이고;
- [0677] m은 1 내지 약 500 이다.
- [0678] 또다른 구체예에서, 화학식 IV'의 중합체 또는 올리고머 내에서,
- [0679] x 및 y는 NH 이고, z는 C=O 이며;
- [0680] A 및 B는 m 또는 p-페닐렌이고 (i) A는 2-위치에서 극성(P)기로 치환되고 B는 5-위치에서 비극성(NP)기로 치환되거나, (ii) A는 5-위치에서 극성(P)기로 치환되고 B는 2-위치에서 비극성(NP)기로 치환되거나, (iii) A 및 B는 모두 2-위치에서 극성(P)기로 치환되고 5-위치에서 비극성(NP)기로 치환되거나, (iv) A는 2-위치에서 극성(P)기로 치환되고 5-위치에서 비극성(NP)기로 치환되고 B는 치환되지 않아;
- [0681] NP는 R⁴ 또는 -U-(CH₂)_p-R⁴로부터 독립적으로 선택된 비극성기이며, 여기에서 R⁴는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, iso-펜틸, 및 sec-펜틸로 구성된 군으로부터 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0682] p는 극성기 U-(CH₂)_p-V이며, 여기에서 U는 존재하지 않거나 또는 O 및 S로 구성된 군으로부터 선택되며, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, NH(CH₂)_pNH₂, N(CH₂CH₂NH₂)₂, 피페리딘, 피페라진, 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0683] p는 독립적으로 0 내지 8 이고;
- [0684] m은 1 내지 약 500 이다.
- [0685] 특정의 구체예에서, 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 화학식 XIV의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0686] 화학식 XIV



- [0687]
- [0688] R⁴는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸, 및 sec-펜틸로 구성된 군으로부터 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;
- [0689] U는 존재하지 않거나 또는, O 또는 S 이고, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, NH(CH₂)_pNH₂, N(CH₂CH₂NH₂)₂, 피페리딘, 피페라진, 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0690] p는 0 내지 8 이고;
- [0691] m은 1 내지 약 30 이거나, 1 내지 약 50 이다.
- [0692] 또다른 구체예에서, 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 화학식 XVII의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다:

화학식 XVII



식 중:

R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 극성(PL)기이고 R^{13} 및 R^{15} 는 독립적으로 하나의 잔존하는 비치환된 탄소 원자에서 치환된 비극성(NP)기이고, 또는 R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 비극성 (NP)기이고 R^{13} 및 R^{15} 는 독립적으로 극성(PL)기이며;

NP는 R^4 또는 $-U-R^4$ 로부터 선택되며, 여기에서 R^4 는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸, 및 sec-펜틸로 구성된 군으로부터 선택되며, U 및 p는 하기 정의된 바와 같고;

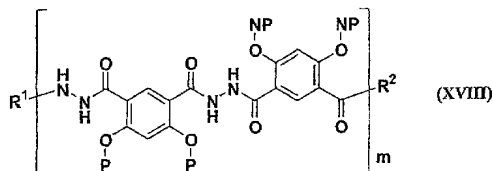
P는 극성기 $U-(CH_2)_p-V$ 이고, 여기에서 U는 O 및 S 로 구성된 군으로부터 선택되며, V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 구아니딘, 피리딘, 피페라진, 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군으로부터 선택되며;

p는 독립적으로 0 내지 8 이고;

m은 1 내지 약 30 이거나, 1 내지 약 50 이다.

또다른 구체예에서, 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 화학식 XVIII의 중합체 또는 올리고머 또는 이의 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다:

화학식 XVIII



식 중:

NP는 R^4 또는 $-(CH_2)_p-R^4$ 로부터 독립적으로 선택된 비극성기이며, 여기에서 R^4 는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, iso-펜틸, 및 sec-펜틸로 구성된 군으로부터 선택되며, p는 하기 정의된 바와 같고;

P는 극성기 $(CH_2)_p-V$ 이며, 여기에서 V는 아미노, 저급 알킬 아미노, 저급 디알킬아미노, 이미다졸, 구아니딘, $NH(CH_2)_pNH_2$, $N(CH_2CH_2NH_2)_2$, 피페리딘, 피페라진, 및 4-알킬피페라진으로 구성된 군으로부터 선택되며;

p는 독립적으로 0 내지 8 이고;

m은 1 내지 약 30 이거나, 1 내지 약 50 이다.

본 발명의 중합체 및 올리고머는 이에 제한되지는 않지만, 박테리아, 조류(Algae), 균류, 효모, 마이코플라스마, 마이코박테리아, 기생충 및 원생동물을 포함하는 임의의 유형의 미생물에 의해 야기되는 미생물 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 박테리아성 감염, 진균성 감염, 바이러스성 감염, 효모성 감염, 마이코플라스마성 감염, 마이코박테리아성 감염, 또는 원충성 감염을 치료하는데 효과적이다.

본 발명의 중합체 및 올리고머는 항바이러스 활성을 지닌 것으로 나타났고 항바이러스성 제제로서 사용될 수 있

다.

- [0709] 따라서, 특정의 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 동물의 바이러스성 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 상기 기술된 중합체 또는 올리고머, 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 II', 화학식 IV, 화학식 IVa, 화학식 IVb, 화학식 IVc, 화학식 IV', 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII, 또는 화학식 XX의 중합체 또는 올리고머를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0710] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 또한 균진성 감염의 치료 방법에도 사용될 수 있다.
- [0711] 면역타협된 개체는 전신 균진성 감염을 진행시키는데 심각하게 위험한 상태이며 암과 AIDS의 높은 발병률은 효과적이며 안전한 항진균성 치료요법의 개발의 필요성을 강조하고 있다. 기존의 많은 항진균성 약물은 세포벽 합성에 관련된 분자 표적에 작용한다(Debono, M., and Gordee, R.S., Ann. Rev. Microbiol. 48:471-497(1994)). 그러나, 많은 이러한 표적들은 원치않는 부작용으로 이어질 수 있는 포유류 세포들에서도 또한 발견되며, 현재의 치료요법들은 간장과 신장의 유독성을 포함하는 심각한 임상적 합병증을 유발한다. 또한, 박테리아성 감염에 서와 같이, 약물에 내성을 가진 균류들이 놀랄만한 속도로 출현하고 있다(DeLuca, A.J., and Walsh, T.J., Antimicrob. Agents Chemother. 43:1-11(1999)). 따라서, 진균성 감염의 작용 기작의 내성의 진행에 대한 잠재성을 최소화하면서 감염을 신속하게, 효과적이면서 안전하게 제어할 수 있는 전신성 및 국소용 제제의 새로운 접근에 대한 개발이 강하게 요구되고 있다.
- [0712] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 또한 항진균 활성을 지닌 것으로 나타났고 따라서 예를 들어, 동물의 진균성 감염의 치료 방법에 있어서 항진균 제제로 사용될 수 있다.
- [0713] 따라서, 특정의 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 동물의 진균성 감염을 치료하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 상기 기술된 중합체 또는 올리고머, 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 II', 화학식 IV, 화학식 IVa, 화학식 IVb, 화학식 IVc, 화학식 IV', 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII, 또는 화학식 XX의 중합체 또는 올리고머를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0714] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 또한 저분자량의 헤파린 치료요법과 관련된 출혈성 후유증의 해독제로서 사용될 수 있다.
- [0715] 헤파린은 병원 시스템에서 항응고제 및 항혈전제로서 흔히 사용되어 왔다. 그러나, 치료를 복잡하게 하는 표준 헤파린(SH)의 약동학적 요소가 일부 존재한다. 예를 들어, SH의 높은 혈청 단백질-결합 활성은 피하 투여를 방해하며 그의 신속하고 예측불가능한 혈장 클리어런스는 효율성을 평가하기 위해 활성 부분형 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time)의 지속적인 모니터링을 요한다(Turpie, A.G.G., Am. Heart J. 135:S329-S335(1998)). 보다 최근에는, 저분자량의 헤파린 유도체(LMWH)가 주요 혈관 혈전성 질환의 관리에 있어서 치료의 기준이 되었다(Hirsh, J., and Levine, M.N., Blood. 79:1-17(1992)). 그럼에도 불구하고, LMWH는 이들의 개선된 약동학적 및 체중에 맞게 조절된 용량에 대한 보다 예측가능한 항응고제 반응 때문에, 항혈전제로서 표준 헤파린(SH)에 대해 대증성을 획득하였다. LMWH는 헤파린의 효소적 또는 화학적 분해에 의해 형성되며 이들은 고친화성 오당류 서열을 포함하기 때문에 효소 인자 Xa 저해제이다. 그러나, 이들은 효과적인 트롬빈 저해제는 아니다(Hirsh, J., and Levine, M.N., Blood. 79:1-17(1992)).
- [0716] SH 와 LMWH 모두 높은 음전하를 가진다. 출혈성 합병증은 두 제제로의 항혈전 치료와 관련이 있으며 과다복용은 심각한 출혈을 초래할 수 있다. 프로타민은, 이의 양전하를 이용하여, 헤파린의 효과를 중화시킬 수 있지만 프로타민 치료요법은 또한 저혈압, 폐 고혈압 및 혈소판 및 백혈구를 포함하는 특정 혈구 세포의 손상을 포함하는 심각하게 불리한, 부작용을 가진다(Wakefield, T.W., et Al., J. Surg. Res. 63:280-286(1996)). 따라서, SH 및 LMWH 항혈전 치료요법과 관련된 출혈성 합병증에 대한 안전하고 효과적인 해독제의 개발에 대한 강한 필요성이 대두되었다.
- [0717] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 헤파린 특히 저분자량의 헤파린의 항응고 효과를 억제하는 것으로 나타났고, 이는 저분자량의 헤파린 치료요법과 관련한 출혈성 합병증에 대한 해독제로서 사용될 수 있다.
- [0718] 따라서, 특정의 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 동물의 저분자량의 헤파린 과다복용에 대한 해독제를 제공하는 방법에 대한 것으로, 상기 방법은 상기 기술된 중합체 또는 올리고머, 예를 들어, 상기 정의된 바와 같

은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 II', 화학식 IV, 화학식 IVa, 화학식 IVb, 화학식 IVc, 화학식 IV', 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII, 또는 화학식 XX의 중합체 또는 올리고머를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0719] 본 발명의 특징의 구체예에서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 살균제로서 유용하다. 예를 들어, 코팅 및 도료 접착제들은 모두 미생물 오염에 노출되어 있어 미생물의 성장이 바람직하지 않은 곳에서 사용된다. 따라서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 외부 표면 적용을 위해 제형화된 광택제, 도료, 스프레이, 또는 세제들에 포함되어 그 위에 박테리아 종의 성장을 억제한다. 이러한 표면들은, 이에 제한되지는 않지만, 예를 들어, 주방용 조리대, 책상, 의자, 실험실 벤치, 테이블, 마루바닥, 침대 스텐드, 도구 또는 장비, 문손잡이, 및 창문을 포함한다. 본 발명의 중합체 및 올리고머는 또한 비누 및 핸드 로션에도 포함된다. 본 발명의 세정제, 광택제, 도료, 스프레이, 비누, 또는 세제들은 세균 발육 저지 특성을 제공하는 본 발명의 중합체 또는 올리고머를 포함한다. 이들은 임의로 적절한 용매, 담체, 증점제, 안료, 방향제, 탈취제, 유화제, 계면활성제, 습윤제, 왁스, 또는 오일을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특징의 구체예에서, 중합체 또는 올리고머는 특히 인간의 손 표면에, 약학적으로 허용가능한 피부 세정제로서 피부 외용제 내에 포함된다. 세정제, 광택제, 도료, 스프레이, 비누, 핸드 로션, 및 세제들은 본 발명의 항미생물성 중합체 및 올리고머는 특히 병원에서의 감염 예방을 위한 병원 시스템에서 뿐만 아니라, 가정 및 기관에서 유용하다.

[0720] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 보존제로서 유용하며 음식물의 미생물 종의 성장을 소멸시키거나 억제하는 방법에 사용될 수 있으며 보존제로서 음식물 내에 첨가될 수 있다. 본 발명의 중합체 또는 올리고머로 처리될 수 있는 음식물은, 이에 제한되지는 않지만, 비산성 식품, 예컨대 마요네즈 또는 다른 계란 식품, 감자 식품, 및 다른 채소 또는 육류 식품을 포함한다. 식품에 첨가를 위한 중합체 또는 올리고머는 또한 특정 식료품에 편리한 혼합 또는 용해를 위한 적절한 매질 또는 담체를 포함할 수 있는 임의의 식료품 제형의 일부일 수 있다. 매질 또는 담체는 바람직하게는 식료품 가공 기술 분야의 당업자에게 알려진, 흥미있는 식품의 친숙한 향취를 해치지 않는 것이다.

[0721] 본 발명의 또다른 구체예에서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 표면과 접해 있는 유기체만을 죽이는 표면 매개성 살균제를 제공하며 표면 매개성 살균제 또는 보존제로서 유용하다.

[0722] 박테리아 또는 미생물의 오염에 노출되거나 영향을 받기 쉬운 임의의 대상체는 미생물 표면을 제공하기 위해 본 발명의 중합체 및 올리고머로 처리될 수 있다. 미생물 표면을 제공하기 위해, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 공유 결합, 이온간 상호작용, 쿨롱 상호작용, 수소 결합 또는 가교를 포함하는 적절한 방법에 의해, 하기에 제한되지는 않지만, 목재, 종이, 합성 중합체(플라스틱), 천연 및 합성 섬유, 천연 및 합성 고무, 천, 유리 및 세라믹을 포함하는 거의 모든 임의의 기질에 부착, 적용 또는 포함된다. 합성 중합체의 예로서는 이에 제한되지는 않지만, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리에스테르, 예컨대 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 고무 예컨대 폴리이소프렌, 폴리부타디엔 또는 라텍스, 폴리테트라프루오로에틸렌, 폴리실론 및 폴리에틸렌실론 중합체 또는 공중합체를 포함하는 열경화성 또는 열가소성일 수 있는 탄력적으로 변형가능한 중합체를 포함한다. 천연 섬유의 예로서는 면, 모 및 린넨을 포함한다.

[0723] 식품에서 발생한 병원균으로부터의 감염 발생률은 지속적인 관심 대상이며 항미생물성 패키징 물질, 기구 및 표면은 유용할 것이다. 건강 관리 및 의학적 장치 분야에서 항미생물성 기구, 패키징 및 표면들의 유용성은 명백하다. 인간 또는 동물의 의료 분야에 있어서 내부 또는 외부적으로 사용되는 물품으로는 이에 제한되지는 않지만, 수술용 장갑, 임플란트 장치, 봉합사, 카테터, 투석막, 워터필터 및 기구를 포함하며, 상기는 모두 병원균이 기생할 수 있고 옮길 수 있다.

[0724] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 임의의 이러한 장치 또는 기구에 포함되어 표면과 접해 있는 유기체의 성장을 소멸시키거나 억제하는 표면 매개성 항미생물성 표면을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 박테리아 오염에 영향을 받기 쉬운 물질에의 사용을 위한, 하기에 제한되지는 않지만, 직물, 수술용 가운, 및 카페트를 포함하는 방사성 섬유에 포함될 수 있다. 또한, 안약 및 콘택트 렌즈는 쉽게 오염되어 눈의 감염을 야기한다. 따라서 본 발명의 중합체 및 올리고머를 포함한 콘택트 렌즈 및 세척액용 항미생물 저장 용기가 매우 유용할 것이다.

[0725] 따라서, 특징의 구체예에서, 본 발명은 미생물의 성장을 소멸시키거나 억제시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 기술된 중합체 또는 올리고머, 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 II', 화학식 IV, 화학식 IVa, 화학식 IVb, 화학식 IVc, 화학식 IV', 화학식 VII, 화학식

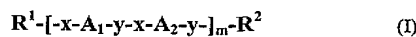
IX, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII, 또는 화학식 XX의 중합체 또는 올리고머의 유효량을 상기 미생물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0726] 특정의 구체예에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II, 화학식 II', 화학식 IV, 화학식 IV', 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII, 또는 화학식 XX의 중합체에 관한 것으로, 여기에서 m은 1 내지 약 500 이거나; m은 1 내지 약 100 이거나; m은 1 내지 약 50 이다.

[0727] 다른 구체예에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I', 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 II', 화학식 IV, 화학식 IVa, 화학식 IVb, 화학식 IVc, 화학식 IV', 화학식 VII, 화학식 IX, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII, 또는 화학식 XX의 올리고머에 관한 것으로, 여기에서 m은 1 내지 약 30 이거나, 1 내지 약 25 이거나, 1 내지 약 20 이다. 다른 구체예에서, m은 1 내지 약 10 이거나, 또는 1 내지 약 5 이거나, 1 내지 약 3 이고, 2 또는 1 이다.

[0728] 따라서, 예를 들어, 본 발명은 화학식 I의 올리고머 또는 이의 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0729] 화학식 I



[0730]

[0731] 식 중:

[0732] x는 NR^8 이고, y는 C=O 이고, R^8 은 수소이며;

[0733] A_1 은 임의로 치환된 o-, m-, 또는 p-페닐렌이고 A_2 는 $-(\text{CH}_2)_q-$ 이고, 여기에서 q는 1 이고, 여기에서 A_1 및 A_2 의 하나는 하나 또는 두 개의 극성(PL)기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 의 다른 하나는 하나 또는 두 개의 비극성(NPL)기(들)로 치환되고; 또는

[0734] A_2 는 임의로 치환된 o-, m-, 또는 p-페닐렌이고 A_1 은 $-(\text{CH}_2)_q-$ 이고, 여기에서 q는 1 이고, 여기에서 A_1 및 A_2 의 하나는 하나 또는 두 개의 극성(PL)기(들)로 치환되고, A_1 및 A_2 의 다른 하나는 하나 또는 두 개의 비극성(NPL)기(들)로 치환되고;

[0735] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 극성(PL)기, 또는 비극성(NPL)기이고;

[0736] NPL은 $-(\text{NR}^{3'})_{q1\text{NPL}}-\text{U}^{\text{NPL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-(\text{NR}^{3''})_{q2\text{NPL}}-\text{R}^{4'}$ 이고, 여기에서:

[0737] $\text{R}^{4'}$ 는 C_1 - C_{10} 알킬, C_3 - C_{18} 분지형 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 및 C_6 - C_{10} 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 임의의 상기는 하나 이상의 알킬 또는 할로기로 임의 치환되고;

[0738] U^{NPL} 은 존재하지 않거나 또는 NH, $-\text{C(=O)}-$, O 및 S 로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0739] $-(\text{CH}_2)_{p\text{NPL}}-\text{알킬렌}$ 쇄는 하나 이상의 아미노기로 임의 치환되고;

[0740] pNPL은 0 내지 8 이고;

[0741] q1NPL 및 q2NPL은 0 이며;

[0742] PL은 $-(\text{NR}^{5'})_{q1\text{PL}}-\text{U}^{\text{PL}}-(\text{CH}_2)_{p\text{PL}}-(\text{NR}^{5''})_{q2\text{PL}}-\text{V}$ 이고, 여기에서:

[0743] U^{PL} 은 존재하지 않거나 또는 O, S, NH, 및 $-\text{C(=O)}$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0744] V는 아미노, C_1 - C_6 알킬아미노, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ (여기에서 p는 1 내지 4 이다), $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 및 구아니디노로 구성된 군으로부터 선택되고, 임의의 상기는 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ (여기에서 p는 1 내지 4 이다), $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, 아미디노, 구아닐, 구아니디노, 또는 아미노알콕시로 임의 치환되며;

[0745] $-(CH_2)_{pPL}$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노기로 임의 치환되며;

[0746] pPL 은 0 내지 8 이고;

[0747] $q1PL$ 및 $q2PL$ 은 0 이고;

[0748] m 은 4 또는 5 이다.

[0749] 다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 IIa의 올리고머 또는 이의 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0750] 화학식 IIa



[0751]

[0752] 식 중:

[0753] x 는 NR^8 , 0, S, 또는 $-N(R^8)N(R^8)-$ 이고; y 는 C=O, C=S, 또는 O=S=O 이며; 여기에서 R^8 은 수소 또는 알킬이고;

[0754] A_1 및 A_2 는 독립적으로 임의로 치환된 아릴렌 또는 임의로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기에서 A_1 및 A_2 는 독립적으로 하나 이상의 극성(PL)기(들), 하나 이상의 비극성(NPL)기(들), 또는 하나 이상의 극성(PL)기(들) 및 하나 이상의 비극성(NPL) 기(들)로 임의 치환되며;

[0755] R^1 은 극성기(PL) 또는 비극성기(NPL)이고; R^2 는 R^1 이고;

[0756] NPL은 $-B(OR^4)_2$ 및 $-(NR^{3'})_{q1NPL}-U^{NPL}-(CH_2)_{pNPL}-(NR^{3''})_{p2NPL}-R^{4'}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 비극성기이고, 여기에서:

[0757] R^3 , $R^{3'}$, 및 $R^{3''}$ 은 수소, 알킬, 및 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0758] R^4 및 $R^{4'}$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 임의의 상기는 하나 이상의 알킬 또는 할로기로 임의 치환되며;

[0759] U^{NPL} 은 존재하지 않거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)₂, NR^3 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^3-$, $C(=O)-NR^3-N=N-$, $-N=N-NR^3-$, $-C(=N-N(R^3)_2)-$, $-C(=NR^3)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^3O-$, $-R^3S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^3-O-$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있고;

[0760] $-(CH_2)_{pNPL}$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의 치환되거나, 불포화되어 있으며;

[0761] $pNPL$ 은 0 내지 8 이고;

[0762] $q1NPL$ 및 $q2NPL$ 은 독립적으로 0, 1 또는 2 이고;

[0763] PL은 할로, 히드록시에톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 폴리옥시에틸렌, 및 $-(NR^{5'})_{q1PL}-U^{PL}-(CH_2)_{pPL}-(NR^{5'})_{q2PL}-V$ 로 구성된 군으로부터 선택된 극성기이고, 여기에서:

[0764] R^5 , $R^{5'}$, 및 $R^{5''}$ 은 수소, 알킬, 및 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0765] U^{PL} 은 존재하지 않거나 또는 0, S, S(=O), S(=O)₂, NR^5 , $-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-NR^5-$, $-C(=O)-NR^5-N=N-$, $-N=N-NR^5-$, $-C(=N-N(R^5)_2)-$, $-C(=NR^5)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=S)-$, $-O-P(=O)_2O-$, $-R^5O-$, $-R^5S-$, $-S-C=N-$ 및 $-C(=O)-NR^5-O-$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 2개의 화학 비등가 말단의 기는 가능한 배향 모두를 선택할 수 있고;

[0766] V는 니트로, 시아노, 아미노, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 알킬아미노, 디알킬아미노, $-NH(CH_2)_pNH_2$ (여기에서 p

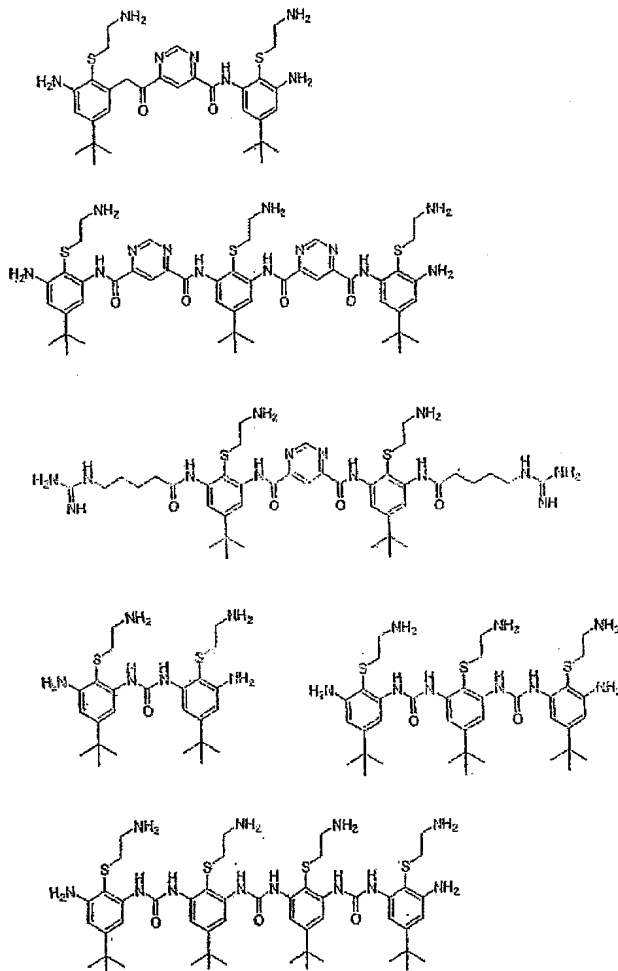
는 1 내지 4 이다), $-(CH_2CH_2NH_2)_2$, 디아즈아미노, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 세미카바존, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 임의의 상기는 하나 이상의 아미노, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $-(NH(CH_2)_pNH_2)$ (여기에서 p는 1 내지 4 이다), $-(CH_2CH_2NH_2)_2$, 아미디노, 구아니디노, 구아닐, 아미노설포닐, 아미노알콕시, 아미노알킬티오, 저급 아실아미노, 또는 벤질옥시카보닐로 임의 치환되고;

[0767] $-(CH_2)_{pPL}$ -알킬렌쇄는 하나 이상의 아미노 또는 히드록시기로 임의 치환되거나, 불포화되어 있으며;

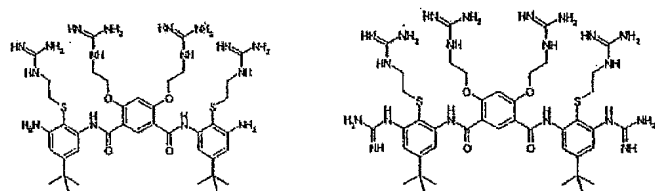
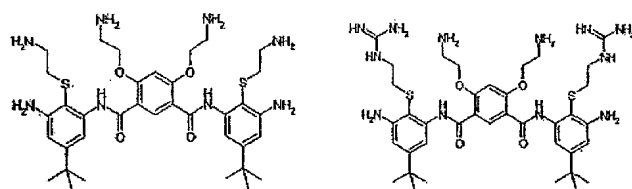
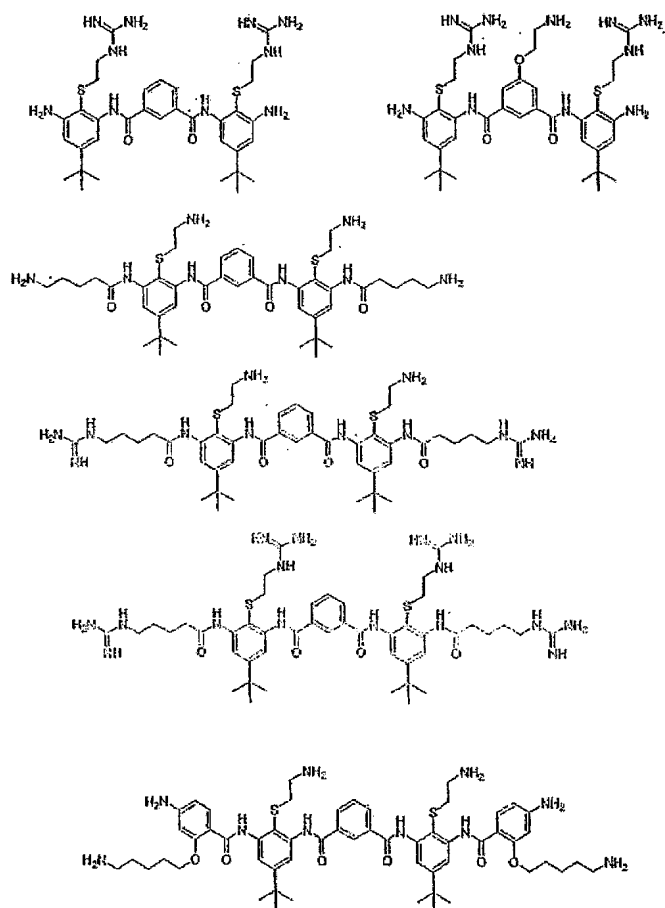
[0768] pPL은 0 내지 8 이고;

[0769] q1PL 및 q2PL은 독립적으로 0, 1 또는 2 이다.

[0770] 본 발명의 올리고머의 예로서는, 본 발명에 개시된 방법에 사용되는 올리고머를 포함하며, 이에 제한되지는 않지만, 하기 화합물을 포함한다:

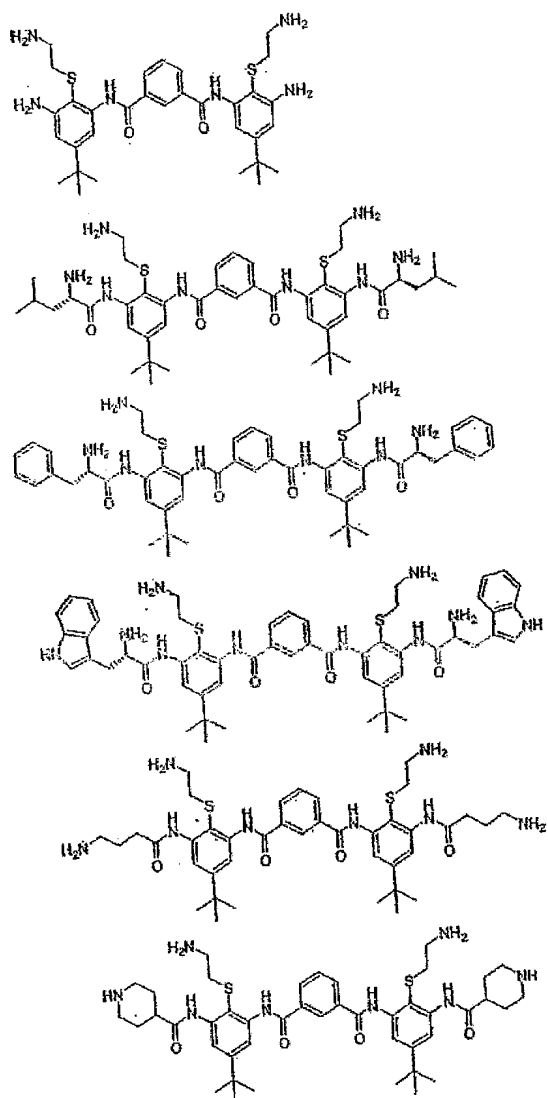


[0771]

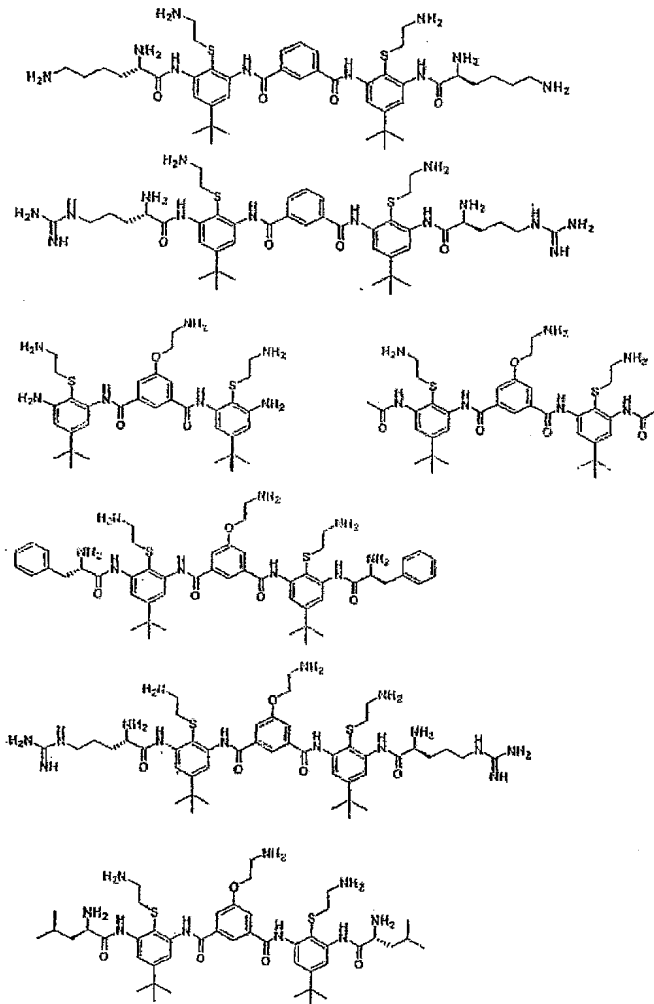


[0772]

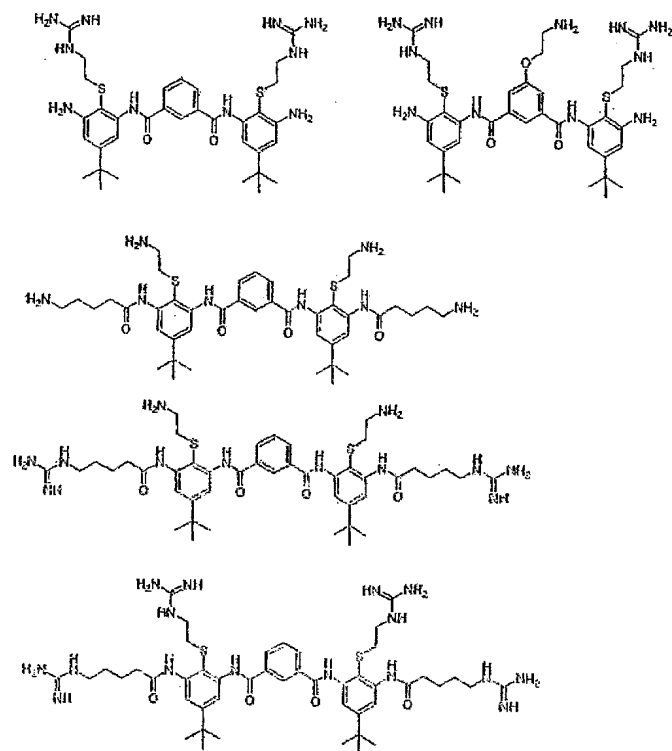
[0773]



[0774]



[0775]



[0776]

[0777] 본 발명의 특징의 구체예에서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 프로드러그로서 지칭되는 유도체이다. 용어 "프

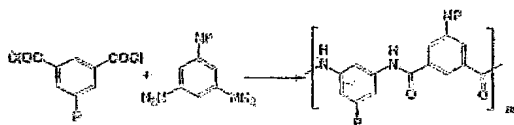
로드러그"는 공지된 직접 작용하는 약물의 유도체를 의미하는데, 유도체는 약물과 비교했을때 강화된 전달 특성 및 치료 효용성을 가지며, 효소적 또는 화학적 가공을 거쳐 활성형 약물로 전환된다.

[0778] 상기 임의의 일반 화학식(예를 들어, 화학식 I, II, 또는 IV)에 대해 언급된 임의의 성분 또는 임의의 중합체 또는 올리고머 내에서 1회 이상 임의의 변동이 있는 경우, 각 발생에 대한 정의는 다른 모든 발생과는 독립적이다. 또한, 치환체 및/또는 변동물들의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 가져올 때에만 허용가능하다.

[0779] 본 발명은 동물에 있어서, 미생물 감염의 치료, 미생물 성장의 소멸 또는 억제, 및 저분자량의 해파린 과다복용에 대한 해독제의 제공을 위한, 본 발명에 따른 중합체 및 올리고머의 입체 이성질체, 부분 이성질체 및 광학 이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물의 용도를 포함하는 것으로 이해된다. 추가적으로, 본 발명의 중합체 및 올리고머의 입체 이성질체, 부분 이성질체 및 광학 이성질체, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해된다. 비제한적인 예로서, 혼합물은 라세미체일 수 있고, 또는 혼합물은 다른 것들에 대해 하나의 특정한 입체 이성질체의 비동일한 비율을 포함할 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 실질적으로 순수한 입체 이성질체, 부분 이성질체 및 광학 이성질체로서 제공될 수 있다.

[0780] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 중합체 및 올리고머는 동물에 있어서 미생물 감염의 치료, 미생물 성장의 소멸 또는 억제, 및 저분자량의 해파린 과다복용에 대한 해독제의 제공을 위한, 허용가능한 염(즉, 약학적으로 허용가능한 염)의 형태로 제공될 수 있다. 중합체 또는 올리고머 염은 약학적 용도로서, 즉 약학적으로 바람직한 형태의 중합체 또는 올리고머의 제조에 있어서 중간체로서 제공될 수 있다. 허용가능한 것으로 간주될 수 있는 하나의 중합체 또는 올리고머는 염산 부가염이다. 염산 부가염은 약학적으로 활성인 제제가 양자화될 수 있는 아민기를 가지는 경우에 흔히 허용가능한 염이다. 본 발명의 중합체 또는 올리고머가 폴리아민과 같은 다중 이온성일 수 있기 때문에, 허용가능한 중합체 또는 올리고머 염은 폴리(아민 히드로클로라이드)의 형태로 제공될 수 있다.

[0781] 본 발명에 있어서 유용한 폴리아미드 및 폴리에스테르는 통상적인 축합 중합 및 첨가 중합 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[G. Odian, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, Third Edition (1991), M. Steven, Polymer Chemistry, Oxford University Press (1999)]을 참조한다. 가장 흔하게는 폴리아미드는 (a) 카복실산 아민염의 열 탈수, (b) 산 클로라이드와 아민과의 반응 및 (c) 에스테르의 가아민 분해로 제조된다. 방법 (a) 및 (c)는 산 클로라이드를 이용하여 일반적으로 제조되는 아닐린 유도체의 중합에서의 사용에 제한이 따른다. 그러나, 숙련된 화학자는 많은 대안적인 활성 아실화제, 예를 들어 무수 포스포릴산, 활성 에스테르 또는 아지드가 있어, 이들이 산 클로라이드를 대체할 수 있고, 제조되는 특성의 중합체에 따라, 산 클로라이드보다 우수할 수 있다는 것을 인식하고 있다. 상기 산 클로라이드 방법은 아마도 가장 다용도로 쓰이며 방향족 폴리아미드의 합성을 위해 광범위하게 사용되어 왔다.



[0782] 치환된 아미노벤조산 유도체로부터 유도된 호모중합체는 또한 순차적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 순차적 방법은 N-보호된 아미노산을 아민(또는 히드록시기)에 커플링시키는 단계 및 아민-보호기의 후속 제거 단계 및 상기 공정을 반복하는 것을 포함한다. 이러한 기술은 특정 서열의 합성을 허용하는, 특정 펩타이드의 합성을 위해 고도로 정제되어 왔으며, 펩타이드 합성을 위한 고체상법 및 용액상법은 본 발명에 직접 적용가능하다. 본 발명의 대안적인 구체예는 카복실산 클로라이드를 설포닐 클로라이드로 치환함으로써 유사한 방식으로 제조될 수 있는 대응하는 폴리설포나미드이다.

[0784] 가장 흔한 폴리우레아의 제조 방법은 디아민과 디이소시아네이트의 반응이다(Yamaguchi, I. et al., Polym. Bull. 44:247(2000)). 이 발열 반응은 용액상법 또는 계면기법에 의해 수행될 수 있다. 유기 및 고분자 화학의 당업자는 디이소시아네이트가 다양한 다른 비스-아실화제 예를 들어, 포스젠 또는 N,N'-(디이미다졸릴)카보닐로 대체될 수 있고, 유사한 결과를 가져온다는 것을 알 것이다. 폴리우레탄은 디이소시아네이트 및 디알콜을 사용한 유사한 기법 또는 디아민과 비스-클로로포름에이트의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0785] 적절히 치환된 단량체의 합성은 수월하다. 극성 및 비극성 측쇄를 혼합하는데 수많은 경로가 이용가능하다. 단량체 상의 페놀성기가 알킬화될 수 있다. 시판되는 페놀의 알킬화는 비극성 측쇄에 대해 알킬화제로서 에틸 브로마이드를 사용한 표준 윌리엄슨의 에테르 합성법(Williamson ether synthesis)으로 수행될 것이다. 극성 측쇄

는 BOC-NH(CH₂)₂Br와 같은 이관능성 알킬화제로 도입될 수 있다. 대안적으로, 페놀기는 바람직한 극성 측쇄 기능을 부여하기 위해 BOC-NH(CH₂)₂-OH, 트리페닐포스핀, 및 디에틸 아세틸렌디카복실레이트를 이용한 미쯔노부 반응(Mitsunobu reaction)을 이용함으로써 알킬화될 수 있다. 니트로기의 환원 및 에스테르의 가수분해의 표준 조건으로 아미노산을 수득한다. 아닐린과 벤조산을 제어하여, 다양한 조건 하에 커플링을 유효화할 수 있다. 대안적으로, (디)니트로페놀의 히드록시기는 이탈기로 전환될 수 있어 친핵성 방향족 치환 조건 하에 관능성이 도입된다(예를 들어, 도 8 참조). 유사한 서열로 제조될 수 있는 다른 잠재적인 골격은 메틸 2-니트로-4-히드록시벤조에이트 및 메틸 2-히드록시-4-니트로벤조에이트이다.

[0786] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 활성에 중요한 것으로 여겨지는 양친매성 특성을 구체화하기 위해, 디 노보(de novo) 디자인 기술과 같은, 컴퓨터를 이용하는 컴퓨터 기술을 사용하여 고안된다. 일반적으로, 올리고머의 디 노보 디자인은 분자 동역학 및 양자력장 계산을 이용한 단량체의 반복 서열로부터 조합된 골격의 3차원적 구조를 정의함으로써 완성된다. 다음으로, 측쇄기는 다양성을 최대화하고 약물 특성을 유지하기 위해 골격 상에 컴퓨터를 이용하여 그래프트된다. 이후 관능기들의 최적의 조합을 컴퓨터를 이용해 선택하여 양이온성, 양친매성 구조를 제조한다. 대표적인 화합물들은 구조를 확인하고 그들의 생물학적 활성을 시험하기 위하여 이 선택된 라이브러리로부터 합성된다. 중요하게는, 펩타이드와 같은 생물학적 분자에 대해 개발된 기존의 역장(force field)이 이러한 올리고머의 응용에 있어서 신뢰성이 없었기 때문에, 신규한 분자 동역학 및 코스 그레인(coarse grain) 모델링 프로그램이 이러한 접근을 위해 개발되었다(Car, R., and Parrinello, M., Phys. Rev. Lett., 55:2471-2474 (1985); Siepmann, J.I., and Frenkel, D., Mol. Phys. 75:59-70 (1992); Martin, M.G., and Siepmann, J.I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517 (1999); Brooks, B.R., et al., J. Comp. Chem. 4:187-217 (1983)). 여러 화학 구조들을 갖는 올리고머 및 중합체들이 제조되었다. 예를 들어, WO 02/100295 A2 를 참조하며, 이의 전체적인 내용이 본원에 참조로서 포함된다. 본 발명의 중합체 및 올리고머는 유사한 방식으로 제조된다(하기 참조).

[0787] 일반적인 접근은 하기와 같다:

[0788] 1) 주어진, 특징적인 3차원적 구조로 폴딩되는 중합체 골격을 정의한다. 중합체가 바람직한 2차적 구조를 채택할 수 있다는 것을 예증하기 위해 광범위한 이론적 연구를 수행한다. X-레이 결정학에 의한 폴딩의 구조적 분석을 위해 모델 화합물(짧은 올리고머)을 제조한다.

[0789] 2) 이후 중합체 골격을 적절한 관능기를 첨가하여 올리고머 또는 중합체에 바람직한 표면 양친매성 특성을 부여한다.

[0790] 3) 바람직한 올리고머 및 중합체를 합성하고, 이들의 생물학적 활성을 측정한다.

[0791] 4) 중합체가 바람직한 구조 내에서 막들과 결합하고 있고 작용기작이 상기 고안으로부터 예상된 것인지를 확인하기 위해 생물리학적 연구를 수행한다.

[0792] 5) 상기 조사에 기초하여, 화합물들의 잠재성 및 선택성을 최적화하기 위해 재고안하고, 2-4 단계를 다시 반복한다.

[0793] 상기 접근의 목적은 저가의 측합 반응으로 제조될 수 있는 전통적인 중합체의 구조 내에 항미생물성 펩타이드의 구조적 및 생물학적 특성을 포착하는 것이다.

[0794] 다양한 중합체 골격의 합성이 잘 이해되지만, 컴퓨터를 이용한 컴퓨터 기술은 잠재적인 항미생물성 중합체의 선택에 있어서 유용한 통찰력과 길잡이를 제공할 수 있다. 이러한 컴퓨터 기술의 목적은 사용하기 좋은 6 단량체 단위 미만의 서열 반복과 부합되는 기하학적 반복을 가지는 잠재적인 저에너지 구조를 확인하기 위한 것이다. 예를 들어 α-아미노산 올리고머에서, β-시트의 기하학적 반복은 2.0 잔기이다. 일단 이러한 반복적인 골격이 확인되며 이 반복의 빈도를 계산한다; 극성 및 비극성 치환체들은 분자 내에 양친매성 특성을 부여하기 위해 단량체 내에 포함될 수 있다.

[0795] 높은 수준의 순이론적(ab initio) 계산법은 접근가능한 저에너지 구조를 확인시켜줄 하나의 기술이다. 불행하게도, 이러한 기술은 아주 유용하지만, 본 발명의 분자 크기에서는 실용적이지 않다. 분자 동역학 시뮬레이션은 본 발명의 나타난 분자들에 효율적으로 적용될 수 있는 대안을 제공한다. 구조적인 에너지를 측정하는데 있어서 중요한 요소들은 인접하거나 보다 떨어진 단량체들 간의 정전기적 상호작용(즉, 분자간 수소 결합) 및 골격 뒤틀림 또는 큰 관능기에 의해 야기된 견고함이다. 분자 역학 계산에 있어서 이러한 상호작용을 나타내기 위해 실험적 변수 즉, 역장이 대표적인 중합체 골격에 대해 측정되어야 한다. 밀도 함수 이론(Density functional

theory(DFT))이 중합체 골격의 기초적인 구조 접속성을 공유하고 필수적인 뒤틀림 전위를 발생하는 작은 모델 화합물에 대해 순이론적 계산을 수행하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 컴퓨터 기술을 수행하기 위한 절차는 하기와 같다:

- [0796] 1. 표적 중합체 골격과 유사한 뒤틀림 패턴을 공유하는 간단한 모델 화합물을 선택한다.
- [0797] 2. 각 화합물에 대해서, 이론의 BLYP/6-31G(d) 수준에서 완전한 기하학적 최적화를 수행한다(전체 최소값을 보증하는 다중 초기 배열이 수득된다).
- [0798] 3. B3LYP/6-311G++(dp) 또는 플레인 웨이브(plane wave) CPMD를 이용하여, 상기 2 단계에서 수득된 가장 안정한 기하학에서의 단일 지점 에너지를 계산한다.
- [0799] 4. 설정된 각으로 적절한 뒤틀림을 주고 2 단계와 3 단계를 반복한다.
- [0800] 5. 여러 각에 대하여 4 단계를 반복하고; 비결합 상호작용의 힘을 차감하여 뒤틀림 에너지를 수득한다.
- [0801] 6. 에너지 대 뒤틀림 각을 계수들이 역장 변수인 코사인 함수에 적합하게 맞춘다.
- [0802] 상기 디자인 접근에 대해, 분자 동역학 및 코스 그래인 모델링 프로그램을 사용할 수 있다. 예를 들어, 2003년 5월 28일 출원된, 미국 특허출원 제 10/446,171 호, 2003년 6월 12일 출원된 미국 특허출원 제 10/459,698 호를 참조한다. 미국 특허출원 제 10/446,171 호, 및 제 10/459,698 호의 전체적인 내용은 본원에 참조로서 포함된다.
- [0803] 컴퓨터로 예측된 구조 및 유사한 뒤틀림 패턴을 가지는 분자에 대한 열역학적 특성 및 어느 실험 데이터가 이용가능한 것인지를 비교하여 역장의 적합성을 확인한 후, 다음으로 최적화한 뒤틀림을 CHARME(Brooks, B.R., et al., J. Comp. Chem. 4:187-217 (1983)) 및 TraPPE(Martin, M.G., and Siepmann, J.I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517 (1999); Wick, C.D., et al., J. Phys. Chem. B 104:3093-3104 (2000)) 분자 동역학 역장으로 부터 채용된 결합 신장, 휘기(bending), one-four, 반데르발스, 및 정전기적 전위와 화합하였다. 극성기와 반대편측의 일렬상인 비극성기로 주기적인 폴딩 패턴을 채택할 수 있는 구조를 확인하기 위해, 개시 구조들이 가우스 패키지(Gaussian package)로 수득될 수 있다(Frisch, M., et al., Gaussian 98 (revision A.7) Gaussian Inc., Pittsburgh, PA 1998). 이후, 평행의 플레인-웨이브 Car-Parrinello CP-MD (Car, R., and Parrinello, M., Phys. Rev. Lett. 55:2471-2474 (1985)) 프로그램(cf. Rothlisberger, U., et al., J. Chem. Phys. 3692-3700 (1996))은 최소이면서 억제된 기하학에서의 에너지를 수득하기 위해 사용된다. 측쇄를 가지지 않는 중합체의 구조는 기체상에서 연구될 수 있다. MD 및 MC 방법 모두 구조를 샘플링하는데 사용될 것이다. 전자는 중합체의 전체적인 움직임에 있어서 유용하다. 편향(biasing) 기술(Siepmann, J.I., and Frenkel, D., Mol. Phys. 75:59-70 (1992); Martin, M.G., and Siepmann, J.I., J. Phys. Chem. B 103:4508-4517 (1999); Vlught, T.J.H., et al., Mol. Phys. 94:727-733 (1998))을 이용하면, 후자는 상대적으로 큰 배리어(barrier)에 의해 분리되는 복수개의 국소적 최소 구조(multiple local minimum configuration)을 갖는 중합체의 효율적인 샘플링을 허용한다.
- [0804] 잠재적인 구조들은 2차 구조에 양친매성 특성을 부여하게 될 펜던트기를 부착하는 위치에 대하여 시험된다. 양친매성을 도입하는 최적의 위치에서 적절한 골격 구조 및 측쇄를 이용하여 연구되는 기체상에서 선택된 중합체들은, 지질/물 이중층 환경을 잘 모방하고 있는 반면에 계산에 있어서 간단하고 저렴하기 때문에 선택된 모델 계면 시스템인, n-헥산/물에서 추가로 평가될 것이다. 중합체간 상호작용이 필요한 중합체 2차 구조는 다양한 대칭성의 주기적으로 반복되는 일련의 단위 셀을 용매와 함께하거나 용매 없이 이용하여 상기 언급한 계산을 반복함으로써 확인될 수 있다(소위 변이 셀(variable cell) 분자 동역학 또는 Monte Carlo 기술). 이러한 계산들의 결과는 합성을 위한 후보 물질의 선택에 길잡이가 되어줄 것이다.
- [0805] 본 발명의 구체예는 하기에 의해 표면적으로 양친매성인 중합체를 제조할 수 있는 중합체 골격을 확인하는 컴퓨터 기법이다:
- [0806] (1) 극성(PL) 및 비극성(NP)기의 자리특이성 도입에 적절한 중합체 골격 또는 뼈대를 선택하는 단계;
- [0807] (2) 순이론적 양자 역학 계산을 이용하여 분자 역학 역장에 대한 변수를 결정하는 단계;
- [0808] (3) 분자 동역학 또는 분자 역학 계산을 이용하여 골격의 효과적으로 접근가능한 구조를 계산하는 단계;
- [0809] (4) 기하학적/구조적 반복의 주기성이 서열 반복에 부합되는 골격의 효과적으로 접근가능한 구조를 확인하는 단계;

- [0810] (5) 극성 및 비극성 치환체로 단량체를 합성하는 단계;
- [0811] (6) 용액 또는 고체상 합성에 의한 단량체를 포함하는 항미생물성 중합체를 합성하는 단계;
- [0812] 본 발명에 개시된 아릴아미드 중합체 및 올리고머, 중합체와 올리고머의 서브그룹의 디자인, 합성, 및 테스트의 예는, Tew, G. N., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5110-5114 (2002)에 소개하고 있으며, 본원에서 이것의 내용 전체를 참고문헌으로 인용하고 있다 (Tew, G. N., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5110-5114 (2002)). 또한 이하의 실시예 12 참조.
- [0813] 본 발명의 올리고머는 본 기술분야의 당업자에게 주지된 고체상 합성 공정으로 합성한다. 예컨대, Tew *et al.* 참조 (Tew, G. N., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5110-5114 (2002)). 또한 Barany, G., *et al.*, *Int. J. Pept. Prot. Res.* 30: 705-739 (1987); *Solid-phase Synthesis: A Practical Guide*, Kates, S. A., and Albericio, F., eds., Marcel Dekker, New York (2000); 및 Dorwald, F. Z., *Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions*, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim (2002).
- [0814] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 분자량의 한 범위로 합성한다. 중합체 및 올리고머에 대한 분자량은 약 300 달톤 내지 약 1,000,000 달톤의 범위이다. 본 발명의 바람직한 중합체는 약 400 달톤 내지 약 120,000 달톤의 범위 (약 2 내지 약 500 단량체 단위)인 평균 분자량을 가진다. 특별히 바람직한 중합체는 약 1,000 달톤 내지 약 25,000 달톤 (약 5 내지 약 100 단량체 단위) 범위인 평균 중량을 가진다. 본 발명의 올리고머는 약 300 달톤 내지 약 6,000 달톤 (약 2 내지 약 25 단량체 단위) 범위인 분자량을 가지며, 바람직한 올리고머는 약 300 달톤 내지 약 2,500 달톤 (약 2 내지 약 10 단량체 단위) 범위인 분자량을 가진다.
- [0815] 본 기술 분야에서 당업자는, 상이한 분자량의 범위를 제조하기 위해 본 발명의 중합체 및 올리고머를 제조하는 합성 공정을 변형할 수 있다는 것을 인식하고 있다. 중합체 화학자는 중합체의 체인 길이가 중합체 분야에서 공지된 기술에 의해 다양할 수 있다는 것을 용이하게 인식한다. 아미노산 올리고머의 고체상 및 용액상 합성의 발전은 한정된 서열 및 크기를 가지는 균질 올리고머를 제조하기 위한 적절한 기술로 이루어졌으며 그리고 이들 기술은 본 발명에 적용할 수 있다.
- [0816] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 본 기술 분야에서 당업자에게 주지된 방법에 의해 항미생물제 활성에 대해 테스트한다. 예컨대, Tew, G. N., *et al.* 참조 (Tew, G. N., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5110-5114 (2002)). 항미생물제 시험은, *E. 콜리*, 또는, 만약 목적한다면, 예컨대, *B. 서브틸리스*, *P. 아에루기노사*, *K. 뉴모니아에*, *S. 티피퓨리움*, *N. 고노로에아에*, *B. 메가테리움*, *S. 아우레우스*, *E. 페칼리스*, *M. 루테우스*, 또는 *S. 표제네스*와 같은 다른 박테리아 스트레인으로 마이크로-브로스 희석 기술을 사용하여 수행할 수 있다. 스크리닝할 수 있는 다른 특정 박테리아 스트레인은 암피실린 및 스트렙토마이신-내성 *E. 콜리* D31, 방코아미신-내성 *엔테로코커스 파에시움* A436, 및 메티실린-내성 *S. 아우레우스* 5332를 포함한다. 활성인 것으로 밝혀진 임의의 중합체 또는 올리고머는 정제하여 균질하게 할 수 있으며 그리고 재시험으로 정확한 IC₅₀을 얻는다. 2차 스크리닝은 *클렙지엘라 뉴모니아에* Kpl, 및 *살모넬라 티피퓨리움* S5, 및 *슈도모나스 아에루기노사* 10을 포함한다. 통상적으로, 마이크로-브로스 희석 기술은 단지 18-24 시간 사이의 단일 데이터 지점을 평가하지만; 그렇지만, 24시간까지 측정을 연장시켜 전체 성장 페이저를 통한 세포 성장을 모니터링할 수 있다. 이들 실험은 LB 배지 (단백질 발현을 위해 세포를 성장시키는데 일반적으로 사용하는 영양 배지)에서 수행하며 그리고 활성에 대한 임계 초기 스크리닝을 나타낸다. 염 농도, 단백질, 및 다른 용질이 항생제의 활성에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 영양 배지에서 활성을 보이지 않는 물질은 최소 배지 (M9)에서 재시험하여 영양 배지가 활성을 제한하는지 여부를 측정할 수 있다. 배지와 활성 사이에 상호관계가 없는 것으로 관찰되었으며 이는 일반적인 멤브레인 붕괴를 통한 것으로 여겨지는 작용의 모드와 일치한다.
- [0817] 중합체 또는 올리고머가 정균제인지 또는 항균제인지 여부를 측정하기 위해 표준 분석을 수행할 수 있다. 그런 분석은 본 기술 분야에서 당업자에게 주지된 것이며, 예컨대, 테스트되는 중합체 또는 올리고머로 *E. 콜리* 세포를 밤새 인큐베이팅시킴으로써, 그리고 이후 본 기술 분야에서 당업자에게 주지된 공정에 따라 아가 플레이트 상에 혼합물을 플레이팅시킴으로써 수행한다. 예컨대, Tew, G. N., *et al.* (Tew, G. N., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5110-5114 (2002)), 및 Liu, D., and DeGrado, W. F. (Liu, D., and DeGrado, W. F., *J. Amer. Chem. Soc.* 123: 7553-7559 (2001)) 참조.
- [0818] 중합체 및 올리고머의 항바이러스제 및 항진균제 활성을 특정하기 위한 분석 또한 본 기술 분야에서 당업자가 주지하고 있다. 항바이러스제 분석의 예는, Belaid *et al.*, (Belaid, A., *et al.*, *J. Med. Virol.* 66: 229-234 (2002)), Egal *et al.*, (Egal, M., *et al.*, *Int. J. Antimicrob. Agents* 13: 57-60 (1999)), Andersen *et*

al., (Andersen, J. H., *et al.*, *Antiviral Rs.* 51: 141-149 (2001)), 및 Bastian, A., and Schafer, H. (Bastian, A., and Schafer, H., *Regul. Pept.* 15: 157-161 (2001)) 참조. 또한 Cole, A. M., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 1813-1818 (2002) 참조. 항진균제 분석의 예는, Edward, J. R., *et al.*, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 33: 215-222 (1989), 및 Broekaert, W. F., *et al.*, *FEMS Microbiol. Lett.* 69: 55-60 (1990) 참조. 이들 문헌의 각 내용은 본원에서 전체를 참고문헌으로 인용하고 있다.

[0819] 박테리아 및 진핵 세포에 대한 중합체 및 올리고머에 대한 세포독성 선택성을 측정하기 위한 분석은 본 기술 분야에 주지되어 있다. 예컨대, 세포독성 선택성은 중합체 또는 올리고머의 용혈 활성을 측정함으로써 분석할 수 있다. 용혈 활성 분석은 중합체 또는 올리고머의 존재하에서 항온처리 이후 인간 적혈구의 용혈 정도를 측정함으로써 그리고 HC50 수치를 측정함으로써 수행한다. HC50 수치는 50% 헤모글로빈 배출을 유도하는 화합물의 농도를 나타낸다. 예컨대, Liu, D., and DeGrado, W. F. (Liu, D., and DeGrado, W. F., *J. Amer. Chem. Soc.* 123: 7553-7559 (2001)), 및 그 안에 인용된 참조문헌 참조. 또한 Javadpour, M. M., *et al.*, *J. Med. Chem.* 39: 3107-3113 (1996) 참조.

[0820] 베시클 누출 분석은 중합체 또는 올리고머가 세포 멤브레인에 대한 모델인 인지질 이중층과 상호작용하고 그리고 붕괴시키는 것을 확인하는데 또한 사용할 수 있다. 베시클 누출 분석은 본 기술 분야에서 당업자가 주지하고 있다. 예컨대, Tew, G. N., *et al.* (Tew, G. N., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5110-5114 (2002)), 및 그 안에 인용된 참조문헌 참조.

[0821] 중합체 또는 올리고머의 헤파린-중화 활성을 측정하는 분석은 본 기술 분야에서 당업자에게 공지되어 있으며 일반적으로 활성화시킨 일부 트롬보플라스틴 시간 분석 (예컨대, 헤파린의 고정 농도에서, 시험 화합물의 부재 및 존재하에서, 활성화시킨 혈장에 대한 응고 시간의 지연을 측정함으로써) 또는 팩터 X 분석을 사용하여 수행한다. 예컨대, Kandrotas (Kandrotas, R. J., *Clin. Pharmacokinet.* 22: 359-374 (1992)), Wakefield *et al.* (Wakefield, T. W., *et al.*, *J. Surg. Res.* 63: 280-286 (1996)), 및 Diness, V., and Ostergaard, P. B. (Diness, V. O., and Ostergaard, P. B., *Thromb. Haemost.* 56: 318-322 (1986)), 및 그 안에 인용된 참조문헌 참조. 또한 Wong, P. C., *et al.*, *J. Pharm. Exp. Therap.* 292: 351-357 (2000), 및 Ryn-McKenma, J. V., *et al.*, *Thromb. Haemost.* 63: 271-274 (1990) 참조.

[0822] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 임의의 이하의 미생물 또는 이하의 미생물들의 혼합물의 성장을 저지하거나 또는 억제하는데 사용할 수 있다, 또는, 대안적으로, 이하의 미생물 또는 이하의 미생물의 혼합물에 의해 유발되는 국소 및/또는 전신 미생물 감염 또는 질병을 치료하는데 사용할 수 있다: 그람-양성 cocci, 예컨대 스타필로코커스 (*Staph. 아우레우스*, *Staph. 에피더미디스*) 및 스트렙토코커스 (*Strept. 아갈락티아*, *Strept. 파에칼리스*, *Strept. 뉴모니아*, *Strept. 표제네스*); 그람-음성 cocci (네이세리아 고노로에아 및 예르시니아 페스티스) 및 그람-음성 로드 예컨대 엔테로박테리아세아에, 예컨대 에스체리치아 콜리, 하모필러스 인플루엔자에, 시트로박터 (*Citrob. 프레운디아*, *Citrob. 디베르니스*), 살모넬라 및 쉬겔라, 및 프란시셀라 (*프란시셀라 툴라렌시스*); 그람-양성 로드 예컨대 바실러스 (*바실러스 안트라시스*, *바실러스 투린제네시스*); 게다가 클렙지엘라 (*Klebs. 뉴모니아*, *Klebs. 옥시토카*), 엔테로박터 (*Ent. 아에로제네스*, *Ent. 아글로메란스*), 하프니아, 세라티아 (*Serr. 마르세센스*), 프로테우스 (*Pr. 미라빌리스*, *Pr. 레트게리*, *Pr. 불가리스*), 프로비덴시아, 예르시니아, 및 아시네토박터 속(genus). 게다가, 본 발명의 중합체 및 올리고머의 항-미생물제 스펙트럼은 슈도모나스 속 (*Ps. 아에루기노사*, *Ps. 말토필리아*) 및 예컨대, 박테로이데스 프라질리스와 같은 절대적인 혐기성 박테리아, 펩토코커스 속의 대표, 펩토스트렙토코커스 및 클로스트리디움 속; 게다가 마이코플라즈마 (*M. 뉴모니아*, *M. 호미니스*, *우리아플라즈마 우레알리티쿰*) 뿐 아니라 마이코박테리아, 예컨대 마이코박테리움 투베르쿨로시스를 포괄한다. 이들 미생물의 목록은 순수하게 예시적인 것이며 어떤 방식으로든 제한적인 것으로 해석되지 않는다.

[0823] 본 발명의 중합체 및 올리고머의 투여에 의해 치료되는 미생물 감염 또는 질병의 예는, 인간의 미생물 감염 또는 질병, 예컨대, 이염, 인두염, 폐렴, 복막염, 신우신염, 방광염, 심내막염, 전신 감염, 기관지염 (급성 및 만성), 패혈성 감염, 상기도 질병, 미만성 범기관지염(diffuse panbronchiolitis), 폐기종, 이질, 장염, 간농양, 요도염, 전립선염, 부고환염, 위장관 감염, 골 및 관절 감염, 낭포성 섬유증, 피부 감염, 수술후 상처 감염, 농양, 봉소염, 상처 감염, 감염된 화상, 화상, 입술 감염, 치과 시술 이후 감염, 골수염, 패혈성 관절염, 담낭염, 맹장염을 수반하는 복막염, 담관염, 복강내 농양, 췌장염, 부비강염, 유양 돌기염, 유선염, 편도선염, 장티푸스, 심경계의 뇌수막염 및 감염, 난관염, 자궁내막염, 생식기 감염, 골반복막염 및 눈 감염을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다.

- [0824] 본 발명의 중합체 및 올리고머의 투여에 의해 치료할 수 있는 바이러스 감염의 예는, 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1, HIV-2), 간염 바이러스(예컨대, 간염 A, 간염 B, 간염 C, 간염 D, 및 간염 E 바이러스), 헤르페스 바이러스(예컨대, 헤르페스 심플렉스 바이러스 유형 1 및 2, 바리셀라-조스터 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 엡스테인 바 바이러스, 및 인간 헤르페스 바이러스 유형 6, 7, 및 8), 인플루엔자 바이러스, 호흡기 신시티아 바이러스(RSV), 바시니아 바이러스, 및 아데노바이러스에 의해 유발되는 바이러스 감염을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 이들 목록은 순수하게 예시적인 것이며 어떤 방식으로든 제한적인 것으로 해석되지 않는다.
- [0825] 본 발명의 중합체 및 올리고머의 투여에 의해 치료할 수 있는 진균 감염 또는 질병의 예는, 카이트리디오마이세테스(*Chytridiomycetes*), 하이포크리티도마이세테스(*Hyphochytridiomycetes*), 플라스모디오포로마이세테스(*Plasmodiophoromycetes*), 우마이세테스(*Oomycetes*), 자이코마이세테스(*Zygomycetes*), 아스코마이세테스(*Ascomycetes*), 및 바시디오마이세테스(*Basidiomycetes*)에 의해 유발되는 진균 감염을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 본원에서 제공하는 중합체 및 올리고머의 조성물로 억제할 수 있거나 또는 치료할 수 있는 진균 감염은, 옹코마이코시스(*onchomycosis*), 만성 점막피부 칸디다증, 구강 칸디다증, 후두개염, 식도염, 위장관 감염, 요로생식기 감염을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아니며, 예컨대, 칸디다 알비칸스, 칸디다 트로피칼리스, 칸디다 (토룰루시스) 글라브라타, 칸디다 파랍실로시스, 칸디다 루시타네아에, 칸디다 루고사 및 칸디다 슈도트로피칼리스를 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 칸디다 종에 의해 유발되는 칸디다증; 예컨대, 아스페르길러스 퍼니가투스, 아스페르길러스 파부스, 아스페르길러스 니저 및 아스페르길러스 테레우스를 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 아스페르길러스 종에 의해 유발되는 과립구감소증(*granulocytopenia*)을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 아스페르길로시스(*Aspergillosis*); 무코르, 리조푸스 종, 엡시디아, 리조무코르, 쿠닌가멜라, 사크세나에, 바시도볼러스 및 코니도볼러스에 의한 자이코마이세테스에 의해 유발되는 폐, 강(*sinus*) 및 비대뇌성 감염을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 접합균증(*Zygomycosis*); 중추신경계의 감염, 예컨대, 뇌수막염, 및, 예컨대, 크립토코커스 네오포르만스에 의해 유발되는 호흡기 감염을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 크립토코커스병(*Cryptococcosis*); 예컨대, 트리코스포론 베이질리아에 의해 유발되는 트리코스포로노시스(*Trichosporonosis*); 예컨대, 슈달레스체리아 보이디이에 의해 유발되는 슈달레스체리아시스(*Pseudallescheriasis*); 푸사리움 솔라니, 푸사리움 모닐리포르메 및 푸사리움 프롤리페라르툼과 같은 푸사리움에 의해 유발되는 푸사리움 감염; 그리고 다른 감염들 예컨대, 예컨대, 페니실리움 종 (전신성 피하 농양), 트리코파이톤 속, 예컨대, 트리코파이톤 멘타그로파이테스 및 트리코파이톤 루브럼, 스타키보트리스 종, 예컨대, S. 카르타룸, 드레크슬레라(*Drechslera*), 비폴라리스, 엑세로hilum(*Exserohilum*) 종, 파에실로마이세스 리라시눔, 엑소필라 제안셀메이 (피부 결절), 말라세지아 푸르푸르 (모포염, *folliculitis*), 알테르나리아 (피부 결절 장애), 아우레오바시디움 폴루란스 (비장 및 다발성 감염), 로도토룰라 종 (다발성 감염), 카에토미움 종 (축농증), 토룰루시스 칸디다 (진균혈증, *fungemia*), 쿠르볼라리아 종 (비식도(*nasopharyngeal*) 감염), 쿠닝하멜라 종 (폐렴), H. 캡슐라툼, B. 데르마티티디스, 콕시디오이데스 임피티스, 스포로트릭스 스켄키이 및 파라콕시디오이데스 브라실리엔시스, 제오텐리움 칸디둠 (다발성 감염)에 의해 유발되는 것을 포함하지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 중합체 및 올리고머는 또한 전술한 임의의 진균의 성장을 저지하거나 또는 억제하는데 사용할 수 있다. 이들 목록은 순수하게 예시적인 것이며 어떤 방식으로든 제한적인 것으로 해석되지 않는다.
- [0826] 중합체 또는 올리고머는 인간 대상에 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 일부 태양에서, 중합체 또는 올리고머를 인간에게 투여한다.
- [0827] 전술한 방법들은 또한 가축 응용을 가지며 그리고 광범위한 비-인간 척추동물을 치료하는데 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 태양에서, 중합체 또는 올리고머는 전술한 방법에서 비-인간 척추동물, 예컨대, 소, 양, 염소, 돼지, 개, 고양이, 및 가금류 예컨대 닭, 칠면조, 메추라기, 비둘기, 관상용 조류 등을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 야생, 가축, 또는 농장 동물에 투여한다.
- [0828] 다음은 본 발명의 중합체 또는 올리고머를 투여함으로써 치료할 수 있는 비-인간 척추동물의 미생물 감염의 예이다: 돼지: 장 설사, 장내 독혈증(*enterotoxaemia*), 패혈증, 이질, 살모넬라증, 자궁염-유선염-아갈락티아에(*agalactiae*) 증후군, 유선염; 반추동물 (소, 양, 염소): 설사, 패혈증, 기관지폐렴, 살모넬라증, 파스테렐라균증, 마이코플라스마증, 생식기 감염증; 말: 기관지폐렴, 관절 질환, 산욕 및산욕-이후 감염증, 살모넬라증; 개 및 고양이: 기관지폐렴, 설사, 피부염, 이염, 용도 감염증, 전립선염; 가금류 (닭, 칠면조, 메추라기, 비둘기, 관상용 조류 등): 마이코플라스마증, E. 콜리 감염증, 만성 호흡기 질환, 살모넬라증, 파스테렐라균증, 앵무병(*psittacosis*). 이들 목록은 순수하게 예시적인 것이며 어떤 방식으로든 제한적인 것으로 해석되지 않는다.

- [0829] 본 발명의 중합체 및 올리고머를 살균제 및/또는 보존제, 예컨대, 세척제, 광택제, 페인트, 스프레이, 비누, 또는 세제로서 사용하는 이들 응용의 경우, 중합체 및 올리고머를 세척제, 광택제, 페인트, 스프레이, 비누, 또는 세제 제제 내에, 선택적으로 적절한 용매(들), 담체(들), 농후제, 색소, 방향제, 탈취제, 유화제, 계면활성제, 습윤제, 왁스, 또는 오일과 조합하여 도입한다. 만약 중합체 또는 올리고머는 식품에 보존제로서 사용한다면, 중합체 또는 올리고머를 또한 식품 내에서 용이하게 혼합되거나 또는 용해되는 적절한 매질 또는 담체를 포함할 수 있는 임의의 식료품 제제의 일부로서 식품에 첨가할 수 있다. 세척제, 광택제, 비누 등 제제 또는 식품 내에 첨가하거나 또는 도입할 수 있는 중합체 또는 올리고머의 양은 목적하는 미생물 중의 성장을 저지하거나 또는 억제하는데 충분한 양이며 본 기술 분야에서 당업자에 의해 용이하게 결정할 수 있다.
- [0830] 본 발명의 중합체 및 올리고머를 표면-매개 항미생물제로서, 예컨대, 일부 응용에서 살균제로서 및 보존제로서 사용하는 그런 응용의 경우 (예컨대, 의료 장치 예컨대 카테터, 밴드, 및 이식 장치, 또는 식품 컨테이너 및 식품 조작 도구를 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아님), 중합체 및 올리고머를, 목재, 종이, 합성 중합체 (플라스틱), 천연 및 합성 섬유, 천연 및 합성 고무, 옷감, 공유 결합, 이온성 상호작용, 쿨롬성 상호작용, 수소 결합 또는 가교 결합을 포함하는 적절한 방법에 의한 유리 및 세라믹을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 대부분의 임의의 기재에 부착시키거나, 그 위에 도포하거나 또는 그 안에 도입시킬 수 있다.
- [0831] 본 발명의 중합체 및 올리고머를 적절한 물질 및 기재에 부착하고, 도포하고 그리고 도입시키는 방법은 WIPO 공개 번호 WO 02/100295에 개시되어 있으며, 그 내용 전체를 본원에서 참고문헌으로 인용하고 있다. 적절한 기재 및 물질은 또한 WO 02/100295에 개시하고 있다.
- [0832] 이하의 실시예는 예시적인 것이지만, 본 발명의 방법 및 조성물을 제한하지 않는다. 다양한 조건 및 파라미터의 다른 적절한 변형 및 응용은 본 기술 분야에서 당업자에 의해 정상적으로 일어나며 그리고 명백하며 본 발명의 사상 및 범위 내에 속한다.
- [0833] 본 발명의 중합체 및 올리고머는 그들이 활성인 임의의 경로에 의해 통상적인 방식으로 투여한다. 투여는 전신, 국소, 또는 경구일 수 있다. 예컨대, 투여는, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 경구, 구강내, 또는 안구 경로, 또는 질내, 흡입으로, 데포(depot) 주입, 또는 이식일 수 있지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 따라서, (단독으로 또는 다른 약제와 조합한) 중합체 및 올리고머의 투여 모드는, 설하, 주입용 (피하 또는 근육내로 주입되는 단기-작용성, 데포, 이식 및 펠렛 형태 포함), 또는 질 크림, 좌약, 페서리(pessary), 질 링, 직장 좌약, 자궁내 장치, 및 경피 형태 예컨대 패치 및 크림을 사용하는 것에 의할 수 있지만, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다.
- [0834] 특정 투여 모드는 징후 (예컨대, 중합체 또는 올리고머가 미생물 감염을 치료하는데, 또는 해파린 치료와 관련 되는 출혈성 질병에 대한 해독제를 제공하는지 여부)에 좌우한다. 투여 모드는 표적이 되는 병원균 또는 미생물에 좌우할 수 있다. 특정 투여 경로 및 투약 요법의 선택은 최적 임상 반응을 얻기 위하여 임상자에게 공지된 방법에 따라 임상자가 조정하거나 또는 적정한다. 투여하는 중합체 또는 올리고머의 양은 치료적으로 유효한 양이다. 투여하는 투약량은 치료되는 대상의 특징, 예컨대, 치료되는 특정 동물, 연령, 체중, 건강, 만약 있다면 병행하는 치료의 유형, 및 치료의 빈도에 좌우하여야 하며, 본 기술 분야의 당업자 (예컨대, 임상자)가 용이하게 결정할 수 있다.
- [0835] 중합체와 올리고머 그리고 적절한 담체를 포함하는 약학적 제제는, 정제, 캡슐, 케이세(cachet), 펠렛, 필 (pill), 분말 및 과립을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 고정 제형; 용액, 분말, 유동 유제, 유동 현탁액, 반-고형, 연고, 페이스트, 크림, 젤 및 젤리, 및 폼(foam)을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 외용 제형; 및 용액, 현탁액, 유제, 및 건조 분말을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 비경구 제형일 수 있으며; 이들은 본 발명에서 교시하는 중합체 또는 올리고머의 유효량을 포함한다. 약학적 허용 희석제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비이클, 수용성 비이클, 유화제, 완충제, 흡습제, 습윤화제, 가용화제, 보존제 등을 가지는 그런 제제에 활성 성분을 함유시킬 수 있다는 것이 또한 공지되어 있다. 투여 수단 및 방법이 또한 본 기술 분야에 공지되어 있으며 당업자는 안내를 위한 다양한 약학적 참고문헌을 인용할 수 있다. 예컨대, *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); 및 *Goodman & Gilman's The Pharmaceuticla Basis of Therapeutics*, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York(1980)를 참고로 할 수 있다.
- [0836] 중합체 및 올리고머는, 예컨대, 볼러스 주입 또는 연속 인퓨전에 의한 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화할 수 있다. 중합체 및 올리고머는 약 15분 내지 약 24시간의 기간에 걸쳐 피하로 연속 인퓨전으로 투여할 수 있다. 주사용 제제는 단위 제형, 예컨대, 앰플 또는 보존제를 첨가한 다중-투여 컨테이너로 준비할 수 있다. 조

성물은 오일계 또는 수성 비이클 중의 현탁액, 용액 또는 유제로서의 형태를 취할 수 있으며, 그리고 제제화 제제 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

- [0837] 경구 투여의 경우, 중합체 및 올리고머는 본 기술 분야에 주지된 약학적 허용 담체와 함께 이들 화합물들을 조합함으로써 용이하게 제제화할 수 있다. 그런 담체는 본 발명의 화합물로 하여금, 치료되는 환자에 의한 경구 소화용 정제, 필, 당의정(dragee), 캡슐, 액제, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제제화되는 것을 가능하게 한다. 경구로 사용하기 위한 약학적 제제는, 고형 부형제를 첨가함으로써, 선택적으로 제조된 혼합물을 그라인딩시킴으로써, 그리고 만약 목적한다면, 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위해, 적절한 보조제를 첨가한 이후 파립 혼합물을 가공함으로써, 얻을 수 있다. 적절한 부형제는, 충전제, 예컨대, 락토즈, 수크로즈, 만니톨, 및 스토티톨을 포함하지만 이것만으로 한정하는 것이 아닌 설탕류; 예컨대, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라카간트, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 소듐 카복시메틸셀룰로즈, 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하지만 이것만으로 한정하는 것이 아닌 셀룰로즈 제제를 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 만약 목적한다면, 가교시킨 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 알긴산 나트륨과 같은 그들의 염을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 붕해제를 첨가할 수 있다.
- [0838] 당의정 코어는 적절한 코팅으로 제공될 수 있다. 이 목적상, 농축 설탕 용액을 사용할 수 있으며, 이는 선택적으로 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화 티타늄, 락커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 활성 화합물 투약의 상이한 조합을 인식하거나 또는 식별하기 위한 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 색소를 첨가할 수 있다.
- [0839] 경구로 사용할 수 있는 약학적 제제는, 젤라틴으로 이루어지고 그리고 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 이루어진 연질, 밀봉 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐을 포함할 수 있지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 푸쉬-핏 캡슐은 예컨대, 락토즈와 같은 충전제, 예컨대 전분과 같은 결합제, 및/또는 예컨대, 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 그리고, 선택적으로, 안정화제와의 혼합물 중에 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적절한 액제, 예컨대 지방산계 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 용해시키거나 또는 현탁시킬 수 있다. 추가로, 안정화제를 첨가할 수 있다. 영구 투여용 모든 제제는 그런 투여용에 적합한 제형이어야 한다.
- [0840] 구강내 투여의 경우, 중합체 및 올리고머 조성물은, 통상의 방식으로 제제화시킨, 예컨대, 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.
- [0841] 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명에 따라 사용하기 위한 중합체 및 올리고머는, 가압 팩 또는 네블라이저로부터, 적절한 추진제, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 기체를 사용하여, 에어로졸 분무 제제의 형태로 용이하게 운반된다. 가압 에어로졸의 경우 투약 단위는 정량화된 양을 운반하는 밸브를 제공함으로써 결정할 수 있다. 흡입기 또는 인서플레이터(insufflator)에 사용하기 위한 예컨대 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물과 락토즈 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화할 수 있다.
- [0842] 중합체 및 올리고머는 또한 예컨대, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 유지 관장과 같은 직장 조성물로 제제화할 수 있다.
- [0843] 전술한 제제에 더하여, 중합체 및 올리고머는 또한 데포 제제로 제제화할 수 있다. 그런 장기간 작용 제제는 이식 (예컨대 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주입으로 투여할 수 있다.
- [0844] 데포 주입은 약 1 내지 약 6개월 또는 그 이상의 간격으로 투여할 수 있다. 따라서, 예컨대, 그 화합물은 적절한 중합체 또는 소수성 물질 (예컨대 허용 오일 중 유제로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 부분적인 가용성 유도체, 예컨대, 부분적인 가용성 염으로 제제화할 수 있다.
- [0845] 경피 투여시, 중합체 및 올리고머는, 예컨대, 플라스터에 도포할 수 있거나, 또는 장기에 연속적으로 공급하는 경피 치료 시스템으로 적용할 수 있다.
- [0846] 중합체 및 올리고머의 약학 조성물은 또한 적절한 고형 또는 겔상 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다. 그런 담체 또는 부형제의 예는, 칼슘 카보네이트, 칼륨 포스페이트, 다양한 설탕류, 전분, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴, 및 중합체 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다.
- [0847] 본원에 기재된 (예컨대, 유해한 미생물체에 의해 유발되는 감염을 조절하거나, 또는 해파린 치료와 관련된 출혈성 합병증을 치료하는) 방법의 목적하는 효과를 얻는데 있어 그런 조합이 바람직하거나 또는 유익한 것으로 보

여지는 경우, 중합체 및 올리고머는 또한 다른 활성 성분, 예컨대, 어쥬반트, 프로테아제 억제제, 또는 다른 순응성 약물 또는 화합물과 조합하여 투여할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 중합체 및 올리고머는, 방코마이신, 사이프로플록사신, 메라페넴, 옥시실린, 및 아미카신을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것이 아닌 다른 항생제와 함께 투여할 수 있다.

[0848] 이하의 실시예는 본 발명의 성질을 추가로 예시하기 위해 제공하지만 그것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 그것의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정하여야 한다.

실시예

[0849] 실시예 1

[0850] 폴리아미드 중합체의 합성

[0851] 도 8에 예시되어 있는 하기의 프로토콜을 사용하여 폴리아미드 중합체 XIa를 합성하였다(도 8).

[0852] 2,6-디니트로-4-t-부틸-페닐(4-메틸)-벤젠설포네이트(11)

[0853] 2,6-디니트로-4-t-부틸-페놀(80 mmol; 10) 및 염화토실(80 mmol)을 CH_2Cl_2 300 ml 중에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민(DIEA, 80 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액은 10% 시트르산, 포화 NaCl 수용액(포화 NaCl)으로 세척하고, MgSO_4 로 건조시켰다. 용매는 감압 하에 제거하고, 생성물은 밝은 황색 고체로서 양적 수율로 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ = 8.12(s, 2H), 7.80(d, 2H), 7.40(d, 2H), 2.51(s, 3H), 1.41(s, 9H). ESI-MS: m/z: 417.2(M+Na⁺)

[0854] 2,6-디니트로-4-t-부틸-1-(2-t-부톡시카르보닐아미노에틸)설파닐벤젠(12).

[0855] 화합물 11(13 mmol), 2-Boc-아미노에탄티올(16 mmol) 및 DIEA(13 mmol)를 클로로포름 50 ml에 용해시켰다. 용액은 12시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 용액은 0.5 M NaOH, 10% 시트르산, 포화 Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 로 건조시켰다. 용액 부피는 회전 증착에 의해 15 ml로 감소되었다. 헥산 80 ml를 첨가한 뒤, 생성물은 94% 수율로 밝은 황색 고체로서 결정화되었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 7.81(s, 2H), 4.87(s, 1H), 3.31(t, 2H), 3.10(t, 2H), 1.44(s, 9H), 1.39(s, 9H). ESI-MS: m/z: 422.4(M+Na⁺)

[0856] 2,6-디아미노-4-t-부틸-1-(2-t-부톡시카르보닐아미노에틸)설파닐벤젠(13)

[0857] 디니트로 화합물 12(20 mmol) 및 소듐 아세테이트(200 mmol)를 EtOH 50 ml에 첨가하였다. 혼합물은 78°C로 가열하고, 고체는 완전히 용해시켰다. 염화주석이수화물(200 mmol)을 용액에 첨가하고, 반응 혼합물은 35분간 7°C에서 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거한 뒤, 잔류물은 EtOAc 800 ml에 용해시키고, 40% KCO_3 로 세척하였다. 유기상은 건조시키고, 증발시키고, 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(SiO_2)를 수행하고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 의 구배 100:1~95:5를 사용하여 용출시켜 93% 수율로 화합물 13을 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 6.21(s, 2H), 5.41(s, 1H), 4.35(br, 4H), 3.21(t, 2H), 2.75(t, 2H), 1.35(s, 9H), 1.24(s, 9H). ESI-MS: m/z: 340.5(MH⁺)

[0858] 일반 중합법

[0859] 디아민 13(0.1 mmol)을 DMF 3 ml에 용해시켰다. 이염화이소프탈로일(0.1 mmol), 트리에틸아민(0.2 mmol) 및 N,N-디메틸에틸렌디아민(0.2 mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 혼합물은 질소 하에 18시간 동안 교반하였다. 용매의 부피가 1 ml까지 감소한 뒤, 물을 첨가하여 중합체를 침전시켰다. 중합체를 수거하고, 진공 하에서 건조시켰다. Boc 기는 1시간 동안 트리플루오로아세트산(TFA, 3 ml)으로 처리하여 제거하였다. 탈보호된 중합체는 밤새 진공 하에서 건조시켰다.

[0860] 실시예 2

[0861] 폴리아미드 올리고머의 고상 합성

[0862] 도 8에 예시되어 있는 하기의 프로토콜을 사용하여 폴리아미드 올리고머 XIb 및 XIc를 합성하였다(도 8).

[0863] Fmoc-PAL-PEG-수지(0.1 mmol)를 DMF에 부었다; 이어서 Fmoc는 20분간 DMF 중에서 20% 피페리딘을 사용하여 제

거하였다. 그 뒤 올리고머는 10당량의 이소프탈산 또는 디아민 13을 대안으로 커플링하여 만들었다. 각 경우, 커플링은 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 및 N-히드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBt) 각각 10 당량, 및 DIEA 20 당량을 사용하여 24시간 동안 실온에서 DMF 중에서 수행하였다. 올리고머는 1시간 동안 TFA/아니솔(95:5)로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 순수한 올리고머는 역상 C4 컬럼 상에서 직선 구배 30~80% 용매 B를 사용하여 50분 후 얻었다(용매 A, 수 중 0.1% TFA; 용매 B, 아세토니트릴/물/TFA 900:99:1). MALDI-TOF MS: 화합물 2: 756.5(M+H⁺), 화합물 3: 1125.6(M+H⁺).

[0864] 실시예 3

[0865] 일반적인 아미드 중합법

[0866] 오븐 건조시킨 플라스크는 디메틸설폭시드(DMSO) 중 용해된 디아민으로 채웠다. 디아민 용액에 첨가하기 전 2시간 동안 과량 염화티오닐과 디카르복시산을 교반하여 새로 제조한 양쪽산 클로라이드의 등몰량을 이 용액에 첨가한다. 4-디메틸아미노피리딘의 촉매량 및 트리에틸아민의 4배 몰 과량을 교반 혼합물에 첨가한다. 반응물은 포지티브 N₂ 압력 하에 밤새 실온에서 교반한다. DMSO 용액을 물에 붓고, 고체 중합체는 여과로 회수한다. 중합 정도는 다양한 몰량의 단일 작용성 아민을 첨가하여 조절한다. 단일 작용성 아민의 몰량은 Flory 방정식으로 결정한다(G. Odian, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, Third Edition(1991) p.78-82).

[0867] 실시예 4

[0868] 일반적인 폴리우레아 중합법

[0869] 건조시킨 플라스크는 DMSO 중 등몰비의 디아민 및 디이소시아네이트로 채운다. 반응물은 실온에서 포지티브 N₂ 압력 하에 밤새 실온에서 교반한다. 반응물은 물 또는 다른 것에 붓고, 고체 중합체는 여과로 회수한다. 중합 정도는 다양한 몰량의 단일 작용성 아민을 첨가하여 조절한다. 단일 작용성 아민의 몰량은 Flory 방정식으로 결정한다.

[0870] 실시예 5

[0871] 항균 분석

[0872] 항균 분석은 96-웰 포맷 중 박테리아(10⁶ CFU/ml)를 접종한 BHI 배지를 사용하여 현탁액 중에서 수행한다. 중합체의 저장 용액은 DMSO/물에서 제조하고, 10배 연속 희석을 제조하기 위해 사용한다. 최소 억제 농도(MIC)는 37 °C에서 18시간 동안 박테리아와 화합물을 항온배양하고, 590 nm에서 모니터링하여 세포 성장을 측정하여 얻었다. 다양한 폴리아미드 및 폴리우레아 올리고머 및 중합체에 대한 항박테리아 데이터는 도 8 및 도 9에 나타나 있다.

[0873] 실시예 6

[0874] 용혈 활성

[0875] 본 발명의 중합체 및 올리고머의 포유동물 세포에 대한 독성은 건강한 자원자에게서 얻은, 소듐 시트레이트 0.1 부피로 항응고된 인간 혈액을 사용하여 측정하였다. 일반 절차는 다음과 같다: 세척한 적혈구를 Mg²⁺ 1 mM 및 Ca²⁺ 1 mM를 함유하는 pH 7.4의 HEPES 완충액, 또는 응고된 혈액에서 얻은 가열 및 비가열된 자가조직 혈청 중에 현탁시킨다. 적혈구 응집은 현미경으로 측정하고, 적혈구 용해는 방출된 헤모글로빈의 양을 분광분석하여 측정한다. 혈소판 작용 시 중합체의 효과는, 시트레이트로 항응고된 혈소판이 풍부한 혈장에 중합체의 증가하는 농도를 첨가하여 연구한다. 이어서 혈소판 응고 및 분비는 혈액응고 측정계(크로노-로그(Chrono-Log))를 사용하여 측정한다.

[0876] 실시예 7

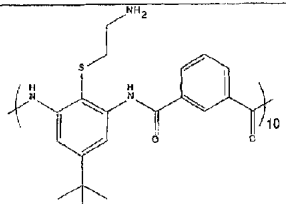
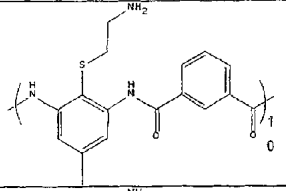
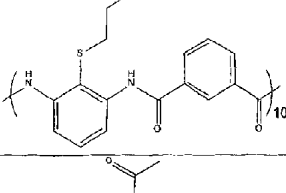
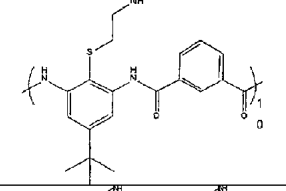
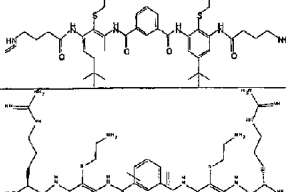
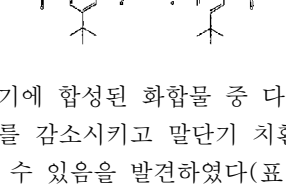
[0877] 일련의 아릴아미드 폴리아미드 올리고머에 대한 구조-활성 관계

[0878] 일련의 아릴아미드 올리고머는 선택적으로 박테리아 세포를 용해시키는 이의 능력에 대해 고안하고, 합성하고, 분석하였다. 이어서 항균 효능 및 선택성에 대한 구조-활성 관계를 일련의 올리고머에 대해 측정하였다.

[0879] 아릴아미드 올리고머는 상기 기재된 절차를 사용하여 항균 활성에 대해 고안하고, 합성하고, 시험하였다. 올리고머는 또한 인간 적혈구의 용출을 측정한 뒤 화합물의 존재 하에 1시간 항온배양하여 포유동물 세포를 용해하

는 이의 능력에 대해 분석하였다(Liu, D., and DeGrado, W. F., J. Amer. Chem. Soc., 123: 7553-7559(2001)).
 HC_{50} 값은 헤모글로빈을 50% 방출시키는 화합물의 농도를 나타낸다. 분석 결과는 표 1에 나타나 있다.

표 1

아릴 아마이드 구조 - 활성관계				
올리고머	화합물 번호	MW	MIC 이, 콜라이 ($\mu\text{g/ml}$)	HC_{50} RBC ($\mu\text{g/ml}$)
	1	~6000	7.5 - 15	50
	2	~6000	125	>200
	3	~6000	>200	
	4	~6000	>500	>500
	5	779	25	>200
	6	921	6	715

초기에 합성된 화합물 중 다수는 박테리아에 대해 효능이 높을 뿐 아니라 용혈 활성도 높았다. 그러나, 반복 길이를 감소시키고 말단기 치환을 통해 양전하를 조절하여 효능 있는 항균 활성을 유지하는 동안, 선택성을 개선할 수 있음을 발견하였다(표 1). 반복 길이가 $n = 10$ (분자 중량(MW) 약 6000 달톤)인 아릴아미드 올리고머로 시작한 tert-부틸 유사체(화합물 1)는, 이. 콜라이에 대해서는 상대적으로 효능 있는 활성을 보였지만, 용혈 활성은 상당하였다. R 기의 소수성 감소(화합물 2 및 3) 또는 양전하의 중성화(화합물 4)로, 이. 콜라이 및 적혈구에 대한 활성이 유의적으로 감소하였다.쇄 길이를 $n = 2$ (MW 779 달톤)까지 감소시키고 말단기의 양전하를 증가시켜(화합물 5), 유의적인 용혈 작용 없이 적당한 항균 활성을 회복시켰다. 말단기($n = 2$, MW 921 달톤)에서 양전하를 추가 변형시켜, 매우 효능이 있고 선택적인 올리고머를 얻었다(화합물 6).

실시예 8

일련의 살리실아미드 폴리아미드 올리고머에 대한 구조-활성 관계

일련의 살리실아미드 올리고머는 선택적으로 박테리아 세포를 용해시키는 이의 능력에 대해 고안하고, 합성하고, 분석하였다. 이어서 항균 효능 및 선택성에 대한 구조-활성 관계를 일련의 올리고머에 대해 측정하였다.

[0885] 살리실아미드 올리고머는 상기 기재된 바와 같이 항균 활성에 대해 고안하고, 합성하고, 시험하였다. 올리고머는 또한 인간 적혈구의 용출을 측정한 뒤 화합물의 존재 하에 1시간 항온배양하여 포유동물 세포를 용해하는 이의 능력에 대해 분석하였다(Liu, D., and DeGrado, W. F., J. Amer. Chem. Soc. 123: 7553-7559(2001)). HC₅₀ 값은 헤모글로빈을 50% 방출시키는 화합물의 농도를 나타낸다. 분석 결과는 표 2에 나타나 있다.

[0886] 이 살리실아미드 류에서 화합물에 대한 구조-활성 관계는 항균 활성 시 쇠 길이의 강한 효과 및 용출 활성 시 말단기의 소수성을 보였다(표 2). 살리실산의 루신 무극성 기를 가지는 살리실아미드 화합물에 대해(화합물 1-3), 최소 쇠 길이 4가 항균 활성을 위해 필요하였다. 이 쇠 길이는 박테리아 세포막을 분석 및 파괴하는 데 필요한 최소 크기를 반영할 수 있다. 루신 무극성 기를 가지는 유사 살리실아미드에 대해(화합물 4-9), 극성 말단기에의 전하 변경은 유의적으로 항균 활성에 영향을 미치지 않지만, 용혈 활성 시 강한 충격을 주었다. 구조-활성 관계를 이용하여, 용혈 활성이 바람직하지 않은 2개의 매우 효능 있는 살리실아미드 화합물을 고안하고 합성하였다(화합물 6 및 7, 표 2).

표 2

살리실아미드 구조-활성 관계

올리고머	n	X	화합물	MW	MIC: 이. 콜라이 μg/ml	HC50 RBC μg/ml
	2		1	599	>60	>200
	3		2	890	>500	>200
	4		3	1181	30	>200
	4	Leu	4		20	>200
	5	Leu	5		20	>200
	4	Leu	6		12	>200
	5	Leu	7		12	>200
	4	Leu	8		12	35
	5	Leu	9		12	8

[0887]

실시예 9

[0888]

올리고머의 항바이러스 활성

[0889]

[0890] 상기 기재한 바와 같이 3개의 올리고머를 합성하고, 세포 배양 시 HIV 복제를 억제하기 위한 이의 능력을 시험하였다(표 3, 도 12 및 도 13). 2개의 바이러스를 감염 분석에 사용하였다; CXCR4 또는 CCR5를 각각 공수용체(co-receptor)로 사용하는 NLHX 또는 YU2. 감염에 앞서 U87/CD4/CCR5 또는 U87/CD4/CXCR4 세포를 3×10^4 세포/웰로 48-웰 플레이트에 뿌렸다. 배양 상청액을 세포에서 제거하고, 나타낸 최종 농도에서 위형(pseudotype) 루시퍼라제 리포터 바이러스 단독으로 또는 위형 루시퍼바이러스와 디펜신(defensin) 유사 화합물로 갈았다. 약 16시간의 후감염 뒤 바이러스 및 화합물을 세포에서 제거하고, 세포는 세척한 뒤 배양 배지를 보충하였다. 세포는 용해시키고, 3일 후감염 뒤 루시퍼라제 활성을 분석하였다. 결과는 화합물의 부재 시 관찰한 루시퍼라제 활성의 백분율로 나타낸다.

[0891]

도 12의 결과는, 화합물 1(DL-III-71)이 CCR5 영양성 바이러스의 감염은 억제하지만, CXCR4 영양성 바이러스의 감염에는 거의 영향을 미치지 못한다는 것을 보여준다. 각 바이러스에 대해 200 μg/ml에서 관찰한 억제는 화합물의 명백한 세포독성으로 인해 효과가 비특이적일 것 같다. 화합물 2(DL-IV-1)는 CXCR4 영양성 바이러스의 감염에 대해서는 억제 효과가 거의 없지만, CCR5 영양성 바이러스에 대해서는 시험한 최고 투여량에서 감염을 50% 억제한다(도 13). 임의의 투여량에서 세포독성은 관찰되지 않았다.

[0892]

화합물 3(화합물 E, 도 14)은 3개의 바이러스에 대해 시험하였다; NLHX, YU2 및 VSV-2, 비-HIV 계 바이러스 위

형(도 14). 화합물 3이 HIV 감염을 차단하고 HIV에 대해 특이적이지 않음을 나타내는 셋 모두의 Env 형태를 사용하여 유사한 수준의 억제력을 관찰하였다. 시험한 임의의 농도에서의 세포독성은 명백하지 않았다.

[0893] 상기 결과는, 양쪽성 올리고머가 HIV 감염을 효과적으로 차단하고, 바이러스에 대한 이의 억제 특성은 HIV 또는 HIV 아형에 제한되지 않는다는 것을 보여준다.

표 3

화합물 번호	구조
1 (DL-III-71)	R1 = R2 = n = 4
2 (DL-IV-1)	R1 = R2 = H
3 (화합물 E)	R1 = R2 = H

[0894]

실시예 10

[0895]

올리고머의 항진균 활성

[0896]

[0897] 살리실아미드 및 아릴아미드 올리고머 세트에 대한 몇몇 상이한 진균류 속(genus)의 감수성을 시험하였다. 비-사상(효모) 및 사상 진균류 모두를 시험하고, 다양한 형태의 인간 감염에 관련된 특이적 진균류를 스크리닝하기 위해 선택하였다(표 4). 박테리아의 성장을 억제하는 5개의 올리고머(아릴아미드 3개 및 살리실아미드 2개)를 이의 항진균 활성에 대해 시험하였다(표 5). 항진균 분석을 수행하여 성장을 완전히 억제하는 최소 억제 농도를 측정하였다(MIC₁₀₀). 모든 성장 분석은 총 부피 1 ml로 수행하고, 성장은 혼탁도 측정으로 분석하였다. 다른 분석 조건은 표 6에 기재되어 있다. 칸디다 알비칸스 및 트리코피톤 멘타그로피테스에 대한 적당한 억제 활성은 시험한 화합물 모두에 대해 관찰하였고(MIC = 100 ug/ml), 아스페릴러스 푸미가투스의 성장은 올리고머 2, 4 및 5에 의해 적당하게 억제되었다(표 7). 그러나, 시험된 모든 올리고머는 매우 효능 있는 성장 억제 활성을 나타내는 5개의 화합물 중 4개를 이용한 크립토크스 네오포르만스에 대해 매우 활성을 나타냈다(< 1 ug/ml). 놀랍게도, 썬. 네오포르만스에 대한 MIC 값은 시험한 5개의 화합물 중 4개에 대한 이. 콜라이의 MIC보다 유의적으로 더 효능이 있다. 상기 데이터는 항박테리아 특성을 위해 합성한 양쪽성 올리고머가 약학 및 물질 용도 모두에 대해 개발할 수 있는 유의적인 항진균 활성을 보유한다는 것을 보여준다.

표 4

[0898]

유기체	임상 특징
효모	
칸디다 알비칸스 ATCC 10231	점막 감염(피부, GI, 요로, 생식 기관)
곰팡이	
아스페릴러스 푸미가투스 ATCC 1028	면역성이 손상된 개체에서의 알러지 질환, 부비강염 기관폐 감염 및 전신성 감염
크립토크스 네오포르만스 ATCC 24067	면역성이 손상된 개체에서의 전신성 감염을 야기하는 기회감염균

트리코피톤 멘타그로피테스 ATCC 9533	피부 감염(피부사상균증)
트리코피톤 루브룸 ATCC 10218	피부 및 손톱의 만성 감염, 가장 널리 분포된 피부사상균
대조군	
이. 콜라이 ATCC 25922	화합물 보전과 활성을 증명, 분석 조건을 증명

표 5

올리고머	구조
1	R1 = R2 = H
2	R1 = R2 = H
3	n = 8
4	R1 = R2 = n = 4
5	R1 = R2 = n = 4

[0899]

표 6

[0900]

방법 조건	칸디다 알비칸스	아스페길러스 푸미가투스	크립토크커스 네오포르만스	트리코피톤 멘타그로피테스	트리코피톤 루브룸	이. 콜라이 (ATCC 25922)
배양 배지	유체 사부로 배 지	감자 포도당 배양액	유체 사부로 배지	감자 포도당 배양액	유체 사부로 배지	영양 배양액
항온배양 시간	20시간	2일	2일	3일	3일	20시간
항온배양 온도	37℃	28℃	37℃	28℃	28℃	37℃

표 7

[0901]

	MIC ₁₀₀ (ug/ml)					
올리고머	칸디다 알비칸스	아스퍼길루스 푸미가투스	크립토크커스 네오포르만스	트리코피톤 멘타그로피테스	트리코피톤 루브룸	이. 콜라이 (ATCC 25922)
1	100	> 100	0.3	100	> 100	30
2	100	100	< 0.1	100	> 100	3
3	100	> 100	30	100	> 100	30
4	100	100	1	100	> 100	100
5	100	100	1	100	> 100	10
대조군						
암포테리신 겐타마이신	0.1	1	0.1	0.3	1	3

[0902]

실시예 11

[0903]

낮은 분자 중량 헤파린의 항응고 효과를 억제하기 위한 올리고머의 능력

[0904]

항응고제로 합성된 양쪽성 중합체 및 올리고머의 몇몇을 헤파린의 항응고 효과를 억제하기 위한 이의 능력에 대해 시험하였다. 공동으로 시험한 화합물의 구조는 도 15에 나타나 있다. 헤파린-중성화 활성은 오일의 소수성 특징보다 전하, 및 화합물의 전하 분포 특성에 따라 다양할 수 있다고 가정하였다.

[0905]

고정된 헤파린 농도로 인해 활성화된 혈장의 응고 시간 지연에 대한 증가하는 올리고머 농도 효과는 표 8에 요약되어 있다. 4.4 ug/ml의 농도에서 시험할 경우 다수의 올리고머는 헤파린 1 단위(0.2 ug/ml)로 유도된 응고 시간 지연을 유의적으로 길항시켰다(화합물 2, 3, 11-19)

[0906]

투여량-반응 데이터는 화합물 몇몇에 대해 수집하였고, 헤파린 활성은 0.4 ug/ml는 아니나 1.5 ug/ml 만큼 낮은 올리고머 농도에서 길항되었다. 근접 화학량 수준의 길항 작용은 올리고머와 헤파린 분자 간의 결합 친화도가 높음을 나타낸다.

[0907]

낮은 분자 질량 헤파린(LMWH)로 인한 응고 시간 지연의 길항 작용 또한 조사하였다(표 9). 4.4 ug/ml에서 시험할 경우의 화합물 2, 4, 11, 18 및 19(도 16의 박스 표시)는 LMWH로 인한 혈장 응고 시 지연을 유의적으로 길항시켰다(Innohep, 최종 농도 4.6 ug/ml). 헤파린에서와 같이, 근접 화학량 수준의 길항 작용은 효과적인 올리고머와 LMWH 간의 관계 친화도가 높음을 나타낸다. 올리고머의 농도를 1.5 ug/ml로 감소시키면, 헤파린-길항 활성이 감소된다. 0.4 ug/ml에서 화합물 19에 대한 활성 표시는 꾸준한 투여량-반응 효과의 부족 때문이라 생각된다. 이 초기 조사로 헤파린, 특히 중요하게는 LMWH의 항응고 활성을 잠재적으로 억제하는 다양한 구조의 다중 올리고머 화합물(살리실아미드, 히드라지드 및 칼릭사렌)을 확인하였다.

[0908]

아릴아미드 올리고머는 전체 혈액에서 응고 시간을 측정함으로써 LMWH-길항 활성에 대해 시험하였다. 이 화합물, Pmx 10073(도 17)은 항응고 아릴아미드와 유사하고, LMWH를 길항하도록 고안되었다. Pmx 10073은 높은 양전하 밀도를 보이나, 항박테리아 활성에 대해 중요하다고 보이는 화합물의 아릴아미드 류에 존재하는 소수성 측쇄가 부족하다. 3개의 상이한 LMWH 농도(LeoPharm, 1 ug/ml)에 의해 유도된 응고 시간 지연의 길항 작용에 대한 투여량-반응은 도 18에 나타나 있다. LMWH 활성의 효능 있는 길항 작용은 상기 3개의 LMWH 농도 모두에서 관찰된다. 또한, LMWH 활성을 50% 억제하는 Pmx 10073의 농도는 LMWH가 1 또는 2 ug/ml 존재하면 약 1.5 ug/ml이고, LMWH가 4 ug/ml 존재하면 3 ug/ml로 바뀐다. 상기 화학량 반응은 Pmx 10073 및 LMWH 간의 관계 친화도가 높음을 명백하게 나타낸다.

[0909]

사전 연구 결과에 대해, Pmx 10073을 이용한 결과로, 올리고머 아릴아미드의 다른 구조 클래스의 LMWH-길항 활성을 추가로 나타내고, 다른 제조업자가 생산한 LMWH에 대한 활성을 확인한다. 한 특징은, Pmx 10073을 이용한 연구를 전체 혈액에 대해 수행했다는 것이다. 이는 약학 용도를 고려했을 때 중요한데, 화합물에 의한 잠재적 혈청 단백질 결합이 생체내에서 생물학적 활성에 영향을 줄 수 있는 문제점이 아님을 나타내기 때문이다. 약학 용도로의 효용성은 선택성 실험으로 또한 입증된다. 포유동물 세포에 대해 세포독성이 있는 화합물 농도를 측정하고, 효과적인 농도와 비교하였다. 인간 적혈구를 사용한 용혈 연구에서, 약 3100 ug/ml의 Pmx 10073 농도,

1000배 이상의 선택성 범위([응고 시간에 대한 LMWH 효과의 길항 작용 50%]/[RBC 용해 50%])에서 50%의 RBC 용해가 일어났다. 이 우수한 안정성 지수는, 세포독성 수준이 훨씬 낮은 농도에서 생체내 효능을 얻을 수 있음을 나타낸다. 상기 데이터는 LMWH 치료와 관련된 용혈성 합병증에 대한 해독제로서의 양쪽성 올리고머 및 이의 유도체 개발을 강하게 지지한다.

표 8

헤파린의 존재 하에 활성화된 혈장의 응고시간에 대한 올리고머 효과

올리고머 (44.4 ug/ml)	헤파린 (1단위 0.2 ug/ml)						
	시험 #1	시험 #2	시험 #3	시험 #4	평균	SD	SE
없음	180.0	205.1	263.2	286.2	228.6	42.9	21.5
#1	153.6	158.8	136.1	151.6	150.0	9.7	4.9
#2	46.6	31.8	35.1	33.2	36.7	6.8	3.4
#3	38.7	34.1	38.6	36.6	36.8	2.3	1.1
#4	31.6	29.6	29.6	28.1	29.2	2.3	1.1
#5	35.1	35.1	33.6	33.2	34.3	1.0	0.5
#6	36.1	35.6	34.1	29.7	33.9	2.9	1.5
#7	27.1	32.6	30.6	31.1	30.4	2.3	1.2
#8	36.6	34.6	34.6	34.1	35.0	1.1	0.6
#9	31.7	33.8	33.8	33.1	33.1	1.0	0.5
#10	40.7	35.6	36.7	33.7	36.7	3.0	1.5
#11	78.6	71.6	61.6	60.1	68.0	8.7	4.4
올리고머 (4.4 ug/ml)							
#1	170.0	184.6	221.6		192.1	26.6	15.4
#2	67.6	70.2	67.2	88.6	72.2	7.7	3.9
#3	72.2	75.1	81.2	82.6	80.3	9.0	4.5
#4	175.5	153.6	157.1	132.6	163.3	18.0	9.0
#5	135.1	132.6	149.7	202.6	169.0	28.6	14.3
#6	145.1	142.6	197.6	279.1	191.1	63.9	32.0
#7	151.6	149.2	169.6	221.1	172.9	33.4	16.7
#8	216.6	199.1	243.2	>350	219.6		
#9	>350				>350		
#10	113.0	317.6	>450	>450	>400		
#11	45.1	42.2	36.1	39.7	40.8	3.8	1.9
#12	70.2	83.1	90.1	100.7	86.0	12.8	6.4
#13	81.2	88.2	94.1	106.2	92.4	10.6	5.3
#14	40.5	34.2		31.8	35.5	4.5	2.6
#15	37.6	34.2	35.1	31.7	34.7	2.4	1.2
#16	53.1	65.6			54.4	1.8	1.3
#17	25.6	22.2			23.9	2.4	1.7
#18	57.6				57.6		
#19	29.0	26.7			27.9	1.6	1.2
올리고머 (1.5 ug/ml)							
#14	42.7	39.1			40.9	2.5	1.8
#15	38.7	42.7			41.2	2.1	1.5
#17	43.1				43.1		
#19	43.2	37.1			40.2	4.3	3.1
올리고머 (0.4 ug/ml)							
#14	306.6	>400			>400		
#15	>400				>400		
#17	>400				>400		
#19	>400				>400		

[0910]

표 9

LMWH 존재 하에 활성화된 혈장의 응고시간에 대한 올리고머 효과

올리고머(14.6 ug/ml)	LMWH (4.6 ug/ml)
None	178.9
#1	264.7
#2	48.4
#3	109.2
#4	44.9
#5	68.2
#6	140.1
#7	187.2
#8	159.7
#9	62.7
#10	97.6
#11	54.1
#12	187
#13	189.2
#14	182.2
#15	74.2
#16	119.7
#17	112.7
#18	48.5
#19	34
올리고머(1.5 ug/ml)	
#19	232.8
올리고머(0.4 ug/ml)	
#2	147.6
#4	137.7
#11	161.2
#16	138.1
#18	64.2
LMWH없음, 올리고머없음	
혈장 -1	28.8
혈장 -2	20

[0911]

[0912] 실시예 12

[0913] 제2 일련의 아릴아미드 올리고머의 합성 및 항박테리아 특성

[0914] 일련의 아릴아미드 올리고머를 고안하고 합성하고, 이의 항박테리아 활성 및 선택성을 측정하였다. 항박테리아 분석, 용혈 분석 및 소포(vesicle) 누출 실험은 상기 기재한 바와 같이, 또한 문헌 [Tew, G. N., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 5110(2002)] 및 [Liu, D. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 43: 1158-1162(2004)]에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0915] 트리아릴아미드 1(도 18, 1, 및 실시예 6의 화합물 1)을 제2 아릴아미드 류의 평균 올리고머 선택성을 최적화하기 위한 주형으로 선택하였다. 다양한 아미노산 측쇄를 트리아릴아미드 1로 도입하여, 화합물 2-12를 얻었다. 아미노기가 추가 양으로 전하된 중심을 도입하는 반면 이의 측쇄는 준비된 다양한 공급원을 제공하기 때문에, 아미노산 측쇄를 선택하였다. 화합물 2~12는 하기에 약술한 절차로 합성하고, 항박테리아 및 용혈 분석물을 사용하여 시험하였다. 결과는 도 18 및 도 19에 나타나 있다.

[0916] 증가하는 소수성 치환기를 가진 화합물 2~4는 그람-음성 및 그람-양성 박테리아 모두에 대한 우수한 활성을 보였다(이. 콜라이와 에스. 아우레우스 모두에 대한 MIC = 6~12 $\mu\text{g/ml}$; 도 18). 그러나, 상기 화합물은 인간 적혈구에 대해 독성을 나타내는데, 이는 측쇄의 소수성 작용으로 증가하였다. 대조적으로, 화합물 5~8에서 더 극성인 치환기의 도입은 적혈구에 대해 올리고머가 유의적으로 더 낮은 독성을 가지도록 하였다. 이염기 Arg 치환기가 특징인 화합물 8은 이 중 가장 활성이다. 이 화합물은 중요한 마가이닌(magainin) 유사체 MS1-78에 대해 유사한 항박테리아 활성 및 유의적으로 더 큰 선택성을 나타냈다. 이러한 결과를 얻은 경우, 추가 극성, 양으로 전하된 아미노알킬 치환기를 중심 이소프탈로일기로부터 도입하였다. 이 치환기는 아미노산 성분에 상관없이, 이의 효능을 크게 바꾸지 않고 화합물의 선택성을 증가시켰다(도 19). 게다가, Arg-함유 유사체인 화합물 12는 800 μM 만큼 높은 농도에서 적혈구를 용해시키지 않았다.

[0917] 이 종류의 화합물의 작용 기작을 확인하기 위해, 90% 스테아로일올레오일-포스파티딜콜린(SOPC) 및 10% 스테아로일올레오일-포스파티딜세린(SOPS)로 구성된 대형 유니라멜라 소포(LUV)로부터 형광 염색제인 칼세인의 누출을 유도하는 화합물 8을 측정하였다. 용해는 0.625 $\mu\text{g/ml}$ 만큼 낮은 농도에서 시작하여, 농도에 따른 방식으로 일어났다. 박테리아 성장을 억제하기 위한 MIC 근처의 올리고머 농도를 이용한 소포 누출은 300초에서 90%에 가까웠다.

[0918] 아미노산 측쇄가 화합물의 선택성에 영향을 미치기 때문에, 선택성 비(소정의 박테리아에 대한 MIC vs. 용해된

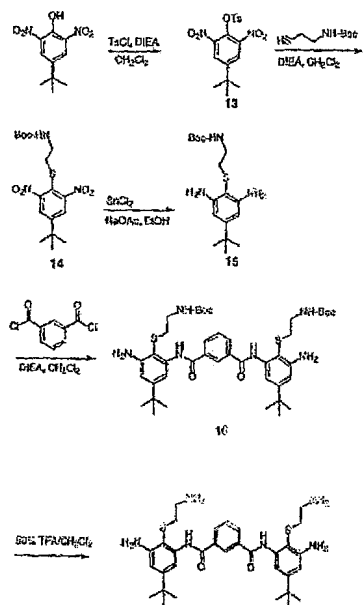
인간 적혈구에 대한 IC_{50} 의 비)와 각 화합물의 소수성 간의 관계를 결정하였다. 소수성은 분자 소수성의 공통 척도인 n-옥탄올/물 분할 계수 K_{ow} 를 이용하여 측정하였다(예, 문헌 [J. Sangster, Octanol- Water Partitioning Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry, John Wiley & Sons, Chichester, 1997; 및 C. Hansch, A. Leo, Exploring QSAR. Vol. 1: Fundamentals and Applications In Chemistry and Biology, American Chemical Society, Washington, 1995]를 참조). 원자/단편 접근법을 사용하여 K_{ow} 를 추정하였다(W. M. Meylan, P. H. Howard, Perspectives in Drug Discovery and Design 2000, 19, 67). 선택성 비의 대수는 1차적으로 $\log K_{ow}$ 에 의해 변한다는 것을 발견하였다.

[0919] 아릴아미드의 광범위한 분자 역학 모의실험으로부터 선택된 몇몇 화합물에 대해 소수성 모멘트(moment) 분포를 얻었다(문헌 [Liu, D. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 43: 1158-1162(2004)] 참조). 화합물 중 세 개의 소수성 모멘트 분포의 플롯 조사(나타내지 않음)에서, Arg 경우(화합물 8)에 대한 배좌 양상분이 가장 큰 소수성 모멘트를 가져, 최고의 소수성 배좌를 가진다는 것이 밝혀졌다. 화합물 2 및 8에 대한 분자 역학 모의실험에서 얻은 분자 구성의 시각화 조사에서, 화합물 8의 Arg 기가 결합된 2개의 측 상의 벤젠 고리가 n-옥탄 상으로 이동하는 t-부틸기 및 수상으로 노출된 극성 측쇄를 가진 계면에 대해 대략 수직이고, 극성 및 비극성 상호작용을 최대화시키는 배위라는 것이 밝혀졌다.

[0920] 전체 전하, 소수성 및 소수성 모멘트를 조정하기 위해 추가한 기를 다양화함으로써, 우수한 활성과 선택성을 모두 가진 아릴아미드 올리고머를 얻었다.

[0921] 이 실시예의 올리고머는 다음의 합성 반응식 및 프로토콜에 따라 합성하였다.

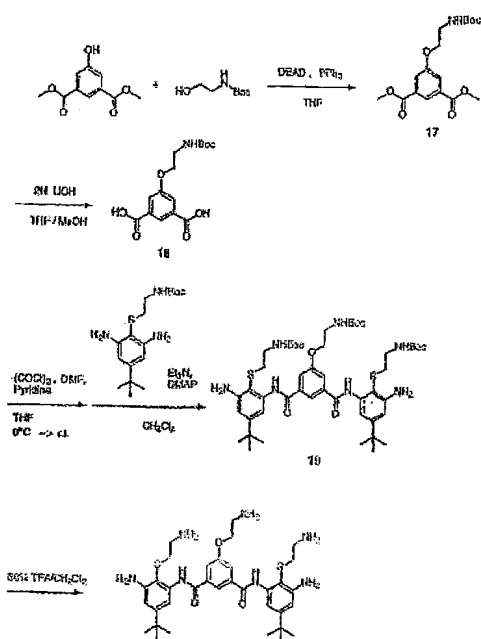
반응식 1



반응식 1

[0922]

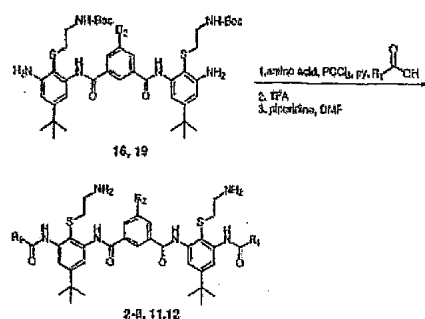
반응식 2



[0923]

반응식 2

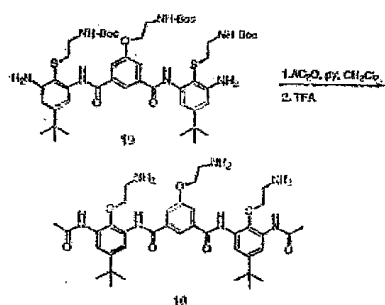
반응식 3



[0924]

반응식 3

반응식 4



[0925]

반응식 4

[0926]

2,6-디니트로-4-*t*-부틸-페놀(4-메틸)-벤젠설포네이트(13). 2,6-디니트로-4-*t*-부틸-페놀(80 mmol) 및 염화토실(80 mmol)은 CH₂Cl₂ 300 ml 중에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민(DIEA, 80 mmol)을 용액에 첨가하였다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액은 10% 시트르산, 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시

켰다. 용매는 감압 하에서 제거하고, 생성물은 밝은 황색 고체로서 양적 수율로 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ = 8.12(s, 2H), 7.80(d, 2H), 7.40(d, 2H), 2.51(s, 3H), 1.41(s, 9H). ESI-MS: $m/z(\text{M}^+\text{Na}^+)$: 417.07(예측치), 417.2(실측치).

[0927] **2,6-디니트로-4-t-부틸-1-(2-t-부톡시카르보닐아미노에틸)-설��파닐-벤젠(14)**. 화합물 1(13 mmol), 2-Boc-아미노에탄티올(16 mmol) 및 DIEA(13 mmol)를 클로로포름 50 ml에 용해시켰다. 용액은 질소 하에 12시간 동안 교반하였다. 용액은 NaOH 0.5 M, 10% 시트르산, 포화 Na_2CO_3 및 포화 NaCl로 세척하고, MgSO_4 로 건조시켰다. 용액 부피는 회전 증착에 의해 15 ml로 감소되었다. 생성물은 헥산 80 ml를 첨가한 뒤 밝은 황색 고체로서 결정화하였다. 수율: 94%. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ = 7.81(s, 2H), 4.87(s, 1H), 3.31(t, 2H), 3.10(t, 2H), 1.44(s, 9H), 1.39(s, 9H). ESI-MS: $m/z(\text{M}+\text{Na}^+)$: 422.45(예측치), 422.4(실측치).

[0928] **2,6-디아미노-4-t-부틸-1-(2-t-부톡시카르보닐아미노에틸)설��파닐-벤젠(15)**. 디니트로 화합물 2(20 mmol) 및 소듐 아세테이트(200 mmol)를 EtOH 50 ml에 첨가하였다. 혼합물은 78°C로 가열시키고, 고체는 완전히 용해시켰다. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200 mmol)을 용액에 첨가하고, 반응 혼합물은 78°C에서 35분간 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거한 뒤, 잔류물은 EtOAc 800 ml에 용해시키고, 40% KCO_3 로 세척하였다. 용매는 회전 증착에 의해 감소시키고, 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1~95:5)로 정제하였다. 수율: 93%. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ = 6.21(s, 2H), 5.41(s, 1H), 4.35(br, 4H), 3.21(t, 2H), 2.75(t, 2H), 1.35(s, 9H), 1.24(s, 9H). ESI-MS: $m/z(\text{MH}^+)$: 340.51(예측치), 340.5(실측치).

[0929] **디아민 16 및 1의 합성**

[0930] 디아민 15(5 mmol)를 DIEA와 CH_2Cl_2 50 ml에 용해시켰다(10 mmol). 이염화이소프탈로일(2.3 mmol)은 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4:1) 10 ml에 용해시키고, 아르곤 하에 디아민 용액에 적하하였다. 첨가는 1시간 후에 종료하였다. 혼합물은 밤새 교반하였다. 용매는 로토포(rotovap)를 사용하여 제거하였다. 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/EtOAc 2:1~1:1)로 정제하였다. 수율 60%. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ = 9.69(s, 2H), 8.57(s, 1H), 8.19(d, 2H), 8.18(s, 2H), 7.70(t, 1H), 6.61(s, 2H), 5.22(b, 2H), 4.47(b, 4H), 3.25(m, 4H), 2.83(t, 4H), 1.34(s, 36H). MALDI-MS: $m/z(\text{MNa}^+)$: 832.08(예측치), 831.26(실측치). 16의 Boc 기는 50% TFA/ CH_2Cl_2 로 처리하여 제거해, 화합물 1을 얻었다. MALDI MS: $m/z(\text{MW})$ 608.86(예측치), 609.26(실측치).

[0931] **디메틸 5-(((2-((t-부틸옥시)카르보닐)아미노)에톡시)벤젠-1,3-디카르복실레이트(17)**. (문헌 [D. L. Boger, et al., Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1347-1378] 참조).

[0932] 무수 THF(60 ml) 중 디메틸 5-히드록시 이소프탈레이트(5 g, 23.33 mmol), PPh_3 (6.73 g, 25.66 mmol) 및 t-부틸 N-(2-히드록시에틸)카르바메이트(4.05 ml, 25.66 mmol)의 용액에 디에틸 아조디카르복실레이트(11.64 ml, 25.66 mmol; 톨루엔 중 40%)를 0°C에서 적하하였다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물은 EtOAc로 용해시켰다. 유기층은 H_2O , 포화 NaCl(수용액)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용액은 여과하고 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(pet. 에테르/Et₂O 5:3)로 정제하여, 화합물 17을 얻었다(5.41 g, 71%). ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 1.43(s, 9H), 3.54(m, 2H), 3.92(s, 6H), 4.08(t, 2H), 5.01(s, 1H), 7.71(s, 2H), 8.26(s, 1H). 전자분무 이온화-MS: $m/z(\text{MNa}^+)$: 376.1372(예측치), 376.1363(실측치).

[0933] **5-(((2(t-부틸옥시)카르보닐)아미노)에톡시)벤젠-1,3-디카르복시산(18)**.

[0934] MeOH/THF(10 ml:10 ml) 중 화합물 17(1.66 g, 4.70 mmol)의 용액에 2N LiOH(9.28 ml, 18.80 ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물은 24시간 동안 교반하였다. MeOH 및 THF는 감압 하에 제거하였다. 수용액은 H_2O (20 ml)로 희석시키고, 0°C로 냉각시키고, 3N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화하였다. 백색 침전물은 여과하고, H_2O 로 세척하였다. 화합물 18(1.46 g, 96%)은 추가 정제 없이 얻었다(TLC가 순수한 화합물임을 나타냄). ^1H NMR(500 MHz,

DMSO-d₆): δ 1.37(s, 9H), 3.32(m, 2H), 4.08(t, 2H), 6.98(t, 1H), 7.64(s, 2H), 8.07(s, 1H), 13.23(s, 2H). 전기분무 이온화-MS: m/z(MNa⁺): 348.1059(예측치), 348.1062(실측치).

[0935] **디아민 19 및 9의 합성.**

[0936] 무수 THF(10 ml) 중 이산 화합물 18(200 mg, 0.615 mmol)의 용액에 피리딘(149 μ l, 1.845 mmol) 및 DMF(촉매량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물은 0°C로 냉각시킨 뒤, 염화옥살릴(164 μ l, 1.845 mmol)을 적하하였다. 실온에서 45분간 교반시킨 뒤, 용매, 과량의 염화옥살릴 및 피리딘을 진공 하에서 제거하여, 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되는 미정제 염화아실을 얻었다. 무수 CH₂Cl₂(10 ml) 중 디아민 화합물(630 mg, 1.845 mmol), Et₃N(166.3 mg, 3.69 mmol) 및 DMAP(7.5 mg, 0.062 mmol)의 용액에 CH₂Cl₂(20 ml) 중 미정제 염화아실을 2시간 동안 적하하였다. 총 7시간 후, 용매를 제거한 뒤, 잔류물은 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(수용액) 및 포화 NaCl(수용액)로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 뒤, 유기층은 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 2:1)로 정제하여, 디아민 19를 얻었다(369 mg, 62%). ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.25-1.29(36H), 1.38(s, 9H), 2.63(t, 4H), 3.00(br d, 4H), 3.38(m, 4H), 4.15(t, 4H), 5.50(s, 4H), 6.70(s, 2H), 6.85(s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.27(s, 2H), 7.70(s, 2H), 8.10(s, 1H), 9.84(s, 2H). 전자분무 이온화-MS: m/z(MNa⁺) 990.4809(예측치), 990.4828(실측치). 19의 Boc 기는 50% TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 제거해, 화합물 9를 얻었다. 전자분무 이온화-MS: m/z(MH⁺) 667.3417(예측치), 668.3447(실측치).

[0937] **아미노산을 덧붙인 아릴아미드를 합성하기 위한 일반법(2-8, 11, 12).** (문헌 [D. T. S. Rijkers, et al., *Tetrahedron* 1995, 51, 11235-11250] 참조)

[0938] 아르기닌을 제외하고, 합성을 위해 Boc 아미노산(α -아미노 및 측쇄 아미노기 모두에 대한 Boc 보호기)을 사용하였다. 8 및 12의 합성을 위해 Fmoc D-Arg(pbf)를 사용하였다. 디아민 16 또는 19(2 mmol) 및 보호된 아미노산(8 mmol)은 무수 피리딘 30 ml에 용해시키고, 무수 얼음/아세톤을 이용해 -30°C로 냉각시켰다. 0.5시간 후 PoCl₃ (8 mmol)를 용액에 적하하였다. 반응물을 얼음물 50 ml로 킨칭하기 전, 추가 0.5시간 동안 혼합물을 교반하였다. 생성물은 EtOAc(50 ml x 1, 30 ml x 3)로 추출하고, 10% 시트르산(50 ml x 1), 포화 NaHCO₃(50 ml x 3) 및 포화 NaCl(50 ml x 1)로 세척하였다. 보호된 생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH₂Cl₂/MeOH 100:1~98:2)로 정제하였다. Boc 및 pbf 기는 1시간 동안 TFA/TIS(95:5) 20 ml로 처리하여 제거하였다. Fmoc 기는 1시간 동안 20% 피페리딘 30 ml로 제거하였다. 생성물은 오일로 농축하였다. 물(0.1% HCl, 100 ml)은 오일에 첨가하였다. 수용액은 에테르(50 ml x 4)로 세척하고, 동결 건조기 상에서 건조시켰다. 추가 정제는 HPLC 상에서 수행하였다. 수율 60%. MALDI-MS: m/z(MW): 2: 835.18(예측치), 835.33(실측치); 3: 903.21(예측치), 903.38(실측치); 4: 981.28(예측치), 981.44(실측치); 5: 779.07(예측치), 779.26(실측치); 6: 831.15(예측치), 831.35(실측치); 7: 865.21(예측치), 865.44(실측치); 8: 921.23(예측치), 921.91(실측치); 11: 962.48(예측치), 962.48(실측치); 12: 980.54(예측치), 980.54(실측치).

[0939] **10의 합성**

[0940] 무수 CH₂Cl₂(3 ml) 중 아릴아미드 화합물 19(37 mg, 0.038 mmol) 및 DMAP(cat.)의 용액에 피리딘(31 μ l, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물은 0°C로 냉각시키고, 무수 아세트산(36 μ l, 0.38 mmol)으로 처리한 뒤 실온으로 가온하였다. 12시간 동안 교반한 뒤, 용매는 감압 하에서 제거하였다. 잔류물은 EtOAc로 용해시키고, 10% 시트르산(수용액), 포화 NaHCO₃(수용액) 및 포화 NaCl(수용액)으로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 뒤, 유기층은 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 1:1.5~1:2)로 정제하여, 디아세틸화 화합물(31 mg, 78%)을 얻었다.

[0941] 디아세틸화 화합물의 Boc 기는 50% TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 제거해, 화합물 10을 얻었다. 전자분무 이온화-MS: m/z(MH⁺): 752.3628(예측치), 752.3661(실측치).

[0942] 이제 본 발명을 충분히 설명하였으므로, 당업자는 본 발명의 범위 및 이의 임의의 구체예에 영향을 미치지 않고 광범위 및 동범위의 조건, 제형 및 다른 파라미터로 동일하게 수행할 수 있음을 이해할 것이다. 모든 문헌, 예

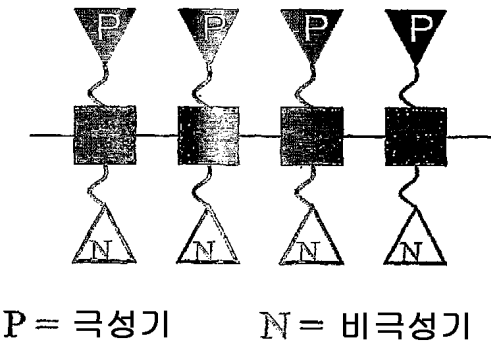
를 들어, 본원에 언급된 과학 공보, 특허, 특허 출원 및 특허 공보는, 각 개별 문헌이 특이적으로 및 개별적으로 그 전문이 참조 인용되었음을 나타낸 바와 같이, 동일한 범위로 그 전문이 참조 인용된다. 언급된 문헌이 문헌의 첫 페이지를 제공할 경우, 이는 상기 문헌의 나머지 페이지를 비롯한 전체 문헌을 의미한다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 본 발명의 특징의 구체예는 본 발명을 예시하기 위해 기술하는 것이며, 어떤 형태로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없다. 이들 구체예는 첨부한 도면에 기술되어 있다:
- [0029] 도 1은 중합체 백본의 대향 면들(opposite faces) 상에서 소수성 측쇄 및 친수성 측쇄의 분리를 도시한 도면이다.
- [0030] 도 2는 음이온성 및 양쪽성 α -나선형 숙주 방어 펩티드인 마가이닌 1의 구조를 나타내는 모식도이다.
- [0031] 도 3은 방향족 성분을 보유하는 폴리아미드를 위한 대표적인 단량체(Ia 및 IIa) 및 방향족 성분과 지방족 성분 둘 다를 보유하는 폴리아미드를 위한 대표적인 단량체(Ib 및 IIb)와 함께 화학식 I 및 II의 표면적으로 양쪽성인 폴리아미드 또는 폴리에스테르의 일반 구조를 나타내는 도면이다.
- [0032] 도 4는 방향족 단량체 성분들 사이에 연장된 연결 기를 가진 폴리아미드의 일반 구조를 나타내는 도면이다.
- [0033] 도 5는 화학식 IV의 표면적으로 양쪽성인 폴리우레아, 폴리카르보네이트 및 폴리우레탄 공중합체의 일반 구조를 상응하는 대표적인 단량체 유닛(각각 IVa, IVb 및 IVc)과 함께 나타내는 도면이다. 2개의 전형적인 폴리우레아 단량체 유닛은 IVd 및 IVe에 예시하였다.
- [0034] 도 6은 표면적으로 양쪽성인 폴리아미드(IIId) 및 폴리우레탄(IVf)의 완전한 구조를 나타내는 도면이다.
- [0035] 도 7은 표면적으로 양쪽성인 메타-페닐렌 폴리아미드 중합체 및 오르토-페닐렌 폴리아미드 중합체의 2가지 예(각각 IIe 및 IIIf)를 나타내는 도면이다.
- [0036] 도 8은 폴리아미드 중합체(XIa) 및 올리고머(XIb 및 XIc)의 제조를 위한 합성 모식도를 나타내는 도면이다.
- [0037] 도 9는 화학식 I 및 I'의 폴리아미드 올리고머에 대한 항미생물 실험 데이터를 나타내는 도면이다.
- [0038] 도 10은 화학식 II 및 II'의 폴리아미드 올리고머에 대한 항미생물 실험 데이터를 나타내는 도면이다. 또한, 화학식 IV 및 IV'의 폴리우레아 올리고머(구조는 도시하지 않음)의 항미생물 실험 데이터도 도시하였다.
- [0039] 도 11은 화학식 IV 및 IV'의 폴리우레아 올리고머의 항균 실험 데이터를 나타내는 도면이다.
- [0040] 도 12는 화합물 1(DL-111-71)의 항바이러스 활성이 U87/CD4/CCR5 세포 및 U87/CD4/CXCR4 세포의 HLHX 또는 YU2 바이러스에 의한 감염율을 모니터링함으로써 테스트되는 실험 결과를 나타내는 도면이다.
- [0041] 도 13은 화합물 2(DL-IV-1)의 항바이러스 활성이 U87/CD4/CCR5 세포 및 U87/CD4/CXCR4 세포의 HLHX 또는 YU2 바이러스에 의한 감염율을 모니터링함으로써 테스트되는 실험 결과를 나타내는 도면이다.
- [0042] 도 14는 화합물 3(화합물 E)의 항바이러스 활성이 U87/CD4/CCR5 세포 및 U87/CD4/CXCR4 세포의 HLHX, YU2 또는 VSV-2 바이러스에 의한 감염율을 모니터링함으로써 테스트되는 실험 결과를 나타내는 도면이다.
- [0043] 도 15는 실시예 11에 기재한 항응고 분석에 사용된 올리고머의 구조를 나타내는 도면이다. 박스 내에 포함된 올리고머는 저분자량 헤파린에 의해 야기된 혈장 응고의 지연을 현저하게 길항작용하였다.
- [0044] 도 16은 실시예 11에 기재한 분석에서 테스트된 올리고머인 Pmx10073의 구조를 도시하는 도면이다.
- [0045] 도 17은 실시예 11에 기재한 바와 같이, 전혈에서 혈장 응고 시간에 대한 올리고머 Pmx10073에 대해 측정된 저분자량 헤파린 효과의 길항작용을 예시하는 도면이다.
- [0046] 도 18은 실시예 12에 기재된 아릴아미드 올리고머에 대한 항균 활성 및 선택성을 나타내는 도면이다.
- [0047] 도 19는 실시예 12에 기재된 추가의 아릴아미드 올리고머에 대한 항균 활성 및 선택성을 나타내는 도면이다.
- [0048] 도 20은 실시예 12의 화합물 8을 이용하여 수행한 소낭 누출 분석(vesicle leakage assays)의 결과를 나타내는 도면이다.

도면

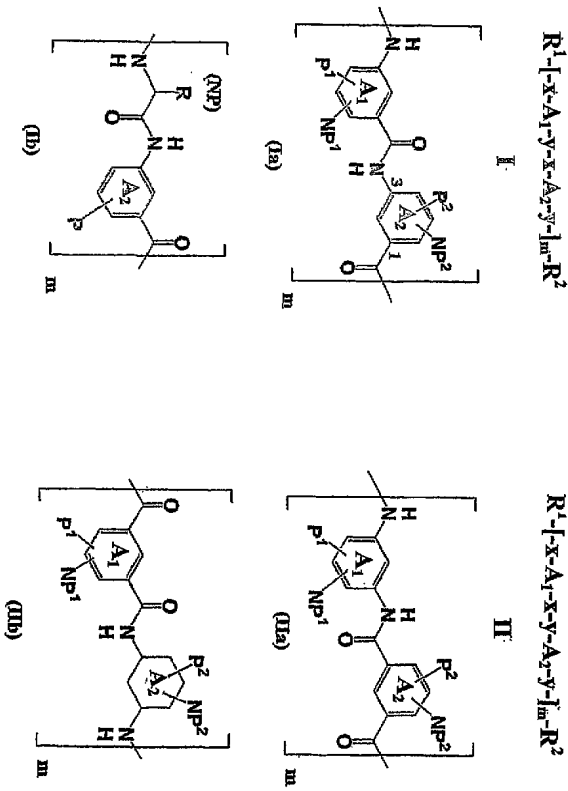
도면1



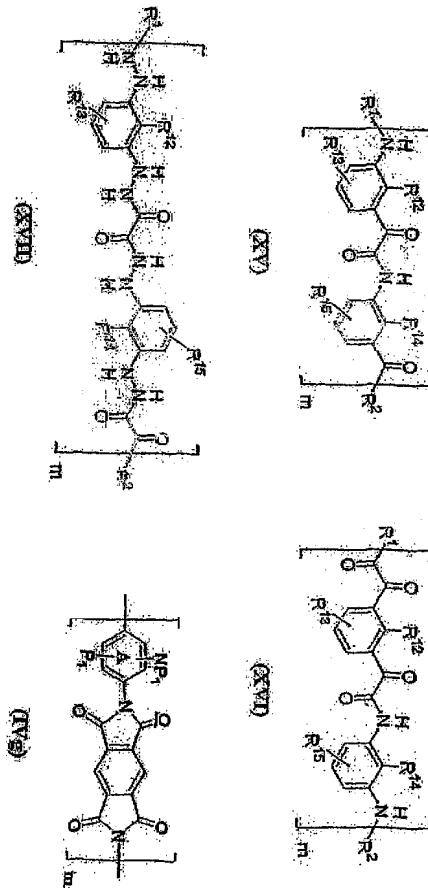
도면2



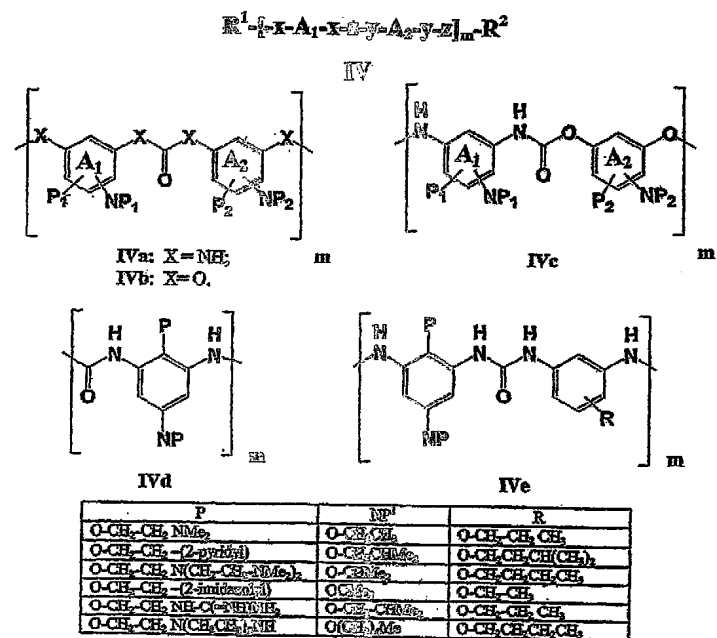
도면3



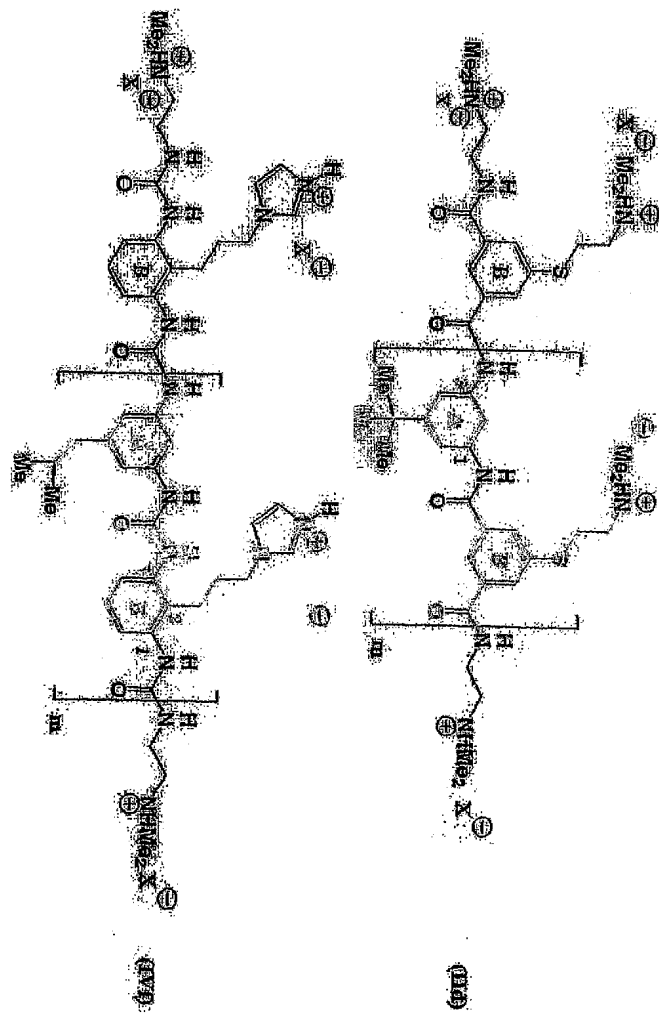
도면4



도면5

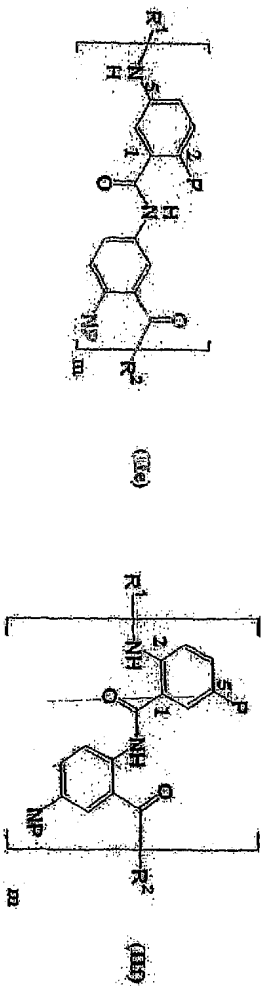


도면6

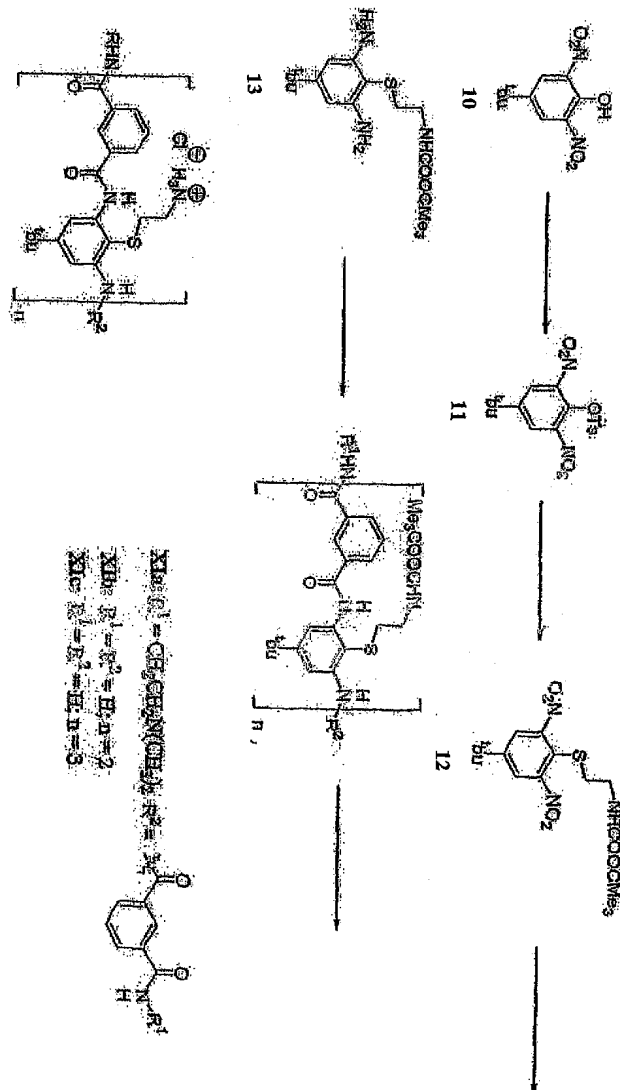


도면7

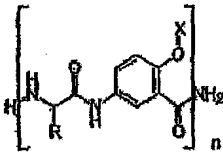
P	NP
O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
O-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -NH ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -NH ₂) ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
O-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -NH ₂) ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -NH ₂) ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -NH ₂) ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂



도면8



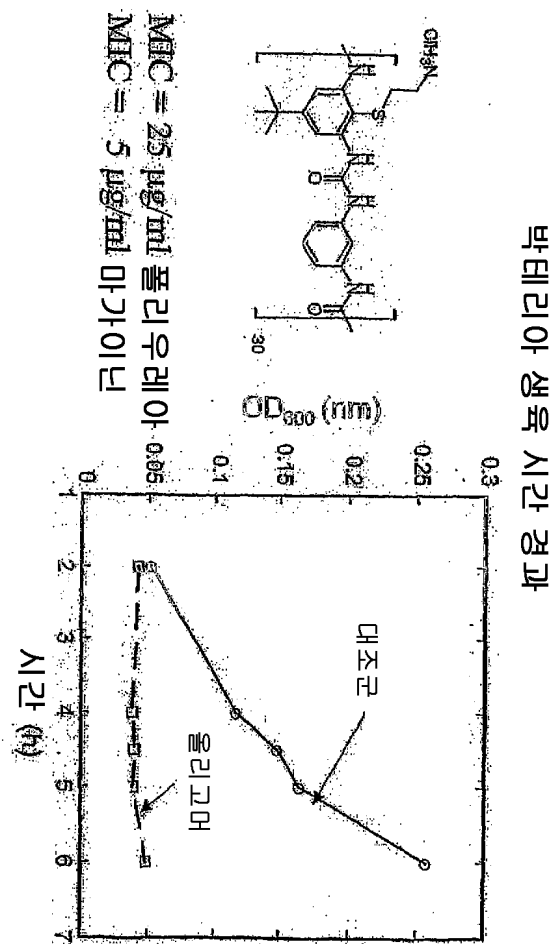
도면9

			항균 활성 MIC (μg/mL) ¹			용혈 활성 HC ₅₀ (μg/mL)
R	X	n	E. c.	K. p.	B. s.	
CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	4	20	50	6	200
		5	20	25	6	200
	(CH ₂) ₂ NH ₂	4	12	50	6	200
		5	12	50	6	200
	(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	4	12	50	12	35
		5	12	50	12	8
	(CH ₂) ₂ NH ₂	2	>60	500	8	>200
		3	>500	>500	27	>200
		4	>50	63	8	>200
CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ NH ₂	4	100	500	100	
		5	100	500	100	
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ NH ₂	4	500	500	20	
		5	100	500	20	
C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ NH ₂	4	500	500	100	
		5	500	>500	100	
n-C ₄ H ₉	(CH ₂) ₂ NH ₂	4	500	500	500	
		5	100	500	100	
(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	Me	4	>500	500	500	
		5	500	500	500	
(CH ₂) ₂ NHC(=NH)NH ₂	iso-pentyl	4	100	100	6	4
		5	100	100	12	4
(CH ₂) ₂ NH ₂		2	>500	>500	25	
		4	63	63	<5	

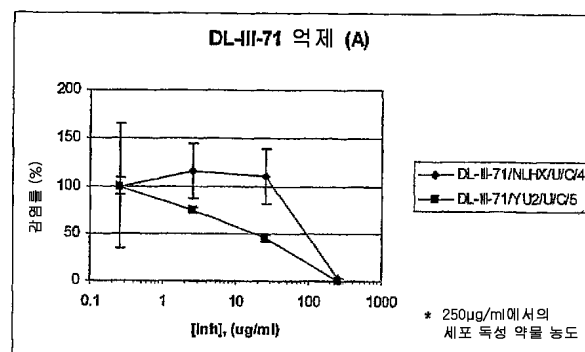
¹ E. c. *Escherichia coli* D31; K. p. *Klebsiella pneumoniae* 10; B. s. *Bacillus subtilis*

[illegible]

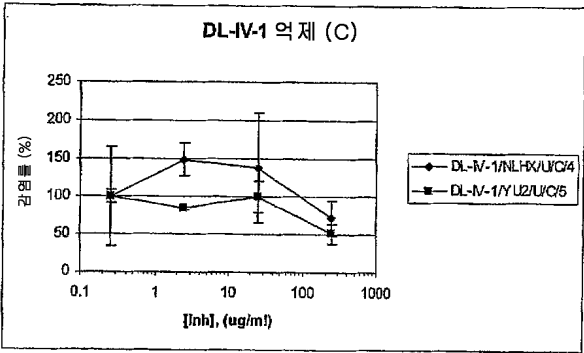
도면11



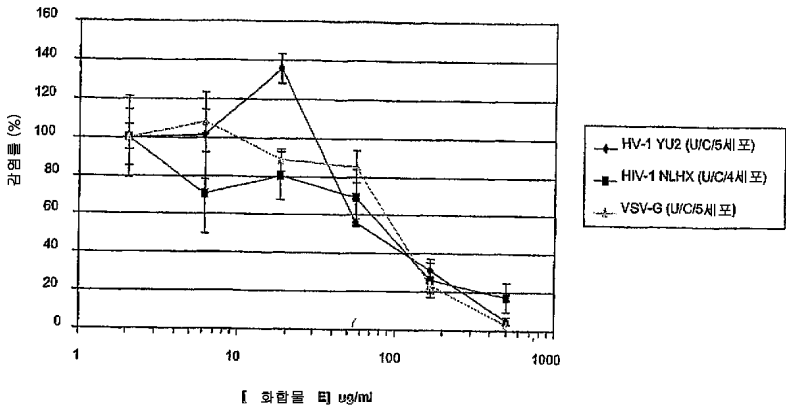
도면12



도면13

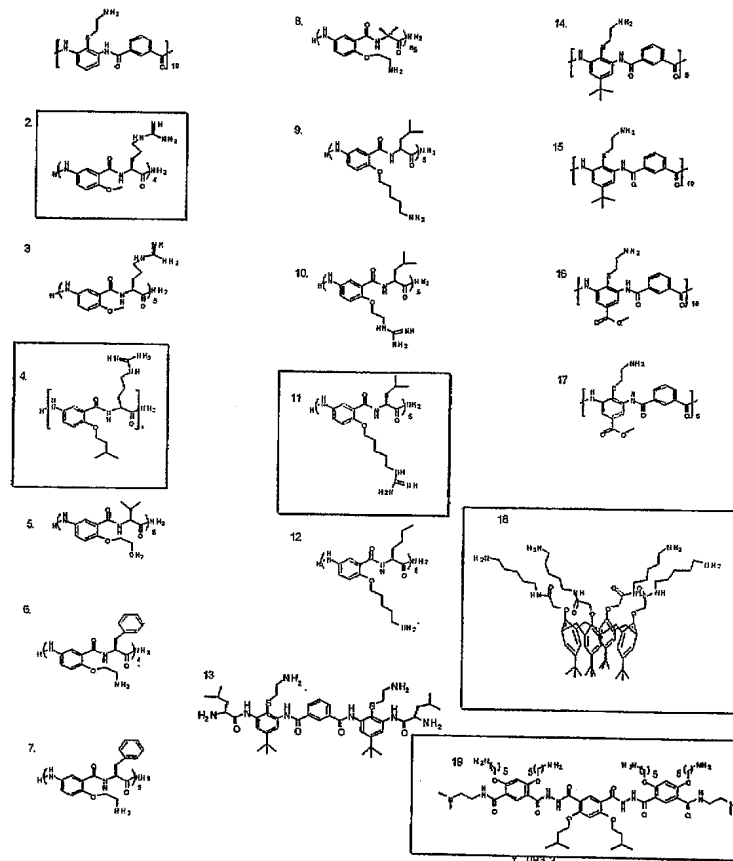


도면14

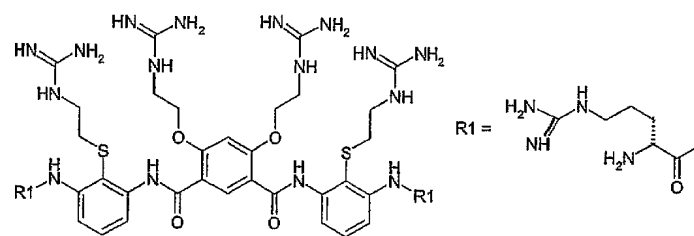


도면15

화합물 구조



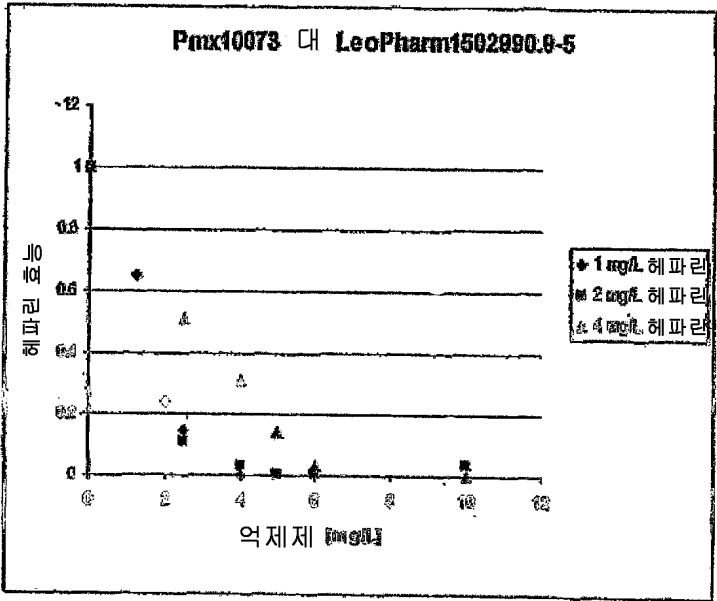
도면16



Pmx10073

도면17

Pmx10073에 의한 전혈의 응고 시간에 대한
LMWH 효과의 길항 작용



도면18

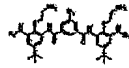
표1. 항균활성 및 선택성

화합물	R ₁	MIC (μg/mL)		MCSO (μg/mL)	선택성 (MCS/MIC)		상대 소수성 LogP _{ow}
		Bact ⁺	S aureus		Bact ⁺	S aureus	
1	H	12.5	25	12	0.96	0.24	5.51
2		6.25	12.5	40	6.4	3.3	3.12
3		6.25	6.25	8	1.4	1.4	3.74
4		6.25	6.25	7	1.1	1.1	3.86
5		25	50	180	32	16	1.45
6		25	100	1200 ^a	49	12	2.99
7		50		370	7.4		0.33
8		6.25	12.5	715	110	57	-1.71
MES-78		12.5		120	9.6		

^aMCSO was obtained from extrapolating the fitted curve to 50 % yield

도면19

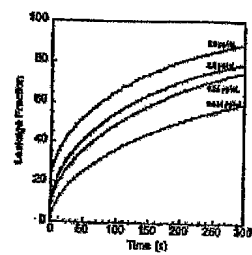
표 2. 항균활성 및 선택성



화합물	R ₁	R ₂	MIC (μg/mL)		선택성 (MIC/MIC ₉₀)		상대 소수성
			Ecdit	Sauces	Ecdit	Sauces	Log P _{ow}
1	H	H	12.5	50	12	0.24	3.51
2	H	-	25	25	110 ^a	4.4	2.61
10	-	-	50	200	400	8.0	1.53
5		H	6.25	6.25	9	1.4	3.74
12		-	12.5	12.5	61	4.9	2.84
8		H	6.25	12.5	715	110	-1.71
12		-	12.5	12.5	>800	>64	-2.62
1-MEL-78			12.5	100	9.6		

^a IC₅₀ was obtained from extrapolating the fitted curve to 50% effect.

도면20



양친매성 올리고머 B는 소낭 누출을 유도한다.